

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Aktuelle Aspekte der
Hormontherapie beim
Prostatakarzinom**

Fornara P

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2004; 11 (Sonderheft
6) (Ausgabe für Österreich), 11-14*

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

AKTUELLE ASPEKTE DER HORMON-THERAPIE BEIM PROSTATAKARZINOM

Die Therapie mit LHRHa ist laut EAU-Guidelines 2001 beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, bei symptomatischen Patienten, bei ausgedehnten Tumoren, bei PSA-Werten über 25 ng/ml, bei Patienten mit Lymphknotenbefall und beim metastasierten Patienten indiziert. Dieser grobe Überblick läßt jedoch einige Aspekte offen. Welcher Patient von einer adjuvanten Therapie profitiert, ob eine Hormontherapie sofort oder verzögert erfolgen sollte, was verzögert bedeutet, wie lange hormontherapiert werden sollte und welche Rolle die intermittierende Hormontherapie spielt, sind nur einige Fragen, die sich bei jedem einzelnen Patienten erneut stellen.

DIE ADJUVANTE THERAPIE MIT LHRHA

Die „adjuvante Therapie“ ist ein Ausdruck aus der Hämatologie oder der Hämatookologie. Die Bezeichnung bedeutet Zusatzbehandlung nach einer kurativen Therapie eines malignen Tumors mit dem Ziel, zurückbleibende, klinisch nicht faßbare Mikrometastasen zu eliminieren, um ein Lokalrezidiv bzw. eine Fernmetastasierung zu verhindern.

Risikostratifizierung hilft bei Therapieentscheidung

Epstein [1] zeigte eine klare Risikostratifizierung anhand der Tumorausdehnung und des Gleason-Scores. Radikal prostatektomierte Patienten, die einen lokal begrenzten Tumor aufwiesen, hatten eine 80–90 % Chance, 10 Jahre progressionsfrei zu überleben. Bei Patienten mit einer Kapselpenetration verringerte sich diese auf 60–70 % und bei Samenblasenbefall auf nur mehr 20–30 %. Kein einziger Patient mit einem primären Lymphknotenbefall war nach 10 Jahren progressionsfrei. Ein

Gleason-Score 4 bedeutete eine 90–100 %ige Wahrscheinlichkeit für ein progressionsfreies 10-Jahres-Überleben, bei einem Gleason-Score 8–9 verringerte sich diese auf 30–40 %. Bekannterweise spielt auch der präoperative PSA-Wert eine große Rolle. Kupelian et al. zeigten bereits 1997 [2, 3], daß lediglich 31 % der Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert > 20 ng/ml ein progressionsfreies 5-Jahres-Überleben aufwiesen. Diese Ergebnisse werden in der neueren Literatur von D'Amico [4] und Zagars [5] bestätigt.

Verbessertes progressionsfreies Überleben unter adjuvanter LHRHa-Therapie nach radikaler Prostatektomie

Prayer-Galetti randomisierte radikal prostatektomierte Patienten im Stadium pT3 in eine Gruppe, die sofort adjuvant LHRHa erhielt, und eine zweite Gruppe, der keine adjuvante Hormontherapie verabreicht wurde [6]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren zeigte sich eine 25,2 %ige Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei der Patientengruppe mit adjuvanter LHRHa-Therapie.

Verbessertes Gesamtüberleben unter adjuvanter LHRHa-Therapie und Strahlentherapie

Mittlerweile existieren einige Studien, die die Kombination aus einer Strahlentherapie und einer Hormontherapie untersuchten, wobei Bolla wohl die bekannteste 2002 im Lancet publizierte [7]. In dieser Studie zeigte sich, daß die Kombination aus Strahlentherapie und 3jähriger LHRHa-Therapie die Gesamtmortalität im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie signifikant reduzierte. Nach einem medianen Follow-up von 66 Monaten waren in der Gruppe der Patienten mit alleiniger Strahlentherapie 38 % der Patienten verstorben (78 von 207), während sich unter der Kombination aus LHRHa und Strahlentherapie die Gesamtmortalität auf 24 % verringerte (50 von 208 Patienten).

