

Literatur des Monats November 2017

Langzeitanalyse der postoperativen Radiotherapie bei persistierendem PSA-Wert nach RP

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Markus Graefen

[Impact of Postoperative Radiotherapy in Men with Persistently Elevated Prostate-specific Antigen after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Long-term Survival Analysis](#)

Autoren: Gandaglia et al.
European Urology 72:910-17, 2017

Hintergrund

Prostatakarzinom-Patienten mit persistierendem PSA nach radikaler Prostatektomie haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, wobei der natürliche Krankheitsverlauf in dieser Situation heterogen und das optimale Management nicht etabliert ist.

Ziel

Entwicklung eines Modells, um die prostatakarzinom-spezifische Mortalität (CSM) vorherzusagen und den Einfluss einer Bestrahlung in dieser Situation zu testen.

Material und Methode

Es wurden 496 Patienten welche mittels RP und Lymphadenektomie an zwei Zuweiserzentren zwischen 1994 und 2014 behandelt und eine PSA Persistenz 6 bis 8 Wochen nach RP hatten (PSA Wert zwischen 0,1 und 2 ng/ml) identifiziert.

Ergebnismessung und statistische Analyse

Es wurde ein multivariablen Modell zur Vorhersage der CSM entwickelt. Es wurde untersucht, ob sich der Einfluss des postoperativen PSA-Werts je nach Ausgangs-CSM Risiko ändert. Eine nichtparametrische *curve fitting* Methode wurde angewandt um den Zusammenhang zwischen dem 10-Jahres CSM Risiko bzw. den 10-Jahres CSM-Raten und einer postoperativen Bestrahlung zu ermitteln.

Ergebnisse und Limitationen

Das mediane Nachsorgeintervall der überlebenden Patienten betrug 110 Monate. Insgesamt verstarben 49 Patienten karzinombedingt. Das karzinomspezifische Überleben nach 10 Jahren lag bei 88 %. Die pathologische Gleason-Grad-Gruppe und das pathologische Stadium waren unabhängige Prädiktoren der CSM (beide $p = 0,01$). Die Assoziation zwischen CSM-freiem Überleben und der Höhe des persistierenden PSA-Werts nach 6 bis 8 Wochen war je nach Ausgangs-CSM-Risiko unterschiedlich, wobei dieser Effekt grundsätzlich nur bei Patienten mit einem CSM-Risiko von $> 10\%$ gesehen wurde. Eine postoperative Strahlentherapie war nur dann vorteilhaft wenn das vorhergesagte CSM Risiko bei $> 30\%$ lag ($p=0,001$ im *interaction test*). Das retrospektive Design der Studie ist eine Limitation.

Schlussfolgerung

Persistierend erhöhte PSA-Werte nach RP sollten nur bei Patienten mit schlechten pathologischen Kriterien als Prädiktor einer CSM betrachtet werden. Eine postoperative Bestrahlung führte in dieser Untersuchung nur bei Patienten mit einem CSM-Risiko $> 30\%$ zu einem Überlebensvorteil. Im Umkehrschluss sollten Patienten mit einem karzinomspezifischen Mortalitätsrisiko $< 30\%$ initial abwartend behandelt werden.

Kommentar

Wir haben diese Publikation aus der Mayo Klinik und der Mailänder Arbeitsgruppe ausgewählt, da Sie eine relevante Fragestellung angeht zu der es wenig Literatur gibt.

Wie sollen wir Patienten beraten welche nach RP in der ersten Messung einen persistierenden PSA-Wert haben?

Diese Situation ist für den Patienten – der zumeist intensiv den negativen PSA-Wert in der ersten Messung nach dem Eingriff erwartet – ein Schlüsselmoment, da dieser Wert in vergleichbarem Maße wie die endgültige Histologie des Prostataktomie-Präparates die Prognose beeinflusst. Ein PSA-Wert im „Null-Bereich“ schafft Erleichterung und ist Ausdruck der Effektivität der Operation. Ein persistierender PSA-Wert hingegen zeigt, dass vermeintlich noch Tumoraktivität besteht.

Als mögliche Ursache eines persistierenden PSA-Werts gaben die Autoren drei Gründe an: 1. ein systemischer Progress, 2. ein lokales Rezidiv und 3. benignes verbliebenes Prostatagewebe.

Die Autoren analysierten die Daten von 496 Patienten, bei denen 6 bis 8 Wochen nach der OP die erste PSA-Messung einen Wert zwischen 0,1 und 2 ng/ml gemessen wurde. Patienten mit höheren PSA-Werten wurden von der Studie ausgeschlossen, da in dieser Situation ein systemisches Geschehen angenommen wurde.

