

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Aktuelle Aspekte der
Hormontherapie des
Prostatakarzinoms**

Albrecht W

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2004; 11 (Sonderheft

2) (Ausgabe für Österreich), 5-7

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

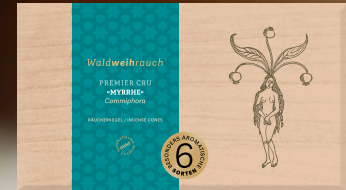
Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«
– Wolf-Dieter Storl

synthetische
OHNE
Zusätze

Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk
aus dem *Schneeberg*«
L A N D



www.waldweihrauch.at

AKTUELLE ASPEKTE DER HORMON-THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS

Kontinuierliche Testosteron-Ablation über längere Zeit führt einerseits zur Entwicklung hormonunabhängiger Prostatakarzinom-Zellen, andererseits zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Hitzewallungen, Libido- und Potenzverlust, sowie zu den Langzeitfolgen Osteoporose, Muskelschwund, Antriebslosigkeit und Depression. Diese Tatsache hat neben Überlegungen zur idealen Patienten-Selektion und dem optimalen Zeitpunkt des Therapiebeginns einer Hormonmanipulation auch zur Entwicklung von Therapieformen geführt, welche die Rückbildung der unterdrückten Testosteron-Produktion zulassen sollen, wie die intermittierende Androgenblockade.

Der Wunsch, die Entstehung des Prostatakarzinoms durch geeignete Lebensführung, Ernährung, Einnahme von Nahrungsergänzungstoffen oder Medikamenten zu verhindern, steht im Blickpunkt der Öffentlichkeit. Deshalb beschäftigt sich der zweite Teil dieser Übersicht mit den kürzlich publizierten Ergebnissen der Prostate Cancer Prevention Study.

INTERMITTIERENDE ANDROGENBLOCKADE

Die Idee der intermittierenden Androgenblockade (IAS) ist nicht neu. Noble hat schon im Jahr 1977, basierend auf der Erkenntnis, daß der Verlust der Androgenabhängigkeit zu einer Verschlechterung der Prognose führt, die Frage gestellt, ob es nicht möglich wäre, das Ansprechen auf Androgene zu verlängern [1]. Experimente an Ratten mit dem Dunning-R3327H-Tumor im Jahr 1987 ergaben keinen Vorteil für die intermittierende Anwendung: Sowohl Trachtenberg als auch Russo zeigten, daß die intermittierende Androgenblockade entweder eine signifikant schlechtere

Prognose als die Kastration aufwies [2] oder daß das Überleben unter intermittierender Therapie dem einer unbehandelten Kontrollgruppe gleichkommt [3].

Beim Shionogi-Maus-Tumor, einem hormonabhängigen Mammakarzinom, beobachtete Bruchovsky eine Verdreifachung der Zeit, bis der Tumor hormonrefraktär wurde (150 vs. 50 Tage) [4]. Buhler zeigte in seinen Experimenten mit dem LuCaP-Tumor, der auch PSA produziert, einen vergleichbaren Effekt von IAS und maximaler Androgenblockade [5]. Die Androgenabhängigkeit dieser experimentellen Tumormodelle ist allerdings nicht vollends mit der eines menschlichen Prostatakarzinoms zu vergleichen.

Es folgten zahlreiche Phase II-Studien mit unterschiedlichen Substanzen: Das Therapieschema bestand zunächst aus einer sechs- bis achtmonatigen kontinuierlichen Androgenblockade. Bei Patienten, bei denen das PSA unter 4 ng/ml sank, wurde die Hormontherapie ausgesetzt und erst bei einem Wiederanstieg des PSA-Wertes auf 10 bis 20 ng/ml erneut gegeben. Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über einige Phase II-Studien mit kombinierter Androgenblockade aus den Jahren 2000 bis 2003.

