

Journal für  
**Urologie und Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Hypoandrogenität und**

**Prostatakarzinom**

Lunglmayr G, Schatzl G

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2008; 15 (Sonderheft*

*1) (Ausgabe für Österreich), 11-13*

**Homepage:**

**[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

**Indexed in Scopus**

**Member of the**



**[www.kup.at/urologie](http://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**

# Hyandrogenität und Prostatakarzinom

G. Lunglmayr, G. Schatzl

## ■ Problematik

Seit Ch. Huggins den therapeutischen Effekt der Kastration auf das metastasierte Prostatakarzinom beschrieb, wurden Androgene als Risikofaktoren für diese Erkrankung angesehen. Allerdings wird diese Hypothese neuerdings infrage gestellt, nachdem die exakte wissenschaftliche Basis dafür fehlt.

## ■ Testosteron und Prostatakarzinomentwicklung

Die Häufigkeit, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, steigt parallel zum Alter und verhält sich damit gegenläufig zur Androgenität. Heute steht außer Zweifel, dass die Testosteronspiegel der Männer ab dem 50. Lebensjahr um ~ 3 % pro Jahr kontinuierlich abnehmen und Prostatakarzinompatienten niedrigere Testosteronwerte im Vergleich zu gleichaltrigen Männern mit BPH aufweisen.

Shaneyfelt et al. konnten in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2000 zeigen, dass Männer mit Testosteronwerten in der oberen Quartile häufiger Prostatakarzinome entwickelten (OR: 2,34). Im Gegensatz dazu konnte in Kohortenstudien älteren und neueren Datums kein Zusammenhang zwischen Prostatakarzinomrisiko und höheren Testosteronwerten nachweisen werden. Longitudinale Studien zeigten divergierende Resultate. Während in der Baltimore Longitudinal Study of Aging eine positive Korrelation zwischen Prostatakarzinomrisiko und freiem Testosteron zu erkennen war, bestand in der Massachusetts Male Aging Study keine signifikante Beziehung zwischen Prostatakarzinomen und zirkulierendem Testosteron.

## ■ Testosteronspiegel und Prävalenz

Morgentaler et al. fanden 1996 bei 14,3 % von 77 Männern mit Testosteronkonzentrationen im Serum < 300 ng/dl

und PSA-Werten von < 4,0 ng/dl ein Prostatakarzinom. Es handelte sich um Patienten, bei denen eine Testosteronersatzbehandlung vorgesehen war und deren Prostata trotz eines niedrigen PSA-Wertes biopsiert wurde. Diese Beobachtung warf die Frage auf, ob bei Männern mit niedrigerem Testosteronspiegel eine höhere Karzinomprävalenz zu erwarten ist.

In einer rezenten Studie fand Morgentaler eine inverse Korrelation zwischen positiven Biopsien und dem Testosteronspiegel im Serum. Je niedriger der Testosteronwert war, desto höher war die Detektionsrate. In einer Reihe von Publikationen wurde inzwischen bestätigt, dass die Rate positiver Prostatabiopsien im Rahmen der PSA-gesteuerten Frühdiagnose bei Männern mit niedrigem Testosteronspiegel höher ist als bei Männern mit normalen Testosteronkonzentrationen.

## ■ Testosteronspiegel und Malignitätsgrad

Eine Publikation von Hoffman et al. im Jahre 2000 weist auf eine negative Assoziation zwischen Malignitätsgrad und Testosteron im Serum hin. Schatzl et al. fanden bei hyandrogenen Patienten (T < 300 ng/dl) einen mittleren Gleason-Score von 7,2 und bei normandrogenen Patienten einen mittleren Gleason-Score von 6,2. Niedrigere Testosteronwerte waren außerdem mit einer höheren intratumoralen Gefäßdichte und höheren Androgenrezeptorkonzentrationen assoziiert.