Die Daten der Patienten wurden benutzt, um eine Nomogramm zu berechnen; mit Hilfe dieses Nomogramms wird zum einen die Wahrscheinlichkeit des PCA-spezifischen Todes in den nächsten 10 Jahren beurteilt, zum anderen der Einfluss einer Radiatio des OP-Gebietes evaluiert.

Eine wichtige Nachricht dieser Arbeit ist, dass auch bei dieser Patientengruppe die Wahrscheinlichkeit eines Prostatakrebs-bedingten Todes in den nächsten 10 Jahren insgesamt gering ist. Das tumorspezifische Überleben lag zu diesem Zeitpunkt bei 88 %.

Unabhängige Prädiktoren eines PCa-spezifischen Todes waren ein Gleason Grad (> Gleason-Grad Gruppe 4) im Prostatektomie-Präparat sowie das pathologische Stadium (> pT3b).

Lag die Wahrscheinlichkeit eines PCa-spezifischen Todes laut Nomogramm über 10% korrelierte die Höhe des persistierenden PSA-Wertes mit der weiteren Prognose. Bei Patienten mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit gab es hier keinen Zusammenhang. Dies heißt, dass die Prognose in dieser Situation gleich günstig war, egal ob der PSA-Wert bei 0,1 oder 2,0 ng/ml lag.

Zeigte das Nomogramms, dass die Wahrscheinlichkeit eines PCA-spezifischen Todes in den nächsten 10 Jahren > 30 % lag, führte ein Radiatio zu einer Verbesserung der Prognose. In dieser Situation empfehlen die Autoren deshalb die frühzeitige Einleitung einer Radiatio.

Bei Patienten mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit eines PCa-spezifischen Todes, raten die Kollegen hingegen eher zu einem abwartenden Verhalten.

Welche Schlüsse lassen sich hier für die Praxis ziehen?

Offensichtlich ist zu einem die Prognose der Patienten mit persistierendem PSA-Wert nicht uniform schlecht. Liegt eine günstige Ausgangshistologie vor, kann man evtl. auch erst einmal eine weitere PSA-Kontrolle durchführen, um die Entwicklung des PSA-Werts zu verfolgen. Hier wird diskutiert, dass möglicherweise benignes Prostatagewebe als Ursache des PSA's in manchen Fällen angenommen werden kann. Aus der eigenen Erfahrung heraus ist dies eine sehr seltene Konstellation und wurde in unserem Patientenkollektiv nur anekdotisch gesehen.

Bei aggressiver Ausgangshistologie hingegen wird eine Radiatio empfohlen. Sicherlich ist hier die Differenzierung zwischen einer PCa-spezifischen Todeswahrscheinlichkeit von > oder < 30 % als etwas theoretisch anzusehen. Wichtiger Punkt aber war hierbei, dass offensichtlich gerade solche Patienten von einer Bestrahlung profitieren, die ein hohes Risiko eines tumorspezifischen Todes haben.

Dies erscheint deshalb so relevant, da häufig diskutiert wird, dass solche Patienten (aggressive Histologie und persistierender PSA nach OP) systemisch erkrankt sind und man ihnen deshalb die Radiatio „ersparen“ könnte und nur systemisch behandelt, da eine weitere lokale Therapie vermeintlich ohne Zusatznutzen ist. In dem hier untersuchten PSA-Bereich war das aber nicht der Fall, sondern gerade solche Patienten profitierten von einer zusätzlichen Bestrahlung.

Dies gilt natürlich nur in dem hier untersuchten PSA-Bereich zwischen 0,1 und 2 ng/ml. Für höhere PSA-Werte kann diese Arbeit keine Aussage treffen.

Eine diskutierte Limitation der Arbeit ist, dass bei keinem dieser Patienten eine moderne Bildgebung vorlag. Häufig wird – gerade in Deutschland – in einer solchen Situation ein PSMA PET veranlasst, welches laut einer aktuellen Übersichtsarbeit bereits bei PSA-Werten < 0,5 ng/ml in 50 % positiv ist. Die Ergebnisse einer solchen Bildgebung werden aktuell in die weitere Therapieentscheidung einfließen.

Insgesamt kann aber aufgrund dieser Arbeit postuliert werden, dass Patienten von einer Radiatio bei postoperativ persistierendem PSA-Wert und aggressiver Ausgangspathologie im karzinomspezifischen Überleben profitieren.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Markus Graefen](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)