Die durchschnittliche Dauer des therapiefreien Intervalls beträgt um die 50 %, wird aber von Zyklus zu Zyklus kürzer, bis das PSA nicht mehr fällt und der Patient als „hormonunabhängig“ gilt und die Studie verläßt.

Ein wichtiges Argument für die intermittierende Androgenblockade ist die Verbesserung der Lebensqualität und die Wiedererlangung der Potenz. Ein entscheidender Faktor ist daher die Zeit bis zur Normalisierung des Testosteronwertes. Nejat [15] hat sich mit dieser Frage beschäftigt: Etwa 3 Monate nach Absetzen eines LHRH-Analogons wiesen nur 28 % der Patienten Testosteronspiegel im Normalbereich auf, nach

einem halben Jahr 48 %, nach einem Jahr 74 % und nach 2 Jahren 85 %.

Auch die Therapiedauer ist von Bedeutung: Nach einer bis zu 4-monatigen Therapiedauer konnten nach weiteren 4 Monaten wieder normale Testosteronspiegel erhoben werden, hingegen lag nach einer mehr als 4-monatigen Therapiedauer der Testosteronspiegel erst 9 Monate nach Absetzen der Therapie im Normalbereich. Nach einer 2 Jahre dauernden LHRH-Therapie war eine Normalisierung des Testosteronspiegels nicht mehr zu beobachten. Zusätzlich spielt in diesem Zusammenhang auch das Alter eine Rolle: Je jünger der Patient, desto höher die Wahrscheinlichkeit, einen normalen Testosteronspiegel wiederzuerlangen. Diese Daten [15], wengleich an einer kleinen Patientengruppe erhoben, lassen die Spekulation zu, daß der Effekt der IAS zu einem Teil auf langanhaltender Androgen-Deprivation beruht. Daher ist die regelmäßige Bestimmung des Serum-Testosterons wichtig, die in fast allen publizierten Studien fehlt.

Bei der Beurteilung der Überlebenszeit in einzelnen Studien muß auch beachtet werden, wie viele Patienten im Verlauf als „hormonunabhängig“ ausgeschlossen wurden und ob diese Patienten in die Ergebnisse mit eingeschlossen sind. Naturgemäß fallen jene Patienten, die schlecht oder nicht auf eine IAS ansprechen, früher aus einer Studie, so daß es zu einer positiven Selektion kommt. Um einen objektiven Vergleich mit kontinuierlicher Androgenblockade zu ermöglichen, müssen jeweils alle für die jeweilige Therapieform ausgewählten Patienten analysiert werden (Intention to treat-Methode).

Nur eine Phase III-Studie kann den Stellenwert der intermittierenden Androgenblockade demonstrieren, wie die interkontinentale Studie der EORTC/ECOG/CALBG/NCIC, in die bis jetzt etwa 900 Patienten eingeschlossen sind. 1500 Patienten mit

Tabelle 1: Phase II-Studien mit IAS der Jahre 2000 – 2003

Autor	Patienten	Stadien	Follow-up Mo	Zyklen	% off study	Progress	Tod
Bouchot [6]	43	N+ / M1	44	1,8 (max 2)	56 %		16 %
Egawa [7]	35	M0 / M1	21	2,5 (max 5)	52 %	26 %	9 %
Strum [8]	52	M0 / M1 / PSA-Anstieg	66	1,1 (max 2)	45 %	2 %	
Grossfeld [9]	61	M0 / PSA-Anstieg	30	2,0 (max 5)	45 %	8 %	
Leibowitz [10]	110	lokal fortgeschritten	36	1	n.e.		0 %
Pether [11]	102	M0 / M1	50	2,0 (max 4)	51 %	28 %	18 %
De La Taille [12]	146	M1 / PSA-Anstieg	46	2,8 (max 8)	48 %	16 %	8 %
Prapotnich [13]	233	M0 / N+ / M1	35	1,4 (max 5)	70 %		4 %
Albrecht [14]	107	M 1	21	2,3 (max 7)	42 %	32 %	37 %

