

SBRT von Oligometastasen beim Prostata-Ca: Hocheffektiv auch beim met. kastrationsresistenten P-Ca und moderner Systemtherapie

GROUQ-PCS 9-Studie

Niazi et al, Lancet Oncol 2025



Prof. Dr. David Krug

Prof. em. Dr. Jürgen Dunst



*Klinik für Strahlentherapie
UKSH Kiel/CAU Kiel*

Hintergrund

Für die Radioonkologie ist die ablative RT von Oligometastasen (in der Literatur oft als MDT=metastasis-directed therapy beschrieben) eine der wichtigsten Entwicklungen der letzten Jahre. Bei einigen Indikationen ist diese Therapieoption in Leitlinien etabliert (z.B. NSCLC).

Auch beim oligometastasierten Prostata-Ca gibt es mehrere Studien, die die grundsätzliche Wirksamkeit dieser MDT bestätigen; allerdings ist ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben bisher nicht nachgewiesen. In Leitlinien zum Prostata-Ca wird diese Therapie daher - aus unserer Sicht - eher stiefmütterlich behandelt.

Wir nehmen die aktuelle Publikation der kanadischen GROUQ-PCS 9-Studie zum Anlass, um dieses Thema zu adressieren. Wir möchten zeigen:

- Die RT von Oligometastasen ist hocheffektiv und bezüglich onkologischer Endpunkte mit den Fortschritten durch moderne Medikamente vergleichbar.
- Die RT von Oligometastasen kann und will eine moderne Systemtherapie, wenn nötig, nicht ersetzen, aber sie ist eine effektive und sehr gut verträgliche Ergänzung.
- In Leitlinien wird mitunter mit zweierlei Maß gemessen. Denn beispielsweise wird Olaparib für manche Patienten mit mCRPC* empfohlen, obwohl das Medikament lediglich das rPFS und nicht das OS verbessert.

*mCRPC= metastasiertes kastrationsresistentes Prostata-Ca

NEU GROUQ-PCS 9-Studie



Metastases-directed therapy in addition to standard systemic therapy in oligometastatic castration-resistant prostate cancer in Canada (GROUQ-PCS 9): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial

Tamim Niazi, Fred Saad, Steven Tisseeversinghe, Rashmi Koul, Isabelle Thibault, Peter W M Chung, George Wakil, Michael Lock, Guila Delouya, Boris Bahoric, Andrew Feifer, Venkata Ramana Agnihotram, Theodoros Tsakiridis, Fabio L Cury, Rafika Dahmane, Nikhilesh Gajanan Patil, Scott Tyldesley

Summary

Background The role of metastasis-directed therapy (MDT) in castration-resistant prostate cancer (CRPC) remains unclear. Prostate Cancer Study 9 (PCS-9) aimed to evaluate the benefits of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in

	ADT-ENZA control (n=48)	ADT-ENZA-SBRT (n=52)
Age, years	72.5 (67.0-79.5)	73.5 (67.0-77.0)
Age group		
<70 years	18 (38%)	17 (33%)
≥70 years	30 (63%)	35 (67%)
ECOG performance status		
0	31 (65%)	41 (79%)
1	15 (33%)	9 (17%)
2	0	0
Missing data	2 (4%)	2 (4%)
Race		
White	40 (83%)	40 (77%)
Other	6 (13%)	5 (10%)
Asian	3 (6%)	4 (8%)
African American	2 (4%)	1 (2%)
Arabic	1 (2%)	0
Missing data	2 (4%)	7 (14%)
BMI ≥30 kg/m ² (obese)		
No	17 (35%)	24 (46%)
Yes	29 (60%)	23 (44%)
Missing data	2 (4%)	5 (10%)
Gleason score		
<8	18 (38%)	25 (48%)
≥8	29 (60%)	25 (48%)
Missing data	1 (2%)	2 (4%)
History of hypertension	20 (44%)	23 (48%)
History of diabetes	6 (13%)	6 (3%)
Previous radiotherapy for prostate cancer (radical, adjuvant, salvage, or palliative)	37 (77%)	45 (87%)
History of radical prostatectomy	21 (44%)	22 (42%)
History of radical radiotherapy	16 (33%)	17 (33%)
De novo (synchronous) at presentation	11 (23%)	13 (25%)
Recurrent (metachronous) after local therapy	37 (77%)	39 (75%)
Family history of prostate cancer	13 (29%)	12 (26%)
History of cardiac issues	13 (28%)	11 (23%)
Prostate-specific antigen concentration before randomisation, ng/mL	14.2 (0.3-135.7)	8.6 (0.3-53.5)
Testosterone, nmol/L	0.47 (0.1-1.9)	0.41 (0.1-1.3)
Number of metastasis		
1	24 (50%)	17 (33%)
2	12 (25%)	21 (40%)
3	7 (15%)	6 (12%)
<4	43 (90%)	44 (85%)
≥4	5 (10%)	8 (15%)
Distant lymph node metastasis only	11 (23%)	15 (29%)
Bone metastasis	28 (58%)	27 (52%)
Mixed: bone, lung, lymph node	7 (15%)	7 (14%)
Lung metastasis	1 (2%)	3 (6%)
Soft tissue bone metastasis	1 (2%)	0
Data are median (IQR) or n (%). Demographic and clinical characteristics of the study population at the time of enrollment in the two treatment groups. Totals might not add to column N for certain variables due to missing data. ADT=androgen deprivation therapy. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. ENZA=enzalutamide. SBRT=stereotactic body radiotherapy.		
Table 1: Patient baseline characteristics		

