

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Aktuelle Aspekte zur
Hormonsuppression beim
Prostatakarzinom**

Madersbacher S

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2006; 13 (Sonderheft

1) (Ausgabe für Österreich), 4-6

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

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



AKTUELLE ASPEKTE ZUR HORMON- SUPPRESSION BEIM PROSTATA- KARZINOM

Die Hormontherapie ist eine seit Jahren etablierte Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Sie wird nach kurativen Therapieansätzen wie radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie oder auch als Monotherapie bei Patienten mit lokal-fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom eingesetzt. Im Rahmen des folgenden Überblicks sollen einige kontroverielle Aspekte der Hormontherapie näher beleuchtet und Antworten auf die folgenden Fragen gefunden werden: Wann oder ab welchem Zeitpunkt ist mit einer Hormontherapie zu beginnen, bzw. welchen Benefit zeigt ein früher Einsatz im Vergleich zum verzögerten? Welche Art der Hormontherapie ist anzuwenden, was sind die Vorteile der Therapie mit LHRH-Analoga im Vergleich zu Antiandrogenen oder der maximalen Androgenblockade? Wie lange soll die Hormontherapie gegeben werden – lebenslang oder für einen begrenzten Zeitraum, kontinuierlich oder intermittierend?

BENEFIT DER FRÜHZEITIGEN IM VERGLEICH ZUR VERZÖGERTEN HORMONTHERAPIE

Der Einsatz der Hormontherapie kann zu verschiedensten Zeitpunkten erfolgen, entweder unmittelbar anschließend an einen kurativen Therapieansatz bei Risikopatienten, beim biochemischen Rezidiv, bei klinisch nachweisbaren Metastasen oder erst beim symptomatischen, metastasierten Patienten. Insofern ist eine Abwägung von Benefit und potentiellen Nebenwirkungen vorzunehmen, um einerseits Tumorkomplikationen zu vermeiden, das Progressionsrisiko der Patienten zu minimieren und die Lebenserwartung zu steigern und andererseits die Lebensqualität weitestgehend aufrechtzuerhalten. Da heutzutage Prostatakarzinome in deutlich früheren Krankheitsstadien diagnostiziert werden und in Folge trotz der Diagnose Prostatakarzinom von einer relativ hohen Lebenserwartung ausgegangen werden kann, müssen entsprechende Therapieentscheidungen für einen längeren Zeitraum getroffen werden. Die Basis hierfür können nur Daten aus randomisierten Studien sein, von denen einige im folgenden näher betrachtet werden.

FRÜHE VS. VERZÖGERTE HORMON- THERAPIE

Die erste große Studie zu dieser Fragestellung (frühe versus verzögerte Therapie) mittels Androgendepletion ist die MRC-Studie, die über 900 virginelle Prostatakarzinompatienten untersuchte. Bei M0-Patienten zeigte sich ein signifikant höheres Gesamt- und progressionsfreies Überleben unter der frühzeitigen Therapie im Vergleich zu den Patienten, die erst bei klinischem Progredienz behandelt wurden. Dieser Benefit war jedoch bei primär metastasierten Patienten nicht zu beobachten. Durch die frühzeitige Therapie wurden in der Gesamtauswertung aller Patienten sowohl Spinalkanalkompressionen als auch Ureterobstruktionen, die Entwicklung extraskelettaler Metastasen und die Notwendigkeit einer TURP signifikant reduziert.

In einem im letzten Jahr publizierten Update der MRC-Studie von Kirk zeigte sich bei der Gesamtauswertung aller Patienten kein signifikanter Unterschied mehr im Gesamtüberleben, jedoch ein signifikanter Unterschied im karzinomspezifischen Überleben zugunsten der frühzeitigen Therapie.

