



Prostatakarzinom: Aktuelle Daten zur Kombinationstherapie sowie Update zur S3-Leitlinie

Dr. Stefan Machtens, Bergisch-Gladbach

Zusammenfassung

Die S3-Leitlinie Prostatakarzinom enthält in der Version 8.1 zahlreiche neue Empfehlungen zur Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms, die der zunehmenden Personalisierung Rechnung tragen. Neben der aktiven Überwachung von Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, dem zeitnahen Beginn der Androgendeprivation (ADT) und der Einteilung der Patienten im Stadium eines metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) nach Tumorlast, Risiko und Metastasierungstyp wurde die Tripeltherapie mit zwei neuen Empfehlungen implementiert. Voraussetzung für die Tripeltherapie ist die Eignung zur Chemotherapie. Wenn metastasierte Patienten in die Kastrationsresistenz übergehen (mCRPC), soll zunächst eine Diagnostik von genetischen Alterationen der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) erfolgen. Wird eine pathogene BRCA1/2 (Breast Cancer Gen)-Alteration nachgewiesen, soll eine PARP (Poly(ADP-Ribose)-Polymerase)-Inhibitor-Therapie als Monotherapie oder in Kombination mit einem ARPI (Androgenrezeptor-Pathway-Inhibitor) erfolgen. Bei Nachweis einer anderen HRR-Alteration sollte eine PARPi/ARPI-Kombination in Abhängigkeit von der Vortherapie eingeleitet werden.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie zum lokal begrenzten Prostatakarzinom,
- ✓ Empfehlungen zur Einteilung des mHSPC nach Tumorlast, Risiko und Metastasierungstyp,
- ✓ Empfehlungen zur Dual- und Tripeltherapie des mHSPC mit der entsprechenden Evidenz,
- ✓ Empfehlungen zur HRR-Mutationsdiagnostik beim mCRPC und
- ✓ Empfehlungen zur Therapie des mCRPC mit der entsprechenden Evidenz.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.



EINFÜHRUNG

In die Version 8.1 der S3-Leitlinie Prostatakarzinom haben die Ergebnisse von zahlreichen klinischen Studien Eingang gefunden, die die Behandlung dieser häufigen Erkrankung in den letzten Jahren verändert haben. Beim mHSPC unterstützen die Daten einen möglichst frühen Einsatz der dualen und Tripeltherapie. Vor Therapiebeginn sollten die Patienten individuell nach Tumorlast, Risiko und Metastasierungstyp eingeteilt werden, um die optimale Behandlung festzulegen. Diese individualisierte Vorgehensweise hat sich mittlerweile auch beim mCRPC etabliert, bei dem vor Behandlungsbeginn der HRR-Status bestimmt werden sollte. Im Folgenden werden die aktuellen Leitlinienempfehlungen vorgestellt und mit den zugrundeliegenden Daten aus relevanten klinischen Studien kommentiert [1].

AKTIVE ÜBERWACHUNG VON PATIENTEN MIT LOKAL BEGRENZTEM PROSTATAKARZINOM

Die aktuelle S3-Leitlinie in der Version 8.1 empfiehlt, dass Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom aktiv überwacht werden sollen, wenn sie ein niedriges Risiko haben (■ **Abb. 1**). Diese Überwachung kann auch bei einem günstig intermediären Risikoprofil erfolgen, wenn ein prognostisch ungünstiges cribriformes und/oder intraduktales Wachstumsmuster ausgeschlossen wurde und der Anteil eines Gleason-Musters 4 <10 % liegt. Bei allen anderen Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom wird eine aktive Therapie empfohlen. Als Voraussetzung für die Umsetzung dieser Empfehlungen macht die Leitlinie klare Vorgaben für die Diagnostik einschließlich der Einhaltung von zeitlichen Intervallen für Folgeuntersuchungen. Diese sollen regelmäßige PSA-(Prostata-spezifisches Antigen) Bestimmungen, multiparametrische Magnetresonanztomografie (mpMRT) (prostataspezifisches Antigen) und Re-Biopsien zur Kontrolle der histopathologischen Tumordifferenzierung nach der Internationalen Gesellschaft für urologische Pathologie (ISUP) inkludieren. Die aktive Überwachung soll beendet werden bei einem Upgrading zur ISUP-Gruppe 3 oder bei einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium ($\geq T3$ und/oder $cN+$). Eine alleinige Progression des PSA-Wertes und/oder einer mpMRT-Läsion sollte hingegen nicht zum Abbruch der aktiven Überwachung führen [1].

Abbildung 1

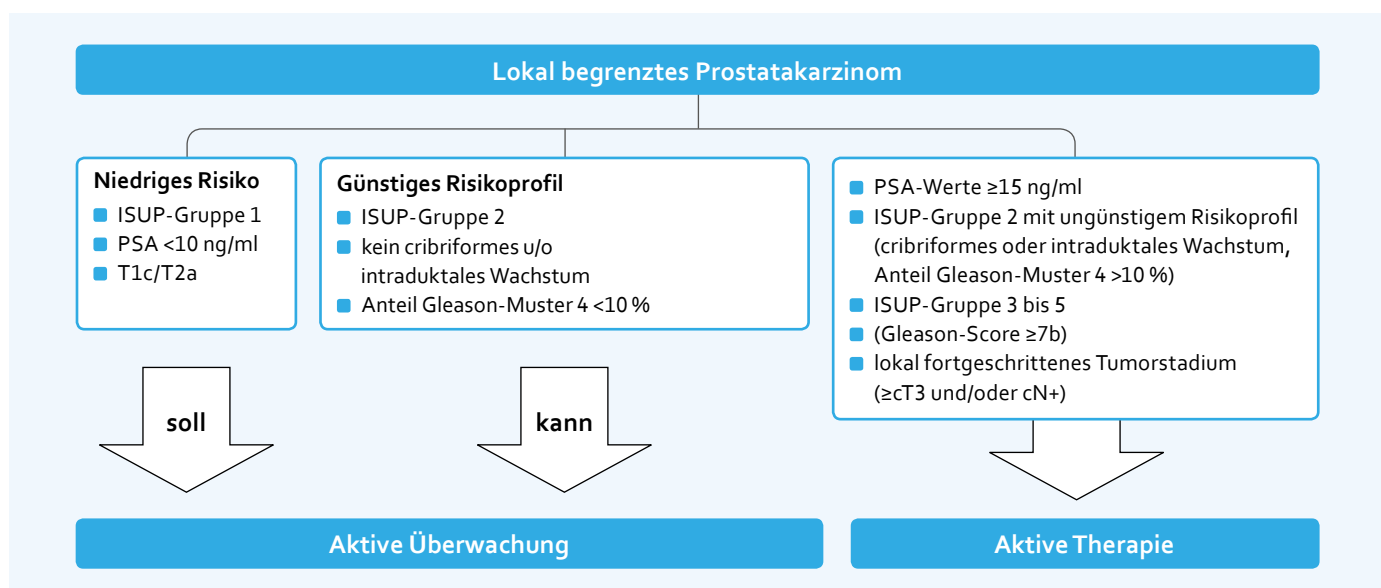
Zusammenfassung der S3-Leitlinienempfehlung Prostatakarzinom 2025 zur aktiven Überwachung der Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom; modifiziert nach [1]

Abkürzungen

ISUP = Internationale Gesellschaft für urologische Pathologie

PSA = prostataspezifisches Antigen

T = Tumorstadium



mHSPC – LEITLINIENEMPFEHLUNGEN ZUR ADT UND EINTEILUNG DER PATIENTEN

Bei Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) soll eine Androgendeprivation (ADT) frühzeitig vor dem Auftreten von Symptomen eingeleitet werden. Die ADT soll das Risiko typischer Komplikationen wie zum Beispiel pathologische Frakturen oder eine Harnleiterobstruktion reduzieren oder im Rahmen einer palliativen Therapie durch Tumor oder Metastasen bedingte Symptome lindern. Eine ADT kann durch chirurgische Kastration, durch subkutan oder intramuskulär zu verabreichende Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Agonisten oder durch subkutan oder oral applizierbare GnRH-Antagonisten durchgeführt werden. Die orale Applikation von Medikamenten in dieser Substanzgruppe wurde neu in die Empfehlungen aufgenommen, um aktuellen Zulassungen Rechnung zu tragen. Bei Patienten mit ausgeprägten tumor- oder metastasenbedingten Schmerzen oder drohenden Komplikationen, wie zum Beispiel einer Rückenmarkskompression, sollte die ADT mit einem GnRH-Antagonisten und/oder mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) eingeleitet werden. Zahlreiche in den letzten Jahren veröffentlichte Studienergebnisse haben dazu geführt, dass Patienten mit einem mHSPC vor der Einleitung einer Kombinationstherapie nach Tumorlast („high volume“ und „low volume“) und Risiko („high risk“ und „low risk“) eingeteilt werden sollen. In die aktuelle Leitlinie wurde zusätzlich eine Einteilung bezüglich des Metastasierungstyps (de novo oder metachron) aufgenommen. Die Patienten sollten frühzeitig, spätestens drei Monate nach Beginn der ADT über eine Kombinationstherapie aufgeklärt werden. Die Therapieentscheidung sollte im Sinne eines Shared Decision Makings gemeinsam mit den Patienten erfolgen [1].

mHSPC – KRITERIEN FÜR DIE EINTEILUNG NACH TUMORLAST, RISIKO UND METASTASIERUNGSTYP

Die High-Volume-Erkrankung ist definiert nach den CHAARTED-Kriterien und umfasst Patienten mit viszeraler Metastasierung und vier oder mehr Knochenmetastasen, wobei mindestens eine Knochenmetastase außerhalb von Wirbelsäule und Becken liegen muss (■ **Tab. 1**). Hochrisikoerkrankungen werden nach den LATITUDE-Kriterien definiert. Hier sollten die Patienten zwei oder mehr Risikofaktoren in Form eines Gleason-Scores von mindestens acht sowie drei oder mehr Knochenmetastasen oder viszerale Metastasen haben. Bei den klinischen Verläufen von mHSPC-Patienten mit synchroner im Vergleich zur metachronen Metastasierung gibt es deutliche Unterschiede (■ **Tab. 2**). Synchron oder de novo metastasierte Patienten bleiben oft nur für einen kurzen Zeitraum im hormonsensitiven Stadium. Sie haben im Vergleich zu den metachron oder nach Lokaltherapie rezidiert metastasierten Patienten ein höheres Risiko, dass die Erkrankung in das kastrationsresistente Stadium zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC) fortschreitet, und eine schlechtere Prognose [2]. Patienten mit einem mHSPC, einer niedrigen Tumorlast und einer metachronen Metastasierung haben eine deutlich bessere Prognose als Patienten mit einer hohen Tumorlast und de novo Metastasierung [3].

