

Literatur des Monats November 2018

Einfluss des ultrasensitiven PSA-Werts nach RP auf den weiteren onkologischen Verlauf

Auswahl und Kommentar von PD Dr. Hendrik Isbarn

[First postoperative Ultrasensitive Prostate-specific Antigen Predicts Survival in Patients with High-risk Prostate Cancer Pathology](#)

Autoren: Kang et al

European Urology Oncology (Epub ahead of print)

Hintergrund

Die Höhe des ultrasensitiven PSA (uPSA)-Wertes hat das Potential das postoperative Management nach radikaler Prostatektomie zu optimieren. Dabei kann der uPSA als Entscheidungshilfe zur frühen Salvage-Therapie dienen, das Risiko einer Übertherapie minimieren oder Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine okkulte systemische Erkrankung identifizieren.

Ziel der Studie

Die Wertigkeit des uPSA zur Vorhersage des weiteren onkologischen Verlaufs nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit ungünstigen histopathologischen Parametern zu testen.

Material und Methoden

Eingeschlossen wurden Patienten mit Nachweis eines extraprostatatischen Tumorwachstums ($\geq pT3a$) und/oder einem positiven chirurgischen Absetzungsrand, bei denen keine sofortige adjuvante Therapie durchgeführt wurde.

Ergebnismessung und statistische Analyse

Der erste uPSA-Wert wurde drei Monate nach radikaler Prostatektomie bestimmt. Endpunkte der Studie waren die Rate an biochemischem Rezidiv (BCR) (BCR definiert als PSA-Wert $> 0,2$ ng/ml), das ossär metastasenfremes Überleben, das Prostatakarzinom-spezifische Überleben, das Gesamtüberleben sowie der Erfolg einer Salvagebestrahlung. Die Ergebnisse wurden mittels Kaplan-Meier-Methode sowie multivariabler Analysen verglichen.

Ergebnisse und Limitationen

Die Patientenkohorte bestand aus 269 Patienten, bei denen zwischen 1999 und 2015 eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde. Das mediane Follow-up betrug 77 Monate. Mittels Sensitivitätsanalyse wurde ein erster postoperativer uPSA-Wert $\geq 0,03$ ng/ml als optimaler Grenzwert zur Vorhersage eines BCR identifiziert. Betrug der erste postoperative uPSA-Wert $\geq 0,03$ ng/ml zeigte sich im Vergleich zu einem Wert von $< 0,03$ ng/ml eine erhöhte 5-Jahres BCR-Rate (86 % vs. 39 %; $p < 0,00001$), eine verminderte 10-Jahre ossär metastasenfremie Überlebensrate (75 % vs. 95 %; $p = 0,0001$), eine verminderte 10-Jahre Prostatakarzinom-spezifische Überlebensrate (84 % vs. 100 %; $p = 0,005$) sowie ein vermindertes 10-Jahres Gesamtüberleben (81 % vs. 98 %; $p = 0,009$). In der multivariablen Analyse war ein uPSA-Wert von $\geq 0,03$ ng/ml ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines BCR (HR 9,4; $p < 0,00001$) sowie der einzige Prädiktor für das ossär metastasenfremie Überleben (HR 9,7; $p = 0,003$), das Prostatakarzinom-spezifische Überleben (HR 13,5; $p = 0,014$) sowie das Gesamtüberleben (HR 5,0; $p = 0,014$). Im Anschluss an eine Salvage-Bestrahlung war der erste postoperative PSA-Wert $\geq 0,03$ ng/ml ein unabhängiger Prädiktor für ein vermindertes ossär metastasenfremies Überleben (HR 5,9; $p = 0,021$), das Prostatakarzinomspezifische Überleben (HR 6,9; $p = 0,07$) und das Gesamtüberleben (HR 4,5; $p = 0,057$). Das retrospektive Studiendesign mit entsprechend möglichem Selektionsbias limitiert die Aussagefähigkeit der Studie.

Schlussfolgerung

Beträgt nach radikaler Prostatektomie der erste uPSA $\geq 0,03$ ng/ml, besteht ein erhöhtes Rezidivrisiko sowie ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen residualer okkulten Prostatakarzinomzellen. Bei diesen Patienten sollte eine frühe Salvage-Bestrahlung, möglicherweise in Kombination mit einer Androgen Deprivation, erwogen werden.

