

# **Derra (1981) - Hormonprofile unter Östrogen- und Antiandrogentherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom : Östradiolundecylat versus Cyproteronacetat [Hormone Profiles under Estrogen and Antiandrogen Therapy in Patients with Prostate Cancer : Estradiol Undecylate versus Cyproterone Acetate]**

## **Citation**

- Derra, Claus (1981). Hormonprofile unter Östrogen- und Antiandrogentherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom : Östradiolundecylat versus Cyproteronacetat. [Hormone Profiles under Estrogen and Antiandrogen Therapy in Patients with Prostate Cancer: Estradiol Undecylate versus Cyproterone Acetate.] Mainz: Johannes Gutenberg University Mainz. [Doctoral dissertation] [71 pages] [[Google Scholar](#)] [[Google Books](#)] [[WorldCat 1](#)] [[WorldCat 2](#)] [[WorldCat 3](#)] [[PDF](#)]

## **English Translated**

From the urological clinic of the  
Johannes Gutenberg University Mainz

Hormone Profiles under Estrogen and Antiandrogen Therapy  
in Patients with Prostate Cancer :  
Estradiol Undecylate versus Cyproterone Acetate

Inaugural dissertation  
to achieve the dignity of doctor of medicine  
at the Johannes Gutenberg University in Mainz

submitted to the Department of Medicine by

Claus Derra  
from Munich

Mainz 1981

Dean: Prof. Dr. K.-H. BäSler

1. Expert: Prof. Dr. G.H. Jacobi

2. Expert: Prof. Dr. R. Hohenfellner

Day of the oral exam: 11. November 1981

For my parents

## TABLE OF CONTENTS

	<u>Page</u>
1. Introduction =====	
1.1. First approaches to hormone treatment for prostate cancer	1
1.2. Testosterone metabolism	2
1.2.1. Biosynthesis	2
1.2.2. Degradation and excretion	4
1.2.3. Regulation of biosynthesis	4
1.2.4. Androgen transport in plasma	5
1.3. Hormone effects on the normal prostate	7
1.4. Prolactin	10
1.5. Pathophysiology of prostate cancer	11
1.6. Contrasexual treatment	14
1.6.1. Treatment options for prostate cancer	14
1.6.2. Treatment with estrogens	17
1.6.3. Treatment with antiandrogens	18
2. Own investigations =====	
2.1. Objective	20
2.2. Patients and methods	21
2.3. Results	24
2.3.1. Examination of the sample for homogeneity	24
2.3.2. Hormonal course during treatment	27
2.3.2.1. Hormone changes during treatment	28
2.3.2.2. Differences between the therapy groups	40
2.3.3. Hormone quotient during treatment	43
3. Discussion =====	56
4. Literature =====	64
5. Curriculum vitae =====	71

## 1. Introduction

### 1.1. First approaches to hormone treatment for prostate cancer

Hormone therapy of the prostate tumors can be traced back to White (1895), who in 111 patients with so-called "prostate hypertrophy" after orchiectomy was able to find a significant reduction in the size of the gland in over 80% of cases (White, 1895).

Estrogen was first used therapeutically by Valerio in prostate cancer in 1936 on the basis of the observation that its growth is favored by male hormones but decreases by female sex hormones (Valerio, 1936).

The pioneering work of Huggins and colleagues (1940/41) has experimentally and clinically confirmed that switching off the haptic production facilities of the male gonormorm hormone testosterone causes growth inhibition of the carcinoma (Huggins, Stevens, Hodges, 1941).

Based on their studies on acidic prostate phosphatase, they found that not only normal prostate tissue (Huggins, Stevens, 1940), but also carcinoma of this gland is stimulated by androgens, and that the growth of androgen can be inhibited (Huggins, 1943).

In an original passage it says:

"In many instances a malignant tumour is an overgrowth of adult prostatic epithelial cells (and) all known types of adult prostatic epithelium undergo atrophy when androgenic hormones are greatly reduced in amount (as after castration) or inactivated (by estrogen administration). Therefore, significant improvement should occur in the clinical condition of patients with far advanced prostatic carcinoma subjected to castration (or estrogen administration)."

(Huggins, Stevens, Hodges, 1941)

Huggins also found that about 5% of his patients had no response to estrogen treatment. He assumed that in these adrenal cancer patients an androgen depot was activated, by which the effect of drug castration was canceled out secondarily (Huggins, Scott, 1945); this theory later went under the term "compensatory adrenal cortex activity" in the sense of androgen production in the considerations about the secondary hormone resistance of prostate cancer.

In the further development of hormone therapy, in addition to various synthetic estrogens, progestogens, antiandrogens, drugs for NNR elimination and antiprolactins have also been used with varying degrees of success (see also 1.6).

According to the current state of knowledge, approximately 60% of prostate carcinomas can be regarded as hormone-dependent, although this does not refer to the tumor as a whole. Rather, hormone dependence is a property of the individual malignant cell. Brunsch and Gallmeier formulated in 1979: "At the beginning of treatment, the hormone-sensitive cells predominate. With progressive selection by hormone therapy, there is then predominance of hormone-independent cells and thus clinical recurrence." (Brunsch, Gallmeier, 1979)

In order to understand the hormone changes in prostate cancer, it is necessary to first consider the physiological processes of testosterone metabolism, insofar as it is relevant for the prostate.

## 1.2. Testosterone metabolism

### 1.2.1. Biosynthesis

Testosterone is a steroid hormone with 19 carbon atoms (C-19 steroid) and more than 90% of men are produced in the Leydig's intermediate cells of the testes. To a small extent, it also comes from the adrenal cortex, but only the Leydig cells are able to carry out a complete testosterone biosynthesis from both acetate and cholesterol.

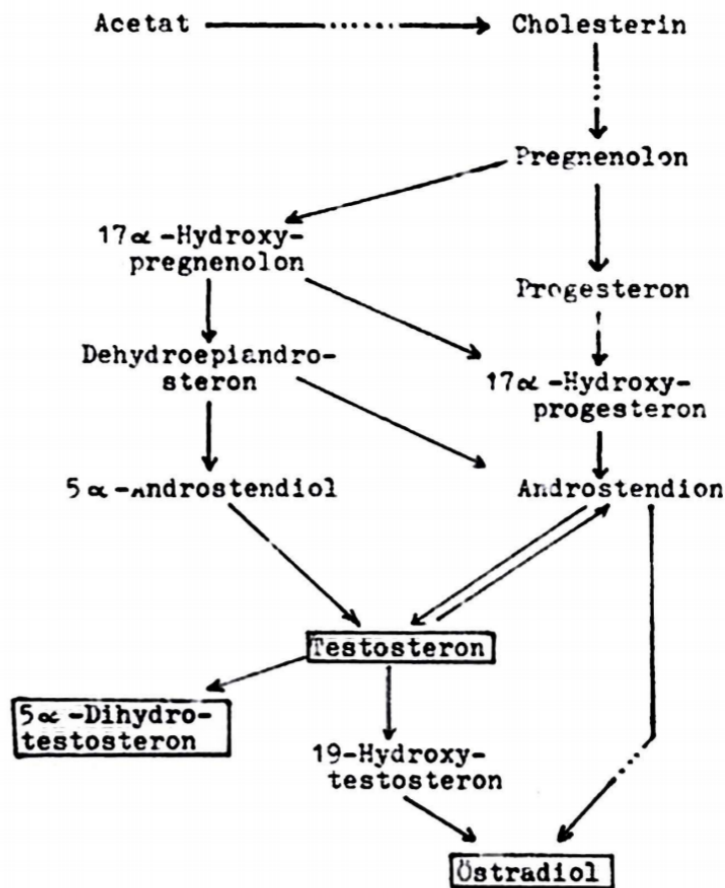


Fig. 1. Basic ways of steroid biosynthesis

Cholesterol, a C-27 steroid, forms a C-21 steroid after splitting off the side chain pregnenolone, from which the synthesis of the C-19 steroid testosterone is achieved in various ways, but mainly via progesterone.

In addition to testosterone, the male testicle forms and secretes a C-18 steroid, the female sex hormone estradiol – but only in very small amounts, because the aromatization and reduction of testosterone to estradiol is – in contrast to the ovary – largely suppressed in the Leydig cells.

In addition, a small percentage of testosterone is already reduced in the testis to the androgenic  $5\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT) (see 1.2.4). According to the modern assessment (Wilson, 1972) testosterone is to be understood as a prohormone for more biologically active metabolites (dihydrotestosterone through  $5\alpha$ -reduction; estradiol through aromatization).

### 1.2.2. Degradation and excretion

The breakdown of androgens takes place mainly in the liver and essentially takes place through oxidation to androstenedione, dehydroepiandrosterone, androsterone, etiocholanolone and etiocholanediol.

A small part of the testosterone is converted into estrogens (the androgen catabolism in the liver provides approximately 75% of the estradiol portion in the plasma in men, is therefore a decisive factor despite the seemingly small amount (Kelch, 1972)).

1–2% of the testosterone remains unchanged and is mainly excreted directly in the urine as glucuronide.

The other excretion takes place predominantly via the kidneys (as 17-ketosteroids), a small proportion reaches the intestine via the bile. The 17-ketosteroid excretion in urine is a poor indicator of "endogenous androgenicity".

### 1.2.3. Regulation of biosynthesis

The regulation is carried out by the luteinizing hormone (LH) and the luteinizing hormone releasing factor (LHRF) according to the principle of negative feedback via the hypothalamus and pituitary gland, i.e. decreased testosterone concentrations in the plasma lead to a decrease in the inhibitory effect on the LHRF and the LH, and via the increase in the plasma LH leads to an increased stimulation of testosterone production in the testes.

An increase in plasma testosterone has the opposite effect, i.e. a decrease in androgen formation.

In addition to the secreted testosterone, estradiol also has a regulating effect on the LH plasma level and can also influence testosterone biosynthesis.

In this context, Lipsett assumes that the inhibitory effect of testosterone is generally via aromatization to estradiol in certain areas of the hypothalamic centers (Lipsett, 1972).

### 1.2.4. Androgen transport in plasma

Since the testis is barely able to store hormones, the necessary hormone concentration in the plasma and the organs of success is guaranteed by constant, circadian fluctuations and the new synthesis of androgens. However, testosterone is not to be regarded as the principle mode of action in the androgenic target organs, but a reduction product,  $5\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT) and its metabolite,  $5\alpha$ -androstane- $3\alpha$ ,  $17\beta$ -diol ( $3\alpha$ -adiol) (see 1.3) (Bard, 1977).

Testosterone secreted into plasma is initially only approximately 5% free and thus active – due to its low solubility in water, approximately 50–80% is bound to plasma albumin. The rest, between 5 and 25%, is linked to a specific transport protein, sex hormone-binding  $\beta$ -globulin (SHBG) (Vermeulen, Verdonck, 1969).

In addition to testosterone, the SHBG also binds DHT, diol, and estradiol circulating in the plasma.

DHT has a three-fold greater affinity for SHBG than testosterone, while that of estradiol and diol is only half that of testosterone (Frölich, 1978).

The concentration of the SHBG is only a few milligrams per liter of plasma and depends, among other things, on the testosterone/estradiol ratio. A decrease in testosterone levels, for example, increases the formation of SHBG, since testosterone slows down, while estradiol increases the synthesis of  $\beta$ -globulin (Vermeulen, Verdonck, 1969).

Increased estradiol levels, such as in older men due to increased aromatase activity (conversion of testosterone to estradiol), also lead to an increase in SHBG synthesis, and due to the higher amount of SHBG in plasma, an increased binding of biologically active substances Testosterone (Pirke, 1973). The testosterone/estradiol quotient then drops (active testosterone  $\searrow$ , estradiol dann).

The crucial role of the specific transport proteins for the magnitude of the total testosterone metabolism results not only from this complex regulation of their synthesis, but also from the different changes in affinities over the course of life.

With increasing age and decreasing testosterone production, there is a relatively greater increase in the specifically bound testosterone portion because the binding to the SHBG becomes "firmer" and the release becomes more difficult due to the decrease in the dissociation constant. The affinity of estradiol for SHBG does not change with age (Pirke, 1973).

Testosterone is bound much less by albumins than by SHBG and is therefore easier to metabolize in this non-specific form of transport. This means that the testosterone is approximately 75% more or less active in plasma.

Estradiol has a much higher affinity for albumin than the androgens.

It is currently not clear whether the steroid albumin and SHBG binding only has a transport function (vehicle) or whether target organs are protected from unhindered absorption of the free steroids in order to protect them. In any case, only unbound steroid hormones are absorbed into the cell.

### 1.3. Hormone effects on the normal prostate

Physiological development and function of the prostate are regulated by steroid hormones, whereby the outer glandular area (glandula prostata propria) responds to androgens, but the inner zone (periurethral glandular area) is sensitive to estrogens. The carcinoma develops almost exclusively in the outer gland (McNeal, 1972).

Testosterone is to be regarded as "the form of androgenic activity secreted by the testes into the blood" (Hanssen, 1974), since it only takes effect in almost all tissues, including the prostate, through an enzymatically controlled metabolism to DHT and diol.

Although DHT and diol make up only approximately 3% of the peripheral androgen content in plasma, they have a triple the androgenic potency than testosterone (Bruchovsky, 1971).

When the SHBG–testosterone complex or albumin–testosterone complex reaches the membrane of the prostate cell, the transport binding is released again, since only free testosterone in the plasma is able to penetrate the cell (Vermeulen, Verdonck, 1972).

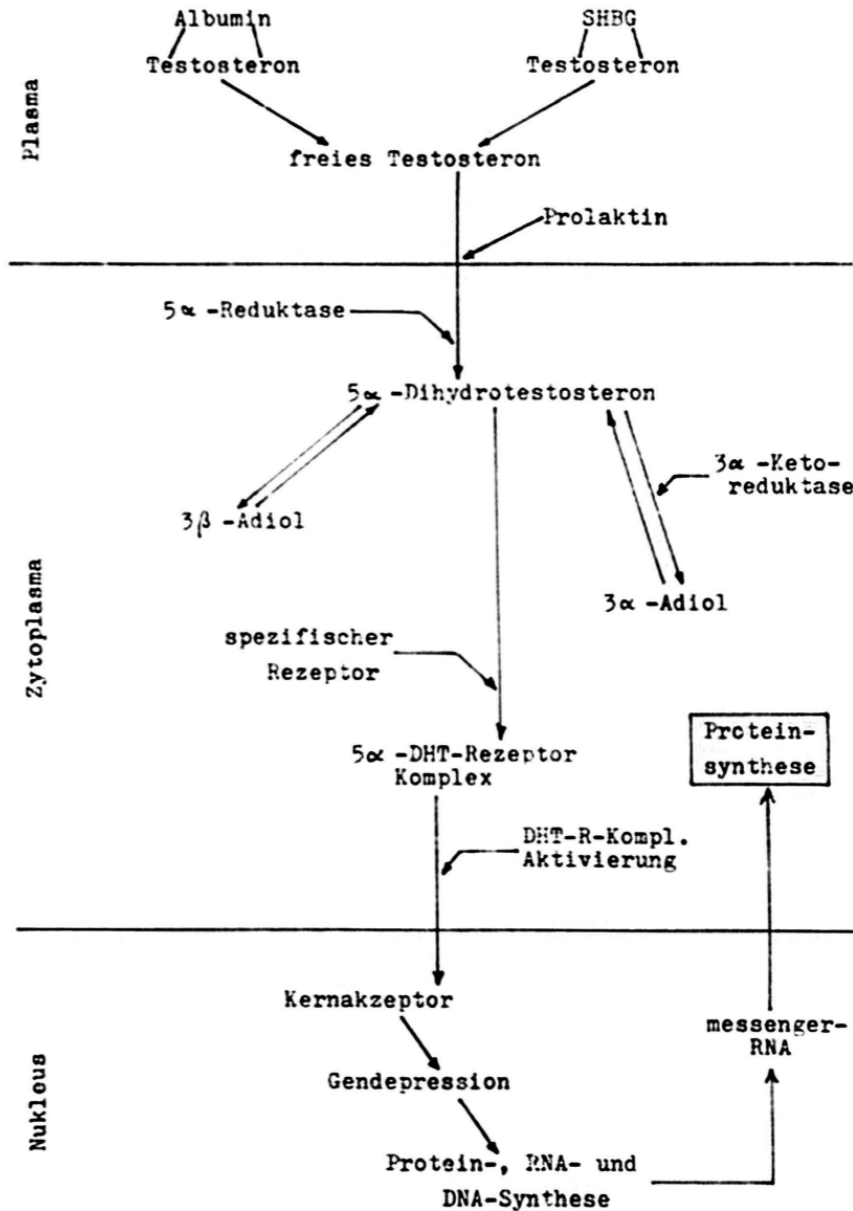


Fig. 2. Mechanism of action of testosterone (prototype of an androgenic target organ)

Membrane transfer probably takes place under the influence of prolactin (see 1.4) and cyclic adenosine monophosphate (cAMP) (Resnick, 1974).

In the cytoplasm, at least 90% of the testosterone is irreversibly reduced to 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone by the 5 $\alpha$ -reductase, and this is in turn reversibly converted by the 3-ketoreductases (3 $\alpha$ - or 3 $\beta$ -hydroxysteroid oxidoreductase) into 5 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol (3 $\alpha$ -adiol) and 5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (3 $\beta$ -adiol):

Testosterone → DHT ↔ adiol (Wilson, 1972).

The result is a cytoplasmic accumulation of DHT for example in hyperplastic prostate tissue in the elderly adenoma patient, which contains five times more DHT than normal prostate cells (Siiteri, 1970).

The resulting DHT is largely bound to specific intracellular protein bodies, so-called androgen receptors (Krieg, 1979). The steroid–receptor complex is activated and now migrates to the cell nucleus. There it is either completely absorbed under steric transformation or the DHT receptor binding is released on the nuclear membrane and the steroid alone migrates into the cell nucleus (Bruchovsky, 1971). So far it is unclear which of the two options applies; it is clear that such a mode leads to the activation of various enzymes as well as gene expression in the nucleus, in the wake of which an increase in ribonucleic acid with subsequent protein and DNA synthesis occurs (Mainwaring, 1977).

Specific receptors are also suspected for  $3\alpha$ -adiol and  $3\beta$ -adiol and an effect on protein synthesis.

The effects of the testosterone metabolites in the outer glandular zone of the prostate are different. DHT primarily has a hyperplastic effect, whereas  $3\alpha$ -adiol stimulates the secretory activity of the gland and causes hypertrophy (Lasnitzki, 1970).

Estrogens primarily affect the periurethral portion of the prostate and control proliferation and secretion there (Mawhinney, 1979).

#### 1.4. Prolactin

As already indicated above, the protein hormone prolactin has an important function for the regulation of prostate metabolism.

Prolactin influences the prostate via testicular, adrenal and direct prostatic targets.

The following mechanisms have been demonstrated in animal experiments (Jacobi, 1980):

- a) It works synergistically with LH by promoting testicular testosterone biosynthesis.
- b) As a co-hormone to ACTH, it influences adrenocortical androgen formation.
- c) It increases peripheral DHT formation
- d) It also increases prostatic testosterone uptake (membrane effect).
- e) It activates the metabolism and utilization of testosterone by regulating testosterone-degrading enzyme systems through the mediation of cAMP as a second messenger (enzyme effect).

Specific receptors in the prostate could be detected quantitatively and significantly for the mediation of prolactin effects (Frantz, 1972).

Since prolactin, like LH and FSH, is formed in the anterior pituitary, its secretion is also subject to a similar regulatory mechanism.



Estrogens, androgens, corticoids and falling prolactin levels cause the release of a prolactin-releasing factor (PRF) in the hypothalamus, increasing prolactin concentrations lead to the release of a prolactin-inhibiting factor (PIF) (Labrie, 1978).

#### 1.5. Pathophysiology of prostate cancer

Huggins' studies and statements about the androgen dependency of prostate cancer do not provide a completely satisfactory explanation for the degeneration of this tissue, all the more so since the androgen levels in the aging male are to decrease in the life phase of the greatest incidence of prostate cancer (Vermeulen, 1972).

Since the malignant morphological changes are stimulated by androgens on the one hand, but on the other hand the testosterone level in the plasma usually decreases due to the quantitative reduction of the Leydig cell apparatus in old age, a more complex hormone misregistration must be regarded as the cause of the development of the carcinoma (Rubens, 1974; British Prostate Study Group, 1979).

The fact that the tumor cells develop from active or overactive glandular epithelium with "pre-malignant atypical hyperplasia in the outer zone of the prostate" (see 1.3) furthermore speaks for a multifactorial development, regardless of whether a benign hyperplasia or atrophy of the prostate precedes (McNeal, 1972).

Histological studies also show that the tumor tissue is largely similar to normal tissue in the early stages. This applies not only to morphological aspects, but also to the steroid metabolism processes, the other enzymatically controlled processes and the hormone dependency.

Only at a later stage does this similarity gradually disappear and an increasingly hormone-independent neoplastic tissue develops (Di Silverio, 1969).

At this point in time, we are still far from understanding the factors behind the development of prostate cancer. In principle, however, a change in the androgen–estrogen balance has proven to be decisive for pathological prostate growth (British Prostate Study Group, 1979), whereby two levels must be taken into account here:

On the one hand, a disturbance of the peripheral hormone milieu is possible, i.e. the hormone supply to the prostate changes. On the other hand, the disorder can lie in the metabolism of the prostate cell itself. So on the one hand it would be a superordinate "endocrinopathy", on the other hand the malignant prostate transformation would be understood as "endogenous prostatopathy".

An exact, generally applicable determination of hormone changes that cause degeneration of the prostate is extremely difficult due to the following facts:

According to Holland and Grayhack, prostate carcinoma contains cells that appear to be completely identical histologically, biochemically and functionally normal prostate cells, as well as cells that are no longer similar to normal glandular tissue. The same hormones therefore play a different role from cell to cell in controlling metabolic processes, and most carcinomas contain cells with high hormone dependence in addition to those that are hormone independent (Holland, 1976).

For the present work, however, it is not the pathophysiology of the individual cell that is of interest, but what the hormone changes in the cancer patient as a whole are found in plasma, since the overall level of the respective hormone can be decisive for the clinical course. The fact mentioned by Holland of the coexistence of hormone-sensitive and hormone-independent cells in one and the same tumor often provides explanations for contradicting results and must therefore be emphasized.

The following hormone parameters have proven to be potentially meaningful for the investigation of hormone changes in prostate cancer:

- a) Testosterone, 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone, 3 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol, estradiol, and progesterone for direct control of the metabolism.
- b) Sex hormone binding globulin to assess the transport conditions.
- c) Luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and prolactin for AU statements about the regulatory activity of the pituitary gland.

The question of which hormone plasma values are found to be significantly changed in untreated patients with prostate cancer in relation to age-appropriate patients without or with benign prostate pathology has not yet been clarified with certainty.

If testosterone is considered to be the most important quantitative parameter of androgenicity in plasma (Altwein, 1976), different test results can be found here. The findings by Vermeulen (1972) and Pirke (1973) that the average plasma concentration of testosterone in men decreases after the age of 60 are contrasted by works by Kent (1966), Robinson (1971) and Harper (1976), which in their Patients found a relative constancy of testosterone between the ages of 20 and 90.

The patient population originally examined by Vermeulen was not differentiated with regard to prostate pathology, although there was talk of "normal men".

An explanation for the fact that the plasma values do not decrease despite a reduction in the Leydig cell number was given by Kent in 1966, who states that in parallel with the decreasing testicular androgen production, the metabolic clearance rate decreases in old age, which leads to an extension of the biological half-life of testosterone (Kent, 1966).

In prostate cancer patients, Young (1968) and Isurugi (1967) found decreased, Alder (1968), Gandy (1968), Sciarra (1971), Harper (1976) and Bartsch (1977) persistently high regardless of age, and Farnsworth (1970) and Frick (1971) even increased testosterone plasma levels.

If one looks in this connection at the increasing age of estradiol concentration, which leads to an increased SHBG production (see 1.2.4), one has to conclude that a change in the testosterone estradiol in each case is relatively independent of the testosterone plasma level. Equilibrium arises, which is expressed in the drop in the testosterone/estradiol quotient.

There are indications that this drop in the quotient changes plasma FSH, LH and prolactin levels (Brit. Prost. Study Group, 1979). Accordingly, Harper and Bartsch find moderately increased prolactin levels and normal to low LH and FSH levels (Harper, 1976; Bartsch, 1977).

No comparable studies are yet available for DHT, adiol, and progesterone, but a slightly reduced level is expected here by several authors.

## 1.6. Contrasexual treatment

### 1.6.1. Treatment options for prostate cancer

Since 60–80% of all prostate carcinomas have already exceeded the organ limit at the time of diagnosis, i.e. are in stage  $T_{3-4}$  or  $M_1$  (distant metastases), only in a few cases is the tumor still localized ( $T_{1-2} N_0 M_0$ ), curative surgical treatment of the tumor is possible.

In the many inoperable patients in the advanced stage, contrasexual treatment as palliative therapy has proven very convincing (Nagel, 1975).

The elimination of the androgenic effect in the organism is the goal of this palliative therapy, which can be achieved in different ways.

On the one hand, there is the possibility of switching off the testosterone production facilities; on the other hand, one can also directly influence the prostate cell and bring about regressive changes in the cell itself.

The simplest and safest method is orchietomy, since it effectively and permanently removes the essential source of androgen in the body (Klosterhalfen, 1977). The decrease in metastases and reduced growth of the carcinoma after removal of the germ epithelium in the testis has been statistically proven, and hormone analyzes show a significant decrease in androgen production and an increase in gonadotropins via the pituitary feedback mechanism (Straube, 1974).

However, there are also signs of a temporary effectiveness of the orchietomy and a later rise in the testosterone level. As a reason for this "secondary resistance" of the tumor, which is also a central problem of estrogen treatment (see 1.6.2) of prostate cancer, various authors assumed, according to the theory mentioned at the beginning, that "compensatory adrenal activity" resulted in vicarious adrenal androgen production after castration (Robinson, 1971; Scott, 1973); however, all of these tests were based on a follow-up check of the 17-ketosteroid excretion in urine.

Now, however, the adrenal gland primarily secretes androgen-poorly active precursors of testosterone, especially dehydroepiandrosterone (DHEA) and  $\Delta^4$ -androstenedione. Therefore, after testicular testosterone production ceases, it normally cannot maintain the androgenicity necessary for prostate development and growth (Horten, 1966).

In addition, unlike testicular, adrenal androgen genesis is not subject to pituitary feedback via the gonadotropins, but rather regulation by the ACTH (Frick, 1976).

Work by Kent (1966) and Young (1968) showed that with "secondary resistance" to the carcinoma, in contrast to the increased 17-ketosteroid excretion in the urine, no increased levels of the adrenal metabolites are found in the plasma.

The consequence of the earlier results from Scott (1946) was an attempt to switch off the adrenal gland by surgery (adrenalectomy) or cortisone administration (inhibition of pituitary ACTH production, causing

secondary NNR atrophy). The effect of this measure is controversial, also because of its side effects, and in most cases did not lead to permanent objective improvement.

In the event of an orchiectomy failure, West suggests a hypophysectomy, i.e. an intervention in the hormonal milieu at the higher regulatory level, and he finds a significant temporary improvement in pain reduction in osseous metastases in about 50% of his patients, albeit with some serious side effects (West, 1973).

Recently, successes in drug inhibition of pituitary function for example with antiprolactins have also been reported (Coune, 1975; Jacobi, 1980; Klosterhalfen, 1980).

Chemotherapy, radiotherapy, and cryotherapy are not actually contrasexual treatment methods, and are almost always used in combination with orchiectomy or hormone therapy (Klosterhalfen, 1977). They should only be mentioned for the sake of completeness.

Probably the most important, most widespread, most discussed method of contrasexual therapy is drug castration or treatment with hormones, primarily with estrogens and, more recently, with antiandrogens. Hormone therapy in the right dosage causes an impressive decrease in tumor and/or metastases and many associated complaints.

The fact that estrogen therapy should be maintained until the end of life (Nagel, 1975) can no longer be fully maintained. Rather, this form of therapy depends on the tumor response and the specific side effects.

#### 1.6.2. Treatment with estrogens

Since Huggins, natural and synthetic estrogens have been used in various forms with varying degrees of success in prostate cancer.

The most common substances are: Cyren-A (diethylstilbestrol), estradurine (polyestradiol phosphate), Honvan (diethylstilbestrol diphosphate), Merbentul (chlorotrianisene, TACE) and Progynon-Depot 100 mg (estradiol undecylate) (Straube, 1974).

There is still no complete clarity about the effect of these drugs on carcinoma:

a) It is considered certain that estrogens in the hypothalamic centers inhibit the release of the LH-RF and the FSH-RF and thereby suppress the production of the gonadotropins in the pituitary gland. The consequence of the falling LH plasma level is a lack of androgen formation in the testicles due to the lack of stimulation (Jönsson, 1976).

b) Estrogens cause the prolactin-releasing factor to be released in the hypothalamus (see 1.4) and, as a result, the prolactin secretion from the pituitary gland increases significantly (Griffiths, 1976).

c) A direct inhibition of testicular androgen synthesis was also found (Jones, 1975).

d) On the prostate cell itself, estrogens reduce testosterone uptake, suppress conversion to DHT, alter DHT receptor binding, and inhibit DNA polymerase (Jacobi, 1978). In-vivo and in-vitro investigations are divergent in this regard.

e) A cytostatic or cytotoxic effect was assumed to be very probable (Straube, 1974), but is not sufficiently documented.

In addition to the under 1.2.4 mentioned increase in testosterone binding to SHBG, estrogen application also causes a change in hepatic steroid breakdown.

The result of the Veterans Administration study (1967) placed the administration of estrogens in prostate cancer at the center of a critical discussion:

"What the hormone treatment gains in survival improvement is lost to cardiovascular complications through increased mortality."  
(V-A. study, 1967).

### 1.6.3. Antiandrogen treatment

In search of alternatives with fewer side effects, the antiandrogen "cyproterone acetate" was discovered in the late 1960s (Scott, 1966).

Cyproterone acetate is a synthetic C-21 steroid. It is the most powerful antiandrogen known to date and suppresses both endogenous and exogenously administered androgens in their influence.

It affects the prostate at different levels of hormonal metabolism:

- a) It reduces the effects of androgens in the prostate by competitive inhibition of DHT binding to the specific receptor in the cytoplasm of the glandular cell (see 1.3 and Fig. 2) (Mainwaring, 1977).
- b) It suppresses testosterone formation either directly in the testis by inhibiting 17,20-desmolase activity (Mainwaring, 1977), and/or via the hypothalamic–pituitary system (progestational or antigonadotropic effect) (Isurugi, 1980).
- c) It suppresses the ACTH effect on the NNR and thus prevents the stimulation of the androgen synthesis there (Girard, 1978).

Cyproterone acetate is available in oral application form (Androcur<sup>R</sup>) and as an oily depot injection form (Androcur-Depot<sup>R</sup>).

The beneficial effects in advanced prostate cancer have recently been summarized using a detailed literature review (Jacobi et al, 1980).

## 2. Own investigations

### 2.1. Objective

In a well-defined prostate carcinoma patient, the following problems regarding the change in peripheral endocrinological parameters during a prospective therapy study with cyproterone acetate or estradiol undecylate should be investigated:

- a) With regard to the nine hormone parameters mentioned above (see page 12/13), can there be significant differences in terms of tumor stage, degree and age in the patients before treatment?
- b) Which changes in hormone status occur in the two therapy groups in the course of treatment?
- c) Are there statistically verifiable differences between the two groups in pre-therapy hormone levels and three and six months after the start of treatment?
- d) Does the formation of correlations between certain hormone parameters provide further information about the metabolic relationships of these hormones?
- e) How do the relationships (quotients) of the correlated hormones behave in the course of the therapy?
- f) Are there any differences between the two therapy groups with regard to the above-mentioned relations?

## 2.2. Patients and methods

The study was carried out over a period of 15 months with 51 previously untreated patients who were treated for histologically verified inoperable prostate adenocarcinoma either in stage T<sub>3</sub> or T<sub>4</sub> N<sub>1-4</sub> M<sub>0/1</sub> (UICC) in the urological clinic of the University of Mainz.

Exclusion criteria were manifest cardiovascular diseases, liver affections, total bladder obstruction with the need for permanent urine drainage and a life expectancy of less than 6 months.

Forty-one patients were enrolled in the study for months and treated with either estrogens or antiandrogens (see below) during this period.

At the beginning and at the end after 6 months, the following objective parameters for assessing the success of therapy were examined: tumor histology and cytology, IV pyelogram, residual urine determination, uroflowmetry, chest X-ray, skeletal overview images, whole-body skeletal scintigraphy, lymphangiography and partial bone marrow biopsies.

Subjective parameters such as rectal palpation, nocturia, micturition frequency, pain, as well as other parameters such as body weight, general condition, side effects of the medication and the like were checked every 4 weeks.

From the start of therapy at time  $t_0$ , after three months ( $t_1$ ) and after six months ( $t_2$ ), laboratory values were used to determine:

Blood count, alkaline and acid phosphatase, liver and kidney function values, urine status and nine hormone parameters in plasma and serum:

- a) Plasma testosterone, dihydrotestosterone, androstenediol, estradiol, and progesterone;
- b) Prolactin, LH and FSH in serum;

### c) SHBG in plasma

The hormones listed under a) and b) were determined by radioimmunoassay (RIA), plasma SHBG by saturation analysis.

#### Hormone determinations:

Dihydrotestosterone and androstenediol were developed by Prof. Dr. Gupta, University Children's Hospital, Tübingen, determined by means of its own RIA according to the method given in a previous work (Gupta, 1975; Klemm, 1976).

Testosterone, estradiol, progesterone, LH, FSH, and prolactin were determined using highly specific and sensitive, commercially available RIAs.

The coefficient of variation was less than 8% for the DHT assay and less than 4% for the androstenediol assay. The sensitivity was 10 pg for the DHT determination and 7 pg for androstenediol.

The RIA kits for testosterone, estradiol, and progesterone were based on  $^3\text{H}$  labeling, and the hormones were extracted by diethyl ether (testosterone, estradiol) or petroleum ether (progesterone).

The RIA kits for LH and FSH were based on a  $^{125}\text{J}$  label of the hormones (double antibody method).

The measurements of the SHBG were carried out by means of saturation analysis (Blank, 1978). The average intra-assay coefficient of variation for the triple determination of the SHBG was approximately 5%, the sensitivity was approximately 0.7  $\mu\text{g/L}$ .

The results of the RIA determinations were determined using a "spline function" (Sinterhauf, 1976).

The internal control was carried out by standard and pool serum; External control was given by participating in a ring study by the German Society for Clinical Chemistry.

#### Materials:

The radioactivity measurement for  $^3\text{H}$  and  $^{125}\text{J}$  isotopes was carried out using the liquid scintillation counters BF Betaszint-5000 and Searle Nucl., Type 1175r.

RIA kits for testosterone, estradiol, and progesterone were obtained from Biolab-Zinser, Frankfurt, for LH and FSH from Behringwerke, Marburg and for h-prolactin from Serono, Freiburg.

The testosterone antibody for the dihydrotestosterone and androstenediol determinations was developed by Dr. B.V. Caldwell, Yale University, New Haven.

#### Treatment:

Of the 51 carcinoma patients, 10 were not treated with the medication provided for in the study – they can therefore not be used for a comparison at times  $t_1$  and  $t_2$ .

The remaining 41 patients were randomly assigned to the two therapy groups "estrogen" (estradiol undecylate) and "antiandrogen" (cyproterone acetate). Since the resounding therapeutic effect of both drugs in both mono and combination treatment (for example with orchiectomy or radiation) has been confirmed by many examinations, there are no ethical concerns about this division. In addition, in the case of a TU tumor progression or any significant side effects, for example of a cardiovascular nature, the respective patient would have been immediately taken out of the study and treated individually.

The group "estrogen" (21 people) was treated with injections of Progynon Depot<sup>R</sup> (estradiol undecylate, Schering AG, Berlin) 100 mg every four weeks intramuscularly.

The group "antiandrogen" (20 people) received Androcur<sup>R</sup> (cyproterone acetate, Schering AG, Berlin) in a dose of 300 mg intramuscularly per week.

#### Blood sampling:

The blood was taken for the hormone analyzes on the fasted, lying patient between 8 a.m. and 9 a.m. 80 mL of heparinized blood were obtained from the cubital vein and centrifuged. The plasma was stored at -17°C until further processing.

To reduce the interassay variance, consignments of 20 to 30 plasma samples were collected for hormone determination. The corresponding RIAs were set up in duplicate or triplicate and repeated if there were deviations from the same plasma.

To further reduce the interassay variance, identical RIAs were carried out by the same laboratory assistant.

#### Statistical procedures:

The results were evaluated by calculating the arithmetic mean with standard deviation and standard error of the mean.

In the inference statistics, the Student t test for paired or unpaired samples and the one-way analysis of variance and covariance were used.

Intraindividual relationships between different hormones were expressed by correlation coefficients and a linear regression analysis was carried out.

### 2.3. Results

#### 2.3.1. Examination of the sample for homogeneity

In order to eliminate sources of error due to possible inhomogeneity of the patient collective, all 51 persons at time  $t_0$  were examined with regard to the age distribution, the stage and the degree of differentiation of the tumor.

Fig. 3 shows that the patients were between the ages of 51 and 80 years of age (mean = 67.5 years).



As the distribution is indicated to have two peaks left and right of the median, the median values divided the collective into a younger (mean 61.8 years) and an older patient group (mean 72.8 years).

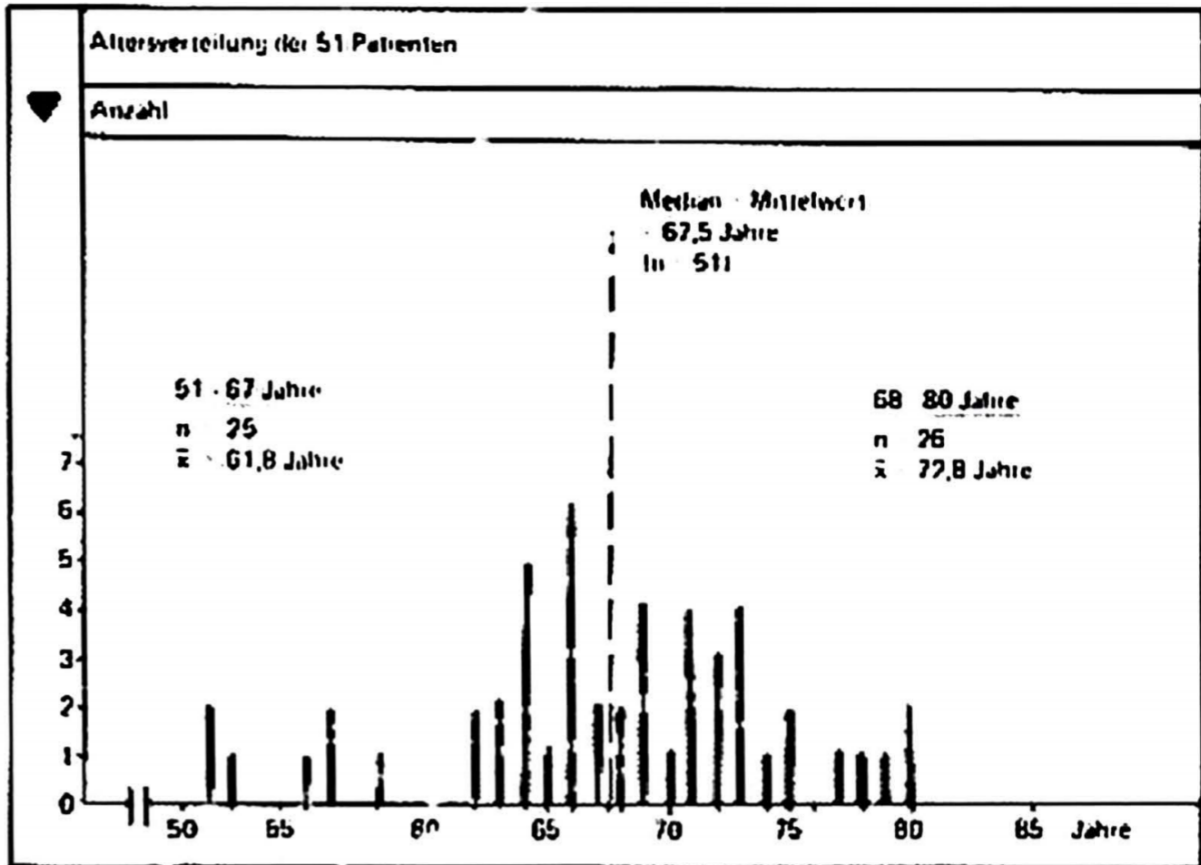


Fig. 3. Age distribution of the 51 patients.

In the Student t test for unpaired samples, there were no significant differences between the age groups before therapy with regard to the nine hormone parameters.

The division of the collective according to tumor stage non-metastatic ( $M_0$ ) versus metastatic ( $M_1$ ) and degree of differentiation highly to moderately differentiated ( $G_{1-2}$ ) versus poorly differentiated anaplastic ( $G_{3-4}$ ) also showed no significance between the formed in the Student t test Groups on all nine hormone parameters before treatment.

The results of this examination of the patient population for homogeneity are listed in Table 1 (page 26).

Parameter vor Behandlung (bei n = 51)																								
	Tumorstadium						Tumorstadium						Alter						Vergleichsgruppe					
	M <sub>0</sub> (n = 37)			M <sub>1</sub> (n = 14)			G <sub>1-2</sub> (n = 30)			G <sub>3-4</sub> (n = 18)			- 67,4 Jahre (n = 26) Quartile: 61,8 - 72,8			- 67,4 Jahre (n = 26) Quartile: 61,8 - 72,8			Prostatakarzinom in 26 Durch schnittsalter 65,9 Jahre					
	n	SD	SEM	n	SD	SEM	P	n	SD	SEM	n	SD	SEM	P	n	SD	SEM	n	SD	SEM				
Testosteron ng 100 ml	431	134	23,7	412	106	20,1	n.s.	416	120	23,8	440	103	20,4	n.s.	461	150	30,1	388	123	26,1	n.s.	404	106	20,4
DHT ng 100 ml	439	126	2,2	448	105	2,4	n.s.	448	125	2,7	433	108	2,5	n.s.	443	135	2,7	442	107	1,9	n.s.	475	81	1,6
Androstendion ng 100 ml	151	55	0,37	149	57	1,18	n.s.	149	54	0,94	153	53	1,24	n.s.	147	45	0,89	153	81	1,7	n.s.	180	509	10
Östrogen ng ml	36	15	2,8	34	16	3,7	n.s.	35	14	2,5	30	18	4,3	n.s.	30	15	3,1	33	15	3,1	n.s.	44	27	5,3
Progesteron ng ml	95	42	0,73	95	34	0,79	n.s.	98	41	0,71	92	38	0,84	n.s.	98	47	0,93	97	39	0,90	n.s.	103	81	1,6
SHBG ng l	54	25	0,43	51	29	0,87	n.s.	54	25	0,44	51	28	0,87	n.s.	49	19	0,38	57	31	0,61	n.s.	35	15	0,30
Progesteron ng ml	0,19	0,08	0,01	0,27	0,12	0,03	n.s.	0,27	0,09	0,02	0,23	0,10	0,02	n.s.	0,27	0,09	0,02	0,27	0,10	0,02	n.s.	0,47	0,15	0,03
LH mU ml	69	33	0,59	77	34	0,78	n.s.	68	28	0,49	75	47	0,99	n.s.	65	37	0,73	70	29	0,67	n.s.	59	36	0
FSH mU ml	118	81	1,1	126	87	1,9	n.s.	123	74	1,3	124	68	1,8	n.s.	101	51	1,9	145	87	1,6	n.s.	117	107	2,1

Table 1.

Hormone parameters in 51 patients with prostate cancer before treatment, differentiated according to tumor stage (local carcinoma (M<sub>0</sub>) versus distant metastatic carcinoma (M<sub>1</sub>)), degree of tumor (highly to moderately differentiated (G<sub>1-2</sub>) versus little differentiated anaplastic (G<sub>3-4</sub>)) and age (younger or older than the median of the total population), 26 prostate adenoma patients compared for comparison.

This table also lists the mean values of a group of 26 patients with prostate adenoma, for descriptive comparison with the hormone levels of carcinoma patients.

The following results were shown for the individual hormone parameters summarized in Table 1:

a) Distribution according to tumor stage M<sub>0</sub> versus M<sub>1</sub>.

Patients with distant metastases (M<sub>1</sub>) have slightly increased progesterone and FSH values, the mean values of the other hormones are almost identical in each case.

b) Division by tumor grade G<sub>1-2</sub> versus G<sub>3-4</sub>.

There is a clear numerical agreement of the respective mean values for all nine hormone parameters.

c) Breakdown by age (see Fig. 3).

Here, the elderly had lower testosterone and estradiol, but higher levels of SHBG and FSH compared to those in the younger group.

d) Comparison with the adenoma patients.

The mean values of DHT, andiol, estradiol, and progesterone are slightly increased in the adenoma group, whereas testosterone and SHBG are reduced.

All in all:

Although mean differences in mean values with regard to tumor stage and age can be assumed, it can be assumed overall that in this study neither the age of the patients nor the stage of their tumor nor its degree of differentiation had a significant influence on the hormone parameters examined in the untreated patients.

### 2.3.2. Hormonal course during treatment

It was first examined whether there were significant changes in the hormone plasma levels in the respective therapy group in the course of treatment, i.e. between  $t_0$  (start of therapy) and  $t_1$  (after 3 months) and between  $t_1$  and  $t_2$  (after 6 months) (Fig. 4–Fig. 21).

A division of the respective therapy group into  $M_0/M_1$  and  $G_{1-2}/G_{3-4}$  was not made, since the groups would then have become too small for a statistical evaluation.

In addition, it was examined whether there were differences between "estrogen", "cyproterone acetate" and the group of 10 untreated carcinoma carriers before the start of treatment, and whether differences continued to occur between the "estrogen" and "cyproterone acetate" groups in the course of therapy (Table 2–Table 4).

#### 2.3.2.1. Changes in hormone levels during treatment

All three androgens were significantly reduced in both therapy groups after three months ( $t_1$ ) (main effect of "drug castration").

##### a) Testosterone (Fig. 4 and 5)

Initially, the values scattered very strongly in both groups, but at time  $t_1$  the scatter decreased in absolute terms, more so for the estrogen group than for the cyproterone acetate group.

So estrogens more reliably suppressed the testosterone plasma values to a certain level.

The testosterone level no longer changes significantly between  $t_1$  and  $t_2$ , only the scatter of the values increases again.

The mean values, standard deviations and standard errors of the mean values are shown in [Fig. 4 and 5](#).

##### b) Dihydrotestosterone (Fig. 6 and 7)

The values decreased at time  $t_1$  further decreased after 6 months ( $t_2$ ), more in the estrogen group than in the cyproterone acetate group.

Average values and measures of dispersion are shown in [Fig. 6 and 7](#) (page 30).