Auch Pilepich et al. untersuchten den Benefit der adjuvanten Hormontherapie [8]. Eine Patientengruppe erhielt ab der letzten Woche der Strahlentherapie adjuvant LHRHa und eine zweite Gruppe erst bei Anzeichen für einen Progrefß. Bei den Patienten, die eine sofortige adjuvante Hormontherapie erhielten, zeigte sich ein signifikant höheres progressionsfreies (60 % vs. 44 %, $p < 0,001$) und fernmetastasenfreies Überleben (83 % vs. 70 %, $p < 0,0001$). Die Subgruppe der Patienten mit einem Gleason-Score 8–10 hatte ein statistisch signifikant höheres 5-Jahres-Überleben unter sofortiger adjuvanter LHRHa-Therapie (66 % vs. 55 %, $p < 0,03$). Hanks publizierte ähnliche Ergebnisse [9] und zeigte, daß Patienten mit einer adjuvanten LHRHa-Therapie über 2 Jahre nach einer Strahlentherapie ein signifikant höheres progressionsfreies Überleben aufwiesen als Patienten, die eine adjuvante Hormontherapie lediglich über vier Monate erhielten. Auch in dieser Studie hatte die Subgruppe der Patienten mit Gleason 8–10 nach einem medianen Follow-up von 4,8 Jahren ein signifikant höheres Gesamtüberleben (81 % vs. 70 %, $p = 0,044$).

Bei der Frage nach sofortiger adjuvanter Hormontherapie versus verzögerter Therapie (bei Relapse) leistete Lawton einen entscheidenden Beitrag [10]. Er zeigte, daß die Gruppe der strahlentherapierten Patienten mit sofortiger LHRHa-Therapie nach einem medianen Follow-up von 5,6 Jahren ein signifikant höheres progressionsfreies Überleben ($p < 0,0001$) aufwiesen als Patienten mit Hormontherapie bei Progression. In der Untergruppe der Patienten mit einem Gleason-Score 8–10 zeigte sich zusätzlich eine statistisch signifikante Verbesserung des krankheitspezifischen Überlebens ($p = 0,019$) und des Gesamtüberlebens ($p = 0,036$).

LHRHA BEI NODAL-POSITIVEN PATIENTEN NACH RADIKALER PROSTATEKTOMIE

Messing [11, 12] randomisierte nodal-positive Prostatakarzinompatienten nach Prostatektomie in eine Gruppe mit sofortiger Hormontherapie und eine zweite mit verzögerter Hormontherapie bei Progreß. Sowohl nach einem medianen Follow-up von 7,1 Jahren als auch nach einem medianen Follow-up von 10 Jahren zeigte sich ein signifikant höheres krankheitsspezifisches (87 % vs. 57 %, $p = 0,001$) und Gesamtüberleben (72 % vs. 49 %, $p = 0,025$) in der Patientengruppe mit sofortiger LHRHa-Therapie.

In der MRC-Studie [13] wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder fortgeschrittenen Prostatakarzinomen, die eine alleinige Hormontherapie erhielten, der positive Effekt der sofortigen Therapie deutlich. Sie wiesen signifikant weniger Komplikationen wie spinale Kompressionen und ureterale Obstruktionen auf als Patienten, die verzögert behandelt wurden. M0-Patienten unter sofortiger LHRHa-Therapie hatten ein signifikant höheres Gesamt- und krankheitsspezifisches Überleben als M0-Patienten unter verzögerter Therapie.

PSA-RELAPSE NACH RADIKALER PROSTATEKTOMIE

Bei etwa 30 % der Patienten wird nach einer radikalen Prostatektomie ein PSA-Relapse beobachtet. In der Literatur findet man Angaben von 15 % [14] bis 48 % [15]. Einem biochemischen Rezidiv folgt nach etwa 4 Jahren ein klinisches Rezidiv. Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, daß das biochemische Rezidiv keineswegs

ein labortechnischer Trick, sondern die frühe Erfassung einer onkologischen Aktivität ist, die aufgrund diagnostischer Unzulänglichkeiten erst später erfaßt wird.