Kommentar

Wir haben diese Publikation einer US-Amerikanischen Arbeitsgruppe aus Los Angeles ausgewählt, da sie ein relevantes Thema untersucht, welches im klinischen Alltag häufig auftritt: Bei welchen Patienten sollte nach radikaler Prostatektomie eine adjuvante Bestrahlung durchgeführt werden (ggf. in Kombination mit einer Androgendepression) und bei welchen Patienten ist eine PSA-basierende Nachsorge onkologisch sinnvoll und ausreichend? Diese Frage stellt sich gerade bei den Patienten, welche generell ein erhöhtes Risiko eines Therapieversagens aufweisen, aber nicht in jedem Fall ein Rezidiv erleiden werden. In diese Gruppe fallen vor allem Patienten mit einem nicht mehr organbegrenzten Prostatakarzinom (also einem Tumorstadium $\geq pT3a$) sowie Patienten mit einem positiven chirurgischen Absetzungsrand bei nicht befallenen Lymphknoten. Die Frage, ob bei solchen Patienten in jedem Fall eine adjuvante Bestrahlung erfolgen sollte oder ob durch eine PSA-gesteuerte Nachsorge mit Initiierung einer Salvage-Bestrahlung lediglich im Falle eines Rezidivs vergleichbare onkologische Ergebnisse erzielt werden können, ist bis dato nicht hinreichend geklärt. Retrospektive Daten deuten darauf hin, dass eine frühe Salvage-Bestrahlung (der PSA-Wert sollte 0,5 ng/ml nicht überschreiten) bei Patienten mit einem Tumorstadium pT3, pN0 der adjuvanten Radiatio nicht unterlegen ist (1). Ein solches Vorgehen bietet natürlich den Vorteil, dass einigen Patienten – gerade denen, die kein biochemisches Rezidiv erleiden werden – die Strahlentherapie-assoziierte Morbidität erspart bleiben kann. Andererseits gibt es aber auch Daten, welche Unterschiede im onkologischen Outcome im Falle eines erneuten PSA-Anstiegs auch im niedrig PSA-Bereich $< 0,5$ ng/ml zeigen. In einer retrospektiven Arbeit von Tendulkar et al (2) zeigte sich eine klare Assoziation zwischen dem PSA-

Wert zum Zeitpunkt der Salvage-Radiatio und dem Risiko im weiteren Verlauf ein erneutes BCR bzw. Metastasen zu erleiden. Betrug der PSA-Wert zum Zeitpunkt der Salvage-Radiatio $< 0,2$ ng/ml betrug die BCR Rate 29 % und die 10-Jahres metastasenfremde Überlebensrate 91 %. Bei einem PSA-Wert zwischen $0,21 - 0,40$ ng/ml betrug die jeweiligen Raten 37 % und 85 %. Es gibt also durchaus Argumente, welche für eine sofortige adjuvante Therapie, als auch für eine frühe Salvage-Radiatio sprechen.

In der vorliegenden Arbeit von Kang et al. wurde der Einfluss des drei Monate nach radikaler Prostatektomie bestimmten uPSA-Wertes auf den weiteren onkologischen Verlauf bestimmt. Bis 2006 erfolgte die uPSA-Bestimmung mittels Hybritech Assay, danach wurde der Elecsys Assay verwendet. Es wurden retrospektiv die Daten von 269 Patienten evaluiert, welche zwischen 1991 und 2015 mittels radikaler Prostatektomie behandelt wurden und deren histopathologischer Befund ein erhöhtes Risiko für das Erleiden eines Rezidivs im weiteren Verlauf zeigte (Tumorstadium \geq pT3a und/oder eine R1 Situation). Sämtliche Patienten waren nodal negativ. Bei 154 Patienten (57,2 %) erfolgte im weiteren Verlauf eine Bestrahlung in Form einer adjuvanten oder Salvage-Bestrahlung. Bei den übrigen Patienten (N=115; 42,8 %) wurde keine Bestrahlung durchgeführt. Die Autoren zeigten mittels einer Sensitivitätsanalyse, dass ein drei Monate nach radikaler Prostatektomie bestimmter uPSA-Wert von $\geq 0,03$ ng/ml einen signifikanten Einfluss auf den weiteren onkologischen Verlauf hatte. Diese Patienten hatten im Vergleich zu Patienten mit einem uPSA-Wert $< 0,03$ ng/ml eine signifikant erhöhte BCR-Rate, sowie ein erhöhtes Risiko im weiteren Verlauf Metastasen zu erleiden sowie am Prostatakarzinom zu versterben. Auch der relevanteste Endpunkt, namentlich das Gesamtüberleben, war signifikant schlechter bei Patienten mit einem uPSA-Wert $\geq 0,03$ ng/ml 3 Monate postoperativ. Eine Stärke der Studie ist, dass lediglich bei acht Patienten eine additive Bestrahlung bei einem PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze durchgeführt wurde. Bei allen anderen Patienten war zum Zeitpunkt der Salvage-Bestrahlung der PSA-Wert zumindest nachweisbar, obgleich bei einem Großteil der Patienten (N=84) der PSA-Wert bei Bestrahlung noch unterhalb des üblicherweise als PSA-Rezidiv definierten Wertes von $0,2$ ng/ml lag. Es handelt sich also um ein relativ homogenes Patientenkollektiv, da fast alle Patienten zumindest eine gewisse PSA-Aktivität zum Zeitpunkt der Bestrahlung aufwiesen.

