

## In dieser Ausgabe:

### Uro-Onkologie

#### Nierenzellkarzinom

ICI-Therapie mit/ohne  
zytoreduktive Nephrektomie

#### Urothelkarzinom

Zusammenhang zwischen  
Metastasenorten und  
Ergebnissen mit ICI-Therapie

#### Prostatakarzinom (I)

Nicht-metastasiertes  
Adenokarzinom

Metastasierung des PCa

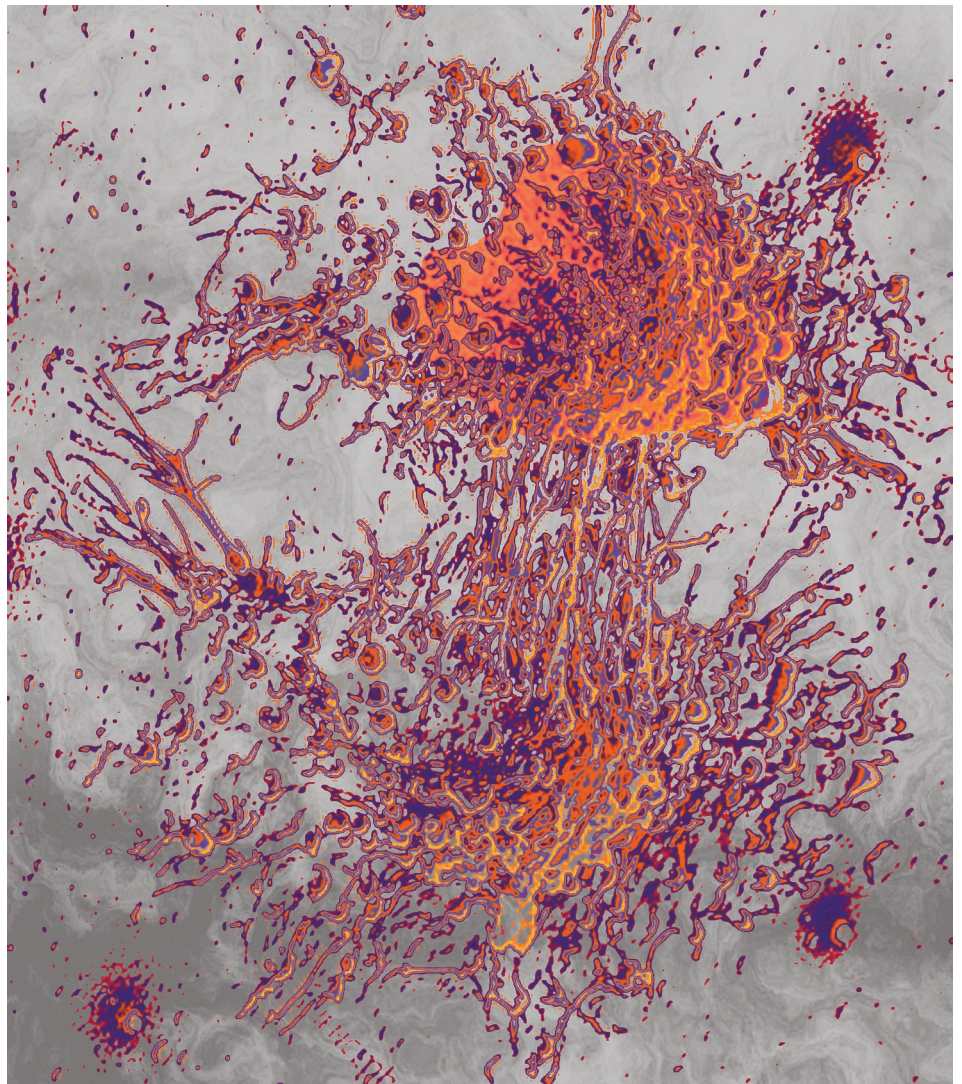
Metastasiertes  
hormonsensitives PCa

Nicht-metastasiertes  
kastrationsresistentes PCa

### Andrologie

Einfluss langfristiger  
Testosteronbehandlung auf  
die Blasenfunktion

Kardiovaskuläre Sicherheit  
der Testosterontherapie



*Anzeige*

## URO-ONKOLOGIE

- 104-109 **Fortgeschrittenes Urothelkarzinom**  
Assoziation zwischen Metastasenorten und Ergebnissen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren
- Nierenzellkarzinom**  
Überleben bei Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie mit/ohne zytoreduktive Nephrektomie
- Nicht-klarzelliges Nierenkarzinom**  
Lenvatinib plus Pembrolizumab als Erstlinienbehandlung
- Metastasiertes nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom (mnkzNZK)**  
1st-Line-Immuntherapie bei Patienten mit sarkomatoiden und/oder rhabdoiden mnkzNZK

## 110-131 **Prostatakarzinom (I)**

### **Nicht-metastasiertes Adenokarzinom**

- Ursprungszelle des Adenokarzinoms der Prostata
- Lokalisiertes Adenokarzinom der Prostata
- Androgenabhängigkeit des Prostatakarzinoms
- Rolle des Androgenrezeptors bei Wachstum und Differenzierung der Prostata
- Regulierung der transkriptionellen Aktivität des Androgenrezeptors

### **Metastasierung des Prostatakarzinoms**

- Für und Wider der Seed-and-Soil-Theorie
- Translozieren von Tumorzellen in entfernte Organe
- Rolle mesenchymaler Stromazellen bei der Entwicklung von Knochenmetastasen
- Rolle von Krebsstammzellen bei der Metastasierung in den Knochen
- Mikromilieu der Leber schützt PCa-Metastasen vor Chemotherapie-induzierten Zelltodsignalen

### **Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom**

### **Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC; M0CRPC)**

## 132-135 **ANDROLOGIE**

Fertilitätserhalt: Aufklärung über Kryokonservierung muss alle Menschen erreichen

Einfluss langfristiger Testosteron-Behandlung auf die Blasenentleerungsfunktion bei hypogonadalen Männern

Männer mit Testosteronmangel

Häufigkeit eines sekundären Hypogonadismus in Relation zum Body Mass Index

Kardiovaskuläre Sicherheit der Testosteronausgleichstherapie

## 136-139 **PHARMAFORUM / Meldungen / Berichte**

THOR-Studie: Erdafitinib bei metastasiertem oder inoperablem Urothelkarzinom

Wirksamkeit und Sicherheit von Erdafitinib bei Krebserkrankungen mit Veränderungen in den Genen FGFR1-4

Impressum

## Fortgeschrittenes Urothelkarzinom Assoziation zwischen Metastasenorten und Ergebnissen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

Metastasenorte haben beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom (aUC) prognostische Bedeutung. Diesbezüglich werden mehr Informationen hinsichtlich der Ergebnisse bei der Behandlung von Patienten mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) benötigt. Es wurde hypothetisiert, dass das Vorliegen von Leber-/Knochen-Metastasen bei der Behandlung mit ICI mit eher ungünstigen Ergebnissen assoziiert sei.

• Bei Patienten mit fortgeschrittenem UC, die ICI erhalten hatten, waren Knochen- und/oder Lebermetastasen mit ungünstigen Ergebnissen assoziiert, während auf Lymphknoten beschränkte Metastasen günstigere Ergebnisse zeigten.

• Diese Resultate auf der Basis einer großen, außerhalb klinischer Studien behandelten Patientenpopulation bestätigen die Analysendaten von in Studien behandelten Untergruppen.

In einer retrospektiven Kohorte von Patienten mit aUC aus 26 Institutionen wurden die Ergebnisse zwischen Patienten mit/ohne über die Lymphknoten (LN) hinausgehender Metastasierung und denen mit/ohne Knochen-/Leber-/Lungenmetastasen bezüglich der beobachteten Ansprechrate (ORR), dem progressionsfreien Überleben (PFS) und dem Gesamtüberleben (OS) verglichen. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach Erstlinien (1L)- und Zweit-/Höherlinien (2+L)-Behandlung.

### Patientencharakteristika

In die Analysen der ORR, des PFS und des OS wurden 886, 898 bzw. 876 Patienten eingeschlossen, die aufgrund eines aUC mit einer ICI-Monotherapie behandelt worden waren. Bei 504 Patienten mit 1L- und 413 Patienten mit 2+L-Behandlung lag in 69% bzw. 74% Fällen eine reine urotheliale Histologie vor.

### Beobachtete Ansprechrate

Von 479 in der 1L und 407 in der 2+L mit ICI behandelten Patienten hatten diejenigen mit auf LN beschränkten Metastasen eine signifikant höhere

ORR als Patienten mit über die LN hinausgehender Metastasierung.

Das Vorliegen von Knochenmetastasen, Lebermetastasen oder beiden war im 1L-Setting jeweils mit einer deutlich geringeren ORR assoziiert als keine Knochen oder Lebermetastasen. In der 2+L-Situation führten nur Knochenmetastasen zu einer signifikant geringeren ORR.

In einem weiteren Modell mit Leber-, Knochen- und Lungenmetastasen behielten in der 1L-Situation nur Lebermetastasen eine signifikante Assoziation mit einer niedrigeren ORR. Bei einer 2+L-Behandlung mit ICI wurde nur bei Knochen- sowie bei Knochen- plus Lungenmetastasen eine signifikante Verbindung mit einer erniedrigten ORR ermittelt. Weder im 1L- noch im 2+L-Setting wurde eine signifikante Interaktion zwischen dem Vorliegen von Knochen-, Leber- oder Lungenmetastasen registriert.

### Progressionsfreies Überleben

In die Analyse des PFS gingen insgesamt 898 Patienten ein. Von ihnen waren 495 in der 1L und 403 in der 2+L mit ICI behandelt worden. In beiden Behandlungssituati-

onen, war die auf LN beschränkte Metastasierung signifikant mit längerem PFS assoziiert als die nicht auf LN beschränkte Metastasierung. Sowohl in der 1L- als auch der 2+L-Situation war das Vorliegen von Knochenmetastasen, Lebermetastasen oder beiden gegenüber keiner dieser Metastasen mit kürzerem PFS assoziiert.

Ferner waren im 1L-Setting Lebermetastasen, wie auch Leber- plus Knochen- oder Lungenmetastasen sowie die Dreifachmetastasierung (Leber, Lunge, Knochen) mit signifikant verkürztem PFS assoziiert. In der 2+L-Situation waren das alle Kombinationen.

### Gesamtüberleben

Die OS-Analyse umfasste 876 Patienten, von denen 485 ICI in der 1L und 391 in der 2+L erhalten hatten. Die Patienten mit auf LN beschränkter Metastasierung hatten in der 1L (Abb. A) und der 2+L mit ICI ein signifikant längeres OS als jene mit einer nicht auf LN beschränkten Metastasierung. Patienten mit Knochen-, Leber- oder beiden Metastasen hatten sowohl in der 1L- (Abb. B) als auch in der 2+L-Situation kürzere OS als Patienten ohne derartige Metastasen. Wie auch bei der ORR und dem PFS wurde weder im 1L- noch im 2+L-Setting eine wesentliche Interaktion zwischen Leber- und Knochenmetastasen nachgewiesen. *Red. ◀*

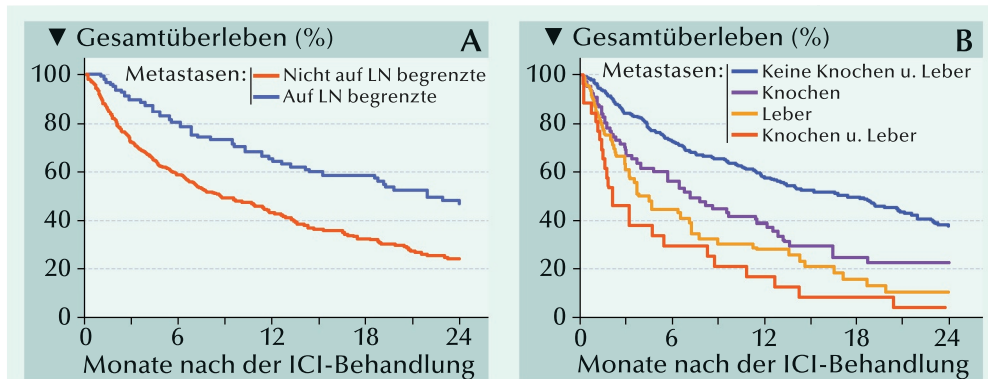


Abb.: Gesamtüberleben nach Grad der Metastasierung (A) auf Lymphknoten (LN) begrenzt bzw. darüber hinaus und (B) nach Variationen des Knochen- und Leber-Befalls.

Makrakis D, Talukder R, Lin GI, et al. 2022. Association between sites of metastasis and outcomes with immune checkpoint inhibitors in advanced urothelial carcinoma. Clin Genitourin Cancer 20:e440–e452.

*Anzeige*

## Nierenzellkarzinom (NZK)

## Überleben bei Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie mit und ohne zytoreduktive Nephrektomie

• Anhand der Krankenakten von Patienten, die aufgrund von mNZK eine Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI)-Therapie erhalten hatten, wurden Überlebensergebnisse zwischen Patienten verglichen, die sich der zytoreduktiven Nephrektomie + systemische Therapie (ST) vs. ST alleine unterzogen hatten.

• Die CN war bei mNZK-Patienten, die in irgendeiner Therapielinie mit einem ICI behandelt worden waren, unabhängig mit längerem OS assoziiert.

• Die Ergebnisse sprechen dafür, bei ausgewählten Patienten mit mNZK, die sich einer Behandlung mit ICI unterziehen, eine CN in Betracht zu ziehen.

Die zytoreduktive Nephrektomie (CN) zur Behandlung des mNZK wurde nach Veröffentlichung der CARMENA-Studie (innovativ nahelegend, dass Sunitinib alleine nicht gegenüber Sunitinib + CN unterlegen ist) in Zweifel gezogen. Während vorausgegangene retrospektive Studien CN neben zielgerichteten Therapien unterstützt haben, gibt es zu wenig Untersuchungen die dessen Rolle in Verbindung mit einer Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI)-Therapie begründen. Der Zusammenhang zwischen CN und onkologischen Ergebnissen bei mit Immuntherapie behandelten mNZK-Patienten sollte bewertet werden.

In multizentrischen retrospektive Studie wurden Daten von mNZK-Patienten analysiert, die zu irgend einem Zeitpunkt in ihrem Krankheitsverlauf mit ICI als systemischer Therapie (ST) behandelt worden waren. Klinisch-pathologische Merkmale einschließlich der des Histologietyps, der Metastasenlast und der Lokalisation von Metastasen wurden den Patientenakten entnommen.

## Studienkohorte

Die Studienkohorte bestand aus 367 Patienten, von denen 135 nur mit ST behandelt worden waren und sich 232 einer CN in Kombination mit ST unterzogen hatten. Der Erhalt des ICI war in 28,1% der Fälle als Frontline, in 17,4% der Fälle als Zweitlinie und bei in 54,5% der Patienten als dritte oder höhere Line erfolgt. Patienten in der (CN+ST)-Gruppe waren geringfügig jünger (medianes Alter: 60 vs. 62 Jahre,  $p=0,02$ ) und hatten ein günstigeres International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)-Risiko-

profil (günstig/intermediär 82,3% vs. 68,3%,  $p=0,01$ ) mit insgesamt weniger Metastasenorten. Eine Tyrosinkinaseinhibitor-Monotherapie war bei 62,1% der (CN+ST)-Patienten und 59,3% der Allein-ST-Patienten angewandt worden.

## Überlebensvergleiche

Das mediane Überleben in der (CN+ST)-Gruppe erreichte 56,3 Monate gegenüber nur 19,1 Monate in der Allein-ST-Gruppe. In multivariabler Analyse war CN signifikant mit einer verminderten Gesamtmortalität assoziiert (Hazard Ratio [HR] 0,33). Signifikant Prädiktoren der Mortalität waren nicht-klarzellige Histologie und ein nach der IMDC-Klassifikation ungünstiges Risiko.

## Erstlinien-ICI-Therapie

Eine Subgruppenanalyse der Patienten mit Immuntherapie als Erstlinienbehandlung umfasste 103 Patienten. Von ihnen waren 56 nur mit ST und 47 mit CN+ST behandelt worden. Das mediane Follow-up unter den Überlebenden in der ST-Gruppe be-

trug 12,5 Monate und 19,2 Monate in der (CN+ST)-Gruppe.

In der (CN+ST)-Gruppe blieben die Patienten länger auf der Erstlinientherapie and zeigten ein verbessertes Ansprechprofil als in der alleinigen ST-Gruppe mit 9 (19,2%) versus keinem Patienten, die eine Komplettremission erreichten. Beide Gruppen erlitten unter der Erstlinienbehandlung eine ähnliche Rate an unerwünschten Ereignissen der Grade 3-4.

In der (CN+ST)-Gruppe war das mediane OS nicht erreicht vs. 14,9 Monate in der alleinigen ST-Gruppe (Abb. A). Eine multivariable Analyse ergab, dass CN für Patienten, die eine Erstlinien-ICI-Therapie erhalten hatten, auch signifikant mit einem verminderten Risiko für Gesamtmortalität assoziiert war.

## Upfront vs. verzögerte CN

Von den Patienten, die sich einer CN unterzogen hatten, war die Operation in 202 (87%) Fällen im Voraus (upfront) erfolgt, und bei 30 (23%) Patienten war es zu einer verzögerten CN gekommen. Bei Patienten, die die CN verzögert erhalten hatten, war der Anteil von Knochenmetastasen bei der Diagnosestellung höher – ansonsten bestand Gleichheit mit den im Voraus operierten. Das mediane OS in der Verzögerte-CN-Gruppe betrug 72,0 (Interquartilbereich 48,7- nicht erreicht) Monate vs. 53,5 Monate in der Upfront-CN-Gruppe ( $p=0,37$ ; Abb. B). Red. ◀

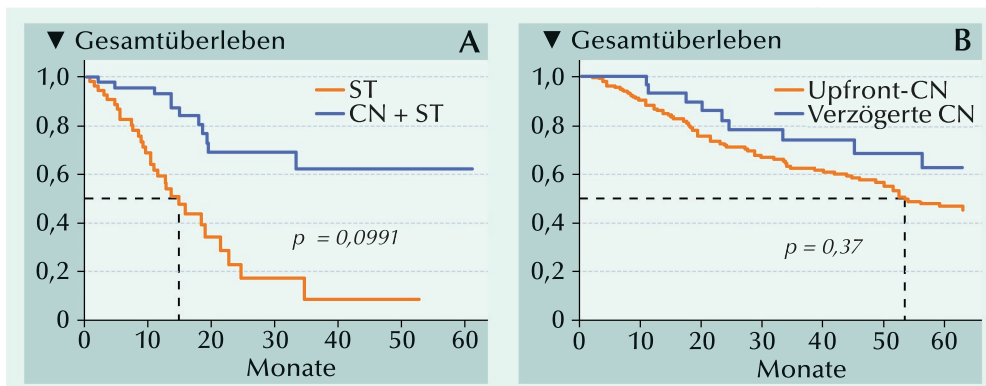


Abb. A, B: Gesamtüberleben von Patienten, die eine Erstlinien-ICI-Therapie erhalten hatten (A) Vergleich von CN+ST vs. ST alleine, (B) Vergleich von Patienten, die sich einer CN im Voraus vs. verzögert unterzogen hatten.

Gross EE, Li M, Yin M, et al. 2023. A multicenter study assessing survival in Patients with metastatic renal cell carcinoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy with and without cytoreductive nephrectomy. Urol Oncol 41:51.e25–51.e31.

Metastasiertes nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom (mnkzNZK)

## Effektivität von Erstlinienimmuntherapie-basierten Regimen bei Patienten mit sarkomatoiden und/oder rhabdoiden (S/R) mnkzNZK

Erstlinienimmuntherapie (IO)-basierte Kombinationen zeigten verglichen mit gegen den VEGF gerichteter Therapie (VEGF-GT) bei Patienten mit metastasiertem nkzNZK und S/R-Komponente erhebliche Effektivität. Jüngste Studien ergaben vielversprechende Aktivität IO-basierter Regime bei Patienten mit fortgeschrittenem nkzNZK. Aktuell sollte die Effektivität von IO-Regimen bei Patienten mit nkzNZK und S/R-Komponente erfasst werden. Es handelt sich um die Arbeit des IMDC.

In die Studie wurden 103 Patienten mit fortgeschrittenem nicht-klarzelligem NZK aufgenommen, die in der Erstlinie Immuntherapie-Regime (IO) oder (IO/VEGF-GT) oder eine VEGF-GT-Monotherapie erhalten hatten. Die Fälle wurden als mit sarkomatoider und/oder rhabdoider Komponente (S/R) oder Nicht-S/R eingestuft. Die primären Endpunkte waren des Gesamtüberleben (OS) und die Zeit bis zum Behandlungsversagen bei Patienten mit nkzNZK und S/R-Komponente, die in der Erstlinie mit IO oder VEGF-GT behandelt worden waren. Gesamtansprechrates (ORR) war ein

sekundäres Ergebnis. Das Gesamtüberleben und die Zeit bis zum Behandlungsversagen wurden zwischen Gruppen mit IO vs. VEGF-GT mittels Coxschen Regressionsmodellen mit Adjustierung für Alter, IMDC-Risikogruppe und nkzNZK-Subtyp verglichen. Auf gleiche Weise wurde die ORR zwischen den Gruppen IO vs. VEGF-GT verglichen.

Die Ergebnisse für Gesamtüberleben waren für S/R-nkzNZK-Patienten, die mit IO-Regimen behandelt worden waren signifikant günstiger als für die Patienten mit VEGF-GT (medianes OS: Nicht erreicht bzw. 7, 1 Monate. In der Gruppe Patien-

ten mit nkzNZK aber ohne S/R-Komponente waren die entsprechenden Ergebnisse (medianes OS: 24,4 Monate bzw. 14,8 Monate.

Die mediane Zeit bis zum Behandlungsversagen: 9,4 vs. 2,9 Monate für IO-Regime bzw. VEGF-GT). Vergleichbare Benefits wurden für Patienten mit nkzNZK ohne sarkomatoider und/oder rhabdoide Komponente nicht ermittelt. *Red.* ◀

Labaki C, Bakouny Z, Lemelin A, et al. 2023. Efficacy of first-line immunotherapy-based regimens in patients with sarcomatoid and/or rhabdoid metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: Results from the IMDC. *J Clin Oncol.* 41(16\_suppl):4519-4519.

• Dies ist die größte Bestrebung, die Ergebnisse von mit Immuntherapie-Regimen behandelten Patienten mit S/R-nicht-klarzelligem NZK zu beschreiben.

• Patienten mit S/R nkzNZK erlangen mit IO-Regimen vs. VEGF-GT offenbar einen erheblichen und selektiven Benefit.

Anzeige

# Anzeige

## Nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom

## Lenvatinib plus Pembrolizumab als Erstlinienbehandlung

- Bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom zeigte die Kombination von Pembrolizumab mit Lenvatinib eine vielversprechende Anti-tumoraktivität.
- Bei 49,4% der Patienten wurde objektives Ansprechen bestätigt.
- Bei 74,6% der Responder hielt das Ansprechen  $\geq 12$  Monate an.
- Die PFS- und die OS-Rate betragen nach 12 Monaten 62,8% bzw. 82,2%.
- Bei allen Histologie-Typen wurde übereinstimmende Effektivität registriert.

Nicht-klarzellige Nierenzellkarzinome (NZK) sind eine sehr heterogene Gruppe mit fortgeschrittener Metastasierung. Aufgrund der Aggressivität dieser Tumore und das Fehlen effektiver systemischer Behandlungsoptionen ist das Überleben meist kürzer als bei klarzelligem NZK. Klinische Studien gelten als die bevorzugte Behandlungsmethode. Immuntherapie-Kombinationen wie Pembrolizumab plus Lenvatinib hatten bei Patienten mit metastasiertem klarzelligem NZK in der Erstlinie Antitumoraktivität bewiesen. Das ließ erwarten, dass diese Kombination auch beim nicht-klarzelligem NZK effektiv sein könnten. Die einarmige Open-label-Studie der Phase 2, KEYNOTE-B61, dient der Bewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib in der Erstlinienbehandlung des nicht-klarzelligen NZK.

Aufgenommen wurden Patienten mit vom zentralen Review bestätigtem fortgeschrittenem/metastasiertem nicht-klarzelligem NZK, messbarer Krankheit nach RECIST 1.1 und ohne vorherige systemische Therapie. Insgesamt 158 Patienten hatten Pembrolizumab 400 mg alle 6 Wochen plus Lenvatinib 20 mg einmal täglich erhalten. Die Behandlung mit Pembrolizumab wird bis zu ungefähr 2 Jahre oder dem Eintritt eines Abbruchfaktors (Krankheitsprogression, nicht tolerierbare Toxizität oder Rücknahme der Einwilligung) fortgesetzt. Als primärer Endpunkt war die vom zentralen Review gemäß RECIST 1.1 bestätigte objektive Ansprechrate gewählt worden. Sekundär wurden die kli-

nische Benefit-Rate, die Krankheitskontrollrate und die progressionsfreie Überlebenszeit bestimmt.

