

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Fallbericht: Kurativ intendierte
interdisziplinäre Behandlung eines
lokal fortgeschrittenen
nicht-metastasierten
Prostatakarzinoms mit einem
initialen PSA > 450 ng/ml**

Wendler JJ, Lessel W, Lessel M

Gademann G, Schostak M

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2013; 20 (2)

(Ausgabe für Österreich), 19-21

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2013; 20 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 21-23

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

Fallbericht: Kurativ intendierte, interdisziplinäre Behandlung eines lokal fortgeschrittenen, nicht-metastasierten Prostatakarzinoms mit einem initialen PSA > 450 ng/ml

J. J. Wendler¹, W. Lessel², M. Lessel³, G. Gademann⁴, M. Schostak¹

Aus der ¹Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Magdeburg, der ²Praxis für Urologie, Magdeburg, der ³Praxis für Pathologie, Kaufbeuren, und der ⁴Universitätsklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg, Deutschland

■ Einleitung

Dies ist der erste Fallbericht eines per primärer, perkutaner Strahlentherapie der Prostata plus Hormontherapie behandelten, lokal fortgeschrittenen, nicht-metastasierten High-risk-Prostatakarzinoms cT4cN0cM0 mit einem initialen PSA > 450 ng/ml und einem krankheitsfreien 10-Jahres-Überleben mit lokaler Kontrolle (PSA < 0,4 ng/ml; cM0) unter Langzeithormontherapie.

■ Fallbericht

Der 51-jährige Patient fiel mit einem PSA-Wert von 467 ng/ml (Kontrollbestimmung) und einem karzinomsuspekten digital-rektalen Tastbefund der Prostata bei seiner ersten urologischen Vorsorgeuntersuchung 09/1999 auf. Im transrektalen Ultraschall (TRUS) zeigte sich eine mit 50 cm³ vergrößerte, inhomogene Prostata mit v. a. ein bilateral lokal fortgeschrittenes, kapselüberschreitendes Prostatakarzinom (PCA) mit Infiltration des rechten Samenbläschens. Sämtliche anderen klinischen und paraklinischen Parameter waren normwertig. Der Patient war beschwerdefrei mit unauffälligen Miktionsverhältnissen. Die Eigenanamnese bot lediglich einen 5 Jahre zuvor folgenlos abgeheilten Analabszess. Die histologische Sicherung per 12-facher, TRUS-geführter Stanzbiopsie ergab ein Prostataadenokarzinom Gleason-Score 3 + 2 = 5 (1999) respektive Gleason-Score 4 + 3 = 7b (2011, histologische Neubefundung durch

denselben Pathologen anhand des aktuell gültigen, modifizierten Gleason-Gradings von 2005) ≥ T2c mit Perineuralscheideninvasion Pn1, jedoch ohne andere pathologische Befunde wie eine Prostatitis oder Dysplasie [7]. Das Staging per Röntgen-Thorax, CT Abdomen-Becken und Ganzkörperskelettszintigraphie zeigte keinen Anhalt für eine Lymphknoten- oder Fernmetastasierung cN0 cM0. Die MRT Becken stellte eine extrakapsuläre Ausbreitung cT3b-4 mit Infiltration des periprostatatischen Fett- und Bindegewebes dar. Daher wurde aufgrund der o. g. Befunde von einer radikalen Prostatovesikulektomie (RPVE) Abstand genommen und eine definitive, perkutane Strahlentherapie mit begleitender Hormontherapie avisiert. Nach der gynäkomastieprophylaktischen Bestrahlung der Brustdrüsen wurde eine neoadjuvante, antiandrogene Hormondeprivationstherapie (ADT) mit Flutamid eingeleitet, worauf der PSA-Wert auf 56 ng/ml 12/1999 abfiel. Aufgrund eines PSA-Wiederanstiegs auf 73 ng/ml 03/2000 wurde die komplette Androgenblockade (KAB) per LHRA-Agonist (Goserelin) begonnen. 04–06/2000 erfolgte die 3D-konformale, definitive, perkutane Strahlentherapie („external beam radiotherapy“ [EBRT]) mit isozentrischer 3-Felder-Technik mit einer Gesamtdosis von 72 Gy à 2 Gy Einzeldosen mittels 18-MeV-Photonen-Linearbeschleuniger und einem medianen Zielvolumen von 191 cm³ der Prostata plus Samenbläschen (medianes Dosisvolumen der Blase 62,6-%-Gy/cm³ und des Rektums 67,2-%-Gy/cm³). 04/2000 zeigte sich zunächst ein weiterer PSA-Abfall auf 7,96 ng/ml unter

