

Nur zwei Drittel der so aktiv chirurgisch behandelten Patienten werden beschwerdefrei. So ist auch die Totaleliminierung des Pankreas mit Diabetes mellitus, mit Fermentmangel und geänderten Bedingungen des biliären und gastritischen Abflusses belastet. Vor- und Nachteile zeichnen also das Bild dieser jüngsten therapeutischen Bestrebungen. Es gilt jetzt weitere Erfahrungen in dieser Hinsicht zu sammeln; erst durch langjährige Verlaufsbeobachtungen wird man entscheiden können, welcher der beiden Wege günstiger ist.

Literatur

(1) V. Becker: Schweiz. med. Wschr. 100, 28 (1970): 1194. — (2) V. Becker: Dtsch. med. Wschr. 89 (1964): 671 und 689. — (3) G. Berg, E. E. Ohnhaus und D. Leiss: Medizin und Ernährung 9 (1968): 225. — (4) M. Birnstingl: Brit. med. J. 1 (1959): 938. — (5) W. Creuzfeldt: Brit. med. J. 7 (1969): 263. — (6) W. Creuzfeldt: Klinik der chronischen Pankreatitis. In: Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der Erkrankung des exokrinen Pankreas. Europ. Pankreas-symposium, Erlangen 1963. S. 229 ff. F. K. Schattauer, Stuttgart 1964. — (7) W. Creuzfeldt, H. Febr und H. Schmidt: Schweiz. med. Wschr. 100 (1970): 1180. — (8) B. Curchod und P. V. Rynki: Schweiz. med. Wschr. 100 (1970): 1205. — (9) W. Doerr: Langenbecks Arch. klin. Chir. 292 (1959): 552. — (10) P. Eichelster: Schweiz. med. Wschr. 100 (1970): 1202. — (11) W. J. Gillesbay und C. B. Puestow: Surg. clin. N. amer. 41 (1961): 831. — (12) J. Grotz und M. A. Schmid: Langenbecks Arch. klin. Chir. 324 (1969): 98. — (13) K. H. Grözinger: Langenbecks Arch. klin. Chir. 324 (1969): 199 und Literaturangaben. — (14) K. H. Grözinger: Münch. med. Wschr. 112 (1970): 1148. — (15) H. Härb, F. Kissler und P. Kyrle: Wien. klin. Wschr. 25 (1965): 463. — (16) H. Härb, F. Kissler und P. Kyrle: Wien. klin. Wschr. 77 (1965): 463. —

(17) W. Hess: Die chronische Pankreatitis. Klinik, Diagnostik und chir. Therapie der chron. Pankreopathien. Aktuelle Probleme in der Chirurgie. Hans Huber, Bern-Stuttgart 1969. — (18) L. F. Hollender, M. Gillet und J. J. Kohler: Langenbecks Arch. klin. Chir. 328 (1971): 314. — (19) J. M. Howard: Ann. Surg. 168 (1968): 629. — (20) J. M. Howard und E. W. Ehrlich: Surg. Gynec. Obstet. 113 (1961): 167. — (21) F. Kümmerle: Chirurg 43 (1972): 267. — (22) F. Kümmerle, K. Beck und R. Tenner: Dtsch. med. Wschr. 14 (1969): 690. — (23) F. Kümmerle und Nagel: Dtsch. med. Wschr. 94 (1969): 573. — (24) M. Mercadier, J. P. Clot und Cl. Regensberger: Ann. Chir. (Paris) 22 (1968): 1279. — (25) M. Mercadier: Aetiology and morbid anatomy of chronic pancreatitis—analysis of 163 cases. In: Pankreatitis Symposium, Marseille 1963. Hrsg. von H. Sarles. Bibliotheca Gastroenterologica, Fasc. 7, S. 1 ff. S. Karger, Basel 1965. — (26) P. Mallet-Guy: Acta Gastro-ent. belg. 23 (1960): 965. — (27) M. Nagel: Dtsch. med. Wschr. (1969): 573. — (28) M. Nagel: Chirurg 43, 6 (1972): 241. — (29) M. Nagel und F. Kümmerle: Therapiewoche (1969): 561. — (30) A. Robinson und J. Scott: Zbl. chir. 70/71: 77. — (31) P. V. Rynki und B. Curchod: Gastroenterologia (Basel) 108 (1967): 15. — (32) H. Sarles: Pankreatitis Symposium, Marseille 1963. Hrsg. von H. Sarles. Bibliotheca Gastroenterologica, Fasc. 7. S. Karger, Basel 1965. — (33) H. Sarles: In: Pankreatitis Symposium, Marseille 1963. S. Karger, Basel-New York 1965. — (34) R. Smith: Chirurg 43 (1972): 261. — K. Vosschulte und E. Wagner: Dtsch. med. Wschr. 94 (1969): 685. — (36) K. Vosschulte und E. Wagner: Chirurg 39 (1968): 307. — (37) K. W. Warren, J. W. Braasch und Ch. W. Thum: Surg. chir. N. americ. 48 (1968): 601. — (38) L. Zukschwerdt, H. A. Treu und U. Treu: Medizin. Welt 27 (1965): 1465.

