

Lokaltherapie von Oligometastasen bei Patienten mit Prostatakarzinom

WOLVERINE-Meta-Analyse Tang et al, Lancet Oncol 2026

Prof. Dr. David Krug & Prof. em. Dr. Jürgen Dunst
Klinik für Strahlentherapie, UKSH Kiel/CAU Kiel

zusammen mit der

DEGRO-AG Prostatakarzinom

Hintergrund

Für die Radioonkologie ist die ablativ RT von Oligometastasen (oftmals als MDT = metastasis-directed therapy beschrieben) eine der wichtigsten Entwicklungen der letzten Jahre. Auch beim oligometastasierten Prostatakarzinom gibt es mehrere Studien, die die grundsätzliche Wirksamkeit der MDT bestätigen, zuletzt die kanadische GROUQ-PCS 9-Studie, auf die wir schon hingewiesen haben.

Jetzt wurde mit der WOLVERINE-Studie erstmals eine Meta-Analyse dieser Studien vorgelegt. Die Daten sind also nicht neu, unterstreichen aber die Effektivität der MDT, auch im Vergleich zu neuen Medikamenten.

Neu: Lancet Oncology von Februar 2026

Metastasis-directed therapy and standard of care versus standard of care for oligometastatic prostate cancer (WOLVERINE): a systematic review and individual patient data meta-analysis from the X-MET collaboration



Chad Tang, Alex D Sherry, Hyunsoo Hwang, David P Farris, Giulio Francolini, Vanessa Di Cataldo, Lorenzo Livi, Phuoc Tran, Paul G Corn, Ana Aparicio, Gabriele Simontacchi, Ana P Kiess, Jarey H Wang, Valerie Fonteyne, Renee Bultijnck, Ryan Phillips, Matthew P Deek, Robert Olson, Stephen Harrow, Giulia Marvaso, Chiara Lorubbio, Barbara A Jerezek-Fossa, Ethan B Ludmir, Pierre Blanchard, Andrew Warner, Ryan Sun, David A Palma, Piet Ost

