

# Von der Biologie zur Klinik: Wird der Tod durch Prostatakrebs künftig zur Ausnahme?

**Fernand Labrie, Leonello Cusan, José Luis Gomez, Bernard Candas, Alain Bélanger, Van Luu-The, Claude Labrie, Jacques Simard**

*Von Verlag und Autor autorisierte Übersetzung von Jürg van Wijnkoop, Sabine Leßmöllmann-Putzer und Dr. med. Marcus Putzer; Layout: Ralf-Rainer Damm.*

*Die weitreichendste Entdeckung in der 1. Hälfte des 20. Jahrhunderts hinsichtlich der Behandlung von Prostatakrebs ist möglicherweise die Erkenntnis, dass die menschliche Prostata, wie auch zahlreiche andere periphere Gewebe, lokal eine bedeutende Menge Androgene herstellt, und zwar ausgehend von inaktiven Vorläufern aus den Nebennieren, vor allem Dehydroepiandrosteron (DHEA) und seinem Sulfat DHEA-S.*

*Parallel zu diesen Beobachtungen werden heute zwei andere Entdeckungen unserer Gruppe weltweit klinisch angewendet. So werden LHRH-Agonisten (luteinizing hormone-releasing hormone) eingesetzt, um eine komplette Blockierung der den Hoden entstammenden Androgene zu bewirken. Gleichzeitig werden die von der Prostata, ausgehend vom DHEA, produzierten Androgene durch ein reines Antiandrogen der Gruppe Flutamid am Zugang zu den Androgenrezeptoren gehindert. Diese Behandlung, die sog. kombinierte Hormonblockade, ist übrigens die erste Therapie, die sich bei Prostatakrebs als lebensverlängernd erwiesen hat. Nachdem die ersten Studien an Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs durchgeführt wurden, zeigen nun neuste Ergebnisse eine bemerkenswerte Wirkung dieser gleichen Behandlung beim lokalisierten Prostatakrebs mit Heilungschancen im Bereich von 90 %. Allerdings ist unbedingt eine frühzeitige Diagnose erforderlich, um Prostatakrebs im lokalisierten Stadium behandeln zu können.*

*Die erste randomisierte Studie in großem Maßstab zur Prostatakrebs-Vorsorgeuntersuchung hat gezeigt, dass 99 % der Prostatakrebs-Erkrankungen im lokalisierten oder möglicherweise heilbaren Stadium mit der einfachen Maßnahme einer jährlichen Messung des PSA-Wertes (PSA = prostataspezifisches Antigen) diagnostiziert werden können. Schon nur die Ausschöpfung der heute verfügbaren diagnostischen und therapeutischen Mittel kann dazu führen, dass der Tod als Folge von Prostatakrebs zur Ausnahme wird.*

Prostatakrebs ist zu der am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankung geworden und steht bei den Todesursachen von Männern an zweiter Stelle [1]. Bei einem von neun Männern wird im Lauf seines Lebens Prostatakrebs diagnostiziert, und dieses Verhältnis wird sich mit dem Älterwerden der Bevölkerung noch vergrößern.

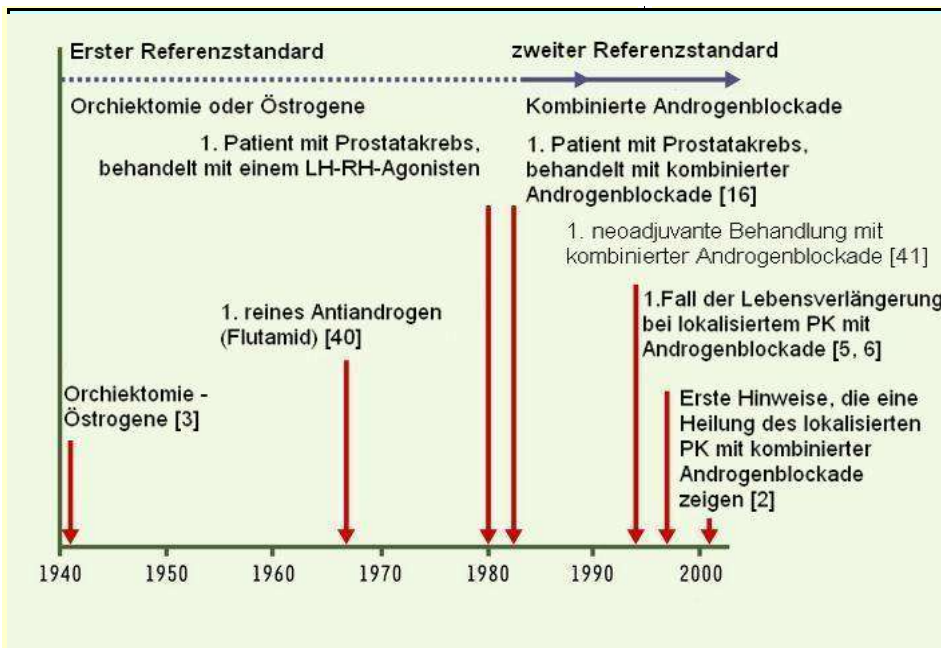
Übrigens spricht Prostatakrebs unter allen hormonsensiblen Krebsarten am empfindlichsten auf Hormone an. Aus diesem Grund ist bei metastasiertem Prostatakrebs die Hormontherapie die einzige wirksame Behandlung. Im übrigen hat die Hormontherapie bei klinisch lokalisiertem Prostatakrebs einen bemerkenswerten Erfolg gezeigt, in dem Sinne, dass die Erkrankung bei 90 % der Fälle langfristig unter Kontrolle behalten wird oder sogar eine mögliche Heilung bewirken kann. [2].

## Geschichtliches

Bis 1980 [3,4] beschränkte sich die Standard-Behandlung von Prostatakrebs im fortgeschrittenen Stadium auf die Blockade der den Hoden entstammenden Androgene durch chirurgische Kastration oder die Verordnung starker Dosen von Östrogen – wie dies seit 1941 der Fall war [4] (Tabelle 1).

Es existieren keine Ergebnisse aus randomisierten Studien, die darlegen würden, dass diese beiden Behandlungsformen zu einer Lebensverlängerung geführt hätten. Übrigens zeigten sich bei der Östrogen-therapie schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen, die zu einer starken Einschränkung ihrer Anwendung führten. Die chirurgische Kastration ihrerseits begegnete psychologisch begründetem Widerstand seitens der meisten Patienten.