Anmerkung:
In der ARASENS-Studie waren 77 % der Patienten High-Volume-Erkrankte, 23 % Low-Volume-Erkrankte, 70 % Hochrisikopatienten und 30 % Niedrigrisikopatienten [1, 4–7]

Tabelle 1
Definition von High-Volume- und Hoch-Risiko-Erkrankung bei Patienten mit Prostatakarzinom. Eine Einteilung in „low volume“ oder Niedrigrisiko erfolgt, wenn die Kriterien für „high volume“ oder Hochrisiko nicht erfüllt werden; modifiziert nach [4, 5, 6]

*Umfasst jene mit diffus erhöhten Skelettmetastasen anhand eines Superscans [6]

High-Volume-Erkrankung: CHAARTED Kriterien [4]	Hoch-Risiko-Erkrankung: LATITUDE Kriterien [5]
■ Viszerale Metastasen ■ ≥4 Knochen-Metastasen mit ≥1 außerhalb von Wirbelsäule/Becken*	■ ≥2 Risikofaktoren • Gleason-Score ≥8 • ≥3 Knochenmetastasen • Viszerale Metastasen

Baseline Charakteristika	de novo (n = 38)	Rezidiv (n = 52)	p-Wert
Mittleres Alter bei Diagnose, Jahre	65,4	62,2	0,10
Medianes PSA bei Diagnose, ng/ml	63,1	8,80	<0,001
Medianer PSA-Spiegel bei Entwicklung des mHSPC, ng/ml	63,1	12,50	<0,001
Mediane Dauer der Hormonsensitivität, Tage	372	1613	<0,001
Medianes Gesamtüberleben (OS, Jahre)	6,2	11,6	0,03

Tabelle 2

Differenzierung von synchron (de novo) und metachron (Rezidiv) metastasierten Patienten mit einem metastasierten hormonsensiblen Prostatakarzinom (mHSPC); modifiziert nach [2]

Abkürzungen

PSA = prostataspezifisches Antigen

OS = Gesamtüberleben

mHSPC – LEITLINIENEMPFEHLUNGEN ZUR DUAL- UND TRIPELTHERAPIE

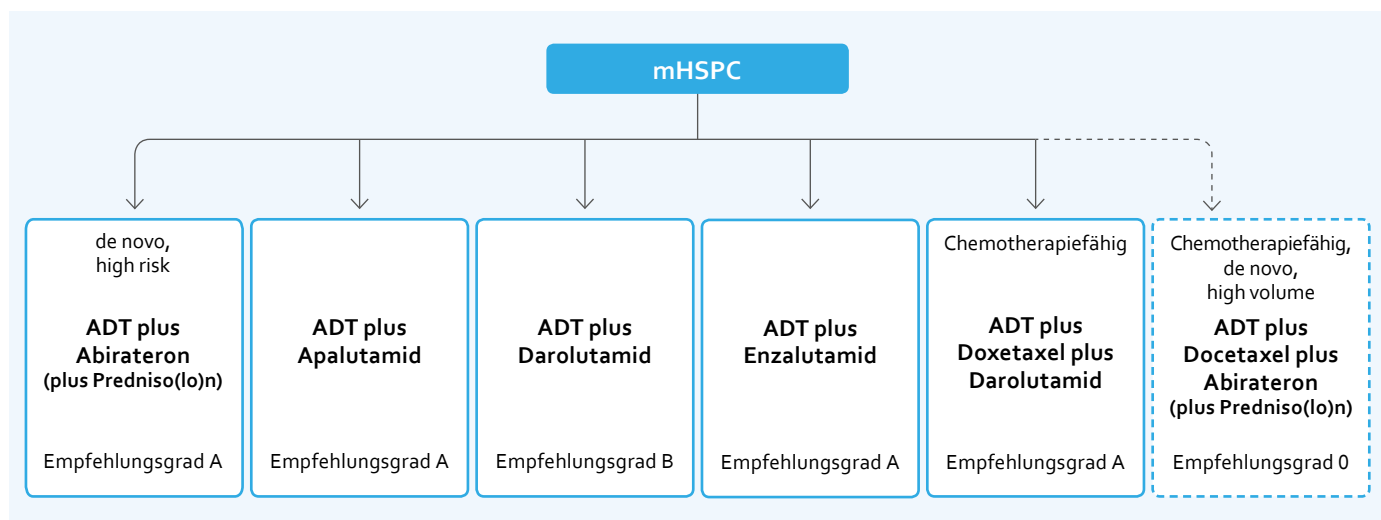
Die Leitlinienempfehlungen basieren auf den Ergebnissen von zahlreichen Zulassungsstudien, die alle im Laufe der letzten acht Jahre veröffentlicht wurden [8–18]. Bei Patienten mit einem mHSPC und gutem Allgemeinzustand soll zusätzlich zur ADT eine Hormontherapie mit Apalutamid oder Enzalutamid angeboten werden. Die in Deutschland zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung noch nicht zugelassene Kombination von ADT und Darolutamid wurde basierend auf den Ergebnissen der ARANOTE-Studie mit einem Empfehlungsgrad B aufgenommen (■ **Abb. 2**). Abirateron/Prednison soll in Kombination mit einer ADT nur bei neu diagnostizierten Patienten mit einem hohen Risiko angeboten werden. In die aktuelle Leitlinie wurden zwei neue Empfehlungen zur Tripeltherapie aufgenommen, wenn die Patienten für eine Chemotherapie mit Docetaxel geeignet sind. Basierend auf den Ergebnissen der ARASENS-Studie soll mHSPC-Patienten zusätzlich zur ADT eine Hormontherapie mit Darolutamid in Kombination mit sechs Zyklen Docetaxel angeboten werden. Für neu diagnostizierte Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer hohen Tumorlast („high volume“), die für eine Docetaxel-Chemotherapie geeignet sind, kann (0: niedrigster Empfehlungsgrad) unter anderem aufgrund der Ergebnisse der PEACE-1-Studie zusätzlich zur ADT eine Hormontherapie mit Abirateron/Prednison in Kombination mit sechs Zyklen Docetaxel erfolgen. Diese Kombination ist allerdings in Europa nicht zugelassen. Die duale Therapie bestehend aus ADT und Docetaxel (Vergleichsarm der ARASENS-Studie) wird nicht mehr empfohlen [1].

Abbildung 2

Flussdiagramm zu den empfohlenen Therapieoptionen zur systemischen Therapie des mHSPC; modifiziert nach [1]

Abkürzung

mHSPC = metastasiertes hormonsensibles Prostatakarzinom



EXKURS: PEACE-1-STUDIE

Die PEACE-1-Studie ermöglichte erstmals die Analyse eines Therapiekonzeptes mit einer Dreifachtherapie bestehend aus Abirateron, ADT und Docetaxel. Die Ergebnisse zeigten, dass die Zugabe von Abirateron zu Docetaxel und ADT bei Patienten mit hoher Tumorlast („high volume“) das Überleben verbesserte, während der Vorteil bei den Patienten mit niedriger Tumorlast („low volume“) geringer ausfiel. Im Vergleich zu ARASENS ist die statistische Aussagekraft von PEACE-1 mit Blick auf die Gesamtpopulation geringer, weil sich der „standard of care“ in dieser Studie innerhalb des langen Rekrutierungszeitraumes mehrfach geändert hat. Zum Studienbeginn war ADT alleiniger „standard of care“, dann wurde Docetaxel zunächst als fakultative Chemotherapie ergänzt, was dann im weiteren Verlauf obligat wurde. Abirateron wurde in PEACE-1 immer zusätzlich zum jeweiligen „standard of care“ verabreicht. Die Kombination aus ADT, Abirateron/Prednison und Docetaxel ist in Deutschland nicht zugelassen [19].