GROUQ-PCS 9-Studie

Design & Patientenkollektiv

- Randomisierte Studie analog Phase II/III an 13 kanadischen Zentren
- Patienten mit metastasiertem **kastrationsresistentem** Prostata-Ca (mCRPC, d.h. PSA-Progress unter ADT bei Testosteron <1,7 nmol/L), keine Vortherapie mit ARPI*, Vortherapie mit Docetaxel war erlaubt
- Oligometastasierte Erkrankung (max. 5 Metastasen) in konv. Bildgebung (keine PET-CT)
- 1:1-Randomisation in
 - Kontrollarm: ADT + Enzalutamid
 - Exp. Arm: ADT + Enza + Metastasen-SBRT (SBRT mit 2x12 Gy oder 5x6-8 Gy für Knochenherde, 5x7-10 Gy oder Äquivalent für andere Läsionen)
- Primärer Endpunkt: radiografisches progressionsfreies Überleben (rPFS)
- Hypothese: Verbesserung des medianen rPFS von 16 auf 24 Monate
- Geplant waren 130 Patienten, Abbruch bei Einschluss von 102 Pat.

ARPI*: Androgen-Rezeptor
Pathway Inhibitor

Niazi et al, Lancet Oncol 2025

GROUQ-PCS 9-Studie: Consort-Diagramm

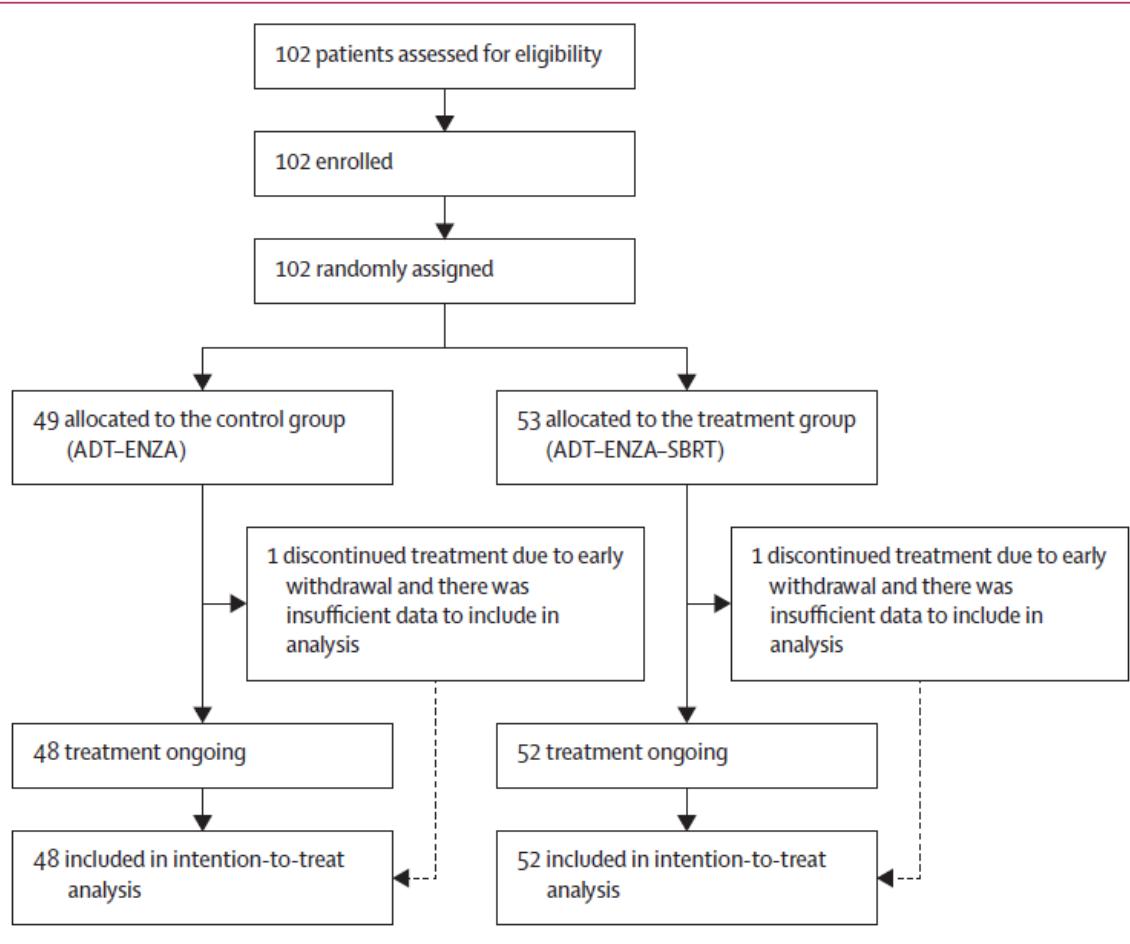


