

Neoadjuvante Hormontherapie beim Prostatakarzinom nicht indiziert

Adjuvante Hormontherapie des Prostatakarzinoms

Abhängig von Patientenrisiko und einer möglichen Einbeziehung der regionären Lymphknoten unterscheiden sich die Therapiemöglichkeiten des Prostatakarzinoms. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aktueller Studien wird die optimale Anwendung einer adjuvanten Hormontherapie in Bezug auf die Therapiesequenz, den Zeitpunkt sowie die Dauer der Anwendung diskutiert.



Prof. Dr. med.
Hans-Peter Schmid
St. Gallen

+ Selon le risque pour le patient et une éventuelle implication des ganglions lymphatiques régionaux de différentes options de traitement du cancer de la prostate se présentent. Compte tenu des résultats des études récentes, l'utilisation optimale de l'hormonothérapie adjuvante est discutée par rapport à la séquence du traitement, le début du traitement et le mode d'administration.

Das nicht-metastasierte Prostatakarzinom kann aufgrund prätherapeutischer klinischer Parameter in verschiedene Risikogruppen stratifiziert werden (Tab. 1). Diese Parameter umfassen das prostataspezifische Antigen (PSA) im Serum, das histologische Differenzierungsmuster nach Gleason in der Prostatabiopsie und das klinische T-Stadium primär basierend auf dem rektalen Palpationsbefund und allenfalls auf Bildgebung. In der Niedrigrisikogruppe ist eine Monotherapie mittels eines der drei anerkannten kurativen Verfahren (radikale Prostatektomie, externe Radiotherapie, low dose rate (LDR) Brachytherapie) oder auch active surveillance ausreichend. Abhängig von der gewählten Therapie ist dann aber mit zunehmendem Rezidivrisiko eine adjuvante Hormontherapie indiziert.

Neoadjuvante Konzepte

Die neoadjuvante Hormontherapie (NHT) alleine spielt weder bei der radikalen Prostatektomie (RP) noch bei der externen Radiotherapie (EBRT) eine klinisch relevante Rolle, diesbezüglich hat sich in den letzten 15 Jahren nichts geändert (1). Prospektiv randomisierte Studien haben zwar gezeigt, dass mit einer NHT vor Operation die Rate an positiven Schnitträndern und der Lymphknotenbefall gesenkt werden kann, diese Vorteile wirken sich aber nicht auf das krankheitsspezifische oder Gesamtüberleben aus. Bei der NHT vor EBRT konnte eine bessere lokale Kontrolle demonstriert werden, aber auch hier war das Gesamtüberleben nicht verbessert. Mit einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Docetaxel konnte bei Patienten

mit EBRT das progressionsfreie Überleben ebenfalls nicht verlängert werden, sodass neoadjuvante Konzepte bei der kurativen Therapie des Prostatakarzinoms nicht zum Zuge kommen.

Radikale Prostatektomie

Während der RP wird in den meisten Fällen auch ein regionäre Lymphadenektomie (entlang der A./V. iliaca externa und interna und in der Fossa obturatoria) durchgeführt, sodass die komplette anatomisch-pathologische Ausdehnung des Tumors festgelegt werden kann: pT2 (auf die Prostata begrenzt), pT3a (Kapseldurchbruch, Abb. 1), pT3b (Infiltration der Samenblasen). Bei all diesen Stadien sind im Rahmen der Resektion tumorfreie (R0) oder positive (R1) Schnittränder sowie tumorfreie (pN0) oder befallene (pN+) Lymphknoten möglich.

In den Stadien pT2 R1 und pT3 +/- R1 (jeweils ohne Lymphknotenmetastasen) wurden mehrere prospektiv-randomisierte Studien zur adjuvanten Hormontherapie versus Placebo durchgeführt. Sowohl die zusätzliche Verabreichung eines LHRH-Agonisten als auch die des nicht-steroidalen Antiandrogens Bicalutamid 150 mg per os täglich verbesserten zwar das progressionsfreie Überleben, nicht aber das Gesamtüberleben. Somit wird eine adjuvante Hormontherapie in diesen Stadien mit pN0 nicht empfohlen (2). In der Praxis wichtig, nicht aber Thema dieses Artikels, ist bei dieser klinischen Konstellation die adjuvante EBRT.

