

Journal für  
**Urologie und Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Aspekte der Hormontherapie des  
Prostatakarzinoms**

Pummer K

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2003; 10 (1)*

*(Ausgabe für Schweiz), 16-22*

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2003; 10 (1)*

*(Ausgabe für Deutschland), 12-16*

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2003; 10 (1)*

*(Ausgabe für Österreich), 7-12*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://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

# Aspekte der Hormontherapie des Prostatakarzinoms

K. Pummer

*In den 1930er und 1940er Jahren wurde durch die wissenschaftliche Arbeit von Charles Huggins das Grundprinzip der endokrinen Therapie des Prostatakarzinoms begründet, indem er seine Studien an Hunden (Kastration, Gabe exogener Östrogene) auf Menschen mit metastasierendem Prostatakarzinom ausweitete. Dabei zeigte er als erster die Abnahme der sauren Phosphatase, einen substantiellen Rückgang der Anämie, eine Reduktion der Knochenschmerzen, der obstruktiven Symptome sowie des Gewichtsverlustes. Bereits 1895 wurde die Orchiektomie als Behandlung der benignen Prostatahyperplasie vorgeschlagen, da dadurch eine signifikante Rückbildung der Prostata Drüse und der Samenblase beobachtet werden konnte. In jüngster Zeit erfordert die Stadienveränderung unterschiedliche Behandlung in Form einer systemischen Therapie, die meist mit einer definitiven Lokaltherapie assoziiert ist oder nur exklusiv für eine lokalisierte Erkrankungsform angewendet wird. Jedoch resultiert der frühzeitige Einsatz der Hormontherapie in verlängerten Behandlungsperioden. Daher sind nicht nur direkte Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Libidoverlust, Gewichtszunahme, Gynäkomastie und Brustschmerzen zu berücksichtigen, sondern auch die Langzeitmorbidity, insbesondere Muskelatrophie, Anämie, Müdigkeit, Depression sowie Osteoporose mit einem signifikanten Frakturrisiko nach 6 Jahren Therapie. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen wird durch den Androgenentzug ausgelöst. Andererseits wird der stimulierende Androgeneffekt bei der Behandlung des frühen Prostatakarzinoms sowohl durch Androgenentzug als auch durch Androgenblockade inhibiert, was eine Antiandrogen-Monotherapie ermöglicht.*

*In the 1930s and 1940s, the scientific work of Charles Huggins established the rationale for endocrine therapy of prostate cancer when he extended his studies of castration and exogenous estrogens in dogs to men with metastatic prostate cancer. He demonstrated for the very first time a decrease of acid phosphatase, substantial improvement of anaemia, reduction of bone pain, as well as obstructive symptoms or weight loss, although back in 1895 orchiectomy has been already suggested for the treatment of benign prostatic hyperplasia due to the observed significant regression of the prostate gland and seminal vesicles. In recent years stage migration requires different approaches in terms of systemic therapy which is frequently associated with definitive local therapy or exclusively given for localized disease. However, the early onset of hormonal manipulations results in prolonged treatment periods. Therefore, not only immediate side effects such as hot flushes, loss of libido, weight gain, gynaecomastia and breast pain, but also long term morbidity must be considered, particularly muscle atrophy, anaemia, fatigue, depression, as well as osteoporosis with a significant risk of bone fracture after six years of therapy. The majority of these side effects is caused by androgen deprivation. On the other hand, in early-stage prostate cancer the stimulatory effect of androgens is equally well inhibited by both androgen deprivation and androgen blockade, thus offering the possibility of antiandrogen monotherapy. **J Urol Urogynäkol 2003; 10: 7–12***

Das Rationale für eine endokrine Therapie des Prostatakarzinoms basiert auf den Arbeiten von Charles Huggins der späten 30er und frühen 40er Jahre des vergangenen Jahrhunderts, der seine Studien der Kastration und exogenen Östrogengabe an Hunden im Jahr 1941 auch auf Menschen ausgedehnt hatte [1]. Er zeigte, daß die Kastration bei Männern mit metastasiertem Prostatakarzinom zu einer Senkung der sauren Phosphatase im Serum sowie zu dramatischen Verbesserungen tumorbedingter Anämien, Knochenschmerzen, obstruktiver Symptome und von Gewichtsverlust führt, wengleich die Orchiektomie bereits 1895 zur Behandlung einer gutartigen Prostatahyperplasie vorgeschlagen und eine deutliche Regression von Prostata und Samenblasen gezeigt worden war [2, 3].