Anschrift des Verfassers: Prim. Dr. C. Walzel, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Große Mohrengasse 9, A-1021 Wien.

Aus der Urologischen Universitätsklinik Wien (Suppl. Leiter: Doz. Dr. M. Pecherstorfer) und dem Hormonlabor der I. Universitäts-Frauenklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. E. Gitsch)

Zur Frage der Orchidektomie beim Prostatakarzinom

Endokrinologische Studien

Von G. Lunglmayr, J. Spona und M. Pecherstorfer

Zusammenfassung

Radioimmunologische Bestimmungen des luteinisierenden Hormons und Testosterons im Serum wurden bei Patienten mit Prostatakarzinomen unter hormoneller Behandlung durchgeführt. Es zeigte sich, daß lediglich bei den orchidektomierten Patienten eine konstante Ausschaltung der testikulären Androgenproduktion vorlag,

*) Auszugsweise vorgetragen bei der wissenschaftlichen Sitzung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie in Wien am 21. Jänner 1974.

während die ausschließlich mit Östrogen behandelten Fälle zum Teil erhebliche Serumtestosteronmengen aufwiesen. Diese Befunde weisen auf die Bedeutung der primären Orchidektomie im endokrinologischen Behandlungsplan fortgeschrittener Prostatakarzinomfälle hin.

Summary

Serum levels of luteinizing hormone and testosterone were determined radioimmunologically in prostatic cancer patients under endocrine therapy. In patients who

had orchiectomy testosterone levels were constantly low, while in some of the non orchiectomized patients normal testosterone levels were found under estrogen therapy. These results lead to the assumption that orchiectomy plays an important role in endocrinologic treatment regimen of advanced prostatic cancer.

Einleitung

Seit den grundlegenden Untersuchungen von Huggins u. Ma. ist bekannt, daß Prostatakarzinomgewebe durch Kastration und Östrogenbehandlung temporär inaktiviert werden kann. Trotz umfassender klinischer Erfahrung liegt bisher kein vollständiges Konzept über die Pharmakodynamik der Hormonbehandlung vor. Die Auswahl von natürlichen oder synthetischen Östrogenen, ihre Dosierung und die Indikationsstellung zur Orchidektomie richten sich derzeit mehr nach subjektiv klinischen als objektiv meßbaren Parametern.

Als gesichert gelten Beziehungen zwischen Androgenspiegel und Tumoraktivität. Die Ausschaltung der endogenen Androgenproduktion ist daher das Ziel operativer und medikamentöser Eingriffe im hormonellen Regulationssystem. Dabei wirken Östrogene durch Hemmung der gonadotropen Partialfunktion der Hypophyse (1, 16, 29). Der vielfach postulierte direkte Östrogeneffekt auf die Tumorzelle (4, 7, 9, 10, 15, 27) konnte bisher nicht eindeutig definiert werden (37).

Gegenstand zahlreicher Studien war eine objektive Kontrollmöglichkeit des Therapieeffektes. Die fortlaufende Beobachtung Östrogen bedingter urethralzytologischer Veränderungen (13, 26, 50) erwies sich als wenig geeignet, da der Oberflächenzellindex keine enge Korrelation zum Serum-Testosteronspiegel zeigte (30).

Konzentrationsbestimmungen der Androgenmetaboliten und Gonadotropine im Harn brachten eine Reihe neuer Erkenntnisse über die Änderungen der Steroidausscheidung unter Orchidektomie und Östrogenzufuhr (2, 3, 5, 12, 23, 36, 44). Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, daß derartige Methoden keine exakte Information über die testikuläre Androgenbiosynthese geben (6, 17, 46). Erst die Entwicklung genauer Nachweismethoden für Proteo- und Steroidhormone im Serum ermöglicht die Beurteilung endokrinologischer Therapieveränderungen auf der Basis exakter Hormonspiegelbestimmungen (1, 11, 22, 39). In der vorliegenden Arbeit wurde das Verhalten des Testosterons und des luteinisierenden Hormons im Serum unter Östrogenen bei orchidektomierten und nichtorchidektomierten Prostatakarzinomträgern untersucht. Ziel der Studie war es, die Bedeutung der Orchidektomie für die Ausschaltung der Androgenproduktion im Organismus zu überprüfen.

Krankengut und Methodik

1. Hormonanalysen

Sämtliche Hormonbestimmungen wurden radioimmunologisch durchgeführt. Detaillierte Angaben über die Nachweismethoden für luteinisierendes Hormon (LH) und Testosteron liegen in einer einschlägigen Publikation vor (45). Für den Mann über dem 60. Lebensjahr liegt der physiologische Streubereich für Testosteron zwischen 1,5 und 6,1 ng/ml, für LH zwischen 2,1 und 9,2 mIE/ml bei einem Vertrauensbereich von 95%.

