

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

T 90, 0147



860 134/787

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 Miktionsverhalten 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 lokalem 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 Prostatacarcinomzelle. HUGGINS hatte die Androgenabhängigkeit der Prostata unter physiologischen Bedingungen tierexperimentell demonstriert. Er übertrug dieses fundamentale Prinzip der Androgenabhängigkeit der normalen Prostatadrüsenzelle 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 Adrogenentzuges 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 adrenalinen 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 Glucorticoide supprimiert wurde (36).

Mit der Einführung der Antiandrogene stand erstmals eine neue Wirkstoffgruppe zur Verfügung, mit der sowohl die testikulären als auch die adrenalinen 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 Antiandroge war Cyproteronacetat (CPA). CPA wirkt nicht nur antiandrogen, sondern hat zusätzlich einen antigonadotropen Effekt. Der antiandrogene 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 ein kompletter Androgenentzug am Erfolgsorgan erzielt werden kann durch Blockade der testikulären und adrenalen 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

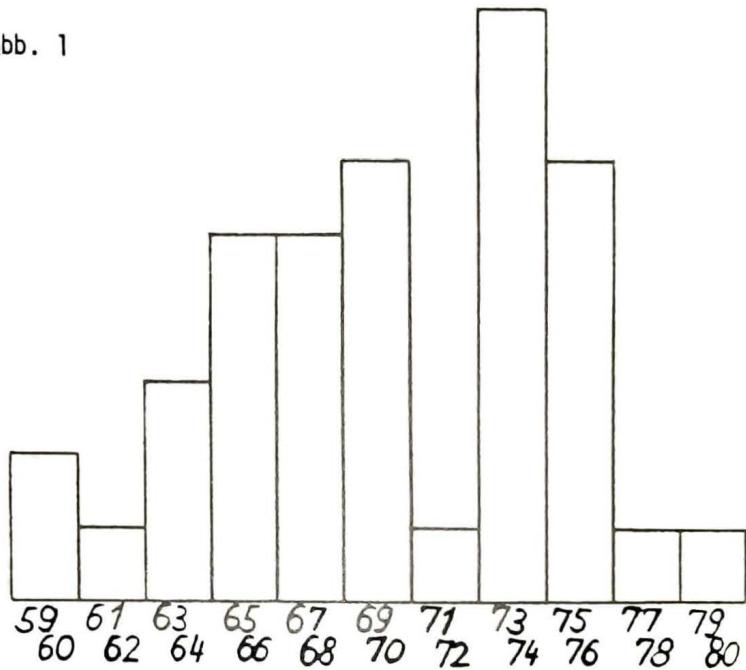


Abb. 1: Histogramm mit Altersverteilung der gesamten an der Studie beteiligten Patienten.

Abbildung 1 veranschaulicht die Altersverteilung des Gesamt-Patientengutes bei Diagnosestellung des Prostatacarcinoms. Es ergibt sich ein 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-	Juxtareg.	Malignitäts-	
		Stadium	Lymphknoten	grad	
n		T _{3/4}	befall N ₄	(histol.)	
CPA	21	M ₀ : 15 M ₁ : 6	9 6	4 0	2 2
E	18	M ₀ : 16 M ₁ : 2	4 2	11 1	3 1
				2	0

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 $T_{3-4}N_{0-4}M_{0-1}$.
3. Keine gravierenden Zusatzerkrankungen
4. Keine Zweittumoren.

2.2.2 Diagnostik zur Klassifizierung des Tumorstadiums

1. Die Bestimmung des T-Stadiums 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 Prostatacarcinome 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-Stadiums wurde eine caudale Lymphographie vorgenommen. Mit dieser Untersuchungsmethode ist ausschließlich eine Aussage über den Befall juxtaregionärer Lymphknoten möglich, so daß durch diese lymphangio-graphische Methode nur zwischen einem positiven oder negativen N_4 -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-Stadiums wurde eine Ganzkörperskelet-Szintigraphie mit Technitium 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 Prostatabiopates 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).

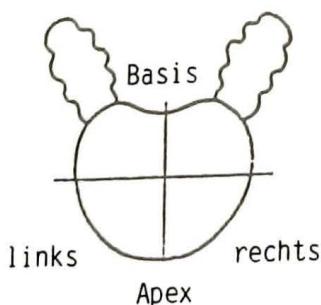


Abb. 2: Prostatadiagramm

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 Prostatacarcinoms
- beim Auftreten von Metastasen als Zeichen der Therapie-refraktärheit.