Figure 1: Trial profile

ADT=androgen deprivation therapy. ENZA=enzalutamide. SBRT=stereotactic body radiotherapy.

Typische Probleme von IIT-Studien mit Strahlentherapie:

- Schleppende Rekrutierung wegen Änderungen (mehr Optionen) in der Systemtherapie
- Weniger Ereignisse als erwartet

GROUQ-PCS 9-Studie: Ergebnisse

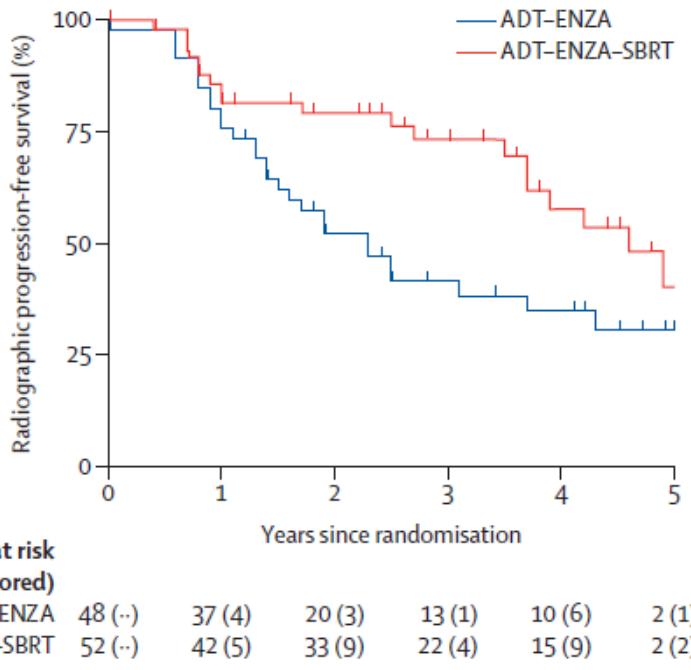


Figure 2: Radiographic progression-free survival

Kaplan-Meier curves showing the proportion of patients who remained free from radiographic progression over time among those who received ADT-ENZA, with or without the addition of SBRT. The addition of SBRT significantly improved radiographic progression-free survival compared with ADT-ENZA alone (hazard ratio 0.48 [95% CI 0.27–0.86]; $p=0.014$). ADT=androgen deprivation therapy. ENZA=enzalutamide. SBRT=stereotactic body radiotherapy.

Deutliche Verbesserung des medianen rPFS von 2,3 Jahren auf 4,6 Jahre, HR=0,48, p=0,014