2. Krankengut

Insgesamt 29 Patienten mit Prostatakarzinomen im Stadium 3 und 4 standen für die Auswertungen zur Verfügung. Folgende Fragestellungen wurden im einzelnen bearbeitet:

a) *Schwankungsbereich für LH und Testosteron unter Therapieeinfluß:* 10 Patienten unter Östrogenen ohne Orchidektomie und 7 zusätzlich orchidektomierte Fälle wurden zu verschiedenen Tageszeiten (siehe Tab. 1 und 2)

Tab. 1.

Fall	8 ^h		11 ^h		14 ^h		17 ^h	
	LH	T	LH	T	LH	T	LH	T
1	19,79	0,27	19,17	0,30	18,83	0,15	15,24	0,12
2	4,41	0,16	3,59	0,15	4,85	0,29	4,49	0,17
3	26,77	0,17	20,26	0,20	23,80	0,28	24,30	0,20
4	15,14	0,01	13,88	0,02	14,56	0,02	14,46	0,00
5	12,15	0,15	12,71	0,23	13,92	0,15	12,51	0,06
6	2,45	0,14	2,35	0,14	1,99	0,06	3,87	0,05
7	7,16	0,12	6,86	0,17	7,72	0,28	8,26	0,34

Tab. 2.

Fall	8 ^h		11 ^h		14 ^h		17 ^h	
	LH	T	LH	T	LH	T	LH	T
1	4,77	1,23	4,08	1,41	6,11	1,24	5,19	1,26
2	7,80	1,59	7,64	1,54	7,37	1,71	8,56	1,64
3	6,01	2,90	6,35	3,10	4,83	3,20	5,49	3,80
4	3,83	1,13	5,60	0,84	5,04	0,85	4,66	1,11
5	5,58	10,03	6,26	8,70	6,48	7,90	7,32	8,70
6	5,44	0,27	6,54	0,29	6,66	0,33	3,47	0,32
7	2,18	0,20	2,21	0,13	2,62	0,13	1,74	0,17
8	9,78	0,07	9,44	0,16	-	-	9,25	0,23
9	6,31	6,1	-	-	-	-	6,62	6,70
10	6,14	2,0	-	-	-	-	5,68	2,92

bzw. 2 orchidektomierte Patienten in 24-Stunden-Intervallen untersucht (siehe Abb. 1). Die Blutabnahmen bei den letztgenannten 2 Fällen erfolgten jeweils zwischen 8 und 11 Uhr. Bestimmt wurde das LH und Testosteron im Serum.

b) Testosteronbereich nach subkapsulärer Orchidektomie. Stimulationsversuch mit Human-Chorion-Gonadotropin (HCG): Der Verlauf der Testosteronkonzentrationen im Serum nach Orchidektomie sowie die Reaktion nach Zufuhr von HCG wurde bei 3 Patienten vor Beginn einer Östrogenmedikation untersucht. Innerhalb

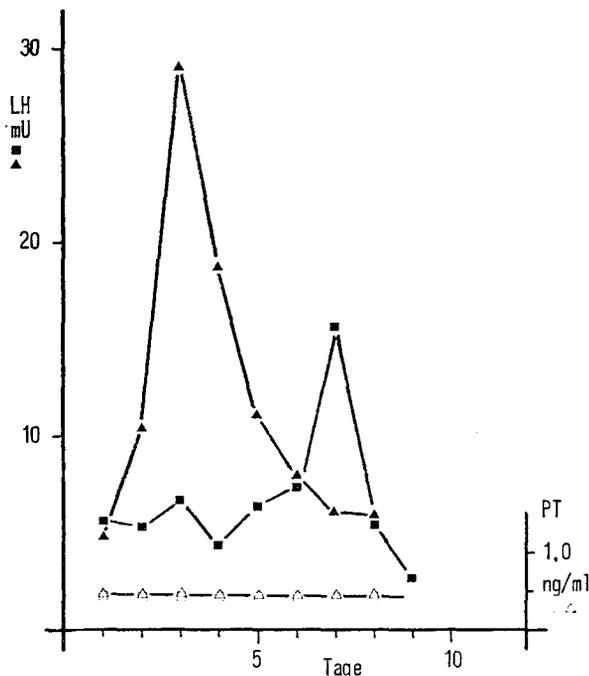


Abb. 1. LH- und Testosteronwerte bei 2 orchidektomierten Patienten unter Östrogentherapie in 24-Stunden-Intervallen.

der 1. Woche wurde das LH und Testosteron in täglichen, ab der 1. Woche in wöchentlichen Abständen bis zu 5 Wochen bestimmt. Unmittelbar nach der letzten Bestimmung wurden 5000 IE HCG (Primogonyl®) einmalig intramuskulär injiziert und Testosteronanalysen nach 24, 48, 72 und 192 Stunden vorgenommen.

