

Diplomarbeit

**Zusammenhang homologer DNA-Reparatur Störungen
(HRD) in zirkulierender Tumor-DNA (ct-DNA) und
Therapieresponse auf Carboplatin-haltige Chemothera-
pie bei Patienten mit kastrationsresistentem metastasier-
ten Prostatakarzinom (mCRPC)**

-Eine retrospektive & prospektive Datenanalyse-

eingereicht von
Daniel Dober

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
**Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Onkologie**

unter der Anleitung von
**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Thomas Bauernhofer
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Martin Pichler
Drⁱⁿ. med. univ. Jasmin Alija Spiegelberg
Tina Moser, MSc PhD
Dr. med. univ. Florian Posch, MSc**

Graz, 31.07.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.07.2023

Daniel Dober eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all jenen bedanken, die mich bei der Erstellung der Diplomarbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein erster und besonderer Dank gilt Prof. Dr. Thomas Bauernhofer, der mir jederzeit bei zahlreichen Treffen, sowohl bei fachlichen als auch organisatorischen Fragen beratend zur Seite stand. Durch seine Expertise und Offenheit konnte ich im Rahmen dieses Projektes und im gemeinsamen Austausch vieles lernen. Ebenfalls bin ich Drⁱⁿ. Jasmin Alija Spiegelberg verbunden für die engagierte Anleitung und Unterstützung insbesondere im Prozess der Datenerhebung. Dr. Florian Posch gilt mein Dank für die Hilfestellungen bei der Erstellung der Redcap-Datenbank und statistischen Datenauswertungen. Beim Institut für Humangenetik der Medizinischen Universität Graz und im Besonderen bei MSc Tina Moser möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit und die Durchführung der genetischen Analysen bedanken. Ferner bin ich meinem Zweitbetreuer Prof. Dr. Martin Pichler sowie dem Team der onkologischen Ambulanz verbunden für die Bereitstellung von Arbeitsmaterialien in einer freundlichen Atmosphäre.

Zuletzt möchte ich noch meiner Familie und meinen Freunden und Freundinnen einen großen Dank aussprechen für ihren Rückhalt und ihre motivierenden Worte über die gesamte Zeit des Entstehungsprozesses der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
Zusammenfassung	XII
Abstract.....	XIII
1 Einleitung	1
2 Prostatakarzinom	3
2.1 Definition und Epidemiologie	3
2.2 Ätiologie und Risikofaktoren	4
2.3 Morphologie.....	6
2.3.1 Normaler Aufbau und Funktion der Prostata.....	6
2.3.2 Makroskopie und Histologie	7
2.4 Pathogenese.....	8
2.5 Molekularbiologie.....	10
2.5.1 Hallmarks of cancer und die Rolle der genomischen Instabilität	11
2.5.2 DNA-Schäden und DNA-Schadensantworten.....	12
2.5.3 Nicht-homologe-Endverknüpfung (NHEJ) und homologe Rekombination (HR)	14
2.5.3.1 Die häufigsten Gendefekte der HR	17
2.5.3.1.1 Ataxia telangiectasia mutated (ATM).....	17
2.5.3.1.2 Breast Cancer Gene (BRCA)	18
2.5.3.1.3 Cyclin-abhängige Kinase 12 (CDK12)	18
2.5.4 Die häufigsten Genmutationen bei metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC)	19
2.5.4.1 Androgenrezeptor (AR) und Kastrationsresistenzmechanismen	20
2.5.4.2 Retinoblastom (RB1)	23
2.5.4.3 Tumorsuppressor-Protein 53 (TP53)	24
2.5.4.4 Phosphatase and Tensin homolog (PTEN)	24
2.6 Klinik / Symptome	25
2.7 Diagnostik	25
2.7.1 Früherkennung / Screening.....	25
2.7.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)	27
2.7.3 Der Weg zur Biopsie	28
2.7.4 Die Biopsie.....	30

2.7.5	Beurteilung der Biopsie.....	31
2.7.6	Die Stadieneinteilung nach ‚Union for International Cancer Control‘ (UICC)	33
2.7.7	Staging.....	35
2.7.8	Biomarker/ Genetische Testung in der Diagnostik.....	36
2.8	Therapie	37
2.8.1	Kurative Therapieformen	37
2.8.1.1	Aktive Überwachung	39
2.8.1.2	Radikale Prostatektomie (RP).....	39
2.8.1.3	Strahlentherapie	41
2.8.1.4	Fokale Therapien	42
2.8.2	Zwischen Kuration und Palliation:.....	43
2.8.2.1	Lymphknotenpositive Karzinome.....	43
2.8.2.2	Lokalrezidive	43
2.8.3	Palliative Therapieformen	44
2.8.3.1	Watchful waiting.....	44
2.8.3.2	Hormontherapien / Androgen-gezielte Therapien	45
2.8.3.3	Chemotherapeutika	48
2.8.3.4	Weitere therapeutische Optionen.....	51
2.8.3.5	Therapiemöglichkeiten bei kastrationsresistentem und metastasiertem Prostatakarzinom ..	53
2.8.3.6	Diagnostik und Therapie neuroendokriner Prostatakarzinome (NEPC)	55
2.8.4	Supportive / Palliative Therapiemaßnahmen.....	56
2.9	Prognose.....	57
3	Material und Methoden	57
3.1	Studienziel /Forschungsfrage	57
3.2	Methodik.....	58
3.3	Studiendesign.....	59
3.3.1	Patientenkollektiv.....	59
3.3.2	Zielgrößen (Endpunkte)	60
3.3.2.1	Hauptzielparameter	60
3.3.2.2	Nebenzzielparameter	60
3.4	Statistik	60
3.5	Datenschutz.....	61
3.6	Ethik.....	61
3.7	Nutzen-Risiko Evaluierung.....	61
4	Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen.....	61
4.1	Patientencharakteristik	61
4.2	Beispielhafte Krankheitsverläufe zweier Patienten.....	63
4.2.1	Beispielhafte Patienten-Laborwertverläufe über die Zeit der Carboplatin-Gabe	63
4.2.2	Beispielhafter radiografischer Verlauf: ID 8:	65
4.3	Laborwerte Response	67
4.3.1	Übersichtstabelle der Tumormarker und Infektionsparameter	67
4.3.2	Statistische Auswertung der Tumormarker und Infektionsparameter	68
4.4	Genetische Patientencharakteristik	72

4.5	Kreuztabellen und Balkendiagramme	74
4.5.1	Zusammenhang: HRD-Status und Objektive Response Rate (ORR)	74
4.5.2	Zusammenhang: HRD-Status und Gleason-Score:	75
4.5.3	Zusammenhang: HRD-Status und tNEPC:.....	76
4.5.4	Zusammenhang: tNEPC und ORR.....	78
4.6	Überlebensanalysen.....	79
4.6.1	Swimmerplot: Therapielinien und Überlebenszeiten der Patienten nach Carboplatin-Gabe.....	79
4.6.2	Überlebensanalysen (Kaplan-Meier).....	80
4.6.2.1	Kaplan-Meier-Kurve OS und PFS	80
4.6.2.2	Kaplan-Meier-Analysen von HRD-Status und tNEPC	81
5	Diskussion	82
5.1	Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse.....	82
5.1.1	Hauptzielparameter	82
5.1.2	Nebenzielparameter.....	82
5.2	Limitationen und Stärken.....	83
5.3	Diskussion der statistischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen.....	84
5.4	Ausblick	88
	Literaturverzeichnis.....	90
	Anhang: Detaillierte Krankheitsverläufe der Patienten.....	100

Abkürzungsverzeichnis

A-T-Syndrom Ataxia-Telangiektasia-Syndrom

ADT Androgen Deprivation Therapy

ALT Alaninaminotransferase

Alt-NHEJ Alternative NHEJ

AP Alkalische Phosphatase

AR Androgenrezeptor

AST Aspartataminotransferase

ATM Ataxia Telangiectasia Mutated

ATR Ataxia Telangiectasia and Rad3 Related

AVPC Aggressive-Variant Prostate Cancer

BER Exzisionsreparatur / Base Excision Repair

BPH Benigne Prostatahyperplasie

BRCA1 Breast Cancer Gen 1

BRCA2 Breast Cancer Gen 2

BT Brachytherapie

CAMs Cell-surface Adhesion Molecules

CDK Cyclin-abhängige Kinase / Cyclin-Dependent Kinase

CDK12 Cyclin-abhängige Kinase 12

cfDNA Zell-freie DNA / cell free DNA

CcfDNA Zirkulierende Zell-freie DNA / Circulating cfDNA

CGA Chromogranin A

CHEK1 Checkpoint-Kinase 1

CHEK2 Checkpoint-Kinase 2

CNHEJ Canonical NHEJ

CR Komplette Remission / Complete Remission

CRH Corticotropin-Releasing-Hormone

CRP C-Reaktives Protein

CRPC Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

CSPC/nmCSPC Kastrations-sensibles Prostatakarzinom / nicht metastasiertes CSPC

CTC Zirkulierende Tumorzellen / Circulating Tumor Cells

CtDNA Zirkulierende Tumor-DNA / Circulating Tumor DNA

DCE-MRI dynamische kontrastmittelangehobene MR-Sequenz / Dynamic Contrast Enhanced-MRI

DDR DNA-Schadensantwort / DNA Damage Response

DNA-PK DNA-Dependent-Protein-Kinase

DNTP DesoxyNukleosidTriPhosphat

DRU Digitale Rektale Untersuchung

DSB Doppelstrangbruch / Double Strand Break

DWI Diffusionsgewichtete MR-Sequenz

E2F E2-Faktor

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

ESMO European Society Of Oncology

FGF Fibroblast Growth Factor

FSH Follikelstimulierendes Hormon

GFR Glomeruläre Filtrationsrate

GPCR G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Hb Hämoglobin

HK2 Humanes Kallikrein 2

HnPC / nmHnPC Hormon naives Prostatakarzinom / nicht metastasiertes HnPC

HnRNA Heterogene nukleäre RNA

HR Homologe Rekombination / Homologous Recombination

HRD Homologe DNA-Reparaturstörung / Homologous Recombination Deficiency

HRR Homologous-recombination-repair

Hsp90 Hitzeschockprotein90

HSPC / nmHSPC Hormon sensibles Prostatakarzinom /nicht metastasiertes HSPC

JAK Janus kinase

LBD Liganden bindende Domäne

LDH Laktat Dehydrogenase

LH Gonadotropine Luteinisierendes Hormon

LHRH Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon

MAB Maximale Androgenblockade

MCRPC Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

MCSPC Metastasiertes kastrations-sensibles Prostatakarzinom

MHnPC Metastasiertes Hormon naives Prostatakarzinom

MHSPC Metastasiertes Hormon sensibles Prostatakarzinom

MMR Fehlpaarungsreparatur / Mismatch Repair
MpMRT Multiparametrische Magnetresonanztomografie
MRNA Messenger RNA
NC No Change
NEPC Neuroendokrines Prostatakarzinom
NER Nucleotide Excision Repair
NHA Next Generation Hormonal Agents
NHEJ Nicht-homologe Endverknüpfung / Non-Homologous End Joining
NLR Neutrophilen-Leukozyten-Ratio
NNR Nebennierenrinden
NSE Neuronenspezifische Enolase
ORR Objective response rate
OS Overall Survival
PALB2 Partner And Localizer of BRCA2
PARP-Inhibitoren Poly-Adenosine Diphosphate-Ribose Polymerase-Inhibitoren
PARP1 Poly-Adenosine Diphosphate-Ribose Polymerase 1
PCA Prostatakarzinom
PCF Prostate Cancer Foundation
PD Progressive Disease
PD-1 Programmed Cell Death-1
PFS Progression Free Survival
PHI Prostata Health Index
PI3K Phosphoinositid-3-Kinase
PIP₃ Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat
PMBC Peripheral Blood Mononuclear Cells
PR Partielle Remission / Partial Remission
PIRADS Prostate Imaging and Reporting System
PSA Prostataspezifisches Antigen
PSMA Prostata-Spezifisches Membran-Antigen
PTEN Phosphatase and Tensin Homolog
RAS-MAPK RAS-Mitogen-Activated Protein Kinases
RB1 Retinoblastom 1
RP Radikale Prostatektomie
RT Bestrahlung / Radiotherapy

SCNC Kleinzelliges Neuroendokrines Prostatakarzinom
SD Stabile Erkrankung / Stable Disease
SRT Salvage-Strahlentherapie
SSB Einzelstrangbruch / Single Strand Break
STAT Signal Transducer and Activator of Transcription
T-NEPC Therapie-induziertes Neuroendokrines Prostatakarzinom
T-SCNC Therapie-induziertes Kleinzelliges Neuroendokrines Prostatakarzinom
T2w T2-gewichtete MR-Sequenz
TGF- β Transforming Growth Factor- β
TML Tumor Mutational Load
TP53 Protein 53 (Gen-Name TP53)
TRUS Transrektale Ultraschalluntersuchung
UICC Union for International Cancer Control
WHO World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Vereinfachte Darstellung der zellulären Pathogenese eines PCA in Anlehnung an Wang et al. (46)	8
Abbildung 2: Schlüsselmediatoren der Reparaturmechanismen eines Doppelstrangbruches: Homologe Rekombination (HR) und Nicht-homologe Endverknüpfung (NHEJ), in Anlehnung an Risdon et al. (12)	15
Abbildung 3: Prozentuale Häufigkeiten von Genmutationen bei mCSPC und mCRPC, in Anlehnung an Abida et al. (14)	20
Abbildung 4: Handlungsbaum: Basisdiagnostik beim PCA, in Anlehnung an die ESMO-Guidelines 2020, C. Parker et al. (94)	28
Abbildung 5: Therapeutische Ansatzpunkte der Hormontherapien (121–125).....	45
Abbildung 6: Therapeutischer Handlungsbaum bei kastrationsresistentem und bei metastasiertem PCA, in Anlehnung an die S3,- ESMO- und ASCO-Leitlinien (3,94,145) 53	
Abbildung 7 Laborchemische Veränderungen von PSA, NSE, CGA, LDH und AP zweier Patienten (ID8 und ID22) über die Zeit der Carboplatin-Gabe	64
Abbildung 8 Boxplot: NSE vor und nach Carboplatin-Gabe	72
Abbildung 9: Balkendiagramm HRD-Status und ORR.....	75
Abbildung 10: Balkendiagramm HRD-Status und Gleason-Score	76
Abbildung 11: Balkendiagramm: HRD-Status und tNEPC	77
Abbildung 12 Balkendiagramm: tNEPC und ORR.....	79
Abbildung 13: Swimmerplot: Therapielinien und Überlebenszeiten der Patienten nach Carboplatin-Gabe.....	79
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve: OS und PFS	80
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für tNEPC und PFS	81

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenhang von DNA-Schaden und Reparaturmechanismen der Zelle (11,64,65,68)	14
Tabelle 2: Häufigkeit von Keimbahnmutationen und somatischen Mutationen in DDR-Genen der HR in Prostatakarzinomen, in Anlehnung an Risdon et al. (12).....	17
Tabelle 3: Wachstumsmuster nach Gleason, Angelehnt an Böcker et al. und Helpap et al. (29,86)	31
Tabelle 4: In Anlehnung an Epstein, J und Wittekind, C. (102,105). Bei Wittekind et al. wird es allerdings als ‚Histopathologisches Grading‘ nach WHO-Gruppen bezeichnet. Diese entsprechen den Gleason-Grading Gruppen.....	33
Tabelle 5: TNM-Klassifikation nach Wittekind et al. (105)	34
Tabelle 6: UICC-Stadien nach Wittekind et al. (105)	35
Tabelle 7: Einteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in Risikogruppen, in Anlehnung an D’Amico et al. (106)	35
Tabelle 8: Übersicht der kurativ-intendierten therapeutischen Optionen bei lokal begrenztem, lokal fortgeschrittenem, fortgeschrittenem und lokal rezidiertem PCA, in Anlehnung an die S3- und die ESMO-Leitlinien (3,94).....	39
Tabelle 9 Patientencharakteristik.....	63
Tabelle 10 Übersicht der Laborwerte (Tumormarker und Infektionsparameter) vor und nach Carboplatin-Gabe	67
Tabelle 11 Verarbeitete Fälle mit Laborwert vor und nach der Carboplatin-Gabe.....	68
Tabelle 12 Tests auf Normalverteilung: Shapiro-Wilk und Kolmogorov-Smirnov.....	69
Tabelle 13 Mittelwerte der normalverteilten Laborparameter NLR, Thrombozyten und LDH.....	69
Tabelle 14 Test auf Signifikanz bei normalverteilten Laborparametern NLR, Thrombozyten und LDH	70
Tabelle 15 Lagemaße der nicht-normalverteilten Laborparameter PSA, CRP, CRP/Alb-Ratio, NSE, CGA und AP	71
Tabelle 16 Test auf Signifikanz bei den nicht-normalverteilten Laborparametern PSA, CRP, CRP/Alb-Ratio, NSE CGA und AP	71
Tabelle 17 Genetische Patientencharakteristik.....	73
Tabelle 18 Zusammenhang HRD-Status und ORR.....	74
Tabelle 19 Zusammenhang von HRD-Status und Gleason-Score	75
Tabelle 20 Zusammenhang von HRD-Status und tNEPC.....	77
Tabelle 21: Zusammenhang von tNEPC und ORR.....	78
Tabelle 22: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeiten.....	80

Zusammenfassung

Der Stellenwert von Carboplatin in der Therapie des ‚*metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms*‘ (mCRPC) ist bislang noch unklar. Nur ein gewisser Teil der Patienten mit mCRPC scheinen ein gutes Therapieansprechen zu zeigen. In einigen Studien und Fallberichten der letzten Jahre wurde die Hypothese aufgestellt, dass gerade Karzinome mit ‚*homologen DNA-Reparatur-Störungen*‘ (HRD) eine gute Therapieresponse auf Carboplatin aufweisen. In dieser Studie haben wir diesen Zusammenhang näher beleuchtet.

Dazu wurde eine Redcap-Datenbank programmiert und eine retrospektive Datenanalyse von 37 Patienten mit mCRPC durchgeführt, die in einer oder mehreren Therapielinien Carboplatin erhalten hatten. Von 15 dieser 37 Patienten waren ebenfalls gefrorene Plasma-proben vorhanden aus welchen prospektiv eine ‚*zirkulierende Tumor-DNA*‘ (ctDNA)-Isolierung und Mutationsanalyse erfolgte.

Bei 10 von 15 Patienten konnten in der ctDNA eine oder mehrere Mutationen in den Genen der ‚*homologen Rekombination*‘ (HR) nachgewiesen werden. Ausschließlich bei denjenigen Patienten, deren Karzinome eine HRD aufwiesen, zeigte sich in der radiografischen Responsebeurteilung gutes Therapieansprechen im Sinne einer ‚*partiellen Remission*‘ (PR) ($p=0,044$). Außerdem zeigte sich, dass HRD bei Patienten mit ‚*therapie-induziertem neuroendokrinen Prostatakarzinom*‘ (tNEPC) numerisch häufiger auftraten (6 von 9 Patienten). 8 von 9 Patienten mit tNEPC hatten eine PR oder ‚*stable disease*‘ (SD) als radiografische Response und das ‚*overall survival*‘ (OS) und ‚*progression free survival*‘ (PFS) war bei Patienten mit tNEPC ebenfalls numerisch deutlich verlängert (OS mit HRD im Median bei 9,13 Monaten; ohne HRD im Median bei 1,97 Monaten / PFS mit HRD im Median bei 7,56 Monaten, ohne HRD im Median bei 0,99 Monaten). Der Abfall der ‚*neuronenspezifischen Enolase*‘ (NSE) als ein weiterer Biomarker bei tNEPC war signifikant mit dem Therapie-Response auf Carboplatin assoziiert ($p=0,033$).

Aus den Ergebnissen schlussfolgern wir, dass bei Prostatakarzinomen mit HRD oder bei tNEPC Carboplatin eine mögliche Therapieoption darstellt. Patienten mit mCRPC ohne HRD und ohne tNEPC scheinen nicht von einer Carboplatin-Therapie zu profitieren. Wir empfehlen daher vor der Einleitung einer Carboplatin-Therapie bei androgen-indifferentem mCRPC bzw. tNEPC die molekulargenetische Testung des HRD-Status aus ctDNA.

Abstract

The role of carboplatin in the treatment of '*metastatic castration-resistant prostatic carcinoma*' (mCRPC) is still unclear. Only a certain proportion of patients with mCRPC seem to show a good response to therapy. Some studies and case reports in recent years have suggested that carcinomas with '*homologous DNA repair deficiency*' (HRD) show a good response to carboplatin. In this study, we investigated this relationship in more detail.

For this purpose, a Redcap database was programmed and a retrospective data analysis of 37 patients with mCRPC who had received carboplatin in one or more lines of therapy was performed. Frozen plasma samples were also available from 15 of these 37 patients which were used to prospectively isolate '*circulating tumor DNA*' (ctDNA) and to perform mutation analysis.

In 10 out of 15 patients, one or more mutations in the '*homologous recombination*' (HR) genes could be detected in ctDNA. Only patients with HRD showed a '*partial remission*' (PR) in the radiographic response evaluation ($p=0.044$). In addition, HRD was found to be numerically more frequent in patients with '*therapy-induced neuroendocrine prostate cancer*' (tNEPC) (6 of 9 patients). 8 of 9 patients with tNEPC also had PR or '*stable disease*' (SD) as radiographic response, and '*Overall survival*' (OS) and '*progression free survival*' (PFS) were also numerically prolonged in patients with tNEPC (OS with HRD median at 9.13 months; without HRD median at 1.97 months / PFS with HRD median at 7.56 months, without HRD median at 0.99 months). As reported previously by our group and others, the decline of elevated levels of '*neuron-specific enolase*' (NSE) was significantly correlated with treatment response to carboplatin in patients with tNEPC ($p=0.033$).

Our findings suggest that in patients with prostate cancer harboring a HRD or with tNEPC, carboplatin is a potential therapeutic option. Patients with mCRPC without HRD and without tNEPC do not seem to benefit from carboplatin therapy. We therefore propose to determine the HRD status by genetic analysis before initiating carboplatin therapy and recommend the use of ct-DNA.

1 Einleitung

In zahlreichen Ländern ist das ‚*Prostatakarzinom*‘ (PCA) die am häufigste diagnostizierte Krebserkrankung bei Männern. (1) Aggressive Varianten der Tumorerkrankung sind jedoch verhältnismäßig selten. In den meisten Fällen wächst das PCA zwar kontinuierlich, aber langsam und verursacht erst spät klinische Symptome. Bisweilen zeigen sich allerdings bei Patienten auch rasch fortschreitende Verläufe der Erkrankung. (2) Die Ursachen dieser Heterogenität im Krankheitsverlauf sind nicht eindeutig geklärt. Die wesentlichsten Risikofaktoren für das PCA sind das Alter, der Lebensstil und die familiäre Vorbelastung. (3) Um die Karzinome einerseits möglichst früh erkennen zu können und andererseits gut zwischen niedrigem und hohem Potential für einen aggressiven Verlauf unterscheiden zu können, gibt es eine ausgefeilte Diagnostik (vgl. Kapitel 2.7). Deren wichtigste Stützpfeiler sind der ‚*Prostata-spezifische Antigen*‘ (PSA)-Wert, eine Bildgebung (vorrangig: ‚*multiparametrische Magnetresonanz Tomografie*‘ (mpMRT)) und die Prostata-Biopsie. Auf diese Weise können die Karzinome in Stadien eingeteilt werden. An diesen Stadien der Tumorerkrankung orientiert sich die Behandlung und reicht von kurativen Behandlungskonzepten wie der aktiven Überwachung, der radikalen Prostatektomie oder externen und internen Strahlentherapien über palliative Ansätze wie Hormontherapien, Chemotherapien, ‚*poly-adenosine diphosphate-ribose polymerase*‘ (PARP)-Inhibitoren- oder Radioliganden-Therapien (vgl. Kapitel 2.8).

Prostatazellen und auch Prostatakarzinomzellen benötigen Androgene für ihr Wachstum. (4) Deshalb ist ein therapeutischer Ansatz, dem Tumor diese Androgene zu entziehen (Kastration) oder die ‚*Androgenrezeptoren*‘ (AR) in den Prostatakarzinomzellen zu blockieren. Diese medikamentös induzierte Kastration sorgt für einen Wachstumsstopp oder eine Wachstumsverlangsamung der Tumore. Wächst ein Karzinom trotz Androgen-Unterdrückung nach einiger Zeit weiter oder zeigt sich ein biochemisches Rezidiv in Form einer PSA-Wert-Erhöhung, spricht man klinisch von einer *Kastrationsresistenz*. Das Tumorstadium der Kastrationsresistenz stellt eine besondere therapeutische Herausforderung dar. In diesem Stadium wird oft auf Chemotherapien mit Taxanen oder neueren Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren zurückgegriffen. (vgl. Kapitel 2.8.3.2) Kommt es auch unter diesen Therapien zu einer Progredienz der Erkrankung, kommen weitere Therapien zum Einsatz, die den Versuch darstellen, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und den Patienten noch eine möglichst gute Lebensqualität zu ermöglichen (vgl. Kapitel 2.8.3.3 und 2.8.3.4).

Allerdings sind diese Therapieoptionen in Studien oft noch nicht ausreichend belegt und gesichert in ihrer Wirksamkeit. Eine dieser Therapien ist die Anwendung von Carboplatin, die bislang kontroverse Ergebnisse in Studien oder Fallberichten zeigte. (5–7)

Es ist Gegenstand aktueller Forschung, ob und in welchem Ausmaß man auch genetische Analysen der Tumore mit in die Diagnostik einbeziehen sollte, um rascher gezielte Therapien einleiten zu können. (8–11) So zeigten sich Mutationen in den Genen ‚*Androgen-Rezeptor*‘ (AR), ‚*Retinoblastom 1*‘ (RB1), ‚*Protein 53*‘ (TP53) und ‚*Phosphatase and Tensin homolog*‘ (PTEN), sowie in Genen der ‚*homologen Rekombination*‘ (HR) ‚*Breast Cancer Gen 1*‘ (BRCA1), ‚*Breast Cancer Gen 2*‘ (BRCA2), ‚*ataxia telangiectasia mutated*‘ (ATM), ‚*Cyclin-abhängige Kinase 12*‘ (CDK12) auffallend häufig bei ‚*kastrationsresistenten metastasierenden Prostatakarzinomen*‘ (mCRPC). (12–14) Ebenfalls gibt es Hinweise darauf, dass Therapien mit PARP-Inhibitoren, Checkpoint-Inhibitoren oder auch Carboplatin besonders gute Therapieergebnisse bei manchen dieser Mutationen erreichen. (15)

In einigen Veröffentlichungen der vergangenen Jahre wird die Zukunftsvision in der Behandlung des aggressiven Prostatakarzinoms gezeichnet, dass auf der Basis der genetischen Mutationen des jeweiligen Tumors eines Patienten eine für diese Mutation spezifische Therapie eingeleitet werden könnte. (10,16,17) Optimalerweise soll dies aus ‚*zirkulierender Tumor DNA*‘ (ctDNA) über Blutabnahmen geschehen, sodass für die genetische Analyse keine Biopsie mehr notwendig wäre. So könnte man die biologisch sehr heterogenen Tumore der Prostata – und besonders ihre aggressiven Varianten – früher und weniger invasiv erkennen und rasch gezielt bekämpfen. Zu dieser Vision will die vorliegende Arbeit einen kleinen Teil beitragen, indem der Zusammenhang ‚*homologer DNA Reparatur Störungen*‘ (HRD) in ct-DNA und Therapieresponse auf Carboplatinhaltige Chemotherapie bei Patienten mit mCRPC analysiert wird.

Zunächst soll ein Überblick über das PCA gegeben werden: In einem ersten Teil wird das PCA in seiner Epidemiologie, Ätiologie, seinen Risikofaktoren, seiner Morphologie, seiner Pathogenese auf zellulärer und molekulargenetischer Ebene beschrieben. Hier wird besonders auf die häufigsten Genmutationen bei mCRPC und HR eingegangen. Ebenfalls werden Symptomatik und Klinik, Diagnostik und therapeutischen Möglichkeiten überblicksmäßig dargestellt (vgl. Kapitel 2). Der zweite Teil der Arbeit besteht in der statistischen Aufbereitung der Ergebnisse einer monozentrischen Datenanalyse von 15 Patienten, die ein mCRPC oder ein ‚*neuroendokrines Prostatakarzinom*‘ (NEPC) hatten und in einer Therapielinie mit Carboplatin behandelt wurden. Besonderes Augenmerk liegt hier auf der

Fragestellung, ob Patienten mit einer oder mehrerer Mutationen in Genen der HR ein besseres Therapieansprechen aufwiesen als Patienten, die keine dieser Mutationen hatten (vgl. Kapitel 3 und 4). Abschließend werden die Ergebnisse in Zusammenschau der bislang vorhandenen Studien zu dieser Thematik diskutiert (vgl. Kapitel 0).

2 Prostatakarzinom

2.1 Definition und Epidemiologie

Das PCA fällt unter die ICD-10-Codierung: C61 „*Bösartige Neubildung der Prostata.*“ Im Jahr 2020 war das PCA in 112 von 185 Ländern weltweit die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung bei Männern. (1) Die **Inzidenzraten** sind regional allerdings sehr unterschiedlich und variieren von 6,3 bis 83,4 pro 100.000 Männer. Die höchsten Raten finden sich in Nord- und Westeuropa, der Karibik, Australien/Neuseeland, Nordamerika und dem südlichen Afrika, die niedrigsten Raten in Asien und Nordafrika.¹

Die **Sterblichkeitsraten** sind weniger variabel (3,1 bis 27,9 pro 100.000). (1) Laut *Zhou et al.* sind in erster Linie Unterschiede in der Prostatakrebsdiagnostik - im speziellen *PSA*, *Transrektaler Ultraschall* (*TRUS*) und *digitale Rektale Untersuchung* (*DRU*) dafür verantwortlich, dass es eine so starke Varianz der Prostatakrebs-Inzidenzraten weltweit gibt.² (20)

Für **Österreich** ermittelte *Statistik Austria* eine Inzidenzrate, die derzeit bei 150 von 100.000 Männern der Bevölkerung (Neuerkrankungen pro Jahr) liegt. Die Sterblichkeitsrate in Österreich beläuft sich auf 39 von 100.000 (Verstorbene pro Jahr). Die Prävalenz liegt bei 70.415 Personen. Mit 6039 Neuerkrankungen und 1352 Verstorbenen im Jahre 2019 ist das PCA damit in Österreich die häufigste Krebserkrankung bei Männern.³ (22)

¹ Besonders schwarze Männer in den Vereinigten Staaten und in der Karibik weisen weltweit die höchsten Inzidenzraten auf. Dies unterstützt die Theorie, dass die Rolle der westafrikanischen Abstammung als Risikofaktor, an Prostatakrebs zu erkranken, eine Rolle spielen könnte (18,19).

² So nahmen Ende der 1980er Jahre in den Vereinigten Staaten, Kanada und Australien mit der Einführung von PSA-Tests die Neuerkrankungsraten rasant zu. Als in den späten 2000er Jahren die Raten wieder rückläufig waren, wurde dies ebenfalls auf Rückgänge in der Anwendung der PSA-Testung zurückgeführt (Geänderte Empfehlungen zur PSA-Testung). Im Gegensatz dazu steigen die Inzidenzraten nun in China und Ländern in Osteuropa (Weißrussland, Bulgarien, Slowakei). Auch das wird auf ein gesteigertes Bewusstsein und Verbesserungen im Gesundheitssystem zurückgeführt (1).

³ In Deutschland ist das Bild ähnlich: Im Jahr 2017 gab es 62.230 Neuerkrankungen, 14.318 Sterbefälle. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist nach einem Anstieg über fast zwei Jahrzehnte seit 2003 weitgehend konstant. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 88% (21).

Eine bösartige Neubildung der Prostata ist eine Erkrankung älterer Männer. Das mittlere Erkrankungsalter lag im Jahr 2016 bei 72 Jahren. Eine Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr ist selten. Da die demografische Entwicklung in Österreich und Deutschland in Richtung einer älter werdenden Bevölkerung weist und der Anteil der über 60 jährigen zunehmen wird, rechnet man auch mit einem Anstieg der Inzidenz und Prävalenz in Österreich und Deutschland.⁴ (24)

Schätzungen von *GLOBOCAN 2020* zufolge wird sich die Zahl der Patienten, die an PCA versterben, in den nächsten 20 Jahren verdoppeln. Im Jahr 2020 sind ca. 375.000 Menschen weltweit an PCA gestorben, im Jahr 2040 wird diese Zahl auf etwa 740.000 ansteigen. (25)

2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Entstehung eines Prostatakarzinoms ist schwerlich auf eine singuläre Ursache zurückzuführen, sondern stellt einen multifaktoriellen Prozess dar. (1) Nach den aktuellen S3-Leitlinien zum PCA sind die zwei bedeutendsten und am besten belegten Risikofaktoren an einem PCA zu erkranken, das Alter und die familiäre Vorbelastung. Andere mögliche Risikofaktoren wie erhöhtes freies Testosteron, Ernährung, Umweltfaktoren, Ethnie, körperliche Aktivität, Diabetes Mellitus Typ 2 oder chronische Entzündungen wurden mit abweichenden Ergebnissen untersucht. (3)

Nach *Bostwick et al.* würden alle Männer mit intakter Androgenproduktion mikroskopisch kleinen Prostatakrebs entwickeln, wenn sie nur lange genug lebten. (26) Das **Alter** ist demnach der wichtigste Risikofaktor, eine Neoplasie der Prostata zu entwickeln. Die Inzidenzen sind laut Robert Koch Institut bei jüngeren Männern wesentlich niedriger als bei älteren. (24) In den westlichen Industrienationen wird durchschnittlich ein höheres Alter erreicht als in Entwicklungsländern. Unter anderem wird dies als Grund benannt, warum in westlichen Industrienationen höhere Inzidenzen vorherrschen. (23)

In einigen Metaanalysen wurde deutlich, dass auch die **familiäre Vorbelastung** einen wesentlichen Risikofaktor für eine prostatistische Neoplasie darstellt. In diesen Analysen zeigten Männer mit an PCA erkranktem Bruder ein höheres Risiko, selbst zu erkranken als Männer mit erkrankten Vätern. Außerdem steigt das Risiko, wenn mehrere Familienmitglieder ersten Grades erkrankt sind. Sind Familienmitglieder zweiten Grades erkrankt, zeigt sich

⁴ Auch das im weltweiten Durchschnitt höhere Alter, das in westlichen Industrienationen erreicht wird, wird als Grund dafür ins Feld geführt, dass die Inzidenzen dort höher sind. (23)

nur ein gering erhöhtes Risiko. (27,28) In diesem Zusammenhang sind auch familiäre Tumorsyndrome mit Mutationen in der HR wie beispielsweise BRCA1 oder BRCA2 von Bedeutung. (29)

Auch **erhöhtes zirkulierendes Testosteron** wird als Risikofaktor in der Literatur angeführt. So zeigte sich bei Eunuchen, deren Hoden vor der Pubertät entfernt wurden, dass sich im weiteren Leben mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit kein Prostatakrebs bildet. (30) Bei hypogonaden Patienten, die eine Testosteron-Substitution erhielten, konnte bislang kein erhöhtes Risiko festgestellt werden, an Prostatakrebs zu erkranken.⁵ (3) *Watts et al.* haben prospektive Studien zum Zusammenhang von erhöhtem freien Testosteron im Blut und dem Risiko an Prostatakrebs zu erkranken in einer Metaanalyse zusammengefasst. Sie kamen jedoch zu einem unklaren Ergebnis. (31)

Es besteht in den Inzidenzen des Prostatakarzinoms weltweit ein Gefälle von Westen nach Osten und innerhalb Europas von Norden nach Süden. So zeigen sich in Asien wesentlich niedrigere Inzidenzen als in Europa und in südeuropäischen Ländern niedrigere Inzidenzen als in Nordeuropa. (3) Außerdem ergeben sich bei schwarzen Männern in Amerika höhere Inzidenzen als bei schwarzen Männern in Afrika. Diese Beobachtungen waren für einige Studien Grundlage der Hypothese, dass der westliche **Lebensstil** und im Besonderen die **Ernährung** ebenfalls ein Risikofaktor darstellen könnten, an PCA zu erkranken. (1,32) Ungesättigte Fettsäuren, Vit.A und D, Polyphenole und mediterrane Ernährung sollen das Risiko senken, an Prostatakrebs zu erkranken.⁶ Gesättigte Fettsäuren, Fleisch, Milchprodukte und westliche Ernährung stehen im Verdacht, das Risiko zu erhöhen. Beides wird jedoch kontrovers diskutiert. Weiters besteht die Hypothese, dass es einen Zusammenhang zwischen der Ernährung, ihrer Wirkung auf das Darmmikrobiom und der Entstehung von Prostatakrebs gibt. (34)

Im Jahr 2015 wurde von *Tsilidis et al.* eine prospektive Studie zum Einfluss von **Diabetes Mellitus Typ 2** auf das Risiko an einem PCA zu erkranken durchgeführt. 139.131 Männern nahmen an der Studie teil. Von ihnen entwickelten 4.531 ein PCA. Das Ergebnis der Studie war, dass Männer ohne Diabetes im Vergleich zu Männern mit Diabetes ein um 26 % geringeres Risiko hatten, an einem PCA zu erkranken. (35)

⁵ Wobei man hierzu anmerken kann, dass das Testosteron bei diesen Patienten nicht in erhöhter Dosierung verabreicht werden muss. (S3-LL, S. 36)

⁶ Ebenfalls gibt es für sojareiche Kost teilweise signifikante Ergebnisse, dass diese Kost das Risiko senken soll, an einem Prostatakarzinom zu erkranken– genauer die darin enthaltenen Isoflavonoide, Genistein und Daidzein (33).

Schließlich untersuchten *Taylor et al.* in einer Metaanalyse, ob **Infektionen und chronische Entzündungen** wesentliche Risikofaktoren darstellen, an Prostatakarzinomen zu erkranken. Es stellte sich heraus, dass Patienten mit einer sexuell übertragbaren Erkrankung ein erhöhtes Risiko hatten, eine Neoplasie der Prostata zu entwickeln. (36)

Als allgemeine Empfehlungen zur **Prävention**, an einem PCA zu erkranken, werden in den Leitlinien ein gesunder Lebensstil, Rauchverzicht, eine Reduktion des Alkoholkonsums, eine Ernährung mit Schwerpunkt auf pflanzlichen Produkten, ein normales Körpergewicht und ausreichend körperliche Aktivität genannt. (3,37)

2.3 Morphologie

2.3.1 Normaler Aufbau und Funktion der Prostata

Die zwischen Harnblase und *Diaphragma urogenitale* gelegene Prostata ist etwa 3 cm lang, 4cm breit und 2 cm dick, von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, wird von der Harnröhre und den zwei *ductus ejaculatorii* durchquert und ist vom Rektum aus zu tasten. Die Prostata ist funktionell eine exokrine Drüse. Sie produziert ein dünnflüssiges Sekret, das etwa 30% des Ejakulatvolumens ausmacht.⁷ Unter anderem ist in diesem Sekret auch das *Prostata-spezifische Antigen (PSA)* enthalten, welches wichtige diagnostische Bedeutung hat. (Siehe Kapitel 2.7.1) Funktionell vermindert das PSA die Viskosität des Ejakulats und ermöglicht dadurch die Motilität der Spermien. Das mehrreihige Drüsenepithel der Prostata besteht aus Basal-, Luminal- und teilweise neuroendokrinen Zellen. Die Drüsenzellen sind in bindegewebiges Stroma eingebettet, das viele glatte Muskelzellen enthält, welche das Sekret der Prostata in die Urethra hinausbefördern. Die Prostata lässt sich nach *John E. McNeal* in fünf Zonen einteilen, die sich durch ihre Zell- und Drüsenstruktur unterscheiden: (38–40)

Periphere Zone: dorsal, lateral und apikal gelegene größte Zone der Prostata (ca. 70% der Organmasse)

Zentrale Zone: kegelförmige Zone der Prostata mit Basis am Blasen Hals und Spitze am Samenhügel (*Colliculus seminalis*)

Transitionszone: aus zwei Lappen bestehende Zone der Prostata, die sich anterior zwischen der periurethralen Zone und den seitlichen Teilen der peripheren Zone befinden.

⁷ Die restlichen 70% des Volumens des Ejakulats (alkalisches Sekret mit viel Glukose und Fruktose zur Ernährung der Spermien) stammen aus den *Glandulae vesiculosae*. (38)

Periurethrale Zone: manschettenförmig um das proximale Urethrasegment gelegene Zone der Prostata, die allerdings keine Prostatadrüsen, sondern v.a. urethraeigene Drüsen enthält.

Fibromuskuläre Zone: anteromedian gelegene Zone der Prostata, welche drüsenfreies fibromuskuläres Stroma enthält.⁸

Prostatakarzinome entstehen zu 60-70 % in der peripheren Zone. Etwa 20-30 % haben ihren Ursprung in der Transitionszone und ca. 5-10 % in der zentralen Zone. (41–43)

2.3.2 Makroskopie und Histologie

Makroskopisch zeigt das PCA eine gelb-weißliche Färbung und eine derbe Konsistenz. Die Abgrenzung von Tumorherden und Prostataparenchym ist oft nicht klar ersichtlich und unscharf. Je nach Stadium zeigt das PCA multiple Herdzonen. In den allermeisten Fällen wächst das PCA von der peripheren Zone aus nach innen. **Histologisch** handelt es sich beim PCA meist um ein Adenokarzinom, selten auch um squamöszellige Karzinome oder neuroendokrine Tumoren. Letztere lassen sich wiederum in gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (Karzinoid) und schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (meist kleinzellige Karzinome) unterteilen.⁹ Am häufigsten haben die Adenokarzinome ein azinäres Wachstumsmuster. In unter 5 % der Fälle können aber auch duktales Karzinome oder Übergangszellkarzinome aus der Periurethralen Zone entstehen. Mit der Größe des Tumors nimmt auch die Heterogenität der Wachstumsmuster innerhalb eines Karzinoms stark zu. Finden sich viele verschiedene Wachstumsmuster nebeneinander spricht man von ‚*pluriformen Karzinomen*‘.¹⁰ (3,44)

Drei Typen von ausdifferenzierten Epithelzellen der Prostata kommen als **Ursprungsort** eines Prostatakarzinoms in Frage: Basalzellen, Luminalzellen oder neuroendokrine Zellen (siehe Abbildung 1). Die klinische und biologische Relevanz, aus welchen Zellen der Tumor entsteht, ist noch nicht eindeutig geklärt. Einige Studien kommen zum Schluss, dass Tumore, die aus Basalzellen hervorgehen, zu aggressiveren Karzinomen führen, andere legen nahe, dass vielmehr die Tumore aus luminalen Zellen aggressiver seien.¹¹

⁸ Da sowohl die periurethrale Zone als auch die fibromuskuläre Zone keine Drüsenstrukturen der Prostata enthalten, werden sie in einigen anatomischen Darstellungen ausgespart.

⁹ Genaueres dazu, siehe Kapitel 2.8.3.6.

¹⁰ Die Vielzahl an unterschiedlichen Wachstumsmustern innerhalb eines Karzinoms erschwerte lange Zeit die Einheitlichkeit in der Diagnostik. Der international eingeführt Gleason-Score löste dieses Problem (siehe Kapitel 2.7.5).

