

Auf die Biologie des Prostatakrebses hören

Von Stephen B. Strum, M.D.

(Aus PCRI Insights, Ausgabe Oktober 2001)

Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Strum und dem PCRI übersetzt von Ralf-Rainer Damm, korrekturgelesen von Jürg van Wijnkoop, Oktober 2004

Hormonelle Manipulation spielt beim Management von Prostatakrebs in allen Stadien dieser Erkrankung eine wichtige Rolle. Der gemeinsame Nenner dieser endokrinen Therapien ist die Veränderung des biologischen Milieus, die durch Androgendeprivation (Androgenunterdrückung) charakterisiert ist. Auf elementarster Ebene bedeutet dies, den Testosteronspiegel im Blut zu verringern. Auf differenzierterer Ebene bedeutet es, Tumorzellen, die auf männliches Hormon (Androgen) angewiesen sind, den Zugang zu solchen Substanzen zu entziehen. Diese Wechselbeziehung spielt sich zwischen den Andockstellen oder "Rezeptoren" der Tumorzelle und den aktiven chemischen Botenstoffen, d. h. den Androgenen, ab.

Einfach ausgedrückt müssen wir den Tumorzellen Androgene vorenthalten, die als Wachstumsförderer wirken. Der Ausdruck Androgendeprivationstherapie oder ADT beschreibt darum unsere Methodik genauer.

Eine optimal verabreichte ADT erfordert eine tiefgehende Betrachtung zahlreicher Punkte, die für den Erfolg dieser therapeutischen Strategie entscheidend sind. Dies sind:

- I. Die Modalitäten der Behandlung, die den PK-Zellen das Androgen entzieht
- II. Das Festlegen des Umfangs des Androgenentzugs
- III. Das Ermitteln der Tumorzellpopulation(-en), auf die die ADT abzielt
 - A Einen Grundstock an Tumormarkern einholen
 - B Den Grad des Ansprechens der Biomarker auf die ADT ermitteln
 - C Die Tiefe des Ansprechens der Biomarker auf die ADT ermitteln

1. Die Behandlungsmodalitäten, um den PK-Zellen Androgen zu entziehen

Androgendeprivationstherapie bedeutet Form und Funktion. Sie umfasst das Manipulieren der hormonellen Ausstattung des Mannes, der Prostatakrebs (PK) hat, mit chirurgischen (Orchiektomie) oder chemischen Mitteln (LHRH-Agonisten¹, LHRH-Antagonisten, Antiandrogenen, östrogenen Verbindungen, 5-Alpha-Reduktase-Hemmern, Zytochrom-P450-Hemmern, selektiven Hemmern für die Nebennierenhormone und Prolaktinhemmern). Gemeinsam ist allen

1 luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon [d. h. ein Hormon (RH) bewirkt das Freisetzen eines anderen (LH)] (Anm. d. Übers.)

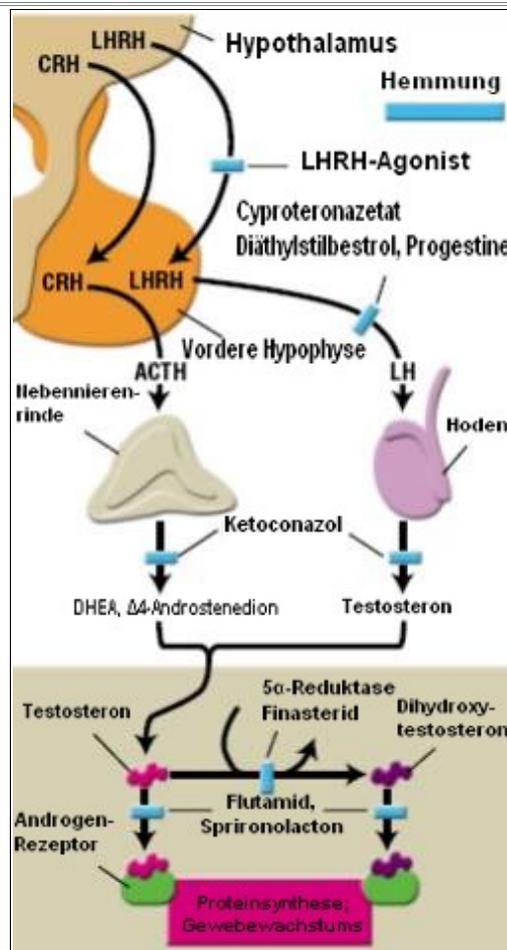


Abbildung 1 Die endokrine Achse beim PK und Zielgebiete ausgewählter Therapien

Erläuterung: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Hoden-Achsen sind in Bezug zueinander und zu den epithelialen Zellen der Prostata (im unteren, braunen Kasten) dargestellt.

diesen Therapien ein Mechanismus, der dem Tumor eine trophische² Substanz entzieht – Androgen, sei es Testosteron oder seinen Metaboliten, Dihydrotestosteron (DHT). Eine optimale ADT erfordert fast mit Sicherheit eine Kombination von Therapien. In Tabelle 1 sind Einzelheiten zu solchen therapeutischen Ansätzen dargestellt. Abbildung 1 zeigt die endokrine Achse im PK, und wo einige ausgewählte Therapien zum Zuge kommen.

Die Therapie, die der Arzt auswählt, um der Tumorzellpopulation Androgen zu entziehen, kann für den

2 trophisch = die Ernährung betreffend (Anm. d. Übers.)