c) Verlaufskontrollen: Insgesamt 20 Patienten konnten bisher über mindestens 12 Monate endokrinologisch

kontrolliert werden. Sämtliche Fälle wiesen ein lokal ausgedehntes oder metastasiertes Prostatakarzinom (Stadium 3 oder 4) auf. Mit Ausnahme transurethral palliativer Tumorsektionen wurde nach Sicherung der histologischen Tumordiagnose ausschließlich endokrinologisch behandelt. 5 Fälle wurden zu Beginn der Therapie, 2 im weiteren Verlauf subkapsulär orchidektomiert. 13 Patienten wurden ausschließlich mit einem Östrogenpräparat behandelt, 8 davon mit Polyöstradiolphosphat. Bis auf eine Ausnahme lag das Alter der Patienten über dem 60. Lebensjahr. Keiner der Fälle konnte von Beginn der Hormontherapie an kontrolliert werden, sondern jeweils erst ab einem späteren Zeitpunkt. Die Fälle unter Polyöstradiolphosphattherapie ohne gleichzeitige Orchidektomie wurden 6 Monate vor der letzten Hormonspiegelbestimmung auf eine Gesamtdosis von 80 mg/Monat eingestellt. Hormonspiegelkontrollen wurden in Intervallen von 3 bis 6 Monaten vorgenommen. Die Blutabnahmen erfolgten zwischen 8 und 11 Uhr. Die Bewertung der endokrinologischen Veränderungen erfolgte retrospektiv. Änderungen der Therapie auf Grund von Ergebnissen der Hormonanalysen wurden nicht vorgenommen.

d) Verhalten des Testosterons im Serum bei sekundärer Therapie-Resistenz: Bei 6 Patienten konnten Testosteronspiegel zum Zeitpunkt einer sekundären Hormonresistenz untersucht werden.

Ergebnisse

1. Schwankungsbereich für LH und Testosteron unter Therapieeinfluß.

a) Tagesschwankungen: Die LH und Testosteronspiegel zeigten keine signifikanten Veränderungen zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten. Dies betrifft sowohl die orchidektomierten (Tab. 1) als auch nicht-orchidektomierten Fälle (Tab. 2) unter Östrogeneinfluß.

b) Schwankungen in 24-Stunden-Intervallen: Das Testosteron der 2 orchidektomierten Patienten überstieg während der Beobachtungszeit von 10 Tagen bei keinem Fall den Wert von 0,4 ng/ml (Abb. 1).

Tab. 3.

Fall	Therapie	Dauer (Monate)			davon endokrinologisch kontrolliert			
					0	0-6	6-12	12-18
1 Sp. J.	Orch. + Estradurin (40 mg/3 Wochen)	24	73 a	0,2	0,19	0,17	—	—
2 D. J.	Orch. + Estradurin (40 mg/3 Wochen)	43	75 a	0,39	—	0,12	—	—
3 V. A.	Orch. + Estradurin (40 mg/Monat)	42	V. F.	0,33	—	—	0,27	—
4 K. K.	Orch. + Honvan p. o. (200 mg/die)	35	74 a	0,4	0,10	0,14	—	—
5 C. F.	Orch. + Progynon (20 mg/14 Tage)	51	71 a	0,2	0,08	0,155	—	—
6 T. A.	Estradurin (40 mg/Monat)	37	48 a	5,4	Orch. 0,3	0,3	0,3	—
7 M. J.	Estradurin (40 mg/Monat)	42	68 a	1,6	1,6	Orch.	0,07	—

Tab. 4.

Fall	Therapie	Dauer (Monate)	0	davon endokrinologisch kontrolliert				
				0-6	6-12	12-18	18-24 Monate	
1 R. J.	* Estradurin (40 mg/Monat)	24	64 a	2,6	2,0	2,92	—	—
2 K. J.	* Estradurin (40 mg/Monat)	28		0,8	0,3	0,01	—	—
3 L. S.	* Estradurin (40 mg/Monat)	26	78 a	0,4	0,05	0,06	—	—
4 H. A.	* Estradurin (40 mg/Monat)	39		7,8	5,3	5,4	—	—
5 R. A.	* Estradurin (40 mg/Monat)	41		3,2	3,8	2,6	—	—
6 W. J.	* Estradurin (40 mg/Monat)	20		5,1	6,1	—	—	—
7 V. J.	* Estradurin (40 mg/3 Wochen)	29	76 a	4,7	4,0	4,05	—	—
8 M. J.	* Estradurin (40 mg/3 Wochen)	48		0,1	—	0,19	—	—
9 T. J.	Progynon (20 mg/3 Wochen)	12	71 a	0,8	0,7	1,23	—	—
10 Sch. F.	Progynon (20 mg/3 Wochen)	26		1,7	—	0,8	—	—
11 V. E.	Retalon-retard	47	76 a	0,698	—	0,89	1,59	1,74
12 H. F.	Honvan p. o. (200 µ/die)	12	61 a	3,6	—	10,70	—	—
13 B. F.	Honvan p. o. (200 µ/die)	16	80 a	0,7	0,8	1,43	—	—

* Umstellung der Dosierung auf 80 mg/Monat jeweils 6 Monate vor der letzten Hormonbestimmung.