In einer weiteren Studie von Schröder an Patienten mit positiven Lymphknoten ohne zusätzliche kurative Therapie zeigte sich ein tendenzieller Überlebensvorteil für jene, die die Hormontherapie sofort erhielten; dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Studer publizierte kürzlich die Daten der EORTC-30891-Studie mit etwa 1.000 asymptomatischen Prostatakarzinompatienten mit oder ohne Metastasen, die einer kurativen Therapie nicht zugänglich waren. Unter der sofortigen Hormonsuppression wurde ein signifikant höheres Gesamtüberleben als unter der verzögerten Therapie bei symptomatischem Progredienz festgestellt. Hinsichtlich des Prostatakarzinom-spezifischen Überlebens zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Etwa die Hälfte der Patienten des verzögerten Therapiearms benötigten keine Hormonsuppression, da sie nie symptomatisch wurden oder vorher verstarben. Diesen Patienten konnten die Nebenwirkungen der Hormontherapie erspart bleiben.

Die bekanntesten Daten einer randomisierten Studie zur Hormonsuppression nach einer radikalen Prostatektomie publizierte Messing. An 98 Patienten mit positiven Lymphknoten nach radikaler Prostatektomie zeigte sich, nach einem medianen Follow-up von 10 Jahren, ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (72,4 % vs. 49,0 %; $p = 0,025$) und im progressionsfreien Überleben (87,2 % vs. 56,9 %; $p = 0,001$) unter der sofortigen im Vergleich zur verzögerten Therapie.

Die Kombination aus Strahlentherapie und Hormonsuppression ist etablierter Standard und wird auch in den EAU-Leitlinien 2005 mit dem Evidenzgrad A empfohlen. Bolla publizierte 2002 das Ergebnis einer 3-jährigen adjuvanten Hormonsuppression zur externen Strahlentherapie bei Patienten mit lokal-fortgeschrittenem Prostatakarzinom im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie. Nach einem medianen Follow-up von 66 Monaten zeigten Patienten unter der kombinierten Hormon- und Strahlentherapie ein signifikant höheres 5-Jahres-Gesamtüberleben (78 % vs. 62 %; $p = 0,0002$), krankheitsspezifisches (94 % vs. 79 %; $p = 0,0001$) und klinisch krankheitsfreies Überleben (74 % vs. 40 %; $p = 0,0001$) als Patienten unter alleiniger Strahlentherapie.

LHRH-ANALOGA VS. ANTIANDROGENE VS. MAXIMALE ANDROGENBLOCKADE

Die medikamentöse Hormonsuppression mit LHRH-Analoga hat die klassische Orchiektomie weitestgehend ersetzt. Patienten bevorzugen LHRH-Analoga aufgrund der Reversibilität der Androgendepletion, wodurch individuelle Therapie-schemata angeboten werden können. Eine weitere Variante der Hormontherapie sind die Antiandrogene. Im Rahmen von insgesamt drei Studienarmen des EPC-Programms wurden etwa 8.000 Patienten mit oder ohne Vorbehandlung mit Bicalutamid 150 mg oder Placebo behandelt. Nach einem medianen Follow-up von 5,4 Jahren wurde bei den Patienten mit lokal-fortgeschrittenen Tumoren ein signifikanter Unterschied zugunsten der mit Bicalutamid 150 mg therapierten Patienten bezüglich des progressionsfreien Überlebens beobachtet.

tet. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich bei lokal-fortgeschrittenen Tumoren ein Trend für ein verlängertes Überleben unter Bicalutamid, welcher jedoch das Signifikanzniveau nicht erreichte. Weiters zeigte die Analyse des skandinavischen Studienarms, daß das Gesamtüberleben bei Patienten mit lokalisierten Tumoren kürzer war als bei Patienten unter Placebo. Diese Daten flossen auch in die 2005 publizierten EAU-Guidelines ein, die Antiandrogene bei lokalisierten Tumoren nicht mehr empfehlen.

In einer weiteren Studie mit einem anderen Antiandrogen erhielten Patienten mit lokal-fortgeschrittenem Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie 750 mg Flutamid täglich oder keine weitere Therapie. Nach einem medianen Follow-up von 6,1 Jahren zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Gruppen.

