Prostata POM Review 12-2024

Anzahl zirkulierender Tumorzellen und Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Tobias Maurer

Autoren: Amir Goldkorn, MD; Catherine Tangen, DrPH; Melissa Plets, MS; Daniel Bsteh, PhD; Tong Xu, PhD; Jacek K. Pinski, MD; Sue Ingles, DrPH; Timothy Junius Triche, MD, PhD; Gary R. MacVicar, MD; Daniel A. Vaena, MD; AnthonyW. Crispino, MD; David JamesMcConkey, PhD; Primo N. Lara Jr, MD; Maha H. A. Hussain, MD; David I. Quinn, MD; Tanya B. Dorff, MD; Seth Paul Lerner, MD; Ian Thompson Jr, MD; Neeraj Agarwal, MD

JAMA Network Open. 2024;7(10):e2437871. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.37871

Abstract

Beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakrebs (mHSPC) haben neue Erstlinien-Kombinationstherapien das Gesamtüberleben (OS) verbessert, aber die klinischen Ergebnisse für einzelne Patienten sind sehr unterschiedlich und schwer vorherzusagen. Die Anzahl der im peripheren Blut zirkulierenden Tumorzellen (CTC) ist der am umfassendsten validierte prognostische Liquid-biopsy Biomarker beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakrebs (mCRPC), und neuere Studien haben nahegelegt, dass er auch beim mHSPC aussagekräftig sein könnte.

Ziel der Studie: Untersuchung des prognostischen Werts der CTC-Zahl bei Männern mit mHSPC.

Material und Methoden: In der SWOG-1216-Studie, einer prospektiven, randomisierten klinischen Phase-3-Studie bei Männern mit mHSPC, erfolgte nach einem Studienamendment begleitend eine Blutabnahme bei Studieneinschluss als auch beim Fortschreiten zum mCRPC. Die CTCs wurden mit einer von der US Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Isolierungsplattform gezählt. Die CTC-Messungen wurden als 0, 1 bis 4 oder >5 CTCs pro 7,5 ml kategorisiert, basierend auf dem prognostischen Wert dieser Cutpoints in Vorstudien. Die Datenanalyse wurde zwischen dem 28. Oktober 2022 und dem 15. Juni 2023 durchgeführt. Die Anzahl der zirkulierenden Tumorzellen wurde auf einen Zusammenhang mit den drei definierten Studienendpunkten untersucht: Lebenserwartung, progressionsfreies Überleben und PSA-Ansprechen nach 7 Monaten, nach Anpassung für andere Kovariaten unter Verwendung von proportionalen Hazard- und logistischen Regressionsmodellen.

Ergebnisse: Von 1313 Teilnehmern der SWOG-Studie (medianes [IQR] Alter, 68 [44-92] Jahre) konnten auswertbare Proben von 503 Patienten (medianes [IQR] Alter, 69 [46-90] Jahre) mit neu diagnostiziertem mHSPC zu Studienbeginn und 93 Proben von Patienten bei Progression gesammelt werden. Die Baseline-Messungen betrugen >5 CTCs pro 7,5 ml bei 60 Patienten (11,9 %), 1 bis 4 CTCs pro 7,5 ml bei 107 Patienten (21,3 %) und 0 CTCs pro 7,5 ml bei 336 Patienten (66,8 %). Das mediane Überleben bei Männern mit >5 CTCs pro 7,5 ml betrug 27,9 Monate (95%CI, 24,1-31,2 Monate) im Vergleich zu 56,2 Monaten (95%CI, 45,7-69,8 Monate) bei Männern mit 1 bis 4 CTCs pro 7,5 ml und wurde bei 78,0 Monaten Nachbeobachtung bei Männern mit 0 CTCs pro 7,5 ml nicht erreicht. Nach Bereinigung um klinische Kovariaten zu Studienbeginn hatten Männer mit >5 CTCs pro 7,5 ml zu Studienbeginn ein signifikant höheres Sterberisiko (Hazard Ratio 3,22; 95%CI, 2,22-4,68) und Krankheitsfortschreiten (Hazard Ratio 2,46; 95%CI, 1,76-3,43) sowie eine geringere Wahrscheinlichkeit eines vollständigen Ansprechens des PSA-Wertes nach 7 Wochen

Therapie (Odds Ratio, 0,26; 95%CI, 0,12-0,54) im Vergleich zu Männern mit 0 CTCs pro 7,5 ml zu Studienbeginn. Die Hinzunahme der CTC-Messung zu anderen bekannten prognostischen Faktoren führte zu einem erhöhten prognostischen Wert für das 3-Jahres-Überleben (AUC 0,79; 95%CI, 0,73-0,84 vs. AUC 0,73; 95%CI, 0,67-0,79 nur für die Ana-lyse der Kovariaten).