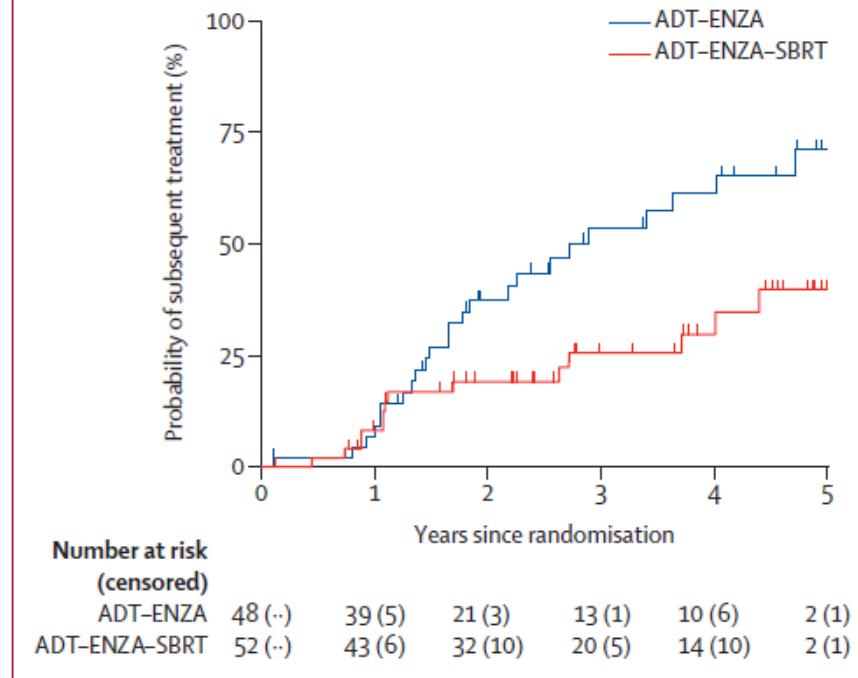


Figure 3: Time to subsequent treatment from the date of randomisation

Kaplan-Meier curves showing the proportion of patients who had not yet required additional systemic treatment over time among those who received ADT-ENZA, with or without the addition of SBRT. The addition of SBRT significantly prolonged the time to the next line of systemic therapy (hazard ratio 0.42 [95% CI 0.22–0.80]; $p=0.009$).

Deutliche Verbesserung der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie von 2,9 auf 5,1 Jahre, HR=0,42, p=0,009

GROUQ-PCS 9-Studie: weitere Ergebnisse

- Trend für Vorteil in der biochemischen Progressionsfreiheit, medianes bPFS 3,1 vs. 4,6 Jahre, HR 0,58, p=0,065
- Leider kein signifikanter Vorteil im Overall survival (HR 0,71, p=0,4), allerdings erhielten 9 Patienten in der ADT-Enza-Gruppe eine SBRT der Metastasen bei Progress (19% der Gruppe) und es waren erst 13 bzw. 11 Pat. in den beiden Armen verstorben.
- Nebenbefund in der Posthoc-Analyse: Patienten, die nach Therapie einen PSA-Nadir <0,2 ng/ml erreichten, hatten ein signifikant besseres Outcome.

GROUQ-PCS 9-Studie: Toxizität & Rezidivmuster

	ADT-ENZA control group (n=48)		ADT-ENZA-SBRT group (n=52)	
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 1-2	Grade 3
Fatigue	31 (65%)	1 (2%)	29 (56%)	1 (2%)
Hot flashes	34 (71%)	0	32 (62%)	0
Erectile impotence	4 (8%)	8 (17%)	5 (10%)	9 (17%)
Arthritis	7 (15%)	0	5 (10%)	0
Hypertension	3 (6%)	2 (4%)	0	1 (2%)
Fracture	2 (4%)	2 (4%)	2 (4%)	1 (2%)
Gynecomastia	3 (6%)	0	1 (2%)	0
Diarrhoea	1 (2%)	0	1 (2)	0
Dizziness	3 (6%)	0	1 (2%)	0
Cognitive decline	0	0	4 (8%)	0
Pain at SBRT site	0	0	3 (6%)	0
Proctitis	1 (2%)	0	0	0
Atrial fibrillation cardioversion	0	1 (2%)	0	0
Heart attack	0	1 (2%)	0	0
Long QT	0	1 (2%)	0	0
General weakness and fall	0	1 (2%)	0	0
Headache	1 (2%)	0	0	0
Low libido	0	0	1 (2%)	0
Asymptomatic radiation pneumonitis	0	0	1 (2%)	0
Rectal bleeding	0	0	1 (2%)	0
Bone mineral density	0	0	1 (2%)	0
Creatinine increased	0	0	1 (2%)	0

There were no grade 4 or grade 5 treatment-related adverse events. ADT=androgen deprivation therapy. ENZA=enzalutamide. SBRT=stereotactic body radiotherapy.

