

Der Einsatz von Androgendeprivationstherapie zur Behandlung von Prostatakarzinomen

BACHELORARBEIT

Eingereicht von

Jonas Winter

MNr. 120 19 743

Zur Erlangung des akademischen Grades

BACHELOR OF SCIENCE (BSC)

an der Natur- und Lebenswissenschaftlichen Fakultät der Paris-Lodron-Universität Salzburg

Studienkennzahl: 033 614

Gutachter: Ao. Univ-Prof. Dr. Hubert Kerschbaum

Fachbereich: Biowissenschaften & Medizinische Biologie

Salzburg, August, 2023

Vorwort

Während meiner letzten beiden Studiensemester erhielt ich die einzigartige Gelegenheit, am universitären Projekt PATIO (Patient Involvement in Oncology) teilzunehmen, das vom Institut für Applied Diagnostics als Teil der Ludwig Boltzmann Gesellschaft ins Leben gerufen wurde und gemeinsam mit der Medizinischen Universität Wien weitergeführt wird.

Hinter PATIO steht die Idee, Prostatakrebs-Betroffene als Experten ihrer eigenen Erkrankung in Form einer Initiative des LBG Open Innovation Programms als Citizen-Science-Projekt in Wissenschaft mit einzubeziehen. Dadurch soll ein besseres Verständnis über die Bedeutung der Prostatakrebs-Diagnose nach außen getragen werden. Meine Bachelor-Arbeit versteht sich als Teil davon.

Insofern gilt mein herzlichster Dank Dr. Markus Mitterhauser sowie Sanja Moldovan MSc., die mir die Teilnahme am Projekt PATIO ermöglichten, und insbesondere den zahlreichen Betroffenen selbst, mit denen ich mich ausgiebig austauschen durfte und die mir in teils sehr langen Gesprächen persönlich von ihren wertvollen Erfahrungen mit ihrer Prostatakrebs-Erkrankung sowie eben auch ihrer ADT-Behandlung erzählten. Gemeinsam führten sie mir die Wichtigkeit der Thematik vor Augen und motivierten mich dahingehend, mich auf biologisch wissenschaftliche Weise noch ausführlicher damit auseinanderzusetzen, als es im Rahmen von PATIO nötig gewesen wäre.

Sollte ein Leser selbst von Prostatakrebs betroffen sein, darf ich sowohl auf PATIO als auch auf die österreichische „Selbsthilfe Prostatakrebs“ verweisen.

Jonas Winter

Abkürzungsverzeichnis

ADT.....	<i>Androgendeprivationstherapie, Androgendeprivationstherapie</i>
GnRH	<i>Neurohormons Gonadotropin-Releasing-Hormo</i>
GPCR.....	<i>rhodopsinartige G-Protein-gekoppelte Rezeptoren</i>
HPG-Achse	<i>Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse</i>
LH	<i>luteinisierendes Hormon</i>
LHRH.....	<i>Analoga des Neurohormons Gonadotropin-Releasing-Hormon</i>
mHSPC.....	<i>hormonsensitives metastasiertes Prostatakarzinom</i>
PSA	<i>prostataspezifisches Antigen</i>
TSH	<i>Thyroid-stimulierendes Hormon</i>

Inhaltsverzeichnis

I. Abstract	1
I. Einleitung	2
I.A. Wissenschaftliche Relevanz	3
I.B. Lesermotivation	4
I.C. Zieldefinierung	5
II. Thematik	6
II.A. Prostatakrebs	6
1. Bedingungen für die Gabe von ADT	6
2. Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms	7
II.B. Testosteron	8
1. Der Testosteron-Signalweg	8
2. Der Androgen-Rezeptor	10
II.C. Kastration durch ADT	10
1. Chirurgische Kastration.....	12
2. Chemische Kastration	13
II.D. Kombinationstherapien	23
1. Prednison in Kombination mit Abirateron.....	23
2. ADT in Kombination mit Strahlentherapie.....	23
3. ADT in Kombination mit Chemotherapie	24
4. ADT in Kombination mit weiterer ADT	25
5. ADT-Kombinationen ohne Erfolg	26
II.E. Resistenzentwicklung.....	26
1. Allgemeines Prostatawachstum.....	26
2. Karzinogenese des Prostatatumors	28
3. Molekulare Veränderungen durch Kastration	32
4. Mutationen	33
III. Diskussion.....	35
IV. Conclusio	37

I. Abstract

Prostatakrebs ist der weltweit häufigste Krebs bei Männern. Neben Prostatektomie, Strahlentherapie und Chemotherapie, zählt auch die Androgendeprivationstherapie (ADT) zu den wirksamsten Behandlungsmethoden. Die Abhängigkeit der Prostatazellproliferation von Androgenen bietet die Möglichkeit, das Zellwachstum einzuschränken, indem der Androgenspiegel gesenkt wird. Die Arbeit vergleicht bestehende Literatur auf die Fragen, wie der Androgenspiegel des Mannes normalerweise reguliert wird, welche Möglichkeiten es gibt, diesen zu senken, welche Kombinationsbehandlungen Monotherapien gegenüber als überlegen gelten, und worauf der Erwerb der Tumoresistenzentwicklung zurückzuführen ist. Die Behandlung in Form der Kastration richtet sich primär an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, hormonsensitivem und kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mHSPC) und erfolgt operativ mittels Orchiektomie oder auf medikamentösem Weg. Am effizientesten ist dabei die bilaterale Orchiektomie, gefolgt von Bicalutamid bei einer täglichen Dosierung von 150 mg. Die Androgendeprivationstherapie ist demnach palliativer Natur und zielt lediglich darauf ab, den Erkrankungsverlauf zu verlangsamen. Nach erwartungsgemäß zwei bis drei Jahren stellt sich eine Resistenzentwicklung des Tumors ein, im Zuge deren die Hormontherapie drastisch an Wirksamkeit verliert. Darüber hinaus weisen die Kombinationstherapien aus ADT plus Chemotherapie, ADT plus Strahlentherapie, ADT plus Abiraterone sowie weitere ADT plus ADT eine deutlich verbesserte Wirksamkeit gegenüber der ADT-Monotherapie auf.

I. Einleitung

Die Prostata ist ein wichtiges männliches (Geschlechts-)Drüsenorgan unterhalb der Blase. Sie stellt dadurch die Verbindung zwischen Harnblase und Harnröhre und ist durch Samenleiter mit den Hoden verbunden. Ihre primären Aufgaben sind die Produktion von Prostatasekret, das im Weiteren zu einem Anteil von etwa 30% der Spermienflüssigkeit beigemischt wird und so bewirkt, dass sich das aufgrund der zähen Samenflüssigkeit anfänglich unbewegliche Sperma verflüssigt und sich im Rahmen der weiblichen Befruchtung in Richtung des Eileiters fortbewegen kann, sowie die Lagerung und Ejakulation der Spermien während des Orgasmus in Form der Kontraktion der Prostata und des Samenleiters. Sie ist darüber hinaus wesentlich für die Blasenleerung und fungiert als Weiche, die je nach Erektion des Penis entweder für Urin oder für Sperma geöffnet ist.

Die Frage, ob auch in Frauen ein homologes Äquivalent zur Prostata beschrieben werden kann, ist aktueller Gegenstand der Forschung. Die hohe Konzentration des prostataspezifischen Antigens (PSA)¹ und die histologische sowie immunhistochemische Ähnlichkeit der Paraurethraldrüse im weiblichen Körper legen zwar nahe, sie mit der männlichen Prostata zu vergleichen. Vor allem Unklarheiten bezüglich der funktionellen Anatomie, physiologischen Rolle und des entwicklungsbiologisch-embryologischen Ursprungs erschweren jedoch eine klare Beantwortung dieser Frage.² Im Rahmen der Prostatakrebsbehandlung spielt sie jedenfalls keine Rolle. Tumore in der Paraurethraldrüse werden nicht als klassisches Prostatakarzinom definiert.

Tritt ein Prostatakarzinom auf und erreicht es ein für den Patienten wahrnehmbares Ausmaß, äußert sich das symptomatisch in Schwierigkeiten zu Beginn des Urinierens bis hin zur gänzlichen Unfähigkeit zu demselben (Harnverhaltung), in einem vermehrten Harndrang (insbesondere nachts), schwachem oder unterbrochenem Harnfluss, einer schmerzhaften Ejakulation sowie durch Blut im Urin oder in der Samenflüssigkeit. Prostatakrebs ist eine Alterserkrankung. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren. Vor dem 50. Lebensjahr ist das

¹ Pastor, Z. und Chmel, R., "Female ejaculation and squirting as similar but completely different phenomena: A narrative review of current research," *Clin Anat* 35, no. 5 (Jul 2022), <https://doi.org/10.1002/ca.23879>.

² Tomalty, D. et al., "Should We Call It a Prostate? A Review of the Female Periurethral Glandular Tissue Morphology, Histochemistry, Nomenclature, and Role in Iatrogenic Sexual Dysfunction," *Sex Med Rev* 10, no. 2 (Apr 2022), <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2021.12.002>.

Auftreten des Tumors selten.³ Zudem gibt es eindeutige genetische Risikofaktoren, die die Erkrankung an einem Prostatatumor begünstigen. So sind etwa 5 – 10% aller Erkrankungen auf monogenetisch vererbte (autosomal dominante) Ursachen zurückzuführen. Verglichen zu vielen anderen Tumorarten ist die kumulierte relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Prostatakarzinom mit 92% sehr hoch, weswegen sich seine Diagnose nur selten als akute Notsituation, sondern zumeist eher in einem chronischen Krankheitsverlauf äußert.

Ist der Tumor lokal begrenzt, werden abseits der Active Surveillance zumeist Brachytherapie, fokale Therapie oder die radikale Prostatektomie zur Behandlung eingesetzt. Erreicht er jedoch ein metastasierendes, hormonsensitives oder kastrationsresistentes Stadium, verbleibt neben der Chemotherapie lediglich die nicht kurative Androgendeprivationstherapie als Methoden zur gesamtheitlichen Bekämpfung und Hinauszögerung des Tumorwachstums.⁴ Dabei wird entweder durch eine Orchiektomie oder die Einnahme oraler, subkutaner (Injektion und Implantation) sowie nasaler Medikamente der Testosteronspiegel gesenkt, um das Wachstum jeglicher Prostatazellen – also auch Prostatakarzinomzellen – einzudämmen. Das gelingt molekular betrachtet auf sehr unterschiedliche Herangehensweisen, die im weiteren Verlauf der Arbeit erläutert werden.

I.A. Wissenschaftliche Relevanz

Das Prostatakarzinom zählt gemeinsam mit Brustkrebs zu den beiden häufigsten bösartigen Tumoren in Österreich.⁵ Jeder sechste Mann erkrankt im Laufe seines Lebens an Prostatakrebs, wobei die Inzidenz aufgrund der genetischen Faktoren weltweit betrachtet geographisch variiert.⁶ Im Alter von 90 Jahren können in neun von zehn Männern kleine Mengen malignes Prostatagewebe festgestellt werden. Blickt man auf die aktuell verfügbaren Zahlen der Statistik Austria⁷, so stellt man fest, dass sowohl die Inzidenz als auch die Morbidität seit 2014 zunehmen und aufgrund des demographischen Wandels (Bevölkerungsalterung durch hohen Anteil der Baby-Boom-Generation) in Kombination mit der hohen Neuerkrankungsrate von

³ (DGU), Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., *S3-Leitlinie Prostatakarzinom V6.2 - Langversion*, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2021), Kapitel 3.1, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf.

⁴ (DGU), Kapitel 7.22.

⁵ Hackl, Monika, "Krebserkrankungen in Österreich 2022," (4.11.2022 2022): Seite 30, https://www.statistik.at/fileadmin/publications/Krebserkrankungen_2022.pdf.

⁶ Jemal, A. et al., "Cancer Statistics, 2009," *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 59, no. 4 (Jul-Aug 2009), <https://doi.org/10.3322/caac.20006>.

⁷ Hackl, Seite 30.

Prostatakrebs in älteren Männern in Österreich auch weiterhin eine deutliche Wachstumstendenz bis hin zu einer Verdoppelung der Rate innerhalb der nächsten 20 Jahren erwarten lassen. Die hohe Prävalenz von 70.415 Personen allein in Österreich⁸ stellt daher eine sehr hohe Belastung für das Gesundheitssystem dar. Die Behandlung und teilweise auch die Diagnostik erweisen sich letztlich als sehr teure Angelegenheit. So auch die Androgendeprivationstherapie. Umso bedeutsamer ist daher ihre möglichst anhaltende Wirkung und Effizienz, zumal sie als Standardbehandlung lokal fortgeschrittener und metastasierender Prostatakarzinome gilt und auf die Verlängerung des Lebens, Verlangsamung des Erkrankungsverlaufs sowie die Kontrolle der Symptome abzielt.⁹ Die molekularen und zellulären Hintergründe, die jeweils den unterschiedlichen Varianten der Hormontherapie zugrunde liegen, einander gegenüberzustellen, ist in diesem Zusammenhang von hoher Bedeutung, um Verständnis über neue Medikations- und Kombinationsansätze zu erlangen und die Behandlung dahingehend zu optimieren, die Entwicklung einer Hormonresistenz vonseiten des Prostatakarzinoms so lange wie möglich hinauszuzögern.

I.B. Lesermotivation

Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe seines Lebens entweder direkt selbst oder indirekt als Angehöriger eines Betroffenen mit Prostatakrebs in Berührung zu kommen, ist relativ hoch. Dennoch hält sich das allgemeine Interesse zum Thema Prostatakrebs trotz seiner enormen Relevanz in unserer Gesellschaft generell sehr in Grenzen, insbesondere, wenn man sie mit jener über Brustkrebs vergleicht, die eine deutlich höhere Medienpräsenz genießt.^{10, 11} Versuche, auf Männergesundheit aufmerksam zu machen, sind etwa die weltweite Mens Health Week in der Woche um den Vatertag sowie der „Movember“. Dennoch mangelt es an Aufklärung über medizinische Maßnahmen im Falle der Erkrankung an einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonsensitiven oder kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Zu verstehen, was im Körper und durch hormonelle Therapien konkret passiert, ist sehr wichtig, um

⁸ TOMA, "Krebserkrankungen in Österreich: 375.749 Betroffene, 41.775 Neuerkrankungsfälle, 20.337 Sterbefälle," news release, 2022,

<https://www.statistik.at/fileadmin/announcement/2022/05/20220127Krebserkrankungen2019.pdf>.

⁹ Barentsz, Jelle O. et al., "ESUR prostate MR guidelines 2012," *European Radiology* 22, no. 4 (2012), <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2377-y>.

¹⁰ Loeb, S. et al., "Prostate cancer and social media," *Nat Rev Urol* 15, no. 7 (Jul 2018), <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0006-0>, <https://www.nature.com/articles/s41585-018-0006-0>.

¹¹ Johnson, Bradley S. et al., "Using Google Trends and Twitter for Prostate Cancer Awareness: A Comparative Analysis of Prostate Cancer Awareness Month and Breast Cancer Awareness Month," *Cureus* (2021), <https://doi.org/10.7759/cureus.13325>.

Abwägungen treffen zu können, ob der Nutzen einer Therapie ihre kategorischen Nebenwirkungen rechtfertigt.

Aber auch abseits dessen ist die Bemühung, Testosteronbildung durch die systematische Signalblockade an unterschiedlichen Stellen des männlichen Körpers einzudämmen insofern äußerst faszinierend, dass dadurch essenzielle Erkenntnisse über den hormonellen Zyklus beim Normalzustand im gesunden Körper gewonnen werden, die auch fernere Forschungsfragen bereichern können. Der Einsatz hormonhemmender Medikamente findet so zum Beispiel auch bei Wechseljahresbeschwerden, Transsexualismus und vielen weiteren urologischen, andrologischen sowie gynäkologischen Angelegenheiten ihre Anwendung.

I.C. Zieldefinierung

Ziel der Arbeit ist es, mithilfe derzeit bestehender Forschungsliteratur die molekularen und zellulären Prozesse hinter den Medikamenten und Maßnahmen, die im Rahmen der Androgendeprivationstherapie als Standardmethode für die Behandlung lokal fortgeschrittener oder metastasierender, hormonsensitiver und kastrationsresistenter Prostatakarzinome (mHSPC) eingesetzt werden, sowie ihre Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten zu beleuchten. Die zentralen Fragestellungen der vorliegenden Arbeit lauten demnach wie folgt:

1. Wie wird der Androgenspiegel des Mannes reguliert?
2. Welche Möglichkeiten gibt es, um den Androgenspiegel eines Mannes zu senken und welche molekularen und zellulären Mechanismen stecken dahinter?
3. Sind Kombinationsbehandlungen der ADT-Monotherapie überlegen? Falls ja, welche Kombinationen haben sich bisher insbesondere bewährt?
4. Welchen molekularen und zellulären Mechanismen liegt der Erwerb und die Entwicklung der Karzinogenese und hormonresistenter Eigenschaften in Prostatakarzinomen zugrunde?

II. Thematik

II.A. Prostatakrebs

1. Bedingungen für die Gabe von ADT

Erkrankt ein Patient an mHSPC, erfolgt eine Einteilung¹² nach high- und low-volume sowie nach high-, intermediate- und low-risk. Während sich ein high-volume-Tumor im Gegensatz zur Low-Variante durch die Präsenz viszeraler Metastasen oder einem Minimum von vier Knochenmetastasen definiert, wovon mindestens eine außerhalb des Achsenskeletts oder des Beckens vorliegt,¹³ ergibt sich die Risikobestimmung des Tumors gleichermaßen aus den zentralen Faktoren PSA-Wert, Gleason-Score sowie klinisches Wachstumsstadium. Der PSA-Wert beschreibt dabei die Menge an prostataspezifischem Antigen im Blut, das während Wachstumstätigkeiten des Tumors ansteigt, während der Gleason-Score krankhafte Veränderungen des Prostatagewebes bewertet und das Tumorstadium Aufschluss über die Ausbreitung des Karzinoms gibt. Die konkrete Einordnung¹⁴ des Risikos lautet wie folgt:

- Low-risk: Der Tumor weist alle folgenden Eigenschaften auf:
 - einen PSA-Wert ≤ 10 ng/mL
 - einen Gleason-Score ≤ 6
 - ein klinisches Stadium zwischen T1c und T2a
- Intermediate-risk: Der Tumor weist mindestens eine der drei folgenden Eigenschaften auf:
 - einen PSA-Wert zwischen 10 und 20 ng/mL
 - einen Gleason-Score von 7
 - ein klinisches Stadium von T2c

und kann als Tumor mit niedrigem Risiko ausgeschlossen werden.
- High-risk: Der Tumor weist mindestens eine der drei folgenden Eigenschaften auf:

¹² (DGU), Kapitel 7.20.

¹³ Cornford, Philip et al., "EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer," *European Urology* 79 (10 2020), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.046>.

¹⁴ "Stages of prostate cancer," 2021, accessed 1.7.2023, <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/prostate/staging>.

- einen PSA-Wert größer als 20 ng/mL
- einen Gleason-Score zwischen 8 und 10
- ein klinisches Stadium größer/gleich T2c

Die Gabe von ADT setzt immer ein lokal fortgeschrittenes, metastasierendes, hormonsensitives oder kastrationsresistentes¹⁵ High-risk-Prostatakarzinom und allem voran das Einverständnis des Patienten voraus, nachdem dieser vollumfänglich über den palliativen Charakter der Therapie, ihren Einfluss auf die Lebensqualität sowie ihre unerwünschten Nebenwirkungen aufgeklärt wurde.^{16,17}

Allgemein kann die Einnahme von ADT auf zwei Weisen geschehen; entweder kontinuierlich in regelmäßigen Abständen (üblicherweise alle drei Monate) oder intermittierend immer nur dann, wenn ein bestimmter PSA-Wert überschritten wird. Ersteres ist zwar aufgrund der häufigeren Einnahme von Medikamenten unter den Patienten weniger beliebt,¹⁸ wird jedoch empfohlen, sollte der PSA-Wert nach spätestens 7 Monaten nicht unter 4 ng/mL abfallen.^{19,20,21}

2. Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Kastrationsresistente Prostatakarzinome definieren sich durch

- die Therapie mit einem LHRH-Agonisten, einem LHRH-Antagonisten oder den Zustand nach bilateraler Orchiektomie
- die Beobachtung des PSA-Anstiegs in drei aufeinanderfolgenden Analysen in mindestens einwöchigem Abstand

¹⁵ (DGU), Kapitel 7.32.

¹⁶ (DGU), Kapitel 7.21.

¹⁷ Boustead, G. und Edwards, S. J., "Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials," *BJU Int* 99, no. 6 (Jun 2007), <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06802.x>.

¹⁸ Chun-Leung Chau, David et al., "Prostate Cancer Patients' Preferences for Intermittent vs. Continuous Androgen Deprivation—A Pilot Institutional Study," *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences* 47, no. 1 (2016), <https://doi.org/10.1016/j.jmir.2015.09.005>.

¹⁹ Niraula, Saroj, Le, Lisa W., und Tannock, Ian F., "Treatment of Prostate Cancer With Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation: A Systematic Review of Randomized Trials," *Journal of Clinical Oncology* 31, no. 16 (Jun 1 2013), <https://doi.org/10.1200/jco.2012.46.5492>.