Metastasen sollen rekrutiert werden, Ergebnisse sind allerdings nicht vor dem Jahr 2010 zu erwarten. Lediglich ein Kongreßbericht einer Phase III-Studie von Calais an 626 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen zeigt einen Vorteil der IAS in Hinblick auf die sexuelle Aktivität (40 % gegen 25 %). Allerdings wurde ein Trend zu gehäuftem Auftreten einer subjektiven oder objektiven Progression bei den IAS-Patienten (41,1 % vs 28,5 %) bei gleichem Überleben (22,9 % vs 22,1 %) beobachtet [16]. Auch diese Studie ist noch nicht abgeschlossen.

Aufgrund der Heterogenität der Studienprotokolle und dem Fehlen von abgeschlossenen Phase III-Studien ist es zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, eine verbindliche Beurteilung zu geben. Die intermittierende Therapie ist daher noch immer als experimentell zu werten und ihre Anwendung kann nicht generell empfohlen werden.

PRÄVENTION DES PROSTATAKARZINOMS DURCH 5 α -REDUKTASE-HEMMER?

Das Anwendungsgebiet dieser Substanzen liegt derzeit in der Therapie der benignen Prostatahyperplasie. Finasterid reduziert das Dehydroaldosteron, das wirksamste Androgen, um 90 %, was zu einer Reduktion des Prostatavolumens um etwa 30 % führt. Gegen histologisch verifizierte PIN und Karzinome ist es wahrscheinlich wirkungslos [17]. Der PSA-Wert sinkt bei der Prostatahyperplasie unter der Therapie mit Finasterid um mindestens 50 %, bei vorhandenem Karzinom um etwa 25 % [18].

An 3040 Patienten mit Prostatahyperplasie wurde der Einfluß von Finasterid oder Placebo auf die Sexualfunktion untersucht: Bei den im Mittel 64 Jahre alten Patienten bestanden bereits vor Therapiebeginn in 46 % Sexualstörungen (Libido-, Erektions-, Ejakulationsstörungen). Im ersten Jahr traten in der Finasterid-Gruppe weitere 15 %, hingegen in der Placebo-Gruppe nur 7 % Sexualstörungen auf. In der weiteren Nachbeobachtung bis zum vierten Jahr war die Zunahme der Störungen in beiden Gruppen vergleichbar. Insgesamt wurden 29,5 % bzw. 16,7 % Sexualstörungen beobachtet, der Unterschied war in allen Parametern signifikant zum Nachteil von Finasterid. Nach Absetzen der Therapie bildeten sich 12 % der Finasterid-bedingten Störungen zurück, in der Placebo-Gruppe verbesserten sich 19 % [19].

Das Ziel der Gruppe um Thompson war es, herauszufinden, ob die Möglichkeit einer medikamentösen Prophylaxe mit dem 5 α -Reduktasehemmer Finasterid besteht. In der Prostate Cancer Prevention Study [20] an 18.882 Patienten erhielt eine Hälfte der Patienten Finasterid 5 mg und die andere ein Placebo. Eingeschlossen wurden über 55jährige Männer mit einem PSA unter 3 ng/ml. Am Ende der Therapie oder bei Auftreten eines pathologischen Rektalbefundes war eine Prostata-Biopsie vorgesehen, nicht aber vor dem Einschluß in die Studie. Von Autopsie-Studien weiß man, daß die Prävalenz des Prostatakarzinoms bei über 50jährigen 30–40 % beträgt. Im Rahmen von Screeningprogrammen werden allerdings nur 3–8 % Karzinome gefunden. Das Lifetime-Risiko für eine klinisch faßbare Erkrankung beträgt etwa 17 %.

