

Everyone is entitled to their own wrong opinion
(Vortrag von Dr. Bob Leibowitz
vor einer Prostatakrebs-Selbsthilfegruppe in Palatine/Illinois, 22. Mai 2003)
(Jeder hat ein Recht auf seine eigene falsche Meinung)
Wesentliche Aussagen, zusammengefasst von Ralf-Rainer Damm, Dieburg, September 2003,
zweite, verbesserte und ergänzte Fassung, April 2004

Themen:

1. [Testosteronersatztherapie](#)
2. [Antiangiogener Cocktail](#)
3. [DHB](#)
4. [Was ist zu tun, wenn weiterer Hormonblockade-Zyklus unvermeidlich ist](#)
5. [Verlaufskontrolle nach Dreifacher Hormonblockade mehr als fünf Jahre nach Ende der Therapie](#)

1. Testosteronersatztherapie (TET)

(d. h. Zuführen von zusätzlichem Testosteron bei niedrigem Testosteronspiegel außerhalb einer Hormonblockade)

L. zitiert Artikel von J. Fowler und William Whitmore von 1982, nach denen eine Hormonersatztherapie als kontraindiziert bei Prostatakrebs anzusehen ist.

Eine andere Untersuchung von 2000 kommt dagegen zu dem Schluss, dass TET unter bestimmten Umständen das Wachsen von Prostatakrebs hemmen kann. LNCaP-Zellen breiten sich, abhängig vom T-Spiegel entweder weiter aus oder wachsen nicht weiter (Studie von 2001). Dies geschieht durch das Beeinflussen von wenigstens drei Wachstumsfaktoren (β -FGF, IL-6 und TGF- β 1), die alle antiangiogen sind. Dies ergibt eine Glockenkurve (Gaußsche Verteilung) des Ansprechens von Prostatakrebs auf den Testosteronspiegel. Gutartige Prostatazellen haben diese Eigenschaft nicht.

These: BPH und Prostatakrebs stellen sich bei Männern zwischen 50 und 70 Jahren ein, wenn der Testosteronspiegel *abnimmt*, und diese Abnahme ist die Ursache.

Andere Studie, bei der Männern mit niedrigem Testosteronspiegel Testosteron verabreicht wurde und sie auf einen Spiegel von 4 bis 7 ng/ml brachte: PSA sank um 30 %.

Studie von 1989: Bei Männern mit Knochenmetastasen betrug das symptomfreie Überleben 14 Monate bei einem Testosteronspiegel von <3 ng/ml und 31 Monate bei einem Testosteronspiegel von >3 ng/ml.

Studie von 1950(!): Drei Männer mit fortgeschrittenem Prostatakrebs und hoffnungsloser Prognose erhielten Testosteron. Zwei von ihnen hatten innerhalb von zwei Wochen eine beträchtliche Verbesserung, einer hatte eine tastbare Verringerung der Größe der Prostata.

Studie von 1971: Patient mit Metastasen, kastriert, bekam bereits Betäubungsmittel, sprach auf Östrogen nicht mehr an, wurde ins Krankenhaus eingeliefert und bekam täglich 2 mg Testosteron oral. Vier Tage lang verschlimmerte sich sein Zustand, am 5. Tag verschwanden die Schmerzen abrupt. Die alkalische Phosphatase ging in den Normalbereich. Bekam weiter T und war neun Monate lang schmerzfrei.

Weiteres Beispiel von 1967: 76-jähriger Patient, mit schweren Rückenschmerzen, Schwäche, appetitlos, wog nur noch 41 kg, fünf Jahre zuvor Orchiektomie gehabt und bekam Östrogen, konnte nicht mehr ohne Hilfe aufrecht sitzen und schien im Endstadium zu sein. Ausgedehnte Knochenmetastasen und vergrößerte Lymphknoten, PAP 50-fach über normal, bekam jetzt Testosteroninjektionen. Einen Monat später war er schmerzfrei, konnte wieder gehen, hatte hervorragenden Appetit, sein Gewicht nahm wieder zu bis auf 65 kg, die saure Phosphatase sank um 75 %, war noch 321 Tage unter TET.

L. zeigt Verlaufskurven eines Patienten nach Hormonblockade, Chemotherapie, PCAAC und TET. T stieg bis 18 ng/ml (!), PSA sank in derselben Zeit von 3,77 auf 0,172 ng/ml. Der Patient fühlt sich phänomenal, ist weiter unter PCAAC und TET. L. Berichtet von weiteren Patienten in ähnlichen Situationen mit gleichen positiven Ergebnissen durch TET.

