

Saborowski (1987) - Konservative Therapie mit Cyproteronacetat und Estradiolundecylat beim Fortgeschrittenen Prostatacarcinom: Eine 5-Jahres-Studie [Conservative Therapy with Cyproterone Acetate and Estradiol Undecylate in Advanced Prostate Cancer: A 5-Year Study]

Citation

- Saborowski, Karl-Johannes (1987). Konservative Therapie mit Cyproteronacetat und Estradiolundecylat beim Fortgeschrittenen Prostatacarcinom: Eine 5-Jahres-Studie. [Conservative Therapy with Cyproterone Acetate and Estradiol Undecylate in Advanced Prostate Cancer: A 5-Year Study.] (Doctoral dissertation, Ruhr-University Bochum.) [58 pages] [[Google Scholar](#)] [[Google Books](#)] [[WorldCat](#)] [[PDF](#)]

English Translated

From the urological clinic of the Ruhr-University Bochum in the Marien-Hospital Herne
(Director: Prof. Dr. med. Th. Senge)

Topic:

**CONSERVATIVE THERAPY WITH
CYPROTERONE ACETATE AND ESTRADIOL UNDECYLATE
IN ADVANCED PROSTATE CANCER
- A 5-YEAR STUDY -**

Inaugural - Dissertation
to
obtain the doctoral degree in medicine
of a high medical faculty
of the Ruhr-University Bochum

submitted by Karl-Johannes Saborowski

from Herne II
1987

T90,0147

Dean: Prof. Dr. med. W. Brinkmann
Referent: Prof. Dr. med. U. W. Tunn
Coreferent: Prof. Dr. med. Th. Senge

Date of examination: 6 Dec. 1988

CONTENTS

- **1. Introduction**
- **2. Patients and Methods**
 - 2.1 Patients
 - 2.2 Inclusion Criteria
 - 2.2.1 Inclusion Criteria
 - 2.2.2 Diagnostics for the Classification of the Tumor Stage
 - 2.2.3 Laboratory Tests
 - 2.2.4 Tumor Grading
 - 2.3 Therapy Protocol
 - 2.4 Evaluation Criteria
- **3. Results**
 - 3.1 Prospective Short-Term Study
 - 3.1.1 Basic Clinical Examinations
 - 3.1.2 Urination and Excretory Urography
 - 3.1.3 Local Tumor Behavior
 - 3.1.4 Metastasis Behavior
 - 3.1.5 Side Effects
 - 3.2 Prospective Long-Term Study
 - 3.2.1 Cumulative Survival Rates with Evaluation According to KAPLAN-MEIER and COX
 - 3.2.2 Analysis of Deaths
 - 3.2.3 Behavior of Local Tumor and Metastases in Surviving Patients
 - 3.3 Accompanying Examinations
 - 3.3.1 Behavior of Serum Concentrations of Testosterone and Prolactin
 - 3.3.2 Correlation of Testosterone and Cyproterone Acetate Serum Concentration
- **4. Discussion**
 - 4.1 Current Aspects and Perspectives of Conservative Therapy
 - 4.2 Effectiveness Comparison of Cyproterone Acetate and Estrogens
- **5. Summary**
- **6. Literature**
- **7. Thanks**
- **Curriculum Vitae**

1. Introduction

The size of the problem of prostate cancer results from the cancer incidence. In the Federal Republic of Germany, around 15,000 men are diagnosed with prostate cancer each year (17). In the mortality statistics of the Federal Statistical Office in Wiesbaden, prostate cancer ranks third after cancer of the lungs and the gastrointestinal tract. In 1979, 7,600 deaths were registered by prostate cancer.

At the first diagnosis 80–90% of all patients were already in the advanced stages (11, 24). These are only accessible to a palliative treatment. An advanced stage is defined as a prostate cancer that has either transgressed the boundaries of the organ, or was disseminated lymphogenically, or had distant

metastases. Curiously, only the locally limited prostate cancer can be treated by radical surgical removal. Systemic disseminated cancer requires stage-adapted systemic treatment with palliative goals (2).

As a systemic therapy, HUGGINS introduced contrasexual hormone therapy in advanced prostate cancer in 1940 (18, 19). HUGGINS received the 1966 Nobel Prize in Medicine for the establishment of this therapy. The goal of hormone therapy is to block androgenic stimulation of the prostate cancer cell. HUGGINS had demonstrated the androgen dependence of the prostate under physiological conditions in animal experiments. He transferred this fundamental principle of androgen dependence of the normal prostate gland cell to the prostatic tumor cell. For this the testes were turned off as the main source of male androgen formation. This could be achieved either by castration or by administration of estrogens.

After the first overwhelming therapeutic successes, many patients showed recurrence of cancer. In these so-called hormone-refractory tumors, HUGGINS developed the elimination of the adrenal glands as a secondary androgen source as secondary therapy (20). Adrenalectomy and hypophysectomy were therefore introduced as a secondary form of therapy in the palliative treatment of prostate cancer. But even with this therapy of a complete androgen withdrawal only in about one third of prostate cancer patients a palliation of often only a few months could be achieved.

The concept of HUGGINS led to the following therapeutic strategy until the 1970s:
Primary switching off of testicular androgen production either by surgical castration or drug treatment with estrogens or combination of castration and an estrogen. Secondary to hormone refractoriness, additional turning off of adrenal androgens by adrenalectomy or hypophysectomy or by corticosteroid administration. The objective success rates for adrenalectomy as secondary therapy is reported by several authors to be around 30–35%, with an average duration of only 3 months (7, 38). The rates of success were similar when adrenocortical androgen production was suppressed by aminoglutethimide or glucocorticoids (36).

With the introduction of antiandrogens, a new group of drugs was available for the first time, with which both testicular and adrenal androgens could be neutralized (32, 33). Antiandrogens have a competitive antagonism with dihydrotestosterone (DHT) directly on the target prostate organ. DHT is the actual androgenic principle of action in the prostate. The first clinically useful antiandrogen was cyproterone acetate (CPA). CPA not only works as an antiandrogen but also has an antigonadotropic effect. The antiandrogenic effect on the target organ outweighs the antigonadotropic property (5, 32).

The use of cyproterone acetate as a primary form of therapy in advanced prostate cancer has been of particular interest, as complete androgen withdrawal from CPA can be achieved by blocking the testicular and adrenal androgens. In a randomized study, therefore, the effectiveness of cyproterone acetate was compared to the standard therapy with estrogens. The protocol of this study includes

1. a short-term study over 6 months with high-dose intramuscular CPA administration in one and intramuscular estradiol undecylate administration in the other group and
2. a long-term study (5 years) with oral administration of cyproterone acetate in the first group and continuation of intramuscular administration of estradiol undecylate in the second group.

In the following study, a prospective study analyzes the results of the 5-year treatment of prostate cancer patients with cyproterone acetate compared to standard therapy with estradiol undecylate.

2. Patients and Methods

2.1 Patients

39 patients of the urological clinic of the Ruhr University Bochum were included in the prospective phase III study within a period of 1 year. The assignment of patients to the two treatment groups cyproterone acetate (CPA) or estrogen (E) was carried out with the help of random statistics (randomization).

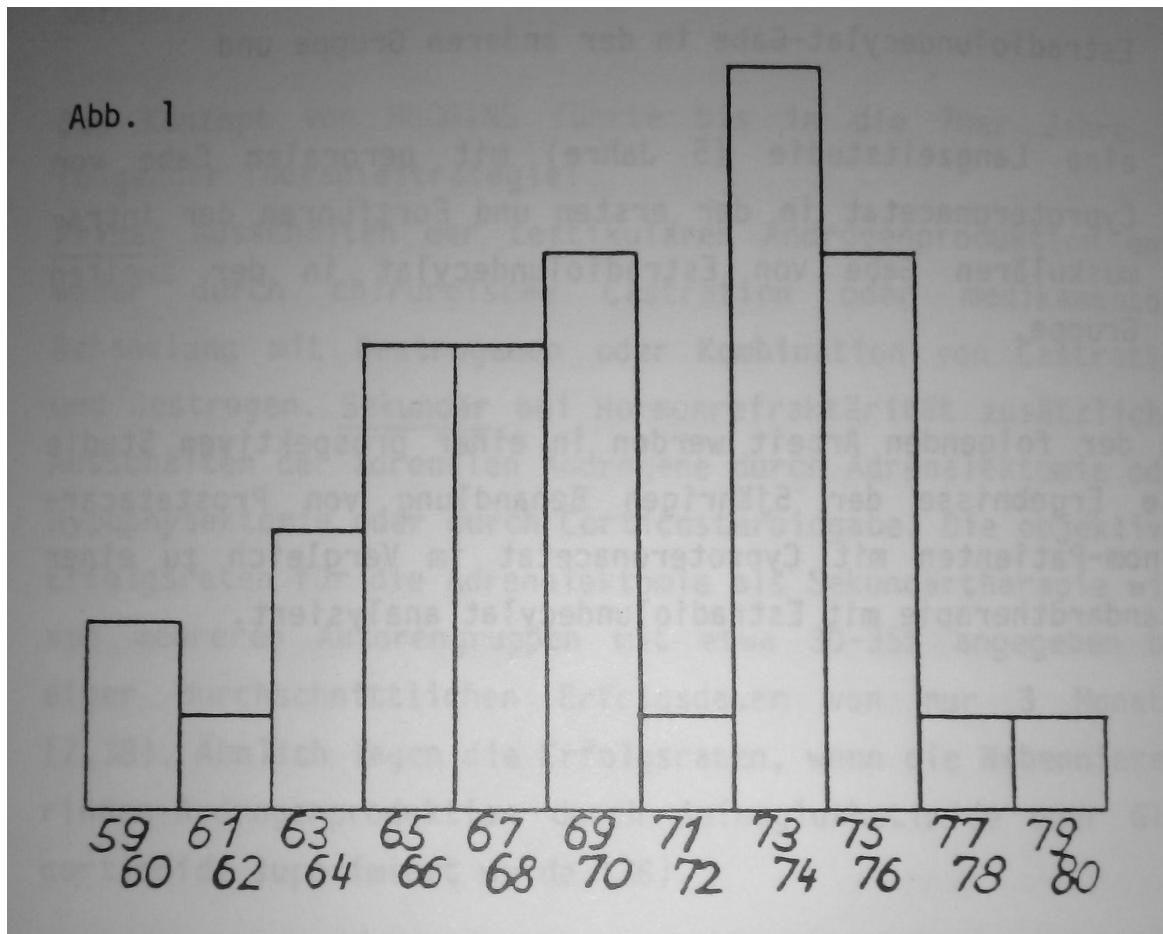


Figure 1: Histogram with age distribution of the total number of patients involved in the study.

Figure 1 shows the age distribution of the total patient population at diagnosis of prostate cancer. This results in a mean age at diagnosis of 70.4 years ($SD = 5.3$ years) for the total collective, for the CPA group of 70.6 years ($SD = 4.7$ years) and for the E group of 70.1 years ($SD = 6.1$ years).

Group	Number of patients	Average age of patients (years)
CPA	21	70.6 ($SD = 4.7$)
E	18	70.1 ($SD = 6.1$)

Table 1: Distribution of patients among the treatment groups with average age and standard deviation SD.

Group	Number of patients	Tumor stage	Juxtaregional lymph node involvement	Grade of malignancy (histological)		
	n	T _{3/4}	N ₄	G I	G II	G III
CPA	21	M ₀ : 15	9	4	2	9
		M ₁ : 6	6	0	2	4
E	18	M ₀ : 16	4	11	3	2
		M ₁ : 2	2	1	1	0

Table 2: Compilation of patients according to the TNM system (UICC, 1978) and histological tumor differentiation (WHO) according to the UICC classification.

2.2 Inclusion Criteria

2.2.1

The study included only those patients who met the following inclusion criteria:

1. Untreated ("virginal") prostate cancer.
2. Inoperable prostate cancer in the stages T₃₋₄N₀₋₄M₀₋₁.
3. No serious additional illnesses.
4. No secondary tumors.

2.2.2 Diagnosis for the Classification of the Tumor Stage

1. The determination of the T-stage was carried out exclusively by digitopalpable examination, since at the time of planning and implementation of the study, there was no possibility of imaging prostate cancer by transrectal ultrasonography.

The findings were documented in a prostate chart (see Figure 2).

All prostate cancers were morphologically confirmed by perineal punch biopsies. The assignment to the degree of tumor differentiation was based on the WHO criteria and can be seen in Table 2.

To determine the N-stage, a caudal lymphography was performed. With this examination method, only a statement about the involvement of juxtaregional lymph nodes is possible, so that this lymphangiographic method can discriminate only between a positive or negative N₄ stage. The primary regional lymph nodes in the pelvic area can not be assessed by caudal lymphography.

To determine the M-stage, a whole body skeletal scintigraphy with Technetium 99 was performed and, in the case of a scintigraphically positive finding, an additional radiological examination of the skeletal system was performed.

2.2.3 Laboratory Tests

In addition to routine clinical diagnostics, the following serum phosphatases were determined:

- a) alkaline phosphatase (AP)
- b) acid phosphatase (SP)
- c) alpha-tartrate-inhibitable fraction of acid serum phosphatase (PP).

In selected patients, peripheral serum concentrations of testosterone, prolactin, and cyproterone acetate were also determined by radioimmunoassay.

2.2.4 Tumor Grading

Histomorphological tumor classification was performed according to WHO criteria. The tru-cut needle from Travenol was used to remove the prostate biopsy. The histological microscopic examination of the punching cylinders was carried out by the Pathological Institute of the Ruhr-Universität Bochum (directors: Prof. Dr. Hartung, Prof. Dr. Morgenroth).

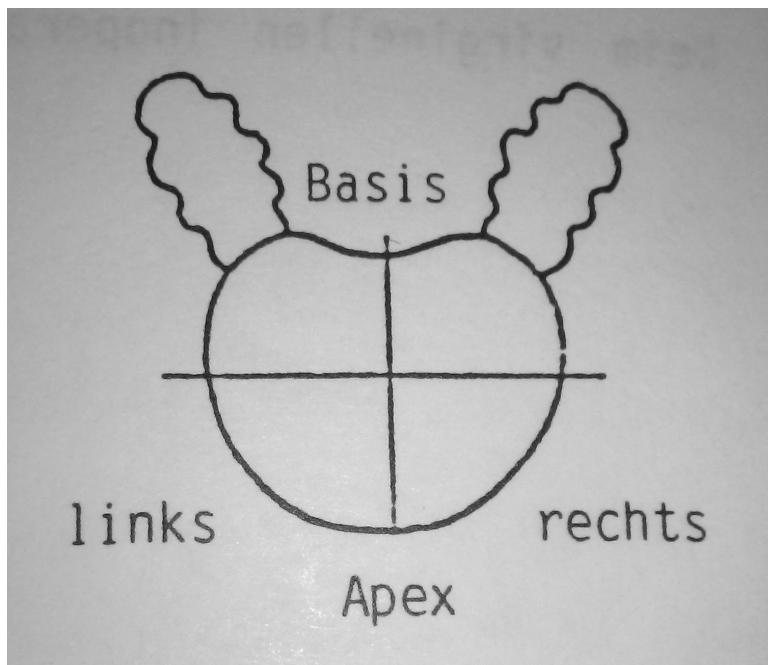


Figure 2: Prostate diagram

2.3 Therapy Protocol

The 21 patients in the CPA group underwent the following treatment after diagnosis. In the first six months, they received 300 mg of CPA (Androcur-Depot^R) per week administered intramuscularly. Follow-up was by oral administration of 100 mg CPA (Androcur^R) per day. The 18 patients in the E group received 100 mg of estradiol undecylate (Progynon-Depot^R) per month intramuscularly for the entire observation period.

The treatment was continued and stopped

- when a progression of prostate cancer occurred
- when metastases appeared as a sign of therapy refractoriness.

From then on, the patients received an additive additional cytostatic treatment.

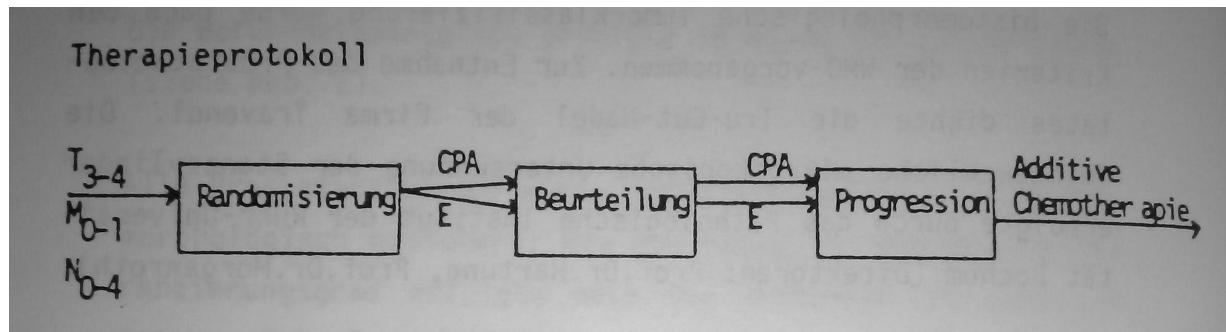


Figure 3: Therapy protocol for virgin inoperable prostate cancer

2.4 Evaluation Criteria

Patients were monitored at monthly intervals for the first 6 months, then for 2 years at half-yearly intervals, then at annual intervals. A rational staging program was used (9).

The following subjective and objective parameters were checked in the first 6 months:

1. Monthly:
General condition, nutritional status, weight, pain sensations, analgesic demand, urination frequency, nocturia, rectal palpation.
2. In addition, the following laboratory values every 3 months:
Blood count, erythrocyte sedimentation rate, liver enzymes, renal values, phosphatases, coagulation system, urinalysis.
3. After 6 months:
Infusion effusion urogram, residual urine quantity, uroflowmetry, histology of a prostate cylinder, thorax X-ray a.p., bone scintigram, bipedal lymphangiogram

For the long-term study, the same evaluation controls were performed at the indicated intervals or at the time of worsening the clinical picture.

3. Results

3.1 Prospective Short-Term Study

The results of the 6-month treatment of the two patient groups CPA (cyproterone acetate) and E (estradiol undecylate) in tabular form are summarized below.

3.1.1. Basic Clinical Examinations

	General condition after 6 months	Appetite after 6 months
--	----------------------------------	-------------------------

	Initial	CPA	E	Initial	CPA	E
Good	86%	78%	100%	97%	89%	89%
Bad	14%	22%	0%	3%	11%	11%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Table 3: General health and appetite of patients after 6 months of treatment.

Tables 3–7 summarize the non-specific parameters general health, appetite, body weight, pain status, analgesic requirements, and overall condition as basic clinical trials. A slight benefit in terms of general health, weight changes, cancer-related pain, and analgesic consumption is noted in the E group, with no statistically significant significance (p less than 0.05). The group-different weight changes are not statistically significant either.

The cancer or metastatic pain was not able to demonstrate any lasting influence by either substance. The use of analgesics did not decrease at 6 months of treatment.

As Table 7 shows, however, an improvement (17%) of the overall condition of the patients under therapy is consistently recorded in both groups.

Body weight	CPA	E
Decreased 5 kg	11%	0%
Decreased 2 – 5 kg	33%	17%
Unchanged	22%	50%
Increased 2 – 5 kg	28%	33%
Increased 5 kg	6%	0%
Total	100%	100%

Table 4: Body weight changes after 6 months of treatment compared to the baseline values.

Cancer-related pain		
	CPA	E
None (90%)	83%	100%
Moderate (11%)	6%	0%
Strong (0%)	11%	0%
Total (100%)	100%	100%

Table 5: Cancer-related pain after 6 months of treatment. Output values in parentheses.

Analgesic consumption		
	CPA	E
None (92%)	72%	94%
Seldom (5%)	22%	6%
Regularly (3%)	6%	0%
Total (100%)	100%	100%

Table 6: Analgesic consumption after 6 months of treatment. Output values in parentheses.

General condition	CPA	E
Improved	17%	17%
Unchanged	67%	87%
Deteriorated	17%	0%
Total	100%	100%

Table 7: Assessment of the overall condition of the patients after 6 months of treatment compared to the overall condition at the start of treatment.

3.1.2 Urination and Excretion Urography

Tables 8–16 contain statements on urinary behavior. With the aid of uroflowmetry, X-ray residual urine determination, and one-time catheterization, objective assessment criteria were available. After 6 months of treatment, a significant reduction in the frequency of urination was observed (Table 8).

During therapy, about half of the patients found a urinary ray improvement (Table 9), and the onset of urination also began earlier. Significant differences between the two treatment groups were not evident.

Urination frequency	Day			Night		
	Initial	CPA	E	Initial	CPA	E
None	0%	0%	0%	3%	6%	28%
1–2 times	0%	0%	0%	51%	41%	60%

3–4 times	30%	6%	39%	22%	35%	6%
5 or more times	70%	94%	61%	24%	18%	6%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Table 8: Urination frequency during the day and at night after 6 months of treatment.

	Urine		Onset of urination	
	CPA	E	CPA	E
Improved	50%	56%	31%	28%
Unchanged	44%	44%	63%	72%
Deteriorated	6%	0%	6%	0%
Total	100%	100%	100%	100%

Table 9: Urinary stream and onset of urination after 6 months of treatment.

The uroflowmetric determination of urination time and total volume as well as the average and maximum second volume showed small numerical advantages in the E group, but in both groups the values are significantly higher than those of the total population at the start of treatment (see Table 10/11).

Urination (seconds)				Total volume (mL)			
CPA		E		CPA		E	
M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
28	16	25	14	177	60	240	90

Table 10: Uroflowmetric determined urination time and total volume per urination after 6 months of treatment. Mean value M, standard deviation SD.

Average SV (M = 7.15; SD = 3.38)				Maximal SV (M = 11.28; SD = 5.96)			
CPA		E		CPA		E	
M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
9	7	17	4	14	9	18	8

Table 11: Uroflowmetrically determined mean second volume (mL/sec) and maximum second volume SV (mL/sec). Mean value M, standard deviation SD. Initial values of the total collective in parentheses.

The percentage of patients with infravesical obstruction decreased more quantitatively in the E group than in the CPA group (Table 12), although this reduction was not statistically significant.

Likewise, the residual urine determination (Tables 14, 15) showed a significant decrease in residual amounts. Overall, more than 50% of the patients (Table 16) were found to have an improved urination, whereby the low percentage advantage of the E group compared to the CPA group is not significant (p less than 0.05).

Obstruction	Initial	CPA	E
None	11%	24%	44%
Partial	81%	76%	56%
Complete	8%	0%	0%
Total	100%	100%	100%

Table 12: Infravesical obstruction after 6 months of treatment.

Urography		CPA	E
Normal	(92%)	100%	94%
Obstruction signs	(8%)	0%	6%
Total	(100%)	100%	100%

Table 13: Excretory urogram control after 6 months of treatment. In parentheses the initial values at the start of therapy, determined on the whole collective.

Residual urine radiographically		CPA	E
No	(19%)	41%	72%
Yes	(81%)	59%	28%
Total	(100%)	100%	100%

Table 14: X-ray-confirmed residual urine after 6 months of treatment. In parentheses at the start of therapy.

Residual amounts (disposable catheter)		CPA	E
0 – 30 mL	(38%)	53%	78%
30 – 100 mL	(45%)	35%	11%
more than 100 mL	(19%)	12%	11%

Total	(100%)	100%	100%
-------	--------	------	------

Table 15: Residual amounts, determined by single catheterization, after 6 months of treatment. In parentheses the initial values at the start of therapy, determined on the whole collective.

Overall assessment of urination	CPA	E
Improved	50%	61%
Unchanged	39%	33%
Deteriorated	11%	6%
Total	100%	100%

Table 16: Overall assessment of urination after 6 months of treatment.

3.1.3 Local Tumor Behavior

Table 17 provides information on local tumor behavior, which was documented by subjective and objective parameters. The subjective test criterion resulted from the digitorectal palpation findings before and after treatment.

At the time of starting the prospective study, the behavior of tumor size and tumor consistency could only be determined subjectively by the investigator. The objective test methods of prostate sonography and computed tomography were not yet available as a routine examination procedure.

From the data in Table 17 it can be deduced that in both treatment groups in more than half of the cases the prostate size has decreased and prostate consistency has decreased in almost all cases (E group: 94%).

	Prostate size		Prostate consistency	
	CPA	E	CPA	E
Decreased	50%	67%	78%	94%
Unchanged	44%	28%	11%	0%
Increased	6%	5%	11%	6%
Total	100%	100%	100%	100%

Table 17: Prostate size and prostate consistency after 6 months of treatment compared to the start of treatment.

From Table 18 it can be seen that it was not possible for the therapy to influence the local prostate infiltration, which was palpable as a lack of distinctness of the prostate or as a seminal vesicle infiltration.

An objective parameter of a regression is the morphological evaluation of the punch biopsy material of the prostate after 6 months of therapy. The tabular summary of these results was compiled according to the findings of Prof. Dr. D. Hom, Pathological Institute of the University of Saarland, Homburg/Saar.

This is followed by histological regression grading of prostate cancer in control punch biopsies after cyproterone acetate monotherapy for 6 months. This was done not only in the 21 patients of this study, but also in 38 patients who were treated with cyproterone acetate under the same conditions in the Urological University Hospital Mainz. This histological follow-up should exemplarily demonstrate the objectively demonstrable antiandrogenic efficacy on the tumor (Table 19).

	Prostate limit exceeded		Demarcation of the prostate	
	CPA	E	CPA	E
Unchanged	94%	89%	89%	89%
Deteriorated	6%	11%	11%	11%
Total	100%	100%	100%	100%

Table 18: Organ transgression and definability of the prostate after 6 months of treatment.

Phase III short-term study					
Regression grading	Proportion of patients with initial grade of malignancy			Total number of patients	
	I	II	III	(n)	(%)
10 to 8	5	6	14	25	42.4
6 to 4	5	5	7	17	28.8
2 to 0	4	5	8	17	28.8
Total	14	16	29	59	100
	(23.7%)	(27.1%)	(49.2%)		

Table 19: Histological regression grading after 6 months of monotherapy with cyproterone acetate 300 mg/week i.m.

Regression grading was an objective parameter of local therapy effects. In 1977, Dhom introduced histological regression grading. The original division into 10 points can be simplified to 3 degrees of regression:

- I. 10 to 8 points: No regression or only slight regression.
- II. 6 to 4 points: Moderate but significant regression.
- III. 2 to 0 points: Strong regression or no more tumor detectable.