Lancet Oncol 2026; 27: 181–90

WOLVERINE-Meta-Analyse: Auswahl der Studien

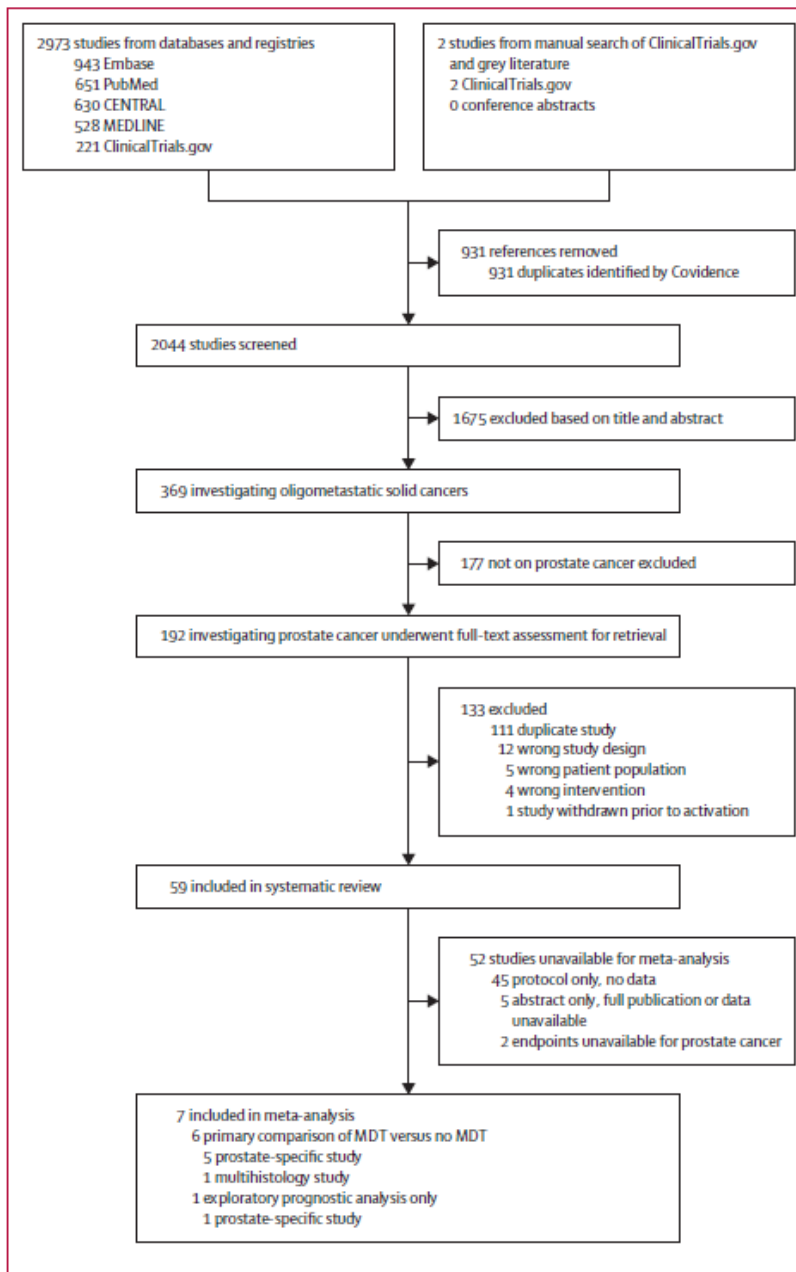


Figure 1: PRISMA flow diagram detailing systematic review and trial selection for meta-analysis
MDT=metastasis-directed therapy.

WOLVERINE-Meta-Analyse: berücksichtigte Studien

	Primary inclusion criteria	Enrolment period, year	SOC hormone therapy or observation	Lymph node counting method	Definition of biochemical progression	Primary endpoint
Prostate-specific trials (randomised MDT plus SOC versus SOC)						
STOMP (NCT01558427)*	Previously treated primary, CSPC, ≤3 metastases, and staged with choline-PET-CT (n=62)	2012–15	Observation	Individual lymph nodes were counted separately	≥2 ng/mL and ≥25% above nadir if PSA was ≥2 ng/mL at baseline; ≥25% above nadir if PSA was <2 ng/mL at baseline	ADT-free survival
ORIOLE (NCT02680587)*	Previously treated primary, CSPC, ≤3 metastases, and staged with conventional imaging (n=54)	2015–18	Observation	Each lymph node station was counted separately	PSA increase ≥2 ng/mL and ≥25% above nadir	Disease progression at 6 months
EXTEND intermittent HT basket (NCT03599765)*	CRPC or CSPC, ≤5 metastases, and staged with conventional imaging, fluciclovine PET-CT, or PSMA PET-CT (n=87)	2018–20	Intermittent ADT plus second-generation ARPI	Each lymph node station was counted separately	PSA increase ≥2 ng/mL and ≥25% above nadir	Progression-free survival
ARTO (NCT03449719)*	CRPC, ≤3 bone or nodal metastases, and staged with conventional imaging, fluciclovine PET-CT, PSMA PET-CT, or choline-PET-CT (n=157)	2019–22	ADT plus abiraterone acetate	Individual lymph nodes were counted separately	PSA increase ≥2 ng/mL and ≥25% above nadir	Biochemical response rate (PSA decrease ≥50% from baseline) at 6 months
EXTEND continuous HT basket (NCT03599765)*	CRPC or CSPC, ≤5 metastases, and staged with conventional imaging, fluciclovine PET-CT, or PSMA PET-CT (n=96)	2018–22	Continuous ADT plus second-generation ARPI	Each lymph node station was counted separately	PSA increase ≥2 ng/mL and ≥25% above nadir	Progression-free survival
Multihistology trials (randomised MDT plus SOC versus SOC)						
SABR-COMET (NCT01446744)*†	Previously treated primary, CSPC, ≤5 metastases, and staged with conventional imaging (n=16, prostate only)	2012–16	Observation, continuous, and intermittent ADT	Individual lymph nodes were counted separately	PSA increase ≥2 ng/mL and ≥25% above nadir	Overall survival
Prostate-specific trials (randomised MDT plus observation versus MDT plus ADT)						
RADIOSA (NCT03940235)	Previously treated primary, CSPC, ≤3 metastases limited to lymph node and bone, and staged with choline PET-CT, PSMA PET-CT, or whole-body MRI (n=102)	2019–23	Observation versus 6 months ADT	Individual lymph nodes were counted separately	PSA increase ≥20% above baseline in MDT plus observation group; PSA increase to ≥1 ng/mL in MDT plus ADT group	Clinical progression-free survival
Conventional imaging consisted of CT whole body imaging, MRI whole body imaging, and/or bone scan. ADT=androgen deprivation therapy. ARPI=androgen receptor pathway inhibitor. CRPC=castration-resistant prostate cancer. CSPC=castration-sensitive prostate cancer. MDT=metastasis-directed therapy. PSA=prostate-specific antigen. PSMA=prostate-specific membrane antigen. SOC=standard of care.						
*Six trials included in primary and secondary MDT plus SOC versus SOC analysis. †All six trials contributed to analyses of all endpoints except SABR-COMET, which did not contribute to castration resistance free survival analysis.						
Table 1: Trials included in the meta-analysis						