2. Testosteronbereich nach subkapsulärer Orchidektomie und HCG-Stimulation

48 Stunden nach der subkapsulären Orchidektomie lag das Testosteron unter 0,4 ng/ml und blieb über die gesamte Beobachtungszeit von 5 Wochen in diesem Bereich. Das LH zeigte einen Anstieg über 20 mIE (Abb. 2).

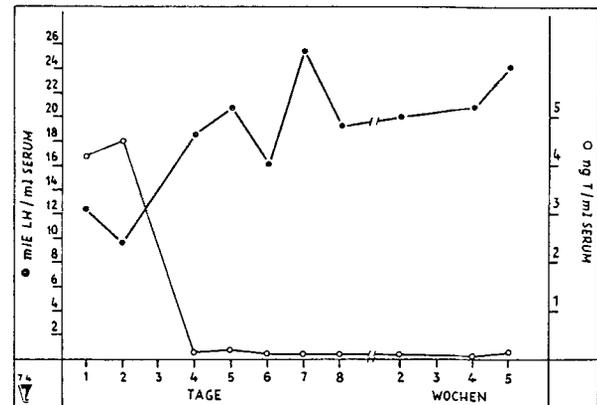


Abb. 2. Änderungen der Hormonwerte nach subkapsulärer Orchidektomie.

2 von insgesamt 3 subkapsulär orchidektomierten Fällen zeigten einen Testosteronanstieg über 0,4 ng/ml nach der Gonadotropinzufuhr (Abb. 3).

3. Verlaufskontrollen.

Sämtliche Testosteronspiegel der primär orchidektomierten Fälle lagen unter 0,4 ng/ml (Tab. 3). Bei Fall 6 und 7 lagen die Testosteronwerte unter alleiniger Östrogenmedikation im Normbereich. Sie fielen nach Orchidektomie ebenfalls unter 0,4 ng/ml ab.

Nur 2 Patienten unter Östrogenmedikation ohne gleichzeitige Orchidektomie wiesen Testosteronspiegel im Kastrationsbereich auf (Fall 3 und 8). Die Werte der übrigen Patienten lagen größtenteils im physiologischen Bereich (Tab. 4).

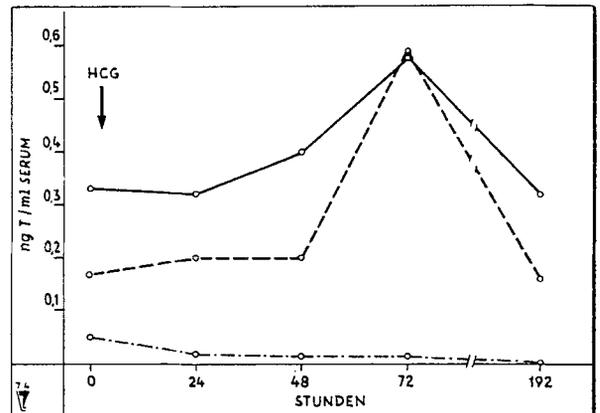


Abb. 3. Verhalten der Testosteronserumwerte von 3 subkapsulär orchidektomierten Patienten nach Zufuhr von 5000 IE HCG i. m.

4. Verhalten des Testosterons im Serum bei sekundärer Therapieresistenz.

Die Testosteronspiegel der 6 untersuchten Fälle lagen unter 0,4 ng/ml (Tab. 5).

Diskussion

Zwischen der hypophysären LH-Sekretion und der Gonade besteht ein enger Rückkoppelungsmechanismus. Die primär durch LH induzierte Blutspiegelerhöhung des Testosterons führt zu einer Hemmung der LH-Freiset-

Tab. 5. Testosteronwerte zum Zeitpunkt einer sekundären Östrogenresistenz.

Fall	Behandlung	Dauer (Monate)	Testosteron (ng/ml)
1	Orchidektomie Estradurin (80 mg/Monat) Progynon (40 mg/Monat)	43	0,3
2	Orchidektomie Progynon (40 mg/Monat)	41	0,17
3	Orchidektomie Estradurin (80 mg/Monat)	38	0,32
4	Orchidektomie Estradurin (40 mg/Monat)	43	0,4
5	Orchidektomie Estradurin (80 mg/Monat)	148	0,07
6	Orchidektomie Estrazyt	96	0,12