Umso später der Relapse auftritt, desto eher ist von einem lokalen Geschehen auszugehen, bei welchem durch eine Bestrahlung gute Ergebnisse erzielt werden. Umgekehrt jedoch ist bei einem frühzeitigen Relapse ein systemisches Geschehen sehr wahrscheinlich, das dann einer Hormontherapie bedarf. Boccon-Gibod widmete sich diesem Thema in einer Konsensuskonferenz [16], an der Experten aus weiten Teilen Europas teilnahmen. Der PSA-Relapse wird demnach in das Stadium des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eingeordnet. Therapiemodalitäten sind, je nach wahrscheinlicher Ausprägung des Rezidivs, eine kontinuierliche oder eventuell intermittierende Therapie mit einem LHRHa oder eine Bestrahlung mit 6- bis 36monatiger, adjuvanter LHRHa-Therapie. Die Gabe einer antiandrogenen Monotherapie eignet sich nicht, da die Datenlage dafür zu weich ist. Dazu gibt es eine Stellungnahme der FDA aus dem Jahr 2002, die sich eindeutig gegen den Einsatz der antiandrogenen Monotherapie bei PSA-Relapse ausspricht.

Tyrell [17] zeigte bei Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom (M1) einen signifikanten Überlebensvorteil (779 vs. 737 Tage; $p < 0,02$) zugunsten der chirurgischen / medikamentösen Kastration gegenüber der antiandrogenen Monotherapie. Auch bei M0-Patienten wurde von Iversen [18] im direkten Vergleich ein Trend zu längerem Überleben zugunsten der medikamentösen / chirurgischen Kastration beobachtet. Weiters sei darauf hinzuweisen, daß unter einer antiandrogenen Monotherapie etwa zwei Drittel der Patienten eine Gynäkomastie und/oder Brustschmerzen entwickeln. Das mag letztlich auch den relativ hohen Therapieabbruch bei Patienten, die

monotherapeutisch mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen behandelt wurden, erklären [19]. In Deutschland ist Bicalutamid 150 mg seit 2003 nicht mehr zugelassen.

INTERMITTIERENDE THERAPIE: WAS ZEIGEN DIE MOMENTANEN DATEN?

Unser heutiges Wissen über die intermittierende Therapie basiert im wesentlichen auf experimentellen Studien oder auf Studien von Tunn aus Offenbach. Die Rationale für die Anwendung der intermittierenden Hormontherapie ist die Verzögerung der Entwicklung androgenunabhängiger Zellen und die Optimierung der Therapieverträglichkeit unter der Prämisse der Gleichwertigkeit des onkologischen Outcomes. Tunn veröffentlichte beim amerikanischen Urologenkongreß 2003 [20], daß es zwischen der kontinuierlichen und der intermittierenden LHRHa-Therapie bei PSA-Relapse-Patienten keinen Unterschied bezüglich der progressionsfreien Zeit gab. Er konnte auch demonstrieren, daß bei der Anzahl der Patienten, die eine Progression erlitten, die Daten der intermittierenden und der kontinuierlichen Therapie praktisch ident waren. Anhand des EORTC-Fragebogens wurde bei Patienten unter intermittierender Therapie eine deutlich bessere Lebensqualität dokumentiert.

CONCLUSIO

- LHRHa sind adjuvant vor allem bei Risikopatienten mit einem postoperativen Gleasonscore > 7 , einem PSA-Ausgangswert > 20 und einem über das lokoregionäre

Stadium hinausgehenden Karzinom, anzuwenden.