¹¹ In einer Subauswertung der Chaarted Studie zeigten *Miller et al.*, dass luminale Subtypen sensitiv auf Docetaxel Therapie sind, während basale Subtypen sich als nicht chemosensitiv erwiesen. (45)

(46) In verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten wird angemerkt, dass es auch sehr selten zu primärem NEPC kommen kann. (47,48) Es bestehen zwei Hypothesen zur Ursprungszelle von schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen. Die eine besagt, dass NEPC aus normalen neuroendokrinen Zellen der Prostata hervorgehen, die zweite, dass Adenokarzinom-Zellen, ähnlich einer Stammzelle, eine Änderung ihres festgelegten Entwicklungspfad durchlaufen (*lineage plasticity*). (46,49)

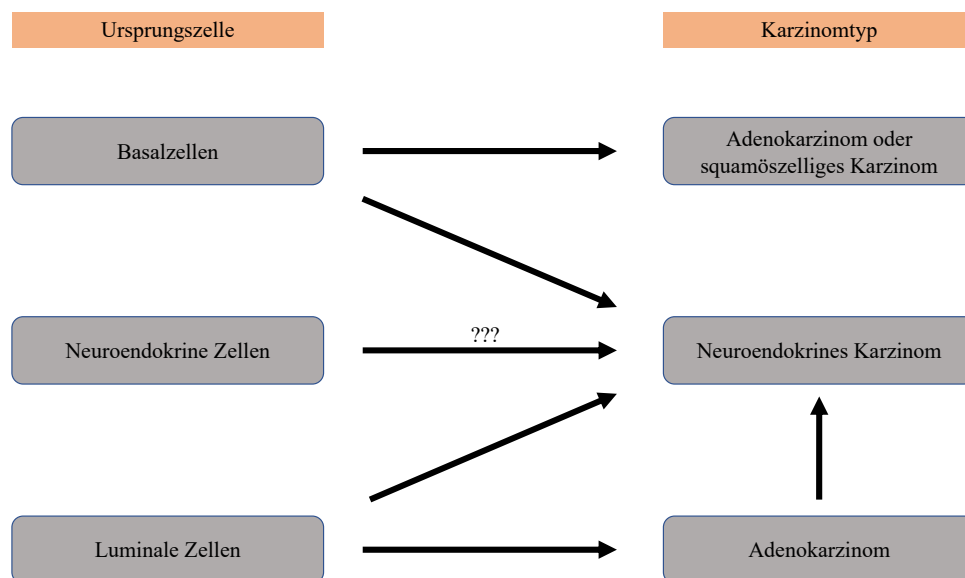


Abbildung 1 Vereinfachte Darstellung der zellulären Pathogenese eines PCA in Anlehnung an Wang et al. (46)

2.4 Pathogenese

Die **maligne Entartung** eines Prostatatumors stellt einen mehrstufigen Prozess dar. Aus einer *intraepithelialen Neoplasie* entsteht ein lokalisiertes PCA, welches in ein fortgeschrittenes Adenokarzinom übergehen kann und nach der lokalen Invasion des umliegenden Gewebes ohne Behandlung letztlich metastasiert. Das transformierte Epithel der Prostata muss die Fähigkeit besitzen, in die Basalmembran einzudringen, um als karzinomatös eingestuft zu werden. Hierin liegt auch der entscheidende Unterschied zur *benignen Prostatahyperplasie (BPH)*, einer anderen häufigen Prostataerkrankung, bei welcher abnormales, nicht krebsartiges Zellwachstum und -proliferation in der Übergangszone der Prostata auftreten. (50)

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese und Progression eines Prostatakarzinoms kommt außerdem der **Hormonsensibilität** zu. So entdeckten 1941 *Charles Huggins* und

Clarence V. Hodges, dass chirurgische Kastration zu einem Tumorregress führte.¹² (4) Androgene, die zu größten Teilen in den Hoden (Leydig Zellen) und zu kleineren Anteilen in den Nebennierenrinden (*zona reticularis*) produziert werden, sind wichtig für das Zellwachstum und die Differenzierung von Prostatazellen und wie Huggins und Hodges aufzeigten, gilt das auch für Prostatakarzinomzellen. Einer der therapeutischen Ansätze ist aus diesem Grund heutzutage eine Androgen-unterdrückende Therapie (*androgen deprivation therapy* (ADT)), mit welcher eine medikamentöse Kastration herbeigeführt wird, die dann das Wachstum der Tumoren unterbindet (siehe, Kapitel 2.8.3.2) Wenn die Tumore eine Resistenz gegen die Androgen-Unterdrückung ausbilden, entstehen sog. *kastrations-resistente Prostatakarzinome* (CRPC) oder bei weiterer Progression auch *metastasierte CRPC* (mCRPC). In Abgrenzung dazu bezeichnet man Karzinome, die auf eine ADT ansprechen als *kastrations-sensible Prostatakarzinome* (CSPC) bzw. *Hormon naive Prostatakarzinome* (HnPC) oder, wenn diese metastasieren als *metastasierte CSPC* (mCSPC) bzw. *mHnPC*.¹³ (46,50) Eine weitere Kategorie von PCA ist das *therapie-induzierte, kleinzelligeneuroendokrin-differenzierte Prostatakarzinom* (tNEPC). Darunter fallen Tumore, denen es gelingt, abseits des AR-Signalwegs zu proliferieren (siehe, Kapitel 2.5.4.1 und 2.8.3.6). Es wird vermutet, dass der Einsatz einer ADT und der *next generation hormonal agents* (NHA) (vgl. Kapitel 2.8.3.2) zu einem höheren Anteil an tNEPC führen. (46)

Viele meist epidemiologische Studien haben bereits eine **genetische Komponente** in der Entstehung des Prostatakarzinoms aufgezeigt. (46) Wie erwähnt, wurde die familiäre Vorbelastung als ein bestätigter Risikofaktor, an PCA zu erkranken, ausgemacht (vgl. Kapitel 2.2). Deshalb ist es naheliegend, dass Keimbahnmutationen zur Prostatakarzinomentstehung beitragen.¹⁴ (46,52) Außerdem geht man davon aus, dass Prostatakrebs sowohl in seiner Entstehung als auch seiner Progression stark mit einer Anhäufung somatischer Mutationen im Genom der Prostataepithelzellen eines Patienten verbunden ist. (50)

Keimbahnmutationen (oder auch konstitutionelle Mutationen) finden sich bereits in den Keimzellen, deren DNA zur Hälfte von der Mutter und zur Hälfte vom Vater stammen. Sie sind daher in allen Körperzellen nachweisbar und können an Nachkommen vererbt

¹² Dafür erhielten sie auch 1966 den Nobelpreis. (51)

¹³ Ebenfalls ist die Abkürzung HSPC/mHSPC für (*metastasiertes*) *Hormon-sensibles Prostatakarzinom* ge-läufig.

¹⁴ Dies wird auch durch ethnische Inzidenzunterschiede im Risiko, an Prostatakarzinom zu erkranken, unter-mauert. So gibt es unter Männern afrikanischer Abstammung höhere Inzidenzen. (32)

werden. Ein Test auf Keimbahnmutationen kann aus diesem Grund beispielsweise mit Lymphozyten-DNA aus einer Blutprobe durchgeführt werden.¹⁵ Um **somatische Mutationen** bei PCA-Patienten festzustellen, wird hingegen Tumor-Material¹⁶ benötigt. Sie geschehen in den einzelnen Körperzellen nach der Befruchtung, embryonal, fetal oder im Laufe des Lebens. Sie akkumulieren im Alter und tragen wesentlich zur Entstehung und Progression von Tumoren bei. Somatische Mutationen können sich auch innerhalb eines Tumors verändern, sodass zu Beginn einer Prostatakarzinomerkrankung andere somatische Mutationen im Tumorgewebe vorhanden sind als in einem fortgeschrittenen, metastasierten Stadium. (54)

Keimbahnmutationen und somatische Mutationen können entweder in **Proto-Onkogenen** oder **Tumorsuppressorgenen** auftreten und betreffen meist die funktionellen Bereiche des Zellwachstums, der DNA-Reparatur oder des Zelltodes. (50) Proto-Onkogene (z.B. AR, MYC oder Ras) sind Gene, die das Zellwachstum fördern, und Tumorsuppressorgene (RB, TP53, PTEN) solche, die das Zellwachstum verhindern und zur gesunden Entwicklung der Zelle beitragen, bzw. sie vor weiterem Schaden durch Einleitung der Reparatur oder Unterbinden der Replikation bewahren. Eine Modifikation eines Proto-Onkogens, beispielsweise eine Mutation, die zu einer Überexpression dieses Gens führt, nennt sich **Onkogen**. Aus Onkogenen und aus Mutationen, die zu einer verminderten Expression oder Funktionsunfähigkeit von Tumorsuppressorgenen führen, resultiert die Tumorentstehung. Eine einzige Mutation für sich genommen erzeugt allerdings noch keinen Tumor. (55)

Beim mCRPC, um das es in dieser Arbeit gesondert geht, werden bestimmte Genveränderungen in Tumorsuppressorgenen, Proto-Onkogenen und auch Mutationen von Genen der DNA-Reparatur auffallend häufig festgestellt. Die Rolle dieser Mutationen wird spezifischer im nächsten Kapitel beleuchtet.

2.5 Molekularbiologie

Um die Bedeutung genetischer Veränderungen für die Tumorentstehung in Zellen auf molekulargenetischer Ebene besser nachvollziehbar zu machen, wird zunächst ein grober Überblick über allgemeine Prinzipien der Tumorentstehung (*Hallmarks of cancer*) gegeben. Hierbei wird besonderes Augenmerk auf die Bedeutung und Entstehung *genomischer Instabilität*

¹⁵ Eine Sonderform der Keimbahnmutation ist eine ‚*postzygotische Keimbahnmutation*‘, die nur auf bestimmte Keimblätter beschränkt ist. Dadurch entsteht ein genetisches Mosaik der Körperzellen - also nur die Zellen aus diesem Keimblatt tragen die Mutation im Genom. (53)

¹⁶ Das Material kann aus direkten Tumorbiopsien, chirurgischem Material des Tumors bei Operationen oder aus zirkulierenden Tumorzellen oder ctDNA im Blut gewonnen werden.

gerichtet. In diesem Zusammenhang wird der Blick auf die unterschiedlichen Formen von DNA-Schäden, deren Reparaturmechanismen und häufig auftretende Mutationen in den Genen der DNA-Reparatur geworfen. Denn eben jene Mutationen in Genen, die wesentlich an Reparaturvorgängen der DNA beteiligt sind, führen, da Läsionen am Erbgut dadurch nicht mehr zufriedenstellend ausgebessert werden können, zu bleibenden Schäden an der DNA. Dadurch kommt es zu einer Anhäufung von Genommutationen in den Zellen, die schließlich zu ihrer Vermehrung, Unsterblichkeit und dem Erwerb eines aggressiven Phänotyps führen. (56)

Die Vielfalt und Heterogenität der genetischen Veränderungen, die bei primärem, fortgeschrittenem oder metastasiertem PCA auftreten können, ist sehr groß. (57,58) Alle diese Veränderungen hier aufzuführen und zu beschreiben, würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Da der Fokus hier auf Patienten mit mCRPC und Störungen im HR-Reparaturweg liegt, werden in diesem molekularbiologischen Abschnitt die häufigsten Mutationen bei mCRPC (*RBI*, *TP53*, *PTEN*, *AR* und *ATM*) (14) und ihre Funktionen in der Zelle, sowie der Ablauf der HR und die häufigsten Mutationen der HR (*ATM*, *BRCA2* und *CDK12*) (59) betrachtet. Hierdurch werden therapeutische Ansatzpunkte verständlicher gemacht.

2.5.1 Hallmarks of cancer und die Rolle der genomischen Instabilität

Im Jahr 2000 veröffentlichten *Hanahan, D.*, and *Weinberg, R.A.* einen Text mit dem Titel ‚Hallmarks of cancer‘. (60) Sie versuchten in der bemerkenswerten Vielfalt und Heterogenität neoplastischer Erkrankungen Prinzipien, Kennzeichen und Funktionen (sog. Hallmarks) auszumachen, die gegeben sein müssen, damit eine normale, gesunde menschliche Zelle zu einer Tumorzelle werden kann. Die *Hallmarks of cancer* sind also als ausschlaggebende, erworbene Bedingungen und Funktionen einer Zelle zu verstehen, die sie befähigen, maligne zu entarten. (61)

Die *Hallmarks of cancer* wurden von 2000 bis 2022 von sechs auf mittlerweile zehn Prinzipien ausgeweitet (siehe unten in diesem Kapitel). (62) Hinzu kommen insgesamt vier sog. *Enabling characteristics*, worunter Eigenschaften einer Zelle zu verstehen sind, die die Zelle zum Erwerb der Hallmarks of cancer befähigen.¹⁷ Die prominenteste charakteristische Eigenschaft von Tumorzellen ist die Entwicklung *genomischer Instabilität* in Tumorzellen.

¹⁷ Auf alle ‚Hallmarks of cancer‘ und ‚enabling characteristics‘ näher einzugehen, würde im Rahmen dieser Arbeit zu weit führen. Sie sind deshalb in obiger Auflistung zusammengefasst. Um den Stellenwert der genomischen Instabilität im komplexen Gefüge der Tumorentstehung jedoch hervorzuheben, erschien es sinnvoll zunächst einen größeren Rahmen zu skizzieren.

Oder, wie es *Jan H.J. Hoeijmakers* ausdrückt: „Genome instability is the hallmark of all forms of cancer.“ (63)

Unter **genomischer Instabilität** kann man nach *Christopher J. Lord* und *Alan Ashworth* die Wirkung einer Kombination zweier Faktoren verstehen: Erstens der Entstehung von DNA-Schäden und zweitens von tumorspezifischen DNA-Reparaturdefekten und einem Versäumnis, den Zellzyklus zu stoppen oder zu unterbrechen, bevor die beschädigte DNA an Tochterzellen weitergegeben wird. Hierdurch können zufällige Mutationen oder chromosomale Umlagerungen entstehen. (64)

Hallmarks of cancer: (62)

- Unkontrollierte Aufrechterhaltung von Wachstumssignalen
- Wachstumsunterdrückung ausweichen
- Dem Zelltod entgehen
- Ermöglichung von Unsterblichkeit durch stete Replikation
- Induktion von Angiogenese
- Aktivierung von Invasion und Metastasierung
- Neuprogrammierung des Energiestoffwechsels
- Umgehung der Zerstörung durch das Immunsystem
- Ermöglichung phänotypischer Plastizität
- Alternde Zellen

Charakteristische Eigenschaften von Tumorzellen: (62)

- Genominstabilität
- Entzündung
- Epigenetik
- Polymorphes Mikrobiom

2.5.2 DNA-Schäden und DNA-Schadensantworten

DNA-Schäden

Täglich geschehen zehntausende DNA-Schäden in den Zellen unseres Organismus. (65) Unter DNA-Schäden werden beispielsweise Einzelstrangbrüche (*„Single strand breaks“ (SSB)*), Doppelstrangbrüche (*„double strand breaks“ (DSB)*), der Fehleinbau eines *„desoxyNukleosidTriPhosphats“ (dNTP)*, ein Basen-Mismatch, der Einbau sog. *„bulky adducts“*, Insertions-

fehler, Deletionsfehler, Basenalkylierung, Desaminierung, Depurinierung oder Basen-Oxidation verstanden. Sie werden entweder durch *exogene* oder durch *endogene* Faktoren ausgelöst. **Exogen** kann beispielsweise die ultraviolette Komponente des Sonnenlichts bis zu 1×10^5 DNA-Läsionen pro Zelle und Tag verursachen.¹⁸ (63) Außerdem können viele weitere chemische und physikalische Umweltfaktoren, wie ionisierende Strahlung, Zigarettenrauch oder Chemotherapeutika, wie Carboplatin, zu DNA-Schäden führen. (66) **Endogene** Schäden entstehen beispielsweise bei der normalen Zellteilung durch Replikationsfehler der DNA-Polymerasen.¹⁹ Außerdem kommt es zur endogenen Schädigung der DNA durch spontane Basen-Desaminierung, DNA-Methylierung oder reaktive Sauerstoffspezies. Letztere entstehen im normalen Zellmetabolismus, können DNA-Basen oxidieren und zu SSB führen. (64)

DNA-Schadensantworten

So vielfältig und zahlreich Läsionen am menschlichen Erbgut verursacht werden, so komplex und vielseitig sind die Mechanismen der menschlichen Zellen, die diesen Bedrohungen der genomischen Integrität entgegenwirken. Diese Mechanismen werden unter dem Begriff der *DNA-Schadensantwort* (*„DNA-damage response“ (DDR)*) zusammengefasst. Grundsätzlich liegt den bekanntesten fünf (66) voneinander abgrenzbaren unterschiedlichen DDR-Mechanismen ein ähnlicher Prozess zu Grunde, der sich in drei Schritte einteilen lässt. Zunächst wird ein DNA-Schaden erkannt, es akkumulieren sich DNA-Reparaturfaktoren an der beschädigten Stelle und schließlich kommt es zur tatsächlichen Reparatur des Defektes. Wenn die Reparatur erfolgreich ist, kann die Zelle wieder in den normalen Zellzyklus übergehen. Ist die Reparatur nicht möglich, werden entweder Apoptose oder Seneszenz-Programme der Zelle eingeleitet, um die weitere Replikation der beschädigten DNA zu unterbinden. (11) Die unterschiedlichen DDR-Mechanismen sind untereinander funktionell verwoben und werden weitgehend durch die verschiedenen DNA-Defekte, die sie jeweils beheben, voneinander abgegrenzt. (64)

So werden SSB, Läsionen durch oxidativen Stress oder Basen-Alkylierungen vorwiegend über *„base excision repair“ (BER)* repariert. Umfangreichere Läsionen oder Anlagerungen, die die DNA verformen und die Synthetisierung unterbinden (sog. *bulky adducts*) - z.B. durch UV-Licht oder eine Chemotherapie mit Platinen verursacht - werden meist durch

¹⁸ Hierbei entstehen v.a. Pyrimidin-Dimere. (64)

¹⁹ Die DNA-Polymerasen machen bei der Verdopplung des Erbgutes relativ häufig Fehler, besitzen allerdings auch die Funktion, diese selbst wieder zu korrigieren. (67)

‚nucleotide excision repair‘ (NER) und DSB entweder über ‚non-homologous end joining‘ (NHEJ) oder den Reparaturweg der HR versorgt. Außerdem besteht der Reparaturweg der sog. ‚mismatch repair‘ (MMR). Er befasst sich hauptsächlich mit dem Fehleinbau von dNTP und der Reparatur von Insertionen und Deletionen, die sich während der DNA-Replikation bilden. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über den Zusammenhang von DNA-Schäden und ihre wichtigsten fünf Reparaturmechanismen.²⁰

	BER	NER	MMR	HR	NHEJ
SSB	X				
Basen-Alkylierung	X				
Basen-Oxidation	X				
Bulky adducts		X			
Fehleinbau von dNTP, Basen-mismatch			X		
Insertionen und Deletionen			X		
DSB				X	X

Tabelle 1: Zusammenhang von DNA-Schaden und Reparaturmechanismen der Zelle (11,64,65,68)

Bei jedem dieser DDR-Mechanismen laufen intrazellulär fein aufeinander abgestimmte biochemische Prozesse ab. In der groß angelegten *PROfound*-Studie wurden bei mCRPC-Patienten in 27,9 % der Fälle anhand genetischer Analysen besonders Mutationen in Schlüssel-Mediatoren (BRCA 2, ATM, CDK12) im Reparaturweg der HR festgestellt. (13,69) Hierunter fallen sowohl Keimbahnmutationen als auch somatische Mutationen. (11,59,70) Deshalb wird im Folgenden dieser Reparaturweg genauer betrachtet. Ebenfalls wird etwas knapper der Reparaturweg der NHEJ beschrieben, da er auch bei DSB in Aktion tritt und so eine Abgrenzung zur HR verständlicher wird.

2.5.3 Nicht-homologe-Endverknüpfung (NHEJ) und homologe Rekombination (HR)

²⁰ Es gibt neben den in Tabelle 1 aufgeführten noch weitere Reparaturmechanismen wie beispielsweise die *Translänionssynthese* oder Mechanismen, welche die Integrität der Telomere erhalten. Diese werden aus Gründen der Übersichtlichkeit hier nicht näher beschrieben. (64)

Wie oben bereits erwähnt (siehe, Tabelle 1) kommen bei einem DSB entweder die HR oder NHEJ als Reparaturweg zum Einsatz. Die HR ist ein hoch zuverlässiger Reparaturmechanismus, im Gegensatz zu NHEJ ist sie jedoch auf die späte ‚Synthese‘- (S) und ‚Gap2‘-(G2)-Phase des Zellzyklus beschränkt, während NHEJ grundsätzlich immer, allerdings besonders in Gap1- (G1) und S-Phase aktiviert wird. Die HR benötigt ein intaktes Schwesterchromatid, das als Schablone für den entstandenen DNA-Schaden verwendet wird. Dieses ist erst ab der S-Phase des Zellzyklus vorhanden, da in dieser Phase das Genom verdoppelt wird. (68)

NHEJ ist gegenüber der HR wesentlich anfälliger für Ungenauigkeiten bei der Reparatur. Durch NHEJ kann es daher zu kleineren oder größeren Läsionen an der DNA, wie z.B. großen Deletionen, kommen.²¹ Vereinfacht ausgedrückt, werden beim NHEJ um die geschädigte DNA-Stelle einige Nukleotide abgebaut, bis sich an beiden Strängen wieder mehrere Übereinstimmungen finden. Danach fügt NHEJ die voneinander getrennten DNA-Enden wieder zusammen (Ligation). Bei der HR wird hingegen der Teil um die DNA-DSB-Stelle entfernt, die komplementäre Stelle am Schwesterchromatid aufgesucht, kopiert und die Kopie wieder in den herausgeschnittenen Teil der DNA eingesetzt. (67,68)

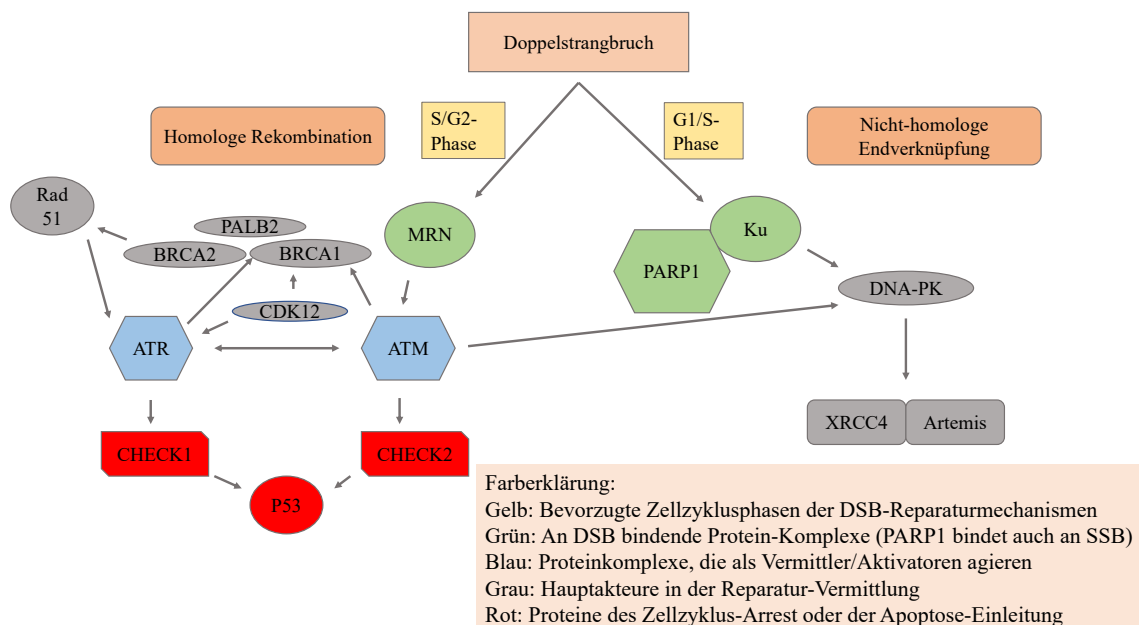


Abbildung 2: Schlüsselmediatoren der Reparaturmechanismen eines Doppelstrangbruchs: Homologe Rekombination (HR) und Nicht-homologe Endverknüpfung (NHEJ), in Anlehnung an Risdon et al. (12)

Abbildung 2 gibt einen Überblick des Zusammenspiels der wichtigsten Mediatoren der intrazellulären Signalkaskade, die bei einem Doppelstrangbruch in Gang gesetzt wird. Bei der

²¹ Solche Fehler können in HR-defizienten Zellen eine gut erkennbare ‚genomische Narbe‘ erzeugen. Sie bieten damit allerdings auch die Möglichkeit einer therapeutischen Intervention mit PARP-Inhibitoren (vgl. Kapitel 2.8.3.3). (71)

„klassischen NHEJ“ (,canonical NHEJ“ (cNHEJ)²² werden die DNA-Enden eines DSB durch *Ku-Proteine* gebunden und durch „poly-adenosine diphosphate-ribose polymerase I“ (*PARP1*)²³ stabilisiert. Der Ku-Protein-Komplex aktiviert und rekrutiert die katalytische Untereinheit der „DNA-dependent-protein-kinase“ (*DNA-PK*) an der Stelle der Schädigung, wodurch der *DNA-PK-Komplex* gebildet wird, der durch eine Reihe von Faktoren phosphoryliert werden kann, darunter ATM, ein Protein, das mit der HR verbunden ist. *XCCR4* stabilisiert den Komplex, während *Artemis* und andere Reparatur- und Ligationsfaktoren rekrutiert werden, um die Reparatur abzuschließen. (12,66)

Bei der **HR** erkennt der *MRN-Komplex*, bestehend aus den Proteinen *MRE11*, *Rad50* und *NBS1*, den Doppelstrangbruch und bringt *ATM* zur Schadensstelle. Außerdem schneidet der MRN-Komplex mittels Endonuklease ein Stück DNA um den Bruch herum aus und ermöglicht später *Rad51* an den DNA-Strang anzudocken und den homologen Teil auf dem Schwesterchromatid zu finden.²⁴ Gemeinsam lösen ATM und MRN die *MRN-ATM-Signalkaskade* aus, die in Kombination mit „ataxia telangiectasia and Rad3 related“ (*ATR*) nachgeschaltete Zielstrukturen der DNA-Reparatur wie *BRCA1*, *BRCA2*, „partner and localizer of *BRCA2*“ (*PALB2*) und *Rad51* aktivieren.

Die „Cyclin-abhängige Kinase 12“ (*CDK12*) erhöht die Expression von *ATR* und *BRCA1* (vgl. Kapitel 2.5.3.1.3). *BRCA1* rekrutiert *PALB2* zur DNA-Bruchstelle, welches seinerseits *BRCA2* rekrutiert. Gemeinsam arbeiten sie mit *Rad51* zusammen, welches die zentrale Rolle in der HR übernimmt. (73) *Rad51* ist zuständig für die Suche nach der homologen Schablone auf dem Schwesterchromatid, welches dann repliziert wird.²⁵ *Rad51* und *BRCA2* erhalten die Stabilität der Replikationsgabel aufrecht und sind deshalb essenziell für den Vorgang einer funktionierenden HR. (12,68,74)

„Checkpoint-Kinase 1“ (*CHEK1*), „Checkpoint-Kinase 2“ (*CHEK2*) und *P53* werden ebenfalls durch ATM aktiviert und sorgen für die vermehrte Expression von an der Reparatur beteiligten Genen. Sie sind allerdings auch wichtige Proteine, wenn es um die Einleitung des Zellzyklusarrestes und der Apoptose geht (siehe, Kapitel 2.5.4.3). (12,71)

²² Es gibt auch noch die „alternative NHEJ“ (*alt-NHEJ*). Diese bezieht sich auf Mechanismen, die DSB weniger effizient reparieren. (72)

²³ *PARP1*, ein Proteinkomplex aus 16 Proteinen, der auch die DNA-Enden bei SSB stabilisiert. (12)

²⁴ Durch die Arbeit der Endonuklease entstehen an beiden Bruchseiten der DNA -3'-Überhänge, an die das *Replikations-Protein A (RPA)* andocken kann, welches *Rad51* hilft, an die Bruchstelle zu gelangen.

²⁵ Der Vorgang der Replikation beinhaltet noch viele weitere Proteine/Enzyme, wie Polymerasen, Helikasen und Ligasen. (66) Es würde an dieser Stelle aber zu weit führen, die Funktion jedes einzelnen Akteurs genauer zu betrachten. Es soll vielmehr die Schlüsselrolle der *BRCA2*, *PALB2* und *Rad51*-Proteine hervorgehoben werden, ohne welche die HR nicht funktionieren würde.

2.5.3.1 Die häufigsten Gendefekte der HR

Mutationen in BRCA2, ATM und CDK12 sind die häufigsten gefundenen genetischen Veränderungen der HR bei Patienten mit PCA (siehe, Tabelle 2). (59) Deshalb werden diese Gene in ihrer Funktionsweise und ihren Mutationen nun noch etwas genauer betrachtet:

HR-Gen	Häufigkeit von Keimbahnmutationen in %	Häufigkeit somatischer Mutationen in %
BRCA1	0,9	1
BRCA2	5,4	6-7
ATM	1,6	3,7-5
CDK12	-	2,8-10

Tabelle 2: Häufigkeit von Keimbahnmutationen und somatischen Mutationen in DDR-Genen der HR in Prostatakarzinomen, in Anlehnung an Risdon et al.²⁶ (12)

2.5.3.1.1 Ataxia telangiectasia mutated (ATM)

ATM kann als Hauptvermittler im DSB-Reparaturprozess angesehen werden. Es rekrutiert viele andere Sensorproteine und arbeitet mit ihnen zusammen. (75) ATM wird zum Doppelstrangbruch durch den MRN-Komplex gebracht. Der Mechanismus, wie ATM an den Doppelstrang-Enden der DNA aktiviert wird, ist noch nicht genau bekannt.²⁷ Einmal aktiviert, beginnt ATM jedoch selbst mit der Aktivierung nachgeschalteter Effektoren mittels Phosphorylierung. Diese aktivieren ihrerseits wiederum eigene Ziele. Es wurde festgestellt, dass bei DSB über 700 Ziele phosphoryliert werden. Diese Fülle an ATM-Zielen dient wahrscheinlich der Koordinierung der verschiedenen DNA-Reparaturwege, während die Zelle genomischem Stress ausgesetzt ist. (76) Auf diese Weise werden durch ATM (und ATR) Proteine des Zellzyklusarrests (CHEK1, CHEK2), der Apoptose (P53) und der DNA-Reparatur (BRCA1, BRCA2, PALB2) aktiviert.

Keimbahnmutationen: Tritt im ATM-Gen eine Keimbahnmutation auf, so kann diese autosomal rezessiv vererbt werden und das sog. ‚ataxia telangiectasia-Syndrom‘ (*A-T-Syndrom*) auslösen. Klinisch präsentiert sich dieses Syndrom mit unterschiedlichen Symp-

²⁶ Risdon et al. fassen in diesem Review die aktuellen Studien zu dieser Thematik zusammen (TRITON 2, TOPARP-B, TALAPRO-1, PROfound, GALAHAD)

²⁷ Es beinhaltet wahrscheinlich die Dissoziation von ATM-Homodimeren in aktive Monomere, eine Auto-phosphorylierung an Ser1981 und anderen Stellen und eine Acetylierung. (75)

tomen wie Neurodegeneration, zerebelläre Ataxie, Immundefizienz, Hypogammaglobulinämie, Gonadendysgenese oder Radiosensitivität. Ebenfalls wurde eine vermehrte Krebsanfälligkeit (in erster Linie hämatologische Erkrankungen) festgestellt, die sowohl auf eine gestörte DNA-Reparatur als auch eine Immundefizienz und damit einhergehende genomische Instabilität zurückgeführt wird. (75)

Somatische Mutationen: Somatische Mutationen im ATM-Gen gehören zu den häufigsten Genveränderungen in sporadisch auftretenden Tumoren. Am häufigsten, mit ca. 45% sind wie bei den Keimbahnmutationen hämatologische Tumore betroffen. (75,77) Jedoch zeigen sich auch beim PCA ca. 3,7-5% somatische Mutationen im ATM-Gen. (12)

2.5.3.1.2 Breast Cancer Gene (BRCA)

BRCA1 und BRCA2-Gene wurden erstmals in den frühen 1990er Jahren entdeckt und sie erhielten ihren Namen ‚*breast cancer gen*‘, da ein starker Zusammenhang zwischen der Entstehung von Brust- und Ovarialtumoren und Keimbahnmutationen in diesen Genen festgestellt wurde. (78) Sie spielen nicht nur bei der DNA-Reparatur, sondern auch bei der Transkriptionsregulation, der Kontrolle des Zellwachstums und der Erhaltung der genomischen Integrität eine essenzielle Rolle. Wie oben bereits beschrieben, arbeiten beide BRCA-Proteine bei einer DNA-Schädigung eng mit Rad51, welches die homologe Stelle am Schwesterchromatid aufsucht, zusammen und kontrollieren die Bildung von Rad51-Nukleofilamenten. Daher spielen die von den Genen BRCA1 und BRCA2 kodierten Proteine eine entscheidende Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen und sorgen so für genomische Stabilität. Insgesamt sind über 400 Mutationen in den großen BRCA-Genen bekannt. Diese Mutationen treten zu 80% als Punktmutationen oder Deletions-/Insertionsmutationen auf. Als Folge dieser Mutationen, kann die DSB-Reparatur nicht mehr reibungslos ablaufen oder es wird NHEJ aktiviert. Außerdem wird durch die Mutationen der p53-abhängige DNA-Abbau aktiviert, was zu Zellzyklus-Stillstand und Apoptose führen kann. (74)

Keimbahnmutationen: Etwa 0,1-0,2% der Gesamtbevölkerung sind Träger einer BRCA 1 oder BRCA 2 Mutation. (74) Beim PCA sind bei 0,9% der Patienten BRCA 1 Mutationen und bei 5,4 % BRCA 2 Mutationen nachweisbar. (12)

Somatische Mutationen: BRCA 1: 1%; BRCA 2: 6-7%. (12)

2.5.3.1.3 Cyclin-abhängige Kinase 12 (CDK12)

Den Vorgang DNA-Information, in Form der Basen-Sequenz, in RNA umzuschreiben bezeichnet man als Transkription. Die Transkription lässt sich in drei Phasen einteilen: Initiation (der Ablesevorgang wird vorbereitet), Elongation (die RNA wird biosynthetisiert) und Termination (der Ablesevorgang wird beendet). Das wichtigste Enzym beim Überschreiben von DNA-Information auf RNA ist die RNA-Polymerase II, welche den DNA-Matrizenstrang ablauft und eine RNA-Kopie anfertigt. (67,79)

Die **Cyclin-abhängige Kinase 12 (CDK12)** ist an der Regulation von Transkriptionsprozessen und Post-Transkriptionsprozessen beteiligt. Spezifisch kann CDK12 die Expression von Genen, die an der Reaktion auf DNA-Schäden, Stress und Hitzeschock beteiligt sind, steigern. Mittels Phosphorylierung der RNA-Polymerase II wird die Elongation eingeleitet, wodurch die Transkription und Translation mehrerer proteinkodierender Gene vermittelt werden und ein Beitrag zur Stabilität des Genoms geleistet wird. Durch diesen Mechanismus ist die Transkription mehrerer DDR-Reparaturgene, einschließlich BRCA1 und ATR, von CDK12 abhängig. In Zellen mit einem Funktionsverlust von CDK12 wurden signifikant geringere Mengen an BRCA1 und ATR festgestellt. (12,80) Wenn CDK12 generell inaktiviert ist, ist es assoziiert mit einem guten therapeutischen Ansprechen auf PARP-Inhibitoren.²⁸

Keimbahnmutationen: Bei CDK12 konnten keine Keimbahnmutationen festgestellt werden. (12)

Somatische Mutationen: In 2,8-10% der Prostatakarzinome konnten somatische CDK12-Mutationen gefunden werden. (12)

2.5.4 Die häufigsten Genmutationen bei metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC)

In diesem Abschnitt werden wichtige intrazelluläre Akteure - die Gene *AR*, *RB1*, *TP53* und *PTEN* - vorgestellt, die auffallend häufig beim mCRPC genetische Veränderungen aufweisen. RB1, TP53 und PTEN sind außerdem auffallend häufig bei NEPC mutiert. (82) In Abbildung 3 sind die Unterschiede in der Mutationshäufigkeit zwischen mCSPC und mCRPC in diesen vier Genen grafisch dargestellt. (14)

²⁸ Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass sowohl CDK12-mutierte PCA als auch PCA mit MMR-Defizienz sensibel sind für eine Therapie mit PD-1 Inhibitoren (vgl. Kapitel 2.8.3.3). (81)

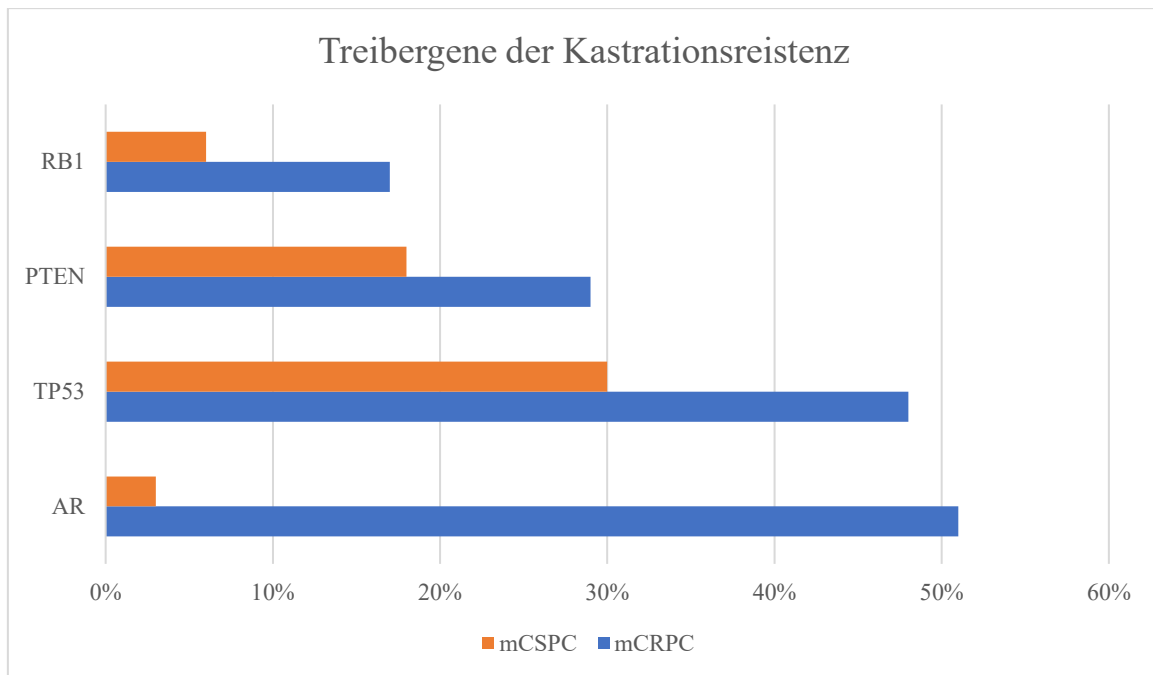


Abbildung 3: Prozentuale Häufigkeiten von Genmutationen bei mCSPC und mCRPC, in Anlehnung an Abida et al. (14)

2.5.4.1 Androgenrezeptor (AR) und Kastrationsresistenzmechanismen

„**Androgenrezeptoren**“ (**AR**) sind intrazelluläre Rezeptoren. Ihre Liganden sind Testosteron und „**Dihydrotestosteron**“ (**DHT**), wobei DHT eine wesentlich höhere Affinität zu AR besitzt. Binden die Liganden an den AR, löst sich von ihm das *Hitzeschockprotein (hsp90)* und der Rezeptor wird als Dimer vom Zytosol in den Zellkern transportiert. Dort bewirkt er, an einem hormonresponsiven Teil der DNA angedockt die Synthetisierung von „*messenger RNA*“ (*mRNA*) für Proteine des Zellwachstums, der Differenzierung und des Überlebens. (83)

Androgene sind die wichtigsten Regulatoren von Zellwachstum und Proliferation bei Prostatakarzinomen. Wenn Prostatakarzinomzellen Androgene entzogen werden, wird in manchen Zellen die Apoptose eingeleitet, andere, die den Androgen-Entzug überleben, bleiben in der G1-Phase des Zellzyklus (Arbeitsphase). Klinische Progression unter laufender Therapie des Prostatakarzinoms ist oft das Ergebnis des Nachwachsens von Zellen, die entweder primär resistent gegen den Androgen-Entzug waren oder sich nach einiger Zeit an die

Androgen-verminderte Umwelt angepasst haben und nun wieder mit der Proliferation anfangen. Dies wird im klinischen Sprachgebrauch als *Kastrationsresistenz* bezeichnet. (vgl. Kapitel 2.8.3.2)²⁹ (83)

AR kann als der Treiber dieser Kastrationsresistenz verstanden werden. (83,84) Denn AR-Amplifikationen/ Mutationen sind mit über 50% die am häufigsten vorkommenden genetischen Veränderung bei mCRPC. (14) Es gibt nun einige Erklärungsmodelle, die sich mit der Frage beschäftigen, wie die Kastrationsresistenz auf molekulargenetischer Ebene vonstatten geht.³⁰ *Crowley et al.* teilen diese Mechanismen in zwei Kategorien ein: A) Direkte, AR-abhängige Signalwege und B) AR-unabhängige Signalwege. Diese werden im Folgenden genauer betrachtet: (50,84,85)

A) Direkte AR-abhängige Signalwege:

1) **AR- Amplifikation und Überexpression:** Unter Gen-Amplifikation wird eine Erhöhung der Zahl der Genkopien über die normale diploide Kopienzahl hinaus verstanden. In 20-30% finden sich in CRPC AR-Amplifikationen. Ebenfalls findet sich eine vermehrte AR-Expression in CRPC-Zellen. Des Weiteren sind CRPC gekennzeichnet durch gesteigerte AR-Protein-Stabilisation mittels posttranslationaler Modifikation durch *Chaperone*,³¹ wie hsp90. Dieser Vorgang sensibilisiert die AR für sehr geringe Mengen an Testosteron oder DHT (Kastrationslevel). (genauer dazu, siehe Unterpunkt 4))

2) **Alternatives Spleißen von AR:** Spleißen ist Teil der Post-Transkriptionalen Modifikation, die den Vorgang der Veränderung der unprozessierten ‚heterogenen nukleären‘ RNA (*hnRNA*) in mRNA betrifft, bevor diese den Zellkern verlassen kann. Beim Spleißen werden die Introns entfernt. Beim alternativen Spleißen entstehen unterschiedliche mRNAs und demnach unterschiedliche Proteinformen des AR. Von Bedeutung ist dieser Vorgang vor allem bei einer Therapie mit *Enzalutamid*. Hier stellt sich bei der Therapie in ca. 20-30% der Fälle eine Resistenz ein, die u.a. damit erklärt wird, dass sich durch das alternative Spleißen die *Liganden bindende Domäne (LBD)* des ARs so verändert hat, dass *Enzalutamid* nicht mehr so gut binden kann.

3) **Gain-of-function-Mutationen (in der LBD):** Diese Mutationen betreffen vor allem die LBD des AR. Hier wird die Resistenz gegen den Androgenenzug so erklärt, dass die

²⁹ Es besteht die Möglichkeit, dass genau die Zellen, die beim Androgen-Entzug überleben, Stammzellfähigkeiten besitzen und nie von Androgenen abhängig waren. (83)

³⁰ Diese unterschiedlichen Mechanismen sind wichtig zu kennen, da an ihnen manche Therapien orientiert sind (vgl. Kapitel 2.8.3.2).

³¹ Chaperone sind Proteine, die anderen Proteinen bei der korrekten Faltung behilflich sind.

Reaktion des Rezeptors durch die Mutation dergestalt verändert wird, dass zum einen eine erhöhte Empfindlichkeit des AR - auch bei geringen Androgen-Spiegeln im Serum - entstehen kann. Zum anderen können weitere Liganden wie Östrogen oder Hydrocortison agonistisch am AR wirken. Sogar ein AR-Antagonist wie *Flutamid* kann sich dann durch eine LBD-Mutation auf einmal agonistisch verhalten. Auch auf diese Weise könnte eine *Enzalutamid*-Resistenz erklärt werden.

4) **Posttranslationale Modifikation des AR:** Unter posttranslationaler Modifikation versteht man die Veränderung eines Proteins nach abgeschlossener Translation. Der AR wird hier beispielweise acetyliert, methyliert oder phosphoryliert. Durch eine gesteigerte oder verbesserte posttranslationale Modifikation des AR-Proteins wird dessen Arbeitsweise verbessert. Der AR bleibt auf diese Weise selbst auf Kastrationslevel von Testosteron im Serum sehr aktiv. Das geringe, aber dann ausreichende, Testosteron erhalten die Prostatazellen entweder durch Androgenproduktion der Nebennierenrinden oder durch intrakrine Produktion von Androgenen durch Prostatazellen selbst. Auf diese Weise erklären sich beispielsweise die Wirksamkeit von Ketokonazol oder Abirateron.³²

5) **Modifikation von Co-Aktivatoren oder Co-Repressoren:** Es sind über 150 Moleküle bekannt, die die Aktivität von AR als Transkriptionsfaktor beeinflussen können. Im CRPC sind viele dieser Co-Aktivatoren stark erhöht, während viele Co-Repressoren stark erniedrigt sind. Beide Faktoren tragen zu einer erhöhten Transkriptions-Antwort von AR bei.