Da sich in den letzten Jahren eine deutliche Verschiebung von metastasierten zu lokalisierten Tumorstadien ergeben hat, folgte daraus zwangsläufig der Bedarf an neuen therapeutischen Konzepten, die dieser Entwicklung Rechnung tragen. Häufige Indikationen sind heute im Umfeld lokaler Therapiemaßnahmen (neoadjuvant, adjuvant) oder als alleinige Therapie lokalisierter Prostatakarzinome zu sehen. Der somit frühzeitige Einsatz hormoneller Manipulationen bedingt jedoch längere Therapiezeiten, so daß neben den unmittelbaren Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Libidoverlust mit konsekutiver Impotenz, Gewichtszunahme sowie Gynäkomastie und Mastodynie auch Langzeiteffekte beachtet werden müssen. Diese umfassen eine Abnahme der Muskelmasse, Entwicklung einer Anämie, Auftreten von Antriebschwäche bis hin zu Depressionen sowie das Auftreten einer Osteoporose, deren Ausprägung bei Behandlungszeiträumen von mehr als 6 Jahren bereits ein beträchtliches Risiko für osteoporotische Frakturen birgt. Da ein Großteil dieser Nebenwirkungen Ausdruck des Androgenentzugs ist, andererseits aber bei geringer Tumormasse prinzipiell wenig Unterschied be-

steht, ob die Ausschaltung des Androgeneinflusses durch eine Verhinderung der Testosteronproduktion (Androgenentzug) oder durch eine Blockade der Androgenrezeptoren bei aufrecht erhaltener Produktion (Androgenblockade) bewerkstelligt wird, gewinnt die alleinige Androgenblockade durch Antiandrogene zunehmend an Bedeutung.

## Neoadjuvante Hormontherapie vor lokaler Therapie

Wengleich radikale Prostatektomie und Strahlentherapie als kurative Therapieansätze gelten, kommt es nicht bei allen Patienten zu einer Heilung. Der Grund dafür ist fast immer eine (oft nur mikroskopische) extrakapsuläre Krankheitsausdehnung mit oder ohne positive chirurgische Schnittränder, also Einwachsen des Tumors in periprostatiches Gewebe, Samenblasen oder Blasenhalshals, die im Falle einer Radikaloperation durch Aufarbeitung des Operationspräparates auch histopathologisch nachgewiesen wird und bei bestrahlten Patienten analog mit gleich großer Wahrscheinlichkeit und Häufigkeit angenommen werden muß. Die hohe Rezidivneigung bei solch organüberschreitendem Wachstum erklärt den Wunsch, durch neoadjuvante Hormontherapie eine Verbesserung der definitiven lokalen Therapie zu erzielen.

Das Konzept der neoadjuvanten Hormondeprivation zur Verbesserung der Operabilität lokal fortgeschrittener Tumore ist mehr als 50 Jahre alt. Bereits 1944 berichtete Vallett über seine Erfahrungen mit einer chirurgischen Kastration in Verbindung mit einer Östrogentherapie gefolgt von radikaler Prostatektomie, wengleich ungenügende Nachbeobachtungszeiträume keine definitiven Schlußfolgerungen erlaubten [4]. Im Jahre 1969 berichteten Scott und Boyd über 10- und 15-Jahre Überlebensraten von 52 %

Korrespondenzadresse: ao. Univ.-Prof. Dr. Karl Pummer, Universitätsklinik für Urologie, Auenbruggerplatz 7, A-8036 Graz; E-mail: karl.pummer@kfunigraz.ac.at

bzw. 29 %, allerdings gilt es zu beachten, daß die überwiegende Mehrzahl dieser Patienten eine kontinuierliche Hormontherapie erhielt [5]. Wegen des definitiven Charakters des Hormonentzugs (chirurgische Kastration), der damit verbundenen Nebenwirkungen und nicht zuletzt wegen des bereits damals erkannten Mangels an substantieller Verbesserung des therapeutischen Ergebnisses erreichte das Konzept der neoadjuvanten Therapie keine breite Akzeptanz und geriet wieder in Vergessenheit. Gegen Ende der 80er Jahre erwachte durch die Einführung der medikamentösen Kastration mittels GnRH-Analoga, welche die potentielle Möglichkeit eines temporär begrenzten und vor allem reversiblen Androgenentzugs eröffneten, das Interesse an der neoadjuvanten Therapie jedoch neu.