Unsere ersten Tierversuche zeigten, dass die Dauerbehandlung mit LH-RH-Agonisten die Produktion der testikulären Androgene durch antigonadotrope Wirkung blockierte, was eine sekundäre Atrophie der Prostata zur Folge



**Abbildung 1** Historische Reihenfolge der Therapieansätze in der Entwicklung der Hormontherapie gegen Prostatakrebs von 1941 bis 2003.

LH-RH = luteinizing hormone-releasing hormone

hatte. Rasch konnte dann am Menschen gezeigt werden, dass die LH-RH-Agonisten die chirurgische Kastration und die Östrogentherapie bei der Behandlung von Prostatakrebs ersetzen konnten [5]. Tatsächlich ist der Mensch jenes Lebewesen, bei dem die medizinische Kastration mit Hilfe von LH-RH-Agonisten am leichtesten erreichbar ist. Die ausgezeichnete Verträglichkeit dieser Therapie war übrigens ein Hauptgrund dafür, dass eine erste Serie von Studien durchgeführt werden konnte, die eine sehr bedeutende positive Auswirkung der Hormonblockade hinsichtlich des Überlebens bei lokalisiertem Prostatakrebs zeigte [5–11].

## Intrakrinologie

### Mechanismen der Intrakrinologie

Eine sehr wichtige Entdeckung auf dem Gebiet der Physiologie der Sexualsteroiden ist die, welche zeigt, dass der Mensch, wie übrigens auch die anderen höheren Primaten, als einziges Lebewesen der Tierwelt Drüsen der Nebennieren besitzt, die bedeutende Mengen an inaktiven Steroid-Vorläufern absondern, nämlich Dehydroepiandrosteron (DHEA) und sein Sulfat DHEA-S. Diese werden in den peripheren Zielgeweben in aktive Androgene und Östrogene umgewandelt (Abbildungen 2 und 3). Die hohen DHEA- und DHEA-S-Spiegel im Blutkreislauf liefern eine bedeutende Menge an Substraten oder Vorläufern, die in den peripheren

Geweben in aktive Androgene und Östrogene umgewandelt werden. Der Begriff „Intrakrinologie“ wurde im Jahr 1988 [11] geprägt, um die Biosynthese der aktiven Steroide in den peripheren Zielgeweben zu umschreiben, wo die Steroide ihre Wirkung in den Zellen selbst entfalten, oder wo ihre Synthese stattfindet (Abbildung 2). Diese Steroide diffundieren nur in geringen Mengen in den extrazellulären Raum und in den allgemeinen Kreislauf [12]. Die Kenntnisse auf dem Gebiet der Intrakrinologie haben sich wesentlich erweitert, nachdem die Struktur der meisten ergänzen-

den DNA und der Gene geklärt war, die für die Enzyme der Steroidgenese codieren und die Transformation von DHEA und DHEA-S zu Androgenen und Östrogenen in den peripheren Geweben auslösen [12, 13] (Abbildung 3). Die Feststellung ist bemerkenswert, dass der Mensch, der im übrigen ein sehr ausgeklügeltes endokrines System besitzt, weitgehend auf die Bildung von Sexualsteroiden in peripheren Geweben abstellt, um das normale Funktionieren des Organismus sicherzustellen. Beim Menschen und bei den Primaten werden also die Sexualsteroiden in weitem Umfang in den peripheren Geweben, ausgehend von der DHEA, gebildet. Dies verschafft diesen Geweben eine Unabhängigkeit, die es ihnen gestattet, die Bildung und den Metabolismus der Sexualsteroiden nach den lokalen Bedürfnissen zu steuern, was das eigentliche Wesen der Intrakrinologie ausmacht [11–15]. Die fehlende Streuung der Hormone in den extrazellulären Raum und den allgemeinen Kreislauf macht es möglich, die Hormonmenge, die für eine wirkungsvolle Steuerung in den von diesen Hormonen abhängigen Zielgeweben erforderlich ist, auf ein Minimum zu reduzieren.

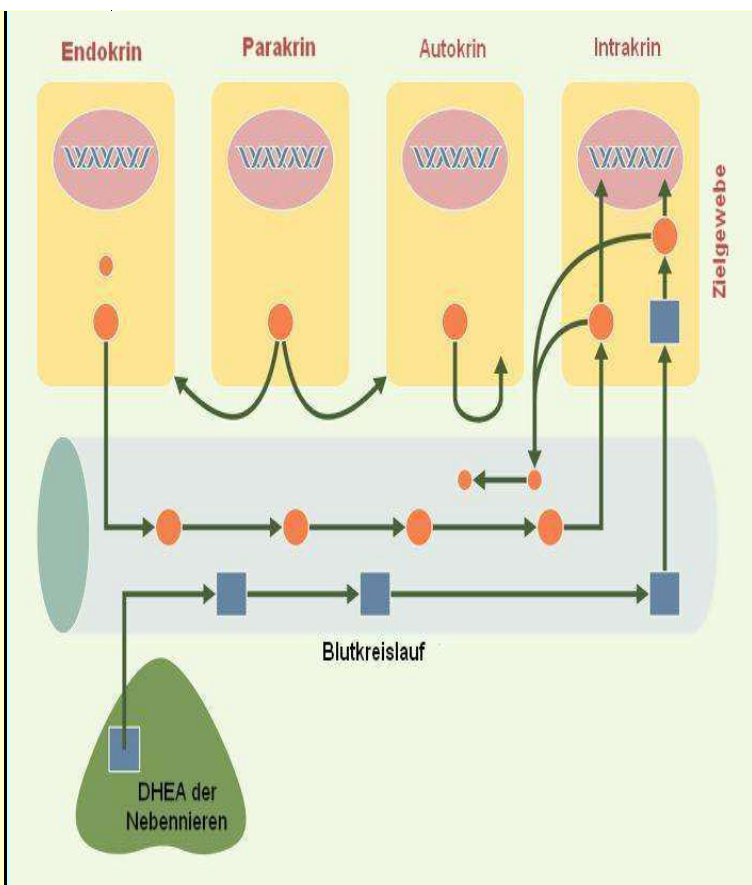
Es ist wichtig, in Erinnerung zu rufen, dass rund 40 % aller Krebserkrankungen (Brust, Prostata, Eierstock, Gebärmutter) von Sexualsteroiden abhängig sind und damit Kandidaten der ersten Wahl sind für therapeutische Maßnahmen, die auf der Kontrolle intrakriner Aktivität

beruhen. Dieses Gebiet der Endokrinologie hat übrigens schon sehr bedeutende Auswirkungen bei der Therapie der beiden häufigsten Krebserkrankungen: Brustkrebs bei der Frau, Prostatakrebs beim Mann. Die Intrakrinologie öffnet sehr vielversprechende Möglichkeiten auf dem Gebiet der Enzyminhibitoren der Steroidgenese. Die neuen Erkenntnisse sind ein Ansporn zur Verbesserung der Antiöstrogene und der Antiandrogene wie auch zur Entwicklung leistungsfähigerer Inhibitoren der Steroidgenese, welche die Bildung oder die Aktivität der lokal in den intrakrinen Geweben wirkenden Sexualsteroiden beeinflussen können.