EXKURS: ARASENS-STUDIE

ARASENS ist die erste zulassungsrelevante klinische Studie, die darauf ausgelegt war, bei Patienten mit einem mHSPC das Konzept einer Dreifachtherapie im Vergleich zu einer bis vor Kurzem noch in den Leitlinien empfohlenen Zweifachtherapie bestehend aus ADT und Docetaxel zu überprüfen. Während der Studienplanung waren die LATITUDE-Daten zur Therapieintensivierung mit Abirateron noch nicht publiziert. Die empfohlene Standardtherapie beim mHSPC für chemotherapiegeeignete Patienten war zu diesem Zeitpunkt daher Docetaxel plus ADT. In der Dreifachkombination wurde Darolutamid zu Docetaxel und ADT ergänzt. Die Tripeltherapie konnte einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil im Vergleich zur Dualtherapie aus Docetaxel und ADT erzielen. Der aus heutiger Sicht fehlende dritte Studienarm bestehend aus der Kombination von ADT und Darolutamid im Vergleich zu einer alleinigen ADT wurde in der ARANOTE-Studie untersucht. In der ARASENS-Studie war eine Stratifizierung von Patienten mit hohem und niedrigem Volumen oder hohem und niedrigem Risiko nicht prospektiv festgelegt und wurde in Post-hoc-Analysen retrospektiv analysiert. Im Jahr 2024 wurden zu diesen Subgruppen neue Daten im Hinblick auf das biochemische Ansprechen veröffentlicht. Sowohl bei der PSA50- als auch bei der PSA90-Analyse war die Dreifachtherapie der Zweifachtherapie überlegen. Prognostisch relevant scheint bei Patienten mit einem mHSPC der Rückgang der PSA-Konzentration $<0,2$ ng/ml zu sein. Dies wurde mit der Dreifachkombination aus Darolutamid, Docetaxel und ADT bei mehr als doppelt so vielen Patienten (67,3 %, zu jedem Zeitpunkt) erreicht als mit der Zweifachkombination (28,6 %). Ein mindestens einmaliges Erreichen von nicht nachweisbarem PSA ist unabhängig von der Tumorlast mit einem signifikanten Gesamtüberlebensvorteil assoziiert. Patienten mit einer niedrigen Tumorlast profitieren am deutlichsten (■ **Abb. 3**). Nach vier Jahren wiesen >91 % der Low-Volume- und >65 % der High-Volume-Patienten noch keinen PSA-Progress auf [20].

In der ARASENS-Studie wurde die Behandlung mit Docetaxel in Kombination mit Darolutamid und einer ADT relativ gut vertragen und musste nur bei etwa jedem zehnten Patienten (10,3 %) vorzeitig abgebrochen werden. In der Placebogruppe war die Anzahl der Docetaxel-Abbrüche (8 %) prozentual nur etwas geringer [9].

NEUE DATEN VOM ESMO: ARANOTE-STUDIE

Die ARANOTE-Studie wurde konzipiert, um die Kombination aus Darolutamid und ADT als neue Behandlungsoption für Patienten mit einem mHSPC anbieten zu können, die für Docetaxel nicht geeignet sind. Primärer Endpunkt dieser randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studie war das radiologische progressionsfreie

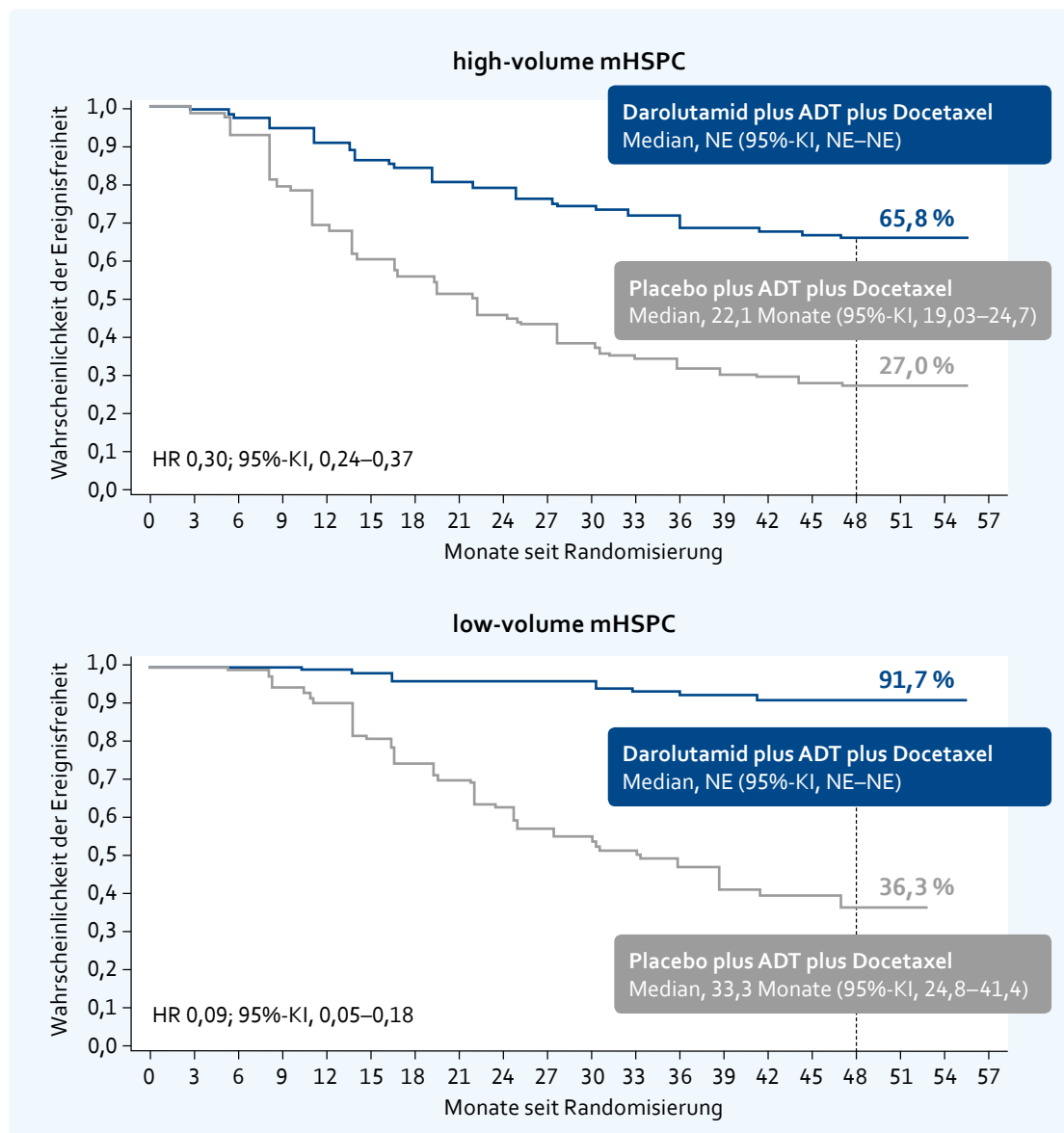


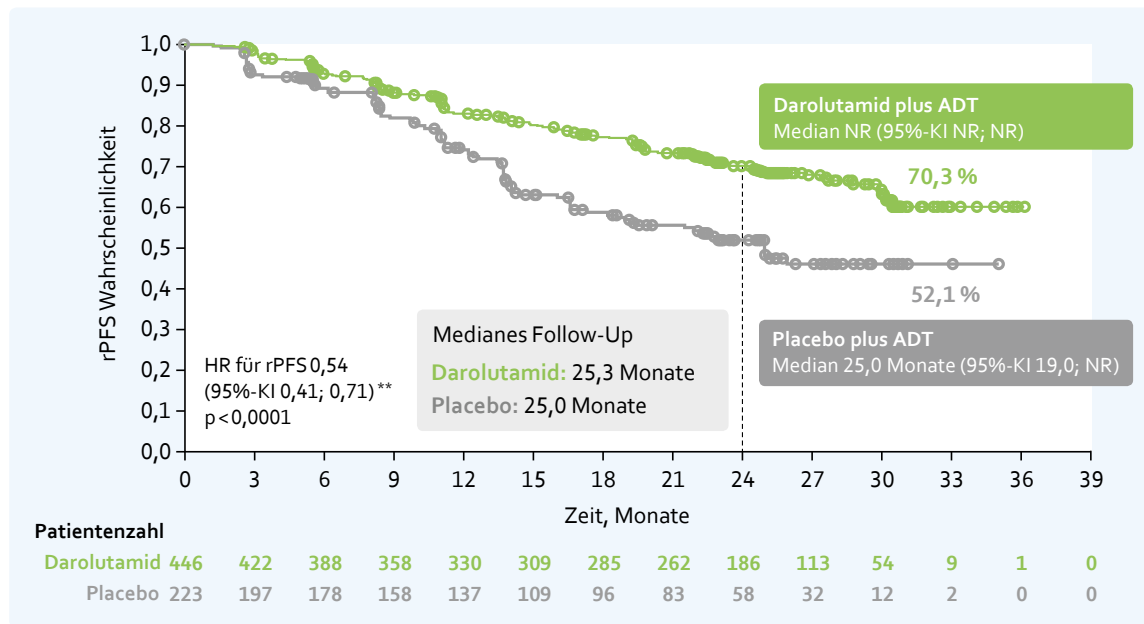
Abbildung 3

ARASENS-Studie Post-hoc Analyse: Darstellung der Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens unter der Tripeltherapie mit ADT, Darolutamid und Docetaxel im Vergleich zu ADT, Placebo und Docetaxel bei Patienten mit mHSPC mit high volume und low volume Metastasenlast; modifiziert nach [20]