Prior to initiation of therapy, a mildly differentiated cancer grade III malignancy was present in half of the cases, grade II cancer in 27%, and grade I highly differentiated cancer in 23% of cases, 42% no or only a small regression, in 58% on the other hand an objectifiable regression, which in each case could be assigned to the histological regression grading II and III in half of the cases. It is striking that regressions were also histologically detectable in 15 out of 29 cases with primary GIII cancer.

3.1.4 Metastasis Behavior

The control of patients with primary metastases at baseline did not show a metastasis reduction after treatment. Only in isolated cases was an inhibition achieved in the growth of skeletal and/or lung metastases (Table 20).

	Radiology				Scintigraphy			
	Skeletal metastases		Lung metastases		Skeletal metastases		Lung metastases	
	CPA	E	CPA	E	CPA	E	CPA	E
Improved	0%	0%	0%	0%	6%	0%	0%	0%
Unchanged	83%	100%	100%	100%	61%	94%	100%	100%
Deteriorated	17%	0%	0%	0%	35%	6%	0%	0%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Table 20: X-ray and scintigraphic detection of skeletal and/or lung metastases after 6 months of treatment.

3.1.5 Side Effects

As Table 21 shows, side effects occurred in both groups during treatment, albeit to varying degrees.

While only 22% of patients in the CPA group experienced side effects during treatment, in 100% of the E group cases were observed that had to be associated with the therapy. The group difference is highly significant (p less than 0.05).

	CPA	E
No	78%	0%
Yes	22%	100%
Total	100%	100%

Table 21: Proportion of patients with side effects under the 6-month treatment.

The various side effects during therapy are listed in Table 22 in their percentage frequency.

Here, the complaints that the patients perceive as particularly uncomfortable, such as gynecomastia and breast tenderness under E treatment, dominate with 37% and 100% of the cases.

In one case, edema and in two cases lower extremity thrombosis occurred during the 6-month course of treatment in the CPA group.

	CPA			E		
	No	Yes	Total	No	Yes	Total
Gynecomastia	89%	11%	100%	63%	37%	100%
Breast tenderness	89%	11%	100%	0%	100%	100%
Edema	94%	6%	100%	100%	0%	100%
Thrombosis	89%	11%	100%	100%	0%	100%
Other	100%	0%	100%	89%	11%	100%

Table 22: Observed side effects and their percentage frequencies during 6 months of therapy.

3.2 Prospective Long-Term Study

The patients treated with CPA and E after 6 months of therapy were subsequently treated in the primary therapy arm. Patients in the E group with 100 mg estradiol undecylate per month in sustained-release form, the CPA patients with 100 mg/day cyproterone acetate orally. The evaluation of the therapeutic success was based on the local tumor behavior, the time intervals up to the occurrence of metastases, and the survival rates.

Depending on the date of admission of the patients, randomized assignment to the examination led to treatment times of the surviving patients of up to 69 months until the end of the evaluation. Up to this time 16 patients survived from the therapy groups. The other patients had in the meantime died from the consequences of prostate cancer or secondary diseases.

3.2.1 Cumulative Survival Rates with Evaluation According to KAPLAN-MEIER and COX

After the two therapy groups were broken down for CPA 10 survivors of 21 patients and for E 6 survivors of 18 patients. The mean treatment duration until death of M₁ patients at baseline was 23.0 (2–67) months in the CPA group and 14.5 (6–23) months in the E group. The CPA-treated M₁ patients were thus the shortest (2 months) and the longest (67 months) survivors.

In Figures 4 and 5 the survival curves are calculated according to KAPLAN-MEIER (without considering the age) and COX (considering the age).

This temporal representation ends differently for the two therapy arms, corresponding to the maximum observation times of 69 months in the CPA group and of 63 months in the E group. The ordinate shows

the percentage of patients still alive after a corresponding observation period. This results in a discrete function whose percentage is formed by jumps of 100% (number of patients in the group).

This simplifying presentation does not take into account that the patients entered the study for a collection period of about 1 year and that, for example, one of the first patients died after a short time, even before the last patients had entered the study, so that the entire patient population (100%) was in reality not alive in its entirety at all.

The survival curves shown in Figures 4 and 5 were subjected to a mathematical-statistical estimation using the nonparametric method according to KAPLAN-MEIER, and the difference in the curve was checked for significance with the BRESLOW test.

Assuming an error probability of 5% ($p = 0.05$), the test did not show any significance in the difference between the two curves.

In contrast to the analysis according to KAPLAN-MEIER, the mathematical-statistical method according to COX takes into account the different ages of the individual patients in the therapy groups with their natural dying behavior.

The estimation of the survival rate according to the so-called COX model is shown in Figure 5. When evaluating statistical data, this method offers the possibility of entering another parameter, the so-called covariable X. This size was assigned the respective age of the individual patient.

Figure 5 shows the estimated survival functions of the two therapy groups as determined by the COX model. This shows a further approximation of the two functions compared to Figure 4. The test for significance of the difference between the two functions by means of the BRESLOW test also showed here that with an assumed error probability of 5% ($p = 0.05$), there is no significant difference, i.e., both therapies are equally efficient in survival rates: the 5-year survival of all patients enrolled in the study was found to be 24% for E and 26% for CPA.

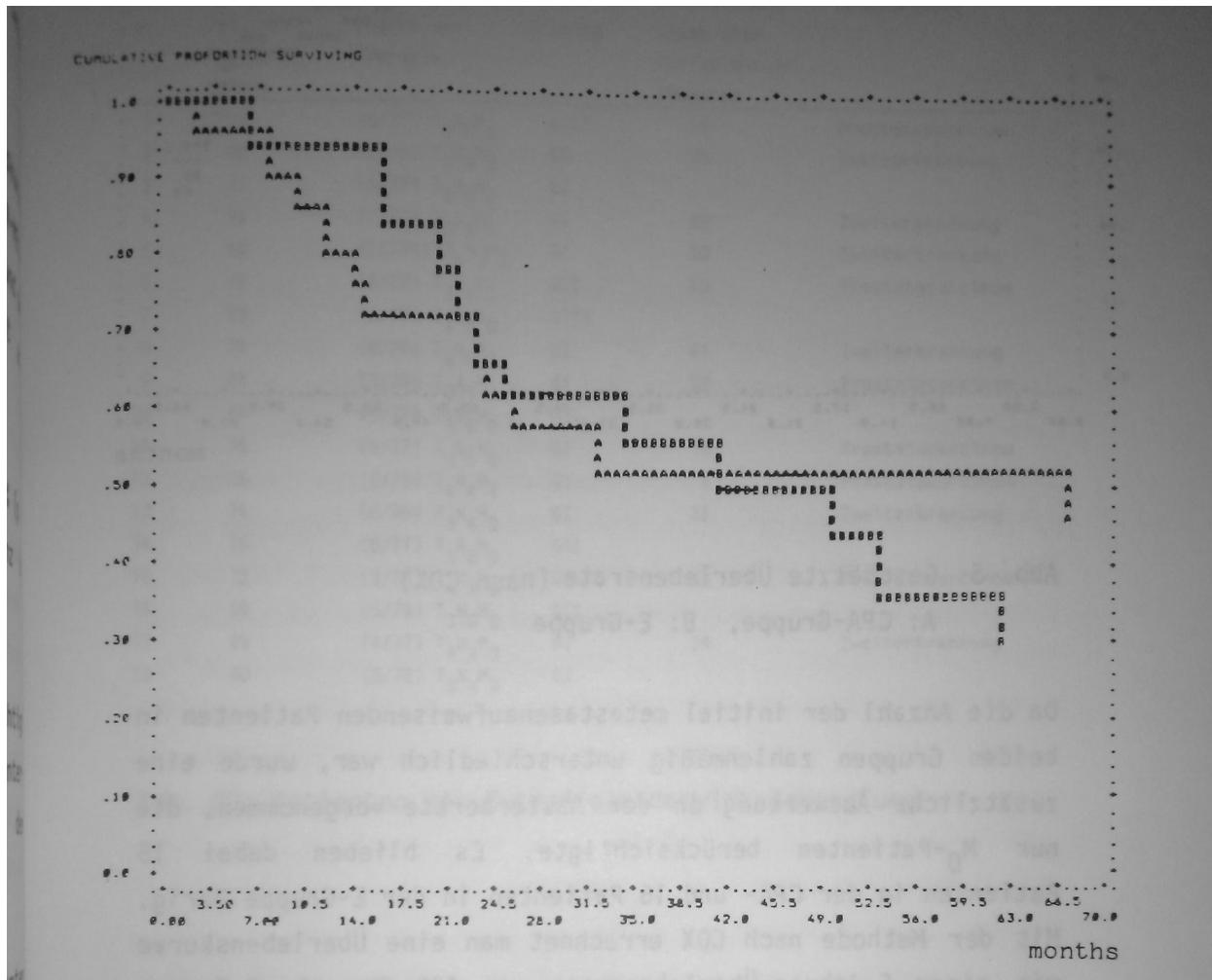


Figure 4: Cumulative survival rate (after KAPLAN-MEIER)

A: CPA group, B: E group

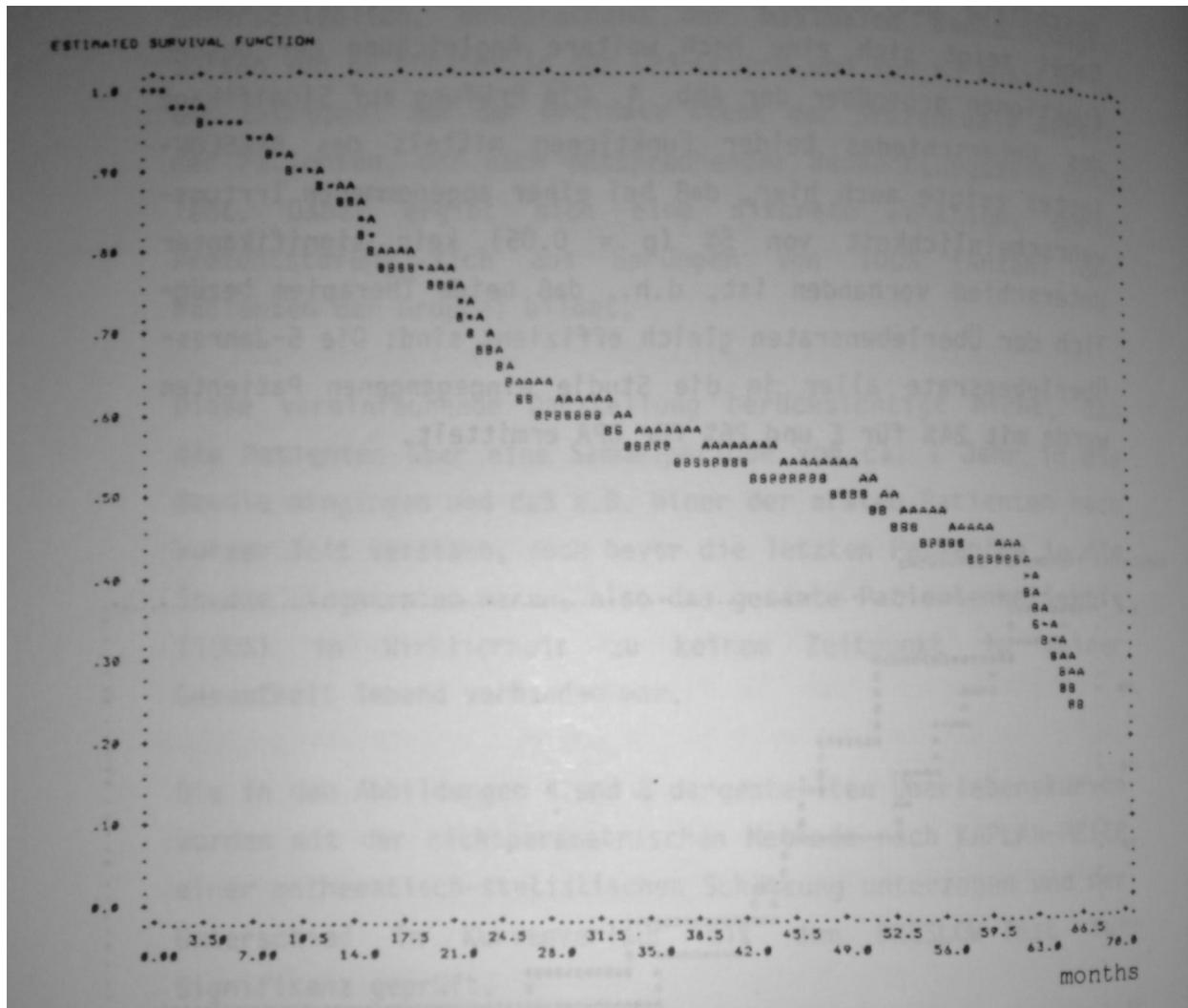


Figure 5: Estimated survival rate (after COX)

A: CPA group, B: E group

Since the number of initially metastatic patients was numerically different in both groups, an additional evaluation was performed on the rate of death, which included only M_0 patients. There were 15 patients left in the CPA group and 16 patients in the E group. The COX method is used to calculate a survival curve with a 5-year survival rate of 43% for the E group and 52% for the CPA group. Despite the graphic difference between the two treatment groups, there were no significant differences in the statistical evaluation using the BRESLOW test ($p = 0.05$).

3.2.2 Analysis of Deaths

For the analysis of the causes of death, all patients with current patient number, age, tumor stage, histological tumor differentiation grade as well as deaths and the duration of treatment until death are considered in Tables 23 and 24.

Pat.	Age of the patient	Tumor stage at the	Histological	Time of death	Cause of death
------	--------------------	--------------------	--------------	---------------	----------------

No.	at the beginning of therapy	beginning of the therapy	grading	after treatment duration (months)	
1	68	(6/77) T ₃ N _x M ₀	GIII	20	Prostate cancer
2	68	(8/77) T ₃ N ₄ M ₀	GI	25	Second disease
3	73	(9/77) T ₃ N ₀ M ₀	GI		
4	76	(7/77) T ₃ N ₄ M ₀	GI	62	Second disease
5	66	(11/77) T ₄ N _x M ₀	GI	50	Second disease
6	76	(6/77) T ₃ N ₄ M ₁	GII	23	Prostate cancer
7	59	(2/78) T ₃ N ₀ M ₀	GIII		
8	74	(8/78) T ₄ N ₀ M ₀	GI	41	Second disease
9	65	(3/78) T ₃ N ₄ M ₀	GI	22	Prostate cancer
10	64	(5/77) T ₃ N ₀ M ₀	GII		
11	76	(4/77) T ₃ N ₀ M ₀	GI	16	Prostate cancer
12	55	(2/79) T ₄ N ₄ M ₁	GI	6	Prostate cancer
13	74	(8/78) T ₃ N ₄ M ₀	GI	16	Second disease
14	76	(8/77) T ₃ N ₀ M ₀	GII		
15	72	(3/78) T ₄ N _x M ₀	GI	53	Prostate cancer
16	59	(5/79) T ₃ N ₀ M ₀	GII		
17	69	(4/77) T ₄ N _x M ₀	GI	34	Second disease
18	80	(8/78) T ₃ N _x M ₀	GI		

Table 23: Patients with estradiol undecylate treatment

Pat. No.	Age of the patient at the beginning of therapy	Tumor stage at the beginning of the therapy	Histological grading	Time of death after treatment duration (months)	Cause of death
1	68	(3/79) T ₄ N ₄ M ₁	GIII	10	Prostate cancer
2	74	(12/76) T ₃ N ₀ M ₀	GI	8	Second disease
3	67	(9/77) T ₃ N ₀ M ₀	GI		
4	71	(7/78) T ₄ N ₄ M ₀	GII		

5	62	(2/77) T ₄ N ₄ M ₀	GI		
6	70	(7/77) T ₃ N ₀ M ₀	GIII		
7	74	(2/77) T ₃ N ₄ M ₀	GII	24	Prostate cancer
8	73	(6/78) T ₄ N ₄ M ₁	GII	2	Prostate cancer
9	69	(12/76) T ₃ N ₄ M ₀	GIII	14	Prostate cancer
10	69	(8/78) T ₄ N ₄ M ₀	GIII		
11	74	(2/77) T ₄ N ₄ M ₁	GIII	67	Second disease
12	78	(5/76) T ₃ N ₀ M ₀	GIII	23	Second disease
13	65	(8/79) T ₄ N _x M ₀	GIII		
14	76	(7/77) T ₄ N ₄ M ₁	GII	15	Prostate cancer
15	73	(2/79) T ₃ N ₄ M ₀	GI		
16	75	(11/78) T ₄ N ₄ M ₁	GIII	32	Second disease
17	70	(5/78) T ₄ N ₄ M ₀	GIII	26	Prostate cancer
18	68	(9/77) T ₄ N ₀ M ₀	GIII		

Table 24: Patients with cyproterone acetate treatment

The majority of patients died in the first two years after initiation of therapy (6 patients in the E group and 8 patients in the CPA group). Of the patients who died in the first 2 years of the E group, 4 were classified as M₀ and 2 as M₁. Of the patients of the CPA group who died in the first 2 years, 4 initially had M₀ and 4 M₁ prostate cancers (of the total of 6 M₁ patients). The two other M₁ patients of the CPA group died after 67 and 32 months, respectively. In percentage terms, 75% of all M₁ patients in both groups had died within 2 years.

The analysis of the causes of death is summarized in Table 25, whereby a distinction is made between tumor-related and non-tumor-related. It can be seen that 12 of the 23 deaths are directly related to prostate cancer. The death analysis of the other 11 deceased patients is due to cardiovascular causes in 8 cases and to 2 secondary causes in 3 cases. On closer examination, the following causes of death result:

Among the 6 M₁ patients in the CPA group, only 50% (3 cases) found that prostate cancer was the immediate cause of death. Among the remaining 3 M₁ patients in this group, there was a case of paraplegia following spinal anesthesia for inguinal hernia surgery. When falling out of bed, this patient had suffered a femoral fracture in the scintigraphic metastasis suspected district. During the following long sick leave, the patient suffering from diabetes mellitus developed an uncontrollable cerebrocardiovascular insufficiency, as a result of which he died.

In another patient, general tumor cachexia was the cause of death, which had developed under known prostate cancer and after a hypernephromatous renal cancer treated by nephrectomy two years before. It could not be determined clearly the bone metastasis source, since it is known that both types of cancer metastasize to the bone skeleton and both forms also show a similar frequency distribution in the preferred skeletal area (pelvic bone and lumbar spine).

A third patient developed arterial vascular occlusions on the lower extremities, as a result of which he came to exitus with surgical therapy.

Of the 2 M₁ patients in the E group, one died from metastases, the second from uremia due to postrenal urinary tract obstruction due to a local progression of the cancerous organ.

Among the 5 deceased primary M₀ patients on CPA therapy, there are two cases whose cause of death was not prostate cancer or its consequences. In one case, cardio-coronary insufficiency with subsequent fatal myocardial infarction was found, and on another, pneumothorax was the cause of death in existing silicotic lung disease.

In the remaining 3 M₀ patients, uremia, systemic prostate cancer progression with tumor cachexia, and bladder tamponade with local tumor progression were the immediate causes of death.

The 10 deaths of primary M₀ patients on E therapy were unrelated to primary prostate disease in 6 cases. There were 4 cases with secondary tumors, the esophagus, the rectum, the bronchi, and the epiglottis, each leading to death; a case with cerebrovascular insufficiency with apoplectic insult; and two cardiovascular insufficiencies with myocardial infarction, each leading to death of the patient.

Of the 11 deaths on CPA, only 6 cases could be considered to be the immediate causes of prostate cancer, and of the 12 deceased E, 6 had to be considered dead by the tumor or its metastases.

Deaths		
Group : n	Prostate cancer-related	Not prostate cancer-related
<u>CPA</u>		
M ₀ : 15	3	2 : Myocardial infarction; silicotic pneumothorax
M ₁ : 6	3	3 : Cerebrovascular insufficiency – femur fracture – diabetes mellitus; tumor cachexia (hypernephroma); arterial occlusion of the lower extremities
<u>E</u>		
M ₀ : 16	4	6 : Esophageal cancer; myocardial infarction; rectal cancer – apoplexy; bronchial cancer; epiglottal cancer
M ₁ : 2	2	0

Table 25: Analysis of the causes of death

3.2.3 Behavior of Local Tumor and Metastases in Surviving Patients

Statements on local tumor behavior in surviving patients can be found in Table 26. The average treatment duration of the surviving patients of the CPA group was $t = 52.9$ (SD = 10.5) months. Of these, 7 patients had a regression of the cancerous organ in the digitorectal finding with a treatment duration of $t = 56.3$ (SD = 10.4) months. One patient was at observation end in a stable local condition at 45 months of treatment. In the E group, the local findings were not significantly different. The survivors had an average treatment duration of $t = 56.8$ (SD = 9.0) months. Two patients were in marked local regression for a treatment duration of $t = 56.5$ (SD = 7.8) months. Four patients were in a stable local condition at $t = 57$ (SD = 10.7) months.

Group	Local tumor				Change of the stage M ₀ →M ₁
	n	Regression	Stable	Progression	
CPA	10	7	1	2	2
Average duration of treatment (months)	53	56	45	45	30
E	6	2	4	0	0
Average duration of treatment (months)	57	57	57	–	–

Table 26 Local tumor behavior in surviving patients (initially M₀ patients).

Of the 16 surviving patients, 2 had progressive tumor growth with distant metastases, which were first detected in the third year of treatment. A local tumor regression without evidence of systemic tumor activity was found in 7 patients of the CPA and 2 in the E group. Overall, there was no evidence for progressive tumor behavior in 14 patients (corresponding to 36%) in the 5th year of treatment, with 8 patients belonging to the CPA and 6 of the E group. Expressed as a percentage, 38% of CPA patients and 33% of E patients are classified in the stage of remission and stability after 5 years of treatment.

3.3 Accompanying Examinations

3.3.1 Behavior of Serum Concentrations of Testosterone and Prolactin

The serum concentrations of testosterone and prolactin were determined radioimmunologically in 7 patients of the CPA group and 5 patients of the E group over an observation period of up to 2 years. Serum testosterone suppression after 6 months of treatment is illustrated in Figure 7. A significant decrease in serum testosterone concentration could be detected in both groups. Compared to the initial testosterone value, a reduction of 70% was found in the CPA group and a reduction of 97% in the E group. Follow-up monitoring of serum concentrations of testosterone and prolactin in the same patients shows that after switching from the CPA dosage of 300 mg i.m. per week to 100 mg/day oral, there was a significant recovery of serum testosterone to an average of 50% of baseline. In contrast, the reduction in serum testosterone levels in the E group remains constant at castration level over the observation period of 2 years.

A significant increase in serum prolactin concentrations is found in both CPA and E treatments. The increase in serum prolactin is altered in the E group in the sense of hyperprolactinemia (concentration higher than 20 µg/L serum), while the prolactin elevation does not exceed 20 µg/L under CPA treatment.

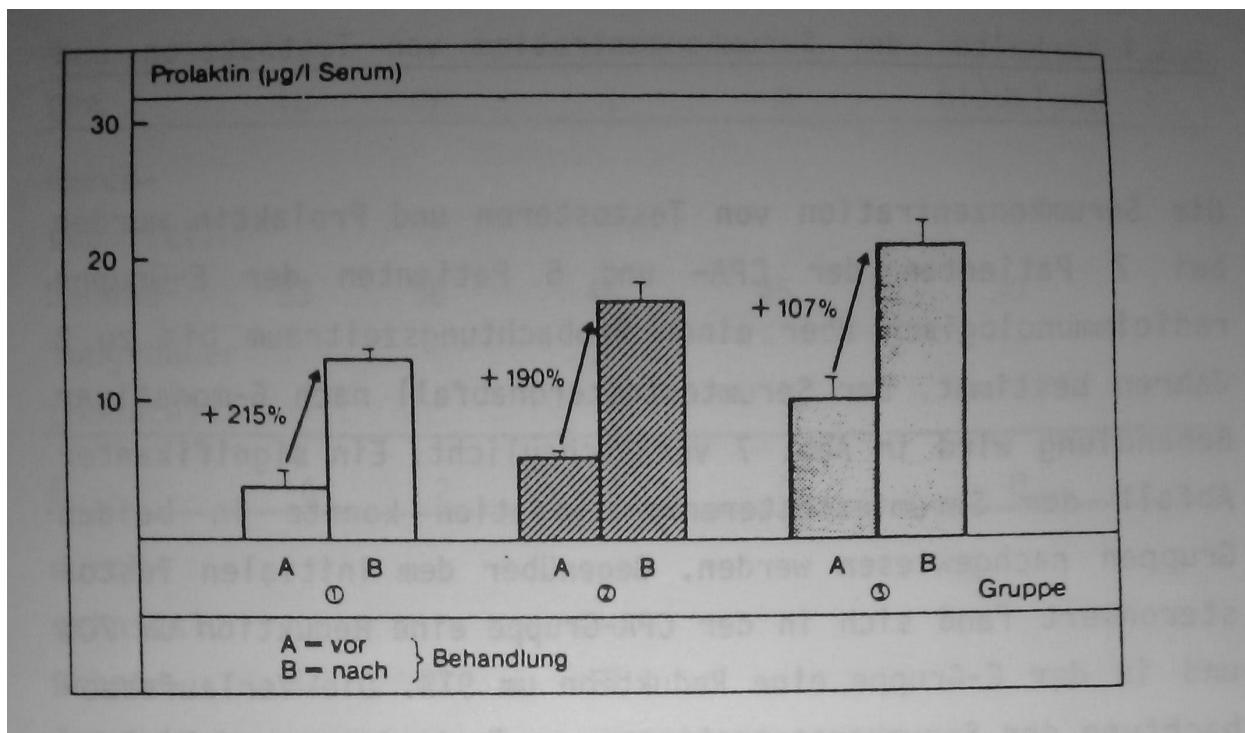


Figure 7: Serum prolactin increase after 24 months of treatment

Group 1: castration + cyproterone acetate 50 mg/day

Group 2: cyproterone acetate 300 mg i.m./week

Group 3: estradiol undecylate 100 mg i.m./month

3.3.2 Correlation of Testosterone and CPA Serum Concentration

Serum levels of cyproterone acetate (µg/L) and testosterone (nmol/L) were determined radioimmunologically in 62 serum samples from patients treated with 100 mg/day CPA. There is a separate evaluation of the therapy-sensitive or refractory prostate cancer patients. The results of these determinations are illustrated in Figures 8 and 9.