Schlussfolgerung und Relevanz: In dieser prognostischen Studie konnte die Messung der CTCs als prognostischer Biomarker validiert werden, der unabhängig von den nachfolgenden Therapielinien die bestehenden prognostischen Faktoren verbessert. Somit kann die CTC-Zahl beim mHSPC als nichtinvasiver Biomarker zur Identifizierung von Männern dienen, die wahrscheinlich ein schlechtes Überleben aufweisen und ggf. von intensivierten Therapieregimes profitieren können.

Kommentar

In der SWOG-1216 Studie wurden Patienten mit mHSPC randomisiert zwischen einer maximalen Androgenblockade (Gabe von LHRH-Agonisten und Bicalutamid 50mg/d) und einer Therapie mit LHRH-Agonisten und Orteronel (oraler CYP17-Inhibitor). Im Rahmen der Randomisierung wurden die Patienten stratifiziert nach Krankheitsausdehnung (Metastasierung in Lymphknoten, Becken- und Wirbelsäule (minimal) versus darüberhinausgehend (ausgedehnt)), dem Performance-Status (0 versus 1 versus 2) und dem Beginn der Hormontherapie (vor bzw. nach Randomisierung). Den primären Endpunkt stellte das Gesamtüberleben dar (hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen). Sekundäre Endpunkte waren das PSA-Ansprechen nach 7 Monaten sowie das pro-gressionsfreie Überleben. Hier zeigte sich eine Überlegenheit des Behandlungsarmes mit Orteronel (Agarwal et al., JCO 2022).

Der Artikel von Goldkorn et al. zur klinischen Bedeutung der CTC-Messung beim hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinom (mHSPC) verdeutlicht die potenzielle Rolle zirkulierender Tumorzellen (CTCs) als prognostischer Marker. Die Autoren zeigen in der SWOG-1216-Studie, dass hohe CTC-Werte (>5 CTCs/7,5 ml) zu Erstlinien-Therapiebeginn beim mHSPC mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit assoziiert sind. Im Vergleich zu Patienten mit niedrigem oder keinem CTC-Nachweis (0–4 CTCs) wiesen diejenigen mit hohen Werten eine deutlich verkürzte mediane Überlebensdauer von nur 27,9 Monaten auf, während Patienten ohne CTC-Nachweis das längste Überleben zeigten. Dies konnten die Autoren sowohl für die Gesamtkohorte zeigen als auch in den jeweiligen Behandlungsar-men. Die Bestimmung der CTC-Belastung könnte somit bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen prognostischen Mehrwert bieten, der möglicherweise zur Intensivierung oder Anpassung der Therapie genutzt werden könnte.

Zu berücksichtigen ist allerdings, dass die Patienten bei Studieneinschluss bereits eine höhere Tumorlast hatten (medianer PSA-Wert zum Studieneinschluss lag bei 26ng/ml; 45% der Patienten hatten bereits eine Metastastasierung außerhalb des kleinen Beckens und Stammskeletts in der konventionellen Bildgebung). Daher ist diese Patientenpopu-lation eher nicht mit gegenwärtigen Patientenkohorten mit hormonsensitiver metastasierter Erkrankung vor Einleitung einer Erstlinientherapie vergleichbar. Zudem würde aktuell entweder eine Doublette oder sogar Triple-Therapie in der Erstlinie indiziert werden.