Abkürzungen

ADT = Androgendeprivationstherapie
mHSPC = metastasiertes hormonsensibles Prostatakarzinom
HR = Hazard Ratio
KI = Konfidenzintervall
NE = nicht abschätzbar

Überleben (rPFS). Das Gesamtüberleben (OS) war einer der sekundären Endpunkte. Insgesamt 669 Patienten wurden im Verhältnis 2 : 1 randomisiert, 446 Patienten erhielten 600 mg Darolutamid b.i.d. und eine ADT, 223 Patienten wurden mit Placebo und einer ADT behandelt (Abb. 4). Nach einem medianen Follow-up von 25,3 Monaten in der Darolutamid-Gruppe und 25 Monaten in der Placebogruppe konnte eine signifikante Risikoreduktion einer radiologischen Progression oder des Todes zugunsten der Darolutamid-Gruppe um 46 % dokumentiert werden. Dieser Vorteil erwies sich auch in der Analyse für alle Subgruppen als konsistent. Bei den therapiebedingten Nebenwirkungen ergab sich kein relevanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen war in der Darolutamid-Gruppe geringer als in der Placebogruppe (6,1 % im Vergleich zu 9,0 %). Die Daten für eine Analyse des Gesamtüberlebens waren zum Zeitpunkt dieser Präsentation noch nicht reif. Zwischenzeitlich hat aber auch eine abschließende Analyse keine statistisch signifikante Verlängerung des sekundären Endpunktes OS gezeigt. Das ist bedingt durch das Studiendesign der ARANOTE-Studie, das ein statistisch aussagekräftiges Ergebnis zum sekundären Endpunkt OS nicht möglich macht. Für alle anderen sekundären Endpunkte, wie die Zeit bis zur Entstehung eines mCRPC, die Zeit bis zur PSA-Progression, die Zeit bis zum Beginn der systemischen Folgetherapie und die Zeit bis zur Schmerzprogression ergab sich ein Vorteil für die mit Darolutamid und ADT behandelte Gruppe.



Die Kombination aus ADT und Darolutamid wird in der aktuellen Leitlinie mit einem Empfehlungsgrad B empfohlen, ist aber zwischenzeitlich in Deutschland und Europa für die Behandlung eines mHSPC zugelassen [1, 21].

mHSPC – METAANALYSE ZUR DUAL- UND TRIPELTHERAPIE

Der Stellenwert der Triplettherapie zur Behandlung von Patienten mit einem mHSPC hat sich in den letzten Jahren deutlich erhöht. Bereits in einer Metaanalyse von zehn randomisierten Phase-III-Studien mit insgesamt etwa 9700 Patienten ohne die Ergebnisse von ARASENS und ARANOTE ergab sich ein Vorteil für die Triplettherapie vor allem bei mHSPC-Patienten mit hoher Tumorlast und hohem Risiko. Für Low-Volume-Erkrankungen ergaben sich Vorteile für die Dualtherapie. Für eine Monotherapie mit einer ADT oder eine Dualtherapie bestehend aus ADT und Docetaxel konnten keine Vorteile gezeigt werden [22] (■ Abb. 5). Die Wiederholung dieser Metaanalyse mit den Daten von ARASENS und ARANOTE bestätigte nicht nur den Stellenwert der Triplettherapie, sondern zeigte auch, dass die Dualtherapie aus Darolutamid und ADT eine wirksame Alternative zum Beispiel für die mHSPC-Patienten ist, für die Docetaxel nicht infrage kommt [23].

mCRPC – DEFINITION UND EMPFEHLUNGEN ZUR DIAGNOSTIK

Ein metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) liegt vor, wenn der Testosteronspiegel <50 ng/ml liegt und gleichzeitig ein biochemischer Progress mit drei konsekutiven Anstiegen des PSA-Wertes im mindestens wöchentlichen Abstand, ein Anstieg des PSA-Wertes $\geq 50\%$ gegenüber dem Nadir und ein PSA-Wert >2 ng/ml vorliegt und/oder wenn es einen Progress in der Bildgebung gibt. In die Leitlinie wurden als ausschlaggebende Faktoren für die Therapieentscheidung Vorthérapien und das Ansprechen auf diese Vorthérapien sowie eine prädiktive histologische, bildgebende und genetische Diagnostik neu aufgenommen. Wenn keine positiven Ergebnisse einer früher durchgeführten Keimbahn-testung vorliegen, soll vor Einleitung einer systemischen Therapie des mCRPC eine somatische Testung mit Sequenzierung von Genen durchgeführt werden, die in der Reparatur der homologen DNS-Rekombination (HRR) eine Rolle spielen. Dabei sind Keimbahnmutationen und somatische Mutationen zu differenzieren. Keimbahnmutationen sind in jeder Körperzelle vorhanden und haben ein 50%iges Risiko, von den Eltern an die Kinder vererbt zu werden. Der Nachweis kann über

Abbildung 4

ARANOTE-Studie: Darstellung des Risikos einer radiologischen Progression* unter der Behandlung mit Darolutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT bei Patienten mit einem mHSPC; modifiziert nach [20]

*Primäranalyse wurde nach 222 Ereignissen durchgeführt (Darolutamid: 128, Placebo: 94)

** HR und 95%-KI wurden mithilfe eines nach viszerale Metastasen (Ja/Nein) und vorangegangener Therapie (Ja/Nein) stratifizierten Cox-Modells berechnet

Abkürzungen

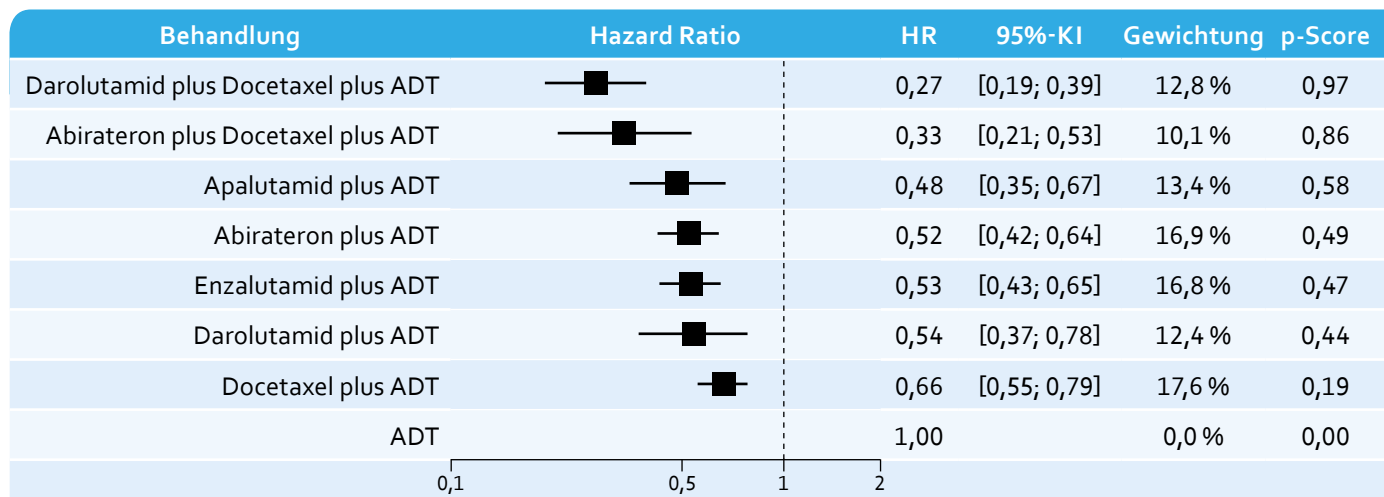
ADT = Androgendeprivationstherapie
mHSPC = metastasiertes hormonsensibles Prostatakarzinom

rPFS = radiologisches progressionsfreies Überleben

NR = nicht abschätzbar

HR = Hazard Ratio

KI = Konfidenzintervall

**Abbildung 5**

Forrest-Plot-Darstellung der Assoziation zwischen einer systemischen Therapie und dem progressionsfreien Überleben referenziert auf die ADT als Monotherapie für Patienten mit einem mHSPC aus allen elf randomisierten kontrollierten Studien (n = 10.372) inklusive ARASENS und ARANOTE. Die Darstellung hat die typischen Limitationen einer Netzwerk-Metaanalyse; modifiziert nach [23]