Figure 8 shows the serum concentrations of testosterone and CPA in patients with tumor regression (47 serum samples). The mean CPA value was 211.6 µg/L ($SD = \pm 156$), the mean testosterone value 4.1 nmol/L ($SD = \pm 3.24$). This resulted in a correlation coefficient of $r = -0.3831$.

Figure 9 illustrates the correlation of serum concentrations of testosterone and CPA in patients who had tumor progression on CPA therapy (18 serum samples). Despite higher average CPA serum concentrations (mean 348.0 µg/L), a significantly higher testosterone level was found (mean 9.59 nmol/L, $SD = \pm 1.5$ nmol/L). The correlation coefficient was significantly reduced with $r = -0.169$ compared to the patient group with tumor regression. These results allow for the following statements, which, however, are to be regarded as limiting as a trend:

1. Median serum testosterone concentrations were significantly lower in patients with good CPA response than in patients with tumor progression on CPA therapy.

2. The correlation coefficient of the serum concentration of CPA and testosterone was 0.383 higher in the response group than in the non-responders with 0.169.

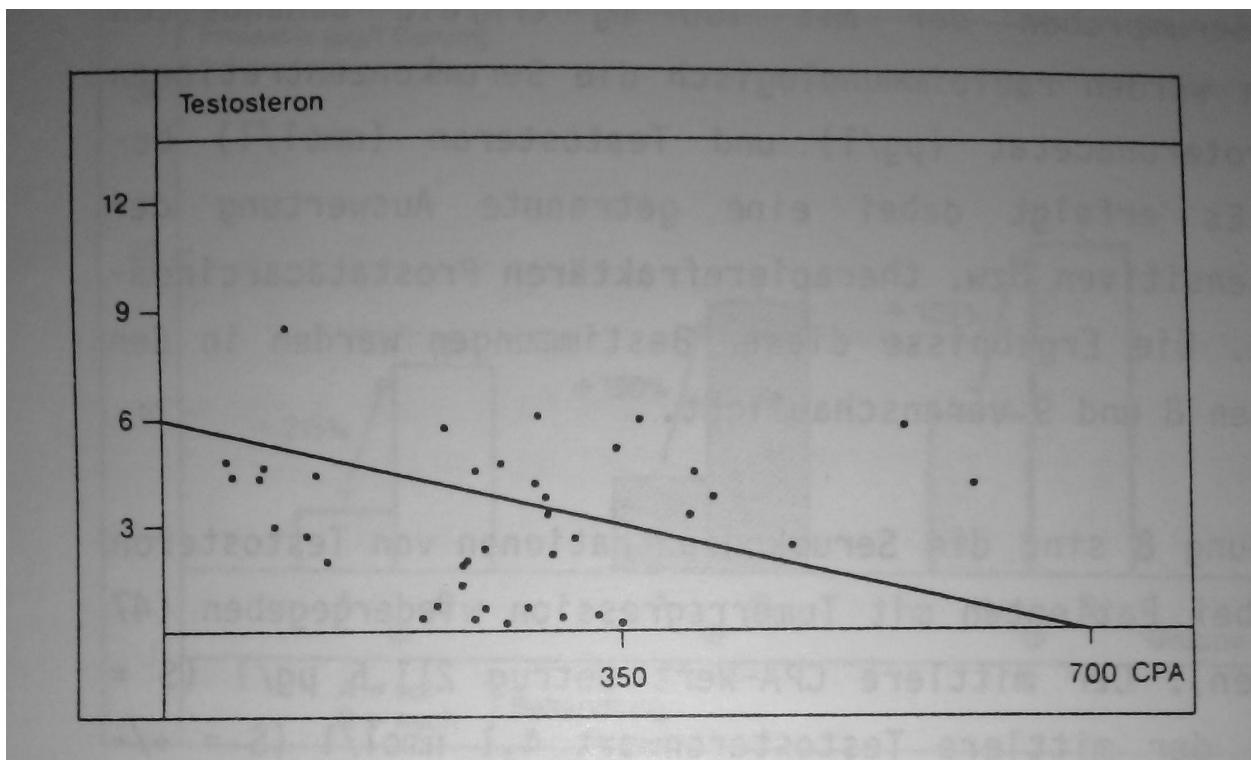


Figure 8: Serum concentration of testosterone (nmol/L) and CPA (μ g/L)

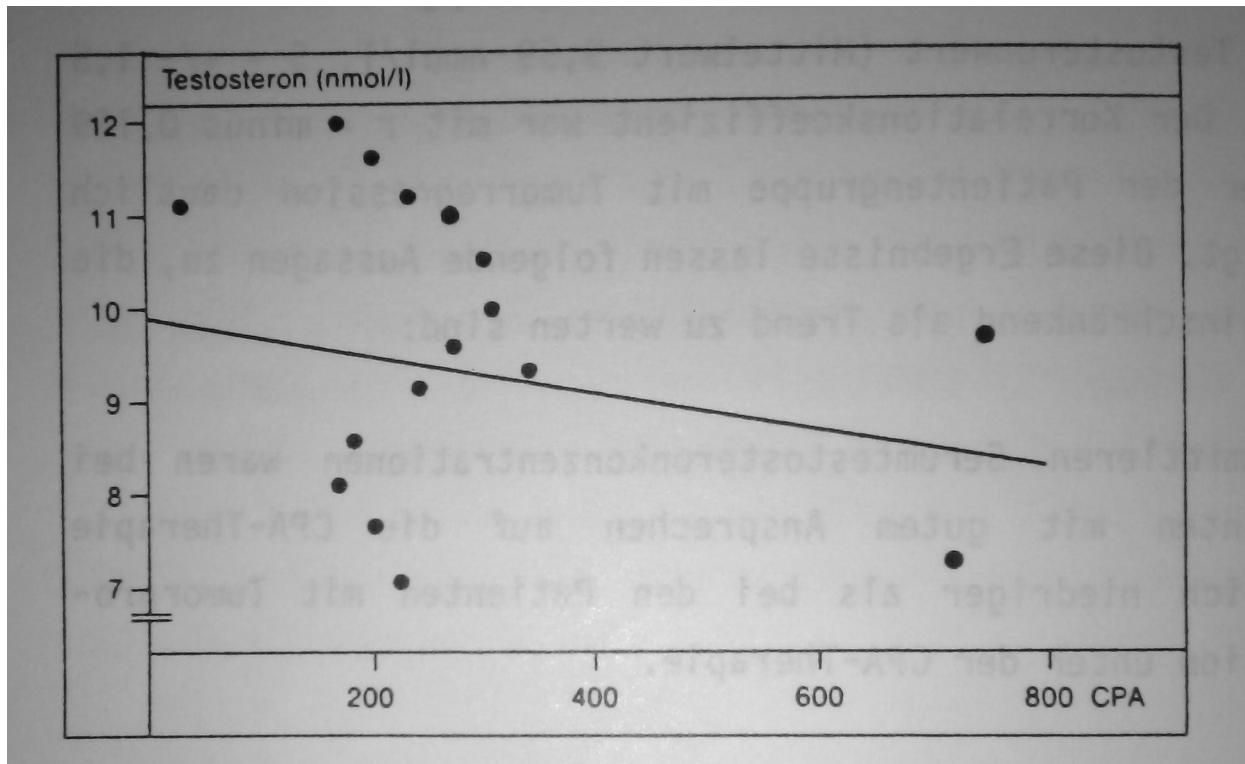


Figure 9: Serum concentration of testosterone (nmol/L) and CPA (µg/L)

4. Discussion

4.1 Current Aspects and Perspectives of Conservative Therapy

Two treatment principles are used in the conservative drug treatment of advanced inoperable prostate cancer, endocrine therapy and cytostatic therapy.

Endocrine therapy affects the organism at the level of androgen formation or action on the target organ (44).

This principle is based on HUGGINS, which introduced it 45 years ago in the treatment of advanced prostate cancer (18). Only about 10 years after the establishment of cytostatic therapy, cytostasis has been used in the treatment of advanced prostate cancer. The first controlled study was conducted by the National Prostatic Cancer Project (NPCP) in the United States in 1973 (25).

Prostate cancer is regarded as advanced if it has exceeded its organ thresholds or shows lymphogenic and/or hematogenous spread. These include 80–90% of all first-diagnosed prostate cancers.

The main production site of androgens are Leydig's intercellular cells of the testis (41). To a small extent, the adrenals synthesize androgens. Control of testicular androgens is via the gonadotropic pituitary luteinizing hormone. The pituitary gland itself is under the control of the hypothalamus with its LHRH (LH releasing hormone). These three levels are associated with one another according to the principle of negative feedback control loop (32).

Peripheral serum androgen levels are the norm for the hypothalamus. As serum testosterone increases, it decreases LHRH secretion, decreasing gonadotropin secretion and reducing testosterone synthesis as much as possible until the individual normal value of androgen in the periphery is reached.

The exogenous supply of estrogens and progestins also leads to the suppression of gonadotropin secretion and, secondarily, to the synthesis reduction of androgens in the testes and adrenal glands.

Further experience teaches that with the delivery of even higher amounts (far above physiological levels) LHRH analogues block the synthesis of testosterone (37, 55). This effect is being pursued in the newer treatment of prostate cancer (53, 54).

Possibilities of Androgen Withdrawal Treatment (= Androgen Deprivation)

Androgen withdrawal is possible by surgery (castration) or medication (hormonal treatment) (52).

With castration, the main synthesis organs for androgens, the testes, are removed bilaterally. A modification of this method is subcapsular or plastic orchectomy. In this case, the testicular capsule and epididymis remain as a palpable content of scrotal. Within 24 hours of surgery, the serum concentration of androgens falls to castration level (41).

In the case of drug androgen withdrawal, progestogens, estrogens, antiandrogens, or LHRH analogues are administered enterally or parenterally to the male organism to eliminate testicular androgen synthesis (6, 32, 34, 40, 56).

In the form and dosage described below, the antagonadotropic effect of estrogens leads to serum testosterone levels at approximately 14 days which correspond to the castration level (40).

The following estrogens and dosages are used:

Polyestradiol phosphate (Estradurin^R – 80 mg/4 weeks i.m.), estradiol undecylate (Progynon-Depot^R – 100 mg/4 weeks i.m.), diethylstilbestrol (Cyren A^R – 3 mg/day i.m.), fosfestrol (Honvan^R – 36 mg/day p.o.).

Fosfestrol treatment can also be administered by infusion as 1.2 g in 500 mL levulose daily. After approximately 6 days of treatment, the castration level of serum testosterone levels is reached (47).

Progestogens also have an inhibitory effect on testosterone synthesis in the Leydig cells due to their antagonadotropic effect.

Medication is with medroxyprogesterone acetate (Clinovir^R – 150 mg/week i.m. or 30 mg/day p.o.), (Farlutal^R – 30 mg/day p.o.).

The effect of LHRH analogues extends only to the gonadally synthesized androgens, the adrenal androgen synthesis is not affected.

Only after a primary increase does the castration level of the serum testosterone level come about after 2–3 weeks of treatment (3, 28, 56).

The following are used:

Buserelin (Suprefact^R – 1.2 mg/day intranasally, equivalent to approximately 12 sprays), leuprorelin acetate (Carcinil^R – 1 mg/day s.c.).

The effectiveness of androgen withdrawal is considered to be identical for surgical and medical castration due to their mechanisms of action; however, the surgical procedure has the advantage of missing side effects and lack of compliance problems.

A fundamentally different mechanism of action is androgen deprivation using antiandrogens. They directly neutralize the action of androgens on the target organ, for example the prostate (32, 33). It competitive antagonizes the intracellular androgen dihydrotestosterone (DHT) at the cytosol receptor and inhibits the translocation of the DHT receptor complex in the nucleus. The effect thus extends equally to the blocking of the testicular as well as the adrenal androgens. Attention is drawn to the antigenadotropic additive effect of the steroid antiandrogens (cyproterone acetate) over the pure antiandrogen of non-steroidal type (flutamide) (43). The target organ shows the same androgen neutralizing effect; however, its influence on the hypothalamic–pituitary system is controversial (23, 27).

The pure antiandrogen produces in the hypothalamus the effect of an androgen deficit, which has a counter-regulatory increase in gonadotropin secretion and thus an increased testosterone synthesis. Thus, they do not lend themselves to androgen withdrawal treatment in uncastrated patients.

In the case of steroid CPA, on the other hand, in addition to the predominant effect on the organ of success, the progestogenic active component additionally causes a partial antigenadotropic effect. Thus, the drug meets the requirement for monotherapy in prostate cancer.

A common antiandrogen for monotherapy is cyproterone acetate (Androcur^R – 300 mg i.m./week or oral 2 x 100 mg/day).

Total and Partial Androgen Withdrawal

100% androgen deprivation (total androgen deprivation) is achieved by removing all androgen producing organs (testes and adrenal glands) or by blocking all androgenic effects on the target organ prostate at the cellular level (29, 30).

Withdrawal of only the testicular androgens is called subtotal androgen withdrawal.

Cytostatic Therapy

If a polyclonal prostate cancer, which consists of hormone-dependent and hormone-independent tumor cells (21), is treated by androgen withdrawal, it comes to the selection of hormone-independent tumor cells.

Therefore, it seems reasonable to perform the treatment of polyclonal prostate cancer with a combined antiandrogenic and cytostatic therapy. This theoretical approach is limited in applicability only in that there is currently no ideal cytostatic available for prostate cancer treatment.

A summary of the results of a prospective phase III study with cytostatic therapy in patients with metastatic prostate cancer is shown in Table 27 (25).

Table 27

Substance	Patients n	Response %
Methotrexate	58	41
Cisplatin	50	36
Estramustine phosphate	50	34
Cyclophosphamide	119	34
Methyl-Lomustine	27	30
5-Fluoro-uracil	33	36
Dacarbazine	55	27
Standard	36	19
Procarbazine	39	15
Hydroxycarbamide	28	13

The percentage appearing in response in Table 27 records the patients who showed a partial response and a stable healing phase according to the NPCP criteria.

A statement as to whether stability represents an objective therapeutic success can not yet be decided unambiguously (39).

A complete remission can not be achieved even under the NPCP favored combined treatment with androgen deprivation and cytostasis (25).

Current Therapy Concepts

In advanced prostate cancer, primary complete androgen withdrawal represents a current therapy concept. Surgical elimination of the testicular androgens against medical castration is advantageous.

In patients with poorly differentiated prostate cancer (GII–GIII) and/or with M₁ cancer, primary treatment may be performed as a complete androgen withdrawal in combination with cytostasis.

To date, ISAACS has only been able to demonstrate the superiority of maximum treatment (androgen withdrawal and cytostasis) in animal experiments (21).

Although recent publications show advantages for the patient in simultaneous primary treatment with androgen deprivation and cytostasis versus delayed cytostasis (2), this still requires clinical evaluation for final evaluation.

Finally, cytostatic treatment is indicated when it comes to the progression of a patient treated primarily with complete androgen deprivation.

Prolactin inhibitors are not currently considered important in the treatment of prostate cancer (42). Estramustine phosphate treatment is interpreted as combined estrogen and cytostasis therapy (31). However, its success rates do not appear to be higher than conventional endocrine therapy strategies (25).

4.2 Effectiveness Comparison Cyproterone Acetate and Estrogens

Due to the theoretical concept of complete androgen withdrawal, which is discussed in detail in Chapter 4.1, this thesis provided a superiority of cyproterone acetate over estrogens.

It is noteworthy that LABRIE found a 97% success rate in recent studies (29, 30) in 31 patients who received a primary complete androgen withdrawal.

The complete androgen withdrawal by LABRIE was performed as medical castration by LHRH agonist and additional administration of an antiandrogen. The good result of his investigations was discussed worldwide, also that he oriented himself in the evaluation of his patients exclusively on the NPCP criteria.

In addition to cases with complete and partial remission, NPCP also rates those that remain stable under therapy as a positive objective response.

The EORTC, on the other hand, considers the "no change" patients, i.e. those who remain stable under the therapy, to be a negative therapeutic effect, since there may well be a clinical progression that has not yet emerged behind a presumed stability.

In a comparative study, the Offenbach working group recently identified the response criteria as a variable in the evaluation of prostate cancer (46).

An identical patient population with complete androgen withdrawal demonstrated a 40% better therapeutic efficacy using the NPCP criteria than when using the EORTC criteria.

The positive results of LABRIE et al. are put into perspective by this analysis, since other groups with randomized studies could not confirm the results of LABRIE (12, 26, 38).

The question of whether antiandrogen treatment is beneficial in addition to castration remains questionable. However, it will in no case be a disadvantage (48).

The present study does not show superiority of CPA to estrogens based on survival rates. These are found only when considering the side effect rate, which is significantly lower under CPA. This raises the question of whether the incomplete androgen deprivation (only elimination of testicular androgens) is not equivalent or whether adrenal androgens in prostate cancer at all have meaning. This question can not be answered clearly with the present study.

In particular, it must be considered whether the oral dose of 100 mg/day cyproterone acetate in the long-term study was sufficient for the complete androgen withdrawal in all patients. However, other studies have used higher doses with similar therapeutic effects (4, 16, 35).

As the studies on correlation of cyproterone acetate concentration and testosterone concentration in the serum of CPA-treated patients show, there is no significant correlation in the patients studied at an oral daily dose of 100 mg CPA. In some patients, due to a higher testosterone production, the administration of 100 mg/day CPA is obviously not sufficient to suppress the testicular androgen synthesis so that the androgenic effects on the successful organ prostate can be fully neutralized.

When 300 mg/week CPA i.m. is administered, the serum testosterone level is reduced by 70%, so that the residual testicular and adrenal androgens are blocked by the antiandrogenic effect of CPA (22).

However, decisive statements in the examination of the therapeutic effect are not to be expected from the examination of the testosterone serum parameters, but exclusively from tissue concentrations and again only by intranuclear dihydrotestosterone concentrations in the prostate tumor cells. To this end, there is still no literature available.

Interesting findings were found by GELLER. He reported that after castration still high DHT prostate tissue concentrations are found (13, 14). This result apparently suggests that the prostate itself is capable of converting and accumulating adrenal androgens to DHT. From this point of view, complete androgen deprivation gains even more importance.

Based on the results of the present study and the currently lacking data on DHT prostate tissue concentrations at different CPA doses, it has to be assumed that the oral dose of cyproterone acetate of 100 mg in prostate cancer patients will be too low at least in a non-negligible number of patients with primary intact testosterone synthesis.

It can be concluded that taking into account the aspects outlined, cyproterone acetate is at least equivalent to estrogen treatment in prostate cancer, but has significantly fewer side effects. The low side effects of CPA have been confirmed in several studies (8, 10, 35, 48, 49, 50, 51). In the case of equivalent effectiveness of a therapy, one should opt for the therapy with the least side effects (32, 45). Cyproterone acetate has a prominent place in the conservative treatment of prostate cancer, both as monotherapy and in combination with surgical or medical castration (7, 15).

The dosage regimen for complete androgen deprivation can be answered as being 300 mg/week i.m. or 200 mg per day oral for monotherapy. CPA 100 mg/day oral is therapeutically uncertain because of often inadequate testosterone suppression.

5. Summary

In this study, the effectiveness of the antiandrogen cyproterone acetate in a Phase III study was compared with estrogen standard therapy in patients with advanced prostate cancer.

Thirty-nine patients with prostate cancer at stage T₃₋₄N₀₋₁M₀₋₁ were randomized to cyproterone acetate (CPA) or estradiol undecylate (E). The results of the first 6 months of treatment after the start of treatment (short-term study) were measured using subjective and objective parameters.

In this initial short-term study, CPA application was administered in a dosage of 300 mg i.m. per week, estrogen as estradiol undecylate in a dosage of 100 mg i.m. every 4 weeks.

After the first 6 months of treatment, i.m. administration of cyproterone acetate was changed to oral medication with 100 mg/day CPA; estrogen treatment continued in the same mode of administration and dose level as in the short-term study (long-term study).

In the short-term study, the differences of the evaluated parameters were not statistically significant except for the side effects.

In the E group, all patients had side effects, in the CPA group only about one fifth of the patients.

The short-term study thus leads to the conclusion that at comparable treatment efficacy with CPA treatment, significantly fewer side effects have occurred.

In the long-term study, the success of the therapy was measured by the local tumor behavior, the time interval until the onset of metastases, and the survival rates.

As a 5-year survival rate, the patients enrolled in the study were 24% for the E group and 26% for the CPA group.

For better survival rates, the study comes with partial evaluation of patients who had no initial metastasis. The 5-year survival rate was 43% in the E group and 52% in the CPA group.

The worsening of survival in M₁ patients is compounded by the fact that prostate cancer was the direct cause of death in only every second patient.

In the statistical analysis and presentation of the cumulative survival rates according to the model of KAPLAN-MEIER, there is no significant difference in the survival rates for both groups with an assumed error probability of less than 5% (p less than 0.05). Even after the patient's age-related statistical method of COX, no significance is found in the mortality rate among the two therapies.

The observation of local tumor behavior in the surviving patients (all M₀ patients) shows regression in 7 patients and stability in 1 patient for the 10 patients of the CPA group with an average treatment duration of 53 months. Two patients showed a progression with progression from M₀ to M₁ during this time.

The 6 patients in the E group with a mean treatment duration of 57 months showed regression in 2 cases and stability in 4 cases. Progression of local tumor behavior was not observed. Thus, after 5 years of treatment, the CPA group had 38% and the E group 33% regression and stability of local tumor behavior.

The accompanying study of the serum concentrations of testosterone and prolactin in 7 patients of the CPA group and 5 patients of the E group showed a significant drop in testosterone for both treatment groups. After 6 months of treatment, the score dropped to 30% in the CPA group and to 10% in the E group of initial testosterone levels.

After switching the CPA dose from parenterally 300 mg/week to 100 mg/day oral, serum testosterone reestablished to 50% of baseline. The E group did not regain serum testosterone levels, remaining at castration levels.

The serum prolactin concentration increased in both the CPA and the E treatment, in the E group to more than 20 µg/L (hyperprolactinemia), in the CPA group the values remained below 20 µg/L.

6. Literature

- 1. Altwein, J. E.:**
Hormonal manipulation for palliative treatment of advanced prostatic carcinoma.
In: Prostate Cancer, Jacobi, G. H., Hohenfellner, R., Williams & Wilkens, Baltimore/London, 1982,
pp. 215–244
- 2. Bingold, M., and Tunn, U. W.:**
Primäre oder sekundäre Zytostase beim progressiven Prostatacarcinom?
Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 38. Tagung, Würzburg, 1986, G.
Thieme-Verlag, Stuttgart, New York (im druck)
- 3. Borgmann, V., Hardt, W., Schmidt-Gollwitzer, M., Adenauer, A., and Nagel, R.:**
Sustained suppression of testosterone production by the luteinising-hormone releasing-hormone
agonist buserelin in patients with advanced prostate carcinoma. A new therapeutic approach?
Lancet: 1097–1099 (1982)
- 4. Bracci, U.:**
Antiandrogens in the treatment of prostatic cancer.
Eur. Urol. 5: 303–306 (1979)
- 5. Brinkmann, A. O., Lindh, L. M., Breedveld, D. I., Mulder, E., and van der Molen, H. J.:**
Cyproterone acetate prevents translocation of the androgen receptor in the rat prostate.
Molecular and Cellular Endocrinology 32: 117–129 (1983)
- 6. Byar, D. P.:**
VACURG studies on prostatic cancer and its treatment.
In: *Urologic Pathology: The Prostate*, Chapter 13, Tannenbaum, M. (ed.), Philadelphia, Leu and
Febiger, 1977, pp. 241–267
- 7. de Voogt, H. J.:**
Second-line Endocrine Management: Anti-androgens and Anti-estrogens.
In: EORTC, Genitourinary group monograph 2, part A: Therapeutic principles in metastatic
prostatic cancer, Schroeder, F. H., and Richards, B. (eds.), New York, Alan R. Liss, Inc., 1985, pp.
351–357
- 8. de Voogt, H. J., Smith P. H., Pavone-Macaluso, M., de Pauw, M., Suciu, S., and Members of the
European Organization for research on treatment of cancer Urological Group:**
Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone
acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results
from European Organization for research on treatment of cancer trials 30761 and 30762.
The Journal of Urology 135: 303–306 (1986)
- 9. Eisenberger, F., and Rassweiler, J.:**
Wieviel Staging ist dem Patienten zumutbar?

In: Aktuelle Diagnostik und Therapie des Prostatacarcinoms, 2. Seminar für urologische Onkologie des Berufsverbandes Deutscher Urologen e.V., 24.–26. Sept. 1982, Neu Isenburg, Faul, P., Altwein, J. (eds.), Ratinger-Lintdorf, Pharmaleo GmbH, 1982, pp. 84–94

10. Eton, A. C., and McGuire, N.:

Cyproterone acetate in treatment of post-orchiectomy hot flushes, double-blind cross-over trial.
The Lancet 10: 1336–1337 (1983)

11. Faul, P., and Altwein, J. E.:

Das fortgeschrittene Prostatacarcinom: Therapeutische Modalitäten.
DMW 109, Jg. Nr. 51/52: 1975–1980 (1984)

12. Faure, N., Lemay, A., Laroche, B., Robert, G., Plante, R., Jean, C., Thabet, M., Roy, R., and Fazekas, A. T. A.:

Preliminary results on the clinical efficacy and safety of androgen inhibition by an LH-RH-agonist alone or combined with an antiandrogen in the treatment of prostatic cancer.
Prostate 4: 601–624 (1983)

13. Geller, J., and Albert, J. D.:

DHT in prostate cancer tissue – a guide to management and therapy.
The Prostate 6: 19–25 (1985)

14. Geller, J., Albert, J. D., Nachtsheim, D. A., and Loza, D.:

Comparison of prostatic cancer tissue dihydrotestosterone levels at the time of relapse following orchiectomy or estrogen therapy.
J. Urol. 132: 693–696 (1984)

15. Geller, J., Vazakas, G., and Fruchtman, B.:

The effects of cyproterone acetate on advanced carcinoma of the prostate.
Surg. Gynec. Obstet 127, 4: 748–758 (1968)

16. Giuliani, L., Pescatore, D., Giberti, C., Martorana, G., and Natta, G.:

Treatment of advanced prostatic carcinoma with cyproterone acetate and orchiectomy – 5-year follow-up.
Eur. Urol. 6: 145–148 (1980)

17. Heck, D.:

Früherkennungsuntersuchungen – Programm, Epidemiologie, Resonanz, Ergebnisse.
In: Aktuelle Diagnostik und Therapie des Prostatacarcinoms, Faul, P., Altwein, J., Erasmusdruck GmbH, Mainz, 1983, pp. 9–16

18. Huggins, C., and Hodges, C. V.:

Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate.
Cancer Res 1: 293–297 (1941)

19. Huggins, C. R., Stevers Jr., E., and Hodges, C. V.:

Studies on prostatic cancer. II. Effects of castration on advanced carcinoma of prostate gland.