**Patienten-Charakteristika**

Bei 66 von 158 behandelten Patienten wurde die Therapie abgebrochen. Die übrigen 92 Patienten sind noch in Behandlung.

Eine papilläre Histologie lag in 93 Fällen vor. Bei 29 Patienten wurde eine chromophobe Histologie und 5-mal eine Translokation registriert. Sarkomatoide Faktoren waren in 19 Tumoren nachweisbar. Beim PD-L1-Status war der kombinierte Positivscore in 50 und 93 Fällen  $<1$  bzw.  $\geq 1$ .

**Objektive Ansprechrate (Abb.)**

Das objektive Ansprechen wurde bei 49,4% der 158 behandelten Pa-

tienten erreicht. In neun Fällen war es ein Komplettsprechen und bei 69 Patienten wurde ein partielles Ansprechen ermittelt. Stabile Krankheit wurde bei 52 und progressive Krankheit bei 17 Patienten registriert. Zehn Fälle wurden nicht bewertet.

Eine Reduktion der Tumorlast wurde bei 88% aller Patienten festgestellt. Das waren 85 Patienten mit papillärer Histologie, 25 mit chromophober Histologie, 20 mit unklassifizierter Histologie und 9 mit Translokation oder anderer Histologie.

**Sekundäre Endpunkte**

Die Krankheitskontrollrate und die Rate für den klinischen Benefit betragen 82,3% bzw. 71,5%.

Das progressionsfreie Überleben (95% KI) erreichte bei 62 eingetretenen Ereignissen eine Dauer von median 17,9 Monaten (13,5 – nicht erreicht).

Beim Gesamtüberleben ereigneten sich 35 Ereignisse. Die mediane Dauer war nicht erreicht.

**Sicherheit**

Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse ereigneten sich bei 149 Patienten. Deswegen wurden in 17 Fällen Pembrolizumab, in 14 Fällen Lenvatinib und in 5 Fällen beide Medikamente abgesetzt.

Red. ◀

Lee CH, Li C, Perini RF, et al. 2023. KEYNOTE-B61: Open-label phase 2 study of pembrolizumab in combination with lenvatinib as first-line treatment for non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC). J Clin Oncol 39(15\_suppl):TPS4595.

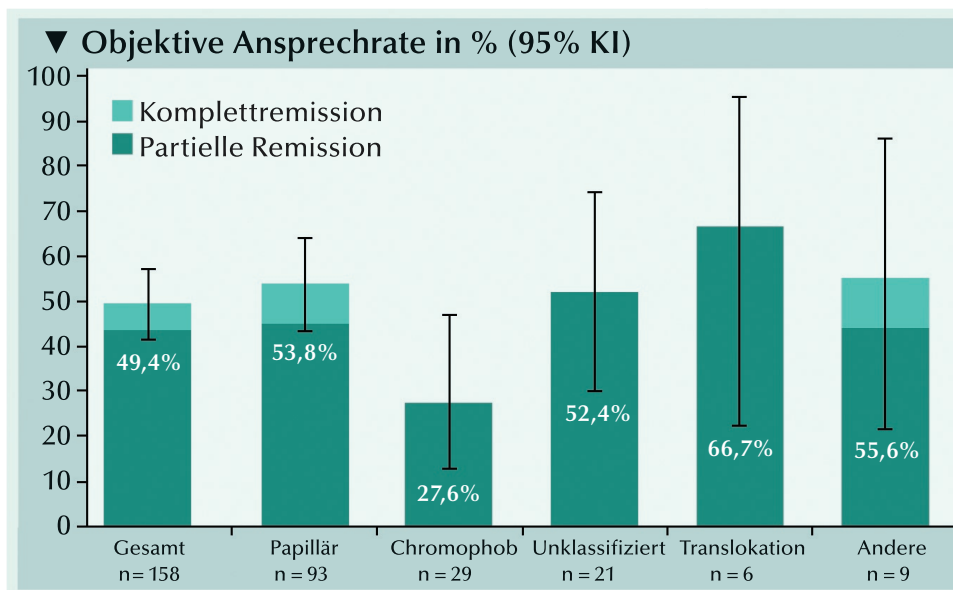


Abb.: Objektive Ansprechrate (ORR) nach Histologie. Die Bewertung erfolgte vom zentralen Review nach RECIST 1.1.



*Anzeige*

# Prostatakrebs

## I. Nicht metastasiertes Adenokarzinom

Die Weiterentwicklung der klinisch-pathologischen Grundlagen, der Therapiemodalitäten und der Prognose des Prostatakarzinoms war nie zum Stillstand gekommen, doch im letzten Jahrzehnt hat der Fortschritt nochmals Fahrt aufgenommen. Insbesondere die medikamentösen Therapiemöglichkeiten sind erweitert und in ihrer Effektivität verbessert worden. Im Fokus dieser Datenübersicht stehen insbesondere Stadien des Prostatakrebses ab denen eine Therapie unabdingbar ist. Diesbezüglich kann eine Einteilung der Prostatakarzinome in folgende Stadien mit jeweils charakteristischen Therapieoptionen vorgenommen werden:

- Nicht metastasierte, hormonsensitive Prostatakarzinome
- Metastasierte, hormonsensitive Prostatakarzinome
- Nicht-metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinome
- Metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinome
- Neuroendokrine Tumore der Prostata

Dieser Klassifizierung umfasst keinen in der Regel ablaufenden Krankheitsverlauf. An ihr lassen sich insbesondere unterschiedliche Prognosen, Behandlungsregime und Resistenzentwicklungen festmachen.

### Drüsenepithel der normalen Prostata

Das Drüsenepithel der Prostata setzt sich aus Zellen dreier Abstammungslinien zusammen, die normalerweise in Form eines zweireihigen Epithels angeordnet sind, das in Abhängigkeit vom Aktivitätszustand und dem Alter gelegentlich auch mehrreihig oder einschichtig erscheinen kann. Sekretorische Luminalzellen sind von iso- bis hochprismatischer Gestalt und durchmessen das Epithel von basal bis apikal. Sie exprimieren Zytokeratine (CK 8/18) und in hohem Maße Androgenrezeptoren (AR). Nur eine kleine Gruppe Basalzellen (<1%) entspricht der Stammzellhypothese. Sie können die apoptotischen und abgestorbenen Zellen wiederaufstocken.

Die Basalzellen und in geringer Anzahl bipotente basale Vorläuferzellen erreichen nicht das Drüsenvolumen. Sie exprimieren den Transkriptionsfaktor p63 und Keratin 5, das als Bestandteil von Intermediärfilamenten das Zytoskelett bildet (Abb.).

Die erstmalige ausführliche Beschreibung einer dritten Abstammungslinie – den neuroendokrinen Zellen – wird K. Pretl (1944) zugeschrieben. Im benignen Prostatagewebe macht diese Zelllinie weniger als 1% des Drüsenepithels aus. Sie repräsentiert eine terminal differenzierte, androgeninsensitive Zellpopulation, die nach H. Bonkhoff (1998) wahrscheinlich direkt aus den zwischen Basalzellen lokalisierten lokalen Stammzellen hervorgeht (Bonkhoff, 1998). Neuroendokrine Zellen exprimieren die Tumormarker Chromogranin A und Synaptophysin. Mit Doppelmarkierung wurde ge-

zeigt, dass die neuroendokrinen Zellen im normalen und malignen Prostatagewebe keine Androgenrezeptoren exprimieren.

### Ursprungszelle des Adenokarzinoms der Prostata

In den weitaus häufigsten Fällen der Diagnose eines malignen Prostatatumors bei erwachsenen Männern handelt es sich um ein Adenokarzinom (Drüsenzellkrebs). In ihm liegen die meisten Prostatakarzinomzellen als Androgenrezeptor (AR)-positive luminalen Zellen vor (Jamroz et al., 2021). Die charakteristische Histologie eines Adenokarzinoms der Prostata ist die eines luminalen Zell-Phänotyps bei Fehlen von Basalzellen (Santer, 2021). Daher kann die Luminalzelle als die Ursprungszelle des Prostatakarzinoms gelten (Wang et al., 2014). Das zeigen auch vorklinische Experimente von Pietrzak et al., (2020), die ermittelten, dass TIP5 (Transcription termination factor I-interacting protein 5) luminalen Prostatazellen für die durch PTEN-Verlust vermittelte onkogene Transformation primär. Dieser Vorgang ist verzichtbar sobald die Transformation vollzogen ist.

Andererseits konnten Goldstein et al. (2010) zeigen, dass Basalzellen von primärem benignem humanem Prostatagewebe in immundefizienten Mäusen Prostatakarzinome initiieren können, die humanen Prostata-tumoren sehr ähnlich sind. Dies lässt darauf schließen, dass die histologischen Charakteristika von Karzinomen nicht zwangsläufig mit denen der Ursprungszelle für die Krebskrankheit übereinstimmen.

**Das normale Prostataepithel geht aus der Gewebestammzelle hervor und umfasst 3 Abstammungslinien: luminal, basal und neuroendokrin.**

Auch Stoyanovaa et al. (2013) brachten die Entwicklung von Prostatakrebs aus Basalzellen ins Spiel. Sie fanden, dass humane Adenokarzinome der Prostata, die als transformierte Basalzellen starten, von phänotypisch luminalen Krebszellen vermehrt werden können.

### Lokalisiertes Adenokarzinom der Prostata

Im klinischen Erscheinungsbild weisen lokalisierte Prostatakarzinome eine weite Bandbreite von Niedrig- bis Hochrisiko-Prostatakrebs auf. Demzufolge reicht das breite Spektrum ihrer Behandlungsmöglichkeiten von aktiver Überwachung bis zu intensiven kurativen Behandlungen mittels radikaler Operation oder Bestrahlung mit oder ohne Androgen-deprivationstherapie (Mohler et al., 2019).

Da Prostatakrebs bekanntermaßen bei Männern die häufigste krebserzeugende Mortalität ist, sind insbesondere die Patienten nach abgesicherter Diagnose in einem Zwiespalt. Mit aktiver Überwachung, die ihnen heute von Urologen in zunehmendem Maße angeboten wird, geht ihr Leben am ehesten im gewohnten Gang weiter. Andererseits besteht zumeist die Angst die Chance einer Heilung zu verpassen. Fakt ist allerdings, dass lokalisierter Prostatakrebs oftmals als indolente Krankheit auch unbehandelt mit einer guten bis sehr guten Prognose einhergeht. Dem Patienten sollte klar gemacht werden, dass alle herkömmlichen Behandlungsmethoden das Risiko unerwünschter Ereignisse bergen und über kurz oder lang die Lebensqualität beeinträchtigen können. Nach gründlicher Aufklärung ist eine geteilte Entscheidungsfindung anzustreben.

### Androgenabhängigkeit des Prostatakarzinoms

Prostatakrebszellen sind als Normalgewebe und in nahezu allen Stadien der Krankheitsprogression auf die Transkriptionsaktivität des Androgenrezeptors (AR) angewiesen. Ob allerdings die Entstehung von Prostatakrebs mit dem Spiegel des zirkulierenden Testosterons assoziiert ist, geht aus den widersprüchlichen Untersuchungsergebnissen nicht hervor (Michaud et al., 2015). Andererseits wurde ermittelt, dass ein erniedrigter Testosteronspiegel bei der Diagnose von Prostatakrebs für ein 2,9-, 5,6- und 72,4-faches Risiko steht, ein Niedrigrisiko-, Hochrisiko- bzw. metastasiertes Prostatakarzinom zu haben. Das spiegelt sich auch in erhöhter krebsspezifischer Mortalität wider (Tu et al., 2017)

Das androgenabhängige Überleben des normalen und des karzinösen Prostataepithels wird in erster Linie durch parakrine Sekretion kontrolliert, die durch unterstützende AR-positive Stromazellen moduliert wird (Basu & Tindall, 2010). Im hormonsensiblen fortgeschrittenen Stadium gehört zunächst die Androgensuppressionstherapie (ADT) zur standardmäßigen hormonellen Therapie, die bereits bei lokaler Organüberschreitung indiziert sein kann. Bei der überwiegenden Mehrheit Prostatakrebspatienten spricht der Tumor zunächst auf eine ADT an. Allerdings ist diese Behandlung nicht kurativ, so dass es üblicherweise innerhalb einiger Jahre zur Entwicklung von Therapieresistenz kommt. In dem daraus resultierenden, zumeist metastasierten Krankheitsstadium der Kastrationsresistenz lässt sich das Tumorwachstum nicht länger mit konventioneller ADT aufhalten.

### Rolle des Androgenrezeptors bei Wachstum und Differenzierung der Prostata

Der Androgenrezeptor (AR) gehört zur Superfamilie der Kernrezeptoren (Dasgupta et al., 2014) und ist Effektor der Androgen-Signalübertragung. Ihm kommt eine Schlüsselrolle bei der Steuerung von Wachstum und Differenzierung der normalen und malignen Prostata zu. Hierzu ist der AR in die Regulierung spezifischer zellulärer Programme eingebunden, die auch das Überleben und die Proliferation der Prostatakrebs (PCa)-Zellen unterstützen. Der Rezeptor wird hauptsächlich im Zytoplasma exprimiert, in dem er in Ermangelung eines Liganden mit Chaperonen

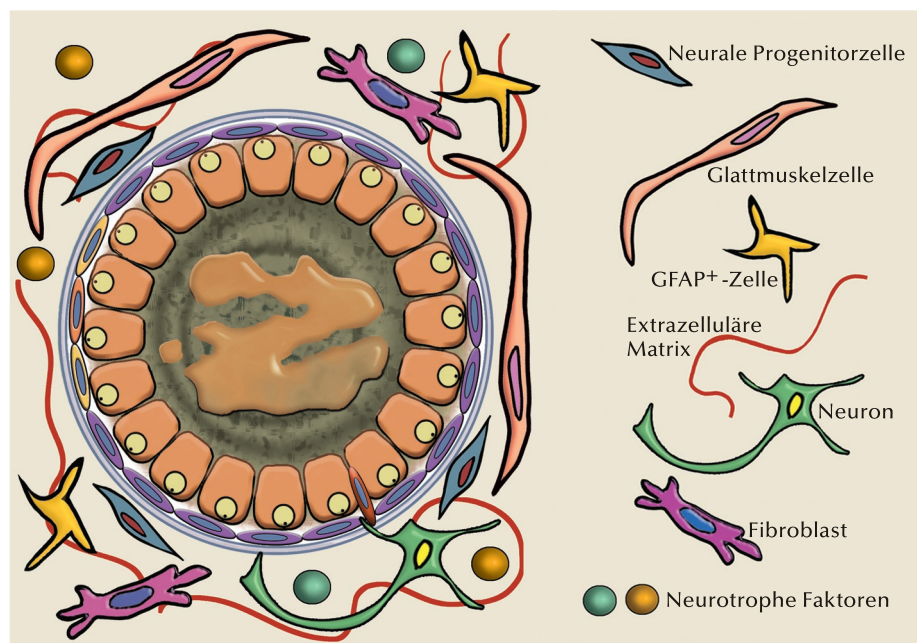


Abb.: Schematische Darstellung der potenziellen Interaktionen zwischen Epithelzellen, der extrazellulären Matrix und Stromazellen. Astrozyten-Marker GFAP = Glial fibrillary acidic protein (Zhang et al., 2016).

und Ko-Chaperonen aus der Hitzeschockprotein-Familie komplexiert und stabilisiert wird (Takayama, 2018).

In der komplexierten Konformation im Zytoplasma hat der AR eine hohe Affinität zu Androgenen (Testosteron, Dihydrotestosteron). Bei der Androgenbindung untergeht der AR eine Konformationsänderung und transloziert in den Zellkern. Dazu kommt aufgrund der Größe des AR nur ein aktiver Transport durch die nukleären Poren in Frage. Die Lokalisation im Zellkern ist erforderlich, damit der AR als Transkriptionsfaktor aktiv werden kann. Dazu bindet der AR-Androgen-Komplex als Dimer an spezifische DNA-Sequenzen, als Androgen-Response-Elemente bezeichnet, die sich in der Nähe von AR-Zielgenen befinden (Cole et al., 2021). Nicht ligandenbesetzte AR werden im Zellkern polyubiquitiniert und via Proteasomen degradiert. Einmal im Zellkern kann der AR nicht wieder exportiert werden (Lv et al., 2021).

### *Regulierung der transkriptionellen Aktivität des Androgenrezeptors*

Der Androgenrezeptor besitzt die Liganden-unabhängige Aktivierungsfunktion (AF)-1 in der N-terminalen Domäne und die Liganden-abhängige AF-2 in der C-terminalen Domäne. Doch anders als andere Steroidrezeptoren, wie der Estrogenrezeptor-alpha, ist die Aktivierungsfunktion des AR weitgehend nur von der Liganden-abhängigen AF-2 abhängig (Bevan et al., 1999; Wärnmark et al., 2003; Yu et al., 2020).

Die transkriptionelle Aktivität des AR ist durch eine Reihe von Koregulator-Komplexen, der Chromatin-Remodellierung sowie von Koaktivatoren und Korepressoren gesteuert. Seit der Entdeckung des ersten Steroidhormon-Koregulators, SRC-1, noch vor der Jahrtausendwende (Oñate et al., 1995), näherte sich die Liste potenzieller AR-Koregulatoren 12 Jahre später bereits der Marke von 200 (Heemers & Tindall, 2007).

AR-Koaktivatoren sind Proteine, die mit einer oder mehreren Regionen des AR interagieren und dadurch dessen transkriptionelle Aktivität unterstützen. Neben spezifischer Funktion der AR-Koaktivatoren ließ sich in einigen Fällen auch eine Redundanz der Wirkweisen feststellen. Verschiedene Koaktivatoren, darunter Vav3, sind an der Regulation transkriptioneller Aktivität von trunkierten AR-Varianten beteiligt, die vielfach unter einer endokrinen Therapie auftreten (Culig, 2016).

An der Steuerung der Transkriptionsprogramm ist beim Prostatakrebs auch Region des Genoms beteiligt, die mehrere Enhancer umfasst und als Super-Enhancer bezeichnet werden. An solchen Super-Enhancern sind AR mit dem Koaktivator MED1 assoziiert (Rasool et al., 2019). Für die transkriptionelle Aktivität des AR in Prostatakrebszellen sind dynamisch geformte Foci lokal angereicherter AR-Proteine von Bedeutung. In AR-positiven Prosta-

takrebszellen hängt die Androgen-induzierte Bildung von AR-Foci von phosphoryliertem MED1 ab. Das Entstehen und der Gehalt derartiger transkriptioneller Knotenpunkte korreliert mit der transkriptionellen Aktivität der AR, die sich chemisch oder durch Kofaktor-Silencing verändert (Zhang et al., 2023).

### *Zelluläre Seneszenz*

Seneszenz wurde zuerst von Hayflick & Moorhead (1961) bei normalen diploiden Zellen, deren Proliferationskapazität erschöpft ist, als ein irreversibler Stillstand im Zellzyklus mit replikativer Seneszenz beschrieben. Neben den seneszenten Zellen, die sich naturgemäß mit zunehmendem Alter in allen Geweben ansammeln können, kommt es bei so genannter beschleunigter Seneszenz zu einem morphologisch und biochemisch unterscheidbarem Seneszenz-Phänotyp. Auslöser ist subletaler Stress, wie er durch hormonelle oder chemotherapeutische Behandlung oder auch bei Bestrahlung ausgelöst wird (Gewirtz et al., 2008). In einer Reihe von In-vitro- und In-vivo-Studien wurde Seneszenz bei der Behandlung von Prostatakrebs mit hormonellen Therapien, Bestrahlung und Chemotherapie herbeigeführt. Tumorzellen, die nicht dem Zelltod erliegen, können in einen seneszenzartigen Wachstumsarrest verfallen (Kallenbach et al., 2022).

Während Zellseneszenz zunächst als ein Anti-Krebs-Geschehen angesehen worden war, sprechen neuere Erkenntnisse klar für eine duale Aktivität. Einerseits wird Krebswachstum durch Seneszenz inhibiert und andererseits wird die Zellproliferation unterstützt (Saleh et al., 2020; Kallenbach et al., 2022). Die durch Androgendeprivation bewirkte Seneszenz von Prostatakrebszellen hat nur eine suboptimale tumor-suppressive Wirkung. Dagegen hat der durch Androgendeprivation induzierte Seneszenz-Phänotyp sogar tumor-fördernde Eigenschaften. Denn als Nebeneffekt der hormonellen Therapie kommt es zum Heranwachsen androgenrefraktärer Zellpopulationen (Burton et al., 2013).

Blute Jr. et al. (2017) untersuchten dann Tumor-suppressive Wirkungen erstmals an Tumorproben von radikalen Prostatektomien mittels Gewebe-Microarrays das Auftreten von Seneszenz bei Patienten unter einer ADT. Dabei bestätigten sich die vorklinischen Befunde, dass sich bei einer ADT die Persistenz einiger Prostatakrebszellen durch Seneszenz erklärt. Ferner ließ sich erkennen, dass Seneszenz wohl eher bei Tumoren intermediären als höheren Grades auftritt. Bei verzögertem Eintritt in die Seneszenz ließ sich die Akkumulation lysosomaler  $\beta$ -Galaktosidase nachweisen (Blute Jr. et al., 2017).

Senescente Zellen sind in der G0/G1-Phase des Zellzyklus arretiert, doch sie bleiben metabolisch höchst aktiv (Roediger et al., 2014; Kokal et al., 2020). Bei dem damit assoziierten sekretorischen Phänotyp (SASP; senescence-

associated secretory phenotype), sezernieren seneszente Zellen ein Sekretom aus inflammatorischen Zytokinen, Chemokinen, Matrix-umbauenden Faktoren, Wachstumsfaktoren und anderen mit einer gewichtigen Rolle in der Tumormikroumgebung (Alessio et al., 2019; Takasugi et al., 2022). In SASP-abhängiger Weise können seneszente Zellen zur Onkogenese beitragen. Einerseits verhindert SASP die Zellteilung und unterstützt die Immunclearance geschädigter Zellen, wodurch die Tumorentwicklung wiederum verhindert wird. Andererseits, tragen SASP zur Tumorprogression und zu Rezidiven bei, indem sie eine immunsuppressive Umgebung erzeugen (Yang et al., 2021). Das Vorkommen des SASP in der Prostata des älteren Mannes steht im Zusammenhang mit benigner Prostatahyperplasie wie auch mit Prostatakrebs (Cuollo et al., 2020).

Der Zellzyklus-Arrest seneszenter Zellen ist nicht umkehrbar. Unter Umständen können solche Zellen die Fähigkeit zur Selbsterneuerung zurückgewinnen, wieder in Proliferation übergehen und zum Wiederauftreten der Krankheit beitragen (Saleh et al., 2019; Carpenter et al., 2021). Die Revitalisierung nach Aufhebung der Seneszenz-induzierenden Stimuli steht oft auch mit der Entwicklung aggressiverer, medikamenten-resistenter Phänotypen im Zusammenhang (Milanovic et al., 2018). Demgemäß wird Therapie-induzierte Seneszenz in letzter Zeit zunehmend als eine negative Reaktion auf Antikrebstherapien gewertet (Wang et al., 2020; Saleh et al., 2020; Carpenter et al., 2021).

jfs ◀

Agus DB, Cordon-Cardo C, Fox W, et al. 1999. Prostate cancer cell cycle regulators: response to androgen withdrawal and development of androgen independence. *J Natl Cancer Inst* 91:1869–1876.

Alessio N, Aprile D, Squillaro T, et al. 2019. The senescence-associated secretory phenotype (SASP) from mesenchymal stromal cells impairs growth of immortalized prostate cells but has no effect on metastatic prostatic cancer cells. *Aging (Albany NY)* 11:5817–5828.

Basu S, Tindall DJ, 2010. Androgen action in prostate cancer. *Horm Cancer* 1:223–228.

Bevan CL, Hoare S, Claessens F, et al. 1999. The AF1 and AF2 domains of the androgen receptor interact with distinct regions of SRC1. *Mol Cell Biol* 19:8383–8392.

Blute Jr ML, Damaschke N, Wagner J, et al. 2017. Persistence of senescent prostate cancer cells following prolonged neoadjuvant androgen deprivation therapy. *PLoS One* 12: e0172048.

Bonkhoff H, 1998. Neuroendocrine cells in benign and malignant prostate tissue: morphogenesis, proliferation, and androgen receptor status. *Prostate Suppl* 8:18–22.

Burton DGA, Giribaldi MG, Munoz A, et al. 2013. Androgen deprivation-induced senescence promotes outgrowth of androgen-refractory prostate cancer cells. *PLoS ONE* 8: e68003.

Carpenter V, Saleh T, Lee SM, et al. 2021. Androgen-deprivation induced senescence in prostate cancer cells is permissive for the development of castration-resistance but susceptible to senolytic therapy. *Biochem Pharmacol* 193:114765.