B) AR-unabhängige Signalwege:

Nicht-Androgen vermittelte Signalwege, die eine Kastrationsresistenz zur Folge haben können, sind der ‚*Fibroblast growth factor*‘ (*FGF*)-, der ‚*transforming growth factor- β* ‘ (*TGF- β*)-, der ‚*RAS-mitogen-activated protein kinases*‘ (*RAS-MAPK*)-, der ‚*Wnt/ β -catenin signaling*‘- oder der ‚*Hedgehog Signaling*‘-Signalweg. Außerdem spielen Oberflächenmoleküle (‚*Cell-surface Adhesion Molecules*‘ (*CAMs*)), ‚*G-Protein-gekoppelte Rezeptoren*‘ (*GPCR*), der ‚*Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription*‘ (*STAT*)-Signalweg und *mirco-RNAs* wichtige Rollen bei der Umgehung des AR-Signalwegs.

³² Aus mechanistischer und klinischer Sicht betrachtet, erscheint es zunächst unverständlich, dass unter Androgenblockade ein PSA-Anstieg vonstatten geht und der AR-Signalweg funktioniert. Inhibitoren der Nebennieren-Androgen-Produktion, wie Ketokonazol oder Abirateron werden in ihrer Wirksamkeit dadurch erklärt, dass Prostatatumore trotz Androgen-Blockade und Kastrationsleveln von Testosteron im Blut, immer noch intrazellulär genug DHT haben, um den AR-Signalweg aufrecht zu erhalten. Obwohl also die Testosteron-Level therapeutisch sehr niedrig gehalten werden, kann dennoch durch die Produktion von Testosteron in den Nebennierenrinden oder intrakrine (also von Tumor selbst ausgehende) Produktion von Testosteron suffizient der AR-Signalweg aufrechterhalten werden. (83)

Klinisch werden die AR-unabhängigen Karzinome meist als neuroendokrine Karzinome bezeichnet, wenn sie entsprechende Biomarker aufweisen. Bei diesen finden sich oft nicht erhöhte PSA-Level und dennoch eine Progression der Erkrankung (Genauerer dazu in Kapitel 2.8.3.6).

Die dargestellte Fülle an Möglichkeiten für Prostatakarzinomzellen, trotz AR-Blockade Wege der Proliferation zu finden, soll bereits eine Übersicht darüber bieten, an wie vielen Stellen eine therapeutische Intervention möglich wäre. Im Kapitel zur Therapie (2.8) wird gezeigt werden, welche molekulargenetischen Angriffspunkte sich therapeutisch als klinisch besonders wirksam erwiesen haben. Zunächst werden aber noch weitere Hauptakteure bei der Entstehung des mCRPC in ihrer Stellung zellulärer Verschaltungen dargestellt.

2.5.4.2 Retinoblastom (RB1)

Im Körper eines Erwachsenen entstehen in einer Sekunde einige Millionen neuer Zellen. Damit diese immense Zellteilungsrate nicht unorganisiert abläuft, gibt es strenge Mechanismen für die Zellteilung. Eine Zelle in einem Säugetier-Organismus kann sich nur teilen, wenn sie von außen genügend Wachstumsfaktoren erhält. Diese Wachstumsfaktoren binden an Zellrezeptoren (meist *Tyrosinkinasen*), die ihrerseits über eine intrazelluläre Signalkaskade das Wachstumssignal weiterleiten, bis es zur Zellteilung kommt. Hierbei spielt das **Retinoblastom-Protein (RB-Protein)** im Zellkern eine sehr wichtige Rolle. Es ist das entscheidende Protein am Restriktionspunkt des Zellzyklus (Übergang von der G1- in die S-Phase). Hier wird festgelegt, ob die Zelle in die Zellteilung eintritt oder nicht. Erhält eine Tyrosinkinase also ein Wachstumssignal von außen wird das *Ras-Protein* phosphoryliert, welches das Wachstumssignal seinerseits an *Cyclin-abhängige Kinasen* (*cyclin-dependent Kinase* (*CDK*)) weiterleitet.³³ Diese phosphorylieren das RB-Protein. Das RB-Protein bindet in nicht-phosphoryliertem Zustand den *E2-Faktor (E2F)*. Durch die CDKs nun phosphoryliert, ist der E2F nicht mehr durch RB gehemmt und leitet seinerseits, die S-Phase und damit die DNA-Verdopplung ein. (67)

Das RB-Protein ist also sehr wichtig für das Zellwachstum. Bei zahlreichen Tumoren ist das RB-Protein über den ein oder anderen Weg ausgeschaltet, bzw. kommt es zu Mutationen im RB1- Gen. Es ist ein sehr wichtiger Tumorsuppressor (86,87). Beim mCRPC ist das RB1-Gen zu etwa 20% verändert. (14)

³³ Diese haben ihren Namen daher, dass sie bei jedem Zellzyklusdurchlauf zyklisch auf- und abgebaut werden. (67)

2.5.4.3 Tumorsuppressor-Protein 53 (TP53)

Ein ebenfalls sehr wichtiger Tumorsuppressor ist **P53**, der sog. ‚Wächter des Genoms‘. Wie das RB-Protein ist P53 ein im Zellkern lokalisiertes Protein.³⁴ Es nimmt die Schlüsselrolle beim Übergang in den Zellzyklus-Arrest und bei der Einleitung der Apoptose ein. Durch Formen des genomischen Stresses, also beispielsweise Schäden der DNA oder einer außerplanmäßigen Überexpression von Zellwachstum fördernder Gene steigt die Konzentration von P53 stark in den Zellen an. P53 stoppt die Zellteilung und überprüft den Schaden an der DNA. Je nach Phase des Zellzyklus kann ein Übergang von der G1- in die S-Phase verhindert werden oder in der G2-Phase die Mitoseeinleitung unterbunden werden. Ist der Schaden nicht reparabel, aber nicht gravierend, kann die Zelle in die vorzeitige Seneszenz verwiesen werden.³⁵ Sind die Schäden am Erbgut so schwerwiegend, dass eine Reparatur nicht mehr möglich ist, kann die Zelle in die Apoptose geschickt werden. (67,88)

Eine TP53-Mutation findet sich in etwa der Hälfte aller mCRPC, aber nur in ca. 8% aller noch nicht metastasierten Prostatakarzinome. (14,50)³⁶ Für die Chemotherapie oder auch die Radiotherapie ist eine solche Mutation herausfordernd. Grundsätzlich ist der Mechanismus dieser Behandlungsmethoden nämlich der, dass in der DNA so viele Schäden angerichtet werden, dass die Tumorzelle in den Zelltod (Apoptose) geschickt werden muss. Ist der wesentliche Vermittler (P53) der Apoptose allerdings nicht mehr funktionsfähig, kann die Zelle auch bei großen DNA-Schäden nicht mehr in Apoptose gehen.³⁷ (67)

2.5.4.4 Phosphatase and Tensin homolog (PTEN)

Wie RB1 und TP53 fungiert auch *Phosphatase and Tensin homolog (PTEN)* als Tumorsuppressor im Zellmetabolismus. Neben *ki67* ist PTEN einer der vielversprechendsten prognostischen Biomarker, wenn es um das PCA geht. Die Häufigkeit des PTEN-Verlusts steigt mit zunehmender Grading-Gruppe und pathologischem Stadium. (89)

³⁴ Das dazugehörige Gen wird TP53 genannt.

³⁵ Vorzeitige Seneszenz (Zellalterung) bedeutet, dass die Schäden nicht so gewaltig sind, dass eine Apoptose nötig wäre, eine Zellteilung sollte aber auch nicht ablaufen.

³⁶ Ähnlich verhält es sich mit RB- Mutationen (1% PCA, ca. 20% mCRPC), was eine bedeutende Rolle von Mutationen in RB1 und TP53 für eine Tumorprogression nahelegt. (50)

³⁷ Auch DNA-Viren, wie Adenoviren (Erkältungsviren) nutzen P53 und RB, indem sie beide inaktivieren. Durch eine Inaktivierung/Phosphorylierung von RB wird E2F freigesetzt und die S Phase wird eingeleitet. Durch eine Inaktivierung von P53 wird die Apoptose verhindert. Das Virus setzt seine DNA in die humane ein, nutzt die menschliche DNA-Polymerase und repliziert weitere DNA-Viren, die dann weitere Zellen befallen können. (67)

Das PTEN-Protein fungiert in erster Linie als Lipidphosphatase und wirkt der onkogenen *PI3K/AKT/mTOR-Signalkaskade* entgegen, indem es antagonistisch zur *Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)* arbeitet. Der PI3K/AKT/mTOR-Signalweg ist eines der wichtigsten intrazellulären Netzwerke, welches das Überleben, das Zellwachstum, die Differenzierung, den Zellstoffwechsel und die Reorganisation des Zytoskeletts reguliert. Ähnlich dem Aktivierungsweg für das RB-Protein bedarf auch die PI3K meist der Aktivierung über Tyrosinkinase und Ras-GTPasen. Das Produkt der PI3K ist das Lipid *Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat (PIP₃)*. Viele Proteine können an PIP₃ binden – u.a. die AKT-Protein-Kinasen, welche wiederum gemeinsam mit PIP₃ die mTOR-Proteinkinasen aktivieren können. Diese spielen eine Schlüsselrolle bei der Regulierung des Zellwachstums und des anabolen Stoffwechsels. Bei PTEN-Verlust kommt es demnach zu einem stark gesteigerten Ablauf des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs.³⁸ (83,90,91)

2.6 Klinik / Symptome

Ein in der westlichen Welt geborener Mann, hat ein lebenslanges Risiko von 40 % an Prostatakrebs zu erkranken. Jedoch besteht nur ein Risiko von 10 %, dass er auch Symptome entwickelt, und ein Risiko von 3 %, dass er an dieser Krankheit stirbt. (92) Im Frühstadium der Erkrankung sind Symptome beim PCA äußerst selten. Es wird deshalb oft durch eine Vorsorgeuntersuchung erkannt. In späteren Stadien kann es zu Harnverhalt, Hämaturie, Inkontinenz, Impotenz, Harnstauungsniere, Schmerzen in den Knochen (in den allermeisten Fällen metastasiert das PCA zuerst in den Knochen) oder Gewichtsverlust kommen. (93) Eine frühzeitige Diagnose ist prognostisch äußerst günstig, um rasch eine kurative Behandlung einleiten zu können.

2.7 Diagnostik

2.7.1 Früherkennung / Screening

Den aktuellen S3-Leitlinien des Prostatakarzinoms zufolge ist das „Ziel der Früherkennung [...], organbegrenzte aggressive Tumoren bei asymptomatischen Männern mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren zu erkennen.“ (3) Bei Männern,

über 50 Jahren ist ein klinisch unbemerktes PCA keine Seltenheit. Nur wenn das PCA organbegrenzt ist, ist eine kurative Behandlung möglich. Diese stellt allerdings lediglich für Patienten, mit einer Lebenserwartung von mehr als 10-15 Jahren eine gute Behandlungsoption dar, da Prostatatumoren in der Regel sehr langsam wachsende Tumore sind. Ein **populationsbasiertes Früherkennungsscreening** durch Bestimmung des PSA-Wertes hätte zur Folge, dass einige ansonsten unbemerkt gebliebene Tumore entdeckt würden. Viele dieser Tumoren wären allerdings ohne das Screening auch gar nicht symptomatisch geworden. Das Resultat wäre also eine Überdiagnostik und Übertherapie. Aus diesem Grund wird es von der ‚*European society of oncology*‘ (ESMO) nicht empfohlen. (94)

Vollständig auf ein PSA-Screening zu verzichten, wäre allerdings auch nicht sinnvoll, da dieses mit einer deutlichen Reduktion der Mortalität verbunden ist. (95) Über die praktische Ausgestaltung eines Früherkennungsscreenings herrscht aufgrund einer bislang unklaren Datenlage noch kein eindeutiger Konsens. Deshalb geben die S3-Leitlinie und die ESMO-Leitlinie unterschiedliche Empfehlungen zur Früherkennung ab. Die ESMO-Leitlinie empfiehlt, dass zwischen 40-50 Jahren ein sog. ‚*Baseline PSA-Wert*‘ bestimmt wird.³⁹

Auf dieser Basis werden risikoadaptiert Männern > 50 Jahre, Männern > 45 Jahre mit Prostatakrebs in der Familienanamnese, Afroamerikanern > 45 Jahre und BRCA1/BRCA2-Trägern > 40 Jahre PSA-Tests zur Früherkennung angeboten. Ein Test auf Prostatakrebs bei asymptomatischen Männern sollte bei Patienten mit einer Lebenserwartung <10 Jahre nicht durchgeführt werden

In den S3-Leitlinien zum PCA wird ebenfalls kein populationsbasiertes, sondern ein **opportunistisches Screening** empfohlen, das bedeutet, dass Männern, die eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, eine PSA-Wert-Bestimmung angeboten werden soll und eine DRU angeboten werden kann. Des Weiteren wird Männern mit einer Lebenserwartung von > 10 Jahren ab 45 geraten, bei einem PSA-Wert von <1 ng/dl alle vier Jahre, bei einem PSA-Wert von 1-2 ng/dl alle 2 Jahre und bei einem PSA-Wert von >2 ng/dl jedes Jahr zu einer Kontrolle zu erscheinen. Für Männer ab 70 Jahren gilt bei einem PSA-Wert von <1 ng/dl, dass sie keine weiteren Kontrollen benötigen.

Weitere Ansätze für ein PSA-Screening wären nach *Lakes et al.*, das Hinzuziehen zusätzlicher Laborparameter im Sinne des ‚*Prostata Health Index*‘ (PHI) oder des *4 K-Scores*. Bei diesen Scores werden weitere Marker neben dem PSA als mögliche Screening-

³⁹ Ein im Alter von 40–50 Jahren gemessener PSA-Wert (=Baseline-PSA-Wert) über 1,6 ng/ml korreliert deutlich mit einem höheren Risiko an klinisch signifikantem, das Leben einschränkendem Prostatakarzinom zu erkranken. (96)

Parameter hinzugezogen - beim 4 K-Score bspw. *gesamt-PSA*, *freies PSA*, *intaktes PSA* und *humanes Kallikrein 2' (hK2)*, um das Risiko der Entstehung eines *high risk* Prostatakarzinoms besser abschätzen zu können. (96)

2.7.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Da der PSA-Wert sowohl in der Früherkennung eines PCA als auch in der Verlaufskontrolle eine wichtige Rolle spielt, sei er an dieser Stelle etwas genauer beschrieben. Das PSA ist ein Enzym, das der Verflüssigung des Samenkoagulums dient und von den Drüsenzellen der Prostata produziert wird. Die Produktion von PSA ist Androgen-abhängig. Bei der Karzinomentstehung nimmt die PSA-Produktion zu, da der AR-Signalweg besonders aktiv ist und die Zellen nach Wachstum streben. So dient der PSA-Wert als Parameter zur Früherkennung. Unterbindet man therapeutisch den AR-Signalweg, nimmt auch die PSA-Produktion ab. Steigt nach einem PSA-Regress der PSA-Wert wieder an, kann man von einem Progress der Erkrankung und, wenn dies unter ADT geschieht, von einer entwickelten Kastrationsresistenz ausgehen. PSA dient demnach also auch als Parameter der Progressionserkennung. (97)

Das PSA wird zwar spezifisch in den Prostatazellen gebildet (nur in ganz geringen Mengen auch in anderen Geweben (z.B. Brustdrüsen, Periurethraldrüsen (weibl.)), allerdings ist PSA nicht spezifisch bei Prostatakarzinomen erhöht, sondern auch bei Entzündungen der Prostata oder des Harntrakts, Harnverhalt, BPH oder auch vermehrter mechanischer Belastung durch Fahrradfahren, Geschlechtsverkehr oder medizinische Untersuchungen wie DRU oder TRUS. (3)

Wenn vom PSA-Wert die Rede ist, so ist die Konzentration von PSA im Blutserum gemeint. PSA kann entweder in freier Form (PSA_{frei}) oder gebundener / komplexierter Form ($PSA_{komplex}$) im Serum vorliegen. Zusammen werden sie vom Labor als PSA_{gesamt} oder PSA_{total} angegeben. (97)

2.7.3 Der Weg zur Biopsie

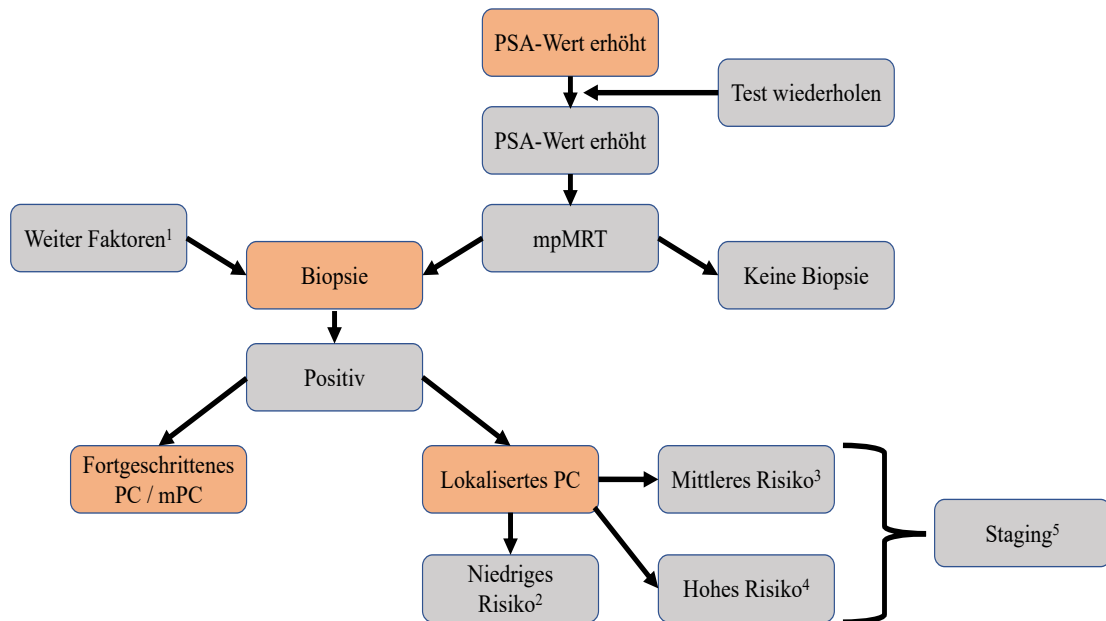


Abbildung 4: Handlungsbaum: Basisdiagnostik beim PCA, in Anlehnung an die ESMO-Guidelines 2020, C. Parker et al. (94)

Abkürzungen: a) ‚multiparametrische‘ MRT (mpMRT), b) metastasiertes PCA (mPC); Erklärungen 1) Für die Entscheidung, ob eine Biopsie durchgeführt wird, spielen auch die DRU, das Alter, die Ethnie, Komorbiditäten, Ergebnisse bereits stattgehabter Biopsien, ein TRUS und weitere Vital- und Laborparameter wie das Verhältnis von freiem und gesamten PSA des Patienten eine wichtige Rolle; 2) T1-T2a, GS ≤ 6 und PSA ≤ 10 ; 3) T2b und GS =7 und/oder PSA 10-20; 4) T2c oder GS 8-10 oder PSA > 20; 5) Das Staging kann eine Skelettszintigraphie mit Technetium, ein CT-Thorax/Abdomen, eine Ganzkörper MRT und/oder ein PSMA-PET-Scan beinhalten.

In Abbildung 4 ist in Anlehnung an die ESMO-Leitlinien ein Handlungsbaum dargestellt, der den Weg zur Diagnose eines Prostatakarzinoms aufzeigen soll. Zentralen Stellenwert hat hier die Biopsie. Ohne sie kann die Diagnose eines Prostatakarzinoms nicht gestellt werden. Indikationen für eine Biopsie sind ein kontrollierter PSA-Wert ≥ 4 ng/dl, eine karzinomverdächtige DRU oder ein auffälliger PSA-Anstieg. (3) Außerdem sollten weitere Faktoren wie das Alter, die Ethnie, die Familienanamnese und das Verhältnis von freiem zu gesamtem PSA in die Entscheidung, ob eine Biopsie angezeigt erscheint, miteinbezogen werden. (98) Um unnötige Biopsien zu vermeiden, kann zur differentialdiagnostischen Abgrenzung eine TRUS durchgeführt werden. Vor der Biopsie sollte eine mpMRT erfolgen.

Eine **PSA-Wert-Erhöhung** ≥ 4 ng/ml kann unterschiedliche Ursachen haben und muss nicht zwangsläufig bedeuten, dass ein PCA vorliegt (vgl. Kapitel 2.7.2). Bei der Fest-

stellung einer PSA-Wert-Erhöhung ist zunächst eine Wiederholung des Tests und eine ausführliche Anamnese angezeigt. Um beispielsweise eine Prostatavergrößerung bei BPH, die eine häufige Ursache für PSA-Erhöhung ist, auszuschließen, kann ein TRUS hilfreich sein. (99) Auch das Verhältnis von freiem zu gesamtem PSA kann hierzu begutachtet werden. So zeigte sich, dass ein Anstieg an freiem PSA mit einer gutartigen Größenzunahme der Prostata einhergeht. Ebenfalls haben Männer mit einem hohen Quotienten aus freiem und gesamtem PSA ein geringeres Risiko für ein klinisch relevantes PCA. Findet sich jedoch keine plausiblere andere Erklärung für eine PSA-Wert-Erhöhung ≥ 4 ng/ml sollte eine Biopsie erwogen werden. Bei Unsicherheit kann die Entscheidung für eine Biopsie auch über den PSA-Verlauf getroffen werden. Von einem auffälligen PSA-Anstieg kann man bei einer Zunahme zwischen 0,35 ng/ml und 0,75 ng/ml pro Jahr ausgehen. (3)

Die DRU hat für sich genommen keine ausreichende Sensitivität (ca. 60 %) für die Diagnose eines PCA. Allerdings hat sie eine recht hohe Spezifität (ca. 94%). Die PSA-Wert-Bestimmung hingegen hat eine Sensitivität von ca. 70%. Ein Screening bestehend aus PSA-Wert-Ermittlung und DRU kann 83,4% der Prostatakarzinome in einem frühen lokalisierten Stadium entdecken. Eine DRU ist außerdem einfach durchzuführen, mit geringen Unannehmlichkeiten für Patienten verbunden und wenig kostenintensiv. (3,100)

Vor der Biopsie wird eine **mpMRT-Untersuchung** empfohlen. (3,94) Mittels dieser Untersuchung können karzinomverdächtige Befunde der Prostata entdeckt und lokalisiert werden. Des Weiteren lässt sich feststellen, ob ein Karzinom multifokal ist oder ob es bereits die Organgrenzen überschritten hat. Da eine Biopsie aus einer suspekt erscheinenden Stelle entnommen werden sollte, liefert die mpMRT dafür bereits eine Ortung und die Biopsie kann gezielter durchgeführt werden. Eine mpMRT setzt sich aus drei unterschiedlichen MR-Sequenzen zusammen: ‚T2-gewichtete MR-Sequenz‘ (T2w), ‚diffusionsgewichtete MR-Sequenz‘ (DWI) und ‚dynamische kontrastmittelangehobene MR-Sequenz‘ (‚dynamic contrast enhanced‘-MRI, DCE). Mit diesen drei Sequenzen können verschiedene Gewebeeigenschaften unterschiedlich gut dargestellt werden. In der T2w kann man gut strukturelle Eigenschaften der Prostata und umliegender Gewebe, in der DWI die Zelldichte und in der DCE gut stark vaskularisierte Regionen darstellen. (101)

Als internationaler Standard in der Beurteilung von mpMRT-Bildern gilt das ‚Prostate Imaging and Reporting System‘ (PI-RADS). Der PI-RADS-Score ist ein Score mit

5 Punkten und gibt von 1(=sehr unwahrscheinlich) bis 5(=sehr wahrscheinlich) die Wahrscheinlichkeit an, ob ein PCA klinisch signifikant ist.⁴⁰ (101) Laut S-3-Leitlinie birgt ein PI-RADS-Score < 3 dennoch die Möglichkeit, dass ein klinisch signifikantes PCA übersehen wurde, deshalb sollte in diesem Falle nicht nur eine PSA-Kontrolle erfolgen, sondern auch eine systematische Biopsie angeboten werden. (3)

2.7.4 Die Biopsie

Zur Gewinnung geeigneten Biopsie-Materials gibt es mehrere Möglichkeiten. Grundsätzlich kann zwischen einer systematischen und einer MR-gestützten Biopsie unterschieden werden. Unter *systematischer Biopsie* wird entweder eine TRUS gestützte Biopsie oder eine transperineale Biopsie verstanden, bei der 10-12 Gewebezylinder (Stanzen) aus standardisierten Bereichen der Prostata (=systematisch) entnommen werden.⁴¹ Bei der MR-gestützten Biopsie werden mpMRT-Bilder verwendet, um das Biopsie-Material zu gewinnen. Es werden gezielt suspekte Herde biopsiert, weshalb sie auch als gezielte Biopsie bezeichnet wird. Hier gibt es wiederum drei Möglichkeiten: (101)

- 1) **Kognitive Fusionsbiopsie:** Biopsie wird durchgeführt, nachdem die MR-Bilder studiert wurden
- 2) **MR-gesteuerte Biopsie:** Hier findet die Biopsie direkt im Tomographen statt. Das ist sehr zeitintensiv, aber auch genauer
- 3) **MR/TRUS-Fusionsbiopsie:** Die vorher gemachten MR-Bilder werden bei einer Biopsie in Echtzeit mit den Ultraschallbildern überlagert.

Nach den S3-Leitlinien sollen bei der Erstbiopsie mpMRT-beschriebene Karzinomverdächtige Herde gezielt biopsiert werden. Zusätzlich soll eine systematische Biopsie erfolgen, denn eine Kombination beider Verfahren erreiche die besten Detektionsraten. Ist eine systematische Biopsie negativ und es wurden davor keine mpMRT-Bilder angefertigt, sollen diese bei Karzinomverdacht nachgeholt werden. Zeigen sich in der mpMRT verdächtige Areale (PI-RADS 3-5) soll eine gezielte Rebiopsie stattfinden. Ist die Rebiopsie negativ und die klinischen Parameter sind unauffällig, ist keine weitere Biopsie angezeigt. (3)

⁴⁰ Pi-RADS 3 meint einen unklaren Befund.

⁴¹ Hier gibt es auch noch die Unterscheidung von Nadelbiopsie, bei der Zellmaterial durch eine Nadel angesaugt wird und Stanzbiopsie, bei der 10-12 Gewebezylinder ausgestanzt werden. Von den ESMO-Leitlinien wird der transperinealen Biopsie der Vorzug vor der TRUS-gestützten Biopsie gegeben. (94)

2.7.5 Beurteilung der Biopsie

Im Jahr 1966 entwickelte *Donald F. Gleason* ein Bewertungssystem für die histologische Beurteilung von Adenokarzinomen der Prostata⁴², das ausschließlich auf dem architektonischen Wachstumsmuster des Tumors basiert. Wie in Kapitel 2.3.2 dieser Arbeit erwähnt, ist das PCA ein sehr heterogener Tumor, der häufig sehr verschiedene Drüsenmuster aufzeigt. Das **Grading-System nach Gleason** trägt dieser Pluriformität Rechnung. Es werden 5 Gleason Grade, also 5 unterschiedliche Wachstumsmuster unterschieden, die in Tabelle 3 zusammengefasst sind:⁴³

Gleason-Grade	Histologische Wachstums-/Drüsenmuster
1	Hochdifferenzierte, dicht stehende, kleine bis mittelgroße, gleichförmige Drüsen; sehr selten isoliert vorhanden
2	Verkleinerte Drüsen, umschriebene, locker angeordnete Karzinomherde, kleine Nukleolen, mäßige zelluläre Atypien
3	Mit Abstand das häufigste Wachstumsmuster; unregelmäßige Struktur der Drüsen, Größen und Formunterschieden im Vgl. zu 1 und 2 haben zugenommen. Das umliegende Gewebe wird diffus infiltriert
4	Fusion der kleinen Drüsen und kribriiformes Wachstumsmuster. z. T hellere Drüsenareale mit hypernephroidem Muster; Relativ häufiger Wachstumstyp
5	Anaplastisches Karzinom, entweder wächst es komedoartig intraduktal oder in soliden Strängen gesäumt von papillären oder kribriiformen Drüsen; dieses Muster ist selten isoliert vorhanden

Tabelle 3: Wachstumsmuster nach Gleason, Angelehnt an Böcker et al. und Helpap et al. (29,86)

Der ursprüngliche **Gleason-Score** hat 2-10 Punkte und ergibt sich aus der Summe des im entnommenen Gewebe am häufigsten und am zweithäufigsten vorkommenden Wachstumsmusters. Wenn also beispielsweise das häufigste histologische Wachstumsmuster Gleason 4

⁴² Es gibt auch andere histologische Subtypen von Prostatakarzinomen: kleinzellige PCA, ductale PCA, etc. (102) Auch die TNM-Klassifikation gilt nach Wittekind (vgl. Kapitel 2.7.6) nur für Adenokarzinome der Prostata.

⁴³ Dieses Gleason-Grade-Schema wurde 2005 noch einmal modifiziert, v.a. um die Übereinstimmung der Gleason-Scores von Biopsiematerial und Prostataktomiematerial zu verbessern, die beim ursprünglichen Grading nur bei 45% lag und mit dem modifizierten Grading dann bei 80%. (103)

ist und das zweithäufigste Wachstumsmuster Gleason 5, ergibt sich ein Gleason-Score von $4+5=9$. Kommt nur ein einziges Wachstumsmuster vor, wird es mit sich selbst addiert, um auf den Gleason-Score zu kommen (z.B. $4+4=8$). Je höher der Gleason-Score, desto aggressiver und prognostisch ungünstiger ist der Tumor. Aufgrund der starken Unterschiede in den histologischen Ergebnissen von Biopsien und Prostatektomien, werden bei Stanzbiopsien heutzutage, nicht die zwei häufigsten, sondern das häufigste und das schlechteste Wachstumsmuster angegeben. (102,103)

Über die Jahre wurde das Gleason-Grading System auf seine Praktikabilität hinterfragt und es wurden Neuerungen vorgenommen. Im Jahr 2000 kam man zu dem Schluss, dass Gleason-Scores von 2–4 (also Kombinationen aus 1+1, 1+2, 2+1, 2+2) nicht mehr als karzinomatös diagnostiziert werden sollten, da die Histologie-Ergebnisse erstens selbst unter Experten eine schlechte Reproduzierbarkeit aufwiesen, zweitens meistens abweichende Ergebnisse zum Grading aus Prostatektomiepräparaten zeigten (meist einen höheren Grad) und drittens die meisten Läsionen, die als niedrig-gradig erschienen als Gleason-Score $3+3=6$ diagnostiziert wurden. (102)

Hieraus ergab sich eine weitere Neuerung, welche die Gleason-Scores in prognostische Grading-Gruppen einteilte. (104) Hierbei stellt ein Gleason-Score von $3+3=6$ die niedrigste Prognosegruppe dar und ein Score von $5+5=10$ die höchste. Dieses auch als *Epstein-Grading-System* bekannte Modell stellt den Versuch dar, das komplexe Gleason-Grading zu vereinfachen.⁴⁴ Ein weiterer Grund für die Einführung dieses Systems war, dass der Gleason-Score zwar von 2-10 geht, 6 aber meist der geringste diagnostizierte Score war. Erhält jedoch ein Patient die Nachricht, er hätte einen Score von 6 aus 10, klingt das, als sei sein Tumor eher im mittleren Risikobereich anzusiedeln als im niedrigen. (102)

Wie oben bereits erwähnt, werden bei einer systematischen Biopsie oft 10-12 Gewebezyylinder entnommen. Der Biopsiezyylinder mit dem höchsten Score legt auch die Grading-Gruppe fest. In Tabelle 4 ist der Zusammenhang zwischen Gleason-Score und Grading-Groups noch einmal übersichtlich zusammengefasst:

⁴⁴ Mit den 25 möglichen Score-Kombinationen (1+1, 1+2, 1+3, 1+4, 1+5, 2+1...) war das ursprüngliche System etwas unübersichtlich. (102)

Kombinationen aus Gleason-Graden	Gleason-Score	Gleason-Grade Group
3+3	6	1
3+4	7	2
4+3		3
4+4	8	4
3+5		
5+3		
4+5	9	5
5+4		
5+5		

Tabelle 4: In Anlehnung an Epstein, J und Wittekind, C. (102,105). Bei Wittekind et al. wird es allerdings als ‚Histopathologisches Grading‘ nach WHO-Gruppen bezeichnet. Diese entsprechen den Gleason-Grading Gruppen.

2.7.6 Die Stadieneinteilung nach ‚Union for International Cancer Control‘ (UICC)

Neben dem PSA-Wert und dem Grading nach Gleason ist die **TNM-Einteilung** ein wichtiger Parameter zur Klassifikation eines Prostatakarzinoms. (3) Diese wird nach der aktuellen ‚Union for International Cancer Control‘ (UICC)-TNM-Klassifikation maligner Tumore durchgeführt. ‚T‘ meint in dieser Einteilung die Ausdehnung des Primärtumors, ‚N‘ die Infiltration regionaler Lymphknoten und ‚M‘ das Vorliegen von Fernmetastasen. In Tabelle 5 sind die Bedeutungen der einzelnen TNM-Abstufungen, in Tabelle 6 die UICC-Stadien des PCA aufgeführt. Begrifflich werden die UICC-Stadien I und II als *lokal begrenztes PCA*, Stadium III als *lokal fortgeschrittenes PCA* bezeichnet. Ab Stadium IV ist von einem *fortgeschrittenen (N1) oder metastasierten (M1) PCA* die Rede. (3)

	Bedeutung der jeweiligen TNM-Kategorie
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist

T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund (<i>incidental carcinoma</i>) in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund (<i>incidental carcinoma</i>) in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extraprostatische Ausbreitung (einseitig oder beidseitig) eingeschlossen mikroskopisch nachweisbarer Infiltration des Blasen- halses
T3b	Tumor infiltriert die Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z.B. Sphincter externus, Rectum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an der Beckenwand fixiert
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nicht regionäre(r) Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation(en)

Tabelle 5: TNM-Klassifikation nach Wittekind et al. (105)

	T	N	M
Stadium I	1-2a	0	0
Stadium II	2b-2c	0	0

Stadium III	3/4	0	0
Stadium IV	1-4	1	0
	1-4	1/0	1

Tabelle 6: UICC-Stadien nach Wittekind et al. (105)

2.7.7 Staging

Grundsätzlich dient das Staging dazu herauszufinden, welche Art von PCA – bspw. niedriges Risiko bei lokal begrenztem Karzinom - vorliegt, um im Folgenden eine möglichst passende Therapie auswählen zu können. Wie im Handlungsbaum bereits gezeigt, (siehe, Abbildung 4) wird das lokal begrenzte PCA in drei Risikokategorien eingeteilt (vgl. Tabelle 7). ‚T‘ kann inzwischen mittels mpMRT bestimmt werden und wird deswegen auch als ‚cT‘ (‚clinical‘ = klinische Klassifikation) und nicht als ‚pT‘ (‚pathological‘ = pathologische Klassifikation) angegeben. Bis auf die lokal begrenzten PCA mit niedrigem Risiko, ist bei allen PCA eine weitere Bildgebung angezeigt, um festzustellen, ob ein fortgeschrittenes oder metastasiertes PCA vorliegt, bzw. um den ‚N-‘ und ‚M-Status‘ zu ermitteln. Die ESMO-Leitlinien empfehlen hier bei lokal begrenztem PCA mittleren Risikos entweder eine Aufnahme mittels Ganzkörper-MRT oder eine CT-Abdomen/Becken und eine Skelettszintigraphie.⁴⁵ Bei hohem Risiko wird ein CT-Thorax/Abdomen/Becken und eine Skelettszintigraphie empfohlen. (94)

Niedriges Risiko	PSA \leq 10 ng/ml und Gleason Score 6 und cT 1c, 2a
Mittleres Risiko	PSA 10-20 ng/ml oder Gleason Score 7 oder cT 2b
Hohes Risiko	PSA >20 ng/ml oder Gleason Score \geq 8 oder cT 2c

Tabelle 7: Einteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in Risikogruppen, in Anlehnung an D'Amico et al. (106)

Die S3-Leitlinie empfiehlt für lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome mit hohem Risiko oder fortgeschrittene PCA, dass Patienten mit einem Gleason-Score \geq 8 oder einer cT3/4-Kategorie, je nach Fragestellung eine MRT- oder CT-Untersuchung der Beckenorgane erhalten sollten. Eine Skelettszintigraphie sollte bei Patienten mit einem histologisch gesicherten PCA und einem PSA-Wert von > 10 ng/ml oder einem Gleason-Score \geq 8 oder einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen durchgeführt werden. Bei High-Risk Prostatakarzinomen (Gleason-Score 8-10 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA \geq 20ng/ml) kann ein

⁴⁵ Die S3-Leitlinie sieht allerdings aufgrund mangelnder Datenlage auch bei PCA mittleren Risikos noch keine ausreichende Basis, um eine Empfehlung für eine Bildgebung auszusprechen. (3)

PSMA-PET/CT (siehe, 2.8.3.4) zum Einsatz kommen, um die Ausbreitung gut dokumentieren zu können. Dieses hat bei der Detektion von Metastasen eine höhere Genauigkeit. (3)

2.7.8 Biomarker/ Genetische Testung in der Diagnostik

In Kapitel zum PSA wurde dieser bereits als Biomarker zum einen der Früherkennung und zum zweiten der Progressions-Erkennung dargestellt (vgl. S. 27). Dieses Kapitel soll einen kleinen Überblick über weitere mögliche Biomarker liefern, die dem Kliniker helfen können, eine Progression oder ein Therapieansprechen auszumachen, bzw. auch die Konstitution vor einer Therapie abzuklären. Mögliche Marker im Labor wären die ‚*Alkalische Phosphatase*‘ (AP), die ‚*Laktat Dehydrogenase (LDH)*‘, Leberwerte wie ‚*Alaninaminotransferase*‘ (ALT) oder ‚*Aspartataminotransferase*‘ (AST), das ‚*Hämoglobin*‘ (Hb), die *Thrombozytenzahl*, Testosteron im Blutserum, die ‚*Neuronenspezifische Enolase*‘ (NSE) und ‚*Chromogranin A*‘ (CGA) als neuroendokrine Marker, sowie Entzündungsparameter wie ‚*C-Reaktives Protein*‘ (CRP) oder die Leukozytenzahl, sowie das Albumin und die ‚*Glomeruläre Filtrationsrate*‘ (GFR).⁴⁶ (107)

Moritz, J. et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie 20 Patienten mit mCRPC und Carboplatin-Therapie, ob es Blut-basierte Biomarker gibt, die das Therapie-Ansprechen gut abbilden können und somit als prädiktive Marker dienen könnten. Unter den ausgewählten Biomarkern zeigte lediglich die NSE-Verdopplung eine 19% höhere Therapie-Anspruchsrate. (107)

Darüber, ob und wie **genetische Testungen** in die Diagnostik des PCA aufgenommen werden sollten, wird aktuell debattiert. Allerdings gibt es dazu noch keine allgemeinen Richtlinien. In der *Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017* fand sich ein großer Konsens darüber, BRCA2 in das PCA-Screening aufzunehmen. Besonders bei hoch-Risiko-Karzinomen, fortgeschrittenen Karzinomen und metastasierten Karzinomen. Alle Patienten mit mCRPC unabhängig von ihrer Familienanamnese zu testen, fand einen moderaten Konsens. (108) Auf der *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019* wurde darüber abgestimmt, ein ausgedehntes Panel an Genen zu testen, falls ein Keimbahnmutationstest durchgeführt werden soll. Insgesamt stimmten 77 % der Diskussionsteilnehmer für die molekulare Charakterisierung von Tumoren bei Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs, 16 % sprachen sich sogar für Tests bei lokal begrenzten Erkrankungen mit hohem

⁴⁶ Auf alle diese Parameter einzeln bei Erhöhung oder Erniedrigung einzugehen, würde an dieser Stelle zu weit führen.

Risiko aus. Über das optimale Krankheitsstadium, in dem diese Tests durchgeführt werden sollten, gab es allerdings noch keinen Konsens. (109)

Eine weitere Frage betrifft die Bestimmung genetischer Mutationen des PCA mittels ct-DNA. Unter der sogenannten ‚*Liquid Biopsy*‘ versteht man in der Krebsdiagnostik die Gewinnung von Nukleinsäuren eines Tumors aus Körperflüssigkeiten - meist aus Blut. (110) Die vom Tumor stammenden und ins Blut abgegebenen Nukleinsäuren können entweder in Zellen gebunden sein – in diesem Fall spricht man von ‚*zirkulierenden Tumorzellen*‘ (CTC)- oder sie kommen in freier Form vor (=ctDNA). Bei frei zirkulierender DNA, deren Herkunft unklar ist, spricht man von ‚*cell free DNA*‘ (cfDNA), bzw. ‚*circulating-cfDNA*‘ (ccfDNA). (111) *Liquid biopsys* könnten sehr wichtige diagnostische Werkzeuge werden, um beispielsweise AR-Alterationen schnell aus Blutproben zu detektieren und rasch über mögliche Therapie-Resistenzen Bescheid zu wissen.⁴⁷ (112)

2.8 Therapie

Grundsätzlich lassen sich beim PCA die therapeutischen Möglichkeiten in zwei Kategorien fassen: Kurative und palliative Therapieformen. Ziel der kurativen Therapieansätze ist die vollständige Heilung. Ziele palliativer Therapieansätze sind Beschwerdelinderung und eine Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung. Welcher Therapieansatz gewählt wird, ist nicht nur am Stadium der Erkrankung festzumachen, sondern auch an den individuellen Vorstellungen des Patienten, seinen Komorbiditäten, seinem Allgemeinzustand und der Lebenserwartung. In den folgenden Kapiteln werden die einzelnen Therapieoptionen kurz dargestellt, welche den Patienten – je nach Status ihrer Erkrankung– zur Verfügung stehen.