Arch. Surg. 43: 209–223 (1941)

20. Huggins, C., and Scott, W.:

Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer. Clinical features and urinary excretion of 17-ketosteroids and estrogen.
Ann. Surgery: 1031–1041 (1945)

21. Isaacs, J. T.:

The timing of androgens ablation therapy and/or chemotherapy in the treatment of prostatic cancer.
The Prostate 5: 1–17 (1984)

22. Isurugi, K., Fukutani, K., Ishida, H., and Hosoi, Y.:

Endocrine effects of cyproterone acetate in patients with prostatic cancer.
The Journal of Urology 123: 180–183 (1980)

23. Jeffcoate, W. J., Matthews, R. W., Edwards, C. R. W., Field, L. H., and Besser, G. M.:

The effect of cyproterone acetate on serum testosterone, LH, FSH and prolactin in male sexual offenders.
Clinical Endocrinology 13, 189–195 (1980)

24. Jewett, H. J.:

Prostatic cancer: A personal view of the problem.
The Journal of Urology Vol. 131, 845–849 (1984)

25. Karr, J. P., and Murphy, G. P.:

Treatment of prostatic carcinoma with combinations of drugs and hormones.
In: Regulation of Androgen Action, Bruchovsky, N., Chapdelaine, A., Neumann, F. (eds.), R. Brückner, Berlin, 1984, pp. 81–86

26. Kliju, J. G. M., de Voogt, H. J., Shröder, F. H., and de Jong, F. H.:

Combined treatment of buserelin and cyproterone acetate in metastatic prostate carcinoma.
Lancet II: 493 (1985)

27. Knuth, U. A., Hano, R., and Nieschlag, E.:

Effect of flutamide or cyproterone acetate on pituitary and testicular hormones in normal men.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Vol. 59, 5: 963–969 (1984)

28. Koutsillieris, M., and Tolis, G.:

Long-term follow-up of patients with advanced prostatic carcinoma treated with either buserelin (HOE 766) or orchietomy: classification of variables associated with disease outcome.
The Prostate 7: 31–39 (1985)

29. Labrie, F. A., Dupont, A., Belanger, A., Lacoursiere, Y., Raynaud, J. P., Husson, J. M., Gareu, J., Fazekas, A. T. A., Sandow, J., Monfette, G., Girard, J. G., Emond, J., and Houle, J. G.:

New approach in the treatment of prostate cancer: complete instead of partial withdrawal of androgens.
The Prostate 4: 579–594 (1983)

- 30. Labrie, F., Dupont, A., Belanger, A., Lefevre, A. F., Cusan, L., Monfette, G., Labergie, J. G., Edmons, J. P., Raynaud, J. P., Husson, J. M., and Fazekas, A. T. A.:**
New hormonal treatment in cancer of the prostate: combined administration of an LH-RH-agonist and an antiandrogen.
J. Steroid Bioch. 19: 999–1007 (1983)
- 31. Leistenschneider, W., and Nagel, R.:**
Therapie von Prostatacarzinom-Patienten mit Estramustinphosphat unter besonderer Berücksichtigung des Gradings und des Regressionsgradings.
In: *Aktuelle Diagnostik und Therapie des Prostatacarcinoms*, 2. Seminar für urologische Onkologie des Berufsverbandes Deutscher Urologen e.V., 24.–26. Sept. 1982, Neu Isenburg, Faul, P., Altwein, J. (eds.), Ratingen-Lintdorf, Pharmaleo GmbH, 1982, pp. 188–198
- 32. Neumann, F.:**
Principles of endocrine manipulation in the treatment of prostatic cancer.
In: *EORTC genitourinary group monograph 2, part A: Therapeutic principles in metastatic prostatic cancer*, Schröder, F. H., and Richards, B. (eds.), New York, Alan R. Liss, Inc., 1985, pp. 73–98
- 33. Neumann, F., and Jacobi, G. H.:**
Antiandrogens in tumor therapy.
In: *Clinics in Oncology*, Vol. 1, Hormon Therapy, Furr, B. J. A. (ed.), Saunders London, 1982, pp. 41
- 34. Pavone-Macaluso, M., de Pauw, M., Suciu, S., Sylvester, R., de Voogt, H., Lardennois, B., Nasta, A., Zolfanelli, R., Barasolo, E., and the EORTC Urological Group:**
Medroxyprogesterone acetate, diethylstilbestrol and cyproterone acetate in the treatment of prostatic cancer. Interim report of a prospective study of the European Organization for research on the tretment of cancer (EORTC) Genito-urinary tract Co-operative Group.
Excerpta Med. Int. Congr. Ser. 611: 436–444 (1982)
- 35. Pescatore, D., Giberti, C., Martorana, G., Natta, G., and Giuliani, L.:**
The effect of cyproterone acetate and orchiectomy on metastases from prostatic cancer.
Eur. Urol. 6: 149–153 (1980)
- 36. Robins, M. R. G.:**
Aminoglutethimide: Medical adrenalectomy in the management of carcinoma of the prostate. A review after 6 years.
Bit. J. Urol. 52: 328–329 (1980)
- 37. Sandow, J.:**
Clinical applications of LH-RH and its analoges.
Clin. Endocrinol. 18: 571–592 (1983)
- 38. Schroeder, F. H.:**
Total androgen suppression in the management of prostatic cancer. A critical review.

In: EORTC genitourinary group monograph 2. part A: Therapeutic principles in metastatic prostatic cancer. Schroeder, F. H., and Richards, B. (eds.), New York, Alan R. Liss Inc., 1985, pp. 307–317

39. Schroeder, F. H.:

Treatment response criteria of prostatic cancer.
The Prostate 5: 181–191 (1984)

40. Schulze, M., and Senge, Th.:

Klassische Methoden des Androgenentzuges in der Therapie des fortgeschrittenen Prostatacarcinoms.
In: Konservative Therapie des Prostatacarcinoms, Nagel, R., Berlin, Springer-Verlag, 1987, pp. 89–100

41. Senge, Th., Hüulshoff, T., Tunn, U. W., Shenk, B., and Neumann, F.:

Testosteronkonzentrationen im Serum nach subkapsulärer Orchiektomie.
Urologe A 17: 382 (1978)

42. Senge, Th.:

Adjunktive Antiprolaktin-Anwendung bei der Behandlung des Prostatacarcinoms.
In: Aktuelle Diagnostik und Therapie des Prostatacarcinoms, 2. Seminar für urologische Onkologie des Berufsverbandes Deutscher Urologen e.V., 24.–26. Sept. 1982, Neu Isenburg. Faul, P., Altwein, J. (eds.), Ratingen Lintdorf, Pharmaleo GmbH, 1982, pp. 179–187

43. Sogani, P. C., and Whitmore Jr., W. F.:

Experience with flutamide in previously untreated patients with advanced prostatic cancer.
The Journal of Urology 122, 5: 640–643 (1979)

44. Spirnak, J. P., and Resnick, M. I.:

Carcinoma of the prostate: early endocrine therapy is best.
Seminars in Urology 1,4: 269–279 (1983)

45. Tunn, U. W., Graff, J., and Senge, Th.:

Clinical experience with cyproterone acetate in advanced prostatic cancer.
In: Androgens and Antiandrogens, Schroeder, F. H. (ed.), Weesp Nederland BV, pp. 149–160 (1983)

46. Tunn, U. W., and Mouhanna, H.:

Response-Kriterien als Variable bei der Evaluation des Therapieeffektes beim Prostatacarcinom.
In: Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 37. Tagung in Mainz. Ackermann, R. (ed.), Düsseldorf. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1985, pp. 158–160

47. Tunn, U. W., Senge, Th., and Neumann, F.:

Effekt von Diäthylstilbostroldiphosphat auf die Serumkonzentration von Testosteron und Luteinisierungshormon beim M₁-Prostatacarcinom.
In: Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 32. Tagung (1980), pp. 447–449. Springer-Verlag (ed.) Berlin, Heidelberg, New York 1981

- 48. Tunn, U. W., Senge, Th., and Jacobi, G. H.:**
Klinische Erfahrungen mit Cyproteronacetat als Monotherapie beim inoperablen Prostatacarcinom.
In: Therapie des fortgeschrittenen Prostatacarcinoms, Vortragsveranstaltungen für Urologen, Berlin 1982/83. Klosterhalfen, H. (ed.), Berlin, Schering, 1983, pp. 67–76
- 49. Varenhorst, E., Karlberg, B. W., Walltentin, L., Risberg, B., and Wranne, B.:**
Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen während der Behandlung des Prostatacarcinoms mit Cyproteronacetat.
Urologe A 20: 218–222 (1981)
- 50. Varenhorst, E., and Risberg, B.:**
Effects of estrogen, orchiectomy and cyproterone acetate on tissue fibrinolyse in patients with carcinoma of the prostate.
Investigative Urology 18/5: 355–357 (1981)
- 51. Varenhorst, E., Wallentin, L., and Risberg, B.:**
The effects of orchiectomy, estrogens and cyproterone acetate on the antithrombin III concentration in carcinoma of the prostate.
Urol. Res. 9: 25–28 (1981)
- 52. Waxmann, J.:**
Hormonal aspects of prostatic cancer: a review.
Journal of the Royal Society of Medicine 78: 129–135 (1985)
- 53. Waxmann, J. H., Wasser, J. A. H., Hendry, W. F., Whitfield, H. N., Besser, G. M., Malpas, J. S., and Oliver, R. T. D.:**
Treatment with gonadotropin releasing hormone analogue in advanced prostatic cancer.
Br. Med. J. 286: 1309–1312 (1983)
- 54. Wenderoth, U. K.:**
Bis zu 4jährige Erfahrung mit Suprefact bei der Behandlung von 122 Patienten mit Prostatacarcinom.
In: Neue Wege in der Therapie des fortgeschrittenen Prostatacarcinoms mit LH-RH-Antagonisten, Symposium am 27./28. Sept. 1985 in Frankfurt am Main, Altwein, J. E., Ludwig, G. (eds.), pmi-Verlag, 1985, pp. 68–89
- 55. Wenderoth, U. K., and Jacobi, G. H.:**
Langzeitergebnisse mit dem Gn-RH-Analogon Buserelin (Suprefact^R) bei der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatacarcinoms seit 1981.
Akt. Urol. 58–63 (1985)
- 56. Wenderoth, U. K., and Jacobi, G. H.:**
Gonadotropin releasing hormone analogues fur palliation of carcinoma of the prostate. A new approach to the classical concept.
World J. Urol. 1: 40–48 (1983)

7. Thanks

I thank Prof. Dr. med. U. W. Tunn, Chief Physician of the Urology Clinic of the Municipal Clinics Offenbach for the friendly release of the topic and for always showing willingness to enrich and stimulate discussions and the always-noticed support in the execution of the work.

Mr. Prof. Dr. med. Th. Senge, chief physician of the urological clinic of the Marien-Hospital Herne, I thank you for the possibility of carrying out the experimental part of the work.

CURRICULUM VITAE

Name: Karl-Johannes Saborowski
Birthday: 14 July 1945
Birthplace: Traventhal, Kreis Segeberg, Schleswig-Holstein
Name of father: Adolf Saborowski
Name of mother: Minna Saborowski, born Adomat

School attendance:

1952 – 1958 Traventhal Elementary School
1958 – 1960 Wanne-Eickel Elementary School

Teaching:

1965 – 1966 Rheinstahl Hüttenwerke, Gelsenkirchen

Industry:

University:

1969 – 1974 Ruhr-University Bochum, electrical engineering, graduated engineer

Industry:

1975 – 1976 Krupp Atlas Elektronik Bremen

University:

1976 – 1983	Ruhr-University Bochum, Human Medicine
8/1978	Medical preliminary examination
10/1982	Medical exam
3 November 1982	Approval

Internship:

1/1983 – 12/1983 Urology, Marien-Hospital Herne, chief physician Prof. Dr. Sengge
1/1984 – 9/1985 Surgery, St. Rochus Hospital, Castrop-Rauxel, Chief Physician Dr. Huth

From 10/1985

Internal Medicine, St. Rochus Hospital, Castrop-Rauxel, Chief Physician
Dr. Schlitter

German Original

Aus der Urologischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum im Marien-Hospital Herne
(Direktor: Prof.Dr.med. Th. Senge)

Thema:

**KONSERVATIVE THERAPIE MIT
CYPROTERONACETAT UND ESTRADIOLUNDECYLAT
BEIM FORTGESCHRITTENEN PROSTATACARCINOM
- EINE 5-JAHRES-STUDIE -**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von Karl-Johannes Saborowski

aus Herne II
1987

T90,0147

Dekan: Prof.Dr.med.W.Brinkmann
Referent: Prof.Dr.med.U.W.Tunn
Korreferent: Prof.Dr.med.Th.Senge

Tag der mündlichen Prüfung: 6.Dez.1988

INHALTSVERZEICHNIS

- **1. Einleitung**
- **2. Patienten und Methodik**
 - 2.1 Patienten
 - 2.2 Einschlusskriterien
 - 2.2.1 Einschlusskriterien
 - 2.2.2 Diagnostik zur Klassifizierung des Tumorstadiums
 - 2.2.3 Laboruntersuchungen
 - 2.2.4 Tumorgrading
 - 2.3 Therapieprotokoll
 - 2.4 Evaluationskriterien
- **3. Ergebnisse**

- 3.1 Prospektive Kurzzeitstudie
 - 3.1.1 Klinische Basisuntersuchungen
 - 3.1.2 Miktionssverhalten und Ausscheidungsurographie
 - 3.1.3 Lokales Tumorverhalten
 - 3.1.4 Metastasenverhalten
 - 3.1.5 Nebenwirkungen
 - 3.2 Prospektive Langzeitstudie
 - 3.2.1 Kumulative Überlebensraten mit Auswertung nach KAPLAN-MEIER und COX
 - 3.2.2 Analyse der Todesfälle
 - 3.2.3 Verhalten von lokalen Tumor und Metastasen bei überlebenden Patienten
 - 3.3 Begleitende Untersuchungen
 - 3.3.1 Verhalten der Serumkonzentration von Testosteron und Prolaktin
 - 3.3.2 Korrelation von Testosteron und Cyproteronacetat-Serumkonzentration
- 4. Diskussion
 - 4.1 Aktuelle Aspekte und Perspektiven der konservativen Therapie
 - 4.2 Effektivitätsvergleich Cyproteronacetat und Oestrogene
- 5. Zusammenfassung
- 6. Literatur
- 7. Danksagung
- Lebenslauf

1. Einleitung

Die Größe des Problems Prostatacarcinom ergibt sich aus der Carcinom-Inzidenz. In der Bundesrepublik Deutschland wird jährlich bei etwa 15.000 Männern ein Prostatacarcinom neu diagnostiziert (17). In der Mortalitätsstatistik des Statistischen Bundesamtes Wiesbaden rangiert das Prostatacarcinom nach dem Carcinom der Lunge und des Gastro-Intestinaltraktes an dritter Stelle. 1979 wurden 7.600 Todesfälle durch ein Prostatacarcinom registriert.

Bei der ersten Diagnosestellung sind bereits 80-90% aller Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium (11,24). Diese sind nur noch einer Palliativbehandlung zugängig. Als fortgeschrittenes Stadium ist ein Prostatacarcinom definiert, das entweder die Organgrenzen überschritten hat, oder lymphogen disseminiert ist, oder bereits Fernmetastasen aufweist. Kurativ kann nur das lokal begrenzte Prostatacarcinom durch radikale operative Entfernung behandelt werden. Das systemisch disseminierte Carcinom verlangt eine stadienadaptierte systemische Behandlung mit palliativer Zielsetzung (2).

Als systemische Therapie wurde von HUGGINS 1940 die kontrasexuelle Hormontherapie beim fortgeschrittenen Prostatacarcinom eingeführt (18, 19). HUGGINS erhielt für die Etablierung dieser Therapie 1966 den Nobelpreis für Medizin. Das Ziel der Hormontherapie besteht in einer Blockade der androgenen Stimulation der Prostatacarzinomzelle. HUGGINS hatte die Androgenabhängigkeit der Prostata unter physiologischen Bedingungen tierexperimentell demonstriert. Er übertrug dieses fundamentale Prinzip der Androgenabhängigkeit der normalen Prostatadrüsezelle auf die prostatiche Tumorzelle. Hierzu wurden die Hoden als hauptquelle der männlichen Androgenbildung ausgeschaltet. Dies konnte entweder durch Castration oder durch Gabe von Oestrogenen erzielt werden.

Nach ersten überwältigenden therapeutischen Erfolgen zeigten sich bei vielen Patienten Carcinomrezidive. Bei diesen sogenannten hormonrefraktären Tumoren entwickelte HUGGINS als Sekundärtherapie die Ausschaltung der Nebennieren als sekundäre Androgenquelle (20). Die

Adrenalektomie und Hypophysektomie wurden deshalb als sekundäre Therapieform in die Palliativbehandlung des Prostatacarcinoms eingeführt. Aber auch mit dieser Therapie eines kompletten Androgenentzuges konnte nur bei etwa einem Drittel der Prostatacarcinom-Patienten eine Palliation von oft nur wenigen Monaten erzielt werden.

Das Konzept von HUGGINS führte bis in die 70er Jahre zu folgender Therapiestrategie:
Primär Ausschalten der testikulären Androgenproduktion entweder durch chirurgische Castration oder medikamentöse Behandlung mit Oestrogenen oder Kombination von Castration und Oestrogen.
Sekundär bei Hormonrefraktarität zusätzliches Ausschalten der adrenalalen Androgene durch Adrenalektomie oder Hypophysektomie oder durch Corticosteroidgabe. Die objektiven Erfolgsraten für die Adrenalektomie als Sekundärtherapie wird von mehreren Autorengruppen mit etwa 30-35% angegeben bei einer durchschnittlichen Erfolgsdauer von nur 3 Monaten (7,38). Ähnlich lagen die Erfolgsraten, wenn die Nebennierenrinden-Androgenproduktion durch Aminoglutethimide oder Glucocorticoide supprimiert wurde (36).

Mit der Einführung der Antiandrogene stand erstmals eine neue Wirkstoffgruppe zur Verfügung, mit der sowohl die testikulären als auch die adrenalalen Androgene neutralisiert werden konnten (32,33). Antiandrogene haben einen kompetitiven Antagonismus mit Dihydrotestosteron (DHT) direkt am Erfolgsorgan Prostata. DHT ist das eigentliche androgene Wirkprinzip in der Prostata. Das erste klinisch einsetzbare Antiandrogen war Cyproteronacetat (CPA). CPA wirkt nicht nur antiandrogen, sondern hat zusätzlich einen antigonadotropen Effekt. Der antiandogene Effekt am Erfolgsorgan überwiegt die antigonadotrope Eigenschaft (5,32).

Der Einsatz von Cyproteronacetat als primäre Therapieform beim fortgeschrittenen Prostatacarcinom erschien von besonderem Interesse, da durch CPA eine komplette Androgenentzug am Erfolgsorgan erzielt werden kann durch Blockade der testikulären und adrenalalen Androgene. In einer randomisierten Studie wurde deshalb die Effektivität von Cyproteronacetat gegenüber der Standardtherapie mit Oestrogenen überprüft. Das Protokoll dieser Studie umfasst

1. eine Kurzzeitstudie über 6 Monate mit hochdosierter intramuskulärer CPA-Gabe in der einen und intramuskulärer Estradiolundecylat-Gabe in der anderen Gruppe und
2. eine Langzeitstudie (5 Jahre) mit peroraler Gabe von Cyproteronacetat in der ersten und Fortführen der intramuskulären Gabe von Estradiolundecylat in der zweiten Gruppe.

In der folgenden Arbeit werden in einer prospektiven Studie die Ergebnisse der 5jährigen Behandlung von Prostatacarcinom-Patienten mit Cyproteronacetat im Vergleich zu einer Standardtherapie mit Estradiolundecylat analysiert.

2. Patienten und Methode

2.1 Patienten

39 Patienten der urologischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum wurden in einem Zeitraum von 1 Jahr in die prospektive Phase-III-Studie eingebracht. Die Zuordnung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen Cyproteronacetat (CPA) oder Oestrogen (E) erfolgte mit Hilfe der Zufallsstatistik (Randomisierung).

Abb. 1

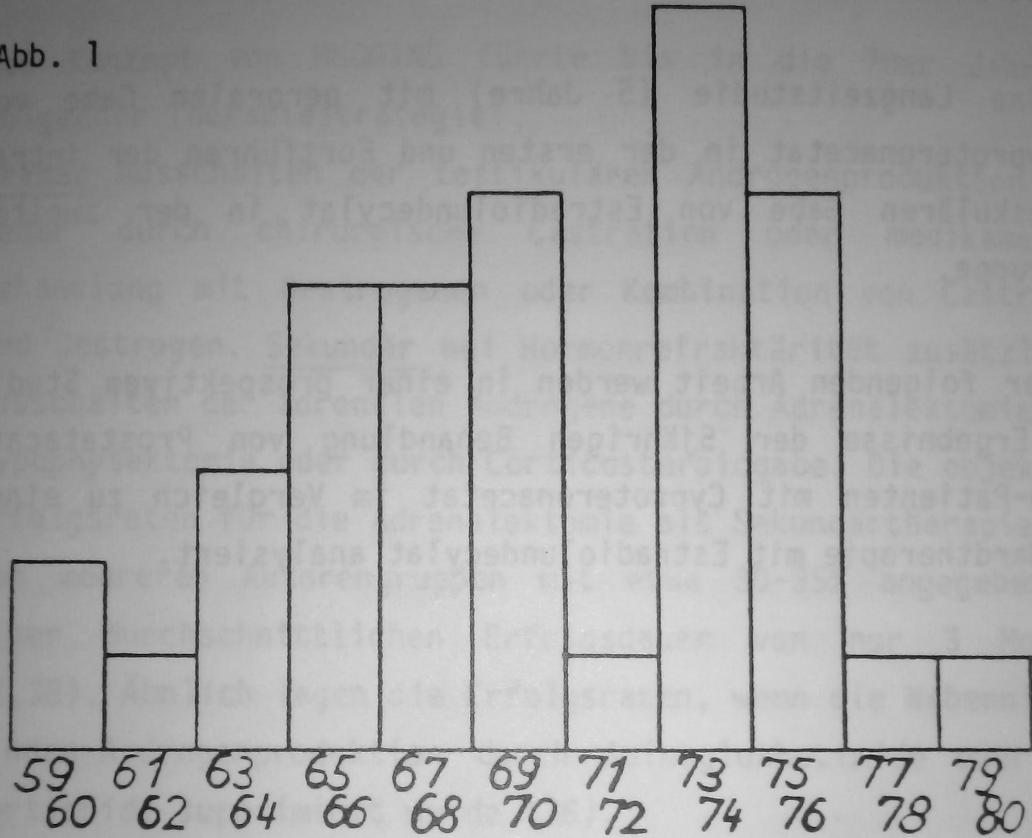


Abb. 1: Histogramm mit Altersverteilung der gesamten an der Studie beteiligten Patienten.

Abb. 1: Histogramm mit Altersverteilung der gesamten an der Studie beteiligten Patienten.

Abbildung 1 veranschaulicht die Altersverteilung des Gesamt-Patientengutes bei Diagnosestellung des Prostatacarcinoms. Es ergibt sich eine mittleres Lebensalter bei Diagnosestellung von 70,4 Jahren ($S=5,3$ J) für das Gesamtkollektiv, für die CPA-Gruppe von 70,6 Jahren ($S=4,7$ J) und für die E-Gruppe von 70,1 Jahren ($S=6,1$ J).

Gruppe	Anzahl der Patienten	Durchschnittsalter der Patienten/Jahre
CPA	21	70,6 ($S=4,7$)
E	18	70,1 ($S=6,1$)

Tab. 1: Aufteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen mit Durchschnittsalter und Standardabweichung S.

Gruppe	Anzahl der Patienten	Tumor-Stadium	Juxtareg. Lymphknoten befall	Malignitätsgrad (histol.)		
				G I	G II	G III
CPA	21	T _{3/4}	N ₄	4	2	9
		M ₀ : 15	9	0	2	4
E	18	M ₁ : 6	6	11	3	2
		M ₀ : 16	4	1	1	0
		M ₁ : 2	2			

Tab. 2: Zusammenstellung der Patienten nach dem TNM-System (UICC, 1978) und histologischer Tumordifferenzierung (WHO) entsprechend der UICC-Klassifizierung.

2.2 Einschlusskriterien

2.2.1

In die Studie Wurden nur die Patienten aufgenommen, die folgenden Einschlusskriterien erfüllten:

1. Unbehandeltes ("virginelles") Prostatacarcinom.
2. Inoperables Prostatacarcinom in den Stadien T₃₋₄N₀₋₄M₀₋₁.
3. Keine gravierenden Zusatzerkrankungen.
4. Keine Zweitumoren.

2.2.2 Diagnostik zur Klassifizierung des Tumorstadions

1. Die Bestimmung des T-Stadions erfolgte ausschließlich durch digito-palpable Untersuchung, da zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Studie keine Möglichkeit bestand, daß Prostatacarcinom durch transrektale Sonographie bildgebend zu dokumentieren.

Die Befunddokumentation erfolgte in einem Prostatadiagramm (siehe Abb. 2).

Alle Prostatacarzinome waren durch perineale Stanzbiopsien morphologisch gesichert. Die Zuordnung zu dem Tumordifferenzierungsgrad erfolgte nach den Kriterien der WHO und ist aus Tab. 2 ersichtlich.

Zur Bestimmung des N-Stadions wurde eine caudale Lymphographie vorgenommen. Mit dieser Untersuchungsmethode ist ausschließlich eine Aussage über den Befall juxtaregionärer Lymphknoten möglich, so daß durch diese lymphangiographische Methode nur zwischen einem positiven oder negativen N₄-Stadium diskriminiert werden kann. Die primären regionären Lymphknoten im Bereich des kleinen Beckens lassen sich durch die caudale Lymphographie nicht beurteilen.

