

## Prostatakarzinom: Salvage-Prostatektomie nach fokaler Therapie

Nunes-Silva I et al. Effect of Prior Focal Therapy on Perioperative, Oncologic and Functional Outcomes of Salvage Robotic Assisted Radical Prostatectomy. J Urol 2017; 198: 1069 – 1076

**Für einige Prostatakarzinompatienten mit einem lokalisierten Tumor stellt die fokale Therapie eine vielversprechende Behandlungsalternative zur radikalen Prostatektomie dar. Es ist jedoch unklar, welche perioperativen Komplikationen drohen und welche onkologische und funktionelle Prognose zu erwarten ist, wenn nach fokaler Therapie eine Salvage-Prostatektomie erforderlich wird. Dies hat ein internationales Forscherteam untersucht.**

Die französischen, brasilianischen und italienischen Wissenschaftler haben die Daten von 2775 Männern, die zwischen 2000 und 2016 aufgrund eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms mittels Roboter-assistierter radikaler Prostatektomie behandelt worden waren, ausgewertet. In 2750 Fällen erfolgte die Operation ohne vorangegangene Lokaltherapie. In den übrigen 25 Fällen war zunächst eine fokale Therapie (Ablation der Indexläsion mit einem Sicherheitssaum von 1 cm im Gesunden) durchgeführt worden und der chirurgische Eingriff stellte eine Salvage-Operation bei Tumorrezidiv bzw. -progression dar. Die fokale Therapie erfolgte als experimentelles Behandlungskonzept bei Patienten, die sich nicht für eine Active Surveillance eigneten oder diese ablehnten. Voraussetzung für die fokale Therapie waren ein Gleason Score 3+3 oder 3+4, ein klinisches Tumorstadium  $\leq$  cT2a, ein PSA-Wert  $\leq$  15 ng/ml, eine unilateral positive Biopsie, eine Länge der positiven Biopsate  $<$  10 mm sowie eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren. Bei allen Patienten war der Tumor mittels multiparametrischer MR lokalisiert und transperineal biopsiert worden. Die Nachsorge nach fokaler Therapie umfasste die regelmäßige Bestimmung des PSA-Werts sowie die digitale rektale Untersuchung. Zudem wurden zwölf Monate nach der Behandlung, danach in jährlichen Intervallen, transpe-

rineale Prostatabiopsien durchgeführt. Bei einem Tumorrezidiv nach fokaler Therapie erfolgte eine Roboter-assistierte radikale Salvage-Prostatektomie in kurativer Absicht. 44 Patienten mit primärer Prostatektomie sowie 22 Patienten mit Salvage-Eingriff wurden einander mittels Propensity-Matching zugeordnet. Die Studienendpunkte umfassten das funktionelle Outcome nach einem Jahr (Kontinenz, International Prostate Symptom Score/I-PSS, International Index of Erectile Function/IIEF-5) sowie die onkologische Prognose. Auch postoperative Komplikationen gingen in die Analyse ein. Ergebnisse: Bezüglich der Operationsdauer, des geschätzten Blutverlusts, der Dauer des Klinikaufenthalts sowie der Dauer der Kathetersversorgung unterschieden sich die Patienten mit primärer bzw. Salvage-Prostatektomie nicht. Ein bilateral nervenschonendes operatives Vorgehen gelang bei den vorbehandelten Patienten signifikant seltener als bei den primär operierten. Die Komplikationsrate war in beiden Gruppen ähnlich, schwere Komplikationen traten jedoch ausschließlich nach Salvage-Operation auf. Bei ähnlicher Kontinenzrate hatten die Männer mit Salvage-Prostatektomie hinsichtlich der Erholung der erektilen Funktion einen signifikanten Nachteil gegenüber den primär operierten Patienten. Positive Schnittränder und biochemische Rezidive traten in beiden Kollektiven ähnlich häufig auf. Die Zeit bis zum biochemischen Rezidiv war nach Salvage-Prostatektomie allerdings signifikant kürzer als nach primärer Operation und die vorbehandelten Patienten hatten eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für ein Überleben ohne biochemisches Rezidiv (nach einem Jahr: 67,6% vs. 95,1%;  $p=0,001$  bzw. nach zwei Jahren: 56,3% vs. 92,4%;  $p=0,001$ ). Bezüglich des Risikos für ein biochemisches Rezidiv errechnete sich nach Salvage-Operation im Vergleich zur primären Prostatektomie eine Hazard Ratio von 4,8 (95% KI 1,67 – 13,76;  $p=0,004$ ).