2.8.1 Kurative Therapieformen

Als kurative Therapieformen stehen grundsätzlich eine *aktive Überwachung* („*active surveillance*“), eine *Strahlentherapie* („*radiotherapy*“ (RT)) in Form von *perkutaner Bestrahlung* oder *Brachytherapie* (BT) oder eine *radikale Prostatektomie* (RP) zur Verfügung. (94) Es gibt außerdem noch eine Reihe von weiteren kurativ-intendierten therapeutischen Möglichkeiten, die sich unter dem Begriff ‚*fokale Therapien*‘ versammeln. Tabelle 8 gibt

⁴⁷ In Kapitel 3.2 ist eine mögliche Methode beschrieben, auf welche Weise eine genetische Analyse aus ctDNA durchgeführt werden kann. In den Kapiteln **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** u nd 5.4 wird über den Einsatz von ctDNA in der Diagnostik des Prostatakarzinoms reflektiert.

eine Übersicht über die möglichen therapeutischen Strategien kurativer Intention nach unterschiedlichen Krankheitsstadien sortiert:

Stadium des Prostatakarzinoms		Mögliche therapeutische Strategien
Lokal begrenztes PCA	Niedriges Risiko	Aktive Überwachung
		Radikale Prostatektomie
		Perkutane Strahlentherapie
		LDR-Brachytherapie
		Fokale Therapien
	Mittleres Risiko	Radikale Prostatektomie
		Perkutane Strahlentherapie + hormonablativ Therapie
		Perkutane Strahlentherapie + hormonablativ Therapie + Brachytherapie (LDR/HDR)
	Hohes Risiko	Radikale Prostatektomie + Lymphadenektomie
		Perkutane Strahlentherapie + hormonablativ Therapie
Perkutane Strahlentherapie + hormonablativ Therapie + Brachytherapie (LDR/HDR)		
Lokal fortgeschrittenes PCA		Radikale Prostatektomie + Lymphadenektomie + adjuvante / neoadjuvante perkutane Strahlentherapie
		Perkutane Strahlentherapie + HDR-Brachytherapie
		Perkutane Strahlentherapie + hormonablativ Therapie
Fortgeschrittenes PCA (N1)		Strahlentherapie + adjuvante hormonablativ Therapie (mind. 2-3 Jahre Dauer)
		Radikale Prostatektomie + adj. hormonablativ Therapie + Lymphadenektomie
Lokales Rezidiv des PCA	Primäre radikale Prostatektomie	Abwarten (bei günstigem Risikoprofil)
		Perkutane Salvagestrahlentherapie des Prostatabetts +/- Lymphknotenbestrahlung +/- Androgendeprivationstherapie (ADT) (für 6-24 Monate)
		Abwarten und sekundäre ADT
		Salvageprostatektomie

	Primäre	Hochintensive, fokussierte Ultraschallablation
	Strahlentherapie	HDR-Brachytherapie

Tabelle 8: Übersicht der kurativ-intendierten therapeutischen Optionen bei lokal begrenztem, lokal fortgeschrittenem, fortgeschrittenem und lokal rezidiviertem PCA, in Anlehnung an die S3- und die ESMO-Leitlinien (3,94)

2.8.1.1 Aktive Überwachung

Unter *aktiver Überwachung*, synonym auch als ‚*abwartendes Management*‘, ‚*aktives Monitoring*‘ oder ‚*verzögert eingesetzte Therapie*‘ bezeichnet, versteht man, dass nach der Diagnose eines PCA zunächst keine Therapie eingeleitet wird und die Patienten zu engmaschigen, regelmäßigen Kontrollen zur Nachsorge gehen.⁴⁸ Erst wenn sich in diesen Kontrollen eine Progression der Erkrankung abzeichnet, wird kurativ-Therapeutisch eingegriffen. Aufgrund der geringen Mortalitätsrate von Niedrigrisiko-PCA ergibt sich aus statistischer Sicht erst ab einer Lebenserwartung von 10-15 Jahren ein Vorteil aktiver Therapien wie RT oder RP gegen über der aktiven Überwachung. Außerdem umgeht man die möglichen Nebenwirkungen einer RT oder RP. Die psychologische Belastung der Patienten, ihren Tumor unbehandelt zu wissen, gilt jedoch als Hauptgrund dafür, dass sich nur eine Minderheit der Patienten für eine aktive Überwachung entscheidet und viele Patienten, die sich anfänglich diesen therapeutischen Weg wählten, nach kurzer Zeit zu einer RT oder RP wechselten. (113)

Voraussetzungen für die Aktive Überwachung sind nach S3 Leitlinie: Das Vorliegen eines lokal begrenzten PCA mit niedrigem Risiko (vgl. Kriterien: Tabelle 7), sowie der Nachweis eines Tumors in ≤ 2 Biopsie-Stanzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Gewebeyzylindern und einen Tumor-Anteil von $\leq 50\%$ pro Stanze. (3)

2.8.1.2 Radikale Prostatektomie (RP)

Unter einer RP versteht man die operative Entfernung der Prostata, der Samenbläschen und den Endstücken der Samenleiter. Je nach Tumorstadium werden auch die regionalen Lymphknoten (=Lymphadenektomie, s.u.) mitentfernt. Die RP kommt sowohl bei lokal begrenztem PCA aller Risikokategorien als auch bei lokal fortgeschrittenem PCA zum Einsatz. Eine RP

⁴⁸ Ein Therapieschema könnte in etwa so aussehen: 1) Alle 3 Monate PSA-Wert und DRU für 2 Jahre. Bei unveränderten Werten: DRU nur noch 6-monatlich; 2) 1 Jahr nach Diagnose: Erneute Biopsie, falls unauffällig: Alle 3-5 Jahre wieder eine Biopsie. 3) Aktive Therapie erst ab einer PSA-Verdopplungszeit von <3 Jahren oder einer histologischen Progression zu einem Gleason-Grad $\geq 4+3$. (113)

vermindert das Risiko einer Progression, sowie die Entstehung von Fernmetastasen und verringert die Mortalität im Vergleich zum Watchful waiting. (3,93)

Ziele der Operation sind 1) die Entfernung der Prostata, sodass sich an den Resektionsrändern des entfernten Gewebes histologisch keine Tumorzellen mehr nachweisen lassen – dies wird auch als ‚R0-Resektion‘ oder ‚Resektion im Gesunden‘ bezeichnet⁻⁴⁹ und 2) ein Erhalt der Harnkontinenz und der erektilen Funktion, welche v.a. durch Nervenschäden bei der Operation auftreten kann.⁵⁰ (3)

Es werden 3 verschiedene Zugangswege bei einer operativen Entfernung der Prostata unterschieden: 1) Retropubisch, 2) perineal und 3) laparoskopisch a) intraperitoneal, b) extraperitoneal und c) roboterassistiert. Keiner dieser verschiedenen Operationswege hat bislang in Studien ein signifikant besseres Ergebnis erzielt als einer der anderen.⁵¹ Allerdings zeigte sich, dass in Zentren, in denen viele RP durchgeführt werden und mit der Erfahrung eines Operateurs oder einer Operateurin auch die perioperative Morbidität und Mortalität sinken.⁵² (117)

Ob eine Lymphadenektomie im Rahmen der RP durchgeführt wird, ist immer eine Frage der Abwägung von Nutzen und Nachteil. Durch eine Lymphknotenentfernung können Lymphödeme, Lymphozelen oder Thrombosen entstehen. Bei Patienten mit niedrigem Risiko und lokal begrenztem PCA, kann aufgrund dieser Nebenwirkungen und der geringen Wahrscheinlichkeit, dass Lymphknotenmetastasen bestehen, auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden. Liegen allerdings Lymphknotenmetastasen vor, ist dies mit einem deutlich schlechteren Verlauf der Erkrankung vergesellschaftet und bedarf der Einleitung einer adjuvanten Therapie. Bei lokal begrenztem PCA hohem Risiko kann deshalb eine Lymphadenektomie erfolgen. (94) Nach den S-3-Leitlinien für Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCA sollten im Rahmen einer RP eine Lymphknotenentfernung der Regionen der *Vena iliaca externa*, der *Arteria iliaca interna* und der *Fossa obturatoria* durchgeführt werden.⁵³ (3)

⁴⁹ Eine R1-Resektion (histologischer Nachweis von Tumorgewebe im Resektionsrand) ist mit einer erhöhten Tumor-Rezidivrate verbunden. (114)

⁵⁰ Die wichtigsten Nebenwirkungen einer RP sind postoperative Inkontinenz und erektile Dysfunktion. (115)

⁵¹ Nur in Bezug auf den Blutverlust während der Operation und die Rate an notwendigen Transfusionen zeigen laparoskopische Operationen ein besseres Ergebnis. (116)

⁵² Eine Zertifizierung als Zentrum für Prostatektomien und ebenso die Erfahrung eines Operateurs wird an der Fallzahl festgemacht (mind. 50 Prostatektomien in einer Einrichtung pro Jahr, sowie mind. 25 pro Operateur pro Jahr). Außerdem bedarf es eines entsprechenden Ausbildungsprogramms. (3)

⁵³ Allerdings gibt es selbst beim lokal fortgeschrittenen PCA noch keine gesicherte Wirksamkeit der Lymphadenektomie im Rahmen der RP, die einen prognostischen Nutzen dieser Maßnahme belegen würde. (3)

2.8.1.3 Strahlentherapie

Bei der therapeutischen Strahlentherapie wird Tumorgewebe mittels ionisierender Strahlung geschädigt. Prinzipiell stehen hierzu externe Bestrahlungsmethoden (=perkutane Strahlentherapie) und interne Bestrahlungsmethoden (=Brachytherapie) mittels Implantation sog. *Seeds* (=radio-nuklid-haltige Nadeln oder Körner) zur Verfügung. (118)

Die perkutane Strahlentherapie kann bei allen Risikogruppen des lokal begrenzten PCA als Alternative zur RP therapeutisch eingesetzt werden. Ebenfalls ist sie bei lokal fortgeschrittenem PCA indiziert. Bei lokal begrenztem PCA des mittleren und hohen Risikoprofils, sowie beim lokal fortgeschrittenen PCA sollte eine zusätzliche, zeitlich begrenzte *hormonablativ* Therapie⁵⁴ durchgeführt werden.⁵⁵ Ob die Lymphabflusswege mitbestrahlt werden sollen, ist noch nicht eindeutig geklärt. Ebenfalls gilt es noch nicht als gesichert, ob eine Bestrahlung mit erhöhter Einzeldosis, geringerer Gesamtdosis und kürzerer Gesamtdauer der Therapie (=hypofraktionierte Bestrahlung) eine geeignete therapeutische Option darstellt.

Die perkutane Strahlentherapie kann außerdem noch neoadjuvant oder adjuvant, d.h. vor oder nach erfolgter RP durchgeführt werden. Kriterien hierfür sind: 1) pN(0), pT3/pT4+R1 und Gleason Score 8-10; 2) pN(0), erhöhte Risiko, pT3/pT4+R0 und Gleason Score 8-10; 3) pN(0), R1 (multifokal-positiver Schnittrand) und Gleason Score 8-10 + pT2. (3)

Eine Alternative zur externen Bestrahlungsmethode ist die *Brachytherapie*. Bei diesem Verfahren werden über das Perineum *Jod-125*, *Palladium-103* oder *Iridium-196-Seeds* in die Prostata implantiert.⁵⁶ Deren Positionierung erfolgt entweder transrektal sonographisch oder über eine Kombination aus Ultraschall- und Röntgenbildern. Etwa fünf Wochen nach Implantation erfolgt eine CT-gestützte Qualitätskontrolle. Die Brachytherapie wird eingeteilt nach Dosierung. Dementsprechend gibt es eine *LDR-* (*low dose rate: 0,4-2Gy/h*), eine

⁵⁴ Unter ‚**hormonablativ**er Therapie‘ werden unterschiedliche Arten von Androgen-unterdrückenden Therapien verstanden. Diese werden im Kapitel 2.8.3.2 näher beschrieben.

⁵⁵ Die Empfehlungen für eine neoadjuvante oder adjuvante hormonablativ Therapie bei RT sehen folgendermaßen aus: RT lokal begrenzt, mittleres Risiko: Neoadjuvant oder adjuvant für 4-6 Monate; RT lokal begrenzt, hohes Risiko und lokal fortgeschrittenes PCA: Neoadjuvant bis zu 6 Monate davor, mind. 24-26 Monate. Im Gegensatz dazu wird eine hormonablativ Therapie bei RP erst ab einem lymphknotenpositiven Stadium empfohlen. (3)

⁵⁶ Iridium-196-Seeds kommen bei HDR-Brachytherapie zum Einsatz. Im Gegensatz zur LDR-Brachytherapie werden diese Seeds allerdings direkt nach der Applikation wieder entfernt. (119)

MDR- (middle dose rate: 2-12 Gy/h) und eine *HDR-* (high dose rate: >12 Gy/h) *Brachytherapie*. (93). Beim PCA finden nur die LDR- und HDR-Brachytherapie therapeutisch Verwendung. Die LDR-Brachytherapie ist als Monotherapie kurativ-therapeutisch bei niedrig-Risiko und lokal-begrenztem PCA einsetzbar. Voraussetzungen sind ein PSA-Wert <10 ng/ml, eine Gleason-Grading-Group 1, sowie eine cT1c- bis cT2a-Tumorausdehnung. Für PCA-Patienten mit hohem Risiko wird keine LDR-Monotherapie empfohlen. Hier und bei der intermediären Risikogruppe kann eine Kombination aus primärer externer Bestrahlung und LDR/HDR-Brachytherapie verbunden mit einer Kurzzeit- bzw. Langzeit ADT durchgeführt werden. Bei lokal fortgeschrittenem PCA verhält es sich ähnlich. Hier ist die HDR-Brachytherapie bei einer Tumorausdehnung von cT3 in Kombination mit einer externen Bestrahlung eine mögliche Therapieoption. (3)

2.8.1.4 Fokale Therapien

Es gibt noch eine Reihe weiterer Therapiemöglichkeiten, die eine kurative therapeutische Intention verfolgen, bei welchen die Datenlage allerdings im Vergleich zu aktiver Überwachung, RP und RT noch unzureichend ist. Diese Therapien werden unter dem Begriff ‚*Fokale Therapien*‘ versammelt und stellen meist minimalinvasive Verfahren dar, die nur den Teil der Prostata, in dem sich das Karzinom befindet behandeln – man spricht hier von einem ‚*Konzept der Teildrüsenbehandlung*‘. Dadurch, dass man die Radikalität des Eingriffs minimiert, senkt man auch die Nebenwirkungen der Behandlung. Allerdings, wie bereits häufiger erwähnt, ist das PCA ein Tumor, der oft ein multifokales Wachstum zeigt, sodass die fokalen Therapien das Risiko beinhalten, Teile des Tumors zu übersehen.

Eine fokale Therapie kann deshalb nach Expertenkonsens nur Patienten mit unilateralem, lokal begrenztem PCA mit niedrigem Risiko angeboten werden, die zuvor eine RP, RT, als auch Aktive Überwachung abgelehnt haben. Des Weiteren muss ein Gleason Score von 6, einen PSA-Wert <10 ng/ml und eine unauffällige DRU vorliegen. Die Diagnose soll durch mpMRT, Fusionsbiopsie und systematische Biopsie erfolgen und maximal 50% der Gewebezylinder der systematischen Biopsie dürfen auf einer Seite einen positiven Befund ergeben. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen ist eine fokale Therapie nicht indiziert.

Therapieverfahren, die unter den Begriff der *Fokale Therapien* fallen, sind *photodynamische Therapie (VTP)*, *hochintensive, fokussierte Ultraschallablation (HIFU)*, *Kryothe-*

rapie, irreversiblen Elektroporation (IRE), Laserablation, fokale Brachytherapie, Radiofrequenzablation (RFA), stereotaktische Bestrahlung (SBRT), Mikrowellentherapie und transurethrale Ultraschallablation. (3)

2.8.2 Zwischen Kuration und Palliation:

Bei den lymphknotenpositiven Karzinomen und den lokalen Rezidiven eines PCA besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass sie kurativ behandelt werden. Allerdings ist hier die Wahrscheinlichkeit wesentlich geringer als bei den lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen Karzinomen, weshalb sie in dieser Arbeit zwischen Kuration und Palliation angesiedelt werden.

2.8.2.1 Lymphknotenpositive Karzinome

Bei lymphknotenpositiven Karzinomen werden von den S3-Leitlinien zwei Therapiealternativen empfohlen, die beide eine lokale Therapie und eine hormonelle Therapie beinhalten. Einerseits kann eine Strahlentherapie mit einer adjuvanten hormonablativen Therapie für mind. 2-3 Jahre angesetzt werden. Andererseits steht eine radikale Prostatektomie in Kombination mit einer adjuvanten hormonablativen Therapie zur therapeutischen Verfügung. Ähnlich wie beim lokal begrenzten PCA mit hohem Risiko und beim lokal fortgeschrittenen PCA hat sich eine zusätzliche Lymphadenektomie in Studien bislang noch nicht abschließend als prognoseverbessernd erwiesen. (3)

2.8.2.2 Lokalrezidive

Nach allen der oben beschriebenen kurativ intendierten Therapien wird der PSA-Wert als Nachsorgeparameter verwendet. Übersteigt der PSA-Wert in der Nachsorge eine gewisse Grenze, spricht man von einem *biochemischen Rezidiv*. Im Falle einer RP liegt diese Grenze bei $> 0,2$ ng/ml, im Falle einer Strahlentherapie ist die Grenze ein PSA-Anstieg > 2 ng/ml über den postinterventionellen Nadir.⁵⁷ In beiden Fällen muss die Grenze, ab welcher man von einem biochemischen Rezidiv spricht, in zwei Messungen überschritten sein.

Eine Biopsie, um zu bestätigen, ob tatsächlich ein Tumorrezidiv vorliegt, sollte, falls eine primäre Strahlentherapie durchgeführt wurde, angestrebt werden, um die Möglichkeit

⁵⁷ Der *postinterventionelle Nadir* meint den tiefsten gemessenen Wert nach der Bestrahlung.

einer weiteren lokalen Therapie zu klären. Bei einer RP als primärer Therapie ist dies aufgrund diagnostischer Ungenauigkeit nicht angezeigt. (3)

Für das weitere therapeutische Vorgehen ist auch die Unterscheidung wichtig, ob ein *lokales* oder ein *systemisches* Rezidiv vorliegt. Hierfür werden die Faktoren der PSA-Verdopplungszeit, der Gleason-Grad des Prostatektomie-Präparates und das Zeitintervall zwischen Operation und Rezidivnachweis mit herangezogen. Ist die PSA-Verdopplungszeit kurz, der Gleason Grad >7 oder das Intervall zwischen Operation und Rezidiv-Auftreten kurz, deutet das auf eine systemische Progression der Erkrankung hin. Des Weiteren sollte ein PSMA-PET (vgl. Kapitel 2.8.3.4) durchgeführt werden, um die Tumorausdehnung beurteilen zu können. (3,120)

Die Therapie eines systemischen Rezidivs, bzw. einer Metastasierung wird im Kapitel 2.8.3 näher beleuchtet. Liegt ein Lokalrezidiv vor, stehen folgende therapeutischen Optionen zur Verfügung: (3,94)

- **Nach primärer RP:** 1) Abwartendes Verhalten (PSA-Verdopplungszeit: > 12 Monaten, Gleason Score < 8 / Gleason- Grading Group <4); 2) Perkutane *Salvagestrahlentherapie (SRT)* mit oder ohne Lymphknotenbestrahlung und ADT je nach Risikoprofil für 6-24 Monate.
- **Nach primärer Strahlentherapie:** 1) Beobachtung und sekundäre ADT; 1) Salvageprostatektomie (davor: bioptische Sicherung / NW: Potenzverlust, Kontinenzprobleme sind wesentlich wahrscheinlicher als bei primärer RP); 2) HIFU-Therapie; 3) HDR-Brachytherapie

2.8.3 Palliative Therapieformen

2.8.3.1 Watchful waiting

Sowohl kurative wie aktiv-palliative Therapie-Optionen können von Patienten im Gespräch mit Arzt oder Ärztin abgelehnt werden. Gründe hierfür können das Alter des Patienten, eine Lebenserwartung von <10 Jahren, ein gut differenzierter, vermutlich langsam progredienter Tumor, die Nebenwirkungen einer ADT, Beschwerdefreiheit, unterschiedliche Begleiterkrankungen oder eine Kombination dieser oder weiterer Faktoren sein. In diesem Fall kann die palliative Therapieform des *watchful waiting* vereinbart werden. Erst bei symptomatischer Progredienz der Erkrankung, bspw. in Form von Knochenschmerzen oder Miktions-

störungen, soll mit einer ADT (s.u.) begonnen werden. Im Gegensatz zur aktiven Überwachung geht das watchful waiting mit keinem festgelegten Kontrollkonzept einher, es wird erst bei *symptomatischer* Progression therapiert und die Therapie ist nicht kurativ, sondern palliativ intendiert. (3,113,119)

2.8.3.2 Hormontherapien / Androgen-gezielte Therapien

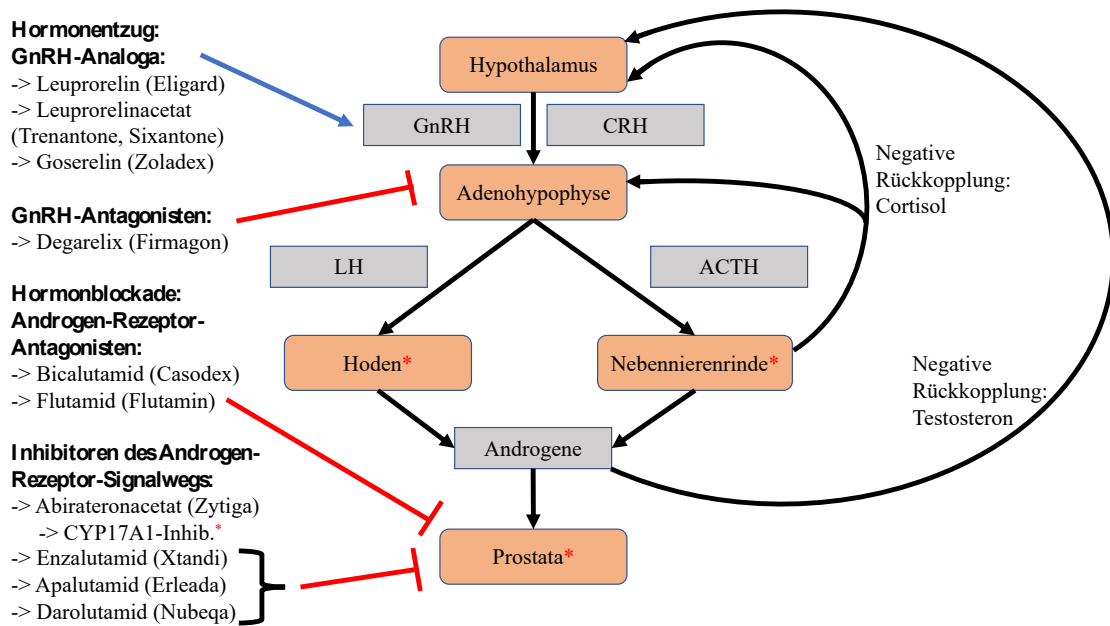


Abbildung 5: Therapeutische Ansatzpunkte der Hormontherapien (121–125)

Mittels sog. **Hormontherapien** macht man sich die Androgenabhängigkeit des PCA therapeutisch zunutze. Wie in Kapitel 2.5.4.1 bereits beschrieben, sind Androgene essenziell für das Wachstum und die Differenzierung des Prostatagewebes. Der Begriff Hormontherapie ist jedoch etwas irreführend. Er suggeriert, dass dem Körper Hormone zugeführt werden. Der therapeutische Ansatz geht allerdings in eine gegenteilige Richtung. Zum einen wird die Androgenproduktion und Ausschüttung in den Kreislauf unterbunden, zum anderen werden AR blockiert, also die Wirkungsstellen der Androgene im Körper. Dementsprechend unterscheidet man zwei klassische Gruppen medikamentöser Ansatzpunkte: 1) *Hormonentzugstherapie* (=ADT) und 2) *Hormonblockade*. Werden Medikamente beider Gruppen miteinander kombiniert, spricht man von einer ‚maximalen Androgenblockade‘ (MAB). Zusätzlich gibt es noch *neuere Hormontherapien*, die v.a. bei metastasiertem PCA, aber auch bei mCRPC zum Einsatz kommen (siehe Abbildung 6). Um die Wirkmechanismen dieser Medikamentengruppen verständlich zu machen, ist es notwendig, die endokrinologischen

Wege, auf denen Androgene zur Prostata und zu den AR gelangen, durch die sie ihre proliferierende Wirkung entfalten, zu verstehen. In Abbildung 5 sind die unterschiedlichen Ansatzpunkte der Hormontherapie im hormonellen Regelkreislauf veranschaulicht. (126)

Bei niedrigem Serum-Testosteron-Spiegel setzt der Hypothalamus das ‚*Gonadotropin releasing hormone*‘ (*GnRH*) frei, denn Testosteron wirkt hemmend auf die GnRH-Sekretion. GnRH regt die Adenohypophyse zur Ausschüttung des ‚*Gonadotropine Luteinisierendes Hormons*‘ (*LH*) und des ‚*Follikelstimulierendes Hormons*‘ (*FSH*) an. LH bewirkt in den Leydig Zellen des Hodens die Testosteronproduktion. Über eine negative Rückkopplung hemmt Testosteron nun wieder die GnRH-Sekretion. In den Hoden wird der Hauptteil des Testosterons im Körper produziert. Das Testosteron wird wiederum in der Prostata zu großen Teilen in *5-alpha-Dihydrotestosteron* umgewandelt, welches mit 5-facher Affinität an den AR bindet. (121)

Ein weiterer physiologischer Weg, wie Androgene zur Prostata gelangen können, ist der über die *Nebennierenrinden (NNR)*. Dort werden neben Cortisol und Aldosteron auch Androgene - in der *zona reticularis* - gebildet. Auch dieser endokrinologische Kreislauf geht über den Hypothalamus. Cortisol hemmt die Ausschüttung von ‚*Corticotropin-Releasing-Hormon*‘ (*CRH*) im Hypothalamus und ‚*Adenocorticotropes Hormon*‘ (*ACTH*) in der Hypophyse. Ist das Serum-Cortisol niedrig, werden CRH und ACTH vermehrt sezerniert. CRH regt die Adenohypophyse zusätzlich an, vermehrt ACTH auszuschütten, welches seinerseits die NNR zu erhöhter Produktion antreibt. Ein daraufhin erhöhtes Serumcortisol hemmt wiederum – analog zu Testosteron und GnRH – die CRH-Produktion. (121)

GnRH-Analoga (Vertreter: *Leuprorelin*, *Leuprorelinacetat*, *Goserelin*): GnRH-Analoga (=Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (*LHRH*)- Analoga) binden an GnRH-Rezeptoren der Adenohypophyse und stimulieren diese stark. Dadurch kommt es zuerst zu einer Überproduktion von LH und damit auch Testosteron. In der Folge werden die GnRH-Rezeptoren allerdings herunterreguliert, sodass nur noch Kastrationslevel an Testosteron im Serum nachweisbar sind – nach ca. 2-3 Wochen.⁵⁸ Aufgrund der anfänglichen Überstimulation kann es kurzfristig zu einer klinischen Verschlechterung des Zustandsbildes von Patienten v.a. mit metastasierter Erkrankung kommen (*„flair up-Phänomen“*). (123,127)

⁵⁸ Unter Kastrationslevel an Testosteron werden bislang noch unterschiedliche Werte verstanden: die ‚*European Association of Urology*‘ (*EAU*) haben den Zielwert einer ADT im Jahr 2014 auf <20 ng/dL festgelegt. Die ‚*U.S. Food and drug administration*‘ (*FDA*) geben einen Wert von < 50ng/dl an. (123)

GnRH-Antagonisten (Vertreter: Degarelix): Im Gegensatz zu den GnRH-Analoga wirken Medikamente der Gruppe der GnRH-Antagonisten antagonistisch an den GnRH-Rezeptoren der Adenohypophyse. Es kommt demnach zu keinem flare-up Phänomen. Deshalb werden GnRH-Antagonisten genutzt, um die ADT einzuleiten. Allerdings werden mit GnRH-Antagonisten oft nicht ganz so niedrige Testosteronlevel erreicht, wie mit GnRH-Analoga. (123,127)

Androgenrezeptor-Antagonisten (Vertreter: Bicalutamid, Flutamid, Cyproteronacetat), auch als *Antiandrogene* bezeichnet, üben eine kompetitive Hemmung an den AR aus. Diese Therapie wird meist nur in Frühstadien eingesetzt, da ab einer gewissen Größe der Tumore nicht mehr alle AR kompetitiv gehemmt werden können und die Testosteronlevel nicht verringert werden. Von einigen Klinikern werden sie als Monotherapie bei Patienten mit nichtmetastasierten Erkrankungen eingesetzt, die ihre Libido erhalten und die Nebenwirkungen der Androgendeprivation vermeiden wollen. (123)

Die **MAB** stellt eine Kombination aus Hormonentzug und -blockade dar. Da beim Hormonentzug, wie oben geschildert, immer noch ein kleiner Teil an Androgenen über die NNR gebildet wird, deckt ein AR-Antagonist diesen Part therapeutisch ab, sodass auch die wenig vorhandenen Androgene nicht an den AR binden können. (128)

Die Hormontherapie ist ein palliativer Therapie-Ansatz. Wie im Kapitel 2.5.4.1 bereits beschrieben gibt es einige Mechanismen der Karzinomzellen, die sie befähigen, Wege zu finden, trotz AR-Entzug und Blockade weiter zu wachsen. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass der Tumor losgelöst vom AR Wachstum generiert. Auch niedrige Testosteronlevel über die NNR oder durch den Tumor selbst erzeugt, können ein Grund für die Kastrationsresistenz sein. (122) Aus diesem Grund wird die ADT auch nicht abgesetzt, nachdem es zu einem erneuten PSA-Anstieg gekommen ist (*biochemisches Rezidiv*) und es kommen deswegen auch im Stadium der Kastrationsresistenz noch weitere Medikamente zum Einsatz, die ebenfalls die Hormonachse betreffen, bzw. den Androgen-Signalweg inhibieren. Man bezeichnet sie als *next generation hormonal agents* (*NHA*) Hierzu zähle die **Inhibitoren des Androgenrezeptor-Signalwegs**: Enzalutamid, Abirateronacetat, Apalutamid und Darolutamid. Diese sind bereits in Abbildung 5 vermerkt und werden hier nun Steckbrief-artig in ihrer Wirkweise skizziert:

- **Enzalutamid (Xtandi):** (50,124,129)
 - Dreifacher Wirkmechanismus:
 - Antiandrogen mit besonders hoher antagonistischer Affinität zum AR
 - Hemmt die Translokation des aktivierten AR in den Zellkern

- Reduziert die DNA-Bindung des AR und die Rekrutierung von Ko-Faktoren
- Eine Resistenzentwicklung des AR gegen Enzalutamid ist möglich
- **Apalutamid (Erleada): (130)**
 - Ebenfalls ein AR-Inhibitor (seit 2019 zugelassen) mit hoher Selektivität
 - Translokation des AR in den Zellkern wird unterbunden
 - Verhindert die Bindung des AR an die DNA und die AR-vermittelte Transkription
 - Ähnliche Wirkung wie Enzalutamid
- **Darolutamid (Nubeqa): (131)**
 - Hoch affiner AR-Antagonist, der ähnlich Enzalutamid und Apalutamid Testosteron induzierte Translokation des AR in den Zellkern unterbindet
 - Blockiert die Aktivität der getesteten Mutationen in AR, die aufgrund einer ADT entstehen
 - Reduziert das Wachstum von AR-überexprimierenden PCA-Zellen *in vitro*
 - Im Gegensatz zu Enzalutamid erhöht Darolutamid die Testosteronspiegel nicht und überschreitet kaum die Blut-Hirn-Schranke
- **Abirateronacetat (Zytiga): (122,124)**
 - Selektive Inhibition des *CYP17A1-Enzyms*: Die Androgen- und Estrogen-Biosynthese wird in den Hoden, den NNR und der Prostata blockiert
 - Muss in Kombination mit niedrig dosierten Glucocorticoiden eingenommen werden (10mg /Tag). Aufgrund der Hemmung der *17-alpha-Hydroxylase* akkumulieren Mineralcorticoide. Dadurch kann es zu sekundärem Hyperaldosteronismus, Hypertonie, Ödembildung und Hypokaliämie kommen.
 - Anm.: Das Antimykotikum *Ketokonazol* hat ebenfalls einen hemmenden Effekt auf die Androgen-Biosynthese und wurde deshalb schon vor Abirateronacetat therapeutisch bei metastasiertem PCA eingesetzt (vgl. Fußnote 32).

2.8.3.3 Chemotherapeutika

Neben der Hormontherapie kommen bei aggressiven Tumorvarianten oder bereits metastasierten PCA auch Chemotherapeutika zum Einsatz. Sie werden hier ebenfalls nach ihrer Wirkweise und ihren Indikationen skizziert, bevor dann im Kapitel zur speziellen Therapie ein Handlungsbaum aufzeigt, wann sie therapeutisch bei metastasierten Erkrankungen und im Besonderen bei mCRPC eingesetzt werden können. (Auch Kombinationen der unterschiedlichen Medikamente sind möglich, auf die hier aus Platzgründen allerdings nicht näher eingegangen wird)

Taxane (Vertreter: Docetaxel und Cabazitaxel): (3,132,133)

Taxane sind sog. ‚Spindelgifte‘, deren Wirkstoffe aus Eiben gewonnen werden. Sie hemmen die Mitose, indem sie an die Mikrotubuli des Spindelapparats binden und auf diese Weise die Zellteilung verhindern. So können sich die Tumorzellen nicht mehr vermehren. Docetaxel war das erste Medikament, das eine Verbesserung im Gesamtüberleben ‚*overall survival*‘ (OS) bei Patienten mit mHSPC zeigte. Es kann nach den ESMO-Leitlinien auch als neoadjuvante Therapie vor einer RT eines lokal begrenzten PCA bei jungen, fitten Männern eingesetzt werden. Bei mCRPC findet Docetaxel häufig als erste Chemotherapielinie Verwendung. Cabazitaxel wird bei mCRPC meist erst in einer Therapielinie nach Docetaxel eingesetzt.

‚Anti-programmed cell death-1‘ (PD-1)-Antikörper (Vertreter: Pembrolizumab (Keytruda): (81,134)

Programmed cell Death 1 (PD-1) ist ein von aktivierten Effektor-T-Zellen exprimiertes Oberflächenprotein, das als Kontrollpunkt der Immunreaktion (sog. ‚*inhibitorischer Immun-Checkpoint*‘) agiert. Seine Liganden *PD-L1* und *PD-L2* befinden sich auf Tumorzellen, Makropagen und dendritischen Zellen. Durch die Bindung von PD-1 an PD-L1 werden Tumorzellen durch das Immunsystem toleriert und das Tumorwachstum wird indirekt gefördert. Tumorzellen weichen also der Zerstörung durch das Immunsystem aus, indem sie PD-L1-Rezeptoren an der Zelloberfläche vorzeigen. Der Antikörper Pembrolizumab ist ein sog. Checkpoint-Inhibitor, d.h. er blockiert die Bindung von PD-1 an PD-L1, wodurch die Tumorzelle vom Immunsystem angegriffen werden kann.

Pembrolizumab kann in folgenden Szenarien therapeutisch zum Einsatz kommen:

- Patienten mit positivem PD-L1-Status (wobei hier noch nicht geklärt ist, ob dieser an den Tumorzellen oder den Immunzellen oder an beiden positiv sein muss)
- Weist ein Tumor viele somatische Mutationen auf, exprimiert er viele Neoantigene und alarmiert dadurch das Immunsystem. Anders ausgedrückt ist

eine hohe Mutationslast (*„tumor mutational load“ (TML)*) des Tumors möglicherweise assoziiert mit einem besseren Therapieansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren, weil dann viele T-Zellen bereits in der Tumorumgebung vorhanden sind, die nach Inhibition von PD-1 die Tumorzellen angreifen können.

- MMR-defiziente Zellen weisen eine hohe TML auf, weswegen Tumore mit diesen Mutationen gut auf Pembrolizumab ansprechen könnten.
- Ebenfalls scheinen Tumore mit CDK12-Mutationen ein gutes therapeutisches Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren aufzuweisen.

„poly(adenosine diphosphate–ribose) polymerase“ (PARP)-Inhibitoren (Vertreter: Olaparib, Rucaparib, Niraparib): (3,12,71,94)

Wie in Kapitel 2.5.3 bereits ausgeführt, bindet PARP1 an SSB der DNA, wodurch die BER ablaufen kann und der SSB repariert wird. PARP-Inhibitoren unterbinden diesen Vorgang, indem sie PARP1 an der DNA fesseln. Aus Ermangelung an Reparatur wird aus dem SSB ein DSB, woraufhin die DSB-Reparaturmechanismen NHEJ und HR ablaufen. In Tumorzellen mit *„homologous recombination repair“ (HRR)*-Mutationen läuft dann nur noch die fehleranfällige und ungenaue NHEJ ab, welche allerdings ebenfalls PARP-abhängig ist. Dadurch entstehen irreparable Schäden an der DNA und die Tumorzelle geht zugrunde.

Olaparib ist der einzige PARP-Inhibitor, der in Europa für das mCRPC zugelassen ist. Die *„U.S. Food and drug administration“ (FDA)* ließ Olaparib und Rucaparib auf Basis der PROfound-Studie für die Behandlung eines mCRPC zu. Die ESMO-Leitlinien und die S3-Leitlinien empfehlen, dass Olaparib bei Patienten mit BRCA1 oder BRCA2-Mutationen in einer Therapielinie nach Hormonpräparaten der neuen Generation eingesetzt werden kann.

Platine (Vertreter: Carboplatin, Cisplatin):

Platine vernetzen DNA-Stränge, bzw. DNA-Basen über Alkylierungen miteinander, woraufhin der DNA-Strang unbrauchbar wird, da Informationen von ihm nicht mehr gut abgelesen werden können. Es erfolgt ein sog. Replikationsstopp und der gestörte Zellstoffwechsel geht mit einem Zelluntergang einher. (135)

Cisplatin wurde als erstes Platin zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt, aber aufgrund starker Nebenwirkungen, wie beispielsweise eine dosislimitierende Nephrotoxizität, suchte man nach besser verträglichen Präparaten. So wurde Carboplatin entwickelt, das zwar immer noch ein hohes Nebenwirkungspotenzial aufweist, aber bei gleicher Dosierung besser von den Patienten toleriert wird als Cisplatin. (136)

Laut dem Leitlinienprogramm Onkologie zur Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms 2016 können bei Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Ausschöpfung von Therapiemaßnahmen mit Docetaxel oder neueren Hormonpräparaten (Enzalutamid, etc.) auch platinhaltige Schemata eingesetzt werden. (137) Der therapeutische Einsatz von Carboplatin bei Patienten mit mCRPC bleibt aufgrund ungenügender Datenlage kontrovers und es gibt bislang noch keine genauen Empfehlungen, in welchem klinischen Szenario Carboplatin eingesetzt werden sollte. Aufgrund starker Nebenwirkungen und einem insgesamt moderaten Ansprechen auf Carboplatin wurde in vielen Studien nach möglichen spezifischeren Einsatzpunkten für Patienten gesucht. Es gibt nämlich auch sehr positive Resultate über den Einsatz von Carboplatin. Mögliche Einsatzpunkte nach einigen Studien und Fallberichten wären Patienten mit:

- HRD-Mutationen (15,138,139)
- NEPC (7,107)
- Docetaxel-Re-Challenge in Kombination mit Carboplatin (138)

Bisweilen wird Carboplatin bei schlecht differenzierten neuroendokrinen Tumoren oder auch mCRPC mit **Etoposid**, einem Topoisomerase II- Inhibitor, therapeutisch kombiniert. (140)

2.8.3.4 Weitere therapeutische Optionen

In diesem Kapitel werden noch drei weitere therapeutische Optionen dargestellt, die bei mCRPC zum Einsatz kommen können: 1) Sipuleucel T, 2) Radium 223 und 3) Lutetium 177-PSMA

1) Sipuleucel T (141,142)

Sipuleucel T ist eine Art therapeutischer Krebsimpfstoff. Dem Patienten wird Blut abgenommen. Aus dem Blut werden mittels Leukozytenapherese die körpereigenen peripheren mononuklearen Blutzellen (*Peripheral Blood Mononuclear Cells* (PMBCs)) ausgewaschen - einschließlich der Antigen-präsentierenden Zellen, worunter auch die dendritischen Zellen fallen. Diese Zellen werden nun im Labor in einer Zellkultur (ex vivo) mit einem rekombinanten Fusionsprotein (*PAP-GM-CSF*) aktiviert. Dieses besteht aus saurer *Prostata-spezifischer-phosphatase* in Verbindung mit *Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimu-*

lierendem Faktor. Danach werden die aktivierten Immunzellen dem Patienten wieder infundiert und er entwickelt eine Immunantwort auf die Prostatakrebszellen. Sipuleucel T kann bei mCRPC als Therapielinie eingesetzt werden. Der Impfstoff ist allerdings laut S3-Leitlinie seit Mitte 2015 nicht mehr in Europa verfügbar. (3)

2) Radium-223 (Xofigo) (3,142)

Radium-223 ist ein kurzer Alphastrahler und ein ‚Kalzium Mimetikum‘. In Knochenbereichen mit zunehmendem Umsatz, wie z. B. osteoblastischen Metastasen, wird es anstelle von Kalzium in den Knochen eingebaut und schädigt dort die Tumorzellen, indem es durch die Alphastrahlen DSB verursacht. Radium-223 kann zum einen bei Knochenmetastasen zur Schmerztherapie eingesetzt werden, zum anderen ist es als dritte Therapielinie bei mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen - ohne viszerale Metastasen - zugelassen.

3) Lutetium-177-PSMA (¹⁷⁷Lu)-PSMA-617 (143,144)

Das ‚*Prostata-spezifische Membran-Antigen*‘ (PSMA) ist ein membrangebundenes Enzym an der Oberfläche von Prostatazellen. Bei Prostatakarzinomen wird es hochgradig überexprimiert und ist ein Biomarker für eine schlechte Prognose. Auch Metastasen zeigen oft PSMA an ihrer Oberfläche. In der Bildgebung wird sich das PSMA bei der PSMA-PET-Untersuchung zunutze gemacht. Die Bildgebung wird meist mit (⁶⁸Ga)-PSMA-PET durchgeführt.

Eine Therapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 stellt eine Möglichkeit dar das Karzinom gezielt zu bekämpfen und das normale Gewebe zu schonen, da PSMA nur von Prostatazellen exprimiert wird. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bindet spezifisch an PSMA und schädigt das Tumorgewebe und seine Mikroumgebung durch Betastrahlen.

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 kann Patienten mit kastrationsresistenter und progredienter Erkrankung angeboten werden, nachdem sie nach einer Therapie mit Docetaxel in der Erstlinie, eine Therapie mit Cabazitaxel, Enzalutamid oder Abirateron in der Zweitlinie erhalten haben. (3)

2.8.3.5 Therapiemöglichkeiten bei kastrationsresistentem und metastasiertem Prostatakarzinom

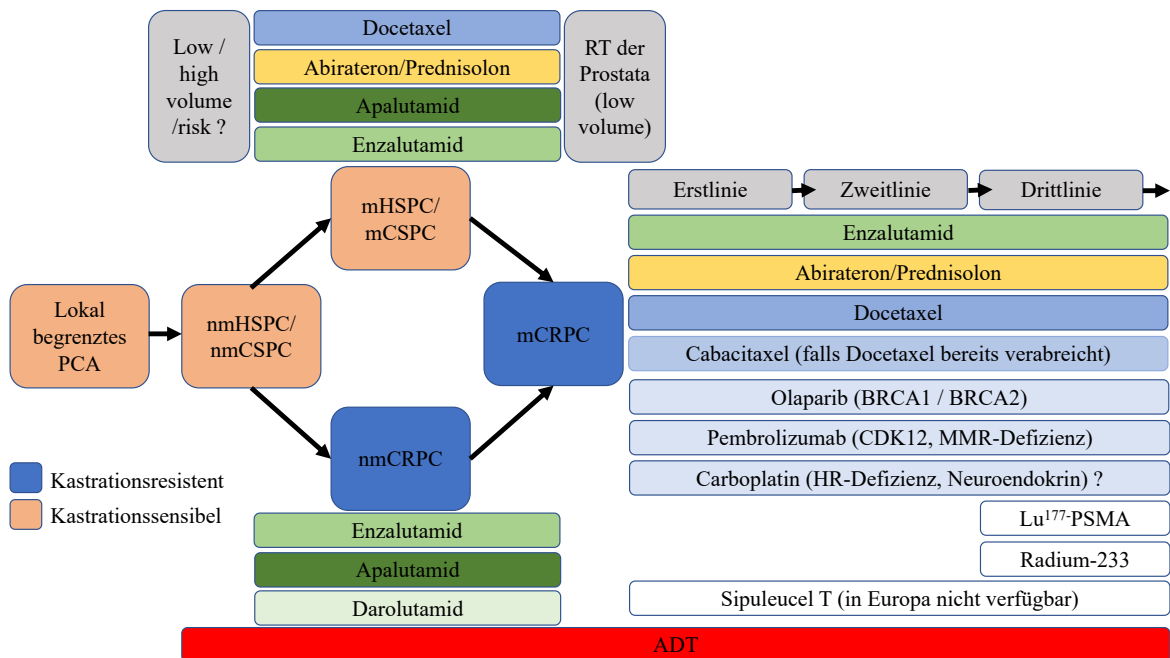


Abbildung 6: Therapeutischer Handlungsbaum bei kastrationsresistentem und bei metastasiertem PCA, in Anlehnung an die S3,- ESMO- und ASCO-Leitlinien (3,94,145)

Tritt nach einer kurativ intendierten lokalen Therapiemaßnahme ein biochemisches Rezidiv und demnach eine Rückkehr des Karzinoms auf, bezeichnet man diesen Krankheitszustand als CSPC. Dieses kann entweder nicht-metastasiert (M0) sein und ein Lokalrezidiv darstellen (siehe, 2.8.2.2) oder es liegen bereits Metastasen (M1) vor (mCSPC/mHSPC). Bisweilen ist ein PCA auch bei Erstdiagnose bereits metastasiert (=de novo).

