

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Ist das

**Hochrisiko-Prostatakarzinom ein
heilbarer Tumor?**

Schmid H-P

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2009; 16 (Sonderheft

1) (Ausgabe für Österreich), 10-11

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

Ist das Hochrisiko-Prostatakarzinom ein heilbarer Tumor?

H.-P. Schmid

Der berühmte amerikanische Urologe Willett F. Whitmore Jr. hat 1988 zum Prostatakarzinom folgendes gesagt: „Ist eine Heilung möglich, wenn sie nötig ist – und ist sie nötig, wenn sie möglich ist?“ Dieses Conundrum hat 20 Jahre später mehr denn je Gültigkeit. Auf der einen Seite des Spektrums stehen Niedrigrisiko-Prostatakarzinome, bei denen eine kurative Therapie möglich ist, wobei aber zunehmend in Frage gestellt wird, ob eine solche auch sofort durchgeführt werden muss (Stichwort „Active Surveillance“). Auf der anderen Seite des kurativen Fensters stehen die Hochrisiko-Prostatakarzinome (Tab. 1). Immer unter der Voraussetzung, dass der Patient aufgrund seiner Komorbidität und Lebenserwartung für eine kurative Therapie qualifiziert ist, stellt sich hier die Frage, ob diese Tumore überhaupt noch heilbar sind. Als etablierte Verfahren stehen die radikale Prostatektomie (RP) und die externe Hochvolt-Bestrahlung zur Verfügung (Tab. 2).

■ Radikale Prostatektomie

Monotherapie

In der EORTC 30'001-Machbarkeitsstudie wurden 40 Patienten mit dem klinischen Stadium T3a (unilateral), PSA ≤ 20 ng/ml und einem Gleason-Score in

der Biopsie von ≤ 7 radikal retropubisch prostatektomiert [1]. Die arbiträre Definition für komplette Remission umfasste negative Absetzungsränder und ein Serum-PSA von $\leq 0,02$ ng/ml drei Monate postoperativ. Von den 32 Patienten mit negativen Lymphknoten waren nach dieser Definition 19 (59 %) in kompletter Remission nach diesem sehr kurzen Verlauf. Zu schwerwiegenden intraoperativen Komplikationen kam es bei zwei der 40 Patienten. In rund 15 % aller Fälle mit klinischem Stadium T3 resultiert in der definitiven Pathologie ein Stadium pT2, sodass bei sorgfältig selektionierten Patienten die alleinige RP in Erwägung gezogen werden kann.

(Neo-) Adjuvant Hormone

Bei neoadjuvanter Hormontherapie vor RP wurde meist eine signifikante Verbesserung lokaler pathologischer Variablen in Form einer Reduktion der Tumorausdehnung (Down Sizing) der positiven Resektionsränder und des Lymphknotenbefalls dokumentiert. Da die vorliegenden Studien hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens keine signifikante Verbesserung im Vergleich zur alleinigen Prostatektomie zeigen, ist die hormonelle Vorbehandlung bei RP nicht indiziert [2, 3].

Auf Basis der aktuellen Datenlage gelten eine sofortige Hormontherapie unmittelbar nach Ersttherapie und eine frühzeitige progressionsabhängige Hormontherapie nach Auftreten eines biochemischen PSA-Rezidivs ($> 0,2$ ng/ml nach RP) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom als gleichwertige Therapieoptionen. Die Therapiestrategie orientiert sich an der Risikostratifizierung, wobei Risikofaktoren wie Tumorausdehnung, PSA/PSA-Dynamik, Gleason-Score sowie postoperative Resektionsränder von Bedeutung sind. Mit der adjuvanten Hormontherapie nach RP wurde sowohl für LHRH-Analoga als auch für die nicht-steroidalen Antiandrogene Flutamid und Bicalutamid eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gezeigt [4]. Das Gesamtüberleben wurde durch diese adjuvante Hormontherapie jedoch nicht beeinflusst. Bei Patienten mit Lymphknotenbefall (pN+) wurde in einer prospektiven Studie mit geringer Fallzahl auch ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben durch eine kastrationsbasierte Behandlung (Orchiektomie oder LHRH-Analoga) adjuvant zur RP dokumentiert [5].