Abkürzungen

ADT = Androgendeprivationstherapie

HR = Hazard Ratio

KI = Konfidenzintervall

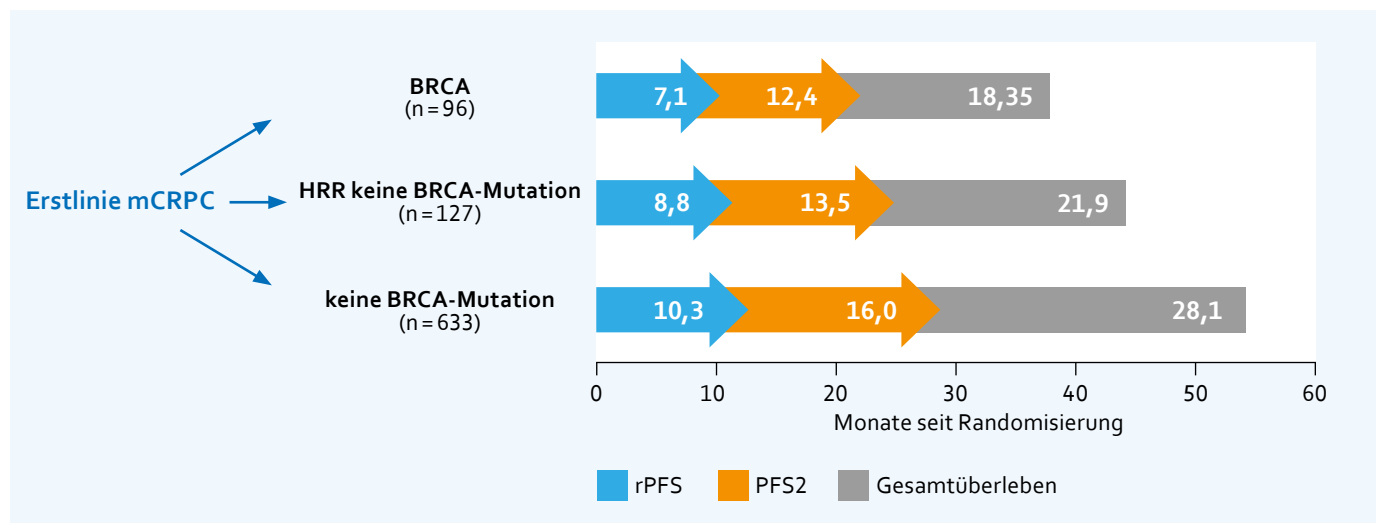
Blut- oder Speichelproben erfolgen. Somatische Veränderungen sind erworben und meist nur im Tumorgewebe vorhanden. Die somatischen Mutationen werden im Tumorgewebe oder über ctDNA (circulating tumor Desoxyribonukleinsäure) im Blut nachgewiesen [1, 24–30].

mCRPC – EMPFEHLUNGEN ZUR ERSTLINIENBEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT BRCA1/2-MUTATION

Wenn Patienten eine „breast cancer gene“- (BRCA)1/2-Mutation haben und ein Progress nach Vorbehandlung mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron vorliegt, soll eine Monotherapie mit dem Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-(PARP-)Inhibitor Olaparib angeboten werden. Wenn bei Nachweis einer BRCA1/2-Mutation eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, sollen folgende Kombinationstherapien angeboten werden: Niraparib oder Olaparib jeweils plus Abirateron/Prednison oder Talazoparib plus Enzalutamid [1] (**Abb. 6**). Grundlage dieser starken Leitlinienempfehlung sind nicht nur die Ergebnisse randomisierter Phase-III-Studien, sondern auch die Erfahrungen eines deutlich schlechteren Verlaufes der Erstlinientherapie bei Patienten mit einem mCRPC, wenn eine BRCA-Alteration vorliegt [31].

EXKURS: PROPEL, MAGNITUDE UND TALAPRO-2

Die Ergebnisse von drei prospektiven randomisierten Phase-III-Studien haben Eingang in die Leitlinienempfehlungen für Patienten mit einem mCRPC und mit HRR-Alterationen gefunden (**Tab. 3**). Die Studien wurden alle in der Erstlinientherapie des mCRPC durchgeführt, unterschieden sich allerdings in einigen wichtigen Aspekten. Primärer Endpunkt bei allen Studien war das rPFS (radiologisches Progressionsfreies Überleben). Bei der PROPEL-Studie handelte es sich um eine „all comer“-Population, MAGNITUDE hat eine HRR-positive und eine HRR-negative Kohorte und TALAPRO-2 eine „all comer“-Population sowie eine Kohorte, die mit Patienten angereichert ist, die HRR-Alterationen hatten. Bei der PROPEL-Studie durfte zwölf Monate vor Randomisierung kein Abirateron verabreicht werden. In der MAGNITUDE-Studie durften Patienten bis zu vier Monate vor Einnahme der Studienmedikation mit Abirateron behandelt worden sein, und in der TALAPRO-2-Studie war eine Vorbehandlung mit Abirateron erlaubt, allerdings erhielten dies nur wenige Patienten [32–36]. Eine gepoolte Analyse dieser drei Studien ergab, dass Patienten mit einer BRCA2-Mutation sowohl beim rPFS als auch beim Gesamtüberleben (OS) einen deutlichen Vorteil haben. Bei einer BRCA1-Mutation war dieser Vorteil nicht so deutlich ausgeprägt. Dies dürfte auf die geringe Fallzahl von 27 Patienten in der Verumgruppe (PARPi plus ARPI) und 37 Patienten in der Placebogruppe (Placebo plus ARPI) zurückzuführen sein [37].



EXKURS: BRCAAWAY

Warum es bei BRCA-mutierten Patienten sinnvoll sein kann, nicht nur die PARP-Inhibition allein, sondern sie auch in Kombination mit Abirateron/Prednison einzusetzen, hat die BRCAAWay-Studie gezeigt. In dieser dreiarmligen Phase-II-Studie mit insgesamt 61 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die eine BRCA1, BRCA2 oder ATM-Mutation der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) aufwiesen, wurde die Wirksamkeit einer First-Line-Therapie im mCRPC mit Abirateron/Prednison (Arm 1), Olaparib (Arm 2) und der Kombination von beiden Substanzen (Arm 3) untersucht. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1 : 1. Bei einem Progress war ein Crossover von Arm 1 und 2 zu Arm 3 möglich. Die Baseline-Charakteristika waren zwischen den drei Therapiearmen nicht ganz ausgeglichen. Im Kombinationstherapiearm war der Anteil viszeral metastasierter Patienten mit einer schlechteren Prognose mit 33 % relativ hoch im Vergleich zu 11 % im Arm 1 und 14 % im Arm 2. Im Vergleich zu den Monotherapiearmen war allerdings das progressionsfreie Überleben (PFS) im Kombinationsarm deutlich höher (■ Abb. 7). Auch beim PSA-Ansprechen war die Kombination deutlich besser wirksam als die Monotherapien [38].

mCRPC – EMPFEHLUNGEN ZUR ERSTLINIENBEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT HRR-MUTATION AUSSER BRCA1/2

Die Leitlinienempfehlung zur Erstlinienbehandlung von mCRPC-Patienten mit Mutationen der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) außer BRCA1/2 und ohne ARPI- oder Abirateron-Vorbehandlung beinhaltet fünf Alternativen: Abirateron/Prednison, Docetaxel oder Enzalutamid jeweils als Monotherapie und, falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, Abirateron/Prednison plus Olaparib oder Enzalutamid plus Talazoparib. Bei der Entscheidung für eine Kombinationstherapie soll insbesondere die zugrunde liegende HRR-Alteration berücksichtigt werden, weil die Wirksamkeit des PARP-Inhibitors bei den verschiedenen Mutationen unterschiedlich ist [1]. Im Rahmen einer gepoolten Analyse zur Wirksamkeit von ARP- und PARP-Inhibitoren konnte gezeigt werden, dass PARP-Inhibitor-Kombinationen bei Vorliegen einer „ataxia telangiectasia mutated“- (ATM-) Genmutation meist keine relevante Wirkung zeigen. Ähnliches wurde bei Checkpoint-Kinase-2- (CHEK2-) Mutation beobachtet. Bei Cyclin-abhängiger Kinase 12 (CDK12) ergibt sich sowohl beim rPFS als auch beim OS ein relevanter Effekt. Bei CHEK2-Mutation und „partner and localizer of BRCA2“- (PALB2-) Alterationen führte die Hinzunahme des PARPi zur ARPi-Behandlung dagegen zu einem verbesserten PFS und OS [37, 39].

Abbildung 6

Auswirkung von HRR-Mutationen auf das klinische Behandlungsergebnis mit Erstlinienstandardtherapien bei Patienten mit mCRPC; modifiziert nach [31]

Abkürzungen
mCRPC = metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
BRCA = „breast cancer gene“
HRR = homologe Rekombinationsreparatur
rPFS = radiologisches progressionsfreies Überleben
PFS2 = progressionsfreies Überleben nach Beginn der Zweitlinie

Studie	PROPEL	MAGNITUDE	TALAPRO-2
Experimentelle Therapie	Abirateron/Predniso(lo)n plus Olaparib	Abirateron/Predniso(lo)n plus Niraparib	Enzalutamid plus Talazoparib
Vergleichstherapie	Abirateron/Predniso(lo)n	Abirateron/Predniso(lo)n	Enzalutamid
Therapielinie	Erstlinie mCRPC		
Studienpopulation	„All Comer“	HRR plus Kohorte (und HRR-Kohorte)	„All Comer“ und HRR-angereicherte Kohorte
Primärer Endpunkt	rPFS (Investigator)	rPFS (BICR)	rPFS (central review)
Erlaubte Vorthherapie (% vorbehandelter Patienten)	- Docetaxel (HSPC) (22,6 %) - Kein NHT 12m vor Studienstart	- Docetaxel (HSPC) (19,3 %) - NHT (nmCRPC/HSPC) (3,8 %) - Abi „Run in“ (23,8 %)	- Docetaxel (HSPC) (28,5 %) - Abirateron (nmCRPC/HSPC) (8,0 %)

Tabelle 3

Vergleichende Darstellung ausgewählter Charakteristika von drei kontrollierten Studien mit Beteiligung eines PARP-Inhibitors bei Patienten mit einem mCRPC; modifiziert nach [32, 33, 36]