Liegt ein **mHSPC** vor, erfolgt zunächst eine Einteilung des Karzinoms in die Kategorien ‚high risk‘ und ‚low risk‘ (nach der LATITUDE-Studie) und ‚high volume‘ und ‚low volume‘ (nach der CHARTED-Studie). Als *high risk* wird ein Tumor eingestuft, wenn mind. zwei der drei folgenden Parameter erfüllt sind: 1) Gleason 8-10, 2) mind. 3 Knochenmetastasen und 3) viszerale Metastasen. Als *high volume* gilt ein Karzinom mit 1) mindestens vier Knochenmetastasen, von denen mindestens eine außerhalb des Achsenskeletts bzw. Beckens liegt und /oder 2) viszerale Metastasen. Neuere Hormontherapien zeigen v.a. bei high volume Patienten ein besseres Ansprechen und Abirateron ist beispielsweise in seiner Zulassung auf high risk-Patienten beschränkt. Die ESMO-Leitlinien empfehlen bei low-Volumen Patienten eine RT der Prostata. Ebenfalls wird bei allen Patienten vor der Einleitung

einer Chemotherapie oder Hormontherapie der Allgemeinzustand mittels des ‚*Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status*‘ (ECOG-Status) ermittelt.⁵⁹ Bei gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) stehen, wie in Abbildung 6 dargestellt, beim mCSPC folgende therapeutischen Interventionen in gleichwertiger Empfehlung zur Verfügung: (3)

Eine ADT wird bei allen Therapien entweder eingeleitet oder fortgesetzt und kann je nach Patientenwunsch, Komorbiditäten oder möglichen Nebenwirkungen kombiniert werden mit

- Apalutamid
- Enzalutamid
- Abirateron plus Prednison/Prednisolon (de novo-high risk-Karzinom)
- Docetaxel (high volume Karzinom / höhere Toxizität)

Kommt es bei nmHSPC oder mHSPC zu einem PSA-Anstieg, spricht man von einem nmCRPC bzw. mCRPC. Bei **nmCRPC** kann den Patienten bei hohem Metastasierungsrisiko (PSA-Verdopplungszeit von ≤ 10 Monaten) zusätzlich zur ADT Enzalutamid, Apalutamid oder Darolutamid angeboten werden. Liegt bereits ein **mCRPC** vor, kann nach den S3-Leitlinien in der Erstlinie mit Docetaxel, Enzalutamid, Abiraterone (in Kombination mit Prednisolon) therapiert werden, in der Zweitlinie kann Cabacitaxel eingesetzt werden, falls in der Erstlinie Docetaxel verwendet wurde. Auch Olaparib, Pembrolizumab, Sipuleucel T, Lu177-PSMA oder Radium-233 wären bei entsprechenden Indikationen (siehe, 2.8.3.4) therapeutische Optionen.

Bei **Carboplatin** ist noch nicht eindeutig geklärt, wann es therapeutisch eingesetzt werden kann, und es gibt keine klaren Empfehlungen der Leitlinien. 96% der TeilnehmerInnen der Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2017 gaben aber an, Carboplatin bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten PCA als Drittlinien-Therapie einzusetzen, wenn alle Erst- bzw. Zweitlinien-Therapiemaßnahmen ausgeschöpft wurden und eventuell zusätzliche Kriterien wie ein DNA-Reparatur-Defekt oder eine neuroendokrine Differenzierung des Prostatakarzinoms vorliegen. (147)

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie eines metastasierten PCA können Metastasen- oder Prostata gerichtete lokale Strahlentherapien durchgeführt werden, um die Krankheitsprogression oder die Symptomatik zu lindern. Allerdings ist die Evidenz dieser Verfahren in Bezug auf OS oder ‚*Progression free survival*‘ (PFS) noch nicht hinreichend belegt. (3)

⁵⁹ Der ECOG-Status reicht von einer Skala von 1 bis 5, wobei 1 „Fully active; no performance restrictions“ und 5 „Completely disabled; cannot carry out any self-care; totally confined to bed or chair“ bedeutet. (146)

2.8.3.6 Diagnostik und Therapie neuroendokriner Prostatakarzinome (NEPC)

Wie in den Kapiteln 2.4 und Kapitel 2.5.4.1 bereits erwähnt, gibt es Prostatakarzinome, welche unabhängig des AR-Signalwegs Wachstum generieren und dementsprechend auch nicht sensibel auf neuere Hormontherapien reagieren. Einer dieser Wege ist die neuroendokrine Transdifferenzierung. Histologisch haben schlecht differenzierte NEPC oft ein kleinzelliges Wachstumsmuster. Sehr selten sind ‚*primär kleinzellige neuroendokrine Prostatakarzinome*‘ (SCNC) (<1% der unbehandelten Prostatakarzinome), häufiger sind ‚*treatment-emergent small cell neuroendokrine prostate cancer*‘ (t-SCNC). Etwa 20% der mCRPC entwickeln sich im Laufe der Therapie zu t-NEPC.⁶⁰ (48) Es ist wahrscheinlich, dass SCNC und tSCNC unterschiedliche Krankheitsentitäten darstellen. Da davon ausgegangen wird, dass SCNC eine einheitliche Histologie und Genetik aufweisen, während bei t-SCNC meist Mischtumoren bestehen, bei welchen sowohl histologische und genetische Merkmale von Adenokarzinomen als auch neuroendokrinen Karzinomen vorhanden sind.⁶¹ (48,148)

Für die Diagnose eines NEPC gibt es noch keine einheitlichen Kriterien. NEPC sind dadurch gekennzeichnet, dass die Expression von AR, PSA und PSMA herunterreguliert wird. (149) Bei ihnen sind eher biochemische Marker wie NSE, CGA, Synaptophysin oder CD56 erhöht. Es handelt sich bei den neuroendokrinen Tumoren meist um aggressive Tumoren mit schlechter Prognose, die nicht auf NHA-Therapien ansprechen, bzw. Resistenzen entwickeln. (47)

Eine eindeutige Ursache für die neuroendokrine Transdifferenzierung konnte noch nicht ausgemacht werden. Einige präklinische Studien, meist an Mausmodellen, benennen einen kombinierten Verlust von PT53, RB1 und/oder PTEN als Schlüsselfaktoren eines aggressiven und neuroendokrinen Prostatakarzinoms. (150–152) Andere Studien stellten außerdem fest, dass insbesondere die phänotypische Plastizität (vgl. Kapitel 2.5.1), also die Fähigkeit von Zellen, ihre Abstammungsidentität reversibel zu ändern, ein Schlüsselprozess bei der Entstehung von tNEPC sein könnte und zur Resistenzbildung gegen NHA beiträgt. (148,153)

⁶⁰ Manche Karzinome haben molekularbiologische und klinische Eigenschaften von NEPC, haben aber nicht die typischen histomorphologischen Eigenschaften der NEPC. Sie werden ‚*aggressive-variant prostate cancer*‘ (AVPC) genannt. (47)

⁶¹ Die verschiedenen histomorphologischen Eigenschaften von NEPC wurden von der ‚Prostate Cancer foundation‘ (PCF) 2014 und der ‚World health organisation‘ (WHO) 2016 in vier (WHO), bzw. sechs (PCF) Subtypen klassifiziert. (47)

Die Inzidenz der NEPC hat im Verlauf der letzten Jahrzehnte zugenommen und durch das Fehlen optimaler Therapien für diese Patienten blieb die Mortalitätsrate bislang unverändert hoch. (47) In einigen Studien zeigte sich jedoch ein gutes Ansprechen von NEPC auf platin-haltige Therapien. (6,154,155) Ebenfalls wird eine epigenetische Therapie mit EZH2-Inhibition als Therapiemöglichkeit von einigen Autoren genannt, falls eine TP53 oder RB1 Mutation besteht. (142,153) Es ist jedoch ein Feld aktueller Forschung, die Therapie von NEPC zu optimieren.

2.8.4 Supportive / Palliative Therapiemaßnahmen

Viele der oben beschriebenen kurativen und palliativen therapeutischen Maßnahmen weisen Nebenwirkungen auf, welche die Patienten stark beeinflussen können. Ein wesentliches Ziel der Therapie ist, diese Nebenwirkungen gering zu halten, um den Patienten gerade in palliativen Situationen ein gutes Maß an Lebensqualität ermöglichen zu können. Alle diese Nebenwirkungen und ihre möglichen Behandlungsalternativen hier zu beschreiben, würde zu weit führen. Es wird deshalb versucht am Beispiel der hormonablativen Therapie das supportive Behandlungskonzept zu verdeutlichen.

Kastration, sei sie nun operativ oder medikamentös - in Form von Androgenentzug und / oder -blockade, ist für die Patienten sehr belastend. Der Hormonentzug macht sich mit unterschiedlichsten Nebenwirkungen bemerkbar. Die häufigste Nebenwirkung ist das Auftreten von *Hitzewallungen*. Hier kann man Cyproteronacetat, Östrogen- und Progesteron-Präparate oder Antidepressiva wie Venlafaxin verabreichen. Des Weiteren ist *Osteoporose* eine nicht zu unterschätzende Nebenwirkung, die meist mit Vitamin D-Präparaten, Bisphosphonaten (z.B. Denosumab) und der Empfehlung für körperliche Aktivität behandelt wird. Ebenfalls können zahlreiche *metabolische Veränderungen* wie Gewichtszunahme, Reduktion der Muskelmasse, Lipidstoffwechselstörungen, Insulinresistenz oder Hyperglykämie auftreten. Bei Nebenwirkungen wie Muskelabbau und Zunahme des Körperfetts kann man nur zu vermehrter Bewegung raten. Einige Studien legen nahe, dass durch die hormonablativen Therapie das *kardiovaskuläre Risiko* erhöht würde.⁶² (157) Die Risikofaktoren werden dann auch dementsprechend therapeutisch angegangen (beispielsweise mittels Behandlung eines Diabetes). Ebenfalls zeigt sich eine Korrelation zwischen antiandrogener Behandlung und dem Auftreten von *Anämie*, welcher dann mit Erythropoetin entgegengewirkt werden

⁶² Es gibt allerdings auch Arbeiten, die gegen die These sprechen, dass durch ADT das kardiovaskuläre Risiko erhöht würde. (156)

kann. Unter der alleinigen Therapie mit dem Antiandrogen Bicalutamid bekommen Patienten häufig eine *Gynäkomastie*, bei welcher eine prophylaktische Bestrahlung der Mammae vor der Bicalutamid-Einleitung, sowie als Alternative auch Tamoxifen oder eine Mastektomie angewandt werden können. Gegen den gelegentlich auftretenden *Verlust der Libido* gibt es bislang noch keine begleitende Therapie, bei *erektile Dysfunktion* können Phosphodiesterase5-Hemmer, intrakavernöse Injektionen (ICI, SKAT), MUSE Vakuumpumpen oder Penisimplantate eingesetzt werden. (3)

Zur Schmerztherapie kommen Bisphosphonate (bei Knochenschmerzen) und Analgetika bzw. Opioide nach dem WHO-Schema zur Anwendung. (126)

2.9 Prognose

Über die Prognose des Prostatakarzinoms lässt sich, wie die vorangegangenen Kapitel verdeutlicht haben, schwerlich etwas Allgemeines sagen. Das PCA ist ein vielgestaltiger Tumor und die Prognose der Erkrankung variiert sehr stark beispielsweise mit Komorbiditäten⁶³, dem Alter der Patienten, genetischen Mutationen oder dem Stadium des Karzinoms bei Primärdiagnose. Wenn das PCA früh erkannt wird, kann die 10-Jahres-Überlebensrate bis zu 99% betragen. Bei Männern, deren Primärdiagnose erst im metastasierten Stadium erfolgt, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur etwa 30%. (50)

Auch beim mCRPC und NEPC ist es Gegenstand aktueller Forschung, mit welchen therapeutischen Mitteln das OS oder das PFS verlängert werden kann und bei welchen Patienten welche Therapien bessere Ergebnisse erzielen. Bspw. geben *Wang et al.* in einem systematischen Review für Patienten mit NEPC lediglich ein medianes Überleben von 7 Monaten an. (158)

3 Material und Methoden

3.1 Studienziel /Forschungsfrage

Im Rahmen dieser Studie werden Häufigkeit und Zusammenhang von homologen DNA-Reparatur Störungen in ctDNA und dem Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Carboplatin oder Carboplatin/Etoposid bei Patienten mit mCRPC und NEPC untersucht. Studienziel

⁶³ Die 10 Jahres-Überlebensrate kann beispielsweise mithilfe des ‚Charlson Comorbidity Index‘ (CCI) geschätzt werden, der die individuellen Komorbiditäten der Patienten miteinbezieht.

ist, anhand der Hauptzielparameter ‚*Objektive radiologische Response*‘ (ORR) und Tumormarker-Response der Frage nachzugehen, ob der HRD-Status ein möglicher prädiktiver Parameter einer Carboplatin-haltigen Chemotherapie sein könnte. Gibt es statistisch signifikante Unterschiede im Therapieansprechen der Patienten mit HRR-mutiertem PCA und ohne HRR-mutiertem PCA?

3.2 Methodik

Bei dieser Studie handelt es sich zu Teilen um eine retrospektive Datenanalyse unter Verwendung elektronischer Krankenakten (MEDOCS), Ambulanzakten und OP-Berichte der Klinischen Abteilung für Onkologie und der Univ.-Klinik für Urologie.

Die Laborparameter wurden Routinelaboruntersuchungen entnommen, die im Blocklabor 2 ausgewertet wurden. Die gezeigten radiografischen Aufnahmen stammen aus routinemäßigen Kontrolluntersuchungen.

Es wurde eine ‚*Research Data and Capture*‘ (RedCap) Datenbank programmiert. RedCap ist ein kostenlos zugängliche, jedoch einer Lizenzierung bedürftige Web-Anwendung zur Sammlung klinischer Daten im Rahmen der medizinischen Forschung. Es wurde ursprünglich mit öffentlichen Forschungsmitteln (NIH Grant) an der Vanderbilt University (TN, USA) entwickelt, um klinischen Forschern eine zeitgemäße verschlüsselte Data capture Plattform zu bieten, die sonst nur unter Einsatz hoher finanzieller Mittel von privaten Firmen zugekauft werden kann. Die Software ist mittlerweile an knapp 6.000 akademischen Instituten weltweit im Einsatz, darunter auch an der Medizinischen Universität Graz.

Die **HRD-Testung** wurde vom Institut für Humangenetik der Medizinischen Universität Graz auf folgende Weise durchgeführt:

Probenentnahme und -verarbeitung: Für jeden Patienten wurden 16ml Vollblut in PAXgene Blood ccfDNA Röhrchen (Qiagen, Hilden, Deutschland) oder Streck-Röhrchen gesammelt. Für die Plasma Gewinnung wurden die Proben bei 200g für 10 Minuten zentrifugiert, gefolgt von einer zusätzlichen Zentrifugation bei 1.600g für 10 Minuten. Das Plasma wurde in ein neues 15ml-Röhrchen überführt und bei 1.600g für 10 Minuten zentrifugiert. Alle Plasma-Aliquots wurden bei -80°C gelagert, bevor die cfDNA isoliert wurde.

cfDNA Isolierung: CfdNA wurde mit dem QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit (Qiagen, Hilden, Deutschland) aus 2ml Plasma nach dem Protokoll des Herstellers isoliert. Nach der Extraktion wurde die Konzentration der eluierten Plasma-DNA mit dem Qubit dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, Wien, Österreich) quantifiziert.

Mutationsanalyse: Ein spezifisches QIASeq Gen-Panel wurde für diese Studie entworfen. Zu dem bestehenden QIAseq HRR Panel (Qiagen), welches die Gene *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L* umfasst, wurden noch drei weitere Gene (*RBI*, *PTEN* und *TP53*) hinzugefügt.

In Illumina-kompatible NGS-Libraries wurden 10-40ng cfDNA eingesetzt. Der Arbeitsablauf umfasst die folgenden Schritte: Die DNA wird zunächst enzymatisch fragmentiert, gefolgt von End-Repair und A-Tailing. Während des Ligationsprozesses erhält jedes DNA-Molekül einen Illumina-spezifischen Adapter, der einen einzigartigen molekularen Barcode (UMI) und einen Probenindex enthält. Nach der UMI-Zuweisung werden genomische Zielregionen durch einen einzelnen Pool von genspezifischen Primern und einem universellen Primer angereichert. In der nachfolgenden PCR mit 20 PCR-Zyklen werden die restlichen Adaptersequenzen sowie die Indexsequenzen angefügt. Nach der Generierung der NGS-Libraries wurden die Qualität und Fragmentgrößen all dieser mit Hilfe des Bioanalyzer High Sensitivity DNA Kit (Agilent, Santa Clara, USA) bestimmt. Des Weiteren wurden die generierten Libraries mit dem QIAseq Library Quant Assay (Qiagen, Hilden, German) quantifiziert. Die Libraries wurden in äquimolaren Mengen miteinander gepoolt und auf einer Illumina Novaseq 6000 Plattform (Illumina, San Diego, USA) sequenziert, um 150 bp paired-end Reads zu generieren. Die Sequenzierungsdaten wurden mit der cloudbasierten QIAseq-Datenanalyse-Pipeline analysiert (smCounter V2). Die Annotation wurde mit Golden Helix VarSeq 2.2.0 (Golden Helix Inc., Bozeman, USA) durchgeführt.

3.3 Studiendesign

3.3.1 Patientenkollektiv

Es stehen die Daten von 37 Patienten mit mCRPC zur Verfügung, die an der Abteilung für Onkologie und der Univ.-Klinik für Urologie des LKH Graz mit Carboplatin oder Carboplatin/Etoposid behandelt wurden. Bei 30 dieser 37 Patienten konnten ausreichende, für die Studie verwertbare Daten gefunden werden. Bei 15 dieser 30 Patienten liegen gefrorene Plasmaproben vom Institut für Humangenetik und ein HRD-Status vor. Diese 15 Patienten stellen das Patientenkollektiv dieser Studie dar.

3.3.2 Zielgrößen (Endpunkte)

3.3.2.1 Hauptzielparameter

- Zusammenhang des HRD-Status mit objektiver radiologischer Response (ORR)
- Tumormarker Response (PSA, NSE, CGA) auf Carboplatin-haltige Chemotherapie

3.3.2.2 Nebenzielparameter

- Gesamtüberlebensrate – OS (Overall survival)
- Progressionsfreies Intervall – PFS (Progression free survival)
- Zusammenhang HRD Status und Gleason Score bei Diagnose
- Carboplatin-haltige Chemotherapie und Inflammation (CRP, Neutrophilen-Leukozyten-Ratio (NLR), Thrombozytenzahl, CRP/Albumin Ratio)
- Zusammenhang des HRD-Status und treatment emergent neuroendocrine small cell prostate cancer (tNEPC) (48)
- Zusammenhang von tNEPC mit ORR, OS und PFS

3.4 Statistik

Die Auswertung der in die RedCap-Datenbank eingetragenen Patientendaten erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Es erfolgte die strukturierte, detaillierte Beschreibung der Krankheitsverläufe aller Patienten, sowie die beispielhafte grafische Darstellung einzelner ausgewählter Krankheitsverläufe (Laborparameterverläufe und radiografische Verläufe). Für numerische Daten wurden - abhängig von der Verteilung - Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane und Quartile berechnet. Kategorische Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Die Zielgrößen ORR, PFS und OS wurden vom Zeitpunkt des Therapiebeginns bis zum Zeitpunkt einer nachweislichen Tumorprogression, Tod des Patienten oder Ende des Beobachtungsintervalls gemessen. Die statistische Auswertung der Laborparameterverläufe erfolgte, nach Testung auf Normalverteilung, über den t-Test für verbundene Stichproben (normalverteilt) oder den Wilcoxon-Vorzeichen Rangsummentest (nicht-normalverteilt). Zur Übersichtlichkeit wurden die Krankheitsverläufe der Patienten in einem Swimmerplot dargestellt. Außerdem wurden die Zusammenhänge von HRD-Status, tNEPC, Gleason-Score und ORR in Kreuztabellen, Balkendiagrammen unter Berücksichtigung des

Kontingenzkoeffizienten dargestellt. Des Weiteren erfolgte eine Darstellung der Überlebenskurve anhand der Kaplan-Maier-Methode, die mit dem log-rank Test verglichen wurde. Über eine logistische Regression wurde die Odds-Ratio bestimmt. Ein p-Wert von kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Zur statistischen Auswertung wurde SPSS 27 verwendet.

3.5 Datenschutz

Alle Patienten wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudonymisiert). Die auszuwertenden Daten wurden nur mit diesem Code versehen in einer redcap-Datenbank bzw. zu weiteren statistischen Bearbeitung in einem SPSS-Programm auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Onkologie gespeichert und anschließend ausgewertet. Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten.

3.6 Ethik

Für diese Arbeit besteht ein gültiges Ethikvotum der Medizinischen Universität Graz mit der Nummer 33-487 ex 20/21. Die Blutentnahmen für die ctDNA-Analysen aus gefrorenen Plasmaproben erfolgten ebenfalls im Einverständnis der Patienten und einem, im Rahmen longitudinaler Studien bestehenden Ethikvotum der Medizinischen Universität Graz mit der Nummer 21-228 ex 09/10.

3.7 Nutzen-Risiko Evaluierung

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten haben keinen direkten Nutzen von der Studie. Da es sich allerdings um eine retrospektive Auswertung ihrer Daten handelt, ist auch kein Risiko zu erwarten. Das einzig mögliche Risiko, das Bekanntwerden der sensiblen Patientendaten, wird durch die Pseudonymisierung und Zugriffsbeschränkung minimiert. Die Ergebnisse dieser Studie können als Grundlage zur Hypothesengenerierung für weitere Studien dienen.

4 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

4.1 Patientencharakteristik

Tabelle 9 gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv der Studie. Im Median hatten die Patienten ein Alter von 60 Jahren bei Erstdiagnose. 60 % hatten einen Gleason-Score von ≥ 8 . Alle zeigten in der Erstbiopsie die Histologie eines Adenokarzinoms. Bei drei Patienten wurde im Krankheitsverlauf eine Metastasenbiopsie, bzw. bei einem Patienten auch eine Obduktion durchgeführt, die histologisch eine neuroendokrine Differenzierung ergaben. Neun Patienten wiesen im Verlauf der Tumorbehandlung eine neuroendokrine Transdifferenzierung auf. Alle Patienten hatten Knochenmetastasen. Die zweithäufigste Lokalisation der Metastasen war die Leber (60%), gefolgt von Metastasen in erster Linie extrapelviner Lymphknoten (47%) und Lungenmetastasen (27%). Bei sechs Patienten wurde therapeutisch kurativ-intendiert eine RP oder eine RT durchgeführt. Im Median hatten die Patienten vier spezifische Therapielinien vor der Carboplatin-Therapie. 14 Patienten erhielten eine ADT. Die mit 67% häufigsten Therapeutika waren Bicalutamid und Docetaxel. Sechs Patienten erhielten Enzalutamid und 5 Patienten Abirateron. Ein Patient wurde außerdem mit Vinorelbin in einer Therapielinie vor Carboplatin-Gabe behandelt. (159)

Variable	Spezifikation	Patienten-Anzahl (%) fehlend)	Anzahl (%)	Median
Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)		15 (0%)		60 a (48-66)
Gleason-Score		15 (0%)		
	GS <8		6 (40%)	
	GS ≥ 8		9 (60%)	
Histologie		15 (0%)		
	Adenokarzinom		15 (100%)	
Knochenmetastasen		15 (0%)		
	JA		15 (100%)	
	NEIN		0 (0%)	
Lebermetastasen		15 (0%)		
	JA		9 (60%)	
	NEIN		6 (40%)	
Lungenmetastasen		15 (0%)		
	JA		4 (27%)	
	NEIN		11 (73%)	
Viszerale Metastasen		15 (0%)		
	JA		7 (47%)	
	NEIN		8 (53%)	
Metastasenbiopsie o- der Obduktion		3 (80%)		

	Histologie: Neuroendokrine Differenzierung		3 (100%)	
Treatment emergent neuroendokrine prostate cancer (tNEPC)		15 (0%)		
	JA		9 (60%)	
	NEIN		6 (40%)	
Lokale Therapie, RP, RT		15 (0%)		
	JA		6 (40%)	
	NEIN		9 (60%)	
Vorhergehende ADT		15 (0%)		
	JA		14 (93%)	
	NEIN		1 (7%)	
Therapielinien vor Platin-Gabe		15 (0%)		(1-8) 4 Linien
Spezifische Therapien vor Platin-Gabe		15 (0%)		
	Bicalutamid		10 (67%)	
	Docetaxel		10 (67%)	
	Abirateron (Zytiga)		5 (33%)	
	Cabazitaxel		3 (20%)	
	Enzalutamid (Xtandi)		6 (40%)	
	Vinorelbin/navelbine Metronom		1 (7%)	

Tabelle 9 Patientencharakteristik

4.2 Beispielhafte Krankheitsverläufe zweier Patienten

4.2.1 Beispielhafte Patienten-Laborwertverläufe über die Zeit der Carboplatin-Gabe

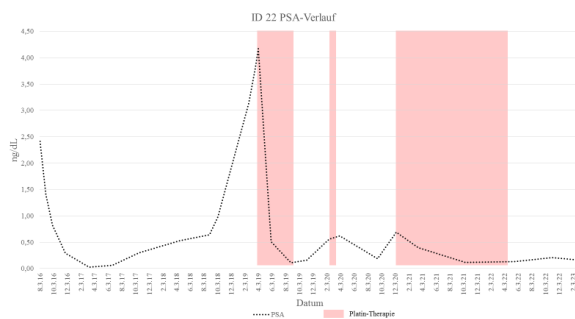
In diesem Kapitel kann anhand zweier Patienten (ID 8 und ID 22), die gut auf Carboplatin angesprochen haben, beobachtet werden, wie die Laborparameter PSA, NSE, CGA, LDH und AP auf eine Platin-haltige Therapie reagiert haben.

Die roten Balken in den unten stehenden Diagrammen (vgl. Abbildung 7) repräsentieren die Dauer der Platin-Gaben. ID 22 erhielt demnach dreimalig eine Platin-haltige Therapie. Bei beiden Patienten besteht zum Zeitpunkt der Carboplatin-Gabe ein tNEPC. Bei ID 22 lässt sich anhand des Schaubildes auch nachvollziehen, dass der PSA-Wert nach der Carboplatin-Gabe deutlich sinkt. Bei ID 8 hingegen steigt der PSA-Wert hingegen kurzfristig an, bevor er wieder absinkt. Dies könnte vermuten lassen, dass beim Tumor von ID 22 im

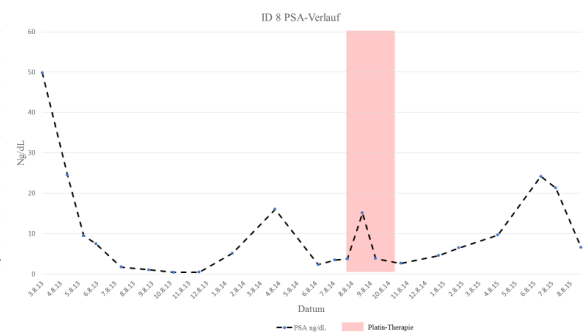
Gegensatz zu ID 8 noch hormonsensible Komponenten vorhanden sind, wohingegen bei ID 8 der vom AR-losgelöste Wachstumssignalweg zu dominieren scheint und PSA als Tumormarker nicht mehr so aussagekräftig zu sein scheint. Zumindest die radiografische Response von ID 8 zeigte, wie im nächsten Kapitel zu sehen sein wird, eine partielle Remission. Die NSE sinkt bei beiden Patienten nach Therapiebeginn deutlich ab, CGA wurde lediglich bei ID 22 abgenommen, sinkt hier aber auch deutlich. Ähnlich verhält es sich bei LDH und – etwas weniger deutlich - AP. Beschreibend lässt sich also zusammenfassen, dass ein Absinken gängiger Tumormarker bei beiden Patienten durch die Platin-Gabe zu eruieren ist.

Patient ID 22:

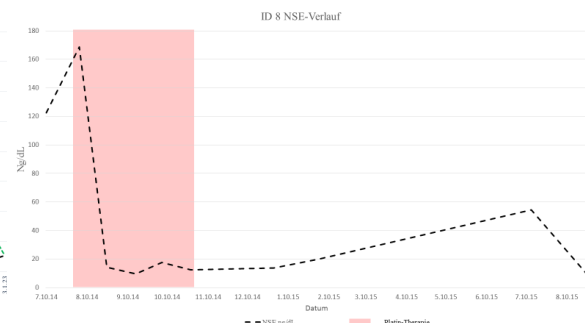
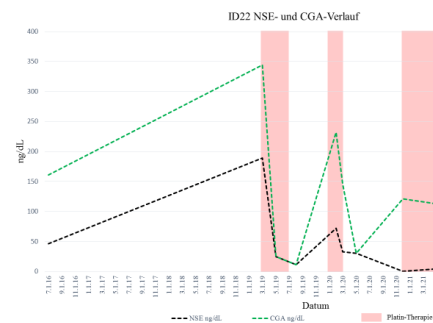
PSA



Patient ID 8:



NSE und CGA



LDH und AP

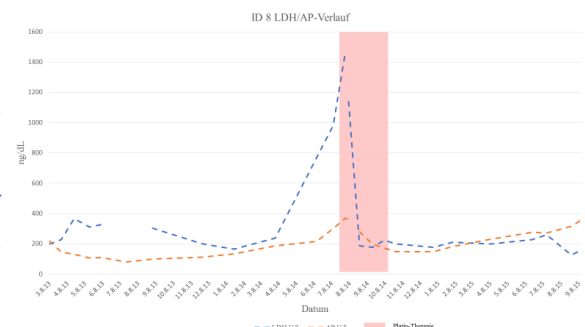
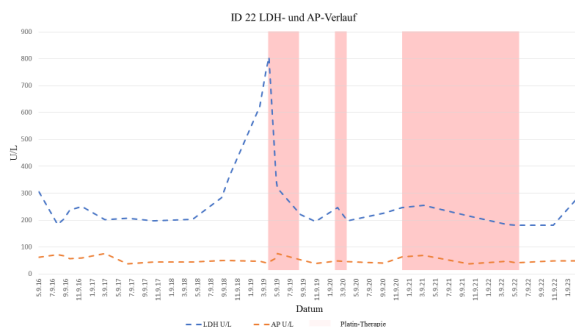


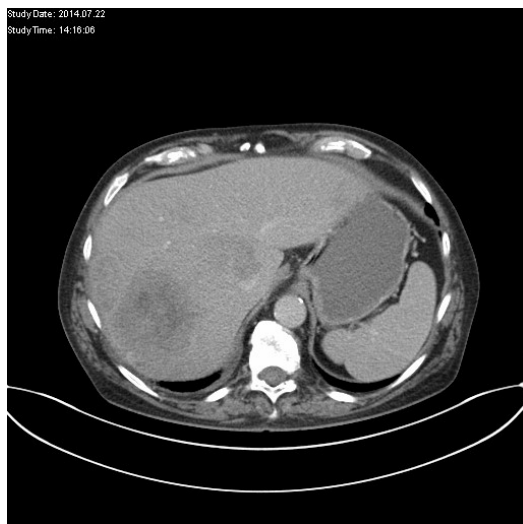
Abbildung 7 Laborchemische Veränderungen von PSA, NSE, CGA, LDH und AP zweier Patienten (ID8 und ID22) über die Zeit der Carboplatin-Gabe

4.2.2 Beispielhafter radiografischer Verlauf: ID 8:

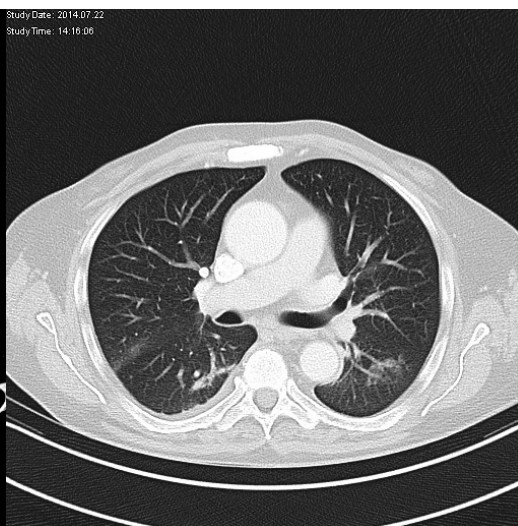
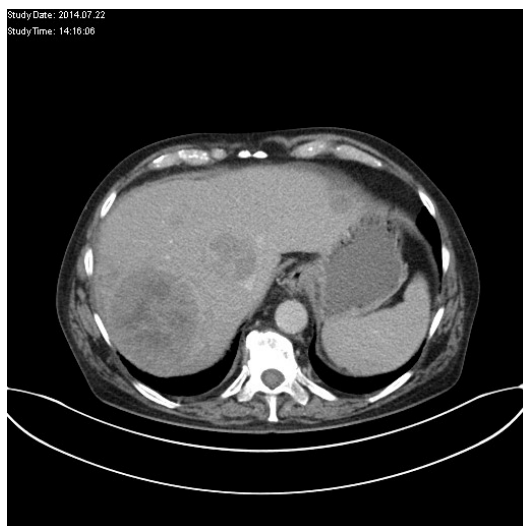
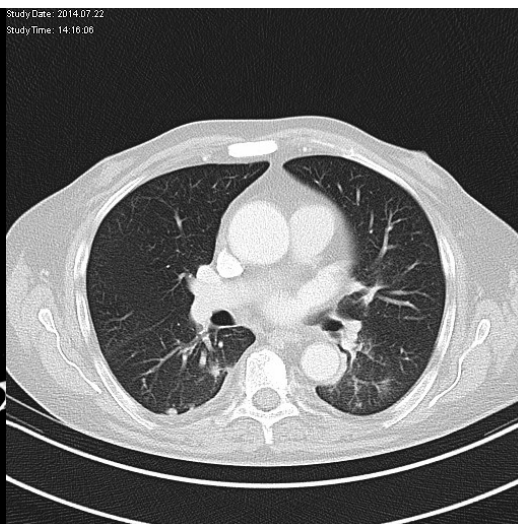
Wie im vorhergehenden Kapitel gezeigt, ließ sich bei ID 8 nach Einleiten der Carboplatin/Etoposid-Therapie ein Absinken insbesondere der NSE und LDH beobachten. Der PSA-Wert zeigte allerdings einen kurzzeitigen Anstieg und daraufhin ein Absinken. Anhand des im Folgenden dargestellten radiografischen Verlaufes von ID 8, kann allerdings trotz des nicht-Ansprechens des PSA-Wertes ein guter Therapieresponse nachvollzogen werden. Zum Zeitpunkt der Platin-Gabe war ID 8 in der 6. Therapielinie und hatte Knochen, Lungen und Lebermetastasen.

Eine Woche VOR der Carboplatin/Etoposid -Therapie:

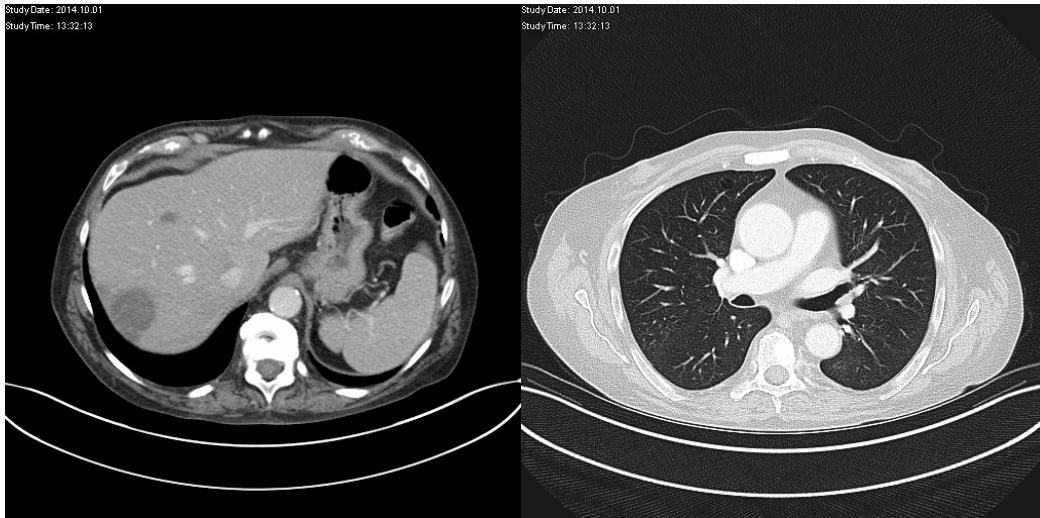
Leber



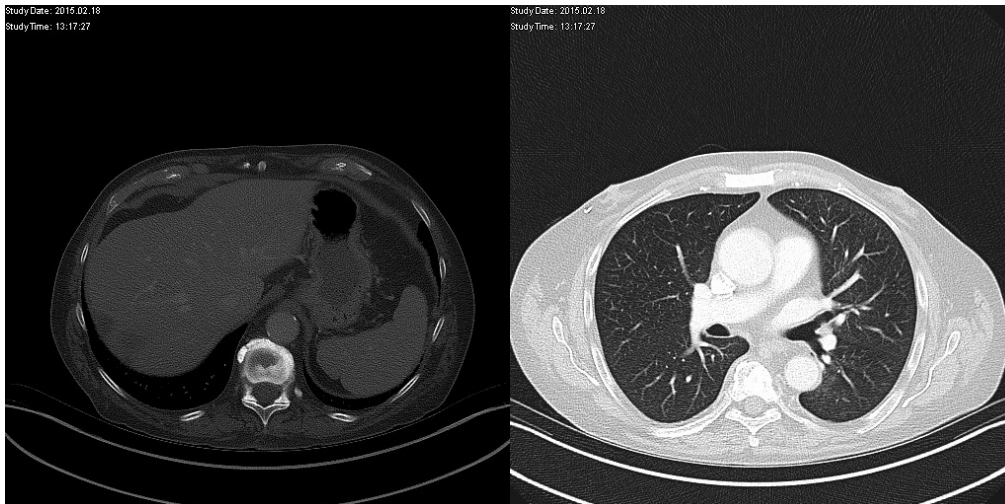
Lunge



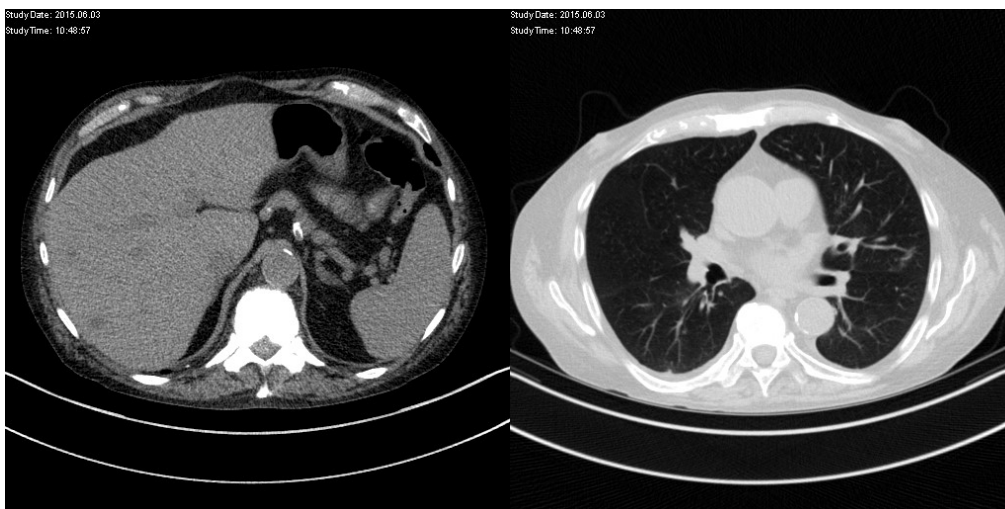
Nach 2 Monaten: Staging-Untersuchung: Nach 2 Monaten ließ sich in der Staging-Untersuchung eine deutliche Regredienz der Lebermetastasen, sowie ein Rückgang der Lungenmetastasen beobachten:



In der darauffolgenden 7. Therapielinie, einer Erhaltungstherapie mit Trofosamid, **6 Monate nach Carboplatin-Gabe**, konnte eine stabile Erkrankung radiografisch festgehalten werden:



Auch **10 Monate nach Platin-Gabe** ließ sich radiografisch ebenfalls noch kein Progress der Erkrankung eruieren:



4.3 Laborwerte Response

4.3.1 Übersichtstabelle der Tumormarker und Infektionsparameter

ID	Art und Dauer der platin-basierten Therapie (Monate)	Abstand der Labore (Pre/Post) (Tage)	PSA (ng/dL)		NLR (units)		Thrombos (G/L)		CRP (mg/L)		CRP/ALB (units)		NSE (ng/mL)		CGA (ng/mL)		AP (U/L)		LDH (U/L)	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
2	Carboplatin (0,57)	11	1165,4	X	8,5	4,8	184	100	17,0	53,5	4,0	14,9	60,0	X	103,0	X	471,0	606,0	651,0	1495,0
6	Carbo/Etoposid (2,07)	63	22,8	14,2	18,3	4,6	277	213	46,8	3,1	12,6	0,8	71,3	29,1	X	93,0	69,0	53,0	355,0	268,0
7	Carboplatin (1,00)	30	269,9	X	22,0	16,7	333	391	118,4	230,4	33,8	74,3	45,9	X	137,0	X	236,0	213,0	1257,0	886,0
8	Carbo/Etoposid (2,97)	89	3,8	2,6	9,7	10,6	271	250	49,4	13,2	12,0	3,6	122,6	12,1	X	X	370,0	149,0	1461,0	200,0
9	Carbo/Etoposid (3,96)	88	3,2	0,1	14,3	11,5	263	426	11,4	1,2	3,3	0,3	542,4	10,2	X	338,0	130,0	97,0	657,0	221,0
11	Carbo/Etoposid (0,00)	X	2,0	X	3,4	X	130	X	35,2	X	10,1	X	170,4	X	X	X	767,0	X	343,0	X
13	Carboplatin (1,47)	38	1169,3	7259,5	4,6	3,5	209	114	33,7	253,8	7,8	84,6	X	X	X	X	1093,0	2087,0	319,0	528,0
15	Carboplatin (2,60)	86	5,7	24,8	2,4	2,3	252	184	7,1	2,5	1,9	0,6	13,8	21,0	283,0	540,0	117,0	143,0	244,0	250,0
17	Carbo/Etoposid (4,30)	63	33,0	36,6	3,3	2,6	201	153	4,8	9,5	1,1	2,2	20,9	70,2 (HL)	X	X	76,0	89,0	276,0	268,0
18	Carboplatin (7,47)	90	634,4	411,8	3,4	7,9	215	206	46,8	7,0	10,9	1,7	12,2	13,4	143,0	118,0	221,0	190,0	266,0	250,0
22	Carbo/Etoposid (3,36)	65	4,2	0,3	6,3	2,6	312	286	6,9	33,5	1,6	7,8	189,0	24,5	155,0	X	49,0	53,0	1157,0	243,0
26	Carbo/Etoposid (4,20)	66	21,5	27,9	4,8	7,4	187	248	5,4	38,3	1,3	9,3	1472,8	368,6	2584,0	1264,0	825,0	617,0	1846,0	784,0
29	Carbo/Etoposid (2,80)	63	6,7	2,7	2,7	2,2	311	272	60,9	11,1	15,6	2,6	179,5 (LH)	16,1	24,0	X	1104,0	292,0	389,0	197,0
34	Carbo/Etoposid (2,53)	35	52,4	X	22,5	13,7	201	270	59,0	17,0	15,9	4,9	>370,0	290,6	X	90,0	237,0	145,0	580,0	646,0
35	Carboplatin (0,00)	24	453,4	646,4	15,7	11,8	160	98	160,0	68,6	42,1	24,5	51,0	49,2	351,0	388,0	631,0	1067,0	584,0	348,0

Tabelle 10 Übersicht der Laborwerte (Tumormarker und Infektionsparameter) vor und nach Carboplatin-Gabe

Tabelle 10 gibt eine Übersicht der unterschiedlichen Laborparameter in jeweils einem Labor zum Zeitpunkt der Carboplatin-Einleitung („pre“) und einem Labor nach der Carboplatin-Gabe („post“). Die Abstände der Labor-Zeitpunkte sind in Tagen in Zeile 3 festgehalten und liegen zwischen 11 und 90 Tagen.

4.3.2 Statistische Auswertung der Tumormarker und Infektionsparameter

Es handelt sich bei den Laborparametern um quantitative Daten aus zwei verbundenen Stichproben. Die folgende Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die Anzahl der verarbeiteten Fälle, bei denen jeweils ein ‚pre‘-Carboplatin- und ‚post‘-Carboplatin-Laborwert zu erheben war.

Verarbeitete Fälle						
	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
nlr_diff	14	93,3%	1	6,7%	15	100,0%
psa_diff	11	73,3%	4	26,7%	15	100,0%
thromb_diff	14	93,3%	1	6,7%	15	100,0%
crp_diff	14	93,3%	1	6,7%	15	100,0%
crpalb_diff	14	93,3%	1	6,7%	15	100,0%
nse_diff	11	73,3%	4	26,7%	15	100,0%
cga_diff	5	33,3%	10	66,7%	15	100,0%
ap_diff	14	93,3%	1	6,7%	15	100,0%
ldh_diff	14	93,3%	1	6,7%	15	100,0%

Tabelle 11 Verarbeitete Fälle mit Laborwert vor und nach der Carboplatin-Gabe

Je nachdem, ob die Differenz (beispielsweise ‚nlr_diff‘ in Tabelle 11) der beiden Variablen ‚Labor vor der Carboplatin-Gabe‘ (‚pre‘) und ‚Labor nach der Carboplatin-Gabe‘ (‚post‘) eine Normalverteilung aufzeigt, ist entweder der t-Test für verbundene Stichproben (Normalverteilt) oder der Wilcoxon-Vorzeichen Rangsummentest (nicht-normalverteilt) anzuwenden (siehe, Tabelle 12).

