



Prostata POM Review 01-2023

Langzeitergebnisse und genetische Prädiktoren der metastasendirektiven Therapie beim oligometastasiertem Prostatakrebs

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Tobias Maurer

Autoren: Matthew P. Deek, Kim Van der Eecken, Philip Sutera, Rebecca A. Deek, Valerie Fonteyne, Adrianna A. Mendes, Karel Decaestecker, Ana Ponce Kiess, Nicolaas Lumen, Ryan Phillips, Aurelie De Bruycker, Mark Mishra, Zaker Rana, Jason Molitoris, Bieke Lambert, Louke Delrue, Hailun Wang, Kathryn Lowe, Sofie Verbeke, Jo Van Dorpe, Renee Bultijnck, Geert Villeirs, Kathia DeMan, Filip Ameye, Daniel Y. Song, Theodore DeWeese, Channing J. Paller, Felix Y. Feng, Alexander Wyatt, Kenneth J. Pienta, Maximilian Diehn, Soren M. Bentzen, Steven Joniau, Friedl Vanhaverbeke, Gert De Meerleer, Emmanuel S. Antonarakis, Tamara L. Lotan, Alejandro Berlin, Shankar Siva, Piet Ost, and Phuoc T. Tran

J Clin Oncol. 2022.

Abstract

Die STOMP und ORIOLE Studie zeigten in der initialen Beschreibung einen Benefit einer metastasengerichteten Therapie (MDT) bei Patienten mit oligometastasierten kastrationssensitiven Prostatakarzinom (omCSPC). In der vorliegenden Arbeit berichten Deek und Kollegen nun über langfristige onkologische Ergebnisse dieser beiden Studien und analysiert dabei zusätzlich den Einfluss von genomischen Markern auf das onkologische Ansprechen. Der primäre Endpunkt stellte dabei das progressionsfreie Überleben (PFS) nach Kaplan-Meier dar. Hinsichtlich der genomischen Mutationen wurden pathogenetische Mutationen in den Genen ATM, BRCA1/2, Rb1 und TP53 als „Hoch-Risiko“ eingestuft. Das mediane Follow-up der Gesamtkohorte betrug 52,5 Monate. Das mediane PFS war gegenüber einer reinen Beobachtungsstrategie durch eine MDT verlängert (11,9 Monate (95% Konfidenzintervall (KI): 8,0 – 18,3 Monate) gegenüber 5,9 Monate (95% KI, 3,2 – 7,1 Monate); gepoolte Hazard ratio (HR) 0,44, 95% KI 0,29 – 0,66; p-Wert <0,001), wobei Patienten mit Hochrisiko-Mutationen den größten onkologischen Nutzen aufwiesen (HR 0,05 gegenüber 0,42; p-Wert für Interaktion 0,12). Das PFS in der nicht-Hochrisiko-Kohorte betrug 13,4 Monate gegenüber 7,5 Monaten für Patienten mit Hochrisiko-Mutationsstatus (HR 0,53; 95% KI 0,25 – 1,11; p-Wert 0,09). Die Autoren folgern, dass die Langzeitergebnisse der bisher beiden einzigen prospektiven randomisierten Studien zur MDT einen substantiellen klinischen Nutzen der MDT gegenüber einer Beobachtung nahelegen. Durch eine Hochrisiko-Mutationsnatur kann dabei zusätzlich Risikostratifizierung hinsichtlich des weiteren onkologischen Verlaufs erfolgen.

Kommentar

Das renommierte Journal of Clinical Oncology ermöglicht es in der Rubrik „Clinical trials Update“ über wesentliche zusätzliche Ergebnisse prospektiver, bereits publizierter Studien zu berichten. Die 2018 publizierte STOMP-Studie ([Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence; NCT01558427](#); Ost et al., J Clin Oncol, 2018) zeigte bei 62 randomisierten Patienten mit biochemischem Rezidiv und maximal 3 Cholin PET positiven metastatischen Läsionen ein knapp nicht statistisch signifikantes verlängertes ADT-freies Überleben nach stereotaktischen Bestrahlung bzw. Operation im Vergleich zu einem rein beobachteten Vorgehen (21 zu 13 Monate, HR 0,60; p=0,11). Die ORIOLE-Studie ([Observation vs. Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer; NCT02680587](#); siehe [POM Mai 2020](#)) konnte bei insgesamt 54 Patienten mit maximal 3 Knochenmetastasen in der konventionellen Bildgebung einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben beim hormonsensitiven Rezidiv nachweisen (nicht erreicht vs. 5,8 Monate, HR 0,30; p=0,002). Bemerkenswert hier ist auch, dass der

mediane PSA-Wert der Patienten in diesen Studien bei 5ng/ml lag – also einem nicht mehr ganz frühen biochemischen Rezidiv.