²⁰ Magnan, Sindy et al., "Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis," *JAMA Oncol* 1, no. 9 (Dec 2015), <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2895>.

²¹ Hussain, Maha et al., "Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer," *New England Journal of Medicine* 368, no. 14 (Apr 4 2013), <https://doi.org/10.1056/nejmoa1212299>.

- einen PSA-Wert > 2 ng/ml oder radiologischen Progress (nach Definition der Prostate Cancer Working Group)
- einen Testosteronspiegel < 50 ng/dl²²

Für die Prognose erschwerende Faktoren sind ein kurzes Intervall zwischen der radikalen Prostatektomie und biochemischem Progress, ein Gleason Score > 8 , ein Basis-PSA-Wert > 2 ng/ml sowie die PSA-Verdopplungszeit < 10 Monate.

Im Falle eines nicht-metastasierenden, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit einer PSA-Verdopplungszeit von < 10 Monaten sind zur Behandlung lediglich nicht-steroidale Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation (Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid) zugelassen. (S3-Leitlinie Prostatakrebs 7.32)

II.B. Testosteron

1. Der Testosteron-Signalweg

Die Regulierung der Sexualhormone findet sowohl beim Mann als auch bei der Frau in der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (HPG-Achse) des Gehirns statt.^{23,24} Diese setzt sich im Mann aus dem Hypothalamus, der Hypophyse (anteriore sowie posteriore Bereiche) und den Hoden zusammen. Spezifische GnRH-(exprimierende) Neuronen des Hypothalamus produzieren GnRH, welches die Freisetzung von Gonadotropinen katalysiert und im weiteren Verlauf in die Hypophysenpfortader wandert, von wo aus es in die vordere Hypophyse gelangt, um dort an GnRH-Rezeptoren zu binden. Die GnRH-Sekretion erfolgt ab der Pubertät rhythmisch in einer Regelmäßigkeit von etwa einem Puls pro Stunde. Infolge der GnRH-Rezeptor-Aktivierung werden von der vorderen Hypophyse Adrenocorticotropin, Wachstumshormon, Prolaktin, Thyroid-stimulierendes Hormon (TSH), luteinisierendes Hormon (LH) und follikel-stimulierendes Hormon (FSH) produziert. Im Mann agiert LH vor allem in den Hoden, um die dort befindlichen Leydig-Zellen dahingehend zu stimulieren, Testosteron herzustellen, das man als das männliche primäre Sexualhormon bezeichnet. Mit zunehmender Testosteronkonzentration verstärkt sich die Inhibierung der GnRH-Sekretion in der HPG-Achse, um ihn auf einem

²² Cornford, P. et al., "EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer," *Eur Urol* 71, no. 4 (Apr 2017), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.002>.

²³ Fink, George, "60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: MEMOIR: Harris' neuroendocrine revolution: of portal vessels and self-priming," *Journal of Endocrinology* 226, no. 2 (Aug 2015), <https://doi.org/10.1530/joe-15-0130>.

²⁴ Harris, G. W., "Neural control of the pituitary gland. I. The neurohypophysis," *Br Med J* 2, no. 4731 (Sep 8 1951), <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4731.559>.

bestimmten regulieren Niveau zu halten. Sinkt der Gehalt wieder, reduziert sich die Inhibition und die Produktion von Testosteron wird induziert.^{25, 26}

Wird Testosteron in die periphere Durchblutung freigesetzt, kann es durch die Aromatase zu Estradiol umgewandelt werden.²⁷ Dieser Vorgang nimmt erheblichen Einfluss auf die Regulierung der Libido, die erektile Funktion und die Spermatogenese, die im Falle eines fehlerhaften Ablaufs beeinträchtigt werden können. Die wesentliche Rolle, die Estradiol auf die Fertilität des männlichen Körpers nimmt, zeigt sich ebenfalls durch die hohe Zahl an Östrogen-Rezeptoren und Aromatase im Gehirn, Penis und den Hoden, insbesondere erhöht in den Sexualorganen und in jenen Gehirnbereichen, die mit der sexuellen Erregung assoziiert werden. Generell erhöhen ein niedriger Testosteron- und gesteigerter Östrogen-Spiegel die Inzidenz erektiler Dysfunktion. Gleichzeitig kann die Regulierung testikulärer Zellen durch Östradiol jedoch sowohl inhibitorischer als auch stimulierender Natur sein, was auf eine dosisabhängige sowie zeitempfindliche Steuerung hinweist.²⁸

Niedriger Testosteronwert steht in Männern in klarem Zusammenhang mit einer geringen Libido.²⁹ Gleiches zeigt sich in Prostatakrebs-Patienten, die mit ADT behandelt werden. Beim Erreichen eines Kastrationsniveaus, das sich durch einen Testosterongehalt niedriger als 50 ng/dl definiert, wurden neben Hitzewallungen noch eine erektile Dysfunktion und eine verminderte Libido beobachtet.³⁰ Vermutungen legen nahe, dass ein gesteigerter Östrogen-Spiegel in Männern mit niedrigem oder gar keinem Testosteron zum Beibehalt der Libido führen könnte. Zudem könnte die Verabreichung von Östradiol in Männern, die mit ADT behandelt werden, möglicherweise sogar Schäden in den Gehirnbereichen reduzieren, die mit der sexuellen Leistungsfähigkeit in Verbindung stehen, was sie zu einer sehr interessanten Möglichkeit macht, um eine Verbesserung der allgemeinen sexuellen Lebensqualität Betroffener zu erzielen.³¹

²⁵ Plant, T. M., "60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-pituitary-gonadal axis," *J Endocrinol* 226, no. 2 (Aug 2015), <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0113>.

²⁶ Kaprara, A. und Huhtaniemi, I. T., "The hypothalamus-pituitary-gonad axis: Tales of mice and men," *Metabolism* 86 (Sep 2018), <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.018>.

²⁷ Clavijo, Raul I. und Hsiao, Wayland, "Update on male reproductive endocrinology," *Translational Andrology and Urology* 7, no. Suppl 3 (Jul 2018), <https://doi.org/10.21037/tau.2018.03.25>.

²⁸ Schulster, M., Bernie, A. M., und Ramasamy, R., "The role of estradiol in male reproductive function," *Asian J Androl* 18, no. 3 (May-Jun 2016), <https://doi.org/10.4103/1008-682x.173932>.

²⁹ Travison, T. G. et al., "The relationship between libido and testosterone levels in aging men," *J Clin Endocrinol Metab* 91, no. 7 (Jul 2006), <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2508>.

³⁰ Perlmutter, M. A. und Lepor, H., "Androgen deprivation therapy in the treatment of advanced prostate cancer," *Rev Urol* 9 Suppl 1, no. Suppl 1 (2007), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387371>.

³¹ Schulster, Bernie, und Ramasamy.

2. Der Androgen-Rezeptor

Androgen-Rezeptoren bestehen zusätzlich zur C-terminalen aus einer N-terminalen und einer DNA- sowie androgen-bindenden Domäne, die allesamt essenziell für die Rezeptorfunktion sind. Es handelt sich um ein 110 kDa schweres Phosphorprotein bestehend aus 919 Aminosäuren und 2757 Nukleotiden. Zudem zählen Androgen-Rezeptoren als steroidhormon-aktivierte, liganden-gesteuerte Transkriptionsfaktoren zur ersten Gruppe der Nuklearrzeptor-Superfamilie und werden seltener von 3α -Androstanediol (3α -diol), Androst-4-ene4,17-dione (AD) und Androsteron (AND)^{32,33}, vorwiegend aber von Testosteron und 5α -Dihydrotestosteron (DHT), dessen Umwandlung durch die steriode 5α -Reduktase aus Testosteron katalysiert wird³⁴, gebunden und aktiviert. Das effektivste und wirksamste Androgen ist letztgenanntes DHT, das sich vor allem in der Prostata befindet, deren Wachstum und Entwicklung generell von Androgenen angetrieben wird. Entsprechend teilen auch Prostatakrebszellen diese Eigenschaft, durch androgene Signale verstärkt zu proliferieren und zu wachsen. Molekular betrachtet löst sich der Rezeptor infolge der Anbindung durch den Androgen-Liganden von akzessorischen Proteinen und bewegt sich in den Nukleus, wo er dimerisiert und die Transkription androgen-reagibler Gene bewirkt.³⁵

II.C. Kastration durch ADT

Die Kastration in Form der ADT ist im Falle metastasierender Prostatakarzinome neben der Chemotherapie die letzte und einzige Behandlungsmöglichkeit. Ihr Zweck ist weniger eine Heilung, sondern eine palliative Maßnahme zur Lebensverlängerung, zumal lediglich fünf bis zehn Prozent aller Patienten nach Beginn der ADT länger als zehn Jahre leben.³⁶ Generell kann die Kastration chirurgisch und chemisch erfolgen, wobei erstgenanntes permanent und zweites temporär ist. Insgesamt verlangsamt kontinuierliche, ununterbrochene ADT die Metastasierung, lindert Knochenschmerzen, senkt bei 80 – 90% aller Patienten mit metastasierendem Krebs den PSA-Wert und verlängert das Leben Betroffener um zwei bis drei Jahre. Nach diesem

³² Travison et al.

³³ Tan, M. H. et al., "Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery," *Acta Pharmacol Sin* 36, no. 1 (Jan 2015), <https://doi.org/10.1038/aps.2014.18>.

³⁴ Institute), HGNC (Human Genom Research, *SRD5A1 steroid 5 alpha-reductase 1 [Homo sapiens (human)]*, National Center for Biotechnology Information (Medicine, National Library of, 2023), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6715>.

³⁵ Institute), HGNC (Human Genom Research, *AR androgen receptor [Homo sapiens (human)]*, National Center for Biotechnology Information (Medicine, National Library of, 2023), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/367>.

³⁶ Tangen, C. M. et al., "Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer," *Clin Prostate Cancer* 2, no. 1 (Jun 2003), <https://doi.org/10.3816/cgc.2003.n.011>.

Zeitraum entwickelt der Prostatakarzinom eine Resistenz gegen die hormonelle Therapie, woraufhin die Lebenserwartung nur mehr bei etwa 16 – 18 Monaten liegt.^{37,38} Dieses Erkrankungsstadium wird historisch bedingt als Androgen-unabhängig, hormonresistent oder hormonrefraktär bezeichnet, wobei mittlerweile sehr eindeutig nachgewiesen ist, dass auch kastrationsresistente Prostatakarzinome von androgenen Signalen sowie der Androgen-Rezeptor-Aktivität abhängig bleiben.³⁹

Tatsächlich können weder die chirurgische noch die chemische Kastration den intratumorösen Anteil von Androgenen in Prostatakrebs-Zellen zur Gänze beseitigen.⁴⁰ Der DHT-Spiegel verbleibt in Prostatakrebs-Patienten nach sechsmonatiger ADT noch bei etwa 25% der anfänglichen Menge und sinkt nach medial 37 Monaten auf etwa neun Prozent.⁴¹ Zudem unterscheidet sich der Blutserum-Testosteron- vom intratumorösen DHT-Spiegel.⁴²

Aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums des Tumors und des Mangels an Alternativen müssen Betroffene im Rahmen der ADT unabhängig von der Art der Kastration eine sehr hohe Morbidität und verschlechterte Lebensqualität in Kauf nehmen. Die Kastration geht nämlich mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für verringerte Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko einher, die insofern relevant sind, weil PCa vorwiegend Knochen metastasiert.⁴³ Aber auch ein erhöhtes Risiko für Skelettmuskelatrophie, den Rückgang der Muskelkraft,⁴⁴ Herzmuskelschwäche und allgemein für Herzversagen sowie Herzmuskelentzündungen begleiten den Therapieverlauf, wobei derzeit noch unklar ist, wie sich ADT auf Patienten mit kardiovaskulären

³⁷ Pienta, K. J. und Bradley, D., "Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer," *Clin Cancer Res* 12, no. 6 (Mar 15 2006), <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0067>.

³⁸ Harris, W. P. et al., "Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion," *Nat Clin Pract Urol* 6, no. 2 (Feb 2009), <https://doi.org/10.1038/ncpuro1296>.

³⁹ Watson, P. A., Arora, V. K., und Sawyers, C. L., "Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer," *Nat Rev Cancer* 15, no. 12 (Dec 2015), <https://doi.org/10.1038/nrc4016>.

⁴⁰ Montgomery, R. B. et al., "Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth," *Cancer Res* 68, no. 11 (Jun 1 2008), <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0249>.

⁴¹ Titus, M. A. et al., "Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer," *Clin Cancer Res* 11, no. 13 (Jul 1 2005), <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0525>.

⁴² Nishiyama, T., Hashimoto, Y., und Takahashi, K., "The influence of androgen deprivation therapy on dihydrotestosterone levels in the prostatic tissue of patients with prostate cancer," *ebda* 10, no. 21 (Nov 1 2004), <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0913>.

⁴³ Skolarus, T. A., Caram, M. V., und Shahinian, V. B., "Androgen-deprivation-associated bone disease," *Curr Opin Urol* 24, no. 6 (Nov 2014), <https://doi.org/10.1097/MOU.000000000000101>.

⁴⁴ Cheung, A. S., Zajac, J. D., und Grossmann, M., "Muscle and bone effects of androgen deprivation therapy: current and emerging therapies," *Endocr Relat Cancer* 21, no. 5 (Oct 2014), <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0172>.

Komorbiditäten auswirkt.^{45,46} Beobachtet wurden bisher noch weitere kardiovaskuläre Erkrankungen wie Dyslipidämie, Anämie und Schlaganfall, die mit der Kastration in Verbindung gebracht werden. Weiters kann ADT auch den Stoffwechsel beeinflussen, indem es die Insulinsensibilität der Betroffenen reduziert, den Ruhe-Glukose- sowie -Insulinspiegel erhöht und dadurch Diabetes begünstigt.⁴⁷ Weitere aufgezeigte Nebenwirkungen sind akutes Nierenversagen, Gewichtszunahme, psychische Belastung, Libidoverlust, Verlust der Sexualfunktion, Gynäkomastie, Hitzewallungen, Veränderung der kognitiven Fähigkeiten sowie Lethargie und Fatigue.^{48, 49, 50}

1. Chirurgische Kastration

1.1. Bilaterale Orchiektomie

Bei der bilateralen Orchiektomie werden dem Patienten chirurgisch die Hoden entfernt. Der einmalige Vorgang ist weitestgehend schmerzfrei und geschieht unter lokaler Betäubung. Ziel ist, den Androgenspiegel dahingehend zu reduzieren, dass man den Produktionsort des Androgens entfernt. Das bedeutet eine irreversible Kastration, wodurch Betroffene permanent die Fähigkeit verlieren, Nachwuchs zu zeugen. Durch die gänzliche Entfernung des Organs wird der Androgenspiegel auf das absolute Minimum gesenkt, weswegen sie zumindest zum aktuellen Zeitpunkt allen chemischen ADT-Methoden überlegen ist. Nichtsdestotrotz eliminiert auch die bilaterale Orchiektomie nicht die gesamte Androgensynthese, da zwar der Großteil des Hormons in den Hoden produziert wird, etwa zehn Prozent jedoch von Nebennieren und weiterem peripherem Gewebe stammen.⁵¹ Von allen Antiandrogenen ist lediglich für Bicalutamid bei einer täglichen Dosierung von 150 mg die Äqui-Effektivität mit der Orchiektomie

⁴⁵ Edelman, S. et al., "The effects of androgen deprivation therapy on cardiac function and heart failure: implications for management of prostate cancer," *Clin Genitourin Cancer* 12, no. 6 (Dec 2014), <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.07.009>.

⁴⁶ Levine, G. N. et al., "Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology," *CA Cancer J Clin* 60, no. 3 (May-Jun 2010), <https://doi.org/10.3322/caac.20061>.

⁴⁷ Saylor, P. J. und Smith, M. R., "Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer," *J Urol* 189, no. 1 Suppl (Jan 2013), <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.11.017>.

⁴⁸ Gandaglia, G. et al., "Gonadotropin-releasing hormone agonists and acute kidney injury in patients with prostate cancer," *Eur Urol* 66, no. 6 (Dec 2014), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.026>.

⁴⁹ Nguyen, P. L. et al., "Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them," *ebda* 67, no. 5 (May 2015), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.010>.

⁵⁰ Buchan, N. C. und Goldenberg, S. L., "Intermittent versus continuous androgen suppression therapy: do we have consensus yet?," *Curr Oncol* 17 Suppl 2, no. Suppl 2 (Sep 2010), <https://doi.org/10.3747/co.v17i0.711>.

⁵¹ Yin, L. und Hu, Q., "CYP17 inhibitors--abiraterone, C17,20-lyase inhibitors and multi-targeting agents," *Nat Rev Urol* 11, no. 1 (Jan 2014), <https://doi.org/10.1038/nrurol.2013.274>.

nachgewiesen. (S3, 6.77) So wird etwa bei Ausbreitung des Karzinoms in die regionalen Lymphknoten dazu geraten, die unmittelbare Androgendeprivation durch eine Orchiektomie der aufgeschobenen endokrinen Behandlung vorzuziehen.⁵² Darüber hinaus zeigt die Behandlung mit LHRH-Agonisten ein höheres Risiko für klinisch relevante Nebeneffekte als der operative Eingriff.⁵³

In einer Gegenüberstellung zwischen operativer und chemischer ADT steht auf der einen Seite die sehr eindeutige Überlegenheit der Orchiektomie hinsichtlich Wirksamkeit und Effizienz, während die chemische Kastration infolge des Anhaltens der Medikamenteneinnahme den Vorteil der Reversibilität mit sich bringt.

2. Chemische Kastration

Die chemische Kastration erfolgt medikamentös durch Tabletten, Nasensprays, Injektionen oder Implantate. Diese werden entweder kontinuierlich in festgelegten, regelmäßigen, zu meist dreimonatigen Abständen oder intermittierend abhängig vom gemessenen PSA-Wert eingenommen.⁵⁴ Arzt und Patient können dabei aus einer Vielzahl an Medikamenten wählen, die teils auf sehr unterschiedliche Weise die Kastration herbeiführen. Bewährt haben sich bisher vor allem die Anbindung an LHRH-Rezeptoren, Androgen-Synthesemolekülen sowie an die Androgen-Rezeptoren selbst, um den natürlichen Androgen-Kreislauf zu manipulieren.

Regulär findet in Österreich die kontinuierliche ADT Verwendung. (S3-Leitlinien 7.25) Die intermittierende ADT ist dagegen eine Herangehensweise, die darauf abzielt, die damit einhergehende Morbidität möglichst gering zu halten, indem man eine zyklische Erholung des Serum-Testosteron-Levels im Körper erlaubt. Dadurch versucht man, die Nebenwirkungen der kontinuierlichen ADT, die sexuelle Dysfunktion, schlechte Stimmung sowie physische Verfassung und Veränderungen des Körperaufbaus zu lindern. Die seltenere Einnahme der Medikamente geht zudem auch mit niedrigeren Kosten für das Gesundheitssystem einher.⁵⁵ Offene Fragen gibt es noch zum Vergleich der Wirkung und Nebenwirkungen der beiden Behandlungsweisen. Denn ob die Wirkung der intermittierenden der kontinuierlichen unterliegt oder

⁵² Granfors, T. et al., "Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone," *J Urol* 176, no. 2 (Aug 2006), <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.03.092>.

⁵³ Sun, M. et al., "Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Orchiectomy: Effects of Androgen-Deprivation Therapy," *JAMA Oncol* 2, no. 4 (Apr 2016), <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4917>.

⁵⁴ Chun-Leung Chau et al.

⁵⁵ Perera, M. et al., "Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer," *Nat Rev Urol* 17, no. 8 (Aug 2020), <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0335-7>.

gleichwertig ist, ist derzeit noch ungeklärt und wird auch in der offiziellen S3-Leitlinie für Prostatakrebs als Schlüsselfrage für künftige Forschung angeführt. (S3-Leitlinien, S.288) Die NCIC-Studie zu diesem Thema konnte keine Minderwertigkeit der intermittierenden Therapie feststellen, wohingegen die äquivalente SWOG-Studie diesbezüglich zu einem unklaren Ergebnis kommt. Demzufolge gibt es zwar Überlegungen, die intermittierende ADT zumindest bei Patienten mit einem Gleason Score von acht oder höher über die kontinuierliche zu priorisieren. Bei Männern mit metastasierendem Prostatakrebs konnte die SWOG-Studie jedoch hinsichtlich der Überlebensrate keine Inferiorität widerlegen, weswegen hier die kontinuierliche ADT als Standardbehandlung gilt.^{56, 57} Relativ eindeutig erscheint in der Mehrheit betreffender Studien dagegen die verbesserte Lebensqualität, die die intermittierende ADT mit sich bringt.⁵⁸ Sowohl bei Patienten mit metastasierendem als auch mit nicht-metastasierendem Prostatakrebs wurde zumindest eine kurzzeitig bessere mentale Gesundheit wie auch Potenzfunktion festgestellt.^{59, 60} Ältere Patienten zeigten in der S9346-SWOG-Studie nach Unterziehen der intermittierenden ADT keine sichtbare Verschlechterung der Knochen, Kognition oder endokrinen Drüsen, jedoch eine erhöhte Inzidenz ischämischer und thrombotischer Leiden.⁶¹ Insgesamt kann man die intermittierende Behandlung daher bei sorgfältig ausgewählten Patienten erwägen.⁶² Konkret wird das in der S3-Leitlinie so gehandhabt, dass die kontinuierliche ADT jedenfalls dann empfohlen wird, wenn der PSA-Wert nach sieben Monaten nicht auf unter 4 ng/mL fällt und im Zuge des Unterschreitens dieses Werts die intermittierende Hormontherapie nach ausführlicher Aufklärung als Alternative angeboten werden kann. Empfehlungen darüber hinaus können aufgrund der ungenügenden Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit nicht ausgesprochen werden. (S3-Leitlinien 7.25)

⁵⁶ Higano, C. S., "Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy," *J Natl Compr Canc Netw* 12, no. 5 (May 2014), <https://doi.org/10.6004/jnccn.2014.0074>.