Adjuvant / (Salvage-) Radiotherapie

Die Frage nach Indikation, Zeitpunkt und Dosierung der Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie ist differenziert zu beantworten. Grundsätzlich gibt es die Unterscheidung eines adjuvanten postoperativen Einsatzes (60–65 Gy), einer Salvage-Radiotherapie des PSA-Persisters (65–70 Gy) und die Salvage-Radiotherapie des PSA-Progresses (ebenfalls 65–70 Gy) [6]. Zu diesem Thema existieren drei prospektive randomisierte Studien: Die EORTC 22'911, die Southwest Oncology Group (SWOG-) Studie 8794 und die deutsche Intergruppen-Studie ARO 96-02/AUO AP 09/95. In diesen drei Studien wurde eine adjuvante Radiotherapie beim lokal fortgeschrittenen operierten Prostatakarzinom mit einer „Wait and see“-Strategie verglichen. Die Patienten hatten alle negative regionäre Lymphknoten

Tabelle 1. Therapeutisches kuratives Fenster des Prostatakarzinoms (PCa)

„Latente“ PCa	Niedrigrisiko	Intermediärrisiko	Hochrisiko	Metastasierte PCa
	T1–T2a	T2b–T2c	T3–T4	
	PSA < 10 ng/ml	10–20	> 20	
	Gleason ≤ 6	7	8–10	
	Active Surveillance?		Kombinationstherapie!	

Cave: Horizontale Skala ist nicht massstabgetreu

Tabelle 2. Kurative Behandlungsmöglichkeiten beim Hochrisiko-Prostatakarzinom

Primärtherapie	Zusätzliche Therapie
Radikale Prostatektomie	Keine (Neo-) Adjuvant Hormone Adjuvante Bestrahlung / (Salvage-Bestrahlung)
Externe Radiotherapie	Keine (Neo-) Adjuvant Hormone

und erhielten in der adjuvanten Gruppe 60–64 Gy. Übereinstimmend zeigten alle drei Studien ein verbessertes biochemisches progressionsfreies Überleben, hingegen konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich metastasenfreiem Überleben und Gesamtüberleben nachgewiesen werden [7].

Nicht geklärt ist bei radikal operierten Patienten mit ungünstigen pathologischen Parametern (pT3 und/oder R1) die Frage, ob eine sofortige (adjuvante) Radiotherapie der verzögerten (Salvage) Radiotherapie überlegen ist [3]. Falls man sich zur Salvage-Radiotherapie entscheidet, sind die Resultate auf jeden Fall besser, je tiefer das postoperative Serum-PSA ist (arbiträr wird ein cut-off von 1 ng/ml angegeben). Auch ist zu berücksichtigen, dass bei der Salvage-Radiotherapie die applizierte Strahlendosis und somit das Risiko für Spät komplikationen höher ist als bei einer adjuvanten Radiotherapie.

■ Externe Radiotherapie

Monotherapie

Die 3D-konformale externe Radiotherapie ist beim Hochrisiko-Prostatakarzinom als Monotherapie nicht angezeigt, auch nicht bei Dosisescalation bis 76 Gy. Applikationstechniken wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) oder die High Dose Rate- (HDR-) Brachytherapie mit Iridium-192 sollen die Konformität der Bestrahlung verbessern, mit dem Resultat einer verminderten Toxizität und gleichzeitiger Möglichkeit einer weiteren Dosisescalation.

Aufgrund älterer Daten scheint die prophylaktische Bestrahlung der Beckenlymphknoten keinen Einfluss auf das Lokalrezidiv und/oder das Überleben zu haben. Zu diesem Thema gibt es aber keine guten aktuellen Daten.

(Neo-) Adjuvant-Hormone

Die Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) randomisierte in der Studie 86-10 471 Patienten mit T2- bis T4-Prostatakarzinom mit oder ohne pelvine Lymphknotenmetastasen in einen Arm mit alleiniger Bestrahlung versus einen Arm mit zweimonatiger neoadjuvanter Hormontherapie, welche während der Bestrahlung weitergeführt wurde [8]. Bei Patienten mit Gleason-Score 2–6 führte diese neoadjuvante und konkomittierende Androgenprivation zu einer si-

gnifikanten Verbesserung der lokalen Kontrolle, der Krankheitsprogression und des Gesamtüberlebens.

