

Literatur des Monats April 2019

Präoperative Prädiktoren nach PSMA-radioguided surgery beim rezidivierenden PCa

Auswahl und Kommentar von PD Dr. Tobias Maurer

[Single lesion on PSMA-ligand PET and low PSA are preoperative predictors for favorable biochemical response to PSMA-targeted radioguided surgery in recurrent prostate cancer](#)

Autoren: Thomas Horn, Markus Krönke, Isabel Rauscher, Bernhard Haller, Stephanie Robu, Hans-Jürgen Wester, Margret Schottelius, Fijs W.B. van Leeuwen, Henk G. van der Poel, Matthias Heck, Jürgen E. Gschwend, Wolfgang Weber, Matthias Eiber, Tobias Maurer
Eur Urol. 2019 Apr 12

Hintergrund

Die Positronenemissionstomographie (PET) mit gegen das Prostataspezifische Membranantigen (PSMA) gerichteten Tracern verbessert das Restaging bei Patienten mit rezidivierendem Prostatakarzinom, da mit ihr bereits kleine metastatische Absiedlungen erkannt werden können ([siehe auch Literatur des Monats Juli 2018](#)). Um im Falle einer Salvage-Operation diese oftmals kleinen und/oder atypisch gelegenen Läsionen sicher zu identifizieren und erfolgreich entfernen zu können, konnten wir die sogenannte PSMA-radioguided surgery etablieren – eine Operationsmethode, bei der diese Metastasen durch ^{99m}Techneium-PSMA Liganden markiert werden und intraoperativ mit einer Gammasonde aufgespürt werden können. Nichtsdestotrotz stellt die Salvage-Lymphadenektomie immer noch ein individuelles Vorgehen dar und die Datenlage hierzu ist noch sehr rudimentär. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher präoperative prognostische Faktoren für ein gutes biochemisches Ansprechen nach PSMA-radioguided surgery beim rezidivierenden Prostatakarzinom herauszuarbeiten.

Methoden

Insgesamt wurden 121 konsekutive Patienten mit biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie (PSA median 1,13 ng/mL, Spannweite: 0 - 13,9 ng/mL) und mit einem entweder in Lymphknoten oder der Samenblasenloge lokalisierten Rezidiv in einer aktuellen PSMA-PET in die Analyse eingeschlossen. Alle Patienten unterzogen sich im Zeitraum von April 2014 bis Mai 2017 einer Salvage-Operationen mittels PSMA-radioguided surgery. Der niedrigste PSA-Wert ohne weitere Prostatakrebspezifische Therapie und der Anteil der Patienten mit komplettem biochemischen Ansprechen (cBR: PSA < 0,2 ng/ml) wurden 6 - 16 Wochen postoperativ bestimmt. Ebenso wurde die Zeit ohne biochemischem Rezidiv (PSA < 0,2 ng/ml ohne weitere Behandlung), die Zeit ohne weitere Tumorthherapie und postoperative Komplikationen ausgewertet.

Ergebnisse

Bei annähernd allen Patienten (120/121, 99 %) konnte metastatisches Prostatakrebsgewebe durch die PSMA-radioguided surgery aufgefunden und entfernt werden. Bei 77 (66 %) der Patienten wurde postoperativ ein PSA-Wert $< 0,2$ ng/mL (cBR) erreicht. Die Wahrscheinlichkeit für eine cBR war höher bei Patienten mit einem niedrigen präoperativen PSA-Wert (PSA kleiner als der mediane Wert von 1,13 ng/mL: 76 % gegenüber 53 % bei höheren PSA-Werten, $p = 0,018$) und einer einzigen Läsion in der PSMA-PET (74 % gegenüber 51 % bei mehreren Läsionen, $p = 0,025$). Das mediane biochemisch-rezidivfreie Überleben betrug 6,4 Monate bei allen Patienten und 19,8 Monate bei Patienten, die ein komplett biochemisches Ansprechen postoperativ erreichten (PSA $< 0,2$ ng/mL). Ein statistisch signifikant längeres biochemisch-rezidivfreies Überleben wurde für Patienten mit einem niedrigen präoperativen PSA-Wert erreicht (PSA-Wert kleiner als der mediane Wert von 1,13 ng/mL: 14,9 gegenüber 4,4 Monate bei höheren PSA-Werten, $p = 0,02$) oder für Patienten, die nur eine solitäre Läsion in der präoperativen PSMA-PET aufwiesen (14,0 gegenüber 2,5 Monate, $p = 0,0007$). Bei elf Patienten traten Grad III-Komplikationen nach Clavien-Dindo innerhalb von 90 Tagen nach OP auf. Ein Patient verstarb sechs Tage postoperativ an einer Lungenembolie.

Schlussfolgerung

Die PSMA-radioguided surgery unterstützt die intraoperative Rezidivdetektion bei limitierter pelviner Metastasierung. Gerade kleine und/oder atypische gelegene Prostatakarzinometastasen können dabei sicher aufgespürt und entfernt werden. Eine Salvage-Operation mittels PSMA-radioguided surgery führt zu einem bemerkenswerten biochemisch-rezidivfreien Überleben, bzw. therapiefreier Zeit bei einem Teil der Patienten. Ein niedriger präoperativen PSA-Wert und eine singuläre Läsion in der PSMA-PET sind prognostisch günstig.