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

Therapieprotokoll

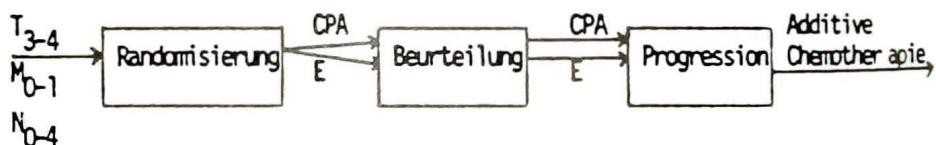


Abb. 3: Therapieprotokoll beim virginellen inoperablen Prostatacarcinom.

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 Prostatastanzzylinders, Röntgen-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			Appetit		
	nach 6 Monaten			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
<u>verbessert</u>	17%	17%
<u>unverändert</u>	67%	87%
<u>verschlechtert</u>	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.

Miktions- frequenz	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%
unverändert	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.				Gesamtvolume/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 Miktionszeit und Gesamtvolume pro Miktion nach 6-monatiger Behandlung.
Mittelwert X, Standardabweichung S.

Durchschnittliches SV				Maximales SV			
(X = 7.15; S = 3.38)				(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 infravesicaler 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: Infravesicale Obstruktion nach 6-monatiger Behandlung.

Ausscheidungsurogramm		CPA	E
normal	(92%)	100%	94%
Obstruktionszeichen	(8%)	0%	6%
Summe	(100%)	100%	100%

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

Restharn		CPA	E
röntgenologisch			
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-monatiger 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 Prüfkriterium ergab sich aus dem digito-rektalen Palpationsbefund vor und nach Behandlung.

Zum Zeitpunkt des Beginns der prospektiven Studie konnte das Verhalten von Tumorgröße 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.

Regressions- grading	Phase-III-Kurzzeitstudie				
	Anteil der Patienten (n) mit initialem Malignitätsgrad			Gesamt-Patienten- zahl	
	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: Mäßige, 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			
	Skelett- metast.		Lungen- metast.		Skelett- metast.		Lungen- metast.	
	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 mußten. 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 Mammae und die Gynäkomastie unter der E-Behandlung mit 37% und 100% der Fälle.

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

	CPA			E		
	nein	ja	Summe	nein	ja	Summe
Gynäko- mastie	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-MEIER 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.