### Die doppelte Quelle der Androgene

Obwohl die chirurgische Kastration [3] oder der Einsatz von LH-RH-Agonisten [4] das Niveau des zirkulierenden Testosterons um 80 – 90% reduziert [4, 13], wird eine viel schwächere Wirkung auf den direkt für die Stimulation der normalen oder krebsbefallenen Prostatazelle verantwortlichen Parameter beobachtet, nämlich die Konzentration von Dihydrotestosteron (DHT) als dem wirkungsvollsten Androgen innerhalb der Prostata. Effektiv reduziert eine medizinische oder chirurgische Kastration den Spiegel von DHT in der Prostata nur um 50 bis 70 % [13], **Abbildung 4**.

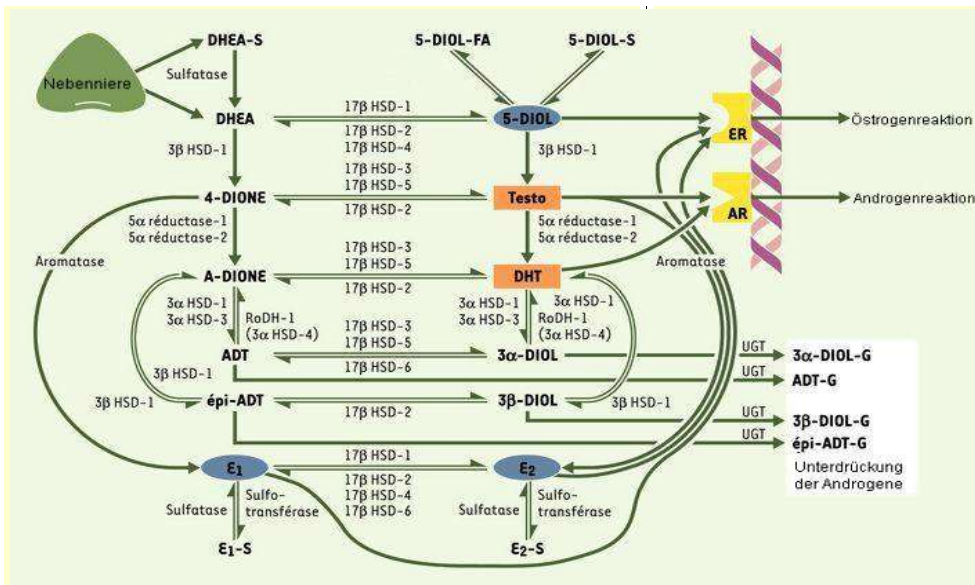
Zusätzlich zu den testikulären Androgenen entfalten die – ausgehend vom DHEA – örtlich in der Prostata entwickelten Androgene ihre Wirkung im Wesentlichen in den lokalen Zellen selbst, dort also, wo sie entstanden sind. Wie oben erwähnt, diffundiert das auf diese Weise in der Prostata entstandene DHT nicht aus der Zelle, bevor es inaktiviert oder an Glucuronsäure gekoppelt wurde, welche wasserlöslich ist und leicht in die Zirkulation gelangt. Die frühere Lehrmeinung ging davon aus, die Hoden seien zu 90–95 % verantwortlich für die Gesamtproduktion von Androgenen beim Mann, wie dies durch einfache Messung des Testosteronspiegels im Blut nahegelegt wurde (**Abbildung 4**). Heute



**Abbildung 2** Schema der endokrinen, parakrinen, autokrinen und intrakrinen Sekretion.

*In klassischer Sicht bezieht sich die endokrine Aktivität auf Hormone, die in den dafür spezialisierten Drüsen – wie zum Beispiel den Hoden – produziert werden. Die Hormone werden dann in den allgemeinen Kreislauf abgegeben und zu den entfernt liegenden Ziel-Zellen transportiert. Aus einer Zelle ausgetretene Hormone können das Verhalten benachbarter Zellen beeinflussen (parakrine Aktivität), während andere aus einer Zelle hervorgehende Hormone die Aktivität der Zelle, aus der sie entstanden sind, positiv oder negativ beeinflussen können (autokrine Aktivität). Die intrakrine Aktivität beschreibt die Bildung von aktiven Hormonen aus dem Vorläufer Dehydroepiandrosteron (DHEA), das in den Nebennieren synthetisiert wird. Diese lokal gebildeten Hormone entfalten ihre Wirkung in den Zellen selbst, in denen sie entwickelt worden sind, und zwar ohne signifikantes Austreten in den extrazellulären Raum oder in die allgemeine Blutzirkulation. Im übrigen werden diese aktiven Steroide in den gleichen Zellen deaktiviert durch Aufspaltung in Glukuronide und Sulfate, die leicht in den Blutkreislauf gelangen und dann, in erster Linie über die Leber und die Nieren, ausgeschieden werden [13, 42].*

ist dagegen gut dokumentiert, dass das Prostatagewebe über alle enzymatischen Mechanismen verfügt, die es gestatten, im lokalen



**Abbildung 3** Enzyme der Steroidgenese und der Inaktivierung der Sexualsteroiden in den peripheren intrakrinen humanen Geweben

Die Nebennieren sondern beachtliche Mengen an Dehydroepiandrosteron (DHEA) und seines Sulfates (DHEA-S) ab. Das Enzym 3β-hydrosteroide Dehydrogenase (3βHSD) wandelt die DHEA in Androstendion (4-Dione) um, das seinerseits durch die 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase in Testosteron (T), oder durch die Aromatase in Östron (E1) umgewandelt werden kann. Das Testosteron wird dann durch die 5α-Reduktase in Dihydrotestosteron (DHT), das aktivste Androgen, transformiert. Die aktiven Steroide reagieren mit den zu ihnen passenden besonderen Rezeptoren (Östrogenrezeptoren [ER] und Androgenrezeptoren [AR]), um schließlich inaktiviert zu werden, was vor allem durch die Glukuronyltransferasen (UGT) und die Sulfotransferasen geschieht.

Bereich die inaktiven steroiden Vorläufer DHEA-S und DHEA in Testosteron und DHT umzuwandeln. Obwohl 50-70 % der Androgene durch medizinische oder chirurgische Kastration eliminiert werden, besteht also die einzige Methode zur Neutralisierung der Aktivität von Androgenen, die den Nebennieren entstammen und in der Prostata aktiviert werden, in der Beifügung eines reinen Antiandrogens, das die Interaktion von Testosteron und DHT mit den Androgenrezeptoren blockiert [16-18] (Abbildung 5).