WOLVERINE-Meta-Analyse: Patienten-Charakteristika

	SOC (n=224)	MDT+SOC (n=248)
Age, years	71 (65-76)	68 (63-75)
PSA at enrolment, ng/mL	1.9 (0.5-6.6)	1.9 (0.6-4.5)
Time from diagnosis or definitive previous primary treatment to enrolment, months*	43 (7-83)	48 (18-88)
Baseline castration sensitivity		
Castration resistant	120 (54%)	153 (62%)
Castration sensitive	104 (46%)	95 (38%)
ADT		
No	50 (22%)	69 (28%)
Yes	174 (78%)	177 (71%)
Unknown	0	2 (1%)
Second generation ARPI		
No	90 (40%)	123 (50%)
Yes	134 (60%)	125 (50%)
Primary previously treated		
No	37 (17%)	42 (17%)
Yes	185 (83%)	204 (82%)
Surgery	132/185 (71%)	162/204 (79%)
Radiation	50/185 (27%)	42/204 (21%)
Interventional radiology ablation	3/185 (2%)	0/204
Unknown	2 (1%)	2 (1%)
Baseline imaging		
PSMA PET-CT	28 (13%)	33 (13%)
Fluciclovine or choline PET-CT	117 (52%)	105 (42%)
Conventional	79 (35%)	110 (44%)
Number of metastatic lesions		
1	79 (35%)	100 (40%)
2	66 (29%)	73 (29%)
3	62 (28%)	58 (23%)
4	12 (5%)	9 (4%)
5	5 (2%)	8 (3%)
Lymph node metastasis		
No	83 (37%)	105 (42%)
Yes	141 (63%)	143 (58%)
Bone metastasis		
No	104 (46%)	104 (42%)
Yes	120 (54%)	144 (58%)
Visceral metastasis		
No	219 (98%)	244 (98%)
Yes	5 (2%)	4 (2%)

Data are median (IQR) or number (%). ADT=androgen deprivation therapy. ARPI=androgen receptor pathway inhibitor. MDT=metastasis-directed therapy. PSA=prostate-specific antigen. PSMA=prostate-specific membrane antigen. OC=standard of care. *Time from diagnosis to enrolment was available for SABR-COMET, ARTO, ORIOLE, and STOMP, whereas time from primary treatment was available from EXTEND intermittent HT and EXTEND continuous HT baskets.

