



Leitliniengerechte Therapie des Prostatakarzinoms

E. Bartolf, A. Manseck

Urologische Klinik, Klinikum Ingolstadt GmbH,
Ingolstadt

*Prostatakarzinom – Leitlinie – Therapie –
radikale Prostatektomie – Radiatio – Hormon-
therapie*

internistische praxis 66, 187–199 (2023)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

Die Therapiemöglichkeiten des metastasierten Prostatakarzinoms haben sich in den letzten Jahren deutlich verändert. Aufgrund der zahlreichen Optionen entstehen mannigfaltige Therapiesequenzen. Selbst im metastasierten Stadium kann durch die neu zugelassenen Medikamente ein deutlich längeres Überleben bei guter Lebensqualität erreicht werden.

■ 1. Einleitung

In Deutschland erkrankten im Jahr 2018 ca. 65.200 Männer neu an Prostatakrebs, für das Jahr 2022 wird mit 70.100 Neuerkrankungen gerechnet [1]. Die relative Überlebensrate nach 5 bzw. 10 Jahren liegt bei 89 bzw. 88%. Die Neuerkrankungsrate ist für Männer schwarzafrikanischer Herkunft am höchsten, gefolgt von Europäern und weißen Nordamerikanern, asiatische Männer sind selten betroffen [1, 2]. Die Mortalität ist für Männer afrikanischer Herkunft am höchsten [2]. Wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms (PCA) ist das Alter [1, 3]. Männer, deren Brüder oder Väter an einem PCA erkrankten, haben ein zweifach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines PCA [3]. Ein gesunder Lebenswandel (gesunde Ernährung, körperliche Aktivität) wirkt protektiv. Aufgrund der zahlreichen neuen Therapieansätze wurde die S3-Leitlinie Prostatakarzinom seit 2009 mehrfach überarbeitet, die aktuelle Version 6.2 von Oktober 2021 wird in diesem Artikel als Grundlage verwendet [3].

■ 2. Therapie des lokal begrenzten, nicht metastasierten Prostatakarzinoms

$\frac{2}{3}$ der Patienten werden in einem frühen Stadium diagnostiziert. Abhängig von der Risikoklassifikation (nach d'Amico – ► Tab. 1, nach [4]), dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten können mehrere Behandlungsoptionen angeboten werden.

Glossar

PCA	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
AS	Aktive Überwachungsstrategie; active Surveillance
WW	Watchful waiting
RPE	Radikale Prostatektomie
EAU	European Urological Association
EBRT	External beam radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
ADT	Androgendeprivationstherapie
LDR-Brachytherapie	Low-Dose-Rate-Brachytherapie
HDR-Brachytherapie	High-Dose-Rate-Brachytherapie
IPSS	International prostate symptom score
MRT	Magnetresonanztomografie
VTP	Vaskuläre targeted (gezielte) fotodynamische Therapie
HIFU	Hochintensive fokussierte Ultraschall- ablation
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
mHSPC	Hormonsensitives metastasiertes Prostatakarzinom
CRPC	Kastrationsresistentes oder kastrations- refraktäres PCA
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
LHRH	Luteinisierendes hormon releasing hormon
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
PARP-Inhibitor	Poly-ADP-Ribose-Polymerase- Inhibitor
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
UAW	Unerwünschten Arzneimittelwirkungen
KOF	Körperoberfläche
s.c.	Subkutan
i.v.	Intravenös
p.o.	Per os
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativ- versorgung

Risikogruppe	Parameter
Niedriges Risiko	PSA-Wert* <10 ng/ml und Gleason-Score** 6 und cT-Kategorie*** ≤2a
Intermediäres Risiko	PSA Wert 10–20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT2b
Hohes Risiko	PSA Wert >20 ng/ml oder Gleason-Score ≥8 oder ≥cT2c

Tab. 1 | Risikoklassifikation des PCA nach d'Amico [4]

*PSA=prostata-spezifisches Antigen;

**Gleason-Score=histologische (feingewebliche) Beurteilung der Drüsenbeschaffenheit (Morphologie) im Prostatagewebe (vergleiche: Grading) zur Risiko- und Prognoseabschätzung;

***cT-Kategorie=klinischer Palpationsbefund der Prostata; cT2a: weniger als die Hälfte eines Seitenlappens, cT2b: auf einen Seitenlappen begrenzt, cT2c: Palpationsbefund beider Seitenlappen

2.1 Active Surveillance (AS)

Das Konzept der aktiven Überwachung sollte keinesfalls mit einem abwartenden Vorgehen (s. 2.2) verwechselt werden. Ziel der aktiven Überwachung ist es, bei kurativer Intention dennoch Übertherapien zu vermeiden und nur im Fall eines Tumorprogresses eine aggressive aktive Behandlung (s. 2.3 bis 2.7) einzuleiten. Eine aktive Überwachung bedarf einer intensiven Patientenaufklärung und gegebener Compliance und erfordert regelmäßige Kontrollen und Beratung.

Patienten mit folgenden Parametern kommen für die active Surveillance infrage:

- Patienten mit einem Niedrig-Risiko-Karzinom nach d'Amico (PSA[Prostata-spezifischer Antigen]-Wert <10 ng/ml, Gleason-Score 6, cT-Kategorie ≤2a)
 - Patienten mit maximal 2 befallenen Stanzylindern (bei Entnahme von 10–12 Stanzzen)
 - prozentualer Tumorbefall im Stanzzylinder ≤50 %
- (alle Kriterien müssen erfüllt sein)

In den ersten 2 Jahren sollte hierbei alle 3 Monate eine PSA-Bestimmung sowie eine digital-rectale Untersuchung erfolgen. Bei stabilem Verlauf kann danach das Überwachungsintervall auf alle 6 Monate erweitert werden.