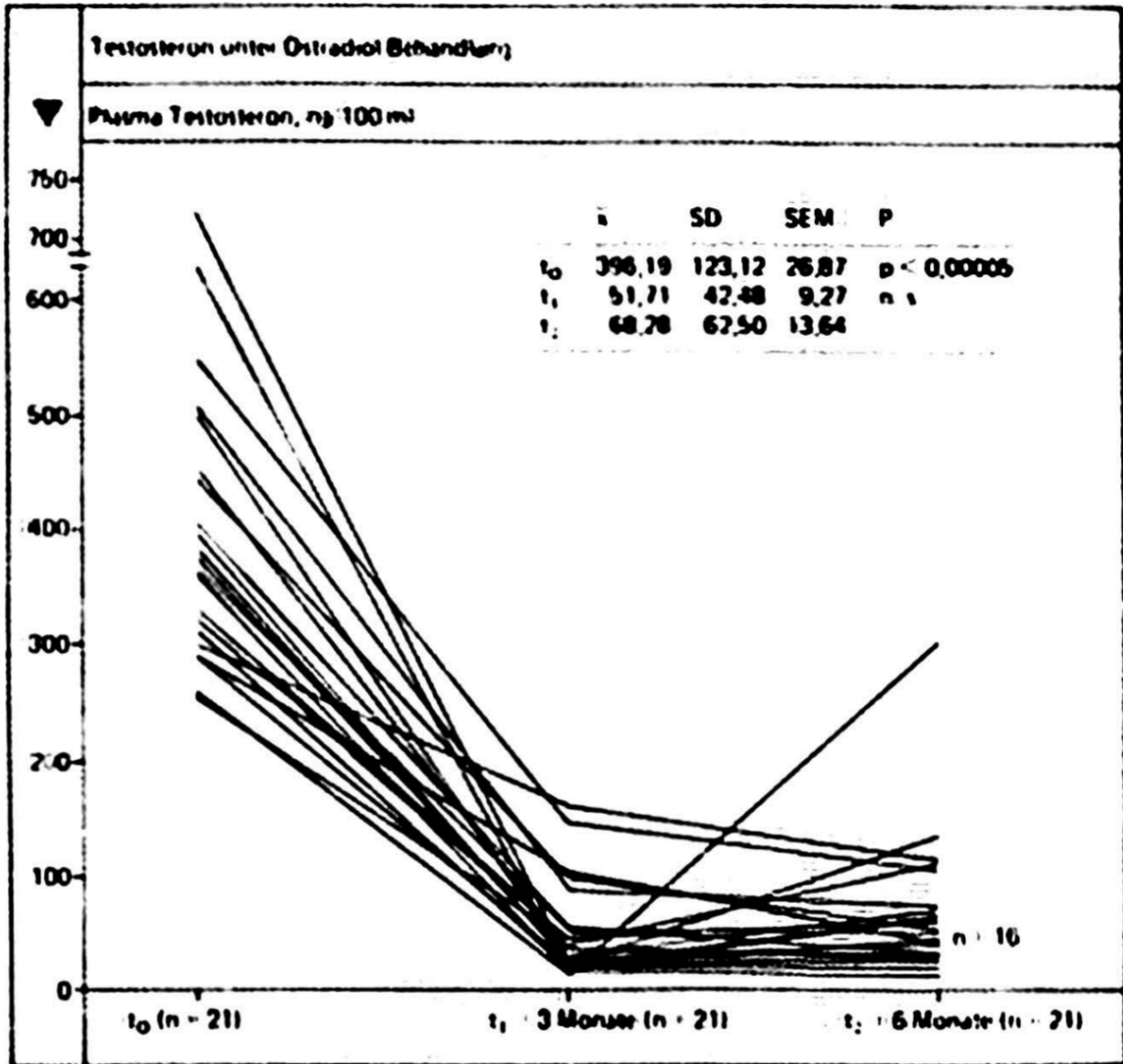


Fig. 4. Testosterone under estradiol treatment

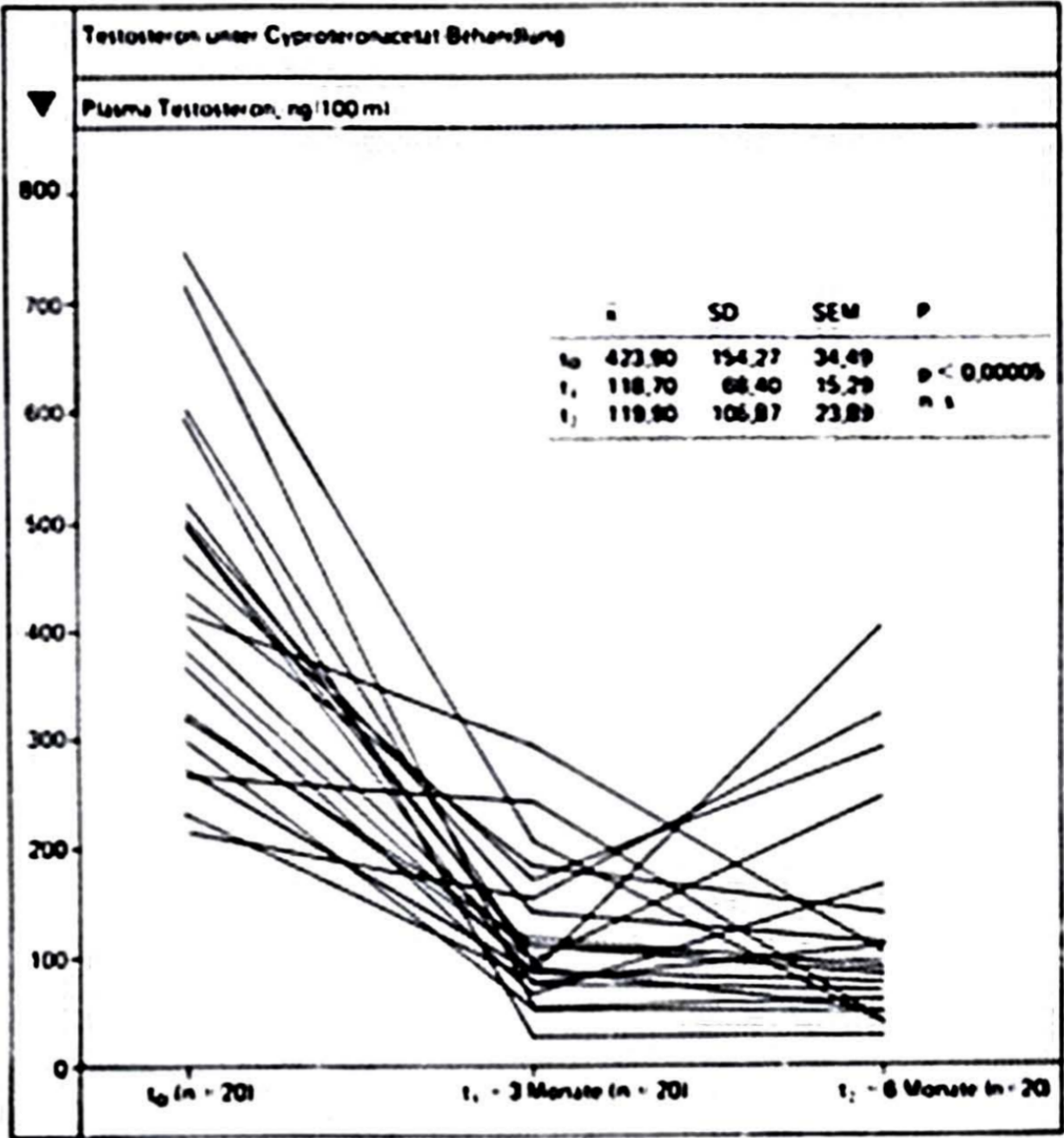


Fig. 5. Testosterone under cyproterone acetate treatment

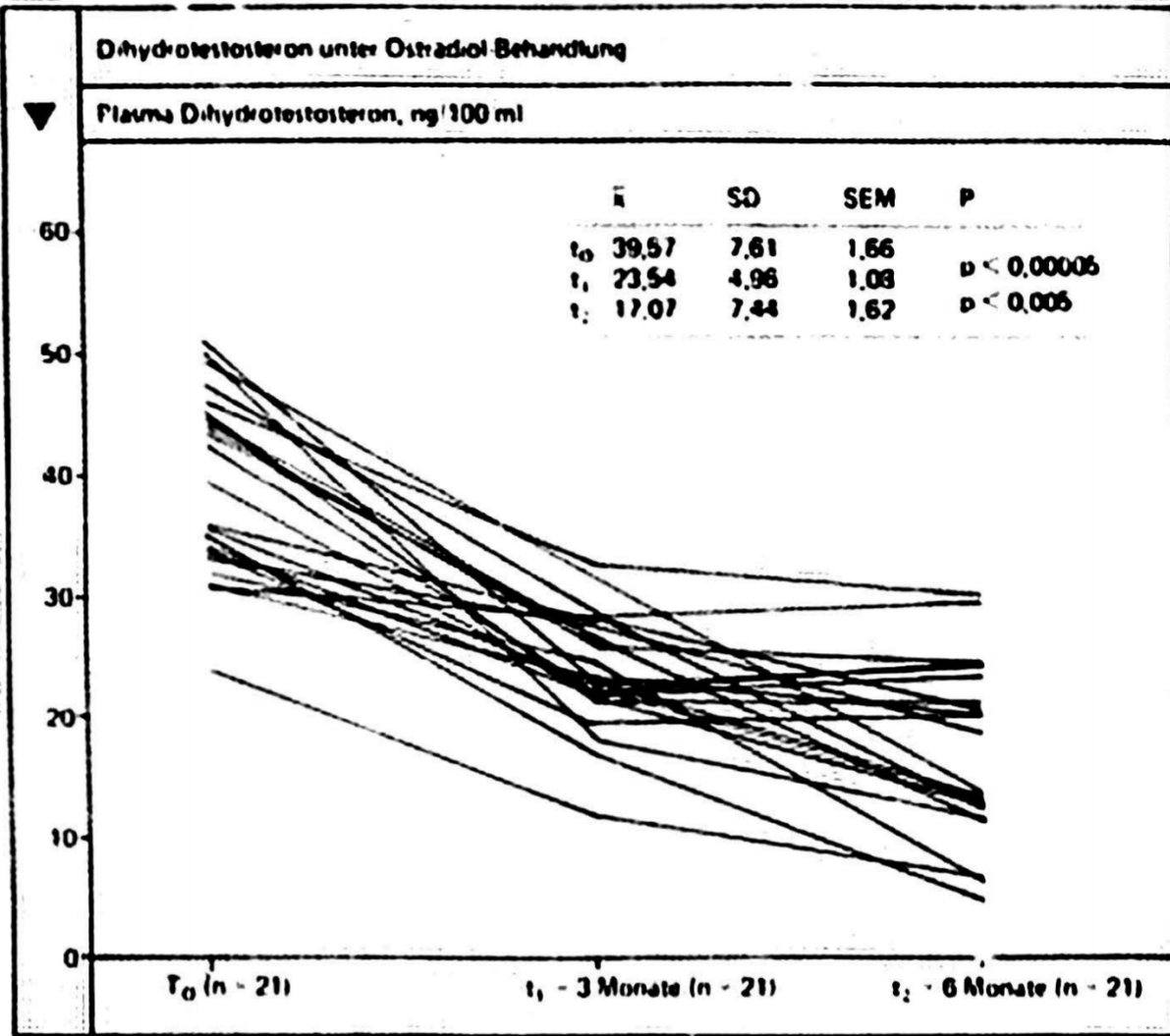


Fig. 6. Dihydrotestosterone under estradiol treatment

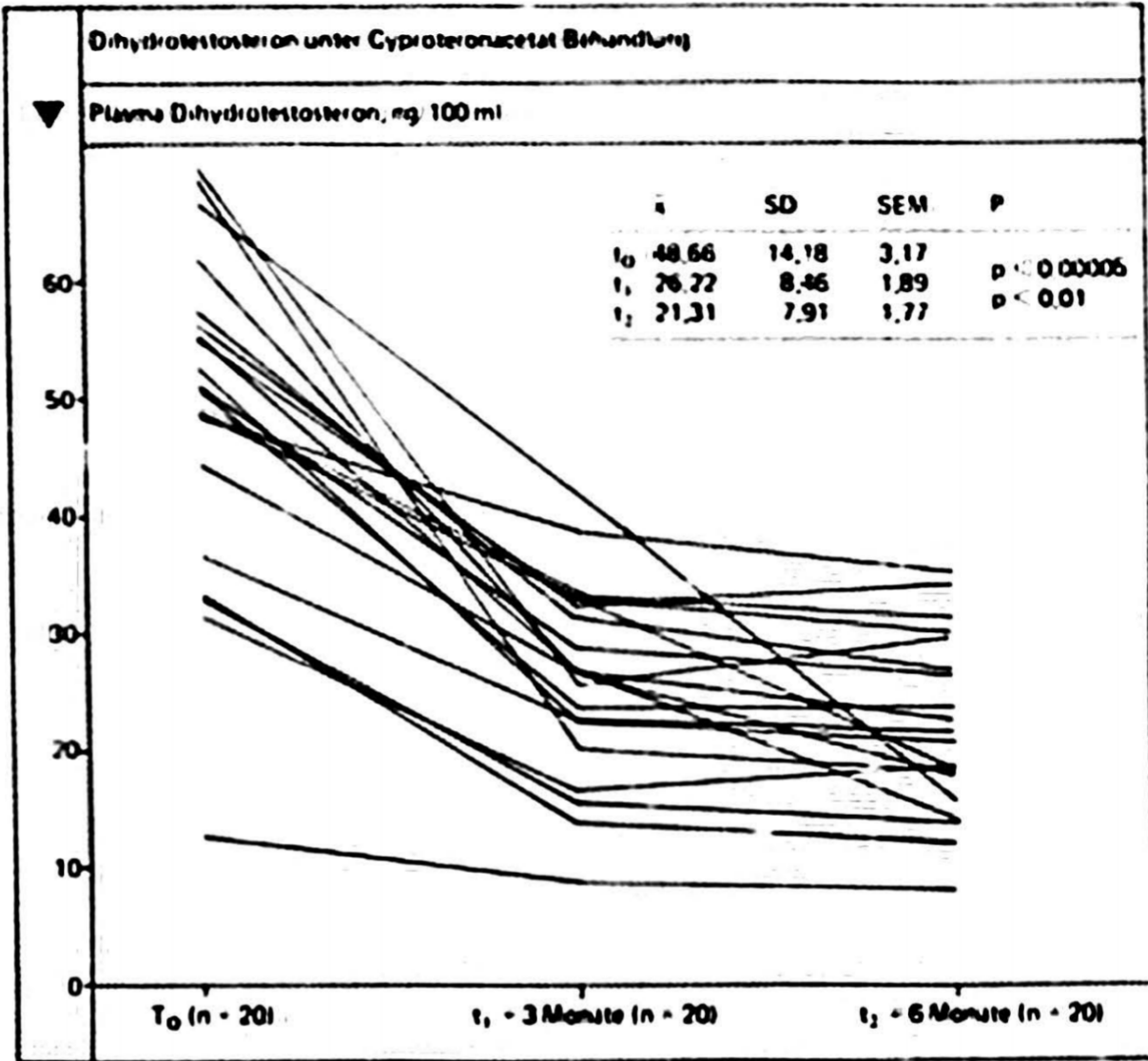


Fig. 7. Dihydrotestosterone under cyproterone acetate treatment

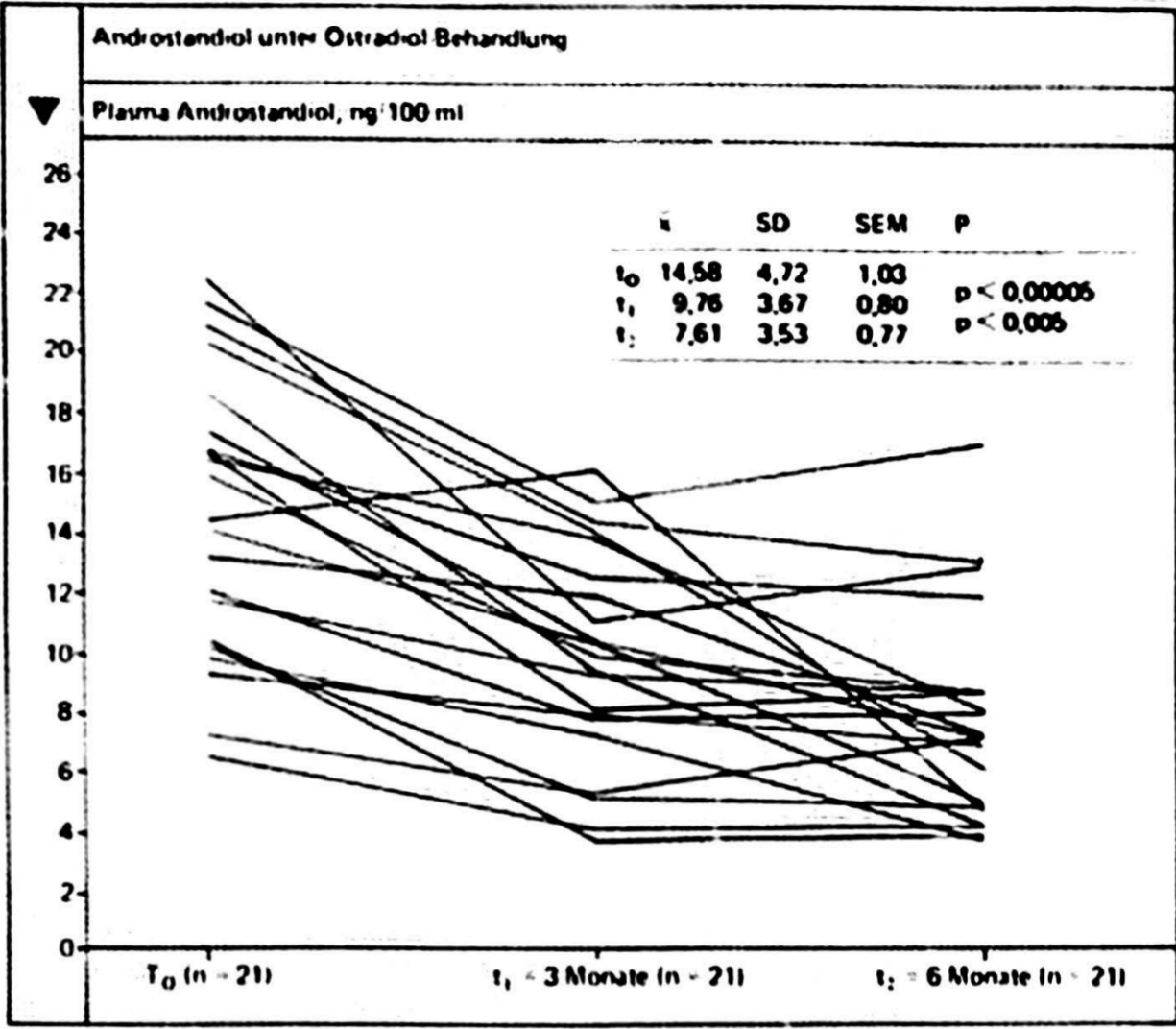


Fig. 8. Androstenediol under estradiol treatment



## ANDROSTANEDIOL UNTER CYPROTERONACETAT-BEHANDLUNG

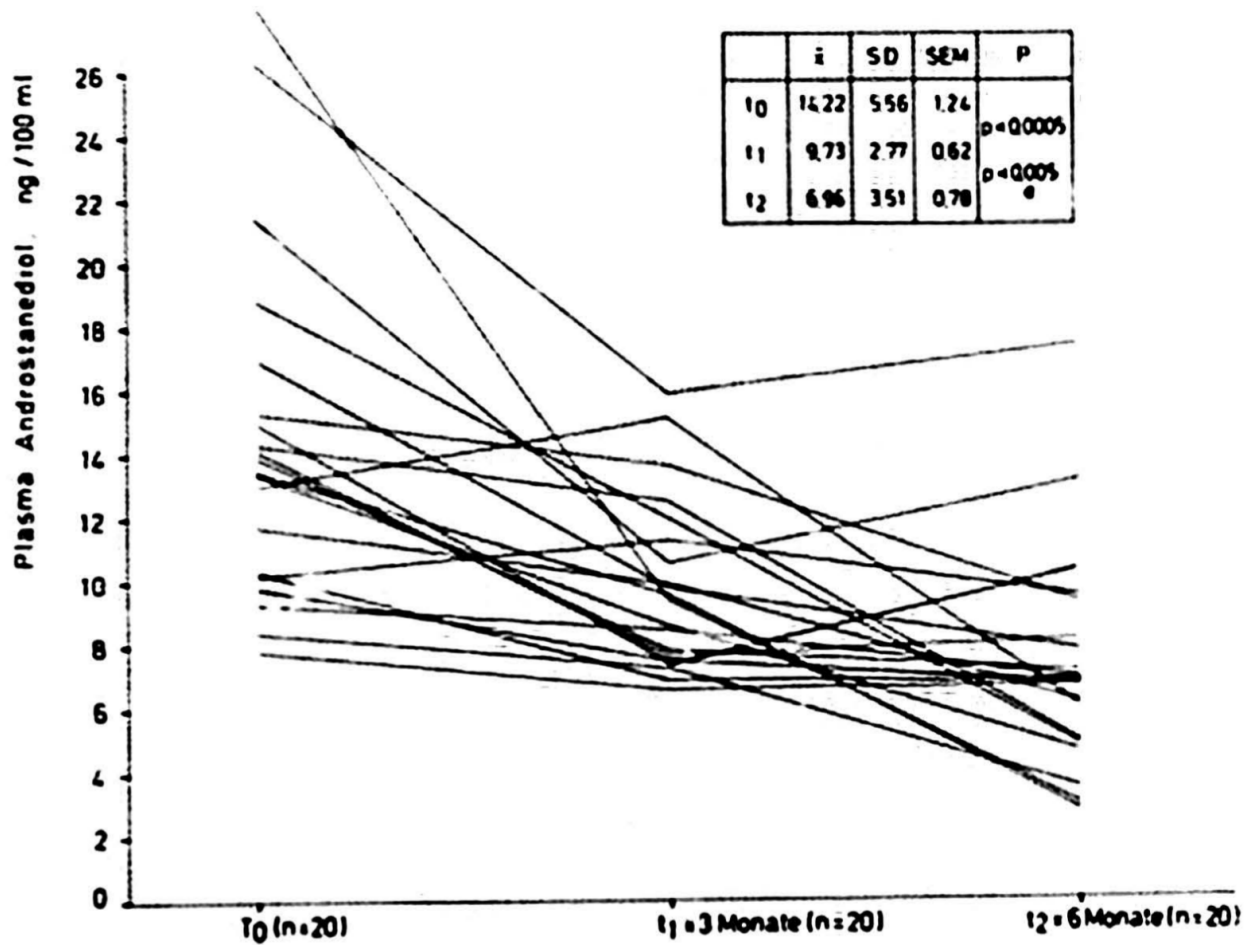


Fig. 9. Androstenediol under cyproterone acetate treatment

c) Androstenediol (Fig. 8 and 9)

The androstenediol values were also significantly reduced after 3 months and decreased to half of the initial value in both groups by the 6th month.

The mean values, standard deviations and standard errors of the mean values are shown in Fig. 8 and 9 (page 31).

d) Estradiol (Figs. 10 and 11)

In the estrogen group, due to the exogenous supply of estradiol undecylate, there was a massive 10- to 20-fold increase in plasma value at time  $t_1$ , which increased in the following three months, but was no longer significant. The lack of statistical significance can be attributed to the rapidly increasing range of values.

Plasma estradiol is not significantly changed in the cyproterone acetate group.

Statistical values see Fig. 10 and 11 (page 33).

e) Progesterone (Fig. 12 and 13)

In both treatment groups, there was a significant drop in the mean hormone value after the start of treatment, but this did not change significantly after three months.

Average values and measures of dispersion are listed in Fig. 12 and 13 (page 34).

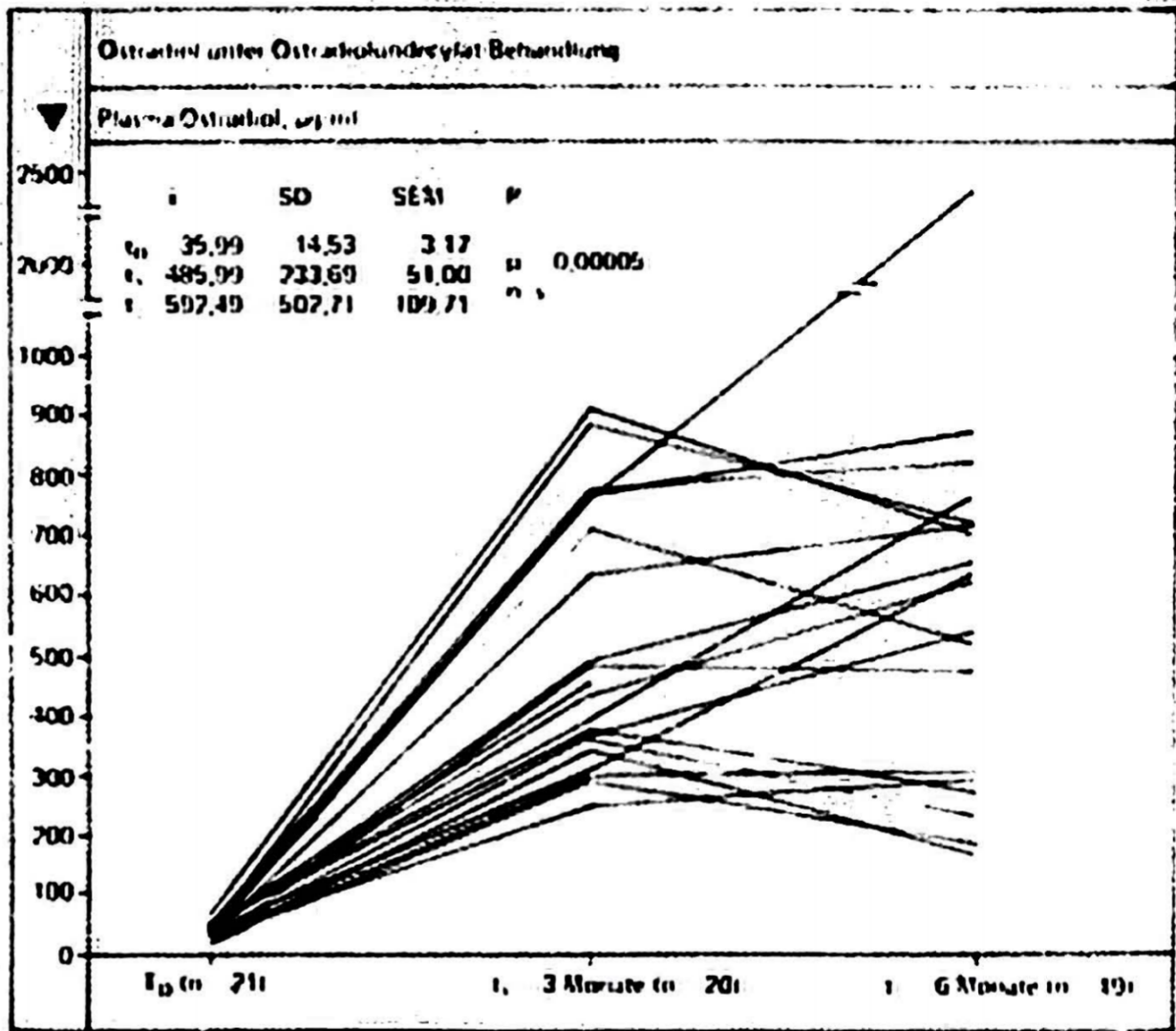


Fig. 10. Estradiol under estradiol undecylate treatment

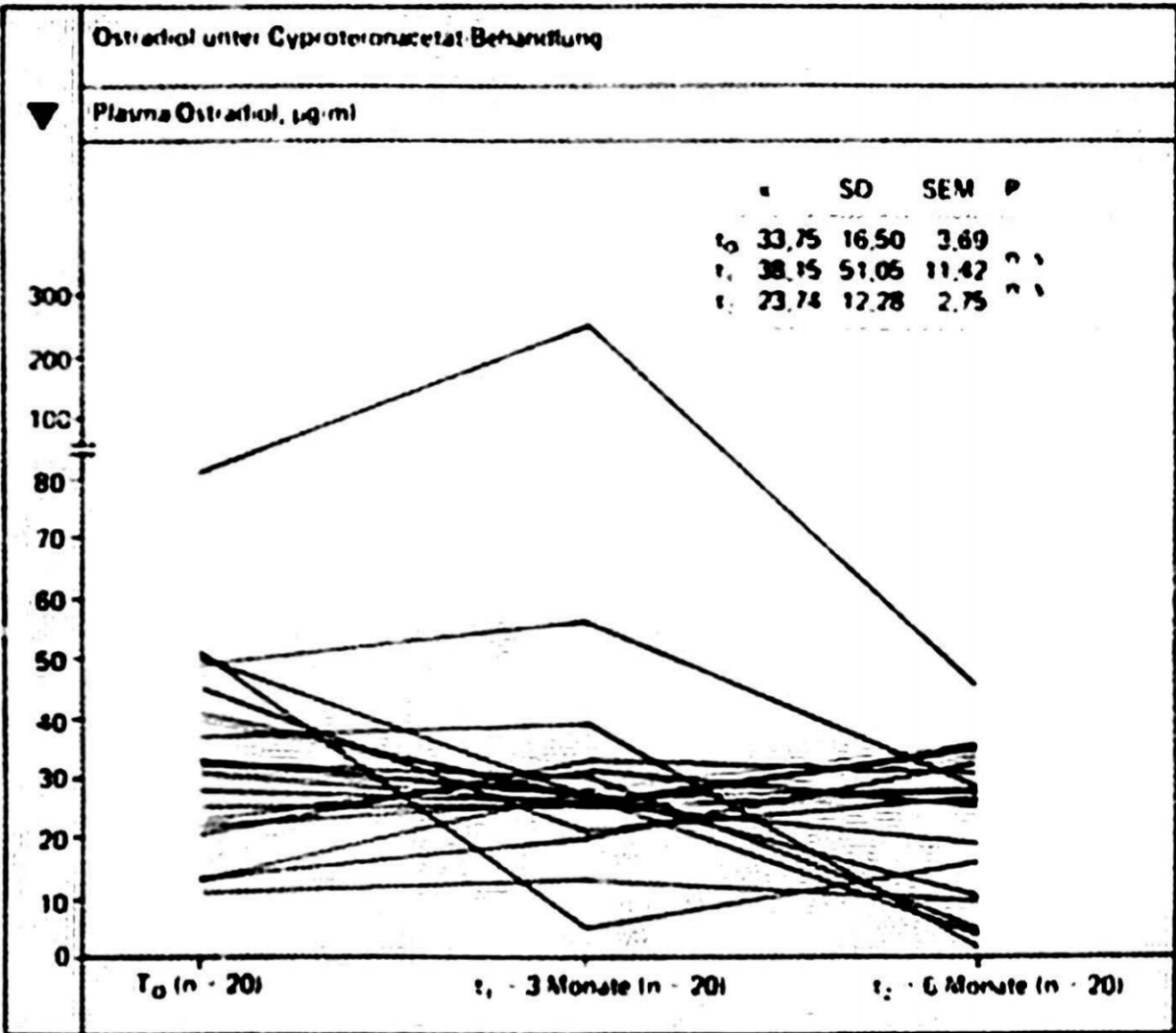


Fig. 11. Estradiol under cyproterone acetate treatment

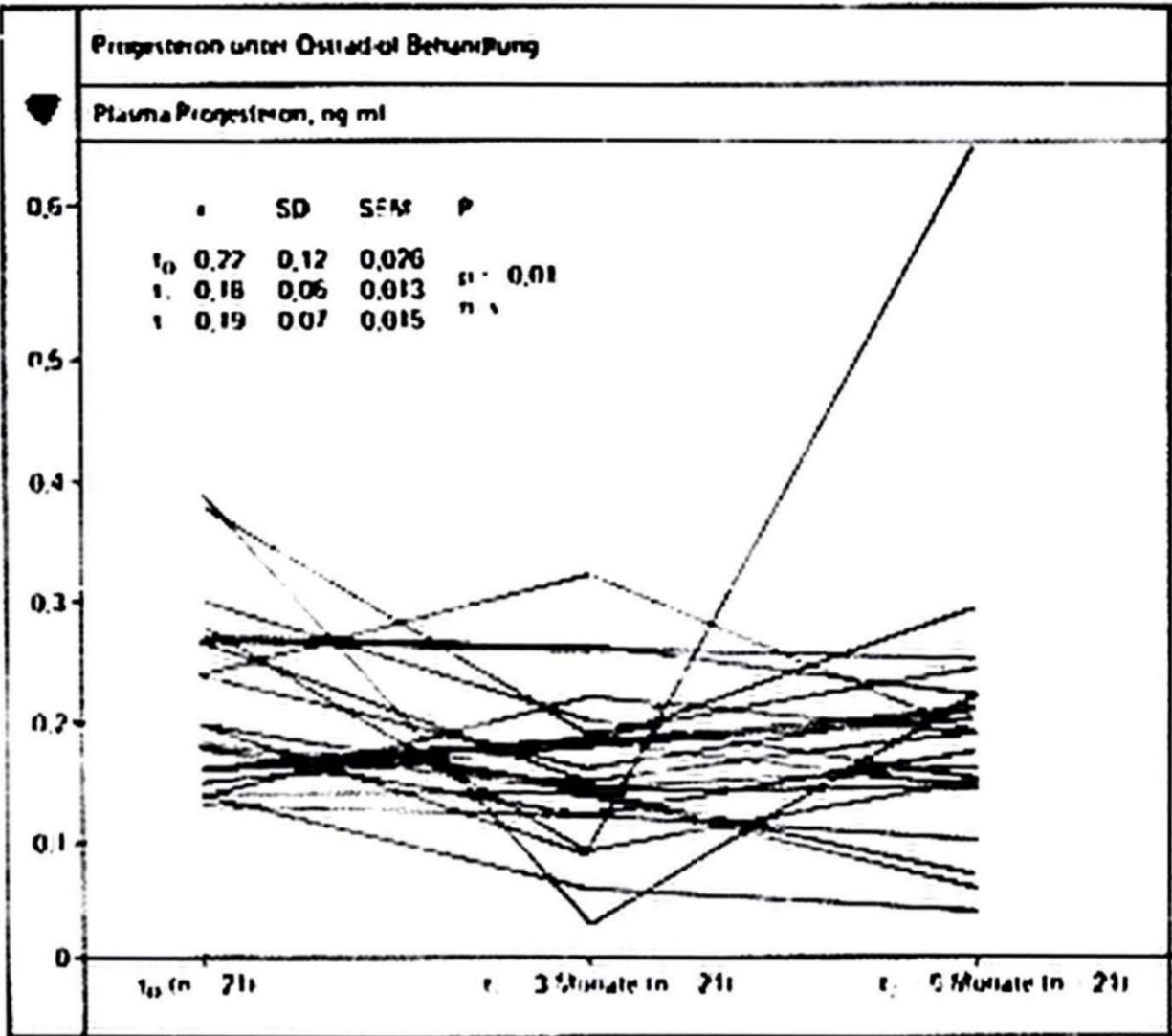


Fig. 12. Progesterone under estradiol treatment

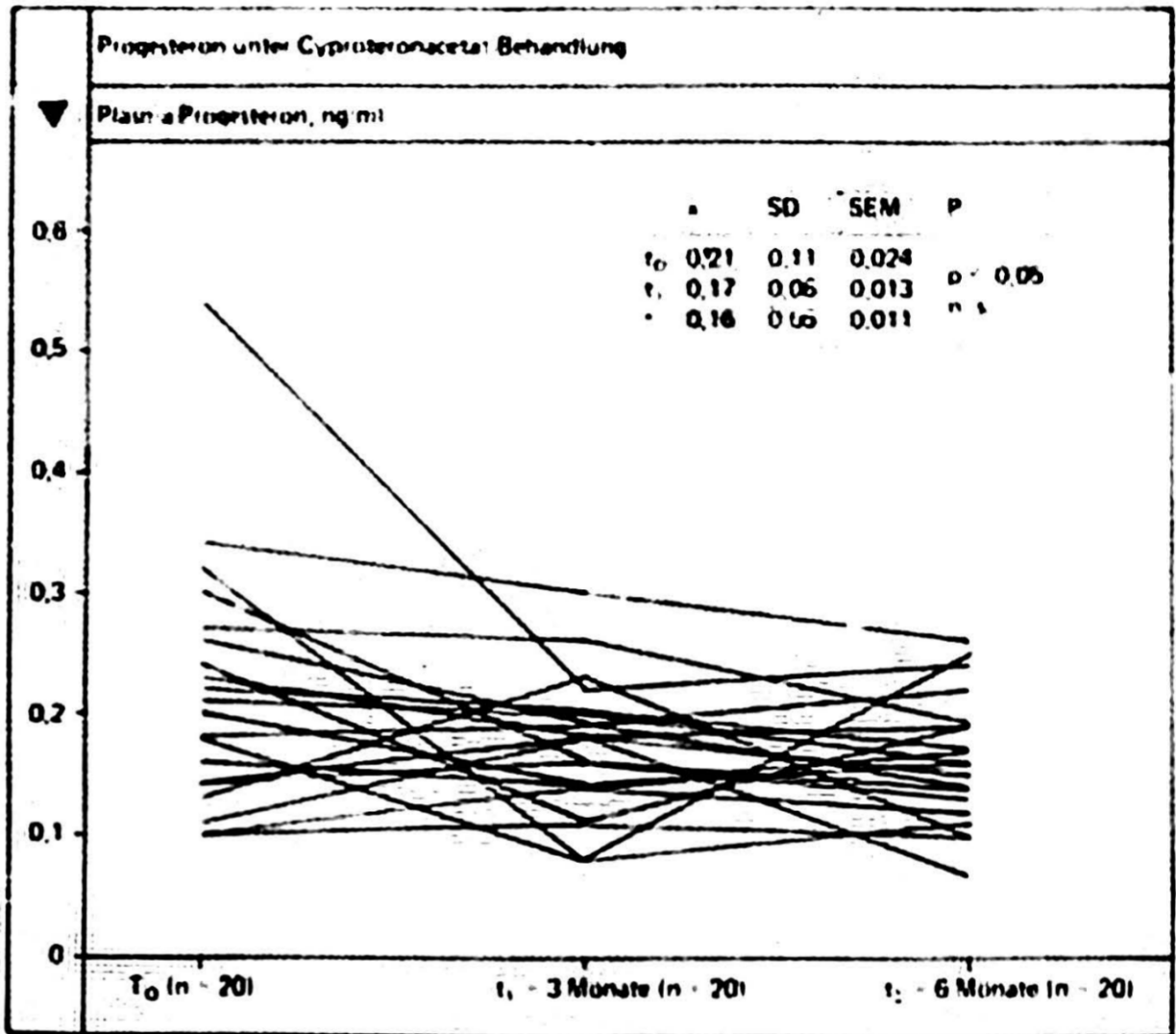


Fig. 13 Progesterone under cyproterone acetate treatment

f) Prolactin (Figs. 14 and 15)

The prolactin level in both groups jumped to double or triple after the start of therapy, accompanied by an increasing spread of values in the estrogen group.

There are no further significant changes between times  $t_1$  and  $t_2$ .

Statistics see [Fig. 14 and 15](#) (page 35).

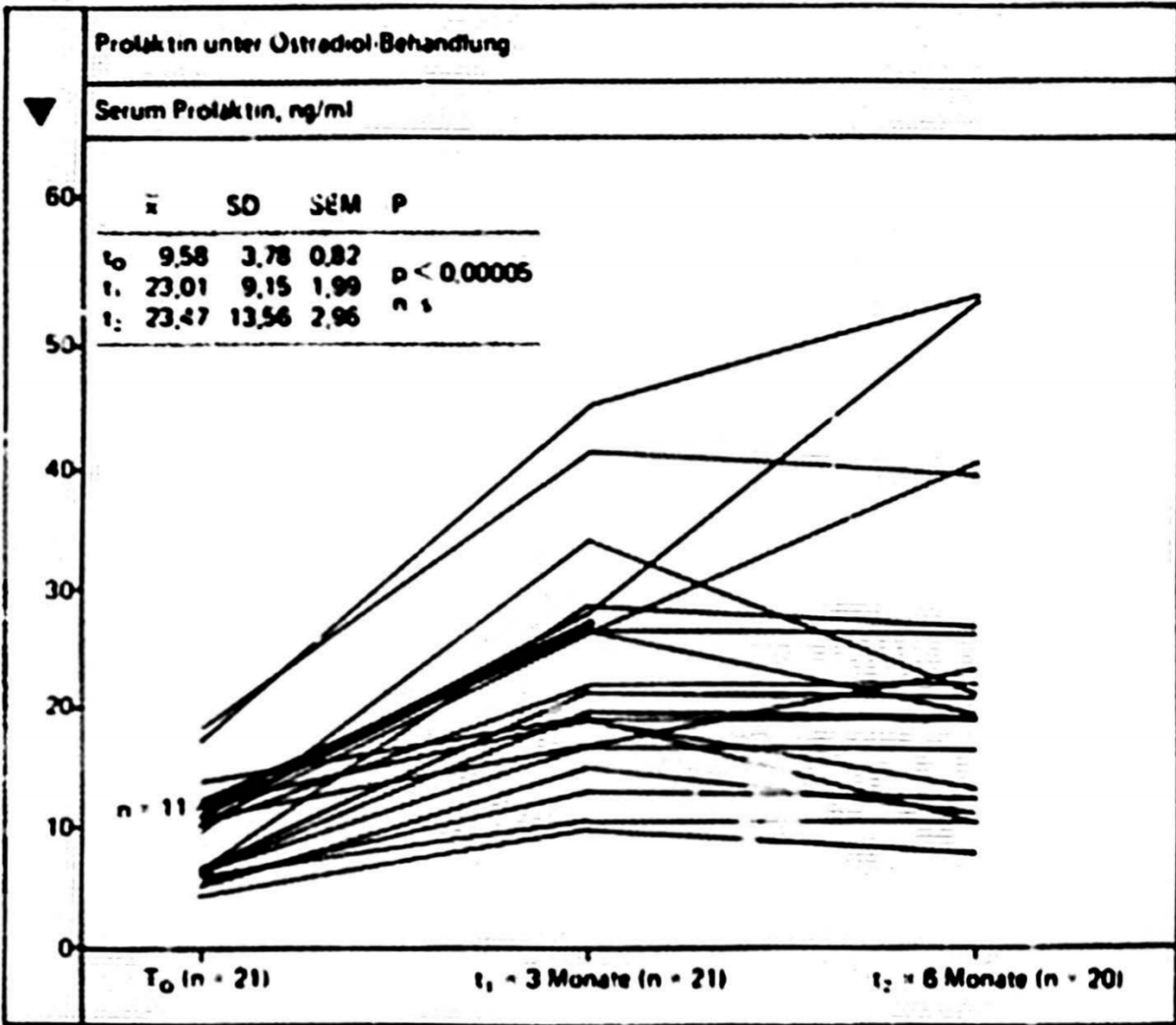


Fig. 14. Prolactin under estradiol treatment

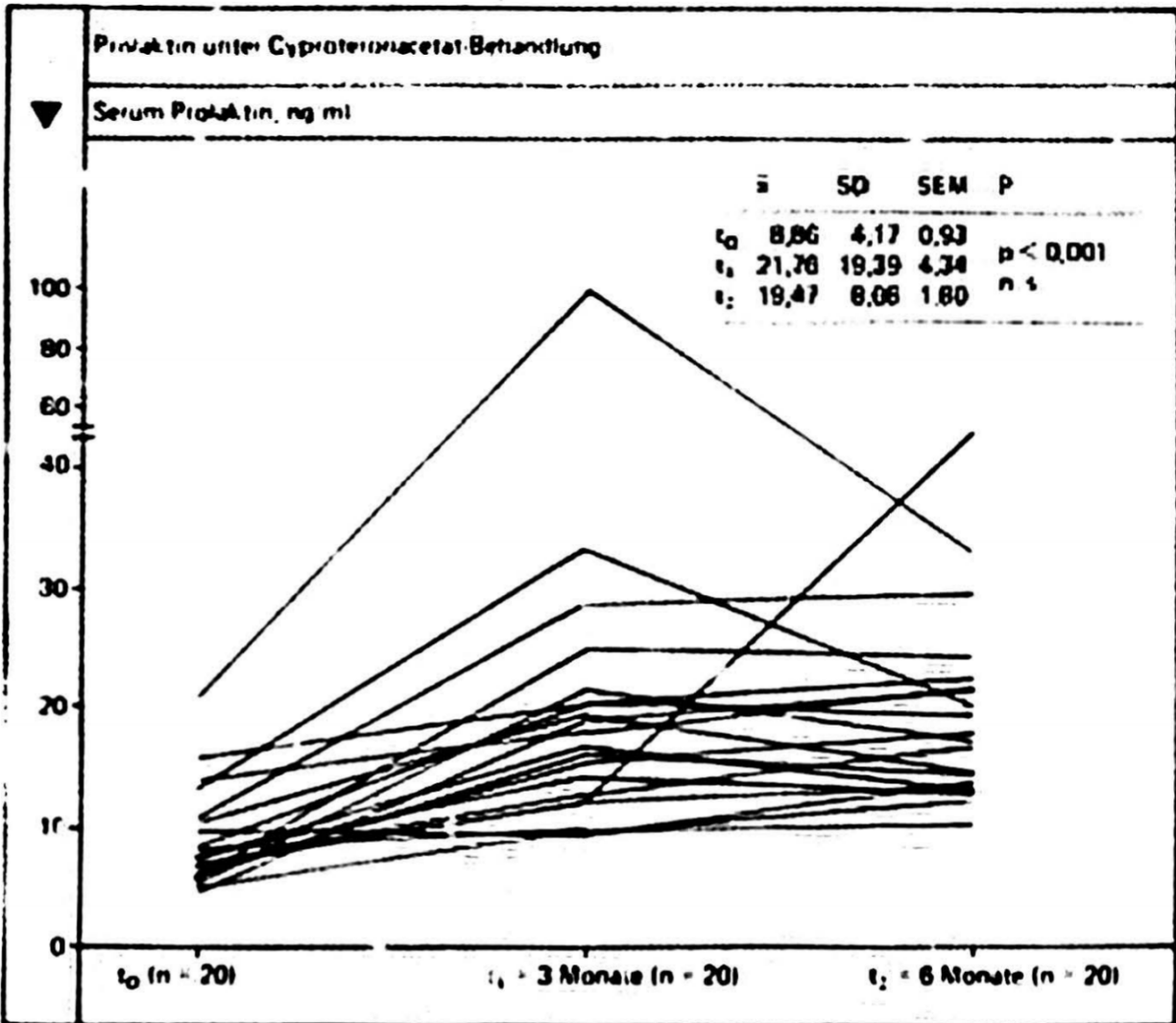


Fig. 15. Prolactin under cyproterone acetate treatment

g) Luteinizing hormone (Fig. 16 and 17)

In both groups there is initially a drop to approximately 30–50% of the initial value, but this is not so pronounced in the antiandrogen group (in addition, people with low LH values from the start tend to show an increase in plasma levels).

The increase in LH between the 3rd and 6th month is only significant in the estrogen group.

Hormone progression and statistics see Fig. 16 and 17 (page 37).

h) Follicle stimulating hormone (Figs. 18 and 19)

Here the two groups offer a different picture. "Estradiol" shows a highly significant decrease in almost all patients to values around 2.9 mU/mL with a funnel-shaped narrowing of the range of the FSH values. After 3 months there is an increase that is not clearly visible in Fig. 18, but is

significant in the statistics. In the cyproterone acetate group, the values decrease less markedly ( $p < 0.01$ ) and remain relatively unchanged if there is considerable variation between 3 and 6 months.

Average values and measures of dispersion are shown in Fig. 18 and 19 (page 38).

i) SHBG (Fig. 20 and 21)

In the patients treated with estradiol, a correspondingly highly significant increase in SHBG over the entire therapeutic range can be observed parallel to the rising estradiol level (see 1.2.4, page 6).

Overall, the values double.

In the cyproterone acetate group, the SHBG levels remain largely constant except for a slight increase after 3 months.

Statistics values see Fig. 20 and 21 (Page 39).



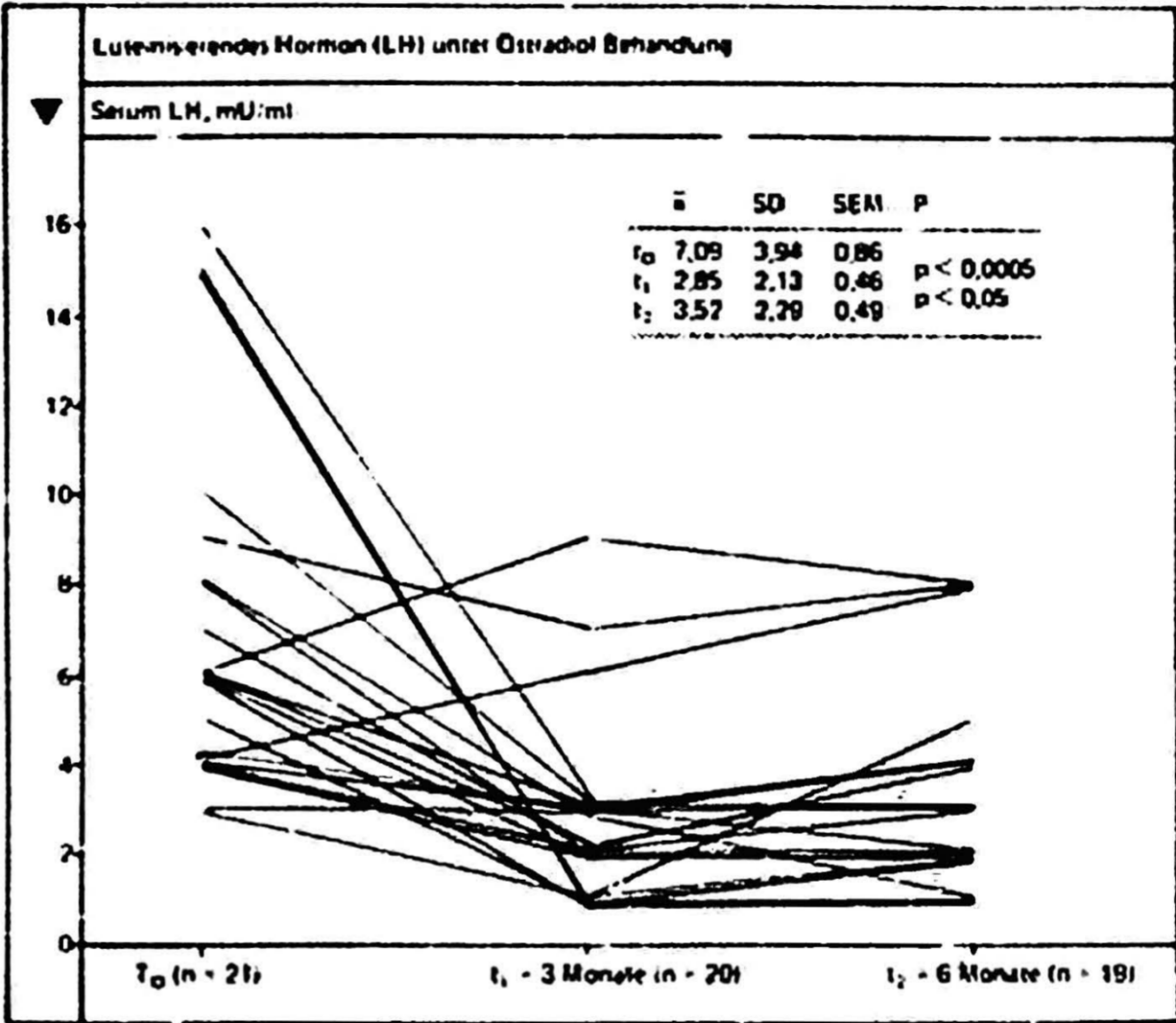


Fig. 16. LH under estradiol treatment.

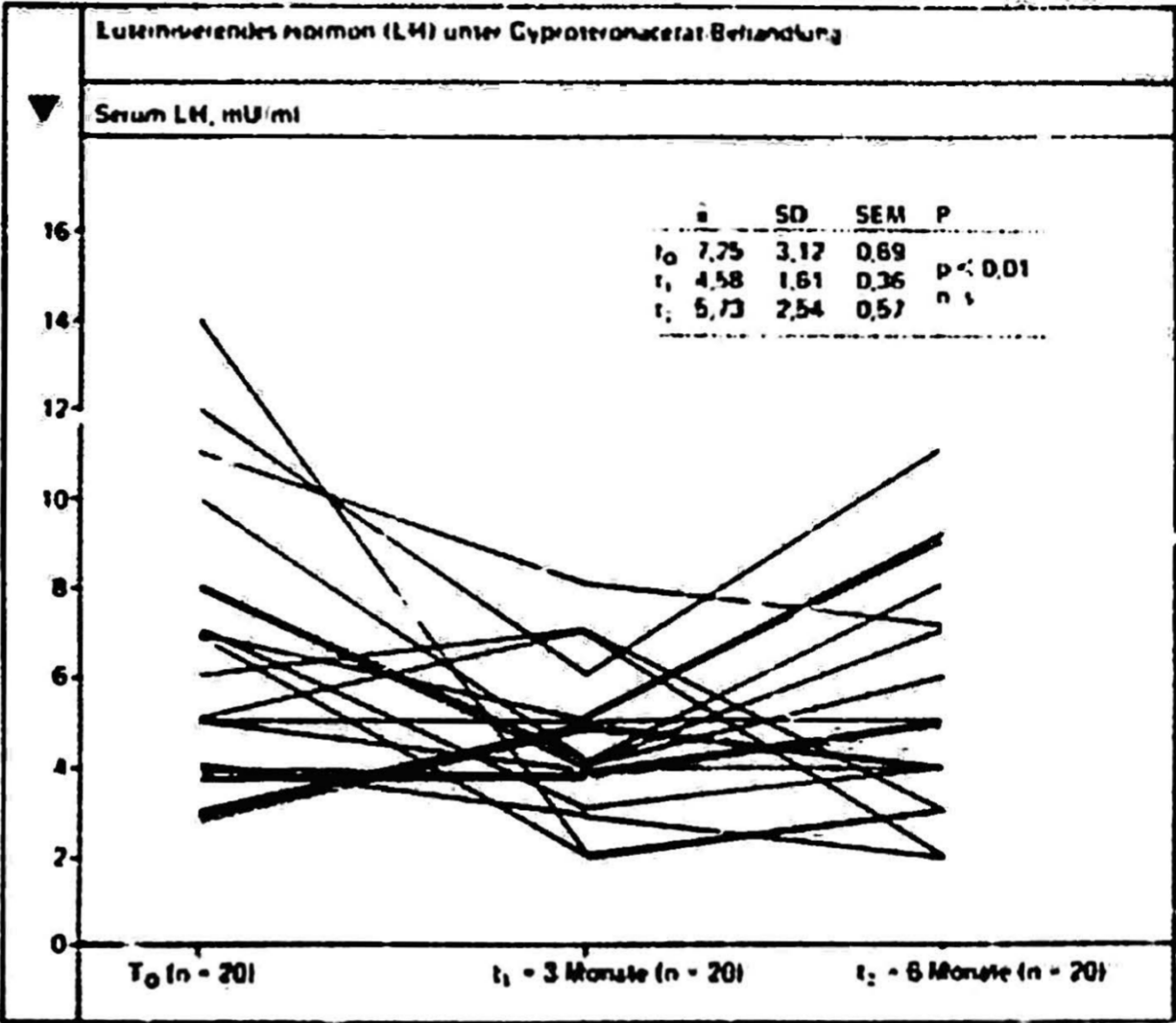


Fig. 17. LH under cyproterone acetate treatment

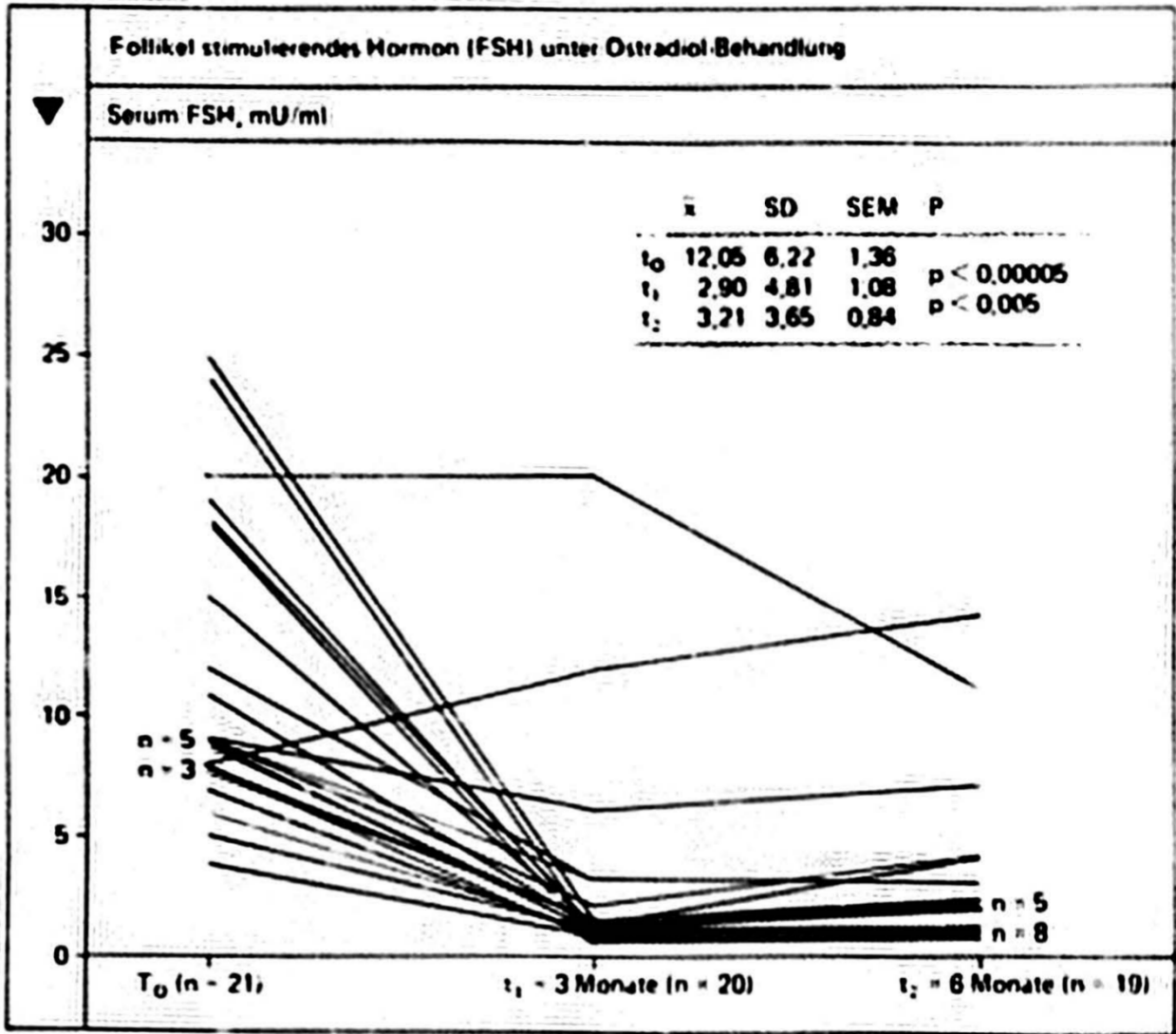


Fig. 18. FSH under estradiol treatment

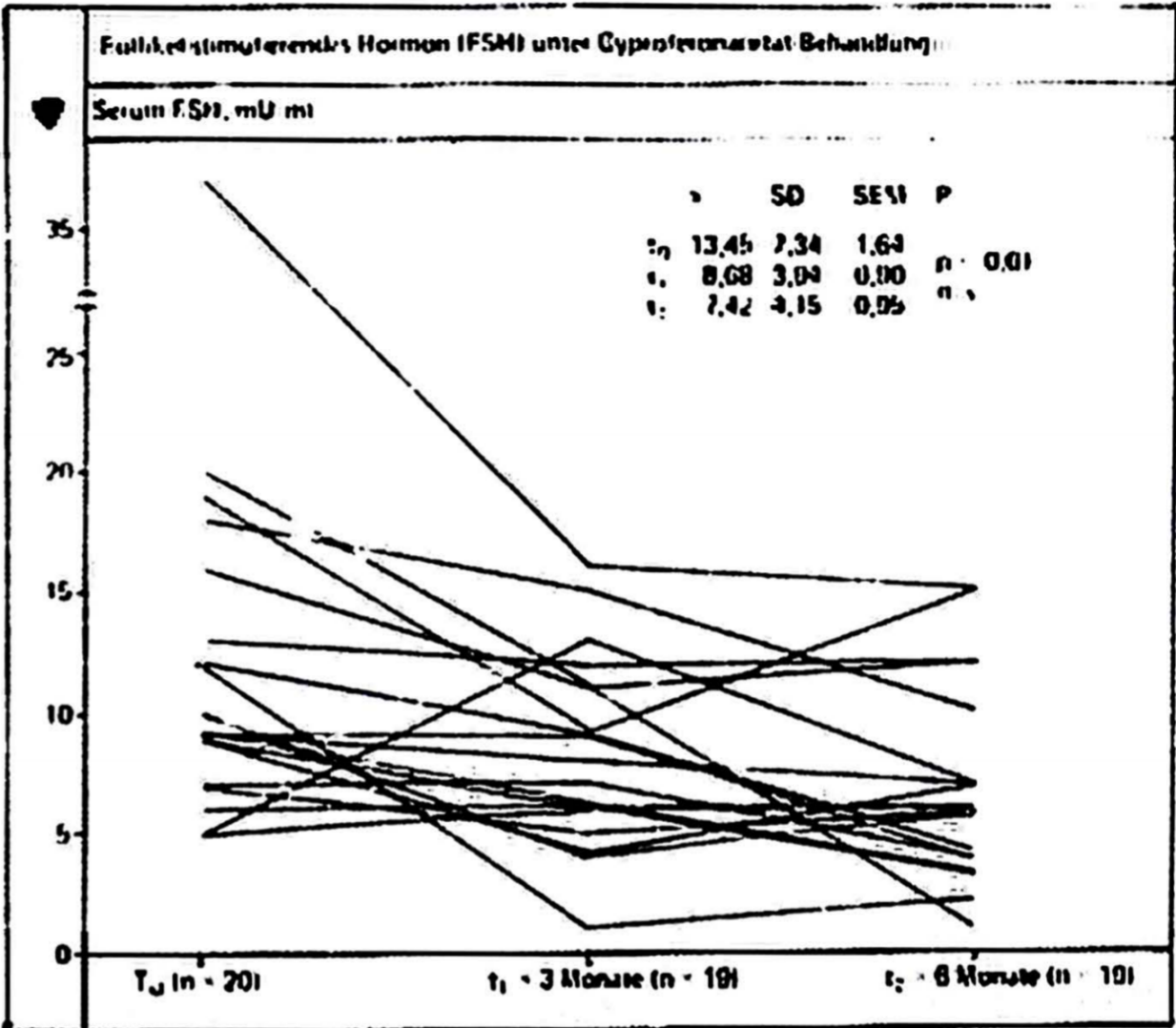


Fig. 19. FSH under cyproterone acetate treatment

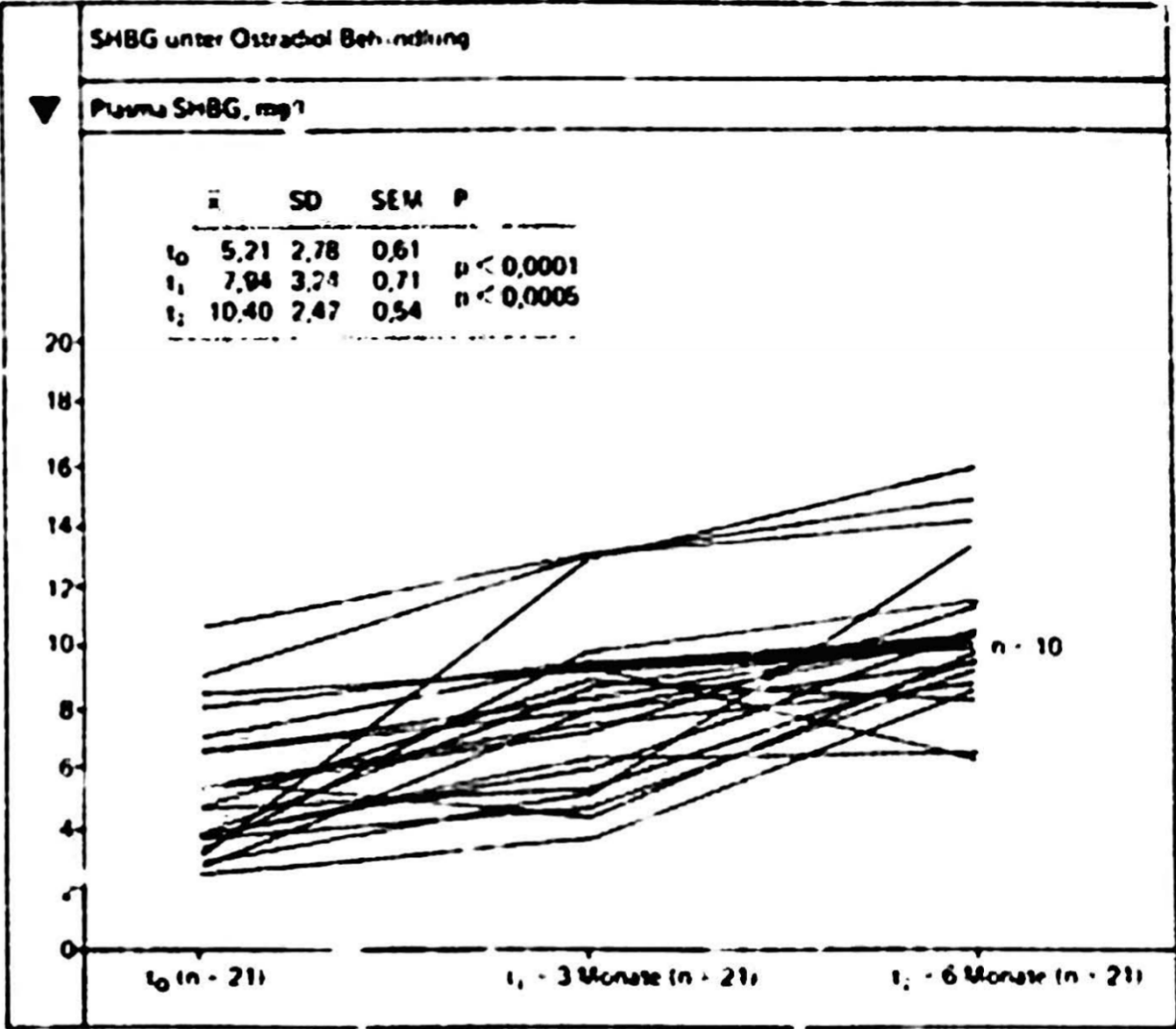
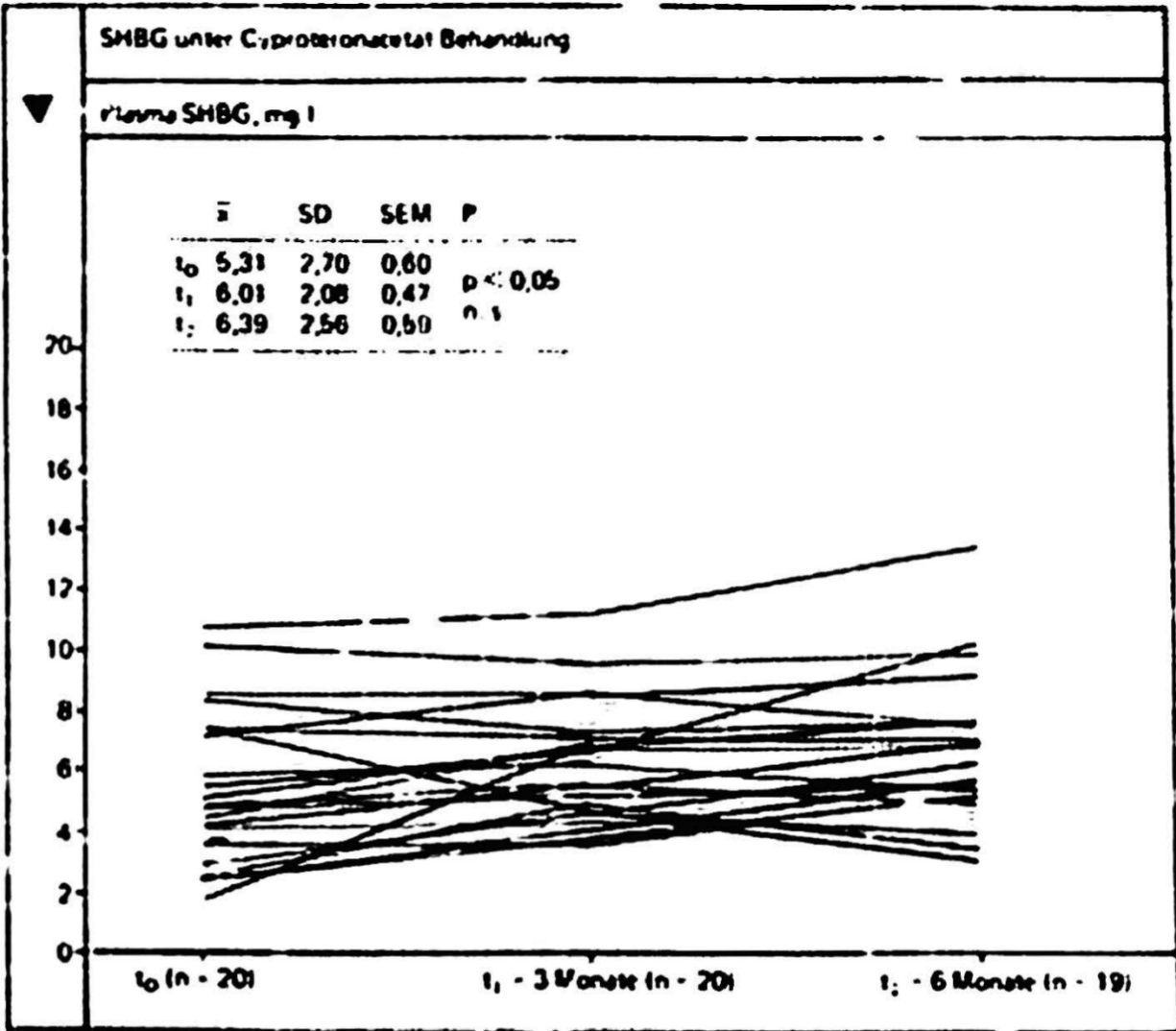


Fig. 20 SHBG under estradiol treatment



**Abb. 21. SHBG unter Cyproteronacetatbehandlung**

Fig. 21. SHBG under cyproterone acetate treatment

2.3.2.2. Differences between the therapy groups

Tables 2, 3 and 4 (pages 40, 41 and 42) list mean values and scatter statistics of the nine measured hormone parameters as well as a sum of the three androgen mean values (testosterone + DHT + andiol) to determine whether the androgenic effects are effective. Overall, hormones behave differently during therapy.