### Kombinierte Androgenblockade

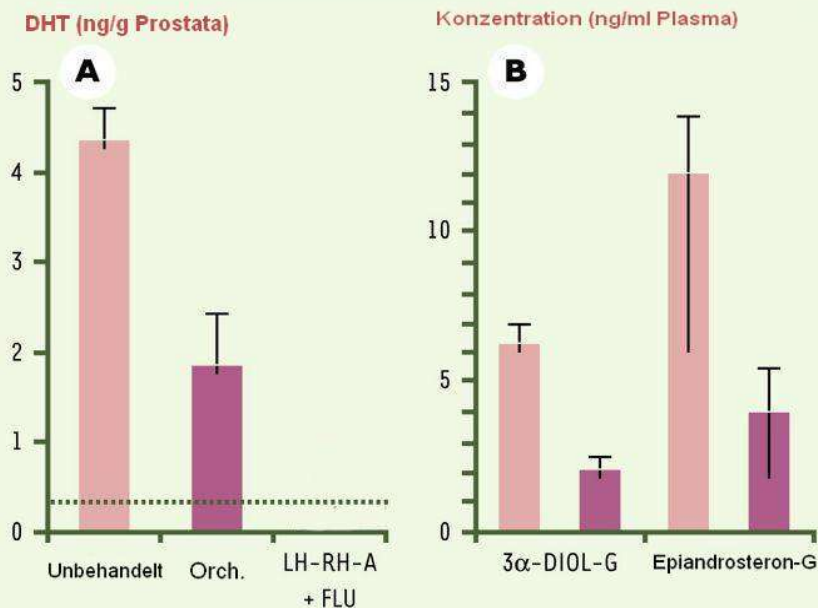
Nachdem wir über die grundlegenden Daten verfügen konnten [16], bestätigte eine Serie prospektiv-randomisierter Studien, die von verschiedenen Gruppen durchgeführt wurden [19 - 24], eine Lebensverlängerung nach kombinierter Androgenblockade unter Beifügung eines reinen Antiandrogens zur medizinischen oder chirurgischen Kastration bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs. Obwohl die klinischen Daten für das Bicalutamid Casodex® noch nicht verfügbar sind, zeigten jene bezüg-

lich der beiden reinen Antiandrogene Flutamid (Eulexin®) und Nilutamid (Nilandron®) in prospektiv-randomisierten Studien eine Lebensverlängerung und dabei eine Erhöhung der Zahl von vollständigen oder partiellen Remissionen unter dieser Behandlung. Das Fortschreiten der Erkrankung wird ebenfalls verzögert und die Kontrolle der Schmerzen ist rascher und bei einer größeren Anzahl von Patienten erreichbar. Dies verbessert ihre Lebensqualität [19-24].

Die oben erwähnten Tatsachen sollten der Kontroverse um die Vorteile der Androgenblockade ein Ende setzen. Tatsächlich führt die zusätzliche Verabreichung eines reinen Antiandrogens zum Zwecke der Kastration zu einer Lebensverlängerung von 3 bis 6 Monaten im Allgemeinen gesehen und von 6 bis 12 Monaten, wenn lediglich die durch Prostatakrebs verursachten Todesfälle berücksichtigt werden. Bezogen auf die gesamte männliche Bevölkerung Nordamerikas, wo man annimmt, dass 3 Millionen unter ihnen an Prostatakrebs sterben werden, wenn keine Änderung eintritt, entsprechen 6 Monate Lebensverlängerung anderthalb Millionen Männerlebensjahren.

### Die Bedeutung der frühzeitigen Diagnose und damit der Vorsorgeuntersuchung

Ungeachtet der signifikanten therapeutischen Fortschritte beim fortgeschrittenen Prostatakrebs [13, 16-24] steht fest, dass seine Behandlung im klinisch lokalisierten Stadium die einzige Möglichkeit bietet, um eine deutliche Reduktion der Todesfälle wegen Prostatakrebs zu erreichen. In Berücksichtigung dieser Tatsache haben wir 1988 in der Region Quebec ein Programm für Vorsorgeuntersuchungen in



**Abbildung 4** Wirkung der Orchiektomie und der kombinierten Androgenblockade (Kombination eines reinen Antiandrogens [Flutamid] mit Orchiektomie oder mit Behandlung mit einem LH-RH-Agonisten) auf die Konzentration von Dihydrotestosteron (DHT) im krebsbefallenen humanen Prostatagewebe.

**A** Drei Gruppen von Patienten wurden Gewebeproben des krebsbefallenen Prostatagewebes entnommen. Eine erste Gruppe umfasste Patienten, die keinerlei Hormontherapie erhalten hatten (ub), eine zweite (Orch) solche, bei denen die Testosteronproduktion der Hoden durch chirurgische oder medizinische (LH-RH-Agonist) Behandlung unterbunden wurde. Die dritte Gruppe (nm, nicht messbar) schließlich wurde aus Patienten gebildet, die zusätzlich zur medizinischen Kastration ein reines Antiandrogen, Flutamid (FLU) erhalten hatten.

**B** Die Wirkung auf die DHT-Konzentration innerhalb des Tumors, die Blutwerte der beiden wichtigsten Metaboliten der Androgene, Androsten-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol-Glucuronid (3 $\alpha$ -diol-G) und des Androsterons Glucuronid (ADT-G) wurde bestimmt. Die Abbildung zeigt (oben) ferner die Transformation von Testosteron (T) in Dihydrotestosteron (DHT). DHT wird in der Folge in Androsten-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol (3 $\alpha$ -diol) oder in Androsteron (ADT) umgewandelt. Diese Metaboliten verbinden sich anschließend mit Hilfe der Glukuronyltransferasen (UGT), und werden zu 3 $\alpha$ -diol-Glucuronid und ADT-Glucuronid transformiert.

wir die weltweit erste prospektiv-randomisierte Studie zu dieser Frage realisieren.