Leibowitz warnt nichtsdestoweniger davor, einfach zu seinem Urologen zu gehen und eine TET zu fordern, weil es keine Studien dazu gibt, unter welchen Bedingungen es vorteilhaft und unter welchen es nachteilig oder gar gefährlich ist. Hierfür müssten Verfahren (Kriterien) erst noch entwickelt werden.

2. Antiangiogener Cocktail

Aktuelle Komponenten:

1. 50 mg Thalidomid jeden Abend (wird von L. als das wahrscheinlich wirksamste antiangiogene Mittel bezeichnet; PSA-Ansprechen innerhalb eines Monats ab Beginn der Einnahme)
2. GM-CSF
3. Interferon oder Peg-Intron
4. IL-2 (Interleukin-2)
5. Zometa
6. Proscar
7. Celebrex 200 mg zweimal täglich
8. Warfarin oder LMW Heparin
9. metronomisch Cyclophosphamid; Methotrexat 2,5 mg zweimal täglich an den Tagen 1 und 2 eines Chemo-Zyklusses
10. Rocaltrol (Calcitriol)

Dr. L. erwähnt es nicht ausdrücklich, aber meine Interpretation aufgrund von Angaben an anderer Stelle ist, dass es nicht seine Empfehlung ist, alle diese Mittel gleichzeitig einzunehmen, sondern immer nur zwei bis drei, z. B. Thalidomid, Celebrex und Zometa (letzteres bei Vorliegen von Knochenmetastasen).

Zielsetzung für den metastasierten PK: Den Tumor in einen Ruhezustand zu versetzen (Abtöten ist nicht möglich).

Antiangiogenese: Krebszellen können ohne Blutzufuhr nicht größer als 2 mm werden. Ziel der Antiangiogenese ist es, das durch Wachstumsfaktoren induzierte Wachsen von Blutgefäßen zum Tumor hin zu unterbinden. Leider produzieren Prostatakrebs-Zellen außer anti-angiogenen auch viele pro-angiogene Faktoren, die es alle zu unterdrücken gilt.

Aussage in einem Artikel im New England Journal of Medicine: Bei Autopsie wiesen 39 % aller Frauen Brustkrebszellen auf, aber "nur" 11 % bekommen Brustkrebs. These: Es gibt antiangiogene Faktoren (Endostatin), die Mutter- und Tochtergeschwülste unter Kontrolle halten.

Zahlen für Prostatakrebs: 80 % der Männer haben bei Autopsie Prostatakrebs-Zellen, 7 % entwickeln Prostatakrebs, 3 % sterben an ihm.

Kerbel & Folkman 2002:

- Die Entfernung eines (Mutter-) Tumors durch radikale Prostatektomie oder Bestrahlung führt oft dazu, dass sich zu ruhenden Metastasen neue Blutgefäße bilden und dass sie zu wachsen beginnen.
- Manche Tumore produzieren Enzyme, die Angiogenese-Hemmer (Angiostatin, Endostatin, antiangiogenes AT-3) aktivieren, die ihrerseits das Wachstum von Fernmetastasen unterbinden.

Patienten mit Downs-Syndrom (früher als "Mongolismus" bezeichnet) bekommen fast nie Prostatakrebs [haben bei allen bis auf zwei Krebsarten (chronisch-myeloische Leukämie (CML) und Hodenkrebs) nur 0,1 % der zu erwartenden Inzidenz]. Sie haben einen um 30 % höheren als normalen Endostatinspiegel im Blut.

Dr. L.:

Prostatakrebs kann bei hoher Dosierung Chemotherapie-resistent werden, aber nicht so bei niedriger Dosierung, wie er und Dr. Tucker es praktizieren.

Skelettszintigramme können nach dem Verabreichen von Zometa falsch-positive Ergebnisse erbringen (zeigen Metastasen an, obwohl diese verheilt sind; durch Biopsien nachgewiesen).

3. Aussagen zur DHB

Aussage von Drs. Eric Small, Peter Carroll und Anthony d'Amico: In den vergangenen zehn Jahren hat sich die Anzahl der Männer, die eine Hormonblockade als Ersttherapie gewählt haben, erhöht bei:

- Patienten mit niedrigem Risiko (PSA <10 ng/ml, GS ≤ 6) von 4,6 % auf 14,2 %
- Patienten mit mittlerem Risiko (PSA 10-25 ng/ml, GS = 3+4) von 8,9 % auf 19,7 %
- Patienten mit hohem Risiko (PSA > 25 ng/ml, GS = 4+3...10) von 32,8 % auf 48,2 %.