Zur Bestimmung des M-Stadions wurde eine Ganzkörperskelettszintigraphie mit Technetium 99 und bei szintigraphisch positivem Befund zusätzlich eine röntgenologische Untersuchung des Skelettsystems vorgenommen.

2.2.3 Laboruntersuchung

Neben der klinischen Routinediagnostik erfolgte die Bestimmung folgender Serumphosphatasen:

- a) alkalische Phosphatase (AP)
- b) saure Phosphatase (SP)
- c) alpha-tartrat-hemmbarer Fraktion der sauren Serumphosphatase (PP).

Bei ausgewählten Patienten wurden zudem die peripheren Serumkonzentrationen von Testosteron, Prolaktin und Cyproteronacetat im Radioimmunoassay bestimmt.

2.2.4 Tumorgrading

Die histomorphologische Tumorklassifizierung wurde nach den Kriterien der WHO vorgenommen. Zur Entnahme des Prostatabiopstes diente die Tru-Cut-Nadel der Firma Travenol. Die feingewebliche mikroskopische Untersuchung der Stanzzyylinder erfolgte durch das Pathologische Institut der Ruhr-Universität Bochum (Direktoren: Prof.Dr.Hartung, Prof.Dr.Morgenroth).

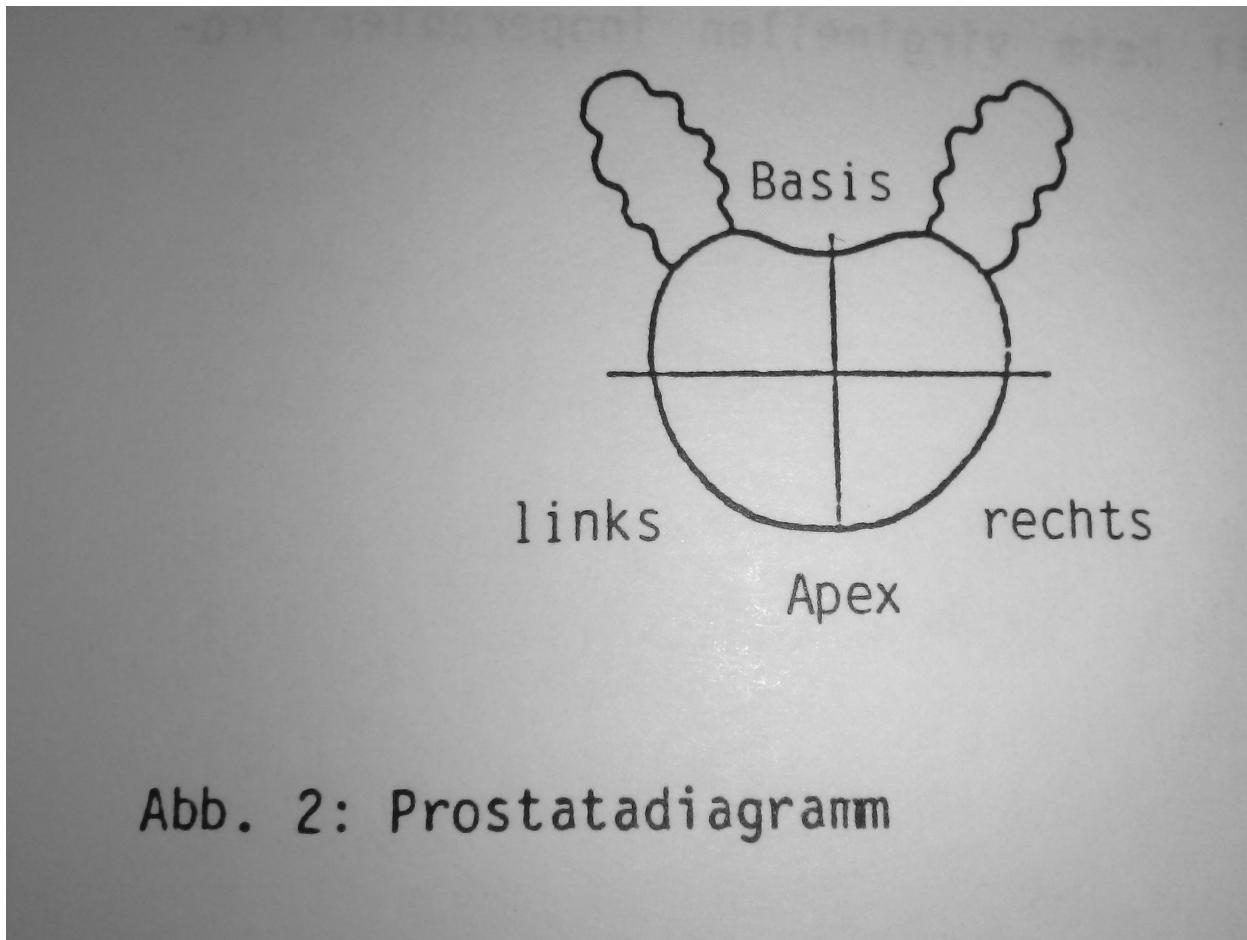


Abb. 2: Prostatadiagramm

Abb. 2: Prostatadiagramm

2.3 Therapieprotokoll

Die 21 Patienten der CPA-Gruppe wurden nach Diagnosestellung folgender Behandlung unterzogen. In den ersten sechs Monaten erhielten sie 300 mg CPA (Androcur-Depot^R) pro Woche intramuskulär appliziert. Die Weiterbehandlung erfolgte durch orale Gabe von 100 mg CPA (Androcur^R) pro Tag. Die 18 Patienten der E-Gruppe erhielten für die gesamte Beobachtungszeit 100 mg Estradiolundecylat (Progynon-Depot^R) pro Monat intramuskulär.

Die Behandlung wurde kontinuierlich fortgeführt und abgebrochen

- beim Auftreten eines Progresses des Prostatakarzinoms
 - beim Auftreten von Metastasen als Zeichen der Therapierefraktärigkeit.

Von diesem Zeitpunkt an erhielten die Patienten eine additive zytostatische Zusatzbehandlung.

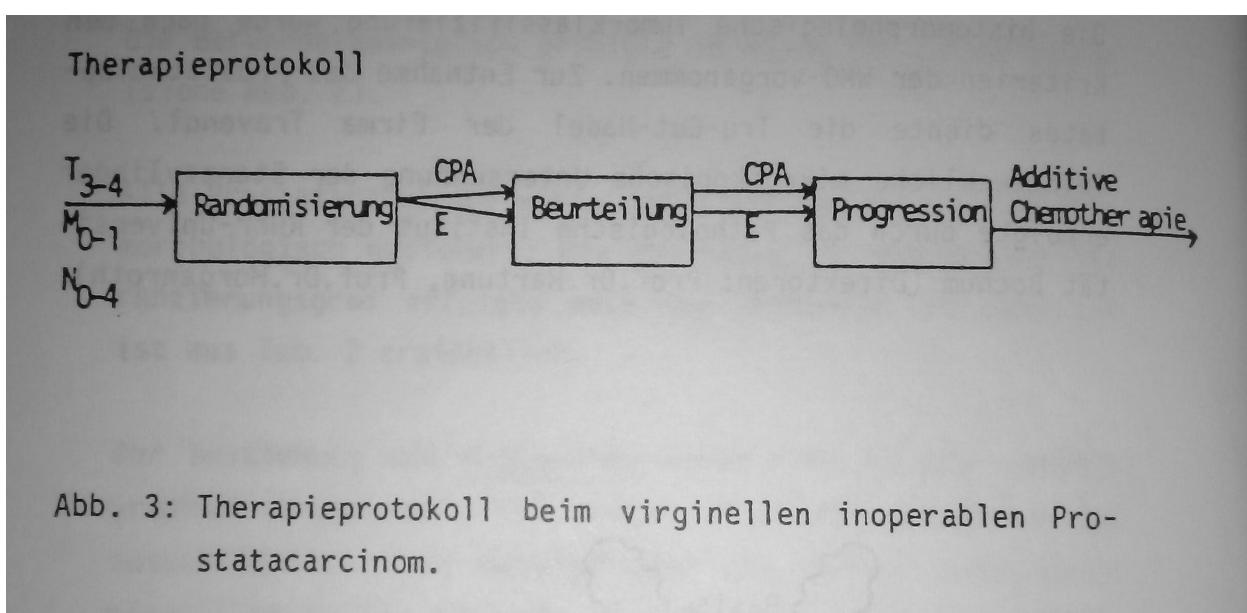


Abb. 3: Therapieprotokoll beim virginellen inoperablen Prostatacarcinom

2.4 Evaluationskriterien

Die Überwachung der Patienten erfolgte in den ersten 6 Monaten in monatlichen Abständen, dann für 2 Jahre in Halbjahresintervallen, danach in jährlichen Abständen. Ein rationelles Stagingprogramm kam zur Anwendung (9).

Folgende subjektive und objektive Parameter wurden in den ersten 6 Monaten kontrolliert:

1. Monatlich:

Allgemeinzustand, Ernährungszustand, Gewicht, Schmerzempfindungen, Analgetikabedarf, Miktionsfrequenz, Nykturie, rektale Palpation.

2. Zusätzlich 3-monatlich folgende Laborwerte:

Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leberwerte, Nierenwerte, Phosphatasen, Gerinnungssystem, Urinanalyse.

3. Nach 6 Monaten:

Infusionsausscheidungsurogramm, Restharnmenge, Uroflowmetrie, Histologie eines Prostatastanzzyinders, Rontgen-Thorax a.p., Knochenszintigramm, bipetales Lymphangiogramm

Für die Langzeituntersuchung erfolgten die selben Evaluationskontrollen in den angegebenen Intervallen oder zum Zeitpunkt der Verschlechterung des Krankheitsbildes.

3. Ergebnisse

3.1 Prospektive Kurzzeitstudie

Nachfolgend sind die Ergebnisse der 6-monatigen Behandlung der beiden Patientengruppen CPA (Cyproteronacetat) und E (Estradiolundecylat) in tabellarischer Form zusammengefaßt.

3.1.1. Klinische Basisuntersuchungen

	Allgemeinbefinden nach 6 Monaten			Appetit nach 6 Monaten		
	Initial	CPA	E	Initial	CPA	E
gut	86%	78%	100%	97%	89%	89%
schlecht	14%	22%	0%	3%	11%	11%
Summe	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tab. 3: Allgemeinbefinden und Appetit der Patienten nach 6-monatiger Behandlung.

In den Tabellen 3-7 sind die unspezifischen Parameter Allgemeinbefinden, Appetit, Körpergewicht, Schmerzstatus, Schmerzmittelbedarf und Gesamtzustand als klinische Basisuntersuchungen zusammengefaßt. Ein geringer Vorteil bezüglich Allgemeinbefinden, Gewichtsveränderungen, carcinombedingten Schmerzen und Schmerzmittelkonsum fällt in der E-Gruppe auf, ohne daß statistisch eine Signifikanz nachweisbar ist (p kleiner als 0.05). Auch die gruppenunterschiedlichen Gewichtsveränderungen sind statistisch nicht signifikant.

Auf die carcinom- oder metastasenbedingten Schmerzen war durch beide Substanzen kein nachhaltiger Einfluß zu demonstrieren. Der Schmerzmittelkonsum ging bei 6-monatiger Behandlung nicht zurück.

Wie Tab. 7 zeigt, ist aber übereinstimmend in beiden Gruppen eine Verbesserung (17%) des Gesamtzustandes der Patienten unter der Therapie zu verzeichnen.

Körpergewicht	CPA	E
Abnahme 5 kg	11%	0%
Abnahme 2 – 5 kg	33%	17%
unverändert	22%	50%
Zunahme 2 – 5 kg	28%	33%
Zunahme 5 kg	6%	0%

Summe	100%	100%
-------	------	------

Tab. 4: Körpergewichtsveränderungen nach 6-monatiger Behandlung gegenüber den Ausgangswerten.

Carcinombedingte Schmerzen		
	CPA	E
keine (90%)	83%	100%
mäßige (11%)	6%	0%
starke (0%)	11%	0%
Summe (100%)	100%	100%

Tab. 5: Carcinombedingte Schmerzen nach 6-monatiger Behandlung. Ausgangswerte in Klammern.

Schmerzmittelkonsum		
	CPA	E
nein (92%)	72%	94%
selten (5%)	22%	6%
regelmäßig (3%)	6%	0%
Summe (100%)	100%	100%

Tab. 6: Schmerzmittelkonsum nach 6-monatiger Behandlung. Ausgangswerte in Klammern.

Gesamtzustand		
	CPA	E
verbessert	17%	17%
unverändert	67%	87%
verschlechtert	17%	0%
Summe	100%	100%

Tab. 7: Beurteilung des Gesamtzustandes der Patienten nach 6-monatiger Behandlung gegenüber dem Gesamtzustand bei Behandlungsbeginn.

3.1.2 Miktionsverhalten und Ausscheidungsurographie

In den Tabellen 8-16 sind Aussagen zum Miktionsverhalten enthalten. Unter Zuhilfenahme der Uroflowmetrie, der röntgenologischen Restharnbestimmung und der Einmalkatheterisierung hatte man objektive Beurteilungskriterien zur Hand. Nach 6-monatiger Behandlung konnte eine deutliche Verringerung der Miktionshäufigkeit beobachtet werden (Tab. 8).

Unter der Therapie fand sich bei etwa der Hälfte der Patienten eine Harnstrahlverbesserung (Tab. 9), der Miktionsbeginn setzte ebenfalls früher ein. Signifikante Unterschiede beider Behandlungsgruppen waren dabei nicht zu erkennen.

Miktionsfrequenz	Tag			Nacht		
	Initial	CPA	E	Initial	CPA	E
keine	0%	0%	0%	3%	6%	28%
1-2mal	0%	0%	0%	51%	41%	60%
3-4mal	30%	6%	39%	22%	35%	6%
5mal u.mehr	70%	94%	61%	24%	18%	6%
Summe	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tab. 8: Miktionsfrequenz am Tag und in der Nacht nach 6-monatiger Behandlung.

	Harnstrahl		Miktionsbeginn	
	CPA	E	CPA	E
verbessert	50%	56%	31%	28%
undervändert	44%	44%	63%	72%
verschlechtert	6%	0%	6%	0%
Summe	100%	100%	100%	100%

Tab. 9: Harnstrahl und Miktionsbeginn nach 6-monatiger Behandlung.

Bei der uroflowmetrischen Bestimmung von Miktionszeit und Gesamtvolumen wie auch beim durchschnittlichen und maximalen Sekundenvolumen zeigten sich geringe numerische Vorteile bei der E-Gruppe, aber in beiden Gruppen liegen die Werte deutlich über denen des Gesamtkollektivs bei Behandlungsbeginn (s. Tab. 10/11).

Miktionszeit/sec.				Gesamtvolumen/ml			
CPA		E		CPA		E	
X	S	X	S	X	S	X	S

28	16	25	14	177	60	240	90
----	----	----	----	-----	----	-----	----

Tab. 10: Uroflowmetrisch bestimmte Miktionsszeit und Gesamtvolumen pro Miktion nach 6-monatiger Behandlung. Mittelwert X, Standardabweichung S.

Durchschnittliches SV (X = 7.15; S = 3.38)				Maximales SV (X = 11.28; S = 5.96)			
CPA		E		CPA		E	
X	S	X	S	X	S	X	S
9	7	17	4	14	9	18	8

Tab. 11: Uroflowmetrisch bestimmtes mittleres Sekundenvolumen (ml/sec) und maximales Sekundenvolumen SV(ml/sec). Mittelwert X, Standardabweichung S. Anfangswerte des Gesamtkollektivs in Klammern.

Die Prozentzahl der Patienten mit infravesikaler Obstruktion verringerte sich in der E-Gruppe quantitativ mehr als in der CPA-Gruppe (Tab. 12), ohne daß diese Verringerung statistisch signifikant ist.

Ebenso zeigte sich bei der Restharnbestimmung (Tab. 14, 15) ein deutlicher Abfall der Restharmengen. Insgesamt wurde somit bei über 50% der Patienten (Tab. 16) eine verbesserte Miktion ermittelt, wobei der geringe prozentuale Vorteil der E-Gruppe gegenüber der CPA-Gruppe nicht signifikant ist (p kleiner als 0.05).

Obstruktion	Initial	CPA	E
keine	11%	24%	44%
partielle	81%	76%	56%
vollständige	8%	0%	0%
Summe	100%	100%	100%

Tab. 12: Infravesikale Obstruktion nach 6-monatiger Behandlung.

Ausscheidungsurogramm	CPA	E
normal	(92%)	100%
Obstruktionszeichen	(8%)	0%
Summe	(100%)	100%

Tab. 13: Ausscheidungsurogramm-Kontrolle nach 6-monatiger Behandlung. In Klammern die Ausgangswerte bei Therapiebeginn, ermittelt am Gesamtkollektiv.

Restharn röntgenologisch		CPA	E
nein	(19%)	41%	72%
ja	(81%)	59%	28%
Summe	(100%)	100%	100%

Tab. 14: Röntgenologisch nachgewiesener Restharn nach 6-monatiger Behandlung. In Klammern bei Therapiebeginn.

Restharmengen (Einmalkatheter)		CPA	E
0 - 30 ml	(38%)	53%	78%
30 - 100 ml	(45%)	35%	11%
mehr als 100 ml	(19%)	12%	11%
Summe	(100%)	100%	100%

Tab. 15: Restharmengen, bestimmt durch Einmalkatheterisierung, nach 6-monatige Behandlung. In Klammern die Ausgangswerte bei Therapiebeginn, ermittelt am Gesamtkollektiv.

Gesamtbeurteilung der Miktion	CPA	E
verbessert	50%	61%
unverändert	39%	33%
verschlechtert	11%	6%
Summe	100%	100%

Tab. 16: Gesamtbeurteilung der Miktion nach 6-monatiger Behandlung.

3.1.3 Lokales Tumorverhalten

Tab. 17 macht Aussagen über das lokale Tumorverhalten, das durch subjektive und objektive Parameter dokumentiert wurde. Das subjektive Prufkriterium ergab sich aus dem digito-rektalen Palpationsbefund vor und nach Behandlung.

Zum Zeitpunkt des Beginns der prospektiven Studie konnte das Verhalten von Tumogröße und Tumorkonsistenz nur subjektiv durch den Untersucher bestimmt werden. Die objektiven Prüfmethoden der Prostatasonographie und der Computertomographie standen damals als routinemäßiges Untersuchungsverfahren noch nicht zur Verfügung.

Aus den Daten der Tab. 17 ist abzuleiten, daß in beiden Behandlungsgruppen in mehr als der Hälfte der Fälle die Prostatagröße zurückgegangen ist und die Prostatakonsistenz beinahe in allen Fällen (E-Gruppe: 94%) abgenommen hat.

	Prostatagröße		Prostatakonsistenz	
	CPA	E	CPA	E
verringert	50%	67%	78%	94%
unverändert	44%	28%	11%	0%
Zunahme	6%	5%	11%	6%
Summe	100%	100%	100%	100%

Tab. 17: Prostatagröße und Prostatakonsistenz nach 6-monatiger Behandlung im Vergleich zum Therapiebeginn.

Aus Tab. 18 geht hervor, daß eine Beeinflussung der lokalen Prostatainfiltration, die sich palpatorisch als fehlende Abgrenzbarkeit der Prostata oder als Samenblaseninfiltration zeigte, durch die Therapie nicht möglich war.

Ein objektiver Parameter einer Regression ist die morphologische Begutachtung des Stanzbiopsiematerials der Prostata nach 6-monatiger Therapie. Die tabellarische Zusammenfassung dieser Ergebnisse wurde nach den Befunden von Prof.Dr.Dhom, Pathologisches Institut der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, zusammengestellt.

Es folgt dann das histologische Regressionsgrading des Prostatacarcinoms in den Kontrollstanzbiopsien nach 6-monatiger Monotherapie mit Cyproteronacetat. Dies erfolgte nicht nur bei den 21 Patienten dieser Studie, sondern zusätzlich bei 38 Patienten, die in der Urologischen Universitätsklinik Mainz unter den selben Bedingungen mit Cyproteronacetat behandelt wurden. Diese histologische Verlaufskontrolle soll exemplarisch die objektiv nachweisbare antiandrogene Effektivität am Tumor demonstrieren (Tab. 19).

	Prostatagrenze überschritten		Abgrenzbarkeit der Prostata	
	CPA	E	CPA	E
unverändert	94%	89%	89%	89%
verschlechtert	6%	11%	11%	11%
Summe	100%	100%	100%	100%

Tab. 18: Organüberschreitung und Abgrenzbarkeit der Prostata nach 6-monatiger Behandlung.

Regressionsgrading	Anteil der Patienten (n) mit initialem Malignitätsgrad			Gesamt-Patientenzahl	
	I	II	III	(n)	(%)
10 bis 8	5	6	14	25	42,4
6 bis 4	5	5	7	17	28,8
2 bis 0	4	5	8	17	28,8
Gesamt	14	16	29	59	100
	(23,7%)	(27,1%)	(49,2%)		

Tab. 19 Histologisches Regressionsgrading nach 6-monatiger Monotherapie mit Cyproteronacetat 300 mg/Woche i.m.

Das Regressionsgrading stellte einen objektiven Parameter der lokalen Therapie-Effekte dar. 1977 wurde von Dhom ein histologisches Regressionsgrading eingeführt. Die ursprüngliche Einteilung in 10 Punkte lässt sich auf 3 Grade der Regression vereinfachen:

- I. 10 bis 8 Punkte: Keine oder nur geringe Regression.
- II. 6 bis 4 Punkte: Maßige, aber deutliche Regression.
- III. 2 bis 0 Punkte: Starke Regression oder kein Tumor mehr nachweisbar.

Vor Therapiebeginn lag in der Hälfte der Fälle ein niedrig differenziertes Carcinom vom Malignitätsgrad III vor, in 27% ein mitteldifferenziertes Carcinom vom Grad II und in 23% ein hochdifferenziertes Carcinom vom Grad I. Im Gesamtkrankengut dieser 59 Patienten fand sich unter der CPA-Behandlung in 42% keine oder nur eine geringe Regression, in 58% dagegen eine objektivierbare Regression, die sich jeweils in der Hälfte der Fälle dem histologischen Regressionsgrading II und III zuordnen ließ. Auffallend dabei ist, daß auch in 15 von 29 Fällen mit primärem GIII-Carcinom Regressionen histologisch nachweisbar waren.

3.1.4 Metastasenverhalten

Die Kontrolle der Patienten mit primären Metastasen bei Therapiebeginn zeigte nach Behandlung keine Metastasenreduktion. Lediglich in einzelnen Fällen war eine Hemmung im Wachstum von Skelett- und/oder Lungenmetastasen erreicht worden (Tab. 20).

	röntgenologisch				szintigraphisch			
	Skelettmast.		Lungenmetast.		Skelettmast.		Lungenmetast.	
	CPA	E	CPA	E	CPA	E	CPA	E
verbessert	0%	0%	0%	0%	6%	0%	0%	0%
unverändert	83%	100%	100%	100%	61%	94%	100%	100%
verschlechtert	17%	0%	0%	0%	35%	6%	0%	0%

Summe	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
-------	------	------	------	------	------	------	------	------

Tab. 20: Röntgenologischer und szintigraphischer Nachweis von Skelett- und/oder Lungenmetastasen nach 6-monatiger Behandlung.

3.1.5 Nebenwirkungen

Wie Tab. 21 zeigt, traten in beiden Gruppen unter der Behandlung Nebenerscheinungen auf, jedoch in sehr unterschiedlichem Maße.

Während in der CPA-Gruppe lediglich bei 22% der Patienten Nebenerscheinungen unter der Therapie beobachtet wurden, ließen sich bei der E-Gruppe in 100% der Fälle Erscheinungen beobachten, die mit der Therapie in Verbindung gebracht werden müssen. Der Gruppenunterschied ist hochsignifikant (p kleiner 0.05).

	CPA	E
nein	78%	0%
ja	22%	100%
Summe	100%	100%

Tab. 21: Anteil der Patienten mit Nebenerscheinungen unter der 6-monatigen Behandlung.

Die verschiedenen Nebenerscheinungen unter der Therapie sind in ihrer prozentualen Häufigkeit in Tab. 22 aufgeführt.

Hierbei dominieren die von den Patienten als ganz besonders unangenehm empfundenen Beschwerden wie Brustspannungen der männlichen Mamme und die Gynäkomastie unter der E-Behandlung mit 37% und 100% der Fälle.

In der CPA-Gruppe traten in einem Fall Odeme und in zwei Fällen Thrombosen an den unteren Extremitäten während der 6-monatigen Therapie auf.

	CPA			E		
	nein	ja	Summe	nein	ja	Summe
Gynäkomastie	89%	11%	100%	63%	37%	100%
Brustspgn.	89%	11%	100%	0%	100%	100%
Ödeme	94%	6%	100%	100%	0%	100%
Thrombose	89%	11%	100%	100%	0%	100%
Sonstige	100%	0%	100%	89%	11%	100%

Tab. 22: Beobachtete Nebenerscheinungen und ihre prozentuale Häufigkeiten unter der 6-monatigen Therapie.

3.2 Prospektive Langzeitstudie

Die nach 6-monatiger Therapiedauer ausgewerteten mit CPA und E behandelten Patienten wurden anschließend in dem primären Therapiearm weiterbehandelt. Die Patienten der E-Gruppe mit 100 mg Estradiolundecylat pro Monat in Depotform, die CPA-Patienten mit 100 mg Cyproteronacetat per oral täglich. Die Wertung des Therapieerfolges erfolgte anhand des lokalen Tumorverhaltens, den Zeitintervallen bis zum Auftreten von Metastasen und der Überlebensraten.

Es ergaben sich je nach Eintrittsdatum der Patienten durch die randomisierte Zuweisung in die Untersuchung bis zum Ende der Auswertung Behandlungszeiten der überlebenden Patienten bis zu 69 Monaten. Bis zu diesem Zeitpunkt lebten aus den Therapiegruppen noch 16 Patienten. Die anderen Patienten waren in der Zwischenzeit an den Folgen des Prostatacarcinoms oder an Zweiterkrankungen verstorben.