Tests auf Normalverteilung						
	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
nlr_diff	,175	14	,200	,940	14	,420
psa_diff	,486	11	,000	,385	11	,000

thromb_diff	,199	14	,137	,882	14	,063
crp_diff	,217	14	,073	,849	14	,022
crpalb_diff	,263	14	,010	,748	14	,001
nse_diff	,353	11	,000	,682	11	,000
cga_diff	,416	5	,005	,711	5	,012
ap_diff	,272	14	,006	,837	14	,015
ldh_diff	,151	14	,200*	,939	14	,411

Tabelle 12 Tests auf Normalverteilung: Shapiro-Wilk und Kolmogorov-Smirnov

Beim Test auf Normalverteilung zeigten sich lediglich die Differenz von NLR pre/post, Thrombozyten pre/post und LDH pre/post normalverteilt (hervorgehoben in Tabelle 12). Bei diesen Parametern erfolgte deshalb ein **t-Test für verbundene Stichproben**, um die Mittelwerte miteinander vergleichen zu können.

Statistik bei gepaarten Stichproben					
		Mittelwert	N	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1	nlr_pre	9,8929	14	7,29430	1,94948
	nlr_post	7,3000	14	4,81696	1,28739
Paaren 2	thromb_pre	241,1429	14	54,65396	14,60688
	thromb_post	229,3571	14	99,32279	26,54513
Paaren 3	ldh_pre	717,2857	14	509,63281	136,20510
	ldh_post	470,2857	14	373,22574	99,74877

Tabelle 13 Mittelwerte der normalverteilten Laborparameter NLR, Thrombozyten und LDH

Tabelle 13 zeigt, dass beim Vergleich der Labore vor und nach Carboplatin-Gabe bei der NLR eine Veränderung des Mittelwertes von 9,9 Units auf 7,3 Units, bei den Thrombozyten von 241,1 G/L auf 229,4 G/L und bei der LDH von 717,3 U/L auf 470 U/L beobachtet werden kann.

Test auf Signifikanz bei gepaarten Stichproben				
Gepaarte Differenzen			T	df

		Mittelwert	Std.-Abweichung	Stan-	95% Konfidenzintervall der Differenz				Sig. (2-seitig)
				dardfehler des Mittelwertes	Unterer Wert	Oberer Wert			
Paa- ren 1	nlr_pre nlr_post	-2,59286	4,63523	1,23882	-,08344	5,26916	2,093	13	,057
Paa- ren 2	thromb_pre thromb_post	-11,78571	73,45242	19,63099	-30,62445	54,19588	,600	13	,559
Paa- ren 3	ldh_pre ldh_post	-247,0000	546,8673	146,1564	-68,751788	562,7517	1,690	13	,115

Tabelle 14 Test auf Signifikanz bei normalverteilten Laborparametern NLR, Thrombozyten und LDH

Es zeigt sich somit (vgl. Tabelle 14) eine Differenz der Mittelwerte bei der NLR mit 2,6 U (Std.Abw. 4,6), bei den Thrombozyten mit 11,8 G/L (Std. Abw 73,5) und bei der LDH mit 270 U/L (Std. Abw. 546,9). Keine dieser Veränderungen ist statistisch als signifikant anzusehen ($p > 0,05$). Lediglich die NLR zeigt mit einem grenzwertigen p-Wert von 0,057 einen möglichen Trend zu einer statistischen Signifikanz an.

Da sich die Parameter PSA, CRP, CRP/Alb-Ratio, NSE, CGA und AP als nicht normalverteilt erwiesen (siehe, Tabelle 12), wurde bei diesen der **Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest** verwendet, um beurteilen zu können, ob es eine statistisch signifikante Veränderung der Lageparameter gab. Da bei nicht-parametrischen Daten (nicht-normalverteilt) nicht der Mittelwert, sondern der Median zur Beurteilung herangezogen wird, ist der t-Test bei diesen Variablen nicht aussagekräftig.

	Minimum	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Maximum
psa_pre	2,00	4,20	22,80	453,40	1169,30
psa_post	,10	2,60	24,80	411,80	7259,50
crp_pre	4,80	7,10	35,20	59,00	160,00
crp_post	1,20	7,00	15,10	53,50	253,80
crpalb_pre	1,10	1,90	10,10	15,60	42,10
crpalb_post	,30	1,70	4,25	14,90	84,60
nse_pre	12,20	45,90	96,95	189,00	1472,80
nse_post	10	13	25	70	369
cga_pre	,00	103,00	143,00	283,00	2584,00

ega_post	0	92	228	464	1264
ap_pre	49,00	117,00	237,00	767,00	1104,00
ap_post	53,00	97,00	169,50	606,00	2087,00

Tabelle 15 Lagemaße der nicht-normalverteilten Laborparameter PSA, CRP, CRP/Alb-Ratio, NSE, CGA und AP

Es zeigt sich (vgl. Tabelle 15), dass sich der Median im Vergleich der Laborparameter vor und nach der Carboplatin-Gabe beim PSA von 22,8 ng/dl auf 24,8 ng/dl, beim CRP von 35,2mg/L auf 15,10 mg/L, bei der CRP/Alb-Ratio von 10,1 U auf 4,25 U, bei der **NSE von 96,95 ng/dL auf 25 ng/dl**, beim CGA von 143 ng/dL auf 228 ng/dL und bei der AP von 237 U/L auf 169 U/L verändert hat.

Wilcoxon-Rangsummen-Test						
	psa_post	crp_post	crpalb_post	nse_post	ega_post	ap_post
	psa_pre	crp_pre	crpalb_pre	nse_pre	ega_pre	ap_pre
Z	-,356 ^b	-,471 ^c	-,471 ^c	-2,134 ^c	,000 ^d	-,596 ^c
Asymp. Sig. (2-seitig)	,722	,638	,638	,033	1,000	,551
a. Wilcoxon-Test						
b. Basiert auf negativen Rängen.						
c. Basiert auf positiven Rängen.						
d. Die Summe der negativen Ränge ist gleich der Summe der positiven Ränge.						

Tabelle 16 Test auf Signifikanz bei den nicht-normalverteilten Laborparametern PSA, CRP, CRP/Alb-Ratio, NSE CGA und AP

In Tabelle 16 sind die Ergebnisse des Wilcoxon-Rangsummen-Test aufgezeigt. Hier ist lediglich bei der NSE (hervorgehoben) eine statistisch signifikante Veränderung ($p=0,033$) festzustellen. Im folgenden Schaubild ist dieser Zusammenhang noch einmal grafisch – in Form eines Boxplots dargestellt.

Boxplot: NSE im Labor vor Carboplatin-Gabe und nach Carboplatin-Gabe

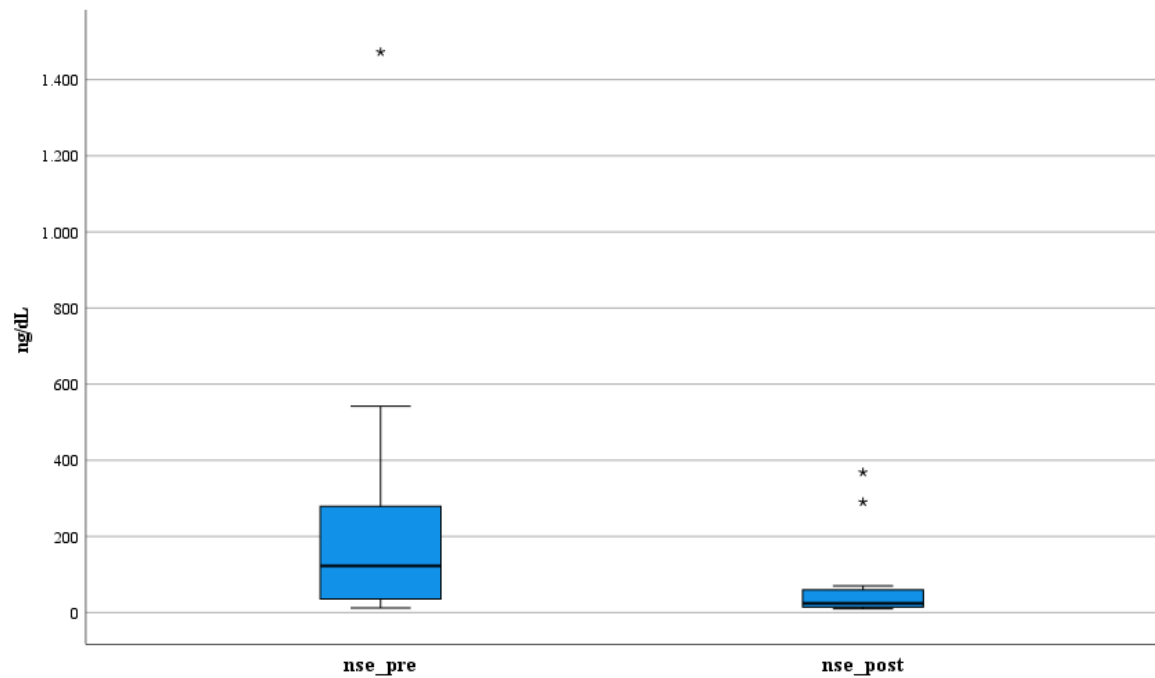


Abbildung 8 Boxplot: NSE vor und nach Carboplatin-Gabe

Trotz der mit * markierten Ausreißer in Abbildung 8 ist eine deutliche Verringerung des Median, sowie des dritten Quartils (75. Perzentile) ersichtlich.

4.4 Genetische Patientencharakteristik

ID	BRCA1	BRCA2	ATM	Rad54L	CDK12	PALB2	CHEK1	CHEK2	TP53	RB1	PTEN
2									LoF		
6									Mis		
7								Mis	LoF		
8		Mis						LoF	LoF	As	LoF
9	Mis										
11			Mis						Mis		
13									LoF		
15									Mis		
17						As		Mis	LoF	As	
18				Mis	Mis						
22					Mis					LoF	
26							Mis				
29										LoF	
34	As								LoF		Mis
35			Mis			LoF					

Anzahl JA (%)	2 (13%)	1 (7%)	2 (13%)	1 (7%)	2 (13%)	2 (13%)	1 (7%)	3 (20%)	9 (60%)	4 (26%)	2 (13%)
Anzahl NEIN (%)	13 (87%)	14 (93%)	13 (87%)	14 (93%)	13 (87%)	13 (87%)	14 (93%)	12 (80%)	6 (40%)	11 (74%)	13 (87%)
Legende		Pathologische Mutation		Wahrscheinlich pathologische Mutation		Mutation unklarer Signifikanz					
	LoF	Loss of function	Mis	Missence	As	Alternate splicing					

Tabelle 17 Genetische Patientencharakteristik

Tabelle 17 gibt einen Überblick über die unterschiedlichen Mutationen, die bei der Patientenkohorte über ct-DNA-Analyse ermittelt werden konnten. Im Anhang (S. 100) ist detailliert beschrieben, zu welchem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufes die Plasmaproben bei den Patienten jeweils entnommen wurden. Aus Tabelle 17 ist Folgendes ersichtlich:

- Bei allen PCA der Patienten (15 (100%)) konnten entweder eine HRR-Mutation, „klassische“ (TP53, RB1, PTEN) Mutationen oder eine Kombination aus HRR und klassischen Mutationen nachgewiesen werden.
- 10 Patienten (67%) haben ein PCA mit einer oder mehreren **HRR-Mutationen**.
- 11 Patienten (74%) haben ein PCA mit einer bis drei „**klassischen Mutationen**“ (**P53, PTEN, RB1**).
- 5 Patienten (33%) haben ein PCA mit **sowohl einer HRR-, als auch einer bis drei klassischen Mutationen**. 10 Patienten (67%) haben ein PCA mit entweder nur klassischen oder nur HRR-Mutationen.
- 4 (26%) Patienten haben ein PCA mit **lediglich einer oder mehreren HRR-Mutationen**.
- Bei Patient ID 8 (spezieller Verlauf bereits in den Kapiteln 4.2.1 und 4.2.2 beschreiben) ist es auffällig, dass er der einzige Patient ist, der ein PCA mit den drei klassischen, für das tNEPC typischen Mutationen aufweist.
- **TP53** ist mit 60% mit Abstand die häufigste Mutation in diesem Patientenkollektiv und konnte ebenfalls als am häufigsten eindeutig pathogen klassifiziert werden.

4.5 Kreuztabellen und Balkendiagramme

4.5.1 Zusammenhang: HRD-Status und Objektive Response Rate (ORR)

Kreuztabelle: HRD-Status und Objektive Response Rate						
		Objektive Response Rate			Gesamt	
		Klinisch PD_Kein radi- ologischer Response	PR (Partielle Remission)	NC SD (No change Stabel Disease)		
HRR_Mutation	Keine HRR-Mutation	Anzahl	2	0	3	5
		% von HRR_Mutation	40,0%	0,0%	60,0%	100,0%
		% von Objektive Response Rate	40,0%	0,0%	75,0%	33,3%
		% der Gesamtzahl	13,3%	0,0%	20,0%	33,3%
	HRR-Mutation	Anzahl	3	6	1	10
		% von HRR_Mutation	30,0%	60,0%	10,0%	100,0%
		% von Objektive Response Rate	60,0%	100,0%	25,0%	66,7%
		% der Gesamtzahl	20,0%	40,0%	6,7%	66,7%
Gesamt		Anzahl	5	6	4	15
		% von HRR_Mutation	33,3%	40,0%	26,7%	100,0%
		% von Objektive Response Rate	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	33,3%	40,0%	26,7%	100,0%

Tabelle 18 Zusammenhang HRD-Status und ORR

Diese Kreuztabelle (Tabelle 18) zeigt die Häufigkeitsverteilung von Vorhandensein einer oder mehrerer HRR-Mutationen und der ORR. Auffallend ist, dass eine PR nur bei Patienten auftritt, deren PCA eine HRR-Mutation aufweist. Der Zusammenhang kann mit einem Kontingenzkoeffizienten von 0,542 und einem p-Wert=0,044 als näherungsweise signifikant betrachtet werden. Das folgende Balkendiagramm (Abbildung 9) veranschaulicht diesen Zusammenhang:

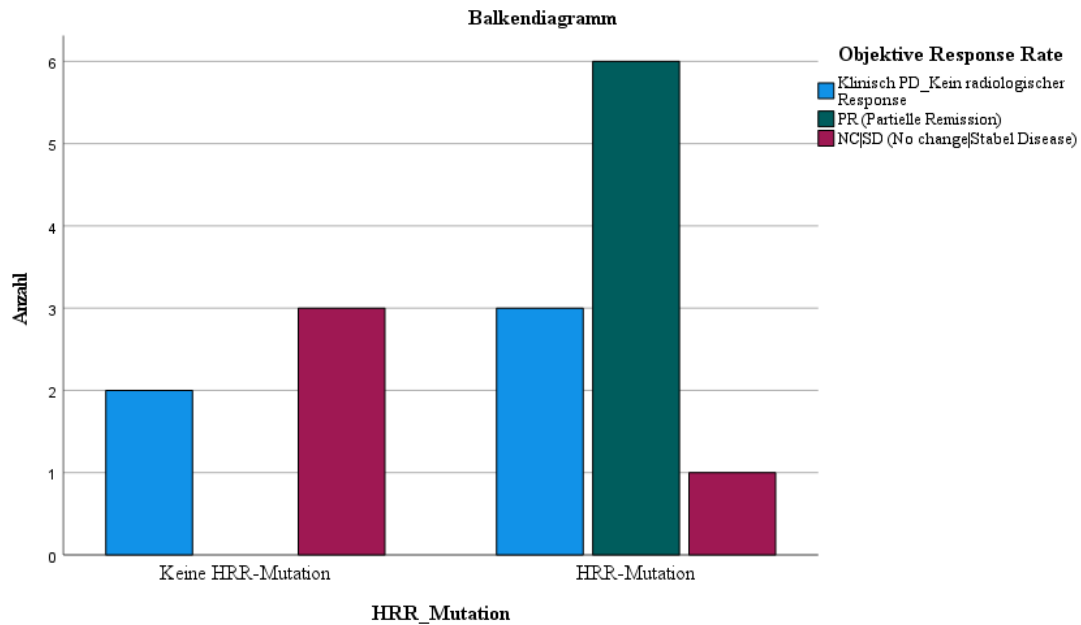


Abbildung 9: Balkendiagramm HRD-Status und ORR

Die Odds-Ratio – über logistische Regression berechnet - zeigt mit einem Wert von 1,825 (95%KI, 0,097-34,429), dass bei Patienten mit HRR-mutiertem PCA die Chance eine PR oder NC zu haben 1,825 mal so hoch ist, wie bei PCA ohne HRR-Mutation. Mit einem p-Wert von 0,601 ist dieser Zusammenhang allerdings nicht statistisch signifikant.

4.5.2 Zusammenhang: HRD-Status und Gleason-Score:

Kreuztabelle: HRD-Status und Gleason-Score					
			Gleason Score ≥ 8		Gesamt
			Nein	Ja	
HRR_Mutation	Keine HRR-Mutation	Anzahl	3	2	5
		% von HRR Mutation	60,0%	40,0%	100,0%
		% von Gleason Score ≥ 8	50,0%	22,2%	33,3%
		% der Gesamtzahl	20,0%	13,3%	33,3%
	HRR-Mutation	Anzahl	3	7	10
		% von HRR Mutation	30,0%	70,0%	100,0%
		% von Gleason Score ≥ 8	50,0%	77,8%	66,7%
		% der Gesamtzahl	20,0%	46,7%	66,7%
Gesamt		Anzahl	6	9	15
		% von HRR Mutation	40,0%	60,0%	100,0%
		% von Gleason Score ≥ 8	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	40,0%	60,0%	100,0%

Tabelle 19 Zusammenhang von HRD-Status und Gleason-Score

Obige Kreuztabelle (vgl. Tabelle 19) gibt die Häufigkeitsverteilung von HRR-Mutation und Gleason-Score an.⁶⁴ 7 Patienten (46,7 %) haben einen Gleason-Score von ≥ 8 und ein PCA mit HRR-Mutation, während 3 Patienten (20%) ein HRR-mutiertes PCA und einen Gleason-Score von < 8 aufweisen. Dass Patienten mit höherem Gleason-Score auch häufiger eine HRR-mutierte PCA aufweisen, kann mit einem Kontingenzkoeffizienten von 0,277 und einem p-Wert von 0,264 statistisch daraus allerdings nicht abgeleitet werden, obwohl das Balkendiagramm (vgl. Abbildung 10) einen solchen Zusammenhang vermuten lassen könnte. Auch die über logistische Regression bestimmte Odds-Ratio mit 1,317 (KI95%, 0,072-23.965) zeigt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p=0,276$).

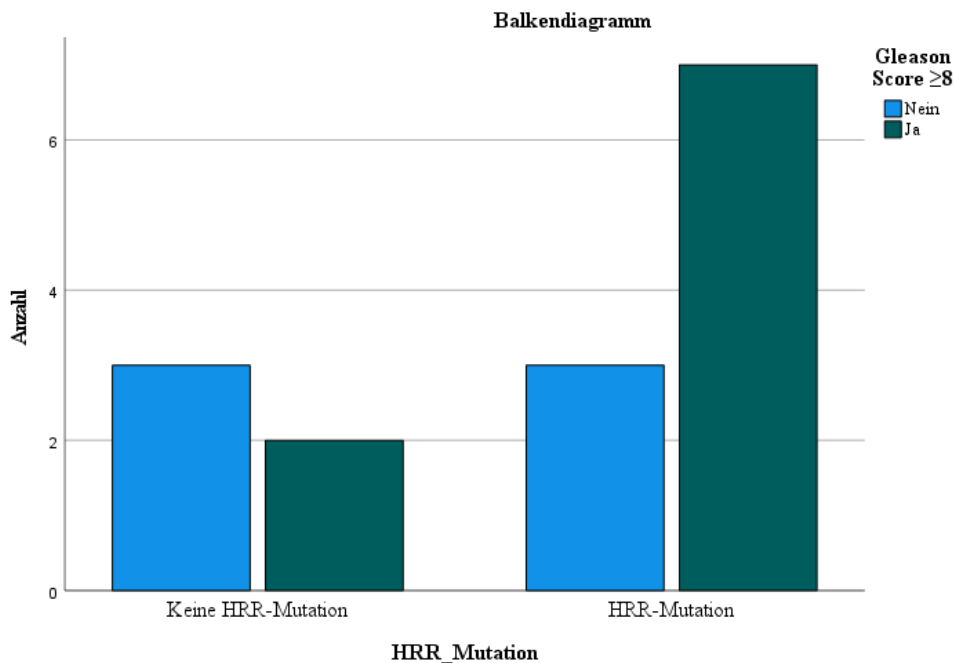


Abbildung 10: Balkendiagramm HRD-Status und Gleason-Score

4.5.3 Zusammenhang: HRD-Status und tNEPC:

Kreuztabelle: HRD-Status und tNEPC					
		Treatment emergent small cell cancer		Gesamt	
		Nein	Ja		
HRR_Mutation	Keine HRR-Mutation	Anzahl	2	3	5
		% von HRR_Mutation	40,0%	60,0%	100,0%

⁶⁴ Voraussetzung für die Beschreibung und Interpretation der Tabelle ist, dass Patienten, die keinen Gleason-Score ≥ 8 haben, einen Gleason-Score von < 8 aufweisen und umgekehrt.

		% von Treatment emergent small cell cancer	33,3%	33,3%	33,3%
		% der Gesamtzahl	13,3%	20,0%	33,3%
	HRR-Mutation	Anzahl	4	6	10
		% von HRR_Mutation	40,0%	60,0%	100,0%
		% von Treatment emergent small cell cancer	66,7%	66,7%	66,7%
		% der Gesamtzahl	26,7%	40,0%	66,7%
Gesamt	Anzahl	6	9	15	
	% von HRR_Mutation	40,0%	60,0%	100,0%	
	% von Treatment emergent small cell cancer	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	40,0%	60,0%	100,0%	

Tabelle 20 Zusammenhang von HRD-Status und tNEPC

Tabelle 20 gibt die Häufigkeitsverhältnisse von HRR-Mutation und tNEPC wieder. Demnach hatten 60% der Patienten (n=9) ein tNEPC, davon hatten 66,7 % (n=6) ein HRR-mutiertes PCA. Es hatten also mehr Patienten ein tNEPC, die auch ein HRR-mutiertes PCA hatten. Mit einem Kontingenzkoeffizienten von 0 und einer näherungsweisen Signifikanz von $p=1,0$ besteht hier kein signifikanter Zusammenhang. Patienten mit HRR-mutiertem PCA hatten also nicht signifikant häufiger ein tNEPC.

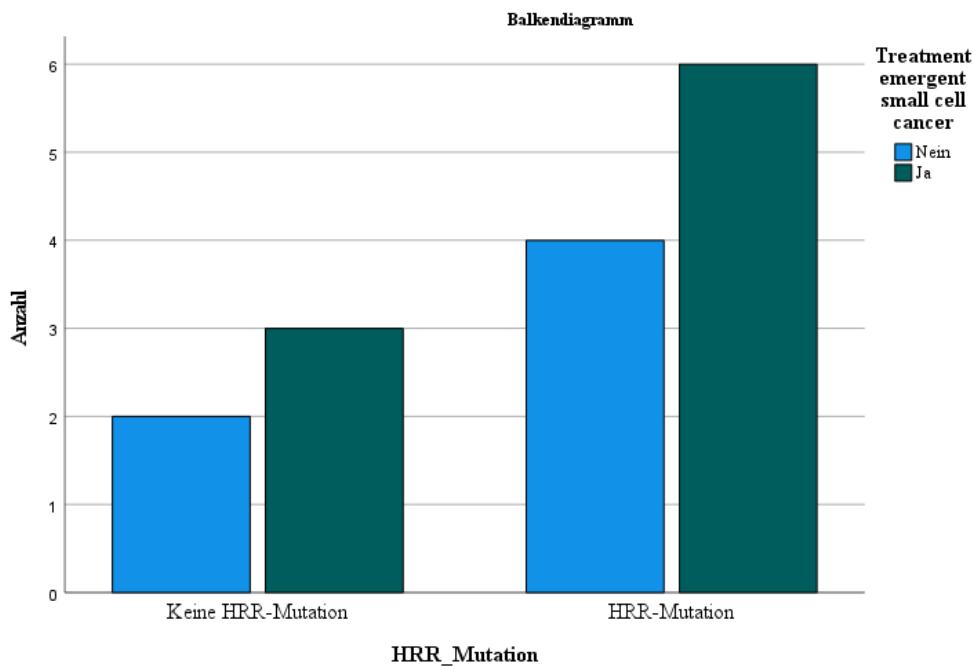


Abbildung 11: Balkendiagramm: HRD-Status und tNEPC

4.5.4 Zusammenhang: tNEPC und ORR

Kreuztabelle: tNEPC und ORR						
			Objektive Response Rate			Gesamt
			Klinisch PD_Kein radio- logischer Response	PR (Partielle Remission)	NC SD (No change Stabel Disease)	
Treatment emergent small cell cancer	Nein	Anzahl	4	1	1	6
		% von Treatment emer- gent small cell cancer	66,7%	16,7%	16,7%	100,0%
		% von Objektive Response Rate	80,0%	16,7%	25,0%	40,0%
		% der Gesamtzahl	26,7%	6,7%	6,7%	40,0%
	Ja	Anzahl	1	5	3	9
		% von Treatment emer- gent small cell cancer	11,1%	55,6%	33,3%	100,0%
		% von Objektive Response Rate	20,0%	83,3%	75,0%	60,0%
		% der Gesamtzahl	6,7%	33,3%	20,0%	60,0%
Gesamt	Anzahl	5	6	4	15	
	% von Treatment emer- gent small cell cancer	33,3%	40,0%	26,7%	100,0%	
	% von Objektive Response Rate	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	33,3%	40,0%	26,7%	100,0%	

Tabelle 21: Zusammenhang von tNEPC und ORR

Wie in Tabelle 21 zu sehen ist, hatten 9 Patienten (60%) ein tNEPC, davon zeigten 5 Patienten eine PR, 3 Patienten eine SD und lediglich 1 Patient eine PD. Bei den 6 Patienten, die kein tNEPC aufwiesen, hatten 4 eine PD. Für das Patientenkollektiv kann also festgehalten werden, dass Patienten mit tNEPC häufiger ein gutes Therapie-Ansprechen auf Carboplatin zeigten als Patienten ohne tNEPC (siehe Abbildung 12), obwohl tNEPC klinisch sehr aggressive Tumorvarianten darstellen (vgl. Kapitel 2.8.3.6). Statistisch ist dieser Zusammenhang allerdings mit einem Kontingenzkoeffizienten von 0,503 einem p-Wert von 0,079 grenzwertig nicht signifikant. Die über logistische Regression berechnete Odds Ratio ergab einen Wert von 17,692 (KI95%; 1,069-292,777). D.h., dass Patienten mit eine tNEPC eine 17,692 mal höhere Chance haben eine gute Therapieresponse (definiert als PR/NC) zu haben als Patienten, die kein tNEPC haben.

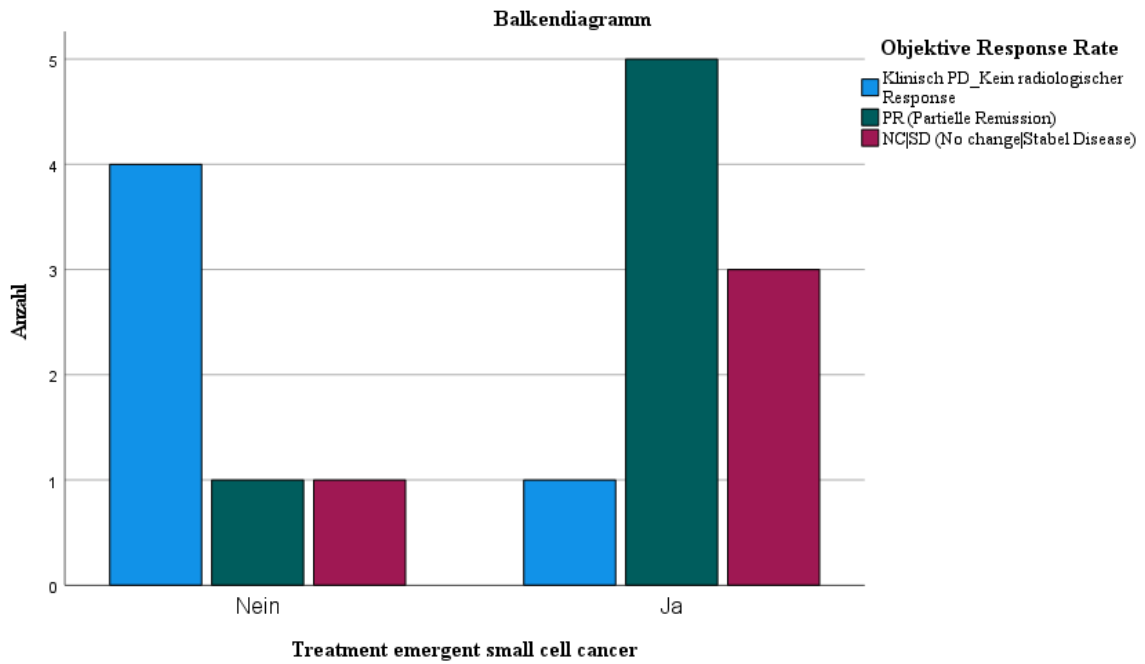


Abbildung 12 Balkendiagramm: tNEPC und ORR

4.6 Überlebensanalysen

4.6.1 Swimmerplot: Therapielinien und Überlebenszeiten der Patienten nach Carboplatin-Gabe

Der folgende Swimmerplot (vgl. Abbildung 13) gibt eine Übersicht über die Überlebenszeiten und weiteren Therapielinien nach der Carboplatin oder Carboplatin/Etoposid-Gabe:

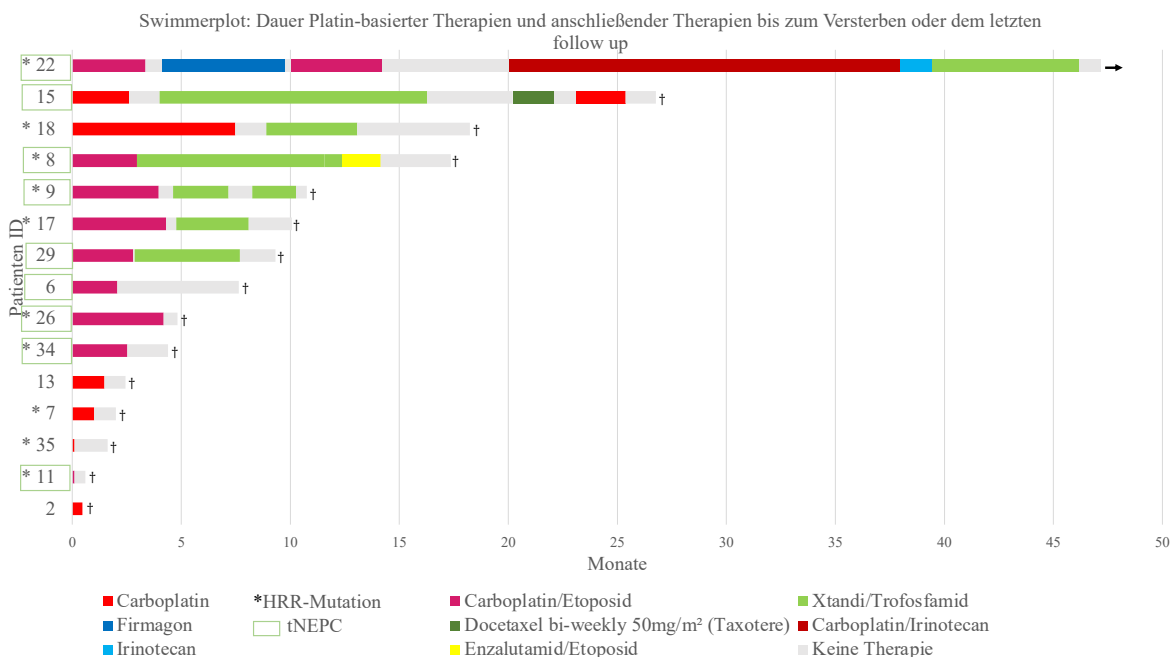


Abbildung 13: Swimmerplot: Therapielinien und Überlebenszeiten der Patienten nach Carboplatin-Gabe

4.6.2 Überlebensanalysen (Kaplan-Meier)

Die Kaplan-Meier Überlebensanalyse dient der grafischen Darstellung von Überlebensraten. Im Folgenden werden zunächst Overall-Survival (OS) und Progression-Free-Survival (PFS) nach Carboplatin-Gabe einander gegenübergestellt (vgl. Abbildung 14). Danach werden die Ergebnisse der Überlebensanalysen von HRR-Mutation/ keine HRR-Mutation, tNEPC/kein tNEPC in OS und PFS aufgelistet.

4.6.2.1 Kaplan-Meier-Kurve OS und PFS

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Gruppe	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
OS	10,725	3,098	4,652	16,798	7,520	3,085	1,473	13,567
PFS	5,479	1,103	3,318	7,641	4,210	2,370	0,000	8,855
Gesamt	8,102	1,707	4,757	11,447	4,760	2,294	0,265	9,255

Tabelle 22: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeiten

Wie in Tabelle 22 dargestellt, liegt der Mittelwert des Überlebens der Patienten nach Carboplatin-Therapiebeginn (OS) bei 10,725 Monaten, der Median bei 7,520 Monaten. Das Progressionsfreie Intervall (PFS) der Patienten liegt im Mittelwert bei 5,479 Monaten, im Median bei 2,370 Monaten. Das OS war also durchschnittlich länger als das PFS. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 14 grafisch dargestellt:

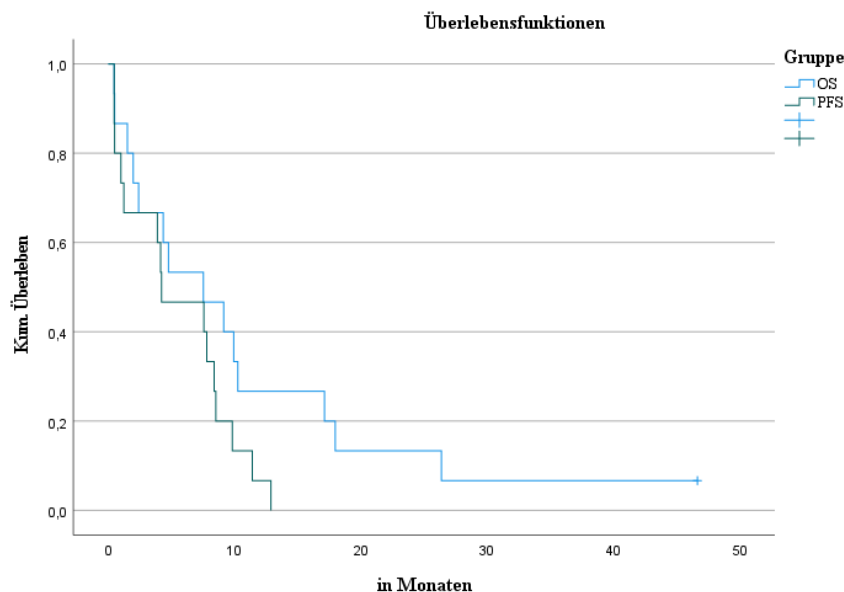


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve: OS und PFS

4.6.2.2 Kaplan-Meier-Analysen von HRD-Status und tNEPC

Im Rahmen dieser Arbeit wurden außerdem noch Kaplan-Meier-Analysen für den HRD-Status und tNEPC jeweils für OS und PFS durchgeführt. Da sich bis auf eine grenzwertige Signifikanz im Zusammenhang von tNEPC und PFS im Log-Rank-Test kein p-Wert $< 0,05$ ergab, wird im Folgenden weitestgehend auf die tabellarische und grafische Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

HRD-Status und OS:

➔ Nicht signifikant im Log-Rank-Test p-Wert 0,711. Bei den Patienten ohne HRR-mutiertes PCA liegt der Median des Mittleren Überlebens bei 7,534 Monaten, bei Patient mit HRR-mutiertem PCA bei 4,764 Monaten.

HRD-Status und PFS:

➔ Nicht signifikant. P-Wert im Log-Rank-Test liegt bei 0,648. Mit HRR-mutiertem PCA hatten die Patienten unter Carboplatin-Therapie im Median eine Zeitspanne von 4,205 Monaten ohne Progression. Ohne HRR-Mutation betrug das PFS 3,877 Monate.

TNEPC und OS:

➔ Nicht signifikant im Log-Rank-test, p-Wert 0,180. Im Median überlebten die Patienten mit tNEPC 9,133 Monate und ohne tNEPC 1,971 Monate nach der Carboplatin-Therapie.

TNEPC und PFS:

➔ Ähnlich verhält es sich beim PFS. Nicht signifikant. P-Wert im Log-Rank Test bei 0,059. Im Median hatten Patienten mit tNEPC ein PFI von 7,556 Monaten und ohne tNEPC von 0,986. Da der p-Wert hier grenzwertig nicht signifikant erscheint, wird in Abbildung 15 noch die Kaplan-Meier-Kurve dargestellt:

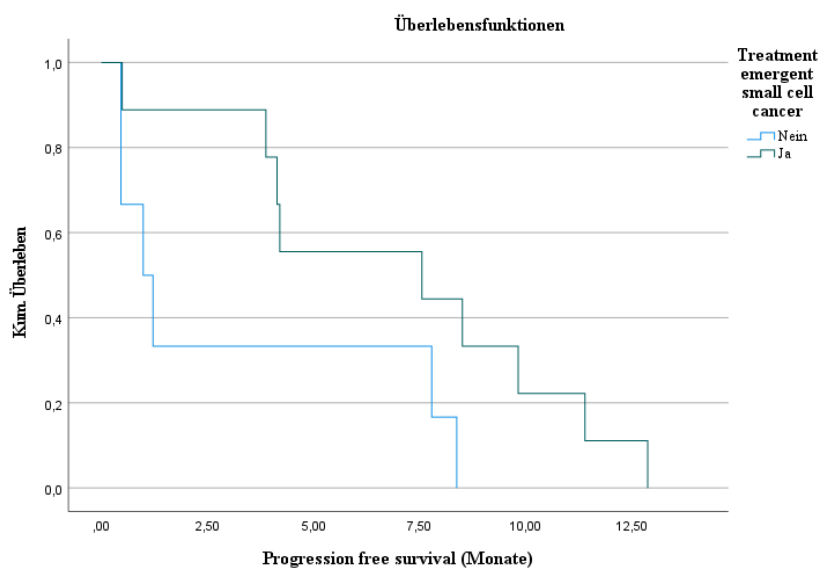


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für tNEPC und PFS

5 Diskussion

Bislang wurde Carboplatin in der palliativen Therapie des Prostatakarzinoms nur therapeutisch angewandt, wenn alle anderen Therapielinien das Fortschreiten der Erkrankung nicht mehr verlangsamen oder unterbinden konnten. In dieser Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob es Patienten gibt, die eher von einer Therapie mit Carboplatin profitieren als andere. Im Speziellen, ob der HRD-Status eine Auswirkung auf das Therapie-Ansprechen hat und als möglicher prädiktiver Faktor klinisch genutzt werden kann.

5.1 Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse

5.1.1 Hauptzielparameter

Ausschließlich bei denjenigen Patienten, deren PCA eine HRR-Mutation aufweisen, zeigt sich eine Partielle Remission (PR) im **radiografischen Staging** (vgl. Kapitel 4.5.1). Der Zusammenhang ist signifikant ($p=0,044$). Bei den **Tumormarkern** erweist sich die NSE, anders als der PSA-Wert und CGA, als Biomarker, der statistisch signifikant ($p=0,033$) mit der Response auf eine Carboplatin-haltige Therapie reagiert (vgl. Abbildung 8) Wie in einzelnen Patientenverläufen skizziert, reagieren aber CGA, LDH und AP (gering) auch mit einem Abfall zuvor erhöhter Werte auf eine Carboplatin-Therapie (vgl. 4.2.1).

5.1.2 Nebenzielparameter

Das OS der Patienten dieser Studie, deren PCA eine oder mehrere HRR-Mutationen zeigten, erweist sich mit ca. 5 Monaten kürzer als das Überleben der Patienten ohne HRD-positives Karzinom (ca. 8 Monate). Beim PFS der Patienten liegt der Median in beiden Gruppen (Karzinom mit und ohne HRR-Mutation) etwa bei 4 Monaten. Statistisch sind diese Ergebnisse jedoch nicht signifikant. PCA mit HRR-Mutation zeigen numerisch häufiger einen **Gleason-Score** ≥ 8 . Dieser Zusammenhang erweist sich ebenfalls als nicht statistisch signifikant. Bei den **Parametern der Inflammation** stellt sich lediglich die NLR als grenzwertig signifikanter Laborparameter dar, um ein mögliches Therapie-Ansprechen auf Carboplatin abbilden zu können (vgl. Tabelle 14).

Die meisten Karzinome der Patienten mit **tNEPC** haben auch eine **HRR-Mutation** (6/9) (vgl. Tabelle 20), zeigt sich jedoch als nicht statistisch signifikanter Zusammenhang. Ebenfalls statistisch nicht signifikant stellt sich der Zusammenhang von **ORR und tNEPC**

dar. Allerdings haben 8 von 9 Patienten mit tNEPC eine radiografische Therapie-Response von PR oder SD. Lediglich 2 von 6 Patienten ohne tNEPC haben eine PR oder SD. Auch beim **OS und PFS der Patienten mit tNEPC** zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang, jedoch ebenfalls ein großer numerischer Unterschied. Die Patienten mit tNEPC haben ein OS mit einem Median von ca. 9 Monaten und ein PFS von ca. 7 Monaten. Die Patienten ohne tNEPC haben ein OS von ca. 2 Monaten und ein PFS von ca. 1 Monat (vgl. 4.6.2.2).

5.2 Limitationen und Stärken

Die Aussagekraft der statistischen Ergebnisse ist zum einen aufgrund der geringen Fallzahl (n=15) begrenzt. Zum anderen erhielten zwei der 15 Patienten (ID 11 /ID 35) Carboplatin lediglich als Einmalgabe und die Therapie musste aufgrund von Medikamententoxizität bzw. einem rasch voranschreitenden Krankheitsprogress abgebrochen werden. Beide Faktoren können zu einer Verzerrung der statistischen Ergebnisse führen.

Außerdem besteht ein Stichproben-Fehler („Selection-Bias“), da nur Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, bei welchen auch ct-DNA vorhanden war. Die Ergebnisse für diese Patientenkohorte können daher nur bedingt repräsentativ auf eine Grundgesamtheit übertragen werden. Des Weiteren erfolgten die Blutentnahmen für die gefrorenen Plasmaproben, aus welchen die ctDNA isoliert wurde, wie aus den Krankheitsverläufen der Patienten ersichtlich (vgl. Anhang, S.100), zeitlich nicht immer direkt vor der Carboplatin-Therapie. In einigen Fällen fanden die Abnahmen auch während der Therapie, danach oder bereits längere Zeit zuvor statt. Da die Genetik eines Karzinoms sich über somatische Mutationen über die Zeit verändern kann, ist daher nicht sichergestellt, dass bei allen Patienten zur Zeit der Carboplatin-Gabe auch die gefundenen Mutationen vorgelegen haben. Außerdem wurden einige Mutationen unklarer Signifikanz festgestellt (vgl. Tabelle 17), deren Krankheitswert bislang nicht bestätigt ist.

Diese Arbeit versteht sich als Vorarbeit für mögliche weitere Studien mit größerem Patientenkollektiv. Da Carboplatin bislang in der Therapie des Prostatakarzinoms nur eingesetzt wird, wenn andere Therapielinien versagt haben, ist die Anzahl der für die Studie in Frage kommenden Patienten sehr gering. Diese wird durch die Frage nach dem HRD-Status noch weiter eingengt. Die Möglichkeit, über ctDNA die Genotypisierung eines Karzinoms vorzunehmen, hat in der Medizin jedoch einen Neuheitswert. (17,160) Es ist deshalb positiv

hervorzuheben, dass bereits in den vergangenen Jahren Plasmaproben von der Abteilung für Onkologie der Medizinischen Universität Graz eingefroren worden sind, die nun für diese Studie verwendet werden konnten.