Cole R, Pascal LE, Wang Z, 2021. The classical and updated models of androgen receptor nucleocytoplasmic trafficking. *Am J Clin Exp Urol* 9: 287–291.

Culig Z, 2016. Androgen receptor coactivators in regulation of growth and differentiation in prostate cancer. *J Cell Physiol* 231:270–274.

Cuollo L, Antonangeli F, Santoni A, Soriani A, 2020. The senescence-associated secretory phenotype (SASP) in the challenging future of cancer therapy and age-related diseases. *Biology* 9:485.

Dasgupta S, Lonard DM, O'Malley BW, 2014. Nuclear receptor coactivators: Master regulators of human health and disease. *Annu Rev Med* 65: 279–292.

Fitsiou E, Soto-Gamez A, Demaria M, 2022. Biological functions of therapy-induced senescence in cancer. *Semin Cancer Biol* 81:5–13.

Gewirtz DA, Holt SE, Elmore LW 2008. Accelerated senescence: an emerging role in tumor cell response to chemotherapy and radiation. *Biochem Pharmacol* 76:947–957.

Goldstein AS, Huang J, Guo C, et al. 2010. Identification of a cell of origin for human prostate cancer. *Science* 329, 5991.

Hayflick L, Moorhead PS, 1961. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 25:585–621.

Heemers HV, Tindall DJ, 2007. Androgen receptor (AR) coregulators: A diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocr Rev* 28:778–808.

Jamroze A, Chatta G, Tang DG, et al. 2021. Androgen receptor (AR) heterogeneity in prostate cancer and therapy resistance. *Cancer Lett* 518:1–519.

Kallenbach J, Roozbahani GA, Horestani MH, Baniahmad A, 2022. Distinct mechanisms mediating therapy-induced cellular senescence in prostate cancer. *Cell Biosci* 12:200.

Kokal M, Mirzakhani K, Pungsrinont T, Baniahmad A, 2020. Mechanisms of androgen receptor agonist and antagonist-mediated cellular senescence in prostate cancer. *Cancers* 12, 1833.

Lv S, Song Q, Chen G, et al. 2021. Regulation and targeting of androgen receptor nuclear localization in castration-resistant prostate cancer. *J Clin Invest* 131:e141335.

Michaud JE, Billups KL, Partin AW, 2015. Testosterone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. *Ther Adv Urol* 7:378–387.

Milanovic M, Fan DNY, Belenki D, et al. 2018. Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness. *Nature* 553 (7686):96–100.

Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. 2019. Prostate cancer, version 2.2019. NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 17:479–505.

Oñate SA, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. 1995. Sequence and characterization of a coactivator for the steroid hormone receptor superfamily. *Science* 270:1354–1357.

Pietrzaka K, Kuzyakiva R, Simond R, et al. 2020. TIP5 primes prostate luminal cells for the oncogenic transformation mediated by PTEN-loss. *PNAS* 117:3637–3647.

Pretl K. 1944. Zur Frage der Endocrinie der menschlichen Vorsteherdrüse. *Virchows Arch path Anat* 312:392–404.

Rasool RU, Natesan R, Deng Q, et al. 2019. CDK7 inhibition suppresses castration-resistant prostate cancer through MED1 inactivation. *Cancer Discov* 9:1538–1555.

Roediger J, Hessenkemper W, Bartsch S, et al. 2014. Supraphysiological androgen levels induce cellular senescence in human prostate cancer cells through the Src-Akt pathway. *Mol Cancer* 13:214.

Saleh T, Tyutyunyk-Massey L, Murray GF, et al. 2019. Tumor cell escape from therapy-induced senescence. *Biochem. Pharmacol.* 162:202–212.

Saleh T, Bloukh S, Carpenter VJ, et al., 2020. Therapy-induced senescence: An “old” friend becomes the enemy. *Cancers* 12: 822.

Santer FR. 2021. (Krebs)stammzellen in der Prostata. *J. Urol. Urognäkol AT* 28:108–112.

Shang Y, Myers M, Brown M, 2002. Formation of the androgen receptor transcription complex. *Molecular Cell* 9:601–610.

Stoyanova T, Cooper AR, Drake JM, et al. 2013. Prostate cancer originating in basal cells progresses to adenocarcinoma propagated by luminal-like cells. *PNAS* 110:20111–20116.

Takasugi M, Yoshida Y, Ohtani N, 2022. Cellular senescence and the tumour microenvironment. *Mol Oncol* 16:3333–3351.

Takayama KI, 2018. The biological role of androgen receptor in prostate cancer progression. In: Estrada M (ed) *Advances in Testosterone Action*. pp. 59-77. IntechOpen London.

Tu H, Gu J, Meng QH, et al. 2017. Low serum testosterone is associated with tumor aggressiveness and poor prognosis in prostate cancer. *Oncol Lett* 13:1949–1957.

Wang ZA, Toivanen R, Bergren SK, 2014. Luminal cells are favored as the cell of origin for prostate cancer. *Cell Rep* 8:1339–1346.

Wang B, Kohli J, Demaria M, 2020. Senescent cells in cancer therapy: Friends or foes? *Trends Cancer* 6:838–857.

Wärnmark A, Treuter E, Wright APH, Gustafsson JÅ, 2003. Activation functions 1 and 2 of nuclear receptors: Molecular strategies for transcriptional activation. *Mol Endocrinol* 17:1901–1909.

Yang J, Liu M, Hong D, et al. 2021. The paradoxical role of cellular senescence in cancer. *Front Cell Dev Biol* 9:722205.

Yu , Yi P, Hamilton RA, et al. 2020. Structural insights of transcriptionally active, full length androgen receptor coactivator complexes. *Mol Cell* 79:812–823.

Zhang D, Park D, Zhong Y, et al. 2016. Stem cell and neurogenic gene-expression profiles link prostate basal cells to aggressive prostate cancer. *Nat Commun* 7: 10798.

Zhang F, Biswas M, Massah S, 2023. Dynamic phase separation of the androgen receptor and its coactivators key to regulate gene expression. *Nucleic Acids Res* 51:99–116.

# Prostatakrebs

## II. Metastasierung des Prostatakarzinoms

Bei der Diagnose eines Prostatakarzinoms liegt in der überwiegenden Anzahl der Fälle keine Metastasierung vor. In einem solchen Stadium bietet sich die Möglichkeit einer kurativen Behandlung – in der Regel durch Prostatektomie oder Strahlentherapie. Doch auch danach kommt es vielfach zum Wiederauftreten der Krankheit. In dieser Situation ist davon auszugehen, dass die meisten Rezidive eines Prostatakarzinoms durch disseminierte Tumorzellen (DTC oder okkulte “Mikrometastasen”) verursacht werden, die das Zielgewebe unter Umständen schon vor dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Behandlung des Primärtumors kolonisiert haben (La Manna et al., 2019).

### *Für und Wider der Seed-and-Soil-Theorie*

Bereits zu Anfang des 19. Jahrhunderts war erkannt worden, dass sich Krebs auch fernab vom Primärtumor ausbreiten kann. Der Begriff Metastasierung wurde geprägt. Aufgrund eines Artikels

über die Ausbreitung des sekundären Wachstums bei Brustkrebs aus dem Jahr 1889 wird dem britischen Chirurgen Stephen Paget die so genannte Seed-and-Soil-Theorie zugesprochen (Paget, 1889). Als deren Grundgedanke gilt die

Überlegung, dass die Ausbreitung der sekundären Tumore wahllos erfolgen sollte, sofern die Organe, in denen sie sich ansiedeln eine passive Rolle dabei spielten. Das widersprach aber den Beobachtungen. Daher war es naheliegend davon auszugehen, dass einige Organe offenbar einen besonders fruchtbaren Boden für die Ansiedlung disseminierter Tumorzellen bieten. Beim Prostatakarzinom macht sich das durch die vorrangige Metastasierung ins Knochengewebe bemerkbar.

Die Beschreibung der Metastasierung allein unter dem Aspekt der Abwanderung deckt nicht alle Abstufungen des Streuens von Tumoren. Metastasierung ist nicht die einfache Migration in einer Richtung, sondern eher die dynamische Streuung von Zellen, die mit dem Primärtumor verbunden bleiben. Dieser Prozess wurde auch als Krebs-Diaspora bezeichnet (Pienta et al., 2013; Reyes et al., 2015)]. Darin spiegelt sich die Austreibung aus einem einzelnen Ursprungsort wider. In der Diaspora zeigen die abgesiedelten Zellen ein Gedächtnis für Herkunft und Abstammung. Eine vollständige Assimilation in das neue Umfeld findet nicht statt. Der Pathologe kann zumeist erkennen, woher die Krebszelle ursprünglich stammt.

**Voraussetzung für Zellmigration ist der Verlust der Zellpolarisation durch Aufgabe der Zell-zu-Zell-Verbindungen.**

### *Translozieren von Tumorzellen in entfernte Organe*

Metastasierung ist ein Prozess, bei dem sich Zellen aus einem Primärtumor von ihren Nachbarzellen lösen, einen mesenchymalen Charakter annehmen, in die Zirkulation übertreten, als zirkulierende Tumorzellen (CTC) migrieren, um das Gefäßsystem an einem Ort distal zum Primärtumor zu verlassen, durch einen Prozess der Rückwandlung wieder in einen Zustand mit epithelialen Charakteristika übergehen und unter Umständen in die Lage versetzt werden, als Tochtergeschwülste auszuwachsen (Obenauf & Massagué, 2015). Das Lösen aus einem Epithelverband bedingt die Aufgabe typischer epithelialer Charakteristika. Dazu gehören Zell-zu-Zell-Verbindungen wie die punktförmigen Adhäsionskontakte (Desmosomen) und die gürtelförmigen Tight Junctions (Zonulae occludentes). Letztere bedingen die Zellpolarisation in einen apikalen und einen basalen Pol. Der Verlust all dieser Merkmale ist eine Voraussetzung für Zellmigration.

Aus einem Gramm Tumorgewebe lösen sich täglich mehrere Millionen Zellen und gelangen als CTC in die Zirkulation. Dort überlebt nur ca. jede zehntausendste Zelle und verlässt anderenorts das Gefäßsystem als disseminierte Tumorzelle (DTC). An der Migration von Tumorzellen aus dem Primärtumor und der Invasion eines distalen Organs sind eine Reihe von Genprodukten involviert, von denen Plexin-B1, ein Zelloberflächenrezeptor für Semaphorine, als chemotaktischer Auslösereiz in die Kontrolle der Zellmigration einbezogen ist. In Prostatakrebs-Primärtumoren können auch somatische Missense-Mutationen im Plexin-B1 vorkommen (Wong et al., 2007). Die Bedeutung des Plexin-B1 für die Metastasierung macht es zu

einem potenziellen therapeutischen Ziel, um die letale Ausbreitung von Prostatakrebs zu blockieren (Shorning et al., 2023).

### *Epithelial-mesenchymale Transition (EMT)*

An Initiierung und Progression der Tumormetastasierung sind eine Reihe zellulärer Programme beteiligt. Unter ihnen kommt einem reversiblen biologischen Prozess, der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT), die Schlüsselrolle zu. Im Zusammenwirken mit der umgekehrt verlaufenden mesenchymal-epithelialen Transition (MET) kann es letztendlich zur Bildung metastatischer Herde kommen (Liu et al., 2015). Durch das zelluläre Transdifferenzierungsprogramm werden die Tumorzellen in einen Phänotyp überführt, durch den sich ihr Migrations- und Invasionspotenzial erhöht. Das ermöglicht ihnen, Blutgefäße zu infiltrieren, sich als zirkulierende Tumorzellen (CTC) zu verbreiten und nach Extravasation andere Gewebe zu invadieren. Zudem erhöhen sich die Resistenz gegenüber Chemo- und zielgerichteten Therapien und die Abschirmung vor Immunerkennung.

Die Fähigkeit ausdifferenzierter Zellen, ihre Identität zu wechseln, ist als zelluläre Plastizität definiert, bei der ein Wechsel der Abstammung durch Transdifferenzierung, Dedifferenzierung und Umprogrammierung stattfindet (Kwan et al., 2023). Dieser Prozess umfasst die weitgehende Reorganisation des Zytoskeletts, den Verlust der epithelialen Integrität und die Annahme mesenchymaler Züge. Die EMT/MET-Plastizität ist für das „Go-or-Grow“-Prinzip (Migration oder Proliferation) von großer Bedeutung. Das setzt die dichotome Beziehung zwischen Zellmotilität und -proliferation voraus (Akhmetkaliyev et al., 2023).

Als hauptsächlicher Regulierer der EMT wurde der Transkriptionsfaktor Sox4 identifiziert. Er scheint in der epistatischen Hierarchie der EMT-Regulation ziemlich weit oben zu stehen. Sox4 kontrolliert neben der Histon-Methyltransferase EZH2 eine Reihe EMT-relevanter Gene. Das verdeutlicht bei der EMT ein erhebliches Zusammenspiel zwischen transkriptioneller und epigenetischer Kontrolle (Tiwari et al., 2013). An der epigenetischen Deregulierung verschiedener Gene der EMT ist sowohl hyper- als auch hypomethylierte DNA beteiligt (Lo et al., 2017).

Über epigenetische Modifikationen lassen sich zelluläre Verhaltensweisen regulieren, ohne dabei von der DNA-Sequenz abhängig zu sein oder diese zu beeinflussen. Schnelle und dynamische epigenetische Prozesse spielen auch im Rahmen der EMT eine wichtige Rolle beim Zell-Remodellierung, der Zell-zu-Zell-Kommunikation und der Verbindung zwischen Zellen und ihrer Umgebung (Zhang et al., 2023). Weitere Bedeutung kommt der epigenetischen Regulierung bei der

Umkehrbarkeit der EMT zu, die eine ausgedehnte Reprogrammierung der Gen-Expression bedingt (Wu et al., 2012; Tam & Weinberg, 2013).

Tumorzellen, die das EMT-Programm durchlaufen, sind durch umfassende Veränderungen auf mehreren Ebenen charakterisiert. Die Wandlung des Tumorzell-Phänotyps wird hauptsächlich von einer Gruppe maßgeblicher Transkriptionsfaktoren, durch die epigenetische Unterdrückung epithelialer Marker, die transkriptionelle Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen und durch Umstrukturierung des Zytoskeletts vorangebracht (Huang et al., 2022).

Die Schlüsselrolle bei der EMT kommt der Aktivierung des Zelladhäsionsglykoproteins N-Cadherin begleitet von der Herunterregulierung des E-Cadherins zu. Dieser Prozess wird von einem komplexen Netzwerk von Signalübertragungswegen und Transkriptionsfaktoren wie SNAI1, SNAI2, SLUG, TWIST1, ZEB1 und ZEB2 reguliert (Wang et al., 2016; Loh et al., 2019).

**Zirkulierende Tumorzellen verlieren im Rahmen der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) epitheliale Merkmale zugunsten eines eher mesenchymalen Charakters.**

### *Epithelial/mesenchymaler Hybrid-Phänotyp*

Mit der EMT wird kein dichotomes Prinzip (Alles oder Nichts) verfolgt. Die Tumorzellen wechseln nicht zwischen zwei Varianten hin und her – entweder endothelialer oder mesenchymaler Zustand. Sie können auch auf der Ebene eines hybriden Phänotyps (epithelial/mesenchymal [E/M]) stehen bleiben (Armstrong et al., 2011). Tatsächlich entsteht durch die EMT eine breitgefächerte Reihe hybrider Zwischenstufen, die sowohl epitheliale als auch mesenchymale Merkmale in unterschiedlicher Verteilung in sich vereinen (Canciello et al., 2022). Die resultierenden Zellen mit gemischt epithelialen (adhäsiven) und mesenchymalen (migratorischen) Eigenschaften, sind in der Lage, sich vom Primärtumor kollektiv als Zellcluster zu lösen und in die Zirkulation zu gelangen (Wu et al., 2015). Solche Cluster zirkulierender Tumorzellen können apoptoseresistenter sein und ein höheres tumorinduzierendes Potenzial besitzen als gänzlich in den mesenchymalen Phänotyp übergegangene solitär zirkulierende Tumorzellen (Jolly et al., 2015).

Lange Zeit stellte sich die Frage nach der Art von Tumorzellen, aus denen Metastasen hervorgehen. Den üblichen Modellen entsprechend wurde davon ausgegangen, dass Metastasen die Aussaat einzelner Zellen aus dem Primärtumor sind. Entgegen dieser Vorstellung mehren sich Indizien, die auch für eine kollektive Invasion von Tumorzellen sprechen, deren Migration zu Clustern vereint stattfindet (Cheung & Ewald, 2016).

Die Plastizität befähigt Tumorzellen mit einem E/M-Hybrid-Phänotyp, sich im Disseminierungsprozess am

besten unterschiedlichen Umgebungen anzupassen. Diese für die Tumordissemination entscheidende Voraussetzung ist in gemeinsam übersiedelnden Zellen am weitgehendsten ausgeprägt und macht die E/M-Hybridzellen zu den eigentlichen „Übeltätern“ bei der Metastasierung (Jolly et al., 2015).

### *Rolle des E/M-Hybrid-Phänotyps bei der Immunflucht*

Bei Krebszellen ist die Disposition zur Proliferation, der Sensitivität gegenüber Medikamenten und dem Ansprechen auf Apoptose-Signale im epithelialen Zustand am höchsten ausgeprägt. Dagegen überwiegen im mesenchymalen Stadium die Resistenz gegenüber Medikamenten, die Fähigkeit zur Invasion und die Immunflucht. Dabei bedienen sich Krebszellen diverser Strategien, um der Immunüberwachung zu entgehen, wie auch einer durch adaptive Tumor-Neoantigene bewirkter Antitumor-Immunität (Brabletz et al., 2021).

Persistierende medikamenten- und immuntolerante Zellen entstehen nicht nur durch Mutation, sondern können sich auch durch phänotypische Plastizität und vom Zufall abhängige Zell-zu-Zell-Variabilität herausbilden (Jolly et al., 2018). Insofern hat der hybride E/M-Zustand immunmodulierende Effekte. Von der verwickelten gegenseitigen Beeinflussung zwischen hybriden E/M-Hybrid- und Immunzellen sind biologische Prozesse wie Invasion, Metastasierung und Regeneration betroffen (Canciello et al., 2022).

Die EMT ist auch ein Faktor, der bei der Resistenz gegenüber Immuntherapien mitwirkt (Soundararajan et al., 2019). Denn Krebszellen machen sich die EMT zunutze, indem sie sich der Erkennung durch die Immunabwehr entziehen. Hierbei wird die Expression des PD-L1- und verschiedener anderer Immuncheckpoint-Liganden auf direkte Weise von der EMT reguliert (Chen et al., 2014). Insofern wird angenommen, dass die EMT eine Immuncheckpoint-abhängige Resistenz gegenüber Anti-Tumorimmunität herbeiführt. Durch die Redundanz mehrerer Immuncheckpoints können Krebszellen durch die EMT gegenüber Therapien, die gegen einen oder wenige Checkpoints wie Anti-PD-L1 und Anti-CTLA4 gerichtet sind, unresponsiv sein. Ferner wird die Rekrutierung tumor-assoziiertes Makrophagen durch die EMT in Gang gebracht, die ihrerseits Resistenz gegenüber Immuntherapien vermitteln können (Dong et al., 2018; Soundararajan et al., 2019).

Die E/M-Hybridzellen können der Tötung durch zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) oder natürliche Killerzellen (NK) ausweichen. Zu den hauptsächlichen Mechanismen dabei gehören die Herunterregulierung des die natürlichen Killerzellen aktivierenden Liganden NKG2D auf der Oberfläche von E/M-Hybridzellen sowie die In-

hibition der Antigen-präsentierenden Funktion (Mullins et al., 2022).

Zirkulierende hybride E/M-Tumorzellen kommen mit Immunzellen in unmittelbarem Kontakt. Dabei verleiht ihnen die E/M-Plastizität Resistenz gegenüber der Zytotoxizität des Anti-Tumor-Immunansprechens, indem sie aus der Plastizität von Immunzellen unter Entstehung eines weniger immunkompetenten Phänotyps Nutzen ziehen. Dieses Zusammenwirken bewirkt in Lösung und bei Kontakt die gegenseitige Beeinflussung von E/M-Plastizität und Immunzellen. Im Allgemeinen führt das Wechselspiel zur Immunsuppression (Mullins et al., 2022).

### *Metastasierung bedingt Anoikis-Resistenz*

Geht Epithelzellen die Bindung zu anderen Zellen oder zur extrazellulären Matrix verloren, unterziehen sie sich einer speziellen Art des programmierten Zelltods, die als Anoikis („Wohnungslosigkeit“) bezeichnet wird (Paoli et al., 2013; Begemann et al., 2018; Nepali & Kyprianou, 2023). Daraus resultiert, dass die von einer Primärläsion abgelöste Zellen nur dann als zirkulierende Tumorzellen überleben und unter Umständen zur Metastasierung führen können, wenn sie sich der Anoikis entziehen (Paoli et al., 2013; Yu et al., 2022; Liu et al., 2023).

Die Initiation und der Ablauf der Anoikis erfolgen über eine Reihe von Signalwegen, die letztlich alle auf die Aktivierung von Caspasen und nachgeschaltete molekulare Prozesse hinauslaufen. Deren Bestimmung ist es, mittels aktivierten Endonukleasen und DNA-Fragmentierung den Zelltod herbeizuführen. Die Auslösung des Anoikis-Programms erfolgt bei Fehlen des Kontakts zur extrazellulären Matrix durch das Zusammenspiel von zwei apoptotischen Signalwegen: Störung der Mitochondrien (intrinsischer Signalweg) und das Auslösen der Todesrezeptoren auf der Zelloberfläche (extrinsischer Signalweg) (Grossmann, 2002; Paoli et al., 2013).

An der Entwicklung von Anoikis-Resistenz ist eine Reihe verschiedener Mechanismen beteiligt. Diese umfassen in erster Linie den Wechsel der Adhäsionsrezeptoren, der es den disseminierten Tumorzellen möglich macht, in unterschiedlichen Nischen zu wachsen. Ferner gehören dazu die Aktivierung einer Fülle von Überlebenssignalen, die Mobilisierung von Onkogenen, die Überexpression von Wachstumsfaktor-Rezeptoren und die Heraufregulierung von Schlüsselenzymen der Signalübertragungswege von Wachstumsfaktor-Rezeptoren oder Integrinen (Paoli et al., 2013).

Auch der Tumormikroumgebung wurde eine Beteiligung an der Entwicklung von Anoikis-Resistenz beigegeben. Diese Mikroumgebung eines Prostata Tumors



ist eine höchst dynamische Landschaft, in der Anoikis-Resistenz durch das Gleichgewicht zwischen der Androgen-Signalwirkung, der Zellplastizität, der epithelial-mesenchymalen Transition, Interaktionen der extrazellulären Matrix, der Remodellierung des Aktin-Zytoskeletts wie auch durch metabolische Veränderungen vermittelt wird (Paoli et al., 2013).

Beim Loslösen der Tumorzellen von der extrazellulären Matrix spielt das die Zellmigration induzierende Protein (CEMIP) eine entscheidende Rolle für Autophagie-Modulation und die Übertragung von Anoikis-Resistenz (Yu et al., 2022a/b). Die Aktivität des Hyaluron-bindenden CEMIP hat sich als ein bedeutsames Protein herausgestellt, das eine zuträgliche Umgebung für die epithelial-mesenchymale Transition und die Zellmigration schafft (Spataro et al., 2023).