Verlaufsbeobachtungen der Testosteronspiegel vor und nach radikaler Prostatektomie, die an der Abteilung für Urologie des Landesklinikums Weinviertel Mistelbach durchgeführt wurden, zeigten, dass Patienten, bei denen Karzinome mit einem Gleason-Score von 7–10 diagnostiziert wurden, bereits mehrere Jahre davor signifikant niedrigere Testosteronspiegel im Vergleich zu Patienten mit höher differenzierten Kar-

zinomen aufwiesen. Interessante Daten in diesem Zusammenhang lieferte die Studie von Severi et al. aus dem Jahr 2006, die zwar keine Korrelation zwischen wenig aggressiven Karzinomen und Testosteronspiegel zeigte, jedoch halbierte sich das Risiko für aggressive Tumore bei Patienten mit doppelten Testosteronwerten und hohen adrenalen Steroiden innerhalb der physiologischen Bandbreite.

Die kausalen Zusammenhänge zwischen Androgenität und Malignitätsgrad des Prostatakarzinoms sind ungeklärt. Beobachtungen, wonach die Testosteronspiegel nach radikaler Prostatektomie ansteigen, sprechen eher gegen einen präexistenten Androgenmangel und für einen Einfluss des Tumors auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse. Die Überlegungen über Mechanismen, welche diesem Einfluss zugrunde liegen, haben rein spekulativen Charakter.

Inzwischen konnte auch nachgewiesen werden, dass Patienten mit präoperativ niedrigen Testosteronwerten signifikant häufiger ein lokal fortgeschrittenes Karzinom aufweisen. Dabei wird darauf hingewiesen, dass der Testosteronspiegel ein unabhängiger Prädiktor ist. Daher wird in Betracht gezogen, durch Messungen der Testosteronspiegel im Serum aggressivere Prostatakarzinome vorherzusagen.

## ■ Testosteronspiegel und Prognose

Yamamoto stellte einen Zusammenhang zwischen präoperativen Testosteronwerten und PSA-Relaps nach radikaler Prostatektomie fest. Patienten mit Testosteronspiegel < 300 ng/dl erlitten früher einen chemischen Progress als Männer mit höheren Werten. Dieses Ergebnis konnte allerdings nicht bestätigt werden. Daten aus der Universitätsklinik für Urologie in Wien zeigten wohl in der Univariatanalyse eine signifikante Korrelation zwischen niedrigerem Tes-

tosteron und Progress, nicht jedoch in der Multivariatanalyse unter Einbeziehung der anderen, für die Prognose maßgebenden Komponenten (präoperative PSA-Entwicklung, Gleason-Score, pT-Stadium etc.).

### ■ Gen-Polymorphismen und Androgenität

Bedingt durch die große Heterogenität einschlägiger Studien, die einen Zusammenhang zwischen Prostatakarzinomen und Gen-Polymorphismen zum Gegenstand hatten, sind definitive Aussagen gegenwärtig nur schwer möglich. Es liegen Hinweise dafür vor, dass ein Polymorphismus des CYP A2/A2 das Prostatakarzinomrisiko erhöht, ein Polymorphismus des GSTP1 GG das Risiko senkt und ein Polymorphismus des Vitamin-C-Rezeptors keinen Einfluss hat. Den Androgenrezeptor-Polymorphismus betreffend sind die Ergebnisse divergierend. Der PSA-GG-Polymorphismus ist vermutlich mit einem niedrigen Testosteronspiegel und hohem Gleason-Score assoziiert. Schatzl et al. zeigten dazu korrespondierend einen signifikant rascheren Progress bei Patienten mit einem G/G-Polymorphismus und tendenziell dieselben Auswirkungen bei Patienten mit einem A/G-Mischtyp.