Daß der Einsatz der adjuvanten Hormontherapie differenziert erfolgen sollte, ist unter anderem durch folgende Daten zu argumentieren: Noldus publizierte 2003, daß nur etwa 50 % der Patienten mit lokal-fortgeschrittenen Tumoren 8 Jahre nach der radikalen Prostatektomie ein PSA-Rezidiv aufwiesen. Weiters zeigte Pound 1999, daß Patienten durchschnittlich etwa 8 Jahre nach einem PSA-Rezidiv Metastasen entwickelten und nach weiteren 5 Jahren verstarben.

Die postoperative Potenz ist primär vom Alter, der präoperativen Ausgangssituation der Patienten und der Operationstechnik abhängig. Bereits 1998 zeigte Tyrrell im Rahmen einer direkten Vergleichsstudie an nicht vorbehandelten Prostatakarzinompatienten, daß die sexuelle Funktion unter LHRH-Analoga/Kastration und Bicalutamid 150 mg nach 12 Monaten Therapie vergleichbar war. Hinsichtlich der Libido fand sich ein Vorteil für Bicalutamid gegenüber dem LHRH-Analoga. Von 10 untersuchten Lebensqualitätsdomains zeigten aber 8 keinen Unterschied.

Der mögliche Benefit der maximalen Androgenblockade wurde im Rahmen einer Metaanalyse von 27 Studien und 8000 darin inkludierten Patienten im Jahr 2000 im Lancet sehr gründlich untersucht. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 25,4 % in der Gruppe der Patienten

unter maximaler Androgenblockade und 23,6 % in der Gruppe unter einer Androgensuppression ohne Antiandrogen. Dieser klinisch nicht-signifikante Vorteil von 1,8 % rechtfertigt den routinemäßigen Einsatz der MAB nicht.

DIE INTERMITTIERENDE THERAPIE

Die intermittierende Therapie wird gegenwärtig in einer Reihe von sehr uneinheitlichen Studien untersucht. Man erhofft sich durch diese Methode, die Hormonrefraktärität hinauszögern und die Lebensqualität in den OFF-Phasen (keine Hormontherapie) erhöhen zu können. Die Studie von Tunn ist die einzige prospektive, randomisierte Studie über die intermittierende Therapie bei PSA-Relapse-Patienten nach radikaler Prostatektomie. Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 28 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Bereich des progressionsfreien Überlebens. In den OFF-Phasen erhöhte sich die Lebensqualität der Patienten deutlich, zusätzlich wurde ein positiver Einfluß auf den Knochenstoffwechsel beobachtet.

Albrecht untersuchte die intermittierende maximale Androgenblockade an 107 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. 76 % der Patienten erreichten nach 19 Wochen den PSA-Nadir, 84 % dieser Patienten begannen einen zweiten Therapiezyklus, wovon 75 % nach median 13 Wochen ein zweites Mal den PSA-Nadir erreichten. Die mediane Dauer der OFF-Phasen waren 13,3 und 16 Wochen. Patienten in der niedrigen Risikogruppe (weniger als fünf Metastasen) sprachen besser auf die intermittierende Therapie an als jene in der Hochrisikogruppe.

ZUSAMMENFASSUNG

- Die frühzeitige Hormontherapie erhöht das Überleben bei Patienten mit „low-volume-disease“ (M0-Patienten) und in Kombination mit der Strahlentherapie.
- Die frühzeitige Hormontherapie reduziert tumorbedingte Komplikationen bei Patienten mit lokal-fortge-

schrittenem und metastasiertem Prostatakarzinom.

