

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Fallbericht: Bicalutamid 150 mg
(Casodex) als Salvage-Therapie beim
Lokalrezidiv nach
Permanentimplantation der Prostata
mit J-125-Seeds**

Somay C

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2007; 14 (2)

(Ausgabe für Österreich), 20-22

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

BICALUTAMID 150 MG (CASODEX®) ALS SALVAGE-THERAPIE BEIM LOKALREZIDIV NACH PERMANENTIMPLANTATION DER PROSTATA MIT J-125-SEEDS

FALLBERICHT

Das nicht steroidale Antiandrogen Bicalutamid 150 mg zeigt potentielle Lebensqualitätsvorteile im Management der körperlich und sexuell aktiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom verglichen mit auf Kastration basierter Therapieoption. Ein PSA-Anstieg nach Erreichen des PSA-Nadirs nach erfolgter Strahlentherapie signalisiert eine Salvage-Situation, die entweder durch erneutes lokales Wachstum auf dem Boden einer inkompletten postradiären Apoptose von Karzinomzellen oder durch sekundäre Disseminierung entsteht. In beiden Fällen gilt, daß eine frühere zusätzliche Therapie besser als eine verzögerte ist, die aber auch eine nebenwirkungsarme Behandlungsmethode verlangt.

Im weltweit größten einschlägigen Studienprogramm [1] wurden 8113 Patienten mit lokal begrenztem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen und adjuvante Behandlung mit Hilfe des nicht steroidalen Antiandrogens Bicalutamid 150 mg über mehr als 5 Jahre untersucht. Die dritte Auswertung des EPC-Programmes nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,4 Jahren zeigt zusätzlich zur Radiotherapie eine signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 44 % ($p < 0,001$). Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor und adjuvanter Radiotherapie wurde eine signifikante Senkung des Sterberisikos um 35 % ($p = 0,03$) und damit erstmals auch ein verbessertes Gesamtüberleben beim frühen Prostatakarzinom nachgewiesen. Neben Radiotherapie als Primärtherapie zeigte Bicalutamid 150 mg auch nach radikaler Prostatektomie und auch anstelle von Watchful Waiting einen signifikanten Vorteil bezüglich der Karzinomprogression, spricht: unabhängig von Differenzierungsgrad und Wahl der Primärtherapie.

Einen ähnlichen Vorteil von adjuvanter Hormontherapie nach Radiotherapie zeigen Studiendaten zu Goserelin. Wie in der Literatur zitiert, erwies

sich die adjuvante LHRHa-Therapie im Vergleich zur alleinigen (perkutanen Radiatio des Beckens und der Prostata) als vorteilhaft für das krankheitsfreie Überleben. Auch bei Patienten mit erhöhtem Lymphknotenbefallsrisiko oder nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen zeigten sich durch eine adjuvante Therapie Vorteile [2–6].

Im Falle eines PSA-Anstieges durch ein Lokalrezidiv bei organbegrenztem Prostatakarzinom stehen folgende Therapieoptionen zur Verfügung:

- die Reimplantation der Prostata mit Permanent-Seeds,
- die externe konformale Radiatio unter IMRT-Bedingungen (mit Hilfe der inversen Bestrahlungsplanung; Berücksichtigung der Vorbelastung und v. a. Risikoorgane),
- die Salvage-Prostatektomie oder Kryotherapie (in unseren Breiten eher eine Seltenheit) sowie
- die Hormontherapie mittels Antiandrogenen oder LHRH-Analoga

Da die Salvage-Prostatektomie und erneute Brachytherapie der Prostata als invasive Therapiemethoden und die IMRT der Prostata als eine zeitaufwendige und kostengünstigere Methode anzusehen ist, stellt die Monotherapie mit einem Antiandrogen in bezug auf PSA-Response, krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben und Nebenwirkungen eine optimale Alternative dar. Die Auswertung der Lebensqualität anhand von EORTC-QOL-Bögen und IPSS (Fragebogen der Radioonkologie, SMZ-Ost) ergab deutliche Benefits in bezug auf körperliche Leistungen, soziale Integration, emotionales Wohlbefinden und sexuelle Vitalität.

