

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Frühzeitige versus verzögerte

Hormontherapie

Kratzik C

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2006; 13 (Sonderheft

4) (Ausgabe für Österreich), 18-20

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



FRÜHZEITIGE VERSUS VERZÖGERTE HORMONTHERAPIE

ZUSAMMENFASSUNG

Der Einsatz der HT ist abhängig vom Patientenalter, der Komorbidität und der Karzinomcharakteristik und muß daher in Absprache mit dem Patienten nach genauer Aufklärung über Vorteile der HT und ihrer Nebenwirkungen erfolgen.

EINLEITUNG

Die Testosteron-Ablation ist ein unumstrittener Therapiebestandteil in der modernen Behandlung des Prostatakarzinoms. Umstritten ist freilich bis heute der Zeitpunkt des Einsetzens derselben. Die Diskussion um frühzeitige oder verzögerte hormonelle Therapie (HT) des Prostatakarzinoms betrifft symptomlose Patienten im metastasierten Stadium, Patienten in einem lokalen Stadium, welche für eine kurative Therapie nicht in Frage kommen und solche in einem lokal fortgeschrittenen Stadium. Darüber hinaus ist diese Frage auch bei Patienten nach primär kurativer Behandlung als adjuvante Therapie von Bedeutung.

Proponenten der frühen Hormontherapie verweisen auf die hohe primäre Ansprechrate, die Verzögerung von Progression und Symptomen, den Vorteil des geringeren zu behandelnden Tumorzellvolumens und den Überlebensvorteil [1]. Die Gegner führen an, daß nicht jeder Patient eine hormonelle Therapie benötigt, eine Palliation nur sinnvoll ist, wenn Symptome auftreten, und die Tatsache, daß die Lebensqualität der Patienten ohne Testosteronablation besser sei [2].

Testosterondeprivation hat zwar eine relativ geringe Toxizität und ist ein-

fach durchzuführen, je nach verwendeter Therapieform können aber Hitzewallungen, Libidoverlust und Impotenz, Gynäkomastie bzw. Mastodynie, Gewichtszunahme, Abnahme der Muskelmasse, kardiovaskuläre Komplikationen, gastrointestinale Probleme und Lebertoxizität als Nebenwirkungen genannt werden.

Der Terminus „verzögerte Hormontherapie“ oder „watchful waiting“ bezeichnet eine Strategie, um den Therapiebeginn solange hinauszuzögern, bis diese notwendig wird. Daß Alter und Tumorgrading einen markanten Einfluß auf das Mortalitätsrisiko haben, ist seit ca. 10 Jahren bestens bekannt [3]. Albertsen hat den Gleason-Score mit dem Alter hinsichtlich der Prostatakarzinom-mortalität korreliert. So beträgt z. B. in der Altersgruppe der 70- bis 74-jährigen bei einem Gleason-Grad von 8–10 das Risiko, am Prostatakarzinom zu versterben, 60 % [4]. In die EAU-Guidelines on Prostate Cancer wurde eine Arbeit von Chodak aufgenommen [5], die klar zeigt, daß das Tumorgrading von Bedeutung ist. Wenn auch die 10-Jahres-Überlebensrate für Grad 1- und 2-Tumoren gleich gut ist, so haben letztere eine signifikant höhere Progressionsrate – 42 % der Patienten entwickeln Metastasen (Tabelle 1).

FRÜHE VERSUS VERZÖGERTE HORMONTHERAPIE OHNE LOKALE THERAPIE

Die Ergebnisse der MRC-Studie wurden erstmals 1997 publiziert und zeigten einen Überlebensvorteil der sofortigen Therapie. In dieser Studie wurden insgesamt ca. 1000 Patienten aller Stadien eingebracht. Bei genauerer Analyse zeigte sich, daß dieser Vorteil auf den M0-Patienten basiert. Die Krankheitsprogression

und damit das Auftreten von Komplikationen konnte durch die sofortige Therapie ebenfalls hinausgeschoben werden, wobei nur bei pathologischen Frakturen der Unterschied nicht signifikant war. Signifikante Unterschiede gab es aber bei Spinalkanal-Kompressionen, Ureterobstruktionen, extraskelletalen Metastasen und der Notwendigkeit einer TUR-P.

In einer neuen Auswertung der MRC-Daten konnte gezeigt werden, daß durch die sofortige Therapie signifikant weniger Patienten über metastasenbedingte Schmerzen klagten. Das krankheitsspezifische Überleben blieb in der Patientengruppe mit sofortiger Hormontherapie hochsignifikant besser, allerdings war das Gesamtüberleben nicht verbessert. Die Konklusion, die aus dieser Diskrepanz gezogen wurde, ist, daß mit zunehmendem Alter die Komorbiditäten steigen und somit beim jüngeren Patienten die sofortige Hormontherapie auf jeden Fall gerechtfertigt ist [6].

