

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Postoperative Nachsorge und
„Watchful Waiting“ beim
Prostatakarzinom**

Tornic J

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2015; 22 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 24-26

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2015; 22 (1)

(Ausgabe für Österreich), 22-24

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Postoperative Nachsorge und „Watchful Waiting“ beim Prostatakarzinom

J. Tornic

■ Einleitung

Die Nachsorge nach kurativ beabsichtigter radikaler Prostatektomie ist aufgrund der häufigen Tumorrezidive wichtig, denn 27–53 % aller kurativ behandelten Patienten entwickeln ein Lokal- oder Systemrezidiv innerhalb von 10 Jahren nach chirurgischer Therapie oder Bestrahlung [1].

Das primäre Ziel der Nachsorge bei diesen Patienten ist, ein Lokalrezidiv möglichst früh zu entdecken, um mit einer allfälligen Salvage-Radiotherapie den kurativen Therapieansatz beizubehalten. Gemäß Literatur erhalten 16–35 % der kurativ behandelten Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre eine Folgetherapie [2]. Diese sollte individuell für jeden Patienten am interdisziplinären Tumorboard mit Onkologen und Radioonkologen erarbeitet werden. Sie berücksichtigt die Tumorsituation mit Einbezug des Alters, des aktuellen gesundheitlichen Allgemeinzustandes und der therapiespezifischen Morbidität, um den zu erwartenden onkologischen Benefit für den Patienten abzuschätzen.

Nicht immer birgt eine weitere Therapie einen Vorteil für das tumorspezifische Überleben, sodass nebst der Prostatalogennachbestrahlung häufig auch eine „watchful-waiting“-Strategie möglich ist. In diesem Fall wird absichtlich auf die Möglichkeit einer Heilung verzichtet und meist eine antiandrogene Therapie bei Entwicklung von Symptomen begonnen.

■ Nachsorge – Wann und wie?

Die meisten biochemischen Rezidive, mit initial postoperativ nicht nachweisbarem prostataspezifischem Antigen (PSA), treten in den ersten 2–3 Jahren nach kurativer Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) auf, weshalb in dieser Periode ein engmaschigeres Überwachungsintervall sinnvoll ist. Die aktuellen Guidelines der Europäischen

Gesellschaft für Urologie (European Association of Urology [EAU]) empfehlen ein mögliches Nachsorgeschema bestehend aus laborchemischen und klinischen Kontrollen 3, 6 und 12 Monate postoperativ, gefolgt von 6-monatlichen Kontrollen im 2. Jahr mit anschließenden jährlichen Kontrollen [3]. Dieses Schema muss jedoch flexibel den Tumor- und Patientencharakteristika angepasst werden. Zum Beispiel sollten engmaschigere Kontrollen bei Gleason-Score ≥ 8 (bei sog. „High-risk“-Tumoren nach den D'Amico-Kriterien), histologisch nodalem Befall (pN1) sowie positivem Resektatrand (R1) und ausgedehntere Intervalle bei „Low-risk“-Tumoren (Gleason-Score ≤ 6), fortgeschrittenem Alter und signifikanter Komorbidität durchgeführt werden.

Die Nachsorgekontrollen umfassen die laborchemische Bestimmung des PSA-Werts im Serum sowie die digital-rektale Untersuchung (DRU). Besondere Beachtung sollte anamnestischen Hinweisen für einen Progress der Erkrankung, beispielsweise B-Symptome (ungewollter Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fatigue oder muskuloskeletale Symptome), und therapieassoziierten Komplikationen wie Inkontinenz und Impotenz geschenkt werden.

