

Literatur des Monats Mai 2020

Observation vs. stereotaktische ablative Bestrahlung beim oligometastatischen PCa

Auswahl und Kommentar von PD Dr. Tobias Maurer

["Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial"](#)

Autoren: Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, Rowe SP, Ross AE, Gorin MA, Deville C, Greco SC, Wang H, Denmeade SR, Paller CJ, Dipasquale S, DeWeese TL, Song DY, Wang H, Carducci MA, Pienta KJ, Pomper MG, Dicker AP, Eisenberger MA, Alizadeh AA, Diehn M, Tran PT.

JAMA Oncol. 2020 Mar 26; 6(5):650-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0147. Online ahead of print. PMID: 32215577

Hintergrund

Beim oligometastasierten Prostatakarzinomrezidiv werden zunehmend metastasendirektive Ansätze diskutiert. Im Rahmen der ORIOLE Studie (Observation vs. Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer; NCT02680587) sollte untersucht werden, ob eine stereotaktische ablative Strahlentherapie die onkologischen Ergebnisse in dieser Patientengruppe verbessert.

Methoden

In die prospektive Phase II Studie wurden von Mai 2016 bis Mai 2018 insgesamt 54 Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinomrezidiv nach kurativ-intendierter radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie eingeschlossen. Alle Patienten hatten 1 bis 3 Metastasen in der konventionellen Bildgebung eingeschlossen und in den letzten 6 Monaten keine und insgesamt weniger als 3 Jahre eine Hormontherapie (HT) erhalten. Die Patienten wurden 2:1 randomisiert und erhielten entweder eine stereotaktische ablative Strahlentherapie (SABR) oder ein beobachtendes Vorgehen. Dabei erhielten die Patienten bei Studienbeginn sowie nach 6 Monaten ein PSMA-PET/CT. Die Ergebnisse der PSMA-PET gingen nicht in die Therapieplanung ein, da die Strahlentherapeuten hinsichtlich des Ergebnisses der PSMA-PET verblindet waren. Das primäre Studienziel war die Beurteilung der Progressionsrate nach 6 Monaten, definiert durch eines der folgenden Ereignisse: PSA-Anstieg ($> 2\text{ng/ml}$ und $> 25\%$ des Nadirs), Progression in der Bildgebung, neu aufgetretenen Symptomatik, Einleitung einer HT oder Tod. Weitere sekundäre Studienziele waren u.a. die Verträglichkeit der SABR, lokale Kontrolle 6 Monate nach SABR, Progressionsfreies Überleben (PFS) sowie die Übereinstimmung von konventioneller Bildgebung und PSMA-PET hinsichtlich der Detektion von Metastasen.

Ergebnisse

Eine Progression wurde bei 7/36 (19 %) der SABR-Gruppe und bei 11/18 (61 %) der Kontrollgruppe festgestellt ($p = 0,005$). Das mediane PFS wurde in der SABR-Gruppe noch nicht erreicht gegenüber 5,8 Monaten in der Kontrollgruppe (Hazard ratio 0,30; $p = 0,002$). Die lokale Kontrolle der SABR nach 6 Monaten betrug 98,9 %. Die Therapie sämtlicher PSMA-PET positiver Läsionen reduzierte signifikant das Auftreten neuer Läsionen ($p = 0,006$). Es wurden keine höhergradigen Toxizitäten Grad > 3 der SABR beobachtet.

Schlussfolgerung

Die Autoren schlussfolgern, dass eine Therapie mittels SABR das onkologische Ergebnis beim oligometastasierten Prostatakarzinomrezidiv verbessert – vor allem dann, wenn das Strahlenfeld sämtliche PSMA-PET positive Läsionen umfasste.

Kommentar

Nicht erst seit der Empfehlung durch die S3-Leitlinien sowie die EAU Guideline die PSMA-PET in der Rezidivdiagnostik zu nutzen, rückt die metastasendirektive Therapie (MDT) beim Prostatakarzinom zunehmend in den Fokus. Die vorliegende Arbeit ist nun neben dem STOMP Trial (NCT01558427, Ost et al., JCO 2018) die zweite Studie, die prospektiv eine MDT beim oligometastasierten Prostatakarzinomrezidiv untersucht und dabei einen onkologischen Benefit beschrieben hat. Dabei wies ein Großteil der Patienten ein rein lymphogenes Rezidiv auf (33/54 der Patienten). Nicht verwunderlich ist, dass die Autoren zeigen konnten, dass eine aktive gezielte Bestrahlung durch SABR zu einer niedrigeren Progressionsrate nach 6 Monaten führt als ein rein beobachtendes Vorgehen.