Von November 1988 bis Dezember 1999 wurden 7348 Männer einer Vorsorgeuntersuchung im Klinikzentrum der Universität Laval (CHUL) unterzogen, welche die Bestimmung des PSA-Wertes (PSA: prostataspezifisches Antigen) und eine digital-rektale Untersuchung umfasste. Ab 1993 wurden nur noch die PSA-Werte ermittelt. Wir haben festgestellt, dass vor 1993 ungefähr 5000 digital-rektale Untersuchungen erforderlich waren, um einen einzigen Fall von Prostatakrebs festzustellen, solange der PSA-Wert unter 3 ng/ml lag. In der Zeit vom 15. November 1988 bis zum 31. Dezember 1999 sank in der Gruppe von Männern, die in die Studie des CHUL einbezogen waren, die Zahl der Todesfälle als Folge von Prostatakrebs um 64 % (das bedeutet zweidrittel weniger Todesfälle) im Vergleich zur Kontrollgruppe der Männer, die nicht an der Vorsorgeuntersuchung des CHUL beteiligt waren. Dieses Resultat belegt die Wirksamkeit der Vorsorgeuntersuchung und der frühzeitigen Behandlung. Es ist wichtig, klarzustellen, dass in der Gruppe der Männer, die sich der Vorsorgeuntersuchung unterzogen, nur 10 Todesfälle als Folge von Prostatakrebs eintraten im Vergleich zu der dreifach höheren Zahl in der Kontrollgruppe.

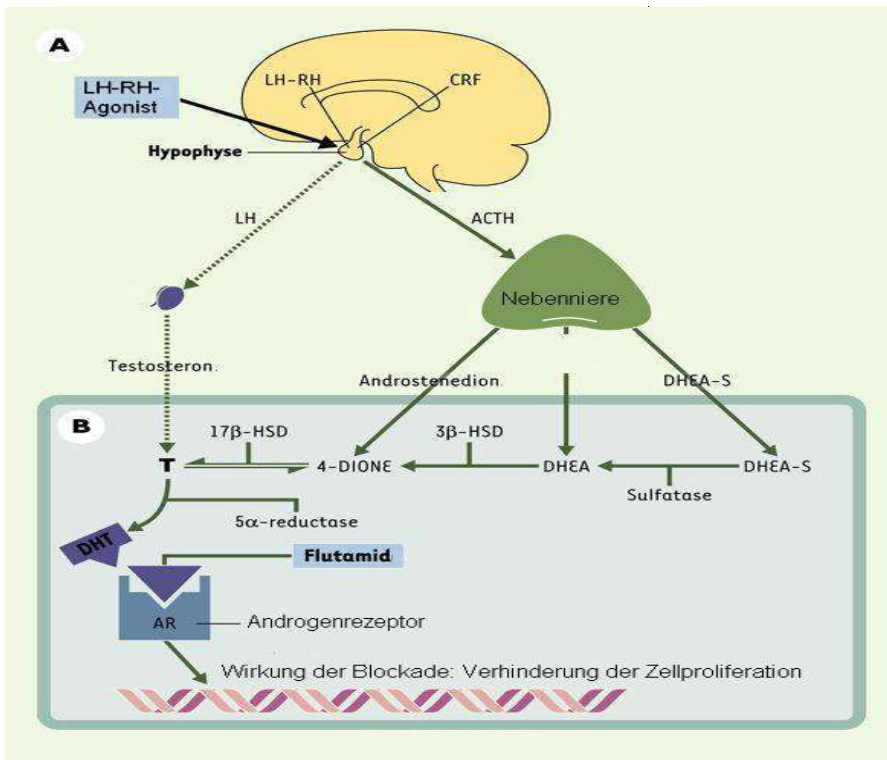
Die 13-jährige Studie mit mehr als 60.000 Arztbesuchen im CHUL pro Jahr er-

brachte folgende Tatsachen:

die Wege geleitet, um den Einfluss einer frühzeitigen Diagnose und einer Therapie im Stadium der lokalisierten Erkrankung auf die Überlebenszeit zu ermitteln. Dank der Teilnahme von Männern aus der Region Quebec im Alter zwischen 45 und 80 Jahren konnten

brachte folgende Tatsachen:

- Die jährliche Vorsorgeuntersuchung zur Bestimmung der PSA-Werte führt dazu, 99 % der Prostataerkrankungen in einem frühen Stadium festzustellen [25-27].



**Abbildung 5** Schematische Darstellung der Wirkung kombinierter Androgenblockade mit einem LH-RH-Agonisten und einem reinen Antiandrogen (Flutamid) auf das Wachstum von Prostatakrebs.

Während die chemische Kastration mit einem LH-RH-Agonisten die Absonderung von Testosteron aus den Hoden blockiert, scheiden die Nebennieren bedeutende Mengen von Dehydroepiandrosteron (DHEA) und DHEA-Sulfat (DHEA-S) wie auch eine gewisse Menge von Androstendion (4-Dion) aus. Die menschliche Prostata enthält die erforderlichen Enzyme, welche die Transformation von DHEA-S in DHEA und darauffolgend in 4-Dion ermöglichen. Dieses letztere Steroid wird durch die 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase (17β-HSD) in Testosteron und anschließend in Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt. Die wirkungsvollste Methode, um die Aktivität des DHT zu blockieren, besteht in der Anwendung eines reinen Antiandrogens wie Flutamid, das die Interaktion zwischen DHT und den Androgenrezeptoren verhindert. Die Verhinderung der Sekretion der testikulären Androgene in Verbindung mit einer Blockade der von den Nebennieren entstammenden Androgene gestattet eine umfassendere Blockade der Androgene, die das Wachstum von Prostatakrebs stimulieren. Die Strategie wird als kombinierte Androgenblockade bezeichnet. Diese Therapie ist die erste, für die Beweise der Lebensverlängerung bei Prostatakrebs vorliegen [16, 19 - 24]

- Die Technik der Vorsorgeuntersuchung wird in der Bevölkerung im Allgemeinen gut akzeptiert. Es geht nur um eine Blutentnahme zur Messung des PSA-Wertes im Labor und um eine digital-rectale Untersuchung bei der ersten Visite, während für alle weiteren Visiten die PSA-Messung genügt.
- Die bei der Vorsorgeuntersuchung diagnostizierten Prostatakrebserkrankun-

gen sind in der Regel mit den zur Zeit verfügbaren Therapien heilbar [2, 26, 28, 29]. Die von der CHUL durchgeführte Vorsorgeuntersuchung hat es ermöglicht, die Zahl der Todesfälle als Folge von Prostatakrebs auf ein Drittel zu reduzieren, was auf dem Gebiet der Krebstherapie ein einzigartiges Resultat darstellt (letzte Analyse der Ergebnisse zwischen November 1988 und Dezember 1999). Wenn Prostatakrebs bei der Vorsorgeuntersuchung im Frühstadium festgestellt wird, muss selbstverständlich ohne Verzug eine chirurgische, strahlentherapeutische oder brachytherapeutische Behandlung und/oder eine Hormonblockade zur Anwendung gelangen. Zu betonen ist, dass bei 6 der 10 verstorbenen Patienten der Prostatakrebs bereits zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung ein fortgeschrittenes Stadium erreicht hatte. Die restlichen vier Patienten haben die von uns empfohlene sofortige und fortgesetzte Behandlung nicht befolgt oder die andernorts durchge-