Before the start of treatment ( $t_0$ ), there were no significant differences between the two therapy groups in the case of moderately different hormone mean values (Table 2).

Hormones before treatment ( $t_0$ )			
	Estradiol treatment (n = 21)	Cyproterone acetate treatment (n = 20)	

Hormone	$\bar{x}$	SD	SEM	$\bar{x}$	SEM	SEM	P
Testosterone, ng/dL	396.19	123.12	26.87	423.90	154.27	34.49	n. s.
Dihydrotestosterone, ng/dL	39.57	7.61	1.66	48.66	14.18	3.17	n. s.
Androstenediol, ng/dL	14.58	1.72	1.03	14.22	5.56	1.24	n. s.
Estradiol, pg/mL	35.99	14.53	3.17	33.75	16.50	3.69	n. s.
Progesterone, ng/mL	0.22	0.12	0.026	0.21	0.11	0.021	n. s.
Prolactin, ng/mL	9.58	3.78	0.82	8.86	4.17	0.93	n. s.
LH, mU/mL	7.09	3.94	0.86	7.25	3.12	0.69	n. s.
FSH, mU/mL	12.05	6.22	1.36	13.45	7.34	1.64	n. s.
SHBG, mg/L	5.21	2.78	0.61	5.31	2.70	0.60	n. s.
$\Sigma$ Testosterone + Dihydrotestosterone + Androstenediol ng/dL	450.35	125.49	27.39	492.28	157.73	35.27	n. s.

Table 2. Hormones before treatment ( $t_0$ )

After three months ( $t_1$ ), however, there are clear (in some cases already mentioned under 2.3.2.1) differences in the behavior of the hormone plasma levels (Table 3).

Table 3. Hormones 3 months after treatment ( $t_1$ )							
	Estradiol treatment (n = 21)			Cyproterone acetate treatment (n = 20)			
Hormone	$\bar{x}$	SD	SEM	$\bar{x}$	SEM	SEM	P
Testosterone, ng/dL	51.71	42.48	9.27	118.70	68.40	15.29	0.0005
Dihydrotestosterone, ng/dL	23.54	4.96	1.08	26.22	8.46	1.89	n. s.
Androstenediol, ng/dL	9.76	3.67	0.80	9.73	2.77	0.62	n. s.
Estradiol, pg/mL	485.99	233.69	51.00	38.15	51.05	11.42	0.00001
Progesterone, ng/mL	0.16	0.06	0.013	0.17	0.06	0.013	n. s.
Prolactin, ng/mL	23.01	9.15	1.99	21.76	19.39	4.34	n. s.
LH, mU/mL	2.95	2.13	0.46	4.58	1.61	0.36	0.008
FSH, mU/mL	2.90	4.81	1.08	8.68	3.94	0.90	0.0003
SHBG, mg/L	7.94	3.24	0.71	6.01	2.08	0.47	0.02
$\Sigma$ Testosterone + Dihydrotestosterone + Androstenediol ng/dL	85.03	41.91	9.15	122.26	70.35	15.73	0.01

Table 3. Hormones 3 months after treatment ( $t_1$ )

Testosterone drops much more with estradiol treatment than after cyproterone acetate treatment ( $p < 0.0005$ ), the drop in DHT and adiol is approximately the same in both groups.

As expected, the estradiol level in the patients treated with estrogen exogenously is significantly higher than in the other group ( $p < 0.00001$ ).

Progesterone falls and prolactin increases in both groups without a statistically verifiable difference.

LH shows a more pronounced drop in the estradiol group ( $p < 0.0008$ ), since the mechanism of action of the estrogen application takes place via the alteration of the pituitary feedback. This can also be read from the FSH level, which is highly significant ( $p < 0.0003$ ) compared to the cyproterone acetate group.

Since estradiol stimulates the synthesis of SHBG, the concentration of this protein increases more in this group ( $p < 0.02$ ).

The significant difference in the total androgen value ( $85.03 \pm 4.91$  versus  $122.26 \pm 70.35$  ng/mL) is mainly due to the quantitative predominance of the testosterone concentration when the three values are added.

Table 4. Hormones 6 months after treatment ( $t_2$ )							
Hormone	Estradiol treatment (n = 21)			Cyproterone acetate treatment (n = 20)			P
	$\bar{x}$	SD	SEM	$\bar{x}$	SEM	SEM	
Testosterone, ng/dL	68.28	62.50	13.64	119.90	106.87	23.89	< 0.05
Dihydrotestosterone, ng/dL	17.07	7.44	1.62	21.31	7.91	1.77	n. s.
Androstenediol, ng/dL	7.61	3.53	0.77	6.96	3.51	0.78	n. s.
Estradiol, pg/mL	592.49	502.71	109.71	23.74	12.28	2.75	< 0.00001
Progesterone, ng/mL	0.19	0.07	0.015	0.16	0.05	0.011	n. s.
Prolactin, ng/mL	23.47	13.56	2.96	19.47	8.06	1.80	n. s.
LH, mU/mL	3.52	2.29	0.49	5.73	2.54	0.57	< 0.02
FSH, mU/mL	3.21	3.65	0.84	7.42	4.15	0.95	< 0.004
SHBG, mg/L	10.40	2.47	0.54	6.39	2.56	0.59	< 0.00001
$\Sigma$ Testosterone + Dihydrotestosterone + Androstenediol ng/dL	95.18	68.66	14.98	154.52	110.07	24.61	< 0.05

Table 4. Hormones 6 months after treatment ( $t_2$ )

After six months ( $t_2$ ), the differences in the hormone values apart from estradiol and SHBG have largely decreased in their significance, especially with testosterone, LH and FSH ([Table 4](#)).

The difference in SHBG values has increased significantly due to the increase in the estradiol group ( $p < 0.00001$ ).

### 2.3.3. Hormone quotient during treatment

In order to understand the situation of the metabolic hormone changes and mechanisms of action more precisely, the following hormone values were correlated:

#### a) Testosterone/DHT

This ratio inversely reflects the activity of 5 $\alpha$ -reductase, i.e. a decrease in the quotient means an increased 5 $\alpha$ -reductase activity, an increase a reduced enzyme activity.

#### b) DHT/adiol



This quotient is a measure of the net metabolism from testosterone to andiol. It reflects the balance of the activities of 5 $\alpha$ -reductase and 3 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase.

d) Testosterone/estradiol

As mentioned in the introduction, this ratio plays a central role in the development of cancer.

Changes to this quotient provide information on testosterone breakdown (page 4) and LH release by the pituitary gland (page 5). Above all, however, this relation influences SHBG synthesis and thus the specific binding capacity for androgens in plasma (page 6).

e) Testosterone/prolactin

The relationships between these two hormones are under 1.4 (page 10) shown in detail.

The ratio reflects the prostatic utilization of testosterone, which is decisively controlled by prolactin (membrane and enzyme effect).

f) Prolactin/estradiol

This ratio results from the in 1.6.2 (page 17) described relationship of prolactin stimulation by estradiol; a decrease in the quotient therefore leads to increased prolactin secretion.

g) Testosterone/LH

This quotient is a parameter for the extent of the pituitary stimulation of testosterone biosynthesis (pituitary–gonadal axis).

In particular, the therapeutic intervention in the sense of suppressing the pituitary activity can be read here, as has been demonstrated for both estradiol undecylate and cyproterone acetate.

f) Testosterone + DHT + andiol/prolactin

In addition to the parameters recorded in the testosterone/prolactin ratio (see page 43), the stimulating effect of prolactin on 5 $\alpha$ -reductase activity (in the sense of an increase in DHT) is also recorded here.

In addition, these hormone ratios were calculated individually for the patient at times  $t_0$ ,  $t_1$  and  $t_2$  as quotients, and the group mean values of these quotients were compared using a Student t test for unpaired samples (Tables 5, 6, and 7; pages 54 and 55).

Results:

a) Testosterone/DHT (Fig. 22–26)

The quotient of these two androgens drops due to the greater therapeutic suppression of testosterone levels in the course of the treatment. This effect is more pronounced in the estradiol group (Fig. 23 and 24).

None of the correlations showed a statistically significant connection after calculation on linear regression. The correlation coefficients fluctuate between  $r = 0.17$  and  $r = 0.32$  and are highest at time  $t_2$ .

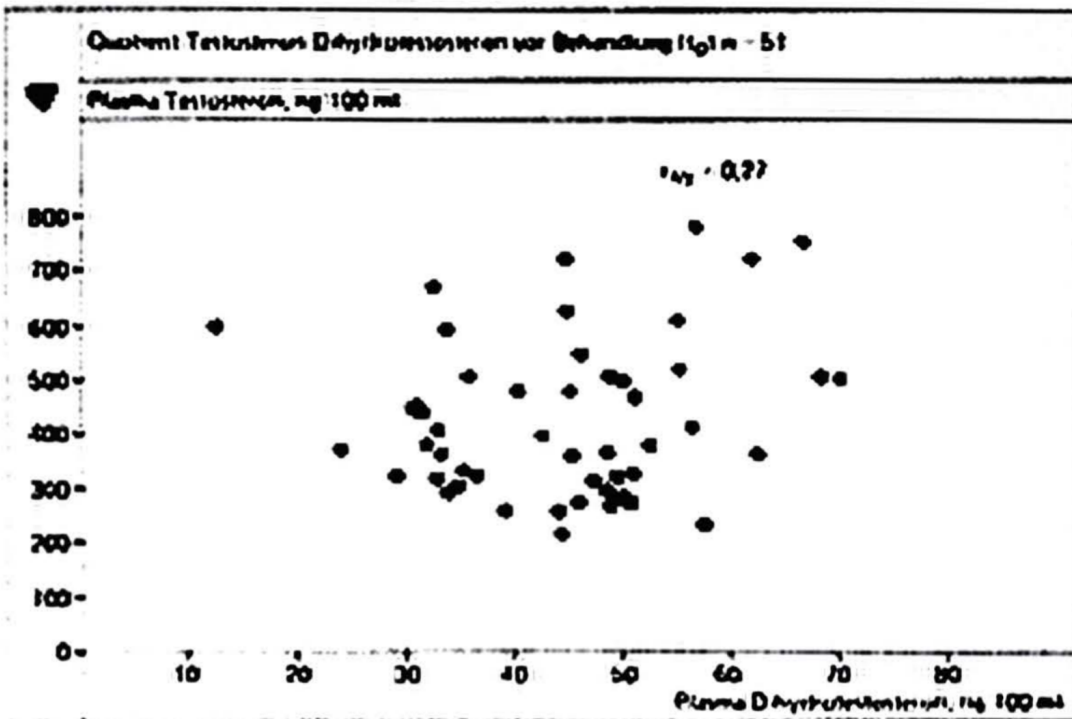


Fig. 22. Quotient testosterone/dihydrotestosterone before treatment

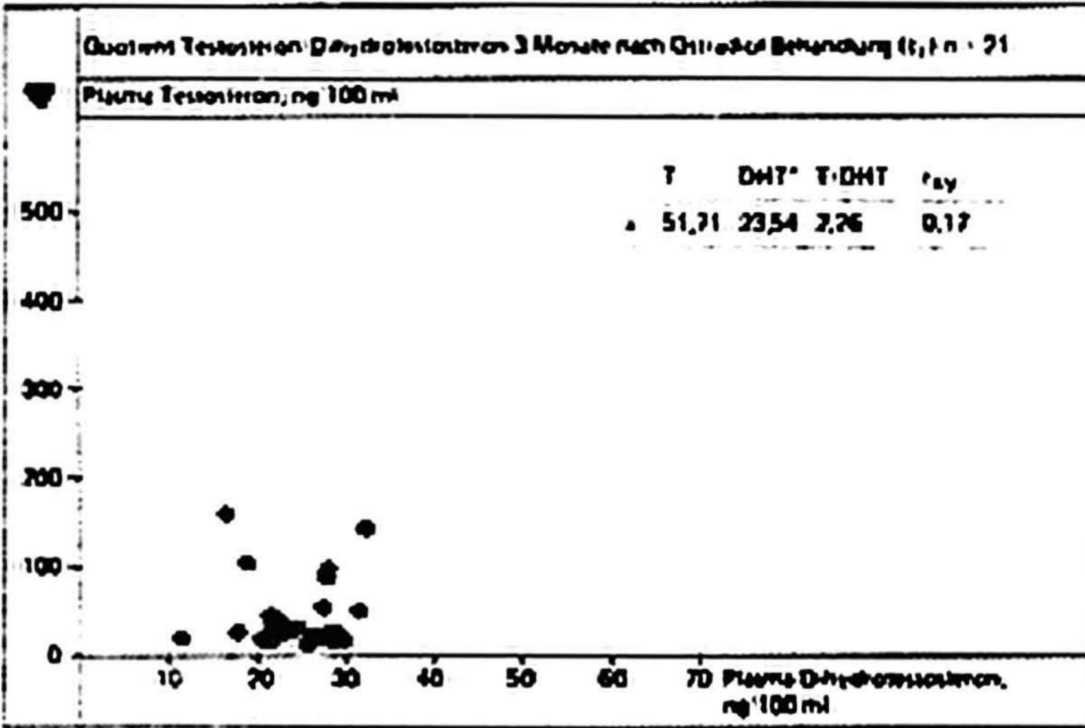


Fig. 23. Testosterone/dihydrotestosterone ratio 3 months after estradiol treatment

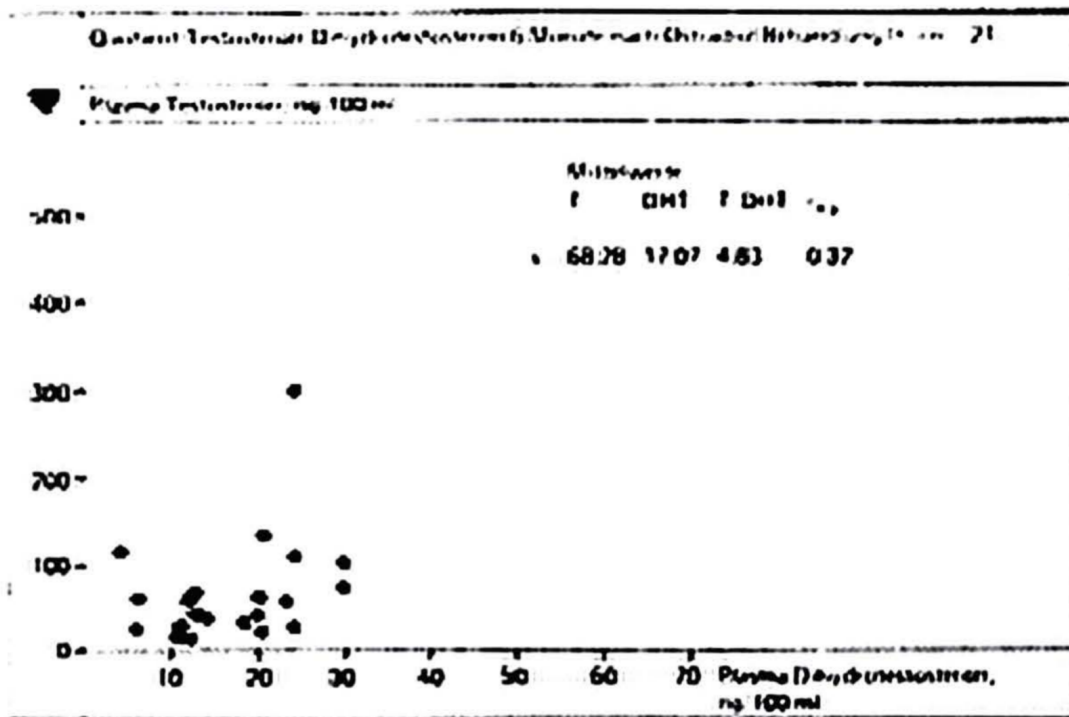


Fig. 24. Testosterone/dihydrotestosterone ratio 6 months after estradiol treatment

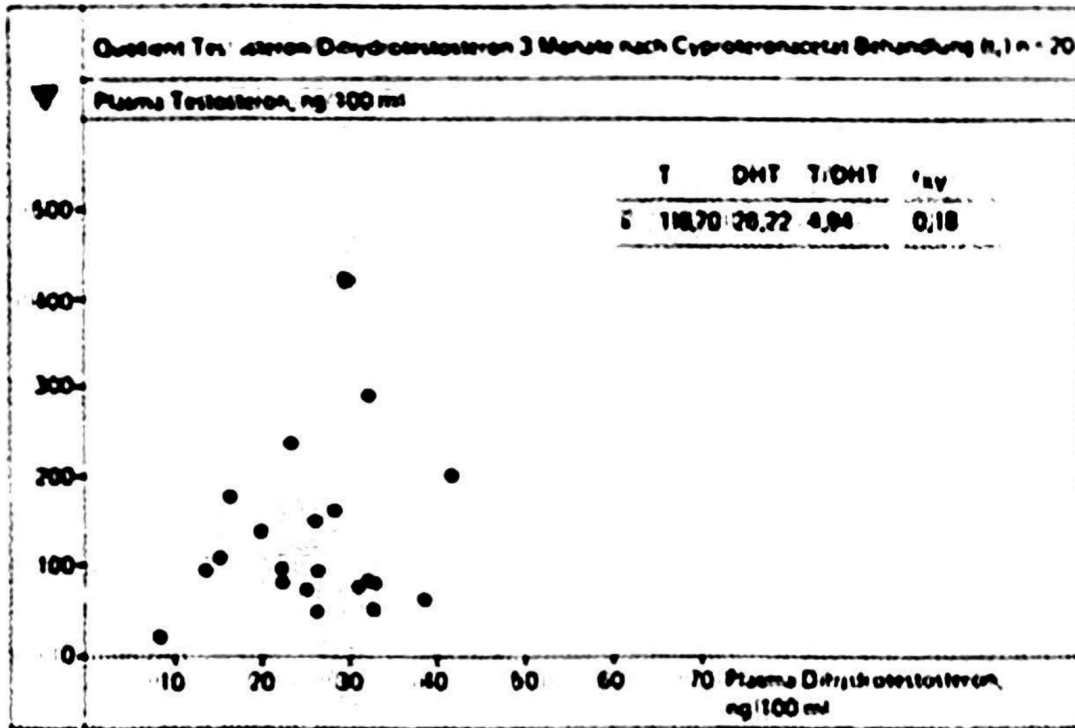


Fig. 25. Testosterone/dihydrotestosterone ratio 3 months after cyproterone acetate treatment

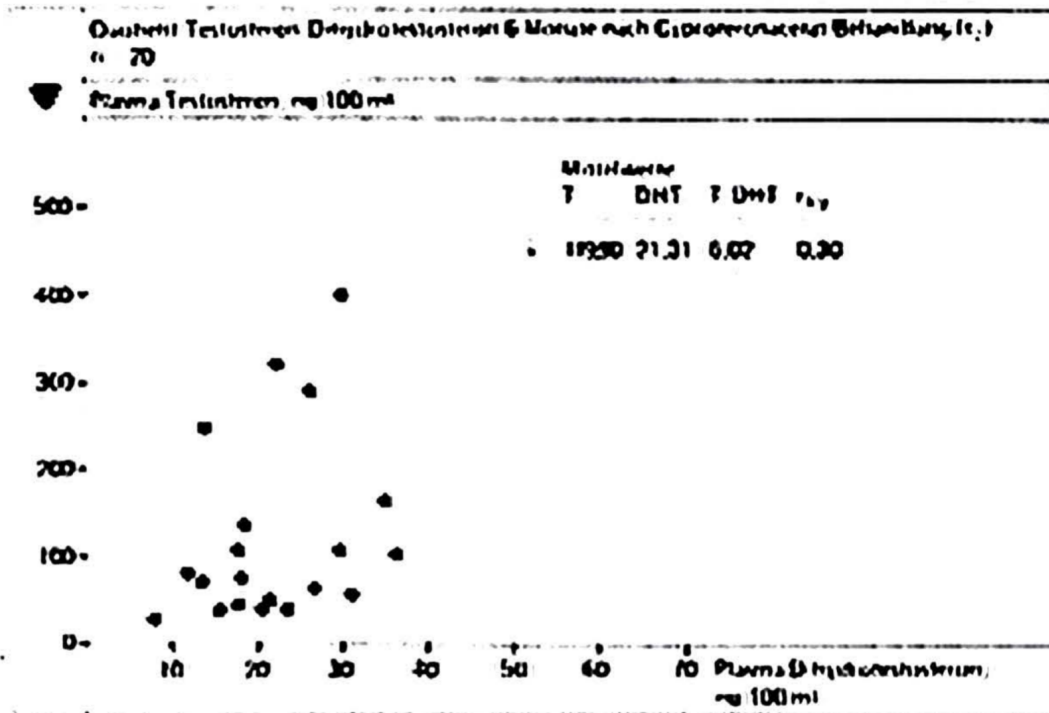


Fig. 26. Testosterone/dihydrotestosterone ratio 6 months after cyproterone acetate treatment

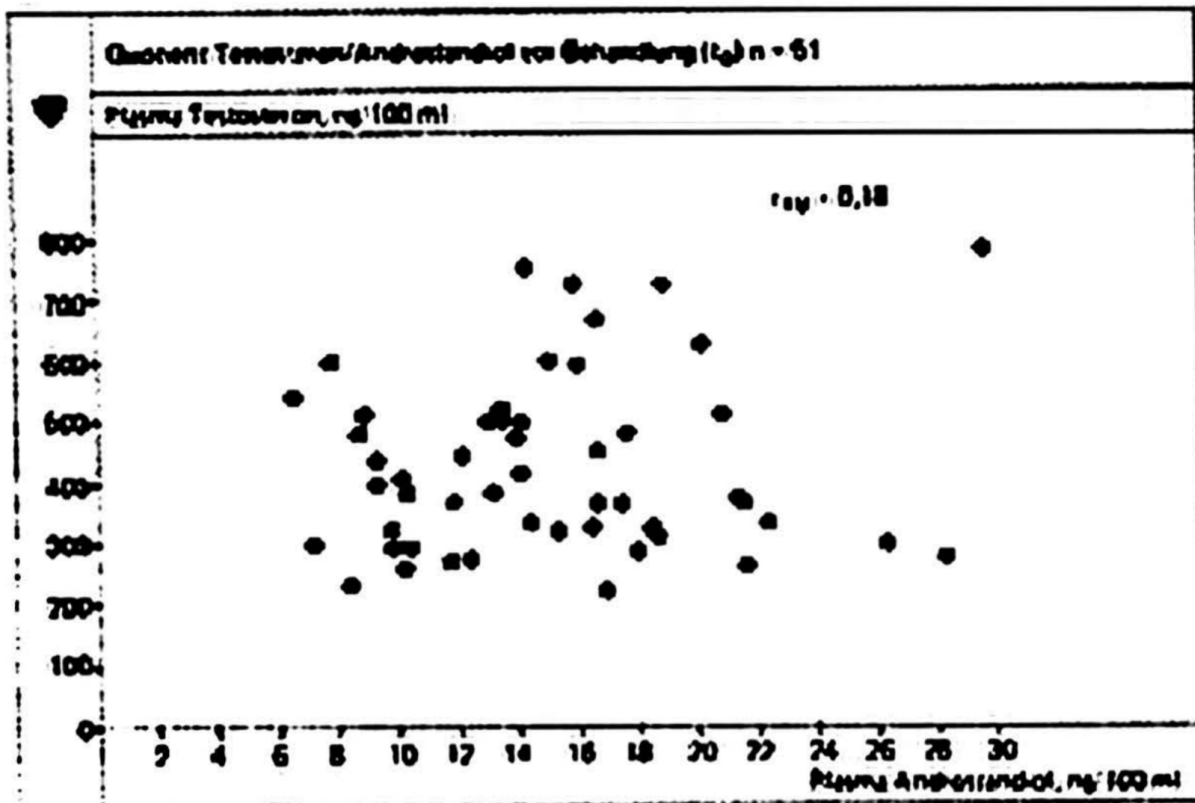


Fig. 27. Testosterone/androstenediol quotient before treatment

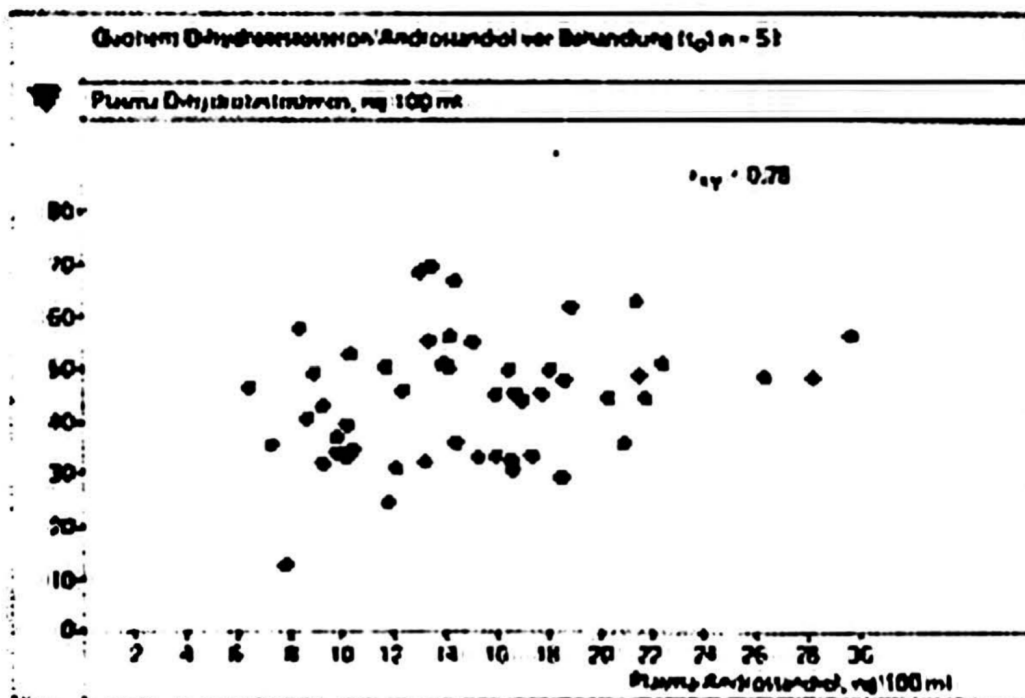


Fig. 28. Dihydrotestosterone/androstenediol quotient before treatment

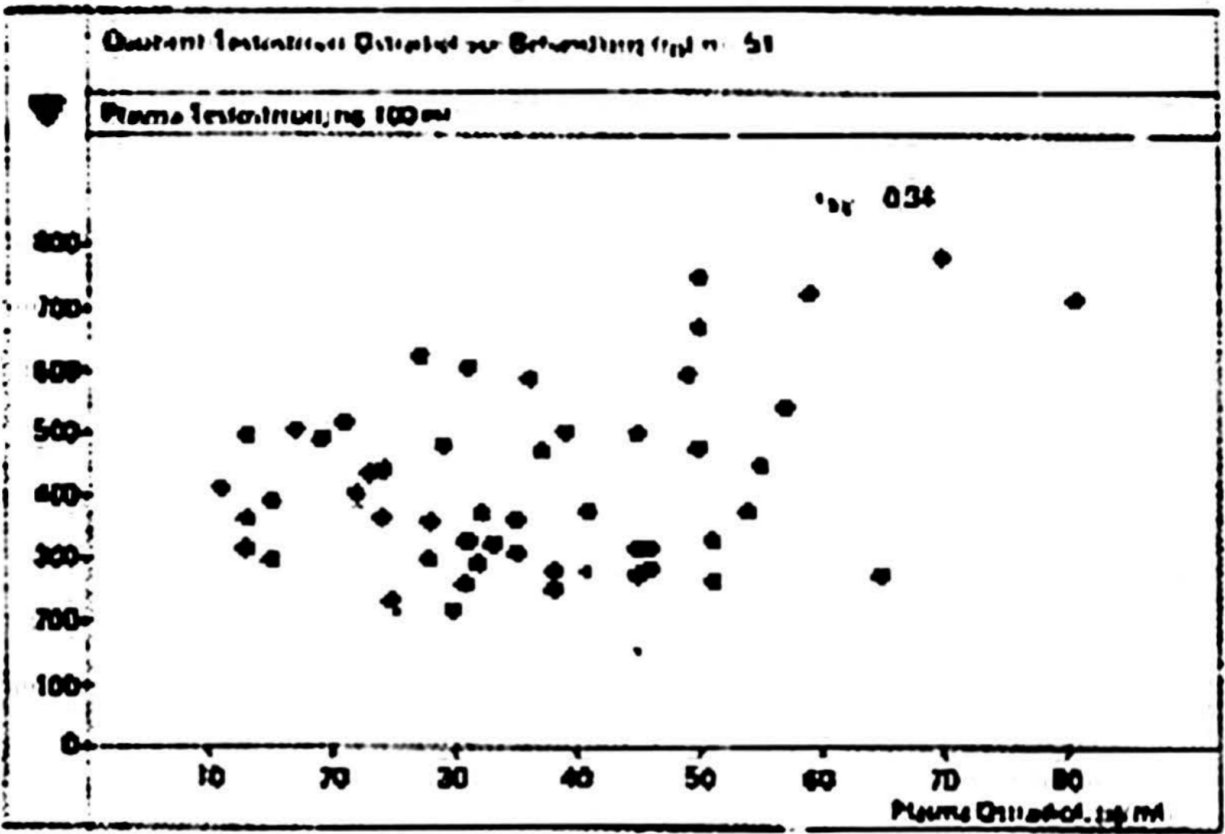


Fig. 29. Testosterone/estradiol quotient before treatment

b) Testosterone/androstenediol (Fig. 27)

Here, too, the drop in the quotient in both groups is explained by the low testosterone level after the start of therapy. Since the testosterone in the estradiol group was lowered more (see Tables 3 and 4), the quotient is numerically lower in this group.

The extremely fluctuating correlation coefficients suggest an irregular relationship.

c) DHT/androstenediol (Fig. 28, page 47)

The DHT/adiol ratio remains largely unchanged in both groups over the course of the therapy. The correlation coefficient in the cyproterone acetate group increased significantly after six months ( $r = 0.23 \rightarrow r = 0.42 (t_2)$ ).

d) Testosterone/estradiol (Fig. 29, page 47)

A drop in testosterone and an increase in estradiol cause the quotient in the estradiol group to shrink from 13, 17 to 0.40 after 3 months.

In the antiandrogen group, the quotient initially drops to half, but returns to the original values after 6 months, but with a considerably greater spread.

The correlation coefficients move almost exclusively in the negative range after initially positive values.

e) Testosterone/prolactin (Fig. 30, page 49)

Here, too, the drop in testosterone and the increase in prolactin after 3 and 6 months lead to a considerable reduction in the quotient, especially in the estradiol group. The negative correlation coefficients document the opposite relationship.

f) Prolactin/estradiol (Fig. 31–36, page 49–52)

In this relation, both groups offer a different picture.

For the estrogen group, the strong numerical increase in the estradiol value (i.e. the denominator of the relation) results in a decrease in the quotient and also a decrease in the correlative relationship.

The result in the cyproterone acetate group is interesting. Here the quotient rises continuously from 0.296 to 1.49. The correlation coefficients of  $r = 0.59$  ( $t_0$ ),  $r = 0.93$  ( $t_1$ ) and  $r = 0.62$  ( $t_2$ ) indicate a clear correlation between the two hormone parameters (Fig. 34, 35, and 36, pages 51 and 52).

g) Testosterone/LH (Fig. 37, page 52)

Both groups show a decrease in the T/LH relation. At time  $t_2$ , the quotient in the estradiol group increases again and the scatter also increases considerably.

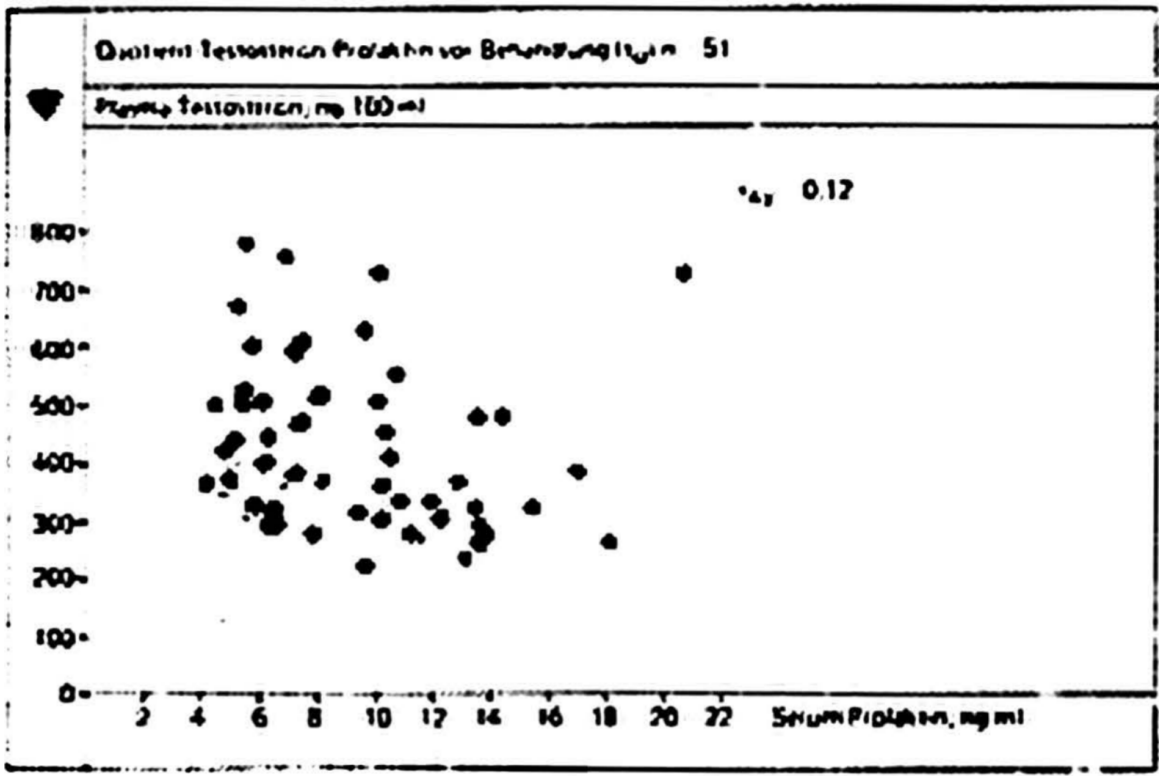


Fig. 30. Testosterone/prolactin ratio before treatment



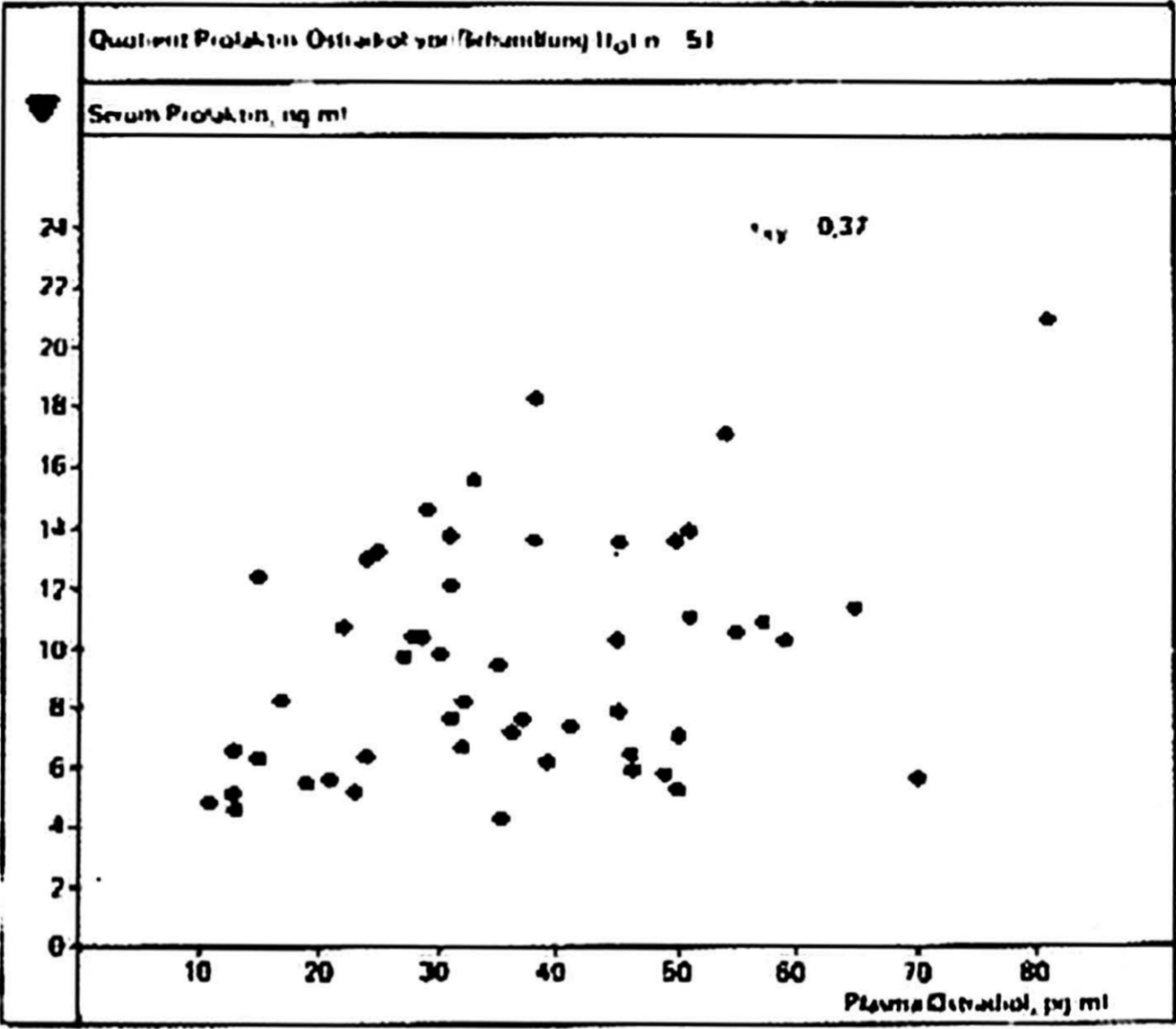


Fig. 31. Prolactin/estradiol quotient before treatment

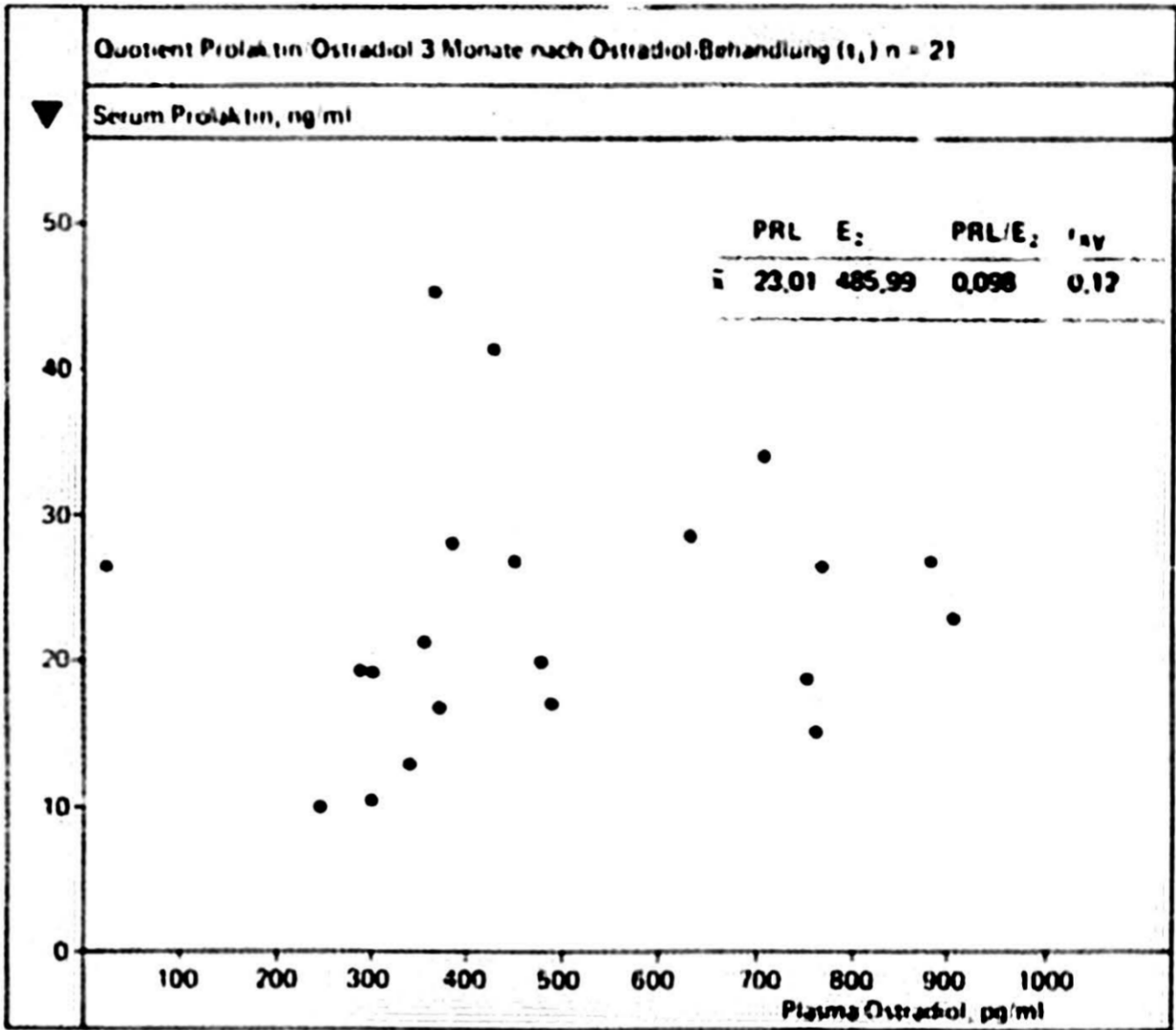


Fig. 32. Prolactin/estradiol quotient 3 months after estradiol treatment

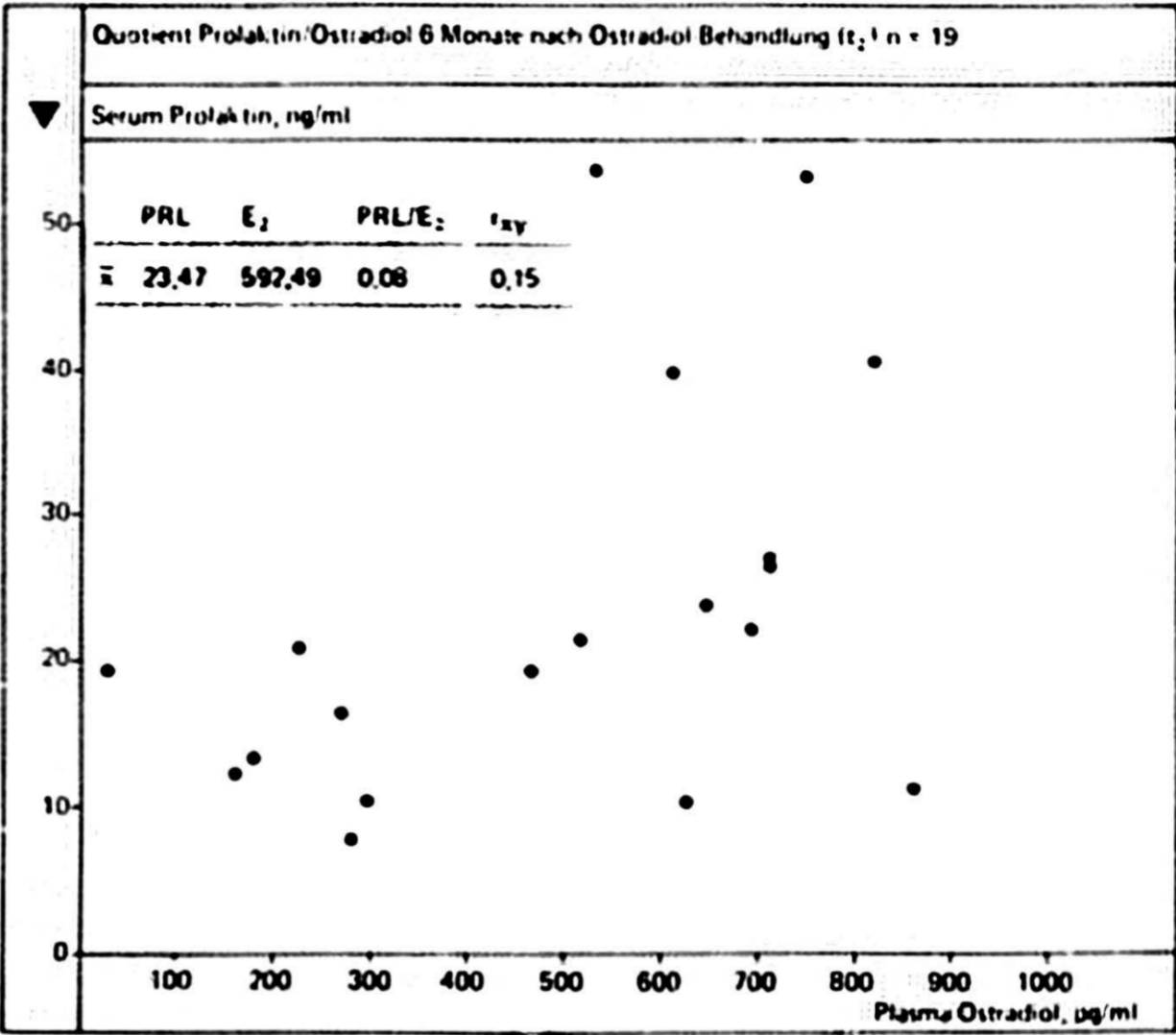


Fig. 33. Prolactin/estradiol quotient 6 months after estradiol treatment

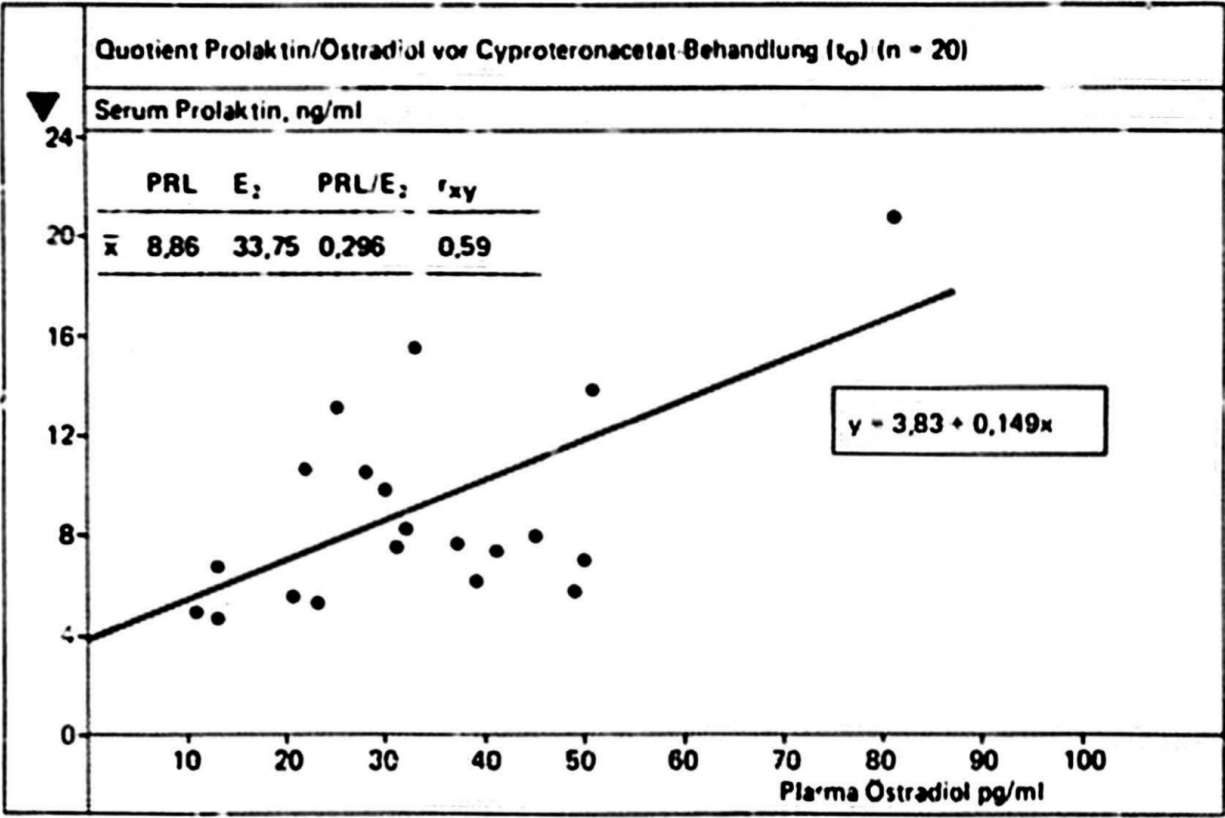


Fig. 34. Prolactin/estradiol quotient before cyproterone acetate treatment

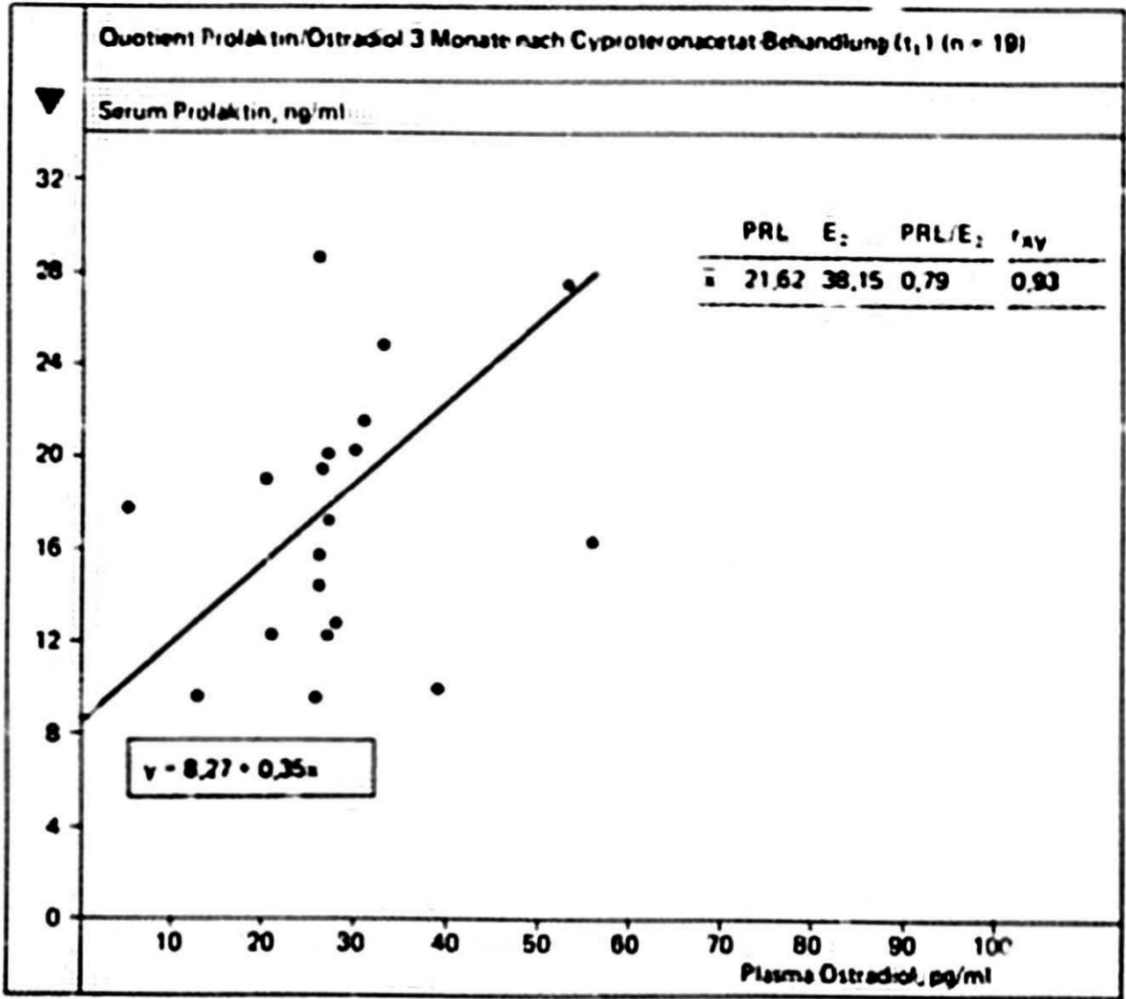


Fig. 35. Prolactin/estradiol quotient 3 months after cyproterone acetate treatment

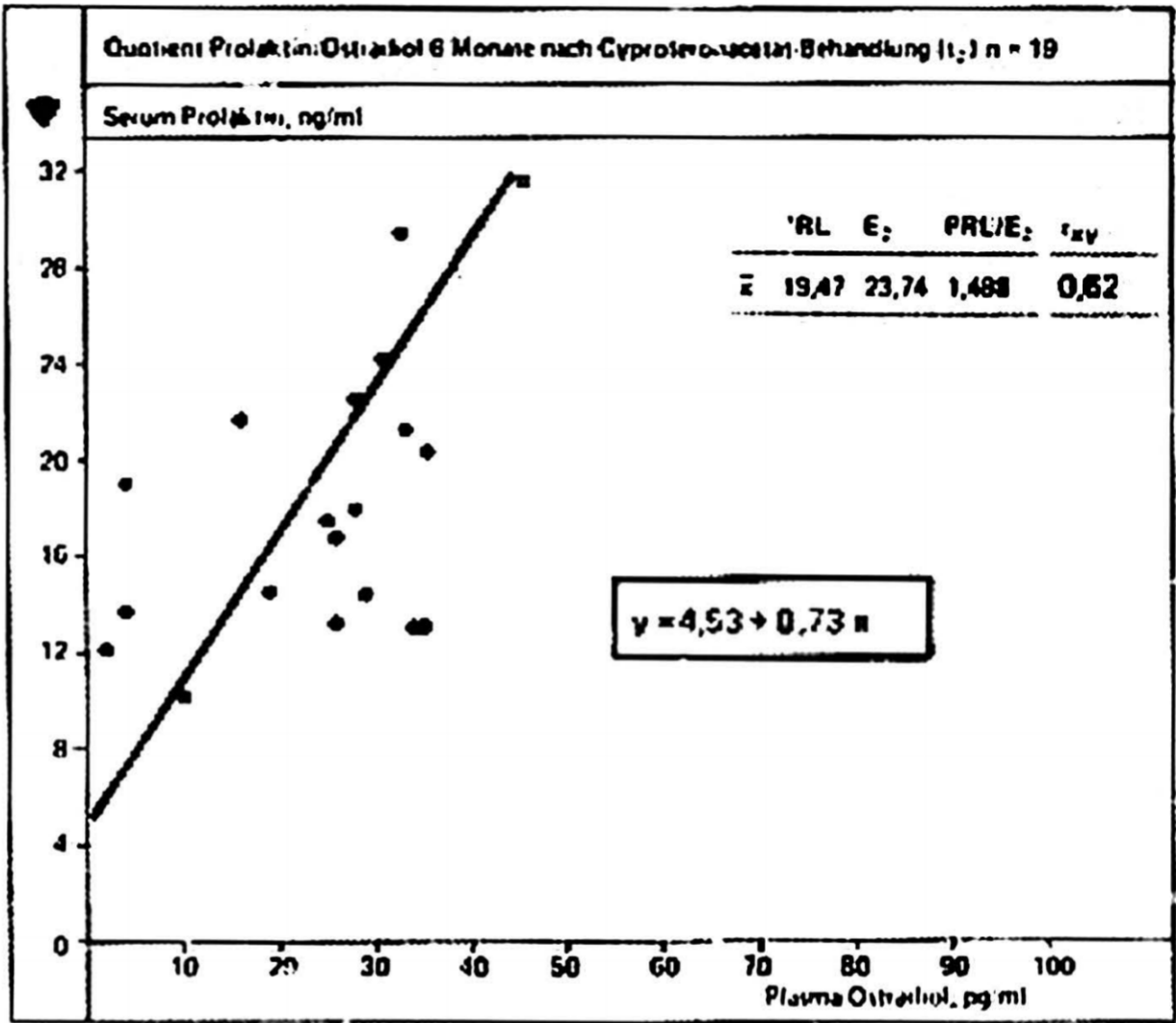


Fig. 36. Prolactin/estradiol quotient 6 months after cyproterone acetate treatment

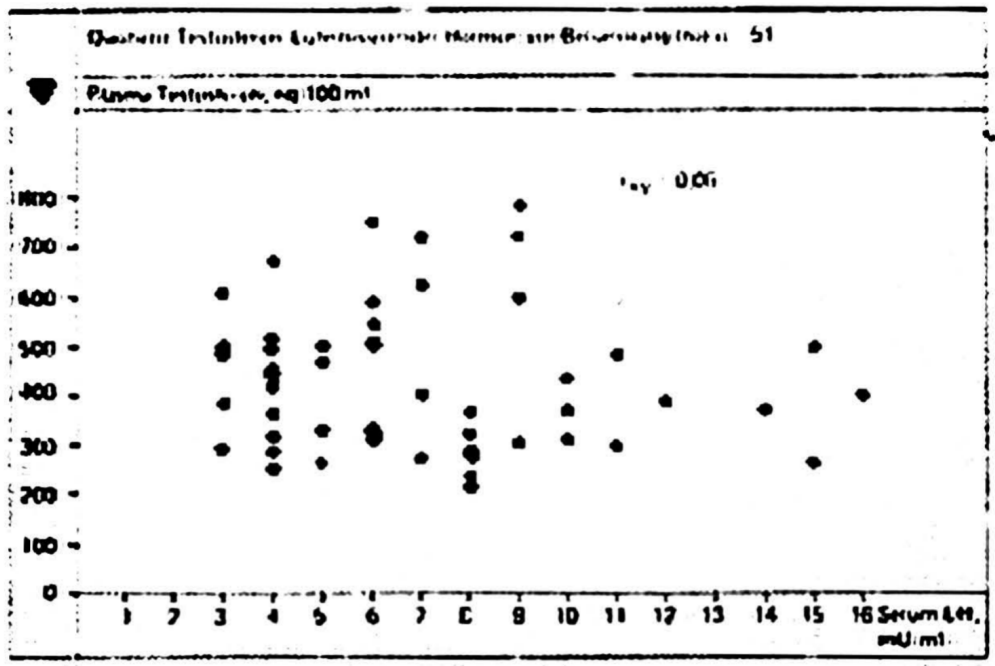


Fig. 37. Testosterone/luteinizing hormone ratio before treatment

Quotient Prolaktin/Östradiol im Verlauf der  
Cyproteronacetat-Behandlung (n=19)

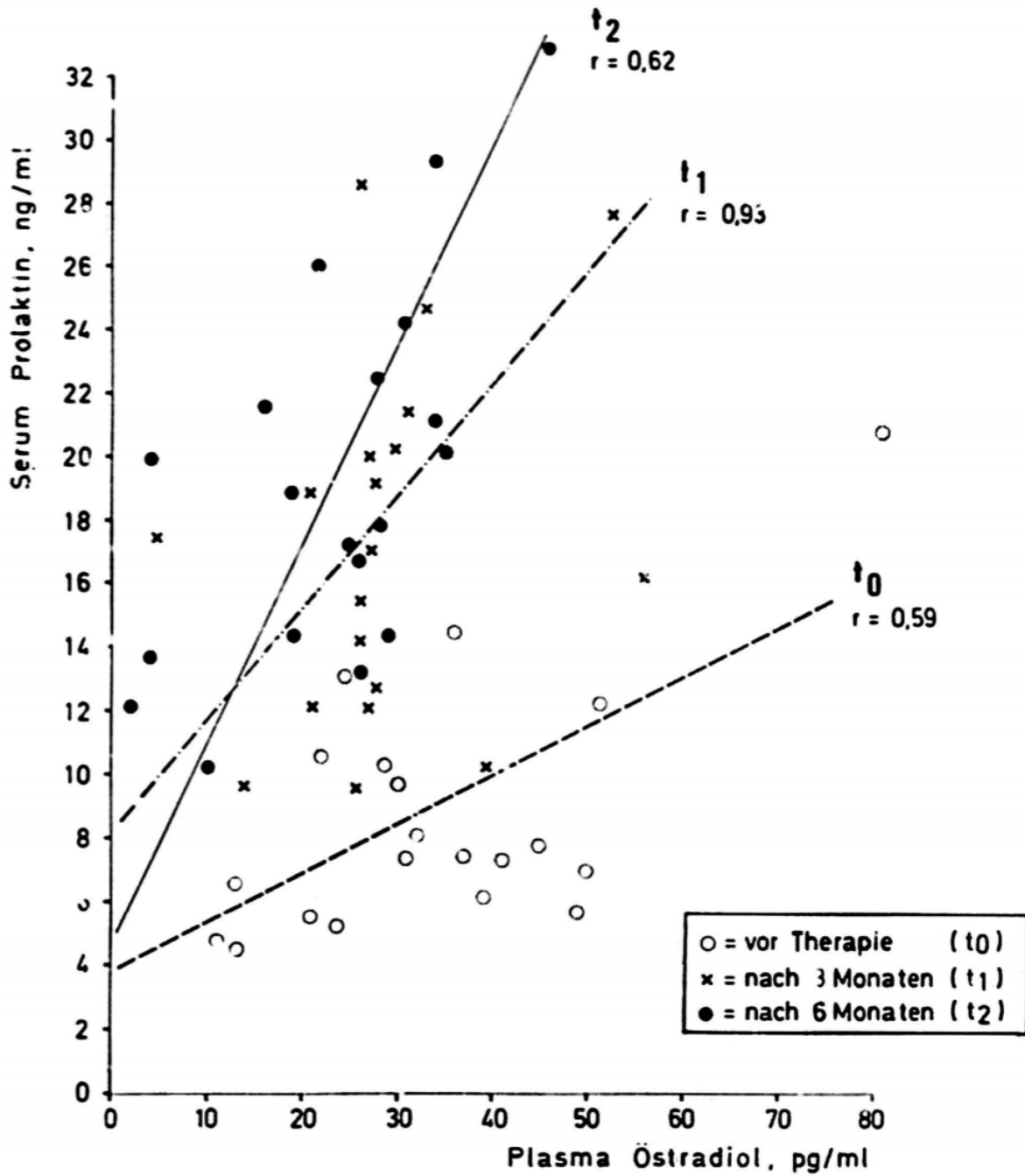


Abb. 36a. Quotient Prolaktin/Östradiol im Verlauf der Cyproteronacetat-Behandlung (n=19).  
Fig.36a. Quotient prolactin/estradiol in the course of cyproterone acetate treatment; t<sub>0</sub> = ○, t<sub>1</sub> = ×, t<sub>2</sub> = ●.

h) Testosterone + DHT + adiol/prolactin (Fig. 38, page 53)



This relationship behaves almost exactly like the testosterone/prolactin ratio by dominating testosterone over DHT and andiol, both in the quotients and in the correlations.