Das Rationale des neoadjuvanten Androgenentzugs begründet sich auf der Hoffnung, daß durch eine zeitlich limitierte hormonelle Vorbehandlung die Rate der organbegrenzten Tumoren erhöht („Downstaging“) und die Rate an positiven Schnitträndern verringert wird, wodurch es insgesamt zu einer Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und in weiterer Folge zu einer Verlängerung der Überlebenszeit kommen soll. Die hinlänglich dokumentierte Wirkung eines Androgenentzugs auf normales, hyperplastisches und neoplastisches Prostatagewebe soll weiters durch den Effekt des „Downsizings“ die Operabilität verbessern, den Blutverlust minimieren, lokal fortgeschrittene Karzinome resektabel machen und eventuell vorhandene okkulte Mikrometastasen behandeln, wodurch eine Ausweitung der Indikationsstellung zur Operation abzuleiten wäre.

Mehrere Autoren haben auf die histopathologischen Veränderungen im Anschluß an eine hormonelle Vorbehandlung hingewiesen. Während Tetu [6] eine deutliche Atrophie des Gewebes mit Basalzellhyperplasie und Vakuolisierung epithelialer Zellen sowie verminderter Anfärbbarkeit der Zellen mit PSA berichtete, konnte Murphy [7] keine ausreichende Nekrose und Degeneration der Zellen beobachten. Im Gegenteil, die beobachtete, überproportional hohe Zahl von Patienten mit hohem Gleason-Grad bei organbegrenzten Tumoren wurde als eine Schrumpfung der Drüse mit Verlust der Lumina und Vermehrung des periglandulären Bindegewebes als Folge der Vorbehandlung interpretiert. Diese Beobachtung wurde von Vaillancourt [8] bestätigt, der allerdings auch auf eine signifikante Reduktion von PIN II und III (high grade PIN) durch eine 3-monatige Vorbehandlung mit Leuprolid und Flutamid hinwies (72 % versus 15 %). In den neueren publizierten Serien [9–13] (Tab. 1) scheint die Zahl der organbegrenzten Tumoren zumindest im klinischen Stadium T1/2 (cT1/2) tatsächlich signifikant höher zu sein als bei alleiniger radikaler Prostatektomie, wohingegen im klinischen Stadium T3 (Tab. 2) lediglich ca. 20 % organbegrenzte Tumoren gefunden wurden [13–19], was exakt dem in dieser Gruppe zu erwartenden *overstaging error* entspricht und somit nicht als positiver Effekt einer neoadjuvanten Therapie gewertet werden darf. Es wäre auch äußerst unwahrscheinlich, wenn ein bereits kapselüberschreitender Tumor sich durch hormonelle Maßnahmen wieder hinter die Kapsel des Organs zurückziehen würde und diese dann wieder intakt wäre.

Durch eine neoadjuvante Behandlung sinkt der PSA-Wert in der Regel um 98 % vom Ausgangswert ab, bei der Mehrzahl der Patienten ist er zum Zeitpunkt der Operation überhaupt nicht mehr meßbar. Dieser Umstand scheint die

**Tabelle 1:** Prozentsatz organbegrenzter Tumoren bei radikaler Prostatektomie verglichen mit neoadjuvanter Therapie und radikaler Prostatektomie

Autor, Jahr		RP		NA + RP
Labrie, 1994		49 %	p < 0,01	78 %
Soloway, 1995		22 %	p < 0,01	53 %
Goldenberg, 1995		20 %	p < 0,00	42 %
Debruyne, 1994	T <sub>2</sub>	34 %	p < 0,00	67 %
	T <sub>3</sub>	11 %	ns	25 %
Van Poppel, 1995	T <sub>2</sub>	68 %	p < 0,01	82 %
	T <sub>3</sub>	56 %	ns	58 %

**Tabelle 2:** Prozentsatz organbegrenzter Tumoren im klinischen Stadium T3

Autor, Jahr	# Pat.	% pT2
Fair, 1993	27	26
Tunn, 1992	36	0
Mottrie, 1993	45	13
Daneshgari, 1993	44	29
Pummer, 1994	34	3
Van de Voorde, 1994	25	4
Van Poppel, 1995	29	48

**Tabelle 3:** % Rezidivfreiheit nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom prätherapeutischen PSA-Wert; RP = radikale Prostatektomie, RT = Strahlentherapie

Prä-T <sub>x</sub> PSA	Partin (RP) n = 672	Zagars (RT) n = 461
< 4	92 %	91 %
4–10	83 %	69 %
10–20	56 %	62 %
> 20	45 %	38 %