führte Therapie ist uns nicht bekannt. Wie unsere Studienergebnisse klar aufzeigen, sollten Todesfälle wegen Prostatakrebs zur Ausnahme werden, wenn die Vorsorgeuntersuchung entsprechend den Empfehlungen der Amerikanischen Krebsgesellschaft und der Amerikanischen Gesellschaft für Urologie im Alter von 50 Jahren aufgenommen wird. Alle internationalen prospektiv-

randomisierten Studien in großem Maßstab bestätigen unsere Resultate. So zeigt auch eine finnische Studie mit 20.176 Teilnehmern, dass schon der PSA-Wert allein eine wirksame Vorsorgeuntersuchung für Prostatakrebs darstellt [31]. Diese Ergebnisse bestätigen auch die schon 1992 [25] und 1996 [26] veröffentlichten Resultate. Gleiche Ergebnisse wurden von holländischen, schwedischen und österreichischen Gruppen publiziert [32 - 35]. Die Möglichkeit, allein den PSA-Wert zu bestimmen, wird neuerdings bestätigt [36]. Die ausgezeichneten Erkenntnisse vereinfachen die frühzeitige Diagnose von Prostatakrebs stark, reduzieren deren Kosten und machen sie für einen großen Teil der Bevölkerung leicht zugänglich.

### **Große Wirksamkeit der Hormontherapie bei lokalisiertem Prostatakrebs**

*Androgenblockade verringert die Zahl der Todesfälle*

Obwohl in der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakrebs bedeutende Fortschritte erzielt worden sind, bleibt es unbestritten, dass einzig die Therapie des lokalisierten Prostatakrebs einen wesentlichen Einfluss auf die Überlebenszeit mit sich bringt. In den letzten Jahren haben sechs prospektiv-randomisierte Studien einen wesentlichen Vorteil der Androgenblockade bei lokalisiertem Prostatakrebs im Hinblick auf die Überlebenszeit gezeigt (**Abbildung 1**). Werden die auf Prostatakrebs zurückzuführenden Todesfälle im 5-Jahres-Verlauf nach Beginn der Therapie verfolgt, so zeigt sich in den verschiedenen Studien eine Reduktion der Todesfälle zwischen 37 % und 81 %, was auf dem Gebiet der Krebserkrankungen ein bemerkenswertes Resultat darstellt. Die erste publizierte Studie, jene von Bolla et al. im Jahr 1997 [5], weist eine Reduktion der prostatakrebsbedingten Todesfälle um 77 % aus. Bemerkenswert ist auch das Ergebnis der Studie Messing et al. von 1999 [9], die eine Verringerung prostatakrebsbedingter Todesfälle um 81 % bei Patienten ausweist, bei denen pelvine Lymphknotenmetastasen bei der Operation entdeckt wurden, und die nach dem Kriterium sofortiger oder verzögerter Androgenblockade randomisiert wurden.

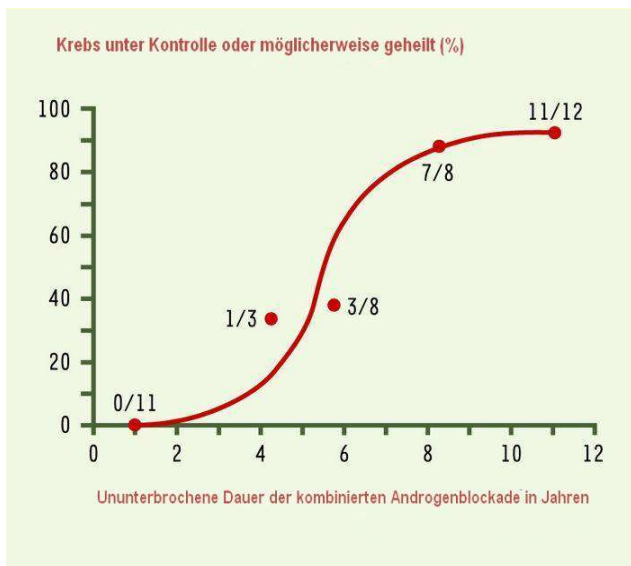
Alle veröffentlichten Studien zeigen klar einen deutlichen Überlebensvorteil bei Androgenblockade sofort nach Diagnosestellung. Die neuen

Erkenntnisse entziehen den früher vorgebrachten Argumenten den Boden. Diese verzögerten eine frühzeitige Vorsorgeuntersuchung und Diagnose unter dem Vorwand, keine Studie habe bis dahin Überlebensvorteile bei sofortigem Therapiebeginn gezeigt. Dabei ist zu unterstreichen, dass keine einzige Studie durchgeführt worden war mit dem Ziel, die positive Wirkung einer frühzeitig einsetzenden Therapie hinsichtlich des Überlebens aufzuzeigen.

Heute muss festgestellt werden, dass die frühzeitige Therapie von Prostatakrebs, wie übrigens auch aller anderen Krebserkrankungen, die einzige Möglichkeit bietet, die Krankheit zu heilen und die Überlebenszeit maßgeblich zu beeinflussen. Wenn mit der Therapieeinleitung bis zum Auftreten von Knochenmetastasen gewartet wird, hat das zur Folge, dass es für eine angestrebte Heilung zu spät geworden ist und dass einzig die Hoffnung bleibt, das Leben um einige Monate zu verlängern, was alles andere als befriedigend ist. Realistischerweise muss beim heutigen Wissensstand davon ausgegangen werden, dass die verfügbaren Hormontherapien eindruckliche Resultate hinsichtlich der Überlebensdauer möglich machen und dass in der Mehrheit der Fälle, die im klinisch lokalisierten Stadium diagnostiziert und behandelt werden, sogar eine Heilung möglich ist.

### **Heilungsmöglichkeit mit kombinierter Androgenblockade**

Es ist sehr wichtig, darauf hinzuweisen, dass die kombinierte Androgenblockade bei lokalisiertem Prostatakrebs sehr effizient ist. Bei 26 Patienten, die während einer Periode bis zu 12 Jahren (im Mittel 7,1 Jahre) ein reines Androgen (Flutamid) zusammen mit einem LH-RH-Agonisten erhalten haben, trat eine PSA-Erhöhung bei einem einzigen Patienten nach einer 7 Jahre und 4 Monate dauernden Therapie ein [37]. Die Nebenwirkungen der kombinierten Androgenblockade sind im Allgemeinen gut verträglich. Es geht dabei um Hitzewallungen, die gewöhnlich während einiger Monate zu Beginn der Therapie auftreten, den Verlust der Libido und Impotenz [13, 19]. Die hier wiedergegebenen Tatsachen zeigen, dass die kombinierte Androgenblockade bei der Behandlung von lokalisiertem Prostatakrebs sehr wirksam ist; bei einem Vergleich mit der ausschließlich chirurgischen oder Strahlentherapie schneidet sie vorteilhaft ab [37].