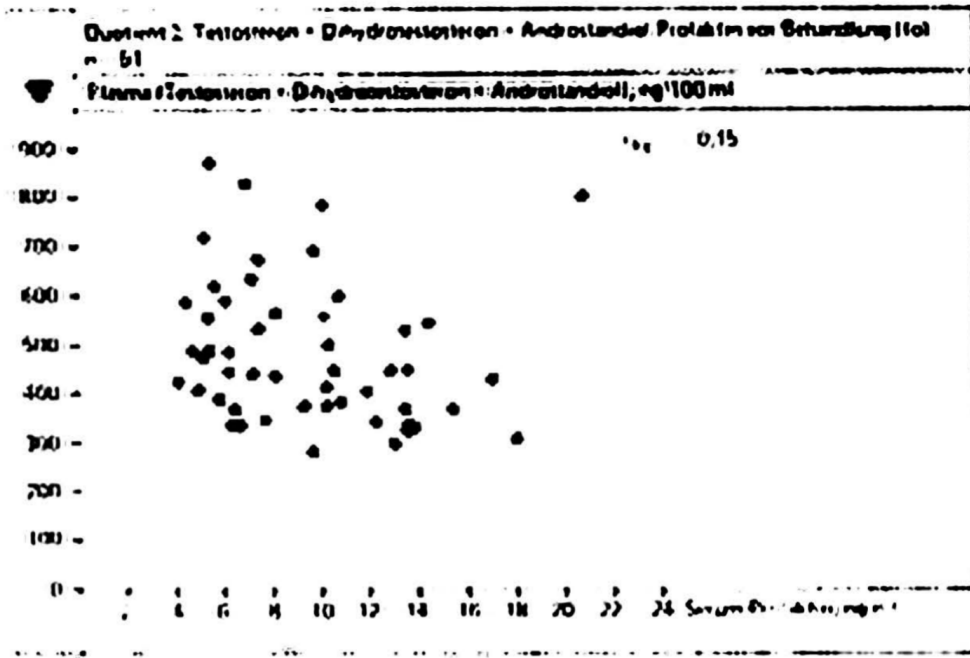


Fig. 38. Quotient  $\Sigma$  testosterone + DHT + androstenediol/prolactin by treatment

Hormon-Quotienten vor Behandlung (t <sub>0</sub> )							
Quotient	Ostradiol-Behandlung (n = 21)			Cyproteronacetat- Behandlung (n = 20)			P
	$\bar{x}$	SD	r <sub>xy</sub>	$\bar{x}$	SD	r <sub>xy</sub>	
T/DHT	10,30	3,30	0,18	10,35	9,24	0,25	n. s.
T/Adiol	30,27	15,17	0,12	34,53	17,53	-0,15	n. s.
DHT/Adiol	3,01	1,26	0,35	3,76	1,51	0,23	n. s.
T/E <sub>2</sub>	13,17	7,28	0,27	15,46	9,44	0,42	n. s.
T/PRL	48,12	22,29	-0,13	58,21	32,03	-0,08	n. s.
PRL/E <sub>2</sub>	0,303	0,16	0,33	0,296	0,12	0,59	n. s.
T/LH	69,06	32,72	0,18	71,15	40,69	-0,22	n. s.
T+DHT+Adiol/ PRL	54,67	24,67	-0,13	66,53	34,86	-0,07	n. s.

Table 5. Hormone quotients before treatment (t<sub>0</sub>)

<b>Hormon-Quotienten 3 Monate nach Behandlung (t<sub>1</sub>)</b>							
	<b>Ostradiol-Behandlung (n = 21)</b>			<b>Cyproteronacetal- Behandlung (n = 20)</b>			
<b>Quotient</b>	<b><math>\bar{x}</math></b>	<b>SD</b>	<b>r<sub>xy</sub></b>	<b><math>\bar{x}</math></b>	<b>SD</b>	<b>r<sub>xy</sub></b>	<b>P</b>
<b>T/DHT</b>	<b>2,26</b>	<b>2,07</b>	<b>0,17</b>	<b>4,94</b>	<b>9,87</b>	<b>0,18</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>T/Adiol</b>	<b>7,93</b>	<b>10,53</b>	<b>-0,53</b>	<b>13,25</b>	<b>8,56</b>	<b>-0,05</b>	<b>n. s.</b>
<b>DHT/Adiol</b>	<b>2,84</b>	<b>1,57</b>	<b>0,22</b>	<b>2,93</b>	<b>1,50</b>	<b>0,10</b>	<b>n. s.</b>
<b>T/E<sub>2</sub></b>	<b>0,40</b>	<b>1,37</b>	<b>-0,21</b>	<b>6,82</b>	<b>10,76</b>	<b>-0,34</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>T/PRL</b>	<b>2,51</b>	<b>2,18</b>	<b>0,03</b>	<b>8,12</b>	<b>7,13</b>	<b>-0,34</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>PRL/E<sub>2</sub></b>	<b>0,098</b>	<b>0,22</b>	<b>0,12</b>	<b>0,79</b>	<b>0,12</b>	<b>0,93</b>	<b>n. s.</b>
<b>T/LH</b>	<b>26,22</b>	<b>35,46</b>	<b>0,35</b>	<b>29,66</b>	<b>19,67</b>	<b>0,06</b>	<b>n. s.</b>
<b>T+DHT+Adiol/ PRL</b>	<b>4,20</b>	<b>2,52</b>	<b>0,03</b>	<b>10,33</b>	<b>8,26</b>	<b>-0,33</b>	<b>&lt; 0,01</b>

Table 6. Hormone quotient 3 months after treatment (t<sub>1</sub>)

In the case of the hormone quotients before treatment (Table 5) it is noteworthy that the mean values of the relations are numerically almost the same, apart from testosterone/prolactin and testosterone + DHT + adiol/prolactin, despite the strong scatter of the numerator and denominator. Accordingly, no significance can be found.

At time t<sub>1</sub> (Table 6) there are significant differences in the ratios testosterone/DHT, testosterone/estradiol, testosterone/prolactin and androgen sum/prolactin.

After 6 months (Table 7) the differences are largely insignificant.

The same tendency can be found here as in the significance of Tables 2–4.

It should also be emphasized that the correlation coefficients at t<sub>1</sub> and t<sub>2</sub> in the cyproterone acetate group are sometimes larger than in the estradiol group.

<b>Hormon-Quotienten 6 Monate nach Behandlung (t<sub>2</sub>)</b>							
	<b>Ostradiol-Behandlung (n = 21)</b>			<b>Cyproteronacetat- Behandlung (n = 20)</b>			
<b>Quotient</b>	<b><math>\bar{x}</math></b>	<b>SD</b>	<b>r<sub>xy</sub></b>	<b><math>\bar{x}</math></b>	<b>SD</b>	<b>r<sub>xy</sub></b>	<b>P</b>
<b>T/DHT</b>	<b>4,83</b>	<b>5,46</b>	<b>0,32</b>	<b>6,02</b>	<b>4,92</b>	<b>0,30</b>	<b>n. s.</b>
<b>T/Adiol</b>	<b>9,35</b>	<b>6,25</b>	<b>0,65</b>	<b>24,66</b>	<b>31,26</b>	<b>0,12</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>DHT/Adiol</b>	<b>2,63</b>	<b>1,62</b>	<b>0,33</b>	<b>3,71</b>	<b>1,98</b>	<b>0,42</b>	<b>n. s.</b>
<b>T/E<sub>2</sub></b>	<b>0,40</b>	<b>0,93</b>	<b>-0,09</b>	<b>16,60</b>	<b>35,71</b>	<b>-0,28</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>T/PRL</b>	<b>4,42</b>	<b>5,57</b>	<b>-0,27</b>	<b>7,58</b>	<b>7,37</b>	<b>-0,36</b>	<b>n. s.</b>
<b>PRL/E<sub>2</sub></b>	<b>0,080</b>	<b>0,14</b>	<b>0,15</b>	<b>1,49</b>	<b>1,68</b>	<b>0,62</b>	<b>n. s.</b>
<b>T/LH</b>	<b>41,20</b>	<b>71,20</b>	<b>-0,22</b>	<b>28,95</b>	<b>32,44</b>	<b>-0,20</b>	<b>n. s.</b>
<b>T+DHT+Adiol/ PRL</b>	<b>5,81</b>	<b>6,36</b>	<b>-0,26</b>	<b>9,29</b>	<b>7,80</b>	<b>-0,37</b>	<b>n. s.</b>

Table 7. Hormone quotients 6 months after treatment (t<sub>2</sub>)

### 3. Discussion

The present study confirms previous studies by other authors on a smaller patient group in some respects, but it is difficult to compare the values measured here with the results found by other investigators, since these usually give their patients cyproterone acetate orally in a dose between 100 and 200 mg daily administered, in this work, however, 300 mg was injected weekly.

The different absorption rates (enteral  $83 \pm 10\%$  of the dose; in general  $95 \pm 16\%$  of the dose (Speck, 1976)) could have caused a differentiation of the hormone plasma levels between the two administration forms at the time of the blood collection.

However, Speck comes to the conclusion that after repeated administration of the preparation, the active substance level achieved is subject to only slight fluctuations, and that accumulation of cyproterone acetate and its metabolites can hardly be expected (Speck, 1976).

Strictly speaking, the hormone levels of the estradiol group could only be compared with patients who were also treated with estradiol undecylate.

An important reason for the intramuscular administration of the preparations in the patients of this study was the problem of the lack of control over the actual oral intake of the medication by the individual patient.

An unreliable and irregular intake of the tablets leads to changes in the hormone levels, which call into question a statistical evaluation.

The highly significant drop in testosterone, LH and FSH levels in both groups, the extreme increase in estradiol in the estrogen group and the consequent increase in SHBG synthesis in this group have long been known and widely confirmed results.

The most important and most frequently examined indication for the tumor's response to hormone therapy is the serum behavior of testosterone. Shearer describes this hormone as a "trustworthy, objective monitor of therapeutic success" (Shearer, 1973). The relationship between clinical improvement and decrease in plasma testosterone has been propagated for estrogen therapy by Sciarra (1973), Bracci (1977) and Mawhinney (1979), although there are also studies that show that plasma testosterone does not necessarily correlate with the clinical course of the carcinoma (Young, 1968; Robinson, 1971).

However, the testosterone plasma level is only of limited use in treatment with cyproterone acetate, since this only measures the progestational (see 1.6.3.a), but not the antiandrogenic (see 1.6.3.c) effect. In fact, the antiandrogenic effect on the target organ also occurs when the androgen levels in the plasma are normal (Neumann, 1976).

Therefore, the less severe drop in testosterone found in the cyproterone acetate group found in the present study does not say much about the actual therapeutic potency of this drug.

If a drop in testosterone to below 100–150 ng/100 mL in the estradiol group is used as a yardstick for a therapeutically effective level (Sciarra, 1971; Bartsch, 1977; Bracci, 1977), estradiol undecylate is shown to be a very potent testosterone suppressor. After six months of therapy, there was only an increase in one patient above the values mentioned above.

There is no evidence in this study for the induction of a compensatory NNR hyperfunction after estrogen application ("secondary resistance" to the carcinoma, see page 15) mentioned by Klosterhalfen (1962) and Bracci (1972), which can be seen in the rise in previously dropped androgen levels. The work by Kent (1966) and Young (1968) is thus confirmed here (page 15).

The two other androgens dihydrotestosterone and androstenediol can only be produced to a lesser extent by the androgenic target organs due to the reduced peripheral testosterone supply. Your plasma levels therefore also drop.

The relationships between the androgens are characterized by the following quotients: testosterone/DHT (5 $\alpha$ -reductase), DHT/adiol (3 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase), and testosterone/adiol (see page 43).

Due to the relatively much stronger drop in the testosterone in the counter, the T/DHT and T/adiol quotient drop to half to a quarter after the start of treatment. A similar result was also found by Jönsson (1975) and Bartsch (1977).

However, after six months, an increase in these relations can be found in both groups, because the DHT and the adiol decrease slowed down on the one hand, and the testosterone remained constant on the other hand or increased slightly again.

Correlations as a measure of the relationship between the three androgens also increased again at this time.

The DHT/adiol ratio remains almost unchanged over the treatment period.

These results suggest that

a) The 5 $\alpha$ -reductase activity initially increases approximately twice (cyproterone acetate) to four times (estradiol undecylate) (testosterone/DHT  $\searrow$ ) in both forms of therapy. After six months, the activity decreased again, but remains increased compared to the starting value before the therapy.

b) The 3 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity (DHT/adiol) does not appear to be significantly altered by the therapy.

c) However, when all three quotients are considered at the same time, it becomes clear that an increase in 5 $\alpha$ -reductase activity (testosterone/DHT  $\searrow$ ) means a relative increase in DHT formation. If the DHT/adiol ratio does not change, it means that the increase in the reductase activity is followed by an increasing 3 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity. This is confirmed by the testosterone/adiol quotient, which, like the testosterone/DHT quotient, first increases twice (cyproterone acetate) to four times (estradiol), but then drops again slightly.

d) The body apparently tries to compensate for the lack of androgens by increasing the formation of more androgen-effective metabolites.

The results confirm the close metabolic relationship of the three androgens (testosterone  $\rightarrow$  DHT  $\leftrightarrow$  adiol). However, it should be taken into account that these statements are descriptions of the overall metabolic situation of the whole body and only a limited statement can be made for example about intraprostatic enzyme activities; because the formation of DHT and adiol also takes place in the other androgenic target organs.

The statistics of the estradiol plasma values can be put into perspective due to the large spread after the start of therapy. Interesting trends can also be seen here, for example the considerable variation in hormone values shows that there is a wide range of individual variations in the metabolism of the exogenously supplied pharmaceuticals in the estradiol group.

The decrease in estrogen by treatment with cyproterone acetate found by Bartsch (1977) could not be verified here, but the decrease in the testosterone/estradiol ratio mentioned in the same work was also found in this study.

This result clearly speaks for the fact that the testosterone and estradiol values on their own represent the hormone ratios in the organism only incompletely. Only by forming the quotient can relationships and regularities be shown.

The therapeutically induced and persistent hyperprolactinemia after estrogen application is also found by Boyns (1974), Harper (1976), Weidner (1978) and Jacobi (1980). Persistent high or increased prolactin levels are described by Bartsch (1977), Isurugi (1980) and Jacobi (1980) when treated with cyproterone acetate.

It is interesting that the testosterone/prolactin ratio shows an increasingly negative correlation in the course of therapy in both groups, i.e. after 6 months, patients with low testosterone levels have high prolactin levels and vice versa.

This could be a compensating effect: The body responds to a lack of testosterone for the androgenic target organs with the even greater formation of prolactin. This would stimulate testosterone synthesis, increase cellular uptake (at least in the prostate), and would increase the production of androgenically more potent metabolites (for example DHT) via enzyme activation.

The relationship between prolactin/estradiol shows a clearly positive relationship in both groups before therapy, which is particularly strong in the cyproterone acetate group after three months and then decreases again. The low correlation in the estradiol group suggests that the hyperprolactinemia induced by the PRF is additionally altered by factors other than the estrogen added.

The suppression of the two pituitary hormones luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone is described by all authors in estrogen therapy.

However, Altwein (1976) notes that after the initial drop in plasma levels, there is an increase, an effect that also occurs in the present study with both hormones between three and six months after the start of therapy.

Since exogenously administered estradiol acts primarily on the pituitary feedback, but cyproterone acetate only partially works on the androgen metabolism via this mechanism, the decrease and the subsequent increase in LH and FSH in the antiandrogen group is significantly less pronounced. Although the present results are confirmed by Isurugi (1980), Schoones (1971) and Murray (1973) find no significant drop in LH after application of cyproterone acetate. However, the FSH drop occurs in all three authors.

The fact that the patients treated with cyproterone acetate with pre-therapeutically low LH levels experience an increase rather than a suppression of this hormone strongly suggests that it is not the pituitary feedback, but the direct effects of this drug on the testes and/or prostate that play the main role in changing hormone metabolism.

The lack of correlation between testosterone and LH in the cyproterone acetate group complements and supports this assumption.

The conditions in the estradiol group are difficult to interpret. Although the two hormone values correlate more clearly with each other after three months, the direct connection between testosterone and LH, which has been researched to date, cannot be established in our patient population.

One explanation for this could be an as yet unexplained interaction between the inhibition of LH release by estradiol and stimulation of the pituitary gland by falling testosterone levels. This is complicated by the fact that the feedback mechanism is not only via the hypothalamus (LH-RF) (long loop feedback), but there is also a shorter feedback directly via the pituitary gland (short loop feedback).

The SHBG has become the subject of more intensive research in recent years, since the plasma concentration of this transport protein is a decisive factor with regard to the free availability of the androgens for their target organs.

The fact that the synthesis of SHBG is influenced by the testosterone/estradiol relation has the consequence that a different course can be observed here with both forms of therapy. In accordance with the work of Vermeulen (1969), Bartsch (1977) and Houghton (1977), an increase in SHBG is evident in the estradiol group due to the extreme drop in the testosterone/estradiol quotient. According to Bartsch (1977), cyproterone acetate also causes a drop in SHBG. The result found in the present study, namely a slight increase in this protein after the start of therapy, can be better classified in the previous knowledge. Because the cyproterone acetate only changes the counter (testosterone) of the quotient testosterone/estradiol, there is only a slight increase in SHBG synthesis in contrast to the group treated with estradiol.

This study cannot clarify the effects of the increasingly high SHBG level on the exogenously administered estradiol doses. An increasing increase in the proportion of estradiol bound to SHBG would be expected, especially since the proportion of specifically bound androgens also decreases due to the sharp drop in testosterone concentration. This aspect could also explain why in some patients in the estradiol group the estradiol level drops again after three months (Fig. 10).

Very little amounts of cyproterone acetate are bound to SHBG (Frölich, 1978), so the above aspect can be neglected in this group.

The results of the present study show that we are still a long way from understanding the hormonal factors that influence prostate cancer growth. Contradictory results from the past 15 years indicate that our ideas are not yet working properly, especially since hormone metabolism is an extremely complex area with many control mechanisms.

With this investigation, an attempt was made to supplement the research on this problem with two new approaches:

On the one hand, the number and the combination of the hormones examined here are unique in the literature, on the other hand, the formation of relations should provide information about the relationships of the hormones with each other.

Most studies to date have not gone beyond determining hormone plasma levels alone. However, since there is a considerable inter-individual range of values in the hormone metabolism, a wide variety of results were found.

The formation of intra-individual correlations in particular seems to be a viable way to better understand the dynamics of the metabolism and to ensure a comparability of the different results.

A further characterization of the hormone milieu in prostate cancer patients under contrasexual therapy is the dynamic examination of testosterone in the plasma-kinetic metabolism (metabolic clearance, biological half-life).

#### 4. Literature



1. Alder, A.; Burger, H.; Davis, J.; Dulmanis, A.; Hudson, B.; Sarfaty, G. and Straffon, W.: Carcinoma of the prostate : Response of luteinizing hormone and testosterone to oestrogen therapy. *Br. med. J.* 1: 28–31 (1968).
2. Altwein, J.E. und Bandhauer, K.: Langzeituntersuchungen der testikulär-hypophysären Wechselbeziehung beim Prostatakarzinom. *Aktuelle Urol.* 7: 101–108 (1976).
3. Bard, D.R.; Lasniczki, I.: The influence of oestradiol on the metabolism of androgens by human prostatic tissue. *J. Endocr.* 74: 1–9 ( 1977).
4. Bartsch, W.; Horst, H.-J.; Becker, H. and Nehse, G.: Sex hormone binding globulin binding capacity, testosterone, 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone, oestradiol and prolactin in, plasma of patients with prostatic carcinoma under various types of hormonal treatment. *Acta endocr.* 85: 650–664 (1977).
5. Bartsch, W.; Steins, P. and Becker, H.: Hormone blood levels in patients with prostatic carcinoma and their relation to the type of carcinoma growth differentiation. *Eur. Urol. J.* 47–52 (1977).
6. Blank, B.; Attanasio, A.; Rager, K. and Gupta, D.: Determination of serum sex hormone binding globulin (SHBG) in preadolescent and adolescent boys. *J. steroid Biochem.* 9: 121–124 (1978).
7. Boyns, A.R.; Cole, E.N.; Phillips, M.E.A.; Hillier, S.G.; Cameron, E.H.D.; Griffiths, K.; Shahmanesh. M.; Penely, R.C. .L. and Hartog, M.: Plasma prolactin, GH, LH, FSH, TSH and testosterone during treatment of prostatic carcinoma with oestrogens. *Eur. J. Cancer* 10: 445–449 (1974).
8. Bracci, U.; Di Silverio, F.: Present procedure with regard to the use of hormone therapy in cases of cancer of the prostate. *Excerpta Medica*: 275–276 (Amsterdam, 1972).
9. Bracci, U.; Di Silverio, F.: Role of cyproterone acetate in urology; in: Martini, L. and Motta, M.; *Androgens and Antiandrogens*, pp. 333–339 (Raven Press, New York, 1977).
10. Bracci, U.; Di Silverio, F.; Sciarra, F.; Sorcini, G.; Piro, C. and Santoro, F.: Hormonal pattern in prostatic carcinoma following orchidectomy: 5-year follow-up. *Brit. J. Urol.* 49: 161–166 (1977).
11. British Prostate Study Group: Evaluation of plasma hormone concentration in relation to clinical staging in patients with prostatic cancer. *Br. J. Urol.* 51: 382–389 (1979).
12. Bruchovsky, N.: Comparison of the metabolites formed in the rat prostate following the in vivo administration of seven natural androgens. *Endocrinology* 89: 1212–1222 (1971).
13. Brunsch, U. und Gallmeier, W.M.: Wann ist die Hormontherapie indiziert. *Münch.med. Wschr.* 121: 300–302 (1979).
14. Coune, A. and Smith, P.: Clinical trial of 2-bromo- $\alpha$ -ergocryptine (NSC-169774) in human prostatic cancer. *Cancer Chemother. Rep.* 69: 209–213 (1975).
15. Di Silverio, F.; Gagliardi, V. and Bracci, U. Das Prostatakarzinom – unser therapeutisches Vorgehen bei östrogenresistenten Formen. (Übersetzung aus dem Italienischen) *Bollettino ed Atti della Societa di Urologica Centro Meridionale e dello Isole*, Volume V (1968/69).

16. Farnsworth, W.E.: The normal prostate and its endocrine control; in Griffiths and Pierrepoint Some Aspects of the Aetiology and Biochemistry of Prostatic Cancer, pp. 3–15 (Alpha-Omega-Alpha Publ., Cardiff 1970).
17. Frantz, A.G.; Kleinberg, D.L. and Noel, G.L.: Studies on prolactin in man. *Recent Prog. Horm. Res.* 28: 527–590 (1972).
18. Frick, J.; Marberger, H. und Swoboda, H.P.: Zur Hormontherapie des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 10 : 117–119 ( 1971).
19. Frick, J. und Bartsch, G.: Hormonal status in prostatic disease; in: Marberger, Haschek, Schirmer, Colston and Witkin, *Progress in Clinical and Biological Research: Prostatic disease*, Vol. 6, pp. 143–158 (Liss, New York, 1976).
20. Frölich, M.; van Schie, M. and Brand, E.C.: Sex hormone binding globulin: Binding capacity and studies on the binding of cyproterone acetate and other steroids. *Clinica chimica Acta* 87: 239–244 (1978).
21. Gandy, H.M. and Peterson, R.E.: Measurement of testosterone and 17-ketosteroids in plasma by the double isotope dilution derivate technique. *J. clin. Endocr. Metab.* 28: 949–977 (1968).
22. Girard, J.; Baumann, J.B.; Bühler, U.; Zuppinger, K.; Haas, H.G.; Staub, J.J. and Wyss, H.I.: Cyproterone acetate and ACTH adrenal funktion. *J. clin. Endocr. Metab.* 47: 581 (1978).
23. Griffiths, K.; Harper, M.E. and Peeling, W.B.: Hormone studies; in: Williams and Crisholm (Ed.): *Scientific foundations of Urology*, Vol. II:354–361 (William Ltd. London, 1976).
24. Gupta, D. Attanasio, A. and Raaf, S.: Plasma estrogen and androgen concentrations in children during adolescence. *J. clin. Endocr. Metab.* 40: 635–643 (1975).
25. Hammond, G.L.; Kontturi, M. and Määttä, P.: Serum FSH, LH and prolactin in normal males and patients with prostatic diseases. *Clin. Endocr.* 7: 129–135 (1977).
26. Hansson, V.; Trygstad, O.; French, F.S.; McLean, W.S.; Smith, A.A.; Tindall, D.J.; Weddington, S.C.; Petrusz, P.; Nayfeh, S.N. and Ritzen: Androgen transport and receptor mechanisms in testis epididymis. *Nature* 250: 387 (1974).
27. Harper, M.E.; Peeling, W.B.; Cowley, T.; Brownsey, B.G.; Phillips, M.E.A.; Groom, G.; Fahmy, D.R. and Griffiths, K.: Plasma steroid and protein hormone concentrations in patients with prostatic carcinoma before and during oestrogen therapy. *Acta Endocr.* 81: 409–426 (1976).
28. Holland, J.M. and Grayhack, J.T.: Basis of Hormone treatment; in: Williams and Crisholm (Ed.): *Scientific foundations of Urology*. Vol. II: 338–346 (William Ltd. London, 1976).
29. Horton, R. and Tait, J.F.: Androstenedione production and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone. *J. clin. Invest.* 45: 301–313 (1966).

30. Houghton, A.L.; Turner, R. and Cooper, E.: Sex hormone binding globulin in carcinoma of the prostate. *Br. J. Urol.* 49: 227–232 (1977).
31. Huggins, C. and Stevens, R.A.: The effect of castration on benign hypertrophy of the prostate in man. *J. Urol.* 43: 705–714 (1940).
32. Huggins, C.; Stevens, R.E. and Hodges, C.V.: II. Studies on prostatic cancer: Effects of castration on advanced carcinoma of prostate gland. *Archs. Surg.* 43: 209–223 (1941).
33. Huggins, C.: Endocrine control of prostatic cancer. *Science* 97: 541–544 (1943).
34. Huggins, C. and Scott, W.W.: Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer. Clinical features and urinary excretion of 17-ketosteroids and estrogen. *Ann. Surg.* 122: 1031–1041 (1945).
35. Isurugi, K.: Plasma testosterone production rates in patients with prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy. *J. Urol.* 97: 903–908 (1967).
36. Isurugi, K.; Fukutani, K.; Ishida, H. and Hosoi, Y.: Endocrine effects of cyproterone acetate in patients with prostatic cancer. *J. Urol.* 123: 180–183 (1980).
37. Jacobi, G.H.; Sinterhauf, K.; Kurth, K.-H. and Altwein, J.E.: Testosterone metabolism in patients with advanced carcinoma of the prostate: A comparative in vivo study of the effect of oestrogen and antiprolactin. *Urol. Res.* 6: 156–165 (1978).
38. Jacobi, G.H.; Sinterhauf, K. and Altwein, J.E.: Prostatic carcinoma: Plasma kinetics and intraprostatic metabolism of testosterone in low-dose estrogen-treated patients in vivo. *Urology* 12: 359–364 (1978).
39. Jacobi, G.H.; Altwein, J.E.; Kurth, K.H.; Basting, R. and Hohenfellner, R.: Treatment of advanced prostatic cancer with parenteral cyproterone acetate: A phase III randomised trial. *Brit. J. Urol.* 52: 208–215 (1980).
40. Jacobi, G.H.: Palliativtherapie des Prostatakarzinoms: Endokrinologische Grundlagen, Klinische Situation, Prolaktin – ein neues Prinzip. (Zuckschwerdt, München, 1980).
41. Jönsson, G.; Olsson, A.M.; Luttrup, W.; Cekan, Z.; Purvis, K. and Diczfalusy, E.: Treatment of prostatic carcinoma with various types of estrogen derivatives. *Vitam. Horm.* 33: 351–376 (1975).
42. Jönsson, G. and Nilsson, T.: Pharmacology of drug therapy, in: Williams and Crisholm (Ed.): Scientific foundations of urology, Vol. II: 347–353 (William Ltd. London, 1976).
43. Jones, T.M. Fang, V.S.; Landau, R.L. and Rosenfield, R.: Direct inhibition of leydig cell function by estradiol. *Endocrinology* 96: 148–156 (1975).
44. Kelch, R.P.; Jenner, K.R.; Weinstein, R.; Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M.: Estradiol and testosterone secretion by human, simian and canine testis, in males with hypogonadism and in

- male pseudohermaphroditism with the feminizing testes syndrome. *J. clin. Invest.* 51: 824–829 (1972).
45. Kent, J.R. and Acone, A.B.: Plasma testosterone levels and aging in males; in: Vermeulen and Exley, *Androgens in Normal and Pathological Conditions. Excerpta Medica Found. Int. Congr. Series* 101: 31–35 (1966).
  46. Klemm, W.; Liebich, H.M. and Gupta, D.: Plasma levels of  $5\alpha$ -androstane- $3\alpha$ ,  $17\beta$ -diol in boys during adolescent growth. *J. clin. Endocr. Metab.* 42: 514–519 (1976).
  47. Klosterhalfen, H.: Zur Frage der Kastration beim Prostata-Carcinom. *Urologe* 1: 123–124 (1962).
  48. Klosterhalfen, H.: Das Prostatakarzinom. Epidemiologie, Klassifizierung, Diagnostik, Therapie. *Med. Klinik* 72: 376–389 (1977).
  49. Klosterhalfen, H.; Becker, H. and Krieg, M.: Antiprolactin treatment in metastasizing prostatic cancer. I. *int. Congr. Horm. Cancer, Rome 1979.*
  50. Krieg, M.; Bartsch, W.; Janssen, W. and Voigt, K. D.: A comparative study of binding metabolism and endogenous levels of androgens in normal, hyperplastic and carcinomatous human prostate. *J. steroid Biochem.* 11: 615–624 (1979).
  51. Labrie, F.; Beaulieu, M.; Caron, M.G. and Raymond, V.: The adenohipophyseal dopamine receptor: Specificity and modulation of its activity by estradiol; in Robyn and Harter, *Progress in Prolactin Physiology and Pathology*, pp. 121–136 (Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam/New York, 1978).
  52. Lasnitzki, I.: The rat prostate gland in organ culture; in: Griffiths and Pierrepont, *Some aspects of the aetiology and biochemistry of prostatic cancer*, pp. 68–73 (Alpha-Omega-Alpha Publ. Cardiff, 1970).
  53. Lipsett, M. B.: Steroid regulation of gonadotropin secretion, in: James, Serio and Martini, *The endocrine function of human testis*, Bd. II: 41–53 (Academic Press, New York, 1974).
  54. Lukkarinen, O.; Hammond, G.L.; Kontturi, M. and Vihko, R.: Testicular steroid secretion and peripheral serum steroid concentrations in patients with prostatic carcinoma after short-term estrogen treatment. *Invest. Urol.* 16: 453–456 (1979).
  55. Mainwaring, W.I.P.: The mechanism of action of androgens. *Monographs on Endocrinology*, Vol. 10 (Springer, New York/Heidelberg/Berlin, 1977).
  56. Mawhinney, L.G. and Neubauer, B.L.: Actions of estrogen in the male. *Invest. Urol.* 16: 409–420 (1979).
  57. McNeal, J.E.: The prostate and prostatic urethra: A morphologic synthesis. *J. Urol.* 107: 1008–1021 (1972).

58. Murray, M.A.; Anderson, D.C.; Bancroft, J.H.J.; Tennant, T.G. and Carr, P.J.: Sex-hormone-binding globulin, luteinizing hormone and testosterone in man: Effects of oestrogen and cyproteronacetate. *J. Endocr.* 59: 21–26 (1973).
59. Nagel, R.: Der heutige Stand der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. *Schweiz. Rundschau Med. (Praxis)* 64: 1529–1536 (1975).
60. Neumann, F.; Schenck, B.; Senge, T. and Richter, K.-D.: Antiandrogens and prostatic tumours (Experimental base and clinical use); in: Marberger, Haschek, Schirmer, Colston and Witkin, *Progress in Clinical and Biological Research: Prostatic disease*, Vol. 6, pp. 169–188 (Liss, New York, 1976).
61. Pirke, K.M. and Doerr, P.: Age related changes and interrelations between plasma testosterone, oestradiol and testosterone-binding globulin in normal adult males. *Acta endocr.* 74: 792–800 (1973).
62. Prout, G.R.; Kliman, B.; Daly, J.J.; MacLaughlin, R.A.; Griffin, P.D. and Young, H.H.: II.: Endocrine changes after diethylstilbestrol therapy. Effects on prostate neoplasm and pituitary–gonadal axis. *Urology* 7: 148–155 (1976).
63. Resnick, M.I.; Walvoord, D.J. and Grayhack, J.T.: Effect of prolactin on testosterone uptake by the perfused canine prostate. *Surg. Forum* 25: 70–72 (1974).
64. Robinson, M.R.G. and Thomas, B.S.: Effect of hormonal therapy on plasma testosterone levels in prostate carcinoma. *Br. med J.* 4: 391–394 (1971).
65. Rubens, R.; Dhont, M. and Vermeulen, A.: Further studies on leydig cell function in old age. *J. clin. Endocr. Metab.* 39: 40–45 (1974).
66. Schoones, R.; Schalch, D.S. and Murphy, G.P.: The hormonal effect of antiandrogen (SH-714) treatment in man. *Invest. Urol.* 8: 635–639 (1971).
67. Sciarra, F.; Sorcini, G.; Di Silverio, F. and Gagliardi, V.: Testosterone and 4-Androstenedione concentrations in peripheral and spermatic venous blood of patients with prostatic adenocarcinoma. Effects of Diethylstilbestrol and Cyproterone acetate therapy. *J. steroid Biochem.* 2: 313–320 (1971).
68. Sciarra, F.; Sorcini, G.; Di Silverio, F. and Gagliardi, V.: Plasma testosterone and androstenedione after orchietomy in prostatic adenocarcinoma. *Clin. Endocr.* 2: 101–109 (1973).
69. Scott, W.W. (1946) siehe Huggins, C. and Scott, W.W. (34).
70. Scott, W.W. and Schirmer, H.K.: A new oral progestational steroid effective in treating prostatic cancer. *Trans. Am. Ass. genitourin. Surg.* 58: 54–62 (1966).
71. Scott, W.W.: Rationale and results of primary endocrine therapy in patients of prostatic cancer. *Cancer* 32: 1119–1125 (1973).

72. Shearer, R.J.; Hendry, W.F.; Sommerville, I.P. and Fergusson, J.D.: Plasma testosterone: An accurate monitor of hormone treatment in prostatic cancer. *Br. J. Urol.* 45: 668–677 (1973).
73. Siiteri, P.K. and Wilson, J.D.: Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. I. The formation and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate in man. *J. clin. Invest.* 49: 1737–1745 (1970).
74. Sinterhauf, K.; Müller, T.; Spira, H. and Lommer, D.: Mathematische Modelle für die Auswertung aus Bindungs-Radioassays: Transformationen und Approximationen. *Z. analyt. Chem.* 279: 127–128 (1976).
75. Speck, U.; Jentsch, D.; Kühne, G.; Schulze, P.E. und Wendt, H.: Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik von 14C-Cyproteronacetat nach Applikation als 50 mg Tablette. *Arzneim. Forsch.* 26: 1717–1720 (1976).
76. Straube, W. und Braun, J.S.: Zur Orchiektomie und Oestrogentherapie des Prostatakarzinoms. *Urologe* 13: 198–201 (1974).
77. Valerio, C.: nach Z. Szendrői, F. Balogh: *Der Prostatakrebs.* Akademiai Kiado, Budapest (1965).
78. Vermeulen, A.; Verdonck, L.; van der Straeten, M. and Orie, N.: Capacity of the testosterone-binding globulin in human plasma and influence of specific binding of testosterone on its metabolic clearance rate. *J. clin. Endocr. Metab.* 29: 1470–1480 (1969).
79. Vermeulen, A.; Rubens, R. and Verdonck, L.: Testosterone secretion and metabolism in male senescence. *J. clin. Endocr. Metab.* 34: 730–735 (1972).
80. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Carcinoma of the prostate: Treatment comparisons. *J. Urol.* 98: 516–520 (1967).
81. Weidner, W.; Krause, W.; Pust, R. Engstfeld, J. und Rothauge, C.F.: Testosteron-, FSH- und LH-Spiegel im Serum bei Patienten mit Prostatakarzinom unter Behandlung mit weiblichen Hormonen. *Pelv. chir. Acta* 45: 287–290 (1978).
82. Wein, A.J. and Murphy, J.J.: Experience in the treatment of prostatic carcinoma with cyproterone acetate. *J. Urol.* 109: 68–70 (1973).
83. West, C.R. and Murphy, G.P.: Pituitary ablation and disseminated prostatic carcinoma. *J. Am. Med. Ass.* 225: 253–256 (1973).
84. White, J.W.: The results of double castration in hypertrophy of the prostate. *Trans. Am. Surg. Ass.* 22: 103–171 (1895).
85. Wilson, J.D.: Recent studies on the mechanism of action of testosterone. *New Engl. J. Med.* 287: 1284–1291 (1972).
86. Young, H.H. and Kent, J.R.: Plasma testosterone levels in patients with prostatic carcinoma before and after treatment. *J. Urol.* 99: 788–792 (1968).

## 5. Curriculum vitae

I was born on March 15, 1953 in Munich as the son of the chemist Dr. Rudolf Derra and the chemist Dr. Hildegard Derra, born Scherer.

From 1959 to 1963 I attended the elementary school on Bierstadter Straße in Wiesbaden. After the 4th year of primary school I switched to the Humanistic Gymnasium (Dilthey-Gymnasium) in Wiesbaden. From 1964 I moved to Aschaffenburg to attend the Humanistic Gymnasium (Kronberg-Gymnasium) and passed my Abitur there in 1972.

In September 1972, I enrolled in biology at Johannes-Gutenberg University in Mainz.

In the summer semester of 1974, I received approval for the subject of human medicine.

I passed the preliminary medical examination in March 1976, the first part in March 1977 and the second part of the state examination in August 1980.

I am currently in my internship at the University Clinic in Mainz and will take my third state examination in October 1981.

## German Original

Aus der Urologischen Klinik der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Hormonprofile unter Östrogen- und Antiandrogentherapie  
bei Patienten mit Prostatakarzinom :  
Östradiolundecylat versus Cyproteronacetat

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin  
vorgelegt von

Claus Derra  
aus München

Mainz 1981

Dekan: Prof. Dr. K.-H. BäSler

1. Gutachter: Prof. Dr. G.H. Jacobi

2. Gutachter: Prof. Dr. R. Hohenfellner

Tag der mündlichen Prüfung: 11. November 1981

Meinen Eltern

## INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. Einleitung =====	
1.1. Erste Ansätze der Hormonbehandlung des Prostatakarzinoms	1
1.2. Testosteronstoffwechsel	2
1.2.1. Biosynthese	2
1.2.2. Abbau und Ausscheidung	4
1.2.3. Regulation der Biosynthese	4
1.2.4. Androgentransport im Plasma	5
1.3. Hormonwirkungen auf die normale Prostata	7
1.4. Prolaktin	10
1.5. Pathophysiologie des Prostatakarzinoms	11
1.6. Kontrase sexuelle Behandlung	14
1.6.1. Therapiemöglichkeiten des Prostatakarzinoms	14
1.6.2. Behandlung mit Östrogenen	17
1.6.3. Behandlung mit Antiandrogenen	18
2. Eigene Untersuchungen =====	
2.1. Fragestellung	20
2.2. Patienten und Methoden	21
2.3. Ergebnisse	24
2.3.1. Untersuchung der Stichprobe auf Homogenität	24
2.3.2. Hormonverlauf während der Behandlung	27
2.3.2.1. Hormonänderungen im Verlauf der Behandlung	28
2.3.2.2. Unterschiede zwischen den Therapiegruppen	40
2.3.3. Hormonquotienten während der Behandlung	43
3. Diskussion =====	56
4. Literaturverzeichnis =====	64
5. Lebenslauf =====	71



## 1. Einleitung

### 1.1. Erste Ansätze der Hormonbehandlung des Prostatakarzinoms

Die Hormontherapie der Tumoren der Prostata ist in ihren ersten Ansätzen auf White (1895) zurückzuführen, der bei 111 Patienten mit sogenannter "Prostatahypertrophie" im Anschluß an die Orchiektomie in über 80 % der Fälle eine signifikante Verkleinerung der Drüse feststellen konnte (White, 1895).

Östrogene wurden therapeutisch erstmals 1936 von Valerio beim Prostatakarzinom eingesetzt aufgrund der Beobachtung, daß dessen Wachstum durch männliche Hormone begünstigt wird, durch weibliche Sexualhormone aber zurückgeht (Valerio, 1936).

Daß die Ausschaltung der Hauptproduktionsstätten des männlichen Keimdrüsenhormons Testosteron eine Wachstumshemmung des Karzinoms bewirkt, wurde durch die bahnbrechenden Arbeiten von Huggins und Mitarbeitern (1940/41) experimentell und klinisch bestätigt (Huggins, Stevens, Hodges, 1941).

Sie stellten anhand ihrer Untersuchungen über die saure Prostataphosphatase fest, daß nicht nur das normale Prostatagewebe (Huggins, Stevens, 1940), sondern auch das Karzinom dieser Drüse durch Androgene fördernde Impulse erhält, und daß durch Ausschaltung der Androgenwirkung dessen Wachstum gehemmt werden kann (Huggins, 1943).

In einer Originalstelle heißt es dazu :

"In many instances a malignant tumour is an overgrowth of adult prostatic epithelial cells (and) all known types of adult prostatic epithelium undergo atrophy when androgenic hormones are greatly reduced in amount ( as after castration ) or inactivated (by estrogen administration). Therefore, significant improvement should occur in the clinical condition of patients with far advanced prostatic carcinoma subjected to castration (or estrogen administration)."

(Huggins, Stevens, Hodges, 1941)

Huggins fand aber auch, daß ca. 5 % seiner Patienten keine Reaktion auf die Östrogenbehandlung zeigten. Er nahm an, daß bei diesen Krebskranken in der Nebenniere eine Androgendepot aktiviert wird, durch das der Effekt der medikamentösen Kastration sekundär aufgehoben wurde (Huggins, Scott, 1945); diese Theorie ging später unter dem Terminus "kompensatorische Nebennierenrindenaktivität" im Sinne einer Androgenproduktion in die Überlegungen über die sekundäre Hormonresistenz von Prostatakarzinomen ein.

In der Weiterentwicklung der Hormontherapie wurden neben verschiedenen synthetischen Östrogenen auch Gestagene, Antiandrogene, Pharmaka zur NNR-Ausschaltung und Antiprolaktine mit unterschiedlichem Erfolg angewendet (siehe auch 1.6.).

Nach heutigem Wissensstand sind ca. 60 % der Prostatakarzinome als hormonabhängig anzusehen, wobei dies aber nicht auf den Tumor als ganzes zu beziehen ist. Vielmehr ist die Hormonabhängigkeit eine Eigenschaft der einzelnen malignen Zelle. Bruntsch und Gallmeier formulierten 1979 : "Zu Beginn der Behandlung überwiegen die hormonsensiblen Zellen. Mit fortschreitender Selektion durch Hormontherapie kommt es dann zum Überwiegen hormonunabhängiger Zellen und damit klinisch zum Rezidiv." (Bruntsch, Gallmeier, 1979)

Um die Hormonveränderungen beim Prostatakarzinom zu verstehen ist es notwendig, zunächst die physiologischen Abläufe des Testosteronstoffwechsels, soweit er für die Prostata relevant ist, zu betrachten.

## 1.2. Testosteronstoffwechsel

### 1.2.1. Biosynthese

Das **T e s t o s t e r o n** ist ein Steroidhormon mit 19 Kohlenstoffatomen (C-19-Steroid) und wird beim Mann zu über 90 % in den Leydigischen Zwischenzellen des Hodens gebildet. Zu einem geringen Teil stammt es auch aus der Nebennierenrinde, doch nur die Leydigzellen sind in der Lage, eine komplette Testosteronbiosynthese sowohl vom Acetat, als auch vom Cholesterin ausgehend, durchzuführen.

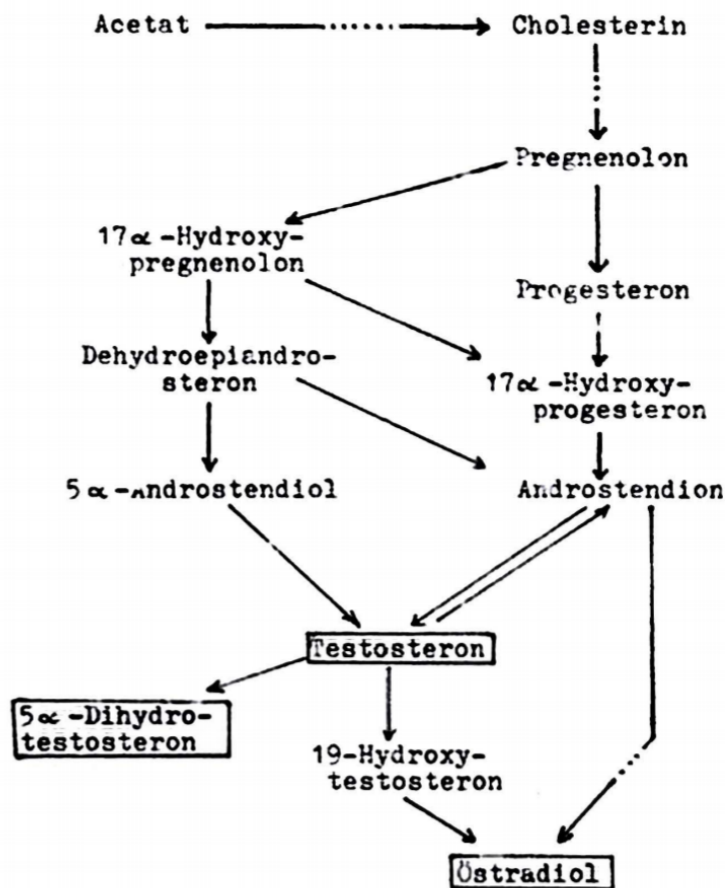


Abb. 1. Grundsätzliche Wege der Steroidbiosynthese

Aus Cholesterin, einem C-27-Steroid, entsteht nach Abspaltung der Seitenkette Pregnenolon, ein C-21-Steroid, von dem aus auf verschiedenen Wegen, hauptsächlich jedoch über **P r o g e s t e r o n** die Synthese des C-19-Steroids Testosteron erreicht wird.

Neben Testosteron bildet und sezerniert der männliche Hoden ein C-18-Steroid, das weibliche Sexualhormon Östradiol – jedoch nur in sehr geringen Mengen, denn die Aromatisierung und Reduktion von Testosteron zu Östradiol wird – im Gegensatz zum Ovar – in den Leydigischen Zellen weitgehend unterdrückt.

Außerdem wird ein geringer Prozentsatz des Testosterons bereits im Hoden zu dem androgen hochwirksamen 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron (DHT) reduziert (siehe 1.2.4.). Nach der modernen Einschätzung (Wilson, 1972) ist Testosteron als Prohormon für biologisch aktivere Metaboliten (Dihydrotestosteron durch 5 $\alpha$ -Reduktion; Östradiol durch Aromatisation) zu verstehen.

### 1.2.2. Abbau und Ausscheidung

Der Abbau der Androgen geschieht hauptsächlich in der Leber und erfolgt im wesentlichen durch Oxidation zu Androstendion, Dehydroepiandrosteron, Androsteron, Ätiocholanolon und Ätiocholandirol.

Ein geringer Teil des Testosterons wird in Östrogene umgewandelt (der Androgenkatabolismus in der Leber liefert ca. 75 % des Östradiolanteils im Plasma bei Männern, ist daher trotz der scheinbar geringen Menge eine entscheidende Größe (Kelch, 1972)).

1 – 2 % des Testosterons bleibt unverändert und wird hauptsächlich als Glucuronid direkt im Urin ausgeschieden.

Die sonstige Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Nieren (als 17-Ketosteroide), ein geringer Anteil gelangt über die Galle in den Darm. Die 17-Ketosteroidausscheidung im Urin ist ein schlechter Gradmesser für die "endogene Androgenität".

### 1.2.3. Regulation der Biosynthese

Die Regulation erfolgt durch das Luteinisierende Hormon (LH) und den Luteinisierendes Hormon Releasing Faktor (LHRF) nach Prinzip des negativen Feedback über Hypothalamus und Hypophyse, d.h. erniedrigte Testosteronkonzentrationen im Plasma führen zu einer Abnahme der Hemmwirkung auf den LHRF und das LH, und über die Erhöhung des Plasma-LH zu einer verstärkten Stimulierung der Testosteronproduktion im Hoden.

Eine Erhöhung des Plasma-Testosteron bewirkt den umgekehrten Effekt, also eine Verminderung der Androgenbildung.

Neben dem sezernierten Testosteron hat auch das Östradiol eine regulierende Wirkung auf den LH-Plasmaspiegel und kann darüber Einfluß auf die Testosteronbiosynthese nehmen.

Lipsett nimmt in diesem Zusammenhang an, daß die Hemmwirkung des Testosterons generell über eine Aromatisierung zu Östradiol in bestimmten Arealen der hypothalamischen Zentren erfolgt (Lipsett, 1972).

### 1.2.4. Androgentransport im Plasma

Da der Hoden kaum in der Lage ist, Hormone zu speichern, wird die notwendige Hormonkonzentration im Plasma und den Erfolgsorganen durch ständige, zirkadianen Schwankungen unterliegende Neusynthese der Androgen gewährleistet. Doch nicht das Testosteron ist als prinzipielle Wirkform in den androgenen

Zielorganen anzusehen, sondern sein Reduktionsprodukt, das 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron (DHT) und dessen Metabolit, das 5 $\alpha$ -Androstan-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol (3 $\alpha$ -A d i o l) (siehe 1.3.) (Bard, 1977).

Das ins Plasma sezernierte Testosteron liegt zunächst nur zu ca. 5 % in freier und damit aktiver Form vor – es wird wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit zu ca. 50–80 % an Plasmaalbumine gebunden. Der Rest, zwischen 5 und 25 %, ist an ein spezifisches Transportprotein, das sexual - hormonbinde  $\beta$  - Globulin (SHBG) gekoppelt (Vermeulen, Verdonck, 1969).

Das SHBG bindet außer Testosteron auch das im Plasma zirkulierende DHT, Adiol und Östradiol.

DHT hat dabei eine dreifach stärkere Affinität zum SHBG als Testosteron, die von Östradiol und Adiol hingegen ist im Vergleich mit Testosteron nur halb so groß (Frölich, 1978).

Die Konzentration des SHBG beträgt nur wenige Milligramm pro Liter Plasma und ist unter anderem abhängig von der Testosteron/Östradiol - Relation. Ein Absinken des Testosteronspiegels zum Beispiel steigert die Bildung von SHBG, da Testosteron bremsen, Östradiol hingegen steigend auf die Synthese des  $\beta$ -Globulins wirkt (Vermeulen, Verdonck, 1969).

Ein erhöhter Östradiolspiegel, wie z.B. bei älteren Männern durch eine verstärkte Aromataseaktivität (Umwandlung von Testosteron in Östradiol), führt ebenfalls zu einer Zunahme der SHBG-Synthese, und durch die höhere SHBG-Menge im Plasma zu einer vermehrten Bindung von biologisch aktivem Testosteron (Pirke, 1973). Es resultiert dann ein Abfall des Testosteron/Östradiol-Quotienten (aktives Testosteron  $\searrow$ , Östradiol  $\nearrow$ ).