Wirksamkeit einer solchen Vorbehandlung zu unterstreichen, wurde doch beobachtet, daß die Rezidivfreiheit üblicherweise gut mit dem PSA-Wert vor definitiver lokaler Therapie korreliert [20, 21], unabhängig davon, ob diese operativ oder strahlentherapeutisch gewählt wird (Tab. 3). Dieser Zusammenhang zwischen prätherapeutischem PSA und weiterem Krankheitsverlauf geht bei neoadjuvanter Behandlung verloren, weil trotz des beobachteten PSA-Abfalls die PSA-Progression bereits nach 24 Monaten bei 16 – 36 % der betroffenen Patienten zu Tage tritt. Eine ca. 3-monatige antihormonelle Therapie führt in der Regel zu einer Volumenreduktion der Prostata von 35 – 50 % [22]. Die Hoffnung, daß durch eine neoadjuvante Therapie die Operabilität aus rein technischer Sicht verbessert würde, hat sich in praktisch allen publizierten Serien nicht bestätigt. Weder die Komplikationsrate noch die Operationsdauer oder der Blutverlust können durch eine Vorbehandlung verringert werden. Ganz im Gegenteil: Die Präparierung des neurovaskulären Bündels, dessen Schonung zum Erhalt der Potenz im klinischen Stadium T1/2 durchaus versucht werden sollte, wird durch die Vorbehandlung unnötigerweise erschwert bzw. unmöglich gemacht.

Der Umstand, daß ein Tumor zurück bleibt, ist prinzipiell mit einer ungünstigeren Prognose verbunden. Patienten mit positivem Schnittrand haben ein höheres Risiko für biochemische, lokale oder systemische Rezidive. So fand Paulson in einer Gruppe von perineal operierten Patienten nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 13,5 Jahren eine Verschlechterung der krankheitsspezifischen



**Tabelle 4:** % positive Schnittränder in Abhängigkeit vom klinischen Stadium bei alleiniger radikaler Prostatektomie (RP) oder in Kombination mit neoadjuvanter Hormontherapie (NA-RP)

Autor, Jahr	Stadium	RP	NA-RP
Labrie, 1994	T <sub>2-3</sub>	34 % p < 0,01	8 %
Soloway, 1995	T <sub>2</sub>	48 % p < 0,01	18 %
Goldenberg, 1995	T <sub>1-2</sub>	65 % p < 0,00	28 %
Debruyne, 1994	T <sub>2</sub>	37 % p < 0,00	14 %
	T <sub>3</sub>	61 % ns	45 %
Van Poppel, 1995	T <sub>2</sub>	46 % p < 0,01	19 %
	T <sub>3</sub>	40 % ns	48 %

**Tabelle 5:** 2-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens (%) in Abhängigkeit von klinischem Stadium und Therapie

Stadium	einfacher Androgenentzug	MAB
T1b	87 %	87 %
T2a	66 %	57 %
T2b	62 %	91 %
T3	43 %	70 %

Mortalität von 10 % bei negativem auf 40 % bei positivem Schnittrand [23]. Diese Bedeutung des Schnittrands wurde auch von Epstein bestätigt [24], der – allerdings bei Ausschluß von Lymphknotenmetastasen und Samenblasenbefall – den Status des chirurgischen Resektionsrandes zusammen mit dem Grading als einzigen unabhängigen prognostischen Faktor für den weiteren Verlauf definieren konnte. In randomisierten Studien (Tab. 4) ist die Rate an positiven Schnitträndern bei neoadjuvanter Therapie im klinischen Stadium T1/2 mit durchschnittlich 22 % (8 % bis 28 %) signifikant niedriger als bei alleiniger Operation (durchschnittlich 47 %; Bereich 34–65%). Andererseits sind Berichte von völliger Krebsfreiheit (pT0) nach neoadjuvanter Therapie lediglich anekdotisch. Wenn also in 95–98 % der publizierten Serien Tumoren innerhalb der Prostata trotz Vorbehandlung gefunden werden, ist es mehr als unwahrscheinlich, daß sämtliche Tumorzellen außerhalb der Drüse zerstört würden. Auch die Hoffnung auf eine erfolgreiche Behandlung okkulter Mikrometastasen erfüllt sich nicht, weil die PSA-Progression bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 12 bis 30 Monaten in den vorbehandelten Gruppen gleich häufig beobachtet wird wie in den nicht-vorbehandelten. Die Prozentsätze der Patienten mit PSA-Relapse sind in den neoadjuvanter Gruppen sogar im Trend höher, was Folge einer Verzögerung der definitiven lokalen Therapie sein könnte [25].