### Homing ins Knochenmark

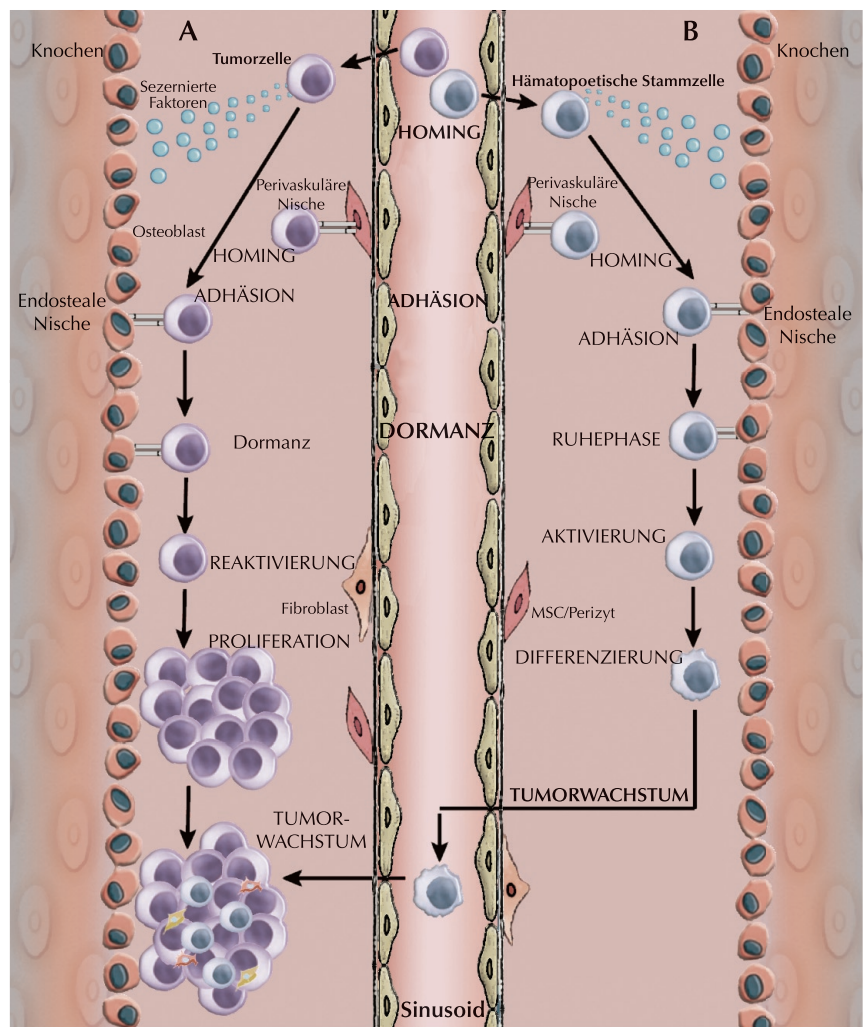
Seit längerem ist bekannt, dass Organe einer zukünftigen Metastasierung der Aufnahme zirkulierender Tumorzellen nicht passiv entgegensehen. Denn bevor Tumorzellen einen Metastasenort in entfernten Organen erreichen, wurde dieser bereits vom Primärtumor zur Bildung von Mikroumgebungen veranlasst, die für das Überleben und das Auswachsen zur Metastase förderlich sind. Die ausgedehnten Effekte von Tumoren werden dabei großenteils durch systemische und lokale Immunsuppression der osteotropen Disseminationsziele erreicht (Patras et al., 2023). Solche Mikroumgebungen werden als prämetastatische Nischen bezeichnet (Peinado et al., 2017).

Für zirkulierende Prostatakarzinomzellen mit besonderer Affinität zum Skelett ist die Extravasation ins Knochenmark insofern erleichtert, als die sinusoiden Gefäße des Knochens ein diskontinuierliches Endothel besitzen, das zirkulierenden Tumorzellen eine ungehinderte Passage ins Knochenmark und umgekehrt reifen Blutzellen aus dem Knochenmark in die Zirkulation ermöglicht. Zielort im Knochenmark sind spezialisierte perivaskuläre und endosteale Nischen (Abb. 1). Diese Nischen sind durch verschiedene Zellarten, wie mesenchymale Stammzellen, Entzündungszellen und Immunzellen umgeben. Die Stromazellen wechselwirken über vielfache biologische Signale nach parakrinem Muster mit Prostatakrebs-Stammzellen [27, 28] (Yao & Zhang, 2022).

In den Primärtumoren sezernieren Krebszellen mehrere Chemokine und Zytokine, die

via Exosomen mit einem Durchmesser von 30–150 nm ins Knochenmark gelangen, um am Metastasenort Tumor-assoziierte Makrophagen (TAM), Tumor-assoziierte neutrophile Granulozyten (TAN), myeloide Suppressorzellen (MDSC) und regulatorische T (T<sub>Reg</sub>)-Zellen zu mobilisieren. Diese Immunzellen supprimieren die zytotoxischen Funktionen der natürlichen Killerzellen und der CD8<sup>+</sup> T-Zellen (Kitamura et al., 2015).

Wenn die Tumorzellen – entsprechend der Seed-and-Soil-Theorie – als Seeds und die prä-metastatische Nischen als Soil betrachtet werden, sind die Exosomen vom Primärtumor so etwas wie Düngemittel, die Ödland fruchtbar machen, und die Kolonisierung durch Tumorzellen erleichtern. Dabei ist das Priming der prämetastatischen Nischen ein stufenweiser Pro-



**Abb. 1:** Rolle der hämatopoetischen Stammzell-Nische (A) bei der Knochenmetastasierung und (B) bei der Aufrechterhaltung des Stammzellpotentials und der Selbsterneuerung. Homing der disseminierten Tumorzellen (DTC) und der HSC in die endostealen und perivaskulären Nischen, in denen sie an Osteoblasten bzw. mesenchymale Stammzellen (MSC) anhaften. Sie verweilen in Dormanz bzw. im Ruhezustand. Tumorzellen können späterhin aktiviert werden, proliferieren und zu Knochenmetastasen anwachsen, während HSC zu Immunzellen differenzieren und in die Zirkulation übertreten (mod. nach Graham & Quian, 2018).

zess, der neben der Immunsuppression das Hochregulieren inflammatorischer Moleküle, die Erhöhung der Angiogenese sowie der vaskulären Permeabilität und das Remodellierung der Matrix umfasst (Guo et al., 2019).

Der Homing-Prozess disseminierter Tumorzellen ins Knochenmark zu den endostealen und perivaskulären Nischen wird maßgeblich durch Chemotaxis über die Achse CXCL12-CXCR4-(Chemokinligand/-rezeptor) vermittelt (Shiozawa et al., 2011). Darin besteht auch eine der hauptsächlichen Interaktionen zwischen hämatopoetischen Stammzellen und der perivaskulären Nische dar (Jung et al., 2006). Um zirkulierenden Tumorzellen die Migration zu den Nischen und das Homing ins Knochenmark zu vermitteln interagiert der Ligand CXCL12 aus den Osteoblasten und den mesenchymalen Stromazellen an den endostealen und perivaskulären Nischen mit den Rezeptoren CXCR4 bzw. CD146 (Shiozawa et al., 2011; Graham & Quian, 2018).

### Disseminierte Tumorzellen in Dormanz

Tumor-Dormanz kann im eigentlichen Sinne als eine Phase des Wachstumsstillstands in der Entwicklung maligner Tumore aufgefasst werden. Andererseits wird der Begriff Tumor-Dormanz vorwiegend im Sinne einer zur Metastasenbildung führenden Dormanz verwendet. Das weist auf eine länger andauernde Periode klinischer Krankheitsfreiheit zwischen der Erstbehandlung des Primärtumors und der Manifestation eines Rezidivs – zumeist als metastasierte Krankheit – hin, wie sie gemeinhin beim Prostatakarzinom auftritt. Daraus ist zu schließen, dass sich Zellen aus dem Primärtumor zu

einem frühen Zeitpunkt gelöst haben, um an entfernter Stelle – überwiegend im Knochenmark – in einem Wachstumsstillstand zu überdauern, bis sie letztlich in Form Metastasen bildender „Keimzellen“ reaktiviert werden. Neben der Tumorzell-Dormanz wurde auch die Dormanz einer Tumormasse beschrieben. Bei der Dormanz einer Tumormasse wird von einem Gleichgewichtszustand zwischen Proliferation und Apoptose in subklinischen Mikrometastasen ausgegangen.

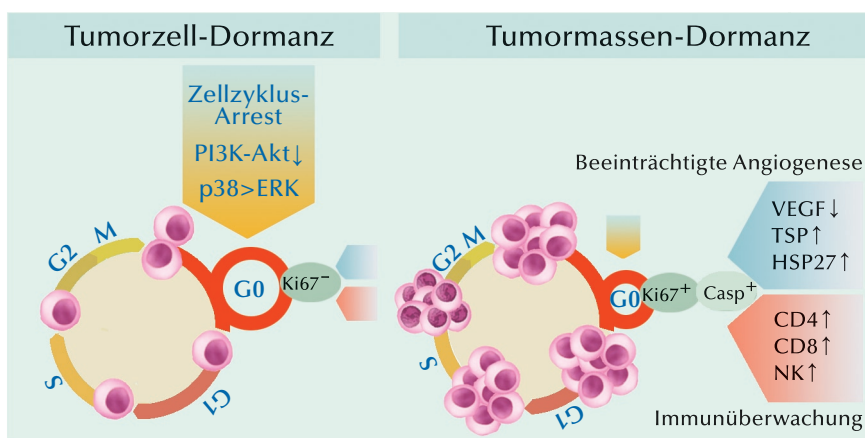
Tumorzell-Dormanz beschreibt einen Zustand, in dem einzelne Tumorzellen zum Teil über viele Jahre hinweg in der G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-Phase des Zellzyklus verharren. Der Zellzyklus-Arrest lässt sich an der Supprimierung des Proliferationsmarkers Ki67 erkennen (Abb. 2) (Gomis & Gawrzak, 2017).

Die Absiedelung von DTC im Knochen kann bereits in frühen Stadien eines Prostatakarzinoms stattfinden. Solche Zellen gehen zunächst in eine Art Schlafzustand (Dormanz) über. Von dem noch nicht recht verstandenen Dormanz-Prozess konnten zumindest einige beteiligte Gene bzw. ihre Proteinprodukte identifiziert werden: Das Knochenmorphogenetische Protein 7, ein Mitglied der TGF- $\beta$ -Überfamilie, der transformierende Wachstumsfaktor  $\beta$  2, das knochenmorphogenetische Protein 3B und CD118, eine Untereinheit des Rezeptors für den Leukämie-Hemmfaktor (Yu-Lee et al., 2018). Bis zur Entwicklung von Metastasen – wenn überhaupt – vergehen oft viele Jahre oder gar Jahrzehnte (Jinnah et al., 2018).

Bei den noch nicht völlig aufgeklärten Reaktivierungsmechanismen der in Dormanz verharrenden DTC wird über deren molekulare Wechselwirkungen mit der Mikroumgebung im Knochenmark spekuliert. Kommt es zur Reaktivierung, proliferieren die DTC und entwickeln sich zu Makrometastasen. Hieran ist neben einer Reihe anderer Faktoren der von mesenchymalen Stammzellen produzierte transformierende Wachstumsfaktor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) involviert. Durch Blockieren des TGF- $\beta$  lässt sich die proonkogene Funktion der mesenchymalen Stammzellen abschwächen (Ye et al., 2012).

### Osteomimikry

In der frühen Besiedlungsphase ist das Überleben disseminierter Tumorzellen im Knochenmilieu eine Frage des Tarnens und Täuschens. Für die Tumorzellen ist das Ansiedeln in der prämetastatischen Nische im Wechselspiel mit dem Wirtorgan mittels Osteomimikry deutlich erleichtert. Unter dieser Tarnung wird die Fähigkeit verstanden, sich einer ortsansässigen Knochenzelle (z.B. Osteoblast) anzugleichen, und so unerkannt die Physiolo-



**Abb. 2:** Mechanismen der zur Metastasierung führenden Tumorzell-Dormanz und Tumormassen-Dormanz. An der Induktion und Aufrechterhaltung von Dormanz sind zelluläre (gelb), angiogenetische (blau) und immunologische (rot) Mechanismen beteiligt, die zur Dormanz jeweils in unterschiedlichem Maße beitragen. Bei zellulärer Dormanz liegt ein Zellzyklus-Arrest vor. Bei Tumormassen-Dormanz sind Proliferations- und Apoptose-Rate ausgeglichen. Ki67<sup>-</sup> weist auf eine arretrierte Zelle, Ki67<sup>+</sup> auf eine proliferierende Zelle und Casp<sup>+</sup> auf eine Apoptose hin (nach Gomis & Gawrzak, 2017)

gie des Knochens zu intrudieren (Rucci & Teti, 2018; Ölken et al., 2022).

Um sich der Mikroumgebung des Knochens anzupassen, müssen Tumorzellen knochenbezogene Gene exprimieren. Das ermöglicht den osteotropen Tumorzellen, sich im neuen Umfeld zu „verstecken“, so dass sie ungestört im Knochengewebe wachsen können und die Knochen-Homöostase auf dramatische Art und Weise schädigen. Das Aneignen von Osteomimikry ist ein mehrstufiger Prozess, durch den sich Krebszellen eine osteoblastartige Gen-Expression mit dem entsprechenden Proteinprofil aneignen. Außer der Expression der Matrix-Proteine des Knochens, die als ein markantes Kennzeichen der Osteoblast-Mimikry gelten können, wurden im Laufe der Zeit verschiedene andere mit der Osteoblast-Physiologie im Zusammenhang stehende Moleküle identifiziert, die als wesentliche Mediatoren dieses Täuschungsmanövers fungieren. Dazu gehören osteomimetische Transkriptionsfaktoren, Osteoklast-regulierende Faktoren und osteogene Signalwege (Maurizi & Rucci, 2022).

Vorklinische Daten haben erkennen lassen, dass in der Prostatakrebs-Zelllinie PC3, wenn sie auf Kollagen 1, dem häufigsten Strukturprotein der Knochenmatrix, ausgesät werden, die Expression osteoblastartiger Gene durch die Überexpression des kanonischen Wnt-Signalwegsmoleküls SFRP2 (Secreted Frizzled-Related Protein 2) erhöht wird. Dies weist SFRP2 als ein Schlüsselement im Rahmen der Osteomimikry aus, durch das Prostatakrebszellen in der prämetastatischen Nische in einem frühen Zeitpunkt der Metastasierung überleben (Ölken et al., 2022).

Die Tarnung als Knochenzellen findet offenbar bereits auf dem Weg in den Knochen statt. In zirkulierenden Tumorzellen von Männern mit mCRPC ließen sich genomische und phänotypische Merkmale der Osteomimikry nachweisen. Dies könnte zur intraläsionalen Aufnahme von Radium-223 und der daraus resultierenden Bestrahlung des Tumors beitragen (Armstrong et al., 2018).

### *Rolle mesenchymaler Stromazellen bei der Entwicklung von Knochenmetastasen*

Mesenchymale Stammzellen (auch als mesenchymale Stromazellen bezeichnet) sind eine zur Selbsterneuerung und der Differenzierung in Osteoblasten, Chondrozyten, Adipozyten, Myozyten und Neuronen befähigte Zellpopulation (Chulpanova et al., 2020). Sie sind am Aufbauprozess der prämetastatischen Nischen beteiligt.

Das Tumormikromilieu aus mesenchymalen Stromazellen, der Gefäßversorgung, der extrazellulären Matrix und infiltrierten Immunzellen fungiert als we-

sentlicher Akteur bei allen Stufen der Knochenmetastasierung. An der Modulation der Tumormikroumgebung sind mesenchymale Stammzellen entscheidend beteiligt. Ihnen wird die Fähigkeit zugesprochen, den finalen Bestimmungsort der Tumorzelle festzulegen (Aravindhan et al., 2021). Mesenchymale Stromazellen in der Tumor-Mikroumgebung (mesenchymale Stammzellen, Perizyten, Fibroblasten und Osteoblasten) lassen sich anhand ihrer spezifischen Zellmarker-Spektren unterscheiden. Von ihnen stellen mesenchymale Stammzellen im Knochen eine zahlenmäßig untergeordnete Population dar (0,001–0,01% aller Zellen), die sich am besten anhand des Stammzellmarkers Nestin identifizieren lässt (Xie et al., 2015).

Die Knochenhomöostase wird durch den Osteoklasten-bedingten Knochenabbau und osteoblastisches Wachstum aufrechterhalten. Dieses Gleichgewicht kann bei Prostatakrebspatienten mit Knochenmetastasen infolge der gemischt osteolytisch und osteoblastisch aktiven Läsionen gestört sein. Aktiv beteiligt ist dabei die Differenzierung reifer mesenchymaler Stammzellen in knochenbildende Osteoblasten (Fritz et al., 2011).

Mesenchymale Stammzellen können je nach Krebsstadium und Gewebe-Umfeld sowohl pro- als auch antitumorigen wirken (Rhee et al., 2015). Bei der Metastasierung in den Knochen wirken die mesenchymalen Stammzellen protumorigen, indem sie den Tumorzellen das Überleben im Knochenmark und den Übergang in Dormanz erleichtern. Eine ihrer Hauptaufgaben ist die Vorbereitung perivaskulärer und endostealer „Mikrologen“ mit einem für die Blutbildung zuträglichen Milieu. Diese als hämatopoetische Stammzellnische bezeichneten Plätze werden bei Prostatakrebs-Patienten häufig von disseminierten Tumorzellen in Konkurrenz zu den hämatopoetischen Stammzellen besetzt (**Abb. 1**) (Graham & Quian, 2018).

Mesenchymale Stammzellen können von Tumorzellen über extrazelluläre Vesikel von normal-trophisch zu pro-tumoral umfunktioniert werden. Als Folge dieser Veränderung beeinflussen extrazelluläre Vesikel von umprogrammierten mesenchymalen Stammzellen andere Zellen wie Fibroblasten, Immun- und Endothelzellen aus der Tumormikroumgebung. Von den bisher nicht ganz verstandenen Mechanismen, die dem Einfluss der mesenchymalen Stammzellen auf die Karzinogenese zugrunde liegen, wird angenommen, dass sie in die verwickelte Beziehung mesenchymaler Stammzellen mit dem Immunsystem eingebunden sind. Diese Beziehung ist an die heterogene Tumormikroumgebung und das Zytokinprofil gekoppelt (Tesiye et al., 2022; Gilazieva et al., 2022).

Als molekulare Grundlage der Rekrutierung mesenchymaler Stammzellen in Prostata Tumoren und der Prozesse, die zur Metastasierung führen, wurde die Koppelung der Aktivitäten auf den Achsen der Che-

mokin-Liganden CXCL12 und CXCL16 mit ihren Rezeptoren CXCR4 bzw. CXCR6 ermittelt (Jung et al., 2013). Untersuchungen von McGuire et al. (2021) ergaben, dass von mesenchymalen Stammzellen stammendes Interleukin-28 (IL-28) bei Prostatakrebszellen Apoptose auslöst. Das erfolgt über Signaltransduktion auf dem IL-28-Rezeptor-Alpha-STAT1-Reaktionsweg. Bei chronischer Exposition kommt es jedoch zur Selektion von Prostatakrebszellen, die gegenüber IL-28-induzierter Apoptose und Behandlungsformen wie Docetaxel-Chemotherapie refraktär sind. Das deutet darauf hin, dass STAT3-Inhibitoren zur Supprimierung der Transkription 3 das Ansprechen von Prostatakrebszellen auf die Chemotherapie wiederherstellen könnten.

### *Rolle von Krebsstammzellen bei der Metastasierung in den Knochen*

Etlche Untersuchungen zellulärer und molekularer Mechanismen im Rahmen der Metastasierung von Prostatakrebs in das Skelettsystem konzentrieren sich auf eine Rolle der Stammzellfähigkeit von Knochenmetastasen (Harris & Kerr, 2017; Roato & Ferracini, 2018; Yao & Zhang, 2022). Bei der Krebsstammzell-Hypothese wird davon ausgegangen, dass Tumore zu ihrer Aufrechterhaltung ein Reservoir an klonalen und selbsterneuernden Zellen enthalten. Solche Zellen können offenbar die meisten Therapien überleben und danach den Tumor neu aufbauen, so dass an dieses Konzept pathophysiologische und therapeutische Konsequenzen für Rezidive und Metastasierung geknüpft sind.

Bei der Untersuchung von Prostatakrebs-Stammzellen beginnen die Schwierigkeiten vielfach bereits beim Auffinden von Krebsstammzellen in Knochenmarkpunktionen und dem Nachweis der Stammzellfähigkeit. Der Phänotyp von Prostatakrebs-Stammzellen war mit  $CD44^+/\alpha_2\beta_1^{\text{hoch}}/CD133^+$  charakterisiert worden (Collins et al., 2005). Allerdings ließ sich in elf zusammengehörenden Biopsien des Primärtumors und des Knochenmarks von Prostatakrebs-Patienten immunhistochemisch keine Kolonisierung durch Tumorzellen mit dieser etablierten Signatur nachweisen. Andererseits war der vermeintliche Krebsstammzellmarker CD44 auf Knochenmetastasen erheblich häufiger als in den Primärtumoren exprimiert. Etwa 50% der Proben aus dem Knochenmark waren CD133-positiv (Eaton et al., 2010). Insbesondere das CD133-Antigen gilt in einer Großzahl von Studien als hauptsächlicher Marker für die Stammzellfähigkeit der Prostatakrebs-Stammzellen (Yang et al., 2022).

An der Tumorprogression vom Primärort zu regionalen Lymphknoten und an der Fernmetastasierung sind vielfältige Signalübertragungswege zwischen Epithelzellen, Stromazellen, der extrazellulären Matrix und

der Mikroumgebung des Prostatumors beteiligt (Wolf et al., 2022). Insofern gehen Bestrebungen dahin, die Wechselwirkung zwischen den Tumorzellen und der Mikroumgebung zu unterbinden, um so der Tumordissemination vorzubeugen (Yang et al., 2020).

### *Mikromilieu der Leber schützt Prostatakrebsmetastasen vor Chemotherapie-induzierten Zelltodsignalen*

Patienten mit CRPC haben bei einer Metastasierung in die Leber das höchste Letalitätsrisiko zu gewärtigen (Halabi et al., 2016). In der Analyse eines Einzelzentrums betrug die Rate an Lebermetastasen bei metastasiertem Prostatakrebs 4,3 %. Die überwiegend kastrationsrefraktären Patienten erreichten eine mediane Gesamtüberlebenszeit von sechs Monaten, während sie bei Hormontherapie-naiven Fällen 38 Monate erreichte (Wang et al., 2014). In einer großen Autopsie-Studie wurden bei 35% der Fälle mit Prostatakrebs hämatogene Metastasen gefunden, von denen 25% zu Lebermetastasen geführt hatten (Bubendorf et al., 2000).

Bei Prostatakarzinom-Metastasen, die sich in der Leber absiedeln, kommt es im hepatischen Mikromilieu erneut zum Wechsel des Phänotyps. Durch die dabei zurückerworbenen epithelialen Eigenschaften der Prostatazellen wird eine Resistenz gegenüber Zelltod (Apoptose)-auslösenden Signalen hervorgerufen. Entscheidend hierfür ist die Reexpression des E-Cadherins (Ma et al., 2016).

*jfs* ◀

Akhmetkaliyev A, Albrahim N, Shafiee D, Tulchinsky E, 2023. EMT/MET plasticity in cancer and Go-or-Grow decisions in quiescence: the two sides of the same coin? *Mol Cancer* 22:90.

Aravindhan S, Ejam SS, Lafra MH, et al. 2021. Mesenchymal stem cells and cancer therapy: insights into targeting the tumour vasculature. *Cancer Cell Int* 21:

Armstrong AJ, Marengo MS, Oltean S, et al. 2011. Circulating tumor cells from patients with advanced prostate and breast cancer display both epithelial and mesenchymal markers. *Mol Cancer Res* 9:997-1007.

Armstrong AJ, Gupta S, Healy P, et al. 2018. Genomic and phenotypic evidence for prostate cancer osteomimicry in circulating tumor cells from men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) treated with radium-223. *J Clin Oncol* 36(6. suppl):160-160.

Begemann D, Anastos H, Kyprianou N, 2018. Cell death under epithelial-mesenchymal transition control in prostate cancer therapeutic response. *Int J Urol* 25:318–326.

Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. 2000. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 31: 578-583.

Canciello A, Cerveró-Varona A, Peserico A, et al. 2022. "In medio stat virtus": Insights into hybrid E/M phenotypic attitudes. *Front Cell Dev Biol* 10:1038841.

Chen L, Gibbons DL, Goswami S, et al. 2014. Metastasis is regulated via microRNA-200/ZEB1 axis control of tumour cell PD-L1 expression and intratumoral immunosuppression. *Nat Commun* 5, 5241.