Table 3: Treatment-related adverse events

Exzellente Verträglichkeit: Keine erhöhte Toxizität durch RT, absolute Zahlen identisch wie (eher besser als) im Kontrollarm

	ADT-ENZA control group (n=25)	ADT-ENZA-SBRT group (n=17)	p value
Local progression	19 (76%)	2 (12%)	<0.0001
Bone	14 (56%)	11 (65%)	0.874
Initial site of metastasis	5/14	1/11	..
Initial and new sites of metastasis	7/14	0/11	..
New site of metastasis	2/14	10/11	..
Lymph node	7 (24%)	3 (17%)	0.686
Initial site of metastasis	2/7	1/3	..
Initial and new sites of metastasis	1/7	0/3	..
New site of metastasis	4/7	2/3	..
Bone and lymph node	4 (16%)	0	0.134
Initial site of metastasis	2/4	0	..
Initial and new sites of metastasis	2/4	0	..
New site of metastasis	0/4	0	..
Soft tissue	0	1 (6%)	0.405
Initial site of metastasis	0	0	..
Initial and new sites of metastasis	0	0	..
New site of metastasis	0	1/1	..
Lung (%)	0	2 (12%)	0.158
Initial site of metastasis	0	0	..
Initial and new sites of metastasis	0	0	..
New site of metastasis	0	2/2	..

Data are n (%) or n/N. Sites of disease progression (local, bone, lymph node, and visceral metastases) stratified by initial vs new metastatic involvement in patients treated with ADT-ENZA-SBRT. ADT=androgen deprivation therapy. ENZA=enzalutamide. SBRT=stereotactic body radiotherapy.

Table 2: Patterns of treatment failure and disease progression

Sehr gute lokale Kontrolle bestrahlter Metastasen

Niazi et al, Lancet Oncol 2025

GROUQ-PCS 9-Studie: Bewertung der Autoren

- Signifikante Verbesserung des rPFS durch Metastasen-SBRT bei oligomet. CRPC
- Exzeptionell gutes medianes rPFS in der SBRT-Gruppe, deutlich besser als in anderen Studien (allerdings waren ja nur oligomet. Fälle mit geringer Metastasenlast eingeschlossen).
- Vorteil im rPFS trotz lediglich konventioneller Bildgebung! Medianes rPFS war kürzer als bPFS, d.h. Metastasen-Progress wurde teilweise in der Bildgebung vor dem PSA-Anstieg detektiert.
Empfehlung der Autoren: Bei diesem Kollektiv (mCRPC) nicht auf PSA-Wert allein verlassen.
- „Späte“ SBRT (erst bei Progression) war im Kontrollarm erlaubt; die Daten sprechen aus Sicht der Autoren aber für „Upfront-SBRT“.
- Wichtigste Botschaft der Autoren: SBRT ist auch bei moderner Systemtherapie wirksam und sollte für dieses Kollektiv Standard of care werden.

GROUQ-PCS 9-Studie: Unsere Bewertung

- Gute und wichtige Studie: besonderes, bisher in RT-Studien wenig berücksichtigtes Kollektiv (mCRPC), moderne Systemtherapie im Kontrollarm, langes Follow-up von fast 5 Jahren; das gibt es für viele Studien mit neuen Medikamenten nicht).
- Sehr guter und langanhaltender Vorteil im rPFS durch MDT (Verlängerung des medianen rPFS nicht nur um ein paar Monate, sondern um mehr als 2 Jahre; wir kennen kein Medikament, das so etwas bei diesem Kollektiv schafft).
- Der positive Trend für das OS (HR 0,71; das ist zahlenmäßig die gleiche Größenordnung wie ARPIs), war aber leider nicht signifikant (keine ausreichende statistische Power).
- Dass die PET/CT nicht zum Einsatz kam, erhöht eher den Stellenwert der Daten in der breiten Versorgungsrealität – offensichtlich war die MDT trotz relevanter subklinischer Tumorlast effektiv. Möglicherweise wäre der Effekt mit PET/CT sogar noch besser (vgl. ORIOLE und ARTO).

GROUQ-PCS 9-Studie: Unsere Bewertung

- Das mCRPC gilt als unheilbar. Patienten sollen darauf hingewiesen werden (Auszug aus der LL in nächster Folie).
- Die Therapieoptionen sind limitiert, insbesondere bei älteren Patienten, die für eine Chemotherapie eher nicht in Frage kommen. Eine Ausnahme sind lediglich die wenigen Patienten mit BRCA-Mutation wegen sehr hoher Ansprechraten auf PARP-Inhibitoren.
- Die Bewertung der Metastasen-RT in der S3-Leitlinie ist aktuell sehr zurückhaltend, was mit dem bislang fehlenden Anhalt für Verbesserung von Überlebensendpunkten begründet wird. Die Verlängerung der Zeit bis zum Einsatz weiterer, teils deutlich nebenwirkungsreicherer Therapien steht bislang nicht im Vordergrund.
- Gerade für das mCRPC sind die Ergebnisse mit neuen Medikamenten eher bescheiden. Insbesondere wird Olaparib für Patienten mit HRR-Mutation nachdrücklich („soll“) empfohlen, obwohl der Effekt für dieses Kollektiv klein ist (siehe folgende Folien).