Bei Patienten mit Lymphknotenbefall (pN+) wurde in einer prospektiven Studie mit geringer Fallzahl und einigen anderen Schwächen ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben durch eine hormonablativ Behandlung (Orchiektomie oder LHRH-Agonisten) adjuvant zur RP dokumentiert (3). Die adjuvante Androgendeprivation ist entsprechend standardmässig bei nodal positiven Patienten indiziert.

Externe Radiotherapie

Beim lokal fortgeschrittenen Karzinom (Tab. 1) wurden mehrere prospektive Studien durchgeführt, welche die alleinige EBRT mit einer Kombinationstherapie von EBRT und Androgendeprivation verglichen. Die EORTC-Studie 22863 zeigte ein besseres Gesamtüberleben für die Patienten, welche ab Beginn der EBRT für insgesamt 3 Jahre zusätzlich ein LHRH-Analagon erhielten. Bei der Studie RTOG 85-31 wurden die Patienten entweder bestrahlt und erhielten adjuvant das LHRH-Analagon ad infinitum oder sie

TAB. 1 EAU Risikogruppen für ein biochemisches Rezidiv (PSA-Anstieg) nach kurativer Behandlung				
Definition	Niedrigrisiko	Intermediärrisiko	Hochrisiko	
PSA Gleason Score Tumorkategorie	<10ng/ml und <7 und cT1-2a	10-20ng/ml oder 7 oder cT2b	>20ng/ml oder >7 oder cT2c	jedes PSA jeder Gleason Score cT3-4 oder cN+
	Lokalisiert			Lokal fortgeschritten
EAU: European Association of Urology, PSA prostataspezifisches Antigen				

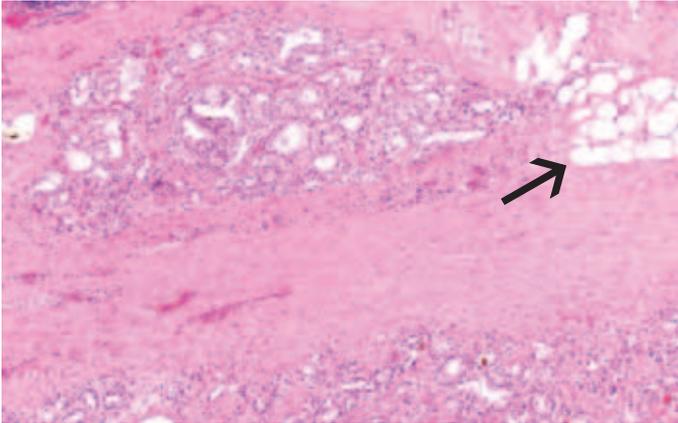


Abb. 1: Ausschnitt eines radikalen Prostatektomiepräparates mit einem Prostatakarzinom Gleason Score 3+4=7 (unten). Tumordrüsen im angrenzenden Fettgewebe (Pfeil) sind beweisend für eine Kapselperforation (pT3a). Dank an Dr. P.-A. Diener, Institut für Pathologie



Abb. 2: Operationssitus mit transrektaler Sonographie und abdominaler Röntgendurchleuchtung; Patient in Steinschnittlage, Template (Raster) am Perineum

wurden bestrahlt, dann beobachtet und erst bei einem Rezidiv hormonablativ behandelt. Auch hier war das Gesamtüberleben besser in der ersten Gruppe, wobei Patienten mit einem schlecht differenzierten Karzinom (Gleason 7-10) am meisten von dem Hormonentzug profitierten. Standardtherapie beim lokal fortgeschrittenen Karzinom ist deshalb die adjuvante Androgendeprivation für 2 bis 3 Jahre. Die Hormontherapie wird dabei spätestens zu Beginn der EBRT eingeleitet, kann aber durchaus bereits einige Wochen früher erfolgen. Wesentlich für den Erfolg ist die konkomitierende Komponente, welche die Wirksamkeit der Radiotherapie potenziert.