- Cheung KJ, Ewald AJ, 2016. A collective route to metastasis: seeding by tumor cell clusters. *Science* 352:167–169.
- Chulpanova DS, Solovyeva VV, James V, et al. 2020. Human mesenchymal stem cells overexpressing interleukin 2 can suppress proliferation of neuroblastoma cells in co-culture and activate mononuclear cells in vitro. *Bioengineering* 7, 59.
- Collins AT, Berry PA, Hyde C, et al. 2005. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 65:10946–10951.
- Dong P, Xiong Y, Yue J, et al. 2018. Tumor-intrinsic PD-L1 signaling in cancer initiation, development and treatment: Beyond immune evasion. *Front Oncol* 8: 386.
- Eaton CL, Colombel M, van der Pluijm G, et al. 2010. Evaluation of the frequency of putative prostate cancer stem cells in primary and metastatic prostate cancer. *Prostate* 70:875–882.
- Fritz V, Brondello JM, Gordeladze JO, et al. 2011. Bone-metastatic prostate carcinoma favors mesenchymal stem cell differentiation toward osteoblasts and reduces their osteoclastogenic potential. *J Cell Biochem* 112:3234–3245.
- Gilazieva Z, Ponomarev A, Rizvanov A, Solovyeva V, 2022. The dual role of mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles in carcinogenesis. *Biology* 11, 813.
- Gomis RR, Gawrzak S, 2017. Tumor cell dormancy. *Mol Oncol* 11: 62–78.
- Graham N, Qian BZ, 2018. Mesenchymal stromal cells: emerging roles in bone metastasis. *Int J Mol Sci* 19, 1121.
- Grossmann J, 2002. Molecular mechanisms of “detachment-induced apoptosis—Anoikis”. *Apoptosis* 7:247–260.
- Guo Y, Ji X, Liu J, et al. 2019. Effects of exosomes on pre-metastatic niche formation in tumors. *Mol Cancer* 8:39.
- Halabi S, Kelly WK, Ma H, et al. 2016. Meta-analysis evaluating the impact of site of metastasis on overall survival in men with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 34:1652–1659.
- Harris KS, Kerr BA, 2017. Prostate cancer stem cell markers drive progression, therapeutic resistance, and bone metastasis. *Stem Cells Int* 2017:8629234.
- Huang Z, Zhang Z, Zhou C, et al. 2022. Epithelial–mesenchymal transition: The history, regulatory mechanism, and cancer therapeutic opportunities. *Front Ecol* 11:1077902.
- Jinnah AH, Zacks BC, Gwam CU, A. Kerr BA, 2018. Emerging and established models of bone metastasis. *Cancers (Basel)* 10.pii:E176.
- Jolly MK, Boareto M, Huang B, et al. 2015. Implications of the hybrid epithelial/mesenchymal phenotype in metastasis. *Front Oncol* 5:155.
- Jolly MK, Kulkarni P, Weninger K, et al. 2018. Phenotypic plasticity, bet-hedging, and androgen independence in prostate cancer: Role of non-genetic heterogeneity. *Front Oncol* 8:50.
- Jung Y, Wang J, Schneider A, et al. 2006. Regulation of SDF-1 (CXCL12) production by osteoblasts; a possible mechanism for stem cell homing. *Bone* 38:497–508.
- Jung Y, Kim JK, Shiozawa Y, et al. 2013. Recruitment of mesenchymal stem cells into prostate tumours promotes metastasis. *Nat Commun* 4:1795.
- Kitamura T, Qian BZ, Pollard JW, 2015. Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol* 15:73–86.
- Kwan EK, Flowers J, Ming X, 2023. Dynamic equilibrium of cellular plasticity: The origin of diseases. *Front Ecol* 11:1077902.
- La Manna F, Karkampouna S, Zoni E, et al. 2019. Metastases in prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 9:a033688.
- Liu H, Zhang X, Li J, et al. 2015. The biological and clinical importance of epithelial-mesenchymal transition in circulating tumor cells. *J Cancer Res Clin Oncol*. 141:189–201.
- Liu Y, Hu G, Li Y, et al. 2023. Research on the biological mechanism and potential application of CEMIP. *Front Immunol* 14, 2023.
- Lo UG, Lee CF, Lee MS, Hsieh JT, 2017. The role and mechanism of epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer progression. *Int J Mol Sci* 18:2079.
- Loh CY, Cha JY, Tang TF, et al. 2019. The E-cadherin and N-cadherin switch in epithelial-to-mesenchymal transition: signaling, therapeutic implications, and challenges. *Cells* 8: 1118.
- Ma B, Wheeler SE, Clark AM, et al. 2016. Liver protects metastatic prostate cancer from induced death by activating E-cadherin. *Hepatology* doi: 10.1002/hep.28755
- Maurizi A, Rucci N, 2022. Chapter 11 – Osteomimicry: old concepts and new findings. In *Bone: Sarcomas and Bone Metastases - from Bench to Bedside*. pp. 129–143.
- McGuire JJ, Frieling JS, Lo CH, et al. 2021. Mesenchymal stem cell-derived interleukin-28 drives the selection of apoptosis resistant bone metastatic prostate cancer. *Nat Commun* 12:723.
- Mullins R, Pal A, Barrett TF, et al. 2022. Epithelial-mesenchymal plasticity in tumor immune evasion. *Cancer Res* 63110:2329–2343.
- Nepali PR, Kyprianou N, 2023. Anoikis in phenotypic reprogramming of the prostate tumor microenvironment. *Front Endocrinol* 14:1160267.
- Obenauf AC, Massagué J, 2015. Surviving at a distance: organ specific metastasis. *Trends Cancer* 1:76–91.
- Paget S, 1889. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1:571–573.
- Paoli P, Giannoni E, Chiarugi P, 2013. Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochim Biophys Acta* 1833:3481–3498.
- Patras L, Shaashua L, Matei I, Lyden D, 2023. Immune determinants of the pre-metastatic niche. *Cancer Cell* 41:546–572.
- Peinado H, Zhang H, Matei IR, et al. 2017. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer* 17:302–317.
- Ölken EA, Aszodi A, Taipaleenmäki H, et al. 2022. SFRP2 Overexpression induces an osteoblast-like phenotype in prostate cancer cells. *Cells* 11, 4081.
- Pienta KJ, Robertson BA, Coffey DS, Taichman RS, 2013. The cancer diaspora: metastasis beyond the seed and soil hypothesis. *Clin Cancer Res* 19:5849–5855.
- Reyes DK, Pienta KJ, 2015. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget* 8:8491–8524.
- Rhee KJ, Lee JI, Eom YW, 2015. Mesenchymal stem cell-mediated effects of tumor support or suppression. *Int J Mol Sci* 16:30015–30033.
- Roato I, Ferracini R, 2018. Cancer stem cells, bone and tumor microenvironment: key players in bone metastases. *Cancers (Basel)* 10. pii: E56.
- Rucci N, Teti A, 2018. Osteomimicry: how the seed grows in the soil. *Calcif Tissue Int* 102:131–140.
- Shorning B, Trent N, Griffiths DF, et al. 2023. Plexin-B1 mutation drives metastasis updates in prostate cancer mouse models. *Cancer Res Commun* 3:444–458.
- Soundararajan R, Fradette JJ, Konen JM, et al. 2019. Targeting the interplay between epithelial-to-mesenchymal-transition and the immune system for effective immunotherapy. *Cancers* 11:714.
- Spataro S, Guerra C, Cavalli A, et al. 2023. CEMIP (HYBID, KIAA1199): structure, function and expression in health and disease. *FEBS J* 290: 3946–3962.
- Tam WL, Weinberg RA, 2013. The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer. *Nat Med* 19:1438–1449.
- Tesiyer MR, Kia ZA, Rajabi-Maham H, 2022. Mesenchymal stem cells and prostate cancer: A concise review of therapeutic potentials and biological aspects. *Stem Cell Res* 63: 102864.
- Tiwari N, Tiwari VK, Waldmeier L, et al. 2013. Sox4 is a master regulator of epithelial-mesenchymal transition by controlling Ezh2 expression and epigenetic reprogramming. *Cancer Cell* 23:768–783.
- Wang H, Li B, Zhang P, et al. 2014. Clinical characteristics and prognostic factors of prostate cancer with liver metastases. *Tumour Biol* 35: 595–601.
- Wang M, Ren D., Guo W, et al. 2016. N-cadherin promotes epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell-like traits via erbB signaling in prostate cancer cells. *Int J Oncol* 48:595–606.
- Wolf J, Gratzke C, Wolf P, 2022. Prostate cancer stem cells: Clinical aspects and targeted therapies. *Front Oncol* 12:935715.
- Wong OG, Nitkunan T, Oinuma I, et al. 2007. Plexin-B1 mutations in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:19040–19045.
- Wu CY, Tsai YP, Wu M, et al. 2012. Epigenetic reprogramming and post-transcriptional regulation during the epithelial–mesenchymal transition. *Trends Genet* 28:454–463.
- Wu S, Liu S, Liu Z, et al. 2015. Classification of circulating tumor cells by epithelial-mesenchymal transition markers. *PLoS One* 10:e0123976.
- Xie L, Zeng X, Hu J, Chen Q, 2015. Characterization of nestin, a selective marker for bone marrow derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int* 2015:762098.
- Ye H, Cheng J, Tang Y, et al. 2012. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells produced TGFβ contributes to progression and metastasis of prostate cancer. *Cancer Investig* 30:513–518.
- Yang L, Shi P, Zhao G, et al. 2020. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Sig Transduct Target Ther* 5, 8.
- Yang J, Aljittawi O, Van Veldhuizen P, 2022. Prostate cancer stem cells: The role of CD133. *Cancers (Basel)* 14: 5448.
- Yao L, Zhang X, 2022. Interaction between prostate cancer stem cells and bone microenvironment regulates prostate cancer bone metastasis and treatment resistance. *J Cancer* 13:2757–2767.
- Yu Y, Song Y, Cheng L, et al. 2022a. CircCEMIP promotes anoikis-resistance by enhancing protective autophagy in prostate cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 41:188.
- Yu Y, Liu B, Li X, et al. 2022b. ATF4/CEMIP/PKCa promotes anoikis resistance by enhancing protective autophagy in prostate cancer cells. *Cell Death Dis* 13:46.
- Yu-Lee LY, Yu G, Lee YC, et al. 2018. Osteoblast-secreted factors mediate dormancy of metastatic prostate cancer in the bone via activation of the TGF RIII-p38MAPK-pS249/T252RB pathway. *Cancer Res*. 2018.
- Zhang S, Shen T, Zeng Y, 2023. Epigenetic modifications in prostate cancer metastasis and microenvironment. *Cancers* 15, 2243.

### III. Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

Metastasiertes Prostatakarzinom bleibt trotz beeindruckender Verbesserungen bezüglich seiner systemischen Behandlung eine nicht heilbare Krankheit mit der Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren von nur 30% (Sung et al. 2021, Posdich et al. 2023). Vielfach kommt es initial zu einem metastasiertem hormon-sensitivem Prostatakrebs (mHSPC). Nach dem ehemaligen, wohl auf 1940 zurückzuführenden Standard mit alleiniger Androgendeprivation wurde erst in letzter Zeit deren Erweiterung als Kombination mit Docetaxel-Chemotherapie oder einer der neuen Hormontherapien Abirateron, Apalutamid und Enzalutamid.

In der Therapie des mHSPC hat seit der Einführung neuer Behandlungsstrategien mit Taxan-Chemotherapie oder so genannten neuen Hormontherapien, die wie Abirateron die Androgensynthese bzw. wie Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid die AR-Signalübertragung inhibieren (gemeinsam als Androgenrezeptor-Signalinhibitoren [ARSI] bezeichnet) hat ein Paradigmenwechsel stattgefunden. In einer Reihe groß angelegter klinischer Studien zur Weiterentwicklung der Behandlung des mHSPC durch Ergänzung der ADT mit Docetaxel oder einem ARSI (Abirateronacetat, Enzalutamid und Apalutamid) wurden allgemein spektakuläre Ergebnisse erzielt (Tabelle 1). In weitgehender Übereinstimmung war ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (OS) gegenüber ADT alleine erreicht worden (Schmid & Templeton, 2021; Harada et al., 2021).

**GETUC-15:** Die multinationale, randomisierte Open-label-Studie der Phase III machte den Auftakt von drei weiteren Studien, in denen bei Patienten mit mHSPC die Effektivität einer Ergänzung der ADT mit Docetaxel untersucht wurde. Als lapidares Fazit von GETUC-15 wurde registriert, dass Docetaxel nicht als Bestandteil der Erstlinienbehandlung für Patienten mit mHSPC angewendet werden sollte (Gravis et al., 2013).

In Post-hoc-Analysen der Studie ergab sich allein für die Subgruppe Patienten mit hohem Metastasenvolumen eine nicht signifikante 20%ige Risikoreduktion für Tod (Gravis et al., 2016).

**CHAARTED:** In der multizentrischen, nicht verblindeten Phase-III-Studie wurden für eine Docetaxel-Therapie geeignete Patienten mit mHSPC im Verhältnis 1:1 in zwei Arme randomisiert: ADT + Docetaxel oder ADT alleine. Patienten im Chemo-Hormon-Arm erhielten mit Beginn der ADT zusätzlich sechs Docetaxel-Zyklen. Mit der Chemotherapie war Gesamtüberleben signifikant länger als mit ADT alleine (Sweeney et al., 2015).

Nach einem medianen Follow-up von 53,7 Monaten betrug das mediane OS im Arm mit Chemo-Hormontherapie 57,6 Monate versus 47,2 Monate bei den Kontrollen mit ADT alleine (HR, 0,72; 95% KI, 0,59 bis 0,89;  $p=0,0018$ ). Dieser klinische Benefit war auf die Subpopulation Patienten mit hohem Metastasenvolumen beschränkt (Kyriakopoulos et al., 2018).

Von den 790 randomisierten Patienten (letzte Rekrutierung im Dezember 2012) waren nach einem medianen Follow-up von 9,7 Jahren noch 238 Patienten am Leben. Das mediane OS der gesamten Population erreichte 60,4 Monate in der Chemo-Hormon-Gruppe vs. 47,2 Monate im ADT-Arm (HR 0,77; 95% KI: 0,65 bis 0,92;  $p=0,004$ ). In der Subgruppe mit hohem Metastasenvolumen ( $n=421$ ) betrug die 8-Jahres-OS-Rate 28,5% versus 15,4% im ADT-Arm (HR: 0,67; 95% KI: 0,53 bis 0,84;  $p=0,0005$ ) (Tripathi et al., 2022).

**STAMPEDE:** In der multiarmigen klinischen Studie sollten gleich mehrere neue Behandlungsoptionen in jeweils separaten Kohorten bewertet werden:

**ADT plus Docetaxel:** Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem Hochrisiko-Prostatakrebs waren 2:1:1:1 in drei Behandlungsarme randomisiert worden: ADT alleine, ADT + Zoledronsäure, ADT + Docetaxel oder ADT + Zoledronsäure + Docetaxel. Ein Überlebensvorteil gegenüber ADT alleine hatten nur die Ergänzung mit Docetaxel (HR, 0,78, 95% KI 0,66–0,93;  $p=0,006$ ) und mit Docetaxel + Zoledronsäure (HR 0,82, 95% KI 0,69–0,97;  $p=0,022$ ) erbracht (James et al., 2016). Der Überlebensbenefit für Erstlinien-Docetaxel hatte auch nach längerem Follow-up von median 78,2 Monaten unabhängig von der Metastasenlast Bestand (Clarke et al., 2019).

**ADT plus Abirateronacetat/Prednisolon:** Im Abirateron-Arm von STAMPEDE erhielten die Patienten je zur Hälfte eine ADT alleine oder zusätzlich Abirateronacetat und Prednisolon. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Eine primäre Analyse erfolgte

nach 40-monatigem Follow-up. Bei den Männern mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakrebs war der Anteil an Überlebenden insgesamt und an Überlebenden ohne Therapieversagen mit ADT plus Abirateron und Prednisolon signifikant höher als mit ADT alleine (James et al., 2017).

Überlebensergebnisse der metastasierten Patienten der STAMPEDE Abirateron-Studie wurden nach einem medianen Follow-up von 73 Monaten berichtet. Sie nehmen die kurz darauf veröffentlichten Daten der Abschlussanalyse weitgehend vorweg (James et al., 2022).

Zum Abschluss der Abirateron-Studie betrug das mediane Follow-up 96 Monate (IQR 86–107). Das mediane Gesamtüberleben betrug 76,6 Monate (95% KI 67,8–86,9) in der Abirateron-Gruppe versus 45,7 Monate (41,6–52,0) in der Gruppe mit alleiniger Standardbehandlung (Abb. 1). Vorherbestimmte Subgruppenanalysen fanden keinen Effektivitätsunterschied der Studienbehandlung bei Patienten getrennt nach niedrigerem oder hohem Metastasenvolumen ( $p=0,59$  bzw.  $p=0,91$ ) (Attard et al., 2023).

**ADT plus Strahlentherapie:** Im STAMPEDE-Protokoll war auch vorgesehen, bei Männern mit neu diagnostiziertem metastasiertem Prostatakrebs die standardmäßige Hormontherapie durch eine Bestrahlung der Prostata zu ergänzen. Für die randomisierte kontrollierte Phase-3-Studie wurden in die Strahlentherapie-Gruppe 1.032 Männer und in die Kontrollgruppe 1.029 Männer

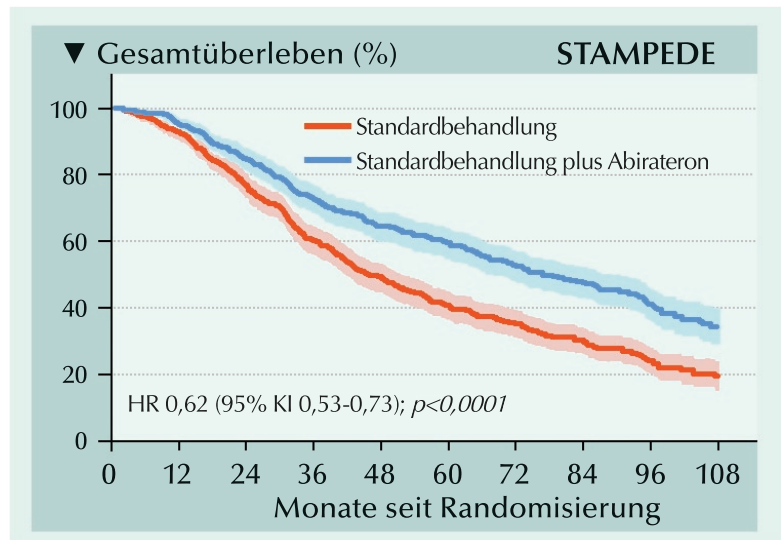


Abb. 1: Gesamtüberleben in der Abirateron-Studie. Schattierte Bereiche umfassen den Bereich des 95% KI (nach Attard et al., 2023).

randomisiert. Mit Bestrahlung der Prostata wurde in der nicht selektierten Gesamtpopulation keine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht. In einer vorgegebenen Subgruppenanalyse profitierten dagegen Männer mit niedriger Metastasenlast (Parker et al., 2018).

Neu aufgestellte Clinical Practice Guidelines vom ESMO 2020 empfehlen die Bestrahlung der Prostata für Männer mit neu diagnostiziertem metastasiertem Prostatakrebs

Tabelle 1: Randomisierte Phase-III-Studien zum metastasierten hormonsensitivem Prostatakarzinom

STUDIE	Medikament	Anzahl	Primärer Endpunkt	Risiken	Performance Status	Follow-up median Monate	OS: Hazard Ratio 95% KI
GETUG-15 <sup>a</sup>	Docetaxel	385	OS	Alle	Karnovsky $\geq 70\%$	84	0,88; 0,68–1,14
CHAARTED <sup>b</sup>	Docetaxel	790	OS	Alle	ECOG $\leq 2$	96 <sup>n</sup>	0,77; 0,65–0,92
STAMPEDE <sup>c</sup>	Docetaxel	1.086	OS	Alle	WHO $\leq 2$	43	0,76; 0,62–0,92
LATTITUDE <sup>d</sup>	Abirateron	1.199	OS	Hoch	ECOG $\leq 2$	52	0,66; 0,56–0,78
STAMPEDE <sup>e</sup>	Abirateron	1.002	OS	Alle	WHO $\leq 2$	73 <sup>n</sup>	0,60; 0,50–0,71
ARCHES <sup>f</sup>	Enzalutamid	1.150	rPFS	Alle	ECOG $\leq 1$	45	0,66; 0,53–0,81
ENZAMET <sup>g</sup>	Enzalutamid	1.125	OS	Alle	ECOG $\leq 2$	68 <sup>n</sup>	0,70; 0,58–0,84
TITAN <sup>h</sup>	Apalutamid	1.052	rPFS/OS	Alle	ECOG $\leq 1$	44	0,65; 0,53–0,79

<sup>a</sup>Gravis et al., 2016; <sup>b</sup>Tripathi et al., 2022; <sup>c</sup>Clarke et al., 2019; <sup>d</sup>Fizazi et al., 2019; <sup>e</sup>James et al., 2022; <sup>f</sup>Armstrong et al., 2022; <sup>g</sup>Sweeney et al., 2023; <sup>h</sup>Chi et al., 2021; <sup>n</sup>Letzte verfügbare Überlebensanalyse.

nur bei Vorliegen einer niedrigen Metastasenlast (Parker et al., 2020). Das bestätigte sich in den finalen Subgruppenanalysen der STAMPEDE Radiotherapie-Studie. Diese ergaben auch für die Patienten mit geringer versus Patienten mit hoher Metastasenlast einen deutlichen Überlebensbenefit mit 85,5 bzw. 63,6 Monaten und einer Fünfjahresüberlebensrate von 65% versus 53% (adjustiertes HR, 0,64; 95% KI 0,52 bis 0,79;  $p < 0,001$ ) (Parker et al., 2022).

**LATITUDE:** In der Studie wurde die frühzeitige Ergänzung der ADT mit Abirateronacetat plus Prednison bei Patienten mit metastasiertem Hochrisiko-HSCP untersucht, die zumindest 2 der folgenden Faktoren aufwiesen: mindestens 3 Knochenmetastasen, viszerale Metastasen und Gleason-Score 8–10. In der Interimsanalyse waren OS und rPFS bei Behandlung mit ADT plus Abirateronacetat/Prednison versus ADT plus Placebo signifikant verlängert (Fizazi et al., 2017).

In der finalen Analyse bestätigte sich der OS-Benefit aus der primären Auswertung: Das OS in der Abirateronacetat/Prednison-Gruppe war signifikant länger (median 53,3 Monate; 95% KI 48,2 bis nicht erreicht) als in der Placebo-Gruppe (36,5 Monate, HR, 0,66; (95% KI 0,56 bis 0,78;  $p < 0,0001$ ) (Fizazi et al., 2019a).

Der OS-Benefit mit Abirateronacetat/Prednison versus Placebos blieb auch bestehen, wenn lebensverlängernde Folgetherapien in der Analyse mit Adjustierung der Placebo-Gruppe anhand von „Inverse Probability of Censoring Weighting“ (IPCW) berücksichtigt wurden: HR, 0,732; 95% KI 0,604 bis 0,887;  $p = 0,001$  (Koroki et al., 2022).

Eine Post-hoc-Analyse von LATITUDE zum rPFS- und OS-Benefit nach der Lokalisation von Viszeral-

metastasen ergab, dass insbesondere mHSPC-Patienten mit Lungenmetastasen von der zusätzlichen Gabe von Abirateronacetat plus Prednison profitierten. Bei Lebermetastasen war die Prognose deutlich ungünstiger (Baciarrello, et al., 2022).

**ARCHES:** In der doppelblinden Studie der Phase III wurden Patienten mit mHSPC (de novo oder als Rezidiv nach vorheriger lokaler Therapie) mit Enzalutamid oder Placebo jeweils plus ADT behandelt. Unter der Behandlung mit Enzalutamid plus ADT war das Risiko der Progression von Metastasen oder Tod signifikant geringer als mit Placebo plus ADT. Das traf auch bei einem niedrigem Krankheitsvolumen und/oder vorheriger Therapie mit Docetaxel zu (Armstrong et al., 2019).

Das Erreichen des primären Endpunkts wurde bei verlängerter Nachbeobachtungszeit bestätigt (Armstrong, 2022). Das Risiko für einen radiologischen Progress oder Tod wurde durch die zusätzliche Enzalutamid-Gabe zur ADT um 37% reduziert, das mediane rPFS von 38,9 auf 49,8 Monate, d.h. um annähernd 11 Monate, verlängert (Abb. 2).

Mit einer Nachbeobachtungszeit von median 44,6 Monaten war zum Zeitpunkt der finalen Analyse der OS-Daten in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Nach 48 Monaten waren 71% versus 57% der Patienten am Leben (HR 0,66;  $p < 0,001$ ). Das Risiko zu versterben wurde durch die Enzalutamid-Gabe um 34% signifikant reduziert (Armstrong et al., 2022).

**ENZAMET:** In der multinationalen, randomisierten Open-label-Studie der Phase III wurden mHSPC-Patienten mit oder ohne frühem Docetaxel in der Erstlinienbehandlung mit standardmäßiger Androgendeprivation mit oder ohne Enzalutamid verglichen. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (Davis et al., 2019). Nach einem medianen Follow-up von 33 Monaten zeigte sich ein Überlebensvorteil im Enzalutamid-Arm (HR 0,66; 95%KI 0,51-0,86;  $p = 0,0016$ ). In der Subgruppenanalyse zeigte sich allerdings kein signifikanter Vorteil für die Patienten, die simultan Docetaxel erhielten.

Beim Follow-up von 68 Monaten war das Gesamtüberleben mit der Kombination aus ADT und Enzalutamid weiterhin eindeutig verlängert (Abb. 3; nicht erreicht versus 73,2 Monate, HR: 0,70, 95% KI 0,58–0,84) (Davis et al., 2022; Sweeney et al., 2023).

In einer prädefinierten Analyse verschiedener prognostischer Untergruppen (synchrone und metachrone Metastasierung, hohes oder niedriges Metastasenvolumen) und simultanes Docetaxel ergaben sich für die gesamte Studienpopulation (Abb. 3) sowie für die Subgruppen übereinstimmend Benefits des Gesamtüberlebens (Sweeney, et al., 2023).