Verlauf des PK Folgewirkungen haben. Zum Beispiel haben Arbeiten von Sciarra et al. gezeigt, dass 37 % der Männer, bei denen eine Orchiectomie vorgenommen wurde, einen Reflexanstieg des adrenalen³ Androgenzwischenprodukts Androstenedion aufweisen [2]. Androstenedion wird in der Prostatazelle (sowohl der gutartigen als auch der bösartigen Prostatazelle) in Testosteron metabolisiert (siehe Insights Juli 1999, S. 3-4 und Oktober 2000, S. 4). Wenn der Arzt annimmt, dass die Orchiectomie zu einem Testosteron-

das Serumtestosteron nicht weiter im Auge behält, dann sehen sich 40 % dieser Patienten einem beträchtlichen Risiko zur Progression der Erkrankung ausgesetzt. Wenn sich ein progressiver PK einstellt, würde wahrscheinlich angenommen werden, dass es ein Anzeichen für androgenunabhängigen PK ist. Tatsächlich kann er auf die Reflexstimulation der Achse Hypophyse-Nebenniere aufgrund von Testosteronmangel – die Produktion von Androstenedion – und die anschließende Umwandlung dieses Androgenzwischenprodukts in Testosteron in der Prostatazelle zurückzuführen sein. Der Körper versucht, bezüglich des Testosterons ein Gleichgewicht oder eine Homöostase aufrechtzuerhalten, und dabei benutzt er sein Sicherungssystem.

Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass andere Autoren die vorgenannten Beobachtungen nicht bestätigt haben. Oefelein et al. untersuchten 35 Männer, an denen eine Orchiectomie vorgenommen worden war, und stellten fest, dass nach einer medianen Zeit von 33 Monaten nach der Orchiectomie das mediane Testosteron 15 ng/dl war (Bereich 10-30), wobei 32 der 35 Patienten Testosteronspiegel von 20 ng/ml oder weniger aufwiesen [3].

Es gibt allerdings andere Beispiele dafür, wie die ADT-Methode das Behandlungsergebnis eines Patienten beeinträchtigen kann, wenn der Arzt mit der Hypophyse-Hoden- und der Hypophyse-Nebennieren-Achse sowie der intraprostatichen Testosteronsynthese nicht vertraut ist. Ketoconazol, das die Androgene der Hoden und der Nebennieren hervorragend unterdrückt, führt im Laufe der Zeit zu hoher LH-Produktion der Hypophyse, die bestrebt ist, dem Unterdrücken der testikulären Androgene gegenzusteuern. Bedeutsam für diese Feststellung ist, dass sowohl die

**Tabelle 1 Androgendeprivationstherapie (ADT):
Therapeutische Ansätze und Mechanismen**

Therapie	Beispiele	Mechanismus	Bemerkungen
Chirurgische Entfernung der Hoden	Orchiectomie	Enfernt die Quelle für Testosteron.	Ein Reflexanstieg von LHRH, LH, FSH und evtl. ACTH führt zu einem Anstieg des Androstenedion.
LH-RH-Agonisten	Lupron (Enantone/Trenantone) und Zoladex	Regeln das LH herunter und senken das Testosteron, verringern FSH.	Bewirken ein 10 bis 14 Tage dauerndes Hochschießen des Testosterons.
LH-RH Antagonisten	Abarelix, Centrilix	Blockieren LHRH, FSH und verringern das Testosteron.	Kein Hochschießen des Testosterons.
Anti-Androgene	Flutamid, Casodex, Nilutamid und Cyproteronazetat (CPA)	Blockieren die Androgenrezeptoren und halten Testosteron und DHT davon ab, das PK-Wachstum anzuregen. CPA verringert auch das LH.	Reflexanstieg des T mit Stoffwechselung zu Östrogen bewirkt Gynäkomastie, wenn nicht vorgebeugt wird.
Östrogenverbindungen	DES, Stilphosterol, Honvan, Estraderm-Pflaster, Estradurin	Senken FSH, LH und Testosteron, haben direkte zelltötende Wirkung auf PK-Zellen.	Erhöhen sexualhormonbindendes Globulin, das das freie Testosteron senkt.
5-alpha-Reduktase-(5AR-) Hemmer	Proscar (hemmt 5AR Typ 2) Avodart (hemmt 5AR Typen 1 und 2)	Blockieren Umwandlung von Testosteron in DHT. DHT ist ein fünffach potenterer Wachstumsstimulator als Testosteron.	Proscar: Verringert das DHT im Blut um 70 % und um 80-90 % in der Prostata. Avodart: Verringert das DHT im Blut um 98 %.
P450-Enzym-Hemmer	Ketoconazol (HDK)	Verringert das in den Hoden produzierte Testosteron und die in den Nebennieren gebildeten Androgene, hat direkte PK-tötende Wirkung.	Synergetische Wirkung mit vielen chemotherapeutischen Mitteln; verringert das MDR-Gen; bewirkt Reflexanstieg des LH, wenn die Hypophyse-Hoden-Achse nicht blockiert ist.
Steroide	Decadron, Hydrocortison, Prednison	Verringern CRF und ACTH und vermindern die adrenalen Androgene.	Bewirken übermäßigen Knochenabbau, wenn keine Bisphosphonate und Knochenergänzungen verabreicht werden.
Selektive Nebennieren-Androgen-Blocker	Cytadren (Aminoglutethamid)	Verringert die adrenalen Androgene.	Erfordert das Verabreichen von Hydrocortison.
Prolactin-hemmer	Dostinex, Bromocriptin	Vermindern die Empfindlichkeit der Androgenrezeptoren.	Erfordern ein sorgfältiges Einstellen der Dosis; es können Übelkeit und Bluthochdruck auftreten.

spiegel im Kastratbereich geführt hat (<20 ng/dl⁴) und

3 adrenal = die Nebennieren betreffend (Anm. d. Übers.)

4 in Deutschland wird der Testosteronspiegel i. a. in ng/ml angegeben; 20 ng/dl = 0,2 ng/ml (Anm. d. Übers.)

