

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Differenzierter Einsatz der
hormonsuppressiven Therapie bei
Risikopatienten**

Hammerer P

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2005; 12 (Sonderheft

3) (Ausgabe für Österreich), 3-5

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

DIFFERENZIIERTER EINSATZ DER HORMONSUPPRESSIVEN THERAPIE BEI RISIKOPATIENTEN

DIFFERENZIIERTER
EINSATZ DER
HORMON-
SUPPRESSIVEN
THERAPIE BEI
RISIKOPATIENTEN

Dank verbesserter Früherkennungsmaßnahmen ist die Primärdiagnose „Metastasiertes Prostatakarzinom“ immer seltener geworden. Das Haupteinsatzgebiet der Hormonsuppression liegt heutzutage in der differenzierten Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Bei einem 53-jährigen Patienten mit z. B. 5 von 6 positiven Stanzeln, einem Gleasonscore 9 und einem PSA-Wert 23 ng/ml sind jedoch verschiedene Therapieoptionen in Erwägung zu ziehen. Sowohl die primäre operative Entfernung, als auch die Strahlentherapie oder eine primäre Hormonsuppression kommen in Betracht. Neben der Lebenserwartung unter jeder einzelnen Therapieoption sind auch die Lebensqualität und die Wünsche der Patienten in die Entscheidung miteinzubeziehen.

HORMON- UND STRAHLENTHERAPIE

Der Benefit der Kombination aus Hormon- und Strahlentherapie wurde in mehreren prospektiv randomisierten Studien nachgewiesen. Die Studie von Bolla verglich an 412 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine alleinige Strahlentherapie mit einer Kombination aus Strahlentherapie und 3-jähriger adjuvanter Hormonsuppression. Nach einem medianen 66-monatigen Follow-up zeigte sich bei den Patienten unter einer kombinierten Therapie ein signifikant längeres Überleben als unter der alleinigen Strahlentherapie. Vor allem Patienten mit mehreren Risikofaktoren wiesen bei der alleinigen Strahlentherapie ein hohes Progressionsrisiko auf und profitierten daher von einer kombinierten Therapie am meisten.

Eigene Daten belegen die Korrelation zwischen präoperativem PSA-Wert und postoperativem, rezidivfreiem Überleben. Bei einem PSA-Wert < 4 ng/ml wiesen 85 % der Patienten

nach 5 Jahren ein progressionsfreies Überleben auf, zwischen 10 ng/ml und 15 ng/ml noch 50 % und bei einem PSA-Wert > 20 ng/ml lediglich 25 %.

KATTAN-NOMOGRAMME UNTERSTÜTZEN DIE THERAPIEPLANUNG

Die Kattan-Nomogramme beinhalten neben dem PSA-Wert noch weitere prädiktive Faktoren wie den Gleasonscore, den Schnitttrandbefund, den Samenblasen- und den Lymphknotenbefall. Hull zeigte, daß das Risiko einer Krankheitsprogression für Patienten mit positiven Lymphknoten um das 8-fache erhöht ist. Die Samenblaseninvasion, der positive Schnitttrand und die extrakapsuläre Ausdehnung des Tumors sind weitere Risikofaktoren für eine Krankheitsprogression. Cheng beleuchtete anhand von 3000 Patienten die Bedeutung der Anzahl der positiven Lymphknoten für einen Progreß. Patienten mit lediglich einem positiven Lymphknoten hatten ein 2,5-fach höheres Risiko und mit zwei oder mehr positiven Lymphknoten ein 10-fach höheres Risiko, an einem Prostatakarzinom zu versterben.

Die Sekundärtherapie nach einer radikalen Prostatektomie verteilt sich laut Daten von Grossfeld 2002 etwa zu gleichen Prozentsätzen auf Strahlentherapie und Hormontherapie. Die postoperative Bestrahlung des Tumorbettes erhöht die lokale Kontrolle und ist vor allem bei Patienten mit hohem Risiko für ein Lokalrezidiv in Erwägung zu ziehen. Den Benefit der postoperativen hormonsuppressiven Therapie zeigten unter anderem folgende Daten aus der Mayo-Clinic: Im Rahmen einer retrospektiven Analyse an 790 Patienten mit positiven Lymphknoten zeigte sich nach 10 Jahren bei Patienten mit diploiden Tumoren unter hormonsuppressiver Therapie ein signifikant

höheres krankheitsspezifisches Überleben als bei Patienten ohne adjuvante Hormonsuppression. Messing untersuchte in einer prospektiven Studie an 98 Patienten mit positiven Lymphknoten den Benefit der sofortigen hormonsuppressiven Therapie im Vergleich zur verzögerten Therapie bei Progreß. Nach einem medianen Follow-up von 10 Jahren zeigten Patienten unter sofortiger Therapie ein signifikant höheres krankheitsspezifisches (87,2 % vs. 56,9 %; $p = 0,001$) und Gesamtüberleben (72,4 % vs. 49 %; $p = 0,025$).