Eine erneute Prostatastanzbiopsie sollte innerhalb des ersten Jahres erfolgen. Sofern die primäre Biopsie MRT-fusioniert erfolgt ist, kann diese nach 12 Monaten (erneut MRT-gestützt) erfolgen; für Patienten ohne primär MRT-gestützte Biopsie sollte diese schon nach 6 Monaten MRT-gestützt erfolgen. Anschließend werden Biopsien alle 12–18 Monate in den ersten 3 Jahren empfohlen, später alle 3 Jahre.

2.2 Watchful waiting (WW)

Bei Patienten mit einem schlechtem Allgemeinzustand, relevanten Komorbiditäten und einer begrenzten Lebenserwartung kann auch im lokal begrenzten Stadium ein abwartendes Vorgehen mit palliativer Intention – in Abgrenzung zur active Surveillance mit kurativer Intention – besprochen werden. Hier wird das rein kontrollierende Zuwarten ohne jegliche aktive Therapie bis zu dem Zeitpunkt fortgeführt, an dem das Auftreten von Komplikationen droht. Bei vermutetem raschen Tumorprogress kann auch frühzeitig vor Auftreten von Komplikationen eine palliative Behandlung eingeleitet werden.

Mögliche notwendige Behandlungsschritte können hier eine Hormonblockade sowie rezidivierende Interventionen zur Blutstillung (radiologisch, z. B. Embolisation der Prostata, oder transurethrale Blutstillung) sowie palliative transurethrale Resektionen bei obstruktivem Prostatakarzinom oder palliative Bestrahlungen bei Knochenschmerzen umfassen.

2.3 Radikale Prostatektomie (RPE)

Die radikale Prostatektomie (RPE) ist bei lokal begrenztem PCA aller Risikogruppen eine primäre Therapieoption [3]. Ziel der Operation ist es, bei präoperativ geeigneten Patienten eine kurative

R0-Resektion zu erreichen sowie postoperativ ein gutes funktionelles Ergebnis bezüglich Harnkontinenz und Erektionsfähigkeit zu erhalten.

Mittlerweile hat sich die roboterassistierte RPE als minimalinvasives Verfahren mit geringerem Blutverlust und geringerer postoperativer Transfusionsrate [5] bei vergleichbarem onkologischem Ergebnis sowie tendenziell besserem funktionellem Outcome [6] etabliert.

Um ein adäquates und gleichbleibend gutes operatives Ergebnis zu erreichen, fordert das Expertengremium der Leitlinie eine ausreichende Expertise, diese ist erreicht bei jährlich mindestens 50 durchgeführten RPE in einer Klinik bzw. jährlich 25 Eingriffen pro Operateur.

Den Patienten kann ein nervenerhaltendes (erektionsprotektives) Vorgehen angeboten werden, sofern die Ausdehnung des Tumors dies zulässt. Der Erhalt der Nerven kann unabhängig von der präoperativ gegebenen erektilen Funktion auch die postoperative Kontinenz verbessern. Diese operative Vorgehensweise ist jedoch nicht immer sinnvoll und mit einer R0-Resektion möglich.

Problematisch ist hierbei, dass die Vorstellungen des Patienten und des Operateurs über eine erfolgreiche Operation unterschiedlich sein können. Während für den Operateur eine R0-Resektion und das onkologische Outcome als primäre Maßgabe für die angestrebte Therapie dienen, entsteht beim Patienten oft die Vorstellung, auch bedingt durch die Darstellung in den Informationsmedien (Internet, Patientenleitlinie PCA und Werbematerial zur RPE), dass eine nervenschonende Operation in jedem Fall sinnvoll und auch erfolgreich ist. Hierzu gibt es derzeit keine klaren Leitlinienempfehlungen in der deutschen S3-Leitlinie [3, 7].

Die S3-Leitlinie verweist auf die European Association of Urology (EAU) Guideline von 2011 [8], wobei als Kontraindikationen für den Nervenerhalt ein beidseitig suspekter Tastbefund und mehr als eine Biopsie mit einem Gleason-Score >7 auf der Seite des zu erhaltenden Nervenbündels angegeben werden.

Aktuell wird in der EAU Guideline [7] ein individuelles Vorgehen bezüglich des Nervenerhalts unter Berücksichtigung der Risikofaktoren für eine R1-Situation empfohlen. Jedoch fehlt hier bislang der klare Konsensus. Der Entscheid über ein nervenerhaltendes Verfahren soll abhängig vom Tumorstatus und dem Risiko für ein extrakapsuläres Wachstum des Tumors (und dem damit verbundenen Risiko eine R1-Resektion zu erzeugen) mit dem Patienten individuell getroffen werden, wie auch die grundsätzliche Entscheidung für oder gegen eine RPE.

2.4 Perkutane Strahlentherapie (EBRT)

Die perkutane Bestrahlung (external beam radiotherapy [EBRT]) ist ebenso für alle Risikogruppen des PCA eine primäre Therapieoption. Allerdings soll im Unterschied zur RPE bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren die Strahlentherapie mit einer hormonablativen Therapie für die Dauer von 24 bis besser 36 Monaten kombiniert werden.