⁵⁷ Magnan et al.

⁵⁸ Hussain et al.

⁵⁹ Crook, J., "The role of intermittent androgen suppression in biochemically recurrent or newly diagnosed metastatic prostate cancer," *Curr Opin Support Palliat Care* 7, no. 3 (Sep 2013), <https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e328363602e>.

⁶⁰ Hussain et al.

⁶¹ Hershman, D. L. et al., "Adverse Health Events Following Intermittent and Continuous Androgen Deprivation in Patients With Metastatic Prostate Cancer," *JAMA Oncol* 2, no. 4 (Apr 2016), <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4655>.

⁶² Niraula, Le, und Tannock.

2.1. LHRH-Rezeptor bindende Wirkstoffe

Der LHRH-Rezeptor im Bereich der Hypophyse ist ein 328 Aminosäuren langes Protein, das der rhodopsinartigen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren-(GPCR) Familie angehört.⁶³ Es besteht aus einem Kernbereich, der sich aus sieben transmembranösen Domänen, einer extrazellulären 35 Aminosäuren langen N-terminalen Domäne und einer kurzen, 1 bis 2 Aminosäuren langen C-terminalen Domäne.^{64, 65} Diese Charakteristika ermöglichen LHRH-Rezeptoren eine langsame Internalisierung und Desensibilisierung, wenn sie durch entsprechende Hormone stimuliert werden.^{66, 67}

LHRH-Rezeptoren sind aber nicht nur in der Hypophyse, sondern auch in anderen Körper- sowie Tumorgeweben anzutreffen, so exprimieren sie etwa auch Prostatakrebszellen LHRH-Rezeptoren. Konkret gibt es dabei eine Klasse hoch-affiner und eine Klasse niedrig-affiner LHRH-Bindestellen, die wiederum entweder androgen-abhängige oder kastrationsresistente Eigenschaften aufweisen.^{68, 69, 70} Die in Prostatakrebszellen befindlichen LHRH-Rezeptoren unterscheiden sich dabei teilweise in ihrer mRNA-Folge und Proteingröße kaum von jenen Rezeptoren der Hypophyse.^{71, 72} Gleichzeitig zeigen entnommene Proben von gesunden Prostatazellen eine niedrigere Expression von LHRH-Rezeptoren als prostatakrebspositive Biopsien.⁷³ Die

⁶³ Chi, L. et al., "Cloning and characterization of the human GnRH receptor," *Mol Cell Endocrinol* 91, no. 1-2 (Feb 1993), [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(93\)90278-r](https://doi.org/10.1016/0303-7207(93)90278-r).

⁶⁴ Kakar, S. S. et al., "Gonadotropin-releasing hormone receptors: structure, expression, and signaling transduction," *Vitam Horm* 69 (2004), [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(04\)69006-6](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(04)69006-6).

⁶⁵ Fontana, F. et al., "Gonadotropin-Releasing Hormone Receptors in Prostate Cancer: Molecular Aspects and Biological Functions," *Int J Mol Sci* 21, no. 24 (Dec 14 2020), <https://doi.org/10.3390/ijms21249511>.

⁶⁶ Fan, N. C. et al., "The human gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor gene: cloning, genomic organization and chromosomal assignment," *Mol Cell Endocrinol* 103, no. 1-2 (Jul 1994), [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(94\)90087-6](https://doi.org/10.1016/0303-7207(94)90087-6).

⁶⁷ McArdle, C. A. et al., "Signalling, cycling and desensitisation of gonadotrophin-releasing hormone receptors," *J Endocrinol* 173, no. 1 (Apr 2002), <https://doi.org/10.1677/joe.0.1730001>.

⁶⁸ Limonta, P. et al., "Antiproliferative effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonists on the human prostatic cancer cell line LNCaP," *J Clin Endocrinol Metab* 75, no. 1 (Jul 1992), <https://doi.org/10.1210/jcem.75.1.1320049>.

⁶⁹ Dondi, D. et al., "Antiproliferative effects of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists on human androgen-independent prostate cancer cell line DU 145: evidence for an autocrine-inhibitory LHRH loop," *Cancer Res* 54, no. 15 (Aug 1 1994), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8033142>.

⁷⁰ Srkalovic, G. et al., "Receptors for luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) in Dunning R3327 prostate cancers and rat anterior pituitaries after treatment with a sustained delivery system of LHRH antagonist SB-75," *Endocrinology* 127, no. 6 (Dec 1990), <https://doi.org/10.1210/endo-127-6-3052>.

⁷¹ Limonta, P. et al., "The biology of gonadotropin hormone-releasing hormone: role in the control of tumor growth and progression in humans," *Front Neuroendocrinol* 24, no. 4 (Dec 2003), <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2003.10.003>.

⁷² Bahk, J. Y. et al., "Expression of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor mRNA in prostate cancer cells and effect of GnRH on the proliferation of prostate cancer cells," *Urol Res* 26, no. 4 (1998), <https://doi.org/10.1007/s002400050054>.

⁷³ Bono, A. V., Salvatore, M., und Celato, N., "Gonadotropin-releasing hormone receptors in prostate tissue," *Anal Quant Cytol Histol* 24, no. 4 (Aug 2002), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12199323>.

Anwesenheit von LHRH-Dekapeptiden in Prostatakarzinom- und auch anderen Krebszellen bestätigt dabei die Idee einer autokrinen LHRH/LHRH-Rezeptor-Spirale, die nicht unwesentlich an der lokalen Kontrolle des Tumorwachstums beteiligt sein könnte.^{74, 75}

Die antitumorösen Effekte der LHRH-Rezeptor-Aktivierung äußern sich zellbiologisch betrachtet sowohl in einer Verlangsamung des Zellzyklus, insbesondere an der Stelle des G2/M-Übergangs, als auch in einer klaren Apoptose-Induktion, indem sie mit der p38-MAPK-Signalkaskade sowie dem PI3K-Signalweg interferiert, der mit einer reduzierten Nachschaltung der JNK-Kinase verbunden ist.^{76, 77} Wenngleich die Caspase-8-, die Caspase-3- und die p53-Phosphorylierung in humanen Prostatakrebs-Zellkulturen bereits beobachtet wurden, ist die Beteiligung des apoptotischen Signals an der antitumorösen Aktivität des LHRH-Rezeptors in PCa eine weiterhin zu erforschende Angelegenheit.^{78,79} Fest steht allerdings, dass die Aktivierung der Rezeptoren zusätzlich noch die Expression des EGF-Rezeptors verringert und auf diese Weise eine Verringerung bestimmter Wachstumsfaktoren (z.B. c-fos) bewirkt, wodurch schließlich insgesamt die mitogene Aktivität der lokal exprimierten EGF-Erregungsschleife beeinträchtigt wird.⁸⁰ Darüber hinaus verfügen aktivierte LHRH-Rezeptoren über zahlreiche anti-metastatische Effekte, indem das Migrationsverhalten kastrationsresistenter Prostatazellen sowie ihre Fähigkeit, in eine rekonstituierte Basalmembran einzudringen⁸¹ und die Induktion der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (FGF) das invasive Verhalten von Prostatakrebszellen blockiert.⁸² Die verringerte Proliferation und Formung von Kapillaren durch Stimulierung der

⁷⁴ Limonta, P. et al., "Androgen-dependent prostatic tumors: biosynthesis and possible actions of LHRH," *J Steroid Biochem Mol Biol* 49, no. 4-6 (Jun 1994), [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(94\)90278-x](https://doi.org/10.1016/0960-0760(94)90278-x).

⁷⁵ Dondi et al.

⁷⁶ Kraus, S. et al., "Gonadotropin-releasing hormone induces apoptosis of prostate cancer cells: role of c-Jun NH2-terminal kinase, protein kinase B, and extracellular signal-regulated kinase pathways," *ebda*.64, no. 16 (Aug 15 2004), <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1156>.

⁷⁷ Kraus, S., Naor, Z., und Seger, R., "Gonadotropin-releasing hormone in apoptosis of prostate cancer cells," *Cancer Lett* 234, no. 2 (Mar 28 2006), <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.02.038>.

⁷⁸ Clementi, M. et al., "Gonadotropin releasing hormone analogs induce apoptosis by extrinsic pathway involving p53 phosphorylation in primary cell cultures of human prostatic adenocarcinomas," *Prostate* 69, no. 10 (Jul 1 2009), <https://doi.org/10.1002/pros.20954>.

⁷⁹ Angelucci, C. et al., "Apoptosis-related gene expression affected by a GnRH analogue without induction of programmed cell death in LNCaP cells," *Anticancer Res* 24, no. 5A (Sep-Oct 2004), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15517879>.

⁸⁰ Moretti, R. M. et al., "Luteinizing hormone-releasing hormone agonists interfere with the stimulatory actions of epidermal growth factor in human prostatic cancer cell lines, LNCaP and DU 145," *J Clin Endocrinol Metab* 81, no. 11 (Nov 1996), <https://doi.org/10.1210/jcem.81.11.8923840>.

⁸¹ Montagnani Marelli, M. et al., "Gonadotropin-releasing hormone agonists reduce the migratory and the invasive behavior of androgen-independent prostate cancer cells by interfering with the activity of IGF-I," *Int J Oncol* 30, no. 1 (Jan 2007), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143537>.

⁸² Gnanapragasam, V. J. et al., "Evidence that prostate gonadotropin-releasing hormone receptors mediate an anti-tumourigenic response to analogue therapy in hormone refractory prostate cancer," *J Pathol* 206, no. 2 (Jun 2005), <https://doi.org/10.1002/path.1767>.

vaskular endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) infolge der LHRH-Rezeptor-Aktivierung implizieren zudem auch eine antiangiogene Wirkung, indem sie auf Ebene der Endothelzellen proangiogener Aktivität entgegenwirken.⁸³

Ob es im Menschen neben der klassischen Form des LHRH-Rezeptors noch einen LHRH-II-Rezeptor gibt, ist unklar. Während zwar die Existenz dessen in nicht-hominiden Primaten und Nicht-Säuger-Wirbeltieren bestätigt wurde, ist derzeit im Menschen lediglich ein zugehöriges Pseudogen bekannt, das ein vorzeitiges Stop-Codon aufweist, weswegen infolge der Transkription entgegen der ursprünglichen Erwartung höchstwahrscheinlich kein funktionelles Multi-Transmembran-Protein entstehen kann.⁸⁴ Dementsprechend geht man derzeit davon aus, dass LHRH-2 im Menschen ebenso durch den klassischen LHRH-Rezeptor wirkt.⁸⁵

Zielt man darauf ab, die Expression von LHRH-Rezeptoren zu beeinflussen, kann man diesen Effekt mittels LHRH-Agonisten aber auch LHRH-Antagonisten erreichen. Dass diese gegensätzlich wirkenden Herangehensweisen dieselbe erwünschte Wirkung erreichen, lässt vermuten, dass LHRH-Rezeptoren je nachdem, welchem zellulären Kontext sie ausgesetzt sind, mit verschiedenen spezifischen strukturellen Eigenschaften ausgestattet sind. Dementsprechend nehmen LHRH-Rezeptoren in verschiedenen Gewebearten (z.B. Hypophyse und Prostatakarzinom) unterschiedliche strukturelle Konformationen an, die sich auf die selektive Bindung der LHRH-Analoga und sowie die spezifischen intrazellulären Signalwege auswirken.^{86,87} Wichtig zu verstehen ist dabei, dass sich die Aktivität von LHRH-Agonisten auf Ebene der Hypophyse von der in Prostatakrebszellen unterscheidet. LHRH-Rezeptoren können an verschiedene G-Proteine und Signalwege binden. Der dabei zugrundeliegende Mechanismus zur Stimulierung der Gonadotropine ist der $G\alpha_q/11/PLC/PKC/MAPK$ -Signalweg.⁸⁸

⁸³ Moretti, R. M. et al., "Dual targeting of tumor and endothelial cells by gonadotropin-releasing hormone agonists to reduce melanoma angiogenesis," *Endocrinology* 151, no. 10 (Oct 2010), <https://doi.org/10.1210/en.2010-0163>.

⁸⁴ Institute), HGNC (Human Genom Research, *GNRHR2 gonadotropin releasing hormone receptor 2 (pseudogene) [Homo sapiens (human)]*, National Center for Biotechnology Information (Medicine, National Library of, 2023), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/114814>.

⁸⁵ Montagnani Marelli, M. et al., "Type I gonadotropin-releasing hormone receptor mediates the antiproliferative effects of GnRH-II on prostate cancer cells," *J Clin Endocrinol Metab* 94, no. 5 (May 2009), <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1741>.

⁸⁶ Millar, R. P. et al., "Diversity of actions of GnRHs mediated by ligand-induced selective signaling," *Front Neuroendocrinol* 29, no. 1 (Jan 2008), <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.06.002>.

⁸⁷ Millar, R. P. und Pawson, A. J., "Outside-in and inside-out signaling: the new concept that selectivity of ligand binding at the gonadotropin-releasing hormone receptor is modulated by the intracellular environment," *Endocrinology* 145, no. 8 (Aug 2004), <https://doi.org/10.1210/en.2004-0461>.

⁸⁸ Fontana et al.

2.1.1. LHRH-Antagonisten

LHRH-Antagonisten wurden mit der Intention entwickelt, die Anbindung des endogenen LHRHs an die hypophysären Rezeptoren zu erzwingen, damit die Aktivität der Hypophysen-Gonaden-Achse reduziert wird. Sie imitieren LHRH-Moleküle und verdrängen auf diese Weise tatsächliches LHRH an den zugehörigen Rezeptoren in der Hypophyse, wodurch unmittelbar effektiv die Gonadotropin-Produktion unterdrückt wird. Ihr entscheidender Vorteil gegenüber LHRH-Agonisten besteht darin, dass hierdurch das Risiko eines unerwünschten initialen Anstiegs in Folge der Medikamenten-Einnahme gänzlich verhindert werden kann. In den Krebszellen selbst agieren sie spannenderweise jedoch als Agonisten, indem sie den LHRH-Rezeptor dort stimulieren und durch ihren molekularen Aufbau eine antiproliferative Wirkung hervorrufen.^{89, 90} Dieser Vorgang führt dazu, dass eine Apoptose ausgelöst wird, indem LHRH-Antagonisten mit Wachstumsfaktor-Rezeptoren interferieren, die den intrazellulären Signalweg in PCa-Zellen steuern.⁹¹ Darüber hinaus sind sie auch in der Lage, FSH schneller und effizienter auf ein deutlich niedrigeres Niveau zurückzudrängen und für längere Zeit tief zu halten als es bei LHRH-Agonisten der Fall ist.^{92, 93, 94}

2.1.2. LHRH-Agonisten

Die Idee, LHRH-Agonisten zu nutzen, die entgegen der scheinbaren Intuition LHRH-Rezeptoren stimulieren, um den Androgenspiegel zu senken, basiert auf der Beobachtung, dass natürliches LHRH mit einer sehr kurzen Halbwertszeit versehen ist, indem es im Blut enzymatisch durch eine Tyr5-Gly6-Endopeptidase gespalten wird.⁹⁵ Dabei werden die Analoga dahingehend modifiziert, dass an der Stelle des Gly6 eine D-Aminosäure eingesetzt wird, die ihnen

⁸⁹ Millar et al.

⁹⁰ Doroszko, M. et al., "GnRH antagonist treatment of malignant adrenocortical tumors," *Endocr Relat Cancer* 26, no. 1 (Jan 1 2019), <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0399>.

⁹¹ Sakai, M. et al., "In search of the molecular mechanisms mediating the inhibitory effect of the GnRH antagonist degarelix on human prostate cell growth," *PLoS One* 10, no. 3 (2015), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120670>.

⁹² Zengerling, F. et al., "Degarelix for treating advanced hormone-sensitive prostate cancer," *Cochrane Database Syst Rev* 8, no. 8 (Aug 5 2021), <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012548.pub2>.

⁹³ Trachtenberg, J. et al., "A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer," *J Urol* 167, no. 4 (Apr 2002), <https://doi.org/10.1097/00005392-200204000-00021>.

⁹⁴ Klotz, L. et al., "The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer," *BJU Int* 102, no. 11 (Dec 2008), <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x>.

⁹⁵ Zohar, Y. et al., "Degradation of gonadotropin-releasing hormones in the gilthead seabream, *Sparus aurata*. II. Cleavage of native salmon GnRH, mammalian LHRH, and their analogs in the pituitary, kidney, and liver," *Gen Comp Endocrinol* 79, no. 2 (Aug 1990), [https://doi.org/10.1016/0016-6480\(90\)90116-4](https://doi.org/10.1016/0016-6480(90)90116-4).

Resistenz gegenüber dem Abbau durch die Peptidase gewährt. Darüber hinaus werden in LHRH-Agonisten die ersten Aminosäuren des LHRHs nachgebaut, um die natürlichen LHRH-Peptide zu imitieren und die biologische Aktivität beizubehalten, während allerdings gleichzeitig auch die letzte Aminosäure durch ein Pro-NH₂- oder Pro-Azgly-NH₂-Anhängsel ausgetauscht wird, was die Bindungsaffinität zum LHRH-Rezeptor zusätzlich erhöht.^{96,97,98} Die angefügten Bestandteile binden dann an die hypophysären LHRH-Rezeptoren, woraufhin sie initial einen Gonadotropin-Anstieg bewirken, um schließlich eine Desensibilisierung herbeizuführen, die schließlich die LH- und Testosteronproduktion unterdrücken.⁹⁹ Die biologische Potenz der Agonisten definiert sich auf Ebene der Hypophyse hauptsächlich durch eine hohe Rezeptor-Affinität, während die Abbaugeschwindigkeit ein eher zu vernachlässigender Aspekt ist.¹⁰⁰ Die krebssunterdrückende Wirkung der LHRH-Rezeptoren durch Agonisten in Prostatakrebszellen ist bereits in mehreren Laboren sowohl in vitro¹⁰¹ als auch in vivo¹⁰² festgestellt worden. Die Aktivierung der Rezeptoren inhibiert dabei die Ausbreitung sowohl Androgen-abhängiger, kastrationsresistenter, aber auch Androgen-unabhängiger Krebszellen.¹⁰³ Ebenso führt die Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakrebs durch eine Agonisten-Therapie zu einer verlängerten Überlebensdauer.¹⁰⁴

⁹⁶ Sealfon, S. C., Weinstein, H., und Millar, R. P., "Molecular mechanisms of ligand interaction with the gonadotropin-releasing hormone receptor," *Endocr Rev* 18, no. 2 (Apr 1997), <https://doi.org/10.1210/edrv.18.2.0295>.

⁹⁷ Rove, K. O. und Crawford, E. D., "Traditional androgen ablation approaches to advanced prostate cancer: new insights," *Can J Urol* 21, no. 2 Supp 1 (Apr 2014), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24775719>.

⁹⁸ Van Poppel, H. und Abrahamsson, P. A., "Considerations for the use of gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists in patients with prostate cancer," *Int J Urol* 27, no. 10 (Oct 2020), <https://doi.org/10.1111/iju.14303>.

⁹⁹ Wu, Y., Rosenberg, J. E., und Taplin, M. E., "Novel agents and new therapeutics in castration-resistant prostate cancer," *Curr Opin Oncol* 23, no. 3 (May 2011), <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e3283449400>.

¹⁰⁰ Loumaye, E., Naor, Z., und Catt, K. J., "Binding affinity and biological activity of gonadotropin releasing hormone agonists in isolated pituitary cells," *Endocrinology* 111, no. 3 (Sep 1982), <https://doi.org/10.1210/endo-111-3-730>.

¹⁰¹ Limonta, P., Montagnani Marelli, M., und Moretti, R. M., "LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action," *Expert Opin Investig Drugs* 10, no. 4 (Apr 2001), <https://doi.org/10.1517/13543784.10.4.709>.

¹⁰² Montagnani Marelli, M. et al., "Effects of LHRH agonists on the growth of human prostatic tumor cells: "in vitro" and "in vivo" studies," *Arch Ital Urol Androl* 69, no. 4 (Sep 1997), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9396187>.

¹⁰³ Castellon, E. et al., "Effect of leuprolide and cetrorelix on cell growth, apoptosis, and GnRH receptor expression in primary cell cultures from human prostate carcinoma," *Cancer Invest* 24, no. 3 (Apr-May 2006), <https://doi.org/10.1080/07357900600629591>.