LH-Rezeptoren [4] als auch die FSH⁵-Rezeptoren [5] der PK-Zelle sich bei Therapien wie Ketoconazol als wichtige Faktoren beim Ausbrechen des Tumors erweisen können. Deshalb raten wir Patienten, die Ketoconazol einnehmen, weiterhin LHRH-Agonisten

5 follikelstimulierendes Hormon (Anm. des Übers.)

anzuwenden oder solche Mittel wie DES⁶ oder PC-SPES⁷ hinzuzunehmen, die das LH⁸ der Hypophyse abschalten. Das Wissen um die unterschiedlichen Modalitäten, um den Tumorzellen das Androgen zu entziehen, verlangt ein Verständnis der endokrinen Mechanismen, die der Körper und der Krebs einsetzen können, um diese Blockaden zu umgehen.

II. Den Grad des Androgenentzugs ermitteln

"Androgenentzug" suggeriert die Wirksamkeit einer Funktion. Es ist schwierig, wenn nicht sogar unmöglich, die Ergebnisse einer ADT bei einem PK vollständig zu verstehen, wenn die **funktionalen Wirkungen** einer Androgen-deprivation nicht ermittelt worden sind. Das Prüfen, ob der Kastraten-Serumspiegel an Testosteron (T) erreicht und gehalten wurde, ist eine Bewertung der Eignung der ADT, die unbedingt vorgenommen werden muss. Trotzdem ordnen Ärzte, die eine ADT verabreichen, diesen billigen Labortest (Serumtestosteron) selten an. Bei den tausenden von Patienten, die wegen einer Zweitmeinung zu mir kamen, liegt die Häufigkeit, mit der ich in ihren Unterlagen die Ergebnisse von Serumtestosteronspiegeln vorfinde, bei nur ungefähr 5 %. Können Sie sich vorstellen, dass bei einem Bluthochdruckpatienten der Blutdruck, oder bei einem Diabetiker der Blutzucker nicht gemessen wird? Bei den meisten Formen der ADT MUSS durch wiederholte Messungen der Nachweis erbracht werden, dass der Serumtestosteronspiegel das Kastrationsniveau erreicht hat und darin verbleibt, bis der Arzt sich sicher ist, dass dieses höchst wichtige Ziel erreicht wurde. Die Bewertung einer Androgen-deprivation erfordert daher, dass monatlich der Testosteronspiegel bestimmt wird, bis zweimal hintereinander "Kastrations"-Werte erzielt wurden. **Kastrationswerte sind als <20 ng/dl (<0,69 nmol/l) definiert.** Dies würde bestätigen, dass das hormonelle Umfeld durch die ADT in ausreichendem Maße verändert und dass ein Androgenentzug erreicht worden ist, zumindest auf der Basis der Bestimmung des Serumtestosteronspiegels.

Oefelein und Cornum haben berichtet, dass es beim Erreichen des Testosteron-Kastrationsniveaus während einer Therapie mit einem LHRH-Agonisten. z. B. Lupron^{®9} oder Zoladex[®]

- 6 Diäthylstilbestrol, ein synthetisches Östrogen (Anm. des Übers.)
- 7 Das umstrittene PC SPES ist nicht mehr im Handel (Anm. des Übers.)
- 8 luteinisierendes Hormon (Anm. des Übers.)
- 9 Handelsname in USA für Leuprolidazetat, entspricht (nicht in der Dosierung!) Enantone[®]/Trenantone[®], in der gleichen Dosierung Eligard[®] (Anm. d. Übers.)

Zehn Konzepte, die sich Ihnen aus diesem Artikel erschließen sollten

1. Eine ADT umfasst jede Manipulation, die verhindert, dass Androgen ein PK-Zellen-Wachstum stimuliert.
2. ADTn bewirken oft einen Reflexanstieg trophischer Hormone, z. B. LH, ACTH, die versuchen, die ADT unwirksam zu machen um wieder normale Testosteronspiegel herzustellen. Darum sind für den therapeutischen Erfolg Kenntnisse der hormonellen Achsen und der Rückwirkungen der Androgenblockade erforderlich.
3. Die Bestätigung, dass das Serumtestosteron unter 20 ng/dl (0,69 nmol/l) liegt, ist ein wichtiger Schritt zum Optimieren einer ADT in Form einer Orchiectomie, eines LHRH-Agonisten oder -Antagonisten, Diäthylstilbestrol, hochdosiertem Ketoconazol oder Östrogenverbindungen einschließlich PC SPES.
4. Neue Studien deuten darauf hin, dass weiteres Verringern des Testosterons unter 20 ng/dl möglicherweise zu verbessertem klinischen Ansprechen bei der Behandlung des PK führt. Solche Ergebnisse sind wichtig genug, um zur Bestätigung weitere klinische Untersuchungen zu verdienen.
5. Die differenzielle Bewertung der hormonellen Achse bei Patienten mit steigendem PSA unter ADT ist ein logischer Weg, eine unzureichende ADT auszuschließen und eine dahingehende Fehldiagnose am Patienten zu verhindern, dass er androgenunabhängigen PK (AUPK) habe.
6. Leider wird eine ADT am häufigsten bei Patienten mit fortgeschrittenem PK angewendet, die höchstwahrscheinlich einen beträchtlichen AUPK-Anteil aufweisen. Bei solchen Patienten ist ein nicht ausreichendes Ansprechen auf eine ADT kein Versagen der ADT, sondern ein Problem beim Definieren der Tumorzellpopulation.
7. Das Ermitteln der Grundmarker über das PSA hinaus, d. h. PAP, CEA, NSE, CGA ist besonders bei Patienten mit hohem Risiko zu AUPK wichtig. Wir können uns nicht allein auf das PSA als den einzigen Indikator für ein Ansprechen verlassen, wenn andere Tumormarker fehlen, die bei Hochrisikopatienten mit hoher Wahrscheinlichkeit erhöht sind.
8. Der Grad des Rückgangs des ursprünglichen PSA-Wertes und/oder anderer abnormal erhöhter Biomarker als Antwort auf eine ADT kann als „biologischer Stresstest“ betrachtet werden, der eine Bewertung der androgenabhängigem gegenüber der androgenunabhängigen Tumorzellpopulation gestattet.
9. Heterogen (d. h. unterschiedlich stark) erhöhte Biomarker, sei es bei der Erstdiagnose oder im Verlauf der Krankheit, stellen einen Hochrisiko-Befund für eine Heterogenität der Tumorzellen dar, d. h. AAPK plus AUPK.
10. Die hypersensitive oder ultrasensitive PSA-Messung ist eine preiswerte Möglichkeit um zu ermitteln, wie empfindlich die Tumorzellpopulation auf eine ADT-Behandlung ansprechen würde, und um eine frühere AUPK-Diagnose zu erlangen, wenn ein PSA-Nadir von <0,05 ng/ml nicht erreicht und gehalten wird.