Patienten mit Prostatakarzinom sollen bei Verwendung einer Standardfraktionierung mit einer Dosis von mindestens 74,0 Gy bis ca. 80,0 Gy bestrahlt werden [3].

Es wird eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) unter Einsatz bildgeführter Techniken empfohlen, da im Vergleich zur 3-D-konformalen Bestrahlung das Auftreten von akuten und späten gastrointestinalen Toxizitäten sowie von rektalen Blutungen bei verbessertem PSA-progressfreien Überleben in Übersichtsarbeiten gezeigt wurde [9].

2.5 LDR-Brachytherapie

Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil können eine interstitielle Strahlentherapie (Low-Dose-Rate[LDR]-Brachytherapie; transperineale, dauerhafte Implantation von Palladium- oder Jod-Seeds) erhalten, für Patienten der intermediären und hohen Risikogruppe wird eine kombinierte perkutane Bestrahlung plus LDR/

HDR-Brachytherapie-Boost in Verbindung mit einer Kurzzeit- bzw. Langzeit-Androgendeprivationstherapie (ADT) empfohlen [3]. Die Seed-Implantation erfolgt sonografisch gesteuert in Spinalanästhesie oder Vollnarkose [3]. Für das funktionelle Outcome bzw. die Vermeidung von Nebenwirkungen wie Harnverhalt, Restharnbildung und daraus resultierenden Komplikationen ist präinterventionell ein Prostatavolumen von kleiner als 50 ml, ein IPSS (international prostate symptoms score) von <12 sowie der Ausschluss einer Restharnbildung erforderlich [3].

2.6 HDR-Brachytherapie

Patienten der mittleren und hohen Risikogruppe können eine dosisesskalierte HDR-Brachytherapie (high dose rate) kombiniert mit einer EBRT erhalten. Hierbei werden in zwei Sitzungen HDR-Strahlenträger perineal in Afterloading-Technik temporär eingesetzt [3]. Durch die Kombination der Verfahren wird eine Dosisesskalation von 70 auf 78 Gy erreicht, was zu einer signifikanten Reduktion der Lokalrezidivrate führt [3].

2.7 Fokale Therapien

Ziel aller fokalen Therapieansätze ist es, die karzinomtragenden Teile der Prostata zu behandeln. Voraussetzung ist das Vorliegen eines Niedrig-Risiko-PCA sowie die Durchführung eines multiparametrischen MRT und anschließend eine kombinierte transrektale ultraschallgesteuerte und MRT-fusioniert zielgerichtete und standardisierte systematische Biopsie [3]. 6–12 Monate nach erfolgter fokaler Therapie soll erneut eine Ultraschall-MRT-fusionierte Biopsie (ehemaliger Tumorfokus und standardisierte Biopsie der Restdrüse bzw. der nicht behandelten Drüse) erfolgen. Bekannte Verfahren sind die HIFU (hochintensive fokussierte Ultraschallablation), die Kryotherapie oder VTP (vaskuläre gezielte photodynamische Therapie).

Bei der VTP wird das Medikament Padeliporfin intravenös appliziert, die Aktivierung des Medikamentes in der Prostata erfolgt bildgestützt über

transperineal eingebrachte Lasersonden, sodass es zu einer lokalen Ablation der PCA-Areale der Prostata kommt [10].

Bei der fokalen Therapie mittels HIFU kommt es ebenso bildgesteuert zu einer Ablation des Gewebes durch hoch fokussierte Ultraschallenergie.

Bei der Kryotherapie werden bildgeführt mittels transrektaler Sonografie transperineal Nadeln in die Prostata eingeführt. Mit diesen Nadeln wird eine temporäre Kühlung des Gewebes auf -40 °C (Eisballbildung) erwirkt und damit eine Denaturierung der Prostata- und Karzinomzellen erzeugt.

Die fokalen Therapien bieten gut selektionierten Patienten (kleines, wenig aggressives Prostatakarzinom mit starkem Patientenwunsch) einen Vorteil bezüglich des funktionellen Ergebnisses [11]. Ein Nachweis über die Gleichwertigkeit bezüglich des onkologischen Ergebnisses der Therapien im Vergleich zu den zuvor genannten Standardverfahren ist bislang noch nicht erbracht worden, hierfür werden weitere Studien erwartet. Darüber muss eine besonders erläuternde Aufklärung des Patienten erfolgen [3]. Bislang ist davon auszugehen, dass nach fokaler Therapie ein nicht unerheblicher Anteil (beispielsweise bis zu 50% bei Padeliporfin) innerhalb als auch außerhalb des Behandlungsfelds Tumorpersistenzen bzw. Rezidive aufweisen.

■ 3. Vergleich der Therapiemodalitäten des lokal begrenzten, nicht metastasierten Prostatakarzinoms

Das onkologische Ergebnis der RPE und EBRT ist für Patienten in der niedrigen und intermediären Risikogruppe gleich. Für Patienten mit einem high risk PCA ist das Gesamtüberleben für die Optionen RPE oder Radiatio mit HDR-Brachytherapie gleich, die alleinige Radiatio ist bezüglich des »overall survival« unterlegen [12]. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ($\geq cT3$) ist die Strahlentherapie in der Kombination mit der Hormontherapie der alleinigen Strahlentherapie überlegen.