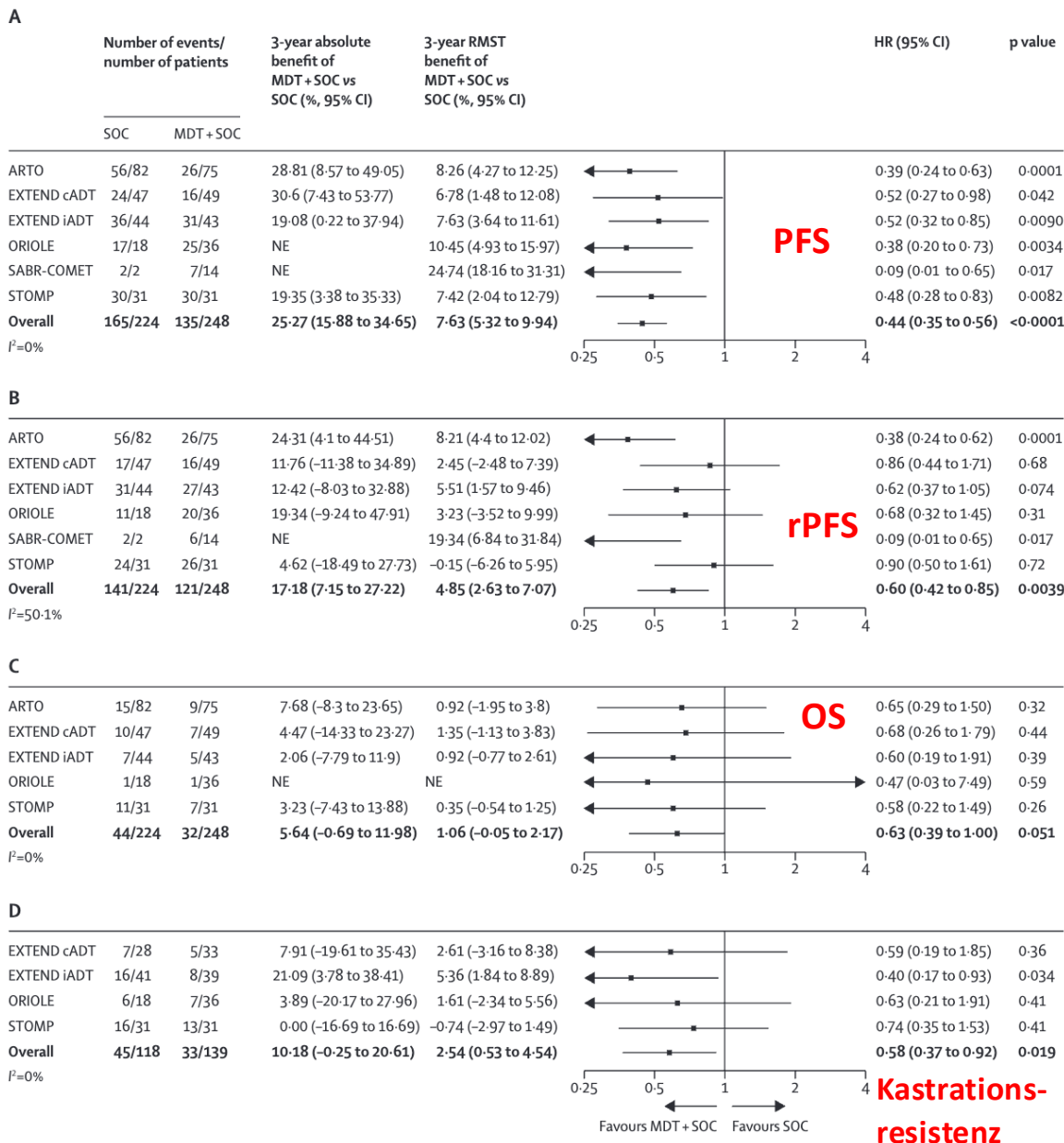
Table 2: Baseline patient characteristics in the six trials that randomly assigned patients between MDT plus SOC versus SOC

Wichtig für die Interpretation der Daten:

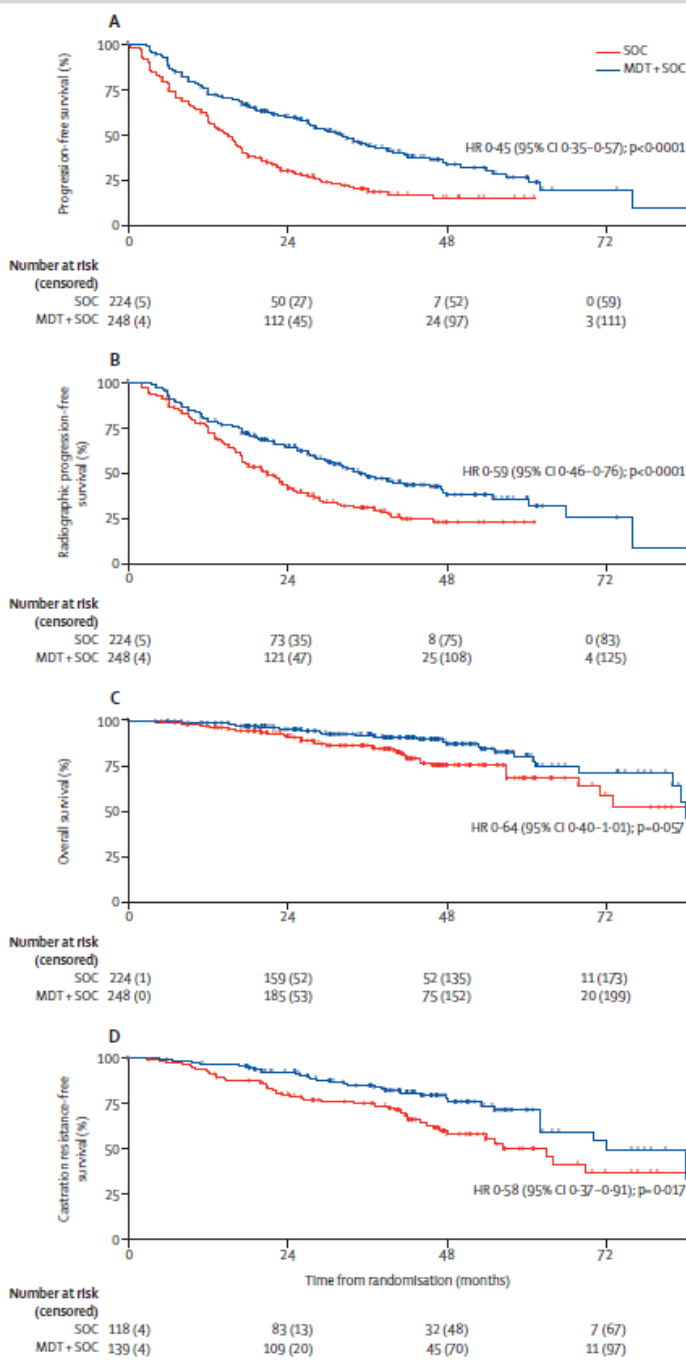
- Die Mehrzahl der Patienten (71% bzw. 75%) erhielten eine ADT (Androgendeprivationstherapie), 50% bzw. 60% sogar moderne Substanzen.
- Eine PSMA-PET-CT wurde nur bei 13% eingesetzt.
- Ca. 70 der Pat. hatten nur 1-2 Läsionen.
- Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 40,7 Monate.
- Last but not least: Die Gesamtzahl der Patienten dieser Meta-Analyse (N=472) ist immer noch gering im Vergleich zu Zulassungsstudien von Medikamenten.

WOLVERINE- Meta-Analyse: Effekte der MDT

- Einheitliches Bild (!): Die Studien zeigen ähnliche Effekte, keine „Ausreißer“.
- Sign. Verbesserungen von PFS, rPFS und Zeit bis zur Kastrationsrefraktärität der Erkrankung.
- Effekt auf OS (Abschnitt C) verfehlt die Signifikanzgrenze marginal (p = 0,051)



WOLVERINE-Meta-Analyse: Effekte der MDT



- Signifikante Verbesserungen von PFS, rPFS und Zeit bis zur Kastrationsresistenz der Erkrankung, hier dargestellt als Kaplan-Meier-Kurven.
- Effekt auf OS (Abb. Teil C) ist gerade eben nicht signifikant.
- Wichtig: Effekte der MDT sind über mehrere Jahre nachweisbar!

Figure 3: Kaplan-Meier curves showing patient-level analyses investigating association of MDT plus SOC versus SOC with progression-free survival (A), radiographic progression-free survival (B), overall survival (C), and castration resistance-free survival (D). The association between MDT and castration resistance-free survival was evaluated in patients with castration-sensitive metastatic disease only. HR=hazard ratio. MDT=metastasis-directed therapy. SOC=standard of care.

In conclusion, the WOLVERINE meta-analysis provides the strongest evidence to date that MDT improves progression-free survival, radiographic progression-free survival, and castration resistance-free survival, findings that were consistent across individual studies and most patient and treatment subgroups. The association between MDT and overall survival warrants further investigation due to a relative lack of events for this endpoint.

