

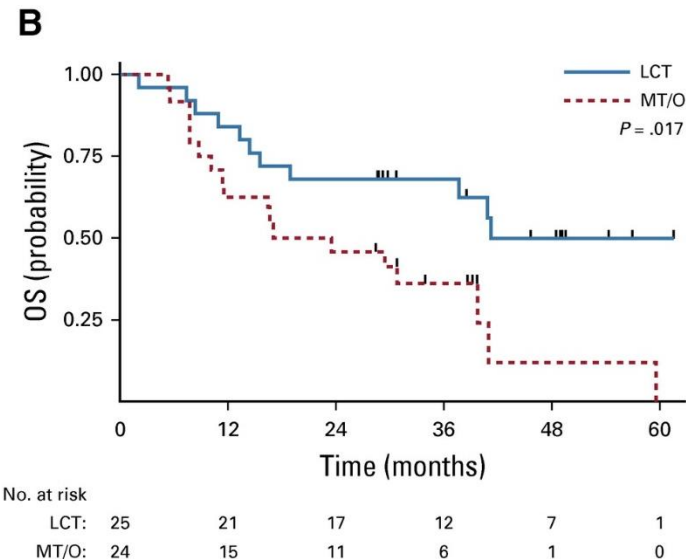
Oligometastasierung unterschiedlicher Entitäten – Stereotaktische ablative Radiotherapie vs. Palliativversorgung

Ergebnisse einer weiteren randomisierten Phase II Studie
„SABR-COMET“
(Palma *et al.*, Lancet 2019)

Alexander Fabian, David Krug
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Klinik für Strahlentherapie am UKSH Kiel

Oligometastasierung:

- Erkrankungsstadium mit begrenzter Anzahl von Fernmetastasen
- Population mit besserer Prognose insbesondere nach lokal-ablativer Therapie
- Evidenz für Prognoseverbesserung durch Lokaltherapie von Metastasen aus prospektiv randomisierten Studien bislang nur für Prostatakarzinom (STOMP, Radiotherapie), NSCLC (s.u.) und kolorektales Karzinom (EORTC 40004, RFA/OP von Lebermetastasen)



Gomez et al. 2016 + 2019:

- NSCLC IV mit ≤ 3 Fernmetastasen und fehlendem Progress 3 Monate nach initialer Systemtherapie
- Phase II Randomisiert \pm **Lokal konsolidierende Therapie** (Mehrzahl Radiotherapie)

=> ! Frühzeitige Schließung der Rekrutierung bei signifikant verbessertem Progressions-freien Überleben und nun auch Gesamtüberleben (41 vs 17 Monate im Median)

? Besteht ein Entitäten-übergreifender Nutzen durch lokal ablative Radiatio in der Oligometastasierung



SABR-COMET Studie

Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastases

Palma et. *al* Lancet 2019

Multizentrisch (10 Zentren), Phase II, randomisiert, open-label

✓ ≥ 3 Monate kontrollierter Primarius nach definitiver Therapie

✓ 1-5 Metastasen (metachron zum Primarius) ✓ ECOG 0-1

33 Patienten



Standard-Palliativversorgung

± Systemtherapie (~ 50%)
± palliative Radiatio (64%)

1:2 Randomisierung

Stratifikation nach
Metastasenzahl
(1-3 vs. 4-5)

66 Patienten



Stereotaktisch ablative Radiotherapie
aller Metastasen

30-60 Gy in 3-8 fx (häufigstes: 5x7 Gy)
+ Palliativversorgung
± Systemtherapie (~ 50%)



? Primär: OS ? Sekundär: PFS, Toxizität, Lebensqualität

! **Testung: zweiseitiges α von 0,20 \Rightarrow $p < 0,20$ = positiver Test / stat. signifikant**
Intention-to-treat Analyse