Abb. 2: Vom Prüfarzt ermitteltes radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) unter Enzalutamid (ENZA)+ADT versus Placebo (PBO)+ADT (nach Armstrong et al., 2022).



**TITAN:** In der doppelblinden Phase-3-Studie wurde bei Patienten mit mHSPC die Effektivität der Ergänzung der ADT mit Apalutamid versus ADT plus Placebo geprüft (Chi et al., 2019).

Die abschließende Analyse von TITAN bestätigte, dass Apalutamid plus ADT vs. Placebo plus ADT trotz Crossover ein um 35% verlängertes OS erreichte und die Progression zur Kastrationsresistenz verzögerte. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb in beiden Armen erhalten (Chi et al., 2021).

In einer Post-hoc-Analyse wurde bei der Behandlung mit Apalutamid plus ADT ein rascher, tiefer und anhaltender PSA-Abfall registriert, der mit verbesserten klinischen Ergebnissen assoziiert war. Einen besten bestätigten PSA-Abfall um  $\geq 50\%$ , um  $\geq 90\%$  oder auf einen PSA-Spiegel  $\leq 0,2$  ng/ml wurden zu einem Zeitpunkt von 90%, 73% bzw. 68% Patienten in der Apalutamid-Gruppe versus 55%, 29% bzw. 32% Patienten in der Placebogruppe erreicht. Das Erreichen eines tiefen PSA-Abfalls zur „landmark“ von 3 Monaten Apalutamid-Behandlung war mit einem längerem OS (Abb. 4A) und längerem rPFS (Abb. 4B) assoziiert (Chowdhury et al., 2023).

### Empfehlungen der S3-Leitlinie Prostatakarzinom

Die diversen Studienmodalitäten zur kombinierten Behandlung des mHSPC ergaben übereinstimmend eine gesteigerte Lebenserwartung durch die Behandlungsinintensivierung alle Studienmodalitäten. Nicht außer Acht

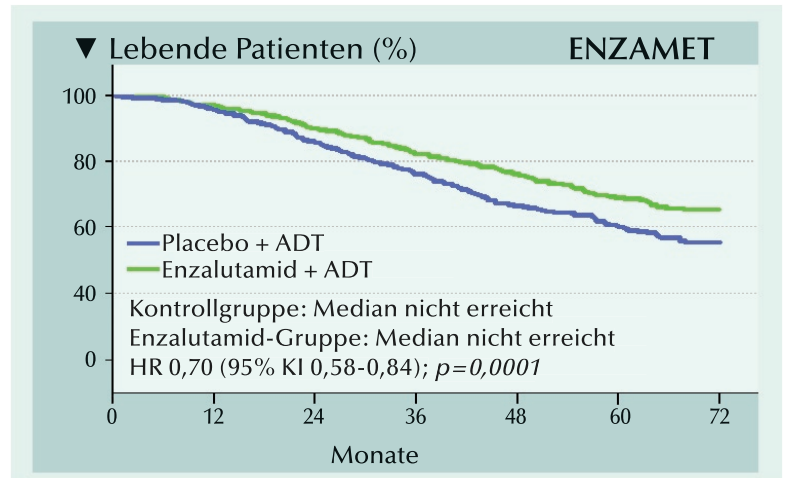


Abb. 3: Gesamtüberleben (OS) nach einem Follow-up von 68 Monaten. Das mediane OS war in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht (Sweeney et al., 2023).

zu lassen ist allerdings die zum Teil relativ hohe Anzahl damit verbundener schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Grad  $\geq 3$ ). Bei einer Nutzen-Risiko-Abwägung ist bei einigen Patienten festzustellen, dass die Benefits bei Hinzukommen eines Präparates durch teils nicht tolerierbare Toxizität den hinzugewonnenen Nutzen übersteigen kann. Dem trägt die konsensbasierte Empfehlung der S3-Leitlinie Prostatakarzinom Rechnung, nach der die Therapieentscheidung abhängig von Patientenpräferenzen, Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen getroffen werden soll.

Nach den evidenzbasierten Empfehlungen der S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 6.0 (2021) sollte Pati-

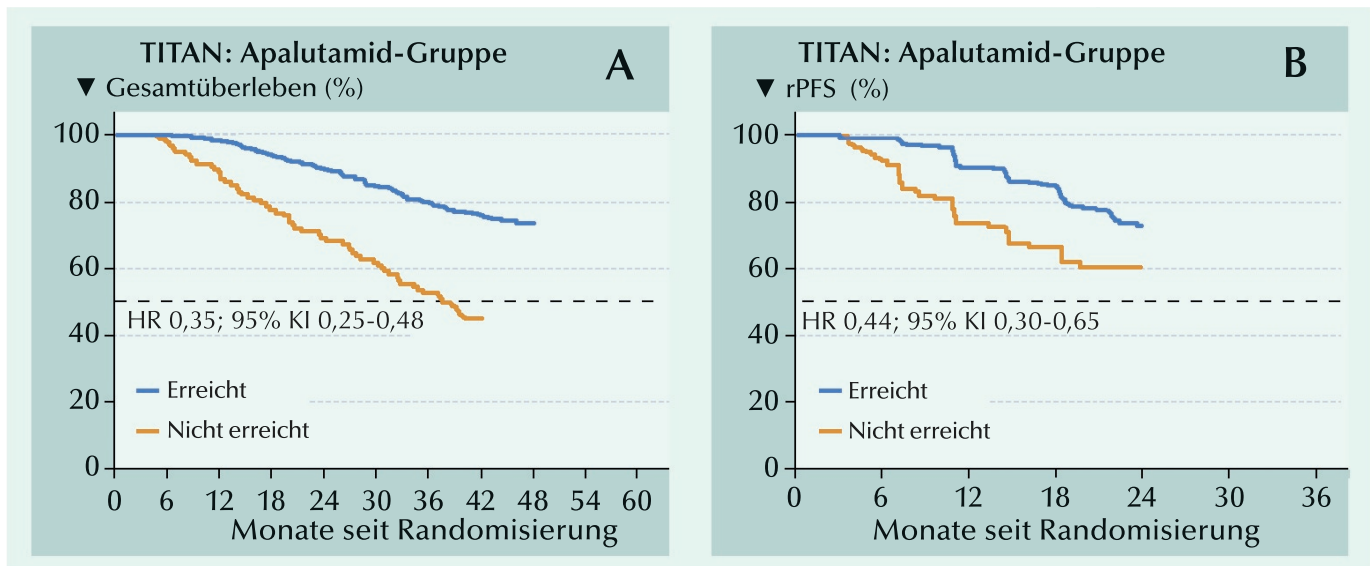


Abb. 4A/B: (A) Gesamtüberleben und (B) radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) nach Erreichen versus Nichterreichen eines tiefen PSA-Abfalls ( $\geq 90\%$  PSA-Abfall oder PSA  $\leq 0,2$  ng/ml) nach 3 Monaten Apalutamid-Behandlung (Chowdhury et al., 2023).

enten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) die Kombinationstherapien aus ADT und ARSI oder Docetaxel angeboten werden. Auf die im Vergleich zu neuen Hormonsubstanzen höhere Toxizität von Docetaxel sollte hingewiesen werden (Empfehlungsgrad A). In der Patientenaufklärung über eine alleinige Androgendeprivation oder eine Kombinationstherapie sollen insbesondere folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Der palliative Charakter der Therapie
- Einfluss auf die Lebensqualität
- Die unerwünschten Wirkungen.

Den nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommenden Patienten, soll eine Androgendeprivation empfohlen werden.

### Nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC; M0CRPC)

Bei Prostatakrebspatienten mit biochemischem Rezidiv trotz eines auf Kastrationsniveau befindlichen Testosteronspiegels und Nichtauffinden einer Fernmetastase mittels Röntgenbildes, Knochenszintigraphie, Computertomographie oder Kernspintomographie liegt ein nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom vor (nmCRPC oder M0 CRPC). Dieses bei Patienten mit Prostatakrebs eher selten auftretende Krankheitsstadium erfordert eine frühzeitige effektive Therapie, um die

Inzidenz von Morbidität und Mortalität eines mCRPC niedrig zu halten (Scher et al., 2015).

Der natürliche Verlauf von nicht-metastasiertem Prostatakrebs und ansteigendem PSA unter einer ADT wurde als relativ indolent beschrieben. Die Zeit bis zur ersten Knochenmetastase und das Überleben steht unabhängig mit dem PSA-Wert zu Baseline und der PSA-Verdopplungszeit im Zusammenhang (Smith et al., 2005). Anhand von Kaplan-Meier-Schätzungen wurde für Männer mit progressivem nmCRPC die Wahrscheinlichkeit einer 25-monatigen metastasenfrieren Zeit ermittelt (Smith et al., 2011).

Vor noch nicht allzu langer Zeit waren Patienten mit nmCRPC auf ein abwartendes Verhalten unter einer konservativen ADT angewiesen. Sie hatten die psychische Belastung, mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen dem Nachweis einer Metastase entgegenzusehen. Erst der Übergang zum mCRPC mit der Gewissheit einer fatalen Krankheit führte dann zu einer weitergehenden Behandlung (Klier, 2019).

Anhand eines dynamischen Progressionsmodells ergibt sich für ein nmCRPC, das aus einem lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen Stadium unter ADT hervorgegangen ist, eine jährliche Progressionsrate von geschätzten 34% und eine jährliche Mortalitätsrate von geschätzten 16%. Im metastasierten kastrationsresistenten Stadium sind es entsprechend 74 bzw. 56%. Das lässt erkennen, dass für Patienten mit nmCRPC neben

**Tabelle 2: Nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC)**

Phase-III-Studien	Prosper <sup>a, b</sup>		Spartan <sup>c, d</sup>		Aramis <sup>e, f</sup>	
	Enzalutamid vs. Placebo		Apalutamid vs. Placebo		PSADT >6 Mo <sup>f</sup>	PSADT ≤6 Mo <sup>f</sup>
Intervention	Enzalutamid vs. Placebo		Apalutamid vs. Placebo		Darolutamid vs. Placebo	
Anzahl Patienten	1.401		1.207		1.509	
PSADT (median)	3,7		4,5		4,6	
MFS, (median Monate) HR (95% KI)	36,6 vs. 14,7 <sup>a</sup> 0,29		40,5 vs. 16,2 <sup>c</sup> 0,28 (0,23-0,35)		NE vs. 30,7 0,38 (0,26-0,55)	34,3 vs. 17,2 0,41 (0,33-0,52)
OS, (median) (Monate) HR (95% KI)	67 vs 56,3 <sup>b</sup> 0,73 (0,61-0,89) <i>p=0,001</i>		73,9 vs. 59,9 <sup>d</sup> 0,78 (0,64-0,96) <i>p=0,016</i>		NE vs. NE 0,55 (0,35-0,88) <i>p=0,01</i>	NE vs. NE 0,74 (0,55-0,99) <i>p=0,04</i>

<sup>a</sup> Hussain et al., 2018; <sup>b</sup> Sternberg et al., 2020; <sup>c</sup> Small et al., 2020; <sup>d</sup> Smith et al., 2021; <sup>e</sup> Fizazi et al., 2019b; <sup>f</sup> Hussain et al. 2023; MFS = metastasenfrees Überleben; NE = nicht erreicht; PSADT = PSA-Verdoppelungszeit; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; OS = Gesamtüberleben; Mo = Monate.

den Patienten mit mCRPC das höchste Bedürfnis für neue lebens- und progressionsverlängernde Therapien besteht (Scher et al., 2015).

Für die prekäre Situation eines nmCRPC haben drei randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien durch Hinzunahme von Enzalutamid, Apalutamid oder Darolutamid zur ADT bei Männern mit einem Hochrisiko-nmCRPC (definiert als PSA >2,0 ng/ml und einer PSA-Verdopplungszeit ≤10 Monate) eine im Vergleich zu Placebo um etwa 2 Jahre verlängerte metastasenfreie Überlebensdauer erreicht (Tabelle 2) (Schmid & Templeton, 2021).

Auch ohne einen direkten Vergleich erscheint die Effektivität der 3 Medikamente in der Behandlung des nmCRPC insgesamt weitgehend vergleichbar. Doch Apalutamid und Enzalutamid erwiesen sich bezüglich der metastasenfreien Zeit im Vergleich zu Placebo als die effektiveren Medikamente, während Darolutamid mit dem günstigsten Verträglichkeitsprofil sich behauptete (Kumar et al., 2020).

Mit geringer Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und geringer Bindungsaffinität zu GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren wies Darolutamid die wenigsten zentralnervösen Nebenwirkungen wie Anfälle (Enzalutamid 11%, Apalutamid 15,6%, Darolutamid 4,2%), kognitive/mentale Störungen (Enzalutamid 5%, Apalutamid 5,1%, Darolutamid 0,4%) oder Schwindelanfälle (Enzalutamid 10%, Apalutamid 9,3%, Darolutamid 4,5%) auf (Mori et al., 2020).

In den Studien zum nmCRPC war auch in den Placebogruppen eine mediane Überlebensdauer von gut 4,5 Jahren erreicht worden. Vor dem Hintergrund von Komorbiditäten und Leistungsvermögen sollte kritisch geprüft werden, ob die mutmaßliche Lebenser-

wartung wirklich von der Tumorerkrankung bestimmt wird (Schmid & Templeton, 2021).

**PROSPER:** In der doppelblinden, randomisierten Phase-3-Studie wurden Patienten mit nicht-metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakrebs und einer PSA-Verdopplungszeit von ≤10 Monaten im Verhältnis von 2:1 ergänzend zur fortgesetzten ADT entweder mit Enzalutamid oder Placebo behandelt. Mit Enzalutamid-Behandlung wurden gegenüber Placebo ein klinisch bedeutsames geringeres Risiko für Metastasen von 71% (primärer Endpunkt) und Risiko für Tod registriert (Hussain et al., 2018).

In der späteren abschließenden Analyse des Gesamtüberlebens wurde in der Enzalutamid-Gruppe ein um 27% geringeres Risiko für Tod ermittelt als in der Placebo-Gruppe (Sternberg et al., 2020).

In einer Post-hoc-Analyse wurde die Bedeutung der PSA-Kinetik für klinische Ergebnisse beleuchtet: (Hussain et al., 2023a). Bei 68% (774/905) der mit Enzalutamid behandelten Männer war das PSA um ≥50% abgesunken. Insgesamt 65% der Patienten hatten einen PSA-Nadir von ≥90%-Abfall von Baseline erreicht.

Um einem potenziellen Bias bei den vergleichenden Überlebensanalysen vorzubeugen, wurde angesichts der medianen Zeit von 227 Tagen (>6 Monate) bis zum PSA-Nadir, für die zweite PSA-Bestimmung nach Baseline eine „landmark“ von 12 Monaten gewählt. Für die mit Enzalutamid behandelten nmCRPC-Patienten ergaben die 12-Monats-„landmark“-Analysen eindeutige Abhängigkeiten der Zeit bis zur Metasta-

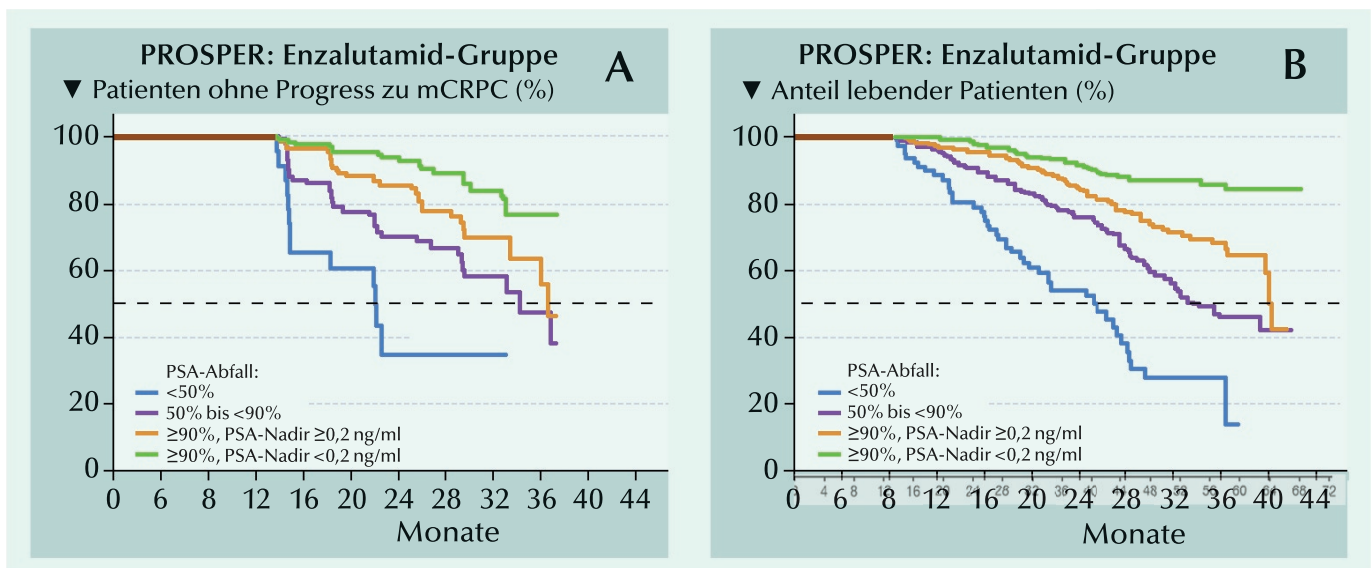


Abb. 5A/B: 12-Monats-„landmark“-Analysen der Zeit (A) des metastasenfreien Überlebens und (B) des Gesamtüberlebens für mit Enzalutamid behandelte nmCRPC-Patienten jeweils stratifiziert nach PSA-Abfall (Hussain et al., 2023a).

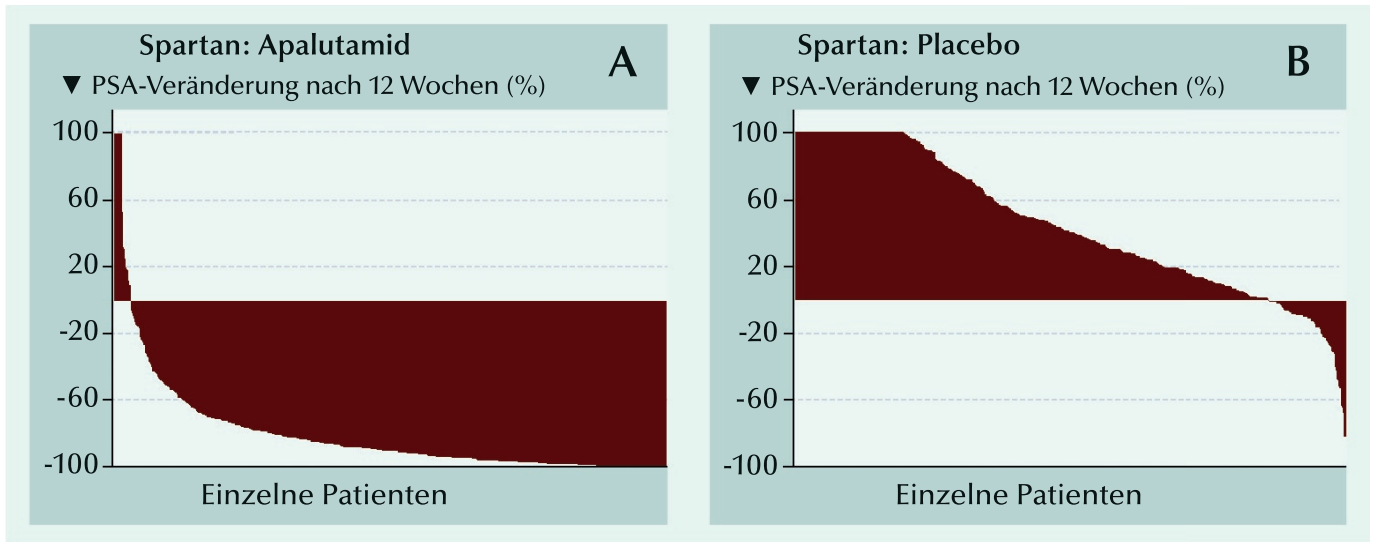


Abb. 6A/B: Maximale prozentuale -PSA-Veränderung von Baseline nach 6 Monaten bei einzelnen Patienten in der Apalutamid-Gruppe (A) und der Placebo-Gruppe (B). Ein PSA-Anstieg >100% wurde auf 100% gesetzt. (Saad et al., 2022).

sierung oder Tod vom Ausmaß des PSA-Abfalls (Abb. 5A bzw. 5B) (Hussain et al., 2023a).

**SPARTAN:** In die Phase-III-Zulassungsstudie für Apalutamid waren Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs und einer PSA-Verdopplungszeit von  $\leq 10$  Monaten aufgenommen worden. Sie hatten zur fortgesetzten ADT zusätzlich Apalutamid (n=806) oder Placebo (n=401) erhalten. Primärer Endpunkt war das metastasenfreie Überleben (Smith et al., 2018).

Die abschließenden Überlebensergebnisse ergaben für die Behandlung mit Apalutamid + ADT einen signifikanten OS-Benefit gegenüber Placebo + ADT. Als medianes OS wurden >6 Jahre bzw. 14 Monate erreicht. Das Crossover von Placebo zu Apalutamid betrug 19% (Small et al., 2020).

In einer Post-hoc-Analyse von SPARTAN wurde die PSA-Kinetik der Behandlung mit Apalutamid bewertet: Mit Apalutamid plus ADT wurde bei 6-monatiger Behandlung ein rasches, tiefes und anhaltendes PSA-Ansprechen erreicht (Saad et al., 2022). In der Apalu-

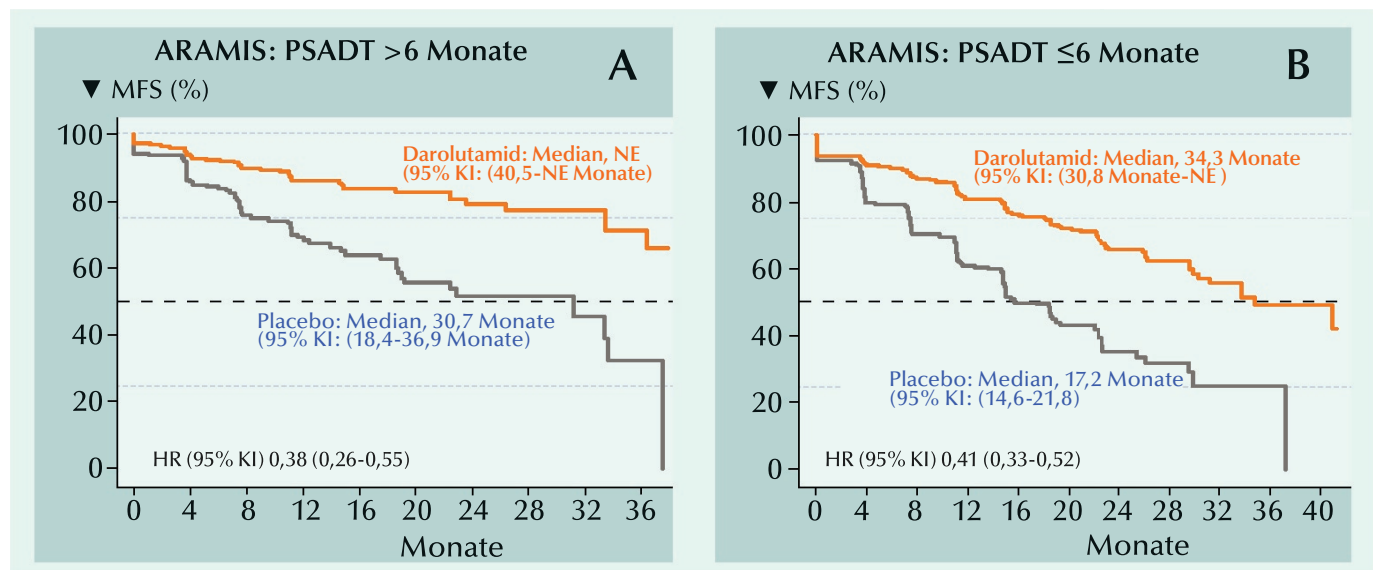


Abb. 7A/B: Effektivität von Darolutamid nach PSADT-Subgruppe. Kaplan-Meier-Schätzungen des metastasenfreien Überlebens (MFS): (A) PSADT >6 Monate und (B) PSADT  $\leq 6$  Monate (Bögemann et al., 2023). NE = nicht erreicht.

tamid-Gruppe betrug die mittlere Dauer bis zum PSA-Nadir, einer bestätigten PSA-Reduktion von  $\geq 50\%$ , einer PSA-Reduktion von  $\geq 90\%$  und einem PSA-Wert von  $\leq 0,2$  ng/ml 7,4, 1,0, 1,9 bzw. 2,8 Monate. Nach 3 Monaten hatte die Mehrheit der mit Apalutamid behandelten Patienten ein reduziertes PSA (**Abb. 6A**), während die meisten Patienten mit Placebo ein erhöhtes PSA hatten (**Abb. 6B**) (Saad et al., 2022).