- Für eine sofortige Therapie spricht das erhöhte Gesamt- und krankheitsspezifische Überleben im Vergleich zur verzögerten Therapie.
- Die Behandlung mit LHRH-Analoga schneidet bei der Therapie der Patienten mit lokal oder systemisch fortgeschrittenem Prostatakarzinom im direkten Vergleich sowohl hinsichtlich der Effektivität als auch der Verträglichkeit besser ab als die nicht-steroidale antiandrogene Monotherapie.
- Beim PSA-Relapse sind je nach Krankheitsverlauf LHRHa in Kombination mit einer Strahlentherapie oder LHRHa alleinig anzuwenden.
- Eine intermittierende Hormontherapie ist bei Patienten mit PSA-Relapse zu erwägen.

Literatur:

1. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 286–92.
2. Kupelian P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Klein E. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996; 48: 249–60.
3. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1043–52.
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, Rhude M, Rocha S, Wein A, Richie JP. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2001; 166: 2185–8.
5. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of



Prof. Dr. med. Paolo Fornara

Geboren 1955 in Rom. Von 1974 bis 1980 Medizinstudium an der Universität Padua, 1981 Approbation und Promotion (summa cum laude). 1981–1984 an der Klinik und Poliklinik für Chirurgie und Transplantationschirurgie der Universität Padua. 1984–1986 Transplantationszentrum Klinikum München-Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität.

1986–1989 Urologische Klinik, München-Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität. 1988 Anerkennung als Arzt für Urologie. 1989–1990 Oberarzt der Urologischen Klinik und Poliklinik, München-Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität. 1990–1995 Oberarzt der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität Lübeck. 1992 Anerkennung als Arzt für Chirurgie. 1995 bis 2000 stellvertretender Klinikdirektor der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität Lübeck. 1997 Habilitation und Ernennung zum Privatdozenten. 1999 Berufung zum C3-Professor für Urologie, Universität Lübeck. 2000 Berufung zum C4-Professor für Urologie und Ernennung zum Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 2001 stellvertretender Ärztlicher Direktor des Klinikums der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 2003 Mitglied des Fakultätsrates der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Med. Fakultät.

Zahlreiche wissenschaftliche Preise und Auszeichnungen, zahlreiche Originalpublikationen, Buchbeiträge, Vorträge etc. Reviewertätigkeit bei nationalen und internationalen Fachzeitschriften, Mitglied und Vorstandsmitglied nationaler und internationaler Fachgesellschaften.

Wissenschaftliche und klinische Schwerpunkte: Uro-Onkologie, Nierentransplantation, Laparoskopie, Prostatakarzinom, Tumormarker, insbes. PSA, Früherkennung.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Paolo Fornara
Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
D-06120 Halle/Saale, Ernst-Grube-Straße 40
E-mail: Paolo.Fornara@medizin.uni-halle.de

938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer* 1997; 79: 1370–80.

6. Prayer-Galetti T, Zattoni F, Capizzi A, Dal Moro F, Pagano F. Disease free survival in patients with pathological "C stage" prostate cancer at radical retropubic prostatectomy submitted to adjuvant hormonal treatment. *Eur Urol* 2000; 38: 504 (Abs 48).

7. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, 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 Bernier irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103–6.

8. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Porter A, Shipley WU, Grignon D. 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.

9. 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 cyto-reduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3972–8.

10. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MV. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 937–46.

11. 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.

12. Messing et al. Poster 1480, AUA 2003.

13. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997; 79: 235–46.

14. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591–7.

15. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1850–7.

16. 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.

17. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Blackledge G. A randomised comparison of 'Casodex'

(bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33: 447–56.

18. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up. *J Urol* 2000; 164: 1579–82.

19. See WA, Wirth MP, McLeod DG, Iversen P, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, Tyrrell C, Wallace DM, Delaere KP, Vaage S, Tammela TL, Lukkarinen O, Persson BE, Carroll K, Kolvenbag GJ; Casodex Early Prostate Cancer Trialist Group. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer program. *J Urol* 2002; 168: 429–35.

20. Tunn et al. AUA Annual Meeting Chicago 2003; abstract No. 103708.

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](#)