Die Methodik und die Ergebnisse der Prostate Cancer Prevention Study

sollten im Detail kritisch betrachtet werden, was allerdings den Rahmen dieses Überblicks sprengen würde. Zwei Aspekte verdienen eine nähere Betrachtung: Erstens wurden interessanterweise weit mehr Karzinome als bei Screeningmaßnahmen entdeckt, nämlich 18 % in der Finasterid-Gruppe und 24 % in der Placebo-Gruppe. Das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, wurde somit in dieser Studie durch Finasterid signifikant gesenkt. Warum insgesamt mehr Karzinomfälle entdeckt wurden, bleibt offen. Es kann aber angenommen werden, daß überproportional viele Karzinome entdeckt wurden, deren Therapie nie notwendig gewesen wäre. Zweitens zeigt die Histologie der entdeckten Karzinome ein weiteres bemerkenswertes, wenngleich auch verwirrendes Ergebnis. In der Finasterid-Gruppe gab es eine statistisch signifikant höhere Anzahl an Karzinomen mit Gleason-Score 7–10 (ungefähr gleich WHO-Grad 3) als in der Placebo-Gruppe (6,4 % vs. 5,1 %; RR: 1,27). Es fanden sich also in der Finasterid-Gruppe um 27 % mehr undifferenzierte Karzinome, die bekanntermaßen eine deutlich schlechtere Prognose haben als Tumoren mit Gleason-Score 2–6. Möglicherweise wurden durch die Senkung des Testosterons androgeninsensible Zellen bevorzugt, wodurch es zur Erhöhung undifferenzierter Stadien kam. Es könnte aber auch sein, daß die Karzinom-Zellen durch die Therapie so stark verändert wurden, daß die histologische Beurteilung beeinträchtigt war. Die Qualitätskontrolle der Histologie war nicht kontinuierlich, da der Referenz-Pathologe während der Studie verstorben ist.

Weitere Untersuchungen werden benötigt, um diese Ergebnisse beurteilen zu können. Letztendlich wird der klinische Verlauf der betroffenen Patienten, im besonderen deren Über-

lebenszeit, abzuwarten sein, um beurteilen zu können, ob 5 α -Reduktase-Hemmer geeignete Substanzen für die Prävention des Prostatakarzinoms sind. Eine generelle Anwendung von Finasterid in dieser Indikation ist somit derzeit nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse der Prostate Cancer Prevention Study rechtfertigen auch keinen Abbruch der Finasterid-Therapie bei Patienten, die wegen Prostatahypertrophie behandelt werden, sie sollten aber über das beobachtete Phänomen informiert werden.

Literatur:

1. Noble RL. Hormonal control of growth and progression in tumors of Nb rats and a theory of action. *Cancer Res* 1977; 37: 82–94.
2. Trachtenberg J. Experimental treatment of prostatic cancer by intermittent hormonal therapy. *J Urol* 1987; 137: 785–8.
3. Russo P, Liguori G, Heston WD, Huryk R, Yang CR, Fair WR, Whitmore WF, Herr HW. Effects of intermittent diethylstilbestrol diposphate administration on the R3327 rat prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1987; 47: 5967–70.
4. Bruchoovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990; 50: 2275–82.
5. Buhler KR, Santucci RA, Royai RA, Whitney SC, Vassella RL, Lange PH, Ellis WJ. Intermittent androgen suppression in the LuCaP 23.12 prostate cancer xenograph model. *Prostate* 2000; 43: 63–70.
6. Bouchot O, Lenormand L, Karam G, Prunet D, Gaschignard N, Malinovsky JM, Buzelin JM. Intermittent androgen suppression in the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 543–9.
7. Egawa S, Takashima R, Matsumoto K, Mizoguchi H, Kuwao S, Baba S. A pilot study of intermittent androgen ablation in advanced prostate cancer in Japanese men. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 21–6.
8. Strum SB, Scholz MC, McDermed JE. Intermittent androgen deprivation in prostate cancer patients: factors predictive of prolonged time off therapy. *Oncologist* 2000; 5: 45–52.
9. Grossfeld GD, Chaudhary UB, Reese DM, Carroll PR, Small EJ. Intermittent androgen deprivation: update of cycling characteristics in patients without clinically apparent metastatic prostate cancer. *Urology* 2001; 58: 240–5.