In der vorliegenden Arbeit konnten aus diesen beiden Studien 103 Patienten (89%) mit analysierbarem Gewebe (Prostatagewebe und/oder Blut) mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) weiter untersucht wurden, wobei bei 33 Patienten (32%) die Analysen letztlich nicht erfolgreich durchführbar waren – was ein zumindest aktuell noch bestehendes Problem dieser Analyseverfahren aufzeigt. Die gepoolte Analyse zeigte bei diesen Patienten ein tendenziell verlängertes medianes radiologisches progressionsfreies Überleben, eine verlängerte Zeit bis zur Kastrationsresistenz sowie ein verlängertes Gesamtüberleben, wobei mutmaßlich aufgrund der doch noch kleinen Patientenkohorte die Unterschiede nicht signifikant waren. Eine weitere Limitation beider Studien stellt die Eingangsbildgebung dar – Cholin PET/CT bei STOMP, konventionelle Bildgebung in der ORIOLE-Studie. In der ORIOLE-Studie wurde zwar begleitend eine PSMA PET/CT durchgeführt, aber nur nachträglich analysiert. Hier zeigte sich klar, dass bei Einschluss aller PSMA PET positiven Läsionen ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben erreicht wird (siehe [POM Mai 2020](#)). Insofern sollte eine PSMA PET die Grundlage für eine (aktuell ja noch als individuell anzusehende) MDT bilden, was zumindest in Deutschland bereits jetzt meist in der Praxis erfolgt.

Trotz dieser Limitationen zeigt die vorliegende Arbeit meiner Meinung nach zukünftige Entwicklungen auf, was eine zunehmende Anzahl weiterer prospektiver Studien gerade auf dem Feld der Oligometastasierung bestätigen. Durch die Analysen konnten „Hochrisiko-Mutationen“ in den Genen ATM, BRCA1/2, Rb1 und TP53 bestätigt werden, die mit einem schlechteren Überleben assoziiert sind. Interessant ist, dass sich zum einen in beiden Gruppen (mit/ohne Hochrisiko-Mutation) ein tendenzieller Vorteil für die MDT zeigt. Die Autoren beschreiben, dass dieser bei Patienten mit Hochrisikoprofil noch deutlicher ist. Bei genauer kritischer Betrachtung (insgesamt nur 17 Patienten mit einer Hochrisiko-Mutation; Unklarheit, welche Mutationen jeweils vorlagen und wie sie auf die Therapiearme verteilt waren) ist es allerdings wohl noch zu früh, eine solche Schlussfolgerung zu ziehen. Insgesamt betrachtet könnte man überlegen, dass bei Vorliegen einer Hochrisikomutation eher eine Kombinationstherapie zu erwägen wäre. Auch hinsichtlich einer operativen MDT, die sicherlich ein kleineres Indikationsspektrum als eine strahlentherapeutische MDT aufweist (meist nur bei lokoregionärer Weichteilmetastasierung als individuelle Option; siehe [Knipper et al., Eur Urol 2022](#)), wäre eine noch bessere Patientenselektion durch zusätzliche genomische Analysen denkbar.

Während eine Analyse der somatischen (d.h. erworbene Mutationen) im Tumor- bzw. Normalgewebe bereits durch das Institut der Pathologie am UKE angeboten werden (für nähere Informationen: [Institut für Pathologie](#)), besteht die Möglichkeit für Patienten, eine Beratung bzw. Analyse auf das Vorliegen von konstitutionellen Mutationen (d.h. vererbte und vererbare Keimbahnmutationen) über das Institut für Humangenetik am UKE (für nähere Informationen: [Institut für Humangenetik](#)) zu erhalten. Gerade für Patienten mit hohem Risikoprofil kann hier ggf. eine erbliche Belastung nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden.

Insgesamt ist zu erwarten, dass genomische Analysen zumindest im Bereich der Metastasierung und bei Patienten mit hohem klinischen Risikoprofil zukünftig einen größeren Stellenwert in der Auswahl der Patienten zu den einzelnen Therapieformen einnehmen werden.

- [Prostata POM Talk](#)
- [mehr über die Studien der Martini-Klinik bhg](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Tobias Maurer](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)