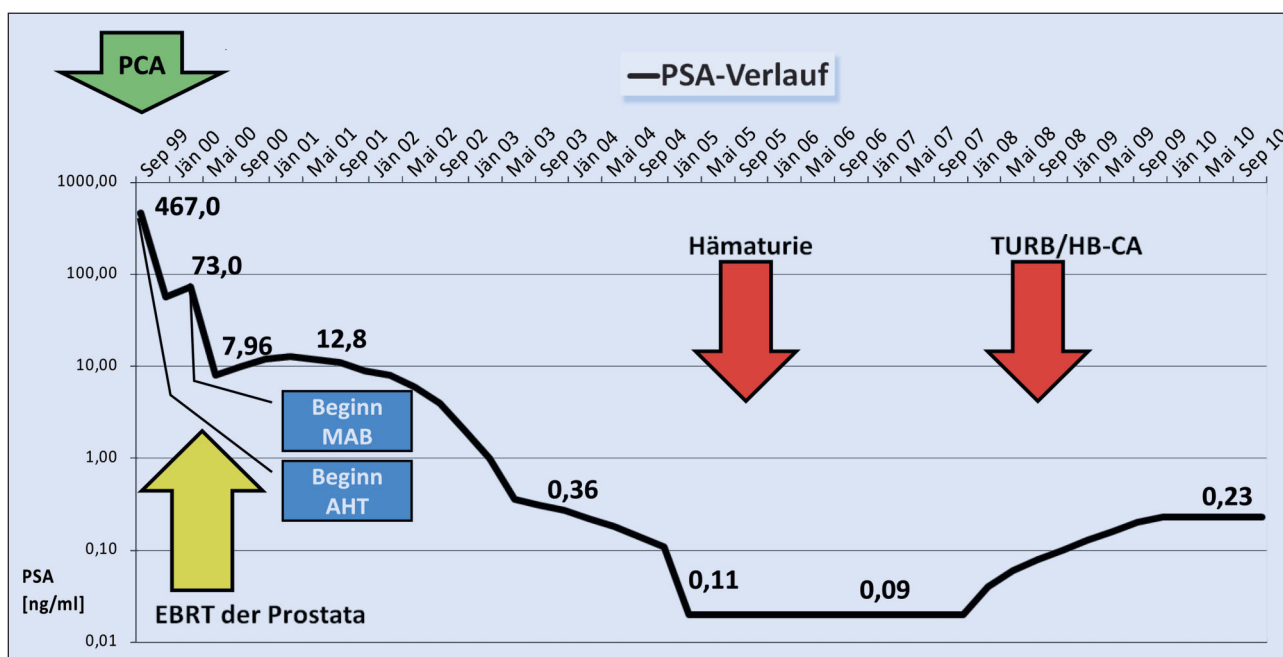


Abbildung 1: Logarithmische Darstellung des PSA-Wert-Verlaufs (ng/ml) mit Therapiezeitpunkten

EBRT und KAB. Ein Jahr später wies der Patient einen PSA-Wiederanstieg auf 12,8 ng/ml und Hitzewallungen auf. Daraufhin wurde die KAB von Flutamid auf Cyproteronacetat und von Goserelin auf Leuprorelin mit einem konsekutiven, kontinuierlichen PSA-Abfall auf 0,09 ng/ml bis 12/2007 umgestellt. Die weitere Nachsorge per Re-Stagings verblieb weiterhin sowohl ohne Metastasennachweis cN0 cM0, ohne Lokalrezidiv als auch ohne biochemisches Rezidiv bei einem PSA von 0,23 ng/ml 12/2010 (Nachbeobachtungszeit von 10,5 Jahren; Überblick über den PSA-Verlauf siehe Abb. 1).

Als unerwünschte Wirkungen der EBRT traten vorübergehende Beschwerden 2. Grades nach RTOG/EORTC („modified RTOG/EORTC late toxicity scale“) im Sinne einer leichtgradigen radiogenen Zystitis und Proktitis auf. Seit 11/2005 bemerkte der Patient jedoch eine persistierende schmerzlose Makrohämaturie, woraufhin sich der dringende Verdacht auf ein Malignom im harnableitenden System ergab. Einer abklärenden Diagnostik stellte sich der Patient trotz mehrfacher Empfehlungen teils ablehnend bzw. teils nur schrittweise und sehr zögernd gegenüber. Das Ausscheidungsurogramm 12/2006 ergab keinen pathologischen Befund. Beim Nachweis von G2–G3-Tumorzellen in der Urinausscheidungszytologie 12/2007 willigte der Patient schließlich in eine ambulante Urethrozystoskopie ein, in der papilläre, teils solide Wucherungen der Harnblase und spülzytologisch G3-Urothelkarzinomzellen nachgewiesen werden konnten. Die daraufhin folgende transurethrale Resektion der Harnblase (TURB) 01/2008 und die Nachresektion 02/2008 ergaben ein multilokuläres, nicht-invasives, papilläres, low-grade pTa-Urothelkarzinom des Blasenbodens und der rechten Seitenwand. Die weiteren Kontrollzystoskopien blieben ohne Tumorrezidiv, wurden jedoch durch eine langstreckige Harnröhrenstriktur mit entsprechend notwendiger Urethrotomia interna erschwert.