Andere Modalitäten wie transrektaler Ultraschall (TRUS), Ganzkörperskelettszintigraphie, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie konnten bei asymptomatischen Männern im Rahmen der Nachsorge keinen Vorteil gegenüber dem PSA und der DRU zeigen. Man muss sich jedoch bewusst sein, dass Lokalrezidive auch ohne PSA-Anstieg bei stark entdifferenzierten Tumoren möglich sind [4]. Die ^{11}C - oder ^{18}F -Cholin-Positronenemissionstomographie (^{11}C -/ ^{18}F -Cholin-PET) zeichnet sich zwar durch eine hervorragende Spezifität von 57–100 % in der Rezidivdiagnostik aus, hat jedoch im tiefen PSA-Bereich (PSA $< 1,0$ ng/ml) eine Detektionsrate von lediglich 5–24 % und im hohen Bereich (PSA

> 5 ng/ml) von 67–100 % [3]. Dies limitiert den klinischen Nutzen, da eine Salvage-Radiotherapie optimalerweise bis zu einem PSA-Level von 0,5 ng/ml durchgeführt werden sollte.

Ebenso sind Knochenmetastasen bei nicht messbarem PSA-Wert nicht sicher ausgeschlossen, sodass bei unklaren muskuloskelettalen Beschwerden eine Skelettszintigraphie notwendig ist [5].

Für genauere Details lassen sich die Guidelines online unter <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines> abrufen.

■ Wann tritt ein biochemisches PSA-Rezidiv auf?

Nach der Operation wird ein Absinken des PSA-Werts im Serum unter die Nachweisgrenze innerhalb der ersten 6 postoperativen Wochen erwartet [6]. Ist dieser danach weiterhin nachweisbar, spricht man von einer PSA-Persistenz. Sinkt dieser jedoch unter die Nachweisgrenze und steigt anschließend mit 2 konsekutiven Messungen über einen Grenzwert von 0,2 ng/ml an, spricht man vom biochemischen PSA-Rezidiv [3]. Dieses geht in den meisten Fällen einem klinischen Progress viele Jahre voraus.

Präoperativ lässt sich mit den so genannten Kattan-Nomogrammen das individuelle Progressionsrisiko abschätzen. Anhand des klinischen Tumorstadiums, des prätherapeutischen PSA-Wertes, der gesamten Anzahl an Stanzbiopsien, der Anzahl tumorpositiver Stenzen und deren Gleason-Score lässt sich die Wahrscheinlichkeit, keinen Krankheitsprogress in 5 und in 10 Jahren zu haben, berechnen (<http://www.mskcc.org/nomograms/prostate>).

Mit den Partin-Tabellen lässt sich – anhand des PSA-Werts bei Diagnosestellung, des klinischen Tumorstadiums sowie des Gleason-Scores – die Wahr-

scheinlichkeit eines organbegrenzten Tumors, extraprostatischer Ausbreitung, Samenblaseninfiltration und lymphogener Metastasierung vorhersagen.

Dieses Nomogramm wurde ursprünglich basierend auf präoperativ erhobenen Daten von radikal prostatektomierten Männern in der Prä-PSA-Zeit zwischen 1982 und 1991 am James Buchanan Brady Urological Institute des Johns Hopkins Hospital in Baltimore, USA, von Alan W. Partin und Patrick C. Walsh entwickelt. Eine aktualisierte Version des Nomogramms wurde 2012 publiziert und steht online zur Verfügung (<http://urology.jhu.edu/prostate/partintables.php>) [7].

■ PSA-Rezidiv und tumorspezifisches Überleben

Nach dem Nachweis eines PSA-Rezidivs folgt im Mittel nach ca. 8 Jahren eine Metastasierung und nach dessen Nachweis vergehen noch einmal im Mittel ca. 5 Jahre bis zum karzinomspezifischen Tod. Das Patientenkollektiv ist heterogen, da die PSA-Kinetik den wichtigsten prognostischen Marker darstellt und von Fall zu Fall unterschiedlich ist. Es besteht eine direkte Beziehung zwischen der so genannten PSA-Verdoppelungszeit („PSA doubling time“ [PSA-DT]) und der karzinomspezifischen Mortalität. Je kürzer die PSA-DT ist, desto schneller ist der Krankheitsprogress und desto ungünstiger die Prognose.

Um eine verlässliche PSA-DT zu berechnen, sollten mindestens 3 konsekutive Werte von $> 0,1$ ng/ml verwendet werden [8]. Hierbei kann die Website des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) zur Bestimmung hilfreich sein (<http://nomograms.mskcc.org/prostate/psadoublingtime.aspx>).