zung über hypophysäre und hypothalamische Rezeptoren (29). Die wechselseitige Beeinflussung des LH und Testosterons im hypophysär-testikulären Regulationssystem erfolgt innerhalb eines relativ weiten Streubereiches. Naftolin u. Ma., Murray und Corker, Wieland u. Ma. berichten über erhebliche, physiologische LH- und Testosteronschwankungen innerhalb von 10- bis 60-Minuten-Intervallen. In einer eigenen Studie über die Hormonregulation bei eugonadalen Männern fanden wir im Tagesprofil einen Schwankungsbereich bis auf das Doppelte des jeweils niedrigsten, in stündlichen Abständen bestimmten Wertes, ohne dabei eine Tagesrhythmik (28) bestätigen zu können. Unsere Studien an insgesamt 17 Patienten haben ergeben, daß weder bei den orchidektomierten noch bei den nicht-orchidektomierten Fällen signifikante Unterschiede der Hormonspiegel zu verschiedenen Tageszeiten zu beobachten sind. Dies trifft auch für Patienten zu, die noch erhebliche zirkulierende Testosteronmengen unter Östrogenmedikation aufweisen. Eine Erklärung für diesen Befund liegt möglicherweise darin, daß selbst bei insuffizienter Suppression der LH-Sekretion bzw. Leydigzellfunktion eine östrogenabhängige LH-Freisetzung physiologischerweise zu beobachtende LH- und Testosteronspitzenwerte verhindert. Weitere, derzeit laufende Studien über die Beeinflussung der LH-Freisetzung durch LH-Releasing Hormon unter Östrogenen können zur Abklärung dieser Frage beitragen.

Die subkapsuläre Orchidektomie führt zu einem Testosteronabfall unter 0,4 ng/ml mit einem gleichzeitigen gegenregulatorischen Anstieg der LH-Sekretion. Der HCG-Test zeigt jedoch, daß die Ausschaltung des inkretorisch aktiven Gewebes durch die subkapsuläre Orchidektomie nicht komplett sein muß. Wie O'Connor u. Ma. annehmen, ist der Testosteronanstieg auf restierende

Leydigzellnester in der Tunica albuginea zurückzuführen. Inwieweit diese, allerdings im Vergleich zum intakten Hodengewebe nur geringfügige Stimulierbarkeit (45) für die Therapie Bedeutung erlangen kann und die Kastration an Stelle der subkapsulären Orchidektomie zu fordern ist, bleibt vorderhand fraglich.

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied der Serum-Testosteronspiegel zwischen den orchidektomierten und nicht-orchidektomierten Patienten unter Östrogenen. Das Testosteron der orchidektomierten Fälle lag konstant unter 0,4 ng/ml. Höhere Testosteronwerte, möglicherweise als Folge einer Aktivierung der Testosteronbiosynthese in der Nebennierenrinde (23, 24, 44) konnten nicht gefunden werden.

Unsere ausschließlich mit Östrogenen behandelten Patienten zeigten zum größten Teil Testosteronspiegel im physiologischen Streubereich dieser Altersgruppe. Dies steht in einem gewissen Gegensatz zu den Untersuchungsergebnissen von Young und Kent. Allerdings behandelten die genannten Autoren einheitlich mit Stilböstrol, während in dem vorliegenden Krankengut hauptsächlich Polyöstradiolphosphat verwendet wurde, das einen geringen hypophysären Hemmeffekt aufweist (19). Auch eine gesteigerte Resistenz der Hypophyse gegenüber der Hemmwirkung des Östrogens könnte für die relativ hohen Testosteronspiegel verantwortlich sein, zumal sämtliche Patienten in unserer Verlaufsstudie bereits über längere Zeit mit Östrogenen behandelt wurden. Obwohl die Testosteronproduktion des Mannes über dem 60. Lebensjahr abnimmt (22, 43), können auch Patienten im hohen Lebensalter noch erhebliche Testosteronspiegel aufweisen (45).

Als klinische Konsequenz aus dieser Studie ergibt sich, daß Patienten unter Polyöstradiolphosphatbehandlung zusätzlich orchidektomiert werden sollten, da in den meisten Fällen keine ausreichende hypophysäre Hemmwirkung mit Senkung des Testosteronspiegels in den Kastrationsbereich zu beobachten ist. Dies trifft für eine Dauermedikation von 40 bzw. 80 mg Polyöstradiolphosphat zu. Dem Polyöstradiolphosphat wird eine geringere hypophysäre Hemmwirkung im Vergleich zu natürlichen Östrogenen oder Stilbenen zugeschrieben, dafür ein direkter, allerdings bisher nicht vollständig bewiesener Antitumoreffekt (20). Aus diesem Grund wurde die Kombinationstherapie mit einem stark antigonadotrop wirksamen Östrogen empfohlen und über höhere Überlebensraten im Vergleich zu Monotherapie berichtet (20, 21). Unseres Erachtens ist jedoch die operative Ausschaltung der testikulären Androgenproduktion der Kombination mit einem stark hypophysär wirkenden Östrogen vorzuziehen, da geringere Östrogen-Nebenwirkungen zu erwarten sind. Die Meinungen über die zusätzliche Orchidektomie zur Östrogen-therapie sind im Schrifttum geteilt. Kollwitz u. Ma., Nesbit und Baum, Emmet u. Ma. berichten über bes-

sere Ergebnisse. Hingegen fanden *Mellinger* u. Ma. im Rahmen der Veterans-Administration-Studie geringere Überlebensraten infolge einer erhöhten kardiovaskulären Komplikationsrate. Die Veterans-Administration-Studie wurde allerdings unter Verwendung von Stilböstrol durchgeführt und ist daher für Polyöstradiolphosphat nicht repräsentativ.