¹⁰⁴ Gnanapragasam et al.

2.2. Antiandrogene

Antiandrogene binden direkt an intrazelluläre Androgen-Rezeptoren und führen so eine veränderte Konformation des Proteins herbei, um kompetitiv die Effekte endogener Androgene wie Testosteron und DHT auf die Prostata Drüse auszuschalten. Der Androgen-Rezeptor fungiert dabei als Liganden-abhängiger Transkriptionsfaktor, der Androgenbindung zu erhöhter Transkription Androgen-abhängiger Gene übermittelt. Die Blockade des Rezeptors führt im Großteil aller Prostatakrebs-Zellen zu einem programmierten Zelltod, sofern sie nicht bereits zuvor der Hormonunterdrückung ausgesetzt waren.¹⁰⁵ Basierend auf ihrer chemischen Struktur unterscheidet man zwischen steroidal und nicht-steroidal Antiandrogenen.¹⁰⁶ Sie divergieren in ihrem Einfluss auf das Serum-Testosteron-Level und in ihrem Bindungsverhalten gegenüber Nicht-Androgen-Rezeptoren. Zuzüglich ihrer antiandrogenen Wirkung simulieren steroidale Androgene den inhibierenden negativen Rückkoppelungsmechanismus des Hypothalamus, um die Konzentration des Testosterons im Blut zu senken. Nicht-steroidale Antiandrogene blockieren hingegen die androgene Aktivität sowohl im Hypothalamus als auch direkt im Prostata Gewebe, wodurch der negative Rückkoppelungsmechanismus inhibiert ist und die Testosteronbildung in den Hoden steigt.¹⁰⁷

2.2.1. Steroidale Androgen-Biosynthese-Inhibitoren

Die einzigen steroidal Androgen-Biosynthese-Inhibitoren, die derzeit in Verwendung sind, sind Abiraterone. Der Patient nimmt oral ein Medikament mit dem Wirkstoff Abirateronacetat ein, das im weiteren Verlauf zu seinem aktiven Abbauprodukt Abirateron deacetyliert und im Patienten mittels der 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (3 β HSD) zu Δ 4-Abirateron (D4A) umgewandelt wird. Dieser Vorgang zielt darauf ab, das steroidogene CYP17A1-Enzym, das der Cytochrom-P450-Familie zugehört, zu inhibieren.¹⁰⁸ Jenes Enzym wiederum katalysiert primär zwei molekulare Schritte in der Nebennierenrinde, die dazu dienen, Steroidvorstufen zu Testosteron, DHT und DHEA umzuwandeln. Konkret ist es verantwortlich für die Umwandlung des

¹⁰⁵ Reid, P., Kantoff, P., und Oh, W., "Antiandrogens in prostate cancer," *Invest New Drugs* 17, no. 3 (1999), <https://doi.org/10.1023/a:1006344807086>.

¹⁰⁶ Bethesda, "Antiandrogens," in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* (Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012).

¹⁰⁷ Akakura, K., Furuya, Y., und Ito, H., "[Steroidal and nonsteroidal antiandrogens: chemical structures, mechanisms of action and clinical applications]," *Nihon Rinsho* 56, no. 8 (Aug 1998), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9750520>.

¹⁰⁸ Li, Z. et al., "Conversion of abiraterone to D4A drives anti-tumour activity in prostate cancer," *Nature* 523, no. 7560 (Jul 16 2015), <https://doi.org/10.1038/nature14406>.

17-Hydroxpregnenolons zu DHEA unter Mitwirkung der 17 α -Hydroxylase.¹⁰⁹ Durch die Inhibition dieses Enzyms erhöht sich der ACTH-Spiegel im Körper, was zu einer reduzierten Cortisolproduktion sowie einem Mineralokortikoid-Überschuss in behandelten Patienten führt.^{110, 111} Ersteres wird durch die Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse reguliert und ist ein in Blut, Speichel und Urin messbarer Indikator für die hormonelle Antwort des Körpers auf Stress, der mit reduzierter physischer Aktivität, Übergewicht und Nikotinrückfälligkeit korrelieren.^{112, 113, 114, 115} Mineralokortikoid-Überschuss dagegen steht mit Bluthochdruck, Hypokalämie, Flüssigkeitsretention und linksventrikulärer Hypertrophie in Zusammenhang.¹¹⁶

Strukturell besteht eine große Ähnlichkeit zwischen D4A und endogenen steroiden 5 α -Reduktase-Substraten wie Testosteron oder DHEA. Aufgebaut wird das Steroidhormon durch zahlreiche unterschiedliche Enzyme der steroidogenen Maschinerie, wie zum Beispiel SRD5A und 3 β HSD1, das durch HSD3B1 kodiert wird. Darauf folgt ein molekularer Nachschaltungsprozess, bei dem mehrere Metabolite entstehen, die als AR-Antagonisten oder als unvollständige AR-Agonisten agieren. Im Zuge dessen erfährt D4A sowohl in Prostatakrebszellen als auch in vivo eine 5 α -Reduktion zu 5 α -Abi, auf die eine 3-Keto-Reduktion zu beiden 3-(α und β)-OH-Isomeren folgt, sowie die umgekehrten Reaktionen hierzu.^{117,118,119}

¹⁰⁹ Attard, Gerhardt et al., "Clinical and Biochemical Consequences of CYP17A1 Inhibition with Abiraterone Given with and without Exogenous Glucocorticoids in Castrate Men with Advanced Prostate Cancer," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97, no. 2 (2012), <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2189>.

¹¹⁰ Attard, G. et al., "Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven," *J Clin Oncol* 26, no. 28 (Oct 1 2008), <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.9749>.

¹¹¹ Ryan, C. J. et al., "Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy," *ebda*.28, no. 9 (Mar 20 2010), <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1281>.

¹¹² Wright, K. D., Hickman, R., und Laudenslager, M. L., "Hair Cortisol Analysis: A Promising Biomarker of HPA Activation in Older Adults," *Gerontologist* 55 Suppl 1, no. Suppl 1 (Jun 2015), <https://doi.org/10.1093/geront/gnu174>.

¹¹³ Moyers, S. A. und Hagger, M. S., "Physical activity and cortisol regulation: A meta-analysis," *Biol Psychol* 179 (Apr 2023), <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2023.108548>.

¹¹⁴ Herhaus, B. und Petrowski, K., "Cortisol Stress Reactivity to the Trier Social Stress Test in Obese Adults," *Obes Facts* 11, no. 6 (2018), <https://doi.org/10.1159/000493533>.

¹¹⁵ Ussher, M. et al., "Reduction in cortisol after smoking cessation among users of nicotine patches," *Psychosom Med* 68, no. 2 (Mar-Apr 2006), <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000204926.27215.a1>.

¹¹⁶ Brilla, C. G. und Weber, K. T., "Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis," *J Lab Clin Med* 120, no. 6 (Dec 1992), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1453111>.

¹¹⁷ Li, Z. et al., "Redirecting abiraterone metabolism to fine-tune prostate cancer anti-androgen therapy," *Nature* 533, no. 7604 (May 26 2016), <https://doi.org/10.1038/nature17954>.

¹¹⁸ Li et al.

¹¹⁹ Alyamani, M. et al., "Steroidogenic Metabolism of Galeterone Reveals a Diversity of Biochemical Activities," *Cell Chem Biol* 24, no. 7 (Jul 20 2017), <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2017.05.020>.

2.2.2. Nicht-steroidale Androgenrezeptor-Antagonisten

Nicht-steroidale Androgenrezeptor-Antagonisten inhibieren selektiv und kompetitiv die nukleare Translokation und die damit einhergehende Gentranskription der Androgen-Rezeptoren.¹²⁰

2.3. *In Österreich zugelassene/etablierte Wirkstoffe in Medikamenten*

- LHRH-Antagonisten
 - Abarelix
 - Degarelix
 - Relugolix
- LHRH-Agonisten
 - Histrelin
 - Goserelin
 - Leuprolide
 - Triptorelin
- Antiandrogene
 - Bicalutamid
 - Apalutamid
 - Enzalutamid
 - Abirateron + Prednison
 - Darolutamid
 - Olaparib
 - Flutamid
 - Nilutamid
 - Progesteron
 - Östrogen
 - Progesteron-Analoga
 - Cyproterone-Acetat
 - Mineralocorticoid-Analoga Spirinolactone

¹²⁰ Moilanen, A. M. et al., "Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies," *Sci Rep* 5 (Jul 3 2015), <https://doi.org/10.1038/srep12007>.

II.D. Kombinationstherapien

Da die Auswahl an Therapien und Medikamenten zur Behandlung von Prostatakarzinomen eingeschränkt ist und sich die jeweiligen Therapien nicht prinzipiell negativ gegenseitig beeinflussen, wird Betroffenen häufig eine Kombinationstherapie angeboten, die über eine ADT-Monotherapie hinausgeht. Diese findet vor allem im Bereich hochgradiger und metastasierender Tumore Anwendung. Einzelne Studien wie z.B. STAMPEDE, wo lokal fortgeschrittenen Hochrisikotumoren eingeschlossen wurden, legen jedoch nahe, dass auch Patienten in früheren Tumorstadien in ähnlicher Weise von den Kombinationstherapien profitieren könnten.¹²¹ Die Forschung basiert dabei auf der Beobachtung sowie dem Vergleich mehrerer Kontrollgruppen mit verschiedenen Standard-Behandlungen und Placebos.

1. Prednison in Kombination mit Abirateron

Die Verschreibung und Einnahme von Abirateron erfolgt stets in Kombination mit Prednison bzw. Prednisolon, einem Glukokortikoid. Prednison wirkt bei gemeinsamer Gabe und einer zweifach täglichen Dosis von 5 mg antitumorös, wodurch sich die Überlebensrate der Patienten signifikant verbessert.^{122,123} Dadurch können vor allem Nebenwirkungen wie Hypokaliämie, Bluthochdruck und Flüssigkeitsretention minimiert werden.^{124,125} Auch die Zugabe von Prednison/Prednisolon zur Therapie mit Docetaxel ist möglich, jedoch nicht so essenziell wie bei Abirateron.¹²⁶

2. ADT in Kombination mit Strahlentherapie

Die adjuvante Bestrahlung zuzüglich zur ADT wird in den S3-Leitlinien für Prostatakarzinome möglichst unter Einschluss der Patienten in prospektive klinische Studien empfohlen.¹²⁷ Die Kombination aus perkutaner Strahlentherapie und ADT gilt daher als eine primäre Therapieoption für Hochrisiko-Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und einem

¹²¹ (DGU), S.189.

¹²² Attard, G. et al., "Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer," *J Clin Oncol* 27, no. 23 (Aug 10 2009), <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.0642>.

¹²³ de Bono, J. S. et al., "Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer," *N Engl J Med* 364, no. 21 (May 26 2011), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618>.

¹²⁴ Costa-Santos, M. et al., "Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency," *J Clin Endocrinol Metab* 89, no. 1 (Jan 2004), <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031021>.

¹²⁵ Miller, W. L. und Auchus, R. J., "The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders," *Endocr Rev* 32, no. 1 (Feb 2011), <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013>.

¹²⁶ IP, Sanofi Mature, Taxotere - Beipackzettel.

¹²⁷ (DGU), S.159.

Gleason-Score größer als sieben.¹²⁸ Studien beweisen in diesem Kontext einen signifikanten Vorteil der langfristigen gegenüber der kurzfristigen ADT, weswegen sie für mindestens 24, idealerweise sogar 36 Monate durchgeführt werden soll.¹²⁹ So erbrachte vor allem die umfangreiche EORTC-Studie 22961 in einer Beobachtungszeit von 6,4 Jahren den Nachweis, dass die Gesamtmortalität nach fünf Jahren in der Gruppe mit kurzfristiger ADT 19% betrug, während sie bei der Gruppe mit langfristiger ADT bei nur 15,2% lag, woraus der Schluss getroffen wurde, dass der Überlebensfaktor bei langfristiger ADT eindeutig höher liegt.¹³⁰ Auch bei Patienten mit besonders hohem Progressionsrisiko wird zusätzlich zur perkutanen Salvage-Strahlentherapie eine gleichzeitige Behandlung mit ADT angeboten.¹³¹ Dadurch wird nachweislich das Risiko biochemischen, klinischen und gar tödlichen Tumor-Fortschreitens gesenkt – mehr als es eine Salvage-Strahlentherapie alleine kann.¹³² Die GETUG-AFU-16-Versuchsreihe bestätigt diesen Effekt zudem für Patienten, bei denen die PSA-Konzentration nach radikaler Prostatektomie steigt.¹³³

3. ADT in Kombination mit Chemotherapie

Daten aus multizentrischen Studien zeigen, dass die Zugabe des Chemotherapeutikums Docetaxel zur ADT bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem Prostatakrebs das Gesamtüberleben im Vergleich zur ADT allein verlängert.^{134,135} Im Schnitt lebten Patienten mit genannter Kombination in der GETUG-Studie¹³⁶ 13,5 Monate, in der CHARTED-Studie¹³⁷

¹²⁸ (DGU), Kapitel 6.51.

¹²⁹ Horwitz, E. M. et al., "Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer," *J Clin Oncol* 26, no. 15 (May 20 2008), <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9021>.

¹³⁰ Bolla, M. et al., "Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer," *N Engl J Med* 360, no. 24 (Jun 11 2009), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810095>.

¹³¹ (DGU), Kapitel 7.10.

¹³² Shipley, W. U. et al., "Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer," *N Engl J Med* 376, no. 5 (Feb 2 2017), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607529>.

¹³³ Carrie, C. et al., "Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial," *Lancet Oncol* 20, no. 12 (Dec 2019), [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30486-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30486-3).

¹³⁴ James, N. D. et al., "Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial," *Lancet* 387, no. 10024 (Mar 19 2016), [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5).

¹³⁵ Vale, C. L. et al., "Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data," *Lancet Oncol* 17, no. 2 (Feb 2016), [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00489-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00489-1).

¹³⁶ Carrie et al.

¹³⁷ Kyriakopoulos, C. E. et al., "Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial," *J Clin Oncol* 36, no. 11 (Apr 10 2018), <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3657>.

13,6 Monaten und in der STAMPEDE-Studie¹³⁸ um 15 Monate länger als die Vergleichsgruppe mit Placebo statt Docetaxel, was eine Erhöhung der Restlebenserwartung um 33% bedeutet. Sechs Durchläufe des Zytostatikums genügen, um diesen Effekt zu erzielen.¹³⁹ Zudem verdoppelt sich der progressionsfreie Verlauf nahezu. Dem entgegen ist jedoch mit erhöhten Nebenwirkungen in der Häufigkeit von Grad 3- bis 5-Ereignissen sowie febriler Neutropenie, die Verringerung der Neutrophilenzahlen im Blut, zu rechnen.¹⁴⁰ Nichtsdestotrotz gilt die Kombination aus ADT und Docetaxel als relativ neuer Standard, der Patienten angeboten werden soll, die sie vertragen.¹⁴¹

4. ADT in Kombination mit weiterer ADT

Antiandrogene werden für gewöhnlich in Kombination mit einer weiteren chemischen Kastration eingenommen, um eine noch effizientere Androgen-Blockade zu erreichen.¹⁴² Dabei kombiniert man einen LHRH-Agonisten/Antagonisten mit Hormonpräparaten der neuen Generation. Die S3-Leitlinie empfiehlt demnach die Kombination aus ADT mit Abirateron (inkl. Prednison), Enzalutamid und Apalutamid.

Die Kombination mit Abirateron plus Prednison wird dabei durchschnittlich mit einer 46%igen Verlängerung der Restlebenserwartung bzw. 16,8 zusätzlichen Monaten assoziiert. Dieser Effekt geht jedoch mit erhöhten Nebenwirkungen, allen voran im Bereich der Grad 3- bis 5-Ereignisse, kardiovaskulärer sowie hepatischer Erkrankungen einher. Die LATITUDE-Studie beobachtet dabei sogar eine Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens, die STAMPEDE eine Verlängerung dessen um knapp 14 Monate.^{143,144}

Die Zugabe von Enzalutamid zur ADT-Monotherapie senkt ebenfalls das Risiko einer radiografischen Erkrankungsprogression sowie das Sterberisiko um 61% verglichen mit einer Kontrollgruppe aus Placebo plus ADT drastisch. Die Nebenwirkungen sind nur teilweise vor allem hinsichtlich des Auftretens von Hitzewallungen, Fatigue und kognitiver Störungen ein wenig

¹³⁸ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00268476>

¹³⁹ Sweeney, C. J. et al., "Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer," *N Engl J Med* 373, no. 8 (Aug 20 2015), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747>.

¹⁴⁰ (DGU), Tabelle 22 auf S.197.

¹⁴¹ Vale et al.

¹⁴² Akakura, Furuya, und Ito.

¹⁴³ Fizazi, K. et al., "Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial," *Lancet Oncol* 20, no. 5 (May 2019), [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30082-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30082-8).

¹⁴⁴ Fizazi, K. et al., "Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer," *N Engl J Med* 377, no. 4 (Jul 27 2017), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174>.

erhöht, während andere Nebenwirkungen wie Rückenschmerzen dadurch sogar verringert werden.¹⁴⁵

Schließlich zeigt die Kombination aus ADT plus Apalutamid eine signifikant erhöhte Überlebensrate, wobei die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen wie Hautausschläge und Hitzeallergien steigt.^{146,147}

Insgesamt steigert die intensivierte Behandlung aus der Kombination eines Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitors mit Androgendeprivation das Risiko für Nebenwirkungen wie arterielle Hypertonie und kardiovaskuläre Ereignisse.¹⁴⁸ Bei Patienten mit kardialen Komorbiditäten kann sie demnach unter Umständen mehr Schaden als Heilung bringen, weswegen sie in diesen Fällen nicht empfehlenswert ist.

5. ADT-Kombinationen ohne Erfolg

Explizit nicht erlaubt ist die Kombination aus Radium 223 + Abirateron (inklusive Prednison), da hierdurch ein erhöhtes Frakturrisiko ohne nachweisbare Vorteile entsteht. Darüber hinaus zeigen Versuche zur Kombination aus Enzalutamid und Abirateron keine bis wenig Wirkung, während allerdings das Risiko für Bluthochdruck und erhöhte Leberenzyme steigt.^{149,150}

II.E. Resistenzentwicklung

1. Allgemeines Prostatawachstum

Die pränatale Entwicklung der Prostata ist Androgen-, bzw. DHT-abhängig. Bereits ein niedriges, aber vorhandenes DHT-Level führt zumindest ansatzweise zu Prostatawachstum; ein bestimmter Schwellenwert muss jedoch überschritten sein.¹⁵¹ Im Zuge dessen sind sowohl die Präsenz der 5 α -Reduktase als auch eines funktionellen Androgen-Rezeptors hauptverantwortlich für eine vollständige Prostata-Morphogenese, was sich in Ratten- sowie Mäuse-Modellen

¹⁴⁵ Armstrong, A. J. et al., "ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer," *J Clin Oncol* 37, no. 32 (Nov 10 2019), <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799>.

¹⁴⁶ Chi, K. N. et al., "Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer," *N Engl J Med* 381, no. 1 (Jul 4 2019), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307>.

¹⁴⁷ Agarwal, N. et al., "Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study," *Lancet Oncol* 20, no. 11 (Nov 2019), [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30620-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30620-5).

¹⁴⁸ (DGU), S.207.

¹⁴⁹ Khalaf, D. J. et al., "Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial," *Lancet Oncol* 20, no. 12 (Dec 2019), [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30688-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30688-6).

¹⁵⁰ Attard, G. et al., "Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment," *J Clin Oncol* 36, no. 25 (Sep 1 2018), <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.9827>.

¹⁵¹ Wilson, J. D., Griffin, J. E., und Russell, D. W., "Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency," *Endocr Rev* 14, no. 5 (Oct 1993), <https://doi.org/10.1210/edrv-14-5-577>.

dadurch zeigt, dass in Individuen ohne funktionelle 5 α -Reduktase- oder Androgen-Rezeptor-Gene nur eine sehr kleine oder keine Prostata nachweisbar ist.^{152, 153, 154} Anzumerken ist in diesem Kontext, dass sowohl in gesunden als auch in tumorösen Prostatazellen DHEA und AD zu Testosteron bzw. DHT umgewandelt werden kann.