Aufgrund der spezifischen Thematik gibt es außerdem zu diesem Forschungsfeld noch wenig Literatur. Bereits bei der geringen Fallzahl an Patienten ergaben sich allerdings schon numerisch erstaunliche Unterschiede bei der ORR dem OS/PFS bei Karzinomen mit HRR und ohne HRR, sowie mit tNEPC und ohne tNEPC, sodass weitere Studien in diesem Forschungsgebiet vielversprechende Ergebnisse liefern könnten.

5.3 Diskussion der statistischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Studie konnte der HRD-Status des Tumors als positiver Prädiktor für das Therapieansprechen auf Carboplatin bei Patienten mit androgen-indifferent mCRPC identifiziert werden. Diese Aussage stützt sich auf die Beobachtung, dass ausschließlich Patienten mit HRD-positiven Karzinomen ein gutes Ansprechen im Sinne einer PR in der radiografischen Responsebeurteilung nach der Einleitung von Carboplatin aufwiesen, während Patienten mit Karzinomen ohne HRR-Mutationen entweder im Sinne einer PD oder einer SD auf die Therapie reagierten. Die gute radiografische Response spiegelt sich nicht in einem signifikant verlängertem OS und PFS wider. Die Patienten mit HRR-mutiertem PCA zeigen kein längeres Überleben als Patienten ohne HRR-mutiertes PCA. Dies könnte daran liegen, dass Tumore mit HRD mit aggressiven Krankheitsverläufen assoziiert sind. (161–163)

Dass Karzinome mit HRD sensitiv auf Carboplatin zu reagieren scheinen, deckt sich mit den wenigen in der Literatur bislang vorhandenen Studien und Fallberichten zu dieser Thematik. *Omlin et al.* fassen in einem Review einige Studien und Fallberichte zusammen, die vermuten lassen, dass Karzinome mit HRD gut auf platinhaltige Therapien ansprechen. (138) *Zafeiriou et al.* präsentierten drei Fallberichte, in welchen Patienten mit HRD-positiven PCA ein außergewöhnlich gutes Therapieansprechen auf Carboplatin zeigten. (15) *Slootbeek et al.* konnten in ihrer Studie festhalten, dass Patienten mit HRR-mutierten PCA eine vorteilhafte biochemische Response auf Carboplatin hatten. (164) *Fan et al.* stellten fest, dass Patienten mit Keimbahn- und somatischen Mutationen insbesondere in den Genen BRCA2 und ATM gut auf Carboplatin-haltige Therapien reagierten. (165) *Cheng et al.* zeigten ebenfalls anhand dreier Fallberichte, dass BRCA2 Mutationen ein prädiktiver Biomarker

für die Sensitivität auf platinhaltige Therapien sein könnten. (139) *Mota et al.* schlussfolgern aus ihrer Studie, dass es einen Zusammenhang von HRD und platinhaltiger-Therapien gebe. Sie beobachteten auch Fälle, bei denen Patienten mit BRCA-Mutation nach Progression unter PARP-Inhibitor-Therapie gut auf Carboplatin angesprochen haben. (166) Unser Studienkollektiv bestätigt zum ersten Mal einen statistisch signifikanten Zusammenhang des objektiven Ansprechens auf Carboplatin-haltige Chemotherapie bei Patienten mit einem HRD-positivem PCA.

Im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit hatte lediglich ein Patient (ID 8) ein PCA mit BRCA2-Mutation unklarer Signifikanz. Der Patient wies zwar eine gute therapeutische Response auf (vgl. Kapitel 4.2.1 und 4.2.2), statistisch lässt sich im Rahmen dieser Arbeit jedoch keine Aussage von BRCA2 als prädiktivem Faktor für ein gutes Therapie-Ansprechen tätigen. Ähnlich verhält es sich mit den in der PROFOUND-Studie beschriebenen häufigsten HRR-Mutationen ATM, CDK12 und BRCA1 (jeweils 2 Patienten).⁶⁵

Wie in dieser Studie anhand einzelner Krankheitsverläufe beschrieben, gibt es Patienten (ID 22), die mehrmals Carboplatin erhalten haben und auch mehrfach gut darauf angesprochen haben (vgl. Anhang, S.100 und Abbildung 13). Zu der Möglichkeit einer Carboplatin-Rechallenge konnten keine Studien oder Fallberichte in der Literatur gefunden werden. ID 22 erhielt in zwei Therapielinien Carboplatin/Etoposid und in einer weiteren Carboplatin/Irinotecan. Bei Studienende war eine vierte Carboplatin-Rechallenge geplant. Zeigen sich bei Patienten geringe Nebenwirkungen und eine gute Response auf Carboplatin, können also durchaus wiederholte Carboplatin-Gaben in mehreren Therapielinien therapeutisch erwogen werden.

Wie *Moritz et al.* bereits zeigen konnten, kann die NSE bislang als einziger Tumormarker statistisch signifikant dabei helfen, den Erfolg einer platinhaltigen Chemotherapie beim mCRPC abzuschätzen. (107) Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Studie. Die NSE kann demnach als prädiktiver Biomarker einer Carboplatin-Therapie angesehen werden. Bei den Parametern der Inflammation zeigte sich kein Parameter statistisch signifikant mit dem Ansprechen auf Carboplatin assoziiert. Lediglich bei der NLR kann mit einem p-Wert von 0,057 eine Borderline-Signifikanz festgehalten werden. Um beurteilen zu können, ob die Entzündungsparameter ebenfalls als prädiktive Marker eines guten Therapie-Ansprechens dienen können, bedarf es weiterer Studien an größeren Patientenkollektiven.

⁶⁵ Genaueres dazu: Vgl. Kapitel 2.5.3.1

Über das Verhältnis von HRD und Gleason-Score kann in dieser Arbeit festgehalten werden, dass numerisch betrachtet Patienten mit HRD auch höhere Gleason-Scores aufwiesen. *Zhu et al.* konnten dies an einer größeren Patientenkohorte ebenfalls feststellen. (167) Dies unterstützt die These, dass Tumore mit HRR-Mutation ein aggressiveres Wachstum zeigen und mit progressiveren Krankheitsverläufen assoziiert sind (s.o. in diesem Kapitel).

Ebenfalls als aggressiv gelten Tumore mit neuroendokriner Transdifferenzierung. An der Abteilung für Onkologie des LKH Graz wird eine neuroendokrine Transdifferenzierung folgendermaßen diagnostiziert: Patienten mit tNEPC zeigen meist **1.)** eine rapide Verschlechterung des Allgemeinzustandes (ECOG 2) und **2.)** eine Gewichtsabnahme innerhalb weniger Wochen. **3.)** Laborchemisch zeigen sich plötzlich stark ansteigende Parameter: Die LDH steigt oft >1000 U/L an, häufig ist außerdem eine CRP-Erhöhung >100mg/L, ein NLR-Anstieg auf >10 U und eine NSE- (bzw. CGA-) Erhöhung über mind. das 5-fache des jeweiligen Normwerts. Der PSA-Spiegel verhält sich dazu hingegen eher disproportional und ist tendenziell abfallend. **4.)** Radiografisch zeigen sich bei tNEPC meist atypische Metastasen-Lokalisationen. In der Leber treten multiple Metastasen auf, anstatt üblicher osteoblastischer Knochenmetastasen sind osteolytische Knochenmetastasen vorhanden. Außerdem können kutane Metastasen oder Nebennierenmetastasen auftreten. **5.)** Bei unklaren radiografischen und laborchemischen Ergebnissen erfolgt in Ausnahmefällen eine bioptische Sicherung der Histologie aus Metastasengewebe.

Bei den Patienten mit tNEPC zeigte sich im Rahmen dieser Studie zumindest ein starker numerischer Unterschied in der ORR im Vergleich zu den Patienten ohne tNEPC. Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass tNEPC gut auf Carboplatin anzusprechen scheinen. Da tNEPC sehr aggressive Tumorentitäten darstellen, wirkt es zunächst kontraintuitiv, dass die Patienten dieser Studie mit tNEPC ein besseres OS und PFS zeigten als die Patienten ohne tNEPC. Auch das kann als Indiz gedeutet werden, dass neuroendokrin-transdifferenzierte Tumore sensitiv auf Carboplatin-Therapien reagieren könnten. Dieses Ergebnis deckt sich mit einigen bislang zu diesem Thema vorhandenen Studien und Fallberichten. (6,7,140,155,168)

Anders als bei Mausmodellen zeigten Patienten in dieser Studie mit tNEPC nicht immer alle drei klassischen, für tNEPC-typischen Mutationen (TP53, RB1, PTEN) in der ctDNA. Jedoch konnte häufig zumindest eine der drei Mutationen nachgewiesen werden-

seltener auch eine zweite oder alle drei Mutationen. Trotzdem zeigten die Patienten die klinisch, radiografisch und laborchemisch als tNEPC definiert wurden ein gutes Therapieansprechen.

Bislang gibt es nur wenig Literatur zu der Frage, ob Patienten mit tNEPC, deren Tumore eine alleinige HRR-Mutation aufweisen, gut auf Carboplatin ansprechen. Es gibt einzelne Fallberichte, bei denen BRCA2-mutierte PCA eine CR oder PR der Tumorerkrankung unter platin-Therapie hatten. (169,170) *Zhu et al.* empfehlen, einen HRD-Status bei tNEPC vor einer platin-basierten Therapie durchzuführen. In ihrer Studie hatten 85% (11/13) der Patienten mit tNEPC ein PCA mit HRR-Mutation und eine effektive Response auf eine Platin-Therapie. (8) Damit weitgehend übereinstimmend hatten in der vorliegenden Studie 67% (6/9) Patienten mit tNEPC ein PCA mit HRR-Mutation.

Es stellt sich anschließend an *Zhu et al.* die Frage, ob eine genetische Analyse bei tNEPC über ctDNA erfolgen sollte. *Chedgy et al.* schildern den Fallbericht eines Patienten mit tNEPC, bei welchem durch eine *Liquid-Biopsy* eine BRCA2-Mutation erkannt werden konnte, woraufhin eine platinhaltige Therapie eingeleitet wurde und der Patient eine gute Therapieresponse zeigte. Ein entscheidender Vorteil von *Liquid-Biopsys* ist, dass sie ein Screening darstellen, das ohne schmerzhafte Biopsie-Entnahme auskommt (vgl. Kapitel 2.7.8). (171) *Beltran et al.* stellten außerdem fest, dass über ct-DNA eine neuroendokrine Differenzierung erkannt werden kann. (9)

Wie in Kapitel 2.7.8 bereits erwähnt, gibt es noch keinen allgemeinen Konsens darüber, ob und in welchem Stadium einer PCA-Erkrankung eine genetische Testung erfolgen soll, bzw. ob diese Analyse über ctDNA erfolgen soll. Im Rahmen dieser Studie und oben erwähnter weiterer Studien gibt es starke Hinweise darauf, dass bei Patienten mit tNEPC und mit Tumoren, die eine HRD aufweisen der Einsatz von Carboplatin eine valide therapeutische Möglichkeit darstellt. Ebenfalls ist festzustellen, dass Patienten, deren PCA weder eine HRR-Mutation, noch eine neuroendokrine Transdifferenzierung aufweisen eher nicht von einer Carboplatin-Therapie profitieren. Genetische Analysen können demnach, neben der NSE als zusätzlicher prädiktiver Marker eines Therapie-Ansprechens auf Carboplatin verwendet werden. In Zusammenschau unserer Ergebnisse empfehlen wir, vor jeder geplanten Carboplatin-Therapie eine genetische Analyse mit ctDNA durchzuführen, um zumindest den HRD-Status zu bestimmen.

5.4 Ausblick

Trotz bedeutender Fortschritte in der Therapie des mCRPC haben Prostatakarzinome in diesem Stadium der Erkrankung eine schlechte Prognose. Sind HRD vorhanden oder ist das Stadium eines tNEPC erreicht, verkürzt sich die durchschnittliche Überlebenswahrscheinlichkeit noch weiter. Es werden demnach dringend weitere Studien zu Therapiemöglichkeiten benötigt.

In einer doppelblinden Phase III-Studie von *Sternberg et al.* konnte für eine platinhaltige Therapie (Satraplatin) kein signifikanter Überlebensvorteil festgestellt werden. (172) Carboplatin sollte auch nicht generell bei PCA eingesetzt werden, sondern kann, wie diese Arbeit zeigt, bei spezifischen Krankheitssituationen (tNEPC oder HRD) therapeutische Verwendung finden. Eine weitere neuere Therapiemethode ist der Einsatz von PARP-Inhibitoren. (vgl. Kapitel 2.8.3.3) *Mateo et al.* fanden bereits heraus, dass einige mCRPC gut auf PARP-Inhibitoren ansprechen und dass diese auffallend häufig HRR-Mutationen haben. (173) In der groß angelegten PROfound Studie zum Einsatz von Olaparib bei mCRPC konnten *de Bono et al.* ebenfalls zeigen, dass gerade Patienten, bei denen PCA mit Veränderungen in den Genen der HR auftraten, ein besseres PFS und bessere Response zeigten als Patienten, welche Enzalutamid oder Abirateron erhalten hatten. (13)

In Zusammenführung der guten Response bei PCA mit HRD auf Platine und PARP-Inhibitoren wäre eine Kombination jeweils eines Vertreters der Wirkstoffklassen therapeutisch anzudenken. Diese Kombinationstherapie könnte entweder nacheinander (sequenziell) oder zeitgleich (synchron) erfolgen.

Zwei Fallberichte wurden kürzlich zu einer sequenziellen Therapie-Möglichkeit veröffentlicht. (174,175) In beiden Fällen erhielten die Patienten zunächst Carboplatin und im Anschluss einen PARP-Inhibitor (Rucaparib/Olaparib). Bei beiden Patienten kam es allerdings unter der PARP-Inhibitor-Therapie zu einer Progression der Erkrankung. *Simmons et al.* führen das auf durch die Carboplatin-Therapie induzierte Reversionsmutationen in BRCA2 zurück, durch welche der Tumor für eine PARP-Inhibitor-Therapie nicht mehr sensitiv war. (174) *Narayan et al.* präsentierten auf dem *ASCO GU-Kongress 2023* eine laufende Phase II-Studie, bei welcher Patienten mit Platin-sensitivem mCRPC mit HRD eine Niraparib (PARP-Inhibitor-) Erhaltungstherapie bekommen. Der primäre Endpunkt der Studie ist, ob dadurch eine Verlängerung des PFS erzielt werden kann. Die finalen Studienergebnisse sind allerdings noch ausständig. (176)

Mota et al. konnten immerhin bei drei Patienten mit HRD und Progression unter PARP-Inhibitor eine gute Therapie-Response für eine Carboplatin-haltige Therapie feststellen. (166) Möglicherweise wäre also diese Reihenfolge der Therapeutika (erst PARP-Inhibitor und dann Carboplatin) vielversprechender als ein Start mit Carboplatin und einer PARP-Inhibitor-Erhaltungstherapie. Aufgrund der geringen Menge an Literatur zu dieser Thematik lässt sich darüber jedoch noch keine sichere Aussage tätigen und es bleibt ein offenes, lohnendes Forschungsfeld für weitere Studien.

Literaturverzeichnis

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, u. a. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 4. Februar 2021;caac.21660.
2. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* Dezember 2018;8(12):a030361.
3. Haring A (AZQ). S3-Leitlinie Prostatakarzinom_Leitlinienprogramm Onkologie_Deutsche Krebsgesellschaft_Deutsche Krebshilfe_AWMF. 2021;371.
4. Huggins C, Hodges CV. Studies on Prostatic Cancer: I. The Effect of Castration, Of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *CA Cancer J Clin.* 1. Juli 1972;22(4):232–40.
5. Bouman-Wammes EW, van den Berg HP, de Munck L, Beeker A, Smorenburg CH, Vervenne WL, u. a. A randomised phase II trial of docetaxel versus docetaxel plus carboplatin in patients with castration-resistant prostate cancer who have progressed after response to prior docetaxel chemotherapy: The RECARDO trial. *Eur J Cancer.* Februar 2018;90:1–9.
6. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, Wen S, Araujo JC, Tu SM, u. a. Platinum-Based Chemotherapy for Variant Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 1. Juli 2013;19(13):3621–30.
7. Humeniuk MS, Gupta RT, Healy P, McNamara M, Ramalingam S, Harrison M, u. a. Platinum sensitivity in metastatic prostate cancer: does histology matter? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* April 2018;21(1):92–9.
8. Zhu S, Zhang Z, Zhang H, Liu Z, Liu M, Liu Q, u. a. DNA-repair status should be assessed in treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer before platinum-based therapy. *The Prostate.* März 2022;82(4):464–74.
9. Beltran H, Romanel A, Conteduca V, Casiraghi N, Sigouros M, Franceschini GM, u. a. Circulating tumor DNA profile recognizes transformation to castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. *J Clin Invest.* 24. Februar 2020;130(4):1653–68.
10. Belic J, Graf R, Bauernhofer T, Cherkas Y, Ulz P, Waldispuehl-Geigl J, u. a. Genomic alterations in plasma DNA from patients with metastasized prostate cancer receiving abiraterone or enzalutamide: Prostate cancer and plasma DNA analyses. *Int J Cancer.* 1. September 2018;143(5):1236–48.
11. Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, Bryant HE, Castro E, Nelson PS, u. a. DNA Repair in Prostate Cancer: Biology and Clinical Implications. *Eur Urol.* März 2017;71(3):417–25.
12. Risdon EN, Chau CH, Price DK, Sartor O, Figg WD. PARP Inhibitors and Prostate Cancer: To Infinity and Beyond *BRCA*. *The Oncologist.* 1. Januar 2021;26(1):e115–29.
13. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, u. a. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 28. Mai 2020;382(22):2091–102.
14. Abida W, Armenia J, Gopalan A, Brennan R, Walsh M, Barron D, u. a. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis Oncol.* November 2017;(1):1–16.
15. Zafeiriou Z, Bianchini D, Chandler R, Rescigno P, Yuan W, Carreira S, u. a. Genomic Analysis of Three Metastatic Prostate Cancer Patients with Exceptional Responses to Carboplatin Indicating Different Types of DNA Repair Deficiency. *Eur Urol.* Januar 2019;75(1):184–92.

16. Mateo J, Seed G, Bertan C, Rescigno P, Dolling D, Figueiredo I, u. a. Genomics of lethal prostate cancer at diagnosis and castration resistance. *J Clin Invest.* 24. Februar 2020;130(4):1743–51.
17. Casanova-Salas I, Athie A, Boutros PC, Del Re M, Miyamoto DT, Pienta KJ, u. a. Quantitative and Qualitative Analysis of Blood-based Liquid Biopsies to Inform Clinical Decision-making in Prostate Cancer. *Eur Urol.* Juni 2021;79(6):762–71.
18. Rebbeck TR, Devesa SS, Chang BL, Bunker CH, Cheng I, Cooney K, u. a. Global Patterns of Prostate Cancer Incidence, Aggressiveness, and Mortality in Men of African Descent. *Prostate Cancer.* 2013;2013:1–12.
19. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Jemal A. Cancer in Africa 2012. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Juni 2014;23(6):953–66.
20. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, u. a. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group: Trends in prostate cancer incidence. *Int J Cancer.* 15. März 2016;138(6):1388–400.
21. Robert Koch Institut Z für K. Prostatakrebs (Prostatakarzinom). 2021.
22. Monika Hackl (Mag. Dr.scient.med.), Petra Ihle, BA. Krebserkrankungen in Österreich [Internet]. Wien: STATISIK AUSTRIA; 2022 [zitiert 30. Juni 2023]. Verfügbar unter: https://www.statistik.at/fileadmin/publications/Krebserkrankungen_2022.pdf
23. Böcker W u. a. Pathologie. 5. Aufl. München: Urban & Fischer; 2012. 746–748 S.
24. Robert Koch-Institut (RKI) and Gesellschaft der epidemiologischer Krebsregister in Deutschland (GEKID),. Krebs in Deutschland [Internet]. Berlin; 2015 2016. 12th ed. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland_node.html.
25. GLOBOCAN 2020 Statistics [Internet]. 2022 Aug. Verfügbar unter: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?type=1&single_unit=50000&sexes=1&cancers=27
26. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho S mei, Landolph J, u. a. Human prostate cancer risk factors. *Cancer.* 15. November 2004;101(S10):2371–490.
27. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int.* Juni 2003;91(9):789–94.
28. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer.* 15. April 2003;97(8):1894–903.
29. Vietri MT, D’Elia G, Caliendo G, Resse M, Casamassimi A, Passariello L, u. a. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *Int J Mol Sci.* 4. April 2021;22(7):3753.
30. Stocking JJ, Fiandalo MV, Pop EA, Wilton JH, Azabdaftari G, Mohler JL. Characterization of Prostate Cancer in a Functional Eunuch. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* September 2016;14(9):1054–60.
31. Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, Bueno-de-Mesquita HB, Chan JM, Chen C, u. a. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol.* November 2018;74(5):585–94.
32. Odedina FT, Akinremi TO, Chinegwundoh F, Roberts R, Yu D, Reams RR, u. a. Prostate cancer disparities in Black men of African descent: a comparative literature review of prostate cancer burden among Black men in the United States, Caribbean, United Kingdom, and West Africa. *Infect Agent Cancer.* 10. Februar 2009;4 Suppl 1:S2.
33. Applegate C, Rowles J, Ranard K, Jeon S, Erdman J. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 4. Januar 2018;10(1):40.
34. Matsushita M, Fujita K, Nonomura N. Influence of Diet and Nutrition on Prostate

- Cancer. *Int J Mol Sci.* 20. Februar 2020;21(4).
35. Tsilidis KK, Allen NE, Appleby PN, Rohrmann S, Nöthlings U, Arriola L, u. a. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 15. Januar 2015;136(2):372–81.
 36. Taylor ML, Mainous AG, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med.* August 2005;37(7):506–12.
 37. Peisch SF, Van Blarigan EL, Chan JM, Stampfer MJ, Kenfield SA. Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. *World J Urol.* Juni 2017;35(6):867–74.
 38. Lüllmann-Rauch, Renate. Taschenlehrbuch Histologie. 5. vollständig überarbeitete. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2015. 736 S.
 39. Fritsch, Helga et al. Taschenatlas Anatomie, Innere Organe. 11. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013. 472 S. (Taschenatlas Anatomie).
 40. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate.* 1981;2(1):35–49.
 41. Reissigl A, Pointner J, Strasser H, Ennemoser O, Klocker H, Bartsch G. Frequency and clinical significance of transition zone cancer in prostate cancer screening. *The Prostate.* 1. Februar 1997;30(2):130–5.
 42. Haffner J, Potiron E, Bouyé S, Puech P, Leroy X, Lemaitre L, u. a. Peripheral zone prostate cancers: location and intraprostatic patterns of spread at histopathology. *The Prostate.* 15. Februar 2009;69(3):276–82.
 43. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol.* Dezember 1988;12(12):897–906.
 44. Böcker, W. et al. Pathologie. 5. Aufl. München: Urban & Fischer; 2012. 1064 (746-747).
 45. Miller RE, Sweeney CJ. Chemotherapy for metastatic castrate-sensitive prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* Juni 2016;19(2):139–44.
 46. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev.* 1. September 2018;32(17–18):1105–40.
 47. Spetsieris N, Boukovala M, Patsakis G, Alafis I, Efstathiou E. Neuroendocrine and Aggressive-Variant Prostate Cancer. *Cancers.* 16. Dezember 2020;12(12):3792.
 48. Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, Zhang L, Feng FY, Thomas GV, u. a. Clinical and Genomic Characterization of Treatment-Emergent Small-Cell Neuroendocrine Prostate Cancer: A Multi-institutional Prospective Study. *J Clin Oncol.* 20. August 2018;36(24):2492–503.
 49. Wang Z, Wang T, Hong D, Dong B, Wang Y, Huang H, u. a. Single-cell transcriptional regulation and genetic evolution of neuroendocrine prostate cancer. *iScience.* Juli 2022;25(7):104576.
 50. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, u. a. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primer.* Dezember 2021;7(1):9.
 51. Linxweiler J, Hajili T, Saar M, Maßmann C, Junker K, Stöckle M. Einfluss von lokalen Therapiemaßnahmen auf die Biologie des fortschreitenden Prostatakarzinoms: Die Behandlung des Primärtumors kann die Hormonresistenz der Metastasen verzögern. *Urol.* Mai 2022;61(5):518–25.
 52. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, u. a. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 4. August 2016;375(5):443–53.
 53. Rockweiler NB, Ramu A, Nagirnaja L, Wong WH, Noordam MJ, Drubin CW, u. a. The origins and functional effects of postzygotic mutations throughout the human life span. *Science.* 14. April 2023;380(6641):eabn7113.

54. Cheng HH, Sokolova AO, Schaeffer EM, Small EJ, Higano CS. Germline and Somatic Mutations in Prostate Cancer for the Clinician. *J Natl Compr Canc Netw*. Mai 2019;17(5):515–21.
55. Kontomanolis EN, Koutras A, Syllaios A, Schizas D, Mastoraki A, Garmpis N, u. a. Role of Oncogenes and Tumor-suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review. *Anti-cancer Res*. November 2020;40(11):6009–15.
56. Loeb LA. Human Cancers Express a Mutator Phenotype: Hypothesis, Origin, and Consequences. *Cancer Res*. 15. April 2016;76(8):2057–9.
57. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, u. a. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 21. Mai 2015;161(5):1215–28.
58. Cancer Genome Atlas Research Network. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*. 5. November 2015;163(4):1011–25.
59. de Bono J, Matsubara N, Penel N, Mehra N, Kolinsky M, Bompas E, u. a. Exploratory gene-by-gene analysis of olaparib efficacy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: PROfound. :14.
60. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. Januar 2000;100(1):57–70.
61. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 4. März 2011;144(5):646–74.
62. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 1. Januar 2022;12(1):31–46.
63. Hoeijmakers JHJ. DNA Damage, Aging, and Cancer. *N Engl J Med*. 8. Oktober 2009;361(15):1475–85.
64. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature*. Januar 2012;481(7381):287–94.
65. O'Connor MJ. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Mol Cell*. November 2015;60(4):547–60.
66. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis: DNA Damage and Repair. *Environ Mol Mutagen*. Juni 2017;58(5):235–63.
67. Horn, Florian. *Biochemie des Menschen, Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 6. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2015. 704 (302-359).
68. Dietlein F, Thelen L, Reinhardt HC. Cancer-specific defects in DNA repair pathways as targets for personalized therapeutic approaches. *Trends Genet*. August 2014;30(8):326–39.
69. de Bono J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Mehra N, u. a. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene alterations in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer screened for the PROfound study. :1.
70. Lang SH, Swift SL, White H, Misso K, Kleijnen J, Quek RGW. A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. *Int J Oncol*. September 2019;55(3):597–616.
71. Cleary JM, Aguirre AJ, Shapiro GI, D'Andrea AD. Biomarker-Guided Development of DNA Repair Inhibitors. *Mol Cell*. 18. Juni 2020;78(6):1070–85.
72. Chiruvella KK, Liang Z, Wilson TE. Repair of Double-Strand Breaks by End Joining. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 1. Mai 2013;5(5):a012757–a012757.
73. Li X, Heyer WD. Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance. *Cell Res*. Januar 2008;18(1):99–113.
74. Varol U, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, Somali I, Altun Z, Tarhan MO. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. :5.

75. Choi M, Kipps T, Kurzrock R. ATM Mutations in Cancer: Therapeutic Implications. *Mol Cancer Ther.* 1. August 2016;15(8):1781–91.
76. Matsuoka S, Ballif BA, Smogorzewska A, McDonald ER, Hurov KE, Luo J, u. a. ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage. *Science.* 25. Mai 2007;316(5828):1160–6.
77. Beltran H, Yelensky R, Frampton GM, Park K, Downing SR, MacDonald TY, u. a. Targeted Next-generation Sequencing of Advanced Prostate Cancer Identifies Potential Therapeutic Targets and Disease Heterogeneity. *Eur Urol.* Mai 2013;63(5):920–6.
78. Stratton MR, Wooster R. Hereditary predisposition to breast cancer. *Curr Opin Genet Dev.* Februar 1996;6(1):93–7.
79. Blazek D, Kohoutek J, Bartholomeeusen K, Johansen E, Hulinkova P, Luo Z, u. a. The Cyclin K/Cdk12 complex maintains genomic stability via regulation of expression of DNA damage response genes. *Genes Dev.* 15. Oktober 2011;25(20):2158–72.
80. Lui GYL, Grandori C, Kemp CJ. CDK12: an emerging therapeutic target for cancer. *J Clin Pathol.* November 2018;71(11):957–62.
81. Antonarakis ES. Cyclin-Dependent Kinase 12, Immunity, and Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;3.
82. Beltran H, Prandi D, Mosquera JM, Benelli M, Puca L, Cyrta J, u. a. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. *Nat Med.* März 2016;22(3):298–305.
83. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10. November 2005;23(32):8253–61.
84. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, u. a. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med.* Januar 2004;10(1):33–9.
85. Crowley F, Sterpi M, Buckley C, Margetich L, Handa S, Dovey Z. A Review of the Pathophysiological Mechanisms Underlying Castration-resistant Prostate Cancer. *Res Rep Urol.* Juni 2021;Volume 13:457–72.
86. Thangavel C, Boopathi E, Liu Y, Haber A, Ertel A, Bhardwaj A, u. a. RB Loss Promotes Prostate Cancer Metastasis. *Cancer Res.* 15. Februar 2017;77(4):982–95.
87. Manning AL, Dyson NJ. RB: mitotic implications of a tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 9. Februar 2012;12(3):220–6.
88. Timmerman DM, Remmers TL, Hillenius S, Looijenga LHJ. Mechanisms of TP53 Pathway Inactivation in Embryonic and Somatic Cells—Relevance for Understanding (Germ Cell) Tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 20. Mai 2021;22(10):5377.
89. Lotan TL, Tomlins SA, Bismar TA, Van der Kwast TH, Grignon D, Egevad L, u. a. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers. I. Molecular Biomarkers in Prostate Cancer. *Am J Surg Pathol.* Juli 2020;44(7):e15–29.
90. Turnham DJ, Bullock N, Dass MS, Staffurth JN, Pearson HB. The PTEN Conundrum: How to Target PTEN-Deficient Prostate Cancer. *Cells.* 22. Oktober 2020;9(11):2342.
91. Wise HM, Hermida MA, Leslie NR. Prostate cancer, PI3K, PTEN and prognosis. *Clin Sci.* 1. Februar 2017;131(3):197–210.
92. Bott SRJ, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J.* Oktober 2003;79(936):575–80.
93. Schäffler, Arne, Meinert, Til (Hrsg.) et al. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch.* 267. Aufl. Berlin: Walter de Gruyter GmbH; 2017. 1998 S.
94. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, u. a. Prostate can-

- cer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* September 2020;31(9):1119–34.
95. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 8. Mai 2018;319(18):1914–31.
 96. Lakes J, Arsov C. PSA-Screening und molekulare Marker. *Urol.* Mai 2019;58(5):486–93.
 97. Pschrembel-Redaktion. Pschyrembel - online. In Walter de Gruyter GmbH; 2020. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/PSA/K0HWH/doc/>
 98. Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MAS, Appu S, u. a. Assessing Individual Risk for Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 20. August 2007;25(24):3582–8.
 99. Babaian RJ, Evans RB, Fritsche HA. Prostate-specific antigen and prostate gland volume: Correlation and clinical application. *J Clin Lab Anal.* 1990;4(2):135–7.
 100. Mistry K, Cable G. Meta-Analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Carcinoma. *J Am Board Fam Med.* 1. März 2003;16(2):95–101.
 101. Schlemmer HP. Multiparametrische Prostata-MRT: Vorzüge und Grenzen. *Dtsch Ärztebl Online [Internet].* 23. November 2018 [zitiert 25. August 2022]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/PersOnko.2018.11.23.01>
 102. Epstein JI. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Mod Pathol.* Januar 2018;31(S1):47–63.
 103. Helpap B, Egevad L. Die Wertigkeit des 2005 modifizierten Gleason-Gradings in der urologischen Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Urol.* Januar 2007;46(1):59–62.
 104. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system: Prognostic Gleason grade grouping. *BJU Int.* Mai 2013;111(5):753–60.
 105. Wittekind, Christian. *TNM-Klassifikation maligner Tumore.* 8. Aufl. Weinheim: John Wiley & Sons; 2020. 313 S. (UICC).
 106. D’Amico AV. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA.* 16. September 1998;280(11):969.
 107. Moritz J, Bauernhofer T, Mannweiler S, Langsenlehner T, Pummer K, Dandachi N, u. a. Evaluation of Blood-based Biomarkers for Prediction of Response in Carboplatin-treated Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients. *Vivo Athens Greece.* Dezember 2020;34(6):3631–8.
 108. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Abida W, Andriole GL, Bangma CH, u. a. Role of Genetic Testing for Inherited Prostate Cancer Risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017. *J Clin Oncol.* 1. Februar 2018;36(4):414–24.
 109. Gillissen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, u. a. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol.* April 2020;77(4):508–47.
 110. Dahl E. Diagnostik: Liquid Biopsy – Status 2016. *Dtsch Ärztebl Online [Internet].* 30. September 2016 [zitiert 4. Juli 2023]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/PersOnko/2016.09.30.01>
 111. Nikanjam M, Kato S, Kurzrock R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* 12. September 2022;15(1):131.
 112. Hofmann L, Sallinger K, Haudum C, Smolle M, Heitzer E, Moser T, u. a. A Multi-Analyte Approach for Improved Sensitivity of Liquid Biopsies in Prostate Cancer. *Cancers.* 11. August 2020;12(8):2247.
 113. Graefen M, Ahyai S, Heuer R, Salomon G, Schlomm T, Isbarn H, u. a. Aktive

- Überwachung des Prostatakarzinoms. *Urol.* März 2008;47(3):261–9.
114. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, u. a. Do Margins Matter? The Prognostic Significance of Positive Surgical Margins in Radical Prostatectomy Specimens. *J Urol* [Internet]. Mai 2008 [zitiert 30. August 2022];179(5S). Verfügbar unter: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2008.03.137>
115. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, u. a. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* Februar 2021;79(2):243–62.
116. Toohar R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol.* Juni 2006;175(6):2011–7.
117. Barocas DA, Mitchell R, Chang SS, Cookson MS. Impact of surgeon and hospital volume on outcomes of radical prostatectomy. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* Mai 2010;28(3):243–50.
118. Haase, K. D. Pschyrembel- online. In: Pschyrembel online [Internet]. Walter de Gruyter GmbH; 2020. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/Strahlentherapie/K0LPC/doc/>
119. Knipper S, Ott S, Schlemmer HP, Grimm MO, Graefen M, Wiegel T. Options for Curative Treatment of Localized Prostate Cancer. *Dtsch Ärztebl Int* [Internet]. 2. April 2021 [zitiert 1. September 2022]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.m2021.0026>
120. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. :7.
121. Pape, H., Kurz, A., Silbernagel, S. (Hrsg.). *Physiologie*. 9. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2019.
122. Vasaitis TS, Bruno RD, Njar VCO. CYP17 inhibitors for prostate cancer therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* Mai 2011;125(1–2):23–31.
123. Crawford ED, Heidenreich A, Lawrentschuk N, Tombal B, Pompeo ACL, Mendoza-Valdes A, u. a. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* März 2019;22(1):24–38.
124. Aktories, Klaus et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 12. Aufl. München: Elsevier; 2017. 1114 S.
125. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocr Rev.* 25. Mai 2021;42(3):354–73.
126. Rauchenwald M, Krainer M, Bauernhofer T, De Santis M, Hörtl W, Kramer G, u. a. Therapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms. *Wien Klin Wochenschr.* August 2012;124(15–16):538–51.
127. Freedland S, Abrahamsson PA. Androgen deprivation therapy and side effects: are GnRH antagonists safer? *Asian J Androl.* 2021;23(1):3.
128. Mukha R, Kumar S, Kekre N. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Indian J Urol.* 2010;26(1):133.
129. Wang Y, Chen J, Wu Z, Ding W, Gao S, Gao Y, u. a. Mechanisms of enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer and therapeutic strategies to overcome it. *Br J Pharmacol.* Januar 2021;178(2):239–61.
130. Bismarck E, Hammerer P, Merseburger AS, Schrader AJ. mHSPC-Therapie mit Apalutamid/ADT. *Oncol Res Treat.* 2020;43(Suppl. 2):6–12.
131. Moilanen AM, Riikonen R, Oksala R, Ravanti L, Aho E, Wohlfahrt G, u. a. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep.* 3. Juli

2015;5:12007.

132. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, u. a. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 10. April 2018;36(11):1080–7.
133. Pschyrembel Redaktion. Pschyrembel-online: Stichwort: Taxane. In Walter de Gruyter GmbH; 2020. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/taxane/K0M8Q/doc/>
134. du Rusquec P, de Calbiac O, Robert M, Campone M, Frenel JS. Clinical utility of pembrolizumab in the management of advanced solid tumors: an evidence-based review on the emerging new data. *Cancer Manag Res.* Mai 2019;Volume 11:4297–312.
135. Pschyrembel Redaktion. Pschyrembel-online Stichwort Carboplatin. In Walter de Gruyter GmbH; 2020. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/Carboplatin/K04HC/doc/>
136. Schoch S, Gajewski S, Rothfuß J, Hartwig A, Köberle B. Comparative Study of the Mode of Action of Clinically Approved Platinum-Based Chemotherapeutics. *Int J Mol Sci.* 21. September 2020;21(18):6928.
137. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie_Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL [Internet]. 2018. Verfügbar unter: <http://leitlinienprogrammmonkologie.de/Prosta-takarzinom.58.0.html>
138. Omlin A, Gillessen S. When and how to use carboplatin in metastatic castration-resistant prostate cancer? *Eur J Cancer.* März 2018;92:96–9.
139. Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, Nelson PS, Montgomery B. Biallelic Inactivation of BRCA2 in Platinum-sensitive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* Juni 2016;69(6):992–5.
140. Caubet M, Dobi E, Pozet A, Almotlak H, Montcuquet P, Maurina T, u. a. Carboplatin-etoposide combination chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: A retrospective study. *Mol Clin Oncol.* November 2015;3(6):1208–12.
141. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, u. a. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 29. Juli 2010;363(5):411–22.
142. Komura K, Sweeney CJ, Inamoto T, Ibuki N, Azuma H, Kantoff PW. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* März 2018;25(3):220–31.
143. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, u. a. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med.* Januar 2017;58(1):85–90.
144. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, u. a. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 16. September 2021;385(12):1091–103.
145. Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, Mendelson DS, Smith TJ, Taplin ME, u. a. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 10. April 2021;39(11):1274–305.
146. UpToDate. UpToDate-ECOG-performance status. In: UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer; 2022. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F72901>
147. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, u. a. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol.* Februar 2018;73(2):178–211.

148. Rickman DS, Beltran H, Demichelis F, Rubin MA. Biology and evolution of poorly differentiated neuroendocrine tumors. *Nat Med.* Juni 2017;23(6):664–73.
149. Yamada Y, Beltran H. Clinical and Biological Features of Neuroendocrine Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep.* Februar 2021;23(2):15.
150. Zhou Z, Flesken-Nikitin A, Corney DC, Wang W, Goodrich DW, Roy-Burman P, u. a. Synergy of p53 and Rb Deficiency in a Conditional Mouse Model for Metastatic Prostate Cancer. *Cancer Res.* 15. August 2006;66(16):7889–98.
151. Ku SY, Rosario S, Wang Y, Mu P, Seshadri M, Goodrich ZW, u. a. *Rb1* and *Trp53* cooperate to suppress prostate cancer lineage plasticity, metastasis, and antiandrogen resistance. *Science.* 6. Januar 2017;355(6320):78–83.
152. Aparicio AM, Shen L, Tapia ELN, Lu JF, Chen HC, Zhang J, u. a. Combined Tumor Suppressor Defects Characterize Clinically Defined Aggressive Variant Prostate Cancers. *Clin Cancer Res.* 15. März 2016;22(6):1520–30.
153. Davies AH, Beltran H, Zoubeidi A. Cellular plasticity and the neuroendocrine phenotype in prostate cancer. *Nat Rev Urol.* Mai 2018;15(5):271–86.
154. Corn PG, Heath EI, Zurita A, Ramesh N, Xiao L, Sei E, u. a. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* Oktober 2019;20(10):1432–43.
155. Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di Palma M, Escudier B, Bossi A, u. a. Combining carboplatin and etoposide in docetaxel-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer: a prospective study evaluating also neuroendocrine features. *Ann Oncol.* April 2009;20(4):703–8.
156. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, u. a. Cardiovascular Mortality After Androgen Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol.* 1. Januar 2009;27(1):92–9.
157. Hakimian P, Blute M, Kashanian J, Chan S, Silver D, Shabsigh R. Metabolic and cardiovascular effects of androgen deprivation therapy. *BJU Int.* Dezember 2008;102(11):1509–14.
158. Wang HT, Yao YH, Li BG, Tang Y, Chang JW, Zhang J. Neuroendocrine Prostate Cancer (NEPC) Progressing From Conventional Prostatic Adenocarcinoma: Factors Associated With Time to Development of NEPC and Survival From NEPC Diagnosis—A Systematic Review and Pooled Analysis. *J Clin Oncol.* 20. Oktober 2014;32(30):3383–90.
159. Di Desidero T, Derosa L, Galli L, Orlandi P, Fontana A, Fioravanti A, u. a. Clinical, pharmacodynamic and pharmacokinetic results of a prospective phase II study on oral metronomic vinorelbine and dexamethasone in castration-resistant prostate cancer patients. *Invest New Drugs.* Dezember 2016;34(6):760–70.
160. Herberts C, Annala M, Sipola J, Ng SWS, Chen XE, Nurminen A, u. a. Deep whole-genome ctDNA chronology of treatment-resistant prostate cancer. *Nature.* 4. August 2022;608(7921):199–208.
161. Messina C, Cattrini C, Soldato D, Vallome G, Caffo O, Castro E, u. a. BRCA Mutations in Prostate Cancer: Prognostic and Predictive Implications. *J Oncol.* 7. September 2020;2020:1–7.
162. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, u. a. Germline *BRCA* Mutations Are Associated With Higher Risk of Nodal Involvement, Distant Metastasis, and Poor Survival Outcomes in Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 10. Mai 2013;31(14):1748–57.
163. Na R, Zheng SL, Han M, Yu H, Jiang D, Shah S, u. a. Germline Mutations in *ATM* and *BRCA1/2* Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. *Eur Urol.* Mai 2017;71(5):740–7.
164. Slootbeek PHJ, Duizer ML, Doelen MJ, Kloots ISH, Kuppen MCP, Westgeest HM,

- u. a. Impact of DNA damage repair defects and aggressive variant features on response to carboplatin-based chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Cancer*. 15. Januar 2021;148(2):385–95.
165. Fan L, Fei X, Zhu Y, Chi C, Pan J, Sha J, u. a. Distinct Response to Platinum-Based Chemotherapy among Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring Alterations in Genes Involved in Homologous Recombination. *J Urol*. September 2021;206(3):630–7.
166. Mota JM, Barnett E, Nauseef JT, Nguyen B, Stopsack KH, Wibmer A, u. a. Platinum-Based Chemotherapy in Metastatic Prostate Cancer With DNA Repair Gene Alterations. *JCO Precis Oncol*. November 2020;(4):355–66.
167. Zhu S, Zhao J, Nie L, Yin W, Zhang Y, Zhao F, u. a. Homologous recombination deficiency (HRD) score in aggressive prostatic adenocarcinoma with or without intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P). *BMC Med*. Dezember 2022;20(1):237.
168. Ueki H, Terakawa T, Hara T, Hirata J, Jimbo N, Okamura Y, u. a. Treatment outcome after sequential chemotherapy with cisplatin-etoposide, amrubicin and nogitecan in patients with treatment-related pure small-cell neuroendocrine prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1. Juni 2023;53(6):522–9.
169. Pandya D, Shah M, Kaplan F, Martino C, Levy G, Kazanjian M, u. a. Treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer with a germline *BRCA2* mutation: identification of a candidate reversion mutation associated with platinum/PARP-inhibitor resistance. *Mol Case Stud*. Februar 2021;7(1):a005801.
170. Yabusaki R, Yoshimura K, Taku K, Suzuki M. Prostate cancer recurring as small-cell carcinoma with a *BRCA2* somatic mutation. *IJU Case Rep*. November 2022;5(6):489–92.
171. Chedgy ECP, Annala M, Beja K, Warner EW, Gleave ME, Chi KN, u. a. Moving Toward Personalized Care: Liquid Biopsy Predicts Response to Cisplatin in an Unusual Case of BRCA2-Null Neuroendocrine Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. April 2016;14(2):e233–6.
172. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, Witjes JA, Demkow T, Ferrero JM, u. a. Multinational, Double-Blind, Phase III Study of Prednisone and Either Satraplatin or Placebo in Patients With Castrate-Refractory Prostate Cancer Progressing After Prior Chemotherapy: The SPARC Trial. *J Clin Oncol*. 10. November 2009;27(32):5431–8.
173. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, u. a. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 29. Oktober 2015;373(18):1697–708.
174. Simmons AD, Nguyen M, Pintus E. Polyclonal BRCA2 mutations following carboplatin treatment confer resistance to the PARP inhibitor rucaparib in a patient with mCRPC: a case report. *BMC Cancer*. Dezember 2020;20(1):215.
175. Costa I, Reis J, Meireles S, Ribeiro MJ, Augusto I, Barbosa M. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with BRCA2 Mutation: The Challenge Incorporating PARP Inhibitors and Platinum in Treatment Sequencing. *Eur J Case Rep Intern Med* [Internet]. 24. Mai 2022 [zitiert 29. Juni 2023]; Verfügbar unter: <https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/3331>
176. Narayan V, et al. A Phase II single-arm trial of niraparib in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair defects (PLATPARP). In San Francisco, United States: Presented at ASCO GU congress; 2023.