Nicht so eindeutig ist die Datenlage in der intermediären und der lokal begrenzten Hochrisikogruppe (Tab. 1). Auch hier gibt es gute prospektive Studien (EORTC 22961, RTOG 9910), die zusammenfassend folgendes gezeigt haben: Für Karzinome mit intermediärem Risiko wird eine Bestrahlung mit 76-78 Gy vorgeschlagen, kombiniert mit einer Hormontherapie von 4 bis 6 Monaten Dauer. In der Hochrisikogruppe wird dieselbe Strahlendosis empfohlen, kombiniert mit einer Hormontherapie für 2 bis 3 Jahre.

Nach wie vor unklar ist jedoch, ob die regionären Lymphknoten ebenfalls bestrahlt werden sollen. Generell wird bei Patienten in der Hochrisikogruppe mit klinisch negativen Lymphknoten (cN0) von einer prophylaktischen Beckenbestrahlung abgesehen. Körperlich fitte Patienten unter 80 Jahren mit radiologischem Verdacht auf Lymphknotenbefall unterhalb der iliakalen Region qualifizieren allenfalls für eine EBRT mit Langzeit-Hormontherapie.

LDR-Brachytherapie

In der Niedrigrisiko- und Intermediärrisikokonstellation zeigt die LDR-Brachytherapie (permanente Seedimplantation) im Langzeitverlauf gleich gute onkologische Resultate wie die RP und die EBRT (wir verweisen auf den Artikel von D. Engeler et al. in der vorliegenden Ausgabe von info@onkologie). Eine neoadjuvante oder adjuvante Hormontherapie steht hier nicht zur Diskussion. Die Applikation der radioaktiven Partikel erfolgt über ein sogenanntes Template (Raster) perkutan über die Dammregion (Abb. 2). In sehr seltenen Fällen kann die Prostata zu breit sein für dieses Template, sodass die Drüse mittels Hormonentzug (3-Monats-LHRH-Depotspritze) im Volumen reduziert werden muss (downsizing). Dies ist aber die einzige Indikation für eine Hormontherapie im Rahmen der Seedimplantation und ist nicht im Sinne einer neoadjuvanten Hormontherapie aufzufassen.

Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid

Dr. med. Livio Mordasini

Dr. med. Dominik Abt

Klinik für Urologie, EBU certified training center

Kantonsspital

Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen

hans-peter.schmid@kssg.ch

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

- Schmid HP et al. Neoadjuvant hormonal therapy in radical prostatectomy and radiation-treated patients. *Urol Int* 2000;65:63-7
- Heidenreich A et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65:124-37
- Messing EM et al. 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

Take-Home Message

- ◆ Eine neoadjuvante (up-front) Hormontherapie ist beim Prostatakarzinom in keinem Fall indiziert
- ◆ Nach radikaler Prostatektomie wird die Androgendeprivation bei pN+, jedoch nicht bei R1-Situation (hier ggf. Nachbestrahlung) empfohlen
- ◆ Im Rahmen einer externen Radiotherapie sollte eine begleitende Hormontherapie bei Patienten mit niedrigem Risiko nicht, mit intermediärem Risiko für 4-6 Monate und mit hohem Risiko für 2-3 Jahre erfolgen
- ◆ Patienten, die für eine LDR-Brachytherapie qualifizieren, benötigen keine begleitende Hormontherapie

Messages à retenir

- ◆ La thérapie néoadjuvante (up-front) hormonale n'est indiquée pour le cancer de la prostate dans aucun cas
- ◆ Après une prostatectomie radicale, la privation d'androgènes est recommandée en cas de NP+, mais pas dans la situation R1 (ici éventuellement une radiothérapie)
- ◆ Dans le cadre d'une radiothérapie externe une hormonothérapie concomitante ne doit pas être effectuée chez les patients avec un faible risque, pour une durée de 4-6 mois chez les patients avec un risque intermédiaire et avec un haut risque pour 2-3 ans
- ◆ Les patients qui se qualifient pour une brachythérapie au LDR, ne nécessitent pas d'hormonothérapie concomitante