Aus diesem Grund kann die Androgenblockade mit Bicalutamid 150 mg/d im Falle eines Lokalrezidivs mit steigendem PSA-Wert bei ursprünglich lokalbegrenztem Prostatakarzinom nach erfolgter Brachytherapie in Form einer Salvage-Therapie nach primär kurativer Absicht favorisiert werden. Ein PSA-Anstieg per se, nach

durchgeführter Brachytherapie, signalisiert eine Salvage-Situation, die entweder durch erneutes lokales Wachstum wegen einer inkompletten postradiären Apoptose von Prostatakarzinomzellen oder durch beginnende Metastasierung interpretiert werden kann oder muß.

PATIENTENCHARAKTERISTIK UND DIAGNOSE

In unserem Fallbeispiel erhielt ein 63jähriger Patient mit einem lokal begrenzten Prostata-Ca (Adeno-Ca der Prostata, 2 von 10 Stanzan li positiv, Gleason 6 (3 + 3), PSA initial: 5,75 ng/ml) eine interstitielle Brachytherapie mit Palladium-103-Seeds. Das Postplannings-CT ergab ein V100 von 75,26 %, dies bedeutete wiederum, daß 75,26 % der ganzen Prostata der empfohlenen kurativen Strahlendosis (für Pd103: 125 Gy) abgedeckt war. Da wir uns damals hinsichtlich der Permanentimplantation der Prostata mit J-125-Seeds in einer Lernkurve befanden, war dieser Wert natürlich am Rande der erforderlichen Coverage (> 90 % deutet auf eine gute Abdeckung der Prostata mit vorgeschriebener kurativer Dosis hin). Trotzdem erreichte der Patient 3 Monate post radiationem ein PSA-Nadir von 1,18 ng/ml. Nach den ABS- (American Brachytherapy Society-) PSA-Rezidivkriterien und neuerlicher Houston-Rezidivskala kam es 18 Monate nach BT zu einem biochemischen Rezidiv mit einem PSA-Anstieg auf 4,51 ng/ml.

Als diagnostische Untersuchungspalette standen die Computertomographie des kleinen Beckens für die Beurteilung der regionalen LNN, die Ganzkörperskelettszintigraphie mit Tc-99m HDP zum Ausschluß ossärer Metastasierung und das Cholin-PET zum Ausschluß lokaler oder peripherer Disseminierung zur Auswahl. Die ergänzende MRT der Prostata mittels

Endorektalspule zur Beurteilung von suspekten Prostataregionen oder fraglicher Samenbläscheninfiltration konnte aufgrund eines Schrittmachers nicht durchgeführt werden.

RESULTATE

Die Computertomographie des Beckens zeigte keinen Hinweis auf pathologische Lymphknotenvergrößerungen. Das Knochenszintigramm verlief hinsichtlich ossärer SBL negativ. Die spezifische F18-Cholin-PET-Untersuchung zeigte tumorsuspekte metabolische Aktivität in der Prostata, jedoch ohne Hinweis auf regionale oder Fernmetastasen (Abb. 1). Nach Erhalt dieses Befundes erfolgte anschließend die ultraschallgezielte Prostatastanzbiopsie, wobei 2 von 5 Stanzungen mit einem kleinazidären Adeno-Ca der Prostata, Gleason-Score 6, infiltriert waren.

Unter Berücksichtigung der Patienteneckdaten wie Alter, Wunsch nach Erhalt der Sexualität, Darreichungsform des Präparates und der geringen Nebenwirkungsrate wurde die Antiandrogenblockade mit Bicalutamid 150 mg unter diesen Therapiemodalitäten als Therapieoption gewählt.

Die Hormontherapie mit Bicalutamid 150 mg/d erfolgte 3 Jahre lang größtenteils durchgehend nach dem Auftreten des Lokalrezidivs. 6 Monate nach Beginn der Androgenblockade kam es zu einem rapiden PSA-Abfall auf 0,23 ng/ml. 12 Monate nach der Brachytherapie war auch PSA-Nadir mit 0,03 ng/ml erreicht und blieb weitere 18 Monate auf diesem Niveau stehen. Nur ein kurzzeitiges Absetzen des Präparates führte zu einem PSA-Anstieg bis auf 0,24 ng/ml, der aber nach erneuter Einleitung der Androgenprivations-therapie wieder bis auf 0,08 ng/ml absank. Der Patient ist immer noch auf Bicalutamid 150 mg eingestellt (Abb. 2).