Abkürzungen

mCRPC = metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

nmCRPC = nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

HSPC = hormonsensibles Prostatakarzinom

NHT = neue Hormontherapie

Abi = Abirateron

HRR = homologe Rekombinationsreparatur

rPFS = radiologisches progressionsfreies Überleben

BICR = verblindetes unabhängiges zentrales Review

mCRPC – EMPFEHLUNGEN ZUR ERSTLINIENBEHANDLUNG VON PATIENTEN OHNE HRR-MUTATION

Bei Patienten ohne Nachweis einer BRCA1/2-Mutation oder eines anderen HRR-Defektes, die nicht mit einem ARPI oder Abirateron vorbehandelt worden sind, soll entweder eine Therapie mit Abirateron/Prednison, Docetaxel oder Enzalutamid jeweils als Monotherapie angeboten werden. Falls eine Chemotherapie nicht indiziert ist, kann eine Kombinationsbehandlung mit Abirateron/Prednison und Olaparib oder Enzalutamid und Talazoparib angeboten werden. Patienten, die in der Vorthherapie kein Taxan erhalten haben und die für eine Chemotherapie geeignet sind, kommt die Therapie mit Docetaxel mit zwei- oder dreiwöchigen Dosierungsschemata in Frage [1].

mCRPC – EMPFEHLUNGEN ZU FOLGELINIEN

Patienten mit einem mCRPC und mit gutem Allgemeinzustand soll nach einer Chemotherapie mit Docetaxel und einem ARPI (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) oder Abirateron/Prednison entweder Lutetium (¹⁷⁷Lu) Vipivotidtraxetan oder Cabazitaxel angeboten werden. Der Einsatz von Cabazitaxel hängt vom Metastasierungsmuster und der Verfügbarkeit der Therapie ab. Bei Patienten, die im hormonsensitiven Stadium (mHSPC) bereits eine Triplettherapie erhalten haben, kann Lutetium bei Erreichen des kastrationsresistenten Stadiums bereits in der Erstlinie eingesetzt werden, wenn die entsprechenden Kriterien für die Bildgebung erfüllt sind [1].

Grundlage dieser neuen Leitlinienempfehlung sind die Ergebnisse der VISION-Studie zur ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-617-Radioligandentherapie im Vergleich zum „standard of care“ [40] und die TheraP-Studie mit dem Vergleich zwischen Lutetium und Cabazitaxel mit einer signifikanten Verlängerung des PFS zugunsten von Lutetium und keinem Unterschied beim OS zwischen beiden Therapiegruppen [41].

EXKURS OHNE LEITLINIENEMPFEHLUNGEN: PEACE-3

Abirateron/Prednison und Enzalutamid sind Standardtherapieoptionen für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einem mCRPC, die unter einer ADT fortgeschritten sind. Radium-223-Dichlorid (Ra223) ist ein Alpha-Partikel-emittierendes Calcium-Mimetikum, das selektiv gegen Knochenmetastasen gerichtet ist und DNA-Doppelstrangbrüche verursacht [42]. Vor der Einführung von Abirateron und Enzalutamid zeigte Ra223 in der ALSYMPCA-Studie eine Erhöhung des OS [43]. Die ERA-223-Studie verglich die Kombination aus Abirateron/Prednison und Ra223 mit der Kombination aus Abirateron/Prednison und Placebo. Die Kombination

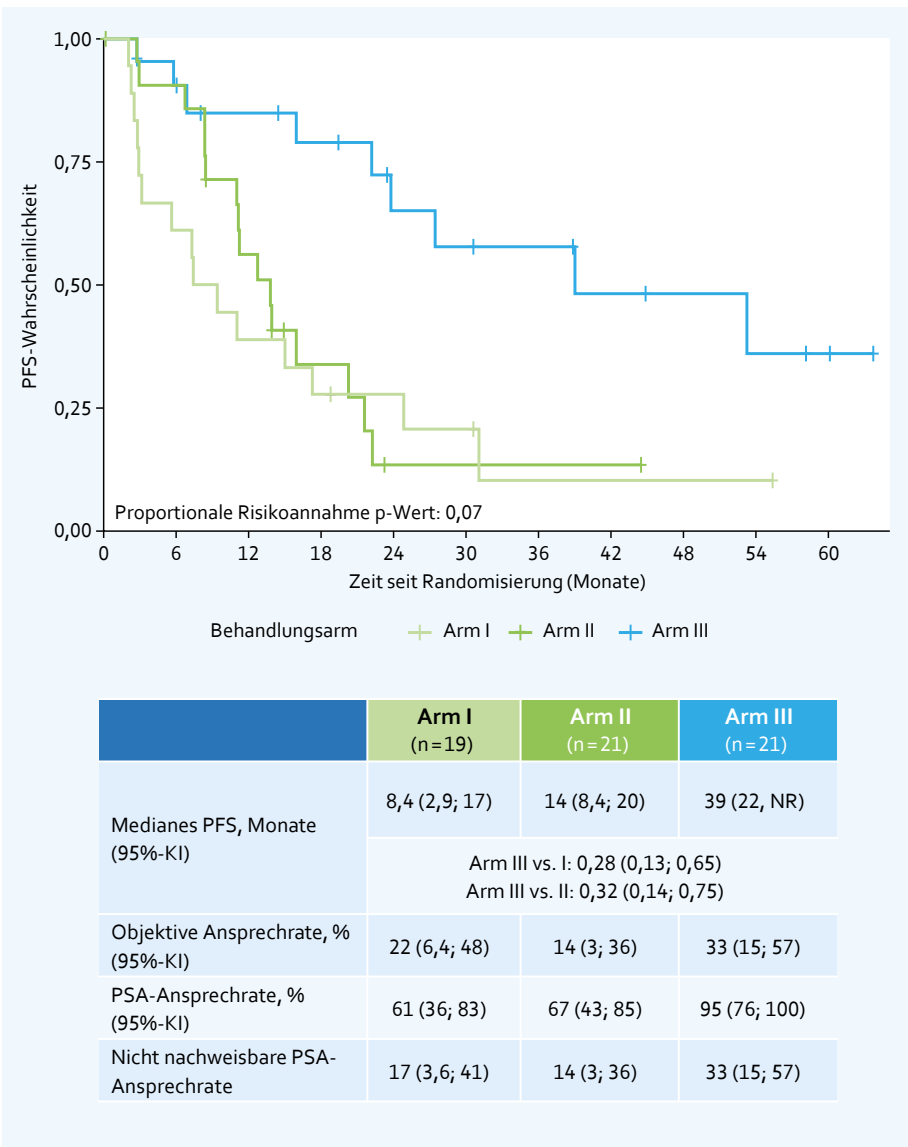


Abbildung 7
BRCAAway-Studie: Darstellung des medianen progressionsfreien Überlebens von Patienten mit einem mCRPC und HRR-Mutation (BRCA1, 2 oder ATM) unter Behandlung mit Abirateron/Prednison (Arm I), Olaparib (Arm II) und Olaparib plus Abirateron/Prednison (Arm III); modifiziert nach [38]

Abkürzungen
PFS = progressionsfreies Überleben
PSA = prostataspezifisches Antigen
KI = Konfidenzintervall

zeigte keinen Vorteil beim symptomatischen skelettalen ereignisfreien Überleben oder beim OS und war mit einem erhöhten Auftreten von Frakturen assoziiert [44]. Dem erhöhten Risiko von Todesfällen und Frakturen in dieser Studie wurde mit einem Rote-Hand-Brief vom 11.12.2017 Rechnung getragen [45].

Für die PEACE-3-Studie wurden insgesamt 446 asymptomatische oder leicht symptomatische Patienten mit einem mCRPC und Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen rekrutiert, die keine vorangegangene Therapie mit Enzalutamid oder Ra223 erhalten haben. Alle Patienten wurden zusätzlich zur Therapie mit knochenschützenden Wirkstoffen behandelt. Die Patienten wurden in einem zweiarmigen Design im Verhältnis 1 : 1 entweder mit Radium-223 und Enzalutamid oder Enzalutamid allein behandelt. Primärer Endpunkt war das radiologisch-progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben war einer der sekundären Endpunkte. Sowohl beim rPFS (HR 0,71 [95%-KI 0,57–0,89]) als auch beim OS (HR 0,76 [95%-KI 0,60–0,96, P=0.0096]) ergab sich ein Vorteil für die Kombinationstherapie. Die Rate an therapiebedingten Nebenwirkungen dritten bis fünften Grades lag in der Kombinationsgruppe bei 28,9 % im Vergleich zu 18,8 % in der Enzalutamid-Gruppe. Frakturen traten in der Kombinationsgruppe mit 5,1 % häufiger auf als in der Enzalutamid-Gruppe mit 1,3 %. Im Vergleich zur ERA-223-Studie war der Unterschied bei der Frakturhäufigkeit aber nicht signifikant, was mit der Gabe von knochenschützenden Substanzen begründet werden kann [46, 47]. Die Kombination von Enzalutamid und Ra223 mit Begleitmedikation

zum Knochenschutz kann eine potenzielle neue Option für mCRPC-Patienten mit Knochenmetastasen sein, die noch nicht mit einem ARPI vorbehandelt wurden. Eine Zulassung existiert bislang nicht. Die Kombination wird aufgrund der Neuheit der Daten bislang nicht in der S3 Leitlinie berücksichtigt.