Patientencharakteristika

Entitäten

!! teils Ungleichgewicht

Anzahl der Metastasen

!! über 90% weniger als 3

Lokalisation der Metastasen

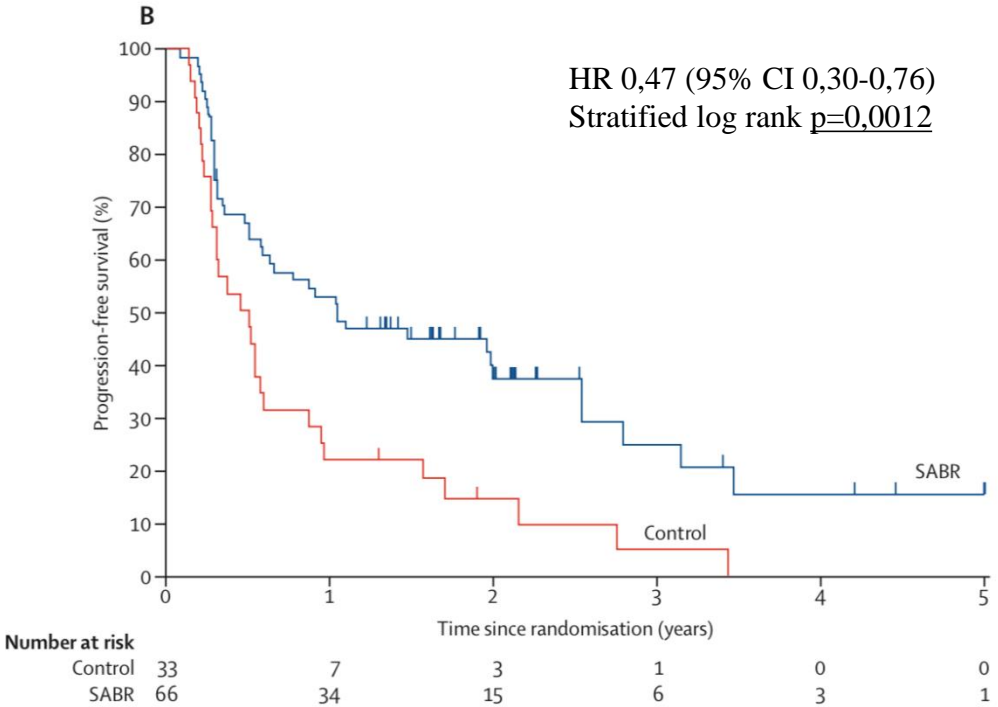
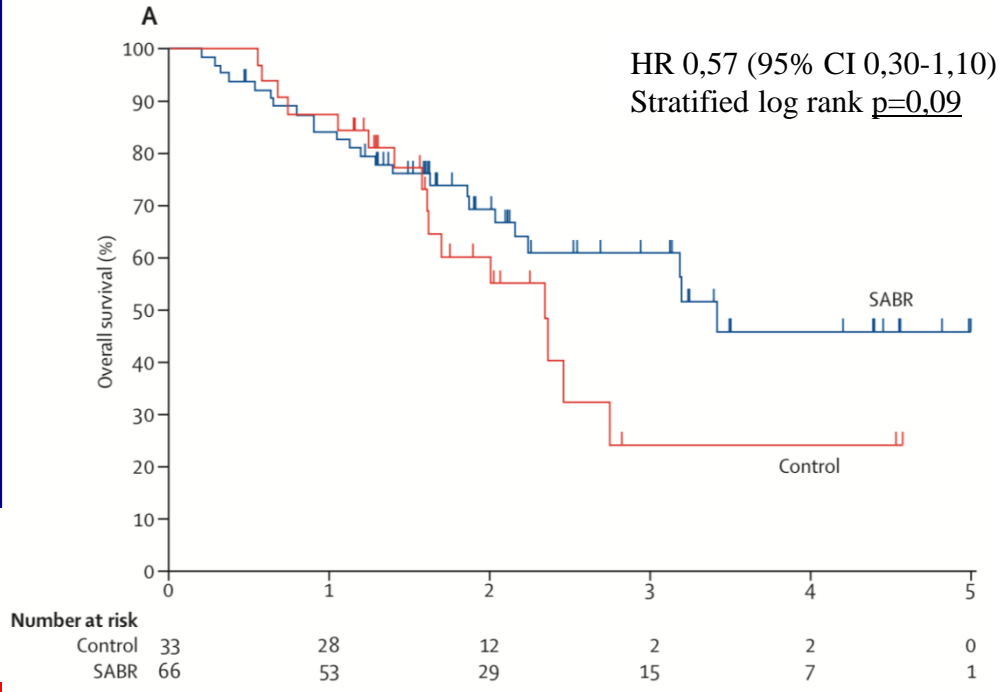
	Control group (n=33)	SABR group (n=66)
Age	69 (64-75)	67 (59-74)
Sex		
Men	19 (58%)	40 (61%)
Women	14 (42%)	26 (39%)
Site of original primary tumour		
Breast	5 (15%)	13 (20%)
Colorectal	9 (27%)	9 (14%)
Lung	6 (18%)	12 (18%)
Prostate	2 (6%)	14 (21%)
Other	11 (33%)	18 (27%)
Time from diagnosis of primary tumour to randomisation (years)	2.3 (1.3-4.5)	2.4 (1.6-5.3)
Number of metastases		
1	12 (36%)	30 (46%)
2	13 (40%)	19 (29%)
3	6 (18%)	12 (18%)
4	2 (6%)	2 (3%)
5	0 (0%)	3 (5%)
Location of metastases		
Adrenal	2/64 (3%)	7/127 (6%)
Bone	20/64 (31%)	45/127 (35%)
Liver	3/64 (5%)	16/127 (13%)
Lung	34/64 (53%)	55/127 (43%)
Other*	5/64 (8%)	4/127 (3%)