Auch nach vollendeter Entwicklung der Prostata treiben Androgene das Überleben der sekretorischen Epithelien, von denen vermutet wird, dass sie primär an der Transformierung zum Prostata-Adenokarzinom beteiligt sind.¹⁵⁵ In einer gesunden Prostata sterben täglich etwa ein bis zwei Prozent der Zellen ab, was sich durch die Proliferationsrate von ebenfalls ein bis zwei Prozent wieder ausgleicht.¹⁵⁶

Langfristig betrachtet, sterben infolge der Kastration im Rahmen der ADT 70% der prostata-sekretorischen Epithelzellen durch Apoptose, während die Anzahl von Basalepithelien und Stroma-Zellen davon unberührt bleibt.¹⁵⁷ Diese Beobachtung ist begleitet von einer sichtbaren Androgen-Rezeptor-Immunreaktion in den sekretorischen Epithelzellen, wohingegen die übrigen Zellen größtenteils Androgen-Rezeptor-negativ sind, was auch die unterschiedliche Sensibilität gegenüber Androgen erklärt.¹⁵⁸ Ausnahme ist das prostatiche Stroma, das zwar Androgen-reaktiv, aber nicht -überlebensabhängig ist. Bei physiologisch erhöhten Testosteron-Werten kommt es hingegen zu einer erhöhten Zell-Proliferation in der Transitionalzone der Prostata, die eine primär prostatiche Hypertrophie betrifft, aber nur selten an der Entstehung von Prostatakrebs beteiligt ist.^{159,160} Einen direkten Zusammenhang zwischen erhöhten Testosteron-, DHT- oder adrenalen Androgen-Werten und einem erhöhten Prostatakrebs-Risiko konnte man

¹⁵² Siiteri, P. K. und Wilson, J. D., "Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo," *J Clin Endocrinol Metab* 38, no. 1 (Jan 1974), <https://doi.org/10.1210/jcem-38-1-113>.

¹⁵³ Imperato-McGinley, J. et al., "The development of a male pseudohermaphroditic rat using an inhibitor of the enzyme 5 alpha-reductase," *Endocrinology* 116, no. 2 (Feb 1985), <https://doi.org/10.1210/endo-116-2-807>.

¹⁵⁴ Yeh, S. et al., "Generation and characterization of androgen receptor knockout (ARKO) mice: an in vivo model for the study of androgen functions in selective tissues," *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, no. 21 (Oct 15 2002), <https://doi.org/10.1073/pnas.212474399>.

¹⁵⁵ De Marzo, A. M. et al., "Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells," *J Urol* 160, no. 6 Pt 2 (Dec 1998), <https://doi.org/10.1097/00005392-199812020-00004>.

¹⁵⁶ Berges, R. R. et al., "Implication of cell kinetic changes during the progression of human prostatic cancer," *Clin Cancer Res* 1, no. 5 (May 1995), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9816006>.

¹⁵⁷ English, H. F., Kyprianou, N., und Isaacs, J. T., "Relationship between DNA fragmentation and apoptosis in the programmed cell death in the rat prostate following castration," *Prostate* 15, no. 3 (1989), <https://doi.org/10.1002/pros.2990150304>.

¹⁵⁸ Prins, G. S., Birch, L., und Greene, G. L., "Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate," *Endocrinology* 129, no. 6 (Dec 1991), <https://doi.org/10.1210/endo-129-6-3187>.

¹⁵⁹ Berry, S. J. und Isaacs, J. T., "Comparative aspects of prostatic growth and androgen metabolism with aging in the dog versus the rat," *ebda* 114, no. 2 (Feb 1984), <https://doi.org/10.1210/endo-114-2-511>.

¹⁶⁰ Jin, B. et al., "The effects of chronic high dose androgen or estrogen treatment on the human prostate [corrected]," *J Clin Endocrinol Metab* 81, no. 12 (Dec 1996), <https://doi.org/10.1210/jcem.81.12.8954029>.

bisher tatsächlich nicht feststellen, was nahelegt, dass die Erhöhung testikulärer und adrenaler Androgene zumindest nicht alleinig für die Prostata-Karzinogenese verantwortlich sein kann.¹⁶¹ Auch die Angiogenese prostatistischer Kapillaren scheint vom Androgenspiegel abhängig zu sein. So kommt es bei Kastration durch ADT in gesunden Prostatazellen zu einer Apoptose-bedingten Degeneration der Kapillaren, was bedeutet, dass die der reduzierte Blutfluss möglicherweise Einfluss auf die epitheliale Apoptose nimmt.¹⁶²

In der normalen Prostata wird die zelluläre Homöostase teilweise durch parakrine Wachstumsfaktoren zwischen epithelialen sowie stromalen Zellen gesteuert. Eine Untergruppe davon, bestehend aus den grundlegend fibroblastisch (bFGF) und vaskulär endothelialen Wachstumsfaktoren, werden durch Androgene reguliert und beeinflussen dadurch das vaskuläre Überleben.^{163,164} Es ist daher denkbar, dass die Kastration die prostatistisch aktiven Wachstumsfaktoren im Stroma verändert und auf diese Weise ihre vaskuläre Funktion reduziert, was in einem reduzierten Blutfluss und in Kombination mit einer allgemein veränderten Umgebung und verringerten Expression Androgen-nachgeschalteter Proteine schließlich zu Apoptose der sekretorischen Epithelien beiträgt.¹⁶⁵

2. Karzinogenese des Prostatatumors

Das Prostatakarzinom ist eine äußerst heterogene Erkrankung. Primäre Prostatatumore sind häufig multifokal und weisen topografisch und morphologisch unterschiedliche Tumorherde auf. In vielen Fällen entstehen diese auf Basis eines gemeinsamen Tumor-Ursprungs. Gemäß Sequenzierungsstudien können diese aber auch als klonal getrennte Läsion entstehen, die keine gemeinsamen Treiber-genveränderungen aufweisen, was bedeutet, dass ein einzelner Betroffener mehrere genomisch und phänotypisch unabhängige Primärtumore gleichzeitig haben kann.¹⁶⁶

¹⁶¹ Hsing, A. W., "Hormones and prostate cancer: what's next?," *Epidemiol Rev* 23, no. 1 (2001), <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a000795>.

¹⁶² Buttyan, R., Ghafar, M. A., und Shabsigh, A., "The effects of androgen deprivation on the prostate gland: cell death mediated by vascular regression," *Curr Opin Urol* 10, no. 5 (Sep 2000), <https://doi.org/10.1097/00042307-200009000-00009>.

¹⁶³ Russell, P. J., Bennett, S., und Stricker, P., "Growth factor involvement in progression of prostate cancer," *Clin Chem* 44, no. 4 (Apr 1998), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554481>.

¹⁶⁴ Burchardt, M. et al., "Vascular endothelial growth factor-A expression in the rat ventral prostate gland and the early effects of castration," *Prostate* 43, no. 3 (May 15 2000), [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0045\(20000515\)43:3<184::aid-pros4>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0045(20000515)43:3<184::aid-pros4>3.0.co;2-6).

¹⁶⁵ Heinlein, Cynthia A. und Chang, Chawnshang, "Androgen Receptor in Prostate Cancer," *Endocrine Reviews* 25, no. 2 (Apr 2004), <https://doi.org/10.1210/er.2002-0032>.

¹⁶⁶ Haffner, M. C. et al., "Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer," *Nat Rev Urol* 18, no. 2 (Feb 2021), <https://doi.org/10.1038/s41585-020-00400-w>.

In 15% aller Prostatakrebs-Betroffenen, insbesondere mit metastasierendem Krebs, sind pathologische Varianten der Keimbahn dokumentiert.¹⁶⁷ Diese beinhalten genomische Veränderungen Androgen-Rezeptor-codierender, PI-3-Kinase-codierender und eine Reihe weiterer Gene. Aber auch somatische Mutationen im HOXB13-Gen, im Bereich der 8q24-Region und DNA-Reparatur-Gene sind mit Prostatakrebs assoziiert. Die genauen Mechanismen, denen die Karzinogenese im Anschluss der genetischen Veränderung zugrunde liegt, sind nach wie vor sehr wenig verstanden und eine komplexe Angelegenheit.¹⁶⁸

Stammzellen: Daten aus einem Androgen-abhängigen Tumormodell deuten darauf hin, dass die Androgendeprivation das Verhältnis der geschätzten Stammzellen in einer Tumorzellpopulation verändert. Im Zuge dessen werden differenzierte Zellen eliminiert und der Anteil der tumor erzeugenden Stammzellen wird reduziert. Wenn die Krankheit voranschreitet, erhöht sich der Anteil der Stammzellen um den Faktor 20 und der Anteil der Androgen-unabhängigen Stammzellen um den Faktor 500. Das deutet einerseits darauf hin, dass der Androgen-unabhängige Zustand von Zellen, die den Androgen-Entzug überleben, aus der Fähigkeit einer kleinen Anzahl ursprünglich Androgen-abhängiger Stammzellen resultieren könnte, sich an eine veränderte Hormonumgebung anzupassen, und andererseits auch, dass man mittels Ersetzen der Androgene, noch bevor die Krankheit fortschreiten kann, einen Androgen-unabhängigen Tumor hervorbringen könnte, der für weitere hormonelle Manipulation suszeptibel wäre.^{169,170}

Wachstumsfaktoren: Das Fortschreiten von Prostatakrebs wird zumeist von einer veränderten Expression der intrazellulären Wachstumsfaktoren moduliert.^{171,172} Konkret spielen die Wachstumsfaktoren EGF, bestehend aus EGFR, Her2, Her3 und Her4, TGF β , PYK2, das Zytokins IL-6 und IGF-I sowie deren Rezeptoren eine zentrale Rolle im Wachstum und der Ausbreitung von

¹⁶⁷ Russo, Jessica und Giri, Veda N., "Germline testing and genetic counselling in prostate cancer," *Nature Reviews Urology* 19, no. 6 (Jun 2022), <https://doi.org/10.1038/s41585-022-00580-7>.

¹⁶⁸ Comperat, E. et al., "The Genetic Complexity of Prostate Cancer," *Genes (Basel)* 11, no. 12 (Nov 25 2020), <https://doi.org/10.3390/genes11121396>.

¹⁶⁹ Hussain et al.

¹⁷⁰ Bruchovsky, N. et al., "Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma," *Cancer Res* 50, no. 8 (Apr 15 1990), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317815>.

¹⁷¹ Russell, Bennett, und Stricker.

¹⁷² Djakiew, D., "Dysregulated expression of growth factors and their receptors in the development of prostate cancer," *Prostate* 42, no. 2 (Feb 1 2000), [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0045\(20000201\)42:2<150::aid-pros10>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0045(20000201)42:2<150::aid-pros10>3.0.co;2-h).

Prostatakarzinomen.^{173,174} Wachstumsfaktoren und Zytokine regulieren das zelluläre Verhalten durch Anbindung an die zugehörigen Membranrezeptoren. Dadurch wird eine auf Phosphorylierung basierte Signalkaskade ausgelöst, die anschließend wiederum in Form von Phosphorylierung die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren und der damit interagierenden Proteine bezweckt. Auch der Androgen-Rezeptor gehört in der Prostata zu den Transkriptionsfaktoren, die durch eine Signaltransduktion beeinflusst wird. Eine Störung der normalen Interaktion zwischen Signaltransduktion und Androgen-Rezeptor-Transaktivierung kann folglich zur Entwicklung von Prostatakrebs beitragen. Obgleich nicht alle prostatakrebsbeeinflussenden Wachstumsfaktoren über die AR-Modulierung wirken, wird in den meisten Signalkaskaden durch eine veränderte AR-Aktivität mittels direkter Phosphorylierung der Androgen-Rezeptoren oder indirekter Phosphorylierung von AR-Koregulatoren hervorgerufen, die entweder zur Stimulierung oder Hemmung der AR-Transkriptionsaktivität führt. In Prostatakarzinomen fördern AR-Aktivitäts-verstärkende Wachstumsfaktoren dabei das Wachstum bei niedrigen Androgen-Werten, während aus Tumoren mit AR-Aktivitäts-suppressiven Wachstumsfaktoren klonale Populationen mit der Fähigkeit AR-unabhängiger Vermehrung entspringen können.^{175,176}

AR- und Tumorsuppressorgene: Wir kennen drei Tumorsuppressorgene, die mit Androgen-Rezeptoren interagieren, um ihre transkriptionelle Aktivität zu beeinflussen. Ein erstes ist das Retinoblastoma susceptibility gene (Rb), das normalerweise als negativer Regulator für die Progression des Zellzyklus durch G₁ agiert und dessen Expression im Falle von Prostatakrebs mit wachsendem Tumorgrad und -stadium abnimmt.¹⁷⁷ Der Verlust der Rb-Genexpression wird auch mit weiteren Krebsarten in Verbindung gebracht.¹⁷⁸ Rb selbst scheint, gleichzeitig eine wesentliche Rolle als AR-Koregulator wie auch in der Aufrechterhaltung des normalen Zellstoffwechsels einzunehmen. Seine Aufgabe im Zellzyklus scheint dominant zu sein, da die Expression des Rb-Gens und so auch seine AR-aktivierende Eigenschaft im Zuge der

¹⁷³ Motta, M. et al., "Role of growth factors, steroid and peptide hormones in the regulation of human prostatic tumor growth," *J Steroid Biochem Mol Biol* 56, no. 1-6 Spec No (Jan 1996), [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(95\)00240-5](https://doi.org/10.1016/0960-0760(95)00240-5).

¹⁷⁴ Cardillo, M. R. et al., "Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II and IGF type I receptor (IGFR-I) expression in prostatic cancer," *Anticancer Res* 23, no. 5A (Sep-Oct 2003), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14666684>.

¹⁷⁵ Heinlein und Chang.

¹⁷⁶ Russell, Bennett, und Stricker.

¹⁷⁷ Mack, P. C. et al., "Increased RB1 abnormalities in human primary prostate cancer following combined androgen blockade," *Prostate* 34, no. 2 (Feb 1 1998), [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0045\(19980201\)34:2<145::aid-pros10>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0045(19980201)34:2<145::aid-pros10>3.0.co;2-i).

¹⁷⁸ Weinberg, R. A., "The retinoblastoma protein and cell cycle control," *Cell* 81, no. 3 (May 5 1995), [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90385-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90385-2).

Prostatakrebs-Progression abnimmt, was paradoxerweise das Wachstum des Tumors hemmt.¹⁷⁹ Der beobachtete Expressionsverlust wird dabei in Prostatakarzinomen mit Mutationen des Rb-Gens assoziiert.¹⁸⁰

Die zweite Gruppe an Tumorsuppressorgenen sind BRCA1,¹⁸¹ das als fördernder Koregulator für Androgen-Rezeptor-medierte Apoptose dient, sowie BRCA2, welches sich durch die Modulation der Androgen-Signalisierung in Krebszellen als proliferationshemmend erwiesen hat.¹⁸²

Schließlich beobachtet man auch bei PTEN (Phosphatase and tensin homolog) eine insbesondere für Prostatakrebs relevante tumorsupprimierende Eigenschaft, da es den Abbau von Androgen-Rezeptoren begünstigt, indem es negativ die Aktivität der Phosphatidylinositol-3- (PI3K) sowie der Akt-Kinase reguliert.¹⁸³ In Prostatakarzinomen korreliert der Verlust der PTEN-Expression mit einem erhöhten Gleason-Score und Tumorstadium. Etwa 20% aller Prostatatumore mit einem Gleason-Score größer als 7 zeigen sogar überhaupt keine Expression dafür auf.¹⁸⁴ Das Vorhandensein der PTEN-Phosphatase ist demnach essenziell, um die AR-Transkriptions-Aktivität zu unterdrücken.

Zell-Linien: Wie bei anderen Krebsformen auch gibt es eine Vielzahl verschiedener Prostatakrebs-Zelllinien, die in einzelnen Nukleotiden, Strukturvarianten und Chromothripsis variieren.¹⁸⁵ Entsprechend unterscheiden sich die einzelnen Zelllinien auch in ihrem Wachstumsverhalten sowie ihren Eigenschaften. So entwickeln sie zum Beispiel je nach Variante Kastrations-, Antiandrogen-, oder Chemotherapie-Resistenzen mit einer unterschiedlichen Anfälligkeit für Metastasen und erfordern daher allesamt jeweils angepasste Behandlungsansätze. In der

¹⁷⁹ Heinlein und Chang.

¹⁸⁰ Tricoli, J. V. et al., "Alterations of the retinoblastoma gene in human prostate adenocarcinoma," *Genes Chromosomes Cancer* 15, no. 2 (Feb 1996), [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2264\(199602\)15:2<108::AID-GCC5>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2264(199602)15:2<108::AID-GCC5>3.0.CO;2-7).

¹⁸¹ Yeh, S. et al., "Increase of androgen-induced cell death and androgen receptor transactivation by BRCA1 in prostate cancer cells," *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, no. 21 (Oct 10 2000), <https://doi.org/10.1073/pnas.190353897>.

¹⁸² Shin, S. und Verma, I. M., "BRCA2 cooperates with histone acetyltransferases in androgen receptor-mediated transcription," *ebda*.100, no. 12 (Jun 10 2003), <https://doi.org/10.1073/pnas.1132020100>.

¹⁸³ Simpson, L. und Parsons, R., "PTEN: life as a tumor suppressor," *Exp Cell Res* 264, no. 1 (Mar 10 2001), <https://doi.org/10.1006/excr.2000.5130>.

¹⁸⁴ McMenamin, M. E. et al., "Loss of PTEN expression in paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high Gleason score and advanced stage," *Cancer Res* 59, no. 17 (Sep 1 1999), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485474>.

¹⁸⁵ Sienkiewicz, K. et al., "Genomic analyses of the metastasis-derived prostate cancer cell lines LNCaP, VCaP, and PC3-AR," *Prostate* 82, no. 4 (Mar 2022), <https://doi.org/10.1002/pros.24290>.

Forschung finden davon vor allem LNCaP-, VCap-, PC3-AR- sowie DU-145-Linien Verwendung, um die Karzinogenese und etwaige Medikamenten-Resistenzen zu untersuchen.¹⁸⁶

3. Molekulare Veränderungen durch Kastration

Prostatakrebs-Resistenzmechanismen gegen die Behandlung mit ADT werden zum Großteil mit dem Androgen-Rezeptor assoziiert. Dazu zählen die erhöhte Expression von Androgen-Rezeptoren basierend auf AR-Gen-Amplifizierung, AR-Mutanten, AR-Phosphorylierung, post-translationale Modifizierung der AR, AR-Spleiß-Varianten bzw. die Aktivität, die damit zusammenhängt, das Zusammenspiel aus dem PI3K/AKT/mTOR-Signalweg sowie der AR-Achse und kontinuierliche intrakrine und parakrine Androgenproduktion. Es gibt aber auch andere Ursachen für Resistenzentwicklung, wie zum Beispiel Glukokortikoide und die Aktivierung der Glukokortikoid-Rezeptoren, die Beeinträchtigungen verschiedener DNA-Reparaturmechanismen aufgrund gestörter Signalwege wie auch die veränderte Expression von mRNAs.^{187, 188} Aber auch die Aufrechterhaltung der Nebennieren-Androgene, die im Laufe der Hormonbehandlung nachweislich nur um 60% abnimmt, wird als Mechanismus angesehen, durch den das PCa therapieresistent wird. Dadurch bleibt die CRH-ACTH-Signalachse während der ADT aktiv und induziert in den Nebennieren die Produktion von Androstendion und DHEA.^{189, 190} Androgen-Rezeptor exprimierende Prostatakrebszellen könnten im Zusammenhang mit der Kastration dann zu ihrer Aktivierung getrieben werden und eine Abhängigkeit von Signalen anderer Steroidhormonrezeptoren wie Glukokortikoid- und Progesteron-Rezeptoren entwickeln.^{191,192}

¹⁸⁶ Namekawa, Takeshi et al., "Application of Prostate Cancer Models for Preclinical Study: Advantages and Limitations of Cell Lines, Patient-Derived Xenografts, and Three-Dimensional Culture of Patient-Derived Cells," *Cells* 8, no. 1 (Jan 20 2019), <https://doi.org/10.3390/cells8010074>.

¹⁸⁷ Wadosky, K. M. und Koochekpour, S., "Molecular mechanisms underlying resistance to androgen deprivation therapy in prostate cancer," *Oncotarget* 7, no. 39 (Sep 27 2016), <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10901>.

¹⁸⁸ Maughan, B. L. und Antonarakis, E. S., "Androgen pathway resistance in prostate cancer and therapeutic implications," *Expert Opin Pharmacother* 16, no. 10 (2015), <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1055249>.

¹⁸⁹ Yin und Hu.

¹⁹⁰ Nishiyama, Hashimoto, und Takahashi.

¹⁹¹ Isikbay, M. et al., "Glucocorticoid receptor activity contributes to resistance to androgen-targeted therapy in prostate cancer," *Horm Cancer* 5, no. 2 (Apr 2014), <https://doi.org/10.1007/s12672-014-0173-2>.

¹⁹² Grindstad, T. et al., "High progesterone receptor expression in prostate cancer is associated with clinical failure," *PLoS One* 10, no. 2 (2015), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116691>.

