

Journal für  
**Urologie und Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Aktuelles zur (Hormon-) Therapie  
beim Prostatakarzinom**

Kratzik C, Doehn C

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2011; 18 (Sonderheft*

*1) (Ausgabe für Österreich), 7-8*

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

# Aktuelles zur (Hormon-) Therapie beim Prostatakarzinom

C. Kratzik, C. Doehn

Im Vortrag über Aktuelles zur (Hormon-) Therapie beim Prostatakarzinom (PCa) gab **Univ.-Prof. DDr. Kratzik** aus Wien einen Abriss aus der Molekularbiologie. Es wurden Wege der Prostatakarzinomzelle für deren Überleben bei Hormontzug dargestellt. Androgene beeinflussen die Prostatakarzinomentwicklung. In der Prostata wird das Testosteron mittels des Enzyms 5 $\alpha$ -Reduktase, dessen Mangel das Prostatawachstum hemmt, zu dem biologisch fünffach aktiveren Dihydrotestosteron (DHT) reduziert. Dieses bindet an seinen zytoplasmatischen Androgenrezeptor (AR). Die Aktivierung des AR ist eine komplexe Aufeinanderfolge, bestehend aus Phosphorylierung, Änderungen in seiner Konformation, Interaktion mit Proteinen und Kofaktoren und schließlich Dimerisierung nach der Translokation in den Zellkern. Dort bindet dieser Rezeptorkomplex an das „Androgene Responsive Element“ (ARE) an der DNA, dessen Translationsprodukte für Wachstum und Proliferation neuer Prostatazellen benötigt werden. Somit fungiert der AR als Transkriptionsfaktor.

In der normalen Prostatazelle reguliert der AR das Gleichgewicht zwischen Proliferation und Apoptose. In PCa-Zellen hingegen ist dieses Gleichgewicht gestört, wodurch es zu einem unkontrollierten Wachstum, ausgelöst durch hormonelle Stimulation, kommt. AR im Stroma und im Epithel sind wichtig für die Tumorprogression und für die Entwicklung von Metastasen. Die normalen Prostatazellen als auch die PCa-Zellen sind auf einen funktionierenden AR angewiesen. Bei einer Androgendeprivationstherapie wird daher die Aktivierung des AR verhindert, da der Testosteronspiegel im Serum um 90–95 % reduziert wird und somit weniger Liganden zur Verfügung stehen. Der AR ist aber auch in Androgen-unabhängigen PCa-Zellen vorhanden und ist für die Aufrechterhaltung der vitalen Funktionen der Zelle nötig. Im sogenannten

„Hypersensitive Pathway“ werden neue AR gebildet, um so auch kleinste Mengen an Testosteron auffangen zu können. Andererseits können durch Mutation der Rezeptoren andere Liganden zu dessen Aktivierung trotz Hormontzugs herangezogen werden („promiscuous pathway“). Bekanntlich kann der AR durch Antiandrogene blockiert werden. Die Zelle kann auf diese Einflussnahme mit der Mutation des AR reagieren, so dass die ursprünglichen Antagonisten zu Agonisten werden. Dies ist die molekularbiologische Grundlage, um z. B. das „Antiandrogene withdrawal phenomenon“ erklären zu können. Der „Backdoor-Pathway“ beschreibt die Herstellung des Testosterons durch die Karzinomzelle selbst aus dem noch genügend im Körper vorhandenen Progesteron [1]. Hierfür sind eine gewisse Anzahl von Enzymen notwendig, wie zum Beispiel das CYP17, die mit TAK 700 und Abiraterone, zwei erst in Studien befindlichen Substanzen, blockiert werden kann. Im sogenannten „Bypass Pathway“ findet die Aktivierung des ARE ohne AR statt und ist auch von Liganden unabhängig. Der Androgenrezeptor besteht aus 919 Aminosäuren. Die Region zur Bindung des Liganden kann durch Proteolyse abgetrennt werden. Das ergibt den sogenannten „Truncated Receptor“, der in den Zellkern eingeschleust wird und dort die Proteinkaskade in Gang setzen kann.

Auch Östrogene spielen offenbar bei der Entwicklung des Prostatakarzinoms eine Rolle. Es ist bekannt, dass der Testosteronspiegel im Laufe des Lebens abfällt, der Östrogenspiegel jedoch ansteigt. Die Aromatase ist das Enzym, welches die Umwandlung von Testosteron zu Östrogen bewirkt. Aromatase-Knock-out- (ArKo-) Mäuse sind genetisch modifiziert, haben keine Aromatase und daher hohe Testosteronspiegel, jedoch kein Östrogen. Diese Mäuse entwickeln keine Malignität. Die Aromatase-Plus-Mäuse, auch Aromatase Overexpressing-Mäuse genannt,

besitzen einen hohen Östrogen-, jedoch einen niedrigen Testosteronspiegel. Diese Tiere entwickeln Inflammation und prä-maligne Läsionen [2]. Der  $\alpha$ -Östrogenrezeptor wird sowohl im Stroma als auch im Epithel aufgrund der Wirkung der Aromatase überexprimiert. Anzumerken ist auch die hochgradige Veränderung des Stromas unter Testosteroneinfluss und der Entstehung eines Karzinoms. Die Steuerung der vielen, durch DHT aktivierten Wachstumsfaktoren erfolgt im Stroma, wobei die Wirkung auf die Epithelzellen sowohl stimulierend als auch hemmend sein kann. Als Zukunftsvision könnte trotz der Heterogenität des PCas bereits bei der Diagnosestellung mit Spezialfärbungen der Nachweis der vielen Untergruppierungen des PCa erbracht und eine zielgerichtete Therapie eingeleitet werden.