3.2.1 Kumulative Überlebensraten mit Auswertung nach KAPLAN-METER und COX

Nach den beiden Therapiegruppen aufgeschlüsselt fanden sich für CPA 10 Überlebende von 21 Patienten und für E 6 Überlebende von 18 Patienten. Die durchschnittliche Behandlungsdauer bis zum Tode der Patienten im M₁-Stadium bei Therapiebeginn betrug in der CPA-Gruppe 23,0 (2-67) Monate und in der E-Gruppe 14,5 (6-23) Monate. Unter den mit CPA behandelten M₁-Patienten befand sich somit der mit der kürzesten (2 Monate) als auch der mit der längsten Überlebenszeit (67 Monate).

In Abb. 4 und 5 werden die Überlebenskurven nach KAPLAN-MEIER (ohne Berücksichtigung des Alters) und nach COX (mit Berücksichtigung des Alters) berechnet.

Diese zeitliche Darstellung endet für die beiden Therapiearme unterschiedlich entsprechend der maximalen Beobachtungszeiten von 69 Monaten in der CPA-Gruppe und von 63 Monaten in der E-Gruppe. Auf der Ordinate steht der prozentuale Anteil der Patienten, der nach entsprechender Beobachtungszeit noch lebt. Dabei ergibt sich eine diskrete Funktion, deren Prozentstufung sich aus Sprüngen von 100% (Anzahl der Patienten der Gruppe) bildet.

Diese vereinfachende Darstellung berücksichtigt nicht, daß die Patienten über eine Sammelperiode von ca. 1 Jahr in die Studie eingingen und daß z.B. einer der ersten Patienten nach kurzer Zeit verstarb, noch bevor die letzten Patienten in die Studie eingetreten waren, also das gesamte Patientenkollektiv (100%) in Wirklichkeit zu keinem Zeitpunkt in seiner Gesamtheit lebend vorhanden war.

Die in den Abbildungen 4 und 5 dargestellten Überlebenskurven wurden mit der nichtparametrischen Methode nach KAPLAN-MEIER einer mathematisch-statistischen Schätzung unterzogen und der Unterschied im Kurvenverlauf mit dem BRESLOW-Test auf Signifikanz geprüft.

Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p = 0.05$) fand sich bei der Prüfung keine Signifikanz im Unterschied der beiden Kurvenverläufe.

Im Gegensatz zur Auswertung nach KAPLAN-MEIER berücksichtigt das mathematisch-statistische Verfahren nach COX die unterschiedlichen Lebensalter der einzelnen Patienten in den Therapiegruppen mit ihrem natürlichen Absterbeverhalten.

Die Schätzung der Überlebensrate nach dem sogenannten COX-Modell zeigt Abb. 5. Bei der Auswertung von statistischen Daten bietet diese Methode die Möglichkeit der Eingabe eines weiteren Parameters, der sogenannten Covariablen X. Diese Größe wurde mit dem jeweiligen Lebensalter der einzelnen Patienten belegt.

Die Abb. 5 zeigt die nach dem COX-Modell ermittelte geschätzte Überlebensfunktionen der beiden Therapiegruppen. Dabei zeigt sich eine noch weitere Angleichung der beiden Funktionen gegenüber der Abb. 4. Die Prüfung auf Signifikanz des Unterschiedes beider Funktionen mittels des BRESLOW-Testes zeigte auch hier, daß bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p = 0.05$) kein signifikanter Unterschied vorhanden ist, d.h., daß beide Therapien bezüglich der Überlebensraten gleich effizient sind: Die 5-Jahres-Überlebensrate aller in die Studie eingegangenen Patienten wurde mit 24% für E und 26% für CPA ermittelt.

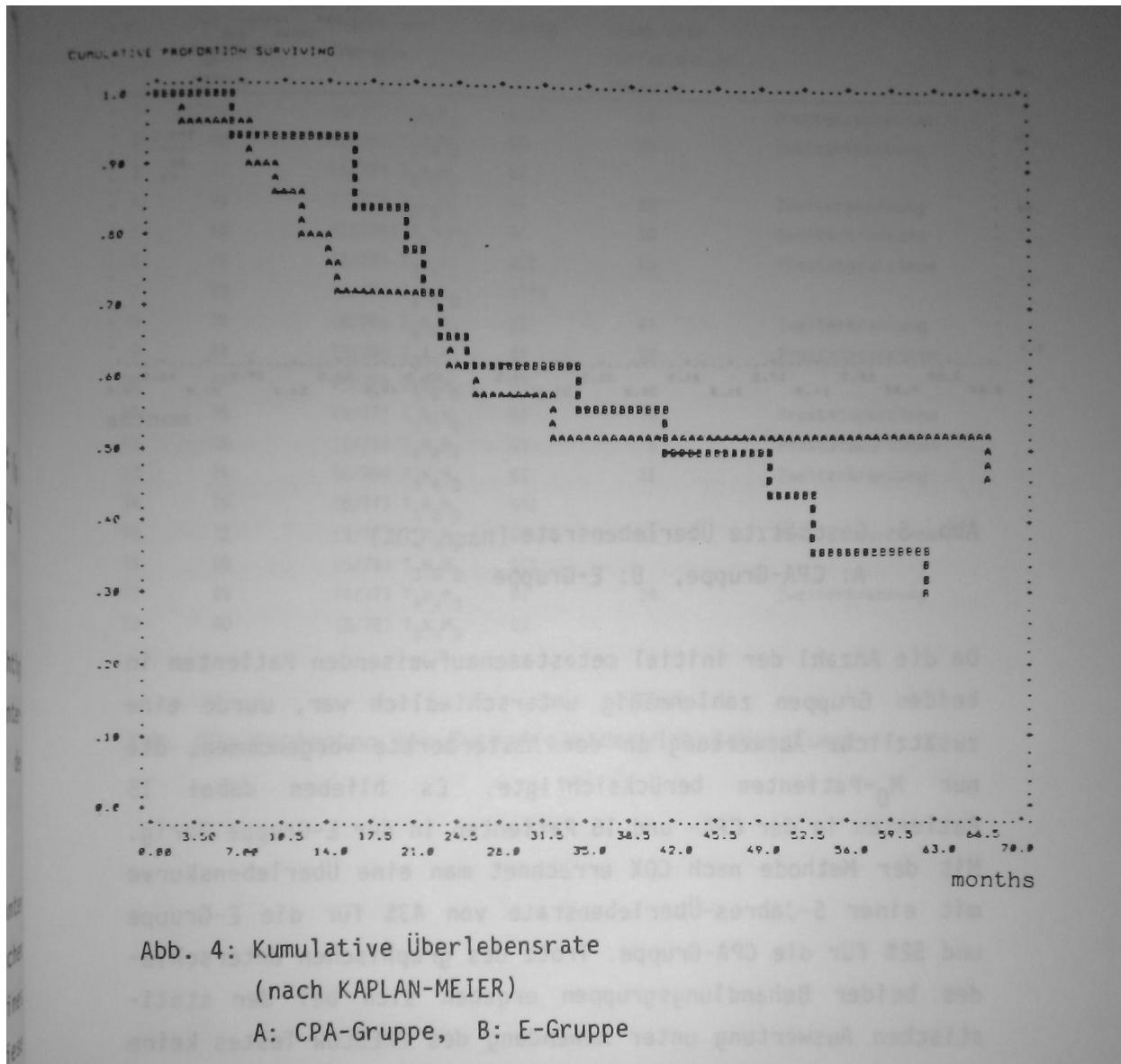


Abb. 4: Kumulative Überlebensrate
(nach KAPLAN-MEIER)
A: CPA-Gruppe, B: E-Gruppe

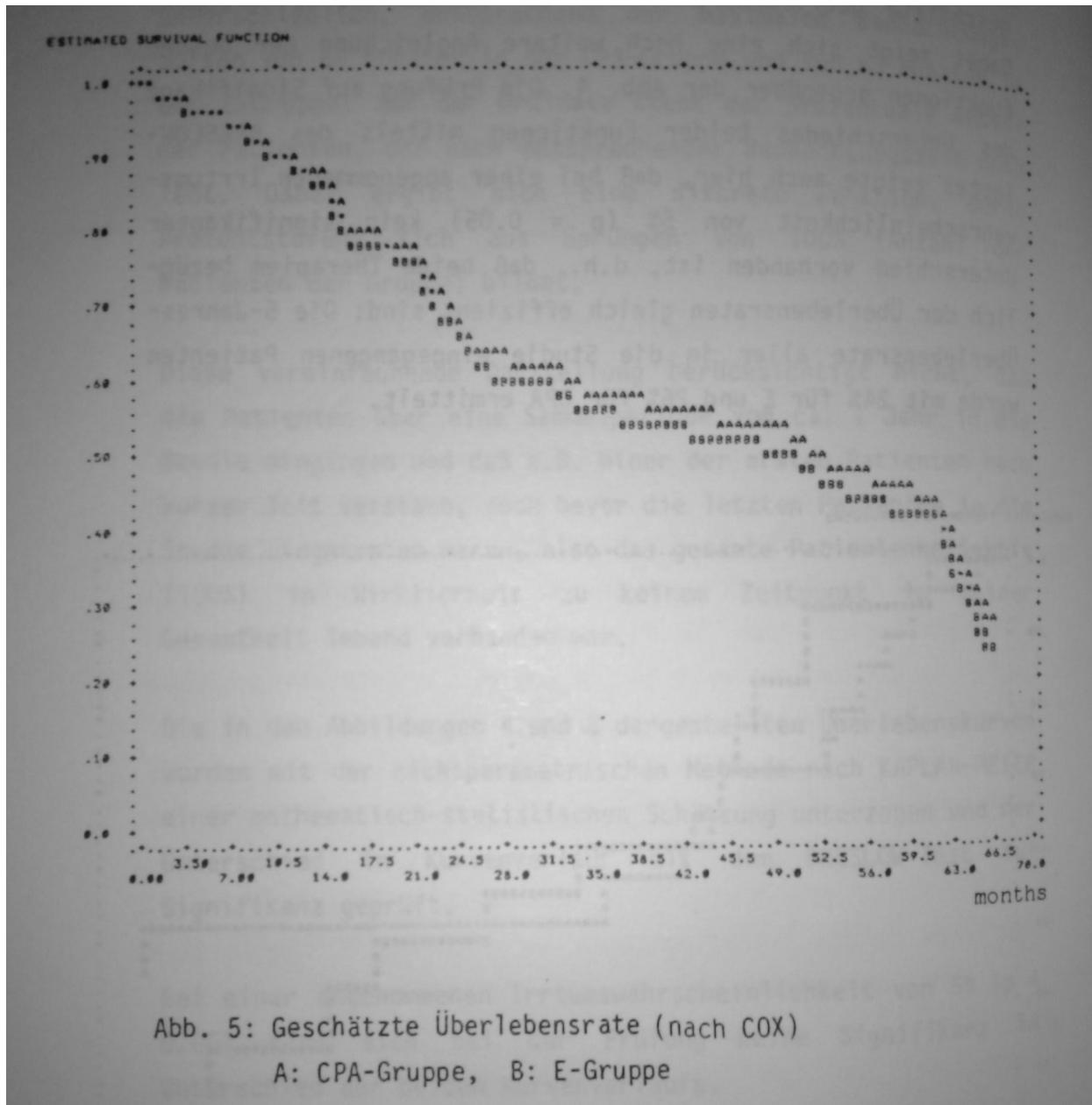


Abb. 5: Geschätzte Überlebensrate (nach COX)

A: CPA-Gruppe, B: E-Gruppe

Abb. 5: Geschätzte Überlebensrate (nach COX)

A: CPA-Gruppe, B: E-Gruppe

Da die Anzahl der initial metastasenaufweisenden Patienten in beiden Gruppen zahlenmäßig unterschiedlich war, wurde eine zusätzliche Auswertung in der Absterberate vorgenommen, die nur M₀-Patienten berücksichtigte. Es blieben dabei 15 Patienten in der CPA- und 16 Patienten in der E-Gruppe übrig. Mit der Methode nach COX errechnet man eine Überlebenskurve mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 43% für die E-Gruppe und 52% für die CPA-Gruppe. Trotz des graphischen Unterschiedes beider Behandlungsgruppen ergeben sich bei der statistischen Auswertung unter Anwendung des BRESLOW-Tests keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.05$).

3.2.2 Analyse der Todesfälle

Zur Analyse der Todesursachen werden in Tab. 23 und 24 alle Patienten mit laufender Patienenummer, Alter, TUmorstadium, histologischen Tumordifferenzierungsgrad sowie bei den Todesfällen die Todesursache und die Behandlungsdauer bis zum Eintritt des Todes berücksichtigt.

Pat.-Nr.	Alter des Pat. bei Therapie-beginn	TU-Stage zu Beginn der Therapie	Histol. Grading	Eintritt des Todes nach Therapiedauer (Monate)	Todesursache
1	68	(6/77) T ₃ N _X M ₀	GIII	20	Prostatacarcinom
2	68	(8/77) T ₃ N ₄ M ₀	GI	25	Zweiterkrankung
3	73	(9/77) T ₃ N ₀ M ₀	GI		
4	76	(7/77) T ₃ N ₄ M ₀	GI	62	Zweiterkrankung
5	66	(11/77) T ₄ N _X M ₀	GI	50	Zweiterkrankung
6	76	(6/77) T ₃ N ₄ M ₁	GII	23	Prostatacarcinom
7	59	(2/78) T ₃ N ₀ M ₀	GIII		
8	74	(8/78) T ₄ N ₀ M ₀	GI	41	Zweiterkrankung
9	65	(3/78) T ₃ N ₄ M ₀	GI	22	Prostatacarcinom
10	64	(5/77) T ₃ N ₀ M ₀	GII		
11	76	(4/77) T ₃ N ₀ M ₀	GI	16	Prostatacarcinom
12	55	(2/79) T ₄ N ₄ M ₁	GI	6	Prostatacarcinom
13	74	(8/78) T ₃ N ₄ M ₀	GI	16	Zweiterkrankung
14	76	(8/77) T ₃ N ₀ M ₀	GII		
15	72	(3/78) T ₄ N _X M ₀	GI	53	Prostatacarcinom
16	59	(5/79) T ₃ N ₀ M ₀	GII		
17	69	(4/77) T ₄ N _X M ₀	GI	34	Zweiterkrankung
18	80	(8/78) T ₃ N _X M ₀	GI		

Tab. 23: Patienten mit Estradiolundecylat-Behandlung

Pat.-Nr.	Alter des Pat. bei Therapie-beginn	TU-Stage zu Beginn der Therapie	Histol. Grading	Eintritt des Todes nach Therapiedauer (Monate)	Todesursache

1	68	(3/79) T ₄ N ₄ M ₁	GIII	10	Prostatacarcinom
2	74	(12/76) T ₃ N ₀ M ₀	GI	8	Zweiterkrankung
3	67	(9/77) T ₃ N ₀ M ₀	GI		
4	71	(7/78) T ₄ N ₄ M ₀	GII		
5	62	(2/77) T ₄ N ₄ M ₀	GI		
6	70	(7/77) T ₃ N ₀ M ₀	GIII		
7	74	(2/77) T ₃ N ₄ M ₀	GII	24	Prostatacarcinom
8	73	(6/78) T ₄ N ₄ M ₁	GII	2	Prostatacarcinom
9	69	(12/76) T ₃ N ₄ M ₀	GIII	14	Prostatacarcinom
10	69	(8/78) T ₄ N ₄ M ₀	GIII		
11	74	(2/77) T ₄ N ₄ M ₁	GIII	67	Zweiterkrankung
12	78	(5/76) T ₃ N ₀ M ₀	GIII	23	Zweiterkrankung
13	65	(8/79) T ₄ N _X M ₀	GIII		
14	76	(7/77) T ₄ N ₄ M ₁	GII	15	Prostatacarcinom
15	73	(2/79) T ₃ N ₄ M ₀	GI		
16	75	(11/78) T ₄ N ₄ M ₁	GIII	32	Zweiterkrankung
17	70	(5/78) T ₄ N ₄ M ₀	GIII	26	Prostatacarcinom
18	68	(9/77) T ₄ N ₀ M ₀	GIII		
19	79	(1/79) T ₄ N ₄ M ₁	GIII	12	Zweiterkrankung
20	63	(3/79) T ₄ N ₄ M ₀	GIII		
21	66	(5/79) T ₄ N ₄ M ₀	GIII		

Tab. 24: Patienten mit Cyproteronacetat-Behandlung

Die Mehrzahl der Patienten verstarb in den ersten beiden Jahren nach Therapiebeginn (6 Patienten in der E-Gruppe und 8 Patienten in CPA-Gruppe). Von den in den ersten 2 Jahren der E-Gruppe verstorbenen Patienten waren 4 primär als M₀ klassifiziert und 2 als M₁. Von den in den ersten 2 Jahren verstorbenen Patienten der CPA-Gruppe hatten 4 initial ein M₀ - und 4 ein M₁-Prostatacarcinom (der insgesamt 6 M₁-Patienten). Die beiden weiteren M₁-Patienten der CPA-Gruppe verstarben nach 67 bzw. 32 Monaten. Prozentual gesehen waren also von den gesamten M₁-Patienten beider Gruppen 75% innerhalb von 2 Jahren gestorben.

Die Analyse der Todesursachen ist summarisch in Tab. 25 zusammengefaßt, wobei zwischen tumorbedingt und nicht tumorbedingt unterschieden wird. Daraus wird ersichtlich, daß 12 der 23 Todesfälle unmittelbar in Zusammenhang mit dem Prostatacarcinom stehen. Die Todesanalyse der weiteren 11 verstorbenen Patienten ist in 8 Fällen auf kardio-vaskuläre Ursachen und in 3 Fällen auf einen Zweittumor zurückzuführen. Bei näherer Betrachtung ergeben sich dabei folgende Todesursachen:

Unter den 6 M₁-Patienten der CPA-Gruppe waren lediglich in 50% (3 Fälle) das Prostatacarcinom die unmittelbare Todesursache. Unter den restlichen 3 M₁-Patienten dieser Gruppe fand sich ein Fall mit Paraplegie nach Spinalanästhesie wegen einer Leistenbruchoperation. Beim Sturz aus dem Bett hatte dieser Patient eine Oberschenkelfraktur im szintigraphisch metastasenverdächtigen Bezirk erlitten. Wahren des folgenden langen Krankenlagers entwickelte der unter Diabetes mellitus leidende Patient eine nicht beherrschbare cerebro-cardio-vaskuläre Insuffizienz, an deren Folgen der dann verstarb.

Bei einem anderen Patienten war eine allgemeine Tumorkachexie die Todesursache, die sich unter dem bekannten Prostatacarcinom und nach einem zwei Jahre zuvor durch Nephrektomie behandelten hypernephroiden Nierencarcinom entwickelt hatte. Dabei konnte nicht eindeutig die Knochenmetastasesquelle bestimmt werden, da bekanntlich beide Carcinomarten ins Knochenskelett metastasieren und beide Formen auch eine ähnliche Häufigkeitsverteilung im bevorzugten Skelettbereich (Beckenknochen und lumbale Wirbelsäule) zeigen.

Ein dritter Patient entwickelte arterielle Gefäßverschlüsse an den unteren Extremitäten, an deren Folgen er unter chirurgischer Therapie zum Exitus letalis kam.

Von den 2 M₁-Patienten in der E-Gruppe verstarb einer an den Metastasen, der zweite an einer Urämie infolge postrenaler Harnabflußstörungen wegen eines lokalen Progresses des carcinomatosen Organs.

Auch unter den 5 verstorbenen primären M₀-Patienten unter CPA-Therapie finden sich zwei Fälle, deren Todesursache nicht das Prostatacarcinom bzw. seine Folgen waren. In einem Fall fand sich eine kardio-koronare Insuffizienz mit nachfolgendem tödlichen Herzinfarkt und eine anderes Mal war ein Pneumothorax bei bestehender silikatischer Lungenerkrankung die Todesursache.

Bei den restlichen 3 M₀-Patienten waren einmal die Urämie, systemischer Prostatacarcinomprogress mit Tumorkachexie sowie eine Blasentamponade bei lokalem Tumorprogress die unmittelbaren Todesursachen.

Die 10 Todesfälle der primären M₀-Patienten unter E-Therapie wiesen in 6 Fällen keinen Bezug zur primären Prostataerkrankung auf. Es fanden sich 4 Fälle mit sekundären Zweittumoren, des Oesophagus, des Rektums, der Bronchien und der Epiglottis, die jeweils zum Tode führten, einen Fall mit cerebro-vaskularer Insuffizienz mit apoplektischem Insult sowie zwei kardio-vaskuläre Insuffizienzen mit Herzinfarkt, die jeweils zum Tode des Patienten führen.

Von den 11 Todesfälle unter CPA konnten somit nur 6 Fälle als unmittelbare Folgen der Prostatacarcinomerkrankung gewertet werden, und von den 12 Verstorbenen unter E mußten 6 Fälle als durch den Tumor oder seiner Metastasen zu Tode gekommen gelten.

T o d e s f ä l l e

Gruppe n	PCA-bedingt	nicht PCA-bedingt
<u>CPA</u>		
M ₀ : 15	3	2 Herzinfarkt; Silico-Pneumothorax
M ₁ : 6	3	3 Cerebr. Insuffizienz -Oberschen-kelfractur- Diabetes mellitus; Tumorkachexie (Hypernephrom); arterieller Verschluß der unteren Extremitäten
<u>E</u>		
M ₀ : 16	4	6 Oesophaguscarcinom; Herzinfarkt; Rektumcarcinom - Apoplex; Bronchialcarcinom; Epiglottiscarcinom
M ₁ : 2	2	0

Tab. 25: Analyse der Todesursachen

3.2.3 Verhalten von lokalen Tumor und Metastasen bei Überlebenden Patienten

Aussagen zum lokalen TUMorverhalten bei den überlebenden Patienten sind der Tab. 26 zu entnehmen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer der überlebenden Patienten der CPA-Gruppe betrug $t = 52.9$ ($s= 10.5$) Monate. Davon wiesen 7 Patienten eine Regression des carcinomatosen Organs beim digito-rektalen Befund auf bei einer Behandlungsdauer von $t = 56.3$ ($s= 10.4$) Monaten. Ein Patient befand sich zu Beobachtungsende in einem stabilen lokalen Zustand bei 45 Monaten Behandlungsdauer. In der E-Gruppe waren die lokalen Befunde nicht signifikant verschieden. Die Überlebenden wiesen hier eine durchschnittliche Behandlungsdauer von $t = 56.8$ ($s= 9.0$) Monaten auf. Zwei Patienten befanden sich in deutlicher lokaler Regression bei einer Behandlungsdauer von $t = 56.5$ ($s= 7.8$) Monaten. Vier Patienten waren nach $t = 57$ ($s= 10.7$) Monaten in einem stabilen lokalen Zustand.

Gruppe	Lokaler Tumor				Veränderung des Stadiums M ₀ →M ₁
	n	Regression	Stabil	Progression	
<u>CPA</u>	10	7	1	2	2
durchschnittl. Behandlungsdauer (Monate)	53	56	45	45	30
<u>E</u>	6	2	4	0	0
durchschnittl. Behandlungsdauer (Monate)	57	57	57	-	-

Tab. 26 Lokales Tumorverhalten bei den überlebenden Patienten (initial M₀-Patienten).

Von den insgesamt 16 überlebenden Patienten wiesen 2 ein progressives Tumorwachstum auf mit Fernmetastasen, die erstmals im 3. Behandlungsjahr nachgewiesen wurden. Eine lokale Tumorregression ohne Nachweis einer systemischen Tumoraktivität fand sich bei 7 Patienten der CPA- und 2 in der E-Gruppe. Insgesamt bestand bei 14 Patienten (entsprechend 36%) im 5. Behandlungsjahr kein Hinweis für ein progressives Tumorverhalten, wobei 8 Patienten der CPA- und 6 der E-Gruppe angehörten. Prozentual ausgedrückt ergibt sich, daß 38% der CPA-Patienten und 33% der E-Patienten nach 5jähriger Behandlung in das Stadium einer Remission und Stabilität einzuordnen sind.

3.3 Begleitende Untersuchungen

3.3.1 Verhalten der Serumkonzentration von Testosteron und Prolaktin

Die Serumkonzentration von Testosteron und Prolaktin wurden bei 7 Patienten der CPA- und 5 Patienten der E-Gruppe radioimmunologisch über einen Beobachtungszeitraum bis zu 2 Jahren bestimmt. Der Serumtestosteronabfall nach 6-monatiger Behandlung wird in Abb. 7 veranschaulicht. Ein signifikanter Abfall der Serumtestosteronkonzentration konnte in beiden Gruppen nachgewiesen werden. Gegenüber dem initialen Testosteronwert fand sich in der CPA-Gruppe eine Reduktion um 70% und in der E-Gruppe eine Reduktion um 97%. Die Verlaufsbeobachtung der Serumkonzentrationen von Testosteron und Prolaktin der gleichen Patienten zeigen, daß es nach Umstellung der CPA-Dosierung von 300 mg i.m. pro Woche auf 100 mg oral/die zu einem deutlichen Wiederanstieg des Serumtestosterons auf durchschnittlich 50% der Ausgangswertes kommt. Demgegenüber bleibt die Reduktion der Serumtestosteronwerte in der E-Gruppe konstant auf Castrationsniveau in der Beobachtungszeit von 2 Jahren.

Ein deutlicher Anstieg der Serumprolaktinkonzentrationen findet sich sowohl unter CPA- als auch unter E-Behandlung. Der Serumprolaktinanstieg ist dabei in der E-Gruppe im Sinne einer Hyperprolaktinämie (Konzentration höher als 20 µg/l Serum) verändert, während unter der CPA-Behandlung die Prolaktinerhöhung nicht über 20 µg/l erfolgt.