Dr. Walter Albrecht

Geboren 1954 in Wien, Facharztausbildung an der Urologie Rudolfstiftung, Facharzt 1990, Oberarzt 1992, Fellow of the European Board of Urology 1992. Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Urologie 1988–1990 als 2. Sekretär und seit 2001 als Kassier. 2000–2002 Vorsitzender des Onkologischen Arbeitskreises (AUO).

Review-Tätigkeit für *Urology*, *Journal für Urologie und Urogynäkologie*, *Bayerisch-Österreichischer Urologen-Kongress*, *Deutsche Gesellschaft für Urologie*. Studienkoordinator (EORTC 30944 und 30954). 107 publizierte Fachartikel, Buchbeiträge und Abstracts, Koautor der europäischen Leitlinien für Tumormarker, 150 Vorträge und Kurse bei internationalen und nationalen Kongressen für Urologie, Onkologie und Labormedizin.

Mitgliedschaft in internationalen Arbeitsgruppen: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* seit 1991, *Prostate Cancer Subcommittee der EORTC* seit 1993, *European Group on Tumormarkers (EGTM)* seit 1996.

Korrespondenzadresse:

Dr. Walter Albrecht
Urologische Abteilung, Rudolfstiftung
A-1030 Wien, Juchgasse 25
E-mail: walter.albrecht@wienkav.at

10. Leibowitz RL, Tucker SJ. Treatment of localized prostate cancer with intermittent triple androgen blockade: preliminary results in 110 consecutive patients. *Oncologist* 2001; 6: 177–82.
11. Pether M, Goldenberg SL, Bhagirath K, Gleave M. Intermittent androgen suppression in prostate cancer: an update of the Vancouver experience. *Can J Urol* 2003; 10: 1809–14.
12. De La Taille A, Zerbib M, Conquy S, Amsellem-Ouazana D, Thiounn N, Flam TA, Debre B. Intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2003; 91: 18–22.
13. Prapotnich D, Fizazi K, Escudier B, Mombet A, Cathala N, Vallancien G. A 10-year clinical experience with intermittent hormonal therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 43: 233–9.
14. Albrecht W, Collette L, Fava C, Kariakine OB, Whelan P, Studer UE, De Reijke TM, Kil PJ, Rea LA. Intermittent Maximal Androgen Blockade in Patients with Metastatic Prostate Cancer – An EORTC Feasibility Study. *Eur Urol* 2003; 44: 505–11.
15. Nejat RJ, Rashid HH, Bagiella E, Katz AE, Benson MC. A prospective analysis of time to normalization of serum testosterone after withdrawal of androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000; 164: 1891–4.

16. Calais F, Bono A, Whelan P, Queimadelos M, Portillo J, Kirkali Z, Robertson C. Phase III study of intermittent MAB versus continuous MAB international cooperative study. *Eur Urol* 2002; (suppl 1): A531.
17. Cote RJ, Skinner EC, Salem CE, Mertes SJ, Stanczyk FZ, Henderson BE, Pike MC, Ross RK. The effect of finasteride on the prostate gland in men with elevated serum prostate-specific antigen levels. *Br J Cancer* 1998; 78: 413–8.
18. Tarle M, Kraus O, Trnski D, Reljic A, Ruzic B, Katusic J, Spajic B, Kusic Z. Early diagnosis of prostate cancer in finasteride treated BPH patients. *Anticancer Res* 2003; 23: 693–6.
19. Wessells H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, Herlihy R, Fitch W, Labasky R, Auerbach S, Parra R, Rajfer J, Culbertson J, Lee M, Bach MA, Waldstreicher J; LESS Study Group. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 579–84.
20. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215–24.

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](#)