7.4

Therapie des androgenunabhängigen oder
kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)

7.34	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	<p>Zur Definition eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms unter Androgensuppression sollen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testosteronspiegel <50 ng/dl und gleichzeitig <ul style="list-style-type: none"> ◦ Biochemischer Progress mit drei konsekutiven Anstiegen des PSA-Wertes im mindestens wöchentlichen Abstand, Anstieg des PSA-Wertes um mindestens 50 % gegenüber dem Nadir und PSA-Wert >2 ng/ml; ◦ und/oder ◦ Progress in der Bildgebung. 	
	Starker Konsens	

7.35	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	<p>Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Heilung kann nicht erreicht werden. • Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. 	
	Starker Konsens	

7.36	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	<p>Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär im Tumorboard beraten und festgelegt werden.</p>	
	Starker Konsens	

Auszug aus der aktuellen S3-LL Prostatakarzinom, Version 8.1, von August 2025

7.66, 7.67, 7.68	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert: 7.66; Evidenzbasiert: 7.67,7.68	neu 2021
EK	7.66 Die metastasengerichtete lokal ablative Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom ist nicht hinreichend durch Evidenz belegt, insbesondere in Bezug auf onkologische Endpunkte.	
O	7.67 Die metastasengerichtete lokal ablative Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom kann zur Verzögerung einer Androgendeprivation und/oder Tumorprogression eingesetzt werden.	2++ [1129] , [1128] , [1130]
B	7.68 Eine externe Strahlentherapie (EBRT) als ablative Behandlung sollte hypofraktioniert erfolgen, vorzugsweise als stereotaktische Bestrahlung (SBRT).	2++ [1129] , [1128] , [1130]
Konsensstärke	Konsens	

Das markierte Statement wurde zuletzt 2021 überarbeitet und bildet als unserer Sicht nicht den aktuellen Stand der Wissenschaft ab. Die Effektivität der MTD (zumindest der SBRT) ist bzgl. onkologischer Endpunkte (PFS, bDFS, therapiefreie Zeit, etc.) mittlerweile gut belegt; bisher fehlt allerdings der Nachweis eines sign. Vorteils im Overall survival. Auch in vielen Studien mit neuen Medikamenten ist der primäre Endpunkt nicht OS, sondern rPFS, wie in der GROUQ-PCS 9-Studie.

Hier wird mit zweierlei Maß gemessen: Olaparib beim mCRPC (S3-LL 2025)