Data are n (%), n/N (%), or median (IQR). SABR=stereotactic ablative radiotherapy. *Other comprises brain (n=3 lesions in control group; n=1 lesion in SABR group), lymph nodes (n=1 lesion in control group; n=3 lesions in SABR group), and para-renal (n=1 lesion in control group).

Table 1: Baseline characteristics

Gesamtüberleben

Progressions-freies Überleben



Stereotaktisch ablative
Radiotherapie

Standard-
Palliativversorgung

OS median

41 Monate *

28 Monate

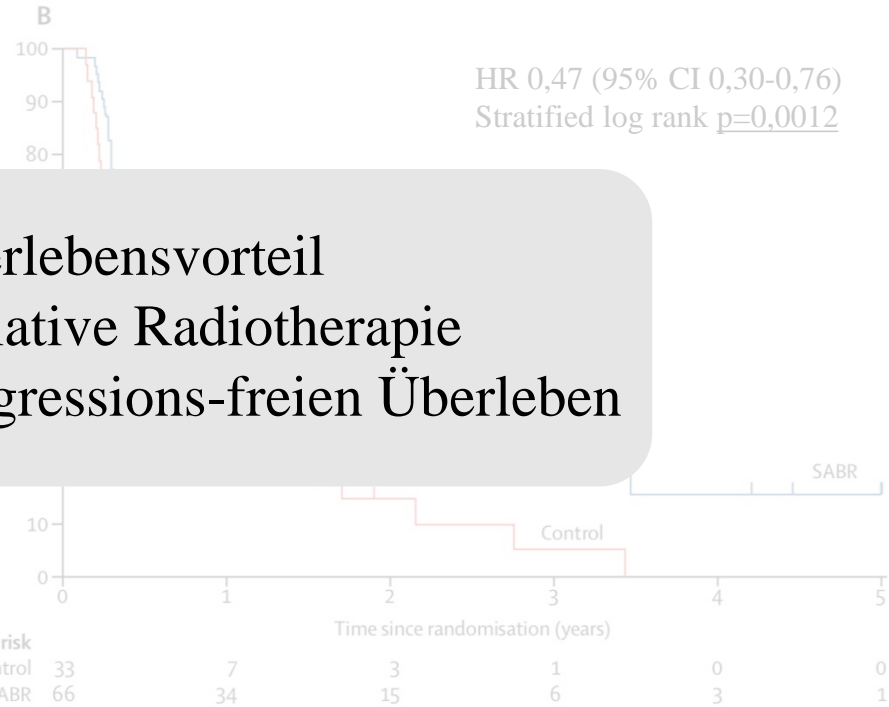
PFS median

12 Monate *

6 Monate

Gesamtüberleben

Progressions-freies Überleben



✓ **Signifikanter Überlebensvorteil durch stereotaktisch ablative Radiotherapie im Gesamtüberleben und Progressions-freien Überleben**

Stereotaktisch ablative Radiotherapie

Standard-Palliativversorgung

OS median

41 Monate *

28 Monate

PFS median

12 Monate *

6 Monate

Toxizität

	Unerwünschtes Ereignis $\geq^{\circ}\text{II}$	Therapie-bedingte Todesfälle
Kontrolle	9% (3/33)	0
SABR	29% * (19/66)	4,5% (3/66)

- Schmerzen n = 8
- Fatigue n = 4
- Dyspnoe n = 2

- Strahlenpneumonitis
- Lungenabszess
- OP-Komplikation nach radiogen perforiertem Magenukulus

Lebensqualität

ohne Unterschied in patient reported outcome measures (FACT-G)

Toxizität

Unerwünschtes

Therapie-bedingte

! gleiche Lebensqualität und insgesamt begrenzte Toxizität jedoch:
signifikant mehr \geq °II Toxizität (v.a. Schmerz, Fatigue, Dyspnoe)
und 3 therapiebedingte Todesfälle

- Schmerzen n = 8
- Fatigue n = 4
- Dyspnoe n = 2

- Strahlenpneumonitis
- Lungenabszess
- OP-Komplikation nach radiogen perforiertem Magenukulus

Lebensqualität

ohne Unterschied in patient reported
outcome measures (FACT-G)