**Univ.-Prof. Dr. Christian Doehn** vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein wandte sich dem praktischen Alltag der Urologen bezüglich der Therapie des PCas zu. Zur Auswahl stehen das Watchful Waiting, die Active Surveillance, die radikale Prostatektomie (RPE), zwei Therapieformen im Strahlenbereich, die Kryotherapie und die primäre androgen-deprivative Therapie. Die relative Verteilung der jeweiligen Therapieformen unter 11.800 Patienten in den USA spiegelt als Primärtherapie die RPE, gefolgt von der Strahlentherapie bei jedem vierten Patienten, sowie die Androgendeprivation bei jedem achten Patienten wider. Aggressive Tumoren werden primär hormonell therapiert [3].

Für die Fragen „Maximale Androgenblockade versus Monotherapie“ sowie „Frühzeitiger Beginn versus verzögerter Beginn“ sind keine neuen Daten verfügbar.

Im direkten Vergleich zwischen der intermittierenden und kontinuierlichen Hormontherapie zeigte sich in einer aktuellen Arbeit von Calais da Silva an 626 Patienten eine Tumorprogression bei

127 Patienten in der intermittierenden Therapiegruppe gegenüber 107 Patienten in der kontinuierlichen Therapiegruppe [4]. Bei der Gesamtmortalität gab es keine Unterschiede.

Die Frage der intermittierenden Hormontherapie wird in der Literatur teilweise zurückhaltend bewertet [5, 6]. Es sind hier viele Fragen offen und es gibt keine Klärung betreffend den realen Benefit gegenüber der kontinuierlichen Hormontherapie bzw. ob Nebenwirkungen im Bereich des blutbildenden Systems oder im Knochen wirklich verhindert werden können. Allerdings sind eine Reihe randomisierter Studien weiterhin nicht publiziert, so dass eine endgültige Bewertung dieses Ansatzes derzeit nicht vorgenommen werden kann.

Weiterhin wurde auf die LHRH-Antagonisten und deren Verträglichkeitsprofil eingegangen. Neben der notwendigen monatlichen Injektion (es ist derzeit kein Dreimonats-Depot verfügbar) sind vor allem der Injektionsschmerz, aber auch Hitzewallungen und Schüttelfrost zu beachten. In der betreffenden Studie wurde ein Injektionsschmerz von 40 % der Patienten angegeben, während im Vergleichsarm unter Leuprorelin ein Schmerz an der Injektionsstelle aufgrund der Mikrosphären-Galenik nur bei ca. 1 % aller Patienten berichtet wurde [7]. Inwieweit die theoretischen Vorteile des sofortigen Wirkungseintritts ohne Flare-Phänomen die genannten Nachteile des LHRH-Antagonisten aufwiegen, bleibt derzeit offen.

Es gibt Vorteile in der Verträglichkeit der LHRH-Agonisten gegenüber den Antiandrogenen. Therapieabbrüche sind bei den Agonisten im Bereich 0–4 % und bei den Antiandrogenen doppelt so häufig zu beobachten [8].

#### Literatur:

1. Locke JA et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 6407–6415.
2. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1016–25.

3. Cooperberg MR et al. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1117–23.
4. Calais da Silva FE et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase-3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009; 55: 1269–77.
5. Keizman D, Carducci MA. Intermittent androgen deprivation – questions remain. *Nat Rev Urol* 2009; 6: 412–4.
6. Tombal B. Intermittent androgen deprivation therapy: conventional wisdom versus evidence. *Eur Urol* 2009; 55: 1278–80.
7. Klotz L et al. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *BJU Int* 2009; 103: 1117–23.
8. Seidenfeld et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 566–77.

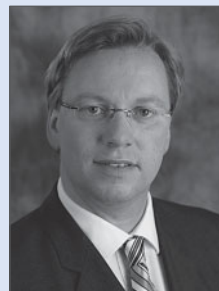
#### Univ.-Prof. DDr. med. Christian Kratzik

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](mailto:Christian.Kratzik@meduniwien.ac.at)



#### Prof. Dr. med. Christian Doehn

Leitender Oberarzt und stellvertretender Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UK S-H), Campus Lübeck. Forschungsschwerpunkte: *Operative und konservative Uroonkologie, Laparoskopie, Endourologie, Immuntherapie.*

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Christian Doehn  
Klinik für Urologie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
D-23538 Lübeck, Ratzeburger Allee 160  
E-mail: [doehn@medinf.mu-luebeck.de](mailto:doehn@medinf.mu-luebeck.de)

# 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](#)