Die entscheidende Rolle der spezifischen Transportproteine für die Größenordnung des Testosteron-Gesamtmetabolismus ergibt sich nicht nur durch diese komplexe Regulation ihrer Synthese, sondern auch durch die unterschiedliche Änderung der Affinitäten im Lauf des Lebens.

Mit zunehmendem Alter und abnehmender Testosteronproduktion nämlich kommt es zu einem relativ stärkeren Anstieg des spezifisch gebundenen Testosteronanteils dadurch, daß die Bindung an das SHBG "fester" wird und durch die Abnahme der Dissoziationskonstanten die Freisetzung erschwert wird. Die Affinität des Östradiols zum SHBG ändert sich mit dem Alter nicht (Pirke, 1973).

Von den Albuminen wird das Testosteron weitaus schwächer gebunden als von SHBG und ist somit in dieser unspezifischen Transportform leichter metabolisierbar. Das bedeutet, daß das Testosteron im Plasma zu ca. 75 % mehr oder weniger in aktiver Form vorliegt.

Östradiol besitzt zu den ALbuminen eine weitaus höhere Affinität als die Androgene.

Ob der Albumin- und SHBG-Bindung von Steroiden lediglich eine Transportfunktion (Vehikel) zukommt, oder ob im Sinne einer Schutzwirkung Zielorgane vor ungehinderter Aufnahme der freien Steroide bewahrt werden, ist derzeit nicht geklärt. Jedenfalls werden nur ungebundene Steroidhormone in die Zelle aufgenommen.

### 1.3. Hormonwirkungen auf die normale Prostata

Physiologische Entwicklung und Funktion der Prostata werden durch Steroidhormone reguliert, wobei das äußere Drüsengebiet (glandula prostata propria) auf Androgene anspricht, die innere Zone (periurethrales

Drüsengebiet) jedoch für Östrogene sensibel ist. Das Karzinom entwickelt sich fast ausschließlich in der äußeren Drüse (McNeal, 1972).

Das Testosteron ist als "die vom Hoden in das Blut sezernierte Transportform androgener Aktivität" (Hanssen, 1974) anzusehen, da es seine Wirkung in beinahe allen Geweben, unter anderem der Prostata, erst durch eine enzymatisch gesteuerte Metabolisierung zu DHT und Adiol entfaltet.

DHT und Adiol machen zwar nur ca. 3 % des peripheren Androgenanteils im Plasma aus, besitzen aber eine dreifach höhere androgene Potenz als Testosteron (Bruchovsky, 1971).

Wenn der SHBG-Testosteron-Komplex oder Albumin-Testosteron-Komplex die Membran der Prostatazelle erreicht, löst sich zunächst die Transportbindung wieder, da nur freies Testosteron im Plasma in der Lage ist, in die Zelle einzudringen (Vermeulen, Verdonck, 1972).

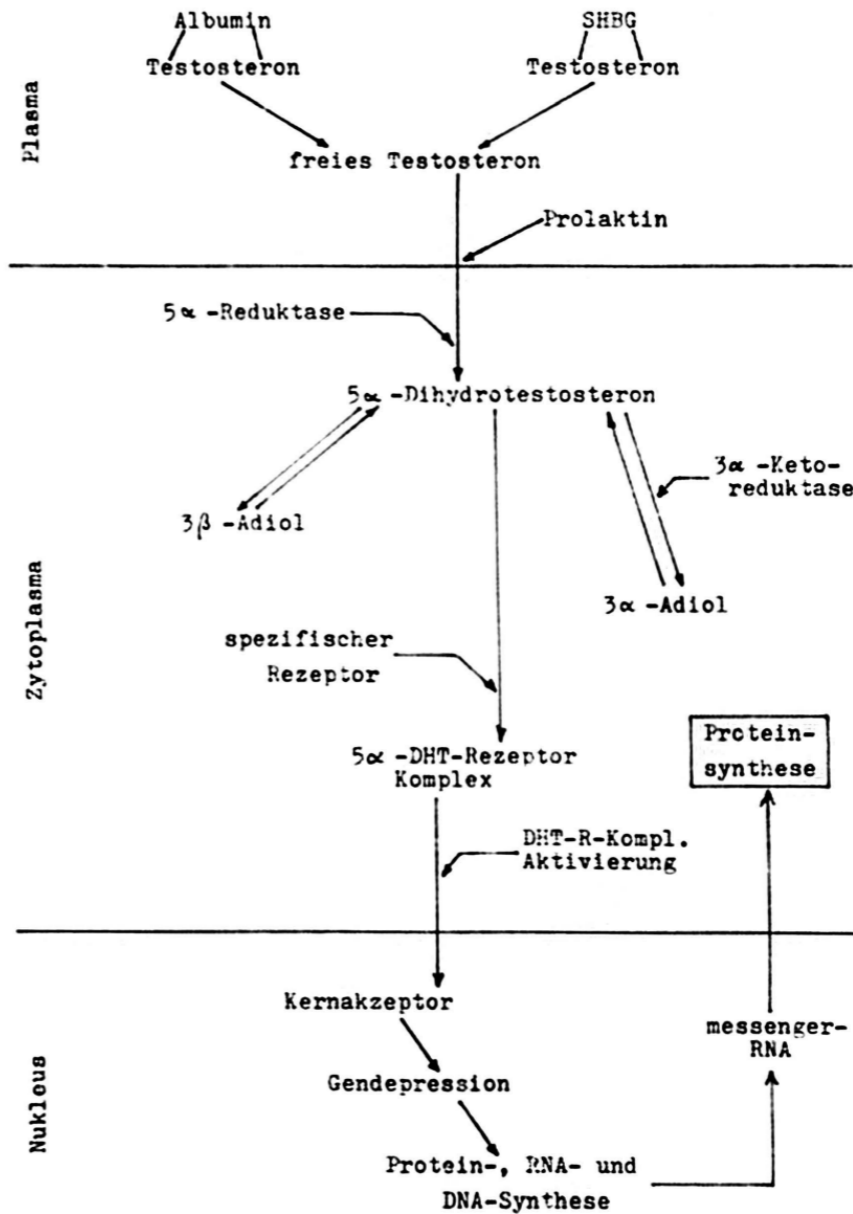
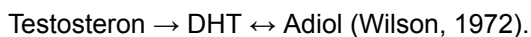


Abb. 2. Wirkmechanismus des Testosterons (Prototyp eines androgenen Zielorgans)

Der Membrantransfer erfolgt wahrscheinlich unter dem Einfluß von P r o l a k t i n (siehe 1.4.) und zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) (Resnick, 1974).

Im Zytoplasma wird das Testosteron zu mindestens 90 % durch die 5 $\alpha$ -Reduktase irreversibel zu 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron reduziert, und dieses wird wiederum durch die 3-Ketoreduktasen (3 $\alpha$  - bzw. 3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Oxidoreduktase) reversibel in 5 $\alpha$ -Androstan-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol (3 $\alpha$ -Adiol) und 5 $\alpha$ -Androstan-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (3 $\beta$ -Adiol) umgewandelt :



Die Folge ist eine zytoplasmale Anhäufung von DHT z.B. in hyperplastischen Prostatagewebe des älteren Adenompatienten, das fünfmal mehr DHT enthält, als die normalen Prostatazellen (Siiteri, 1970).

Das entstandene DHT wird größtenteils an spezifische intrazelluläre Eiweißkörper, sog. Androgenrezeptoren, gebunden (Krieg, 1979). Der Steroid-Rezeptor-Komplex wird aktiviert und wandert nun zum Zellkern. Dort wird er entweder unter sterischer Umformung komplett aufgenommen oder die DHT-Rezeptorbindung löst sich an der Kernmembran wieder und des Steroid alleine wandert in den Zellkern (Bruchovsky, 1971). Welche der beiden Möglichkeiten zutrifft, ist bislang unklar; fest steht, daß es über einen derartigen Modus sowohl zu einer Aktivierung verschiedener Enzyme, als auch im Nukleus zur Genexpression kommt, in deren Gefolge ein Ribonukleinsäureanstieg mit nachfolgender Protein und DNA-Synthese auftritt (Mainwaring, 1977).

Auch für das  $3\alpha$ -Adiol und  $3\beta$ -Adiol vermutet man spezifische Rezeptoren und darüber eine Wirkung auf die Eiweißsynthese.

Die Wirkungen der Testosteronmetaboliten in der äußeren Drüsenzzone der Prostata sind unterschiedlich. DHT hat in erster Linie einen hyperplasiogenen Effekt, wohingegen  $3\alpha$ -Adiol die sekretorische Aktivität der Drüse stimuliert und eine Hypertrophie hervorruft (Lasnitzki, 1970).

Östrogene wirken vornehmlich auf den periurethralen Anteil der Prostata und kontrollieren dort Proliferation und Sekretion (Mawhinney, 1979).

#### 1.4. Prolaktin

Wie oben schon angedeutet, hat das Proteohormon Prolaktin eine wichtige Funktion für die Regulation des Prostatastoffwechsels.

Prolaktin nimmt über testikuläre, adrenale und direkte prostatistische Angriffspunkte Einfluß auf die Prostata.

Folgende Mechanismen sind im Tierexperiment belegt (Jacobi, 1980) :

- a) Es wirkt synergistisch mit LH über eine Förderung der testikulären Testosteronbiosynthese.
- b) Als Kohormon zum ACTH beeinflusst es die adrenocorticale Androgenbildung.
- c) Es steigert die periphere DHT-Bildung
- d) Es steigert ebenfalls die prostatistische Testosteronaufnahme (Membraneffekt).
- e) Es aktiviert den Stoffwechsel und die Utilisation des Testosteron, indem es testosteronabbauende Enzymsysteme unter Vermittlung des cAMP als second messenger reguliert (Enzymeffekt).

Für die Vermittlung der Prolaktinwirkung konnten spezifische Rezeptoren in der Prostata quantitativ signifikant nachgewiesen werden (Frantz, 1972).

Da das Prolaktin ebenso wie LH und FSH im Hypophysenvorderlappen gebildet wird, unterliegt seine Sekretion auch einem ähnlichen Regelmechanismus.

Östrogene, Androgene, Corticoide und sinkende Prolaktinspiegel bewirken im Hypothalamus die Freisetzung eines Prolaktin-Releasing-Faktors (PRF), steigende Prolaktinkonzentrationen führen zur Ausschüttung eines Prolaktin-inhibierenden-Faktors (PIF) (Labrie, 1978).

## 1.5. Pathophysiologie des Prostatakarzinoms

Die Untersuchungen und Aussagen von Huggins über die Androgenabhängigkeit des Prostatakarzinoms liefern keine gänzlich befriedigende Erklärung für die Entartung dieses Gewebes, dies umso mehr, als in der Lebensphase größter Prostatakarzinom-Inzidenz die Androgenspiegel beim alternden Manne abfallen sollen (Vermeulen, 1972).

Da die malignen morphologischen Veränderungen auf der einen Seite durch Androgene stimuliert werden, auf der anderen Seite aber durch die quantitative Reduktion des Leydigzellapparates im Alter normalerweise ein Abfall des Testosteronspiegels im Plasma eintritt, muß eine komplexere Hormonfehlsteuerung als Ursache für die Entstehung des Karzinoms angesehen werden (Rubens, 1974; British Prostate Study Group, 1979).

Für eine multifaktorielle Entstehung spricht weiterhin die Tatsache, daß sich die Tumorzellen aus aktivem oder über – aktivem Drüsenepithel mit "prämaligener atypischer Hyperplasie in der äußeren Zone der Prostata" (siehe, 1.3.) entwickeln, und zwar ohne Unterschied, ob eine benigne Hyperplasie oder eine Atrophie der prostata vorangeht (McNeal, 1972).

Histologische Untersuchungen zeigen zudem, daß das Tumorgewebe im Anfangsstadium dem normalen Gewebe weitgehend ähnelt. Das trifft nicht nur auf morphologische Aspekte zu, sondern auch auf die Steroidstoffwechselprozesse, die sonstigen enzymatisch gesteuerten Abläufe und die Hormonabhängigkeit.

Erst in einem späteren Stadium verschwindet diese Ähnlichkeit allmählich und es entwickelt sich ein zunehmend hormonunabhängiges neoplastisches Gewebe (Di Silverio, 1969).

Wir sind zum jetzigen Zeitpunkt noch weit davon entfernt, die Faktoren der Entstehung des Prostatakarzinoms zu verstehen. Grundsätzlich hat sich jedoch als ausschlaggebend für ein pathologisches Prostatawachstum eine Veränderung des Androgen-Östrogen-Gleichgewichtes erwiesen (British Prostate Study Group, 1979), wobei man hier zwei Ebenen berücksichtigen muß:

Einerseits ist eine Störung des peripheren Hormonmilieus möglich, also das Hormonangebot an die Prostata verändert. Andererseits kann die Störung im Stoffwechsels der Prostatazelle selbst liegen. Einmal würde es sich also um eine übergeordnete "Endokrinopathie" handeln, im anderen Fall wäre die maligne Prostatatransformation als "endogene Prostatopathie" zu verstehen.

Eine exakte, allgemein zutreffende Feststellung über Hormonveränderungen, die eine Entartung der Prostata bewirken wird durch folgenden Tatbestand äußerst erschwert:

Nach Holland und Grayhack sind beim Prostatakarzinom gleichzeitig sowohl Zellen zu finden, die histologisch, biochemisch und funktionell normalen Prostazellen scheinbar vollkommen gleichen, als auch solche, die keinerlei Ähnlichkeit mehr mit normalen Drüsengewebe haben. Die gleichen Hormone spielen daher eine von Zelle zu Zelle unterschiedliche Rolle im Bezug auf die Kontrolle der metabolischen Abläufe, und die meisten karzinome enthalten Zellen mit hoher Hormonabhängigkeit neben solchen, die hormonunabhängig sind (Holland, 1976).



Für die hier vorliegende Arbeit interessiert jedoch nicht die Pathophysiologie der einzelnen Zelle, sondern das, was an Hormonveränderungen beim Karzinompatienten insgesamt im Plasma gefunden wird, da für den klinischen Verlauf der Gesamtspiegel des jeweiligen Hormons entscheidend sein kann. Der von Holland erwähnte Tatbestand des Nebeneinanders von hormonsensiblen und hormonunabhängigen Zellen in ein und demselben Tumor liefert aber häufig Erklärungsmöglichkeiten für widersprüchliche Ergebnisse und muß daher besonders hervorgehoben werden.

Für die Untersuchung von Hormonveränderungen beim Prostatakarzinom haben sich folgende Hormonparameter als potentiell aussagekräftig erwiesen :

- a) Testosteron, 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron, 3 $\alpha$ -Androstan-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol, Östradiol und Progesteron zur direkten Kontrolle des Metabolismus.
- b) Sexualhormon bindendes Globulin zur Beurteilung der Transportverhältnisse.
- c) Luteinisierendes Hormon, Follikelstimulierendes Hormon und Prolaktin für Aussagen über die regulatorische Tätigkeit der Hypophyse.

Die Frage, welche Hormonplasmawerte beim unbehandelten Patienten mit Prostatakarzinom in Relation zu altersentsprechenden Patienten ohne oder mit benigner Prostatapathologie signifikant verändert gefunden werden, ist bis heute nicht sicher geklärt.

Betrachtet man das Testosteron als den mengenmäßig wichtigsten Parameter der Androgenität im Plasma (Altwein, 1976), so findet man hier unterschiedliche Untersuchungsergebnisse. Der Feststellung von Vermeulen (1972) und Pirke (1973), daß beim Mann die durchschnittliche Plasmakonzentration des Testosteron nach dem 60. Lebensjahr sinkt, stehen Arbeiten von Kent (1966), Robinson (1971) und Harper (1976) gegenüber, die bei ihren Patienten eine relative Konstanz des Testosterons vom 20. bis zum 90. Lebensjahr fanden.

Das von Vermeulen ursprünglich untersuchte Patientenkollektiv war bezüglich der Prostatapathologie nicht differenziert, obwohl von "normalen Männern" die Rede war.

Eine Erklärung dafür, daß die Plasmawerte trotz Reduktion der Leydig-Zellzahl nicht abfallen, liefert schon 1966 Kent, der feststellt, daß parallel zur sinkenden testikulären Androgenproduktion im Alter ein Abfall der metabolischen Clearance erfolgt, der zu einer Verlängerung der biologischen Halbwertszeit von Testosteron führt (Kent, 1966).

Beim Prostatakarzinompatienten finden Young (1968) und Isurugi (1967) erniedrigte, Alder (1968), Gandy (1968), Sciarra (1971), Harper (1976) und Bartsch (1977) unabhängig vom Alter persistierend hohe und Farnsworth (1970) und Frick (1971) sogar erhöhte Testosteronplasmaspiegel.

Wenn man in diesem Zusammenhang die mit dem Alter steigende Östradiolkonzentration, die zu einer verstärkten SHBG-Produktion führt (siehe 1.2.4.), betrachtet, so muß man feststellen, daß relative unabhängig vom Testosteronplasmaspiegel in jedem Falle eine Änderung des Testosteron-Östradiol-Gleichgewichtes entsteht, die sich im Abfall des Testosteron/Östradiol-Quotienten äußert.

Es gibt Anzeichen dafür, daß dieser Abfall des Quotienten die Plasma FSH-, LH- und Prolaktin-Spiegel verändert (Brit. Prost. Study Group, 1979). Dementsprechend finden Harper und Bartsch mäßig erhöhte Prolaktinwerte und normale bis erniedrigte LH- und auch FSH-Werte (Harper, 1976; Bartsch, 1977).

Für DHT, Adiol und Progesteron liegen noch keine vergleichbaren Untersuchungen vor, doch wird hier von mehreren Autoren ein leicht erniedrigter Spiegel erwartet.

## 1.6. Kontrase sexuelle Behandlung

### 1.6.1. Therapiemöglichkeiten des Prostatakarzinoms

Da 60 – 80 % aller Prostatakarzinome die Organgrenze zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits überschritten haben, also sich im Stadium  $T_{3-4}$  oder  $M_1$  (Fernmetastasen) befinden, ist nur in wenigen Fällen, wenn der Tumor noch lokal begrenzt ist ( $T_{1-2} N_0 M_0$ ), eine kurative chirurgische Behandlung des Tumors möglich.

Bei den vielen inoperablen Patienten im fortgeschrittenen Stadium hat sich eine kontrase sexuelle Behandlung als Palliativtherapie sehr überzeugend bewährt (Nagel, 1975).

Die Ausschaltung der Androgenwirkung im Organismus ist das Ziel dieser Palliativtherapie, das auf verschiedene Art und Weise erreicht werden kann.

Es gibt einerseits die Möglichkeit, die Produktionsstätten des Testosterons auszuschalten; andererseits kann man auch direkt Einfluß auf die Prostatazelle nehmen und regressive Veränderungen an der Zelle selbst herbeiführen.

Die einfachste und sicherste Methode ist die Orchiektomie, da hierdurch die wesentliche Androgenquelle im Körper wirksam und dauerhaft entfernt wird (Klosterhalfen, 1977). Die Abnahme von Metastasen und Wachstumsreduktion des Karzinoms nach Entfernung des Keimepithels im Hoden ist statistisch belegt, und Hormonanalysen zeigen ein deutliches Absinken der Androgenproduktion und einen Anstieg der Gonadotropine über den hypophysären Feedbackmechanismus (Straube, 1974).

Es gibt aber auch Anzeichen für eine nur zeitlich begrenzte Wirksamkeit der Orchiektomie und ein späteres Ansteigen des Testosteronspiegels. Als Grund für diese "sekundäre Resistenz" des Tumors, die auch ein zentrales Problem der Östrogenbehandlung (siehe 1.6.2.) des Prostatakarzinoms ist, nahmen verschiedene Autoren gemäß der eingangs erwähnten Theorie die "kompensatorischen Nebennierenaktivität" eine vikariierende adrenale Androgenproduktion nach der Kastration an (Robinson, 1971; Scott, 1973); diese Untersuchungen beruhten aber durchwegs auf Nachkontrolle der 17-Ketosteroidausscheidung im Urin.

Nun sezerniert die Nebenniere aber in erster Linie androgen gering wirksame Präkursoren des Testosterons, vor allem Dehydroepiandrosteron (DHEA) und  $4\Delta$ -Androstendion. Sie kann daher im Normalfall nach Wegfall der testikulären Testosteronproduktion die für die Prostataentwicklung und deren Wachstum notwendige Androgenität nicht aufrechterhalten (Horten, 1966).

Die adrenale Androgenogenese unterliegt außerdem, im Gegensatz zur testikulären, nicht dem hypophysären Feedback über die Gonadotropine, sondern eher einer Regulation durch das ACTH (Frick, 1976).

Arbeiten von Kent (1966) und Young (1968) zeigten, daß bei "sekundärer Resistenz" des Karzinoms, im Gegensatz zur erhöhten 17-Ketosteroidausscheidung im Urin, im Plasma keine erhöhten Spiegel der adrenalen Metaboliten gefunden werden.

Die Konsequenz aus den früheren Ergebnissen von Scott (1946) bestand in dem Versuch, die Nebenniere durch Operation (Adrenalektomie) oder Cortisongaben (Hemmung der hypophysären ACTH-Produktion, bewirkt sekundäre NNR-Atrophie) auszuschalten. Der Effekt dieser Maßnahme ist, auch wegen ihrer Nebenwirkungen, umstritten, und führte in den meisten Fällen nicht zu einer dauerhaften objektiven Besserung.

West schlägt im Falle des Versagens der Orchiektomie eine Hypophysektomie vor, also einen Eingriff in das Hormonmilieu auf der höheren Regulationsebene, und er findet bei ca. 50 % seiner Patienten eine signifikante temporäre Besserung im Sinne der Schmerzreduktion ossärer Metastasen, wenn auch mit einigen gravierenden Nebenwirkungen (West, 1973).

In letzter Zeit werden auch zunehmend Erfolge durch eine medikamentöse Hemmung der Hypophysenfunktion z.B. mit Antiprolaktinen berichtet (Coune, 1975; Jacobi, 1980; Klosterhalfen, 1980).

Chemotherapie, Radiotherapie und Kryotherapie sind keine eigentlichen kontrasexuellen Behandlungsmethoden, und werden fast immer in Kombination mit Orchiektomie oder Hormontherapie angewendet (Klosterhalfen, 1977). Sie sollen nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

Die wohl wichtigste, verbreitetste, meist diskutierteste Methode der kontrasexuellen Therapie ist die medikamentöse Kastration oder Behandlung mit Hormonen, in erster Linie mit Östrogenen und seit neuerer Zeit auch mit Antiandrogenen. Die Hormontherapie bewirkt in der richtigen Dosierung einen eindrucksvollen Rückgang von Tumor und/oder Metastasen und vielen damit verbundenen Beschwerden.

Daß die Östrogentherapie bis zum Lebensende beibehalten werden soll (Nagel, 1975), kann heute nicht mehr uneingeschränkt aufrechterhalten werden. Vielmehr richtet sich diese Therapieform nach dem Tumoransprechen und den spezifischen Nebenwirkungen.

#### 1.6.2. Behandlung mit Östrogenen

Seit Huggins werden natürliche und synthetische Östrogene in verschiedenster Form mit unterschiedlichem Erfolg beim Prostatakarzinom angewendet.

Die gebräuchlichsten Substanzen sind: Cyren-A (Diäthyl-Stilböstrol), Estradurin (Polyöstradiolphosphat), Honvan (Diäthyl-Stilböstrol-diphosphat), Merbentul (Chlorotrianisen, TACE) und Progynon-Depot 100 mg (Östradiolundecylat) (Straube, 1974).

Über die Wirkung dieser Pharmaka beim Karzinom herrscht immer noch keine vollkommene Klarheit:

a) Als sicher gilt, daß Östrogene in den hypothalamischen Zentren die Ausschüttung des LH-RF und des FSH-RF hemmen und dadurch in der Hypophyse die Produktion der Gonadotropine unterdrückt wird. Die Folge des sinkenden LH-Plasmaspiegels ist ein Ausbleiben der Androgenbildung im Hoden durch das Fehlen der Stimulation (Jönsson, 1976).

b) Östrogene bewirken im Hypothalamus die Ausschüttung des Prolaktin-Releasing-Faktors (siehe 1.4.) und als Folge einen starken Anstieg der Prolaktin-Sekretion aus der Hypophyse (Griffiths, 1976).

- c) Eine direkte Hemmung der testikulären Androgensynthese wurde ebenfalls festgestellt (Jones, 1975).
- d) An der Prostatazelle selbst bewirken Östrogene eine Verminderung der Testosteronaufnahme, eine Unterdrückung der Umwandlung in DHT, eine Alteration der DHT-Rezeptorbindung und eine Hemmung der DNS-Polymerase (Jacobi, 1978). In vivo- und in vitro-Untersuchungen sind diesbezüglich divergierend.
- e) Eine cytostatische oder cytotoxische Wirkung wurde als sehr wahrscheinlich angenommen (Straube, 1974), ist aber nicht ausreichend belegt.

Neben der unter 1.2.4. erwähnten Zunahme der Testosteron-bindung an SHBG verursacht eine Östrogenapplikation auch eine Veränderung des hepatischen Steroidabbaus.

Die Gabe von Östrogenen beim Prostatakarzinom ist durch das Ergebnis der Veterans-Administration-Studie (1967) in den Mittelpunkt einer kritischen Diskussion geraten:

"Was die Hormonbehandlung an Verbesserung hinsichtlich der Überlebenszeit gewinnt, geht durch erhöhte Mortalität an kardiovaskulären Komplikationen verloren."  
(V-A.-Studie, 1967).

### 1.6.3. Behandlung mit Antiandrogenen

Auf der Suche nach Alternativen mit geringeren Nebenwirkungen stieß man Ende der 60er Jahre auf das Antiandrogen "Cyproteronacetat" (Scott, 1966).

Cyproteronacetat ist ein synthetisches C-21-Steroid. Es ist das bis heute stärkste bekannte Antiandrogen und unterdrückt sowohl die endogenen als auch exogen zugeführte Androgene in ihrem Einfluß.

Seine Wirkung im Bezug auf die Prostata erfolgt auf verschiedenen Ebenen des hormonalen Stoffwechsels:

- a) Es reduziert die Wirkung der Androgene in der Prostata durch eine kompetitive Hemmung der DHT-Bindung an den spezifischen Rezeptor im Zytoplasma der Drüsenzelle (siehe 1.3. und Abb. 2) (Mainwaring, 1977).
- b) Es supprimiert die Testosteronbildung entweder direkt im Hoden durch die Hemmung der 17,20-Desmolase-Aktivität (Mainwaring, 1977), und/oder über das Hypothalamus-Hypophysen-System (progesteronale oder antigonadotropine Wirkung) (Isurugi, 1980).
- c) Es unterdrückt die ACTH-Wirkung auf die NNR und verhindert damit die Stimulation der dortigen Androgensynthese (Girard, 1978).

Cyproteronacetat steht in oraler Applikationsform (Androcur<sup>R</sup>) sowie als ölige Depot-Injektionsform (Androcur-Depot<sup>R</sup>) zur Verfügung.

Die günstige Wirkung bei fortgeschrittenen Prostatakarzinomen wurde anhand einer ausführlichen Literaturübersicht kürzlich zusammengefaßt (Jacobi et al, 1980).

## 2. Eigene Untersuchungen

### 2.1. Fragestellung

Es sollten an einem wohldefinierten Prostatakarzinom-Krankengut folgende Problemstellungen bezüglich der Veränderung peripher-endokriner Parameter während einer prospektiven Therapiestudie mit Cyproteronacetat bzw. Östradiolundecylat untersucht werden:

- a) Lassen sich hinsichtlich der neun oben genannten Hormonparameter (siehe Seite 12/13) bei den Patienten vor der Behandlung signifikante Unterschiede im Bezug auf Tumorstadium, Tumorgrad und Alter feststellen?
- b) Welche Veränderungen im Hormonstatus treten jeweils bei den beiden Therapiegruppen im Verlauf der Behandlung auf?
- c) Gibt es statistisch verifizierbare Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den Hormonwerten vor der Therapie, drei? und sechs Monate nach Behandlungsbeginn?
- d) Erhält man durch die Bildung von Korrelationen zwischen bestimmten Hormonparametern weitere Aufschlüsse über metabolische Zusammenhänge dieser hormone?
- e) Wie verhalten sich die Relationen (Quotienten) der miteinander korrelierten Hormone im Verlauf der Therapie?
- f) Zeigen sich im Laufe der Behandlung Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen bezüglich der o.g. Relationen?

## 2.2. Patienten und Methoden

Die Studie wurde in einem Zeitraum von 15 Monaten mit 51 vorher unbehandelten Patienten durchgeführt, die mit einem histologisch verifizierten inoperablen Adenokarzinom der Prostata entweder im Stadium T<sub>3</sub> oder T<sub>4</sub> N<sub>1-4</sub> M<sub>0/1</sub> (UICC) in die Urologische Klinik der Universität Mainz zur Behandlung kamen.

Ausschlusskriterien waren manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen, Leberaffektionen, totale Blasenobstruktion mit Notwendigkeit einer Dauerharnableitung und eine Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten.

41 Patienten wurden für Monate in die Studie aufgenommen und während dieses Zeitraums entweder mit Östrogenen oder Antiandrogenen (siehe unten) behandelt.

Zu Beginn und am Ende nach 6 Monaten wurden folgende objektive Parameter zur Einschätzung des Therapieerfolges untersucht: Tumorhistologie und -zytologie, IV-Pyelogramm, Restharnbestimmung, Uroflowmetrie, Röntgen-Thorax, Skelett-Übersichtsaufnahmen, Ganzkörper-Skelettszintigraphie, Lymphangiographie und teilweise Knochenmarksbiopsien.

Subjektive Parameter wie rektaler Tastbefund, Nykturie, Miktionsfrequenz, Schmerzen, sowie andere Parameter wie Körpergewicht, allgemeiner Zustand, Nebenwirkungen der Medikamente und ähnliches wurden alle 4 Wochen überprüft.

An Laborwerten wurden von Beginn der Therapie zum Zeitpunkt t<sub>0</sub>, nach drei Monaten (t<sub>1</sub>) und nach sechs Monaten (t<sub>2</sub>) bestimmt:

Blutbild, alkalische und saure Phosphatase, Leber- und Nierenfunktionswerte, Urinstatus und neun Hormonparameter im Plasma bzw. im Serum:

- a) Testosteron, Dihydrotestosteron, Androstandiol, Östradiol und Progesteron im Plasma;

- b) Prolaktin, LH und FSH im Serum;
- c) SHBG im Plasma

Die unter a) und b) aufgeführten Hormone wurden durch Radioimmunoassay (RIA), Plasma-SHBG durch Sättigungsanalyse bestimmt.

#### Hormonbestimmungen:

Dihydrotestosteron und Androstandiol wurden von Prof. Dr. GUpta, Universitäts-Kinderklinik, Tübingen, mittels eigenem RIA nach in einer früheren Arbeit angegebenen Methode bestimmt (Gupta, 1975; Klemm, 1976).

Die Bestimmungen von Testosteron, Östradiol, Progesteron, LH, FSH und Prolaktin wurden mittels hochspezifischer und sensitiver, kommerziell erhältlicher RIA's durchgeführt.

Der Variationskoeffizient war für das DHT-Assay kleiner als 8 %, für das Androstandiol-Assay kleiner als 4 %. Die Sensitivität betrug für die DHT-Bestimmung 10 pg, für das Androstandiol 7 pg.

Die RIA-Kits für Testosteron, Östradiol und Progesteron basierten auf <sup>3</sup>H-Markierung, die Extraktion der Hormone erfolgte durch Diäthyläther (Testosteron, Östradiol) oder Petroläther (Progesteron).

Die RIA-Kits für LH und FSH basierten auf einer <sup>125</sup>J-Markierung der Hormone (Doppelantikörpermethode).

Die Messungen des SHBG wurden mittels Sättigungsanalyse (Blank, 1978) durchgeführt. Der Durchschnittliche Intra-Assay-Variationskoeffizient für die Dreifachbestimmungen des SHBG betrug ungefähr 5%, die Sensitivität lag bei ca. 0,7 µg/l.

Die Ergebnisse der RIA-Bestimmungen wurden anhand einer "spline function" ermittelt (Sinterhauf, 1976).

Die interne Kontrolle erfolgte durch Standard- und Poolserum; eine externe Kontrolle war gegeben durch Beteiligung an einer Ringstudie der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie.

#### Materialien:

Die Radioaktivitätsmessung für <sup>3</sup>H- und <sup>125</sup>J-Isotopen erfolgte mit den Flüssigkeitsszeintillationszählern BF Betazint-5000 und Searle Nucl., Type 1175r.

hIA-Kits für Testosteron, Östradiol und Progesteron wurden bezogen von der Firma Biolab-Zinser, Frankfurt, für LH und FSH von den Behringwerken, Marburg und für h-Prolaktin von Serono, Freiburg.

Der Testosteronantikörper für die Dihydrotestosteron- und die Androstandiolbestimmungen wurde von Dr. B.V. Caldwell, Yale University, New Haven, zur Verfügung gestellt.

#### Behandlung:

Von den 51 Karzinompatienten wurden 10 Personen nicht mit den in der Studie vorgesehenen Medikamenten behandelt – sie können daher für einen Vergleich zu den Zeitpunkten  $t_1$  und  $t_2$  nicht herangezogen werden.

Die übrigen 41 Patienten wurden nach einem Randomisierungsprinzip den beiden Therapiegruppen "Östrogen" (Östradiolundecylat) und "Antiandrogen" (Cyproteronacetat) zugeordnet. Da die durchschlagende therapeutische Wirkung beider Medikamente sowohl in Mono- als auch in Kombinationsbehandlung (z.B. mit Orchiektomie oder Bestrahlung) durch viele Untersuchungen gesichert ist, ergeben sich keine ethische Bedenken gegen diese Aufteilung. Außerdem wäre bei einer Tumorprogression oder etwaigen signifikanten Nebenwirkungen zum Beispiel kardiovaskulärer Art der jeweilige Patient sofort aus der Studie genommen und individuell weiterbehandelt worden.

Die Gruppe "Östrogen" (21 Personen) wurde mit Injektionen von Progynon Depot<sup>R</sup> (Östradiolundecylat, Schering AG, Berlin) 100 mg alle vier Wochen intramuskulär behandelt.

Die Gruppe "Antiandrogen" (20 Personen) erhielt Androcur<sup>R</sup> (Cyproteronacetat, Schering AG, Berlin) in der Dosierung 300 mg intramuskulär wöchentlich.

#### Blutabnahmen:

Die Blutabnahme für die Hormonanalysen erfolgte am nüchternen, liegenden Patienten zwischen 8.00 und 9.00 Uhr morgens. Aus der Kubitalvene wurden 80 ml heparinisiertes Blut gewonnen und zentrifugiert. Das Plasma wurde bei  $-17^{\circ}\text{C}$  bis zur Weiterverarbeitung gelagert.

Zur Verminderung der Interassayvarianz wurden jeweils Sendungen von 20 bis 30 Plasmaproben für die Hormonbestimmung gesammelt. Die entsprechenden RIA's wurden jeweils im Duplikat oder im Triplikat angesetzt und bei Abweichungen von demselben Plasma wiederholt.

Zur weiteren Reduzierung der Interassayvarianz wurden identische RIA's jeweils von derselben Laborantin durchgeführt.

#### Statistische Verfahren:

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte durch Berechnung des arithmetischen Mittels mit Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwertes.

In der Inferenzstatistik wurden der Student-t-Test für gepaarte bzw. ungepaarte Stichproben und die Ein-Weg-Varianz- und Kovarianzanalyse angewendet.

Intraindividuelle Zusammenhänge zwischen verschiedenen Hormonen wurden durch Korrelationskoeffizienten ausgedrückt und eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

### 2.3. Ergebnisse

#### 2.3.1. Untersuchung der Stichprobe auf Homogenität

Um Fehlerquellen aufgrund etwaiger Inhomogenität des Patientenkollektivs auszuschalten, wurden alle 51 Personen zum Zeitpunkt  $t_0$  im Bezug auf die Altersverteilung, das Stadium und den Differenzierungsgrad des Tumors untersucht.

Aus Abb. 3 geht hervor, daß die Patienten altersmäßig zwischen dem 51. und 80. Lebensjahr lagen (Mittelwert = 67,5 Jahre).

Da die Verteilung andeutungsweise zweigipflig links und rechts des Medians verläuft, wurde das Kollektiv durch den Medianwerte in eine jüngere (Mittelwerte 61,8 Jahre) und eine ältere Patientengruppe (Mittelwerte 72,8 Jahre) getrennt.

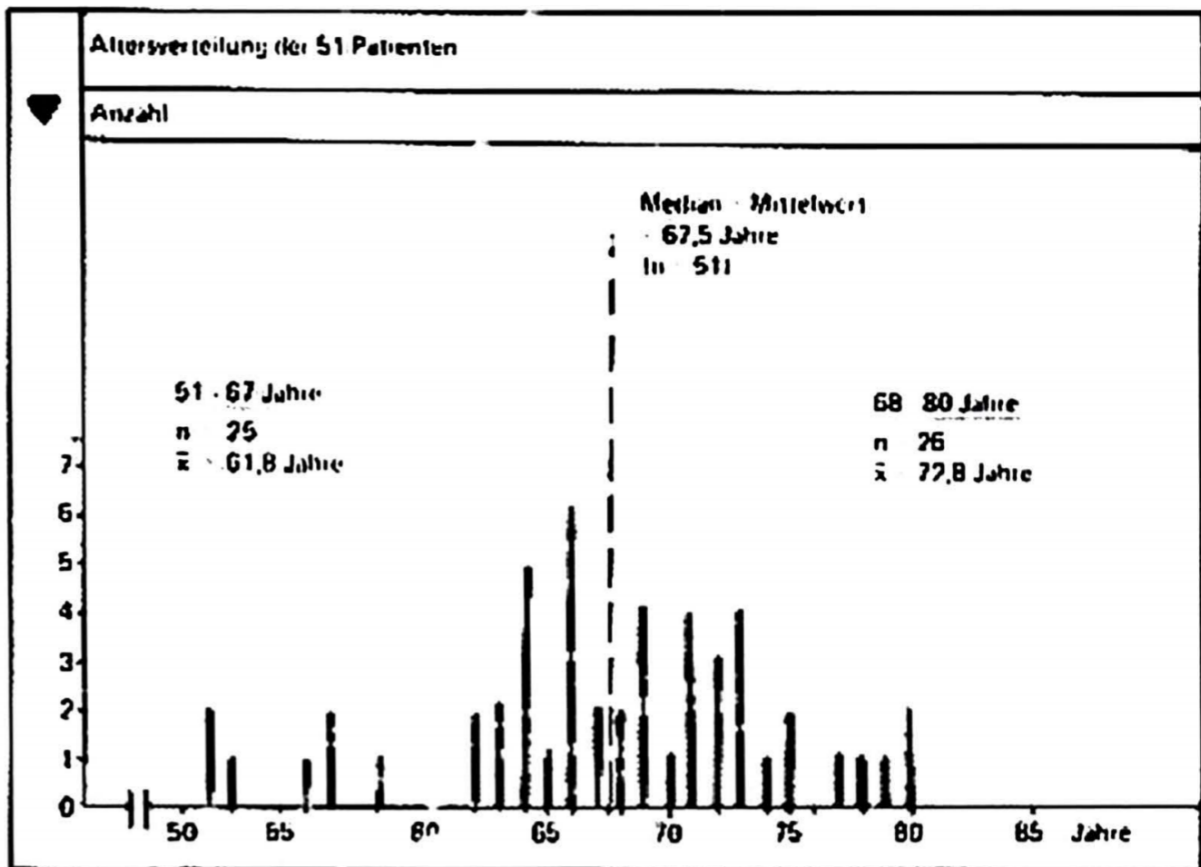


Abb. 3. Altersverteilung der 51 Patienten.

Im Student-t-Test für ungepaarte Stichproben ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen vor der Therapie im Hinblick auf die neun Hormonparameter.

Die Aufteilung des Kollektivs nach Tumorstadium nicht metastasierend ( $M_0$ ) versus metastasierend ( $M_1$ ) und Differenzierungsgrad hoch- bis middeldifferenziert ( $G_{1-2}$ ) versus wenig differenziert-anaplastisch ( $G_{3-4}$ ) ergab im Student-t-Test ebenfalls keine Signifikanzen zwischen den gebildeten Gruppen bei allen neun Hormonparametern vor der Behandlung.



Die Ergebnisse dieser Untersuchung des Patientkollektivs auf Homogenität sind in Tab. 1. (Seite 26) aufgeführt.

	Patienten vor Behandlung (n = 51)												Prostataadenom (n = 26)													
	Tumorstadium						Tumorgrad						Alter													
	M <sub>0</sub> , n = 37			M <sub>1</sub> , n = 14			G <sub>1-2</sub> , n = 33			G <sub>3-4</sub> , n = 18			- 67,6 Jahre bis - 75,4 Quartilsbreite 61,8			- 67,6 Jahre bis - 76,4 Quartilsbreite 77,8			Prostataadenom n = 26 Durchschnittsalter 65,9 Jahre							
	n	SD	SEM	n	SD	SEM	P	n	SD	SEM	P	n	SD	SEM	P	n	SD	SEM	P	n	SD	SEM				
Testosteron ng/100 ml	431	134	22,7	412,8	186,0	30,1	n.s.	415,6	120,7	23,8	n.s.	440,1	182,1	36,4	n.s.	461,6	150,7	30,1	n.s.	289,3	133,7	26,1	n.s.	404,0	104,9	21,4
DHT ng/100 ml	43,9	12,6	2,2	44,8	10,6	2,4	n.s.	44,8	12,5	2,7	n.s.	43,3	10,8	2,5	n.s.	44,3	12,5	2,7	n.s.	44,2	10,7	1,9	n.s.	47,5	8,1	1,6
Androstendion ng/100 ml	15,1	5,5	0,9	14,9	5,2	1,0	n.s.	14,9	5,4	0,9	n.s.	15,3	6,3	1,3	n.s.	14,7	4,5	0,8	n.s.	15,3	6,1	1,2	n.s.	18,0	5,0	1,0
Östradiol ng/ml	36,1	15,8	2,8	34,8	16,3	3,7	n.s.	35,3	14,8	2,5	n.s.	38,3	18,2	4,3	n.s.	39,4	15,5	3,1	n.s.	33,5	15,0	3,1	n.s.	44,2	27,0	5,3
Progesteron ng/ml	9,5	4,2	0,7	9,5	3,4	0,7	n.s.	9,8	4,1	0,7	n.s.	9,2	3,8	0,8	n.s.	9,8	4,7	0,9	n.s.	9,2	3,0	0,5	n.s.	10,3	8,1	1,6
SHBG mg/l	5,4	2,5	0,4	5,1	2,9	0,5	n.s.	5,4	2,5	0,4	n.s.	5,1	2,8	0,5	n.s.	4,9	1,9	0,3	n.s.	5,7	3,1	0,6	n.s.	3,5	1,5	0,3
Progesteron ng/ml	0,19	0,08	0,01	0,22	0,12	0,03	n.s.	0,22	0,09	0,02	n.s.	0,23	0,10	0,02	n.s.	0,22	0,09	0,02	n.s.	0,22	0,10	0,02	n.s.	0,47	0,15	0,03
LH mU/ml	6,9	3,3	0,5	7,2	3,4	0,7	n.s.	6,8	2,8	0,4	n.s.	7,5	4,2	0,8	n.s.	6,5	2,7	0,5	n.s.	7,8	2,9	0,5	n.s.	5,9	3,6	0
FSH mU/ml	11,6	6,1	1,1	12,6	8,7	1,9	n.s.	12,3	7,4	1,3	n.s.	12,4	8,8	1,8	n.s.	10,1	5,1	1,0	n.s.	14,5	8,7	1,8	n.s.	11,2	10,7	2,1

Tab. 1.

Hormonparameter bei 51 Patienten mit Prostatakarzinom vor Behandlung, differenziert nach Tumorstadium (lokales Ca (M<sub>0</sub>) versus fernmetastasierendes Karzinom (M<sub>1</sub>)), Tumorgrad (hoch- bis mitteldifferenziert (G<sub>1-2</sub>) versus wenig diff.-anaplastisch (G<sub>3-4</sub>)) und Alter (jünger bzw. älter als der Medianwert des Gesamtkollektivs), 26 Prostataadenompatienten zum Vergleich gegenübergestellt.

In dieser Tabelle sind außerdem die Mittelwerte einer Gruppe von 26 Patienten mit Prostataadenom aufgelistet, zum deskriptiven Vergleich mit den Hormonspiegeln der Karzinompatienten.

Es konnten für die einzelnen in Tab. 1. zusammengefaßten Hormonparameter folgende Ergebnisse aufgezeigt werden:

a) Aufteilung nach Tumorstadium M<sub>0</sub> versus M<sub>1</sub>.

Patienten mit Fernmetastasen (M<sub>1</sub>) weisen leicht erhöhte Progesteron- und FSH-Werte auf, die Mittelwerte der übrigen Hormone sind jeweils beinahe identisch.

b) Aufteilung nach Tumorgrad G<sub>1-2</sub> versus G<sub>3-4</sub>

Es zeigt sich eine deutliche numerische Übereinstimmung der jeweiligen Mittelwerte bei allen neun Hormonparametern.

c) Aufteilung nach dem Alter (siehe Abb. 3.).

Hier haben die älteren Patienten niedrigere Testosteron- und Östradiol-Werte, jedoch höhere SHBG- und FSH-Spiegel, verglichen mit den in der jüngeren Gruppe.

d) Vergleich mit den Adenompatienten.

Leicht erhöht sind in der Adenomgruppe die Mittelwerte von DHT, Andiol, Östradiol und Progesteron, erniedrigt hingegen Testosteron und SHBG.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

Obwohl sich im Bezug auf Tumorstadium und Alter Mittelwertsunterschiede andeuten, kann man insgesamt davon ausgehen, daß in dieser Studie weder das Alter der Patienten, noch das Stadium ihres Tumors, noch dessen Differenzierungsgrad einen signifikanten Einfluß auf die untersuchten Hormonparameter bei den unbehandelten Patienten hatten.

### 2.3.2. Hormonverlauf während der Behandlung

Es wurde zunächst untersucht, ob sich im Laufe der Behandlung, also zwischen  $t_0$  (Therapiebeginn) und  $t_1$  (nach 3 Monaten) und zwischen  $t_1$  und  $t_2$  (nach 6 Monaten), signifikante Änderungen der Hormonplasmaspiegel in der jeweiligen Therapiegruppe ergeben (Abb. 4. – Abb. 21. ).

Eine Aufteilung der jeweiligen Therapiegruppe in  $M_0/M_1$  und  $G_{1-2}/G_{3-4}$  wurde nicht vorgenommen, da dann die Gruppen zu klein für eine statistische Auswertung geworden wären.

Außerdem wurde untersucht, ob vor Behandlungsbeginn Unterschiede zwischen "Östrogen", "Cyproteronacetat" und der Gruppe der 10 nicht behandelten Karzinomträger vorlagen, und ob weiterhin im Verlauf der Therapie zwischen den Gruppen "Östrogen" und "Cyproteronacetat" Unterschiede auftreten (Tab. 2. – Tab. 4.).

#### 2.3.2.1. Hormonspiegeländerungen im Verlauf der Behandlung

Alle drei Androgene sind in beiden Therapiegruppen nach drei Monaten ( $t_1$ ) hochsignifikant erniedrigt (Haupteffekt der "medikamentösen Kastration").

##### a) Testosteron (Abb. 4. und 5.)

Bei beiden Gruppen streuen die Werte anfangs sehr stark, jedoch zum Zeitpunkt  $t_1$  hat die Streuung absolut gesehen abgenommen, bei der Östrogengruppe stärker als bei der Cyproteronacetatgruppe.

Östrogene unterdrückten also die Testosteronplasmawerte zuverlässiger auf ein bestimmtes Niveau.

Zwischen  $t_1$  und  $t_2$  erfährt der Testosteronspiegel keine signifikante Änderung mehr, nur die Streuung der Werte nimmt wieder zu.

Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Mittelwerte gehen aus Abb. 4. und 5. hervor.

##### b) Dihydrotestosteron (Abb. 6 und 7.)

Die zum Zeitpunkt  $t_1$  erniedrigten Werte sind nach 6 Monaten ( $t_2$ ) weiter abgesunken, bei der Östrogengruppe stärker als bei der Cyproteronacetatgruppe.

Mittelwerte und Streuungsmaße sind in Abb. 6. und 7. (Seite 30) aufgeführt.

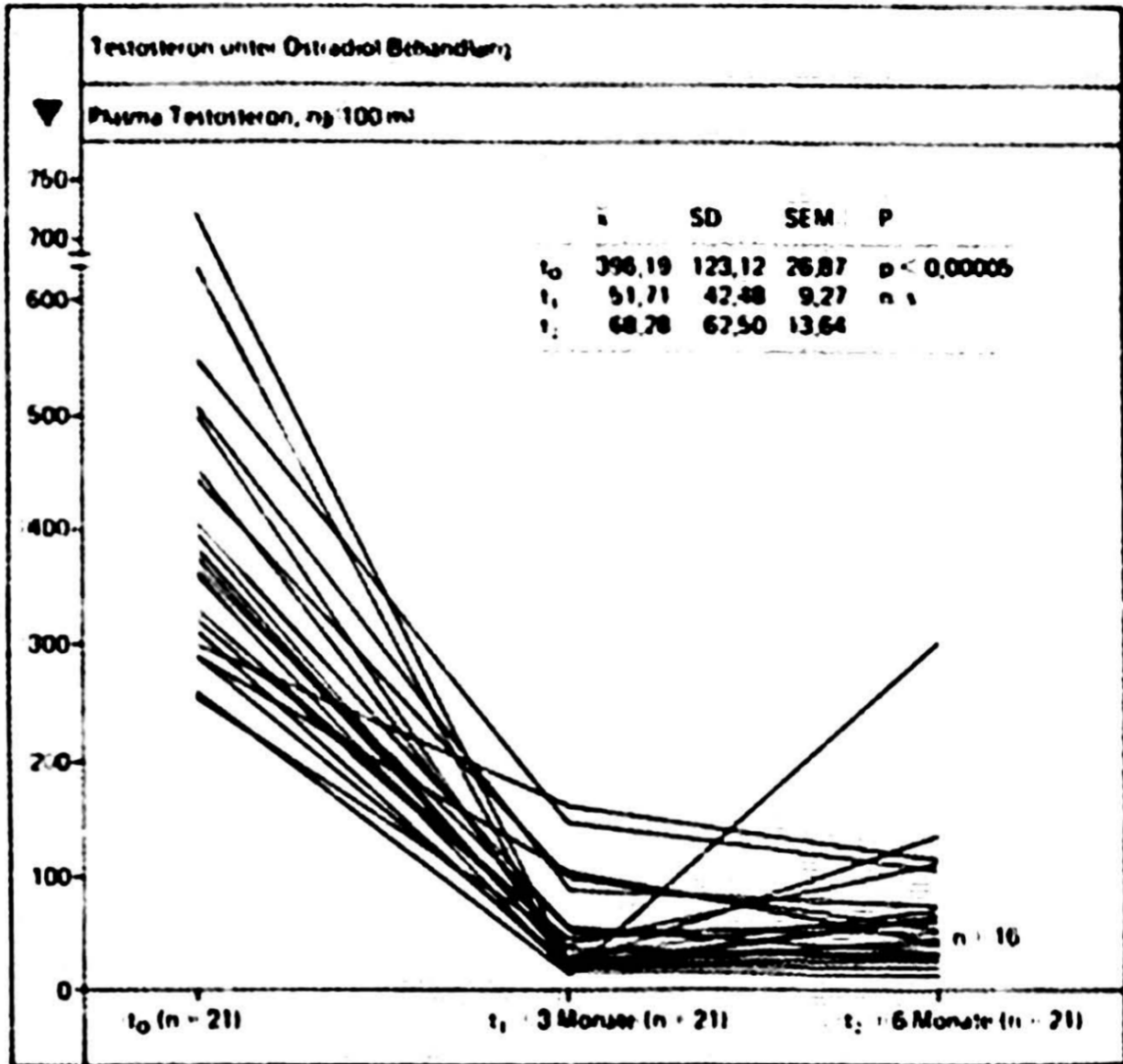


Abb. 4. Testosteron unter Östradiolbehandlung

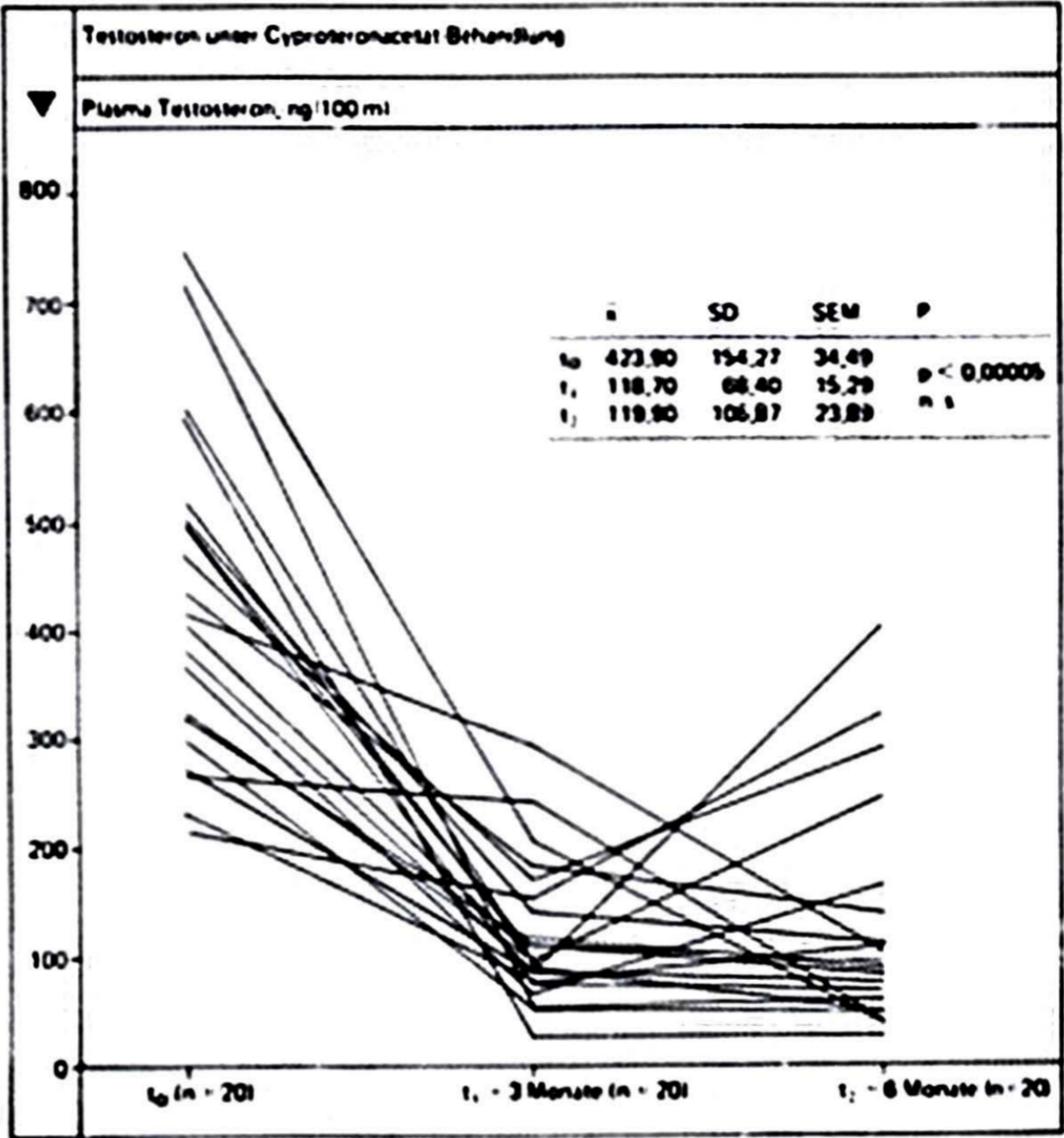


Abb. 5. Testosteron unter Cyproteronacetatbeh[andlung]

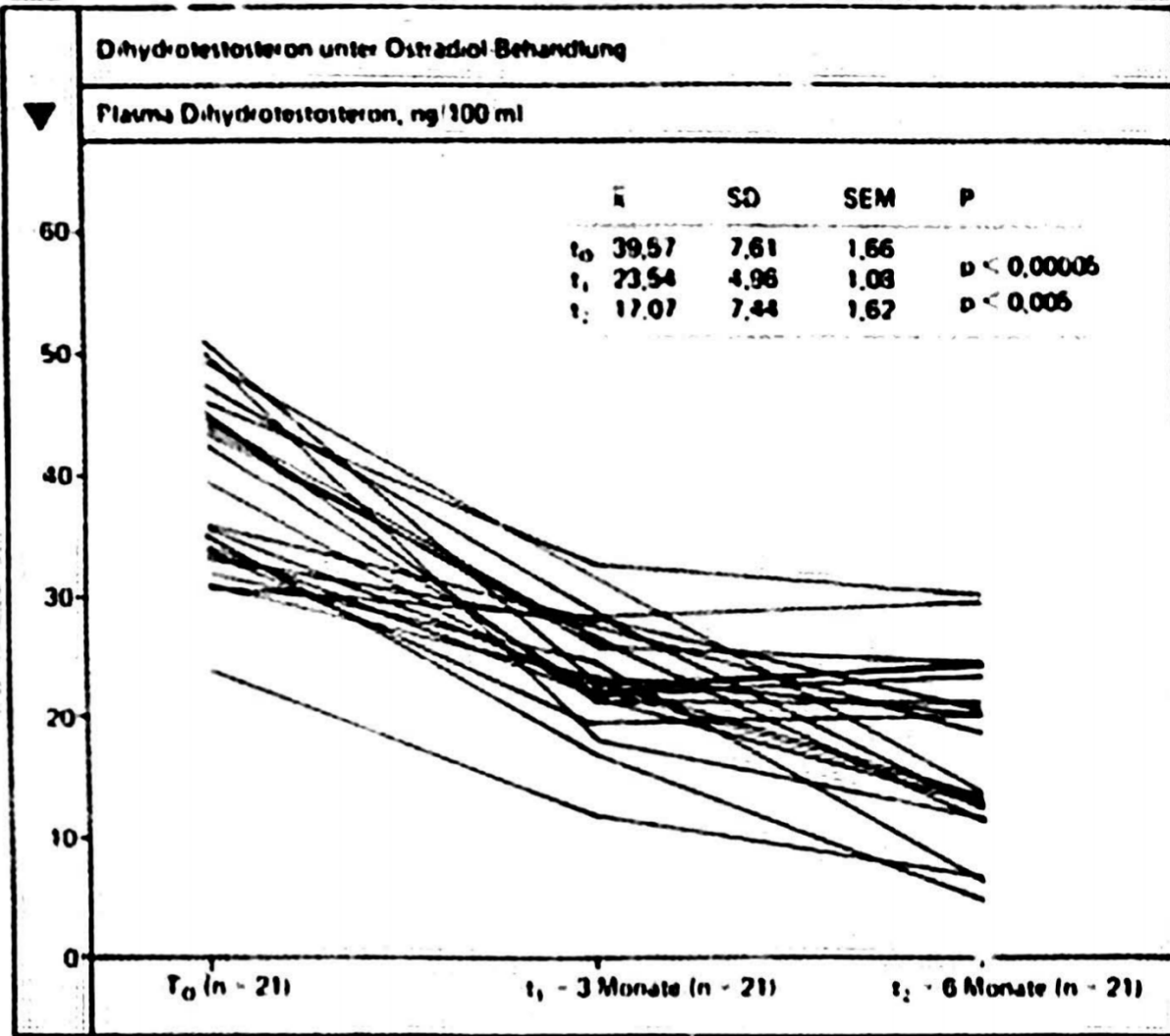


Abb. 6. Dihydrotestosteron unter Östradiolbehandl[ung]