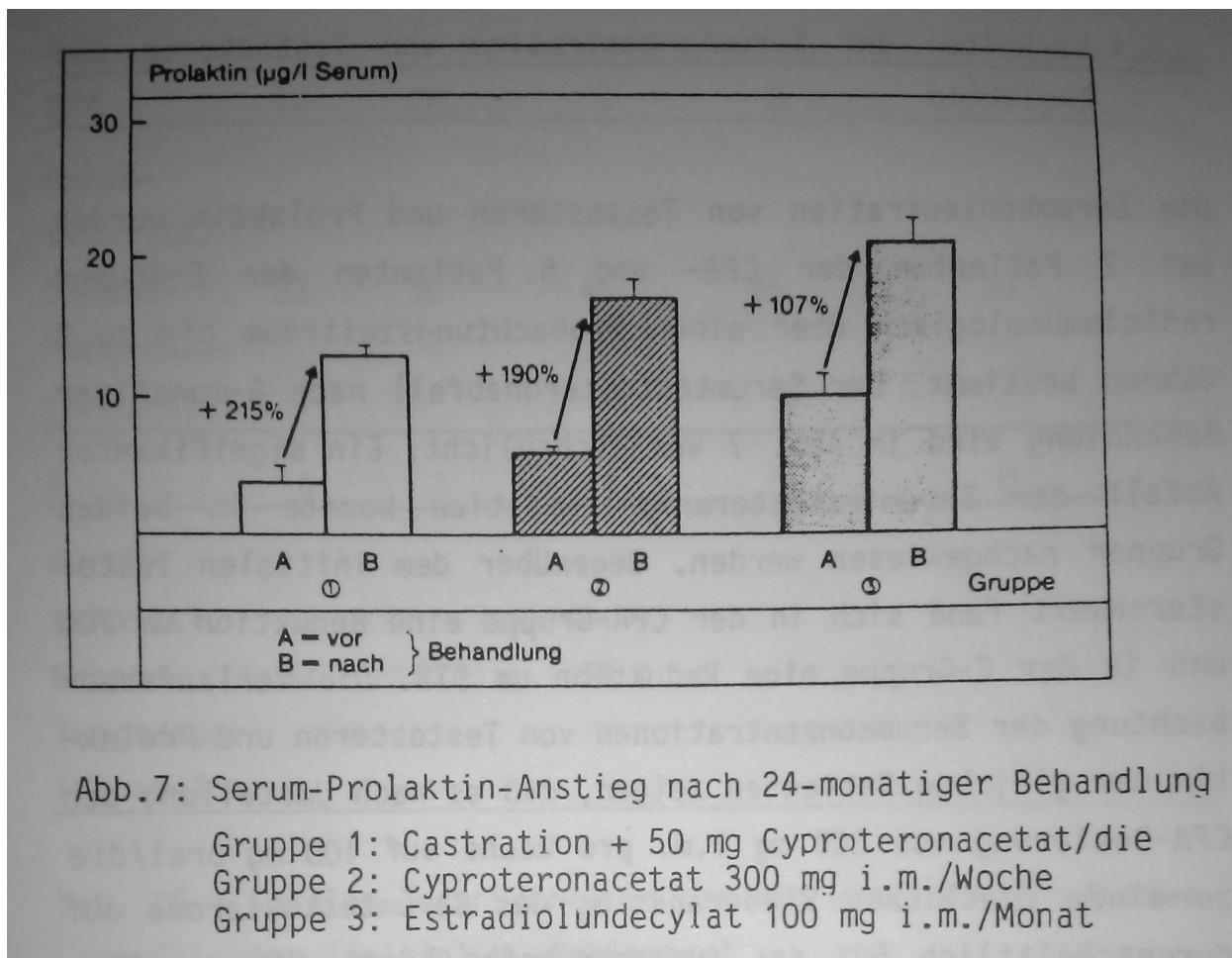


Abb.7: Serum-Prolaktin-Anstieg nach 24-monatiger Behandlung

Gruppe 1: Castration + 50 mg Cyproteronacetat/die
 Gruppe 2: Cyproteronacetat 300 mg i.m./Woche
 Gruppe 3: Estradiolundecylat 100 mg i.m./Monat

Abb.7: Serum-Prolaktin-ANstieg nach 24-monatiger Behandlung

Gruppe 1: Castration + 50 mg Cyproteronacetat/die
 Gruppe 2: Cyproteronacetat 300 mg i.m./Woche
 Gruppe 3: Estradiolundecylat 100 mg i.m./Monat

3.3.2 Korrelation von Testosteron und CPA-Serumkonzentration

In 62 Serumproben der mit 100 mg CPA/die behandelten Patienten wurden radioimmunologisch die Serumkonzentrationen von Cyproteronacetat ($\mu\text{g/l}$) und Testosteron (nmol/l) bestimmt. Es erfolgt dabei eine getrennte Auswertung der therapiesensitiven bzw. therapierefraktären Prostatacarcinom-Patienten. Die Ergebnisse dieser Bestimmungen werden in den Abbildungen 8 und 9 veranschaulicht.

In Abbildung 8 sind die Serumkonzentrationen von Testosteron und CPA bei Patienten mit Tumorregression wiedergegeben (47 Serumproben). Der mittlere CPA-Wert betrug $211,6 \mu\text{g/l}$ ($S = +/- 156$), der mittlere Testosteronwert $4,1 \text{ nmol/l}$ ($S = +/- 3,24$). Dabei fand sich ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,3831$.

Abbildung 9 veranschaulicht die Korrelation der Serumkonzentrationen von Testosteron und CPA bei Patienten, die unter der CPA-Therapie eine Tumorprogression hatten (18 Serumproben). Hier fand sich trotz höherer durchschnittlicher CPA-Serumkonzentrationen (Mittelwert $348,0 \mu\text{g/l}$) ein deutlich höherer

Testosteronwert (Mittelwert 9,59 nmol/l, S = +/- 1,5 nmol/l). Der Korrelationskoeffizient war mit $r = -0,169$ gegenüber der Patientengruppe mit Tumorregression deutlich erniedrigt. Diese Ergebnisse lassen folgende Aussagen zu, die jedoch einschränkend als Trend zu werten sind:

1. Die mittleren Serumtestosteronkonzentrationen waren bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die CPA-Therapie deutlich niedriger als bei den Patienten mit Tumorprogression unter der CPA-Therapie.
2. Der Korrelationskoeffizient der Serumkonzentration von CPA und Testosteron war in der Response-Gruppe mit 0,383 höher als bei den Non-Respondern mit 0,169.

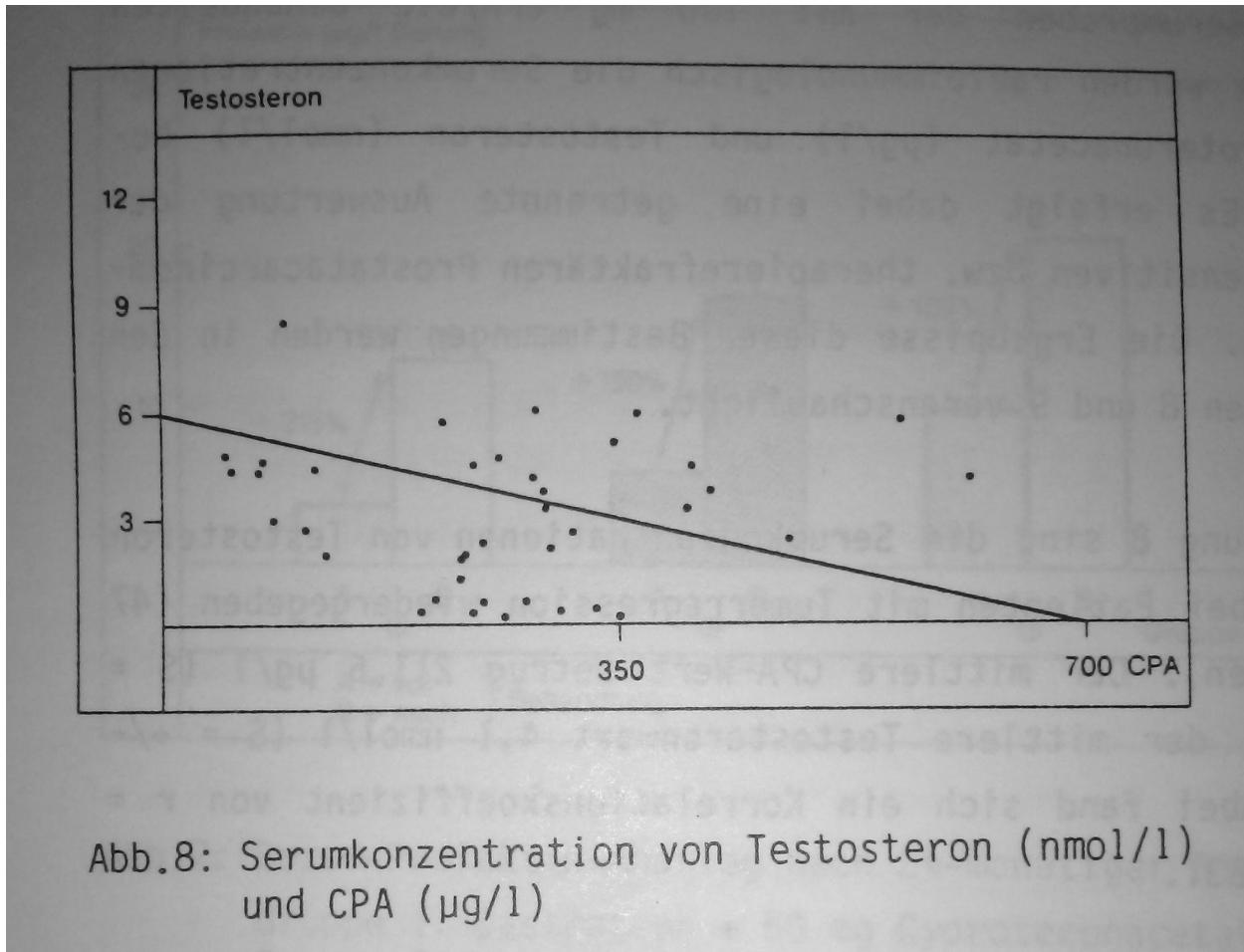


Abb.8: Serumkonzentration von Testosteron (nmol/l) und CPA ($\mu\text{g}/\text{l}$)

Abb.8: Serumkonzentration von Testosteron (nmol/l) und CPA ($\mu\text{g}/\text{l}$)

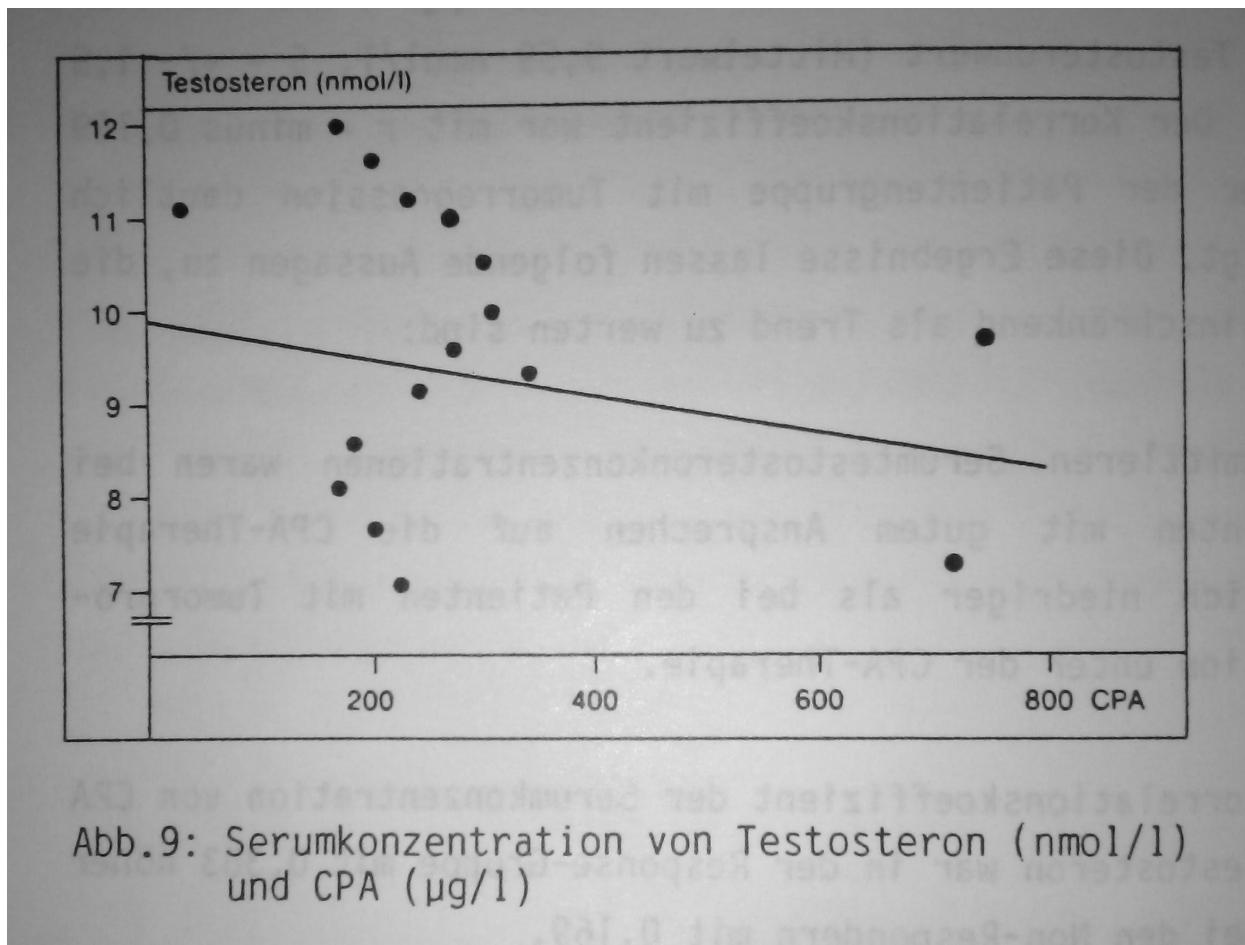


Abb.9: Serumkonzentration von Testosteron (nmol/l) und CPA (μg/l)

Abb.9: Serumkonzentration von Testosteron (nmol/l) und CPA (μg/l)

4. Diskussion

4.1 Aktuelle Aspekte und Perspektiven der konservativen Therapie

Zwei Behandlungsprinzipien kommen bei der konservativ-medikamentösen Behandlung des fortgeschrittenen inoperablen Prostatacarcinoms zur Anwendung, die endokrine Therapie und die zytostatische Therapie.

Die endokrine Therapie greift auf der Ebene der Androgenbildung bzw. -wirkung am Zielorgan in den Organismus ein (44).

Dieses Prinzip fußt auf HUGGINS der es vor 45 Jahren bei der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatacarcinoms einführt (18). Seit erst etwa 10 Jahren, nach Etablierung der zytostatischen Therapie, findet die Zytostase bei der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatacarcinoms Anwendung. Die erste kontrollierte Studie führte das National Prostatic Cancer Project (NPCP) 1973 in den USA durch (25).

Als fortgeschritten gilt das Prostatacarzinom, wenn es seine Organgrenzen überschritten hat bzw. lymphogene und/oder hämatogene Ausbreitung zeigt. Hierzu gehören 80-90% aller erstdiagnostizierten Prostatacarcinome.

Die Hauptbildungsstätte der Androgene sind die Leydig'schen Zwischenzellen des Hodens (41). Zu einem kleinen Teil synthetisieren die Nebennieren Androgene. Die Steuerung der testikulären Androgene geschieht über das gonadotrope luteinisierende Hormon der Hypophyse. Die Hypophyse selbst unterliegt dabei der Steuerung des Hypothalamus mit seinen LH-RH (LH-Releasing-Hormon). Diese drei Ebenen sind nach dem Prinzip des Regelkreises mit negativer Rückkopplung einander zugeordnet (32).

Der periphere Serumandogenspiegel stellt die Regelgröße für den Hypothalamus dar. Bei Anstieg des Serumtestosterons wartet dieser mit einer Verminderung der LH-RH-Ausschüttung auf, worauf die Gonadotropinsekretion vermindert wird und infolge darauf die Testosteronsynthese soweit gemindert wird, bis der individuelle Normalwerte des Androgens in der Peripherie erreicht ist.

Auch die exogene Zufuhr von Oestrogenen und Gestagenen führen zur Suppression der Gonadotropin-Ausschüttung und sekundär damit zur Syntheseverringerung von Androgenen in Hoden und Nebennieren.

Eine weitere Erfahrung lehrt, daß auch bei Zufuhr höherer Mengen (weit über dem physiologischen Maß liegende Mengen) LH-RH-Analohormone eine Blockierung der Testosteronsynthese bewirken (37,55). Dieser Effekt wird in der neueren Behandlungsform des Prostatacarcinoms verfolgt (53,54).

Möglichkeiten der Androgenentzugsbehandlung (= Androgen-deprivation)

Ein Androgenentzug ist operativ (Castration) oder medikamentös (hormonelle Behandlung) möglich (52).

Mit der Castration werden die Hauptsyntheseorgane für Androgene, die Hoden, bilateral operativ entfernt. Eine Modifikation dieser Methode ist die subkapsuläre oder plastische Orchietomie. Hierbei verbleiben die Hodenkapsel und Nebenhoden als tastbarer Scrotalinhalt. Innerhalb von 24 Stunden nach Operation fällt die Serumkonzentration der Androgene auf Castrationsniveau ab (41).

Bei dem medikamentösen Androgenentzug werden zur Ausschaltung der testikulären Androgensynthese Gestagene, Oestrogene, Antiandrogene oder LH-RH-Analohormone dem männlichen Organismus enteral oder parenteral zugeführt (6,32,34,40,56).

In unten beschriebener Form und Dosierung führt die antigenadotrope Wirkung der Oestrogene etwa nach 14 Tagen zu Serumtestosteronwerten, die dem Castrationsniveau entsprechen (40).

Es kommen folgende Oestrogene und Dosierungen zur Anwendung:

Oestradiolpolyphosphat (Estradurin^R - 80 mg/4 Wochen i.m.), Estradiolundecylat (Progynon-Depot^R - 100 mg/4 Wochen i.m.), Diethylstilbestrol (Cyren A^R - 3 mg/die i.m.), Fosfestrol (Honvan^R - 36 mg/die p.o.).

Die Fosfestrol-Behandlung kann auch per Infusion als 1,2 g in 500 ml Laevulose täglich appliziert werden. Dabei ist nach etwa 6-tägiger Behandlung das Castrationsniveau der Serumtestosteronwerte erreicht (47).

Auch die Gestagene wirken über ihren antigenadotropen Effekt hemmend auf die Testosteronsynthese in den Leydigzellen.

Die Medikation erfolgt mit Medroxyprogesteronacetat (Clinovir^R - 150 mg i.m./Woche oder 30 mg p.o./die), (Farlutal^R - 30 mg p.o./die).

Die Wirkung der LH-RH-Analoghormone erstreckt sich nur auf die gonadal synthetisierten Androgene, die adrenale Androgensynthese wird nicht beeinflußt.

Erst nach einem primären Anstieg kommt es nach ca. 2-3-wöchiger Behandlung zum Castrationsniveau des Serumtestosteronspiegels (3,28,56).

Zur Anwendung kommen:

Buserelin (Suprefact^R) - 1,2 mg intranasal/die entspricht ca. 12 Spruhstoßen), Leuprorelinacetat (Carcinil^R), - 1 mg s.c./die).

Die Effektivität des Androgenentzuges ist für die operative und medikamentöse Castration aufgrund ihrer Wirkungsmechanismen als identisch anzusehen; das operative Verfahren hat jedoch den Vorteil fehlender Nebenwirkungen und fehlender Compliance-Probleme.

Einen prinzipiell anderen Wirkmechanismus zeigt die Androgendeprivation mittels Antiandrogenen. Sie heben die Wirkung der Androgene am Zielorgan, z.B. Prostata, direkt auf (32,33). Dabei kommt es zum kompetitiven Antagonismus mit dem intrazellulär wirksamen Androgen Dihydrotestosteron (DHT) am Zytosolrezeptor sowie zur Hemmung der Translokation des DHT-Rezeptorkomplexes in den Zellkern. Die Wirkung erstreckt sich somit gleichermaßen auf die Blockierung der testikulären als auch der adrenalalen Androgene. Hinzuweisen ist auf die antigenadotrope Zusatzwirkung der steroidalen Antiandrogene (Cyproteronacetat) gegenüber dem reinen Antiandrogen von nicht-steroidem Typ (Flutamid) (43). Am Zielorgan zeigt sich die gleiche androgenneutralisierende Wirkung; bei der Wirkung auf das Hypothalamus-Hypophysen-System ist ihr Einfluß jedoch kontrovers (23,27).

Das reine Antiandrogen erzeugt im Hypothalamus die Wirkung eines Androgendefizites, was gegenregulatorisch eine vermehrte Gonadotropinsekretion und damit eine erhöhte Testosteronsynthese zur Folge hat. Somit eignen sie sich nicht zur Androgenentzugsbehandlung beim nicht castrierten Patienten.

Beim steroidalen CPA hingegen kommt es neben dem überwiegenden Effekt am Erfolgsorgan zusätzlich durch die gestagene Wirkkomponente zum antigenadotropen Teileffekt. Damit erfüllt das Medikament die Voraussetzung zur Monotherapie beim Prostatacarcinom.

Ein gebräuchliches Antiandrogen zur Monotherapie ist Cyproteronacetat (Androcur^R - 300 mg i.m./Woche oder oral 2x100 mg/die).

Totaler und subtotaler Androgenentzug

Ein 100%iger Androgenentzug (totale Androgendeprivation) wird durch Entfernung aller androgenproduzierenden Organe (Hoden und Nebennieren) oder durch Wirkungsblockade aller androgenen Effekte am Zielorgan Prostata auf zellularer Ebene bewirkt (29,30).

Der Entzug lediglich der testikularen Androgene wird als subtotaler Androgenentzug bezeichnet.

Zytostatische Therapie

Wird ein polyclonales Prostatacarcinom, welches aus hormonabhängigen und hormonunabhängigen Tumorzellen besteht (21), durch Androgenentzug behandelt, kommt es zur Selektionierung der hormonunabhängigen Tumorzellen.

Deshalb erscheint es sinnvoll, die Behandlung des polyclonalen Prostatacarcinoms mit einer kombinierten antiandrogenen und zytostatischen Therapie durchzuführen. Dieser theoretische Ansatz wird in der Anwendbarkeit lediglich dadurch beschränkt, daß zur Zeit kein ideales Zytostatikum für die Prostatacarcinom-Behandlung verfügbar ist.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse einer prospektiven Phase-III-Studie mit zytostatischer Therapie bei Patienten mit metastasierendem Prostatacarcinom zeigt Tab. 27 (25).

Tab. 27

Substanz	Patienten	Response
	n	%
Methotrexat	58	41
Cisplatin	50	36
Estramustin	50	34
Cyclophosphamid	119	34
Methyl-Lomustin	27	30
5-Fluoro-uracil	33	36
Dacarbazin	55	27
Standard	36	19
Procarbazin	39	15
Hydroxycarbamid	28	13

Die unter Response erscheinende Prozentzahl in Tab. 27 erfaßt die Patienten, die eine partielle Remission und eine stabile Heilphase nach den Kriterien der NPCP zeigten.

Eine Aussage darüber, ob Stabilität einen objektiven Therapieerfolg darstellt, läßt sich gegenwärtig noch nicht eindeutig entscheiden (39).

Eine komplette Remission läßt sich auch unter der von der NPCP favorisierten kombinierten Behandlung mit Androgendeprivation und Zytostase nicht erreichen (25).

Aktuelle Therapiekonzepte

Beim fortgeschrittenen Prostatacarcinom stellt der primäre komplettete Androgenentzug ein aktuelles Therapiekonzept dar. Von Vorteil ist die chirurgische Ausschaltung der testikularen Androgene gegenüber der medikamentösen Castration.

Bei Patienten mit mangelhaft differenzierten Prostatacarcinom (GII-GIII) und/oder mit einem M₁-Carcinom kann die primäre Behandlung als kompletter Androgenentzug in Kombination mit der Zytostase durchgeführt werden.

ISAACS konnte bisher nur in tierexperimentellen Untersuchungen die Überlegenheit der Maximalbehandlung (Androgenentzug und Zytostase) zeigen (21).

Obwohl neuere Veröffentlichungen Vorteile für den Patienten bei simultaner Primärbehandlung mit Androgenentzug und Zytostase gegenüber der verzögerten Zytostase aufzeigen (2), bedarf dies zur endgültigen Beurteilung noch der klinischen Abklärung.

Schließlich ist die zytostatische Behandlung dann angezeigt, wenn es zur Progression eines primär mit komplettem Androgen-entzug behandelten Patienten kommt.

Antiprolaktin wird gegenwärtig keine Bedeutung in der Behandlung des Prostatacarcinoms beigemessen (42). Die Estramustinphosphatbehandlung wird als kombinierte Oestrogen- und Zytostase-Therapie interpretiert (31). Ihre Erfolgsraten erscheinen aber nicht höher als die konventionellen endokrinen Therapiestrategien (25).

4.2 Effektivitätsvergleich Cyproteronacetat und Oestogene

Aufgrund des theoretischen Konzeptes des kompletten Androgenentzuges, das in Kapitel 4.1 ausführlich diskutiert wird, konnte bei dieser vorliegenden Arbeit eine Überlegenheit von Cyproteronacetat gegenüber den Oestrogenen erwartet werden.

Erwähnenswert scheint an dieser Stelle, daß LABRIE in jüngsten Untersuchungen (29,30) eine Erfolgsrate von 97% bei 31 Patienten fand, die einen primären kompletten Androgenentzug erhalten hatten.

Den kompletten Androgenentzug führte LABRIE als medikamentöse Castration mittels LH-RH-Agonisten und zusätzlicher Gabe eines Antiandogens durch. Das gute Ergebnis seiner Untersuchungen wurde weltweit diskutiert, auch, daß er sich bei der Auswertung seiner Patienten ausschließlich an den NPCP-Kriterien orientierte.

Die NPCP wertet neben Fallen mit kompletter und partieller Remission auch solche, die unter der Therapie stabil bleiben, als positiven objektiven Response.

Die EORTC hingegen wertet die "no change"-Patienten, also solche, die unter der Therapie stabil-bleiben, als negativen Therapieeffekt, da sich hinter einer vermuteten Stabilität durchaus eine klinische noch nicht in Erscheinung getretene Progression verbergen kann.

In einer Vergleichsstudie wurde kürzlich von der Offenbacher Arbeitsgruppe die Response-Kriterien als Variable bei der Auswertung des Prostatacarcinoms aufgezeigt (46).

Ein identisches Patientengut mit komplettem Androgenentzug zeigte unter Anwendung der NPCP-Kriterien eine um 40% bessere Therapieeffektivität als unter Anwendung der EORTC-Kriterien.

Die positiven Resultate von LABRIE et al werden durch diese Analyse relativiert, zumal auch weitere Arbeitsgruppen mit randomisierten Studien die Ergebnisse von LABRIE nicht bestätigen konnten (12,26,38).