Der fehlende Testosteronanstieg bei sekundärer Östrogenresistenz steht im Widerspruch zu anderen Studien (40, 41). Es ergibt sich daraus jedoch ein gewisser Hinweis, daß auch andere Mechanismen als nur ein Testosteronanstieg (14) für die Reaktivierung des Karzinomgewebes verantwortlich sein können.

Wir danken Frau *E. Neustädtl*, Frl. *G. Blaha*, Fr. *C. Ehrig*, Frau *I. Gundacker*, Frl. *E. Kaufmann*, Frl. *E. Meissinger*, Frl. *H. Otto* und Frau *L. Werner* für die ausgezeichnete technische Mitarbeit an diesem Projekt. Dem NIH verdanken wir den Standard LER 907. Frau Dr. *A. S. Hartree* stellte uns hochgereinigtes LH zur Verfügung.

Literatur

(1) *A. Alder*, *H. Burger*, *J. Davis*, *A. Dulmanis*, *B. Hudson*, *G. Sarfaty* und *W. Straffon*: Brit. med. J. 1 (1968) : 28. — (2) *G. Birke*, *C. Franksson* und *L. O. Plantin*: Acta endocrinol. 15 (1956) : 17. — (3) *L. R. A. Bradshaw*, *J. E. Bagness*, *L. N. Pyrah* und *F. D. Raper*: Invest. Urol. 1 (1964) : 466. — (4) *N. Brocke*: Pharmacological Aspects on the Treatment of Prostatic Carcinoma with Stilbestrol Diphosphate. In *G. Raspe* und *W. Brosig*: International Symposium on the Treatment of Carcinoma of the Prostate, Berlin 1969. Life Science Monographs 1, Pergamon Press/Vieweg. — (5) *F. B. Burt*, *R. P. Finney* und *W. W. Scott*: J. Urol. 77 (1957) : 485. — (6) *A. M. Camacho* und *C. J. Migeon*: J. clin. Invest. 43 (1964) : 1083. — (7) *H. Ducrey* und *S. Raabe*: Klin. Wschr. 30 (1952) : 882. — (8) *J. L. Emmet*, *L. F. Greene* und *A. Papanoniu*: J. Urol. 83 (1960) : 471. — (9) *W. E. Farnsworth*: Invest. Urol. 4 (1969) : 423. — (10) *L. M. Franks*: Brit. J. Cancer 13 (1959) : 59. — (11) *J. Frick*, *H. Marberger* und *H. P. Swoboda*: Urologe 10 (1971) : 117. — (12) *T. F. Gallagher*, *W. F. Whitmore*, *B. Zumoff* und *L. Hellman*: J. Clin. Endocrinol. 23 (1968) : 523. — (13) *E. Gotthardt* und *U. Linström*: Chirurg 39 (1965) : 457. — (14) *J. T. Grayhack* und *J. M. Lebowitz*: Invest. Urol. 5 (1971) : 67. — (15) *F. Györkey*: Invest. Urol. 2 (1965) : 154. — (16) *W. Hohlweg*: Die Hormone der Keimdrüse. In *Seitz* und *Amreich*: Biologie und Pathologie des Weibes. Urban & Schwarzenberg, Wien 1952; Dtsch. Ges.Wes. 11 (1956) : 245. — (17) *R. Horton* und *J. F. Tait*: In vivo Studies of steroid Dynamics Androstenedione and Testosterone. In *A. Vermeulen* und *D. Exley*: Androgens in normal and pathological Conditions. Proc. 2nd Symp. Steroid Hormones. S. 199. Excerpta medica Found., Amsterdam 1966. — (18) *C. Huggins*, *R. Stevens* und *C. V. Hodges*: Arch. Surg. 43 (1941) : 209. — (19) *G. Jönsson*: Urol. int. 19 (1965) : 11. — (20) *G. Jönsson*: Scand. J. Urol. Nephrol. 5 (1971) : 97. — (21) *G. Jönsson*: Aktuelle Probleme der Behandlung des Prostata-Karzinoms. Vortrag an der 11. Tagung der Vereinigung