■ Lokales oder systemisches Rezidiv?

Die Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv ist für die weitere Therapie von grundlegender Bedeutung.

Je nachdem, welche Art von Rezidiv auftritt, sind verschiedene Therapieoptionen möglich:

- Salvage-Radiotherapie

- Kombinierte antiandrogene Hormon-/Radiotherapie
- „Watchful Waiting“
- Antiandrogene Therapie (gleich, später oder intermittierend)

Die Differenzialdiagnose zwischen Lokalrezidiv und systemischem Rezidiv ist nicht einfach, da für eine PSA-Persistenz oder ein PSA-Rezidiv lokal residuelles Tumorgewebe oder präoperativ nicht nachgewiesene Mikrometastasen verantwortlich sein können. Eine gutartige Genese ist hingegen unwahrscheinlich.

Die DRU ist ebenso wie die Bildgebung in der Frühphase nicht hilfreich. Auch die Sensitivität einer Biopsie liegt bei suspekter Palpation lediglich bei 30–50 % und schließt somit auch trotz histologisch nicht nachweisbarem Tumorgewebe ein Lokalrezidiv nicht aus.

Hinweisend für ein Lokalrezidiv bei PSA-Persistenz bzw. für lokal residuelles Tumorgewebe sind die Resektatränder des histologischen Präparates. Die Prognose dieser Patienten ist schlechter als bei Patienten ohne PSA-Persistenz. Sie kann jedoch nicht verallgemeinert werden, da auch hier das Patientenkollektiv sehr heterogen ist. Die Höhe des PSA-Nadirs, die Resektatränder, die Samenblaseninfiltration (pT3b) und der Gleason-Score müssen als unabhängige Prognosemarker berücksichtigt werden.

Bei Patienten mit postoperativ nicht nachweisbarem PSA-Wert (also ohne PSA-Persistenz) sind die Zeit bis zum PSA-Anstieg und die Geschwindigkeit des PSA-Anstiegs, die sog. PSA-Velocity, wichtige Unterscheidungsmerkmale. So ist eine hohe PSA-Velocity ($> 0,75$ ng/ml/Jahr) bzw. kurze PSA-DT (< 6 Monate) hinweisend für eine metastasierte Erkrankung und hat einen signifikant negativen Einfluss auf die prostatakarzinomspezifische Mortalität [9].

Des Weiteren kann, wie bereits erwähnt, zusätzlich zur PSA-Kinetik die Latenzzeit bis zum biochemischen Rezidiv berücksichtigt werden. Beträgt diese < 2 Jahre, kann sie ebenfalls als Risikofaktor für eine systemische Erkrankung betrachtet werden [10].

Klinische Parameter wie pT-Status (pT3b, pN1, Gleason-Score > 7) wer-

den ebenfalls als Risikofaktoren für eine systemische Erkrankung diskutiert, wobei die Resektatränder keinen Einfluss zu haben scheinen [11].

Konkret also: Ist die PSA-DT kurz, die PSA-Velocity hoch und tritt das Phänomen innerhalb von 2 Jahren nach radikaler Prostatektomie auf und besteht darüber hinaus ein „High-risk“-Karzinom (Gleason-Score ≥ 8 , präoperativer PSA-Wert ≥ 20 ng/ml), sind Metastasen sehr wahrscheinlich, sodass eine antiandrogene Hormontherapie in Betracht gezogen werden sollte.

Beobachtet man hingegen einen langsamen PSA-Anstieg (tiefe PSA-Velocity $< 0,75$ ng/ml/Jahr und eine hohe PSA-DT > 6 Monate), welcher später als 2 Jahre nach Operation auftritt, und hat der Patient ein „Low-risk“-Karzinom (Gleason-Score ≤ 6 , präoperativer PSA-Wert ≤ 10 ng/ml), dann liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Lokalrezidiv vor. Dieses sollte ohne histologischen Nachweis möglichst früh einer Salvage-Radiotherapie zugeführt werden, um die Chance auf Heilung zu erhalten.