### FAZIT

Die Autoren schlussfolgern: nach fokaler Ablation eines lokalisierten Prostatakarzinoms ist eine Salvage-Prostatektomie technisch möglich. Bei einer vertretbaren postoperativen Morbidität bestehen hinsichtlich der onkologischen Sicherheit sowie der Erholung der erektilen Funktion allerdings Nachteile bei diesem Vorgehen. Sie empfehlen nach fokaler Therapie eine engmaschige Nachsorge, um einen möglicherweise erforderlich werdenden Salvage-Eingriff nicht zu verzögern.

Dr. med. Judith Lorenz, Künzell

### Kommentar

Die Einführung der fokalen Therapie des Prostatakarzinoms war von Anfang an begleitet von der Frage, wie gut und sicher sich eine eventuell erforderliche Salvage-Therapie durchführen ließe. Nur unter dieser Prämisse schien es vertretbar, die Patienten dem onkologischen Risiko dieser neuen Therapieform auszusetzen. Dass dieser Gedanke berechtigt ist, zeigt die einzige bis dato vorliegende Phase-III-Studie zur fokalen Therapie [1]: In einem hochrangig veröffentlichten Artikel wird die bioptische Krebsfreiheitsrate 2 Jahre nach photodynamischer Hemiablation (TOOKAD<sup>®</sup>) mit 49% angegeben – im Umkehrschluss bedeutet dies, dass über die Hälfte dieser zum großen Teil jungen und motivierten Probanden nach der fokalen Therapie noch ein Prostatakarzinom hatten! In der jüngst publizierten deutschen HEMI-Studie [2] zur HIFU-Hemiablation hatte ein gutes Viertel der Patienten noch einen bioptischen Tumornachweis nach Therapie.

Berichte über Salvage-Prostatektomien nach onkologisch erfolgloser fokaler Therapie beschränkten sich bisher auf Einzelfallschilderungen: Diese reichten von völlig unkomplizierten Abläufen bis zur faktischen Inoperabilität. Insbesondere aus der Anfangszeit des hochintensiven fokussierten Ultraschalls (HIFU) wurden immer wieder Kasuistiken mit

hochkomplizierten Eingriffen und Verläufen kolportiert.

Insofern ist eine geordnete Zusammenstellung von Salvage-Prostatektomien nach vorausgegangener fokaler Therapie mehr als wünschenswert. Die bereits zitierte HEMI-Studie konnte von 10 Salvage-Therapien (19,6%) nach HIFU-Hemiblation berichten. Diese bestanden in vier Salvage-Bestsrahlungen, fünf Ganzdrüsen-HIFU-Behandlungen und einer Prostatektomie. Funktionelle oder onkologische Daten werden (noch) nicht geliefert. Eine erste retrospektive Kohortenstudie an 19 Patienten nach vorangegangener photodynamischer Therapie (TOOKAD®) wurde von einer französischen Arbeitsgruppe vorgelegt [3]: Weder OP-Zeit (150 min), noch Komplikationsraten, noch Katheterliegedauer fielen aus dem für Primäroperationen üblichen Rahmen. 18 der 19 Patienten benötigten keine oder höchstens eine Vorlage, nur ein Patient klagte über eine manifeste Inkontinenz mehr als ein Jahr nach dem Folgeeingriff. Bei zehn Patienten war ein Potenserhalt feststellbar. Allerdings hatten neun Patienten einen R1-Befund, sechs Patienten wurden adjuvant radiert. Die Autoren folgerten, dass die Salvage-Prostatektomie nach photodynamischer Therapie technisch gut machbar, sicher und onkologisch effektiv sei.

Die aktuelle Studie [4] liefert nun weitere wertvolle Daten zur funktionellen und onkologischen Sicherheit von Salvage-Prostatektomien nach erfolgter HIFU-Therapie.