### ■ Endokrine Manipulationen Testosteronersatztherapie

Im Vordergrund kontroversieller Debatten steht, ob überhaupt und in welchem Ausmaß eine Anhebung der Testosteronspiegel bei hypandrogenen älteren Männern in den physiologischen Bereich jüngerer Männer das Prostatakarzinomrisiko erhöht. Die Testosteronersatzbehandlung wird derzeit intensiv propagiert, obwohl weder die Diskriminanzwerte für Testosteron noch der Benefit und die Risiken bis heute anhand kontrollierter Daten exakt definiert wurden. Die Einschätzung des Prostatarisikos ist vordergründig.

Die gegenwärtige Datenlage spricht nicht dafür, dass die Inzidenz des Prostatakarzinoms während einer Testosteronersatzbehandlung zunimmt. Allerdings stammt diese Aussage in erster Linie aus Studien, welche durch geringe

Stichproben, unterschiedliche Patienten-Selektion, variables Design und Testosteronpräparate mit divergierender Kinetik charakterisiert sind. Im Jahre 2005 führten Calof et al. eine Metaanalyse durch, in die 19 prospektive Studien eingeschlossen wurden. Alle Studienteilnehmer waren über 45 Jahre alt. Die Therapiedauer erstreckte sich mindestens über 90 Tage. Die Summe aller prostataspezifischen Ereignisse war in der Gruppe der mit Testosteron behandelten Männer höher als in der Placebogruppe, allerdings bestanden keine signifikanten Unterschiede im Anstieg des PSA und in der Diagnose eines Prostatakarzinoms. Zum Nachweis einer 30%igen Differenz in der Karzinominzidenz wäre eine Stichprobe von 6000 Männern und eine Behandlung über 6 Jahre erforderlich. Eine derartiges Projekt wurde bis heute nicht initiiert. Obwohl gegenwärtig ein Umdenken über die Bedeutung des Testosterons für die Entstehung des Prostatakarzinoms stattfindet, ist es notwendig, das tatsächliche Prostatakarzinomrisiko durch exogenes Testosteron mittels entsprechend aussagekräftiger Studien abzusichern.

Ein neuer interessanter Aspekt ist die Testosteronersatzbehandlung hypogonadaler Männer, bei denen ein Prostatakarzinom mit kurativer Zielsetzung behandelt wurde. In diesem Zusammenhang wird diskutiert, ob Testosteron zu einem erhöhten Progressrisiko führt, sofern dieses nach radikaler Prostatektomie oder Radiotherapie zugeführt wird. Die bisher vorliegenden Studien geben keinen Anhaltspunkt dafür. Allerdings ist auf Basis der gegenwärtig publizierten Daten eine realistische Risikoabwägung nicht möglich.

Von Interesse im Kontext des Prostatarisikos exogener Androgene beim älteren Mann ist eine prospektiv kontrollierte Studie von Marks et al. aus 2006, die ergab, dass unter exogenem Testosteron zwar eine signifikante Zunahme der Testosteron- und DHT-Spiegel im Serum auftrat, jedoch parallel dazu ein simultaner Anstieg im Prostatagewebe nicht nachzuweisen war.

### Kastration

Die Senkung des Testosteronspiegels durch GnRH-Analoga wirkt bezüglich

des Kastrationslimits, des Kastrationseffektes und der entsprechenden klinischen Relevanz einige Fragen auf. Während nach chirurgischer Kastration Testosteronwerte im Mittel von 14 ng/dl mit einem 95 % CI zwischen 12,0 ng/dl und 17 ng/dl gemessen werden, kann eine Senkung des Testosteronspiegels mit GnRH-Analoga unter 50 ng/dl oder 20 ng/dl gelegentlich nicht erzielt werden. Angesichts der modernen Messmethoden für Testosteron wurde der Diskriminanzwert für den Kastrationsbereich nach unten korrigiert, so dass nicht mehr 50 ng/ml, sondern 20 ng/ml anzusetzen sind. Abgesehen vom Verhalten der Hormonspiegel ließen prospektiv kontrollierte Studien keinen Überlebensbenefit der chirurgischen gegenüber der chemischen Kastration mit GnRH-Agonisten erkennen, so dass ein therapeutischer Benefit einer Testosteronsupprimierung < 20 ng/dl derzeit nicht dokumentiert ist.