Die Frage nach dem Benefit der operativen Entfernung der Prostata untersuchte Ghavamian an etwa 400 Patienten mit positiven Lymphknoten von 1966 bis 1995, die einerseits radikal prostatektomiert, lymphadenektomiert und hormontherapiert und andererseits lediglich lymphadenektomiert und hormonsupprimiert wurden. Im Rahmen einer Matched-Pair-Analyse an je 79 Patienten zeigte sich unter der kombinierten Therapie ein signifikant höheres krankheitsspezifisches (79 % vs. 39 %, $p < 0,001$) und Gesamtüberleben (66 % vs. 28 %, $p < 0,001$). Bei Patienten, die nach präoperativem PSA-Wert gemachted wurden (ab 1987), war der Unterschied nach 5 Jahren nicht signifikant. Diese Daten heben die Bedeutung der Lymphknotendiagnostik und den Benefit der adjuvanten Hormontherapie auf den weiteren Krankheitsverlauf hervor.

DAS LOKAL-FORTGESCHRITTENE PROSTATAKARZINOM

Die EAU-Guidelines zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms beinhalten die Kombination aus Prostatektomie und Hormontherapie, die Kombination aus Strahlentherapie und Hormontherapie und die alleinige Hormontherapie, wobei der kombinierten Therapie der

Abbildung 1: Prostatakarzinom: spezifische Mortalität (mod. nach D'Amico et al., 2003)

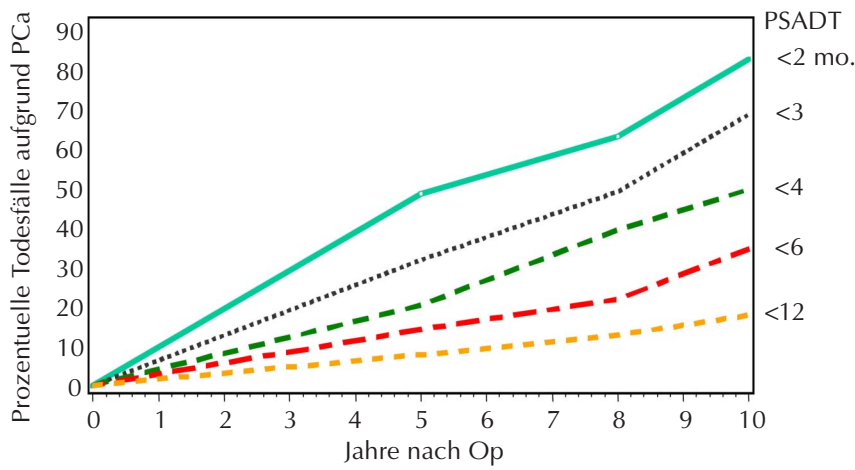


Tabelle 1: Hormontherapie bei Relapse (nach Moul et al. 2004)

Patienten n	Beginn der Hormontherapie
221	PSA > 0,2–2,5 ng/ml
47	PSA > 2,6–5,0 ng/ml
39	PSA > 5,1–10,0 ng/ml
48	PSA > 10,0 ng/ml
997	keine HT

Vorzug zu geben ist. Das lokal-fortgeschrittene Prostatakarzinom beinhaltet laut einem europäischen Konsensuspaper (Boccon-Gibbod) demnach unbehandelte Patienten mit einem über die Kapsel hinausreichenden Prostatakarzinom, ohne Beteiligung von Lymphknoten und ohne Fernmetastasen, und Patienten nach einer radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie mit einem Tumorresiduum in Form eines positiven Schnittrandes, eines postoperativ positiven PSA-Wertes und/ oder eines postoperativ sekundär ansteigenden PSA-Wertes. Ein PSA-Relapse wird bei etwa 30 % aller primär kurativ behandelten Patienten beobachtet. Infolgedessen ist anhand des zeitlichen Auftretens und der PSA-Kinetik zwischen einem Lokalrezidiv und einem systemischen Rezidiv zu unterscheiden. Für ein Lokalrezidiv spricht eine niedrige PSA-DT und ein

spätes PSA-Rezidiv, im Vergleich dazu geben eine hohe PSA-DT und ein früher PSA-Relapse eher einen Hinweis für ein systemisches Rezidiv. Während die primäre Therapie des Lokalrezidivs die Bestrahlung ist, wird ein systemisches Rezidiv hormonsupprimiert.

Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt des Beginns der Hormonsuppression untersuchte Moul an 4967 radikal prostatektomierten Patienten. 1352 dieser Patienten erlitten ein Relapse mit einem Anstieg des PSA-Wertes > 0,2 ng/ml. Der Beginn der Hormontherapie erfolgte abgestuft nach Gruppen (Tabelle 1). Bei Hochrisikopatienten mit einem Gleasonscore > 7 oder einer PSA-DT von bis zu 12 Monaten zeigte sich bei frühzeitigem Therapiebeginn (PSA ≤ 5 ng/ml vs. PSA ≥ 5 ng/ml und PSA ≤ 10 ng/ml und PSA ≥ 10 ng/ml) eine signifikante Verzögerung des Auftretens von Metastasen. Diese Daten unterstützen die frühzeitige hormonsuppressive Therapie bei Hochrisikopatienten mit PSA-Relapse. D'Amico untersuchte im Rahmen einer weiteren Studie an 1352 von 4967 Patienten mit PSA-Relapse nach radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie den Einfluß der PSA-DT auf die krank-

heitsspezifische Mortalität. Aus der Gruppe der Patienten mit einer PSA-DT < 2 Monate waren nach 10 Jahren etwa 80 % verstorben, mit einer PSA-DT > 12 Monate lediglich 10 % (Abb. 1).

KONKLUSION

- Die alleinige lokale Therapie ist für das lokal-fortgeschrittene Prostatakarzinom nicht ausreichend.
- Zur Strahlentherapie ist laut EAU-Guidelines eine Hormontherapie zu kombinieren.
- Eine operative Entfernung ist je nach Tumorausdehnung mit einer Bestrahlung und/ oder einer hormonsuppressiven Therapie zu kombinieren.
- Die PSA-Kinetik bietet neben den postoperativen Tumorparametern eine wichtige Grundlage für das weitere therapeutische Vorgehen.

Literatur:

- Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1243–52.
- Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1285–90.
- Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103–6.
- Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU; Radiation Therapy Oncology Group. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3972–8; Erratum in: *J Clin Oncol* 2004; 22: 386.

Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 1998; 159: 2030–4.

Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167: 528–34.

Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001; 91: 66–73.

Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM, Mehta SS, Carroll PR. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol* 2002; 168: 530–5.

Anscher MS. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer: the earlier the better. *JAMA* 2004; 291: 1380–2.

Anscher MS. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy is more effective and less toxic than salvage radiotherapy for a rising prostate specific antigen. *Int J Cancer* 2001; 96: 91–3.

Schild SE, Wong WW, Grado GL, Halyard MY, Novicki DE, Swanson SK, Larson TR, Ferrigni RG. The result of radical retropubic prostatectomy and adjuvant therapy for pathologic stage C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 535–41.

Schild SE, Pisansky TM. The role of radiotherapy after radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 629–37.

Elias S, Parker RG, Gallardo D, Law J. Adjuvant radiation therapy after radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 120–4.

Seay TM, Blute ML, Zincke H. Long-term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation. *J Urol* 1998; 159: 357–64.

Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781–8.

Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak J, Zincke H. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999; 161: 1223–8.

Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarmah B, Holtl W, Mottet N, Tunn U, Zamboglou N. Management of locally advanced prostate cancer: a European consensus. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 187–94.

Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, Kusuda L, Sexton W, O'Reilly K, Hernandez J, Chung A, Soderdahl D. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 1141–7.

D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer specific survival following radiation therapy during the prostate specific antigen era. *J Urol* 2003; 170: S42–7.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. P. Hammerer
Städtisches Klinikum Braunschweig
Urologische Abteilung
D-38126 Braunschweig,
Salzdahlumer Straße 90
E-mail: p.hammerer@klinikum-
braunschweig.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)