Die »Prefere-Studie« war als prospektiv randomisierte Studie zum groß angelegten Vergleich der möglichen Behandlungsoptionen RPE, EBRT, AS sowie Brachytherapie bei lokal begrenztem PCA der Niedrigrisikogruppe geplant, die Ergebnisse sollten dann Handlungsempfehlungen und Auswahlkriterien ermöglichen. Die Patienten konnten eine Präferenz bezüglich der Therapieform angeben und wurden anschließend randomisiert [13]. Jedoch wurde die Studie aufgrund der schlechten Rekrutierung frühzeitig beendet. Sie zeigte aber unter anderem durch die histologische Nachbegutachtung, dass bis zu 20% der Patienten falsch als Niedrig-Risiko-PCA eingestuft worden waren. Auch die Veröffentlichung der krebsspezifischen Mortalität von 1% nach 10 Jahren im Rahmen der »ProtecT«-Studie hätte eine neuerliche Ausrichtung der Studienziele nötig gemacht. Zudem zeigten sich deutliche Unterschiede in der Nachbeobachtung bei Patienten im AS-Arm, die deutlich häufiger als erwartet die aktive Überwachung abbrachen (44%). Der Vergleich des Auftretens von posttherapeutischen Komplikationen bzw. Toxizitäten zeigte in der Prefere-Studie im Vergleich zwischen RPE, Seed-Implantation und EBRT eine geringe Rate ($<3\%$) an Komplikationen \geq CTCAE 3 (common terminology criteria for adverse events). Es zeigte sich insgesamt ein deutlich höheres Auftreten von Grad-3-Spät-Toxizitäten nach 12 Monaten in der Gruppe der EBRT, verglichen mit RPE und Seed-Implantation [13]. Während in der Seed-Gruppe und der RPE-Gruppe $>30\%$ keine Spätkomplikationen (CTCAE Grad 0) aufwiesen, waren dies in der EBRT-Gruppe weniger als 10%.

Das »ProtecT trial« verglich Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, die eine aktive Überwachung, eine RPE oder EBRT erhielten. Die prostatakrebspezifische Mortalität war für alle Behandlungsarme niedrig (1% nach 10 Jahren), es zeigten sich auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings kam es bei den operierten oder bestrahlten Patienten zu weniger Metastasen oder Krankheitsprogress [14].

Bezüglich des Auftretens eines biochemischen Rezidivs gibt es keine Unterschiede bei Patienten

ten mit RPE oder EBRT bei lokal begrenztem PCA. Bei lokal fortgeschrittenem PCA ist die Rate an biochemischen Rezidiven nach RPE höher [15].

Betrachtet man die Wiederaufnahmerate ins Krankenhaus nach RPE oder EBRT (mit oder ohne Brachytherapie) zeigt sich in den 24 Monaten nach Eingriff oder Bestrahlung eine erhöhte Wiederaufnahme im Krankenhaus für Patienten, die bestrahlt wurden. Meist kam es durch eine Strahlenproktitis oder Kolitis zur Wiederaufnahme. Berücksichtigt werden sollte jedoch, dass Patienten, die eine Radiatio erhalten, zumeist älter sind und damit auch mehr Komorbiditäten aufweisen [15].

Fazit: Die krebsspezifische Mortalität des lokal begrenzten PCA beträgt für Patienten in niedrigen bis max. intermediären Risikoprofil ca. 1% nach 10 Jahren; dabei sind die Behandlungsoptionen und deren spezifische Besonderheiten vielfältig. Eine gegebenenfalls auch interdisziplinäre Beratung des Patienten (Urologe und Strahlentherapeuten) mit Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren und Wünsche hilft für jeden Patienten eine passende Strategie zu finden.

■ 4. Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Definitionen

- Ein **hormonsensitives metastasiertes Prostatakarzinom** (mHSPC) liegt vor, wenn der Tumor auf eine konventionelle Androgenentzugstherapie (ADT) anspricht.
- Ein **kastrationsresistentes oder kastrationsrefraktäres PCA** (CRPC) liegt vor, wenn unter laufender ADT bei einem Serumtestosteron <50 ng/dl ein biochemischer Progress oder ein radiologischer Progress vorliegt.
- Das **Kastrationsniveau** von 50 ng/dl war bei Erstbeschreibung vor 40 Jahren gewählt worden, mittlerweile sind die Detektionsschwellen für Testosteron wesentlich sensibler. Ein Testosteronspiegel von 20 ng/dl wird aktuell als Schwellenwert definiert. Das empfohlene

Kastrationslevel liegt demnach bei 20–50 ng/dl [7].

- Der **biochemische Progress** ist definiert durch drei konsekutive PSA-Anstiege mit einwöchigem Abstand, davon zwei Anstiege um 50 % über den PSA-Nadir oder alternativ ein PSA-Serumwert >2 ng/mL.
- Der **radiologische Progress** ist nach RECIST(response evaluation criteria in solid tumors)-Kriterien bzw. der Prostate Cancer Group definiert als Zunahme der Läsionen um 20 % oder Auftreten neuer Läsionen [3, 7].

Die Therapieoptionen des metastasierten PCA haben sich in den letzten Jahren deutlich verändert. Basierend auf den Zulassungsstudien der Therapien muss mittlerweile beim metastasierten PCA nach Risiko und Volumen in jeweils Low- und High-Risk- bzw. Low- und High-Volume-Erkrankung unterschieden werden (► Tab. 2, 3).