Während diese CTC-Marker eine individualisierte Risikostratifizierung für mHSPC ermöglichen, müssen aktuell natürlich auch die Fortschritte der Bildgebung (und hier vor allem der PSMA PET/CT) berücksichtigt werden. Wie allgemein bekannt erlaubt die molekulare Bildgebung mithilfe von PSMA-basierten Tracern eine präzise Lokalisierung und Quantifizierung der Tumorlast bereits in frühen Stadien des Prostatakarzinoms und hat die Diagnostik deutlich verbessert. Wie zudem unlängst gezeigt werden konnte, ermöglicht die PSMA PET/CT in Kombination mit dem PROMISE-Klassifikationssystem eine valide prognostische Aussage über das Überleben von Patienten mit Prostatakarzinom – und übertrifft hier sogar herkömmliche Risikomodelle (wie die NCCN- und EAU-Risikoklassifikationen) in ihrer Aussagekraft (Karpinski et al., Lancet Oncol 2024). Der Einsatz dieser PSMA PET-Nomogramme konnte eine akkurate Differenzierung zwischen Hoch- und Niedrigrisikogruppen für das Gesamtüberleben erreichen. Dies unterstreicht das Potenzial der PSMA PET, nicht nur zur Stadieneinteilung, sondern auch als prognostisches Instrument

zur Unterstützung von Therapieentscheidungen beizutragen. Die Einführung der PSMA PET/CT-Bildgebung verändert somit zunehmend die Behandlungslandschaft und könnte dabei helfen, die Definition von Hochrisikopatienten für intensivere oder lokal fokussierte Therapien zu verfeinern.

Diese Fortschritte in der molekularen Diagnostik und Risikostratifizierung werfen eine entscheidende Frage zur optimalen Therapie beim hormonsensitiven Prostatakarzinom auf. Während bisherige Leitlinien häufig eine systemische Hormontherapie für das mHSPC empfehlen, stellt sich die Frage, ob dies auch so für Patienten gilt, die mittels molekularer Bildgebung – also der PSMA PET/CT – untersucht wurden. Hier werden zunehmend bei lokoregionärem Rezidiv oder nur eingeschränkter Metastasierung lokalisierte individuelle Therapieansätze – wie z.B. eine gezielte Bestrahlung oder eine nochmalige Operation im Sinne einer Salvage-Lymphadenektomie – zumindest in Erwägung gezogen. Die Identifikation von Patienten, die von diesen Therapieansätzen profitieren, ist dabei von entscheidender Bedeutung.

Hier könnten Liquid-Biopsy-Marker wie CTCs eine zusätzliche Hilfe bieten, um Patienten zu identifizieren, bei denen trotz günstigem Ergebnis einer PSMA PET/CT Untersuchung eine bereits okkulte systemische Erkrankung angenommen werden muss. In diesem Kontext möchte ich unsere BioPoP-Studie (NCT 04324983) hervorheben. Diese prospektive Studie untersuchte die prädiktive Relevanz von CTCs bei rund 150 Patienten, die nach PSMA-PET/CT eine PSMA-radioguided surgery (PSMA-RGS) erhalten sollten. Erste Analysen zeigen nun, dass zwar nur ein geringer Prozentsatz der eingeschlossenen Patienten CTC-positiv war, diese wenigen Patienten jedoch tendenziell ein kürzeres therapiefreies Intervall nach der PSMA-RGS aufwiesen. Dies lässt vermuten, dass CTCs als Marker für ein möglicherweise aggressiveres biologisches Verhalten dienen könnten und dazu beitragen könnten, Patienten zu identifizieren, die von einer zusätzlichen oder intensiveren Nachbehandlung profitieren würden – oder denen eben keine Salvage-Lymphadenektomie mehr empfohlen werden sollte.

Zusammenfassend wird deutlich, dass die Kombination aus fortschrittlicher Bildgebung und Liquid-Biopsy-Techniken wie der CTC-Messung für die Risikostratifizierung und Therapiefindung bei mHSPC eine zunehmend wichtige Rolle spielen kann. Goldkorns Arbeit zeigt dabei die potenzielle prognostische Bedeutung von CTCs, insbesondere für das Überleben. Gleichzeitig stellt die PSMA-PET/CT-Bildgebung ein bedeutendes Instrument zur präzisen Tumordarstel-lung dar und zeigt ebenfalls prognostische Relevanz. Zukünftige Studien könnten sich darauf konzentrieren, wie CTC-Nachweise oder weitere Liquid-Biopsy Marker in Verbindung mit PSMA-PET-Daten zur Optimierung der Therapieent-scheidungen beim hormonsensitiven Prostatakarzinom beitragen können.

- Prostata POM Talk

- mehr über die Studien der Martini-Klinik
- mehr zu Prof. Dr. Tobias Maurer
- mehr über die Martini-Klinik