Anders liegen die Dinge vor geplanter Strahlentherapie. Der Wert einer neoadjuvanter Therapie leitet sich dabei von der Überlegung ab, wonach eine verbesserte lokale Kontrolle sowohl die Prognose als auch, durch den Effekt des Downsizings, die Zielgeometrie bei der Bestrahlung verbessert wird. Somit mag es durch die Verkleinerung des Zielvolumens nicht nur zu einer Verbesserung des Langzeitergebnisses kommen, sondern auch zu einer deutlichen Reduktion der Strahlenbelastung im umliegenden gesunden Gewebe, wodurch die Nebenwirkungsrate substantiell gesenkt werden kann [26].

In einer prospektiv randomisierten Studie (RTOG-8610) konnte Pilepich durch zusätzliche Hormonbehandlung sowohl die lokale Kontrolle (29 % versus 54 %) als

auch das krankheitsfreie Überleben (15 % versus 36 %) signifikant verbessern, wenngleich die Entwicklung von Metastasen in beiden Gruppen (41 % versus 34 %) keinen statistischen Unterschied aufwies [27]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Laverdiere in einer dreiarmligen Studie, welche Strahlentherapie versus neoadjuvante Therapie plus Strahlentherapie versus neoadjuvante Therapie plus Strahlentherapie plus adjuvante Therapie verglich und eine signifikante Reduktion der positiven Biopsierate sowie des Prozentsatzes an Patienten mit einem PSA-Wert > 1 ng/ml nach 2 Jahren ergab [28].

Diese positiven Erfahrungen mit einer neoadjuvanter Hormontherapie vor geplanter Strahlentherapie haben dazu geführt, daß viele Zentren heute eine solche Vorbehandlung als Standard empfehlen, wobei die Dauer nach wie vor umstritten ist und zwischen drei und sechs Monaten beträgt.

## Alleinige Hormontherapie lokalisierter Stadien

Wenngleich hormonelle Manipulationen als ausschließliche Therapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom gängige Praxis sind, ist deren Effizienz in der Literatur nur wenig dokumentiert. Labrie berichtete über eine Serie von 26 Patienten mit klinischem T2-Karzinom und 115 Patienten mit klinischem T3-Karzinom, die ausschließlich mittels MAB (Maximale Androgen-Blockade), bestehend aus einem GnRH-Analogen und Flutamid, behandelt wurden [29]. Nach einer durchschnittlichen Therapiedauer von 7 Jahren entwickelte lediglich ein T2-Patient eine Krankheitsprogression in Form eines steigenden PSA. Bei den T3-Karzinomen, die durchschnittlich 5 Jahre lang behandelt wurden, betrug das krankheitsfreie Überleben nach 5 und 10 Jahren 75 % bzw. 54 %. Bei einigen dieser Patienten wurde die Behandlung bereits nach einem Jahr abgebrochen. Die Folge war praktisch immer eine Krankheitsprogression, wohingegen 90 % der T2-Karzinome und 81 % der T3-Karzinome unter fortgesetzter Behandlung während des gesamten Beobachtungszeitraums krankheitsfrei blieben. Dies läßt den Schluß zu, daß nach prolongierter Hormontherapie entweder keine Erholung der Hypophysen-Gonaden-Achse mit neuerlicher Testosteronproduktion erfolgt, oder aber bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom durch prolongierte Hormontherapie sämtliche malignen Zellen eliminiert werden können.

Eine zweite Serie von 151 Patienten mit klinischen T1-bis T3-Prostatakarzinomen wurde von Akaza berichtet [30]. Diese Patienten erhielten entweder eine MAB oder einen einfachen Androgenentzug mittels GnRH-Analogen. Die Krankheitsprogression wurde definiert als ansteigendes PSA und/oder lokale Größenzunahme des Tumors. Die 2-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens sind in Tabelle 5 zusammengefaßt. Interessanterweise zeigt sich bei dieser Studie, daß nicht nur mit zunehmendem Tumorstadium die Kontrolle durch eine Hormontherapie tendenziell schlechter wird, sondern auch, daß der Nutzen einer MAB bei höher werdendem Stadium deutlicher hervortritt.

## Adjuvante Hormontherapie nach radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie

Die Kombination von Strahlentherapie und adjuvanter Hormontherapie wurde mehrmals untersucht, wobei die Dauer der Hormontherapie in Abhängigkeit von den jeweiligen Risikofaktoren der Patienten von Studie zu Studie variiert.