Definition des high-volume-metastasierten PCA

High volume	<ul style="list-style-type: none"> • Mind. 4 Knochenmetastasen (eine außerhalb des Becken- oder Achsenskeletts) • Und/oder viszerale Metastasen
-------------	---

Tab. 2 | Definition des high-volume-metastasierten PCA

Definition des high-risk-metastasierten PCA

High risk = mindestens 2 von 3 Parametern	<ul style="list-style-type: none"> • Gleason-Score 8–10 • Mindestens 3 Knochenmetastasen • Viszerale Metastasen
---	--

Tab. 3 | Definition des high-risk-metastasierten PCA

4.1. Therapie des hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinoms

4.1.1 Androgendeprivationstherapie (ADT)

Die primäre Therapiekomponente des metastasierten PCA besteht aus einem Androgenentzug durch subkutane Applikation eines Agonisten oder Antagonisten des LHRH (luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon) oder der mittlerweile sehr selten durchgeführten chirurgischen Kastration durch subkapsuläre Orchiektomie.

4.1.2 Chemohormontherapie

Mit der Einführung der hormonellen Zweitgenerationsmedikamente ab 2011 verlor die Chemotherapie beim Prostatakarzinom vorübergehend an Bedeutung. Dies änderte sich basierend auf den sensationellen Ergebnissen der »STAMPEDE«- und »CHAARTED«-Studien. Es kam es zu einer Renaissance der Chemotherapie beim PCA und den Patienten konnte nun – anders als zuvor – bereits im hormonsensiblen Stadium eine Kombinationstherapie aus Hormontherapie und 6 Zyklen Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden, hierbei erreichten die Patienten in der »STAMPEDE«-Studie einen Überlebensvorteil von 16 Monaten [16], in der »CHAARTED«-Studie betrug der Vorteil 13,6 Monate [17]. In einer überarbeiteten Version der Studie ergab sich für die Patienten mit einer »high volume disease« 16,8 Monate. Die Subgruppe der »low volume disease« hatte jedoch keinen Vorteil im Gesamtüberleben in dieser Studie [18]. Die Ergebnisse der Studie erklären, warum die Differenzierung zwischen »low und high volume disease« in der aktualisierten Leitlinie eingeführt wurde.

Eine Subgruppenanalyse der »STAMPEDE«-Studie bezüglich eines Überlebensvorteiles abhängig von der Metastasenlast ergab dagegen jedoch keine Unterschiede [19]. Patienten mit einer Low-Volume-Erkrankung kann daher bei gutem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0–1) auch weiterhin eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden.

4.1.3 Kombinierte Hormontherapie

Bei der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms muss heute eine Unterscheidung

zwischen alten Erstgenerations-Antiandrogenern und den neuen hormonellen Substanzen oder Zweitgenerations-Medikamenten getroffen werden. Während in der Vergangenheit die Erstgenerations-Antiandrogene wie Flutamid oder Bicalutamid relativ rasch beispielsweise durch Mutationen des Tumors oder andere Escape-Mechanismen unwirksam wurden oder sogar einen Tumorprogress auslösen konnten, ist die Wirkung bei den neuen Antiandrogenern Enzalutamid, Darolutamid und Apalutamid durch deren verbesserte Konfiguration mit multidimensionaler Androgenrezeptorblockade und bei dem Wirkstoff Abirateron, der in den Androgenstoffwechsel eingreift und zusätzliche intrazelluläre Wirkmechanismen aufweist, deutlich verbessert.

Abirateron: Bei Vorliegen eines high risk mHSPC soll den Patienten eine kombinierte Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednisongabe) angeboten werden basierend auf der »LATITUDE«-Studie, die einen Überlebensvorteil für eine Kombinationstherapie aus ADT plus Abirateron (plus Prednison) gegenüber einer alleinigen ADT von 16,8 Monaten zeigte [20].

Enzalutamid: Enzalutamid kann Patienten mit einem mHSPC verabreicht werden, es zeigte sich in der placebokontrollierten »ARCHES«-Studie ein erheblicher Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens [21].

Apalutamid: Apalutamid ist ein seit Februar 2019 in der Behandlung des mHSPC zugelassener hochselektiver Androgenrezeptorinhibitor. Im Rahmen der »TITAN«-Studie [22] konnte ein signifikanter Überlebensvorteil sowie ein Vorteil bezüglich des radiologisch progressionsfreien Überlebens für die Kombinationstherapie Apalutamid+ADT im Vergleich zur alleinigen ADT gezeigt werden.

4.2 Therapie des nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Patienten, die die Kriterien für ein kastrationsresistentes PCA (CRPC) erfüllen, jedoch radiologisch noch keine nachweisbaren Metastasen

aufweisen, haben ein hohes Progressionsrisiko. Für diesen Sonderfall, d. h. bei Vorliegen von einer PSA-Verdopplungszeit unter 10 Monaten, soll zusätzlich zur ADT Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid angeboten werden [3].

4.3 Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten PCA (mCRPC) können eine der drei folgenden Substanzen erhalten:

- Docetaxel (Chemotherapeutikum aus der Gruppe der Taxane: Bindung an Mikrotubuli und Mitosehemmung)
- Abirateron (Androgensyntheseinhibitor)
- Enzalutamid (Zweitgenerations-Antiandrogen)

Die Wahl der Therapiestrategie richtet sich häufig nach der Symptomatik der Patienten. Bei symptomatischen Patienten oder Patienten mit hochaggressiven, eher entdifferenzierten Tumoren wird eine Chemotherapie im zwei- oder dreiwöchentlichen Turnus präferiert; bei Patientenpräferenz können aber symptomatische Patienten ebenso eine Hormonkombinationstherapie erhalten.