Nach Korrelation der Ergebnisse der PSMA-PET Bildgebung mit dem progressionfreien Überleben nach 6 Monaten in der SABR-Gruppe zeigte sich allerdings, dass nur bei 1/19 der Patienten eine Progression nach 6 Monaten festgestellt wurde, bei denen alle in der PSMA-PET verdächtigen Läsionen durch die SABR erfasst wurden. Wohingegen 6/16 der Patienten eine Progression aufwiesen, bei denen nicht sämtliche in der PSMA-PET verdächtigen Läsionen durch die SABR bestrahlt wurden. Dies wiederum unterstreicht die Wichtigkeit einer PSMA-PET Bildgebung gerade für die MDT und bedeutet, dass eine MDT möglichst nicht nur auf Grundlage einer konventionellen Bildgebung erfolgen sollte.

Bemerkenswert ist zudem, dass in die Studie bereits Patienten eingeschlossen wurden, die bereits ein etwas fortgeschrittenes biochemisches Rezidiv aufwiesen. Dies zeigt sich zum einen in den bereits höheren medianen PSA-Werten beider Gruppen (6 bzw. 7 ng/ml im Median) und ist auch der Tatsache geschuldet, dass der Studieneinschluss auf Grundlage einer konventionellen Bildgebung erfolgte. Trotz dieser Voraussetzungen zeigte sich eine niedrigere Progressionsrate nach 6 Monaten, obwohl die Autoren einschränkend angeben, dass durch die SABR meist kein komplettes PSA-Ansprechen erreicht werden konnte.

Dies bestärkt unser derzeitiges Vorgehen an der Martini-Klinik, indem die Indikation für eine [Salvage-Lymphadenektomie](#) (neben weiteren klinischen Angaben) vor allem auf das Ergebnis einer aktuellen PSMA-PET sowie auf einen niedrigen PSA-Wert fußt.

Obwohl es auf absehbare Zeit wohl keine vergleichenden Studien zur Strahlentherapie und Operation im Rezidivfall beim Prostatakarzinom geben wird (nicht zuletzt aufgrund der Erfahrungen aus der PREFERE-Studie), können jedoch indirekte Vergleiche bzw. Extrapolationen

von Ergebnissen aus strahlentherapeutischen Studien für die Salvage-Lymphadenektomie vorgenommen werden. Tatsächlich handelt es sich meiner Meinung nach um komplementäre Therapieoptionen. Genauso wie eine gezielte Bestrahlung nach vorangegangener Operation möglich ist, stellt auch eine vorangegangene Bestrahlung kein Ausschlusskriterium für eine erneute Rezidivchirurgie dar (de facto sind ca. 2/3 der Patienten vorbestrahlt, die aktuell in der Martini-Klinik mittels PSMA-radioguided Surgery behandelt werden). Auch ein PSMA-PET positives Rezidiv im Bereich der ehemaligen Samenblasenloge nach radikaler Prostatektomie und Salvage-Strahlentherapie kann unter Umständen nochmals chirurgisch behandelt werden. Die Reihenfolge einer Rezidivtherapie muss dabei jedoch immer bei jedem Patienten individuell und sorgfältig abgewogen werden.

Um auf diesem doch noch jungen Gebiet der Prostatakrebstherapie weitere Erkenntnisse zu gewinnen, können wir Ihnen aktuell an der Martini-Klinik zwei von uns initiierte prospektive Studien anbieten:

- Die zweiarmige randomisierte ProStone Studie (NCT 04271579) untersucht, ob bei einseitig pelvin positiver PSMA PET (bis zu 3 Läsionen; PSA bis 4ng/ml) eine unilaterale zu einer bilateralen Salvage-Lymphadenektomie gleichwertig ist.
- In der einarmigen BioPoP Studie (NCT04324983) werden neuartige Biomarker untersucht, die bei lokalisierter Erkrankung in der PSMA PET auf eine systemische Erkrankung hinweisen könnten und eventuell zukünftig so für die Indikationsstellung zur lokalen Salvagetherapie herangezogen werden könnten.

Bei Interesse erhalten Sie weitere Informationen zu beiden Studien auf unserer [Homepage](#).

Selbstredend ist und bleibt eine Salvagetherapie derzeit eine individuelle Einzelfallentscheidung, deren Indikationsstellung umsichtig vorzunehmen ist.

In der Beratung mit Ihren Patienten helfen wir Ihnen dabei gerne.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu PD Dr. Tobias Maurer](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)