Schlussfolgerung der Autoren

- ✓ Hochsignifikanter Vorteil im Progressions-freien Überleben durch lokal ablativ Radiotherapie
- ✓ Signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben durch lokal ablativ Radiotherapie, in Entitäts-spezifischen Phase III Studien zu validieren
- ✓/! Lokal ablativ Radiotherapie insgesamt gut toleriert
mit weniger als 30% \geq °II Toxizität jedoch 3 therapiebedingten Todesfällen daher Fokussierung in der Entwicklung auf weitere Reduktion der Toxizität

Limitationen aus Autorensicht

- ! Verteilung der Entitäten in den Gruppen nicht homogen (z.B. mehr PC in SABR-Gruppe)
- ! Aussage zu > 3 Metastasen nicht sicher möglich (> 90 % mit weniger als 3 Metastasen)
- ! Optimales Fraktionierungsregime weiter unklar

Persönliche Bewertung

- Wiederholter prospektiver Nachweis für besondere Patientenpopulation mit Oligometastasierung unter initial (≥ 3 Monate) kontrolliertem Primarius
=> günstigere Prognose (28 Monate im Median in Kontrollgruppe)
- Qualitativ hochwertige Studie, die erstmals Entitäts-übergreifend prospektiv eine signifikante weitere Verbesserung dieser Prognose mit stereotaktisch ablativer Radiotherapie zeigt (Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um >12 Monate)!
- Strahlentherapie als alleinige Lokalthherapie im experimentellen Arm
=> weitere Verbesserung des Evidenzniveaus der Strahlentherapie gegenüber der OP
- Für definitive Evidenz bezüglich des Gesamtüberlebens und Schärfung des Sicherheitsprofils => Entitäts-bezogene Phase III Studien mit jeweils vergleichbarer Systemtherapie nötig
- Positionierung der Immuntherapie in diesem Setting noch unklar, jedoch potentiell synergistische Effekte in Kombination mit Radiotherapie