Im Zuge der Behandlung mit Abirateronen entwickeln Patienten nach langfristiger Einnahme eine Resistenz gegen die CYP17A1-Inhibierung, die der Aufwärtsregulierung des CYP17A1 und/oder der Induktion von AR und AR-Spleißvarianten geschuldet ist, die eine Liganden-unabhängige AR-Transaktivierung bewirken.¹⁹³

4. Mutationen

Primärer Prostatakrebs weist üblicherweise eine geringere Mutationsbelastung als andere Tumore auf. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung hin zum CRPC ändert sich das. In 20% der CRPC-Patienten zeigen sich somatische Mutationen im AR-Gen.^{194, 195} Diese Veränderung kann molekular an einer veränderten Genexpression, Proteinstruktur und Aktivität von AR-Koregulatoren, Transkriptionsfaktoren oder genomisch am komplexen Zusammenspiel mit dem Chromatin liegen, das die AR-Bindestelle umgibt.^{196, 197} Mutationen in dem Gen, das für den Androgen-Rezeptor codiert, werden gemeinhin mit kompletter Androgen-Insensibilität assoziiert.¹⁹⁸ So gibt es einen sehr spannenden Mechanismus, bei dem die Antiandrogene Flutamid, Cyproteron-Acetat, Progesteron und Östrogen durch eine T878A-Androgen-Rezeptor-Mutation, bei der die 878. Aminosäure des Proteins ein Threonin durch ein Alanin ersetzt wird, ihre antagonistische Eigenschaft zugunsten einer agonistischen verändern. Eine W741L- oder W741C-Mutation bewirkt denselben Effekt in Bicalutamiden. Insgesamt betrifft diese molekulare Veränderung nur selten Primärtumore, jedoch etwa 30% aller metastasierenden und hängt daher teilweise, allerdings nicht ausschließlich mit der klinisch beobachteten Antiandrogen-Entzugsresistenz zusammen.¹⁹⁹ Zellbiologisch betrachtet man im Großteil aller kastrationsresistenten

¹⁹³ Mostaghel, E. A. et al., "Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration-resistant prostate cancer: induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants," *Clin Cancer Res* 17, no. 18 (Sep 15 2011), <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0728>.

¹⁹⁴ Azad, A. A. et al., "Androgen Receptor Gene Aberrations in Circulating Cell-Free DNA: Biomarkers of Therapeutic Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer," *ebda*.21, no. 10 (May 15 2015), <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2666>.

¹⁹⁵ Carreira, S. et al., "Tumor clone dynamics in lethal prostate cancer," *Sci Transl Med* 6, no. 254 (Sep 17 2014), <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009448>.

¹⁹⁶ Chaturvedi, A. P. und Dehm, S. M., "Androgen Receptor Dependence," *Adv Exp Med Biol* 1210 (2019), https://doi.org/10.1007/978-3-030-32656-2_15.

¹⁹⁷ Mills, I. G., "Maintaining and reprogramming genomic androgen receptor activity in prostate cancer," *Nat Rev Cancer* 14, no. 3 (Mar 2014), <https://doi.org/10.1038/nrc3678>.

¹⁹⁸ Institute), *AR androgen receptor [Homo sapiens (human)]*.

¹⁹⁹ Namekawa et al.

Prostatakarzinome eine AR-Protein-Überexpression.^{200, 201} Dieser Vorgang verwandelt Bicalutamid zu einem Agonisten, der entgegen seiner ursprünglichen Eigenschaft dadurch dieselben AR-regulierten Gene aktiviert, wie es auch typische Agonisten tun. Dadurch bindet es Enhancer und rekrutiert Co-Aktivatoren – beides Prozesse, die es normalerweise zu hemmen versucht.^{202, 203} Das impliziert, dass die derzeit verfügbaren Antiandrogene Veränderungen in den Androgen-Rezeptoren hervorrufen, die ihnen weiterhin die Translokation des Kerns, DNA-Bindung sowie die Rekrutierung von Co-Aktivatoren ermöglichen, was bedeutet, dass diese molekularen Vorgänge, zu denen es infolge einer Androgen-Rezeptor-Überexpression kommt, essenziell für das Wachstum und Überleben des Prostatakrebs ist.²⁰⁴

²⁰⁰ Stanbrough, M. et al., "Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer," *Cancer Res* 66, no. 5 (Mar 1 2006), <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4000>.

²⁰¹ Holzbeierlein, J. et al., "Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance," *Am J Pathol* 164, no. 1 (Jan 2004), [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63112-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63112-4).

²⁰² Chen, C. D. et al., "Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy," *Nat Med* 10, no. 1 (Jan 2004), <https://doi.org/10.1038/nm972>.

²⁰³ van der Poel, H. G., "Words of wisdom. Re: Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al," *Eur Urol* 56, no. 3 (Sep 2009), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.06.020>.

²⁰⁴ Chen, Y., Clegg, N. J., und Scher, H. I., "Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target," *Lancet Oncol* 10, no. 10 (Oct 2009), [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70229-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70229-3).

III. Diskussion

Die Nebeneinanderstellung der molekularen Hintergründe und die verschiedenen Herangehensweisen zur Senkung des Androgenspiegels bieten einen übersichtlichen Einblick in den derzeitigen Forschungsstand zur Hormontherapie als Behandlung von Prostatakarzinomen. Aus den recherchierten Daten lässt sich erschließen, dass die ADT sowohl alleinig als auch in Kombination mit Strahlen- oder Chemotherapie eine effiziente Methode zur temporären Verlangsamung der Tumorphiliferation in fortgeschrittenen Stadien darstellt. Es gibt Stand 2023 keine vergleichbare Alternative hinsichtlich der Verlängerung der Restlebenserwartung. Forschung an den betreffenden Signalwegen, die die Wirksamkeit der ADT beeinträchtigen, lässt hoffen, dass Potenzial besteht, zukünftig noch effektivere Medikamente auf den Markt zu bringen.

Stellt man die verschiedenen Herangehensweisen zur Kastration gegenüber, so kommt man zum Entschluss, dass die irreversible operative Orchiektomie die effizienteste Methode zur Herabsenkung des Testosteronspiegels darstellt. Folglich stellt sich die Frage, ob sich die Erwägung der Orchiektomie als Standardbehandlung positiv auf die Restüberlebensdauer auswirken könnte. Eine wirtschaftliche Hürde sollte es dabei jedenfalls nicht geben, da die Orchiektomie unter Annahme einer Restüberlebensdauer von 2 Jahren mit einer Vergütung von knapp 2000 Euros etwa nur halb so teuer wie die medikamentöse Behandlung mit LHRH-Analoga ist.²⁰⁵ Vor allem Patienten mit vielen Komorbiditäten, weiteren Medikamenten und ohne Angst vor der Irreversibilität könnten von dieser Erwägung profitieren. Ebenfalls interessant wären Studien zur Kombination aus chemischer und operativer Kastration, zu der sich kaum Forschung finden lässt. Weiters unklar ist, weshalb die von Patienten posteriorisierte kontinuierliche Gabe von Medikamenten in Österreich trotz mangelnden Belegs ihrer Superiorität als Standardtherapie eingesetzt wird. Man könnte hier eine Chance zur Einsparung von Kosten mit gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität ohne Verzicht auf schlechtere Erfolgserwartung sehen. Genauere Forschung könnte diesbezüglich Unsicherheiten aus dem Weg räumen und eine angenehmere Behandlung ermöglichen.

²⁰⁵ Rohde, Volker et al., *Orchiektomie versus medikamentöse Therapie mit LH-RH-Analoga zur Behandlung des fortgeschrittenen*

Prostatakarzinoms, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Köln, 2006).

Die molekularen Hintergründe der ADT-Wirkstoffe sind bereits zu einem großen Teil aufgeklärt. Nichtsdestotrotz erfordert vor allem der inhibierende Effekt der LHRH-Agonisten sowie die Resistenzentwicklung im Zuge der ADT, deren Hinauszögerung bzw. Überwindung derzeit ohnehin zentraler Gegenstand moderner pharmazeutischer Forschung ist, weitere Aufklärung. Darüber hinaus steht auch noch die Frage offen, ob man ADT auch bei weniger fortgeschrittenen Prostatakarzinomen erwägen kann, oder ob man sie auf ihren palliativen Charakter in metastasierten und fortgeschrittenen Tumoren beschränken sollte. Interessant wäre zudem weitere Forschung dazu, welchen Einfluss die Testosteronbildung der Nebennieren auf den Erfolg der Kastration hat, und ob die Hemmung dieser einen sinnvollen Ansatz zur Verbesserung des ADT-Erfolgs darstellen könnte.

IV. Conclusio

Der Androgenspiegel des Mannes wird über den Testosteron-Signalweg gesteuert. Dabei werden unter Regie der HPG-Achse in einem hormonellen Wechselspiel aus freiem Testosteron und LHRH reguliert, deren Sekretion sich gegenseitig inhibieren und in Waage halten.

Zur Senkung des Androgenspiegels gibt es die bilaterale Orchiektomie als chirurgische und LHRH-Agonisten, -Antagonisten sowie Antiandrogene als chemische Methode. Während man bei der Orchiektomie irreversibel den zentralen Testosteron-Produktionsort des Körpers ausschaltet, zielen LHRH-Agonisten und -Antagonisten auf die Manipulation der Androgen-Rezeptoren mittels Stimulationen sowie Imitation und Verdrängung der regulären LHRH-Moleküle ab. Antiandrogene simulieren den Rückkoppelungsmechanismus des Hypothalamus und unterbinden die Androgen-Biosynthese. Die effizienteste Methode zur Androgen-Reduktion ist die Orchiektomie. Darauf folgt die Einnahme von 150 mg Bicalutamid, danach die restlichen Wirkstoffe. Symptomatisch äußert sich die Behandlung mit Nebenwirkungen, die den Wechseljahren der Frau ähneln.

Die gleichzeitige Einnahme von Antiandrogenern zusammen mit LHRH-Antagonisten- oder Agonisten übertrifft den Effekt einzelner Wirkstoffe, wodurch sich der derzeit vorherrschende Konsens zur Kombinationstherapie als überlegene Behandlung gegenüber der ADT-Monotherapie bestätigt. Zudem gilt auch die Integration der ADT zuzüglich zur Strahlentherapie und Chemotherapie als besonders wirksam zur Verlängerung der erwarteten Restüberlebensdauer.

Die Karzinogenese von Prostatakarzinomen verläuft im Vergleich zu anderen Krebsarten langsam und heterogen. Sie korreliert mit einer erhöhten Stammzellzahl, einer veränderten Expression intrazellulärer Wachstumsfaktoren und genetischen Mutationen von DNA-Reparatur-Genen und im Bereich der 8q24-Region. Einzigartig macht die Krebsart ihre Androgen- und DHT-Abhängigkeit, die den zentralen Schlüsselpunkt für spezifische Medikamente darstellt und deren Resistenzmechanismen sich vorwiegend auf die veränderte Expression von Struktur von Androgen-Rezeptoren stützt. Zwar wurden bereits konkrete somatische Mutationen identifiziert, die mit fortschreitendem Tumorstadium in Verbindung stehen. Die pharmazeutische Anknüpfung an bestimmte molekulare Prozesse zur Unterbindung von Proliferation und

Heranschreiten des Prostatatumors erweist sich derzeit jedoch als herausfordernd. Die Erforschung dieser zugrundeliegenden Mechanismen ist dringend notwendig. Neue Erkenntnisse haben das Potenzial, die ADT grundlegend zu verbessern.

Literaturverzeichnis

- (DGU), Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. *S3-Leitlinie Prostatakarzinom V6.2 - Langversion*. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2021). https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf.
- Agarwal, N., McQuarrie, K., Bjartell, A., Chowdhury, S., Pereira de Santana Gomes, A. J., Chung, B. H., Ozguroglu, M., *et al.* "Health-Related Quality of Life after Apalutamide Treatment in Patients with Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (Titan): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study." *Lancet Oncol* 20, no. 11 (Nov 2019): 1518-1530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30620-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30620-5).
- Akakura, K., Furuya, Y., und Ito, H. "[Steroidal and Nonsteroidal Antiandrogens: Chemical Structures, Mechanisms of Action and Clinical Applications]." *Nihon Rinsho* 56, no. 8 (Aug 1998): 2124-2128.
- Alyamani, M., Li, Z., Berk, M., Li, J., Tang, J., Upadhyay, S., Auchus, R. J., und Sharifi, N. "Steroidogenic Metabolism of Galeterone Reveals a Diversity of Biochemical Activities." *Cell Chem Biol* 24, no. 7 (Jul 20 2017): 825-832 e826. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2017.05.020>.
- Angelucci, C., Iacopino, F., Lama, G., Capucci, S., Zelano, G., Boca, M., Pistilli, A., und Sica, G. "Apoptosis-Related Gene Expression Affected by a GnRh Analogue without Induction of Programmed Cell Death in Lncap Cells." *Anticancer Res* 24, no. 5A (Sep-Oct 2004): 2729-2738.
- Armstrong, A. J., Szmulewitz, R. Z., Petrylak, D. P., Holzbeierlein, J., Villers, A., Azad, A., Alcaraz, A., *et al.* "Arches: A Randomized, Phase Iii Study of Androgen Deprivation Therapy with Enzalutamide or Placebo in Men with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer." *J Clin Oncol* 37, no. 32 (Nov 10 2019): 2974-2986. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799>.
- Attard, G., Borre, M., Gurney, H., Lorient, Y., Andresen-Daniil, C., Kallada, R., Pham, T., Taplin, M. E., und collaborators, Plato. "Abiraterone Alone or in Combination with Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment." *J Clin Oncol* 36, no. 25 (Sep 1 2018): 2639-2646. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.9827>.
- Attard, G., Reid, A. H., A'Hern, R., Parker, C., Oommen, N. B., Folkard, E., Messiou, C., *et al.* "Selective Inhibition of Cyp17 with Abiraterone Acetate Is Highly Active in the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer." *J Clin Oncol* 27, no. 23 (Aug 10 2009): 3742-3748. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.0642>.
- Attard, G., Reid, A. H., Yap, T. A., Raynaud, F., Dowsett, M., Settattree, S., Barrett, M., *et al.* "Phase I Clinical Trial of a Selective Inhibitor of Cyp17, Abiraterone Acetate, Confirms

That Castration-Resistant Prostate Cancer Commonly Remains Hormone Driven." *J Clin Oncol* 26, no. 28 (Oct 1 2008): 4563-4571.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.9749>.

Attard, Gerhardt, Reid, Alison H. M., Auchus, Richard J., Hughes, Beverly A., Cassidy, Amy Mulick, Thompson, Emilda, Oommen, Nikhil Babu, *et al.* "Clinical and Biochemical Consequences of Cyp17a1 Inhibition with Abiraterone Given with and without Exogenous Glucocorticoids in Castrate Men with Advanced Prostate Cancer." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97, no. 2 (2012): 507-516.
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-2189>.

Azad, A. A., Volik, S. V., Wyatt, A. W., Haegert, A., Le Bihan, S., Bell, R. H., Anderson, S. A., *et al.* "Androgen Receptor Gene Aberrations in Circulating Cell-Free DNA: Biomarkers of Therapeutic Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer." *Clin Cancer Res* 21, no. 10 (May 15 2015): 2315-2324. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2666>.

Bahk, J. Y., Hyun, J. S., Lee, H., Kim, M. O., Cho, G. J., Lee, B. H., und Choi, W. S. "Expression of Gonadotropin-Releasing Hormone (Gnrh) and Gnrh Receptor Mrna in Prostate Cancer Cells and Effect of Gnrh on the Proliferation of Prostate Cancer Cells." *Urol Res* 26, no. 4 (1998): 259-264. <https://doi.org/10.1007/s002400050054>.

Barentsz, Jelle O., Richenberg, Jonathan, Clements, Richard, Choyke, Peter, Verma, Sadhna, Villeirs, Geert, Rouviere, Olivier, Logager, Vibeke, und Fütterer, Jurgen J. "Esur Prostate Mr Guidelines 2012." *European Radiology* 22, no. 4 (2012): 746-757.
<https://doi.org/10.1007/s00330-011-2377-y>.

Berges, R. R., Vukanovic, J., Epstein, J. I., CarMichel, M., Cisek, L., Johnson, D. E., Veltri, R. W., Walsh, P. C., und Isaacs, J. T. "Implication of Cell Kinetic Changes During the Progression of Human Prostatic Cancer." *Clin Cancer Res* 1, no. 5 (May 1995): 473-480.

Berry, S. J., und Isaacs, J. T. "Comparative Aspects of Prostatic Growth and Androgen Metabolism with Aging in the Dog Versus the Rat." *Endocrinology* 114, no. 2 (Feb 1984): 511-520. <https://doi.org/10.1210/endo-114-2-511>.

Bethesda. "Antiandrogens." In *Livertox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012.

Bolla, M., de Reijke, T. M., Van Tienhoven, G., Van den Bergh, A. C., Oddens, J., Poortmans, P. M., Gez, E., *et al.* "Duration of Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer." *N Engl J Med* 360, no. 24 (Jun 11 2009): 2516-2527.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810095>.

- Bono, A. V., Salvatore, M., und Celato, N. "Gonadotropin-Releasing Hormone Receptors in Prostate Tissue." *Anal Quant Cytol Histol* 24, no. 4 (Aug 2002): 221-227.
- Boustead, G., und Edwards, S. J. "Systematic Review of Early Vs Deferred Hormonal Treatment of Locally Advanced Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." [In eng]. *BJU Int* 99, no. 6 (Jun 2007): 1383-1389.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06802.x>.
- Brilla, C. G., und Weber, K. T. "Mineralocorticoid Excess, Dietary Sodium, and Myocardial Fibrosis." *J Lab Clin Med* 120, no. 6 (Dec 1992): 893-901.
- Bruchovsky, N., Rennie, P. S., Coldman, A. J., Goldenberg, S. L., To, M., und Lawson, D. "Effects of Androgen Withdrawal on the Stem Cell Composition of the Shionogi Carcinoma." *Cancer Res* 50, no. 8 (Apr 15 1990): 2275-2282.
- Buchan, N. C., und Goldenberg, S. L. "Intermittent Versus Continuous Androgen Suppression Therapy: Do We Have Consensus Yet?". *Curr Oncol* 17 Suppl 2, no. Suppl 2 (Sep 2010): S45-48. <https://doi.org/10.3747/co.v17i0.711>.
- Burchardt, M., Burchardt, T., Chen, M. W., Hayek, O. R., Knight, C., Shabsigh, A., de La Taille, A., und Buttyan, R. "Vascular Endothelial Growth Factor- α Expression in the Rat Ventral Prostate Gland and the Early Effects of Castration." *Prostate* 43, no. 3 (May 15 2000): 184-194. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0045\(20000515\)43:3<184::aid-pros4>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0045(20000515)43:3<184::aid-pros4>3.0.co;2-6).
- Buttyan, R., Ghafar, M. A., und Shabsigh, A. "The Effects of Androgen Deprivation on the Prostate Gland: Cell Death Mediated by Vascular Regression." *Curr Opin Urol* 10, no. 5 (Sep 2000): 415-420. <https://doi.org/10.1097/00042307-200009000-00009>.
- Cardillo, M. R., Monti, S., Di Silverio, F., Gentile, V., Sciarra, F., und Toscano, V. "Insulin-Like Growth Factor (Igf)-I, Igf-II and Igf Type I Receptor (IgfR-I) Expression in Prostatic Cancer." *Anticancer Res* 23, no. 5A (Sep-Oct 2003): 3825-3835.
- Carreira, S., Romanel, A., Goodall, J., Grist, E., Ferraldeschi, R., Miranda, S., Prandi, D., et al. "Tumor Clone Dynamics in Lethal Prostate Cancer." *Sci Transl Med* 6, no. 254 (Sep 17 2014): 254ra125. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009448>.
- Carrie, C., Magne, N., Burban-Provost, P., Sargos, P., Latorzeff, I., Lagrange, J. L., Supiot, S., et al. "Short-Term Androgen Deprivation Therapy Combined with Radiotherapy as Salvage Treatment after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer (Getug-Afu 16): A 112-Month Follow-up of a Phase 3, Randomised Trial." *Lancet Oncol* 20, no. 12 (Dec 2019): 1740-1749. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30486-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30486-3).
- Castellon, E., Clementi, M., Hitschfeld, C., Sanchez, C., Benitez, D., Saenz, L., Contreras, H., und Huidobro, C. "Effect of Leuprolide and Cetrorelix on Cell Growth, Apoptosis, and GnRh Receptor Expression in Primary Cell Cultures from Human Prostate