Was die Reversibilität der medikamentösen Kastration betrifft, so verhalten sich die Testosteronspiegel nach Absetzen der Medikation sehr unterschiedlich. Während nach Kurzzeitapplikation nahezu regelmäßig ein Wiederanstieg des zirkulierenden Testosterons in den Ausgangsbereich eintritt, erholt sich die Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse nach Langzeitapplikation prothierter und sehr unterschiedlich. Nach Therapie über 2 bis 4 Jahre kann der Wiederanstieg des Testosterons nach Absetzen der Medikation erst nach vielen Monaten eintreten oder gänzlich ausbleiben. Häufig werden die Ausgangswerte nicht mehr erreicht. Irreversible Veränderungen an den Leydigzellen und die Abnahme der Leydigzellmasse sind dafür verantwortlich. Keinesfalls jedoch kann man obligat davon ausgehen, dass selbst nach längerer Medikation mit GnRH-Agonisten bei alten Männern ein persistierender Kastrationseffekt erzielt werden kann. Dies ist sowohl in Anbetracht einer zeitlich begrenzten als auch lebenslang geplanten Therapie von Bedeutung.

### Literatur:

- Crawford ED, Barqawi AB, O'Donnell C, Morgentaler A. The association of time of day and serum testosterone concentration in a large screening population. *BJU Int* 2007; 100: 509–13.
- Mohr BA, Feldman HA, Kalish LA, Longcope C, McKinlay JB. Are serum hormones associated with the risk of prostate cancer? Prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Urology* 2001; 57: 930–5.

Schatzl G, Madersbacher S, Temml C, Krenn-Schinkel K, Nader A, Sregi G, Lapin A, Hermann M, Berger P, Marberger M. Serum androgen levels in men: impact of health status and age. *Urology* 2003; 61: 629–33.

Miller B. Stat bite: Prostate cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1023.

Schatzl G, Brössner C, Schmid S, Kugler W, Roehrich M, Treu T, Szalay A, Djavan B, Schmidbauer CP, Söregi S, Madersbacher S. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. The Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. *Urology* 2000; 55: 397–402.

Schatzl G, Madersbacher S, Thurridl T, Waldmüller J, Kramer G, Haitel A, Marberger M. High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate* 2001; 47: 52–8.

Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1451–7.

Mohr BA, Feldman HA, Kalish LA, Longcope C, McKinlay JB. Are serum hormones associated with the risk of prostate cancer? Prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Urology* 2001; 57: 930–5.

Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2257–60.

Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, Veltri RW, Makarov DV, Partin AW, Bostwick DG, Macairan ML, Nelson PS. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2351–61.

Morgentaler A, Bruning CO 3<sup>rd</sup>, DeWolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA* 1996; 276: 1904–6.

Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol* 2000; 163: 824–7.

Schatzl G, Madersbacher S, Haitel A, Gsur A, Preyer M, Haidinger G, Gassner C, Ochsner M, Marberger M. Associations of serum testosterone with microvessel density, androgen receptor density and androgen receptor gene polymorphism in prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 1312–5.

Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, Ohkubo Y, Tatokoro M, Komai Y, Takeshita H, Ishikawa Y, Fukui I. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52: 696–701.

Röhl HF, Beuke HP. Effect of orchidectomy on serum concentrations of testosterone and dihydrotestosterone in patients with prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 26: 11–4.

Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000; 56: 1021–4.

Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA Jr, Caplan RJ, Kennealey GT. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology* 1995; 46: 220–6.

McLeod D, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB; Abarelix Study Group. A

phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001; 58: 756–61.

Perez-Marreno R, Chu FM, Gleason D, Loizides E, Wachs B, Tyler RC. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Ther* 2002; 24: 1902–14.