Die RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) fand in ihrer Studie RTOG 85-31 bei 977 randomisierten Patienten mit klinischem T3-Karzinom einen signifikanten Vorteil hinsichtlich lokaler, biochemischer und systemischer Kontrolle für eine lebenslange adjuvante Hormontherapie mit dem GnRH-Analogon Goserelin [31]. Bei Patienten mit hohem Gleason-Grad (schlechte Differenzierung) war auch das Überleben signifikant besser. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (klinisch T3) berichtete Bolla unlängst über eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (85 % versus 48 %) bei 401 Patienten durch die Kombination einer Strahlentherapie mit dreijähriger adjuvanter Hormontherapie gegenüber alleiniger Bestrahlung [32]. Die genauere Analyse dieser Arbeit läßt erkennen, daß der Unterschied in beiden Gruppen durch eine Reduktion der systemischen Rezidive offensichtlich als Folge der Hormonbehandlung zustande kommt.

In einer erst kürzlich erschienenen Metaanalyse der Studien RTOG 75-06, RTOG 77-06, RTOG 83-07, RTOG 85-31 sowie RTOG 86-10 welche insgesamt 2742 Patienten analysierte, zeigte sich, daß die krankheitsspezifischen Überlebensraten nach 5 und 8 Jahren durch zusätzliche Hormontherapie gegenüber alleiniger Bestrahlung durchwegs verbessert werden, in der höchsten Risikogruppe nach 8 Jahren sogar um 27 % [33]. RTOG 92-02 randomisierte 1554 Patienten mit neoadjuvanter Hormontherapie 2 Monate vor und während der Strahlentherapie in weitere Beobachtung oder zusätzliche adjuvante Hormontherapie mit Goserelin für weitere 2 Jahre [34]. Nach einem mittleren Follow-up von 4,8 Jahren zeigte sich für die adjuvante Hormontherapie eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (54 % versus 34 %;  $p = 0,0001$ ), der lokalen Progression (6 % versus 13 %;  $p = 0,0001$ ), der Entwicklung von Fernmetastasen (11 % versus 17 %;  $p = 0,001$ ) bzw. im Auftreten eines biochemischen Rezidivs (21 % versus 46 %;  $p = 0,0001$ ). In dieser Studie konnte durch die adjuvante Behandlung mit Goserelin die karzinomspezifische Mortalität von 54 auf 33 gesenkt werden und bei Patienten mit schlechter Differenzierung (Gleason 8–10) war die 5-Jahres-Überlebensrate mit 80 % (versus 69 % ohne adjuvante Therapie) signifikant besser.

An der Mayo-Klinik wurden in den 80er und 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts eine große Zahl von Patienten radikal prostatektomiert. Unter diesen gab es mehr als 300, die überraschend Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Einige von diesen Patienten erhielten eine sofortige Hormontherapie, andere erhielten eine verzögerte Therapie erst beim Auftreten klinischer Symptome. Das progressionsfreie Überleben bei früher Therapie war deutlich besser (94 % versus 75 %), hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitierten insbesondere Patienten mit diploiden Karzinomen [35].

Die EORTC-Studie 30846 randomisierte 302 Patienten mit histologisch verifizierten Lymphknotenmetastasen in sofortige versus verzögerte Hormonbehandlung. Von dieser Studie gibt es eine Analyse von 98 Patienten, die aus der Gegend um Amsterdam und Rotterdam stammen, weil aufgefallen war, daß unter sofortiger Behandlung das progressionsfreie Überleben um nahezu 100 % besser war [36].

Die ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) berichtete 1999 eine prospektiv randomisierte Studie, in der 98 Patienten mit histologisch verifizierten Lymphknoten-

Metastasen entweder sofort oder verzögert hormonbehandelt wurden [37]. Die Studie, in die ursprünglich 204 Patienten hätten aufgenommen werden sollen, wurde vorzeitig beendet, weil ein dramatischer Vorteil hinsichtlich des krankheitsspezifischen (96 % versus 69 %) und Gesamtüberlebens (87 % versus 65 %) gefunden wurde.

Das „Early Prostate Cancer Programme“ ist mit seinen 3 zur gemeinsamen Analyse konzipierten Versuchsreihen die größte, jemals durchgeführte internationale Prostatakarzinom-Studie. Als Rationale diente die Reduktion der Krankheitsprogression und Verbesserung des Überlebens bei Patientinnen mit Mammakarzinom unter adjuvanter Tamoxifen-Therapie. In diese noch laufende Studie, welche prospektiv randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind geführt wird, wurden 8113 Patienten eingebracht, die entweder 150 mg Casodex ( $n = 4052$ ) oder Placebo ( $n = 4061$ ) zusätzlich zur jeweiligen lokalen Standardtherapie erhielten. Primäre Studienendpunkte waren die Zeit bis zur objektiven Progression und die Überlebenszeit; sekundäre Endpunkte schlossen PSA-Progression und Verträglichkeit mit ein. Wenngleich bei einer ersten Analyse nach einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren natürlich noch keine Aussagen zur Überlebenszeit gemacht werden konnten, zeigte sich bereits eine signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 42 %, wobei dieser Effekt unabhängig von der lokalen Tumorausdehnung, der lokalen Standardtherapie wie auch unabhängig vom Differenzierungsgrad beobachtet werden konnte [38]. Die Verträglichkeit von Casodex war insgesamt sehr gut und die Inzidenz von Hitzewallungen, Libidoverlust, Impotenz und Leberfunktionsstörungen gering bzw. kaum häufiger als unter Placebo. Lediglich Gynäkomastie (66 %) und Brustschmerzen (73 %) traten gehäuft auf, was diesbezügliche prophylaktische Maßnahmen wie etwa die niedrigdosierte Bestrahlung der Brust sinnvoll erscheinen läßt.