4.3.1 Therapie bei Progress unter einer neuen hormonellen Substanz

Bei Progress unter einer Therapie mit einem sogenannten »new hormonal agent«, d. h. Abirateron oder Enzalutamid, sollte ein Wechsel der Therapiestrategie erfolgen. Diesen Patienten kann eine Therapie mit Olaparib, einem PARP-Inhibitor (Poly-ADP-Ribose-Polymerase), angeboten werden. Bedingung hierfür ist ein Nachweis des Vorliegens einer *BRCA1/2*-Mutation. Patienten mit Nachweis einer *BRCA-1*- oder *-2*-Mutation haben ein erhöhtes Risiko, an einem PCA zu erkranken und weisen eine ungünstigere Prognose auf [23]. Diese Subgruppe hatte im Rahmen der Zweitlinientherapie ein besseres Therapieansprechen auf Olaparib als Patienten, die vergleichsweise Enzalutamid oder Abirateron erhielten.

Der Nachweis der Mutation kann am histologischen Präparat (z. B. Prostatektomiepräparat

oder Punktion einer [Weichteil-]Metastase) oder beispielsweise aus dem Vollblut erfolgen. Zu beachten ist allerdings, dass der Nachweis einer *BRCA*-Mutation in einer Vollblutprobe nur die Keimbahnmutationen, nicht aber die somatischen Mutationen im Tumor aufdecken kann. Für den Patienten erniedrigt sich bei Untersuchung anhand einer Vollblutprobe die Chance auf eine Behandlung mit einem PARP-Inhibitor um etwa die Hälfte.

4.3.2 Therapie bei Progress unter Docetaxel

Für Patienten, die im Vorfeld Docetaxel erhalten haben, kann die Zweitlinientherapie aus einem »new hormonal agent« (d. h. Abirateron oder Enzalutamid) bestehen.

Cabazitaxel: Eine Alternative in der Zweitlinientherapie für Patienten, die eine Vortherapie mit Docetaxel erhalten haben, ist eine Chemotherapie mit Cabazitaxel. Patienten, die während der Vortherapie mit Docetaxel viele chemotherapieassoziierte Nebenwirkungen erlebten, profitieren meist nicht von einer Therapie mit Cabazitaxel, da diese meist mit erhöhten Nebenwirkungen einhergeht.

Radium-223: Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen können mit Radium-223, einem radioaktiven Alpha-Strahler, behandelt werden. Voraussetzung sind zwei Vortherapien sowie das Fehlen von viszeralen Metastasen. Im Rahmen der Zulassungsstudie wurde neben einem Überlebensvorteil ebenso das Herauszögern von Knochenbrüchen untersucht [24]. Nach vermehrtem Auftreten von Frakturen unter gleichzeitiger Therapie mit Abirateron wurde diese Kombination inzwischen in der Leitlinie ausgeschlossen [3].

Lutetium-177-PSMA(Prostata-spezifisches Membranantigen)-Ligandentherapie: Nach Ausschöpfen aller Therapieoptionen und Empfehlung durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz kann eine PSMA-Liganden-gestützte Lutetiumnuklidtherapie als individueller Heilversuch erfolgen. Hierfür wird das ebenfalls zur Diagnostik von PCA-Metastasen genutzte PSMA an ein radioaktives Nuklid gekoppelt, hiermit

LHRH-Analoga (Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin, Buserelin)	LHRH-Antagonisten (Degarelix, Abarelix)
<p>Applikation: je nach Dosierung und Präparat, s.c. alle 4, 12 oder 24 Wochen</p> <p>UAW: QT-Verlängerungen (auf Medikamenteninteraktionen achten, vor Hormonblockade EKG und Echokardiografie), Hitzewallungen, verminderte Libido, Blutdruckveränderungen, Reaktionen an der Einstichstelle, kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Herzinsuffizienz), Reduktion der Knochendichte, Gewichtszunahme, Rückenmarkskompression</p> <p>Cave: Flare-up-Phänomen*</p>	<p>Applikation: initial 240 mg, nacheinander in 2 Injektionen zu 120 mg s.c., anschließend alle 4 Wochen 80 mg s.c., Umstellung auf ein LHRH-Analoga möglich</p> <p>UAW: Hitzewallungen, verminderte Libido, Blutdruckveränderungen, Reaktionen an der Einstichstelle, grippeähnliche Symptome, Nachtschweiß, Schwindel, Gewichtszunahme</p>
Bicalutamid	Enzalutamid
<p>Applikation: 50/150 mg p. o. einmal täglich</p> <p>UAW: Gynäkomastie, Ödeme, Hitzewallungen, Schwindel, Hepatotoxizität, Hautausschlag, verminderte Libido, Depression</p>	<p>Applikation: 160 mg p. o. einmal täglich (2x80 mg oder 4x40 mg Tbl.), keine feste Einnahmevergabe</p> <p>UAW: Leberwertveränderungen, Kopfschmerzen, Gedächtnisstörung</p>
Apalutamid	Darolutamid
<p>Applikation: 240 mg einmal täglich (4x60 mg Tbl.), keine Einnahmeverpflichtung</p> <p>UAW: Ermüdung, Hautausschlag, Hypertonie, Hitzewallungen, Arthralgien, Stürze, Frakturen, Diarrhö, Hypothyreose</p>	<p>Applikation: 600 mg zweimal täglich p. o. (2x300 mg Tbl.), mit einer Mahlzeit</p> <p>UAW: Fatigue, Erhöhung der Leberwerte, kardiovaskuläre Nebenwirkungen (Herzinsuffizienz, KHK, Myokardinfarkt), Schmerzen im muskuloskelettalen System, Frakturen</p>
Abirateron	
<p>Applikation: 1.000 mg p. o. (2x500 mg Tbl.), zusätzlich 2x5 mg Prednison, festes Einnahmeschema: Abirateron nicht mit Nahrungsmitteln einnehmen, frühestens 2 Stunden nach dem Essen und 1 Stunde vor dem Essen</p> <p>UAW: Harnwegsinfektionen, Hämaturie, Hepatotoxizität, Erhöhung der Leberwerte, periphere Ödeme, Hypokaliämie, Diarrhö und Dyspepsie, Nebenwirkungen durch Prednisoneinnahme</p>	