**Abbildung 6** Wirkung der Dauer der kombinierten Androgenblockade auf die langfristige Kontrolle oder die mögliche Heilung bei lokalisiertem Prostatakrebs.

Ein Ergebnis wird als positiv betrachtet (Krebs unter Kontrolle oder möglicherweise geheilt), wenn das prostataspezifische Antigen (PSA) während mindestens 5 Jahren nach Abschluss der Behandlung auf nicht messbarem Niveau verbleibt. Bei einer Behandlungsdauer von nur einem Jahr wurde nach ihrem Abschluss in allen Fällen eine Erhöhung des PSA-Wertes festgestellt; es wurde also in diesem Zeitraum kein einziger Erfolg bei den 11 behandelten Patienten beobachtet (0/11). Dauerte aber die Therapie mehr als 6,5 Jahre, so fand sich bei 90% der Patienten der Krebs unter Kontrolle oder sogar möglicherweise geheilt. Ein gleiches Ergebnis, nämlich eine mögliche Heilung, fand sich bei 7 von 8 Patienten, die während 8 Jahren behandelt worden waren, wie auch bei 11 von 12 Patienten mit einer Behandlungsdauer von 11 Jahren. Übrigens zeigte eine im zeitlich mittleren Bereich liegende Therapiedauer von 4,5 Jahren nur in einem von drei Fällen ein positives Ergebnis, während sich eine knapp unter 6 Jahren liegende Therapiedauer nur bei 3 von 8 Patienten positiv auswirkte. Diese Tatsachen zeigen, dass die langfristig fortgesetzte kombinierte Androgenblockade beim lokalisierten Prostatakrebs in 90% der Fälle eine Heilung erhoffen lässt, wenn die Behandlung mehr als 6,5 Jahre lang durchgeführt wird [2].

## Die Wirksamkeit der Hormontherapie verlangt eine langfristig fortgesetzte Behandlung.

Die **Abbildung 6** illustriert die Bedeutung der Dauer der kombinierten Androgenblockade für einen Erfolg der Hormontherapie. Eine Gruppe von 11 Patienten mit Prostatakrebs im Stadium B2 wurde nur während eines Jahres behandelt; eine Erhöhung des PSA-Spiegels wurde bei allen Patienten innerhalb eines Jahres nach Abbruch der Therapie festgestellt, was belegt, dass der Prostatakrebs trotz nicht messbarer PSA-Werte noch existierte. Im Gegensatz dazu blieb bei 90 % von 20 Patienten im gleichen Stadium und einer mittleren Behandlungsdauer von 6,5 Jahren der PSA-Wert nicht messbar und zwar mindestens 5 Jahre nach **Abbruch** der Hormontherapie, was die Annahme einer Heilung nahe legt. Hervorzuheben ist schließlich die Tatsache, dass bei allen Patienten nach der Wiederaufnahme der Hormontherapie die PSA-Werte wieder auf ein nicht messbares Niveau absanken.

Bei Patienten, die neben der Strahlentherapie für 10,5 Monate mit einer Hormontherapie behandelt wurden, stellten wir Vorteile gegenüber jenen fest, die eine solche Zusatzbehandlung nur während 3 Monaten erhielten [38]. In ähnlicher Weise konstatierten wir, dass mit der Verordnung von Tamoxifen als adjuvante Therapie zur chirurgischen Behandlung bei Patientinnen mit Brustkrebs die Wirkung bei einer Anwendung über 5 Jahre besser war, als bei nur 2 Jahren [39]. Dies unterstützt unsere Empfehlung, die kombinierte Androgenblockade über mehrere Jahre hinweg durchzuführen, möglicherweise mindestens 6 Jahre.

## Schlussfolgerungen

Die hier – und detaillierter in anderen Publikationen – zusammengefassten Tatsachen zeigen auf, dass mit den aktuellen Methoden der Vorsorgeuntersuchung und unter Anwendung der zur Zeit verfügbaren Therapiemöglichkeiten der Tod als Folge von Prostatakrebs zu einer Ausnahme werden sollte. Wir haben oben schon darauf hingewiesen, dass Schätzungen zufolge 3 Millionen gegenwärtig in Nordamerika lebende Männer an Prostatakrebs sterben werden, wenn die Quote der Todesfälle aufgrund dieser Krankheit unverändert bleibt. Die Verminderung der Quote um 64 %, wie sie in der Studie zur Früherkennung in Quebec erreicht wurde, würde 2 Millionen Männern das Leben retten, wenn das gleiche Verfahren in ganz Nordamerika zur Anwendung käme.

Sicherlich verursacht die Hormontherapie Nebenwirkungen, doch müssen diese den Nebenwirkungen anderer Therapien wie Chemotherapie gegenübergestellt werden. Das Gewicht der Nebenwirkungen verliert auch an Bedeutung, wenn die außerordentliche Wirksamkeit der kombinierten Hormontherapie beim lokalisierten Prostatakrebs in Betracht gezogen wird, wo eine Heilung möglicherweise bei 90 % der Fälle erreicht werden kann.

**Tabelle 1**

*Randomisierte Studien, die eine Abnahme der Todesfälle infolge Prostatakrebs durch Anwendung der Androgenblockade nachweisen*

Studien	Positive Erkenntnisse
EORTC [5]	Reduktion der auf Prostatakrebs zurückzuführenden Todesfälle um 77 % (p = 0,01)
RTOG [6]	Reduktion der Todesfälle um 37 % bei Patienten mit Gleason-Score 8-10 (p = 0,03)
Früherkennungsstudie von Quebec [8]	Reduktion der auf Prostatakrebs zurückzuführenden Todesfälle um 64 % (p = 0,0002)
[7]	Reduktion der auf Prostatakrebs zurückzuführenden Todesfälle um 81 % (p = 0,001)
[9]	Reduktion der auf Prostatakrebs zurückzuführenden Todesfälle um 39 % (p = 0,06)
[10]	Reduktion der Todesfälle um 59 % bei Patienten mit Gleason-Score 8 - 10 (p = 0,007)

**Literaturverzeichnis:**

[ 1 ] Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics 2003. CA Cancer J Clin 2003; 53: 5-26.  
 [ 2 ] Labrie F, Candas B, Gomez JL, Cusan L. Can combined androgen blockade provide long-term control or possible cure of

localized prostate cancer? Urology 2002; 60: 115-9.