NEPC – EMPFEHLUNGEN ZUM NEUROENDOKRINEN PROSTATAKARZINOM

Empfehlungen zur Diagnose und Therapie des seltenen neuroendokrinen Prostatakarzinoms (NEPC) wurden 2024 erstmals in die Leitlinie aufgenommen. Ein NEPC kann vorliegen, wenn neu aufgetretene Lebermetastasen oder multiple oder neu aufgetretene lytische Knochenmetastasen mit und ohne Weichteilkomponente diagnostiziert werden. Weitere Hinweise auf ein NEPC sind ein niedriger PSA-Wert bei Erstdiagnose oder bei Progression im Vergleich zur Tumorlast, ein Verlust oder Fehlen der PSMA-Expression zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder diskordante Befunde mit F18-Fluordesoxyglucose(FDG)-positiven, prostataspezifischen Membranantigen-(PSMA-)-negativen Läsionen im PSMA-PET-CT (Positronenemissionstomografie-Computertomografie). Eine Erhöhung von neuronenspezifischer Enolase (NSE) oder Chromogranin (CgA) im Serum weist ebenfalls auf ein NEPC hin. Bei Nachweis eines de novo oder transdifferenzierten neuroendokrinen Karzinoms sollte eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Etoposid möglichst im Rahmen einer klinischen Studie durchgeführt werden, um weitere Evidenz zur Behandlung dieser seltenen hochaggressiven Verlaufsform zu generieren [1]. Ab der Diagnose eines neuroendokrinen Prostatakarzinoms liegt die mittlere Überlebensdauer der Patienten trotz sofortiger adäquater Therapie nur bei maximal zwölf Monaten [48].

FAZIT

- Leitlinie: Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom und niedrigem Risiko sollen aktiv überwacht werden. Bei Ausschluss von prognostisch ungünstigen Wachstumsmustern kann auch bei Patienten mit einem niedrig intermediären Risikoprofil eine aktive Überwachung erfolgen.
- Leitlinie: Bei Patienten mit einem mHSPC soll mit Diagnosestellung eine ADT eingeleitet werden. Vor Beginn einer Kombinationstherapie sollen die Patienten nach Tumorlast, Risiko und Metastasierungstyp eingeteilt werden.
- Leitlinie: Bei mHSPC-Patienten, die für Docetaxel nicht geeignet sind, kann die Kombination von Darolutamid und ADT eingesetzt werden. Basis dieser Grad-B-Empfehlung sind die Ergebnisse der ARANOTE-Studie.
- Leitlinie: Zur Behandlung des mHSPC wurden zwei neue Empfehlungen zur Tripeltherapie aufgenommen, wenn die Patienten für eine Chemotherapie mit Docetaxel geeignet sind. Die Empfehlungen basieren unter anderem auf den Ergebnissen von ARASENS und PEACE-1. Darolutamid ist bislang das einzige Medikament, das von der EMA in Kombination mit Docetaxel und ADT zugelassen ist.
- Leitlinie: Beim mCRPC soll vor Therapiebeginn eine Diagnostik des HRR-Mutationsstatus erfolgen, um danach das am besten geeignete Therapieschema festzulegen. Insbesondere BRCA1/2-mutierte Patienten sprechen gut auf die Behandlung mit einem PARP-Inhibitor an. Relevante Evidenz besteht aus den Daten von PROpel, MAGNITUDE und TALAPRO-2.

- BRCAAway-Studie: Bei HRR-mutierten mCRPC-Patienten ist die Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens größer, wenn sie first line mit einer Kombination aus Abirateron/Prednison und Olaparib behandelt werden.
- Leitlinie: mCRPC-Patienten mit gutem Allgemeinzustand soll nach einer Chemotherapie mit Docetaxel und einem ARPI oder Abirateron/Prednison entweder Lutetium (¹⁷⁷Lu) Vipivotidtraxetan oder Cabazitaxel angeboten werden.
- Die PEACE-3-Studie dokumentierte einen rPFS- und OS-Vorteil für mCRPC-Patienten mit Knochenmetastasen, wenn diese im Vergleich zu einer Monotherapie mit Enzalutamid mit einer Kombination aus Ra223 und Enzalutamid und knochenprotektiver Begleitmedikation behandelt werden.
- Leitlinie: Das NEPC ist ein seltener und hochaggressiver neuroendokriner Tumor, der nach entsprechender Diagnostik möglichst im Rahmen einer Studie mit einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Etoposid behandelt werden sollte.

LITERATUR

1. S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 8.1, August 2025, AWMF-Registernummer 043-022OL
2. Finianos A et al. Characterization of Differences Between Prostate Cancer patients Presenting With De Novo Versus Primary Progressive Metastatic Disease. Clin Genitourin Cancer 2017;16:85–89
3. Francini E et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). Prostate 2018; 78(12):889–895
4. Sweeney CJ et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate cancer. N Engl J Med 2015;373(8):737–746
5. Fizazi K et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2017;377:352–360
6. Manohar PR et al. Skeletal Metastases Presenting as Superscan on Technetium 99m Methylene Diphosphonate Whole Body Bone Szintigraphy in Different type of Cancers: A 5-Year-Retro-prospective Study. World J Nucl Med 2017;16(1):39–44
7. Hussain MHA et al. Efficacy and safety of darolutamide (DARO) in combination with androgen-deprivation therapy (ADT) and docetaxel (DOC) by disease volume and disease risk in the phase 3 ARASENS study. ASCO GU 2023, Abstract 15
8. Kyriakopoulos CE 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 2018;36(11):1080–1087
9. Smith MR et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. New Engl J Med 2022;386:1132–1142
10. Smith MR et al. Efficacy and safety of Darolutamide in Combination with ADT and Docetaxel by Disease Volume and Disease Risk in the Phase 3 ARASENS Study. ASCO GU 2023, Abstract 13
11. James ND 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 randomized controlled trial. Lancet 2016;387:1163–1177
12. 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 randomized, double-blind phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(5):686–700
13. James ND et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med 2017;377:338–351

14. Armstrong AJ et al. ARCHES: Efficacy of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). ASCO Annual Meeting, May 31–June 4, 2019, Chicago, Poster 160
15. Sweeney CJ et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(4):323–334
16. Chi KN et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13–24
17. Chi KN et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol* 2021;39(20):2294–2303
18. Armstrong A et al. Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). ESMO 2021, Abstract LBA25
19. Fizazi K et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study with a 2x2 factorial design. *Lancet* 2022;399:1695–1707
20. Saad F et al. Deep and Durable Prostate-specific Antigen Response to Darolutamide with Androgen Deprivation Therapy and Docetaxel, and Association with Clinical Outcomes for Patients with High- or Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Analyses of the Randomized Phase 3 ARASENS Study. *Eur Urol* 2024;86(4):329–339
21. Saad F et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Oncol* 2024;42:4271–4281
22. Mandel P et al. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients: A systematic Review and Network Analysis. *Eur Urol Focus* 2023;9(1):96–105
23. Hoeh B et al. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Updated Network Meta-Analysis Including ARANOTE Data. *Eur Urol Focus* 2025;11(2):386–390
24. National Cancer Institute. Germline mutation. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/germline-mutation> (Zugriff am 11.08.2026)
25. National Cancer Institute. Somatic mutation. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/somatic-mutation> (Zugriff am: 11.08.2026)
26. Dentro SC et al. Principles of Reconstructing the Subclonal Architecture of Cancers. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7(8):a026625
27. Medline Plus. How is genetic testing done? <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/testing/procedure/> (Zugriff am 11.08.2026)
28. National Cancer Institute. BRCA gene mutations: cancer risk and genetic testing. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet#q1> (Zugriff am 11.08.2026)
29. Foundation Medicine. FoundationOne® Liquid CDx. https://www.foundationmedicine.com/test/foundationone-liquid-cdx?gclid=CjwKCAiAzNj9BRBDEiwAPsL0d8b-QIB8OLKmkZI3YvKVIUEpsFbZq1_8rpk9-tqLkQXvNYget_t7ZR0C-EcQAvD_BwE (Zugriff am 11.08.2026)
30. Cimagamore A et al. Circulating Tumor DNA Testing for Homology Recombination Repair Genes in Prostate Cancer: From the Lab to the Clinic. *Int J Mol Sci* 2021;22(11):5522
31. Olmos D et al. Presence of Somatic/Germline Homologous Recombination Repair Mutations and Outcomes in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Receiving First-line Treatment Stratified by BRCA-Status. ASCO 2023 Abstract 5003
32. Saad F et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(10):1094–1108