Anhang: Detaillierte Krankheitsverläufe der Patienten

ID 2

Alter bei Erstdiagnose: 48 Jahre

Alter bei Versterben bzw. last follow up: 49 Jahre

Histologie bei Erstdiagnose: Die Erstdiagnose erfolgte über eine Stanzbiopsie und ergab ein Adenokarzinom, Gleason 4+5=9, Grade Group 9, synchron metastasiert (Knochen), high volume, high risk. Sowohl der Großvater als auch der Vater und der Onkel des Patienten hatten ein PCA.

Erstlinie (1,57 Monate): Therapiesetting: mHSPC, Metastasen: Knochen, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Firmagon Response: Ca. einen Monat später gab es einen PSA-Response von >90%, allerdings kam es nach ca. 1 ½ Monaten bereits zur radiografischen Progression (PD).

Zweitlinie (5,43 Monate): Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Firmagon, Docetaxel (q3w 75mg/m²). Response: Nach einem Monat gab es einen >50%igen PSA-Response, der beste radiografische Response war NC nach etwa 2 Monaten. Nach ca. drei Monaten gab es eine PSA-Progression. Die Therapielinie wurde wegen radiografischer Progression (PD) abgebrochen.

Drittlinie (4,07 Monate): Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, high volume, high risk, Spezifische Therapie: ADT mit Firmagon, Zytiga, ct-DNA-Analyse: Zu Beginn der Therapielinie, TP53: Pathogenic/LoF, Bestrahlung: Es erfolgte in dieser Therapielinie eine Bestrahlung der BWK 6-11 mit 30 Gy. (etwa einen Monat nach Therapiestart). Response: Nach einem Monat >50% PSA-Response, nach drei Monaten PSA-Progress, der beste radiografische Progress war bei NC (nach drei Monaten). Nach vier Monaten wurde die Therapie abgebrochen wegen radiografischer Progression (PD).

Viertlinie (3,60 Monate): Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Firmagon, Cabazitaxel, Response: Nach 2 Monaten war die radiografische Response bereits PD und es gab auch keinen PSA-Response. Nach drei Monaten erfolgte das Therapielinienende wegen radiografischer PD.

Fünftlinie (1,30 Monate): Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Firmagon, Enzalutamid. Response: Kein PSA-Response. PSA-Progress nach 3 Monaten, PSA-Anstieg von 493 ng/ml -> 1165.35 ng/ml. Radiografischer Response nach drei Monaten: PD.

Sechstlinie (0,47 Monate): Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, Leber, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Firmagon, **Carboplatin**. Response: Die NSE war bei 60 ng/dl (noch kein bestätigtes tNEPC. Der Patient verstarb 14 Tage nach Start der Therapielinie. Deshalb gibt es kein Follow up (weder laborchemisch noch radiografisch).

ID 6

Alter bei Erstdiagnose: 62 Jahre

Alter bei Versterben bzw. last follow up: 64 Jahre

Histologie bei Erstdiagnose: Die Erstdiagnose erfolgte über eine Stanzbiopsie und ergab ein Adenokarzinom, Gleason Score 4+5=9, Grade Group 5, synchron metastasiert in den Knochen, und pelvine LK, low volume high risk.

Erstlinie (2,80 Monate): Therapiesetting: mHSPC, Metastasen: Knochen, pelvine und extrapelvine Lymphknoten, low volume, high risk, spezifische Therapie ADT mit Firmagon und Bicalutamid 50mg, Response: nach vier Monaten kam es zum PSA-Progress unter MAB. Eine radiografische Response ist nicht erhebbar.

Zweitlinie (6,40 Monate): Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, pelvine Lymphknoten, low volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Firmagon, Doxetaxel q3w 75mg/m², Bestrahlung: Im letzten Monat der Therapielinie: palliative RT: Prostata und Becken bestrahlt, Response: Der beste radiografische Response nach ca. 5 Monaten war NC. Der beste PSA-response war nach ca 4 Monaten > 50%. Es gab keinen PSA Progress.

Drittlinie (2,07 Monate): Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, spezifische Therapie: ADT mit Firmagon, **Carboplatin/Etoposid**, ct-DNA-Analyse: Zu Beginn der Therapielinie: TP53: Pathogenic/Missence, Response: Die NSE ist von 71 ng/dL auf 29,1 ng/dL gesunken, die beste radiografische Response war NC nach 2 Monaten, PSA-Response >30% nach 2 Monaten. Bestrahlung: Es wurden noch 2 palliative Bestrahlungen (palliative RT) im Anschluss an die Drittlinie durchgeführt: BWK 1-3 und LWK 1-4 (30 Gy) und HWK 1-5 (39Gy). Danach wurde der Patient in BSC überführt.

ID 7

Alter bei Erstdiagnose: 52 Jahre

Alter bei Versterben bzw. last follow up: 65 Jahre

Histologie bei Erstdiagnose: Die Erstdiagnose erfolgte über eine Stanzbiopsie und ergab ein Adenokarzinom, 3+5=8, Grade Group 4, lokal begrenzt

Neoadjuvante HT: Es wurde eine neoadjuvante Hormontherapie mit Casodex/Zoladex (Bicalutamid / Goserelinacetat) eingeleitet

Adjuvante HT: Es erfolgte eine adjuvante Hormontherapie mit Eligard

Kurative Radiatio der Prostata: Die Prostata wurde mit 70 Gy in kurativer Absicht bestrahlt. Nach 7 Jahren kam es zum biochemischen Rezidiv (PSA-Wert Anstieg unter Eligard-Therapie)

Erstlinie (5,63 Monate) Therapiesetting: nmHSPC, spezifische Therapie: Casodex/Zoladex, neoadjuvante Therapie Response: >90%ige PSA-Response.

Zweitlinie (118,73 Monate) Therapiesetting: nmHSPC, spezifische Therapie: Eligard (adjuvante Therapie), Response: nach 7 Jahren PSA-Progress, beste radiografische Response nach ca. 5 Jahren NC.

Drittlinie (3,67 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, pelvinen LK, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Eligard, Enzalutamid (Xtandi), Response: Nach ca. 3 Monaten war die beste radiografische Response PD, deswegen wurde die Therapie abgebrochen.

Viertlinie (4,97 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, pelvine Lymphknoten, extrapelvinen Lymphknoten, spezifische Therapie: ADT mit Eligard, Docetaxel (bi-weekly 50mg/m²), Bestrahlung: Es erfolgte außerdem eine palliative RT: BWS, ebenso LWS bis S2. ct-DNA-Analyse: am Anfang der Therapielinie: TP53: likely pathogenic/ LoF, CHEK2: likely pathogenic/ Missence, Response: nach ca. 3 Monaten >50% PSA-Response, beste radiografische Response: NC nach ca. 5 Monaten. PSA-Progress bereits nach 4 Monaten.

Fünftlinie (1 Monat) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, Leber, pelvine Lymphknoten, extrapelvine Lymphknoten, spezifische Therapie: ADT mit Eligard, **Carboplatin** Response: Es sind keine PSA-Response / Progress erhebbar. Ebenfalls keine radiografische Response. Es ging dem Patienten klinisch schlechter. Die Therapie endet nach einem Monat und der Patient wird in BSC überführt.

ID 8

Alter bei Erstdiagnose: 63 Jahre

Alter bei Versterben bzw. last follow up: 71 Jahre

Histologie bei Erstdiagnose: Die Erstdiagnose erfolgte über eine Stanzbiopsie und ergab ein Adenokarzinom, 5+5=10, Grade Group 5, lokal begrenzt

Primärtumorresektion: Es erfolgte eine kurativ intendierte Resektion des Primärtumors über einen transabdominellen Zugang. Die Histologie ergab ein Adenokarzinom, Gleason 5+3=8, Grade Group 4, pT3, pN0, cM0, R0, G3.

Ein **Biochemisches Rezidiv** trat nach kurativer Behandlung ca. ein Jahr postoperativ auf: PSA 1,2 ng/ml. Daraufhin erfolgte eine Therapie mit Bicalutamid. Vor der Bicalutamid-Therapie wurde eine Bestrahlung der Mammae bds. mit 36 Gy durchgeführt.

Erstlinie (20,77 Monate): Therapiesetting: nmHSPC, spezifische Therapie: Bicalutamid (Casodex) hochdosierte, 150 mg, Response: >50% PSA-Response nach ca. 3 Monaten, >90% PSA-Response nach ca. 7 Monaten, nach einem Jahr und 8 Monaten: PSA-Progress, radiografischer Response (beste Response) zur Zeit des PSA-Progress war: NC, Therapie-Ende aufgrund von PSA-Progress: PD.

Zweitlinie (21,07 Monate) Therapiesetting: nmHSPC, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin, Response: nach 5 Monaten: Knochenmetastasen (PD radiografische Response), nach 10 Monaten > 50% PSA-Response Bestrahlung: Es erfolgte nach der Diagnose der Knochenmetastasen eine palliative RT: Trochanter minor li und BWK 11-L1.

Drittlinie (3,77 Monate) Therapiesetting: mHSPC, Metastasen: Knochen, low volume, low risk, spezifische Therapie: ADT mit Firmagon, Response: nach ca. 2 Monaten PSA-Progress, nach 3 Monaten radiografischer Response: PD, danach palliative RT von BWS und Becken.

Viertlinie (7,37 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen und Lokalrezidiv, high volume, high risk, spezifischer Therapie: ADT mit Firmagon, Docetaxel (q3w 75mg/m²), Bestrahlung: palliative RT von BWS und Becken, Response: nach 4 Monaten PSA-Response: >90%, nach 8 Monaten best response NC. Es erfolgte eine Observanz für 5 Monate bis es wiederum zu einem PSA-Anstieg (5,18 ng/dL ->16,3 ng/dL) kam.

Fünftlinie (3,1 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochenmetastasen, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin (umgestellt wg. Lokaler Reaktion), Zytiga, Response: nach 5 Monaten radiografische Response: PD, nach 5 Monaten PSA-Response: >50%, nach 6 Monaten kein PSA-Progress, Therapieabbruch wegen radiografische Response PD und einer NSE von 122 ng/dL (tNEPC).

Sechstlinie (2,97 Monate): Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, Lunge, Leber, high risk, high volume, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin, **Carboplatin/Etoposid**, Response: NSE von 122.6 ng/dL auf 12.3 ng/dL gesunken, nach 1 Monat gab es einen PSA-Progress, nach 2 Monaten war die radiografische Response: PR. Dies hatte eine Erhaltungstherapie mit Ixoten zur Folge.

Siebtlinie (8,60 Monate): Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen und Leber, high risk, high volume, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin, Trofosmafid (Ixoten) (Erhaltungstherapie), Response: PSA-Progress nach 2 Monaten, NSE von 12,3 ng/dL auf 54,5 ng/dL gestiegen, nach ca. 4 Monaten radiografische Response PR., Abbruch wg. klinischer und laborchemischer PD, ctDNA-Analyse: TP53: Pathogenic/LoF BRCA2: VUS/ Missence, RB1: VUS/Alternate_Splicing, CHEK2: likely pathogenic/ LoF, PTEN: Pathogenic/LoF.

Achtlinie (0,80 Monate): Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, Leber, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin, Ixoten und Enzalutamid, Response: PSA-response nach 1 Monat: >50%, NSE von 54,6 ng/dL auf 9,5 ng/dL gesunken, keine radiografische Response erhebbar.

Neuntlinie (1,77 Monate): Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, Leber, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin, Enzalutamid und Etoposid, Response: PSA-Progress nach ca. einem halben Monat, keine radiografische Response erhebbar. Der Patient wurde in BSC überführt.

ID 9

Alter bei Erstdiagnose: 65 Jahre

Alter bei Versterben bzw. last follow up: 67 Jahre

Histologie bei Erstdiagnose: Die Erstdiagnose erfolgte über eine Stanzbiopsie, diese ergab ein Adenokarzinom, Gleason 5+5=10, Grade Group 5, synchron metastasiert in den Knochen

Erstlinie (5,60 Monate): Therapiesetting: mHSPC, Metastasen: Knochen, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Goserelin, Response: nach 5 Monaten: Radiografische Response PD.

Zweitlinie (3,27 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, pelvine LK, Leber, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Goserelin, Docetaxel (q3w 75mg/m²), Bestrahlung: palliative RT des Beckens, Response: nach 3 Monaten >90% PSA-Response, kein PSA-Progress, radiografische Response nach ca. 3,5 Monaten: PD, NSE 524,4 ng/dL

Drittlinie (3,60 Monate) Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, pelvine LK, extrapelvine LK, Lunge, Leber, high volume, high risk, spezifische Therapie: Goserelin, **Carboplatin/Etoposid**, ct-DNA-Analyse: zu Beginn der Therapielinie: BRCA1: VUS/ Missence Response: NSE von 524,4 ng/dL auf 6,6 ng/dL gesunken, die beste radiografische

Response nach 2 Monaten: PR, es gab keinen PSA-Progress, PSA-Response (>90%) nach 3 Monaten, deswegen gab es eine Erhaltungstherapie in Viertlinie.

Viertlinie (2,53 Monate): Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, pelvine LK, extrapelvine LK, Lunge, Leber, high volume, high risk, spezifische Therapie: Goserelin, Trofosmfamid, Response: kein PSA-Progress nach 3 Monaten, NSE von 10ng/dL auf 20 ng/dL gestiegen, CGA von 338 ng/dL auf 286 ng/dL gesunken. Die radiografische Response nach 3 Monaten war PD.

Fünftlinie (2,00 Monate): Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, pelvine LK, extrapelvine LK, Lunge, Leber, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Goserelin, Ixoten und Xtandi in Kombination, Response: nach 2 Monaten Gehirnetastasen (rad Response PD). Der Patient wurde daraufhin in BSC überführt.

ID 11

Alter bei Erstdiagnose: 58 Jahre

Alter bei Versterben bzw. last follow up: 63 Jahre

Histologie bei Erstdiagnose: Die Erstdiagnose erfolgte über eine Stanzbiopsie. Diese ergab Adenokarzinom, Gleason-Score 3+4=7, Grade Group 2, lokal begrenzt. Die Erstlinientherapie beginnt im Anschluss an die Erstdiagnose.

Erstlinie (59,23 Monate): Therapiesetting: nmHSPC, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin, Bicalutamid, Response: >90% PSA-Response nach ca. 1 Jahr, erste Metastasen nach 4 ½ Jahren (radiografische Response.: PD) (Knochen, pelvine LK, extrapelvine LK, Lunge, Leber), ebenso PSA-Progression. Es wurde eine Metastasenbiopsie durchgeführt: Ergebnis: Os ileum re / neuroendokrine Differenzierung (G3) / TTF1 positiv, es erfolgte daraufhin eine Bestrahlung: palliative RT des os ileum re mit 30 Gy, Ct-DNA-Analyse: kurz vor der Zweitlinie durchgeführt TP53: VUS/Missence, ATM: VUS/Missence.

Zweitlinie (0 Monate) Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, pelvine LK, extrapelvine LK, Lunge, Leber, high volume, high risk, spezifische Therapie: Leuprorelin weiter, Einmalgabe **Carboplatin/Etoposid**, Response: Der Patient ist einen Monat später verstorben.

ID 13

Alter bei Erstdiagnose: 59 Jahre

Alter bei Versterben bzw. last follow up: 67 Jahre

Histologie bei Erstdiagnose: Die Erstdiagnose erfolgte über einer Stanzbiopsie und ergab ein Adenokarzinom, Gleason Grade 4+3=7, Grade Group 3, synchron metastasiert in den Knochen.

Erstlinie (28 Monate) Therapiesetting: mHSPC, Metastasen: Knochen, high volume, low risk, spezifische Therapie: ADT Leuprorelin, Casodex im ersten Monat tägl. 50 mg, danach abgesetzt, Response: >90% PSA-Response nach 1 ½ Jahren, nach 2 Jahren PSA-Progress mit anschließender TURP, vier Monate Observanz bis Therapielinie 2. (PSA-Anstieg)

Zweitlinie (24,73 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, high volume, low risk, spezifische Therapie: Leuprorelin, Abiraterone (Zytiga), Response: nach 4 Monaten >90% PSA-Response, nach 8 Monaten beste Response (radiografisch) PR. Nach 15 Monaten PSA-Progress, nach 2 Jahren: radiografisch: NC. Allerdings langsamer PSA-Progress (in 10 Monaten von 11ng/dL auf 26ng/dL gestiegen).

Drittlinie (6,67 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, high volume, low risk, spezifische Therapie: Leuprorelin, Enzalutamid, Response: PSA-Progress nach ca. 6 Monaten, radiografische Response (PD kurz nach Beendigung der Therapielinie).

Viertlinie (3,77 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, high volume, low risk, Leuprorelin, Docetaxel (bi-weekly 50mg/m²) Response: 4 Monate lang kein PSA-Progress, keine radiologische Response erhebbar. Die Therapie wurde bei einem PSA-Response >50% nur unter Fortführen der ADT für weitere 4 Monate pausiert. Daraufhin kam es zum PSA-Anstieg.

Fünftlinie (3,53 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, high volume, low risk, spezifische Therapie: Leuprorelin, Docetaxel (bi-weekly 50mg/m²), Response: nach einem Monat >30% PSA-Response, nach 3 Monaten, radiografische Response: NC und kein PSA-Progress. Es wurde therapeutisch eine Observanz unter alleiniger ADT durchgeführt für 4 Monate. Daraufhin kam es wiederum zum PSA-Anstieg.

Sechstlinie (3,30 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, high volume, low risk, spezifische Therapie: Leuprorelin, Docetaxel (bi-weekly 50mg/m²), Response: kein PSA-Progress, kein PSA-Response nach 3 Monaten (PSA-NC) keine radiografische Response vorhanden. Wiederum Therapie-Pause für sechs Monate bis radiografisch PD (Extrapelvine LK-Metastasen) und PSA-Progress.

Siebtlinie (2,13 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, extrapelvine LK, high volume, low risk, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin, Cabazitaxel, Response: nach 1 Monat, PSA-Progress, nach 3 Monaten radiografische Response: PD.

Achtlinie (1,47 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, extrapelvine LK, Carboplatin ct-DNA-Analyse: Zu Beginn der Therapielinie: TP53: Pathogenic/LoF, Response: Radiografisch NC nach 1 Monat weiterer PSA-Progress (1169 ng/dL->7259ng/dL), und Therapie-Ende. Patient verstirbt einen Monat später.

ID 15

Alter bei Erstdiagnose: 51 Jahre

Alter bei Versterben bzw. last follow up: 73 Jahre

Histologie bei Erstdiagnose: Die Erstdiagnose erfolgte über eine Stanzbiopsie und ergab ein Adenokarzinom, Gleason-Score nicht dokumentiert (Anm.: Ende des 20.Jdh.), es gab eine Primärtumorresektion, welche transperineal durchgeführt wurde, Gleason Score und Grade Group sind auch hier nicht bekannt, pT2, R0. **Metastasen:** Erste Metastasierung trat erst 19 Jahre später auf. (Lebermetastasen /Adenokarzinom mit Leberteilektomie und histologisch neuroendokriner Komponente)

Erstlinie (144,83 Monate) Beginn: 8 Jahre nach Diagnose, Therapiesetting: nmHSPC, spezifische Therapie: Casodex, Eligard, nach drei Jahren: Wechsel auf Trenantone (Leuprorelin) für 8 Jahre, Bestrahlung: palliative RT des Beckens mit 30 Gy, ca. 1 Jahr nach Beginn der Therapie. Eindeutige radiologische PD 11 Jahre später (Lebermetastasen mit neuroendokriner Komponente).

Zweitlinie (2,60 Monate): Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, Leber, high volume, low risk (aufgrund fehlender Gleason-Einordnung nicht eindeutig zu bestimmen), spezifische Therapie: Leuprorelin, **Carboplatin**, Response: Nach einem Monat: PSA-Progress, NSE von 13.8 ng/dL auf 21.0 ng/dL gestiegen, CGA von 283 ng/dL auf 540ng/dL gestiegen, ca. 3 Monate später radiograf. Response: NC (kurz nach Ende der Zweitlinie durchgeführt).

Drittlinie (12,27 Monate): Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, extrapelvine LK, high volume, low risk, spezifische Therapie: Kombinationstherapie aus Xtandi und Ixotem, Response: kompletter PSA-Response nach 2 Monaten, NSE von 32ng/dL auf 12ng/dL gesunken, CGA von 738 ng/dL auf 85 ng/dL gesunken, PSA-Progress nach 9 Monaten, ebenfalls nach 9 Monaten radiograf. Response: NC, drei weitere Monate später PD.

Viertlinie (1,93 Monate): Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, extrapelvine LK, Leber, Lunge, high volume, high risk, spezifische Therapie: Leuprorelin, Docetaxel (bi-weekly 50mg/m²), Bestrahlung: Schon vor Einsetzen und zu Beginn der Therapielinie: palliative RT der Wirbelsäule, 1 ½ Monate später bereits radiologisch PD.

Fünfte Linie (2,27 Monate) Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, Weichteil, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin, **Carboplatin**, Response: PSA-Progress nach 2 Monaten, NSE und CGA steigen, radiografische Response nach ca. 2 ½ Monaten: PD. Aus der Fünfte Linie gibt es außerdem eine ct-DNA-Analyse: TP53: Pathogenic/Missence. Der Patient stirbt ca. 1 Monat nach Therapieende.

ID 17

Alter bei Erstdiagnose: 55 Jahre

Alter bei Versterben bzw. last follow up: 73 Jahre

Histologie bei Erstdiagnose: Die Erstdiagnose erfolgte über eine Stanzbiopsie, deren Ergebnis ein Adenokarzinom, Gleason-Score 4+5=9, Gleason Grade Group 5, lokal begrenzt war. **Primär kurative RT der Prostata:** 6 Monate nach Erstdiagnose. Neoadjuvante und adjuvante Therapie mit Zoladex und Casodex vor und nach der Bestrahlung

14 Jahre später kam es zum biochemischen Rezidiv und Metastasierung, welche mit ADT (Sixantone) behandelt wurde.

Erstlinie (8,13 Monate) Therapiesetting: nmHSPC, spezifische Therapie: ADT mit Goserelin, Bicalutamid (150 mg) neoadjuvant und adjuvant bei RT im 4. Monat.

Zweitlinie (24,37 Monate) Therapiesetting: nmHSPC, spezifische Therapie: Goserelin für ca. 2 Jahre. Dann keine Therapie für 12 Jahre bis zur Metastasierung / PD.

Drittlinie (12,17 Monate) Therapiesetting: mHSPC, Metastasen: Knochen, extrapelvine LK high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin (Sixantone). Response: Therapieabbruch nach ca. 1 Jahr wegen Lokalreaktion an Injektionsstelle.

Viertlinie (12,13 Monate) Therapiesetting: mHSPC, Metastasen: Knochen, low volume, low risk, spezifische Therapie: Leuprorelin (Eligard), Response: nach 10 Monaten radiolog. Response: PD. PSA-Anstieg von >0,01 auf 14,48 ng/dl.

Fünfte Linie (9,23 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, extrapelvine LK, low volume, low risk, spezifische Therapie: Leuprorelin, Enzalutamid, Response: kein PSA-Response vermerkt, PSA-Progress nach 11 Monaten, radiografische Response: PD (Nach Ende der Fünfte Linie erst zu erheben). Ct-DNA Analyse: Kurz vor Sechste Linie: TP53: Pathogenic/LoF, RB1: likely pathogenic/Alternate_splicing.

Sechste Linie (4,30 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, extrapelvine LK, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Firmagon, **Carboplatin/ Etoposid**, Response: nach ca. 1 ½ Monaten PR in der radiografischen Response. Kein PSA-Response. PSA-Progress nach ca. 4 Monaten, deshalb Therapiewechsel.

Siebtlinie (3,33 Monate) Therapiesetting mCRPC, Metastasen: Knochen extrapelvine LK, spezifische Therapie: Leuprorelin, Trofosamid (Ixoten) ct-DNA-Analyse: zu Beginn der Siebtlinie durchgeführt: TP53: Pathogenic/LoF, RB1: likely pathogenic/Alternate_splicing Bestrahlung: palliative RT 5. Rippe li mit 30 GY (ca. 1 Monat nach Therapiestart), Response: >30%PSA-Response nach einem Monat, nach ca. 3 Monaten radiografische Response: PD, kein PSA-Progress bis dahin. Danach (ca. 2 Monate nach Ende der Siebtlinie noch einmal Bestrahlung: palliative RT des Mediastinums mit 31 Gy, dann wurde der Patient in BSC überführt. Weitere ct-DNA-Analysen: zum Zeitpunkt der beendeten Siebtlinie: 1) TP53: Pathogenic/LoF, RB1: likely pathogenic/Alternate_splicing, CHEK2: VUS/ Missense, PALB2: Pathogenic/Alternate_splicing, 2) TP53: Pathogenic/LoF RB1: likely pathogenic/Alternate_splicing 3) TP53: Pathogenic/LoF PALB2: Pathogenic/Alternate_splicing. Der Patient ist ca. 2 Monate nach Ende der Siebtlinie verstorben.

ID 18

Alter bei Erstdiagnose: 64 Jahre

Alter bei Versterben bzw. last follow up: 80 Jahre

Histologie bei Erstdiagnose: Die Erstdiagnose erfolgte über eine Stanzbiopsie und ergab ein Adenokarzinom, Gleason-Score 3+4=7, Grade Group 2, lokal begrenzt. Drei Monate nach Erstdiagnose gab es eine **Primärtumorresektion** mit dem histologischen Ergebnis: Adenokarzinom, Gleason-Score 4+5=9, Grade Group 5, pT2, pN0, R0, keine neoadjuvante oder adjuvante Therapie. 2 Jahre später kam es zu einem biochemischen Rezidiv (PSA-Wert: 0,27ng/dL) Dieses wurde mit einer Salvage-Radiatio behandelt. **RT:** Eine palliative RT (Salvage Prostata) wurde 5 Monate vor der Erstlinie durchgeführt. Die erste Metastasierung trat 9 Jahre nach Erstdiagnose auf.

Erstlinie (58,83 Monate) Therapiesetting: nmHSPC, spezifische Therapie: Bicalutamid 150 mg (hochdosiert); zu Beginn der Erstlinie wurden beide Mammae bestrahlt (Bicalutamid-NW (Gynäkomastie und -dynie), Response: nach ca 4 Jahren kam es zum PSA-Progress, der Verlauf wurde zunächst beobachtet, 9 Monate später wurde die Therapielinie beendet und durch eine MAB erweitert.

Zweitlinie (15,20 Monate) Therapiesetting: nmHSPC, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin und Bicalutamid, Response: Nach 6 Monaten gab es einen kompletten PSA-Response (PSA <0,01 ng/ml), es kam zu keinem weiteren PSA-Progress in der Therapielinie, deshalb wurde in der nächsten Therapielinie ein Androgenblockadeentzug durchgeführt.

Drittlinie (2,90 Monate) Therapiesetting: nmHSPC, spezifische Therapie: Androgenblockadeentzug, Response: nach 2 Monaten kam es zum PSA-Progress und einem radiografisch bestätigten Progress (PD) mit pelvinen und extrapelvinen LK-Metastasen.

Viertlinie (40,07 Monate) Therapiesetting: mHSPC, Metastasen: pelvine und extrapelvine LK-Metastasen, high volume, low risk, spezifische Therapie: Leuprorelin, Abirateron (Zytiga), Response: unter dieser Therapie gab es einen 90%igen PSA-Response nach 5 Monaten, nach 14 Monaten gab es erneut einen PSA-Progress. Radiografisch gab es allerdings zunächst keinen Progress. Die beste radiografisch bestätigte Response war NC nach 2 Jahren und 5 Monaten. Gegen Ende der Viertlinie traten Knochenmetastasen auf. Deshalb erfolgte eine Bestrahlung: palliative RT (TH 10-12 // L 5) mit 36 Gy.

Fünftlinie (2,57 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, pelvine und extrapelvine LK-Metastasen, high volume, low risk, spezifische Therapie: nach der palliative RT erfolgte ein Rückzug der Zytiga-Therapie für ca. 2 ½ Monate. Leuprorelin wurde als ADT weiterhin verabreicht. Response: In der Therapie-Pause kam es erneut zu einem PSA-Progress und einem radiographischen Progress.

Sechstlinie (8,13 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, pelvine und extrapelvine LK-Metastasen, high volume, high risk, spezifische Therapie: Leuprorelin, Enzalutamid (Xtandi), Response: nach ca. 1 Monat gab es einen >90 PSA-Response, nach 2 Monaten gab es eine PR in der radiografischen Response, nach 8 Monaten: PSA-Progress.

Siebtlinie (1,93 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, pelvine und extrapelvine LK-Metastasen, high volume, high risk, spezifische Therapie: Leuprorelin, Vinorelbin (navelbine metronom), Response: darunter nach einem Monat: Weiterer PSA-Progress (523 ng/dL -> 882ng/dL).

Achtlinie (1,43 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, pelvine und extrapelvine LK-Metastasen, high volume, high risk, spezifische Therapie: Leuprorelin, Docetaxel (bi-weekly 50mg/m²), Response: nach 14 Tagen zunächst weiterer PSA-Progress, ct-DNA-Analyse: Kurz vor der Neuntlinie: RAD54L: likely pathogenic/ Missence, CDK12: VUS/ Missence.

Neuntlinie (7,47 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, pelvine und extrapelvine LK-Metastasen, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin, **Carboplatin**, Response: >50% PSA-Response nach ½ Monat, PSA-Progress nach 2 ½ Monaten, beste radiographische Response nach ca. 3 Monaten NC/SD. In der Therapie-pause nach der Neuntlinie traten Lebermetastasen auf und es kam zu einem starken PSA-Anstieg (571 ng/dL-> 2276 ng/dL).

Zehntlinie (4,17 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen-, Leber-, pelvine und extrapelvine LK-Metastasen, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin, Trofosfamid, Response: es ist kein weiterer PSA-Progress oder radiographischer Progress in dieser Therapielinie erhebbar. Die Therapielinie wurde jedoch nach ca. 4 Monaten abgebrochen und der Patient in BSC überführt. 6 Monate später ist er verstorben.

ID 22

Alter bei Erstdiagnose: 53 Jahre

Alter bei Versterben bzw. last follow up: am Leben am Ende der Studierenerhebung;

Histologie bei Erstdiagnose: Die Erstdiagnose erfolgte über eine Stanzbiopsie und ergab ein Adenokarzinom, Gleason-Score 4+5=9, Grade Group 5, lokal fortgeschritten / synchron lokal metastasiert (pelvine LK), keine Primärtumorresektion oder Bestrahlung.

Erstlinie (0,63 Monate) Therapiesetting: mHSPC, Metastasen: pelvine LK, low volume, low risk, spezifische Therapie: Firmagon erhalten, Response: >90% PSA-Response, Vorbereitung auf Zweitlinie, kein PSA-Progress, keine radiografische Response.

Zweitlinie (3,77 Monate) Therapiesetting: mHSPC, Metastasen: pelvine und extrapelvine LK, high volume, high risk, spezifische Therapie: Firmagon und Docetaxel (zweiwöchentlich), Response: nach 1 Monat >50% PSA-Response, nach 2 Monaten radiografische Response: PR, nach 3 Monaten kein PSA-Progress aufgetreten. Es erfolgten 4 Monate Pause der Therapie. Daraufhin traten Knochenmetastasen auf.

Drittlinie (10,67 Monate) Therapiesetting: mHSPC, Metastasen: Knochen, pelvine und extrapelvine LK-Metastasen, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Firmagon, Response: nach 4 Monaten radiografische Response: SD/NC, nach 10 Monaten PSA-Progression unter ADT.

Viertlinie (14,03 Monate) Therapiesetting: mCPRP, Metastasen: Knochen, pelvine und extrapelvine LK, high volume, high risk, spezifische Therapie: Firmagon und Abirateron (Zytiga), ct-DNA-Analyse: 3 Monate nach Beginn: RB1: Pathogenic/LoFCDK12: Likely pathogenic/ Missence, Response: kein PSA-Response, nach 9 Monaten radiografische Response: NC. nach 13 Monaten gab es einen PSA-Progress, die NSE war bei 189ng/dL, CGA bei 155 ng/dL.

Fünftlinie (3,63 Monate) Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, pelvine extrapelvine LK, Leber, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Firmagon, **Carboplatin/Etoposid**, Response: NSE ist von 189ng/dL auf 11,5ng/dL gesunken, rad

Response: PR nach 2 Monaten, >90% PSA-Response nach 2 Monaten, nach 4 Monaten: erneutes Restaging: PR und CR der Lebermetastasen.

Sechstlinie (5,63 Monate) Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, pelvine LK, high volume, high risk, spezifische Therapie: Firmagon, Response: NSE von 11,5ng/dL auf 124ng/dL gestiegen, CGA von 160ng/dL auf 156ng/dL undulierend, nach ca. 6 Monaten kein PSA-Progress, aber PD in radiografische Resp;

Siebtlinie (4,20 Monate) Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, pelvine und extrapelvine LK, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Firmagon, **Carboplatin/Etoposid** Response: nach 6 Zyklen radiografische Response: NC, NSE von 124ng/dL auf 25,4ng/dL gesunken, CGA von 156ng/dL auf 89ng/dL gesunken. Es wurde ein 4 monatlige Therapiepause eingelegt, danach: PD.

Achtlinie (17,97 Monate) Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, pelvine und extrapelvine LK-Meta, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Firmagon, **Carboplatin/Irinotecan**, die NSE ist von 121ng/dL auf 26ng/dL gesunken, nach 9 Monaten: Radiografische Response: PR.

Neuntlinie (1,43 Monate): Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, pelvine und extrapelvine LK-Meta, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Firmagon, Erhaltungstherapie mit **Irinotecan**.

Zehntlinie (6,73 Monate): Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, pelvine und extrapelvine LK-Meta, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Firmagon, Erhaltungstherapie mit **Xtandi und Trofosamid**. Zum Ende der Studie befand sich der Patient in therapiefreier Zeit. Es war eine weitere Therapielinie mit Carboplatin geplant.

ID 26:

Alter bei Erstdiagnose: 66 Jahre

Alter bei Versterben bzw. last follow up: 75 Jahre

Histologie bei Erstdiagnose: Die Erstdiagnose erfolgte über ein Stanzbiopsie und ergab ein Adenokarzinom, Gleason Score: 3+3=6, Grade Group 1, lokal begrenzt; **Kurativ intendierte RT der Prostata** ca. 1 Jahr und 4 Monate nach Erstdiagnose (Goldmarker verwendet). Bis dahin war der Patient in Active Surveillance. Ca. 1 Jahr und 3 Monate später kam es zum **biochemischen Rezidiv** (PSA 4 ng/dl). Dieses wurde 9 Monate später mit ADT (Trenantone) behandelt. **Metastasen:** Erste Metastasierung: Acht Jahre nach Erstdiagnose (Knochen).

Erstlinie (54,43 Monate) Therapiesetting: nmHSPC, Spezifische Therapie: ADT mit Trenantone, über 4 Jahre lang bis es zum weiteren PSA-Anstieg und einer Metastasierung in den Knochen kam (PD).

Zweitlinie (6,50 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, low volume, low risk, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin, Enzalutamid (Xtandi), Response: nach 5 Monaten radiografische Response PD. Ct-DNA-Analyse: Kurz vorm Start der Drittlinie: CHEK 1: VUS/Missence.

Drittlinie (4,20 Monate) Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, Lunge, Leber, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin, **Carboplatin/Etoposid** (nach 2 Monaten konkomitant mit Enzalutamid), Response: NSE von 1472 ng/dL auf 317ng/dL gesunken (nach 1 Monat), dann auf 1451ng/dL angestiegen (nach 4 Monaten), CGA von 2584 ng/dL auf 674 ng/dL gesunken (nach 1 Monat), dann auf 2764ng/dL gestiegen (nach 4 Monaten), PSA-Response nach 1 Monat >30%, PSA-Progress bereits nach 2 Monaten. Radiographische Response PR nach 2 Monaten, dann jedoch nach 4 Monaten erneuter Progress. Deswegen BSC. Einen Monat nach Therapieende ist der Patient verstorben.

ID29

Alter bei Erstdiagnose: 59 Jahre

Alter bei Versterben bzw. last follow up: 65 Jahre

Histologie bei Erstdiagnose: Die Erstdiagnose erfolgte über eine Stanzbiopsie. Diese ergab ein Adenokarzinom, Geason-Score 3+3=6, Grade Group 1, lokal begrenzt.

Radikale Prostatektomie: 3 Monate nach Erstdiagnose erfolgte eine Radikale Prostatektomie (Gleason-Score 3+4=7, pT3, pN0, cM0, G3, R1). Es gab keine neoadjuvante oder adjuvante HT.

Biochemisches Rezidiv: Etwa drei Jahre später gab es ein biochemisches Rezidiv (PSA: 0,98 ng/dL). Dieses wurde mittels Totalexzision behandelt. (Histologie: Adenokarzinom: Gleason-Score: 3+4=7). **Erste Metastasen** erst 5 ½ Jahre nach Erstdiagnose.

Erstlinie (14,47 Monate) Wird ein Jahr nach der Totalexzision eingeleitet, nach einer Bestrahlung beider Mammae mit 15 Gy. Therapiesetting: nmHSPC, spezifische Therapie: Bicalutamid (hochdosierte 150 mg), Response: radiografisch: PD nach 14 ½ Monaten. Metastasen im Knochen und pelvinen LK, sowie erhöhte NSE von 179,5 ng/dL.

Zweitlinie (2,80 Monate) Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen und pelvine LK, spezifische Therapie: Carboplatin/Etoposid, Response: > 50% PSA-response nach 2 Monaten, kein PSA-Progress, NSE (leicht hämolytisch) von 179,5 ng/dL auf 19,4 g/dL gesunken), beste radiographische Response: NC. -> Erhaltungstherapie.

Drittlinie (4,83) Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, pelvine LK, low volume, low risk, spezifische Therapie: Trofosamid (Ixoten), Response: Kein PSA-Response, Progress nach ca. 2 Monaten, NSE von 19,4 ng/dl auf 106 ng/dl gestiegen. Beste radiografische Response nach ca. 5 Monaten: PD. Der Patient entwickelt Lungenmetastasen und verstirbt 2 Monate später. Die Obduktion ergibt großzellige neuroendokrin differenzierte Lungenmetastasen.

ID34:

Alter bei Erstdiagnose: 63 Jahre

Alter bei Versterben bzw. last follow up: 67 Jahre

Histologie bei Erstdiagnose: Die Erstdiagnose erfolgte über eine Stanzbiopsie und ergab ein Adenokarzinom, 5+5=10, Grade Group 5, synchron metastasiert (Knochen), keine Primärtumorresektion

Erstlinie (13,80 Monate) Startet ohne Verzögerung nach der Erstdiagnose, Therapiesetting: mHSPC, Metastasen: Knochen, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin und Bicalutamid, Response: nach ca. 10 Monaten, beste radiografische Response: NC/SD, PD ca 4 Monate später und PSA-Wert-Anstieg.

Zweitlinie (7,27 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, pelvine LK und Weichteilmetastasen, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Leuprorelin und Docetaxel, Response: nach 4 Monaten beste radiografische Response NC, >90% PSA-Response nach 4 Monaten, kein PSA-Progress; nach 7 Monaten: Therapieabbruch wegen rad Response PD, PSA-Wert allerdings gesunken, deswegen Observanz. Die NSE ist auf >370ng/dL angestiegen. Bestrahlung: Zwischen der Zweit- und Drittlinie gab es eine palliative RT der li. Hüfte und LWS mit 30 Gy, ct-DNA-Analyse: zu Beginn der Drittlinie: TP53: Pathogenic/LoF, BRCA1: VUS/ Alternate_splicing, PTEN: likely pathogenic/ Missence,

Drittlinie (2,53 Monate) Therapiesetting: tNEPC, Metastasen: Knochen, pelvine LK, Leber, high volume, high risk, spezifische Therapie: Leuprorelin, Carboplatin/Etoposid, Response: NSE: Von >370ng/dL auf 185ng/dL gesunken, nach 2 Monaten: radiografische Response: PR, PSA-Progress nach 4 Monaten. Therapie wurde beendet und der Patient in BSC überführt. 2 Monate später ist er verstorben.

ID 35

Alter bei Erstdiagnose: 66 Jahre

Alter bei Versterben bzw. last follow up: 69 Jahre

Histologie bei Erstdiagnose: Die Erstdiagnose erfolgte über eine Stanzbiopsie und ergab ein Adenokarzinom, Gleason-Score: 5+5=10, Grade Group 5, lokal infiltrierend /fortgeschritten, **Metastasen** 10 Monate später erste Metastasierung

Erstlinie (8,73 Monate) Therapiesetting: HSPC, lokal fortgeschritten, pelvine LK-Metastasen, low volume, low risk, spezifische Therapie: Leuprorelin, Bicalutamid 150 mg (hochdosiert), Response: nach 7 Monaten PSA-Progress, nach 9 Monaten rad Resp: PD (Knochenmetastasen und pelvine LK).

Zweitlinie (3,27 Monate) Therapiesetting: mHSPC, Metastasen: Knochen und pelvine LK, spezifische Therapie: Bicalutamid pausiert, Goserelin wurde als ADT verabreicht. Bestrahlung: Es wurde eine palliative RT durchgeführt mit 50 Gy über 2 Monate (Prostata/Becken) Response: Nach 2 Monaten kam es dennoch zu einem rad Response PD. Es gab jedoch nach 2 Monaten einen PSA-Response von >30%. Nach drei Monaten allerdings einen PSA-Progress unter der ADT.

Drittlinie (3,87 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, pelvine LK, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Goserelin, Docetaxel (bi-weekly 50mg/m²), Response: nach 4 Monaten Therapieabbruch wegen schlechter Verträglichkeit, kein PSA-Progress, >30% PSA-Response, radiografische Response NC/SD. Danach Observanz.

Viertlinie (7,47 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Observanz, Metastasen: Knochen, pelvine LK, high volume, high risk, spezifische Therapie: nur ADT (Goserelin erhalten), Response: nach 3 Monaten starker PSA-Progress, nach 7 Monaten rad Response PD.

Fünftlinie (2,23 Monate) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, pelvine LK, high volume, high risk, spezifische Therapie: ADT mit Goserelin, Cabazitaxel, Response: kein PSA-Progress, kein PSA-Response, radiografisch treten neue Knochenmetastasen, Wirbelsäulenmetastasen und Gehirnmetastasen auf. Bestrahlung: Deshalb erfolgen vor der Sechstlinie eine Bestrahlung der 8.-11. Rippe mit 33 Gy und eine Bestrahlung des Gehirns und des 2. HWK mit 28 Gy.

Sechstlinie (Einmalgabe) Therapiesetting: mCRPC, Metastasen: Knochen, pelvine LK, high volume, high risk spezifische Therapie: ADT mit Goserelin, **Carboplatin**, Ct-DNA-Analyse: Zu Beginn der Sechstlinie: PALB2: Pathogenic/LoF ATM: VUS/Missense,

Response: es bleibt bei einer Einmalgabe aufgrund schlechter Verträglichkeit und schlechtem Allgemeinzustand des Patienten (ECOG 2 Karnofsky 60%). Ca. 1 ½ Monate später verstirbt der Patient.