und "Drei-Monate-" (84-Tage-) Anwendung Versager gibt. Fünf von 38 Männern oder 13 % der Patienten erreichten keine Testosteronwerte von unter 20 ng/dl. Die Verfasser regten an, bei solchen Patienten eine Orchiectomie in Betracht zu ziehen [6]. In der Ausgabe der Insights vom Oktober 2000 haben wir

für solche Patienten eine differenzielle Bewertung beschrieben, die nicht nur das mögliche Versagen des LHRH-Agonisten, sondern auch die Überproduktion adrenaler Androgene in Betracht zieht. Mit anderen Worten, mit dem differenziellen Testen lässt sich feststellen, ob eine ausreichende LH-Unterdrückung der Hypophyse eingetreten ist. Wenn sich dies durch LH-Serumspiegel von unter 1,0 bestätigt, werden die adrenalen Zwischenprodukte DHEA-S und Androstenedion bestimmt um zu prüfen, ob sie erhöht sind oder im hohen Normalbereich liegen. Wenn sich dies bestätigt, dann liegt die Ursache dafür, dass der Testosteronspiegel nicht auf Kastrationsniveau ist, in einer übermäßigen adrenalen Androgenproduktion, und es wären entweder ein Antiandrogen, Ketoconazol oder Steroide angezeigte Therapien der Wahl – aber keine Orchiektomie. Diese Vorgehensweise ist eine wissenschaftlichere Art zur Beurteilung eines Patienten, bevor eine Orchiektomie in Betracht gezogen wird.

Gegenwärtig laufende Studien bewerten auch die Tiefe des Testosteronentzugs, wobei ein kürzlich erschienener Bericht von Kitahara et al. auf ein verbessertes klinisches Ansprechen mit weiterer Testosteronunterdrückung unter 20 ng/dl hindeutet [7].

Es muss betont werden, dass bei unserem Bemühen, das hormonelle Umfeld zu beeinflussen, das Messen des Serumtestosterons möglicherweise nicht die umfassendste biologische Einschätzung darstellt. Eine Orchiektomie beispielsweise kann den Serumtestosteronspiegel um bis zu 95 % verringern und Kastrationsniveau erreichen, und doch 25 % bis 40 % des Gewebe-DHTs weiterhin verfügbar machen, das das Tumorzellwachstum stimuliert [8, 9]. Trotzdem ist es das Allermindeste, dass wir das Serumtestosteron messen, um uns zu vergewissern, dass wir während der ADT ein Kastratniveau (<20 ng/dl) erreicht haben [3].

Die Basis- und Folgemessungen des DHT (eines Testosteron-Metaboliten) sind zusätzliche Schritte, die wir über das Ermitteln der adrenalen Androgenzwischenprodukte DHEA-S und Androstenedion hinaus eingeleitet haben. Die letzteren beiden Hormone werden zu Testosteron metabolisiert. Eine solche Ermittlung gleich zu Beginn (und wenn angezeigt, während des Verlaufs der DHT-Behandlung des Patienten) verbessert unser Verständnis der Elemente, die zum Erfolg oder "Versagen" solcher Behandlungen beitragen. Hierauf wurde in der Ausgabe der *Insights* vom Oktober 2000 im Einzelnen eingegangen.

Das Bewerten der Tumorzellpopulation, gegen die sich die ADT richtet

Ein wichtiges Erfordernis für das Einschätzen der Wirksamkeit einer ADT ist es, die anvisierte Tumorzellpopulation zu verstehen. Die biologische Manipulation und die Strategie einer ADT basieren auf der Annahme, dass wir es mit einem androgenabhängigen PK (AAPK), und nicht mit einem **androgenunab-**

hängigen PK (AUPK) zu tun haben. Wir können nicht der ADT mangelnde Wirksamkeit anlasten, wenn wir Patienten behandeln, die eine nennenswerte Tumorzellpopulation aufweisen, deren Wachstum unabhängig von Androgen ist, d. h. AUPK. Es ist unvernünftig anzunehmen, dass eine ADT bei einer AUPK-Zellpopulation eine Apoptose oder einen G1-Arrest¹⁰ bewirkt. Ironischerweise wird eine ADT am häufigsten bei Patienten mit metastatischer Erkrankung angewandt, die aller Wahrscheinlichkeit nach einen beträchtlichen AUPK-Anteil haben. Die Mehrzahl der Patienten mit fortgeschrittenem PK und klinischen Stadien von T3c bis D2¹¹ weisen Tumorklone auf, die eine Mutation mit Entdifferenzierung hin zu AUPK durchlaufen haben. Wie ist es möglich, in klinischen Versuchen die Wirksamkeit einer ADT zu ermitteln, die fortgeschrittenen PK mit einschließt? Schließlich haben wir es sicherlich mit einer beträchtlichen Anzahl von Patienten mit heterogenen Zellpopulationen zu tun, die nennenswerte Anteile von AUPK aufweisen und von denen man nicht annehmen würde, dass sie auf eine Therapie ansprechen, die in erster Linie auf androgenabhängige PK-Zellen abzielt?