WOLVERINE- Meta-Analyse: Bewertung der Autoren

Auszüge aus der Diskussion

WOLVERINE-Meta- Analyse: Begleitendes Editorial von PD Dr. Spohn und Prof. Dr. Grosu

Although advances in imaging and systemic therapy have reshaped current clinical practice since these trials were conducted, this meta-analysis provides the highest level of evidence to date supporting MDT for selected patients with oligometastatic prostate cancer. Ongoing and future studies will be crucial to refine patient selection, optimise treatment sequencing, and define integration with modern systemic regimens.

WOLVERINE-Meta-Analyse: Unsere Bewertung

Die Daten sind nicht neu, aber sie sind für interdisziplinäre Diskussionen wichtig und hilfreich, weil sie die Schlussfolgerungen der einzelnen kleinen Studien bestärken und formal auch das Evidenzniveau erhöhen.

Für die Interpretation der Daten sind folgende Aspekte aus unserer Sicht relevant:

- Die Effektstärke (gemessen als hazard ratio) ist in allen untersuchten Endpunkten (PFS, rPFS, OS, Zeit bis zur Kastrationsresistenz) konsistent und zwischen 0,44 und 0,63.
- Das Signifikanzniveau bzgl. des OS wird leider auch in dieser Meta-Analyse knapp verfehlt.
- Bei der Interpretation des Effekts auf OS ist auch zu berücksichtigen, dass ein Cross-over in den Zulassungsstudien für Medikamente ausnahmslos nicht erfolgte, d.h. Patienten im Kontrollarm haben das jeweils neue Medikament definitiv nicht erhalten (sonst würde der Effekt auf das OS sicher deutlich geringer ausfallen). In den RT-Studien war ein Cross-over i.d.R. erlaubt, d.h. Patienten ohne RT konnten nach Progression eine MDT erhalten. Deren Zahl ist nicht bekannt, aber die Cross-Over-Option schmälert möglicherweise den Effekt auf das OS.

WOLVERINE-Meta-Analyse: Unsere Bewertung

Folgende Limitationen sollten erwähnt werden:

- Die Behandlung innerhalb der Studien war heterogen, insbesondere hinsichtlich des Einsatzes einer Systemtherapie. Es wurden verschiedene Fragestellungen gepoolt untersucht (MDT vs. Observation, MDT + ADT vs. ADT, MDT + ADT + ARPI vs. ADT + ARPI).
- Auch das Patientenkollektiv war heterogen und enthielt sowohl Pat. mit hormon-sensitiver Erkrankung, als auch solche mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom.
- Die überwiegende Mehrheit der Patienten (86%) hatten eine kurative Lokalthherapie erhalten und litten unter einer metachronen Oligometastasierung. Ob und wie sich diese Daten auf die de novo-Oligometastasierung übertragen lassen, ist unklar.
- Unklar bleibt auch die optimale Integration von Systemtherapie und MDT. Wie intensiv und lang die Systemtherapie im Kontext der MDT sein sollte und welche Patienten ggf. mit einer alleinigen MDT behandelt werden können, bleibt unklar.
- Als MDT kam vorrangig die SBRT zum Einsatz. Ein geringer Teil der Patienten mit LK-Metastasen wurde jedoch operativ behandelt.
- Die Definition der biochemischen Progression unterschied sich zwischen den Studien. Die Autor:innen versuchten zwar eine Harmonisierung zu erreichen, dies war jedoch nur bedingt möglich.
- Die PSMA-PET/CT kam nur bei einer Minderheit zum Einsatz, sodass ein relevanter Teil der Patienten sehr wahrscheinlich subklinische, lokal unbehandelte Metastasen hatte, die im konventionellen Staging nicht diagnostiziert wurden. Eine Subgruppenanalyse der ORIOLE-Studie ergab signifikant bessere Ergebnisse der MDT, wenn alle PSMA-positiven Läsionen bestrahlt wurden. Dass die PSMA-PET/CT nicht zum Einsatz kam, führt also eher zu einer konservativen Einschätzung des Effekts der MDT.

Wie immer: Viele Grüße an alle DEGRO-Mitglieder

**Wenn Sie die pptx-Datei oder die
Originalpublikation benötigen, schreiben Sie an
uns:**

david.krug@uksh.de

thomas.wiegel@uniklinik-ulm.de