Norddeutscher Urologen, Göteborg 1969. — (22) *J. R. Kent* und *A. B. Acone*: Exc. med. Found. Int. Congr. Ser. 101 (1966) : 31. — (23) *H. Klosterhalfen*, *K. D. Voigt* und *J. Tamm*: Urol. int. 20 (1965) : 364. — (24) *H. Klosterhalfen*: Neue Gesichtspunkte der Therapie von benignen und malignen Neoplasien der Prostata. In *J. Kracht*: 17. Symposium der Dtsch. Ges. f. Endokrin., Hamburg 4. bis 6. März 1971. S. 157. Springer-Verlag, Heidelberg-New York 1971. — (25) *A. A. Kollwitz*, *H. Kracht* und *K. Lecking*: Urol. int. 25 (1970) : 368. — (26) *H. Kracht*, *H. Baumgärtl*, *A. H. Hendrischk* und *K. Lecking*: Urologe 9 (1970) : 337. — (27) *I. Lasnitzki*: Cancer Res. 14 (1954) : 632. — (28) *G. Leyendecker* und *B. B. Saxena*: Klin. Wschr. 48 (1970) : 296. — (29) *M. B. Lipsett*, *H. Wilson*, *M. A. Kirschner*, *S. G. Korenman*, *L. M. Fishman*, *G. A. Sarfaty* und *C. W. Bardin*: Recent Progr. Hormone Res. 22 (1966) : 245. — (30) *G. Lunglmayr*, *J. Spona*, *O. Zechner* und *M. Pecherstorfer*: Acta chir. Austriaca 5 (1973) : 99. — (31) *P. O. Madsen*, *J. F. Pedersen* und *O. E. Knuth*: Urologe 8 (1969) : 330. — (32) *G. T. Mellinger* und *C. Blackcard*: The incidence of cardiovascular Complications in Prostatic Cancer. In *G. Raspe* und *W. Brosig*: International Symposium on the Treatment of Carcinoma of the Prostate, Berlin 1969. Life Science Monographs 1, Pergamon Press/Vieweg. — (33) *M. A. F. Murray* und *C. S. Corke*: J. endocrinol. 56 (1973) : 157. — (34) *F. Naftolin*, *H. L. Judd* und *S. S. Yen*: J. Clin. Endocrinol. Metab. 36 (1973) : 285. — (35) *R. M. Nesbit* und *W. C. Baum*: JAMA 143 (1950) : 1317. — (36) *V. R. O'Connor jr.*, *R. E. Desaultes*, *J. W. Pryor*, *P. L. Munson* und *J. H. Harrison*: J. Urol. 81 (1959) : 468. — (37) *F. Orestano* und *P. Knapstein*: Urologe 11 (1972) : 107. — (38) *N. T. Peterson jr.*, *A. R. Midgley* und *R. B. Jaffe*: J. Clin. Endocrinol. Metab. 28 (1968) : 1473. — (39) *M. R. G. Robinson* und *B. S. Thomas*: Brit. med. J. 5784 (1971) : 391. — (40) *C. Rothauge*, *P. Breitwieser*, *J. E. Wildberger* und *H. D. Nöske*: Therapiewoche 22 (1972) : 3046. — (41) *C. F. Rothauge*, *P. Breitwieser* und *J. E. Wildberger*: Z. Allgemeinmed. 47 (1971) : 337. — (42) *R. R. Salloch*, *F. Neumann* und *M. Kramer*: Hormonal Treatment of Cancer of the Prostate. Pharmacological Aspects. In *G. Raspe* und *W. Brosig*: International Symposium on the Treatment of Carcinoma of the Prostate, Berlin 1969. Life Science Monographs 1, Pergamon Press/Vieweg. — (43) *H. Schmidt*, *M. Apostolakis* und *K. D. Voigt*: Testosteronausscheidung als Parameter der inkretorischen Hodenfunktion. 13. Symp. Dtsch. Ges. f. Endokrinol., 2. bis 4. Mai 1967. Springer-Verlag, Würzburg 1968. — (44) *J. Spona* und *G. Lunglmayr*: Physiologie der hypophysär-testikulären Regulation des Mannes. Radioimmunologische Hormonuntersuchungen. Wien. klin. Wschr. (im Druck). — (45) *W. W. Scott* und *C. Vermeulen*: J. Clin. Endocrinol. 2 (1942) : 450. — (46) *R. L. van de Wiele*, *P. C. McDonald*, *E. Gurpide* und *S. Liebermann*: Recent Progr. Hormone Res. 19 (1963) : 275. — (47) Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: J. Urol. 98 (1967) : 516. — (48) *R. G. Wieland*, *M. C. Hallberg*, *K. R. Koepke* und *E. M. Zorn*: Fertil. Steril. 24 (1973) : 644. — (49) *H. H. Young* und *J. R. Kent*: J. Urol. 99 (1968) : 788. — (50) *G. Zinner*: Wien. klin. Wschr. 71 (1959) : 425.

Anschrift der Verfasser: Dr. *G. Lunglmayr* und Doz. Dr. *M. Pecherstorfer*, Urologische Universitätsklinik, Alser Straße 4, A-1090 Wien, und Dr. *J. Spona*, Hormonlabor der I. Universitäts-Frauenklinik, Spitalgasse 23, A-1090 Wien.