7.4.2.2 Therapie des mCRPC bei Nachweis eines HRR-Defektes (außer BRCA1/2)

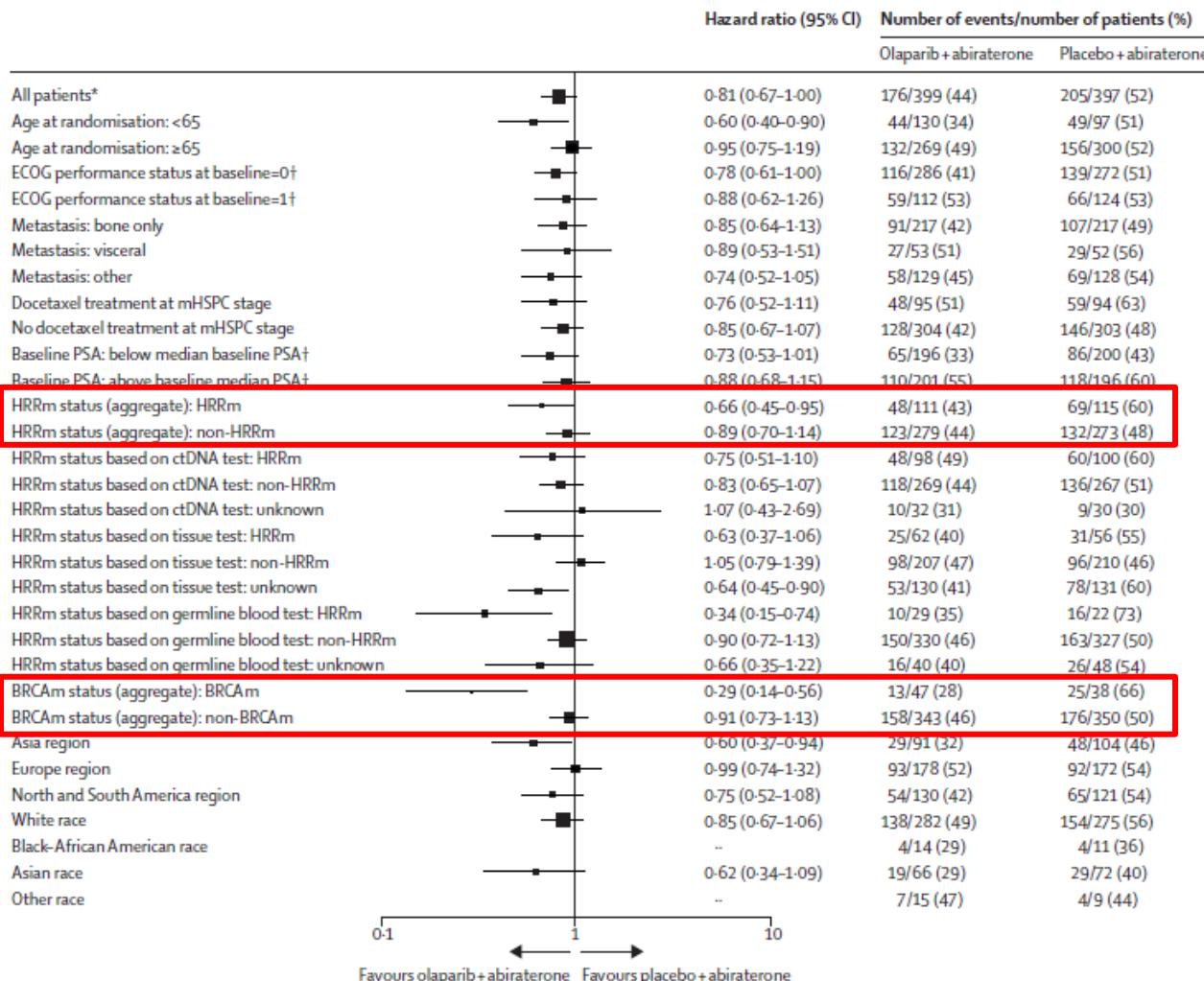
7.46	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	<p>Patienten mit Nachweis eines Defektes der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) außer BRCA1/2, die in der Vortherapie keinen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron erhalten haben, soll die Therapie mit einer dieser Optionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none">• Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon)• Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) + Olaparib (falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist)• Docetaxel• Enzalutamid• Enzalutamid + Talazoparib (falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist)	
	Konsens	

Die Empfehlung für die Kombination von Abirateron/Olaparib für dieses Kollektiv beruht auf den Daten der PROpel-Studie. Für die hier relevante Subgruppe (HRR-Defekt*, aber nicht BRCA) ist ein signifikanter Überlebensvorteil nach den aktuellen Daten der Studie (nächste Folie) aber nicht vorhanden, sondern lediglich ein (relativ geringer) Vorteil im rPFS (radiologisches progressionsfreies Überleben, HR nicht angegeben, aber schlechter als 0,66 für die Gesamtgruppe). Trotzdem wird hier eine Soll-Empfehlung ausgesprochen.

*HRR=homologe rekombinante DNA-Reparatur

Olaparib beim mCRPC (PROpel-Studie)