Ein weiterer Aspekt erscheint beim Konzept der Antandrogen-Monotherapie bemerkenswert: Üblicherweise verlieren Prostatakarzinome früher oder später ihre hormonelle Ansprechbarkeit, d.h. sie werden im Verlauf einer Androgenentzugs-Therapie hormonrefraktär und sind dann für weitere hormonelle Manipulationen praktisch nicht oder nur bedingt empfindlich. Die bisherigen Erfahrungen mit der Antiandrogen-Monotherapie haben aber gezeigt, daß im Falle einer Progression (angezeigt durch abermaliges Ansteigen des PSA) neuerliche Remissionen durch den späteren klassischen Androgenentzug möglich sind, woraus insgesamt eine Verlängerung der therapeutischen Ansprechbarkeit ableitbar ist.

#### Literatur:

1. Huggins C, Hodges CV. Studies of prostatic cancer: I. Effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 29–7.
2. White JW. The results of double castration in hypertrophy of the prostate. *Ann Surg* 1895; 23: 1–80.
3. Cabot AT. The question of castration for enlarged prostate. *Ann Surg* 1896; 24: 265–309.
4. Vallett BS. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. *Del Med J* 1944; 16: 19–23.
5. Scott WW, Boyd HL. Combined hormone control therapy and radical prostatectomy in the treatment of selected cases of advanced carcinoma of the prostate. A retrospective study based upon 25 years of experience. *J Urol* 1969; 101: 86–92.
6. Tetu B, Srigley JR, Boivin JC et al. Effect of combination endocrine therapy (LHRH agonist and flutamide) on normal prostate and prostatic adenocarcinoma: A histopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 111–20.