Aussage von einem Dr. Kentox (?) auf einem Symposium in Harvard im Mai 2003: Verbesserung des Überlebens bei Prostatakrebs wird nur durch systemische Behandlung zu erzielen sein, nicht durch lokale Behandlungen.

Dr. Charles "Snuffy" Myers schrieb im Prostate Forum Vol. 7 #3:

- "Radikale Prostatektomie sieht nicht mehr wie ein sehr goldener Standard aus.
- Der Vorteil von nur RP erscheint so begrenzt... es scheint möglich, dass Bestrahlung oder Hormonbehandlung überlegene Ergebnisse bringen kann".

Dr. L.:

Bei einer Hormonblockade nach vorangegangener lokaler Therapie wird das PSA in der Regel unmessbar. Sechs bis 24 Monate nach dem Ende der Hormonblockade beginnt es aber wieder zu steigen. Gelegentlich bleibt es stehen, aber dies ist die Ausnahme, nicht die Regel.

- **Wählen Sie keinen willkürlichen PSA-Wert, um eine neue Hormonblockade zu beginnen!**
- **Je länger Sie ohne Hormonblockade sind, desto länger werden Sie leben.**
- **Sie können nicht hormonunabhängig oder hormonrefraktär werden, wenn nicht jemand Sie wieder eine Hormonblockade beginnen lässt.**
- **Wenn bei normalen Testosteronwerten Ihr PSA steigt, sind Sie nicht hormonresistent oder hormonrefraktär.**

Japanische Studie, die erst jetzt bekannt wurde, mit 151 Patienten (aus 100 Kliniken!), die entweder nur mit Trenantone oder mit Trenantone + Flutamid behandelt wurden, weil sie entweder eine RP verweigerten oder sie wegen zu hohem Risiko dafür nicht geeignet erschienen. Wurden zwei Jahre lang behandelt. Durchschnittliche Dauer der Verlaufskontrollen 6½ Jahre. Mehr als 40 % hatten T3. 27 % gut differenziert, 39 % mittelgradig differenziert, 10 % schlecht differenziert. Progressionsfreies Überleben bei Monotherapie 47 %, bei kombinierter Therapie 68 %, krankheitsspezifisches Überleben 89 %. Dies unterschied sich nicht von der Sterblichkeitsrate anderer Japaner der gleichen Altersgruppe ohne Prostatakrebs.

Dr. L.: **Beste Art der Hormontherapie: Nur ein Zyklus, und wenn das PSA zu sehr steigt, andere Wege finden, aber keinen weiteren Zyklus, um nicht hormonunabhängig oder -refraktär zu werden.**

Andere Wege:

- Sich nicht durch eine einzelne alarmierende PSA-Messung in Panik versetzen lassen. Viele andere Faktoren (z. B. eine Infektion irgendwo im Körper) können das PSA steigen lassen.
- Proscar-Erhaltungstherapie,
- Celebrex oder ein anderer COX-2-Hemmer (es gibt noch Vioxx und (neu) Bextra),
- Calcitriol (= Rocaltrol)
- Zometa

Celebrex, Calcitriol und Zometa können alle drei die Nierenfunktion beeinträchtigen!

- Bei weitem das Beste: 1 Thalidomid am Abend. Wirkt in mehr als 90 % der Fälle und innerhalb eines Monats. Durch eine Studie des National Cancer Institutes bestätigt.
- Sojaprodukte, Leinsamen, Fischöl (außer frischem Fisch), modifiziertes Citruspektin, MSN, MGN, 1P-6, Phytoöstrogene vermeiden. Gemeinsame Eigenschaft dieser Substanzen: Sie verringern den Testosteronspiegel.
- Wahrscheinlich ok: Zink (L. war früher gegen Zink).

4. Was ist zu tun, wenn weiterer Hormonblockade-Zyklus unvermeidlich ist

Wenn ein zweiter HB-Zyklus absolut **unvermeidlich** ist, dann **nur für neun Monate**, eine Chemotherapie hinzufügen und **unbedingt** anstelle von Casodex, Flutamid oder Nilutamid Ketoconazol oder Aminogluthamid (Cytadren) verwenden. Bei niedrigem Testosteronspiegel im Anschluss TET in Betracht ziehen. **Jeder weitere Zyklus darüberhinaus ist russisches Roulette!**

Chemotherapie: 15 Dosen wöchentliches Taxotere/Emcyt/Decadron/Carboplatin, niedrig dosiertes Thalidomid (50 mg), Cumadin (Warfarin).

Ersttherapie für Hochrisikopatienten: 12 Dosen Chemotherapie wie oben, dazu Cumadin oder anderer

Blutverdünner und 13 Monate DHB.