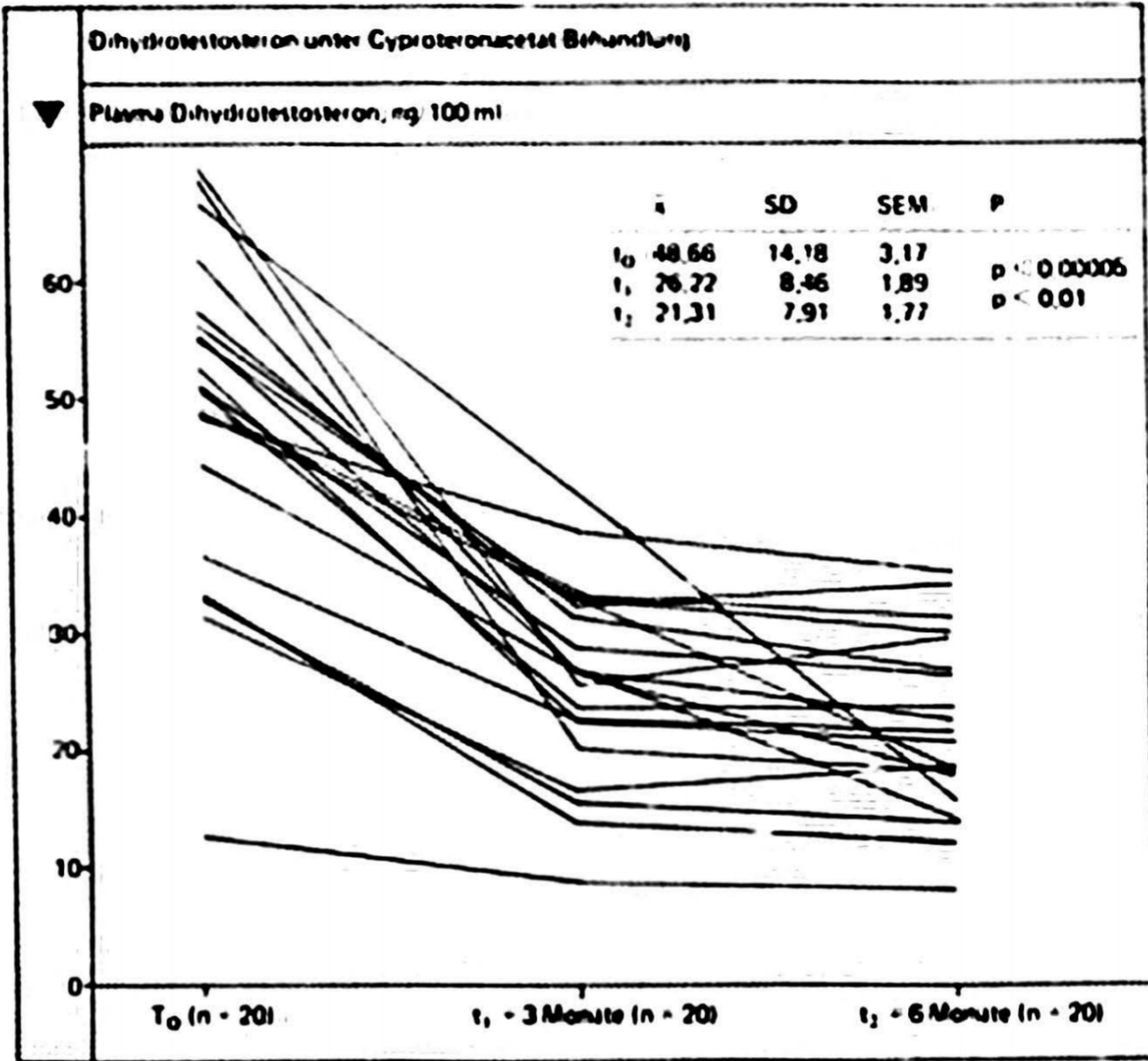


Abb. 7. Dihydrotest[erone] unter Cyproteronacetatbeh[andlung]

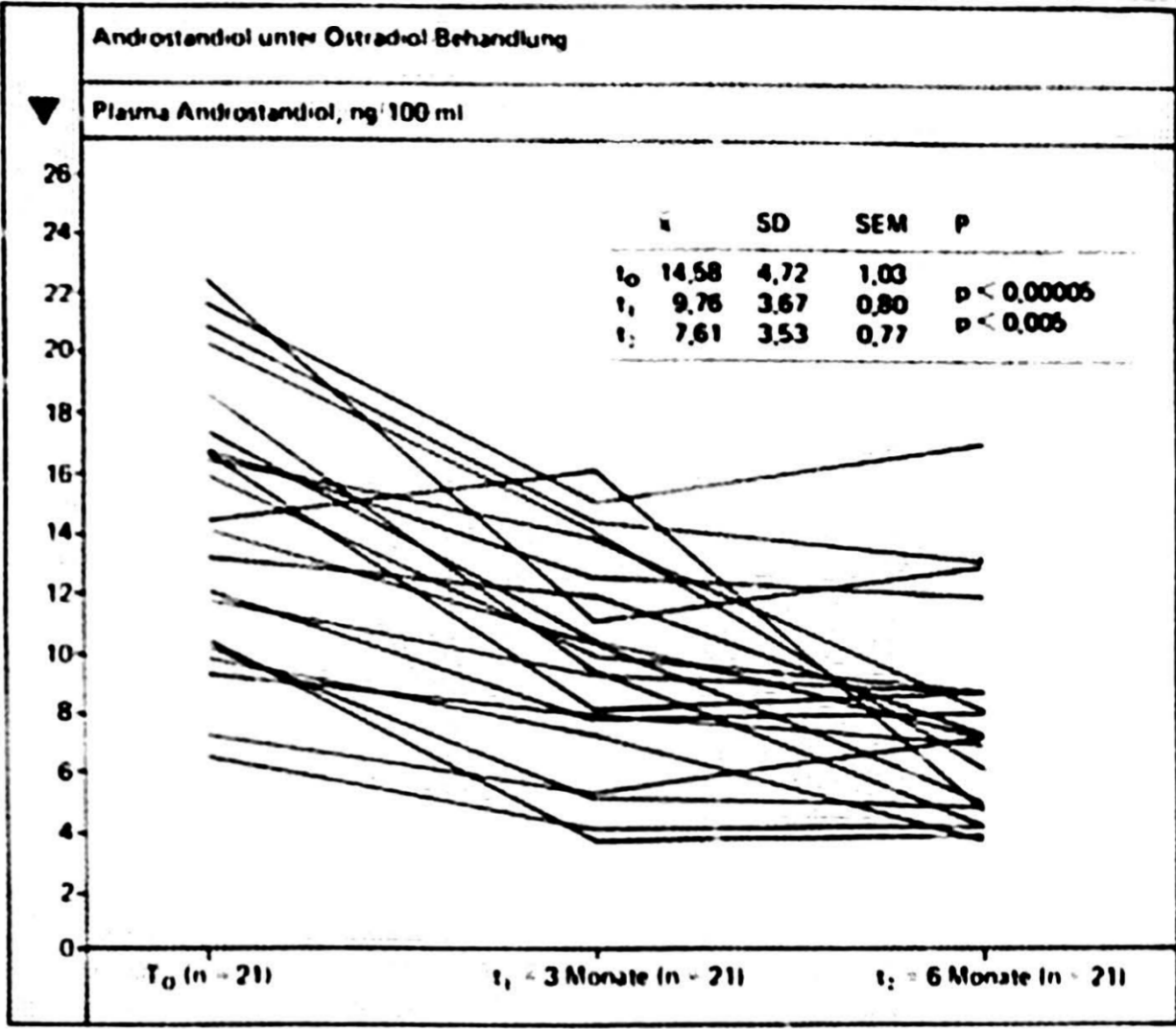


Abb. 8. Androstendiol unter Östradiolbehandlung

## ANDROSTANEDIOL UNTER CYPROTERONACETAT-BEHANDLUNG

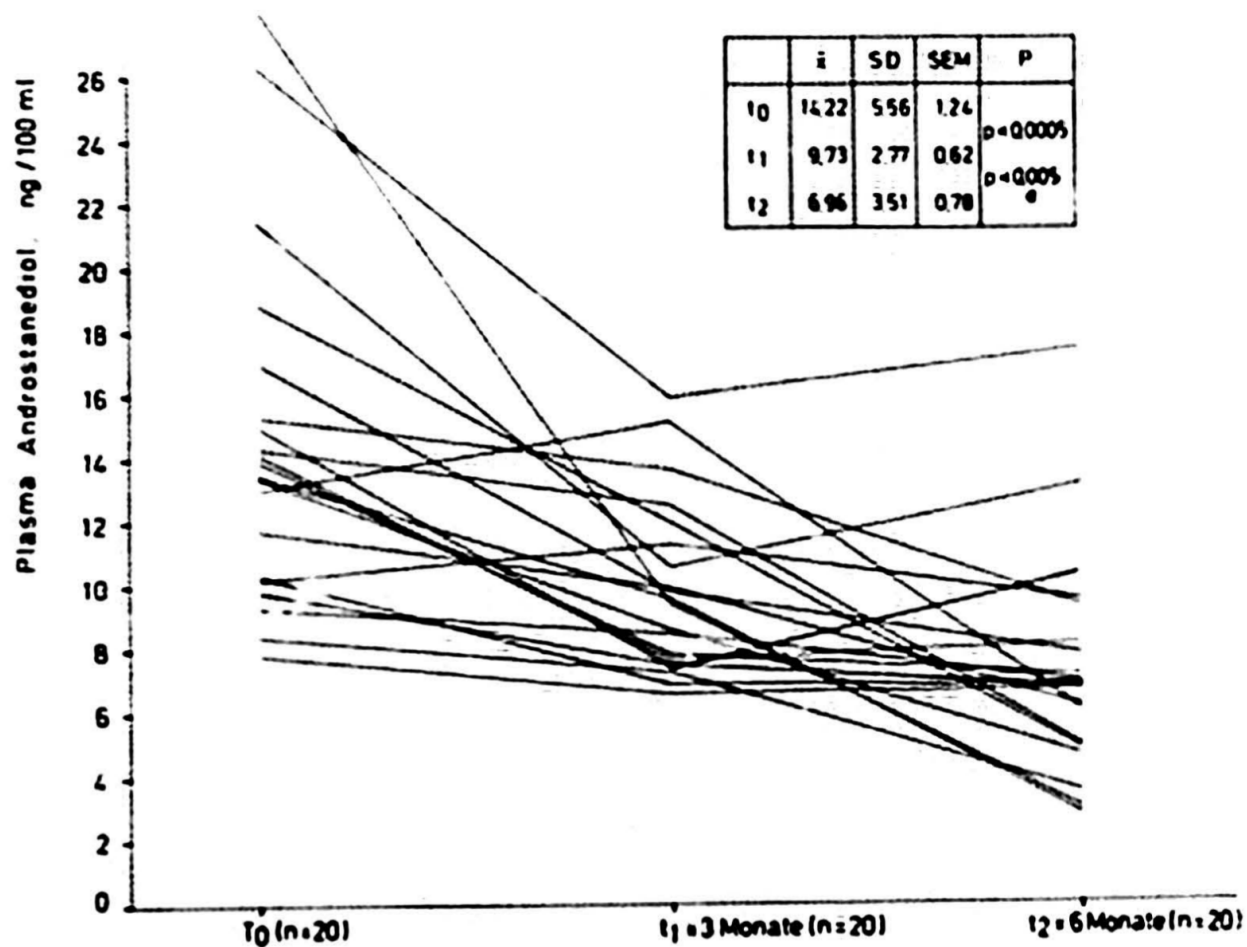


Abb. 9. Androstaniol unter Cyproteronacetatbeh[andlung]

c) Androstaniol (Abb. 8. und 9.)

Auch die Androstaniolwerte sind nach 3 Monaten hochsignifikant erniedrigt und sinken bis zum 6. Monat in beiden Gruppen auf die Hälfte des Ausgangswertes ab.

Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Mittelwerte gehen aus Abb. 8. und 9. (Seite 31) hervor.

d) Östradiol (Abb. 10, und 11.)

Bei der Östrogengruppe zeigt sich, bedingt durch die exogene Zufuhr von Östradiolundecylat, zum Zeitpunkt  $t_1$  ein massiver Anstieg des Plasmawertes auf das 10 bis 20 fache, der sich in den folgenden drei Monaten noch verstärkt, jedoch nicht mehr signifikant. Das Fehlen der statistischen Signifikanz ist auf die sprunghaft zunehmende Streubreite der Werte zurückzuführen.

In der Cyproteronacetatgruppe wird Plasma-Östradiol nicht signifikant verändert.



Statistische Werte siehe Abb. 10 und 11. (Seite 33).

e) Progesteron (Abb. 12. und 13.)

In beiden Behandlungsgruppen ist nach Behandlungsbeginn ein signifikanter Abfall des Hormonmittelwertes zu verzeichnen, der sich nach drei Monaten jedoch nicht weiter signifikant verändert.

Mittelwerte und Streuungsmaße sind in Abb. 12. und 13. (Seite 34) aufgelistet.

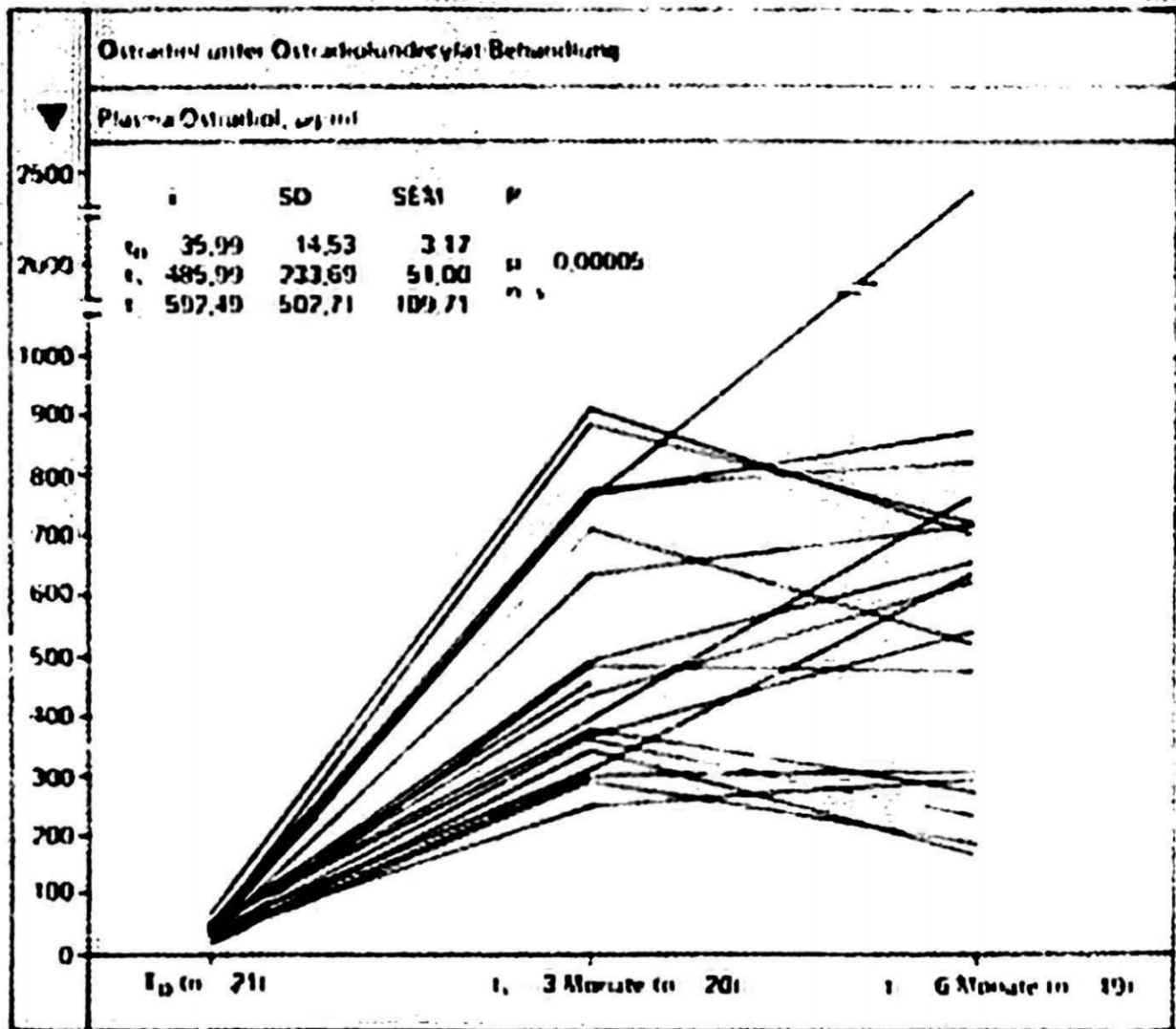


Abb. 10. Östradiol unter Östradiolundecylatbeh[andlung]

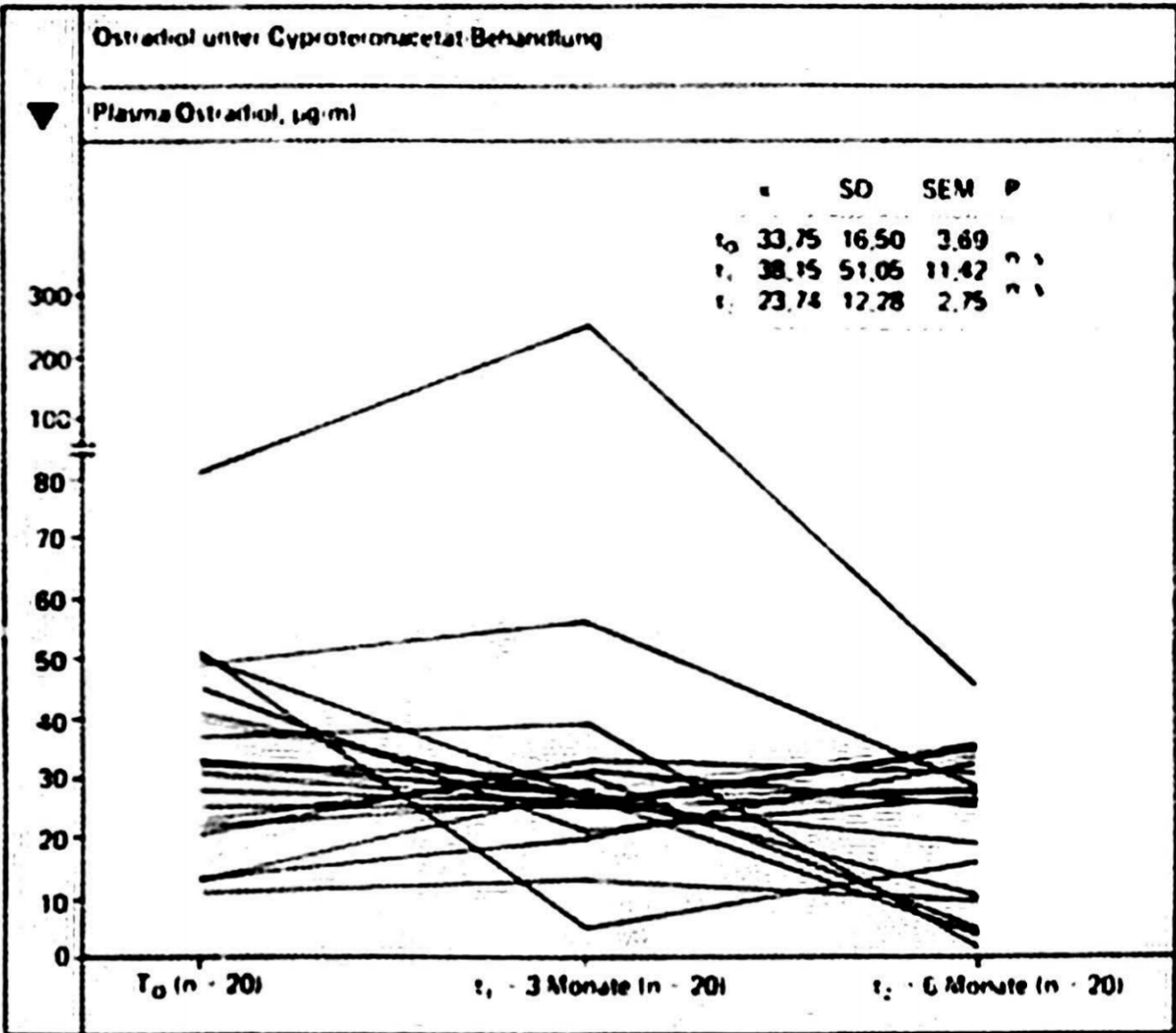


Abb. 11. Östradiol unter Cyproteronacetatbeh[andlung]

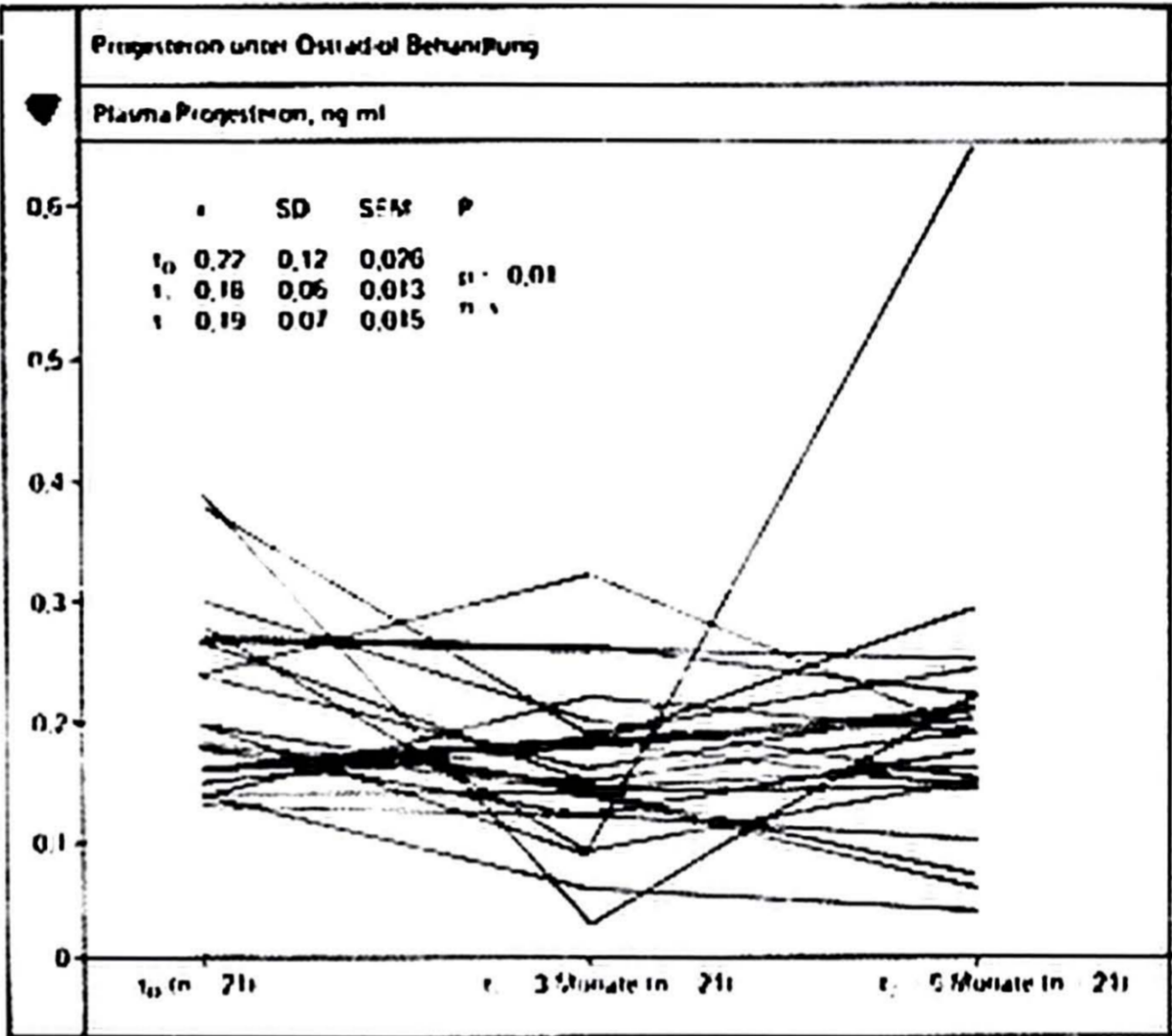


Abb. 12. Progesteron unter Östradiolbehandlung

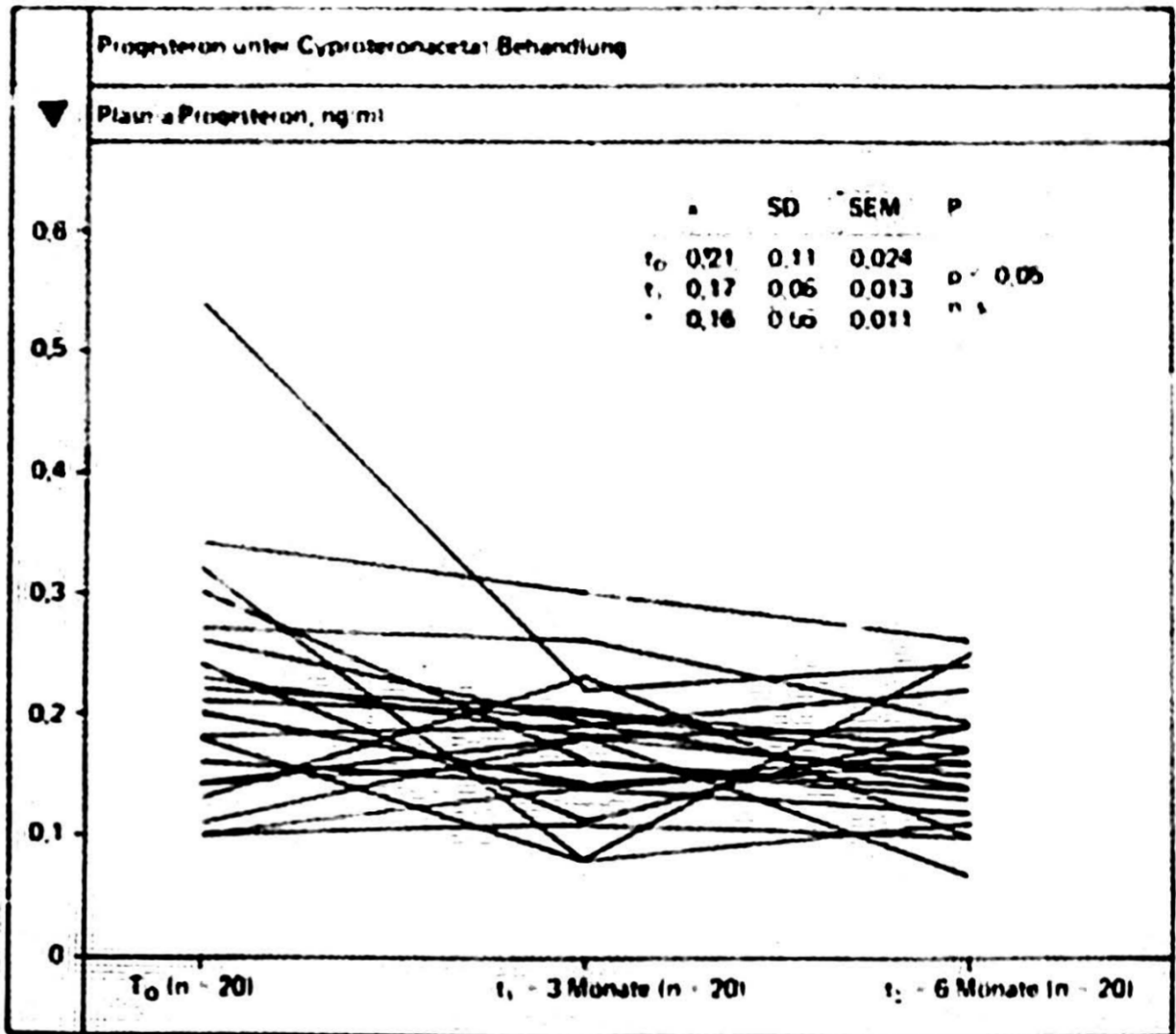


Abb. 13 Progesteron unter Cyproteronacetatbeh[andlung].

f) Prolaktin (Abb. 14. und 15.)

Der Prolaktinspiegel steigt in beiden Gruppen nach Therapiebeginn sprunghaft auf das Doppelte bis Dreifache, begleitet von einer zunehmenden Streuung der Werte in der Östrogengruppe.

Zwischen den Zeitpunkten  $t_1$  und  $t_2$  ergeben sich keine weiteren signifikanten Änderungen.

Statistik siehe Abb. 14. und 15. (Seite 35).

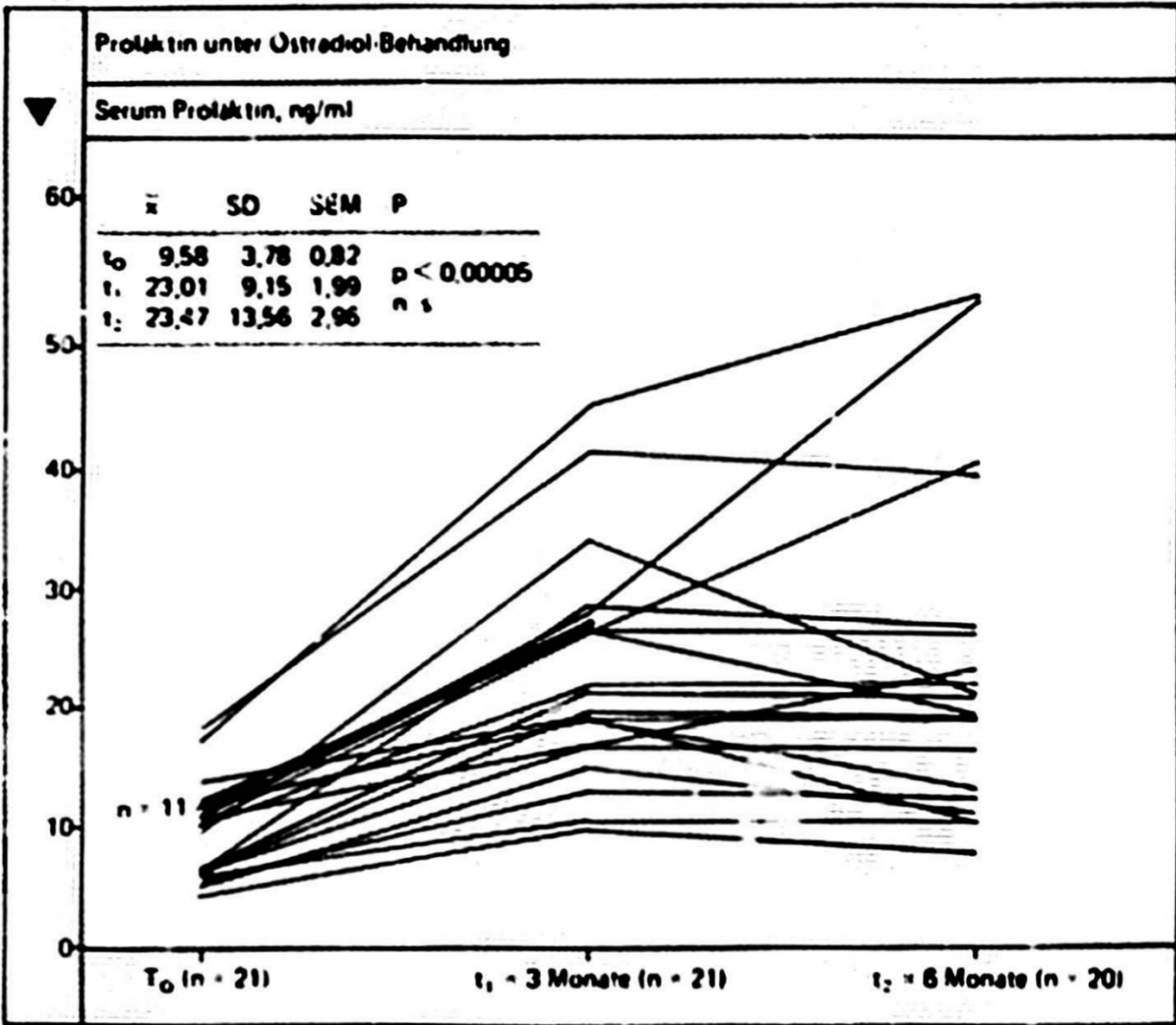


Abb. 14. Prolaktin unter Östradiolbehandlung.

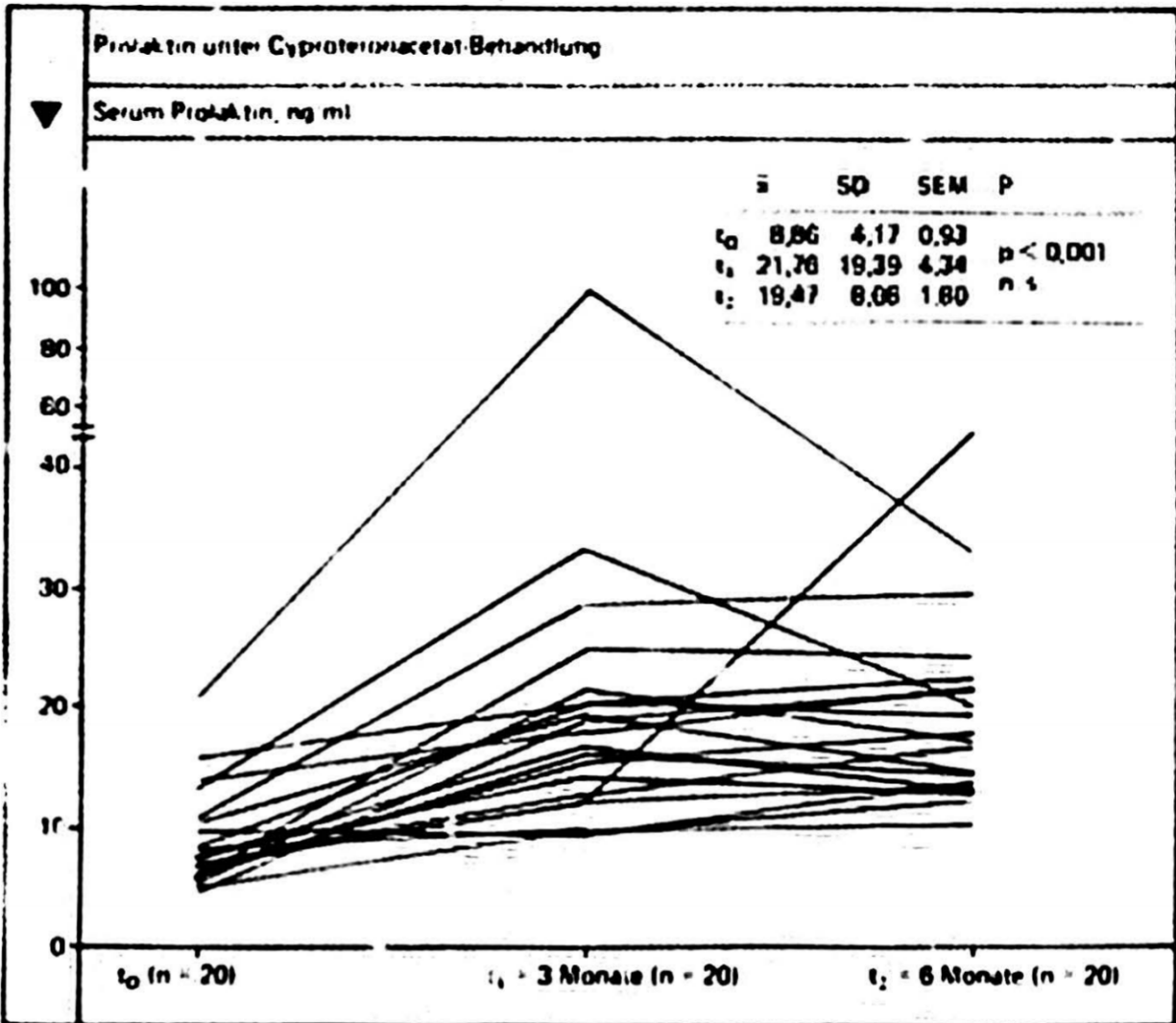


Abb. 15. Prolaktin unter Cyproteronacetatbeh[andlung]

g) Luteinisierendes Hormon (Abb. 16. und 17.)

Es zeigt sich in beiden Gruppen zunächst ein Abfall auf ca. 30–50% des Ausgangswertes, des jedoch in der Antiandrogengruppe nicht so ausgeprägt ist (zudem weisen hier die Personen mit von vorneherein niedrigen LH-Werten eher eine Erhöhung des Plasmaspiegels auf).

Der Anstieg des LH zwischen dem 3. und 6. Monat ist nur in der Östrogengruppe signifikant.

Hormonverlauf und Statistik siehe Abb. 16. und 17. (Seite 37).

h) Follikel stimulierendes Hormon (Abb. 18 und 19.)

Hier bieten beide Gruppen ein unterschiedliches Bild. "Östradiol" zeigt einen hochsignifikanten Abfall bei beinahe allen Patienten auf Werte um 2,9 mU/mL mit einer trichterförmigen Einengung der Streubreite der FSH-Werte. Nach 3 Monaten erfolgt ein aus Abb. 18. nicht eindeutig sichtbarer, aber in der Statistik

signifikanter Anstieg. In der Gruppe Cyproteronacetat sinken die Werte weniger deutlich ( $p < 0,01$ ) und bleiben bei erheblicher Streuung zwischen 3 und 6 Monaten relative unverändert.

Mittelwerte und Streuungsmaße gehen aus Abb. 18. und 19. (Seite 38) hervor.

i) SHBG (Abb. 20. und 21.)

Bei den mit Östradiol behandelten Patienten läßt sich parallel zum steigenden Östradiolspiegel ein entsprechend hochsignifikanter Anstieg des SHBG über den gesamten Therapie-Zeitraum beobachten (siehe 1.2.4. Seite 6).

Die Werte steigen dabei insgesamt auf das Doppelte.

In der Cyproteronacetatgruppe bleiben die SHBG-Spiegel bis auf einen leichten Anstieg nach 3 Monaten weitgehend konstant.

Werte der Statistik siehe Abb. 20. und 21. (Seite 39).

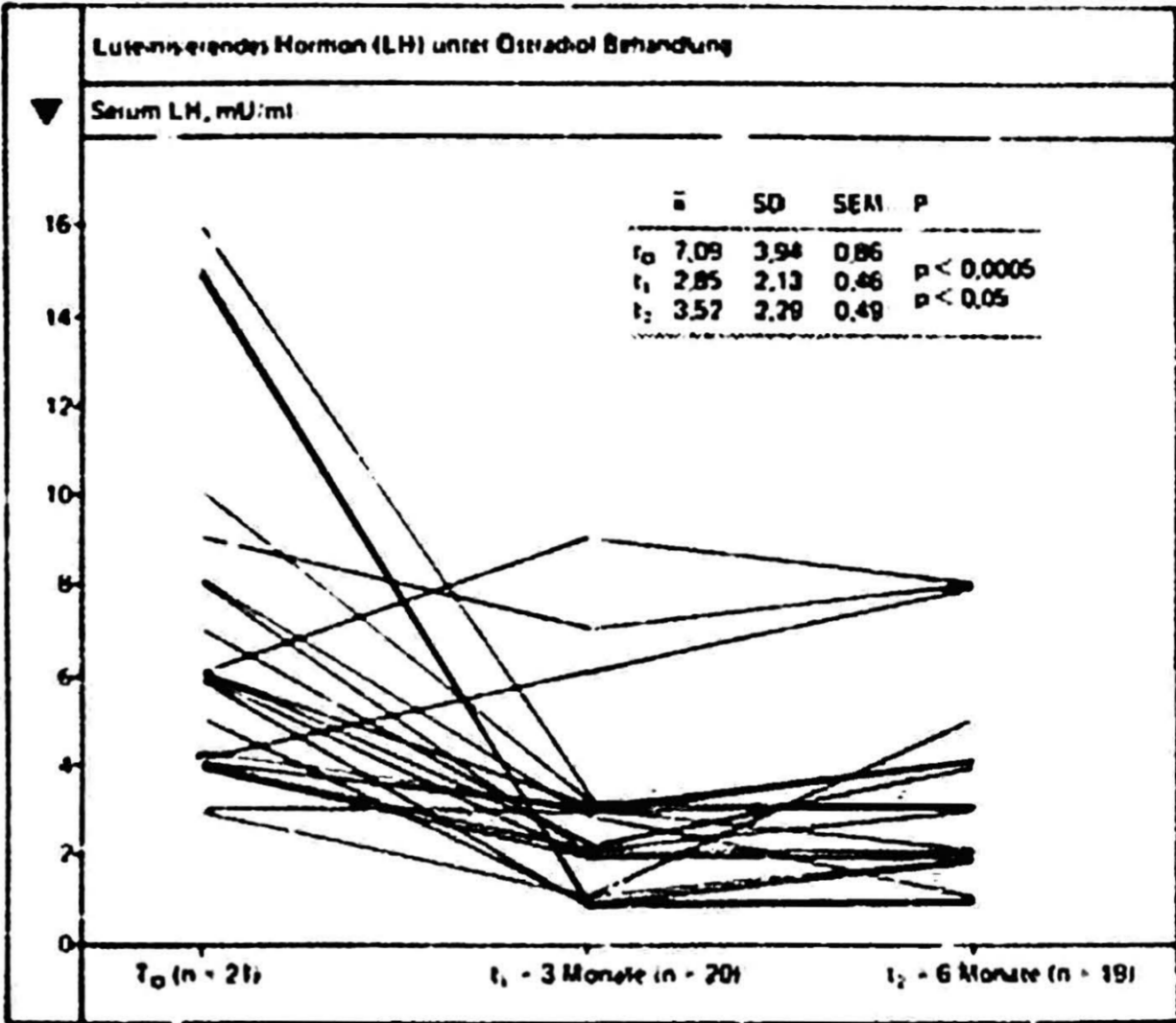


Abb. 16. LH unter Östradiolbehandlung.



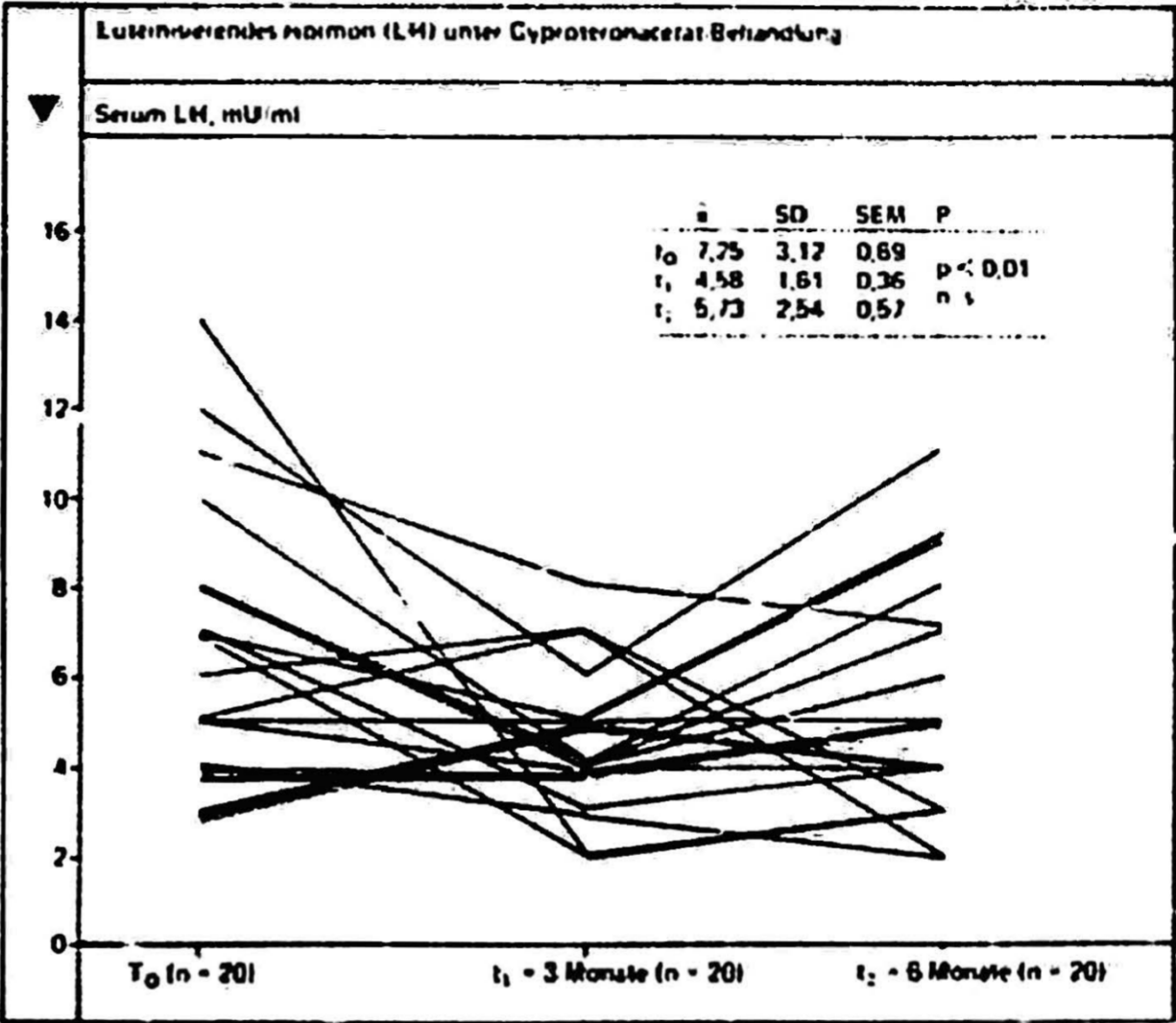


Abb. 17. LH Unter Cyproteronacetatbehandlung

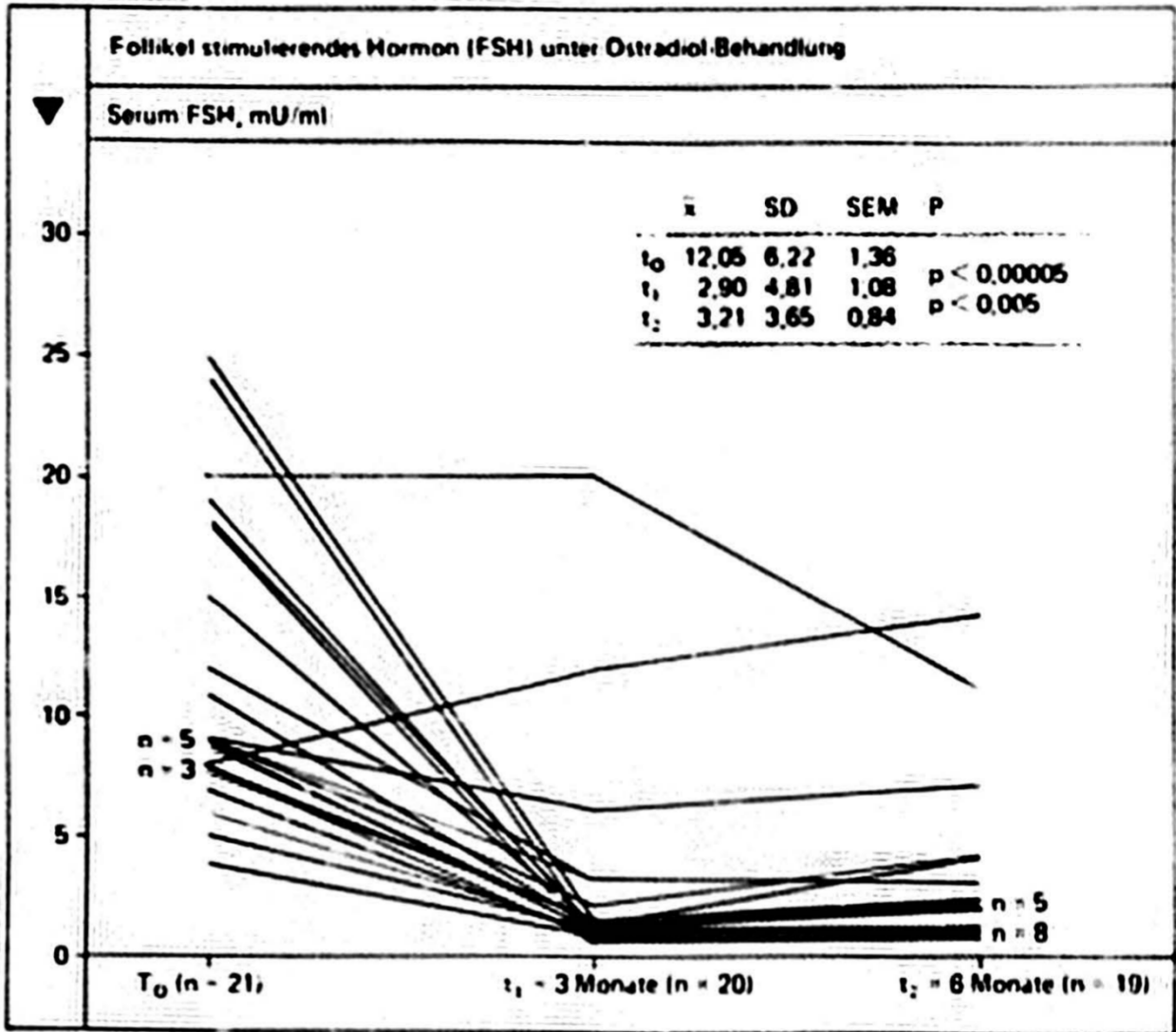


Abb. 18. FSH unter Östradiolbehandlung

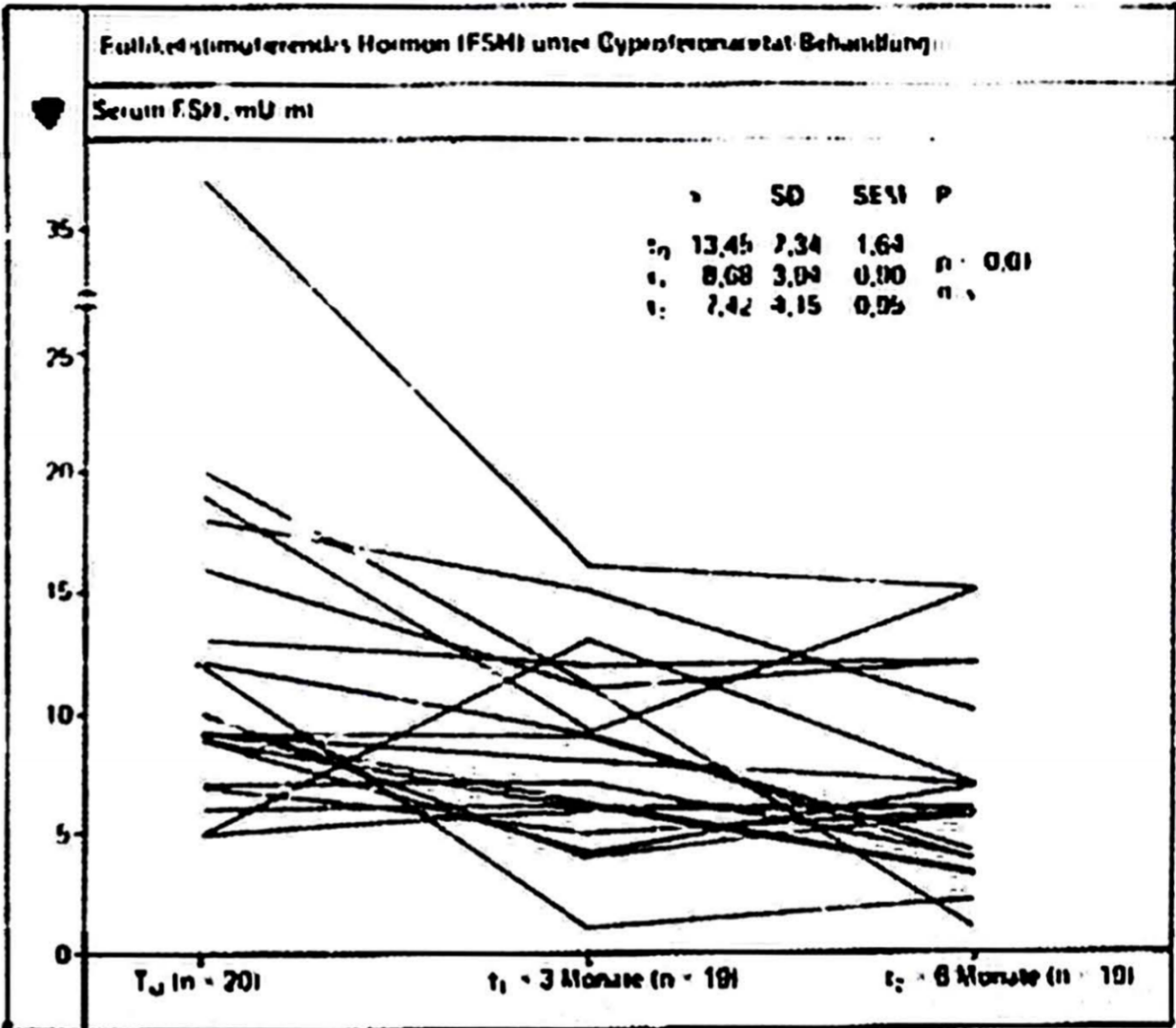


Abb. 19. FSH unter Cyproteronacetatbehandlung

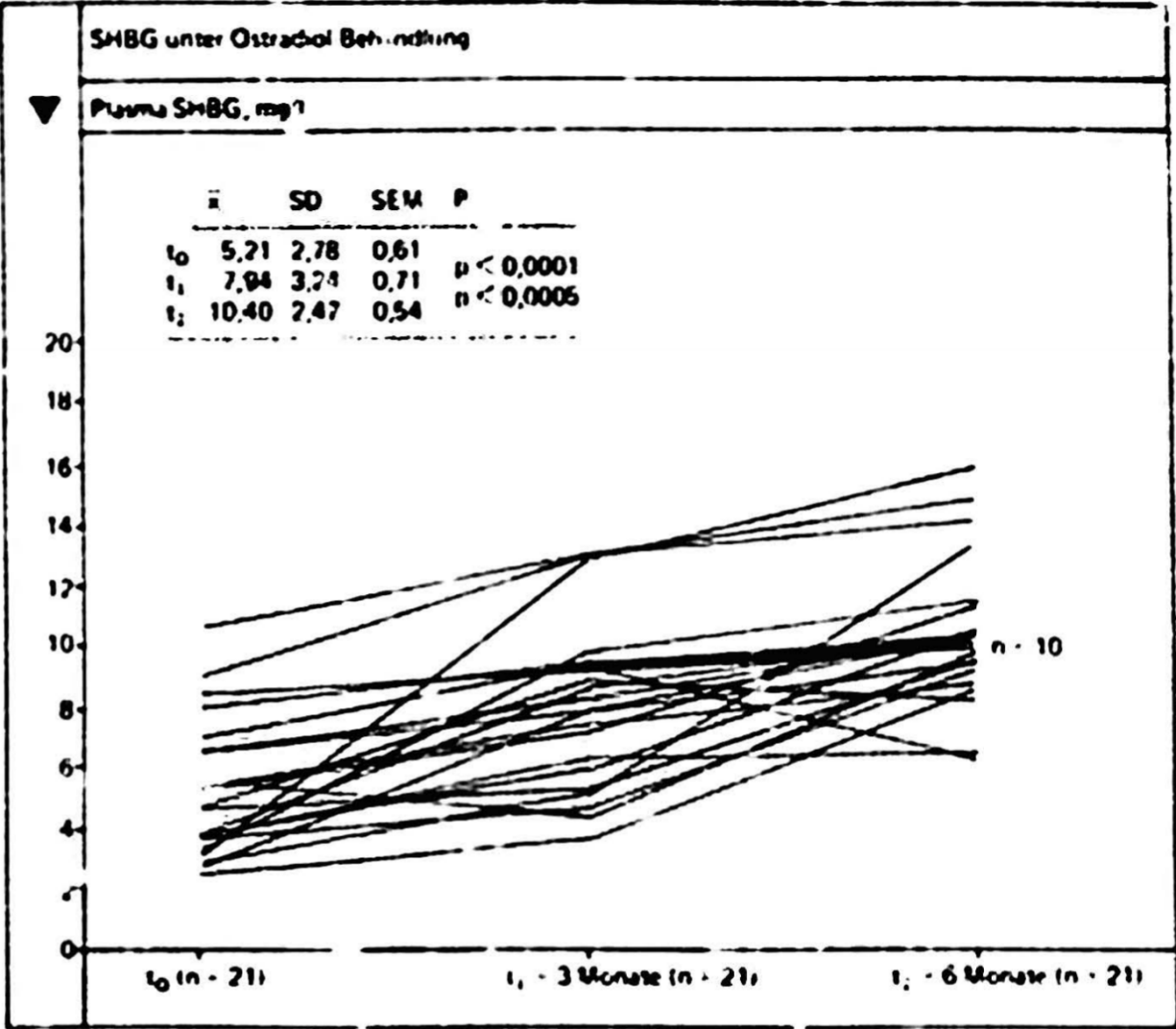
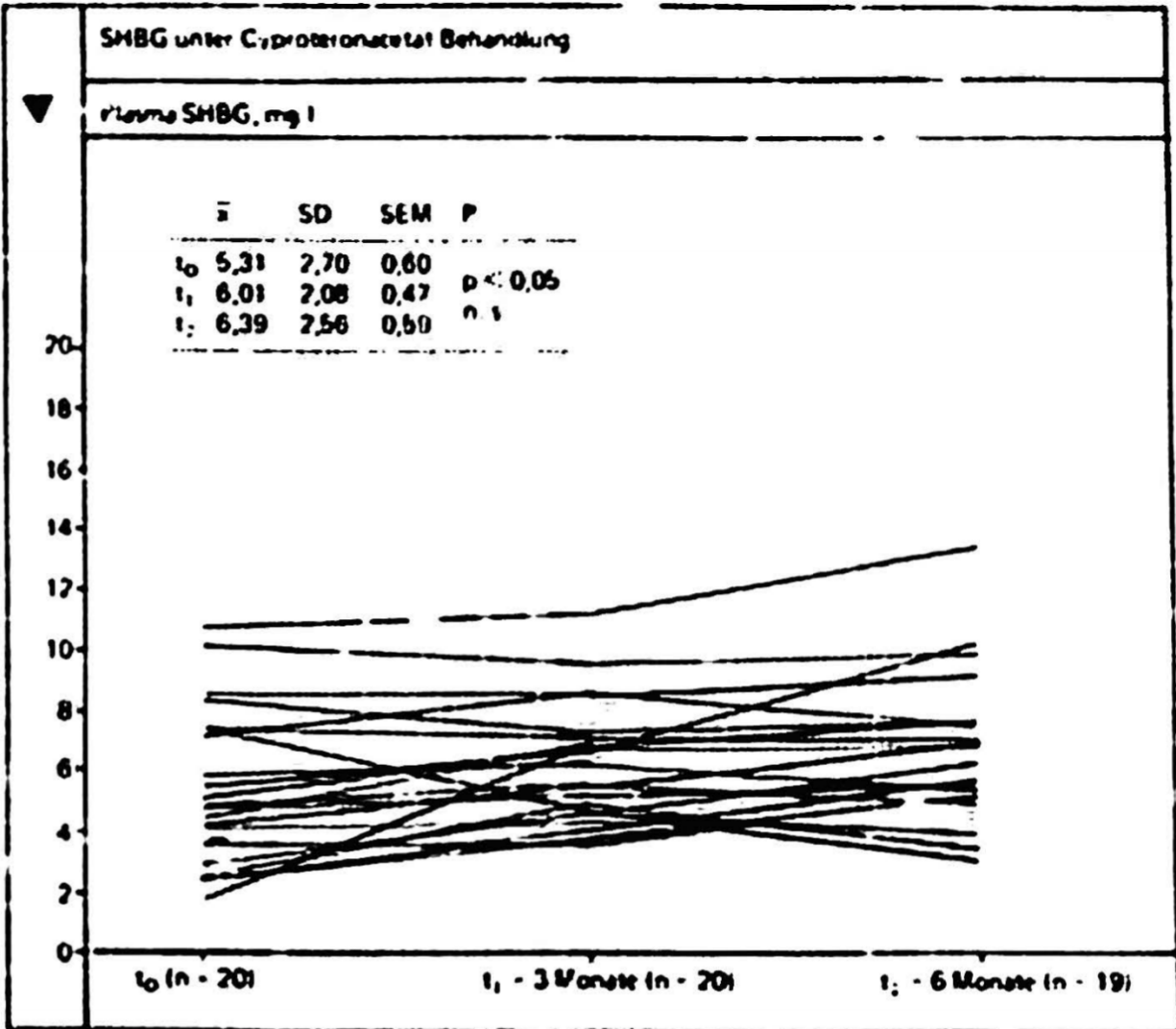


Abb. 20 SHBG unter Östradiolbehandlung



**Abb. 21. SHBG unter Cyproteronacetatbehandlung**

Abb. 21. SHBG unter Cyproteronacetatbehandlung

### 2.3.2.2. Unterschiede zwischen den Therapiegruppen

In den Tabellen 2., 3. und 4. (Seite 40, 41 und 42) ist neben Mittelwerten und Streuungsstatistik der neun gemessenen Hormonparameter auch eine Summe der drei Androgenmittelwerte (Testosteron + DHT + Adiol) aufgeführt, um festzustellen, ob die androgen wirksamen Hormone sich insgesamt unter der Therapie unterschiedlich verhalten.