33. Chi KN et al. Niraparib (NIRA) with abiraterone acetate plus prednisone (AAP) as first-line (1L) therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations: Three-year update and final analysis (FA) of MAGNITUDE. Presented at ESMO annual meeting 20-24 Oct 2023 Madrid, abstract LBA85
34. Chi KN et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol* 2023;34:772–782 (supplementary material)
35. Agarwal N et al. TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPCX). Presented at ASCO Annual Meeting 16-18 Feb 2023 San Francisco abstract #LBA 17
36. Agarwal N et al. Talazoparib plus enzalutamide in med with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:291–303
37. Fallah J et al. Efficacy of Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors by Individual Genes in Homologous Recombination Repair Gene-Mutated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A US Food and Drug Administration Pooled Analysis. *J Clin Oncol* 2024; 42(14):1687–1698
38. Hussain M et al. BRCAAway: A randomized phase 2 trial of abiraterone, olaparib, or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) bearing homologous recombination-repair mutations (HRRm). ASCO GU 2024, Abstract 19
39. Carreira S et al. Biomarkers Associating with PARP Inhibitor Benefit in Prostate Cancer in the TOPARP-B Trial. *Cancer Discov* 2021;11(11):2812–2827
40. Sartor O et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021;385:1091–1103
41. Hofman MS et al. TheraP: A randomised phase III trial of 177Lu-PSMA-617 (LuPSMA) theranostic versus cabazitaxel in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel: Initial results (ANZUP protocol 1603). virtual ASCO 2020
42. Morris MJ et al. Radium-223 mechanism of action: implication for use in treatment combinations. *Nat Rev Urol* 2019;16(12):745–756
43. Parker C et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013 18;369(3):213–223
44. Beer TM et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–433
45. Bayer Vital GmbH, Erhöhtes Risiko von Todesfällen und Frakturen in einer randomisierten klinischen Studie zu Radium-223-dichlorid in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon. Rote-Hand-Brief vom 11.12.2017
46. Gillessen S et al. Final overall survival results from EORTC 1333/PEACE-3 trial of enzalutamide plus radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2026;37(5):736–742
47. Smith M et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(3):408–419
48. Conteduca V et al. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. *Eur J Cancer* 2019;121:7–18

Transparenzinformation

Die wissenschaftliche Leitung, die Referenten und der CME-Verlag garantieren, dass diese Fortbildung ausgewogen, frei von werblichen Aussagen sowie produkt- und dienstleistungsneutral ist. Sponsoren haben grundsätzlich keinen Einfluss auf die Wahl der Referenten, die inhaltliche Ausgestaltung, Durchführung oder redaktionelle Ausrichtung der Fortbildung. Die Auswahl und Aufbereitung der Inhalte obliegt ausschließlich der wissenschaftlichen Leitung, den Referenten und Autoren, und erfolgt unabhängig von der finanziellen Unterstützung durch Sponsoren.

Folgende Firma tritt als Sponsor auf:
Bayer Vital GmbH mit 14.900 EUR

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 21.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

Dr. Machtens erhielt Honorare von Novartis, Johnson & Johnson, Bayer, Pfizer, AstreZeneca, Astellas, Ipsen, Apogepha, Takeda, MSD und Merck.

Referent

Dr. med. Stefan Machtens
Chefarzt der Abteilung für Urologie
Marien-Krankenhaus
Dr.-Robert-Koch-Straße 18
51465 Bergisch Gladbach

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: Rahat Pro Designer – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 13 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur aktiven Überwachung von Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom ist falsch?

- ☐ Patienten mit einem niedrigen Risiko sollen aktiv überwacht werden.
- ☐ Patienten mit einem günstigen Risikoprofil der ISUP-Gruppe 2 können aktiv überwacht werden, wenn zusätzliche prognostisch relevante Kriterien erfüllt sind.
- ☐ Wenn das Prostatakarzinom ein cribriformes und/oder intraduktales Wachstumsmuster aufweist, kann die aktive Überwachung noch für maximal ein Jahr fortgeführt werden.
- ☐ Patienten mit PSA-Werten ≥ 15 ng/ml sollen nicht mehr aktiv überwacht, sondern aktiv behandelt werden.
- ☐ Patienten mit einem Prostatakarzinom und einem Gleason-Muster 4 < 10 % können aktiv überwacht werden, wenn ein cribriformes oder intraduktales Wachstum ausgeschlossen wurde.

? Welche Aussage zur BRCAAway-Studie ist falsch?

- ☐ Es wurden Patienten mit BRCA1, BRCA2 und/oder ATM-Mutationen eingeschlossen.
- ☐ Wenn es bei den Patienten unter einer Monotherapie zu einem Progress kam, war ein Crossover in die Kombinationsgruppe möglich.
- ☐ Beim progressionsfreien Überleben war der Unterschied zwischen den beiden Monotherapiegruppen nicht so deutlich wie zwischen einer Monotherapie und der Kombinationstherapie.
- ☐ In der zweiarmligen Studie wurde die First-Line-Therapie mit einer Kombination von Olaparib und Abirateron im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Olaparib bei mCRPC-Patienten ohne HRR-Mutationen untersucht.
- ☐ Die First-Line-Kombination von Abirateron/Prednison und Olaparib erhöht bei mCRPC-Patienten im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Olaparib die Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens.

? Welche Aussage zu Keimbahn- und somatischen Mutationen ist falsch?

- ☐ Somatische Mutationen sind erworben.
- ☐ Keimbahnmutationen sind nur im Tumorgewebe vorhanden.
- ☐ Keimbahnmutationen haben ein 50%iges Risiko, von den Eltern an die Kinder vererbt zu werden.
- ☐ Keimbahnmutationen können in Blut- und Speichelnachgewiesen werden.
- ☐ Somatische Mutationen können im Tumorgewebe oder über ctDNA im Blut nachgewiesen werden.

? Welche Aussage zur Therapie mit PARP-Inhibitoren ist richtig?

- ☐ Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP) ist ein wichtiges Enzym im Rahmen der homologen Rekombinationsreparatur.
- ☐ PARP-Inhibitoren wirken besonders gut bei mCRPC-Patienten mit BRCA1- oder BRCA2-Mutation.
- ☐ Olaparib in Kombination mit Abirateron/Prednison oder Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid kann auch mCRPC-Patienten ohne HRR-Mutation angeboten werden, falls eine Chemotherapie nicht indiziert ist.
- ☐ Die Kombination der PARP-Inhibitoren Olaparib oder Niraparib mit Abirateron/Prednison wirkt bei Patienten mit einem mCRPC und BRCA1/2-Mutation besser als bei nicht HRR-mutierten Patienten.
- ☐ Alle Aussagen sind richtig.

? Mit welchen Kriterien wird bei Patienten mit einem mHSPC die Tumormasse („high volume“, „low volume“) differenziert?

- ☐ LATITUDE-Kriterien
- ☐ CHAARTED-Kriterien
- ☐ PEACE-Kriterien
- ☐ TRITON-3-Kriterien
- ☐ ARASENS-Kriterien

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zur ARASENS-Studie ist richtig?

- ☐ In der ARASENS-Studie wurde der Androgenrezeptor-Antagonist Enzalutamid untersucht.
- ☐ Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur Kastrationsresistenz („time to CRPC“).
- ☐ Die ARASENS-Studie belegt, dass Androgenrezeptor-Antagonisten in Kombination mit einer ADT und Chemotherapie bei Patienten mit einem mCRPC nicht wirksam sind.
- ☐ Die Dreifachkombination aus Darolutamid, ADT und Docetaxel verbesserte das Gesamtüberleben bei Patienten mit einem mHSPC im Vergleich zu einer Zweifachkombination aus ADT und Docetaxel.
- ☐ Vier Jahre nach Studienbeginn war unabhängig von der Tumorlast bei 50 % der Patienten ein PSA-Progress nachweisbar.

? Welche Aussage zur Kombinationstherapie bei Patienten mit einem mHSPC ist richtig?

- ☐ Eine Chemotherapie mit einem Taxan ist bei Patienten mit einem mHSPC nicht notwendig, weil allein durch einen ARPI in Kombination mit einer ADT auch Tumorzellen ohne Androgenrezeptor angegriffen werden.
- ☐ Durch den frühen Einsatz einer Chemotherapie kann auch die Anzahl Androgenrezeptor-unabhängiger Zellklone im Tumorgewebe reduziert werden.
- ☐ Eine Chemotherapie mit Docetaxel führt bei mHSPC-Patienten zu schweren Nebenwirkungen, die durch einen ARPI immer verstärkt werden.
- ☐ Alle bisherigen Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einem mHSPC nicht von einer Dreifachtherapie aus ARPI, Docetaxel und ADT profitieren.
- ☐ Kombinationsbehandlungen sollten beim mHSPC erst dann erfolgen, wenn das Stadium der Kastrationsresistenz kurz bevorsteht.

? Welche Aussage zur ARANOTE-Studie ist richtig?

- ☐ Es wurden Patienten mit einem mHSPC rekrutiert.
- ☐ Die Kombination von Darolutamid und ADT wurde mit der Kombination aus Placebo und ADT verglichen.
- ☐ Primärer Endpunkt war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS).
- ☐ Bei den therapiebedingten Nebenwirkungen gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.
- ☐ Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage zur PEACE-3-Studie ist falsch?

- ☐ Es wurden Patienten mit einem mCRPC rekrutiert.
- ☐ Die Patienten durften vor Studienbeginn keine Knochenmetastasen haben.
- ☐ Alle Patienten wurden zusätzlich zur Therapie mit knochenschützenden Wirkstoffen behandelt.
- ☐ Sowohl beim rPFS als auch bei OS ergab sich zum Zeitpunkt der Interimsanalyse ein Vorteil für die Kombinationstherapie aus Enzalutamid und Ra223.
- ☐ Durch die knochenschützende Begleitmedikation wurde das Frakturrisiko gesenkt.

? Welcher Befund spricht für ein neuroendokrines Prostatakarzinom?

- ☐ Neu aufgetretene Lebermetastasen
- ☐ Niedriger PSA-Wert bei Erstdiagnose oder bei Progression im Vergleich zur Tumorlast
- ☐ Neu aufgetretene lytische Knochenmetastasen mit und ohne Weichteilkomponente
- ☐ Erhöhte NSE- oder CgA-Aktivität oder -Konzentration im Serum
- ☐ Alle Aussagen sind richtig.