Der Vergleich Apalutamid-Gruppe versus Placebo-Gruppe nach 6 Monaten ergab:

90% vs. 1,5% PSA-Reduktion von  $\geq 50\%$ ;

57% vs. 0 Patienten mit PSA-Reduktion von  $\geq 90\%$ .

Ein tiefes PSA-Ansprechen ( $\geq 90\%$  PSA-Reduktion oder PSA  $\leq 0,2$  ng/ml) 6 Monate nach der Apalutamid-Behandlung war verbunden mit einer signifikanten Verbesserung für metastasenfreies Überleben (HR 0,41 bzw. 0,3); und OS (HR 0,45 bzw. 0,26) (Saad et al., 2022).

**ARAMIS:** In der Studie wurden insgesamt 1.509 Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs im Verhältnis 2:1 zur Behandlung mit Darolutamid oder dem Erhalt von Placebo jeweils zusätzlich zur ADT randomisiert. Primärer Endpunkt war das vom zentralen Review ermittelte metastasenfreie Überleben (Fizazi et al., 2019b).

In einer vorgegebenen Subgruppenanalyse wurden Effektivität und Sicherheit in den Kombinationen mit Darolutamid versus Placebo bei Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit (PSADT)  $>6$  bzw.  $\leq 6$  Monate verglichen (Bögemann et al., 2023).

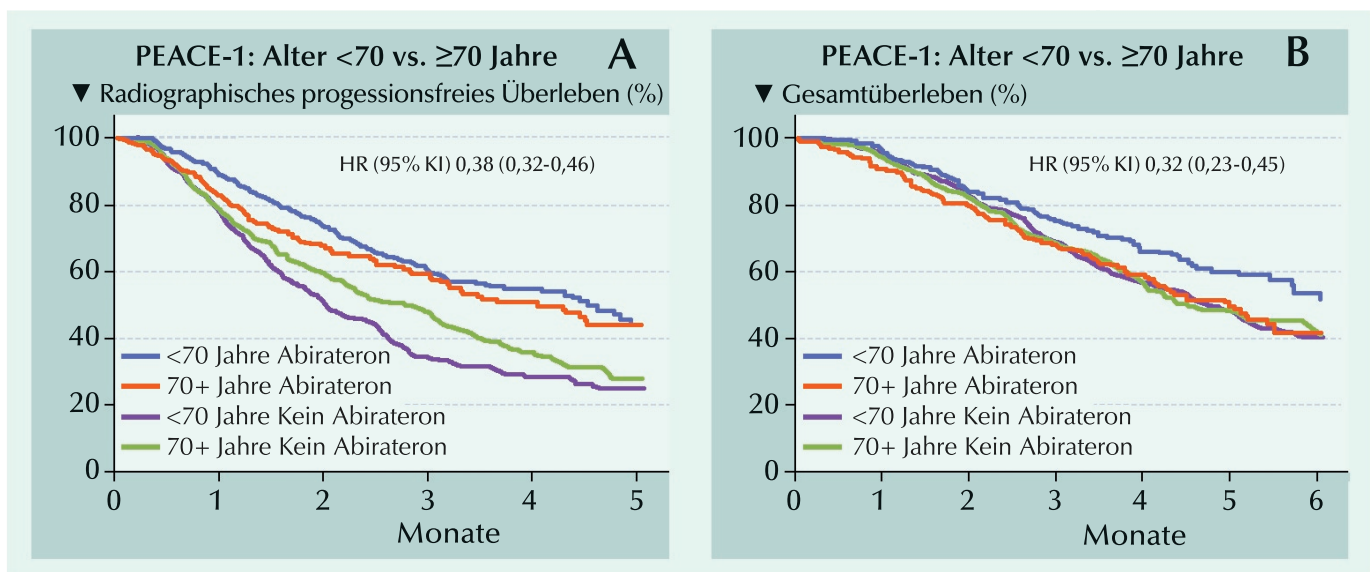
Bei nmCRPC-Patienten mit einer PSADT  $>6$  Monate (maximal 10 Monate) wurde mit Darolutamid ein günstiges Verhältnis von Benefit zu Risiko erreicht, das sich anhand signifikanter Verbesserungen bei der Metastasenfreiheit, des OS und weiteren klinisch bedeutsamen Endpunkten wie insbesondere der akzeptiert guten Verträglichkeit und dem Erhalt der Lebensqualität bemerkbar macht (Bögemann, 2023).

Zwischen den PSADT-Subgruppen  $>6$  bzw.  $\leq 6$  Monate bestand kein wesentlicher Unterschied beim metastasenfrem Überleben (**Abb. 7A und 7B**) und dem Gesamtüberleben (Bögemann et al., 2023).

### Triplett-Kombinationen für Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom

Nach der Serie äußerst erfolgreicher Studien mit einer zweifachen Kombination wurden Überlegungen angestellt, ob sich das Überleben von Patienten mit mHSPC oder nmCRPC mit einer weiter intensivierten frühen Upfront-Behandlung mit ADT plus Docetaxel plus neuer Hormontherapie nochmals verlängern ließe (Wenzel et al., 2023; Oing & Bristow, 2023).

**PEACE-1:** ist eine fortlaufende Phase-III-Studie mit einem 2x2-faktoriellen Design. In ihr wurden primär Männer mit diagnostiziertem metastasiertem Prostatakrebs in der Erstlinie mit Docetaxel plus ADT als Standardbehandlung mit oder ohne Zusatz von Abirateron behandelt (jeweils n=355).



**Abb. 8A/B:** Erstlinienbehandlung mit Docetaxel plus ADT mit oder ohne zusätzlichem Abirateron. Überlebensbenefits mit Triplett-Behandlung (A) bei radiologischer Progressionsfreiheit und (B) bei der Gesamt mortalität jeweils nach dem Alter der Patienten (Mourey et al., 2023).

Bei Patienten mit De-novo-mHSPC erreichte die Triplet-Kombination gegenüber der Kombination ohne Abirateron verbessertes Gesamtüberleben und radiographisches progressionsfreies Überleben (HR 0,50, 99,9% KI 0,34-0,71;  $p < 0,0001$  bzw. HR, 0,75, 95,1% KI 0,59-0,95;  $p = 0,017$ ) (Fizazi et al., 2022).

Gemäß einer Post-hoc-Analyse von PEACE-1 erzielten ältere ( $\geq 70$  Jahre alt) versus jüngere Männer in der Gesamtpopulation durch Ergänzung mit Abirateron geringere Überlebensbenefits bei der radiologischen Progressionsfreiheit (Abb. 8a) und bei der Gesamtmortalität (Abb. 8b); wahrscheinlich aufgrund vermehrter toxisitätsbedingter Medikationsabbrüche (Mourey et al., 2023).

**ARASENS:** Die Studie diente dem Vergleich der Kombination aus Darolutamid + ADT + Docetaxel ( $n = 651$ ) mit der Kontrolle aus Placebo + ADT + Docetaxel ( $n = 655$ ) bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs. Zum Zeitpunkt der Diagnostikstellung hatten 86,1% der Patienten bereits eine metastasierte Krankheit (Smith et al., 2022).

Vorrangig wurde das kastrationsresistente Überleben bewertet. In der Primäranalyse war das Risiko für Tod in der Gruppe mit Darolutamid um 32,5% geringer als in der Placebogruppe (229 bzw. 304 gestorbene Patienten). Die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse jeden Grades, der Grade 3/5 und schwerwiegender Art waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Smith et al., 2022).

Ferner wurden Ergebnisse in Bezug auf das Krankheitsvolumen und das Progressionsrisiko zu Studien-

beginn berichtet (Hussain et al., 2023b). Mit Darolutamid + ADT + Docetaxel wurde sowohl bei hohem als auch bei niedrigem Krankheitsvolumen gegenüber Placebo + Docetaxel + ADT ein signifikant verlängertes OS erreicht (HR 0,69 bzw. 0,68). Ein vergleichbarer OS-Benefit für Darolutamid vs. Placebo ergab sich auch bei Patienten mit Hoch- und Niedrigrisiko-Krankheit. Patienten mit hohem als auch mit niedrigem Krankheitsvolumen wie auch mit Hoch- und Niedrigrisiko-Krankheit (Abb. 9A und 9B) profitierten von der Triplet-Therapie bezüglich einer verlängerten Zeitdauer bis zur Progression zum kastrationsresistentem Prostatakrebs (Hussain et al., 2023b). Auf Basis von Daten aus der Zulassungsstudie ARASENS erfolgte die Zulassungserweiterung für die Indikation des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC). Darolutamid ist damit der erste ARI, der in dieser Kombination beim mHSPC zugelassen wurde. *jfs* ◀

Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. 2019. ARCHES: A randomized phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 37:2974–2986.

Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, et al. 2022. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 40:1616–1622.

Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al. 2023. Abiraterone acetate plus prednisolone with or without enzalutamide for patients with metastatic prostate cancer starting androgen deprivation therapy: final results from two randomised phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet Oncol* 24:443–456.

Baciarrello G, Özgüroğlu M, Mundle S, et al. 2022. Impact of abiraterone acetate plus prednisone in patients with castration-sensitive prostate cancer and visceral metastases over four years of follow-up: A post-hoc exploratory analysis of the LATITUDE study. *Eur J Cancer* 162:56–64.

Bögemann M, Shore ND, Smith MR, 2023. Efficacy and safety of darolutamide in Patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer

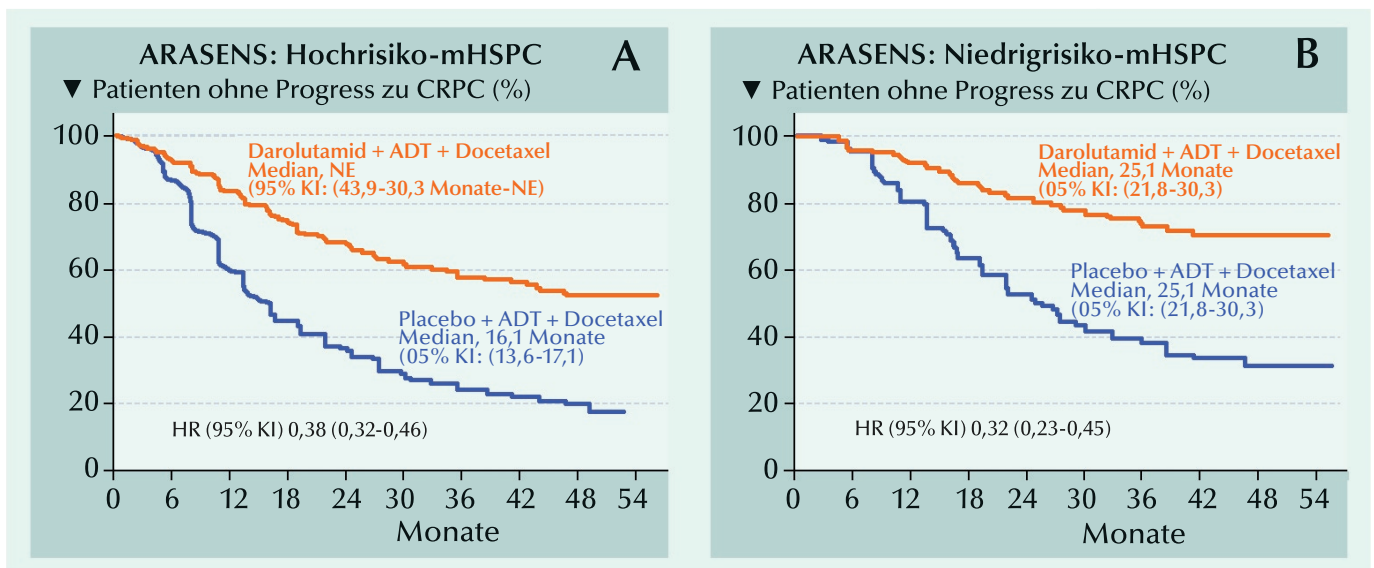


Abb. 9A/B: Zeit bis zum Progress ins kastrationsresistente Stadium unter Darolutamid plus ADT und Docetaxel versus Placebo plus ADT und Docetaxel bei mHSPC-Patienten mit hohem und niedrigem Risiko (Hussain et al., 2023b). NE = nicht erreicht.

- stratified by prostate-specific antigen doubling time: Planned subgroup analysis of the phase 3 ARAMIS trial. *Eur Urol* 83:212–221.
- Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. 2019.** Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 381:13–24.
- Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. 2021.** Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: Final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol* 39:2294–2303.
- Chowdhury S, Bjartell A, Agarwal N, et al. 2023.** Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Ann Oncol* 34:477–485.
- Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. 2019.** Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 30:1992–2003.
- Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. 2019.** Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 381:121–131.
- Davis ID, Martin AJ, Zielinski RR, et al. 2022.** Updated overall survival outcomes in ENZAMET (ANZUP 1304), an international, cooperative group trial of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *J Clin Oncol* 40(17\_suppl):LBA5004-LBA5004.
- Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. 2017.** Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 377:352–360.
- Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. 2019a.** Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:686–700.
- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. 2019b.** Darolutamide in non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235–1246.
- Fizazi K, Foulon S, Carles J, 2022.** Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet* 399:1695–1707.
- Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. 2013.** Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in noncastrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label; phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:149–158.
- Gravis G, Boher J-M, Florence Joly F, et al. 2016.** Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non-Castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol* 70:256–262.
- Harada K, Shiota M, Minato A, et al. 2021.** Treatment strategies for metastatic castration-sensitive prostate cancer: From „all-comers“ to „personalized“ approach. *Onco Targets Ther* 14:2967–2974.
- Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. 2018.** Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 378:2465–2474.
- Hussain M, Sternberg CN, Efstathiou E, et al., 2023a.** Nadir prostate-specific antigen as an independent predictor of survival outcomes: A post hoc analysis of the PROSPER randomized clinical trial. *J Urol* 209:532–539.
- Hussain MHA, Tombal BF, Saad F, 2023b.** Efficacy and safety of darolutamide (DARO) in combination with androgen-deprivation therapy (ADT) and docetaxel (DOC) by disease volume and disease risk in the phase 3 ARASENS study. *J Clin Oncol* 41(6\_suppl):15–15.
- James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. 2016.** Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 387:1163–1177.
- James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. 2017.** Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 377:338–351.
- James ND, Clarke NW, Cook A, et al. 2022.** Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Int J Cancer* 151:422–434.
- Klier J, 2019.** Studien des Prostatakarzinoms und Unmet Medical Need. *Oncol Res Treat* 42(suppl 2):2–3.
- Koroki Y, Taguri M, Matsubara N, Fizazi K, 2022.** Estimation of overall survival with subsequent treatment effect by applying inverse probability of censoring weighting in the LATITUDE study. *Eur Urol Open Sci* 36:51–58.
- Kumar J, Jazayeri SB, Gautam S, et al. 2020.** Comparative efficacy of apalutamide, darolutamide and enzalutamide for treatment of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Urol Oncol* 38:826–834.
- Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, et al. 2018.** Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 36:1080–1087.
- Mori K, Mostafaei H, Pradere B, et al. 2020.** Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 25:1892–1900.
- Moorey L, Boyle HJ, Roubaud G, 2023.** Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone and androgen deprivation therapy +/- docetaxel in older patients (≥70 years), with de novo metastatic-castration sensitive prostate cancer, compared to younger patients (<70 years): The PEACE-1 trial. *J Clin Oncol* 41(6\_suppl):20–20.
- Oing C, Bristow RG, 2023.** Systemic treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer—upfront triplet versus doublet combination therapy. *ESMO Open* 8: 101194.
- Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. 2018.** Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 392:2353–2366.
- Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. 2020.** Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31:1119–1134.
- Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. 2022.** Radiotherapy to the prostate for men with metastatic prostate cancer in the UK and Switzerland: Long-term results from the STAMPEDE randomised controlled trial. *PLoS Med* 19:e1003998.
- Posdziej P, Darr C, Hilsner T, et al. 2023.** Metastatic prostate cancer— a review of current treatment options and promising new approaches. *Cancers (Basel)* 15: 461.
- S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 6.0 – Mai 2021 – AWMF-Registernummer: 043/022OL.** [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_6/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_6.0.pdf/](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.0.pdf/) (letzter Zugriff 15.04.2023).
- Saad F, Small EJ, Feng FY, et al. 2022.** Deep prostate-specific antigen response following addition of apalutamide to ongoing androgen deprivation therapy and long-term clinical benefit in SPARTAN. *Eur Urol* 81:184–192.
- Scher HI, Solo K, Valant J, et al. 2015.** Prevalence of prostate cancer clinical states and mortality in the United States: Estimates using a dynamic progression model. *PLoS One* 10: e0139440.
- Schmid T, Templeton A, 2021.** Moderne Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. *SZO* 2021; 1:10–18.
- Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. 2020.** Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 38(15\_Suppl):5516–5516.
- Smith MR, Kabbavar F, Saad F, et al. 2005.** Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 23:2918–2925.
- Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB, 2011.** Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 117: 2077–2085.
- Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. 2018.** Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 378:1408–1418.
- Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. 2021.** Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol* 79:150–158.
- Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. 2022.** Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 386:1132–1142.
- Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. 2020.** Final overall survival (OS) from PROSPER: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 38(15\_suppl):5515–5515.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. 2021.** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71:209–249.
- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. 2015.** Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 373:737–746.
- Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, et al. 2023.** Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 24:323–334.
- Tripathi A, Chen Y-H, Jarrard DF, et al. 2022.** Eight-year survival rates by baseline prognostic groups in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): An analysis from the ECOG-ACRIN 3805 (CHAARTED) trial. *J Clin Oncol* 40(16\_suppl):5081–5081.
- Wenzel M, Hoeh B, Chun FKH, Mandel P, 2023.** Chemotherapie± Androgenrezeptorantagonisten beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom. *Urologie* 62:360–368.

## Fertilitätserhalt

# Aufklärung über Kryokonservierung muss alle Menschen erreichen

**Die 35. DGA-Jahrestagung unter dem Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin e.V. (DVR) findet vom 20. bis 22. September 2023 in Bonn statt.**

**E**s gibt viele Gründe, warum die Kryokonservierung von Ei- oder Spermien und von Eierstock- oder Hodengewebe bisher längst nicht alle Patienten erreicht. Die Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. (DGA) setzt sich für mehr Aufklärung sowohl der Öffentlichkeit als auch von Ärzten ein und verweist auf die Leitlinie zum Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen, die Betroffenen und Behandlern konkrete Orientierungshilfe bietet.

### *Nicht nur bei Hodentumoren an den Fertilitätserhalt denken*

Die wissenschaftliche Fachgesellschaft der Andrologen, die im Rahmen der Reproduktionsmedizin die Fruchtbarkeitsstörungen des Mannes erforschen und behandeln, will der Fertilitätsprotektion in ihrer ganzen Bandbreite mehr Aufmerksamkeit verschaffen. „Im Falle einer Krebserkrankung tritt der Gedanke an einen späteren Kinderwunsch oft in den Hintergrund. Besonders für betroffene Kinder und Jugendliche sowie junge Krebspatienten zwischen 18 und 39 Jahren, die heute zu 80% geheilt werden können, bedeutet das eine verpasste Chance auf ein normales Leben mit der Aussicht auf eine eigene Familie“, so DGA-Pressesprecher Dr. Christian Leiber-Caspers. „Bei Hodentumoren ist das Bewusstsein für den notwendigen Fertilitätserhalt eher vorhanden. Tatsächlich bergen Operation, Chemotherapie oder Bestrahlung auch bei zahlreichen anderen Krebserkrankungen ein hohes Risiko für die Spermienqualität oder die Erektionsfähigkeit und können zeugungsunfähig machen“, erklärt Dr. Leiber-Caspers. Fertilitätserhaltende Maßnahmen

sollten deshalb wann immer möglich vor dem Beginn der Krebstherapie ergriffen werden. Beim Mann geht es vorrangig um die Kryokonservierung von Spermien, die aus dem Ejakulat oder mithilfe der sogenannten testikulären Spermienextraktion aus dem Hodengewebe – in den Fällen, in denen keine Spermien im Ejakulat vorhanden sind – gewonnen werden.

Neben Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter und Hodentumoren, die vor allem junge Männer betreffen, bedroht die Behandlung von Prostata-, Blasen- oder Peniskarzinom die Fruchtbarkeit der Patienten. Trotz des höheren Erkrankungsalters kann auch bei diesen Männern der Wunsch nach Fertilitätsprotektion bestehen. Ebenso kann die Behandlung von Anal- und Rektumkarzinomen (Darmkrebs), von Blutkrebs, Lymphdrüsenkrebs (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen) zu Unfruchtbarkeit führen. „Konkrete Handlungsempfehlungen für die Beratung und Anwendung von fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei Präpubertären und Patienten im reproduktiven Alter, die sich einer keimzellschädigenden Behandlung unterziehen müssen, bietet die Leitlinie zum Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“, sagt DGA-Präsidentin Prof. Dr. med. Sabine Kliesch. Sie ist Ko-Koordinatorin der interdisziplinären Leitlinie, die derzeit aktualisiert und in Kürze neu aufgelegt wird.

### *Wenig bekannt: Auch die Behandlung gutartiger Erkrankungen kann die Fruchtbarkeit bedrohen*

„Auch die Behandlung gutartiger Erkrankungen, wie rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder auch eine Organtransplantation, kann aufgrund der angewandten

und potenziell keimzellschädigenden Medikamente zu einer Fertilitätseinschränkung führen“, betont die Chefärztin für Klinische und Operative Andrologie am Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Münster. Sie appelliert: „Frühzeitige Aufklärung über die Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion muss, angefangen bei Kindern und Jugendlichen, alle in der Gesellschaft erreichen und im Falle einer Erkrankung zum Standard bei der Therapieplanung und -beratung gehören“.

### *Kostenübernahme für Kryokonservierung durch Krankenkassen*

Krankenkassen müssen die Kosten für die Kryokonservierung und Lagerung von Spermien, Hodengewebe und Eizellen erst seit 2021 übernehmen. Die vom Patienten über Jahre selbst zu tragenden Kosten habe auch, laut Prof. Kliesch, den breiten Einsatz fruchtbarkeitserhaltender Maßnahmen bisher verhindert. Ab Juli 2023 soll zudem die Kostenübernahme für die Kryokonservierung von Eierstockgewebe für Frauen ab der ersten Regelblutung erfolgen. „Aber die Kinder und Jugendlichen, die die Pubertät noch nicht durchlaufen haben, sind von den Fortschritten in der Medizin auch 2023 noch ausgeschlossen. Wer heute nichts einfriert, wird es morgen nicht nutzen können, es sei denn, er trägt die Kosten und Folgekosten selbst. Dies ist gerade für Tumorpatienten im Kindesalter bitter, denn die Kryokonservierung von kindlichen Stammzellen im Hoden und unreifen Eizellen sind existierende experimentelle Verfahren, die langfristig in die Klinik überführt werden“, kritisiert die DGA-Präsidentin. ◀

*Quelle: Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V.*



## Einfluss langfristiger Testosteronbehandlung auf die Blasenentleerungsfunktion bei hypogonadalen Männern

Weniger das chronologische Alter an sich, als vielmehr Adipositas und eine Beeinträchtigung der allgemeinen Gesundheit (z.B., metabolisches Syndrom) gehören zu den Ursachen von Hypogonadismus. Berichte zur Verbindung zwischen Testosteronmangel und Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) sind nicht neu; allerdings aufgrund von Sicherheitsbedenken, waren Männer mit schweren LUTS (International Prostate Symptom Score [IPSS] >19) ausnahmslos von Testosteron-Studien ausgeschlossen. In einer aktuellen Studie wurde untersucht, ob eine langfristige Testosteron-Therapie einen protektiven Effekt haben oder sogar zu einer Verbesserung von LUTS bei hypogonadalen Männern führen könne. Über den exakten Mechanismus, durch den Testosteron einen positiven Effekt ausüben sollte, besteht jedoch Ungewissheit.

**D**ie Studienteilnehmer waren 321 hypogonadale Patienten, die über einen Zeitraum von 12 Jahren mit Testosteron behandelt wurden. Bei 147 der Männer war die Testosteron-Behandlung für im Mittel 16,9 Monate unterbrochen worden. Im gesamten Studienverlauf wurden das Gesamttestosteron, der International Prostate Symptom Score (IPSS), die Restharnmenge und der Aging Male Symptoms (AMS)-Score bestimmt.