- Carcinoma." *Cancer Invest* 24, no. 3 (Apr-May 2006): 261-268.
<https://doi.org/10.1080/07357900600629591>.
- Chaturvedi, A. P., und Dehm, S. M. "Androgen Receptor Dependence." *Adv Exp Med Biol* 1210 (2019): 333-350. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32656-2_15.
- Chen, C. D., Welsbie, D. S., Tran, C., Baek, S. H., Chen, R., Vessella, R., Rosenfeld, M. G., und Sawyers, C. L. "Molecular Determinants of Resistance to Antiandrogen Therapy." *Nat Med* 10, no. 1 (Jan 2004): 33-39. <https://doi.org/10.1038/nm972>.
- Chen, Y., Clegg, N. J., und Scher, H. I. "Anti-Androgens and Androgen-Depleting Therapies in Prostate Cancer: New Agents for an Established Target." *Lancet Oncol* 10, no. 10 (Oct 2009): 981-991. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70229-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70229-3).
- Cheung, A. S., Zajac, J. D., und Grossmann, M. "Muscle and Bone Effects of Androgen Deprivation Therapy: Current and Emerging Therapies." *Endocr Relat Cancer* 21, no. 5 (Oct 2014): R371-394. <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0172>.
- Chi, K. N., Agarwal, N., Bjartell, A., Chung, B. H., Pereira de Santana Gomes, A. J., Given, R., Juarez Soto, A., et al. "Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer." *N Engl J Med* 381, no. 1 (Jul 4 2019): 13-24.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307>.
- Chi, L., Zhou, W., Prikhozhan, A., Flanagan, C., Davidson, J. S., Golembo, M., Illing, N., Millar, R. P., und Sealfon, S. C. "Cloning and Characterization of the Human GnRH Receptor." *Mol Cell Endocrinol* 91, no. 1-2 (Feb 1993): R1-6. [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(93\)90278-r](https://doi.org/10.1016/0303-7207(93)90278-r).
- Chun-Leung Chau, David, Wang, David, Tedesco, Alissa, McGuffin, Merrylee, Di Prospero, Lisa, Fitch, Margaret, Cao, Xingshan, et al. "Prostate Cancer Patients' Preferences for Intermittent Vs. Continuous Androgen Deprivation—a Pilot Institutional Study." *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences* 47, no. 1 (2016): 108-112.e102.
<https://doi.org/10.1016/j.jmir.2015.09.005>.
- Clavijo, Raul I., und Hsiao, Wayland. "Update on Male Reproductive Endocrinology." *Translational Andrology and Urology* 7, no. Suppl 3 (Jul 2018): S367-S372.
<https://doi.org/10.21037/tau.2018.03.25>.
- Clementi, M., Sanchez, C., Benitez, D. A., Contreras, H. R., Huidobro, C., Cabezas, J., Acevedo, C., und Castellon, E. A. "Gonadotropin Releasing Hormone Analogs Induce Apoptosis by Extrinsic Pathway Involving P53 Phosphorylation in Primary Cell Cultures of Human Prostatic Adenocarcinomas." *Prostate* 69, no. 10 (Jul 1 2009): 1025-1033.
<https://doi.org/10.1002/pros.20954>.
-

- Comperat, E., Wasinger, G., Oszwald, A., Kain, R., Cancel-Tassin, G., und Cussenot, O. "The Genetic Complexity of Prostate Cancer." *Genes (Basel)* 11, no. 12 (Nov 25 2020). <https://doi.org/10.3390/genes11121396>.
- Cornford, P., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., De Santis, M., Gross, T., Henry, A. M., *et al.* "Eau-Estro-Siog Guidelines on Prostate Cancer. Part Ii: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer." [In eng]. *Eur Urol* 71, no. 4 (Apr 2017): 630-642. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.002>.
- Cornford, Philip, Bergh, Roderick, Briers, Erik, Van den Broeck, Thomas, Cumberbatch, Marcus, Santis, Maria, Fanti, Stefano, *et al.* "Eau-Eanm-Estro-Esur-Siog Guidelines on Prostate Cancer. Part Ii-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer." *European Urology* 79 (10 2020). <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.046>.
- Costa-Santos, M., Kater, C. E., Auchus, R. J., und Brazilian Congenital Adrenal Hyperplasia Multicenter Study, Group. "Two Prevalent Cyp17 Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in 24 Brazilian Patients with 17-Hydroxylase Deficiency." *J Clin Endocrinol Metab* 89, no. 1 (Jan 2004): 49-60. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031021>.
- Crook, J. "The Role of Intermittent Androgen Suppression in Biochemically Recurrent or Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer." *Curr Opin Support Palliat Care* 7, no. 3 (Sep 2013): 258-264. <https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e328363602e>.
- de Bono, J. S., Logothetis, C. J., Molina, A., Fizazi, K., North, S., Chu, L., Chi, K. N., *et al.* "Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer." *N Engl J Med* 364, no. 21 (May 26 2011): 1995-2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618>.
- De Marzo, A. M., Nelson, W. G., Meeker, A. K., und Coffey, D. S. "Stem Cell Features of Benign and Malignant Prostate Epithelial Cells." *J Urol* 160, no. 6 Pt 2 (Dec 1998): 2381-2392. <https://doi.org/10.1097/00005392-199812020-00004>.
- Djakiew, D. "Dysregulated Expression of Growth Factors and Their Receptors in the Development of Prostate Cancer." *Prostate* 42, no. 2 (Feb 1 2000): 150-160. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0045\(20000201\)42:2<150::aid-pros10>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0045(20000201)42:2<150::aid-pros10>3.0.co;2-h).
- Dondi, D., Limonta, P., Moretti, R. M., Marelli, M. M., Garattini, E., und Motta, M. "Antiproliferative Effects of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (Lhrh) Agonists on Human Androgen-Independent Prostate Cancer Cell Line Du 145: Evidence for an Autocrine-Inhibitory Lhrh Loop." *Cancer Res* 54, no. 15 (Aug 1 1994): 4091-4095.
- Doroszko, M., Chrusciel, M., Stelmaszewska, J., Slezak, T., Anisimowicz, S., Plockinger, U., Quinkler, M., *et al.* "Gnrh Antagonist Treatment of Malignant Adrenocortical
-

- Tumors." *Endocr Relat Cancer* 26, no. 1 (Jan 1 2019): 103-117.
<https://doi.org/10.1530/ERC-17-0399>.
- Edelman, S., Butler, J., Hershatter, B. W., und Khan, M. K. "The Effects of Androgen Deprivation Therapy on Cardiac Function and Heart Failure: Implications for Management of Prostate Cancer." *Clin Genitourin Cancer* 12, no. 6 (Dec 2014): 399-407. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.07.009>.
- English, H. F., Kyprianou, N., und Isaacs, J. T. "Relationship between DNA Fragmentation and Apoptosis in the Programmed Cell Death in the Rat Prostate Following Castration." *Prostate* 15, no. 3 (1989): 233-250. <https://doi.org/10.1002/pros.2990150304>.
- Fan, N. C., Jeung, E. B., Peng, C., Olofsson, J. I., Krisinger, J., und Leung, P. C. "The Human Gonadotropin-Releasing Hormone (Gnrh) Receptor Gene: Cloning, Genomic Organization and Chromosomal Assignment." *Mol Cell Endocrinol* 103, no. 1-2 (Jul 1994): R1-6. [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(94\)90087-6](https://doi.org/10.1016/0303-7207(94)90087-6).
- Fink, George. "60 Years of Neuroendocrinology: Memoir: Harris' Neuroendocrine Revolution: Of Portal Vessels and Self-Priming." *Journal of Endocrinology* 226, no. 2 (Aug 2015): T13-T24. <https://doi.org/10.1530/joe-15-0130>.
- Fizazi, K., Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A., Alekseev, B. Y., Ozguroglu, M., et al. "Abiraterone Plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer." *N Engl J Med* 377, no. 4 (Jul 27 2017): 352-360.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174>.
- Fizazi, K., Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A., Alekseev, B. Y., Ozguroglu, M., et al. "Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients with Newly Diagnosed High-Risk Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (Latitude): Final Overall Survival Analysis of a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial." *Lancet Oncol* 20, no. 5 (May 2019): 686-700. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30082-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30082-8).
- Fontana, F., Marzagalli, M., Montagnani Marelli, M., Raimondi, M., Moretti, R. M., und Limonta, P. "Gonadotropin-Releasing Hormone Receptors in Prostate Cancer: Molecular Aspects and Biological Functions." *Int J Mol Sci* 21, no. 24 (Dec 14 2020).
<https://doi.org/10.3390/ijms21249511>.
- Gandaglia, G., Sun, M., Hu, J. C., Novara, G., Choueiri, T. K., Nguyen, P. L., Schiffmann, J., et al. "Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Acute Kidney Injury in Patients with Prostate Cancer." *Eur Urol* 66, no. 6 (Dec 2014): 1125-1132.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.026>.
- Gnanapragasam, V. J., Darby, S., Khan, M. M., Lock, W. G., Robson, C. N., und Leung, H. Y. "Evidence That Prostate Gonadotropin-Releasing Hormone Receptors Mediate an Anti-Tumourigenic Response to Analogue Therapy in Hormone Refractory Prostate Cancer." *J Pathol* 206, no. 2 (Jun 2005): 205-213. <https://doi.org/10.1002/path.1767>.
-

- Granfors, T., Modig, H., Damber, J. E., und Tomic, R. "Long-Term Followup of a Randomized Study of Locally Advanced Prostate Cancer Treated with Combined Orchiectomy and External Radiotherapy Versus Radiotherapy Alone." *J Urol* 176, no. 2 (Aug 2006): 544-547. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.03.092>.
- Grindstad, T., Andersen, S., Al-Saad, S., Donnem, T., Kiselev, Y., Nordahl Melbo-Jorgensen, C., Skjefstad, K., *et al.* "High Progesterone Receptor Expression in Prostate Cancer Is Associated with Clinical Failure." *PLoS One* 10, no. 2 (2015): e0116691. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116691>.
- Hackl, Monika. "Krebserkrankungen in Österreich 2022." (4.11.2022 2022): 200.
- Haffner, M. C., Zwart, W., Roudier, M. P., True, L. D., Nelson, W. G., Epstein, J. I., De Marzo, A. M., Nelson, P. S., und Yegnasubramanian, S. "Genomic and Phenotypic Heterogeneity in Prostate Cancer." *Nat Rev Urol* 18, no. 2 (Feb 2021): 79-92. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-00400-w>.
- Harris, G. W. "Neural Control of the Pituitary Gland. I. The Neurohypophysis." [In eng]. *Br Med J* 2, no. 4731 (Sep 8 1951): 559-564. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4731.559>.
- Harris, W. P., Mostaghel, E. A., Nelson, P. S., und Montgomery, B. "Androgen Deprivation Therapy: Progress in Understanding Mechanisms of Resistance and Optimizing Androgen Depletion." *Nat Clin Pract Urol* 6, no. 2 (Feb 2009): 76-85. <https://doi.org/10.1038/ncpuro1296>.
- Heinlein, Cynthia A., und Chang, Chawnshang. "Androgen Receptor in Prostate Cancer." *Endocrine Reviews* 25, no. 2 (Apr 2004): 276-308. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0032>.
- Herhaus, B., und Petrowski, K. "Cortisol Stress Reactivity to the Trier Social Stress Test in Obese Adults." *Obes Facts* 11, no. 6 (2018): 491-500. <https://doi.org/10.1159/000493533>.
- Hershman, D. L., Unger, J. M., Wright, J. D., Ramsey, S., Till, C., Tangen, C. M., Barlow, W. E., *et al.* "Adverse Health Events Following Intermittent and Continuous Androgen Deprivation in Patients with Metastatic Prostate Cancer." *JAMA Oncol* 2, no. 4 (Apr 2016): 453-461. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4655>.
- Higano, C. S. "Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation Therapy." *J Natl Compr Canc Netw* 12, no. 5 (May 2014): 727-733. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2014.0074>.
- Holzbeierlein, J., Lal, P., LaTulippe, E., Smith, A., Satagopan, J., Zhang, L., Ryan, C., *et al.* "Gene Expression Analysis of Human Prostate Carcinoma During Hormonal Therapy Identifies Androgen-Responsive Genes and Mechanisms of Therapy Resistance." *Am*
-

J Pathol 164, no. 1 (Jan 2004): 217-227. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63112-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63112-4).

Horwitz, E. M., Bae, K., Hanks, G. E., Porter, A., Grignon, D. J., Brereton, H. D., Venkatesan, V., *et al.* "Ten-Year Follow-up of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02: A Phase Iii Trial of the Duration of Elective Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer." *J Clin Oncol* 26, no. 15 (May 20 2008): 2497-2504. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9021>.

Hsing, A. W. "Hormones and Prostate Cancer: What's Next?". *Epidemiol Rev* 23, no. 1 (2001): 42-58. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a000795>.

Hussain, Maha, Tangen, Catherine M., Berry, Donna L., Higano, Celestia S., Crawford, E. David, Liu, Glenn, Wilding, George, *et al.* "Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer." *New England Journal of Medicine* 368, no. 14 (Apr 4 2013): 1314-1325. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1212299>.

Imperato-McGinley, J., Binienda, Z., Arthur, A., Mininberg, D. T., Vaughan, E. D., Jr., und Quimby, F. W. "The Development of a Male Pseudohermaphroditic Rat Using an Inhibitor of the Enzyme 5 Alpha-Reductase." *Endocrinology* 116, no. 2 (Feb 1985): 807-812. <https://doi.org/10.1210/endo-116-2-807>.

Institute), HGNC (Human Genom Research. *Ar Androgen Receptor [Homo Sapiens (Human)]*. National Center for Biotechnology Information (Medicine, National Library of, 2023). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/367>.

———. *Gnrhr2 Gonadotropin Releasing Hormone Receptor 2 (Pseudogene) [Homo Sapiens (Human)]*. National Center for Biotechnology Information (Medicine, National Library of, 2023). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/114814>.

———. *Srd5a1 Steroid 5 Alpha-Reductase 1 [Homo Sapiens (Human)]*. National Center for Biotechnology Information (Medicine, National Library of, 2023). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6715>.

IP, Sanofi Mature. *Taxotere - Beipackzettel*.

Isikbay, M., Otto, K., Kregel, S., Kach, J., Cai, Y., Vander Griend, D. J., Conzen, S. D., und Szmulewitz, R. Z. "Glucocorticoid Receptor Activity Contributes to Resistance to Androgen-Targeted Therapy in Prostate Cancer." *Horm Cancer* 5, no. 2 (Apr 2014): 72-89. <https://doi.org/10.1007/s12672-014-0173-2>.

James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P., Spears, M. R., Ritchie, A. W., *et al.* "Addition of Docetaxel, Zoledronic Acid, or Both to First-Line Long-Term Hormone Therapy in Prostate Cancer (Stampede): Survival Results from an Adaptive, Multiarm, Multistage, Platform Randomised Controlled Trial." *Lancet*

- 387, no. 10024 (Mar 19 2016): 1163-1177. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5).
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., und Thun, M. J. "Cancer Statistics, 2009." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 59, no. 4 (Jul-Aug 2009): 225-249. <https://doi.org/10.3322/caac.20006>.
- Jin, B., Turner, L., Walters, W. A., und Handelsman, D. J. "The Effects of Chronic High Dose Androgen or Estrogen Treatment on the Human Prostate [Corrected]." *J Clin Endocrinol Metab* 81, no. 12 (Dec 1996): 4290-4295. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.12.8954029>.
- Johnson, Bradley S., Shepard, Samuel, Torgeson, Trevor, Johnson, Austin, McMurray, Megan, und Vassar, Matt. "Using Google Trends and Twitter for Prostate Cancer Awareness: A Comparative Analysis of Prostate Cancer Awareness Month and Breast Cancer Awareness Month." *Cureus* (2021). <https://doi.org/10.7759/cureus.13325>.
- Kakar, S. S., Malik, M. T., Winters, S. J., und Mazhawidza, W. "Gonadotropin-Releasing Hormone Receptors: Structure, Expression, and Signaling Transduction." *Vitam Horm* 69 (2004): 151-207. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(04\)69006-6](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(04)69006-6).
- Kaprara, A., und Huhtaniemi, I. T. "The Hypothalamus-Pituitary-Gonad Axis: Tales of Mice and Men." [In eng]. *Metabolism* 86 (Sep 2018): 3-17. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.018>.
- Khalaf, D. J., Annala, M., Taavitsainen, S., Finch, D. L., Oja, C., Vergidis, J., Zulfikar, M., et al. "Optimal Sequencing of Enzalutamide and Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 2, Crossover Trial." *Lancet Oncol* 20, no. 12 (Dec 2019): 1730-1739. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30688-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30688-6).
- Klotz, L., Boccon-Gibod, L., Shore, N. D., Andreou, C., Persson, B. E., Cantor, P., Jensen, J. K., Olesen, T. K., und Schroder, F. H. "The Efficacy and Safety of Degarelix: A 12-Month, Comparative, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Phase Iii Study in Patients with Prostate Cancer." *BJU Int* 102, no. 11 (Dec 2008): 1531-1538. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x>.
- Kraus, S., Levy, G., Hanoch, T., Naor, Z., und Seger, R. "Gonadotropin-Releasing Hormone Induces Apoptosis of Prostate Cancer Cells: Role of C-Jun N-terminal Kinase, Protein Kinase B, and Extracellular Signal-Regulated Kinase Pathways." *Cancer Res* 64, no. 16 (Aug 15 2004): 5736-5744. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1156>.
- Kraus, S., Naor, Z., und Seger, R. "Gonadotropin-Releasing Hormone in Apoptosis of Prostate Cancer Cells." *Cancer Lett* 234, no. 2 (Mar 28 2006): 109-123. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.02.038>.
-

- Kyriakopoulos, C. E., Chen, Y. H., Carducci, M. A., Liu, G., Jarrard, D. F., Hahn, N. M., Shevrin, D. H., *et al.* "Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase Iii E3805 Chaarted Trial." *J Clin Oncol* 36, no. 11 (Apr 10 2018): 1080-1087.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3657>.
- Levine, G. N., D'Amico, A. V., Berger, P., Clark, P. E., Eckel, R. H., Keating, N. L., Milani, R. V., *et al.* "Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer and Cardiovascular Risk: A Science Advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: Endorsed by the American Society for Radiation Oncology." *CA Cancer J Clin* 60, no. 3 (May-Jun 2010): 194-201.
<https://doi.org/10.3322/caac.20061>.
- Li, Z., Alyamani, M., Li, J., Rogacki, K., Abazeed, M., Upadhyay, S. K., Balk, S. P., *et al.* "Redirecting Abiraterone Metabolism to Fine-Tune Prostate Cancer Anti-Androgen Therapy." *Nature* 533, no. 7604 (May 26 2016): 547-551.
<https://doi.org/10.1038/nature17954>.
- Li, Z., Bishop, A. C., Alyamani, M., Garcia, J. A., Dreicer, R., Bunch, D., Liu, J., *et al.* "Conversion of Abiraterone to D4a Drives Anti-Tumour Activity in Prostate Cancer." *Nature* 523, no. 7560 (Jul 16 2015): 347-351. <https://doi.org/10.1038/nature14406>.
- Limonta, P., Dondi, D., Moretti, R. M., Maggi, R., und Motta, M. "Antiproliferative Effects of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists on the Human Prostatic Cancer Cell Line Lncap." *J Clin Endocrinol Metab* 75, no. 1 (Jul 1992): 207-212.
<https://doi.org/10.1210/jcem.75.1.1320049>.
- Limonta, P., Montagnani Marelli, M., und Moretti, R. M. "Lhrh Analogues as Anticancer Agents: Pituitary and Extrapituitary Sites of Action." *Expert Opin Investig Drugs* 10, no. 4 (Apr 2001): 709-720. <https://doi.org/10.1517/13543784.10.4.709>.
- Limonta, P., Moretti, R. M., Dondi, D., Marelli, M. M., und Motta, M. "Androgen-Dependent Prostatic Tumors: Biosynthesis and Possible Actions of Lhrh." *J Steroid Biochem Mol Biol* 49, no. 4-6 (Jun 1994): 347-350. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(94\)90278-X](https://doi.org/10.1016/0960-0760(94)90278-X).
- Limonta, P., Moretti, R. M., Montagnani Marelli, M., und Motta, M. "The Biology of Gonadotropin Hormone-Releasing Hormone: Role in the Control of Tumor Growth and Progression in Humans." *Front Neuroendocrinol* 24, no. 4 (Dec 2003): 279-295.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2003.10.003>.
- Loumaye, E., Naor, Z., und Catt, K. J. "Binding Affinity and Biological Activity of Gonadotropin Releasing Hormone Agonists in Isolated Pituitary Cells." *Endocrinology* 111, no. 3 (Sep 1982): 730-736. <https://doi.org/10.1210/endo-111-3-730>.
-

- Mack, P. C., Chi, S. G., Meyers, F. J., Stewart, S. L., deVere White, R. W., und Gumerlock, P. H. "Increased Rb1 Abnormalities in Human Primary Prostate Cancer Following Combined Androgen Blockade." *Prostate* 34, no. 2 (Feb 1 1998): 145-151. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0045\(19980201\)34:2<145::aid-pros10>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0045(19980201)34:2<145::aid-pros10>3.0.co;2-i).
- Magnan, Sindy, Zarychanski, Ryan, Pilote, Laurie, Bernier, Laurence, Shemilt, Michèle, Vigneault, Eric, Fradet, Vincent, und Turgeon, Alexis F. "Intermittent Vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." *JAMA Oncol* 1, no. 9 (Dec 2015): 1261-1269. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2895>.
- Maughan, B. L., und Antonarakis, E. S. "Androgen Pathway Resistance in Prostate Cancer and Therapeutic Implications." *Expert Opin Pharmacother* 16, no. 10 (2015): 1521-1537. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1055249>.
- McArdle, C. A., Franklin, J., Green, L., und Hislop, J. N. "Signalling, Cycling and Desensitisation of Gonadotrophin-Releasing Hormone Receptors." *J Endocrinol* 173, no. 1 (Apr 2002): 1-11. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1730001>.
- McMenamin, M. E., Soung, P., Perera, S., Kaplan, I., Loda, M., und Sellers, W. R. "Loss of Pten Expression in Paraffin-Embedded Primary Prostate Cancer Correlates with High Gleason Score and Advanced Stage." *Cancer Res* 59, no. 17 (Sep 1 1999): 4291-4296.
- Millar, R. P., und Pawson, A. J. "Outside-in and inside-out Signaling: The New Concept That Selectivity of Ligand Binding at the Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Is Modulated by the Intracellular Environment." *Endocrinology* 145, no. 8 (Aug 2004): 3590-3593. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0461>.
- Millar, R. P., Pawson, A. J., Morgan, K., Rissman, E. F., und Lu, Z. L. "Diversity of Actions of GnRHs Mediated by Ligand-Induced Selective Signaling." *Front Neuroendocrinol* 29, no. 1 (Jan 2008): 17-35. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.06.002>.
- Miller, W. L., und Auchus, R. J. "The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders." *Endocr Rev* 32, no. 1 (Feb 2011): 81-151. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013>.
- Mills, I. G. "Maintaining and Reprogramming Genomic Androgen Receptor Activity in Prostate Cancer." *Nat Rev Cancer* 14, no. 3 (Mar 2014): 187-198. <https://doi.org/10.1038/nrc3678>.
- Moilanen, A. M., Riikonen, R., Oksala, R., Ravanti, L., Aho, E., Wohlfahrt, G., Nykanen, P. S., et al. "Discovery of Odm-201, a New-Generation Androgen Receptor Inhibitor Targeting Resistance Mechanisms to Androgen Signaling-Directed Prostate Cancer Therapies." *Sci Rep* 5 (Jul 3 2015): 12007. <https://doi.org/10.1038/srep12007>.
-