Für strahlentherapierte Patienten in der Hochrisikogruppe (cT3 oder PSA über 20 ng/ml oder Gleason-Score in der Biopsie 8–10) ist der klinische Nutzen einer sofortigen adjuvanten Hormontherapie in zahlreichen randomisierten Studien eindeutig belegt. So war die dreijährige Hormontherapie mit einem LHRH-Analogen gegenüber alleiniger Radiotherapie bei einer Beobachtungszeit von fünf Jahren mit einem signifikant verlängerten progressionsfreien Intervall (74 versus 40 %) und einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben (78 versus 62 %) assoziiert [9]. In einer vergleichbaren Grössenordnung lag der signifikante Überlebensvorteil, der mit Bicalutamid 150 mg im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie registriert wurde [10]. Noch nicht geklärt ist allerdings die Frage nach der Dauer der adjuvanten Androgensuppression nach externer Radiotherapie.

■ Experimentelle Therapien

Der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) und die Kryotherapie gelten derzeit noch als experimentell in der Primärtherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms [3]. Eine systematische Medline-Suche ergab im Februar 2005 150 Publikationen zum HIFU und 566 Publikationen zur Kryotherapie [11]. Das Resultat war ernüchternd, indem sich darunter keine kontrollierten Studien, keine Daten zum Überleben und keine validierten biochemischen oder Surrogatendpunkte befanden. Es ist deshalb

nachvollziehbar, dass das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) HIFU und Kryotherapie beim Prostatakarzinom ausserhalb von klinischen Studien nicht empfiehlt [12].

Literatur:

1. Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, Bono A, Kliment J, Montironi R, Debois M, Collette L. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: Results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006; 42: 1062–7.
2. Schmid H-P, Semjonow A, Aus G, Hertle L. Neoadjuvant hormonal therapy in radical prostatectomy and radiation-treated patients. *Urol Int* 2000; 65: 63–7.
3. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53: 68–80.
4. Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M. Adjuvant hormonal treatment – the bicalutamide EPC program. *Front Radiat Ther Oncol* 2008; 41: 39–48.
5. Messing EM, Manola J, Yao J, Kerinan M, Crawford D, Wilding G, di Sant'Agnes PA, Trump D. Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 472–9.
6. Sedlmayer F, Schatzl G. Indikation zur Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie. *J Urol Urogynäkol* 2008; 15 (Sonderheft 3): 6–8.
7. Ganswindt U, Stenzl A, Bamberg M, Belka C. Adjuvant radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer – A new standard? *Eur Urol* 2008; 54: 528–42.
8. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (TROG) 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.
9. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernie J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Coutajar 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.
10. See WA, Tyrrell CJ on behalf of the "Casodex" Early Prostate Cancer Trialists' Group. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132 (Suppl 1): S7–16.
11. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer – a review. *Eur Urol* 2006; 50: 927–34.
12. Graham J, Baker M, Macbeth F, Titshall V; Guideline Development Group. Diagnosis and treatment of prostate cancer: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 336: 610–2.

Prof. Dr. Hans-Peter Schmid

Medizinstudium an der Universität Zürich von 1978 bis 1984. Weiterbildung zum Facharzt für Urologie, speziell operative Urologie an der Universität Basel (Prof. Dr. G. Rutishauser), 1995 Habilitation. 1990–1991 Research Fellow an der Stanford University (Prof. T. A. Stamey, Prof. J. E. Mc Neal), 1995 Attaché CHU Bichat Paris (Prof. Dr. L. Boccon-Gibod), 1998–2001 Oberarzt an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster (Prof. Dr. L. Hertle), 2001 apl. Professor. Seit September 2001 Chefarzt der Klinik für Urologie am Kantonsspital St. Gallen, seit 2007 Mitglied der Geschäftsleitung der Spitalregion St. Gallen-Rorschach-Flawil. Ab 2009 Sekretär der Schweiz. Gesellschaft für Urologie (SGU).

Mitarbeit bei (Auswahl): Board Guidelines Office European Association of Urology (EAU), Prostate Cancer Guidelines Group EAU, European Board of Urology (EBU), Urological Training Programme Committee EBU, European School of Urology (ESU), Board European School of Oncology (ESO-d), Arbeitskreis Onkologie (AKO) der Deutschen Gesellschaft für Urologie.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Hans-Peter Schmid
Klinik für Urologie, Kantonsspital, CH-9007 St. Gallen, E-mail: hans-peter.schmid@kssg.ch



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](#)