Vor Behandlungsbeginn ( $t_0$ ) zeigen sich bei mäßig differierenden Hormonmittelwerten kein signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen (Tab. 2.).

Hormone vor Behandlung ( $t_0$ )			
	Östradiol Behandlung (n = 21)	Cyproteronacetat-Behandlung (n = 20)	

Hormon	$\bar{x}$	SD	SEM	$\bar{x}$	SEM	SEM	P
Testosteron, ng/100 ml	396,19	123,12	26,87	423,90	154,27	34,49	n. s.
Dihydrotestosteron, ng/100 ml	39,57	7,61	1,66	48,66	14,18	3,17	n. s.
Androstandiol, ng/100 ml	14,58	1,72	1,03	14,22	5,56	1,24	n. s.
Östradiol, pg/ml	35,99	14,53	3,17	33,75	16,50	3,69	n. s.
Progesteron, ng/ml	0,22	0,12	0,026	0,21	0,11	0,021	n. s.
Prolaktin, ng/ml	9,58	3,78	0,82	8,86	4,17	0,93	n. s.
LH, mU/ml	7,09	3,94	0,86	7,25	3,12	0,69	n. s.
FSH, mU/ml	12,05	6,22	1,36	13,45	7,34	1,64	n. s.
SHBG, mg/l	5,21	2,78	0,61	5,31	2,70	0,60	n. s.
$\Sigma$ Testosteron + Dihydrotestosteron + Androstandiol ng/100 ml	450,35	125,49	27,39	492,28	157,73	35,27	n. s.

Tab. 2. Hormone vor Behandlung ( $t_0$ )

Nach drei Monaten ( $t_1$ ) zeigen sich jedoch deutliche (teilweise unter 2.3.2.1. schon erwähnte) Unterschiede im Verhalten der Hormonplasmaspiegel (Tab. 3.).

Tab. 3. Hormone 3 Monate nach Behandlung ( $t_1$ )							
	Östradiol Behandlung (n = 21)			Cyproteronacetat-Behandlung (n = 20)			
Hormon	$\bar{x}$	SD	SEM	$\bar{x}$	SEM	SEM	P
Testosteron, ng/100 ml	51,71	42,48	9,27	118,70	68,40	15,29	< 0,0005
Dihydrotestosteron, ng/100 ml	23,54	4,96	1,08	26,22	8,46	1,89	n. s.
Androstandiol, ng/100 ml	9,76	3,67	0,80	9,73	2,77	0,62	n. s.
Östradiol, pg/ml	485,99	233,69	51,00	38,15	51,05	11,42	< 0,00001
Progesteron, ng/ml	0,16	0,06	0,013	0,17	0,06	0,013	n. s.
Prolaktin, ng/ml	23,01	9,15	1,99	21,76	19,39	4,34	n. s.
LH, mU/ml	2,95	2,13	0,46	4,58	1,61	0,36	< 0,008
FSH, mU/ml	2,90	4,81	1,08	8,68	3,94	0,90	< 0,0003
SHBG, mg/l	7,94	3,24	0,71	6,01	2,08	0,47	< 0,02
$\Sigma$ Testosteron + Dihydrotestosteron + Androstandiol ng/100 ml	85,03	41,91	9,15	122,26	70,35	15,73	< 0,01

Tab. 3. Hormone 3 Monate nach Behandlung ( $t_1$ )

Testosterone fällt unter Östradiolbehandlung weitaus stärker ab als nach Cyproteronacetatbehandlung ( $p < 0,0005$ ), der Abfall von DHT und Adiol ist in beiden Gruppen annähernd gleich.

Der Östradiolspiegel ist bei den mit Östrogenen therapierten Patienten exogen erwartungsgemäß erheblich erhöht im Vergleich zur anderen Gruppe ( $p < 0,00001$ ).

Progesteron fällt und Prolaktin steigt in beiden Gruppen ohne statistisch verifizierbaren Unterschied.

LH zeigt in der Östradiolgruppe einen stärker ausgeprägten Abfall ( $p < 0,0008$ ), da der Wirkungsmechanismus der Östrogenapplikation über die Alteration des hypophysären Feedback erfolgt. Dieses läßt sich auch an dem im Vergleich zur Cyproteronacetatgruppe hochsignifikant ( $p < 0,0003$ ) niedrigeren FSH-Spiegel ablesen.

Da Östradiol die Synthese des SHBG stimuliert, steigt die Konzentration dieses Proteins in dieser Gruppe stärker ( $p < 0,02$ ).

Der signifikante Unterschied im Androgensummenwert ( $85,03 \pm 4,91$  versus  $122,26 \pm 70,35$  ng/ml) entsteht hauptsächlich durch das quantitative Überwiegen der Testosteronkonzentration bei der Addition der drei Werte.

Tab. 4. Hormone 6 Monate nach Behandlung ( $t_2$ )							
Hormon	Östradiol Behandlung (n = 21)			Cyproteronacetat-Behandlung (n = 20)			P
	$\bar{x}$	SD	SEM	$\bar{x}$	SEM	SEM	
Testosteron, ng/100 ml	68,28	62,50	13,64	119,90	106,87	23,89	< 0,05
Dihydrotestosteron, ng/100 ml	17,07	7,44	1,62	21,31	7,91	1,77	n. s.
Androstandiol, ng/100 ml	7,61	3,53	0,77	6,96	3,51	0,78	n. s.
Östradiol, pg/ml	592,49	502,71	109,71	23,74	12,28	2,75	< 0,00001
Progesteron, ng/ml	0,19	0,07	0,015	0,16	0,05	0,011	n. s.
Prolaktin, ng/ml	23,47	13,56	2,96	19,47	8,06	1,80	n. s.
LH, mU/ml	3,52	2,29	0,49	5,73	2,54	0,57	0,02
FSH, mU/ml	3,21	3,65	0,84	7,42	4,15	0,95	< 0,004
SHBG, mg/l	10,40	2,47	0,54	6,39	2,56	0,59	< 0,00001
$\Sigma$ Testosteron + Dihydrotestosteron + Androstandiol ng/100 ml	95,18	68,66	14,98	154,52	110,07	24,61	< 0,05

Tab. 4. Hormone 6 Monate nach Behandlung ( $t_2$ )

Nach sechs Monaten ( $t_2$ ) haben sich die Unterschiede in den Hormonwerten außer Östradiol und SHBG in ihren Signifikanzen weitgehend verringert, vor allen bei Testosteron, LH und FSH (Tab. 4.).

Die Differenz der SHBG-Werte hat durch den Anstieg in der Östradiolgruppe erheblich zugenommen ( $p < 0,00001$ ).

### 2.3.3. Hormonquotienten während der Behandlung

Um die Situation der metabolischen Hormonveränderungen und Wirkmechanismen genauer zu erfassen, wurden folgende Hormonwerte miteinander in Beziehung gesetzt:

#### a) Testosteron/DHT

Dieses Verhältnis reflektiert umgekehrt proportional die Aktivität der 5 $\alpha$ -Reduktase, d.h. ein Abfall des Quotienten bedeutet eine verstärkte 5 $\alpha$ -Reduktaseaktivität, ein Anstieg eine verminderte Enzymaktivität.

b) DHT/Adiol

Dieser Quotient ist ein Maß für den Nettostoffwechsel von Testosteron zu Adiol. Er reflektiert die Summe der Aktivitäten der 5 $\alpha$ -Reduktase und 3 $\alpha$ -Hydroxysteroiddehydrogenase.

d) Testosteron/Östradiol

Wie in der Einleitung erwähnt, spielt dieses Verhältnis eine zentrale Rolle bei der Karzinomentstehung.

Änderungen dieses Quotienten geben Auskunft über den Testosteronabbau (Seite 4) und die LH-Ausschüttung durch die Hypophyse (Seite 5). Vor allem aber beeinflusst diese Relation die SHBG-Synthese und damit die spezifische Bindungskapazität für die Androgene im Plasma (Seite 6).

e) Testosteron/Prolaktin

Die Zusammenhänge dieser beiden Hormone sind unter 1.4. (Seite 10) ausführlich dargestellt.

Das Verhältnis reflektiert die prostatistische Utilisation des Testosterons, die entscheidend durch Prolaktin gesteuert wird (Membran- und Enzymeeffekt).

f) Prolaktin/Östradiol

Dieses Verhältnis ergibt sich aus dem in 1.6.2. (Seite 17) beschriebenen Zusammenhang einer Prolaktinstimulation durch Östradiol; ein Abfall des Quotienten führt demnach zu einer verstärkten Prolaktinsekretion.

g) Testosteron/LH

Dieser Quotient ist ein Parameter für das Ausmaß der hypophysären Stimulation der Testosteronbiosynthese (Hypophysen-Gonaden-Achse).

Hier läßt sich insbesondere der therapeutische Eingriff im Sinne einer Supprimierung der Hypophysentätigkeit ablesen, wie er sowohl für Östradiolundecylat, als auch für Cyproteronacetat nachgewiesen ist.

f) Testosterone + DHT + Adiol/Prolaktin

Ergänzend zu den im Verhältnis Testosteron/Prolaktin (siehe Seite 43) erfaßten Parametern wird hier die stimulierende Wirkung des Prolaktins auf die 5 $\alpha$ -Reduktase-aktivität (im Sinne einer DHT-Erhöhung) miterfaßt.

Außerdem wurden diese Hormonrelationen patientenindividuell für die Zeitpunkte  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  als Quotienten berechnet, und die Gruppenmittelwerte dieser Quotienten mittels eines Student-t-Tests für ungepaarte Stichproben verglichen (Tab. 5., 6. und 7.; Seite 54 und 55).

Ergebnisse:

a) Testosterone/DHT (Abb. 22. – 26.)



Der Quotient dieser beiden Androgene fällt, bedingt durch die stärkere therapeutische Supprimierung des Testosteronspiegels, im Lauf der Behandlung ab. Dieser Effekt ist in der Östradiolgruppe ausgeprägter (Abb. 23. und 24.).

Keine der Korrelationen ergab nach Berechnung auf lineare Regression einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Die Korrelationskoeffizienten schwanken zwischen  $r = 0,17$  und  $r = 0,32$  und sind zum Zeitpunkt  $t_2$  am höchsten.

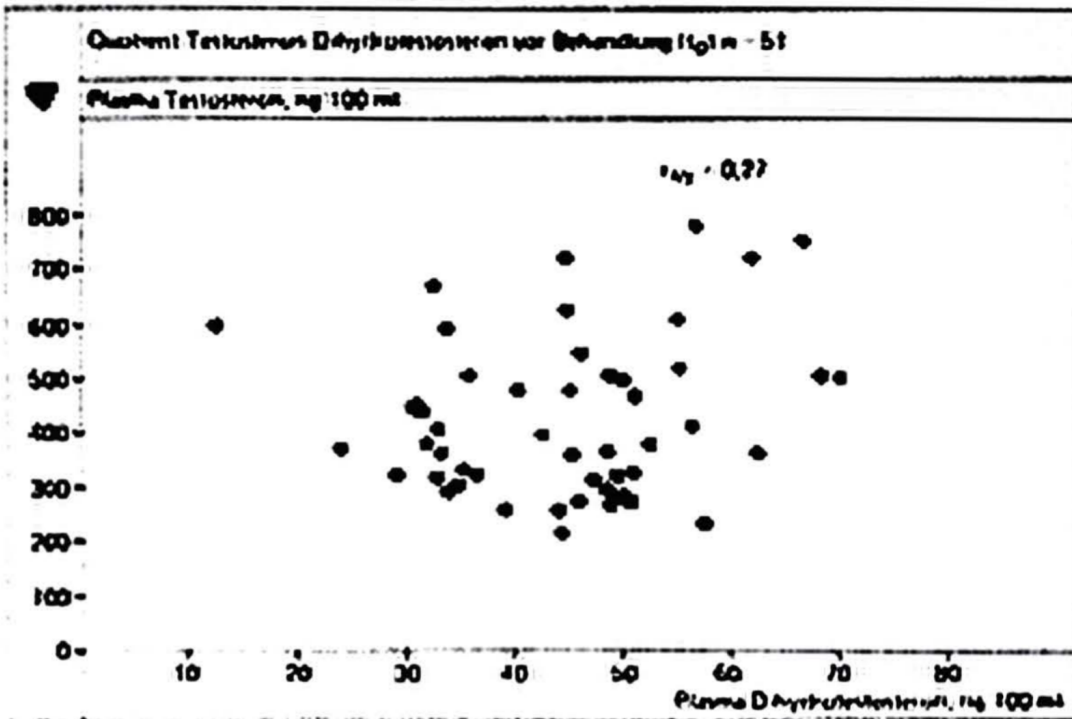


Abb. 22. Quotient Testosteron/Dihydrotestosteron vor Behandlung

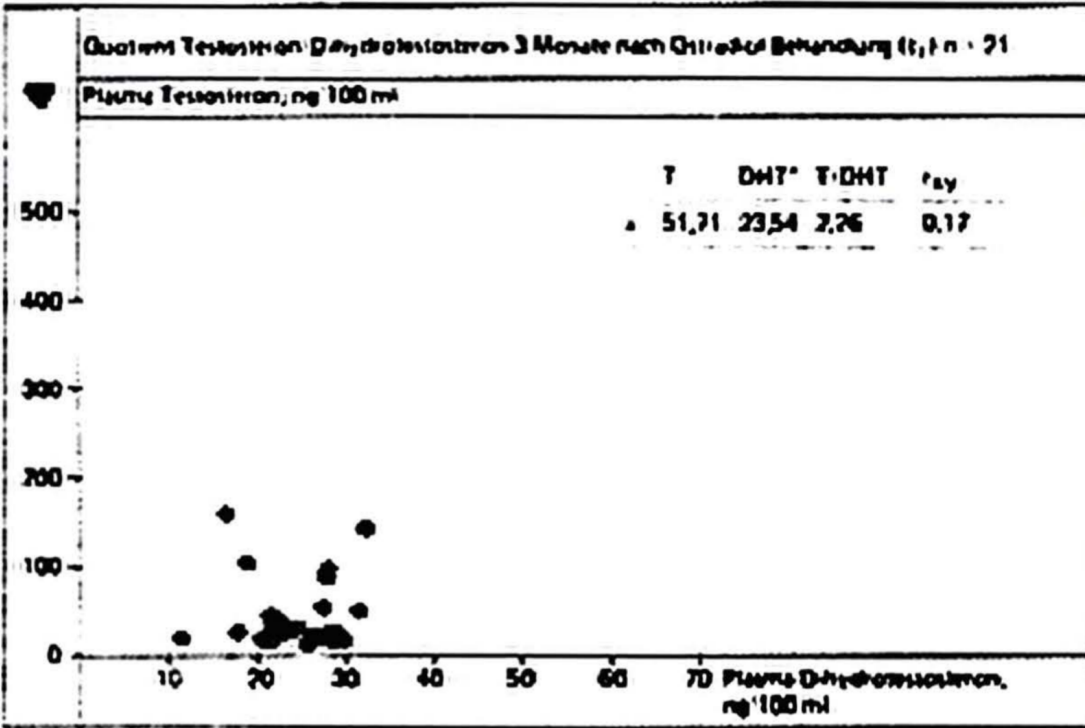


Abb. 23. Quotient Testosteron/Dihydrotestosteron 3 Monate nach Östradiolbehandlung

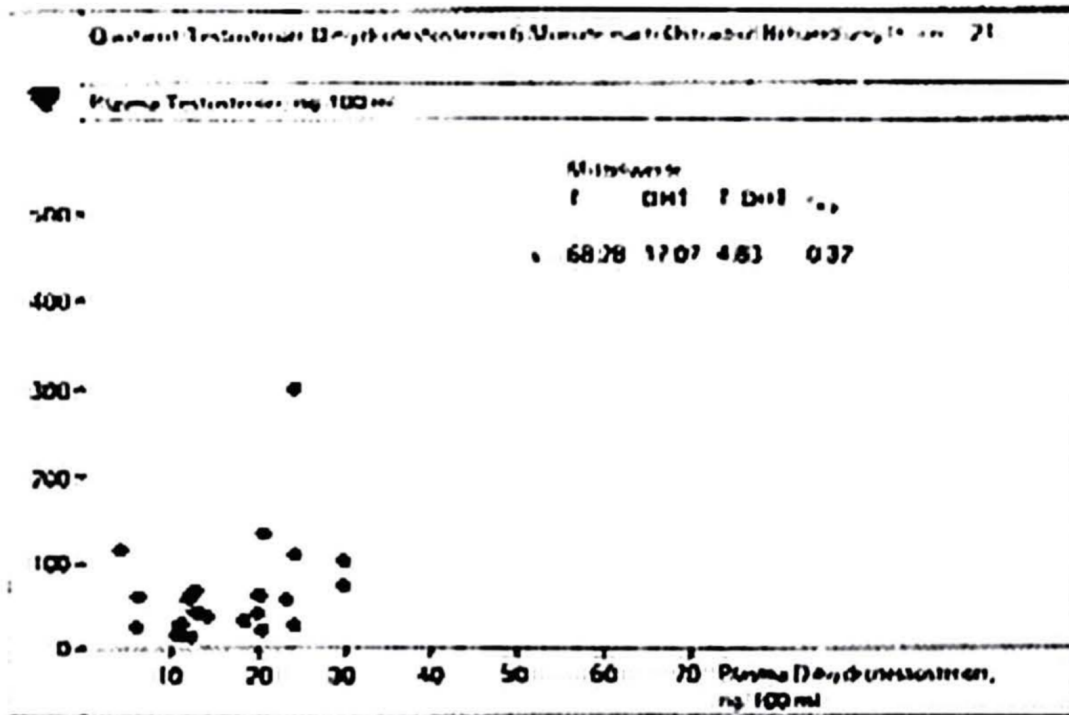


Abb. 24. Quotient Testosteron/Dihydrotestosteron 6 Monate nach Östradiolbehandlung

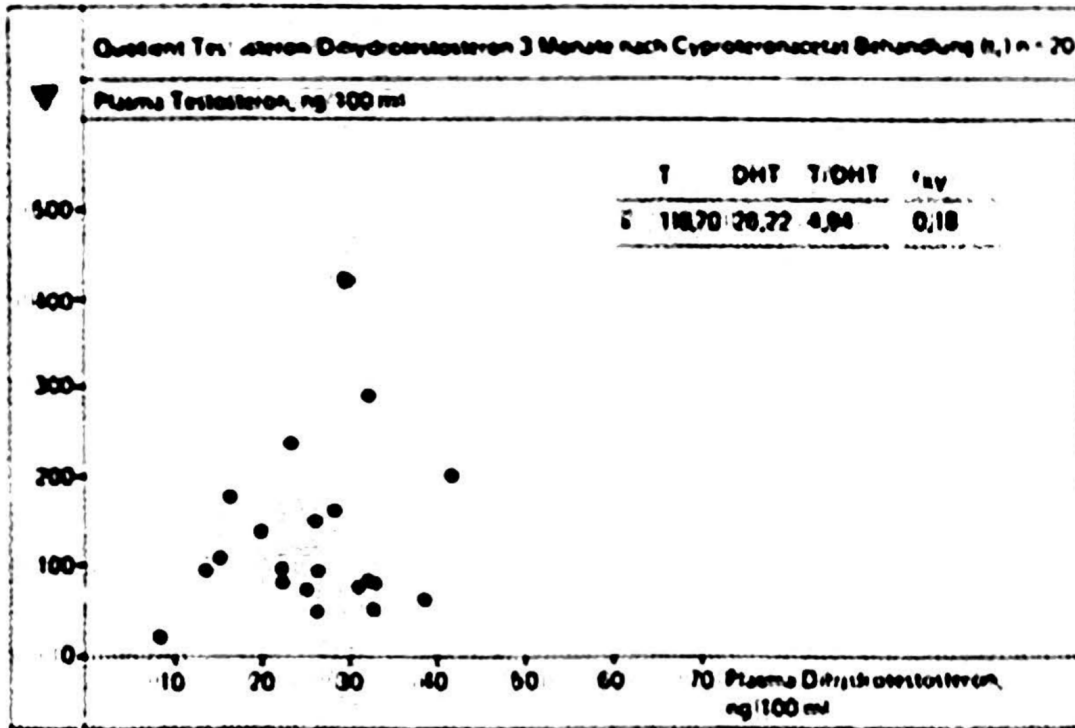


Abb. 25. Quotient Testosteron/Dihydrotestosteron 3 Monate nach Cyproteronacetatbehandlung

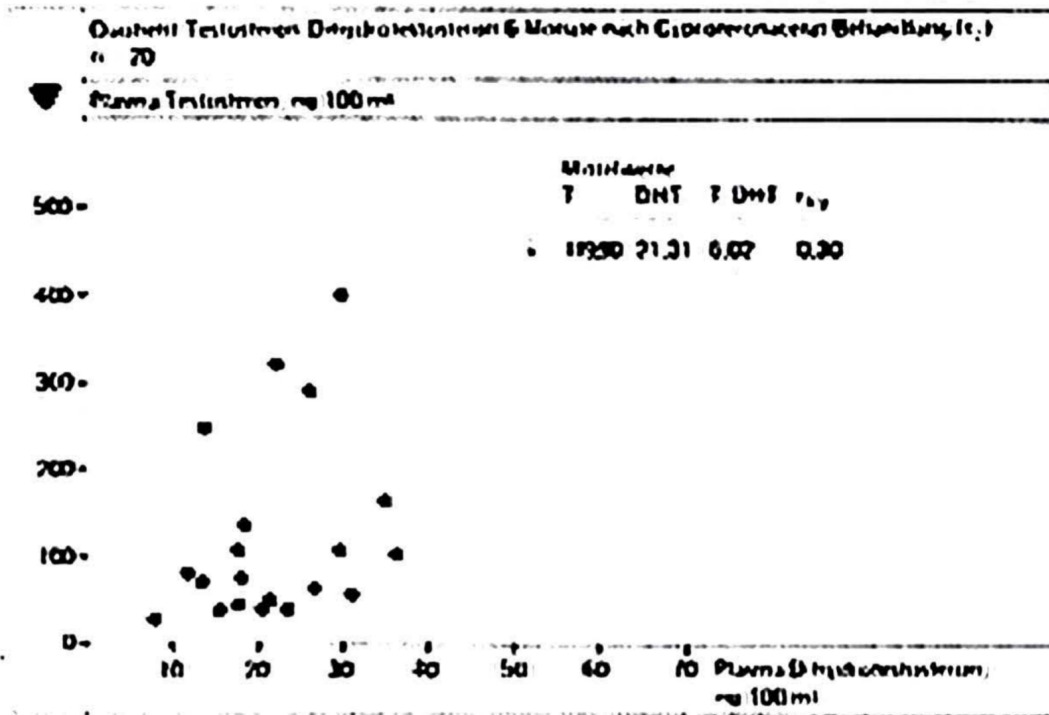


Abb. 26. Quotient Testosteron/Dihydrotestosteron 6 Monate nach Cyproteronacetatbehandlung

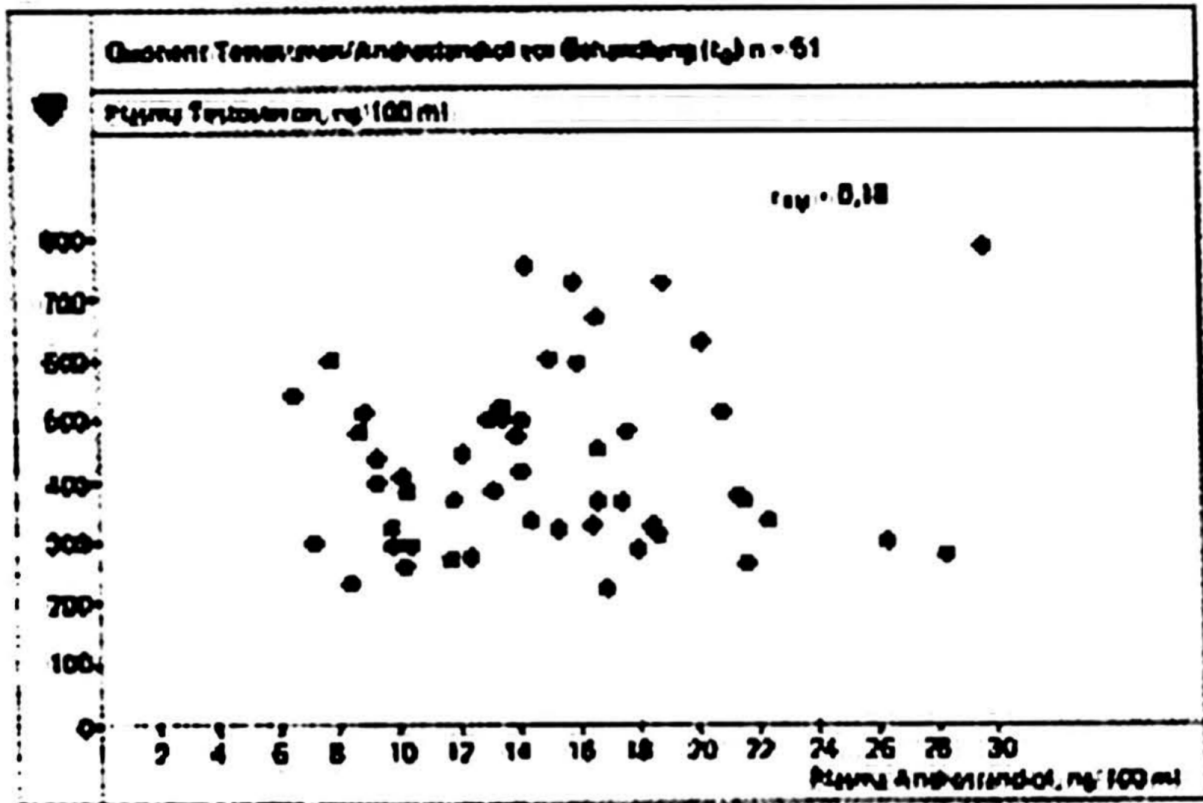


Abb. 27. Quotient Testosteron/Androstendiol vor Behandlung

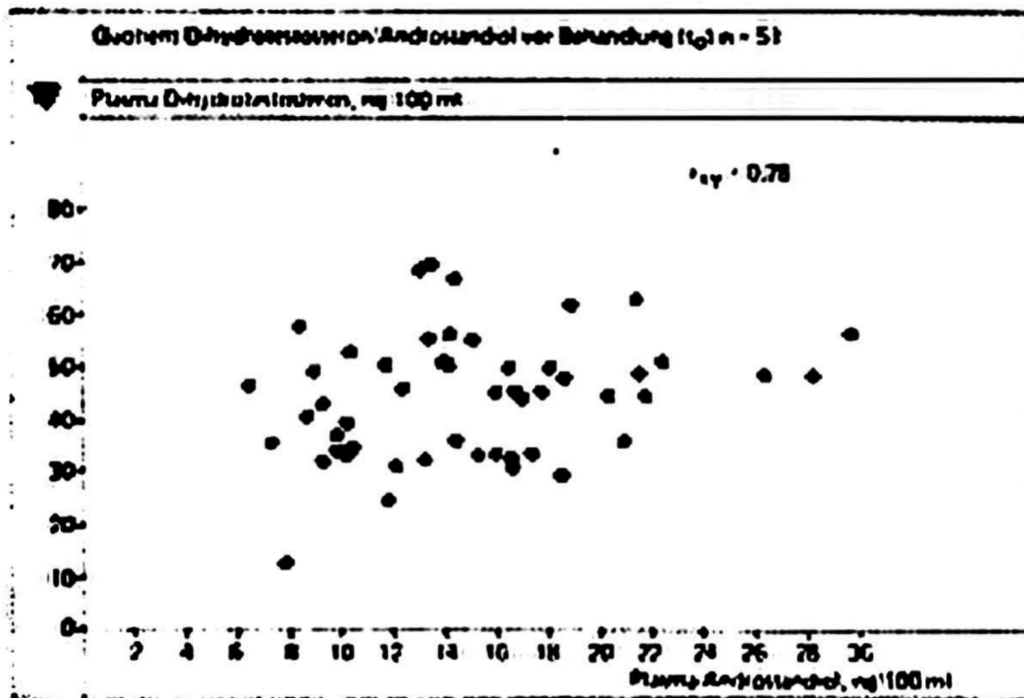


Abb. 28. Quotient Dihydrotestosteron/Androstendiol vor Behandlung

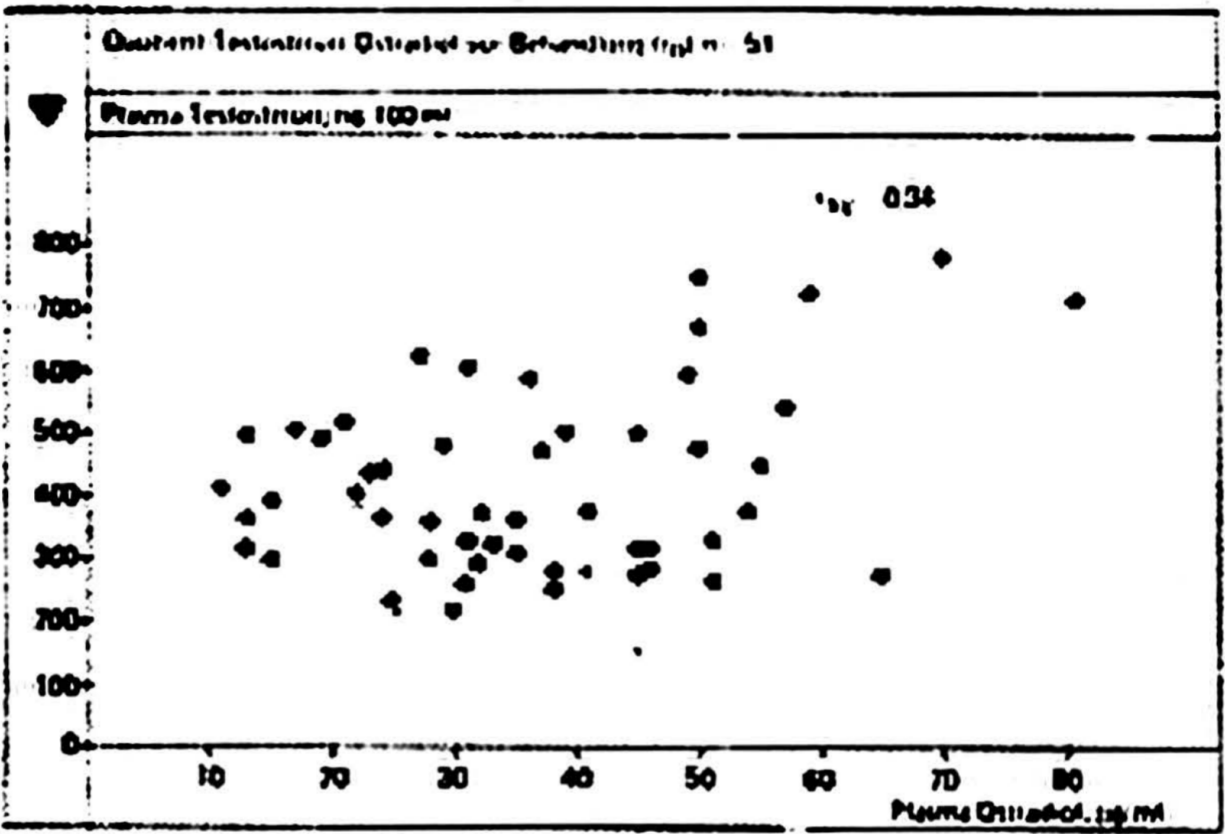


Abb. 29. Quotient Testosteron/Östradiol vor Behandlung

b) Testosterone/Androstandiol (Abb. 27.)

Auch hier erklärt sich der Abfall des Quotienten in beiden Gruppen durch den niedrigen Testosteronspiegel nach Therapiebeginn. Da das Testosteron in der Östradiolgruppe stärker gesenkt wurde (siehe Tab. 3. und 4.), ist dementsprechend in dieser Gruppe auch der Quotient numerisch geringer.

Die extrem schwankenden Korrelationskoeffizienten lassen auf einen regellosen Zusammenhang schließen.

c) DHT/Androstandiol (Abb. 28., Seite 47)

Die DHT/Adiol-Relation bleibt in beiden Gruppen über den Therapieverlauf hinweg weitgehend unverändert. Der Korrelationskoeffizient ist in der Cyproteronacetatgruppe nach sechs Monaten deutlich angestiegen ( $r = 0,23 \rightarrow r = 0,42 (t_2)$ ).

d) Testosteron/Östradiol (Abb. 29., Seite 47)

Testosteronabfall und Östradiolanstieg lassen den Quotienten in der Östradiolgruppe nach 3 Monaten von 13, 17 auf 0,40 schrumpfen.

Auf in der Antiandrogengruppe sinkt zunächst der Quotient auf die Hälfte, erreicht aber nach 6 Monaten wieder den ursprünglichen Werte, jedoch mit erheblich stärkerer Streuung.

Die Korrelationskoeffizienten bewegen sich nach anfangs positiven Werten beinahe ausschließlich im negativen Bereich.

e) Testosteron/Prolaktin (Abb. 30., Seite 49)

Auch hier führt der Testosteronabfall und der Prolaktinanstieg nach 3 und 6 Monaten zu einer erheblichen Verkleinerung des Quotienten, besonders in der Östradiolgruppe. Die negativen Korrelationskoeffizienten dokumentieren den gegenläufigen Zusammenhang.

f) Prolaktin/Östradiol (Abb. 31. – 36., Seite 49 – 52)

In dieser Relation bieten beide Gruppen ein unterschiedliches Bild.

Für die Östrogengruppe ergibt sich durch das starke numerische Anwachsen des Östradiolwertes (also des Nenners der Relation) ein Absinken des Quotienten und außerdem eine Abnahme des korrelativen Zusammenhangs.

Interessant ist das Ergebnis in der Cyproteronacetatgruppe. Hier steigt der Quotient kontinuierlich von 0,296 auf 1,49 an. Die Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,59$  ( $t_0$ ),  $r = 0,93$  ( $t_1$ ) und  $r = 0,62$  ( $t_2$ ) weisen auf einen deutlichen Zusammenhang zwischen beiden Hormonparametern hin (Abb. 34., 35. und 36., Seite 51 und 52).

g) Testosteron/LH (Abb. 37., Seite 52)

Beide Gruppen zeigen einen Abfall der T/LH-Relation. Zum Zeitpunkt  $t_2$  steigt der Quotient in der Östradiolgruppe wieder an und auch die Streuung nimmt erheblich zu.