A. Einen Grundstock an Tumormarkern beschaffen

Die Funktion macht es daher erforderlich, dass wir die Zellpopulation(-en) festlegen, die wir mit der ADT erreichen wollen. Wir können das, indem wir die Wirkungen der ADT auf die Funktion der vielleicht vorliegenden Tumorzellpopulation(-en) beobachten. Wenn Tumorzellklone unter ihnen sind, die Zellprodukte (biologische Marker oder Biomarker) in den Blutkreislauf absondern, und die Werte dieser Produkte durch die ADT nicht merklich vermindert werden, dann können wir davon ausgehen, dass diese Klone nicht ADT-abhängig und darum ein Teil der AUPK-Zellpopulation sind. Darum müssen wir die Ausgangswerte verschiedener biologischer Marker vor der ADT kennen und sehen, ob sich die abnormalen Marker durch die ADT zu allermindest normalisieren. Wenn dies allerdings trotz eines Testosteronspiegels im Kastratniveau nicht erreicht wird, dann müssen wir davon ausgehen, dass AUPK vorliegt, und unsere Behandlungsstrategie überdenken. Die Biomarker, die wir verwenden, sind PSA, PAP, CEA, NSE und CGA. Wir wissen, dass erhöhte Werte von CGA und NSE mit einer PK-Variante einhergehen, die kleinzelliges Karzinom genannt wird und gegenüber einer Chemotherapie hochempfindlich ist. Darüber hinaus ist ein beträchtlich erhöhter CEA-Spiegel in Verbindung mit irgendeinem anderen Marker oder anderen Markern meistens eine Manifestation von AUPK.

¹⁰ Anhalten des Zellzyklus (Anm. d. Übers.)

¹¹ Einstufung des klinischen Stadiums nach Whitmore-Jewett: D2 = metastatische Erkrankung mit Befall entfernter Lymphknoten, Knochen- oder Organmetastasen (Anm. d. Übers.)

B. Den Umfang des Ansprechens der Biomarker auf die ADT ermitteln

Von einer im wesentlichen androgenabhängigen Tumorzellpopulation würde man annehmen, dass sie auf eine ADT ein hochgradiges Ansprechen mit einem PSA-Abfall auf unmessbare Werte zeigt. Umgekehrt würde eine gemischte oder heterogene Zellpopulation, die sich aus AAPK und AUPK zusammensetzt, einen Abfall zeigen, der keine Werte unter 0,05 ng/ml erreicht und diesen Wert beibehält. **Einen Anhaltspunkt zu einer solchen Heterogenität der PK-Zellpopulation lässt sich auch durch Heterogenität der biologischen Marker feststellen, die von den unterschiedlichen Zellbestandteilen exprimiert¹² werden.** Darum besteht eine Bewertung, von der wir glauben, dass sie gröblich vernachlässigt wird, im Ermitteln anderer Tumorzellen-Biomarker, die eine AUPK-Population widerspiegeln. Über die Grundlage dieses Konzepts wurde 1996 von Steinbeck et al. berichtet [10]. Sie ermittelten bei Patienten, bei denen ein AUPK diagnostiziert worden war, das Ansprechen auf Chemotherapie. Wie in Abbildung 2 dargestellt, hatten Patienten mit einer Verringerung entweder des PSA **oder** der PAP um 50 % oder mehr ein durchschnittliches Überleben von 18,9 bzw. 11,8 Monaten. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit einem 50- oder mehrprozentigen Abfall von PSA **und** PAP ein Überleben von 29,8 Monaten. Diese Studie wies auf die Bedeutung eines Ansprechens beider Tumorzellenmarker auf eine bestimmte Behandlung für das Überleben hin. Dies zeigt an, dass ausbleibendes oder schlechtes Ansprechen eines oder mehrerer Marker auf eine Behandlung ein Indiz für eine bestehende Resistenz gegen diese Behandlung ist. Wir können das gleiche Konzept für unsere Einschätzung von Männern anwenden, an denen eine ADT durchgeführt wird. Hier würde ein übereinstimmend ausbleibendes Ansprechen der Tumormarker (Biomarker) auf die ADT das Vorhandensein einer ADT-resistenten Tumorzellpopulation, d. h. eines AUPK, anzeigen [11].

C. Die Tiefe des Ansprechens der Biomarker auf die ADT ermitteln

Der im Zuge einer ADT niedrigste erreichte Punkt des PSA-Abfalls (PSA-Nadir oder PSAN) liefert auch wichtige Informationen, die einen Schlüssel dafür liefern, zwischen dem Vorhandensein von AAPK und AUPK zu unterscheiden. Im Szenario von weniger weit fortgeschrittener Erkrankung, wenn von der Tumorzellpopulation angenommen wird, dass sie überwiegend AUPK ist, erscheint es möglich, die Wirkung von Apoptose und/oder G1-Arrest festzustellen. Die unter ADT erreichte Tiefe des PSA-Nadirs ist ein Ausdruck für die Empfindlichkeit der Tumorzellen auf ADT, die ihrerseits die Beschaffenheit der Tumorzellpopulation widerspiegelt, unter der Annahme,

¹² exprimieren: Verb zu "Expression" (Umsetzung einer genetischen Information in Proteine) (Anm. d. Übers.)

dass unter der ADT ein Testosteron-Kastratniveau erreicht wurde [12,13]. Wenn wir ein hypersensitives PSA-Assay verwenden, definieren wir eine empfindliche PK-Population als eine, bei der ein PSA-Nadir von <0,05 ng/ml erreicht und mindestens sechs Monate lang gehalten wird. Bei Patienten, die in einer ausschließlich auf PK ausgerichteten onkologischen Gemeindepraxis fortlaufend mit einer Zweifach-ADT (ADT2) oder Dreifach-ADT (ADT3) behandelt wurden, erreichen 90 % innerhalb der ersten vier Behandlungsmonate einen PSA-Nadir von <0,05 ng/ml und halten ihn. Bei den Patienten, die einen PSA-Spiegel von <0,05 ng/ml nicht erreichen oder nicht halten können, entdecken wir die Zellklone, die einen vor Beginn der ADT vorhandenen AUPK widerspiegeln. Mit anderen Worten, wir führen keinen AUPK herbei, sondern entdecken ihn, indem wir AAPK abtöten oder unterdrücken, während der AUPK sich der Behandlung entzieht und fortschreitet.