Abbildung 1: F18-Cholin-PET mit CT-Fusion (Lokalrezidiv mit Pfeil gekennzeichnet)

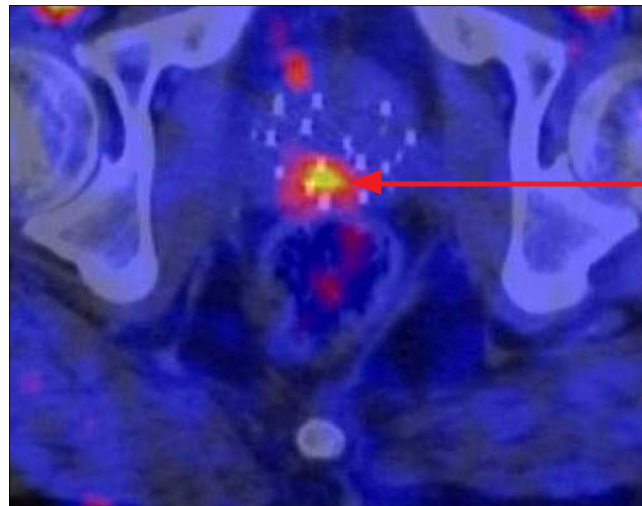


Abbildung 2: PSA-Verlauf

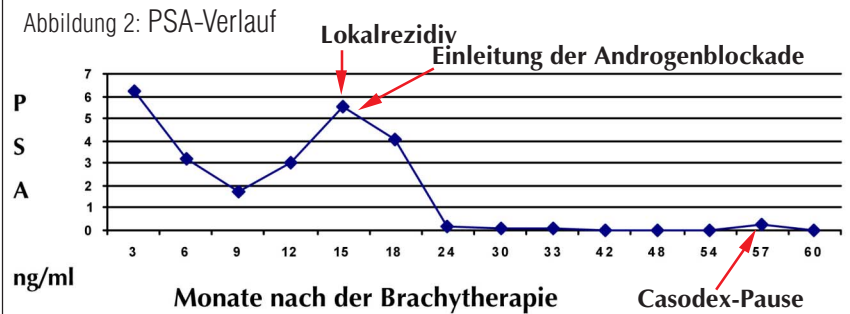
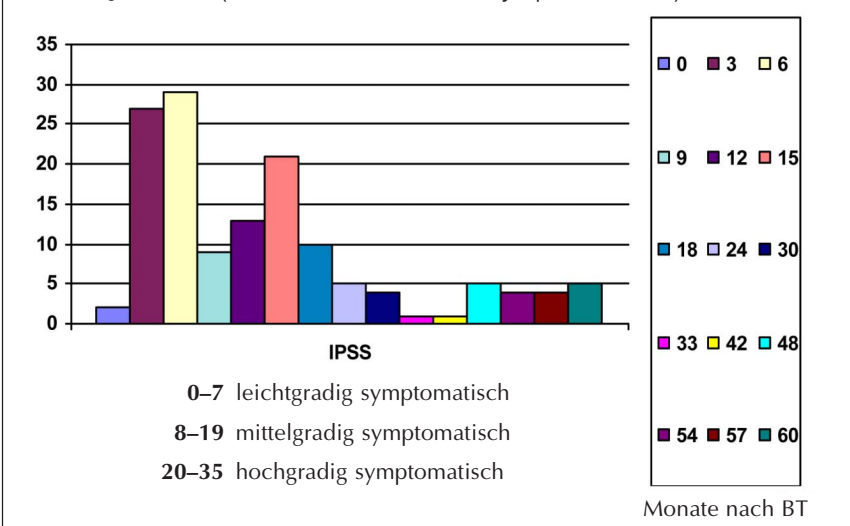


Abbildung 3: IPPS- (Internationaler-Prostate-Symptom-Score-) Verlauf



0-7 leichtgradig symptomatisch
 8-19 mittelgradig symptomatisch
 20-35 hochgradig symptomatisch

In unserem Fallbeispiel zeigte die Therapieoption mit Bicalutamid 150 mg eine akzeptable Toleranz und eine Verlässlichkeit des Präparates mit einer über lange Zeiträume anhaltenden PSA-Suppression und damit einer Verzögerung der klinisch objektiven Progression (Abb. 3).