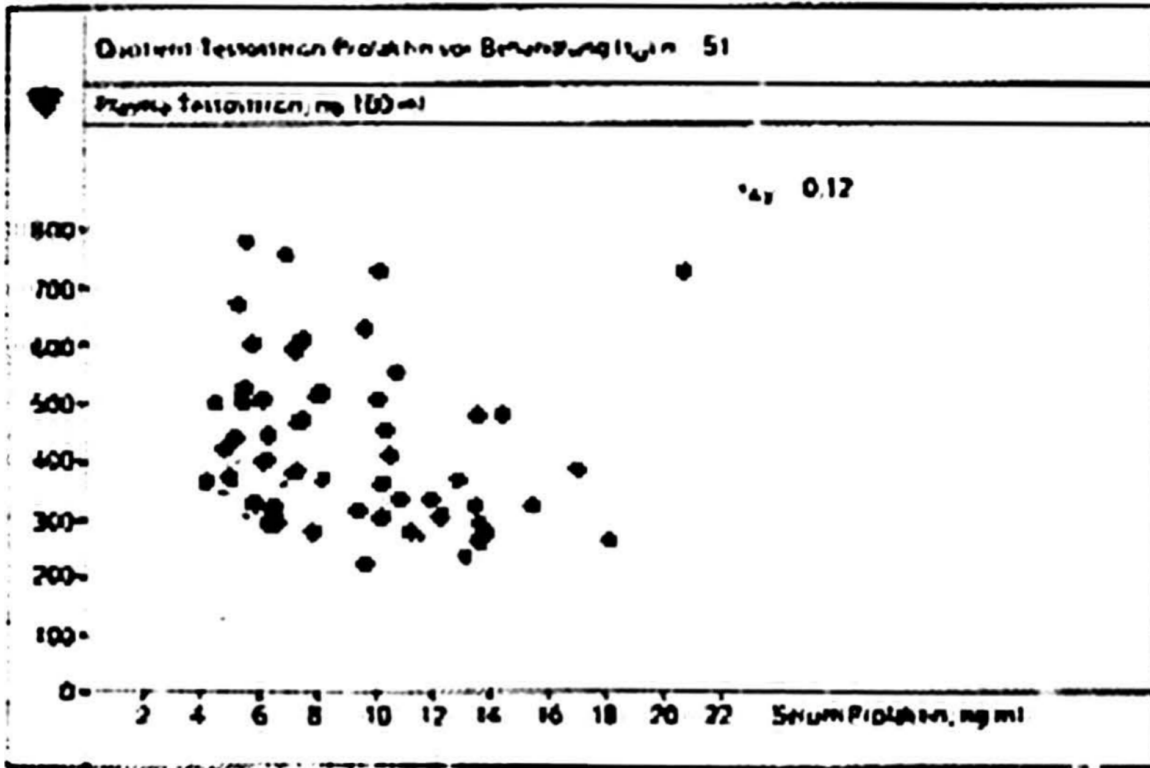


Abb. 30. Quotient Testosteron/Prolaktin vor Behandlung

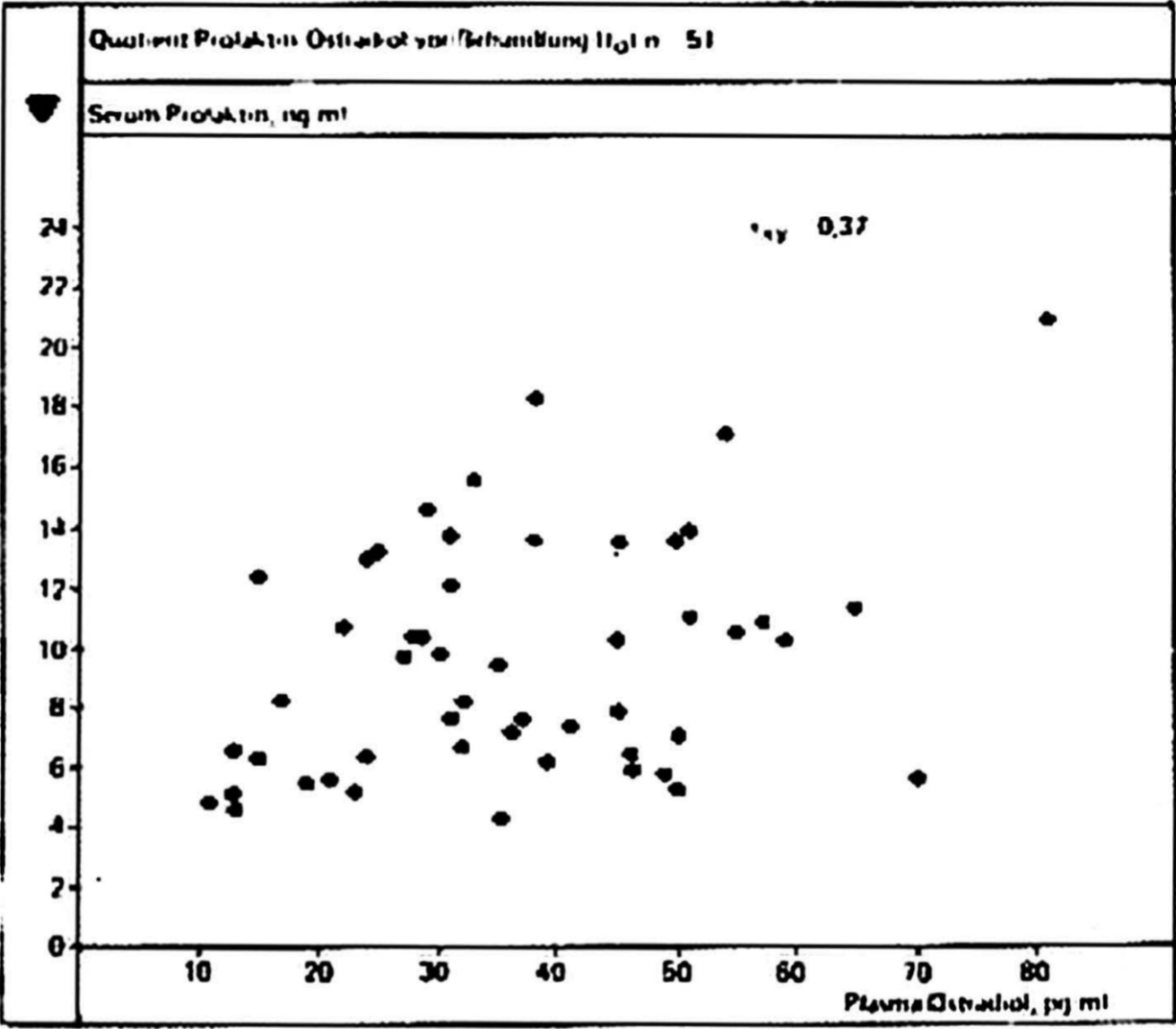


Abb. 31. Quotient Prolaktin/Östradiol vor Behandlung



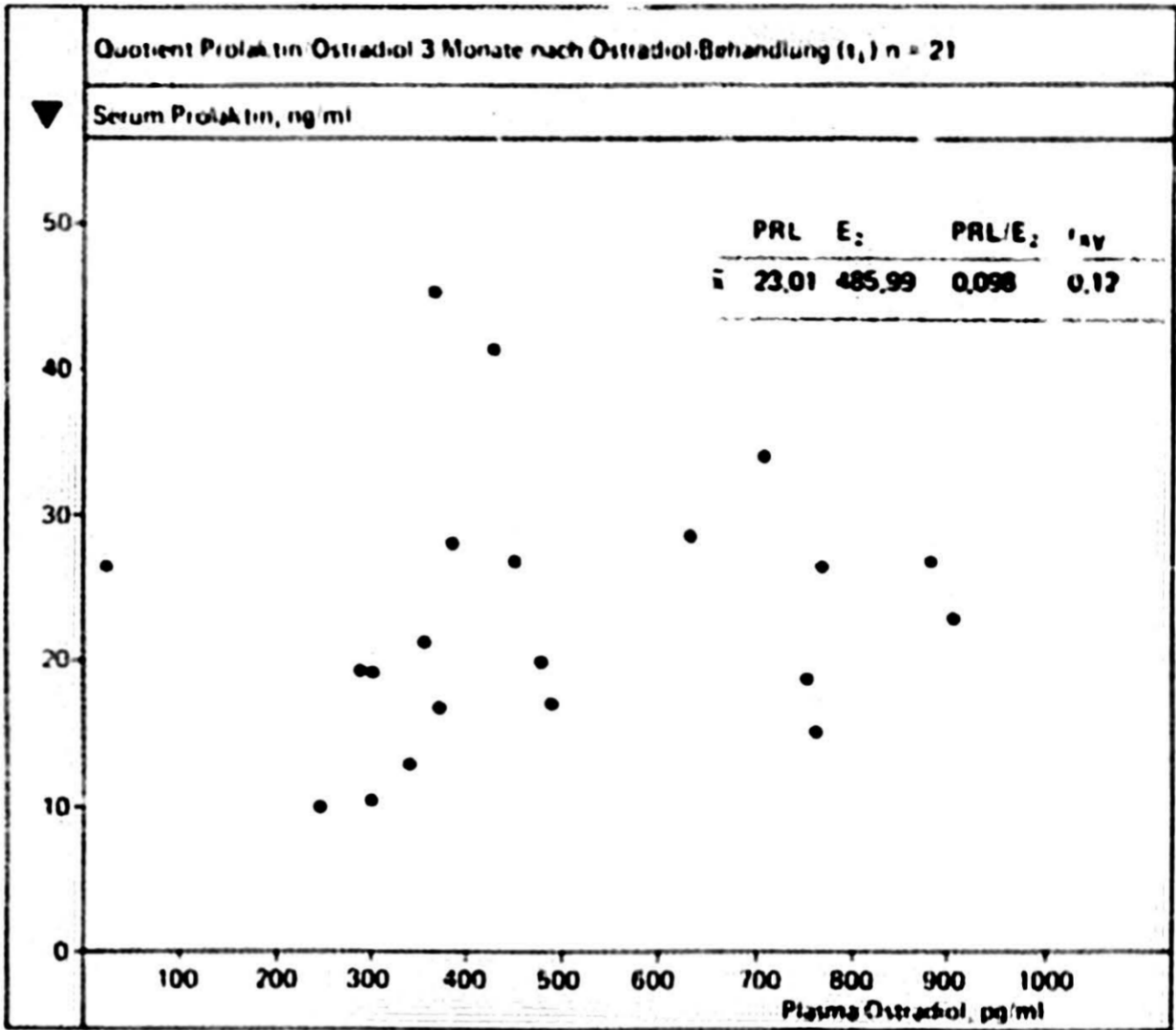


Abb. 32. Quotient Prolaktin/Östradiol 3 Monate nach Östradiolbehandlung

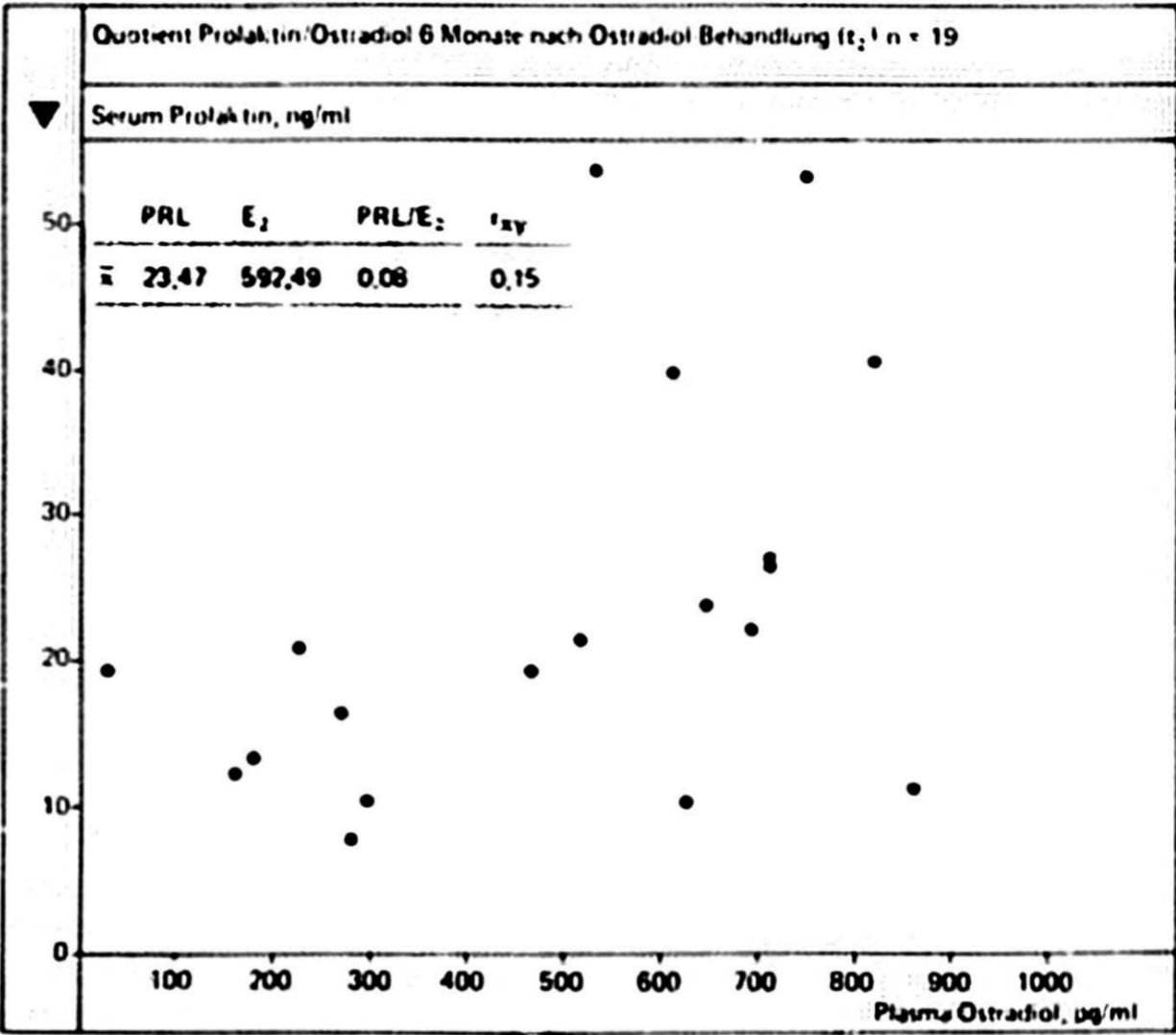


Abb. 33. Quotient Prolaktin/Östradiol 6 Monate nach Östradiolbehandlung

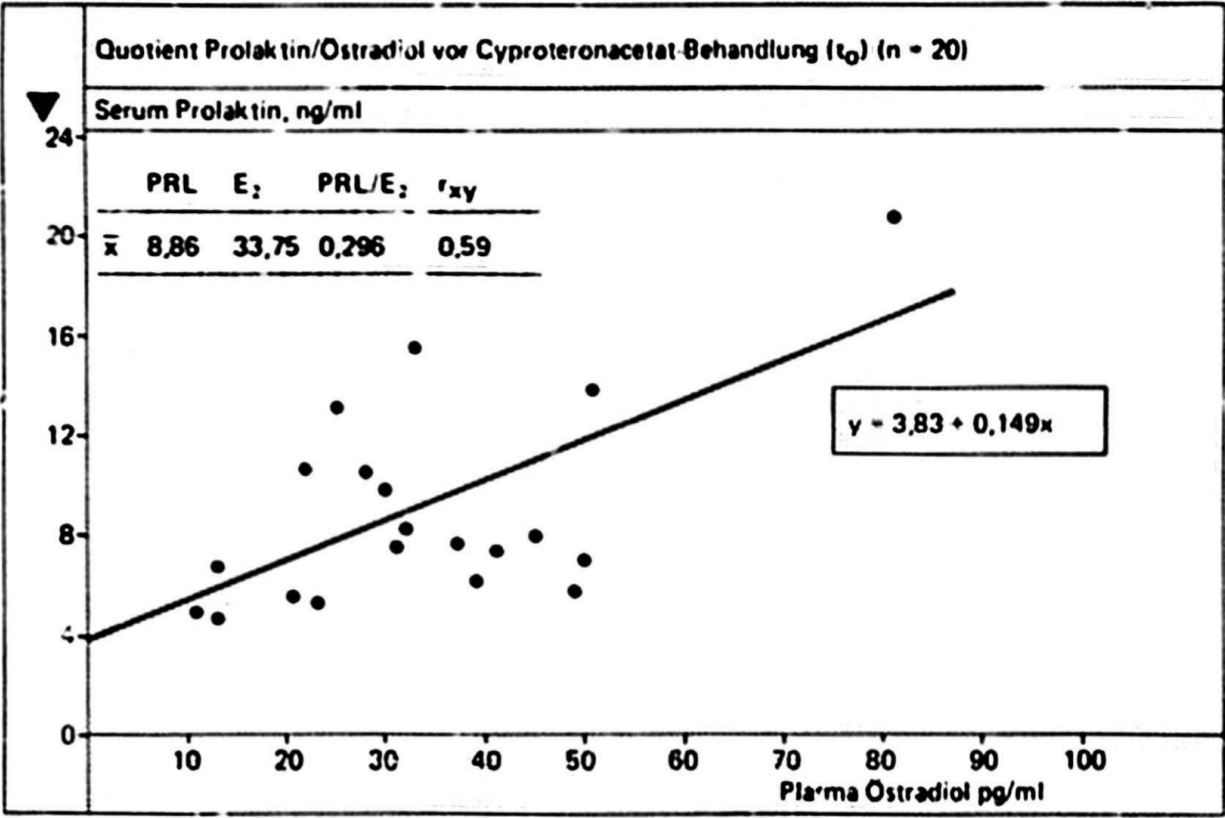


Abb. 34. Quotient Prolaktin/Östradiol vor Cyproteronacetatbehandlung

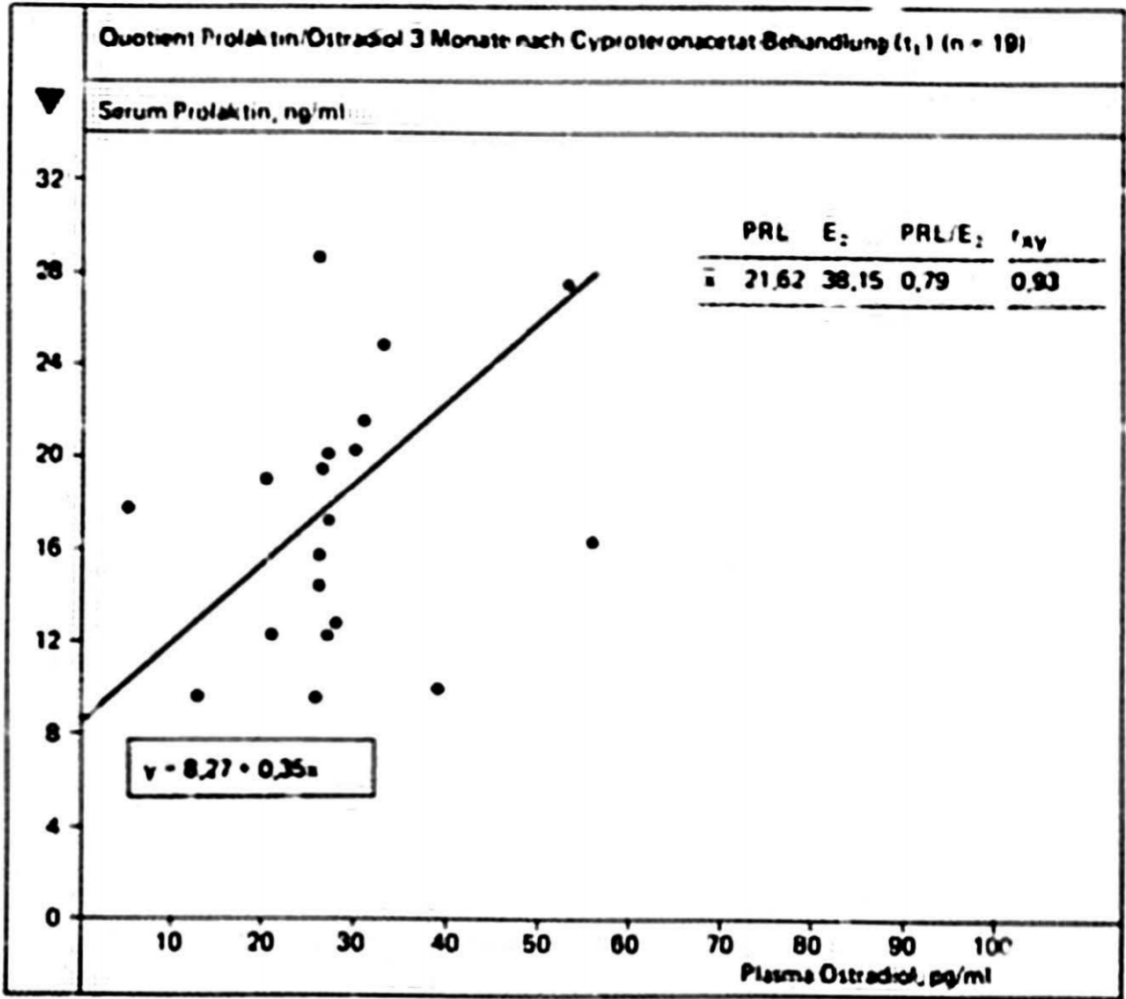


Abb. 35. Quotient Prolaktin/Östradiol 3 Monate nach Cyproteronacetatbehandlung

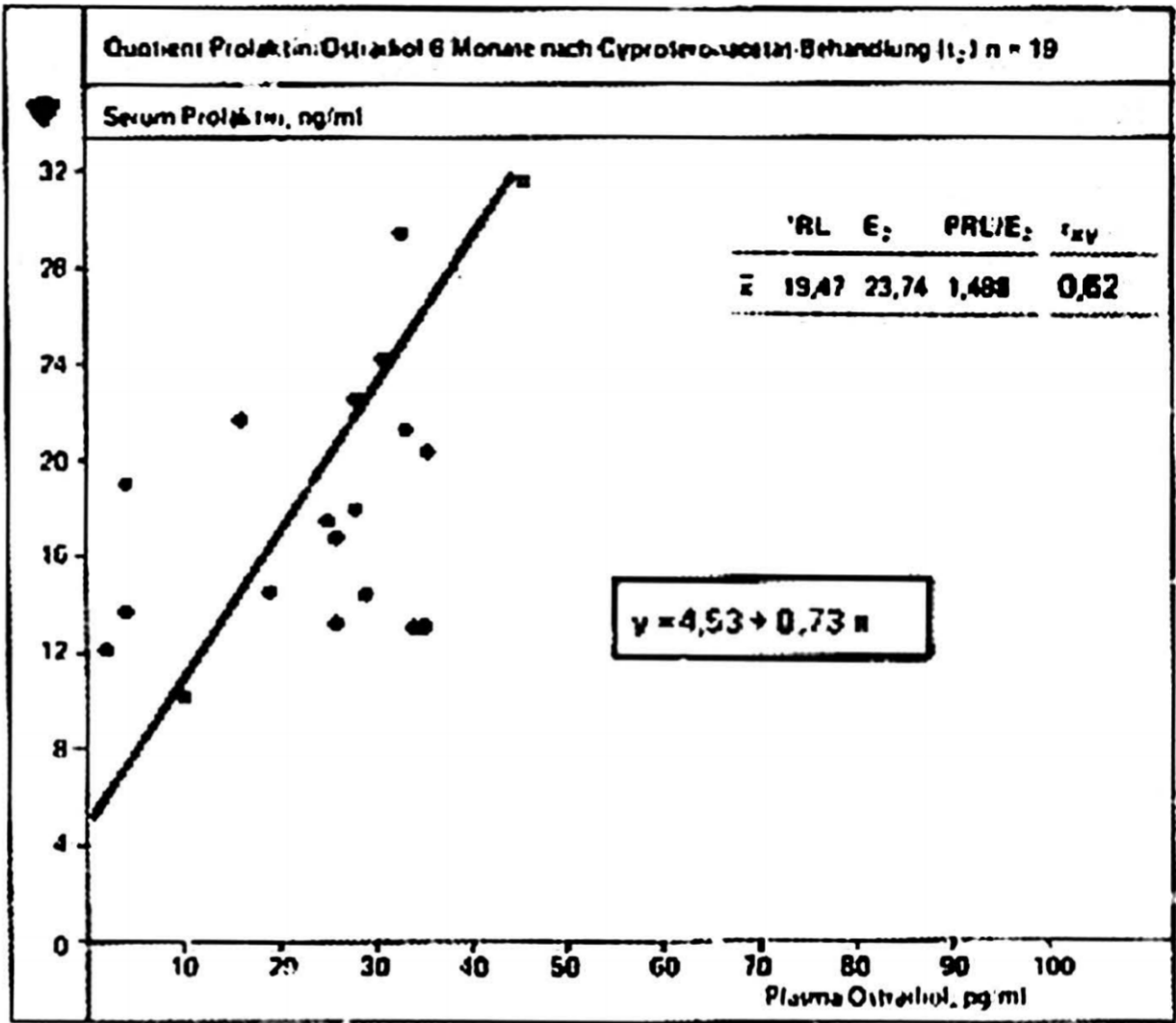


Abb. 36. Quotient Prolaktin/Östradiol 6 Monate nach Cyproteronacetatbehandlung

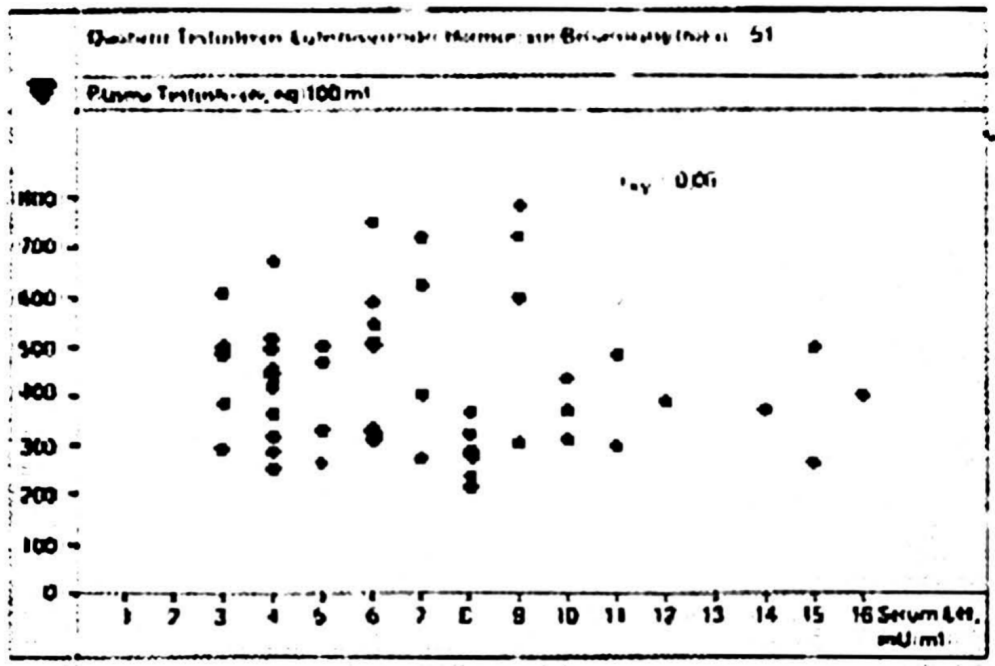


Abb. 37. Quotient Testosteron/Luteinisierendes Hormon vor Behandlung

Quotient Prolaktin/Östradiol im Verlauf der  
Cyproteronacetat-Behandlung (n=19)

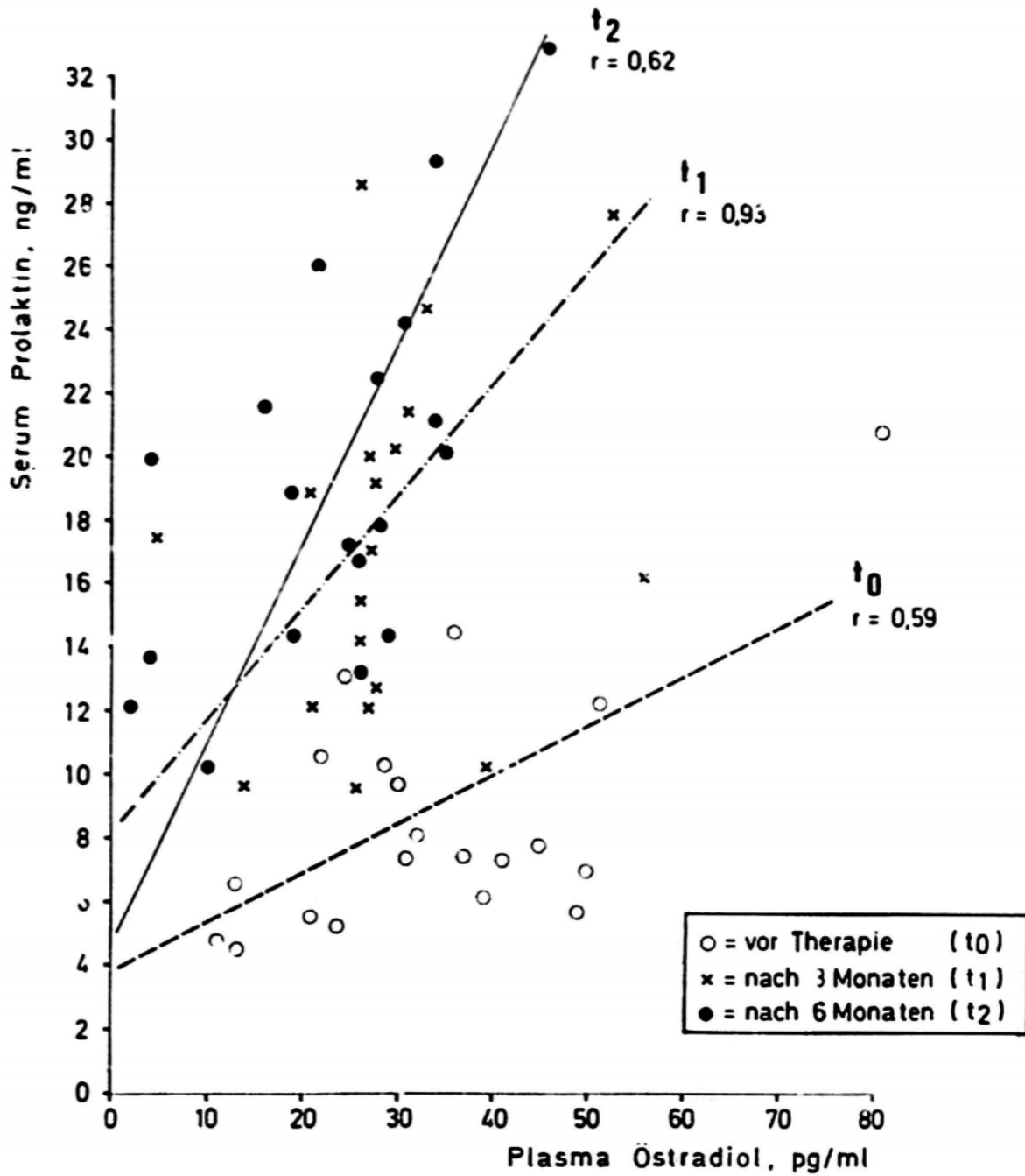


Abb. 36a. Quotient Prolaktin/Östradiol im Verlauf der Cyproteronacetat-  
Abb. 36a. Quotient Prolaktin/Östradiol im Verlauf der Cyproteronacetatbehandlung; t<sub>0</sub> = ○, t<sub>1</sub> = ×, t<sub>2</sub> = ●.

h) Testosteron + DHT + Adiol/Prolaktin (Abb. 38., Seite 53)

Diese Relation verhält sich durch das Dominieren des Testosteron gegenüber DHT und Adiol, sowohl in den Quotienten als auch in den Korrelationen, beinahe exakt wie die Testosteron/Prolaktin-Relation.

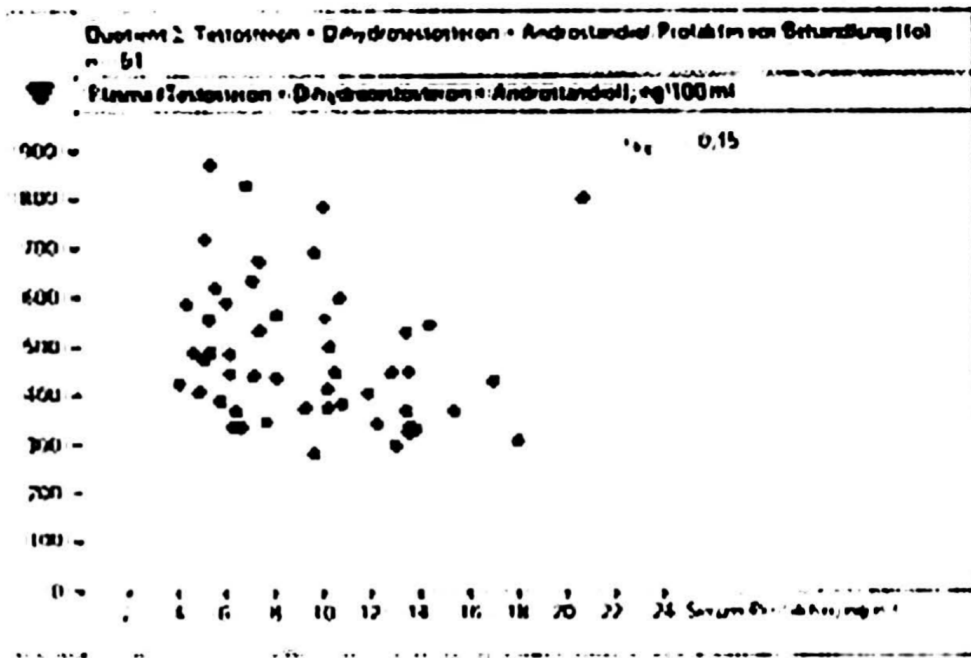


Abb. 38. Quotient  $\Sigma$  Testosteron + DHT + Androstadiol/Prolaktin von Behandlung



Hormon-Quotienten vor Behandlung (t <sub>0</sub> )							
Quotient	Ostradiol-Behandlung (n = 21)			Cyproteronacetat- Behandlung (n = 20)			P
	$\bar{x}$	SD	r <sub>xy</sub>	$\bar{x}$	SD	r <sub>xy</sub>	
T/DHT	10,30	3,30	0,18	10,35	9,24	0,25	n. s.
T/Adiol	30,27	15,17	0,12	34,53	17,53	-0,15	n. s.
DHT/Adiol	3,01	1,26	0,35	3,76	1,51	0,23	n. s.
T/E <sub>2</sub>	13,17	7,28	0,27	15,46	9,44	0,42	n. s.
T/PRL	48,12	22,29	-0,13	58,21	32,03	-0,08	n. s.
PRL/E <sub>2</sub>	0,303	0,16	0,33	0,296	0,12	0,59	n. s.
T/LH	69,06	32,72	0,18	71,15	40,69	-0,22	n. s.
T+DHT+Adiol/ PRL	54,67	24,67	-0,13	66,53	34,86	-0,07	n. s.

Tab. 5. Hormonquotienten vor Behandlung (t<sub>0</sub>)

<b>Hormon-Quotienten 3 Monate nach Behandlung (t<sub>1</sub>)</b>							
	<b>Östradiol-Behandlung (n = 21)</b>			<b>Cyproteronacetat- Behandlung (n = 20)</b>			
<b>Quotient</b>	<b><math>\bar{x}</math></b>	<b>SD</b>	<b>r<sub>xy</sub></b>	<b><math>\bar{x}</math></b>	<b>SD</b>	<b>r<sub>xy</sub></b>	<b>P</b>
<b>T/DHT</b>	<b>2,26</b>	<b>2,07</b>	<b>0,17</b>	<b>4,94</b>	<b>9,87</b>	<b>0,18</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>T/Adiol</b>	<b>7,93</b>	<b>10,53</b>	<b>-0,53</b>	<b>13,25</b>	<b>8,56</b>	<b>-0,05</b>	<b>n. s.</b>
<b>DHT/Adiol</b>	<b>2,84</b>	<b>1,57</b>	<b>0,22</b>	<b>2,93</b>	<b>1,50</b>	<b>0,10</b>	<b>n. s.</b>
<b>T/E<sub>2</sub></b>	<b>0,40</b>	<b>1,37</b>	<b>-0,21</b>	<b>6,82</b>	<b>10,76</b>	<b>-0,34</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>T/PRL</b>	<b>2,51</b>	<b>2,18</b>	<b>0,03</b>	<b>8,12</b>	<b>7,13</b>	<b>-0,34</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>PRL/E<sub>2</sub></b>	<b>0,098</b>	<b>0,22</b>	<b>0,12</b>	<b>0,79</b>	<b>0,12</b>	<b>0,93</b>	<b>n. s.</b>
<b>T/LH</b>	<b>26,22</b>	<b>35,46</b>	<b>0,35</b>	<b>29,66</b>	<b>19,67</b>	<b>0,06</b>	<b>n. s.</b>
<b>T+DHT+Adiol/ PRL</b>	<b>4,20</b>	<b>2,52</b>	<b>0,03</b>	<b>10,33</b>	<b>8,26</b>	<b>-0,33</b>	<b>&lt; 0,01</b>

Tab. 6. Hormon-Quotienten 3 Monate nach Behandlung (t<sub>1</sub>)

Bei den Hormonquotienten vor Behandlung (Tab. 5.) ist bemerkenswert, daß die Mittelwerte der Relationen trotz starker Streuung des Zählers und des Nenners bis auf Testosteron/Prolaktin und Testosteron + DHT + Adiol/Prolaktin numerisch jeweils beinahe gleich sind. Dementsprechend finden sich auch keine Signifikanzen.

Zum Zeitpunkt t<sub>1</sub> (Tab. 6.) treten signifikante Unterschiede in den Quotienten Testosteron/DHT, Testosteron/Östradiol, Testosteron/Prolaktin und Androgensumme/Prolaktin auf.

Nach 6 Monaten (Tab. 7.) sind die Unterschiede weitgehend wieder nicht signifikant.

Man findet hier also die gleiche Tendenz wie in den Signifikanzen der Tabellen 2. – 4.

Hervorzuheben ist noch daß die Korrelationskoeffizienten bei t<sub>1</sub> und t<sub>2</sub> in der Cyproteronacetatgruppe teilweise größer sind als in der Östradiolgruppe.

<b>Hormon-Quotienten 6 Monate nach Behandlung (t<sub>2</sub>)</b>							
	<b>Ostradiol-Behandlung (n = 21)</b>			<b>Cyproteronacetat- Behandlung (n = 20)</b>			
<b>Quotient</b>	<b><math>\bar{x}</math></b>	<b>SD</b>	<b>r<sub>xy</sub></b>	<b><math>\bar{x}</math></b>	<b>SD</b>	<b>r<sub>xy</sub></b>	<b>P</b>
<b>T/DHT</b>	<b>4,83</b>	<b>5,46</b>	<b>0,32</b>	<b>6,02</b>	<b>4,92</b>	<b>0,30</b>	<b>n. s.</b>
<b>T/Adiol</b>	<b>9,35</b>	<b>6,25</b>	<b>0,65</b>	<b>24,66</b>	<b>31,26</b>	<b>0,12</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>DHT/Adiol</b>	<b>2,63</b>	<b>1,62</b>	<b>0,33</b>	<b>3,71</b>	<b>1,98</b>	<b>0,42</b>	<b>n. s.</b>
<b>T/E<sub>2</sub></b>	<b>0,40</b>	<b>0,93</b>	<b>-0,09</b>	<b>16,60</b>	<b>35,71</b>	<b>-0,28</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>T/PRL</b>	<b>4,42</b>	<b>5,57</b>	<b>-0,27</b>	<b>7,58</b>	<b>7,37</b>	<b>-0,36</b>	<b>n. s.</b>
<b>PRL/E<sub>2</sub></b>	<b>0,080</b>	<b>0,14</b>	<b>0,15</b>	<b>1,49</b>	<b>1,68</b>	<b>0,62</b>	<b>n. s.</b>
<b>T/LH</b>	<b>41,20</b>	<b>71,20</b>	<b>-0,22</b>	<b>28,95</b>	<b>32,44</b>	<b>-0,20</b>	<b>n. s.</b>
<b>T+DHT+Adiol/ PRL</b>	<b>5,81</b>	<b>6,36</b>	<b>-0,26</b>	<b>9,29</b>	<b>7,80</b>	<b>-0,37</b>	<b>n. s.</b>

Tab. 7. Hormon-Quotienten 6 Monate nach Behandlung (t<sub>2</sub>)

### 3. Diskussion

Die vorliegende Studie bestätigt in einigen Punkten frühere Untersuchungen anderer Autoren an einem kleineren Krankengut, jedoch der Vergleich der hier gemessenen Werte mit den von anderen Untersuchern gefundenen Ergebnissen gestaltet sich schwierig, da diese ihren Patienten Cyproteronacetat zumeist oral in einer Dosis zwischen 100 und 200 mg täglich verabreichten, in dieser Arbeit hingegen wöchentlich 300 mg injiziert wurde.

Die unterschiedliche Resorptionsquote (enteral  $83 \pm 10\%$  der Dosis; i.m.  $95 \pm 16\%$  der Dosis (Speck, 1976)) könnte jeweils zur Zeit der Blutentnahme eine zwischen beiden Applikationsformen differierende Alteration der Hormonplasmaspiegel bewirkt haben.

Jedoch kommt Speck zu dem Ergebnis, daß nach wiederholter Gabe des Präparates der erzielte Wirkstoffspiegel nur noch geringen Schwankungen unterworfen ist, und daß eine Kumulation von Cyproteronacetat und dessen Metaboliten kaum zu erwarten ist (Speck, 1976).

Auch die Hormonwerte der Östradiolgruppe könnte man streng genommen nur mit Patienten verglichen, die ebenfalls mit Östradiolundecylat behandelt wurden.

Ein wichtiger Grund für die intramuskuläre Applikation der Präparate bei den Patienten dieser Studie war das Problem der mangelnden Kontrolle der tatsächlichen oralen Aufnahme der Medikamente durch den einzelnen Patienten.

Eine unzuverlässige und unregelmäßige Einnahme der Tabletten führt zu Änderungen der Hormonspiegel, die eine statistische Auswertung in Frage stellen.

Der hochsignifikante Abfall des Testosterons, der LH- und der FSH-Werte in beiden Gruppen, der extreme Anstieg des Östradiols in der Östrogengruppe und die dadurch bedingte Zunahme der SHBG-Synthese in dieser Gruppe sind seit langem bekannte und vielfach bestätigte Ergebnisse.

Das wichtigste und am häufigsten untersuchte Indiz für das Ansprechen des Tumors auf Hormontherapie ist das Serumverhalten von Testosteron. Shearer bezeichnet dieses Hormon als einen "vertrauenswürdigen, objektiven Monitor des Therapieerfolges" (Shearer, 1973). Der Zusammenhang von klinischer Besserung und Abfall des Plasmatestosterons wurde für die Östrogentherapie von Sciarra (1973), Bracci (1977) und Mawhinney (1979) propagiert, obwohl es ebenfalls Untersuchungen gibt, nach denen Plasmatestosteron nicht notwendigerweise mit dem klinischen Verlauf des Karzinoms korreliert (Young, 1968; Robinson, 1971).

Der Testosteronplasmapiegel ist jedoch bei Behandlung mit Cyproteronacetat ein nur bedingt brauchbarer Parameter, da hierdurch nur die progesteronale (siehe 1.6.3.a.), nicht aber die antiandrogene (siehe 1.6.3.c.) Wirkung erfaßt wird. Tatsächlich tritt die antiandrogene Wirkung am Zielorgan auch auf, wenn die Androgenspiegel im Plasma normal sind (Neumann, 1976).

Deshalb sagt der in vorliegender Untersuchung gefundene weniger starke Abfall des Testosterons in der Cyproteronacetatgruppe auch nicht viel über die tatsächliche therapeutische Potenz dieses Medikamentes.

Setzt man ein Absinken des Testosterons auf unter 100 – 150 ng/100 ml in der Östradiolgruppe als Maßstab für einen therapeutisch effektiven Level (Sciarra, 1971; Bartsch, 1977; Bracci, 1977), so zeigt sich Östradiolundecylat als sehr potenter Testosteronsuppressor. Nach sechs Monaten Therapie ergab sich nur bei einem einzigen Patienten wieder ein Anstieg über den o.g. Werte.

Für die von Klosterhalfen (1962) und Bracci (1972) erwähnte Induzierung einer kompensatorischen NNR-Überfunktion nach Östrogenapplikation ("sekundäre Resistenz" des Karzinoms, siehe Seite 15), sichtbar im Wiederanstieg der vorher abgefallenen Androgenspiegel, gibt es in dieser Studie keine Anzeichen. Somit werden hier die Arbeiten von Kent (1966) und Young (1968) bestätigt (Seite 15).

Die beiden anderen Androgene Dihydrotestosteron und Androstandiol können durch das erniedrigte periphere Testosteronangebot nur noch in geringerem Ausmaß von den androgenen Zielorganen gebildet werden. Ihre Plasmaspiegel sinken daher ebenfalls ab.

Die Beziehungen zwischen den Androgenen werden durch folgende Quotienten charakterisiert: Testosteron/DHT (5 $\alpha$ -Reduktase), DHT/Adiol (3 $\alpha$ -Hydroxysteroiddehydrogenase) und Testosteron/Adiol (siehe Seite 43).

Bedingt durch den relativ viel stärkeren Abfall des im Zähler stehenden Testosterons sinken der T/DHT und T/Adiol-Quotient nach Behandlungsbeginn auf die Hälfte bis ein Viertel ab. Ein ähnliches Ergebnis wurde auch von Jönsson (1975) und Bartsch (1977) gefunden.

Es läßt sich jedoch nach sechs Monaten wieder ein Ansteigen dieser Relationen in beiden Gruppen feststellen, und zwar dadurch, daß sich der DHT- und der Adiol-Abfall verlangsamt einerseits, und das Testosteron andererseits konstant bleibt, oder wieder leicht ansteigt.

Auch die Korrelationen als Maß des Zusammenhangs der drei Androgene haben zu diesem Zeitpunkt wieder zugenommen.

Das DHT/Adiol-Verhältnis bleibt über den Behandlungszeitraum hinweg beinahe vollkommen unverändert.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß

a) die 5 $\alpha$ -Reduktaseaktivität bei beiden Therapieformen zunächst ungefähr auf das Doppelte (Cyproteronacetat) bis Vierfache (Östradiolundecylat) ansteigt (Testosteron/DHT  $\searrow$ ). Nach sechs Monaten ist die Aktivität wieder gesunken, bleibt aber gegenüber dem Ausgangswert vor der Therapie erhöht.

b) die 3 $\alpha$ -Hydroxysteroiddehydrogenaseaktivität (DHT/Adiol) scheinbar durch die Therapie nicht wesentlich alteriert wird.

c) jedoch bei gleichzeitiger Betrachtung aller drei Quotienten deutlich wird, daß ein Anstieg der 5 $\alpha$ -Reduktaseaktivität (Testosteron/DHT  $\searrow$ ) eine relative Erhöhung der DHT-Bildung bedeutet. Wenn nun das DHT/Adiol-Verhältnis sich nicht ändert, so bedeutet das, daß der Zunahme der Reduktaseaktivität eine in gleichem Maße zunehmende 3 $\alpha$ -Hydroxysteroiddehydrogenaseaktivität folgt. Dies wird durch den Testosteron/Adiol-Quotienten bestätigt, der, genau wie der Testosteron/DHT-Quotient, zunächst auf das Doppelte (Cyproteronacetat) bis Vierfache (Östradiol) ansteigt, dann aber wieder leicht abfällt.

d) der Körper anscheinend versucht, fehlende Androgene durch verstärkte Bildung androgen wirksamerer Metaboliten zu kompensieren.

Die Ergebnisse bestätigen den engen Stoffwechselzusammenhang der drei Androgene (Testosterone  $\rightarrow$  DHT  $\leftrightarrow$  Adiol). Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß es sich bei diesen Ausführungen um Beschreibungen der Gesamtstoffwechsellage des ganzen Körpers handelt und nur bedingt eine Aussage z.B. über intraprostatiche Enzymaktivitäten gemacht werden kann; denn die Bildung von DHT und Adiol erfolgt auch in den anderen androgenen Zielorganen.

Die Statistik der Östradiolplasmawerte ist aufgrund der starken Streuung nach Therapiebeginn etwas zu relativieren. Es lassen sich aber auch hier interessante Tendenzen ablesen, z.B. zeigt die erhebliche Streuung der Hormonwerte, daß eine breite individuelle Variationsbreite im Bezug auf die Verstoffwechslung der exogen zugeführten Pharmaka in der Östradiolgruppe existiert.

Der von Bartsch (1977) gefundene Abfall des Östrogens durch die Behandlung mit Cyproteronacetat konnte hier nicht verifiziert werden, jedoch das in der gleichen Arbeit erwähnte Absinken des Testosteron/Östradiol-Verhältnisses war in dieser Studie auch festzustellen.

Dieses Ergebnis spricht deutlich dafür, daß die Testosteron- und Östradiol-Werte für sich genommen die Hormonverhältnisse im Organismus nur unvollständig darstellen. Erst durch die Bildung des Quotienten lassen sich Zusammenhänge und Gesetzmäßigkeiten aufzeigen.

Die therapeutisch induzierte und andauernde Hyperprolaktinämie nach Östrogenapplikation wird auch von Boyns (1974), Harper (1976), Weidner (1978) und Jacobi (1980) gefunden. Unter Behandlung mit Cyproteronacetat werden persistierend hohe oder erhöhte Prolaktinspiegel von Bartsch (1977), Isurugi (1980) und Jacobi (1980) beschrieben.

Interessant ist, daß das Verhältnis Testosteron/Prolaktin im Laufe der Therapie in beiden Gruppen eine zunehmend negativere Korrelation aufweist, d.h. nach 6 Monaten haben Patienten mit niedrigen Testosteronwerten hohe Prolaktinwerte und umgekehrt.

Es könnte sich hierbei um einen Kompensationseffekt handeln: Der Körper antwortet auf ein mangelndes Testosteronangebot für die androgenen Zielorgane mit umso stärkerer Bildung von Prolaktin. Dadurch würde die Testosteronsynthese stimuliert, die zelluläre Aufnahme (zumindest in der Prostata) verstärkt, und über die Enzymaktivierung würde eine Zunahme der Bildung androgen potenterer Metaboliten (z.B. DHT) erfolgen.

In der Relation Prolaktin/Östradiol zeigt sich vor der Therapie in beiden Gruppen ein deutlich positiver Zusammenhang, der in der Cyproteronacetatgruppe nach drei Monaten besonders stark ausgebildet ist und dann wieder absinkt. Die geringe Korrelation in der Östradiolgruppe läßt vermuten, daß die über den PRF induzierte Hyperprolaktinämie durch andere Faktoren als das zugeführte Östrogen zusätzlich alteriert wird.

Die Supprimierung der beiden Hypophysenhormone Luteinisierendes H. und Follikel stimulierendes H. wird bei der Östrogentherapie von allen Autoren beschrieben.

Altwein (1976) stellt jedoch fest, daß, nach initialem Abfall der Plasmaspiegel, wieder ein Anstieg erfolgt, ein Effekt, der in der vorliegenden Studie auch bei beiden Hormonen zwischen drei und sechs Monaten nach Therapiebeginn auftritt.

Da exogen zugeführtes Östradiol vornehmlich über den hypophysären Feedback, Cyproteronacetat jedoch nur teilweise über diesen Mechanismus auf den Androgenstoffwechsel wirkt, ist das Absinken und der spätere Wiederanstieg von LH und FSH in der Antiandrogengruppe signifikant geringer ausgeprägt. Obwohl hierbei die vorliegenden Ergebnisse durch Isurugi (1980) bestätigt werden, finden Schoones (1971) und Murray (1973) keinen signifikanten Abfall des LH nach Cyproteronacetatapplikation. Der FSH-Abfall jedoch tritt bei allen drei Autoren auf.

Auch der Tatbestand, daß die mit Cyproteronacetat behandelten Patienten mit prätherapeutisch niedrigen LH-Spiegeln eher eine Erhöhung als eine Supprimierung dieses Hormons erfahren, deutet sehr darauf hin, daß nicht der hypophysäre Feedback, sondern die direkten Effekte dieses Pharmakons an Hoden und/oder Prostata die Hauptrolle bei der Veränderung des Hormonstoffwechsels spielen.

Die fehlende Korrelation zwischen Testosteron und LH in der Cyproteronacetatgruppe ergänzt und erhärtet diese Annahme.

Schwer zu interpretieren sind die Verhältnisse in der Östradiolgruppe. Zwar korrelieren nach drei Monaten beide Hormonwerte etwas deutlicher miteinander, doch ist insgesamt der nach bisherigem Forschungsstand zu vermutende direkte Zusammenhang zwischen Testosteron und LH bei unserem Patientenkollektiv nicht festzustellen.

Eine Erklärung dafür könnte in einer noch nicht geklärten Interaktion zwischen der Hemmung der LH-Ausschüttung durch Östradiol und Stimulierung der Hypophyse durch sinkende Testosteronspiegel liegen. Komplizierend kommt hier noch hinzu, daß der Feedbackmechanismus nicht nur über den Hypothalamus (LH-RF) erfolgt (long loop feedback), sondern es auch einen kürzeren Feedback direkt über die Hypophyse gibt (short loop feedback).

Das SHBG ist in den letzten Jahren der Gegenstand intensiverer Forschung geworden, da die Plasmakonzentration dieses Transportproteins ein entscheidender Faktor im Hinblick auf die freie Verfügbarkeit der Androgene für deren Zielorgane ist.

Daß die Synthese des SHBG von der Testosteron/Östradiol-Relation beeinflusst wird, hat zur Folge, daß bei beiden Therapieformen hier ein unterschiedlicher Verlauf zu beobachten ist. In Übereinstimmung mit den Arbeiten von Vermeulen (1969), Bartsch (1977) und Houghton (1977) zeigt sich in der Östradiolgruppe ein Anstieg des SHBG, bedingt durch den extremen Abfall des Testosteron/Östradiol-Quotienten. Cyproteronacetat verursacht nach Bartsch (1977) ebenfalls einen Abfall des SHBG. Das in der vorliegenden Untersuchung gefundene Ergebnis, nämlich ein leichter Anstieg dieses Proteins nach Therapiebeginn, läßt sich besser in die bisherigen Erkenntnisse einordnen. Dadurch, daß das Cyproteronacetat nur den Zähler (Testosteron) des Quotienten Testosteron/Östradiol verändert, erfolgt aber nur ein leichter Anstieg der SHBG-Synthese im Gegensatz zu der mit Östradiol behandelten Gruppe.

Welche Auswirkungen der zunehmend höhere SHBG-Spiegel auf die exogen zugeführten Östradioldosen hat, kann durch diese Studie nicht geklärt werden. Zu erwarten wäre ein zunehmender Anstieg des an SHBG gebundenen Östradiolanteils, zumal da durch den starken Abfall der Testosteronkonzentration der Anteil an spezifisch gebundenen Androgenen ebenfalls abnimmt. Dieser Aspekt könnte auch erklären, warum bei einigen Patienten in der Östradiolgruppe der Östradiolspiegel nach drei Monaten wieder absinkt (Abb. 10.).

Das Cyproteronacetat wird nur in sehr sehr geringen Mengen an das SHBG gebunden (Frölich, 1978), daher kann der o.g. Aspekt in dieser Gruppe Vernachlässigt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, daß wir noch weit davon entfernt sind, die hormonellen Faktoren, die das Prostatakarzinom in seinem Wachstum beeinflussen, zu verstehen. Widersprüchliche Ergebnisse der letzten 15 Jahre deuten darauf hin, daß unsere Vorstellungen hier noch nicht richtig greifen, zumal da es sich beim hormonstoffwechsel um ein äußerst komplexes Gebiet mit vielen Regelmechanismen handelt.

Mit dieser Untersuchung wurde der Versuch unternommen, die Erforschung dieses Problems durch zwei neue Ansätze zu ergänzen:

Einerseits ist die Anzahl und die Kombination der hier untersuchten Hormone bisher in der Literatur einzig, andererseits sollte die Bildung von Relationen Aufschlüsse über die Beziehungen der Hormone untereinander geben.

Die meisten bisherigen Untersuchungen gingen nicht über die alleinige Bestimmung der Hormonplasmaspiegel hinaus. Da aber gerade im Hormonstoffwechsel eine erhebliche interindividuelle Streubreite der Werte existiert, wurden unterschiedlichste Ergebnisse gefunden.

Gerade die Bildung von intraindividuellen Korrelationen scheint hier ein gangbarer Weg, die Dynamik des Stoffwechsels besser zu erfassen und eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Ergebnisse eher zu gewährleisten.

Eine weitere Charakterisierung des Hormonmilieus bei Prostatakarzinom-Patienten unter kontrasexueller Therapie stellt die dynamische Untersuchung von Testosteron im plasmakinetischen Stoffwechsel (metabolische Clearance, biologische Halbwertszeit) dar.

#### 4. Literaturverzeichnis

1. Alder, A.; Burger, H.; Davis, J.; Dulmanis, A.; Hudson, B.; Sarfaty, G. and Straffon, W.: Carcinoma of the prostate : Response of luteinizing hormone and testosterone to oestrogen therapy. *Br. med. J.* 1: 28–31 (1968).
2. Altwein, J.E. und Bandhauer, K.: Langzeituntersuchungen der testikulär-hypophysären Wechselbeziehung beim Prostatakarzinom. *Aktuelle Urol.* 7: 101–108 (1976).
3. Bard, D.R.; Lasniczki, I.: The influence of oestradiol on the metabolism of androgens by human prostatic tissue. *J. Endocr.* 74: 1–9 ( 1977).
4. Bartsch, W.; Horst, H.-J.; Becker, H. and Nehse, G.: Sex hormone binding globulin binding capacity, testosterone, 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone, oestradiol and prolactin in, plasma of patients with prostatic carcinoma under various types of hormonal treatment. *Acta endocr.* 85: 650–664 (1977).
5. Bartsch, W.; Steins, P. and Becker, H.: Hormone blood levels in patients with prostatic carcinoma and their relation to the type of carcinoma growth differentiation. *Eur. Urol. J.* 47–52 (1977).
6. Blank, B.; Attanasio, A.; Rager, K. and Gupta, D.: Determination of serum sex hormone binding globulin (SHBG) in preadolescent and adolescent boys. *J. steroid Biochem.* 9: 121–124 (1978).
7. Boyns, A.R.; Cole, E.N.; Phillips, M.E.A.; Hillier, S.G.; Cameron, E.H.D.; Griffiths, K.; Shahmanesh. M.; Penely, R.C. .L. and Hartog, M.: Plasma prolactin, GH, LH, FSH, TSH and testosterone during treatment of prostatic carcinoma with oestrogens. *Eur. J. Cancer* 10: 445–449 (1974).
8. Bracci, U.; Di Silverio, F.: Present procedure with regard to the use of hormone therapy in cases of cancer of the prostate. *Excerpta Medica*: 275–276 (Amsterdam, 1972).
9. Bracci, U.; Di Silverio, F.: Role of cyproterone acetate in urology; in: Martini, L. and Motta, M.; *Androgens and Antiandrogens*, pp. 333–339 (Raven Press, New York, 1977).
10. Bracci, U.; Di Silverio, F.; Sciarra, F.; Sorcini, G.; Piro, C. and Santoro, F.: Hormonal pattern in prostatic carcinoma following orchidectomy: 5-year follow-up. *Brit. J. Urol.* 49: 161–166 (1977).



11. British Prostate Study Group: Evaluation of plasma hormone concentration in relation to clinical staging in patients with prostatic cancer. *Br. J. Urol.* 51: 382–389 (1979).
12. Bruchofsky, N.: Comparison of the metabolites formed in the rat prostate following the in vivo administration of seven natural androgens. *Endocrinology* 89: 1212–1222 (1971).
13. Bruntz, U. und Gallmeier, W.M.: Wann ist die Hormontherapie indiziert. *Münch.med. Wschr.* 121: 300–302 (1979).
14. Coune, A. and Smith, P.: Clinical trial of 2-bromo- $\alpha$ -ergocryptine (NSC-169774) in human prostatic cancer. *Cancer Chemother. Rep.* 69: 209–213 (1975).
15. Di Silverio, F.; Gagliardi, V. and Bracci, U. Das Prostatakarzinom – unser therapeutisches Vorgehen bei östrogenresistenten Formen. (Übersetzung aus dem Italienischen) *Bollettino ed Atti della Societa di Urologica Centro Meridionale e dello Isole*, Volume V (1968/69).
16. Farnsworth, W.E.: The normal prostate and its endocrine control; in Griffiths and Pierrepoint *Some Aspects of the Aetiology and Biochemistry of Prostatic Cancer*, pp. 3–15 (Alpha-Omega-Alpha Publ., Cardiff 1970).
17. Frantz, A.G.; Kleinberg, D.L. and Noel, G.L.: Studies on prolactin in man. *Recent Prog. Horm. Res.* 28: 527–590 (1972).
18. Frick, J.; Marberger, H. und Swoboda, H.P.: Zur Hormontherapie des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 10 : 117–119 ( 1971).
19. Frick, J. und Bartsch, G.: Hormonal status in prostatic disease; in: Marberger, Haschek, Schirmer, Colston and Witkin, *Progress in Clinical and Biological Research: Prostatic disease*, Vol. 6, pp. 143–158 (Liss, New York, 1976).
20. Frölich, M.; van Schie, M. and Brand, E.C.: Sex hormone binding globulin: Binding capacity and studies on the binding of cyproterone acetate and other steroids. *Clinica chimica Acta* 87: 239–244 (1978).
21. Gandy, H.M. and Peterson, R.E.: Measurement of testosterone and 17-ketosteroids in plasma by the double isotope dilution derivate technique. *J. clin. Endocr. Metab.* 28: 949–977 (1968).
22. Girard, J.; Baumann, J.B.; Bühler, U.; Zuppinger, K.; Haas, H.G.; Staub, J.J. and Wyss, H.I.: Cyproterone acetate and ACTH adrenal funktion. *J. clin. Endocr. Metab.* 47: 581 (1978).
23. Griffiths, K.; Harper, M.E. and Peeling, W.B.: Hormone studies; in: Williams and Crisholm (Ed.): *Scientific foundations of Urology*, Vol. II:354–361 (William Ltd. London, 1976).
24. Gupta, D. Attanasio, A. and Raaf, S.: Plasma estrogen and androgen concentrations in children during adolescence. *J. clin. Endocr. Metab.* 40: 635–643 (1975).
25. Hammond, G.L.; Kontturi, M. and Määttä, P.: Serum FSH, LH and prolactin in normal males and patients with prostatic diseases. *Clin. Endocr.* 7: 129–135 (1977).

26. Hansson, V.; Trygstad, O.; French, F.S.; McLean, W.S.; Smith, A.A.; Tindall, D.J.; Weddington, S.C.; Petrusz, P.; Nayfeh, S.N. and Ritzen: Androgen transport and receptor mechanisms in testis epididymis. *Nature* 250: 387 (1974).
27. Harper, M.E.; Peeling, W.B.; Cowley, T.; Brownsey, B.G.; Phillips, M.E.A.; Groom, G.; Fahmy, D.R. and Griffiths, K.: Plasma steroid and protein hormone concentrations in patients with prostatic carcinoma before and during oestrogen therapy. *Acta Endocr.* 81: 409–426 (1976).
28. Holland, J.M. and Grayhack, J.T.: Basis of Hormone treatment; in: Williams and Crisholm (Ed.): *Scientific foundations of Urology*. Vol. II: 338–346 (William Ltd. London, 1976).
29. Horton, R. and Tait, J.F.: Androstenedione production and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone. *J. clin. Invest.* 45: 301–313 (1966).
30. Houghton, A.L.; Turner, R. and Cooper, E.: Sex hormone binding globulin in carcinoma of the prostate. *Br. J. Urol.* 49: 227–232 (1977).
31. Huggins, C. and Stevens, R.A.: The effect of castration on benign hypertrophy of the prostate in man. *J. Urol.* 43: 705–714 (1940).
32. Huggins, C.; Stevens, R.E. and Hodges, C.V.: II. Studies on prostatic cancer: Effects of castration on advanced carcinoma of prostate gland. *Archs. Surg.* 43: 209–223 (1941).
33. Huggins, C.: Endocrine control of prostatic cancer. *Science* 97: 541–544 (1943).
34. Huggins, C. and Scott, W.W.: Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer. Clinical features and urinary excretion of 17-ketosteroids and estrogen. *Ann. Surg.* 122: 1031–1041 (1945).
35. Isurugi, K.: Plasma testosterone production rates in patients with prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy. *J. Urol.* 97: 903–908 (1967).
36. Isurugi, K.; Fukutani, K.; Ishida, H. and Hosoi, Y.: Endocrine effects of cyproterone acetate in patients with prostatic cancer. *J. Urol.* 123: 180–183 (1980).
37. Jacobi, G.H.; Sinterhauf, K.; Kurth, K.-H. and Altwein, J.E.: Testosterone metabolism in patients with advanced carcinoma of the prostate: A comparative in vivo study of the effect of oestrogen and antiprolactin. *Urol. Res.* 6: 156–165 (1978).
38. Jacobi, G.H.; Sinterhauf, K. and Altwein, J.E.: Prostatic carcinoma: Plasma kinetics and intraprostatic metabolism of testosterone in low-dose estrogen-treated patients in vivo. *Urology* 12: 359–364 (1978).
39. Jacobi, G.H.; Altwein, J.E.; Kurth, K.H.; Basting, R. and Hohenfellner, R.: Treatment of advanced prostatic cancer with parenteral cyproterone acetate: A phase III randomised trial. *Brit. J. Urol.* 52: 208–215 (1980).

40. Jacobi, G.H.: Palliativtherapie des Prostatakarzinoms: Endokrinologische Grundlagen, Klinische Situation, Prolaktin – ein neues Prinzip. (Zuckschwerdt, München, 1980).
41. Jönsson, G.; Olsson, A.M.; Luttrup, W.; Cekan, Z.; Purvis, K. and Diczfalusy, E.: Treatment of prostatic carcinoma with various types of estrogen derivatives. *Vitam. Horm.* 33: 351–376 (1975).
42. Jönsson, G. and Nilsson, T.: Pharmacology of drug therapy, in: Williams and Crisholm (Ed.): Scientific foundations of urology, Vol. II: 347–353 (William Ltd. London, 1976).
43. Jones, T.M. Fang, V.S.; Landau, R.L. and Rosenfield, R.: Direct inhibition of leydig cell function by estradiol. *Endocrinology* 96: 148–156 (1975).
44. Kelch, R.P.; Jenner, K.R.; Weinstein, R.; Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M.: Estradiol and testosterone secretion by human, simian and canine testis, in males with hypogonadism and in male pseudohermaphroditism with the feminizing testes syndrome. *J. clin. Invest.* 51: 824–829 (1972).
45. Kent, J.R. and Acone, A.B.: Plasma testosterone levels and aging in males; in: Vermeulen and Exley, *Androgens in Normal and Pathological Conditions*. Excerpta Medica Found. Int. Congr. Series 101: 31–35 (1966).
46. Klemm, W.; Liebich, H.M. and Gupta, D.: Plasma levels of  $5\alpha$ -androstane- $3\alpha$ ,  $17\beta$ -diol in boys during adolescent growth. *J. clin. Endocr. Metab.* 42: 514–519 (1976).
47. Klosterhalfen, H.: Zur Frage der Kastration beim Prostata-Carcinom. *Urologe* 1: 123–124 (1962).
48. Klosterhalfen, H.: Das Prostatakarzinom. Epidemiologie, Klassifizierung, Diagnostik, Therapie. *Med. Klinik* 72: 376–389 (1977).
49. Klosterhalfen, H.; Becker, H. and Krieg, M.: Antiprolactin treatment in metastasizing prostatic cancer. I. int. Congr. Horm. Cancer, Rome 1979.
50. Krieg, M.; Bartsch, W.; Janssen, W. and Voigt, K. D.: A comparative study of binding metabolism and endogenous levels of androgens in normal, hyperplastic and carcinomatous human prostate. *J. steroid Biochem.* 11: 615–624 (1979).
51. Labrie, F.; Beaulieu, M.; Caron, M.G. and Raymond, V.: The adenohipophyseal dopamine receptor: Specificity and modulation of its activity by estradiol; in Robyn and Harter, *Progress in Prolactin Physiology and Pathology*, pp. 121–136 (Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam/New York, 1978).
52. Lasnitzki, I.: The rat prostate gland in organ culture; in: Griffiths and Pierrepont, *Some aspects of the aetiology and biochemistry of prostatic cancer*, pp. 68–73 (Alpha-Omega-Alpha Publ. Cardiff, 1970).
53. Lipsett, M. B.: Steroid regulation of gonadotropin secretion, in: James, Serio and Martini, *The endocrine function of human testis*, Bd. II: 41–53 (Academic Press, New York, 1974).

54. Lukkarinen, O.; Hammond, G.L.; Kontturi, M. and Vihko, R.: Testicular steroid secretion and peripheral serum steroid concentrations in patients with prostatic carcinoma after short-term estrogen treatment. *Invest. Urol.* 16: 453–456 (1979).
55. Mainwaring, W.I.P.: The mechanism of action of androgens. *Monographs on Endocrinology*, Vol. 10 (Springer, New York/Heidelberg/Berlin, 1977).
56. Mawhinney, L.G. and Neubauer, B.L.: Actions of estrogen in the male. *Invest. Urol.* 16: 409–420 (1979).
57. McNeal, J.E.: The prostate and prostatic urethra: A morphologic synthesis. *J. Urol.* 107: 1008-1021 (1972).
58. Murray, M.A.; Anderson, D.C.; Bancroft, J.H.J.; Tennant, T.G. and Carr, P.J.: Sex-hormone-binding globulin, luteinizing hormone and testosterone in man: Effects of oestrogen and cyproteronacetate. *J. Endocr.* 59: 21–26 (1973).
59. Nagel, R.: Der heutige Stand der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. *Schweiz. Rundschau Med. (Praxis)* 64: 1529–1536 (1975).
60. Neumann, F.; Schenck, B.; Senge, T. and Richter, K.-D.: Antiandrogens and prostatic tumours (Experimental base and clinical use); in: Marberger, Haschek, Schirmer, Colston and Witkin, *Progress in Clinical and Biological Research: Prostatic disease*, Vol. 6, pp. 169–188 (Liss, New York, 1976).
61. Pirke, K.M. and Doerr, P.: Age related changes and interrelations between plasma testosterone, oestradiol and testosterone-binding globulin in normal adult males. *Acta endocr.* 74: 792–800 (1973).
62. Prout, G.R.; Kliman, B.; Daly, J.J.; MacLaughlin, R.A.; Griffin, P.D. and Young, H.H.: II.: Endocrine changes after diethylstilbestrol therapy. Effects on prostate neoplasm and pituitary–gonadal axis. *Urology* 7: 148–155 (1976).
63. Resnick, M.I.; Walvoord, D.J. and Grayhack, J.T.: Effect of prolactin on testosterone uptake by the perfused canine prostate. *Surg. Forum* 25: 70–72 (1974).
64. Robinson, M.R.G. and Thomas, B.S.: Effect of hormonal therapy on plasma testosterone levels in prostate carcinoma. *Br. med J.* 4: 391–394 (1971).
65. Rubens, R.; Dhont, M. and Vermeulen, A.: Further studies on leydig cell function in old age. *J. clin. Endocr. Metab.* 39: 40–45 (1974).
66. Schoones, R.; Schalch, D.S. and Murphy, G.P.: The hormonal effect of antiandrogen (SH-714) treatment in man. *Invest. Urol.* 8: 635–639 (1971).
67. Sciarra, F.; Sorcini, G.; Di Silverio, F. and Gagliardi, V.: Testosterone and 4-Androstenedione concentrations in peripheral and spermatic venous blood of patients with prostatic

- adenocarcinoma. Effects of Diethylstilbestrol and Cyproterone acetate therapy. *J. steroid Biochem.* 2: 313–320 (1971).
68. Sciarra, F.; Sorcini, G.; Di Silverio, F. and Gagliardi, V.: Plasma testosterone and androstenedione after orchiectomy in prostatic adenocarcinoma. *Clin. Endocr.* 2: 101–109 (1973).
69. Scott, W.W. (1946) siehe Huggins, C. and Scott, W.W. (34).
70. Scott, W.W. and Schirmer, H.K.: A new oral progestational steroid effective in treating prostatic cancer. *Trans. Am. Ass. genitourin. Surg.* 58: 54–62 (1966).
71. Scott, W.W.: Rationale and results of primary endocrine therapy in patients of prostatic cancer. *Cancer* 32: 1119–1125 (1973).
72. Shearer, R.J.; Hendry, W.F.; Sommerville, I.P. and Fergusson, J.D.: Plasma testosterone: An accurate monitor of hormone treatment in prostatic cancer. *Br. J. Urol.* 45: 668–677 (1973).
73. Siiteri, P.K. and Wilson, J.D.: Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. I. The formation and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate in man. *J. clin. Invest.* 49: 1737–1745 (1970).
74. Sinterhauf, K.; Müller, T.; Spira, H. and Lommer, D.: Mathematische Modelle für die Auswertung aus Bindungs-Radioassays: Transformationen und Approximationen. *Z. analyt. Chem.* 279: 127–128 (1976).
75. Speck, U.; Jentsch, D.; Kühne, G.; Schulze, P.E. und Wendt, H.: Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik von <sup>14</sup>C-Cyproteronacetat nach Applikation als 50 mg Tablette. *Arzneim. Forsch.* 26: 1717–1720 (1976).
76. Straube, W. und Braun, J.S.: Zur Orchiektomie und Oestrogentherapie des Prostatakarzinoms. *Urologe* 13: 198–201 (1974).
77. Valerio, C.: nach Z. Szendrői, F. Balogh: *Der Prostatakrebs.* Akademiai Kiado, Budapest (1965).
78. Vermeulen, A.; Verdonck, L.; van der Straeten, M. and Orie, N.: Capacity of the testosterone-binding globulin in human plasma and influence of specific binding of testosterone on its metabolic clearance rate. *J. clin. Endocr. Metab.* 29: 1470–1480 (1969).
79. Vermeulen, A.; Rubens, R. and Verdonck, L.: Testosterone secretion and metabolism in male senescence. *J. clin. Endocr. Metab.* 34: 730–735 (1972).
80. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Carcinoma of the prostate: Treatment comparisons. *J. Urol.* 98: 516–520 (1967).
81. Weidner, W.; Krause, W.; Pust, R. Engstfeld, J. und Rothauge, C.F.: Testosteron-, FSH- und LH-Spiegel im Serum bei Patienten mit Prostatakarzinom unter Behandlung mit weiblichen Hormonen. *Pelv. chir. Acta* 45: 287–290 (1978).

82. Wein, A.J. and Murphy, J.J.: Experience in the treatment of prostatic carcinoma with cyproterone acetate. J. Urol. 109: 68–70 (1973).
83. West, C.R. and Murphy, G.P.: Pituitary ablation and disseminated prostatic carcinoma. J. Am. Med. Ass. 225: 253–256 (1973).
84. White, J.W.: The results of double castration in hypertrophy of the prostate. Trans. Am. Surg. Ass. 22: 103– 171 (1895).
85. Wilson, J.D.: Recent studies on the mechanism of action of testosterone. New Engl. J. Med. 287: 1284–1291 (1972).
86. Young, H.H. and Kent, J.R.: Plasma testosterone levels in patients with prostatic carcinoma before and after treatment. J. Urol. 99: 788–792 (1968).

## 5. Lebenslauf

Ich wurde am 15. März 1953 in München als Sohn des Diplomchemikers Dr. Rudolf Derra und der Diplomchemikerin Dr. Hildegard Derra, geb. Scherer, geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich in Wiesbaden die Volksschule an der Bierstadter Straße. Nach dem 4. Grundschuljahr wechselte ich auf das Humanistische Gymnasium (Dilthey-Gymnasium) in Wiesbaden. Ab 1964 besuchte ich nach einem Umzug nach Aschaffenburg das dortige Humanistische Gymnasium (Kronberg-Gymnasium) und bestand dort 1972 mein Abitur.

Im September 1972 immatrikulierte ich mich für das Studienfach Biologie an der Johannes-Gutenberg Universität in Mainz.

Zum Sommersemester 1974 erhielt ich die Zulassung für das Fach Humanmedizin.

Ich absolvierte im März 1976 die Ärztliche Vorprüfung, im März 1977 den ersten Teil und im August 1980 den zweiten Teil des Staatsexamens.

Zur Zeit befinde ich mich im Praktischen Jahre an der Universitätsklinik Mainz und werde im Oktober 1981 mein drittes Staatsexamen ablegen.