- Bei M1-Patienten scheint die frühzeitige Hormontherapie keinen Überlebensvorteil zu bringen.
- In einem verzögerten Therapieansatz benötigen 40–50 % der Patienten nie eine Hormontherapie.
- LHRH-Analoga sind Standard in der medikamentösen Therapie des Prostatakarzinoms.
- Die Rolle der antiandrogenen Monotherapie ist nach wie vor umstritten.
- Bei lokal begrenzten Tumoren werden Antiandrogene nicht empfohlen.
- Die maximale Androgenblockade ist als Primäransatz nicht empfohlen.
- Die kontinuierliche Hormonsuppression ist weiterhin Standard, die intermittierende Therapie ist nach wie vor als experimentell zu werten.

Literatur:

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

Kirk D. Timing and choice of androgen ablation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 217–22.

Schroder FH, Kurth KH, Fossa SD, Hoekstra W, Karthaus PP, Debois M, Collette L; Members of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846—a phase III study. *J Urol* 2004; 172: 923–7.

Studer UE, Hauri D, Hanselmann S, Chollet D, Leisinger HJ, Gasser T, Senn E, Trinkler FB, Tscholl RM, Thalmann GN, Dietrich D. Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4109–18. Erratum in: *J Clin Oncol* 2005; 23: 936.

Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, De Reijke T, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram S K, Debois M, Collette L, EORTC Genitourinary Group. Patients with asymptomatic prostate cancer T.0-4, N.0-2, M.0 not suitable for local definitive treatment: do they need immediate androgen deprivation? *Eur Urol* 2005; 46 (suppl 4): 78.

Univ.-Doz. Dr. Stephan Madersbacher, FEBU

Geboren 1965 in Innsbruck, Facharzt Ausbildung im AKH Wien, Facharzt 1997, Habilitation 1999, Fellow of the European Board of Urology 1999, Oberarzt an der Urolog. Univ.-Klinik Bern 1/2001–8/2002, seit Oktober 2002 im Donauespital tätig, supplierender Leiter 3/2003–3/2004.

Reviewtätigkeit für alle wesentlichen urologischen Journale sowie den Bayerisch-Österreichischen, Deutschen und Europäischen Urologenkongress. Über 200 wissenschaftliche Publikationen, über 200 Präsentationen auf wissenschaftlichen Kongressen und 108 eingeladene Vorträge. Koautor der Österreichischen, Deutschen und Europäischen BPH-Leitlinien, 11 wissenschaftliche Preise.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Benigne Prostatahyperplasie, Epidemiologie urologischer Erkrankungen, genetische Risikofaktoren für BPH und Prostatakarzinom, Onkologie, alternder Mann.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Stephan Madersbacher, FEBU
Abteilung für Urologie und Andrologie, Donauespital
A-1220 Wien, Langobardenstraße 122
E-mail: stephan.madersbacher@wienkav.at



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.

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.

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.

Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2000; 355: 1491–8.

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.

Tunn U, Kurek T, Kienle E, Maubach L. Intermittent is as effective as continuous androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy. 04-AB-5590-AUA

Lamb DS, Denham JW, Mameghan H, Joseph D, Turner S, Matthews J, Franklin I, Atkinson C, North J, Poulsen M, Kovacev O, Robertson R, Francis L, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, Duchesne G. Acceptability of short term neo-adjuvant androgen deprivation in patients with locally advanced prostate cancer. Radiother Oncol 2003; 68: 255–67.

Katz A. What happened? Sexual consequences of prostate cancer and its treatment. Can Fam Physician 2005; 51: 977–82.

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.

Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer: Results at 10 years of Est 3886. J Urol 2003; 169: Abstr. 1480.

Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. J Urol 1998; 159: 2030–4.

See WA, McLeod D, Iversen P, Wirth M. The bicalutamide Early Prostate Cancer Program. Demography. Urol Oncol 2001; 6: 43–7.

Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. J Urol 2004; 172: 1865–70.

Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ, Heckl W, Jellinghaus W, Riedmiller H, Noack B, Hinke A, Froehner M. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer. Eur Urol 2004; 45: 267–70; discussion 270.

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](#)