Prostata POM Review 05-2024

# Effektivität und Sicherheit der Metastasen-direktiven Therapie bei Prostatakarzinom Patienten: Ein systematisches Review und Metaanalyse prospektiver Studien

Auswahl und Kommentar von Hendrik Isbarn

**Autoren:** Miszczyk et al.

Eur Urol. 2023. (Link)

## Hintergrund

Obgleich bisher keine Level 1 Evidenz für die Metastasen-direktive Therapie (MDT) existiert, wird diese häufig bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (mPCa) durchgeführt. Kontinuierlich erscheinen Daten aus gut durchgeführten prospektiven Studien.

## Ziel der Studie

Zusammenfassung der Evidenz der MDT in Hinblick auf onkologische Endpunkte sowie der Nebenwirkungsraten bei Patienten mit mPCa.

## Evidenz Akquise

PubMED, Scopus und das Web of Science wurden auf das Vorhandensein prospektiver Studien zur MDT bei mPCa durchforstet. Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS), die lokale Kontrolle (LC), Androgen Deprivations- (ADT) freies Überleben (ADT-FS), das Gesamtüberleben (OS) und das Auftreten unerwünschter Ereignisse (AE). Es wurde eine Metaanalyse für das 1- und 2 Jahr PFS, LC, ADT-FS, OS und der Rate an AEs durchgeführt. Meta-Regressions- und Sensitivität Analysen wurden durchgeführt, um die Heterogenität der Studien zu berücksichtigen und um relevante Parameter zu identifizieren.

## Evidenz Synthese

Insgesamt wurden 22 prospektive Studien (Patientenzahl N = 1137) identifiziert. Hiervon waren zwei randomisiert kontrollierte Studien (Patientenzahl N = 116). Zwei Studien (N = 120) wurden aus der Metaanalyse entfernt. Die berechnete 2-Jahr PFS betrug 46% (95% CI 36-56%) bzw. 42% (95% CI 32-52%), nachdem Studien entfernt wurden, in denen biochemische oder ADT spezifische Endpunkte verwendet worden waren. Die berechneten 2-Jahr LC, ADT-FS und OS Raten betrugen 97% (95% CI 94-95%), 55% (95% CI 44-65%) und 97% (95% CI 95-98%). Die Raten an AEs Grad 2 bzw. >=3 betrug 2,4% (95% CI 0,2–7%) und 0,3% (95% CI 0-1%).

## Schlussfolgerungen

Die MDT ist ein vielversprechendes Behandlungsverfahren mit gutem PFS, exzellenter LC bei geringer Toxizität, welches Patienten mit oligo-rekurrentem, hormonsensitivem PCa die ADT assoziierte Toxizität zu umgehen bzw. hinauszuzögern. Die Integration der ADT zu anderen Therapieverfahren ist ein vielversprechendes wissenschaftliches Feld; insbesondere gemeinsam mit systemischen Therapieverfahren sowie als Therapiebaustein mit kurativem Ansatz bei Patienten mit oligo-metastasierter Erkrankung. So lange die Ergebnisse weiterer prospektiver Studien nicht verfügbar

sind, bleibt die MDT jedoch für den Moment ein experimentelles Therapieverfahren und der Einfluss aus das Gesamtüberleben ist ungewiss.

## Zusammenfassung

Die direkte Behandlung von Metastasen ist eine vielversprechende Option bei ausgewählten Prostatakarzinom Patienten. Sie vermag die Hormontherapie hinauszuzögern und wird gegenwärtig zur Therapieintensivierung im Rahmen von Studien untersucht. Die zu erwartende Toxizität ist überschaubar.

## Kommentar

Die heute vorgestellte Studie von Miszczyk et al (1) wurde als Publikation des Monats ausgewählt, da sie ein Thema bedient, welches im Alltag durchaus angewandt wird, obgleich es noch keine Daten aus randomisierten Phase 3 Studien zu diesem Thema gibt: die Metastasen-direktive Therapie (MDT) beim metastasierten Prostatakarzinom (PCa). In der aktuellen Arbeit wurden die Daten aus 22 prospektiven Studien zu diesem Thema evaluiert. Bei den berücksichtigten Studien wurde die MDT zum Teil zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten des PCa Krankheitsverlaufs durchgeführt. Einige Patienten erfuhren die MDT im hormonsensitivem Krankheitsstadium, bei anderen lag bereits ein kastrationsresistentes PCa vor. Teilweise wurde die MDT bei synchroner Metastasierung durchgeführt; dann wieder bei metachroner Metastasierung. Es handelt sich also um ein relativ heterogenes Patientenkollektiv, was bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden sollte.

Die meisten der evaluierten Patienten hatten ein metachrones, oligometastasiertes PCa und waren noch nicht mittels Androgen Deprivation (ADT) behandelt worden. Entsprechend beziehen sich die in der Metaanalyse berechneten Daten vor allem auf dieses Patientenkollektiv. Die ermittelten Daten sind durchaus als positiv zu bezeichnen: Beispielsweise betrug das 2-Jahr ADT freie Überleben 55%. Es war also mehr als jeder zweite Patient 2 Jahre nach der MDT noch ohne Systemtherapie, was im (ossär) metastasierten Stadium der Erkrankung ja eigentlich dem Standard entspricht. Weiterhin war die Therapie assoziierte Toxizität extrem niedrig: Die Rate an >= Grad 3 unerwünschter Ereignisse betrug lediglich 0,3%. Dies ist von sehr hoher Relevanz, da sehr harte Endpunkte, wie z.B. der Einfluss der MDT auf das Gesamtüberleben noch nicht bekannt sind.

In aktuellen Leitlinien wird die MDT zumeist noch zögerlich betrachtet. So formulieren beispielsweise die EAU Leitlinien 2024, dass die MDT nicht außerhalb klinischer Studien durchgeführt werden sollte. In Ermangelung reifer Daten aus Phase 3 Studien ist dies natürlich verständlich. Andererseits werden mit zunehmendem Einsatz des PSMA-PET-CTs immer häufiger Patienten mit zum Teil geringer metachroner ossärer Metastasierung diagnostiziert werden. Hier erscheint die Frage berechtigt, ob diese Patienten tatsächlich immer mittels (in der Regel kombinierter und prinzipiell lebenslanger) ADT behandelt werden sollten, falls die Patienten die Teilnahme an einer prospektiven MDT Studie nicht wünschen oder diese nicht ortsnah angeboten wird, oder ob die MDT nicht doch als individuelles Therapiekonzept durchgeführt werden kann? Mit dieser Frage werden sich alle klinisch tätigen Urolog*innen von Zeit zu Zeit befassen müssen. Die vorliegende Studie bietet hierzu eine gute Diskussionsgrundlage.

Gegenwärtig wird die MDT im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts in mehreren prospektiven Studien untersucht. Es bleibt abzuwarten, was diese Studien zu Tage fördern und wie die MDT dann bewertet wird. Bis dahin bleibt festzuhalten, dass bei ausgesuchten Patienten mit Oligo-Metastasierter Erkrankung die MDT ein individueller Therapieansatz ist, bei dem man relativ viel gewinnen und nur wenig verlieren kann.

- Prostata POM Talk

- mehr über die Studien der Martini-Klinik
- mehr über die Martini-Klinik