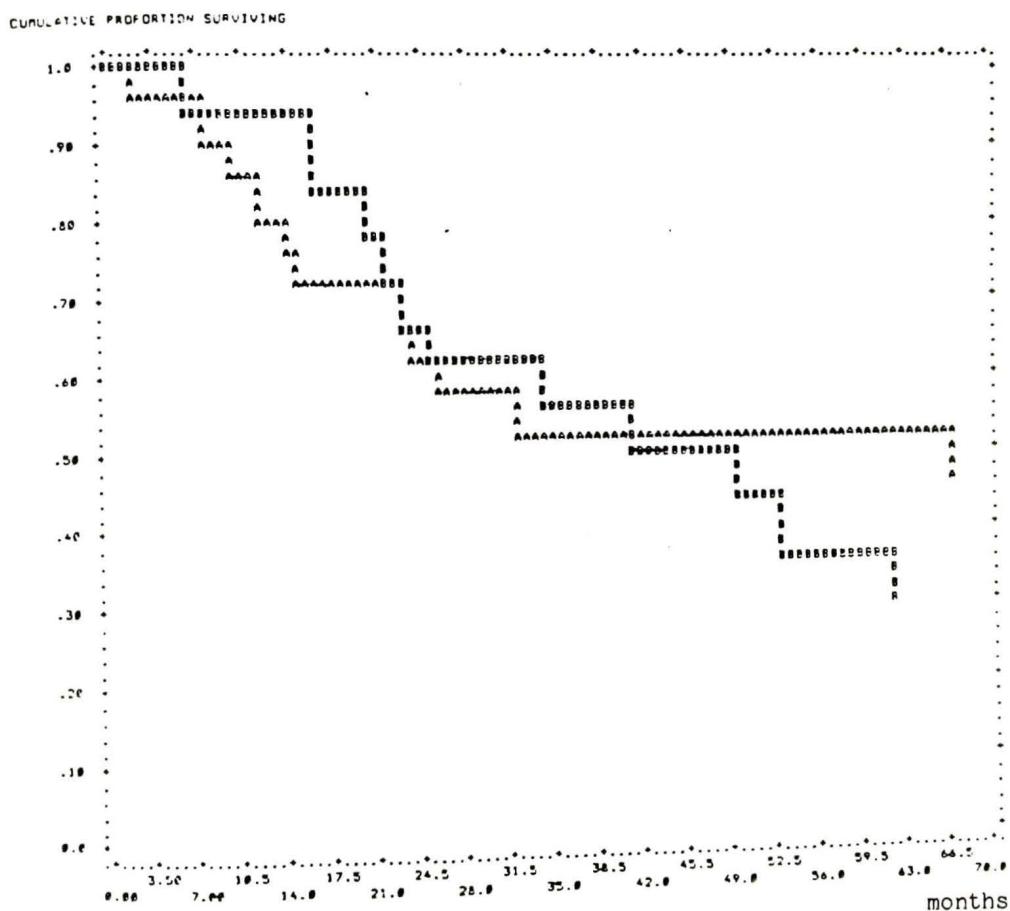


Abb. 4: Kumulative Überlebensrate
(nach KAPLAN-MEIER)
A: CPA-Gruppe, B: E-Gruppe

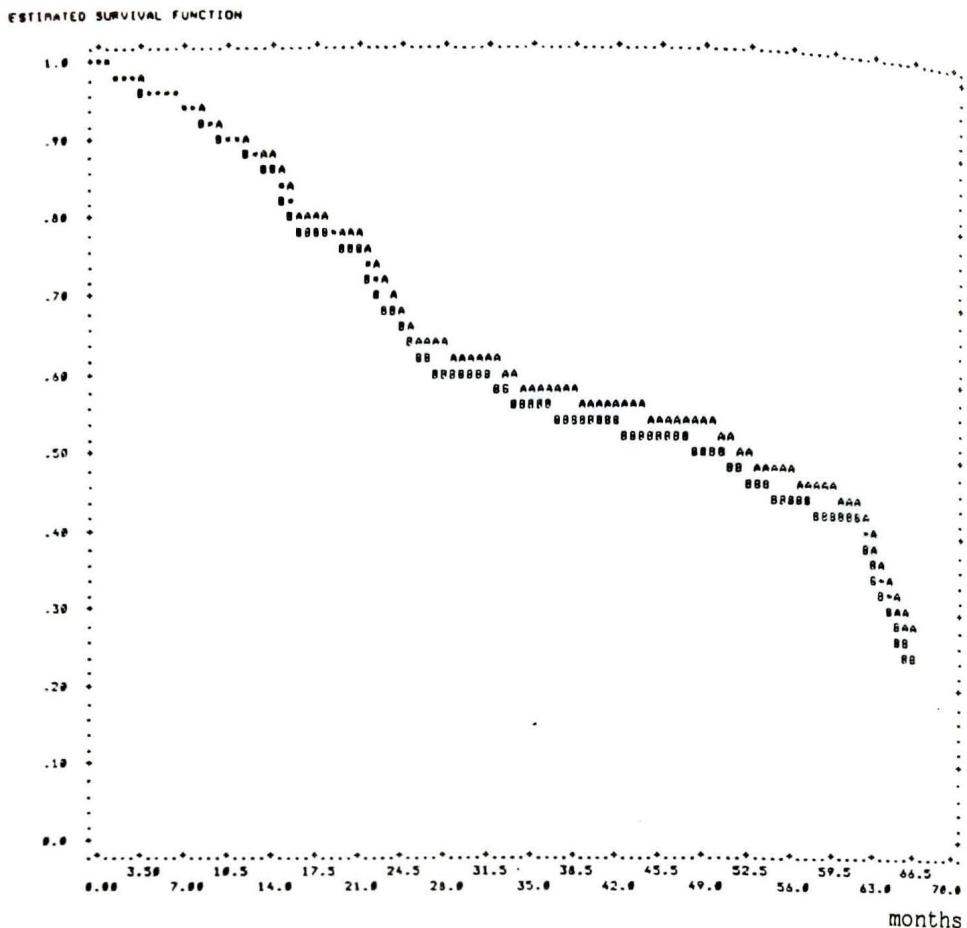


Abb. 5: Geschätzte Überlebensrate (nach COX)

A: CPA-Gruppe, B: E-Gruppe

Da die Anzahl der initial metastasenaufweisenden Patienten in beiden Gruppen zahlenmäßig unterschiedlich war, wurde eine zusätzliche Auswertung in der Absterberate vorgenommen, die nur M_0 -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-Testes 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 Patientennummer, Alter, Tumorstadium, histologischem 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	66	(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 Therapiebeginn	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	(5/78) 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. Während des folgenden langen Krankenlagers entwickelte der unter Diabetes mellitus leidende Patient eine nicht beherrschbare cerebro-cardio-vaskuläre Insuffzienz, an deren Folgen er 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 Knochenmetastasenquelle 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 carcinomatösen 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 ein anderes Mal war ein Pneumothorax bei bestehender silikotischer 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 Zweitumoren, des Oesophagus, des Rektums, der Bronchien und der Epiglottis, die jeweils zum Tode führten, einen Fall mit cerebro-vaskulärer Insuffizienz mit apoplektischem Insult sowie zwei kardio-vaskuläre Insuffizienzen mit Herzinfarkt, die jeweils zum Tode des Patienten führten.