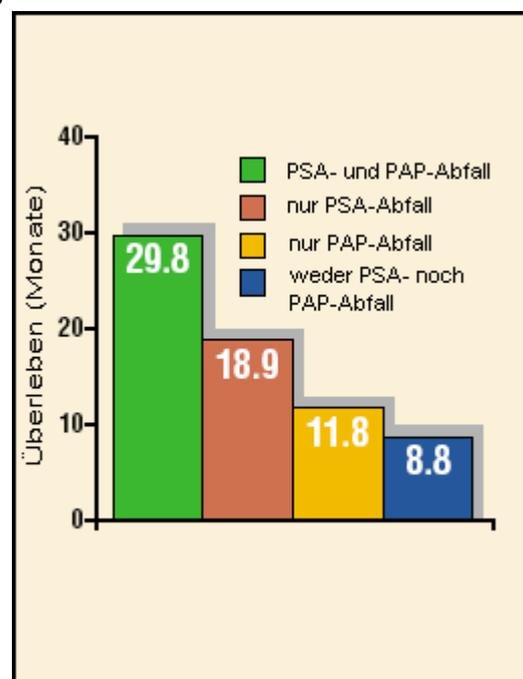


Abbildung 2 Übereinstimmende Abfälle der Marker PSA und PAP führen bei Patienten mit AUPK, die mit Chemotherapie behandelt wurden, zu signifikant längeren Überlebenszeiten (nach Steinbeck et al. [10])

Es ist daher logisch, den Schluss zu ziehen, dass Patienten, die einen tiefgehenden PSA-Abfall bis hin zu unmessbaren Werten haben und diese Werte unter einer ADT halten, diejenigen mit überwiegend AAPK-Populationen sind [12,13]. In einem solchen Szenario hat eine ADT sowohl einen therapeutischen als auch einen prognostischen Wert, weil sie darauf ansprechende Patienten mit einer sensitiven Tumorzellpopulation erkennbar macht. Im Gegensatz dazu sind Patienten mit einem suboptimalen Ansprechen auf eine ADT diejenigen mit einer signifikanten AUPK-Population, wo man von einer ADT keinen Nutzen erwarten würde [14]. In der urologischen Literatur gibt es zahlreiche diesbezügliche Veröffentlichungen:

Weniger PK-Progression und einen höheren prozentualen PSA-Abfall nach einem, drei oder sechs Monaten ADT [11,12,15]

ma sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Zelevsky et al. haben gezeigt, dass der PSA-Nadir mit

Tabelle 2 Studien, die den Wert des PSA-Nadirs oder des prozentualen PSA-Abfalls gegen die Prognose bestätigen			
Author [Verweis Nr.] Jahr	Klinische Einstufung ADT vs.	PSA-Endpunkt	Ergebnisse
Arai [12] 1990	T2c, T3c, D1, D2	80 % oder mehr PSA-Abfall nach 1 Monat ADT	Klinische Progression nach 1 Jahr = 11 %
	"	60-80 % PSA-Abfall	Klinische Progression nach 1 Jahr = 36 %
	"	< 60 % PSA-Abfall	Klinische Progression nach 1 Jahr = 67 %
Miller [13] 1992	D2	< 4,0 erreicht	Mittlere Remission (von klinischer Progression) 42 Monate
	D2	< 4,0 NICHT erreicht	Mittlere Remission 10 Monate
Pace [14] 2000	D1-2	PSA-Nadir < 2,0	Nach zwei Jahren lebten >50 %, und zwar ohne Anzeichen von AUPK
	D1-2	PSA-Nadir 2 oder höher	Nach zwei Jahren hatten alle ein steigendes PSA, und es wurde AUPK diagnostiziert
Zagars [16] 1994	D1	nach 3-6 Monaten < 0,3 erreicht und gehalten	klinische Fünf-Jahres-Rezidivfreiheit 100 %
	D1	< 0,3 erreicht, aber nach 6 Monaten nicht gehalten	Fünf-Jahres-Rezidivfreiheit 74 %
Fowler [17] 1995	Lokalisierter PK	PSA-Nadir < 1,0	Nach 15 Monaten PSA-Rezidiv bei 2 %
	"	Nadir 1,0-1,9	Nach 15 Monaten PSA-Rezidiv bei 10 %
	"	Nadir 2,0-3,9	Nach 15 Monaten PSA-Rezidiv bei 25 %
	"	Nadir 4,0 oder höher	Nach 15 Monaten PSA-Rezidiv bei 70 %
	Metastatischer PK	PSA-Nadir < 1,0	Nach 15 Monaten PSA-Rezidiv bei 22 %
	"	Nadir 1,0-1,9	Nach 15 Monaten PSA-Rezidiv bei 100 %
	"	Nadir 2,0-3,9	Nach 15 Monaten PSA-Rezidiv bei 100 %
	"	Nadir 4,0 oder höher	Nach 15 Monaten PSA-Rezidiv bei 82 %
Alle diese Studien berufen sich darauf, dass das ADT-Konzept auf die Zellpopulation wie ein <i>in-vivo</i> -Belastungstest wirkt, die Empfindlichkeit der Tumorzellen auf eine ADT erkennen lässt und in gleicher Weise ein Hinweis darauf ist, ob der PK überwiegend androgenabhängig oder androgenunabhängig ist. Alle diese Forscher haben auf die Biologie gehört.			