Welche Schlüsse lassen sich hier für die Praxis ziehen?

Die vorgestellten Daten zeigen eindrucksvoll den Einfluss des drei Monate nach radikaler Prostatektomie gemessenen PSA-Werts auf den weiteren onkologischen Verlauf bei nodal negativen Patienten mit aber ansonsten vorhandenen Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs. Die 1-Jahres BCR-Rate betrug bei Patienten mit einem postoperativen uPSA-Wert $< 0,03$ ng/ml lediglich 2 %. Im Vergleich dazu betrug die 1-Jahres BCR-Rate bei Patienten mit einem uPSA-Wert $\geq 0,03$ ng/ml 68 %. Die Autoren schlussfolgern, dass ein postoperativer uPSA-Wert $\geq 0,03$ ng/ml ein Indikator für okkulte, residuelle Tumorzellen ist. Eine adjuvante oder Salvage-Bestrahlung kann nur dann dauerhaft erfolgreich sein, wenn diese residuellen Tumorzellen sich innerhalb des Strahlenfeldes befinden. Laut aktueller S3 Leitlinie definiert ein PSA-Wert $> 0,2$ ng/ml nach radikaler Prostatektomie das BCR. Es scheint jedoch so zu sein, dass sich auch bei nachweisbaren PSA-Werten $< 0,2$ ng/ml bereits residuelle Tumorzellen außerhalb des klassischen Bestrahlungsfeldes befinden können und somit im weiteren Verlauf für einen weiteren Krankheitsprogress verantwortlich zu machen sind.

Gegenwärtig wird die Fragestellung, ob eine adjuvante Radiatio der frühen Salvage-Radiatio überlegen ist und welche Patienten von einer flankierenden Androgendeprivation profitieren in

drei prospektiv randomisierten Studien untersucht (3-5). Diese Studien werden hoffentlich viele Fragen, die in diesem Setting gegenwärtig noch nicht eindeutig geklärt sind, beantworten helfen. Bis die Daten dieser Studien verfügbar sind, muss jedoch noch für eine Vielzahl von Patienten die Entscheidung adjuvante Radiatio vs. PSA-gesteuerte Nachsorge und ggf. frühe Salvage-Bestrahlung getroffen werden. Die Entscheidungsfindung kann möglicherweise durch Bestimmung des postoperativen uPSA-Wertes ca. drei Monate nach der Operation erleichtert werden. Beträgt der uPSA-Wert $< 0,03$ ng/ml, ist das Risiko eines Progresses als relativ niedrig einzustufen und eine adjuvante Radiatio würde in diesem Fall für viele Patienten eher eine Übertherapie bedeuten. Liegt der uPSA-Wert jedoch bei $\geq 0,03$ ng/ml, ist von einem erhöhten Progressionsrisiko auszugehen. Diese Patienten profitieren wahrscheinlich eher von einer adjuvanten Radiatio bzw. sollten bei einem weiteren PSA-Anstieg als Kandidaten für eine frühe Salvage-Radiatio betrachtet werden. In diesem Fall sollte auch nicht notwendigerweise auf das Eintreten des definierten biochemischen Rezidives ab einem PSA-Wert von 0,2 ng/ml gewartet werden.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu PD Dr. Hendrik Isbarn](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)

Literaturverzeichnis

1. Briganti A, Wiegel T, Joniau S, Cozzarini C, Bianchi M, Sun M, et al. Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. *Eur Urol.* 2012;62(3):472-87.
2. Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, Efstathiou JA, Pisansky TM, Michalski JM, et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2016;34(30):3648-54.
3. Parker C, Sydes MR, Catton C, Kynaston H, Logue J, Murphy C, et al. Radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery (RADICALS): a new Medical Research Council/National Cancer Institute of Canada phase III trial of adjuvant treatment after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2007;99(6):1376-9.
4. Richaud P, Sargos P, Henriques de Figueiredo B, Latorzeff I, Mongiat-Artus P, Houede N, et al. [Postoperative radiotherapy of prostate cancer]. *Cancer Radiother.* 2010;14(6-7):500-3.
5. Pearse M, Fraser-Browne C, Davis ID, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberg M, et al. A Phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features: background and rationale of the Radiotherapy – Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) trial. *BJU Int.* 2014;113 Suppl 2:7-12.