Die Nebenwirkungen, die während einer Monotherapie mit Bicalutamid 150 mg/d auftreten können, sind v. a. Gynäkomastie und/oder Mastodynie. Laut Early-Prostate-Cancer-Programm (EPC) [1] betrug die Rate der Gynäkomastie 69 % und ist somit die höchste wahrscheinlich zu erwartende Nebenwirkung bei laufender Antiandrogentherapie, wobei in dieser Studie keine prophylaktische Mammastrahlung erfolgte. Auch in unserem Fallbeispiel ist es zu mäßigen Brustbeschwerden mit geringer Mastodynie gekommen, die aber die Lebensqualität des Patienten nicht beeinträchtigt haben.

Mehrere internationale Studien zeigten, daß eine prophylaktische Bestrahlung der Brustdrüse vor Beginn einer Androgenblockade mit Bicalutamid 150 mg/d sehr gute Resultate bringt [7, 8].

In einer italienischen Studie [1] wurde die Gabe von Tamoxifen mit Strahlentherapie zur Vorbeugung und Therapie einer Bicalutamid-induzierten Gynäkomastie und/oder Mastodynie verglichen. Die 3 randomisierten Therapiearme waren Bicalutamid 150 mg/d, Bicalutamid 150 mg + Tamoxifen 10 mg/d über 6 Monate und Bicalutamid 150 mg + Radiatio mit einem Follow-up von 25 Monaten. Die Resultate bei prophylaktischer Verabreichung zeigen, daß sowohl unter Tamoxifen als auch unter Bestrahlung signifikant weniger Fälle von Gynäkomastie und Mastodynie im Vergleich zu Bicalutamid 150 mg/d alleine auftreten.

Andererseits führten die Ergebnisse einer US-Studie mit Tamoxifen und Anastrozol als Prophylaxe und Therapie bei Bicalutamid-150-mg-induzierter Gynäkomastie [9] zu folgendem Ergebnis: In der Gruppe mit Anastrozol 1 mg/d über 3 Monate mit einer Beobachtungszeit von 9 Monaten gab es keine signifikante Besserung in der Prophylaxe und Verringerung der Brustbeschwerden. Die Inzidenz von Gynäkomastie und/oder Mastodynie unter Tamoxifen 20 mg/d über 3 Monate war signifikant geringer im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie (11,8 versus 69,4 %; $p < 0,0001$). Jedoch kam es etwa 6 Monate nach Absetzen der Tamoxifentherapie zu einer Zunahme der Symptomatik. Tamoxifen und Anastrozol sind nicht zu einer prophylaktischen Behandlung von Antiandrogen-induzierter Gynäkomastie/Mastodynie zugelassen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die Androgenblockade mit Bicalutamid 150 mg/d bietet eine nebenwirkungsarme und effektive Therapiemodalität als Salvage-Monotherapie beim Lokalrezidiv des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms nach erfolgter Brachytherapie und erfährt zudem eine hohe Patientenakzeptanz.

Literatur:

1. Mc Leod DG, Iversen P, See WA et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97: 247–54.
2. Bolla M, Collette L, Blank L et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 13: 103–6.

3. Hanks GE, Pajak TF, Porter A et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3972–8.

4. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA 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.

5. Pollack A, Grignon DJ, Heydon KH et al. Prostate cancer DNA ploidy and response to salvage hormone therapy after radiotherapy with or without short-term total androgen blockade: an analysis of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1238–48.

6. Roach M 3rd. Hormonal therapy and radiotherapy for localized prostate cancer: who, where and how long? *J Urol* 2003; 170: S35–40.

7. Tyrell CJ, Payne H, Tammela TL et al. Prophylactic breast irradiation with a single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 60: 476–83.

8. Perdona S, Autorino R, De Placido S et al. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 295–300.

9. Saltzstein D, Sieber P, Morris T et al. Prevention and management of bicalutamide-induced gynecomastia and breast pain: randomized endocrinologic and clinical studies with tamoxifen and anastrozole. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8: 75–83.

Korrespondenzadresse:

Dr. Canatay Somay
 Facharzt für Radioonkologie
 Donauspital/Sozialmedizinisches
 Zentrum Ost
 A-1220 Wien,
 Langobardenstraße 122
 E-Mail: canatay.somay@wienkav.at

Code: CAS/07-10

Fachkurzinformation siehe Seite 12

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](#)