7. Murphy WM, Soloway MS, Barrows GH. Pathologic changes associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer* 1991; 68: 821–8.
8. Vaillancourt L, Tetu B, Fradet Y et al. Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma: A randomized study. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 86–93.
9. Labrie F, Cusan L, Gomez JL et al. Down-staging of early stage prostate cancer before radical prostatectomy: the first randomized trial of neoadjuvant combination therapy with flutamide and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Urology* 1994; 44 (S 6): 29–37.
10. Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z et al. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxMo) prostate cancer. *J Urol* 1995; 153: 424–8.
11. Goldenberg SL, Klotz LH, Jewett MAS et al. Randomized, controlled study of neoadjuvant reversible androgen withdrawal therapy with cyproterone acetate in the surgical management of localized prostate cancer. *J Urol* 1995; 153: 254A.
12. Debruyne FMJ, Witjes WPJ, Schulman CC et al. A multicentric trial of combined neoadjuvant androgen blockade with zoladex and flutamide prior to radical prostatectomy in prostate cancer. *Eur Urol* 1994; 26 (S 1): 4.
13. Van Poppel H, de Ridder D, Elgamel AA, Van de Voorde W, Werbrouck P, Ackaert K et al. Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1995; 154: 429–34.
14. Fair WR, Aprikian A, Sogani P, Reuter V, Whitmore WF Jr. The role of neoadjuvant hormonal manipulation in localized prostatic cancer. *Cancer* 1993; 71: 1031–8.
15. Tunn UW, Goldschmidt AJW. Effekte der neoadjuvanten medikamentösen kompletten Androgendepression vor radikaler Prostatektomie. In: Jochem D (Hrsg). Aktuelle Aspekte des Prostatakarzinoms. Thieme, Stuttgart, 1992; 31–8.
16. Mottrie AM, Mappes C, Stockle M et al. Neoadjuvant hormonal treatment in clinical stage C prostate cancer. *J Urol* 1993; 149: 347A.
17. Daneshgari F, Crawford ED, Andros E et al. Neoadjuvant hormonal therapy of patients with clinical stage C prostate cancer. *J Urol* 1993; 149: 348A.
18. Pummer K, Crawford ED, Daneshgari F, Andros E, Pfister S, Miller GJ. Hormonal pretreatment does not affect the final pathologic stage in locally advanced prostate cancer. *Urology* 1994; 44: 38–42.
19. Van de Voorde WM, Elgamel AA, Van Poppel HP et al. Morphologic and immunohistochemical changes in prostate cancer after preoperative hormonal therapy. *Cancer* 1994; 74: 3164–75.
20. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ et al. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy: The John Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 713–25.
21. Zagars GK, von Eschenbach AC, Johnson DE et al. Stage C adenocarcinoma of the prostate: an analysis of 551 patients treated with external beam radiation. *Cancer* 1987; 60: 1489–99.
22. Abbas F, Scardino PT. Why neoadjuvant androgen deprivation prior to radical prostatectomy is unnecessary. *Urol Clin North Am* 1996; 23: 587–604.
23. Paulson DF, Moul JW, Walther PJ. Radical prostatectomy for clinical stage T1–2N0M0 prostatic adenocarcinoma: Long-term results. *J Urol* 1990; 144: 1180–4.
24. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW et al. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of follow-up. *J Urol* 1993; 149: 1478–85.
25. Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z et al. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxMo) prostate cancer. *J Urol* 1995; 153: 424–8.
26. Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman CM et al. Neoadjuvant hormonal therapy improves the therapeutic ratio in patients with bulky prostatic cancer treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 755–61.
27. Pilepich MV, Krall JM, al-Sarraf M et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995; 45: 616–23.
28. Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L et al. Beneficial effect of combination therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 189A.
29. Labrie F, Cusan L, Gomez JL et al. Long-term combined androgen blockade alone for localized prostate cancer. *Mol Urol* 1999; 3: 217–26.
30. Akaza H, Homma Y, Okada K et al. Early results of LH-RH agonist treatment with or without chlormadinone acetate for hormone therapy of naive localized or locally advanced prostate cancer: a prospective and randomized study: the Prostate Cancer Study Group. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 131–6.
31. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of radiation therapy oncology group protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1013–21.
32. Bolla M, Gonzalez D, Warde P et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295–300.
33. Roach M III, Lu J, Pilepich MV et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 617–27.
34. Hanks GE, Lu J, Machtary M et al. RTOG Protocol 92-02: a phase III trial of the use of long term androgen suppression following neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy for locally advanced carcinoma of the prostate. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2000. *J Clin Oncol* 2000; 19: 327a (Abstract 1284).
35. Zincke H, Bergstralh EJ, Larson-Keller JJ et al. Stage D1 prostate cancer treated by radical prostatectomy and adjuvant hormonal treatment: evidence for favorable survival in patients with DANN diploid tumors. *Cancer* 1992; 70 (Suppl): 311–23.
36. Van den Ouden D, Tribukait B, Blom JHM et al. and the EORTC Genitourinary Group. Deoxyribonucleic acid ploidy of core biopsies and metastatic lymph nodes of prostate cancer patients: impact on time to progression. *J Urol* 1993; 150: 400–6.
37. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. 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.
38. Wirth M, Tyrell C, Wallace M, Delaere KP, Sanchez-Chapado M, Ramon J, Hetherington J, Pina F, Heynes CF, Borchers TM, Morris T and Stone A. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001; 58: 146–1.



**ao. Univ.-Prof. Dr. Karl Pummer**

*Geboren 1956; Promotion 1981; Ausbildung zum Facharzt für Urologie von 1986–1989; Oberarzt an der Universitätsklinik für Urologie in Graz; Fellow of the European Board of Urology 1992; Venia docendi 1994; Verleihung des Titel eines „tit. a.o. Univ.-Prof.“ 1999; Vorsitzender des Arbeitskreises für Urologische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Urologie von 1996–1999; seit 1996 Mitglied des AKO (Arbeitskreis Onkologie) der Deutschen Gesellschaft für Urologie; seit 1998 Obmann der Fachgruppe Urologie Steiermark; Forschungsaufenthalte am MD Anderson Cancer Center in Houston (1991) und an der University of Colorado Health Sciences Center in Denver (1993/1994).*

*Reviewer für Journal of Urology, European Journal of Urology und European Journal of Cancer; Mitglied von 10 nationalen und internationalen wissenschaftlichen Gesellschaften; Herausgeber von 4 Büchern; mehr als 160 Buchbeiträge, Publikationen, Abstracts, Artikel; mehr als 300 Vorträge im In- und Ausland.*

# 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](#)