einer Zwei-Medikamenten-ADT (ADT2) das Ergebnis bei Patienten vorhersagt, die eine 3D-konformale Strahlenbehandlung erhalten [22]. Patienten, die nach drei Monaten einer ADT2 (LHRH-Agonist + Antiandrogen) keinen PSA-Nadir von 0,5 ng/ml oder darunter erreichten, hatten ein rezidivfreies Fünf-Jahres-Überleben von 40 % gegenüber einem 70-prozentigen rezidivfreien Fünf-Jahres-Überleben, wenn ein Nadir von 0,5 ng/ml oder darunter erreicht wurde (siehe Tabelle 3). Ein solcher Unterschied bei den Ergebnissen scheint auf das Vorhandensein oder Fehlen einer Tumorzellpopulation zurückzuführen zu sein, die auf eine ADT2 nicht anspricht und die sich aufgrund ihrer AUPK-Eigenschaft wahrscheinlich außerhalb des von der Bestrahlung erfassten Bereiches ausgebreitet hat.

Zurückliegende klinische Studien mit ADT bei fortgeschrittenem PK

Bei unserer Einschätzung von Patienten mit T3c-, D1¹³- und D2-Erkrankung sollten wir annehmen, dass das Vorhandensein von AUPC ein hohes Risiko darstellt. Dasselbe würde für Patienten mit Gleason-Summen von (4+3) oder höher oder DNA-Aneuploidie¹⁴ gelten. Wenn unsere Annahmen zutreffen, würden wir nicht erwarten, dass eine ADT eine Tumorzellpopulation (oder ihre Zellprodukte – die Biomarker) auslöscht oder merklich verringert, deren Wachstum von männlichem Hormon unabhängig ist. Wir können die Erhöhung anderer

Eine verbesserte Prognose für den Patienten mit tieferem PSA-Nadir während der ADT [11,13,14,16-19]

Ein niedriger PSA-Nadir während neoadjuvanter ADT mit der Feststellung organbegrenzter Erkrankung bei RP [20, 21].

Einige der bemerkenswerten Studien zu diesem The-

13 Einstufung des klinischen Stadiums nach Whitmore-Jewett: D1 = Erkrankung mit Befall der regionalen Lymphknoten (Anm. d. Übers.)

14 Abweichung vom euploiden (d. h. physiologisch vollständigen) Chromosomensatz, bei der einzelne Chromosomen nicht in gleicher Anzahl vorhanden sind (Anm. d. Übers.)

biologischer Marker als Indizienbeweis dafür verwenden, dass wahrscheinlich ein AUPK vorliegt, insbesondere, wenn eine ADT diese Werte nicht in den Normalbereich zurückführt. Dies wird insofern auch durch ein kurzzeitiges Ansprechen wie einen PSA-Abfall unter einer ADT bestätigt.

Darum sind Bemühungen zum Bewerten der Studien, die eine Monotherapie (ADT₁) mit einer Zwei-Medikamenten-Therapie (ADT₂) vergleichen, extrem schwierig, weil bei keiner dieser Studien alle vorstehend aufgeführten Punkte überprüft wurden. **Es gibt keine Möglichkeit zu erfahren, ob Patienten mit AAPK oder AUPK in diesen Studien in gleicher Weise randomisiert wurden, weil:**

1. Testosteronspiegel im Kastratbereich in diesen Studien nicht bestätigt wurden,
2. Der PSA-Nadir nicht unter Anwendung eines hypersensitiven Arrays ermittelt wurde,
3. Nie andere Biomarker und deren Ansprechen auf die ADT ermittelt wurden, was das Vorliegen von AUPK widerspiegeln würde.

Eine kürzlich veröffentlichte, einen Meilenstein setzende Studie von Bolla et al. zeigt den Wert einer Strahlentherapie in Verbindung mit einer dreijährigen ADT im Rahmen von lokal fortgeschrittener Erkrankung (T3-4) oder hohen Gleason-Summen (8-10) [23]. Die Studie teilte die Patienten nicht gemäß ihrem ersten Ansprechen auf eine ADT ein. Auf der Grundlage vieler der hier zitierten Publikationen sollte man annehmen, dass Patienten, die keinen tiefen Abfall des PSA und/oder anderer Marker als Reaktion auf eine ADT haben, diejenigen Patienten sein müssten,

ledings postulieren, dass diejenigen Männer, die die ADT nach dem Auftreten eines Rezidivs bekamen, eine größere Tumormasse mit einem höheren Risiko einer Mutation hin zu einem AUPK hatten. Wenn die mit ADT behandelten Patienten so überprüft worden wären, wie hier vorgeschlagen, wäre der AUPK wahrscheinlich früher festgestellt worden und wären die Therapien an das Vorliegen eines AUPK angepasst worden mit einer höheren Überlebenschance. Scholz et al. taten dies in einer kürzlichen Pilotstudie unter Verwendung von hochdosiertem Ketoconazol bei Männern, die unter konventioneller ADT ein steigendes PSA aufwiesen [25].

Schlussfolgerungen

Man sollte bei Patienten ein signifikantes Ansprechen und ein verbessertes Überleben als Ergebnis einer ADT erwarten, wenn:

1. durch einen PSA-Abfall auf unmessbare Werte (<0,05 ng/ml) einschließlich der Fähigkeit, diese Werte viele (mindestens 6-12) Monate beizubehalten, ein vorzügliches Ansprechen auf eine ADT demonstriert wird;
2. Testosteronwerte im Kastratbereich (<20 ng/dl) erreicht und gehalten worden sind, und
3. keine zusätzlichen Zellklone vorliegen, die eine Mutation zu einem AUPK widerspiegeln und durch erhöhte PAP-, CGA-, NSE- und/oder CEA-Werte gekennzeichnet sind. Dies gilt insbesondere, wenn erhöhte Werte irgendeines dieser Marker durch eine ADT nicht wieder in den Normalbereich heruntergedrückt werden oder einen progressiven Anstieg aufweisen.