■ „Watchful Waiting“

Bei asymptomatischen Patienten mit biochemischem Rezidiv nach kurativer Therapie, welche aufgrund der gesundheitlichen Gesamtsituation sowie einer Lebenserwartung von < 10 Jahren von einer kurativen Salvagetherapie kaum profitieren würden oder diese ablehnen, kann eine abwartende Haltung im Sinne einer „Watchful-Waiting“-Strategie eingenommen werden. Auf eine Kuratation wird bei dieser Patientenpopulation absichtlich verzichtet und eine weitere Therapie (meist antiandrogene Hormontherapie) in palliativer Intention beim Auftreten von Symptomen begonnen.

■ Zusammenfassung

Die postoperative Nachsorge nach radikaler Prostatektomie beim Prostatakarzinom ist wichtig, da bis zu 50 % der Patienten im weiteren Verlauf ein Rezidiv bilden. Eine Risikostratifizierung für ein Rezidiv durch lokale oder systemische Tumorausbreitung kann mithilfe der Partin-Tabellen durchgeführt werden. Im Gegensatz dazu kann mit den

Kattan-Nomogrammen die posttherapeutische Progressionswahrscheinlichkeit bestimmt werden.

Die uroonkologische Nachsorge besteht neben der regelmäßigen klinischen Beurteilung aus PSA-Wertbestimmung sowie Rektalpalpationen. Dabei sollten die Kontrollintervalle den Patienten- und Tumorcharakteristika flexibel angepasst werden. Das Ziel ist es, ein Lokalrezidiv möglichst früh zu erkennen, damit der Patient von einer kurativen Salvage-Radiotherapie profitieren kann.

Die Differenzialdiagnose zwischen Lokalrezidiv und systemischem Rezidiv ist entscheidend für die weitere Therapie und bedarf klinischer Erfahrung, da in der Frühphase bildgebende Untersuchungen wenig hilfreich sind und eine Biopsie eine geringe Sensitivität von 50 % aufweist.

Präoperative Risikofaktoren für eine metastasierte Erkrankung sind ein hoher präoperativer PSA-Wert (PSA > 20 ng/ml), „High-grade“-Tumoren (Gleason-Score \geq 8), bildgebend mögliche Samenblaseninfiltration (cT3b) sowie verdächtige Lymphknoten (cN1).

Postoperativ ist eine PSA-Persistenz bei tumornegativen Resektatrandern oder bei beginnendem biochemischem Rezidiv innerhalb der ersten 2 postoperativen Jahre, bei hoher PSA-Velocity (> 0,75 ng/ml/Jahr), kurzer PSA-DT (< 6 Monate) sowie „High-grade“-Tumor (Gleason-Score \geq 8) suggestiv für eine systemische Erkrankung.

Ob jedoch und wann eine weitere Behandlung oder allenfalls eine abwartende Strategie im Sinne eines „Watchful Waiting“ empfohlen werden sollte, wird in Zentren in der Regel am interdisziplinären Tumorboard mit Onkologen und Radioonkologen besprochen.

Literatur:

1. Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC, et al. Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 166–73.
2. Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, et al. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the CaPSURE database. *J Urol* 1998; 190: 1398–404.
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65: 467–79.
4. Oefelein MG, Smith N, Carter M, et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol* 1995; 154: 2128–31.

5. Leibmann BD, Dilliougugli O, Wheeler TM, et al. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer* 1995; 76: 2530–4.
6. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989; 141: 1076–83.
7. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 and 2011. *BJU Int* 2013; 111: 22–9.
8. Svatek RS, Shulman M, Choudhary PK, et al. Critical analysis of prostate specific antigen doubling time calculation methodology. *Cancer* 2006; 106: 1047–53.
9. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Death in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: prostate-specific antigen doubling time subgroups and their associated contributions to all-cause mortality. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1765–71.
10. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* 2011; 59: 893–9.
11. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591–7.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Jure Tornic
Oberarzt Klinik für Urologie
EBU-Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: jure.tornic@ksw.ch*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)