Kommentar

Durch die verbesserte Bildgebung mittels PSMA-PET ändert sich vor allem bei Patienten mit biochemischen Rezidiv nach kurativer Primärtherapie die Therapieempfehlung, da nun bereits bei niedrigen PSA-Werten regionär noch lokalisierte Rezidive entdeckt werden können (siehe auch: Maurer et al., Der Urologe 2019). Den Einfluss auf die Therapie belegen hierbei gut zwei unlängst erschienene Arbeiten – einmal eine prospektive Serie mit 304 Patienten aus Australien (Roach et al., J Nucl Med. 2018) als auch eine Metaanalyse von 1163 Patienten (Han et al., Eur Urol 2018), die jeweils eine Veränderung der Therapie durch eine PSMA-PET Untersuchung in über 50 % der Patienten beschreiben. Zudem wird die PSMA-PET zunehmend und vor allem beim frühen PSA-Rezidiv durch die Leitlinien empfohlen:

- S3-Leitlinie (2018):

„Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik“ ... „kann primär eine PET Hybrid-Bildgebung mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen, falls sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergibt.“ (Empfehlungsgrad 0)

- EAU Guidelines (2019):

Prostate-specific antigen (PSA) recurrence after radical prostatectomy

„Perform PSMA PET/CT if the PSA level is >0.2 ng/mL and if the results will influence subsequent treatment decisions.“ (Level of evidence: 2b; strength of rating: weak)

Trotz dieser Empfehlungen ist gegenwärtig nicht belegt, ob eine Veränderung der Therapien auch mit einem onkologisch verbesserten Ergebnis einhergeht. Durch die verbesserte Diagnostik

mittels PSMA-PET besteht andererseits die Gefahr, dass es zu einem unkritischen und übermäßigen Einsatz von lokalen Salvage-Therapieverfahren kommt. Dies trifft auch auf die Salvage-Lymphadenektomie zu, die aktuell (noch) als individueller, experimenteller Therapieansatz gelten muss. Zwar werden hierzu zunehmend große retrospektive Fallkohorten publiziert, allerdings meist noch auf Grundlage einer konventionellen Bildgebung bzw. cholinbasierten PET. Zudem erhielten die Patienten in diesen Serien oftmals zusätzlich weitere Therapien (adjuvante Bestrahlung und/oder Hormontherapie), so dass der Nutzen einer Salvage-Lymphadenektomie auf Grundlage einer PSMA-PET derzeit noch nicht sicher beurteilt werden kann.

Die vorliegende Arbeit beschreibt nun nicht nur eine homogene Patientenkohorte von 121 Patienten mit Rezidiv nach radikaler Prostatektomie und Salvage-Lymphadenektomie auf Grundlage einer PSMA-PET, sondern ermöglichte darüber hinaus eine verbesserte Beurteilung des onkologischen Nutzens einer Salvage-Lymphadenektomie, da die Analysen ohne zusätzliche prostatakrebspezifische Therapie (adjuvante Strahlentherapie, Hormontherapie) durchgeführt wurden. Dies erlaubte auch das Herausarbeiten von zwei klinischen Faktoren, die prognostisch günstig erscheinen: niedriger PSA-Wert und singuläre Läsion in der PSMA-PET.

Dabei müssen jedoch auch die Limitationen der vorliegenden Arbeit benannt werden: retrospektive Analyse einer konsekutiven Patientenkohorte, Fehlen einer Vergleichsgruppe sowie noch relativ kurzes Follow-up der Patienten. Darüber hinaus wurden alle Patienten mittels PSMA-radioguided surgery operiert – einem Verfahren, das die intraoperative Detektion von Prostatakrebszellen aufgrund einer molekularen Markierung mit PSMA-Liganden ermöglicht (siehe auch Literatur des Monats Juli 2018), das andererseits bisher nur an wenigen Standorten zur Verfügung steht. Neben dem intraoperativen Auffinden kann bei der PSMA-radioguided surgery zusätzlich sofort nach Entfernung von Weichgewebe eine erfolgreiche Resektion durch Gammasondenmessung überprüft werden. Die Überlegenheit dieses Verfahrens gegenüber der konventionellen Operation „nur“ anhand der PSMA-PET Bildgebung wurde dabei bereits beschrieben (Knipper et al., Eur Urol Focus 2019).

Aufgrund dieser Tatsachen darf daher die Indikation für eine Salvage-Operation nicht leichtfertig gestellt werden, sondern muss auf Basis der vorliegenden Tumorparameter als auch des Allgemeinzustandes und der mutmaßlichen Lebenserwartung mit jedem Patienten individuell besprochen werden.

Nach eigenen bisherigen Erfahrungen von über 250 operierten Patienten eignen sich vor allem solche Patienten, die folgende Charakteristika aufweisen:

- Guter Allgemeinzustand und mutmaßlich längere Lebenserwartung sowie geringe Komorbidität
 - Möglichst nur solitärer Befund in der PSMA-PET/CT
 - Möglichst niedriger PSA-Wert zum Zeitpunkt der Salvage-Operation oder langsame PSA-Verdopplungszeit
 - Bereitschaft einer individuellen Behandlungsstrategie mit Inkaufnahme eines operativen Eingriffes
-
- [mehr Literatur zum Thema](#)
 - [mehr zu PD Dr. Tobias Maurer](#)
 - [mehr über die Martini-Klinik](#)