Tab. 4 | Übersicht über Applikation und Nebenwirkungen der einzelnen Präparate, aufgeführt werden die sehr häufig und häufig auftretenden Nebenwirkungen; modifiziert nach Fachinfo-Service [26]

*Flare-up-Phänomen: bei Gabe von LHRH-Analoga kommt es zu einem Flare-up-Phänomen mit einem kurzfristigen Androgenanstieg. Dies kann durch Gabe von Bicalutamid vor der Applikation verhindert werden (alternativ kann ein LHRH-Antagonist gegeben werden, beispielsweise bei zu befürchtender Rückenmarkskompression durch ein Flare-up der Metastasen). UAW=unerwünschte Arzneimittelwirkungen; KOF=Körperoberfläche; s.c.=subkutan; i.v.=intravenös; p.o.=per os

<p>Docetaxel</p> <p>Applikation: 75 mg/m² KOF alle 3 Wochen i.v., alternativ 50 mg/m² KOF i.v. alle 2 Wochen</p> <p>UAW: Infektionen, febrile Neutropenie, periphere sensible und motorische Neuropathie, Nagelveränderungen, Diarrhö, Flüssigkeitsretention, Leberwerterhöhungen</p> <p>Cave: kardiotoxisch, vorab Echokardiografie durchführen (insbesondere, da die weitergeführte Hormontherapie auch kardiovaskuläre Nebenwirkungen hat)</p>	<p>Cabazitaxel</p> <p>Applikation: 25 mg/m² KOF alle 3 Wochen, i.v.</p> <p>UAW: Infektionen, Veränderungen des Blutbildes, Risiko für febrile Neutropenie deutlich erhöht im Vgl. zu Docetaxel, Knochenmarkssuppression, Diarrhö, periphere Neuropathie</p>
<p>Lutetium-177</p> <p>Applikation: i.v., alle 8 Wochen, initial 3 Zyklen</p> <p>UAW: Hämatotoxizität, Mundtrockenheit durch Einlagerung des Lutetium-177 in die Speicheldrüsen (30 Minuten vor bis 4 Stunden nach Applikation Kühlung mit Coolpacks, um durch Vasokonstriktion in den Speicheldrüsen eine Anreicherung zu vermeiden), renale Toxizität (Applikation einer Aminosäurelösung zum Schutz vor/nach der Infusion), Hepatotoxizität</p>	<p>Radium-223</p> <p>Applikation: i.v., 55 kBq pro kg KG, alle 4 Wochen, insgesamt 6 Zyklen</p> <p>UAW: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Thrombozytopenie, Neutropenie, Knochenfrakturen, Reaktionen an der Injektionsstelle</p> <p>Cave: bei begleitender Bisphosphonattherapie erhöhtes Risiko für Osteonekrose des Kiefers</p>

Tab. 4 | Fortsetzung

können PSMA exprimierende Prostatakrebszellen selektiv behandelt werden. Voraussetzung ist der Nachweis von PSMA-positiven Metastasen in der bildgebenden Diagnostik mittels PSMA-PET-CT.

Patienten mit ausgeprägtem Knochenmarkbefall, die eine Docetaxeltherapie nicht gut toleriert haben, scheinen von der Therapie zu profitieren [25]. Die Therapie bleibt jedoch einem gut selektionierten Anteil an Patienten vorbehalten. Aufgrund der Therapie mit einem radioaktiven Nuklid erfolgt die Therapie stationär für etwa drei Tage in einer nuklearmedizinischen Einheit. Da die Substanz renal eliminiert wird, müssen die Ausscheidungen kontrolliert werden, d.h., eine unkontrollierte Harninkontinenz ist eine Kontraindikation für die Therapie.

■ 5. Vergleich der Therapiemodalitäten des metastasierten Prostatakarzinoms

Die Therapiemöglichkeiten des metastasierten PCA haben sich in den letzten Jahren deutlich verändert. Aufgrund der zahlreichen Optionen entstehen mannigfaltige Therapiesequenzen (►Tab. 4) [26]. Trotz der Empfehlungen in den Leitlinien ist die ideale Therapiesequenz für den Patienten mit einem metastasierten PCA bislang nicht etabliert. Dies liegt auch daran, dass das Patientenkollektiv des metastasierten PCA und damit das Therapieansprechen sehr heterogen ist.

In der Therapie des metastasierten PCA kann daher oft auch die individuelle Präferenz des Patienten optimal berücksichtigt werden. So

sollte im Therapiegespräch trotz des palliativen Therapiecharakters auch die individuelle Lebenssituation des Patienten betrachtet werden.