Die EORTC-30846-Studie untersuchte mehr als 200 Patienten mit einer histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasierung, aber ohne Fernmetastasen mit einem medianen Follow-up von 9,6 Jahren und konnte zeigen, daß bei 23 % ein nicht signifikanter Überlebensvorteil durch die sofortige Hormontherapie gegeben war. Allerdings zeigte sich dabei ein weites Konfidenzintervall (0,88 bis

Tabelle 1: Ergebnisse der verzögerten Therapie beim lokalisierten Prostatakarzinom in Abhängigkeit vom Tumorgrad

	Patienten in Prozent (95 % KI)	
	5 Jahre	10 Jahre
<i>Krankheitsspezifisches Überleben</i>		
Grad 1	98 (96–99)	87 (81–91)
Grad 2	97 (93–98)	87 (80–92)
Grad 3	61 (51–79)	43 (19–50)
<i>Metastasenfreies Überleben</i>		
Grad 1	93 (90–95)	81 (75–86)
Grad 2	84 (79–89)	58 (49–66)
Grad 3	51 (34–64)	26 (31–41)

1,71). Dies bedeutet, daß die Studie zwar einen Trend aufzeigen konnte, aber von der Patientenzahl zu gering war, um einen wirklichen Benefit nachweisen zu können [7].

Eine Schweizer Studie (SAKK08/88) zeigte an nahezu 200 Patienten, daß zwischen sofortiger und verzögerter Orchiektomie kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens bestand. Es zeigte sich aber, daß im verzögerten Arm 42 % keine Orchiektomie benötigten, 36 Patienten dieses Armes verstarben – davon nur einer am Prostatakarzinom [2].

Die EORTC-Studie 30891 randomisierte 985 asymptomatische Patienten mit einem Prostatakarzinom mit oder ohne Fernmetastasen, die für eine kurative Therapie ungeeignet waren. Das 10-Jahres-Überleben war im verzögerten Arm schlechter als im sofortigen Therapiearm (25 % vs. 36,1 %). Die kumulative Prostatakarzinom-mortalität nach 10 Jahren war im verzögerten Arm nicht wesentlich erhöht. In der kardial verursachten Mortalität fand sich kein Unterschied zwischen beiden Armen. 49,5 % der Patienten im verzögerten Arm blieben unbehandelt, davon verstarben 126, ohne eine hormonelle Therapie zu benötigen. Die Autoren schließen daraus, daß eine verzögerte Hormonablation eine erhebliche Anzahl von Patienten vor den Nebenwirkungen der Therapie bewahrt [8].

FRÜHE VERSUS VERZÖGERTE HORMONTHERAPIE MIT LOKALER THERAPIE

Schon vor nahezu einer Dekade wurde aufgezeigt, daß die Radiotherapie kombiniert mit Orchiektomie bessere Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens brachte als die Radiotherapie alleine [9].

Es ist bekannt, daß Patienten mit positiven Lymphknoten ein etwa 10-fach erhöhtes Risiko aufweisen, an einem Prostatakarzinom zu versterben [10]. Die bekannte Studie der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) zeigte bei radikal prostatektomierten lymphknoten-positiven Patienten ein deutlich besseres Gesamtüberleben bei sofortiger Hormontherapie [11]. Die Kritikpunkte dieser Studie – geringe Patientenanzahl, Ausmaß der Lymphadenektomie, Anzahl der entfernten Lymphknoten etc. – sind bekannt.

Ein PSA-Relapse nach radikaler Prostatektomie kann Vorbote einer Metastasierung sein [12]. Die frühe HT verzögert die Entwicklung von Metastasen bei Patienten mit einem Gleason-Score < 7 oder einer PSA-Verdopplungszeit von 12 Monaten oder weniger [13]. Die Radio Therapy Oncology Group (RTOG 85-31) konnte an nahezu 1000 Patienten zeigen, daß nach 10 Jahren die sofortige adjuvante HT signifikant besser war als die verzögerte HT sowohl hinsichtlich der „local failure rate“ (23 vs. 38 %), dem Auftreten von Fernmetastasen (24 vs. 39 %) als auch hinsichtlich des karzinomspezifischen Überlebens (16 vs. 22 %). Der Vorteil war jedoch nicht gegeben bei einem Gleason-Score 2–6 [14]. Eine Auswertung derselben Studie von Patienten mit histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen zeigte in der Multivarianzanalyse ebenso einen klaren Vorteil der sofortigen HT hinsichtlich Gesamtüberleben, PSA-Relapse und Auftreten von Fernmetastasen [15].