Chu FM, Jayson M, Dineen MK, Perez R, Harkaway R, Tyler RC. A clinical study of 22.5 mg. La-2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 1199–203.

Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000; 164: 726–9.

Sharifi R, Browneller R; Leuprolide Study Group. Serum testosterone suppression and potential for agonistic stimulation during chronic treatment with monthly and 3-month depot formulations of leuprolide acetate for

advanced prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 1001–4.

Sarosdy MF, Schellhammer PF, Soloway MS, Vogelzang NJ, Crawford ED, Presti J, Chodak GW, Mitchell P, Porter L. Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8 mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999; 83: 801–6.

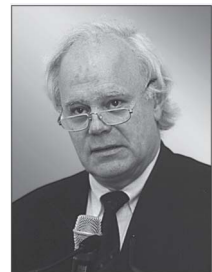
Jocham D. Leuprorelin three-month depot in the treatment of advanced and metastatic prostate cancer: long-term follow-up results. *Urol Int* 1998; 60 (Suppl 2): 18–24; discussion 35.

Khan MS, O'Brien A. An evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of leuprorelin acetate 3M-depot in patients with advanced and metastatic carcinoma of the prostate. *Urol Int* 1998; 60: 33–40.

Zinner NR, Bidair M, Centeno A, Tomera K. Similar frequency of testosterone surge after repeat injections of goserelin (Zoladex) 3.6 mg and 10.8 mg: results of a randomized open-label trial. *Urology* 2004; 64: 1177–81.

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Lunglmayr**

Geboren 1941. Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien. 1977 Habilitation im Fach Urologie. 1984 Ernennung zum a.o. Universitätsprofessor. Seit 1983 Vorstand der Abteilung für Urologie im A.ö. Krankenhaus Mistelbach.



**Korrespondenzadresse:**

Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Lunglmayr  
Abteilung für Urologie  
A.ö. Krankenhaus Mistelbach/Zaya  
A-2130 Mistelbach, Liechtensteinstraße 67  
E-Mail: landsteinerinstitut@mistelbach.lknoe.at

**Univ.-Prof. Dr. Georg Schatzl F. E. B. U.**

Geboren 1966. 1984–1992 Medizinstudium an der Universität Wien. 1992 Promotion zum Dr. med. univ. 1992–1993 Lehrpraxis bei Dr. H. Köck, FA f. Urologie. 1993 Gastarzt an der Urologischen Univ.-Klinik Wien. 1993–1994 Vertragsassistent an der Urol. Univ.-Klinik Wien. Seit 1994 Assistenzarzt an der Urol. Univ.-Klinik Wien. 1996–1998 Gegenfach Chirurgie im LKH Kirchdorf/Krems. 1998 Gegenfach Gynäkologie, AKH Wien. 1999–2000 Gegenfach Innere Med. 3/Nephrologie. Seit 2000 Facharzt für Urologie. Seit 2000 Fellow of European Board of Urology (Europäische Facharztprüfung). Seit 2001 Oberarztfunktion an der Urolog. Univ.-Klinik Wien. 2002 Erlangung der Venia docendi und Titel Universitäts-Dozent. Seit 2003 Titel eines außerordentlichen Universitätsprofessors.



Mitgliedschaften: Arbeitskreis „Prostata“ der ÖGU, Österr. Gesellschaft für Urologie (ÖGU), Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), European Association of Urology (EAU), European Society for Urological Research.

14 Erstautorschaften und 30 Koautorschaften in 36 „Topjournalen“. Seit 2001 Reviewer für „European Urology“ und „Journal of Urology“ sowie „Urology“. Mehr als 140 nationale und internationale Vorträge.

**Korrespondenzadresse:**

Universitätsklinik für Urologie  
Medizinische Universität Wien  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20  
E-Mail: georg.schatzl@meduniwien.ac.at

# 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](#)