- Montagnani Marelli, M., Moretti, R. M., Dondi, D., Limonta, P., und Motta, M. "Effects of Lhrh Agonists on the Growth of Human Prostatic Tumor Cells: "In Vitro" and "in Vivo" Studies." *Arch Ital Urol Androl* 69, no. 4 (Sep 1997): 257-263.
- Montagnani Marelli, M., Moretti, R. M., Mai, S., Januszkiewicz-Caulier, J., Motta, M., und Limonta, P. "Type I Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Mediates the Antiproliferative Effects of GnRh-II on Prostate Cancer Cells." *J Clin Endocrinol Metab* 94, no. 5 (May 2009): 1761-1767. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1741>.
- Montagnani Marelli, M., Moretti, R. M., Mai, S., Procacci, P., und Limonta, P. "Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists Reduce the Migratory and the Invasive Behavior of Androgen-Independent Prostate Cancer Cells by Interfering with the Activity of Igf-I." *Int J Oncol* 30, no. 1 (Jan 2007): 261-271.
- Montgomery, R. B., Mostaghel, E. A., Vessella, R., Hess, D. L., Kalhorn, T. F., Higano, C. S., True, L. D., und Nelson, P. S. "Maintenance of Intratumoral Androgens in Metastatic Prostate Cancer: A Mechanism for Castration-Resistant Tumor Growth." *Cancer Res* 68, no. 11 (Jun 1 2008): 4447-4454. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0249>.
- Moretti, R. M., Mai, S., Montagnani Marelli, M., Bani, M. R., Ghilardi, C., Giavazzi, R., Taylor, D. M., Martini, P. G., und Limonta, P. "Dual Targeting of Tumor and Endothelial Cells by Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists to Reduce Melanoma Angiogenesis." *Endocrinology* 151, no. 10 (Oct 2010): 4643-4653. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0163>.
- Moretti, R. M., Marelli, M. M., Dondi, D., Poletti, A., Martini, L., Motta, M., und Limonta, P. "Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists Interfere with the Stimulatory Actions of Epidermal Growth Factor in Human Prostatic Cancer Cell Lines, Lncap and Du 145." *J Clin Endocrinol Metab* 81, no. 11 (Nov 1996): 3930-3937. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.11.8923840>.
- Mostaghel, E. A., Marck, B. T., Plymate, S. R., Vessella, R. L., Balk, S., Matsumoto, A. M., Nelson, P. S., und Montgomery, R. B. "Resistance to Cyp17a1 Inhibition with Abiraterone in Castration-Resistant Prostate Cancer: Induction of Steroidogenesis and Androgen Receptor Splice Variants." *Clin Cancer Res* 17, no. 18 (Sep 15 2011): 5913-5925. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0728>.
- Motta, M., Dondi, D., Moretti, R. M., Montagnani Marelli, M., Pimpinelli, F., Maggi, R., und Limonta, P. "Role of Growth Factors, Steroid and Peptide Hormones in the Regulation of Human Prostatic Tumor Growth." *J Steroid Biochem Mol Biol* 56, no. 1-6 Spec No (Jan 1996): 107-111. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(95\)00240-5](https://doi.org/10.1016/0960-0760(95)00240-5).
- Moyers, S. A., und Hagger, M. S. "Physical Activity and Cortisol Regulation: A Meta-Analysis." *Biol Psychol* 179 (Apr 2023): 108548. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2023.108548>.
-

- Namekawa, Takeshi, Ikeda, Kazuhiro, Horie-Inoue, Kuniko, und Inoue, Satoshi. "Application of Prostate Cancer Models for Preclinical Study: Advantages and Limitations of Cell Lines, Patient-Derived Xenografts, and Three-Dimensional Culture of Patient-Derived Cells." *Cells* 8, no. 1 (Jan 20 2019): 74. <https://doi.org/10.3390/cells8010074>.
- Nguyen, P. L., Alibhai, S. M., Basaria, S., D'Amico, A. V., Kantoff, P. W., Keating, N. L., Penson, D. F., *et al.* "Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy and Strategies to Mitigate Them." *Eur Urol* 67, no. 5 (May 2015): 825-836. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.010>.
- Niraula, Saroj, Le, Lisa W., und Tannock, Ian F. "Treatment of Prostate Cancer with Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation: A Systematic Review of Randomized Trials." *Journal of Clinical Oncology* 31, no. 16 (Jun 1 2013): 2029-2036. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.46.5492>.
- Nishiyama, T., Hashimoto, Y., und Takahashi, K. "The Influence of Androgen Deprivation Therapy on Dihydrotestosterone Levels in the Prostatic Tissue of Patients with Prostate Cancer." *Clin Cancer Res* 10, no. 21 (Nov 1 2004): 7121-7126. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0913>.
- Pastor, Z., und Chmel, R. "Female Ejaculation and Squirting as Similar but Completely Different Phenomena: A Narrative Review of Current Research." *Clin Anat* 35, no. 5 (Jul 2022): 616-625. <https://doi.org/10.1002/ca.23879>.
- Perera, M., Roberts, M. J., Klotz, L., Higano, C. S., Papa, N., Sengupta, S., Bolton, D., und Lawrentschuk, N. "Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation Therapy for Advanced Prostate Cancer." *Nat Rev Urol* 17, no. 8 (Aug 2020): 469-481. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0335-7>.
- Perlmutter, M. A., und Lepor, H. "Androgen Deprivation Therapy in the Treatment of Advanced Prostate Cancer." *Rev Urol* 9 Suppl 1, no. Suppl 1 (2007): S3-8.
- Pienta, K. J., und Bradley, D. "Mechanisms Underlying the Development of Androgen-Independent Prostate Cancer." *Clin Cancer Res* 12, no. 6 (Mar 15 2006): 1665-1671. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0067>.
- Plant, T. M. "60 Years of Neuroendocrinology: The Hypothalamo-Pituitary-Gonadal Axis." *J Endocrinol* 226, no. 2 (Aug 2015): T41-54. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0113>.
- Prins, G. S., Birch, L., und Greene, G. L. "Androgen Receptor Localization in Different Cell Types of the Adult Rat Prostate." *Endocrinology* 129, no. 6 (Dec 1991): 3187-3199. <https://doi.org/10.1210/endo-129-6-3187>.
- Reid, P., Kantoff, P., und Oh, W. "Antiandrogens in Prostate Cancer." *Invest New Drugs* 17, no. 3 (1999): 271-284. <https://doi.org/10.1023/a:1006344807086>.
-

- Rohde, Volker, Grabein, Kristin, Hessel, Franz, und Siebert, Uwe Wasem, Jürgen. *Orchiektomie Versus Medikamentöse Therapie Mit Lh-Rh-Analoga Zur Behandlung Des Fortgeschrittenen Prostatakarzinoms*. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Köln: 2006).
- Rove, K. O., und Crawford, E. D. "Traditional Androgen Ablation Approaches to Advanced Prostate Cancer: New Insights." *Can J Urol* 21, no. 2 Supp 1 (Apr 2014): 14-21.
- Russell, P. J., Bennett, S., und Stricker, P. "Growth Factor Involvement in Progression of Prostate Cancer." *Clin Chem* 44, no. 4 (Apr 1998): 705-723.
- Russo, Jessica, und Giri, Veda N. "Germline Testing and Genetic Counselling in Prostate Cancer." *Nature Reviews Urology* 19, no. 6 (Jun 2022): 331-343.
<https://doi.org/10.1038/s41585-022-00580-7>.
- Ryan, C. J., Smith, M. R., Fong, L., Rosenberg, J. E., Kantoff, P., Raynaud, F., Martins, V., et al. "Phase I Clinical Trial of the Cyp17 Inhibitor Abiraterone Acetate Demonstrating Clinical Activity in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer Who Received Prior Ketoconazole Therapy." *J Clin Oncol* 28, no. 9 (Mar 20 2010): 1481-1488.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1281>.
- Sakai, M., Martinez-Arguelles, D. B., Patterson, N. H., Chaurand, P., und Papadopoulos, V. "In Search of the Molecular Mechanisms Mediating the Inhibitory Effect of the GnRh Antagonist Degarelix on Human Prostate Cell Growth." *PLoS One* 10, no. 3 (2015): e0120670. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120670>.
- Saylor, P. J., und Smith, M. R. "Metabolic Complications of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer." *J Urol* 189, no. 1 Suppl (Jan 2013): S34-42; discussion S43-34.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.11.017>.
- Schulster, M., Bernie, A. M., und Ramasamy, R. "The Role of Estradiol in Male Reproductive Function." [In eng]. *Asian J Androl* 18, no. 3 (May-Jun 2016): 435-440.
<https://doi.org/10.4103/1008-682x.173932>.
- Sealfon, S. C., Weinstein, H., und Millar, R. P. "Molecular Mechanisms of Ligand Interaction with the Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor." *Endocr Rev* 18, no. 2 (Apr 1997): 180-205. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.2.0295>.
- Shin, S., und Verma, I. M. "Brca2 Cooperates with Histone Acetyltransferases in Androgen Receptor-Mediated Transcription." *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, no. 12 (Jun 10 2003): 7201-7206. <https://doi.org/10.1073/pnas.1132020100>.
- Shipley, W. U., Seiferheld, W., Lukka, H. R., Major, P. P., Heney, N. M., Grignon, D. J., Sartor, O., et al. "Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate
-

- Cancer." *N Engl J Med* 376, no. 5 (Feb 2 2017): 417-428.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607529>.
- Sienkiewicz, K., Yang, C., Paschal, B. M., und Ratan, A. "Genomic Analyses of the Metastasis-Derived Prostate Cancer Cell Lines Lncap, Vcap, and Pc3-Ar." [In eng]. *Prostate* 82, no. 4 (Mar 2022): 442-451. <https://doi.org/10.1002/pros.24290>.
- Siiteri, P. K., und Wilson, J. D. "Testosterone Formation and Metabolism During Male Sexual Differentiation in the Human Embryo." *J Clin Endocrinol Metab* 38, no. 1 (Jan 1974): 113-125. <https://doi.org/10.1210/jcem-38-1-113>.
- Simpson, L., und Parsons, R. "Pten: Life as a Tumor Suppressor." *Exp Cell Res* 264, no. 1 (Mar 10 2001): 29-41. <https://doi.org/10.1006/excr.2000.5130>.
- Skolarus, T. A., Caram, M. V., und Shahinian, V. B. "Androgen-Deprivation-Associated Bone Disease." *Curr Opin Urol* 24, no. 6 (Nov 2014): 601-607.
<https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000101>.
- "Stages of Prostate Cancer." 2021, accessed 1.7.2023, <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/prostate/staging>.
- Srkalovic, G., Bokser, L., Radulovic, S., Korkut, E., und Schally, A. V. "Receptors for Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (Lhrh) in Dunning R3327 Prostate Cancers and Rat Anterior Pituitaries after Treatment with a Sustained Delivery System of Lhrh Antagonist Sb-75." *Endocrinology* 127, no. 6 (Dec 1990): 3052-3060.
<https://doi.org/10.1210/endo-127-6-3052>.
- Stanbrough, M., Bubley, G. J., Ross, K., Golub, T. R., Rubin, M. A., Penning, T. M., Febbo, P. G., und Balk, S. P. "Increased Expression of Genes Converting Adrenal Androgens to Testosterone in Androgen-Independent Prostate Cancer." *Cancer Res* 66, no. 5 (Mar 1 2006): 2815-2825. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4000>.
- Sun, M., Choueiri, T. K., Hamnvik, O. P., Preston, M. A., De Velasco, G., Jiang, W., Loeb, S., Nguyen, P. L., und Trinh, Q. D. "Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Orchiectomy: Effects of Androgen-Deprivation Therapy." *JAMA Oncol* 2, no. 4 (Apr 2016): 500-507. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4917>.
- Sweeney, C. J., Chen, Y. H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F., Eisenberger, M., Wong, Y. N., et al. "Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer." *N Engl J Med* 373, no. 8 (Aug 20 2015): 737-746.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747>.
- Tan, M. H., Li, J., Xu, H. E., Melcher, K., und Yong, E. L. "Androgen Receptor: Structure, Role in Prostate Cancer and Drug Discovery." *Acta Pharmacol Sin* 36, no. 1 (Jan 2015): 3-23.
<https://doi.org/10.1038/aps.2014.18>.
-

- Tangen, C. M., Faulkner, J. R., Crawford, E. D., Thompson, I. M., Hirano, D., Eisenberger, M., und Hussain, M. "Ten-Year Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer." [In eng]. *Clin Prostate Cancer* 2, no. 1 (Jun 2003): 41-45.
<https://doi.org/10.3816/cgc.2003.n.011>.
- Titus, M. A., Schell, M. J., Lih, F. B., Tomer, K. B., und Mohler, J. L. "Testosterone and Dihydrotestosterone Tissue Levels in Recurrent Prostate Cancer." *Clin Cancer Res* 11, no. 13 (Jul 1 2005): 4653-4657. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0525>.
- TOMA. "Krebserkrankungen in Österreich: 375.749 Betroffene, 41.775 Neuerkrankungsfälle, 20.337 Sterbefälle." news release, 2022,
<https://www.statistik.at/fileadmin/announcement/2022/05/20220127Krebserkrankungen2019.pdf>.
- Tomalty, D., Giovannetti, O., Hannan, J., Komisaruk, B., Goldstein, S., Goldstein, I., und Adams, M. "Should We Call It a Prostate? A Review of the Female Periurethral Glandular Tissue Morphology, Histochemistry, Nomenclature, and Role in Iatrogenic Sexual Dysfunction." *Sex Med Rev* 10, no. 2 (Apr 2022): 183-194.
<https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2021.12.002>.
- Trachtenberg, J., Gittleman, M., Steidle, C., Barzell, W., Friedel, W., Pessis, D., Fotheringham, N., et al. "A Phase 3, Multicenter, Open Label, Randomized Study of Abarelix Versus Leuprolide Plus Daily Antiandrogen in Men with Prostate Cancer." *J Urol* 167, no. 4 (Apr 2002): 1670-1674. <https://doi.org/10.1097/00005392-200204000-00021>.
- Travison, T. G., Morley, J. E., Araujo, A. B., O'Donnell, A. B., und McKinlay, J. B. "The Relationship between Libido and Testosterone Levels in Aging Men." [In eng]. *J Clin Endocrinol Metab* 91, no. 7 (Jul 2006): 2509-2513. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2508>.
- Tricoli, J. V., Gumerlock, P. H., Yao, J. L., Chi, S. G., D'Souza, S. A., Nestok, B. R., und deVere White, R. W. "Alterations of the Retinoblastoma Gene in Human Prostate Adenocarcinoma." *Genes Chromosomes Cancer* 15, no. 2 (Feb 1996): 108-114.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2264\(199602\)15:2<108::AID-GCC5>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2264(199602)15:2<108::AID-GCC5>3.0.CO;2-7).
- Ussher, M., West, R., Evans, P., Steptoe, A., McEwen, A., Clow, A., und Hucklebridge, F. "Reduction in Cortisol after Smoking Cessation among Users of Nicotine Patches." *Psychosom Med* 68, no. 2 (Mar-Apr 2006): 299-306.
<https://doi.org/10.1097/01.psy.0000204926.27215.a1>.
- Vale, C. L., Burdett, S., Rydzewska, L. H. M., Albiges, L., Clarke, N. W., Fisher, D., Fizazi, K., et al. "Addition of Docetaxel or Bisphosphonates to Standard of Care in Men with Localised or Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analyses of Aggregate Data." *Lancet Oncol* 17, no. 2 (Feb 2016): 243-256.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00489-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00489-1).
-

- van der Poel, H. G. "Words of Wisdom. Re: Development of a Second-Generation Antiandrogen for Treatment of Advanced Prostate Cancer. Tran C, Ouk S, Clegg Nj, Et Al." *Eur Urol* 56, no. 3 (Sep 2009): 575. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.06.020>.
- Van Poppel, H., und Abrahamsson, P. A. "Considerations for the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Antagonists in Patients with Prostate Cancer." *Int J Urol* 27, no. 10 (Oct 2020): 830-837. <https://doi.org/10.1111/iju.14303>.
- Wadosky, K. M., und Koochekpour, S. "Molecular Mechanisms Underlying Resistance to Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer." *Oncotarget* 7, no. 39 (Sep 27 2016): 64447-64470. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10901>.
- Watson, P. A., Arora, V. K., und Sawyers, C. L. "Emerging Mechanisms of Resistance to Androgen Receptor Inhibitors in Prostate Cancer." *Nat Rev Cancer* 15, no. 12 (Dec 2015): 701-711. <https://doi.org/10.1038/nrc4016>.
- Weinberg, R. A. "The Retinoblastoma Protein and Cell Cycle Control." *Cell* 81, no. 3 (May 5 1995): 323-330. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90385-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90385-2).
- Wilson, J. D., Griffin, J. E., und Russell, D. W. "Steroid 5 Alpha-Reductase 2 Deficiency." *Endocr Rev* 14, no. 5 (Oct 1993): 577-593. <https://doi.org/10.1210/edrv-14-5-577>.
- Wright, K. D., Hickman, R., und Laudenslager, M. L. "Hair Cortisol Analysis: A Promising Biomarker of Hpa Activation in Older Adults." *Gerontologist* 55 Suppl 1, no. Suppl 1 (Jun 2015): S140-145. <https://doi.org/10.1093/geront/gnu174>.
- Wu, Y., Rosenberg, J. E., und Taplin, M. E. "Novel Agents and New Therapeutics in Castration-Resistant Prostate Cancer." *Curr Opin Oncol* 23, no. 3 (May 2011): 290-296. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e3283449400>.
- Yeh, S., Hu, Y. C., Rahman, M., Lin, H. K., Hsu, C. L., Ting, H. J., Kang, H. Y., und Chang, C. "Increase of Androgen-Induced Cell Death and Androgen Receptor Transactivation by Brca1 in Prostate Cancer Cells." *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, no. 21 (Oct 10 2000): 11256-11261. <https://doi.org/10.1073/pnas.190353897>.
- Yeh, S., Tsai, M. Y., Xu, Q., Mu, X. M., Lardy, H., Huang, K. E., Lin, H., *et al.* "Generation and Characterization of Androgen Receptor Knockout (Arko) Mice: An in Vivo Model for the Study of Androgen Functions in Selective Tissues." *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, no. 21 (Oct 15 2002): 13498-13503. <https://doi.org/10.1073/pnas.212474399>.
- Yin, L., und Hu, Q. "Cyp17 Inhibitors--Abiraterone, C17,20-Lyase Inhibitors and Multi-Targeting Agents." *Nat Rev Urol* 11, no. 1 (Jan 2014): 32-42. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2013.274>.
-

Zengerling, F., Jakob, J. J., Schmidt, S., Meerpohl, J. J., Blumle, A., Schmucker, C., Mayer, B., und Kunath, F. "Degarelix for Treating Advanced Hormone-Sensitive Prostate Cancer." *Cochrane Database Syst Rev* 8, no. 8 (Aug 5 2021): CD012548.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012548.pub2>.

Zohar, Y., Goren, A., Fridkin, M., Elhanati, E., und Koch, Y. "Degradation of Gonadotropin-Releasing Hormones in the Gilthead Seabream, Sparus Aurata. II. Cleavage of Native Salmon GnRH, Mammalian LHRH, and Their Analogs in the Pituitary, Kidney, and Liver." *Gen Comp Endocrinol* 79, no. 2 (Aug 1990): 306-319.
[https://doi.org/10.1016/0016-6480\(90\)90116-4](https://doi.org/10.1016/0016-6480(90)90116-4).

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit eidesstattlich [durch meine eigenhändige Unterschrift], dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet

habe. Alle Stellen, die wörtlich oder inhaltlich den angegebenen Quellen entnommen wurden, sind als

solche kenntlich gemacht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form noch nicht als Bachelor-/ Master-/

Diplomarbeit/ Dissertation eingereicht.

Ort, Datum, Unterschrift