### Patienten

Der Spiegel des Gesamttestosterons betrug bei den hypogonadalen Männern vor der Testosteron-Therapie im Mittel 223,22±62 ng/dl. Dieser Spiegel erhöhte sich unter der Testosteron-Therapie binnen eines Jahres auf etwa das Doppelte. Damit war zunächst ein Dauerzustand erreicht (Jahre 2 bis 4). In der Subgruppe Patienten mit Therapie-Unterbrechung sank das Gesamttestosteron naturgemäß vorübergehend wieder auf das Ausgangsniveau ab. Damit reduzierte sich auch der Spiegel des Gesamttestosterons in der Gesamtkohorte zwischen dem 6. und 8. Jahr. Nach Wiederaufnahme der Behandlung stieg das Gesamttestosteron erneut auf seinen höchsten Spiegel von 447 ng/dl im 12. Jahr an ( $p < 0,0001$  vs. Baseline).

### Auswirkung auf den IPSS

Bei den hypogonadalen Männern verringerte sich der IPSS unter der

Testosteron-Therapie von ausgangs 10,1±5,0 auf 5,38±2,17 nach 12 Jahren (Abb.). Die Unterbrechung des steten Abfalls zwischen dem 5. und 8. Jahr betraf den Zeitraum der Therapieunterbrechung bei 147 der Teilnehmer.

### Effekt auf Restharnvolumen

Das Restharnvolumen nahm unter der Testosteron-Therapie von 23,8±16,2 ml auf 16,7±6,4 ml ab ( $p < 0,0001$ ). Eine Unterbrechung mit vorübergehender Zunahme wurde in den Jahren 6–8 registriert.

### Effekt auf Prostatavolumen

Das Prostatavolumen wuchs unter der Testosteron-Therapie bis zum Jahr 12 von ausgehend 28,7±8,3

ml auf 39,0±6,4 ml ( $p < 0,0001$ ) an. Der Anstieg erfolgte über 12 Jahre durchgehend ohne Abweichen des Trends durch die Therapie-Unterbrechung bei 147 Männern während der Jahre 6–8.

### AMS-Score zur Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Aging Males' Symptoms (AMS) Skala erfasst. Eine signifikante Verbesserung von Baseline spiegelt sich in dem Abfall des AMS-Scores von 53,7±9,5 auf 27,5±4,0 ( $p < 0,0001$ ) wider. *Red* ◀

Yassin A, Alwani M, Al-Zoub RM et al. 2023. Voiding function improves under long-term testosterone treatment (TTh) in hypogonadal men, independent of prostate size. *Int Urol Nephrol* 55:1649-1658.

- Eine langfristige Testosteron-Therapie kann die Blasenentleerungsfunktion verbessern und LUTS offenbar unabhängig vom Prostatavolumen erleichtern.

- Neben der Entwicklung positiver Blasenwirkungen kam es gemäß AMS-Score zur Verbesserung der Lebensqualität.

- Um die positiven Effekte einer Testosteron-Therapie aufrechtzuerhalten, bedarf es offenbar deren unbefristeter Fortsetzung.

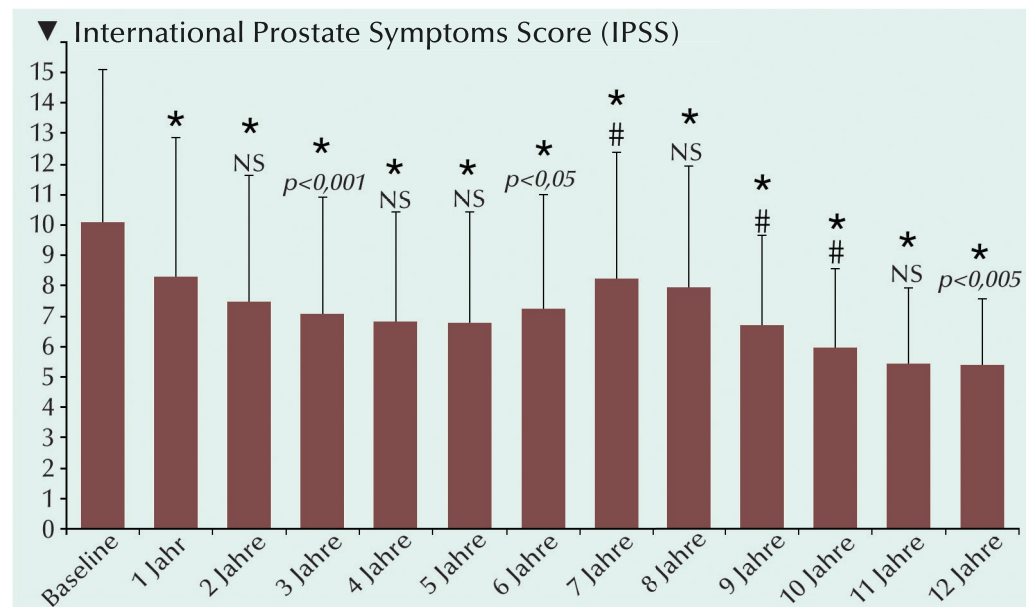


Abb.: Langfristiger Effekt einer Testosteron-Behandlung auf den IPSS bei hypogonadalen Männern. \* $p < 0,0001$  vs. Baseline; # $p < 0,0001$  vs. Vorjahr; alle anderen p-Werte sind der Vergleich zum Vorjahr.

## Männer mit Testosteronmangel

# Häufigkeit eines sekundären Hypogonadismus in Relation zum Body Mass Index

• Männer mit extremem BMI (z.B. Adipositas Klasse II-III oder Untergewicht) haben eine erhöhte Prävalenz von sekundärem Hypogonadismus.

• Die Ergebnisse unterstützen bei adipösen Männern ein Screening nach sekundärem Hypogonadismus, die Empfehlung eines Gewichtsverlustes und bei Androgenmangel den Beginn einer Testosteronsubstitution.

Beim sekundären Hypogonadismus liegt ein Funktionsverlust auf Ebene des Hypothalamus oder der Hypophyse vor, so dass die LH-Synthese eingeschränkt ist. Bei kompensiertem Hypogonadismus liegen die Testosteronspiegel im normalen Bereich, doch der Spiegel des luteinisierenden Hormons (LH) ist erhöht. Auf Adipositas zurückzuführender Hypogonadismus wird allgemein als sekundärer Hypogonadismus klassifiziert und kann auch als männlicher Adipositas-assoziiertes sekundärer Hypogonadismus bezeichnet werden.

In der vorliegenden Untersuchung sollte die Häufigkeit von sekundärem Hypogonadismus bei Patienten einer urologischen Klinik in verschiedenen Klassen des Body Mass Index (BMI) verglichen werden (Gurayah et al., 2023).

### Patienten und Methoden

Während der Konsultation eines akademischen klinischen Zentrums wurde bei den Männern der Body Mass Index bestimmt wie auch das morgendliche Testosteron und LH gemessen. Für die Studie wurden Daten von 7.211 Männern analysiert. Auf

Grundlage der Werte für Gesamttestosteron und des LH-Spiegels hatten 3.293 (45,7%), 1.627 (22,6%) und 314 (4,4%) Patienten einen sekundären, primären bzw. kompensierten Hypogonadismus. Bei 5.252 Männern waren sowohl das Gesamttestosteron als auch das freie Testosteron bestimmt worden.

Von 2.421 Männern deren sekundärer Hypogonadismus mit dem Wert für Gesamttestosteron begründet worden war, hatten 2.396 (98,9%) einen Wert für freies Testosteron der ebenfalls für einen sekundären Hypogonadismus sprach. Nur 1,1% der Patienten, die ursprünglich auf Ba-

sis ihrer Messung des Gesamttestosterons als sekundär hypogonadal eingestuft worden waren, mussten als eugonadal umgestuft werden. In der Adipositas-Klasse I und II hatten 56% bzw. 61% der Männer einen sekundären Hypogonadismus. Bei den Untergewichtigen waren es 63%. Der Pearson's Chi-Quadrat-Test ergab einen  $\chi^2$  von 374,1 ( $p < 0,001$ ). Red. ◀

Gurayah AA, Mason MM, Masterson JM, et al. 2023. U-shaped association between prevalence of secondary hypogonadism and body mass index: A retrospective analysis of men with testosterone deficiency. Int J Impot Res 35:374–377.

## Prospektive Daten

# Kardiovaskuläre Sicherheit der Testosteronausgleichstherapie

Die Untersucher beabsichtigten der weithin vertretenen Auffassung der kardiovaskulären Sicherheit einer Testosteronausgleichstherapie mit harten Fakten auf den Grund zu gehen.

In die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie wurden 5.246 Männer im Alter von 45 bis 80 Jahren aufgenommen. Die Teilnehmer hatten eine vorher bestehende oder aktuelle kardiovaskuläre Hochrisiko-Krankheit, berichteten Symptome eines Hypogonadismus und hatten zwei Nüchtern-Testosteronspiegel  $<300$  ng/dl. Die Patienten wurden für den Erhalt von täglich transdermalem 1,62% Testosteron-Gel (Dosis-angepasst, um einen Testosteronspiegel zwischen 350 und 750 ng/dl beizubehalten) oder Placebo-Gel randomisiert. The primäre Endpunkt

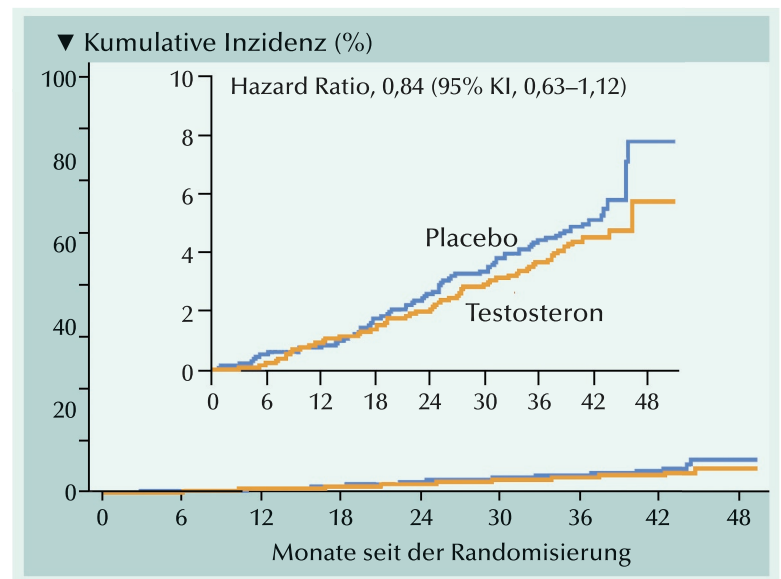


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven der kumulativen der Todesinzidenz bei der Sicherheitspopulation aufgrund kardiovaskulärer Ursachen.

– kardiovaskuläre Sicherheit – war das erste Auftreten jeglicher Komponente in Verbindung mit Tod aus kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall in einer Ereigniszeitanalyse ermittelt. Ein sekundärer kardiovaskulärer Endpunkt war das erste, in einer Ereigniszeitanalyse ermittelte Auftreten jeglicher Komponente in Verbindung mit Tod aus kardiovaskulärer Ursache unter Einschluss koronarer Revaskularisation. Für Nichtunterlegenheit war ein oberer Grenzwert von weniger als 1,5 beim 95% Konfidenzintervall des Hazard Ratio bei Patienten erforderlich, die zumindest eine Dosis Testosteron oder Placebo erhalten hatten (Population für die Sicherheit).

In die Population für die volle Analyse kamen 5.204 Patienten, von denen 2.601 in die Testosteron-Gruppe und 2.603 in die Placebo-Gruppe randomisiert worden waren. Als Population für die Sicherheit blieben 5.198 Patienten, die zumindest eine Dosis Testosteron oder Placebo erhalten hatten.

Die Patienten wurden im Mittel ( $\pm$ SD)  $21,7 \pm 14,1$  Monate behandelt. Das mittlere Follow-up betrug  $33,0 \pm 12,1$  Monate. Ein primäres kardiovaskuläres Endpunktereignis betraf 182 Patienten (7,0%) in der Testosteron-Gruppe und 190 Patienten (7,3%) in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio, 0,96; 95% KI, 0,78–1,17;  $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit).

Die Inzidenz sekundärer Endpunktereignisse oder jedes Ereignisses in Verbindung mit einer Komponente des primären kardiovaskulären Endpunkts waren in beiden Gruppen vergleichbar. Eine höhere Inzidenz von Vorhofflimmern, von akuter Nierenschädigung und von Lungenembolie wurde in der Testosteron-Gruppe ermittelt.

Von den Komponenten der primären und sekundären kombinierten Endpunkte wurde der Tod aus kardiovaskulären Ursachen mit 87 (3,4) versus 103 (4,0) Ereignissen zugunsten der Testosteron-Gruppe registriert (**Abb.**) Bei nicht-tödlichen Myokardinfarkten ergab sich ein Verhältnis von 68 zu 62 Ereignissen zwischen der Testosteron- versus Placebo-Gruppe (HR, 1,10; 95% KI, 0,78–1,56). Das Verhältnis bei nichttödlichen Schlaganfällen lag bei 26 zu 38 Ereignissen (HR, 0,94; 95% KI, 0,60–1,49), und bei koronaren Revaskularisierungen bei 144 zu 121 Fällen (HR, 1,20; 95% KI, 0,95–1,53). *Red.* ◀

**• Bei Männern mit Hypogonadismus und einer vorbestehenden oder kardiovaskulären Hochrisiko-Krankheit war eine Therapie zum Testosteronausgleich gegenüber Placebo bezüglich der Inzidenz wesentlicher negativer kardialer Ereignisse nicht unterlegen.**

## Bei der Therapie des Harnblasenkarzinoms bewegt sich endlich was

In Deutschland findet man jedes Jahr 30.000 Neuerkrankungen des Harnblasenkarzinoms. Männer sind viermal so häufig wie Frauen betroffen. Das höchste Risiko besteht bei Rauchern. Pro Jahr werden 5.700 Todesfälle registriert.

Histologisch unterscheidet man zwischen dem nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (NMIBC) mit hoher Rezidiv- und Progressionsrate und dem muskelinvasivem (MIBC), das i.d.R. mit einer Zystektomie behandelt wird.

Beim metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) liegt die durchschnittliche Gesamtüberlebensrate bei 15 Monaten. Lediglich 10% der Erkrankten im fortgeschrittenen Stadium überleben 5 Jahre oder länger. Deshalb fehlt es schon lange an „guten therapeutischen Ideen“ oder es gibt eben einen hohen ‚unmet need‘, den ab sofort erfolversprechende, präzisionsmedizinische Therapieansätze bedienen wollen. Aber es ist wie immer: In Europa fehlt die Zulassung und in den USA ist sie längst da!

Prof. Gunhild von Amsberg, Hamburg, erklärte, dass in der Erstlinientherapie hierzulande eine Reihenfolge abgearbeitet wird, die sich an der Fitness des Patienten und der Ausbreitung der Krebserkrankung orientiert, und zwar zunächst in Form einer platinhaltigen Chemotherapie (Standard of Care in der Erstlinie). Vertragen Patienten diese nicht, und dieser Anteil beläuft sich auf nahezu 50%, kommen Checkpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab, Atezolizumab) in Frage.

Sind Patienten unter der platinhaltigen Behandlung progredient, sollten sie in der zweiten Linie Pembrolizumab erhalten. Patienten, die stabil sind, können von einer Avelumab-Erhaltungstherapie profitieren. „Das Gros der Patienten hat also eine Immunvorbehandlung bekommen“, sagte von Amsberg. Allerdings könne man diese Therapie nicht als patienten-individualisiert bezeichnen!

In Europa ist die erste Biomarker-

basierte Therapie für das UC so noch nicht verfügbar, aber wurde 2019 von der FDA für die USA zugelassen: Der Pan-FGFR3-Inhibitor Erdafitinib gilt als Vertreter von Präzisionsmedizin. Bis zu 32% der UC der Blase zeigen FGFR-Alterationen (NMBIC 77% und MIBC 30%). FGFR-Alterationen sind in allen Stadien des Blasenkrebses zu finden.

Von Amsberg erläuterte dazu die NORSE-Studie (Phase-II). Diese zeigte in der Erstlinientherapie bei mUC-Patienten mit FGFR-Veränderungen, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht in Frage kamen, ein klinisch relevantes Ansprechen von Erdafitinib allein (n=44) und in Kombination mit Cetrelimab (n=45). Die Ansprechrate (ORR) lag bei 54,5% im Kombinationsarm und bei 44,2% im Monotherapie-Arm. Ein vollständiges Ansprechen (CR) erreichten im Kombinationsarm 6 Teilnehmende und im Monotherapie-Arm 1 Teilnehmende. Das mediane PFS betrug 11,0 Monate mit der Kombination und 5,6 Monate mit der Monotherapie. Die Referentin kommentierte, dass in dieser Studie v.a. die schlechter zu behandelnden Karzinome mit aggressiver Biologie (über 70%) vertreten waren. Die Kombination von Erdafitinib und dem PD1-Inhibitor Cetrelimab zeigte in der NORSE-Studie ein tiefes und dauerhaftes Ansprechen – auch bei Patienten mit niedrigem PD-L1-Status, schloss von Amsberg.

### *THOR-Studie: Erdafitinib bei metastasiertem oder inoperablem UC*

An der die THOR-Studie waren überwiegend Männer eingeschlossen, erläuterte Dr. med. Marco J. Schnabel, Regensburg. Knapp 20% der Patienten hatten bereits Lebermetastasen. Nach aktuellen Ergebnissen wurde in Kohorte 1 (von 2) der primäre Endpunkt, das Gesamtüberleben (OS), erreicht und das Sterberisiko unter Erdafitinib im Vergleich zur Chemotherapie um 36% gesenkt. „Das heißt, das ist ein deutli-

ches Ausrufezeichen, dass diese Therapie trotz der fortgeschrittenen Erkrankung sehr effektiv ist“, sagte Schnabel. Kohorte 1 umfasste nämlich Patienten mit metastasiertem oder inoperablem UC und ausgewählten FGFR-Alterationen, deren Erkrankung unter oder nach mindestens einer vorherigen Therapieinie inklusive eines PD(L)1-Inhibitors progredient verlief.

Die beim ASCO 2023 vorgestellten Ergebnisse basieren auf den Daten von 136 Patienten mit Erdafitinib und 130 mit Chemotherapie (taxan-basiert, USA, oder Vinflunin, europäisch). Nach 15,9 Monaten medianer Nachbeobachtungszeit war das OS in der Erdafitinib-Gruppe signifikant länger als in der Chemotherapie-Gruppe (12,1 Monate vs. 7,8). Erdafitinib verdoppelte nahezu das mPFS im Vergleich zur Chemo (5,6 Monate vs. 2,7) und verbesserte die ORR (45,6% vs. 11,5%) sehr deutlich. Die Ergebnisse waren jeweils statistisch signifikant.

Das gute Ansprechen auf Erdafitinib blieb als Vorteil konstant über alle Subgruppen hinweg. Die Verträglichkeit der Therapie war gut. Bei Erdafitinib muss man auf die Hyperphosphatämie achten, die sich überwiegend anhand der Laborwerte abspielt. Es können Entzündungen im Mundbereich oder trockener Mund und Nagelveränderungen (Farbe, Ablösen des Nagels zu 11%) auftreten.

Die Patienten schickte man auch zum Augenarzt: denn unter Erdafitinib kann es (selten) z.B. Wassereinlagerungen an der Retina geben (Abhilfe durch Dosisreduktion von Erdafitinib). Anhand einer Falldarstellung konnte Schnabel in Bezug auf die Nebenwirkungen Erdafitinib aber bestätigen, dass Ärzte diese als beherrschbar und Patienten sie als wenig belastend empfanden. ◀

Dr. med. Nana Mosler, Leipzig

*Digitaler Pipeline-Presseworkshop anlässlich des POST-ASCO-Update: „Neue Daten zu patientenindividuellen Therapiestrategien beim Urothelkarzinom“ am 26. Juni 2023, Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH*

*Anzeige*

*AIDS*  
*freie Anzeige*

## Tumorforschung: Wirksamkeit und Sicherheit von Erdafitinib bei Krebserkrankungen mit Veränderungen in den Genen FGFR1-4

**B**ei der Behandlung verschiedener Krebserkrankungen kommen häufig sogenannte Kinasehemmer zum Einsatz, die das Wachstum bei fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren zielgerichtet bekämpfen sollen. Eines dieser Medikamente ist Erdafitinib. In den USA wird es bereits seit 2019 zur Behandlung des fortgeschrittenen Blasenkarzinoms mit einer Mutation im Fibroblasten-Wachstums-Faktor (FGFR) 1 oder 2 eingesetzt, in der EU ist es bisher nicht zugelassen. Seine Wirksamkeit bei unterschiedlichen Krebserkrankungen mit speziellen Mutationen von FGFR1-4 wurde nun zusätzlich im Rahmen der RAGNAR-Studie untersucht. Hierbei handelt es sich um eine sogenannte Basket-Studie, in der ein Medikament nicht nach der Lokalisation des Tumors, sondern nach dem Vorliegen einer Mutation unabhängig von der

Tumorart untersucht wird. Die Ergebnisse der Studie wurden kürzlich in der renommierten Fachzeitschrift „The Lancet Oncology“ veröffentlicht.

In die Phase-2-Studie RAGNAR-Studie wurden 217 Patient:innen mit unterschiedlichen Krebserkrankungen und einer genetischen Veränderung im FGFR-Gen eingeschlossen, die zuvor bereits mit anderen Medikamenten behandelt worden waren. Die Patient:innen erhielten einmal täglich oral 8 mg Erdafitinib in einem kontinuierlichen 21-Tage-Zyklus. Bei rund 30 Prozent der Behandelten und insgesamt 16 verschiedenen Tumorarten kam es zu einem Ansprechen auf die Therapie.

„Die Ergebnisse der RAGNAR-Studie zeigen einen klinischen Nutzen von Erdafitinib bei Erkrankten mit unterschiedlichen und teilweise auch seltenen und schwer zu therapierenden Tumorerkrankungen mit Ver-

änderungen in FGFR 1-4 unabhängig von ihrem Ursprung. Dies kann für die Betroffenen eine erhebliche Verbesserung ihres Krankheitsverlaufs bedeuten“, so Dr. Ina Pretzell, vom Westdeutschen Tumorzentrum Essen.

In Anbetracht der fehlenden Zulassung in Europa kann bei Krebserkrankungen mit Veränderungen in FGFR 1-4 diskutiert werden, ob eine Therapie mit Erdafitinib infrage kommen könnte. Weiterführende Informationen sind unter <https://wtz-essen.de/index.php?id=4689> zu finden. ◀

Pant S, Schuler M, Iyer G, Witt O, Doi T, Qin S, et al. 2023. Erdafitinib in patients with advanced solid tumours with FGFR alterations (RAGNAR): an international, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. Published: August, 2023 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00275-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00275-9)

Quelle: Universitätsklinikum Essen  
Westdeutsches Tumorzentrum Essen

### urologen.info

21. Jahrgang 2023

[www.andrologen.info](http://www.andrologen.info)

[www.urologen-infoportal.de](http://www.urologen-infoportal.de)

#### Herausgeber:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler  
PD Dr. med. Jörn H. Witt  
Dr. med. Heribert Schorn

#### Redaktion:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler  
Chefredakteur (v.i.S.d.P.)  
S. Brandis (sb)  
Małgorzata Klafke (mk)  
Dr. Nadja Klafke (nk)  
Martin Thomas (mt)

#### Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

#### Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Ingo Drehmer  
PD Dr. med. Andreas Eisenhardt  
PD Dr. med. Tobias Jäger  
Dr. Renate Leinmüller (le)  
Dr. Rolf Manz (rm)  
Dr. med. Thomas Stadler  
Dr. med. Alwin Weber

#### Verlag:

pro anima medizin medien OHG  
Amselstr. 18  
45472 Mülheim a.d. Ruhr  
Tel.: (0208) 3056-166  
Fax: (0208) 3056-167

#### IT-Technik:

D. Machein  
[www.securait.de](http://www.securait.de)

#### Wissenschaftlicher Beirat:

PD Dr. med. Andreas Bannowsky  
Prof. Dr. med. Herrmann M. Behre  
Prof. Dr. med. Christian Doehn  
Prof. Dr. med. Armin Heufelder  
Dr. med. Ulrike Hohenfellner  
Prof. Dr. med. Theodor Klotz  
Prof. Dr. iur. Matthias Krüger  
PD Dr. med. Hans-Joachim Luboldt  
Dr. med. Stefan Machtens  
Prof. Dr. med. Matthias Oelke  
Prof. Dr. med. Detlef Rohde  
Prof. Dr. med. Tim Schneider  
Prof. Dr. med. Markus Schenck  
Prof. Dr. med. Frank Sommer  
Prof. Dr. med. Herbert Sperling  
Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer  
PD Dr. med. Jörn H. Witt  
Prof. Dr. med. Vahudin Zugor  
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



#### Lektorat:

Martin Werner

#### Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2023

#### Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

#### Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

#### Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)  
Euro 60,-- (inkl. Porto und Versand),  
für Studenten Euro 45,--  
Einzelheft: Euro 15,--  
Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder  
per E-Mail: [abo@urologen-infoportal.de](mailto:abo@urologen-infoportal.de)

#### Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbe-  
reich der Autoren.

Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 2196-4874

*Anzeige*