Die Frage, ob eine Antiandrogenbehandlung zusätzlich zu einer Castration von Vorteil ist, bleibt weiterhin fraglich. Sie wird aber in keinem Fall von Nachteil sein (48).

Die vorliegende Studie zeigt anhand der Überlebensraten keine Überlegenheit von CPA gegenüber Oestrogenen. Diese finden sich ausschließlich bei Betrachtung der Nebenwirkungsrate, die unter CPA signifikant geringer ist. Damit stellt sich die Frage, ob die inkomplette Androgendeprivation (ausschließlich Elimination testikulärer Androgene) nicht gleichwertig ist bzw., ob die adrenalen Androgene für das Prostatacarcinom überhaupt eine Bedeutung haben. Diese Frage kann auch mit der vorliegenden Studie nicht eindeutig beantwortet werden.

Insbesondere ist zu überdenken, ob die in der Langzeitstudie vorgenommene per orale Dosierung von 100 mg/die Cyproteronacetat für den kompletten Androgenentzug bei allen Patienten ausreichend war. In anderen Studien wurden allerdings höhere Dosierungen mit ähnlichen Therapie-Effekten verwendet (4,16,35).

Wie die Untersuchungen über Korrelation von Cyproteronacetat-Konzentration und Testosteron-Konzentration im Serum von CPA-behandelten Patienten zeigen, findet sich keine signifikante Korrelation bei den untersuchten Patienten bei einer oralen Tagesdosis von 100 mg CPA. Bei einigen Patienten ist aufgrund einer höheren Testosteronproduktion die Gabe von 100 mg CPA/die offensichtlich nicht ausreichend, um die testikuläre Androgensynthese so zu supprimieren, daß die androgenen Effekte am Erfolgsorgan Prostata voll neutralisiert werden können.

Bei Gabe von 300 mg CPA i.m./Woche wird der Serumtestosteronspiegel um 70% gesenkt, so daß die verbliebenen testikulären und adrenalen Restandrogene durch die antiandrogene Wirkung von CPA intraprostaticisch geblockt werden (22).

Entscheidende Aussagen bei der Überprüfung des Therapieeffektes sind jedoch nicht von der Untersuchung der Testosteron-Serumparameter zu erwarten, sondern ausschließlich von Gewebekonzentrationen und hierbei wiederum nur durch intranukleäre Dihydrotestosteron-Konzentrationen in den Prostatatumorzellen. Hierzu fehlen gegenwärtig noch Literaturangaben.

Interessante Befunde wurden von GELLER gefunden. Er teilte mit, daß nach Castration noch hohe DHT-Prostatagewebe-Konzentrationen gefunden werden (13,14). Dieses Ergebnis deutet offensichtlich darauf hin, daß die Prostata selbst in der Lage ist, adrenale Androgene zu DHT umzuformen und zu akkumulieren. Unter diesem Aspekt gewinnt die komplettete Androgendeprivation zusätzlich an Bedeutung.

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie und der gegenwärtig fehlenden Angaben über DHT-Prostatagewebe-Konzentrationen bei verschiedenen CPA-Dosierungen muß davon ausgegangen werden, daß die perorale Dosierung von 100 mg Cyproteronacetat bei Prostatacarcinom-Patienten

zumindest bei einer nicht zu vernachlässigenden Patientenzahl mit primär intakter Testosteronsynthese zu gering ist.

Es läßt sich als Schlußfolgerung feststellen, daß unter Berücksichtigung der aufgezeigten Aspekte Cyproteronacetat einer Oestrogenbehandlung beim Prostatacarcinom mindestens ebenbürtig ist, aber signifikant geringere Nebenwirkungen hat. Die niedrigen Nebenwirkungen von CPA wurden in mehreren Studien bestätigt (8,10,35,48,49,50,51). Bei Aquieffektivität einer Therapie sollte man sich für die Therapieform mit den geringsten Nebenwirkungen entscheiden (32,45). Cyproteronacetat hat in der konservativen Behandlung des Prostatacarcinoms einen festen Stellenwert, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit einer chirurgischen oder medikamentösen Castration (7,15).

Die Dosierungsfindung für eine komplette Androgendeprivation läßt sich dahingehend beantworten, daß sie bei Monotherapie 300 mg i.m./Woche oder 200 mg per oral/die betragen sollte. 100 mg CPA peroral/die sind wegen oftmals ungenügendem Testosteronabfall therapeutisch zu unsicher.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Effektivität des Antiandogens Cyproteronacetat in einer Phase-III-Studie mit der Oestrogenstandardtherapie bei einem Patientengut mit fortgeschrittenem Prostatacarcinom verglichen.

39 Patienten mit einem Prostatacarcinom im Stadium T₃₋₄N₀₋₄M₀₋₁ wurden randomisiert und den beiden Behandlungsgruppen Cyproteronacetat (CPA) und Estradiolundecylat (E) zugeordnet. Die Ergebnisse der ersten 6 Behandlungsmonate nach Behandlungsbeginn (Kurzzeitstudie) wurden an subjektiven und objektiven Parametern gemessen.

In dieser initialen Kurzzeitstudie erfolgte die CPA-Applikation in einer Dosierung von 300 mg i.m. pro Woche, Oestrogen als Estradiolundecylat in einer Dosierung von 100 mg i.m. 4-wöchentlich.

Nach den ersten 6 Behandlungsmonaten erfolgte eine Umstellung der i.m.-Applikation des Cyproteronacetats auf die per orale Medikation mit 100 mg CPA/die, die Oestrogenbehandlung lief in gleicher Applikationsart und gleicher Dosierungshöhe wie in der Kurzzeitstudie weiter (Langzeitstudie).

In der Kurzzeitstudie waren die Unterschiede der ausgewerteten Parameter bis auf die Nebenwirkungen statistisch nicht signifikant.

In der E-Gruppe fanden sich bei allen Patienten Nebenwirkungen, in der CPA-Gruppe lediglich bei gut 1/5 der Patienten.

Die Kurzzeitstudie führt somit zu dem Ergebnis, daß es bei vergleichbarer Therapieeffizienz unter CPA-Behandlung zu deutlich geringeren Nebenwirkungen gekommen ist.

In der Langzeitstudie wurde der Therapie-Erfolg am lokalen Tumorverhalten, am Zeitintervall bis zum Auftreten von Metastasen sowie an den Überlebensraten gemessen.

Als 5-Jahres-Überlebensrate fand sich für die in die Studie eingegangenen Patienten für die E-Gruppe 24% und für CPA-Gruppe 26%.

Zu besseren Überlebensraten gelangt die Studie bei partieller Auswertung der Patienten, die keine initiale Metastasierung aufwiesen. In der E-Gruppe bestimmte sich dann die 5-Jahres-Überlebensrate mit 43%, in der CPA-Gruppe mit 52%.

Die Verschlechterung der Überlebensraten bei den M₁-Patienten wird dadurch relativiert, daß nur bei jedem 2. Patienten das Prostatacarcinom die direkte Todesursache war.

Bei der statistischen Auswertung und Darstellung der kumulativen Überlebensraten nach dem Modell von KAPLAN-MEIER zeigt sich für beide Gruppen bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner als 5% (p kleiner 0.05) kein signifikanter Unterschied der Überlebensraten. Auch nach der das Lebensalter der Patienten berücksichtigten statistischen Methode von COX ist keine Signifikanz im Absterbeverhalten unter den beiden Therapien zu finden.

Die Betrachtung des lokalen Tumorverhaltens bei den überlebenden Patienten (alles M₀-Patienten) zeigt für die 10 Patienten der CPA-Gruppe bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 53 Monaten bei 7 Patienten Regression und bei 1 Patienten Stabilität. 2 Patienten wiesen in dieser Zeit eine Progression mit Übergang des Stadiums von M₀ nach M₁ auf.

Die 6 Patienten der E-Gruppe mit einer mittleren Behandlungsdauer von 57 Monaten ließen in 2 Fällen Regression und in 4 Fällen Stabilität erkennen. Eine Progression des lokalen Tumor Verhaltens kam nicht zur Beobachtung. Somit ergab sich nach 5jähriger Behandlung, daß die CPA-Gruppe 38% und die E-Gruppe 33% Regression und Stabilität des lokalen Tumorverhaltens aufwiesen.

Die studienbegleitende Untersuchung der Serumkonzentration von Testosteron und Prolaktin an 7 Patienten der CPA-Gruppe und 5 Patienten der E-Gruppe zeigte einen signifikanten Abfall des Testosteron für beide Behandlungsgruppen. Nach 6 Behandlungsmonaten fiel der Wert auf 30% in der CPA-Gruppe und auf 10% in der E-Gruppe der initialen Testosteronwerte zurück.

Nach Umstellung der CPA-Dosierung von parenteral 300 mg/Woche auf oral 100 mg/die stellte sich ein Wiederanstieg des Serumtestosteron auf 50% des Ausgangswertes ein. Bei der E-Gruppe kam es nicht zu einem Wiederanstieg der Serumtestosteronwerte, sie blieben auf Castrationsniveau.

Die Serumprolaktinkonzentration stieg sowohl unter der CPA- als auch unter der E-Behandlung an, in der E-Gruppe auf Werte über 20 µg/l (Hyperprolaktinämie), in der CPA-Gruppe blieben die Werte unter 20 µg/l.

6. Literatur

1. Altwein, J.E.:

Hormonal manipulation for palliative treatment of advanced prostatic carcinoma.
In: Prostate Cancer, Jacobi, G.H., Hohenfellner, R., Williams & Wilkens, Baltimore/London, 1982,
pp. 215-244

2. Bingold, M., Tunn, U.W.:

Primäre oder sekundäre Zytostase beim progressiven Prostatacarcinom?
Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 38. Tagung, Würzburg, 1986, G.
Thieme-Verlag, Stuttgart, New York (im druck)

- 3. Borgmann, V., Hardt, W., Schmidt-Gollwitzer, M., Adenauer, A., Nagel, R.:**
Sustained suppression of testosterone production by the luteinising-hormone releasing-hormone agonist buserelin in patients with advanced prostate carcinoma. A new therapeutic approach?
Lancet: 1097-1099 (1982)
- 4. Bracci, U.:**
Antiandrogens in the treatment of prostatic cancer.
Eur. Urol. 5: 303-306 (1979)
- 5. Brinkmann, A.O., Lindh, L.M., Breedveld, D.I., Mulder, E. und van der Molen, H.J.:**
Cyproterone acetate prevents translocation of the androgen receptor in the rat prostate.
Molecular and cellular Endocrinology 32: 117-129 (1983)
- 6. Byar, D.P., Vacurg Studies on prostatic cancer and its treatment.**
In: *Urologic pathology: The Prostate*, Chapter 13, Tannenbaum, M. (ed.), Philadelphia, Leu u. Febiger, 1977, pp. 241-267
- 7. De Voogt, H.J., Second-line Endocrine Management:**
Anti-androgens and anti-estrogens.
In: EORTC, Genitourinary group monograph 2, part A: Therapeutic principles in metastatic prostatic cancer, Schroeder, F.H. u. Richards, B. (eds.), New York, Alan R. Liss, Inc., 1985, pp. 351-357
- 8. De Voogt, H.J., Smith P.H., Pavone-Macaluso, M., De Pauw, M., Suciu, S. and Members of the European Organization for research on treatment of cancer Urological Group:**
Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for research on treatment of cancer trials 30761 and 30762.
The Journal of Urology 135: 303-306 (1986)
- 9. Eisenberger, F., Rassweiler, J.:**
Wieviel Staging ist dem Patienten zumutbar?
In: *Aktuelle Diagnostik u. Therapie des Prostatacarcinoms*, 2. Seminar für urologische Onkologie des Berufsverbandes Deutscher Urologen e.V., 24.-26. Sept. 1982, Neu Isenburg, Faul, P., Altwein, J. (eds.), Ratinger-Lintdorf, Pharmaleo GmbH, 1982, pp. 84-94
- 10. Eton, A.C., und McGuire, N.:**
Cyproterone acetate in treatment of post-orchiectomy hot flushes, double-blind cross-over trial.
The Lancet 10: 1336-1337 (1983)
- 11. Faul, P. u. Altwein, J.E.:**
Das fortgeschrittene Prostatacarcinom: Therapeutische Modalitäten.
DMW 109, Jg. Nr. 51/52: 1975-1980 (1984)
- 12. Faure, N., Lemay, A., Laroche, B., Robert, G., Plante, R., Jean, C., Thabet, M., Roy, R., Fazekas, A.T.A.:**
Preliminary results on the clinical efficacy and safety of androgen inhibition by an LH-RH-agonist alone or combined with an antiandrogen in the treatment of prostatic cancer.

Prostate 4: 601-624 (1983)

13. Geller, J., Albert, J.D.:

DHT in prostate cancer tissue - a guide to management and therapy.
The Prostate 6: 19-25 (1985)

14. Geller, J., Albert, J.D., Nachtsheim, D.A., Loza, D.:

Comparison of prostatic cancer tissue dihydrotestosterone levels at the time of relapse following orchietomy or estrogen therapy.
J. Urol. 132: 693-696 (1984)

15. Geller, J., Vazakas, G. u. Fruchtman, B.:

The effects of cyproterone acetate on advanced carcinoma of the prostate.
Surg. Gynec. Obstet 127, 4: 748-758 (1968)

16. Giuliani, L., Pescatore, D., Giberti, C., Martorana, G. u. Natta, G.:

Treatment of advanced prostatic carcinoma with cyproterone acetate and orchietomy - 5-Year follow-up.
Eur. Urol. 6: 145-148 (1980)

17. Heck, D.:

Früherkennungsuntersuchungen - Programm, Epidemiologie, Resonanz, Ergebnisse -.
In: Aktuelle Diagnostik und Therapie des Prostatacarcinoms, Faul, P., Altwein, J., Erasmusdruck GmbH, Mainz, 1983, pp. 9-16

18. Huggins, C., Hodges, C.V.:

Studies on prostatic cancer, I. the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate.
Cancer Res 1: 293-297 (1941)

19. Huggins, C.R., Stevers jr., E., Hodges, C.V.:

Studies on prostatic cancer. II. effects of castration on advanced carcinoma of prostate gland.
Arch. Surg. 43: 209-223 (1941)

20. Huggins, C. Scott, W.:

Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer. Clinical features and urinary excretion of 17-ketosteroids and estrogen.
Ann. Surgery: 1031-1041 (1945)

21. Isaacs, J.T.:

The timing of androgens ablation therapy and/or chemotherapy in the treatment of prostatic cancer.
The Prostate 5: 1-17 (1984)

22. Isurugi, K., Fukutani, K., Ishida, H. u. Hosoi, Y.:

Endocrine effects of cyproterone acetate in patients with prostatic cancer.
The Journal of Urology 123: 180-183 (1980)

- 23. Jeffcoate, W.J., Matthews, R.W., Edwards, C.R.W., Field, L.H. u. Besser, G.M.:**
The effect of cyproterone acetate on serum testosterone, LH, FSH and prolactin in male sexual offenders.
Clinical Endocrinology 13, 189-195 (1980)
- 24. Jewett, H.J.:**
Prostatic cancer: A personal view of the problem.
The Journal of Urology Vol. 131, 845-849 (1984)
- 25. Karr, J.P., Murphy, G.P.:**
Treatment of prostatic carcinoma with combinations of drugs and hormones.
In: Regulation of androgen action, Bruchovsky, N., Chapdelaine, A., Neumann, F. (eds.), R. Brückner, Berlin, 1984, pp. 81-86
- 26. Klijn, J.G.M., de Voogt, H.J., Shröder, F.H., de Jong, F.H.:**
Combined treatment of buserelin and cyproterone acetate in metastatic prostate carcinoma.
Lancet II: 493 (1985)
- 27. Knuth, U.A., Hano, R. u. Nieschlag, E.:**
Effect of flutamide or cyproterone acetate on pituitary and testicular hormones in normal men.
Journal of clinical endocrinology and metabolism Vol. 59, 5: 963-969 (1984)
- 28. Koutsillieris, M., Tolis, G.:**
Long-term follow-up of patients with advanced prostatic carcinoma treated with either buserelin (HOE 766) or orchietomy: classification of variables associated with disease outcome.
The Prostate 7: 31-39 (1985)
- 29. Labrie, F.A., Dupont, A., Belanger, A., Lacoursiere, Raynaud, J.P., Husson, J.M., Gareau, J., Fazekas, A.T.A., Sandow, J., Monfette, G., Girard, J.G., Emond, J., Houle, J.G.:**
New approach in the treatment of partial withdrawal of androgens.
The Prostate 4: 579-594 (1983)
- 30. Labrie, F., Dupont, A., Belanger, A., Lefevre, A.F., Cusan, L., Monfette, G., Labergie, J.-G., Edmons, J.-P., Raynaud, J.P., Husson, J.M., Fazekas, A.T.A.:**
New hormonal treatment in cancer of the prostate: combined administration of an LH-RH-agonist and an antiandrogen.
J. steroid. Bioch. 19: 999-1007 (1983)
- 31. Leistenschneider, W., Nagel, R.:**
Therapie von Prostatacarcinom-Patienten mit Estramustinphosphat unter besonderer Berücksichtigung des Gradings und des Regressionsgradings.
In: Aktuelle Diagnostik und Therapie des Prostatacarcinoms, 2. Seminar für urologische Onkologie des Berufsverbandes Deutscher Urologen e.V., 24.-26. Sept. 1982, Neu Isenburg, Faul, P., Altwein, J. (eds.), Ratingen-Lintdorf, Pharmaleo GmbH, 1982, pp. 188-198
- 32. Neumann, F.:**

Principles of endocrine manipulation in the treatment of prostatic cancer. In: EORTC genitourinary group monograph 2, part A: Therapeutic principles in metastatic prostatic cancer, Schröder, F.H., u. Richards, B. (eds.), New York, Alan R. Liss, Inc., 1985, pp. 73-98

33. Neumann, F., Jacobi, G.H.:

Antiandrogens in tumor therapy.

In: Clinics in Oncology, Vol. 1, Hormon Therapy, Furr, B.J.A. (ed.), Saunders London, 1982, pp. 41

34. Pavone-Macaluso, M., De Pauw, M., Suciu, S., Sylvester, R., De Voogt, H., Lardennois, B., Nasta, A., Zolfanelli, R., Barasolo, E. and the EORTC Urological Group:

Medroxyprogesterone acetate, diethylstilbestrol und cyproterone acetate in the treatment of prostatic cancer. Interim report of a prospective study of the European Organization for research on the tretment of cancer (EORTC) Genito-urinary tract Co-operative Group.

Excerpta Med. Int. Congr. Ser. 611: 436-444 (1982)

35. Pescatore, D., Giberti, C., Martorana, G., Natta, G. u. Giuliani, L.:

The effect of cyproterone acetate and orchiectomy on metastases from prostatic cancer.

Eur. Urol. 6: 149-153 (1980)

36. Robins, M.R.G.:

Aminoglutethimide: Medical adrenalectomy in the management of carcinoma of the prostate. A review after 6 years.

Bit. J. Urol. 52: 328-329 (1980)

37. Sandow, J.:

Clinical applications of LH-RH and its analoges.

Clin. Endocrinol. 18: 571-592 (1983)

38. Schroeder, F.H.:

Total androgen suppression in the management of prostatic cancer. A critical Review.

In: EORTC Genito-urinary group monograph 2. part A: Therapeutic principles in metastatic prostatic cancer. Schroeder, F.H. u. Richards, B. (eds.), New York, Alan R. Liss Inc., 1985, pp. 307-317

39. Schroeder, F.H.:

Treatment response criteria of prostatic cancer.

The Prostate 5: 181-191 (1984)

40. Schulze, M., Senge, Th.:

Klassische Methoden des Androgenentzuges in der Therapie des fortgeschrittenen Prostatacarcinoms.

In: Konservative Therapie des Prostatacarcinoms, Nagel, R., Berlin, Springer-Verlag, 1987, pp. 89-100

41. Senge, Th., Hüulshoff, T., Tunn, U.W., Shenk, B., Neumann, F.:

Testosteronkonzentrationen im Serum nach subkapsulärer Orchiekтомie.

Urologe A 17: 382 (1978)

- 42. Senge, Th.:**
Adjunktive Antiprolaktin-Anwendung bei der Behandlung des Prostatacarcinoms.
In: Aktuelle Diagnostik und Therapie des Prostatacarcinoms, 2. Seminar für urologische
Onkologie des Berufsverbandes Deutscher Urologen e.V., 24.-26. Sept. 1982, Neu Isenburg.
Faul, P., Altwein, J. (eds.), Ratingen Lintdorf, Pharmaleo GmbH, 1982, pp. 179-187
- 43. Sogani, P.C. und Whitmore jr., W.F.:**
Experience with flutamidine in previously untreated patients with advanced prostatic cancer.
The Journal of Urology 122, 5: 640-643 (1979)
- 44. Spirnak, J.P. und Resnick, M.I.:**
Carcinoma of the prostate: early endocrine therapy is best.
Seminars in Urology 1,4: 269-279 (1983)
- 45. Tunn, U.W., Graff, J. und Senge, Th.:**
Clinical experience with cyproterone acetate in advanced prostatic cancer.
In: Androgens and Antiandrogens, Schroeder, F.H. (ed.), Weesp Nederland BV, pp. 149-160
(1983)
- 46. Tunn, U.W. u. Mouhanna, H.:**
Response-Kriterien als Variable bei der Evaluation des Therapieeffektes beim Prostatacarcinom.
In: Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 37. Tagung in Mainz.
Ackermann, R. (ed.), Düsseldorf. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1985, pp. 158-160.
- 47. Tunn, U.W., Senge, Th. und Neumann F.:**
Effekt von Diäthylstilbostrol-diphosphat auf die Serumkonzentration von Testosteron und
Luteinisierungshormon beim M₁-Prostatacarcinom.
In: Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 32. Tagung (1980), pp.
447-449. Springer-Verlag (ed.) Berlin, Heidelberg, New York 1981
- 48. Tunn, U.W., Senge, Th., Jacobi, G.H.:**
Klinische Erfahrungen mit Cyproteronacetat als Monotherapie beim inoperablen
Prostatacarcinom.
In: Therapie des fortgeschrittenen Prostatacarcinoms, Vortragsveranstaltungen für Urologen,
Berlin 1982/83. Klosterhalfen, H. (ed.), Berlin, Schering, 1983, pp. 67-76
- 49. Varenhorst, E., Karlberg, B.W., Walltentin, L., Risberg, B. und Wranne, B.:**
Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen während der Behandlung des
Prostatacarcinoms mit Cyproteronacetat.
Urologe A 20: 218-222 (1981)
- 50. Varenhorst, E. und Risberg, B.:**
Effects of estrogen, orchectomy and cyproterone acetate on tissue fibrinolyse in patients with
carcinoma of the prostate.
Investigative Urology 18/5: 355-357 (1981)
- 51. Varenhorst, E., Wallentin, L. und Risberg, B.:**

The effects of orchiectomy, estrogens and cyproterone acetate on the antithrombin III concentration in carcinoma of the prostate.
Urol. Res. 9: 25-28 (1981)

52. Waxmann, J.:

Hormonal aspects of prostatic cancer: a review.
Journal of the Royal. Society of Medicine 78: 129-135 (1985)

53. Waxmann, J.H., Wasser, J.A.H., Hendry, W.F., Whitfield, Besser, G.M., Malpas, J.S., Oliver R.T.D.:

Treatment with gonadotropin releasing hormone analogue in advanced prostatic cancer.
Br. Med. J. 286: 1309-1312 (1983)

54. Wenderoth, U.K.:

Bis zu 4jährige Erfahrung mit Suprefact bei der Behandlung von 122 Patienten mit Prostatacarcinom.
In: Neue Wege in der Therapie des fortgeschrittenen Prostatacarcinoms mit LH-RH-Antagonisten, Symposium am 27./28. Sept. 1985 in Frankfurt am Main, Altwein, J.E., Ludwig, G. (eds.), pmi-Verlag, 1985, pp. 68-89

55. Wenderoth, U.K., Jacobi, G.H.:

Langzeitergebnisse mit dem Gn-RH-Analogon Buserelin (Suprefact^R) bei der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatacarcinoms seit 1981.
Akt. Urol. 58-63 (1985)

56. Wenderoth, U.K., Jacobi, G.H.:

Gonadotropin releasing hormone analogues fur palliation of carcinoma of the prostate. A new approach to the classical concept.
World J. Urol. 1: 40-48 (1983)

7. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. U.W.Tunn, Chefarzt der Urologischen Klinik der Städtischen Kliniken Offenbach für die freundliche Überlassung des Themas und für die jederzeit gezeigte Bereitschaft zu bereichernden und anregenden Diskussionen und der immer gewährten Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof.Dr. Th. Senge, Chefarzt der Urologischen Klinik des Marien-Hospitals Herne danke ich für die Ermöglichung der Durchführung des experimentellen Teiles der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Name: Karl-Johannes Saborowski
Geburtstag: 14. Juli 1945
Geburtsort: Traventhal, Kreis Segeberg, Schleswig-Holstein
Name des Vaters: Adolf Saborowski
Name der Mutter: Minna Saborowski, geb. Adomat

Schulbesuch:

1952 - 1958 Volksschule Traventhal
1958 - 1960 Volksschule Wanne-Eickel

Lehre:
1960 - 1963 Elektromaschinenbau

Industriepraktikum:
1965 - 1966 Rheinstahl Hüttenwerke, Gelsenkirchen

Ingenieurschule:
1966 - 1968 Dortmund, Starkstromtechnik, Ingenieur-Grad, Hochschulreife 12/1968

Industrie:
2/1969 - 3/1969 AEG Telefunken

Universität:
1969 - 1974 Ruhr-Universität Bochum, Elektrotechnik, Diplom-Ingenieur

Industrie:
1975 - 1976 Krupp Atlas Elektronik Bremen

Universität:
1976 - 1983 Ruhr-Universität Bochum, Humanmedizin
8/1978 Ärztliche Vorprüfung
10/1982 Ärztliche Prüfung
3. November 1982 Approbation

Assistenzarzt:
1/1983 - 12/1983 Urologie, Marien-Hospital Herne, Chefarzt Prof.Dr.Senge
1/1984 - 9/1985 Chirurgie, St. Rochus-Hospital, Castrop-Rauxel, Chefarzt Dr. Huth
ab 10/1985 Innere Medizin, St. Rochus-Hospital, Castrop-Rauxel, Chefarzt Dr. Schlitter