Von den 11 Todesfällen 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.

Todesfälle		
Gruppe	PCA-bedingt	nicht PCA-bedingt
<u>n</u>		
	CPA	
M ₀ : 15	3	2 Herzinfarkt; Silico-Pneumothorax
M ₁ : 6	3	3 Cerebr. Insuffizienz -Oberschenkelfraktur- 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 lokalem 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 carcinomatösen 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	n	Lokaler Tumor			Veränderung des Stadiums $M_0 \rightarrow M_1$
		Regression	Stabil	Progression	
CPA	10	7	1	2	2
durch- schnittl. Behand- lungsdauer (Monate)	53	56	45	45	30
E	6	2	4	0	0
durch- schnittl. Behand- lungsdauer (Monate)	57	57	57	-	-

Tab. 26 : Lokales Tumorverhalten bei den überlebenden Patienten (initial M_0 -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 einzurufen 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% des 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.

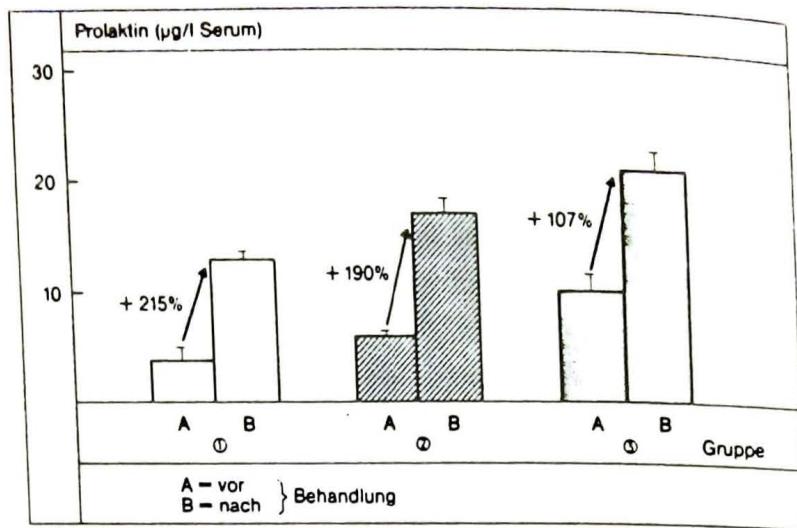


Abb.7: Serum-Prolaktin-Anstieg nach 24-monatiger Behandlung

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

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 ($\mu\text{g}/\text{l}$) 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 $211,6 \mu\text{g}/\text{l}$ ($S = +/- 156$), der mittlere Testosteronwert $4,1 \text{ nmol}/\text{l}$ ($S = +/- 3,24$). Dabei fand sich ein Korrelationskoeffizient von $r = \text{minus } 0,3831$.

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 $348,0 \mu\text{g}/\text{l}$) ein deutlich höherer Testosteronwert (Mittelwert $9,59 \text{ nmol}/\text{l}$, $S = +/- 1,5 \text{ nmol}/\text{l}$). Der Korrelationskoeffizient war mit $r = \text{minus } 0,169$ 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 $0,169$.

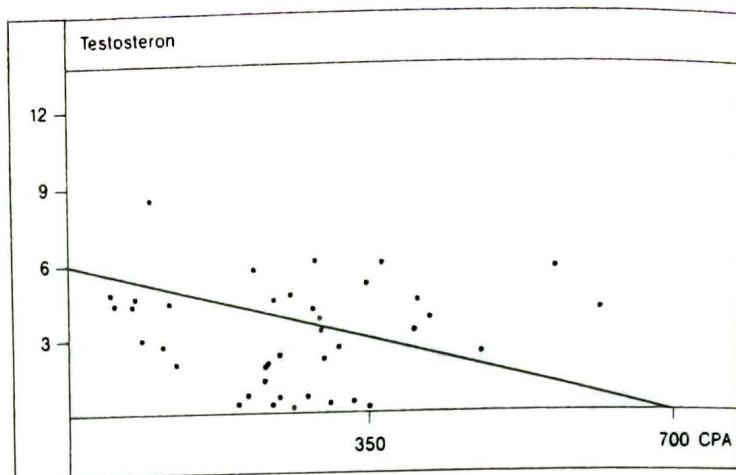


Abb.8: Serumkonzentration von Testosteron (nmol/l)
und CPA (µg/l)