Es ist gezeigt worden, dass Finasterid (Proscar) in vitro und bei Versuchstieren das Wachstum von Prostatakrebszellen hemmt (Journal of Urology, Nov. 2002). Bei niedrigem DHT-Spiegel kurbelt der Körper die Testosteronproduktion an, um den Mangel auszugleichen.

Zwei Arten von 5-alpha-Reduktase: Typ 1 in der Haut, der Leber und etwas davon in der Prostata, Typ 2 nur in der Prostata. Proscar unterdrückt nur Typ 2, **Avodart** unterdrückt beide.

Proscar und Avodart verringern das PSA um 50 %. Proscar verringert den DHT-Spiegel um etwa 70 bis 75 %, Avodart um 90 %. Beide erhöhen den Testosteronspiegel um etwa 25 %.

Dr. L. wechselte bei etwa 50 Patienten mit Prostatakrebs in unterschiedlichen PK-Stadien, die bisher Proscar eingenommen hatten, auf Avodart. Ergebnis nach einem Monat: Avodart verringert das DHT stärker als Proscar. Bei einigen Patienten verringerte sich das PSA, bei den meisten stieg es. Nach der Wiedereinnahme von Proscar fiel bei einigen das PSA innerhalb von einer Woche. Dr. L. neigt deshalb zu 70 % dazu, bei Proscar zu bleiben, hat aber seine Meinungsbildung noch nicht abgeschlossen (Mai 2003).

Bei einer TET rät Dr. L. zu Avodart oder zwei Proscar täglich.

5. Verlaufskontrolle nach Dreifacher Hormonblockade mehr als fünf Jahre nach Ende der Therapie

- 171 Patienten, Altersverteilung:
- 40-49 Jahre 4, 50-59 Jahre 36, 60-69 Jahre 76, 70-79 Jahre 50, >80 Jahre 5, Durchschnitt: 65,7 Jahre.
- Mittleres PSA: 11,6 ng/ml, aber 27 Männer mit PSA >20, bei diesen durchschnittlich 32 ng/ml. Durchschnittliche GS: 6,6; 69 mit GS 7, 12 mit GS 8 (diese 81 wären z.B. von Dr. Walsh nicht mehr operiert worden).
- Verlauf von 130 Männern nach 5 Jahren: Durchschnittliches PSA 2,592 ng/ml.
- Verlauf von 81 Männern nach 6 Jahren: Durchschnittliches PSA 2,562 ng/ml.
- Verlauf von 41 Männern nach 7 Jahren: Durchschnittliches PSA 2,413 ng/ml.
- Krankheitsspezifisches Überleben: 99,4 %; ein Patient ist (an einer sehr seltenen Prostatakrebs-Form) gestorben.
- Hormonresistenter Prostatakrebs: 0.
- Männer, die einen zweiten Zyklus benötigten: 12; alle hatten einen GS ≥ 7 , aber 50 Männer insgesamt hatten Hochrisikofaktoren.

Dr. L. erklärt sich von dem guten Ergebnis selbst überrascht.

Er zeigt dann eine Reihe von PSA-Verläufen, darunter seine aktualisierte Sammelkurvenschar bis zu einer Zeit von 120 Monaten (sein längster HB-Patient) sowie Verläufe einzelner Patienten:

- PSA-Anstieg zwischen Ende 1999 und Jan. 2001 von 0,11 auf 6,21 unter Proscar und Celebrex (unklar, ab wann letzteres), dann wieder Abfall. Mai 2003: 4,03 ng/ml.
- PSA-Anstieg zwischen Mai 2000 und Okt. 2002 von 0,18 auf 11,9 ng/ml, dann plötzlicher Rückgang ohne veränderte Medikation (Proscar, Celebrex, Aredia alle paar Monate gegen Osteopenie). Letzter Wert Mai 2003: 3,71 ng/ml.
- PSA-Anstieg zwischen Feb. 1998 und März 1999 von 0,18 auf 21 ng/ml unter Proscar und Celebrex. Dr. L. glaubte nicht, dass dies durch Prostatakrebs verursacht werde und änderte nichts an der Behandlung. Aktueller Wert (Mai 2003) im einstelligen Bereich. Kommentar Dr. L.: Dies zeigt uns, wie wenig wir über Prostatakrebs wissen, und dass ein PSA-Anstieg nicht immer durch PK verursacht sein muss.

Nachstehend die PSA-Verläufe von Patienten fünf, sechs, sieben bzw. acht Jahre seit Beginn der Dreifachen Hormonblockade.