Tabelle 3 PSA nach drei Monaten ADT₂ sagt das Ansprechen auf angepasste dreidimensionale Bestrahlungstherapie (3DCRT) voraus.	
An dieser Studie waren 213 Patienten mit klinisch lokalisiertem PK beteiligt, denen am Memorial Sloan Kettering Cancer Center im Mittel eine Dosis von 73,6 Gy verabreicht wurde. Nach Zelefsky et al. [22]	
PSA unter ADT₂ nach drei Monaten	Rezidivfreies Fünf-Jahres-Überleben nach 3DCRT
< 0,5 ng/ml	70 %
> 0,5 ng/ml	40,00 %

Das Vorstehende ist eine grundsätzliche endokrin-basierte onkologische Methodik zur PK-Behandlung. Dieser Ansatz muss diskutiert und debattiert werden und, Übereinstimmung vorausgesetzt, in unseren strategischen Ansatz für das Behandeln von Prostatakrebs eingebracht werden. Wir müssen die Behandlung für die Eigenheiten der Erkrankung maßschneidern. Wir müssen auf die Biologie hören.

bei denen ein AUPK vorliegt, höchstwahrscheinlich mit Fernmetastasierung. Die Patienten, die unter einer ADT einen tiefen PSA-Abfall haben, würden wahrscheinlich diejenigen sein, bei denen auch eine ADT allein Erfolg gehabt hätte. Leider wurden die Patienten in dieser Hinsicht nicht überprüft.

Eine andere "Meilenstein-Studie" von Messing et al. ermittelte das Überleben von Männern mit D1-Erkrankung zum Zeitpunkt der RP, die randomisiert wurden und entweder sofort oder erst nach dem Auftreten eines Rezidivs eine ADT erhielten [24]. Die Ergebnisse bestärkten die Hypothese, dass diejenigen Männer, die sofort nach der RP eine ADT bekamen, ein besseres Überleben und ein verringertes Risiko für das Auftreten eines Rezidivs hatten. Man könnte al-

Literaturverweise

1. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H: Dihydrotestosterone and the concept of 5 α -reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 37:367-380, 2000.
2. Sciarra F, Sorcini G, Di Silverio F, et al: Plasma testosterone and androstenedione after orchiectomy in prostatic adenocarcinoma. *Clin Endocrinol* 2:101-109, 1973.
3. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ et al: Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 56:1021-1024, 2000.
4. Halmos G, Arencibia JM, Schally AV, et al: High incidence of receptors for luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and LHRH receptor gene expression in human prostate cancers. *J Urol* 163:623-9, 2000.
5. Ben-Josef E, Yang SY, Ji TH, et al: Hormone-refractory prostate cancer cells express functional follicle-stimulating hormone receptor (FSHR). *J Urol* 161:970-6, 1999.
6. Oefelein MG and Cornum R: Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 164:726-729, 2000.
7. Kitahara S, Yoshida K, Ishizaka K, et al: Stronger suppression of serum testosterone and FSH levels by a synthetic estrogen than by castration or an LHRH agonist. *Endocr J* 44:527-32, 1997.
8. Labrie F, Belanger A, Dupont A, et al: Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy. *Clin Invest Med* 16:475-92, 1993.
9. Geller J, Albert J, Loza D, et al: DHT concentrations in human prostate cancer tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 46:440-444, 1978.
10. Steineck G, Kelly WK, Mazumdar M, et al: Acid phosphatase: defining a role in androgen-independent prostate cancer. *Urology* 47:719-26, 1996.
11. Matzkin H, Eber P, Todd B, et al: Prognostic significance of changes in prostate-specific markers after endocrine treatment of stage D2 prostatic cancer. *Cancer* 70:2302-9, 1992.
12. Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O: Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J Urol* 144:1415-9, 1990.
13. Miller JI, Ahmann FR, Drach GW, et al: The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. *J Urol* 147:956-61, 1992.
14. Pace CM, Lam PM, Roehrborn CG, et al: Nadir PSA level as a predictor of androgen independent progression. *J Urol* 163:181a, 2000.
15. Dijkman GA, Janknegt RA, De Reijke TM, et al: Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. *J Urol* 158:160-3, 1997.
16. Zagars GK, Sands ME, Pollack A, et al: Early androgen ablation for stage D1 (N1 to N3, M0) prostate cancer: prognostic variables and outcome. *J Urol* 151:1330-3, 1994.
17. Fowler JE Jr, Pandey P, Seaver LE, et al: Prostate specific antigen regression and progression after androgen deprivation for localized and metastatic prostate cancer. *J Urol* 153:1860-5, 1995.
18. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M, et al: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. IV. Antiandrogen treated patients. *J Urol* 141:1088-90, 1989.
19. Furuya Y, Akakura K, Akimoto S, et al: Pattern of progression and survival in hormonally treated metastatic prostate cancer *Int J Urol* 6:240-4, 1999.
20. Wildschutz Th, Janssen Th, Schulman C: Valeur prédictive du taux sérique de PSA chez des patients ayant bénéficié d'un traitement hormonal néoadjuvant avant prostatectomie radicale. *Acta Urologica Belgica* 63:79-82, 1995.
21. Hachiya T, Kobayashi K, Ichinose T, et al: Impact of androgen deprivation prior to radical prostatectomy for T1, T2 prostate cancer on the likelihood of curative surgery. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 88:936-44, 1997.
22. Zelefsky MJ, Lyass O, Fuks Z, Wolfe T, Burman C, et al: Predictors of improved outcome for patients with localized prostate cancer treated with neoadjuvant androgen ablation therapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 16:3380-3385, 1998.
23. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 337:295-300, 1997.
24. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 341:1781-1788, 1999.
25. Scholz M, Strum S, Mittelman P: High-Dose Ketoconazole (Keto) and hydrocortisone for hormone refractory prostate cancer (HRPC). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 19:370a, 2000.