[ 3 ] Labrie F, Bélanger A, Cusan L, et al. Antifertility effects of LHRH agonists in the male. J Androl 1980; 1: 209-28.  
 [ 4 ] Huggins C, Hodges CV. Studies of prostatic cancer. I. Effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941; 1: 293-307.  
 [ 5 ] Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med 1997; 337: 295-300.  
 [ 6 ] Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III trial of androgen suppression using Goserelin in unfavorable prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of radiation therapy oncology group protocol 85-31. J Clin Oncol 1997; 15: 1013-21.  
 [ 7 ] 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.  
 [ 8 ] Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate 1999; 38: 83-91.  
 [ 9 ] Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. 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.  
 [10] Hanks GE, Lu J, Machtay M, et al. RTOG Protocol 92-02: A Phase III trial of the use of long term androgen suppression following neoadjuvant hormonal cyto-reduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. In: Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting May, 20-23: New Orleans. American Society of Clinical Oncology, 2000: 1284 (abstract).

- [11] Labrie C, Bélanger A, Labrie F. Androgenic activity of dehydroepiandrosterone and androstenedione in the rat ventral prostate. *Endocrinology* 1988; 123: 1412-7.
- [12] Labrie F. Intracrinology. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 78: C113-C8.
- [13] Labrie F, Dupont A, Bélanger A. Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. In: de Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Important advances in oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1985: 193-217.
- [14] Labrie F, Luu-The V, Lin SX, Simard J, Labrie C. Role of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid formation in peripheral intracrine tissues. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 421-7.
- [15] Stewart PM, Sheppard MC. Novel aspects of hormone action: intracellular ligand supply and its control by a series of tissue-specific enzymes. *Mol Cell Endocrinol* 1992; 83: C13-C8.
- [16] Labrie F, Dupont A, Bélanger A, et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med* 1982; 5: 267-75.
- [17] Labrie F, Bélanger A, Cusan L, et al. History of LHRH agonists and combination therapy in prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer* 1996; 3: 243-78.
- [18] Labrie F. Mechanism of action and pure antiandrogenic properties of flutamide. *Cancer* 1993; 72: 3816-27.
- [19] Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989; 321: 419-24.
- [20] Janknegt RA, Abbou CC, Bartoletti R, et al. Orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J Urol* 1993; 149: 77-83.
- [21] Dijkman GA, Janknegt RA, Dereijke TM, Debruyne FMJ. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate-cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. *J Urol* 1997; 158: 160-3.
- [22] Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* 1997; 49: 71-8.
- [23] Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, et al. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC Phase III trial 30853. *Eur Urol* 1998; 33: 144-51.
- [24] Bennett CL, Tosteson TD, Schmitt B, Weinberg PD, Ernstoff MS, Ross SD. Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: a meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4128 patients using flutamide. *Prostate Cancer Prost Dis* 1999; 2: 4-8.
- [25] Labrie F, Dupont A, Suburu R, et al. Serum prostate specific antigen (PSA) as prescreening test for prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 846-52.
- [26] Labrie F, Candas B, Cusan L, et al. Diagnosis of advanced or noncurable prostate cancer can be practically eliminated by prostate-specific antigen. *Urology* 1996; 47: 212-7.
- [27] Candas B, Cusan L, Gomez JL, et al. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate* 2000; 45: 19-35.
- [28] Labrie F. Screening and hormonal therapy of localized prostate cancer show major benefits on survival. *Cancer J Sci Am* 2000; 6: S182-7.
- [29] Labrie F. Screening and early hormonal treatment of prostate cancer are accumulating strong evidence and support. *Prostate* 2000; 43: 215-22.
- [30] American Urological Association. Board of directors report: early detection of prostate. New York : American Urological Association, 2001.
- [31] Makinen T, Tammela TL, Hakama M, et al. Prostate cancer screening within a prostate specific antigen range of 3 to 3.9 ng/ml.: a comparison of digital rectal examination and free prostate specific antigen as supplemental screening tests. *J Urol* 2001; 166: 1339-42.

- [32] Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1817-23.
- [33] Lodding P, Aus G, Bergdahl S, et al. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol* 1998; 159: 899-903.
- [34] Schröder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der Kwast T, Kranse R. Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer-validation of screening without rectal examination. *Urology* 2001; 57: 83-90.
- [35] Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Decrease in prostate cancer mortality following introduction of prostate specific antigen (PSA) screening in the federal state of Tyrol, Austria. AUA Annual Meeting. *J Urol* 2000; 163: 88 (abstract 387).
- [36] Hugosson J, Aus G, Lilja H, Lodding P, Pihl CG, Pileblad E. Prostate specific antigen based biennial screening is sufficient to detect almost all prostate cancers while still curable. *J Urol* 2003; 169: 1720-3.
- [37] Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Bélanger A. Long-term neoadjuvant and adjuvant combined androgen blockade is needed for efficacy of treatment in localized prostate cancer. *Mol Urol* 1997; 1: 253-61.
- [38] Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, et al. Beneficial effect of combination therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 247-52.
- [39] Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant Tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1543-9.
- [40] Neri RO, Monahan MD, Meyer JG, Afonso BA, Tabachnick IA. Biological studies on an anti-androgen (SH 714). *Eur J Pharmacol* 1967; 1: 438-44.
- [41] Labrie F, Belanger A, Dupont A, Emond J, Lacoursiere Y, Monfette G. Combined treatment with LHRH agonist and pure antiandrogen in advanced carcinoma of prostate. *Lancet* 1984; 2: 1090.
- [42] Luu-The V, Zhang Y, Poirier D, Labrie F. Characteristics of human types 1, 2 and 3 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities: oxidation-reduction and inhibition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 55: 581-7.

**Verfasser:** Fernand Labrie, Leonello Cusan, José Luis Gomez, Bernard Candas, Alain Bélanger, Van Luu-The, Claude Labrie et Jacques Simard, Titel: De la biologie à la clinique : le décès dû au cancer de la prostate peut-il maintenant être une exception?

**Zeitschrift:** Médecine/Sciences

**Ausgabe:** Band 19, Nummer 10, Oktober 2003

**URL:**

<http://www.medecinesciences.org/archive/ms/2003/10/0910-919.pdf>

Alle Rechte zur Vervielfältigung zum Zweck des Verkaufs, des Verleihs, der Werbung oder der Verbreitung sind vorbehalten.

© Médecine/Sciences, 2003