B



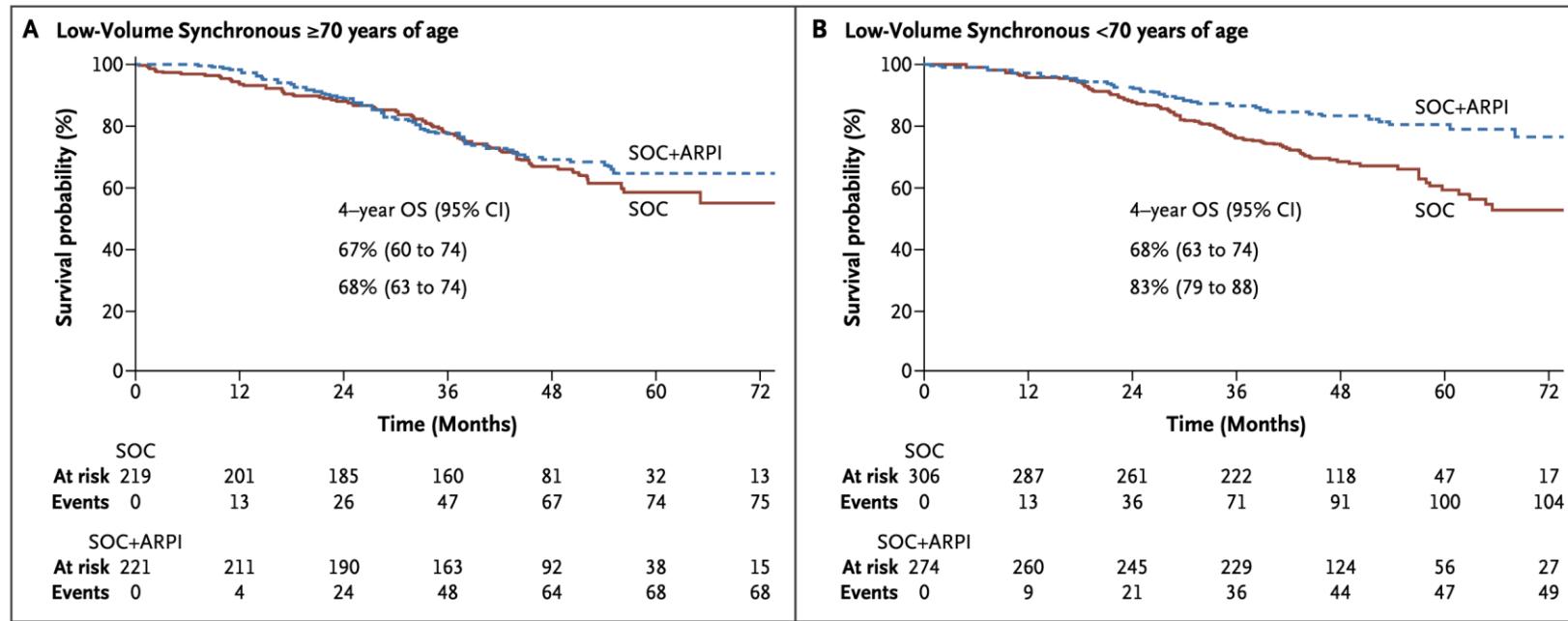
Unser Fazit: Wer Olaparib für diese Subgruppe des mCRPC (HRR-mutiert, aber nicht BRCA-mut) empfiehlt/einsetzt (lediglich kleiner Vorteil im rPFS, kein Vorteil im OS), sollte konsequent sein und für dieses Kollektiv auch SBRT von Oligometastasen (deutlich größerer Effekt bzgl. HR im rPFS und OS) empfehlen/einsetzen!

Subgruppenanalyse für OS in der PROpel-Studie, Grundlage für die Empfehlung für Olaparib beim mCRPC.

Für die Interpretation relevant:

- Patienten mit einer HRR-Mutation (HRRm) haben einen marginal sign. Vorteil im OS, die non-HRRm-Gruppe nicht (oberer roter Kasten).
- Besonders groß ist der OS-Vorteil in der Gruppe mit BRCA-Mutation, einer Untergruppe von HRRm.
- Die Subgruppe mit HRR-Mutation, ohne BRCA (s. Empfehlung der vorherigen Folie), wird nicht explizit dargestellt. Abgeschätzt anhand der Gruppengröße (HRRm minus BRCAm) kann dieser Vorteil aber kaum signifikant sein.
- Es erfolgte keine Stratifizierung nach HRR-Status; die Daten dieser Subgruppen-Analyse sind streng genommen also nur hypotheses-generierend, führen aber trotzdem zu einer „Soll-Empfehlung“ in der LL.

Aktuelle Daten zur Intensivierung der Systemtherapie beim kastrations-sensitiven metastasierten Prostatakarzinom



Diese provokanten Daten aus einer Metaanalyse randomisierter Studien zur Intensivierung der Systemtherapie beim kastrationssensitiven Prostatakarzinom legen nahe, dass ältere Männer mit einer primär metastasierten Erkrankung mit niedriger Metastasenlast wahrscheinlich nicht von einer frühzeitig intensivierten Systemtherapie profitieren. Dies gilt umso mehr, wenn eine Radiotherapie der Prostata erfolgt. Laufende Studien untersuchen die Hinzunahme der MDT in dieser Situation.

Publiziert wurden diese Daten als Letzttautor von Daniel Spratt, Strahlentherapeut an den University Hospitals (UH) Seidman Cancer Center und Case Western Reserve University (CWRU) – seit kurzem Vorsitzender des NCCN-Leitlinienkomitees für Prostatakarzinom

**UKSH Kiel:
Die einzige Uni-Klinik direkt am Meer**



**Wie immer: Viele Grüße aus Kiel.
Wenn Sie die ppt-Datei benötigen, schreiben Sie
an uns:**

david.krug@uksh.de

juergen.dunst@uksh.de