ZUKUNFTSASPEKTE

In letzter Zeit sind erhebliche Anstrengungen gemacht worden, um die maligne Potenz des Prostatakarzinoms genauer einschätzen zu

können. Der Einfluß des Gradings auf das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu versterben, wurde bereits in der Einleitung dargelegt. Der PSA-Anstieg vor Diagnose des Prostatakarzinoms – die PSA-velocity – könnte einen Einfluß auf das Überleben haben. Beträgt dieser > 2 ng/ml im Jahr vor der Diagnose, ist die Prognose schlechter. Diese Konstellation findet sich bei 15 % aller Patienten mit einem Gleason-Score von 7, bei 28 % bei einem solchen von 8–10, aber nur bei 7 % der Patienten mit einem Gleason-Score von 6 oder weniger [16].

50 % der neu diagnostizierten Prostatakarzinompatienten haben einen Gleason-Score von 6 oder weniger, ein PSA von < 10 ng/ml und ein klinisches Stadium von T1c bis T2a. An 300 Patienten mit einem medianen Follow-up von 64 Monaten wurde eine Surveillance-Strategie durchgeführt. Bedingung war eine PSA-Verdopplungszeit von > 3 Jahren, sowie eine Prostatabiopsie nach 1, 4, 7 und 10 Jahren. Patienten unter 70 Jahren wurden aufgenommen, wenn das PSA < 10 ng/ml betrug und der Gleason-Score 6 oder weniger war. Über 70jährige wurden bei einem PSA < 15 ng/ml und einem Gleason-Score von < 7 (3 + 4) aufgenommen. 34 % der Patienten wurden ausgeschieden (15 % wegen eines biochemischen Progreß, 3 % wegen klinischem Progreß, 4 % wegen eines histologischen Progreß und 12 % auf Patientenwunsch). 66 % der Patienten sind ohne Therapie, das prostata-spezifische Überleben beträgt 99,3 % [17].

Eine Verbesserung des karzinom-spezifischen Überlebens ist nicht notwendigerweise mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens einhergehend. Diese Diskrepanz findet sich häufig und ist dadurch zu erklären, daß Studien, welche groß genug sind, um ersteres nachzuweisen, meist nicht groß genug sind, um auch zweiteres zu belegen [18]. Das Prostatakarzinom findet sich vor

Univ.-Prof. DDr. Christian Kratzik

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Bildgebung in der Urologie, Onkologie, Aging Male

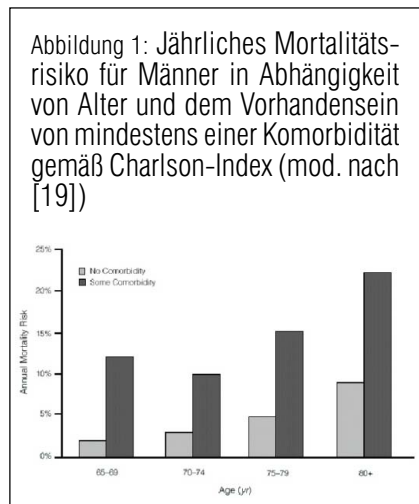
Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. DDr. Christian Kratzik
Universitätsklinik für Urologie, AKH Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-mail: Christian.Kratzik@meduniwien.ac.at



allem beim älteren Mann, welcher naturgemäß auch eine erhöhte Komorbidität aufweist und dadurch bedingt auch eine reduzierte Lebenserwartung hat [6].

Der Charlson-Komorbiditätsindex kann hier eine gute Entscheidungshilfe für die Therapie bieten. Morbidität und Mortalität auf Grund anderer Erkrankungen als dem Prostatakarzinom limitieren den Therapieeffekt des letzteren. Wie nicht anders zu erwarten, steigt der Prozentsatz der Komorbiditäten mit zunehmendem Alter an (Abb. 1) [19].



Literatur:

- Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998; 159: 1431–6.
- Studer UE et al. 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.
- Hugosson J, Aus G, Norlen L. Surveillance is not a viable and appropriate treatment option in the management of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1996; 23: 557–73.
- Albertsen PC et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 975–80.
- Chodak GW et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 242–8.
- Kirk D. Timing and choice of androgen ablation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 217–22.
- Schroder FH et al. 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 et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of

- Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1868–76.
- Granfors T et al. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 1998; 159: 2030–4.
- Hull GW et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167: 528–34.
- Messing EM 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.
- Pound CR et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591–7.
- Moul JW et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 1141–7.
- Pilepich MV et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1285–90.
- Lawton CA et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol* 2005; 23: 800–7.
- D’Amico AV et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004; 351: 125–35.
- Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2006; 24: 46–50.
- Holmberg L et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 781–9.
- Wasson JH et al. Prostate biopsies in men with limited life expectancy. *Eff Clin Pract* 2002; 5: 137–42.

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](#)