Folgende Parameter sollten bei der Wahl des Therapeutikums betrachtet werden:

- Patientenalter
- Komorbiditäten
- Ausschlusskriterien der Medikation
- Wünsche des Patienten (z. B. Ablehnung einer speziellen Therapieform)
- individuelle Lebenssituation (Berufstätigkeit, Anbindung ambulant, tagesstationär, stationär möglich)
- Erreichbarkeit der Therapieeinrichtung für den Patienten
- Compliance (z. B. Medikamenteneinnahme, Kontrolluntersuchungen)

Für eine gute Versorgung des Patienten ist zudem für eine Osteoprotektion zu sorgen. Die Versorgung mit hochpotenten Bisphosphonaten oder Denosumab kann ab dem kastrationsrefraktären Stadium erfolgen [3].

Zusätzliche supportive Maßnahmen wie eine antiemetische Therapie, Schmerztherapie, Schmerzbestrahlung, Anbindung an ein SAPV-Team und/oder Pflegedienst, Sicherstellen der häuslichen Versorgung und Erstellen einer Patientenverfügung und Vorsorgevollmacht für den Bedarfsfall sollten für eine optimale Versorgung des Patienten nicht erst nach Ausschöpfen der gegebenen Therapieoptionen auf der Agenda stehen.

Hier führt die Anbindung an ein interdisziplinäres palliativmedizinisches Team für den Patienten zu einer besseren Versorgung.

■ Zusammenfassung

Die Therapieoptionen für Männer mit einem Prostatakarzinom jeglichen Stadiums sind zahlreich. Da die überwiegende Mehrheit der Patienten in einem frühen Stadium diagnostiziert wird, können die Patienten zumeist auch ihre eigenen Präferenzen in die leitliniengerechte Therapieentscheidung einbringen. Selbst im metastasier-

ten Stadium kann durch die neu zugelassenen Medikamente ein deutlich längeres Überleben bei guter Lebensqualität erreicht werden.

Bartolf E, Manseck A:
Guideline-based therapy of prostate cancer

Summary: The treatment options for men with prostate cancer of any stage are numerous. Since the vast majority of patients are diagnosed at an early stage, in most cases, patients can also bring their own preferences into the guideline-based treatment decision. Even in the metastatic stage, the newly approved drugs can achieve significantly longer overall survival while maintaining a good quality of life.

Keywords: prostate cancer – guideline therapy – radical prostatectomy – radiation – hormonal therapy

Literatur

1. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch-Institut. Daten aus »Krebs in Deutschland«. Prostata. (https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c61_prostata.pdf?__blob=publicationFile). Zugegriffen: 11.10.2022.
2. Rebbeck TR. Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Semin Radiat Oncol* 2017; 27: 3–10.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 6.2. Oktober 2021. AWMF-Registernummer: 043/0220L. (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf). Zugegriffen: 11.10.2022.
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–974.

5. Tooher R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol* 2006; 175: 2011–2017.
6. Haese A, Knipper S, Isbarn H, Heinzer H, Tilki D, Salomon G, Michl U, Steuber T, Budäus L, Maurer T, Tennstedt P, Huland H, Graefen M. A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. *BJU Int* 2019; 123: 1031–1040.
7. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Gillessen S, et al.; Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO). EAU – EANM – ESTRO – ESUR – ISUP – SIOG Guidelines on prostate cancer 2022. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2022.
8. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. Guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2011.
9. Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y, Feng S, et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One* 2016; 11: e0154499.
10. Gheewala T, Skwor T, Munirathinam G. Photosensitizers in prostate cancer therapy. *Oncotarget* 2017; 8: 30524–30538.
11. Hopstaken JS, Bomers JGR, Sedelaar MJP, Valerio M, Fütterer JJ, Rovers MM. An Updated Systematic Review on Focal Therapy in Localized Prostate Cancer: What Has Changed over the Past 5 Years? *Eur Urol* 2022; 81: 5–33.
12. Song P, Shu M, Yang L, Di X, Liu P, Liu Z, et al. The Prognosis of Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy plus Brachytherapy, and External Beam Radiotherapy Alone for Patients above 70 Years with Very High-Risk Prostate Cancer: A Population-Matched Study. *Urol Int* 2022; 106: 11–19.
13. Wiegel T, Albers P, Bartkowiak D, Bussar-Maatz R, Härter M, Kristiansen G, et al. Results of a randomized trial of treatment modalities in patients with low or early-intermediate risk prostate cancer (PREFERE trial). *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147: 235–242.
14. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al.; ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415–1424.
15. Kesavan A, Vickneson K, Esuvaranathan K. Hospital readmissions for patients with prostate cancer are higher after radiotherapy than after prostatectomy. *Investig Clin Urol* 2022; 63: 34–41.
16. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al.; STAMPEDE investigators. 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* 2016; 387: 1163–1177.
17. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737–746.
18. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, 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: 1080–1087.
19. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019; 30: 1992–2003.
20. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, 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* 2019; 20: 686–700.
21. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad 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* 2019; 37: 2974–2986.
22. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al.; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 13–24.
23. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2091–2102.
24. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, et al.; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–223.
25. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C. Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 213: 275–285.
26. Fachinformationsverzeichnis Deutschland. Fachinfo-Service. (www.fachinfo.de). Zugriffen: 13.04.2022.

Interessenkonflikt: Die Autor*innen erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Dr. med. Elisabeth Bartolf



Prof. Dr. med. Andreas Manseck
Klinik für Urologie
Klinikum Ingolstadt
Krumenauerstr.25
85049 Ingolstadt

Andreas.manseck@klinikum-ingolstadt.de