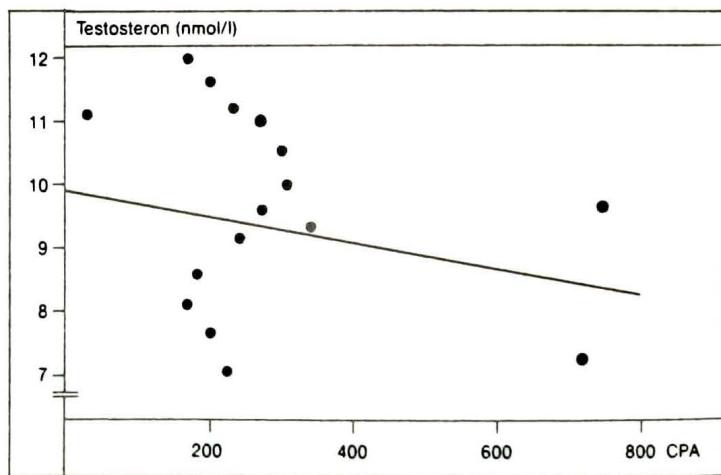


Abb.9: Serumkonzentration von Testosteron (nmol/l)
und CPA (µg/l)

4. Diskussion

4.1 Aktuelle Aspekte und Perspektiven der konservativen Therapie

Zwei Behandlungsprinzipien kommen bei der konservativ-medikamentösen Behandlung des fortgeschrittenen inoperablen Prostatacacinoms 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 Prostatacacinoms einführte (18). Seit erst etwa 10 Jahren, nach Etablierung der zytostatischen Therapie, findet die Zytostase bei der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatacacinoms Anwendung. Die erste kontrollierte Studie führte das National Prostatic Cancer Project (NPCP) 1973 in den USA durch (25).

Als fortgeschritten gilt das Prostatacarcinom, 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 testiculären 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 Rückkoppelung einander zugeordnet (32).

Der periphere Serumandrogenspiegel 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 Normalwert des Andogens 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-Analoghormone 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-Analoghormone 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.), Fofestrol (Honvan^R - 36 mg/die p.o.).

Die Fofestrol-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 Androgen-synthese 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 Sprühstößen), 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 Androgen-deprivation 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 adrenalen Androgene. Hinzuweisen ist auf die antigenadotrope Zusatzwirkung der steroidalen Antiandrogene (Cyproteronacetat) gegenüber dem reinen Antiandrogen von nicht-steroidalem 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 Testostерonsynthese 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 zellulärer Ebene bewirkt (29,30).

Der Entzug lediglich der testikulären 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 Androgendepiration und Zytostase nicht erreichen (25).

Aktuelle Therapiekonzepte

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

Bei Patienten mit mangelhaft differenziertem 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 Androgenentzug 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 Oestrogene

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 Antiandrogens 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 Fällen 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 Cyproteronacetatkonzentration 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 testiculären und adrenalen Restandrogene durch die antiandrogene Wirkung von CPA intraprostatich 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 Prostata-tumorzellen. 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 komplette 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 Äquieffektivität 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 Antiandrogens Cyproteronacetat in einer Phase-III-Studie mit der Oestrogenstandardtherapie bei einem Patientengut mit fortgeschrittenem Prostatacarcinom verglichen.

39 Patienten mit einem Prostatacarcinom im Stadium T₃₋₄ N₀₋₄ M₀₋₁ 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 M_1 -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 M_0 -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 M_0 nach M_1 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 Tumorverhaltens 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.:

Hormonale 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: Urologie pathology: The Prostate, Chapter 13, Tannenbaum, M. (ed.), Philadelphia, Lea 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. **Kliju, J.G.M., de Voogt, H.J., Schröder, 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., Emonds, 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 AL 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, diethylstilboestrol 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 orchietomy on
metastases from prostatic cancer.

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

36. Robins, M.R.G.:

Aminoglutethimide: Medical adrenalectomy in the manage-
ment 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. Richa RDS, 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., Hülshoff, T., Tunn, U.W., Schenk, B.,
Neumann, F.:

Testosteronkonzentrationen im Serum nach subkapsulärer
Orchiëktomie.

Urologe A 17: 382 (1978)

42. **Senge, Th.:**

Adjunktive Antiprogestin-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, Pharma-
eo GmbH, 1982, pp. 179-187

43. **Sogani, P.C. und 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. 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 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., 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, orchietomy 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 orchietomy, 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 für 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.

LEBENSLAUF

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