Ihr muss ein hohes Maß an Akkuratess bescheinigt werden, sowohl was die Auswahl für die fokale HIFU-Therapie angeht als auch die nach erfolgter radikaler Prostatektomie durchgeführte Nachbeobachtung (Matched-pair-Analyse von 22 Salvage-Prostatektomien aus einem Kollektiv von 2750 Prostatektomie-Patienten). Aus der Arbeit ergeben sich zwei für die Zukunft der fokalen Therapie des Prostatakarzinoms bemerkenswerte Aspekte:

Erstens ist die uneingeschränkte technische Durchführbarkeit der Salvage-Prostatektomien nach HIFU-Therapie nun

statistisch belegt und unterstreicht die Einzelfallerfahrungen aus verschiedenen Institutionen: OP-Zeit, der Schwierigkeitsgrad der Präparation, Komplikations-, R1- und Inkontinenzraten wiesen keinerlei Unterschied zur primären Prostatektomie auf! Einen signifikant niedrigeren Potenserhalt führen die Autoren auf den Energieeintrag während der fokalen Therapie und die höhere Anzahl an Stanzbiopsien in der Verlaufsbeobachtung zurück. Allerdings war in der Salvage-Kohorte auch die Rate des bilateralen Nerverhaltes deutlich niedriger – ob aufgrund der Zurückhaltung des Operateurs oder doch wegen schlechterer Präparierbarkeit, bleibt ungeklärt.

Zweitens versieht die Studie die fokale HIFU-Therapie mit einem deutlichen Caveat hinsichtlich der onkologischen Kontrolle trotz der zu Gebote stehenden Möglichkeit der Salvage-Prostatektomie. Das signifikant erhöhte Risiko eines PSA-Versagens (trotz identischer R0-Raten!) erklären die Autoren recht plausibel damit, dass derzeit keine einheitlichen Kriterien für die Verlaufskontrolle nach erfolgter fokaler HIFU-Therapie oder die Definition eines Therapieversagens bestehen und daher die Indikationsstellung zur Salvage-Prostatektomie möglicherweise verschleppt wird. Es versteht sich von selbst, dass aktuelle und künftige Studien zur fokalen Therapie und sämtliche Zentren, die diese anbieten, auf diesen Befund reagieren und ihre Verlaufsprotokolle (PSA, MRT, Intervalle der Re-Stanzbiopsie) auf den Prüfstand stellen und gegebenenfalls verschärfen müssen.

Einschränkungen sind die retrospektive Natur der Studie und die relativ geringe Patientenzahl – allerdings wird sich bei der Frage nach Salvage-Therapien kaum eine große, prospektiv-randomisierte Studie realisieren lassen. Die fokalen HIFU-Therapien wurden weiterhin zwischen 2000 und 2015 durchgeführt, was dafür spricht, dass zumindest nicht durchgängig der aktuelle technische Standard dieser Therapieform zum Einsatz kam. Außerdem wurde ein hochexperimentelles Therapieprotokoll gewählt (Ablation der Index-Läsion mit 1 cm Sicherheitssaum), während die HIFU-The-

rapie üblicherweise im Sinne einer Hemiblation durchgeführt wird.

## Autorinnen/Autoren



**Alexander Roosen**, Urologische Klinik, Augusta-Krankenanstalten Bochum; für den Arbeitskreis für Fokale und Mikrotherapie

## Literatur

- [1] Azzouzi A-R, Vincendeau S, Barret E, et al: Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 181 – 191
- [2] Ganzer R, Hadaschik B, Pahernik S, et al: Prospective multicenter Phase II-Study on focal therapy (hemiblation) of the prostate with High Intensity focused ultrasound (HIFU). *J. Urol.* 2017
- [3] Lebdaï S, Villers A, Barret E, et al: Feasibility, safety, and efficacy of salvage radical prostatectomy after Tookad® Soluble focal treatment for localized prostate cancer. *World J. Urol.* 2015; 33: 965 – 971
- [4] Nunes-Silva I, Barret E, Srougi V, et al: Effect of Prior Focal Therapy on Perioperative, Oncologic and Functional Outcomes of Salvage Robotic Assisted Radical Prostatectomy. *J. Urol.* 2017; 198: 1069 – 1076