■ Diskussion und Fazit

Ein nicht-metastasiertes PCA mit einem PSA-Level > 100 ng/ml ist sehr selten. Dies ist die erste Publikation eines lokal fortgeschrittenen, klinisch nicht metastasierten PCA mit einem massiv erhöhten initialen PSA-Wert von 467 ng/ml, das nach kurativ intendierter EBRT plus neoadjuvanter, konkomitanter und Langzeit-adjuvanter ADT ein progressfreies > 10-Jahres-Überleben mit lokaler und biochemischer (PSA < 0,4 ng/ml) Kontrolle aufwies. Bei diesem Fallbericht konnte eine artifizielle oder anders bedingte PSA-Erhöhung ausgeschlossen werden. Der 51-jährige Patient wurde mit einem High-risk-PCA T3–4, PSA > 20 ng/ml und jedem Gleason-Score mit schlechter Prognose bezogen auf Erkrankungsprogress und erkrankungsspezifisches Überleben der Prognosegruppe IV zugeordnet [1].

Der initiale PSA-Wert ist wichtig für die Einstufung der Tumoraggressivität und sollte für die Risikostratifizierung verwendet werden. Ein prätherapeutischer PSA-Level > 100 ng/ml gilt als wichtigster und unabhängiger Indikator mit einem positiv-prädiktiven Wert von 100 % für das Vorliegen eines metastasierten Stadiums [1, 2]. Der optimale Behandlungsversuch bei High-risk-PCA mit einem PSA > 50 ng/ml wird kontrovers diskutiert und erfordert multiple Modalitäten. Wiebe et al. [3] berichteten, dass PCA-Patienten mit einem initialen PSA > 50 ng/ml ohne Metastasennachweis keine

schlechtere Überlebensrate im Vergleich zu anderen High-risk-PCA-Populationen aufweisen und einer aggressiven, kurativ intendierten Therapie zugeführt werden sollten. Zahlreiche Studien stellten einen signifikanten Vorteil in der krankheitsfreien 10-Jahres-Überlebensrate für die kombinierte Hormon- und Strahlentherapie (ADT + EBRT) gegenüber der alleinigen Hormon- oder Strahlentherapie dar, wobei der Effekt auf das Gesamtüberleben durch die EBRT und/oder ADT insbesondere bei fortgeschrittenem High-risk-PCA mit hohem initialem PSA noch Gegenstand derzeitiger Untersuchungen ist [10]. Inman et al. [4] beschrieben ein rezidivfreies Überleben von 36 %, eine systemisch-progressionsfreie Überlebensrate von 74 % und eine erkrankungsspezifische Überlebensrate von 87 % bei initialen PSA-Werten > 100 ng/ml 10 Jahre nach einer RPVE unter adjuvanter ADT und EBRT.

Zusammenfassend sollten, solange kein Beweis eines metastasierten Stadiums erbracht wurde, solche High-risk-PCA-Patienten mit einem PSA > 100 ng/ml und cT3–4 nicht pauschal als inkurabel klassifiziert, sondern einer aggressiven kurativen Therapie zugeführt werden. Mit der Kombination aus EBRT (insbesondere „intensity-modulated radiotherapy“ [IMRT] mit Dosisescalation) und adjuvanter Langzeithormontherapie können lokal fortgeschrittene PCAs mit kurativer Intention und moderaten Nebenwirkungen verglichen mit einer aggressiveren Therapie behandelt werden. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen High-risk-PCA und hohem initialem PSA, die mit einem kurativ intendierten EBRT-Konzept behandelt werden, sollten eine sofortige neoadjuvante ADT über 2–3 Monate, eine konkomitante ADT während der EBRT und eine adjuvante Langzeithormontherapie über mindestens 2–3 Jahre erhalten [1, 8]. Das Vorliegen einer nicht bildgebend darstellbaren Mikrometastasierung im Sinne von PCA-Zellen im Knochenmark und in pelvinalen Lymphknoten zum Zeitpunkt der kurativen Primärtherapie beim klinisch lokal begrenzten Krankheitsstadium stellt das Hauptrisiko dar bzw. ist die Hauptursache für ein biochemisches Rezidiv bzw. einen Krankheitsprogress ohne Anhalt für ein Lokalrezidiv in der Nachsorge. Die Bestimmung von PSA im Knochenmark oder in Lymphknoten-Aspiraten impliziert das Vorhandensein von Mikrometastasen [9]. Beckenlymphknotenmetastasen werden als Hauptrisikofaktor für ein Erkrankungsrezidiv nach einer RPVE eines klinisch und pathologisch lokal begrenzten PCA angesehen. Hierfür können entsprechende Nomogramme nützlich sein, um das pathologische Stadium abzuschätzen. Aufgrund der Limitationen der präoperativen Bildgebung in der Detektion von Metastasen < 5 mm stellt jedoch die Sentinel- oder extendierte Lymphknotendissektion zur histologischen Analyse (diagnostisch oder im Rahmen der RPVE) die einzige zuverlässige Stagingmethode des klinisch lokal begrenzten PCA dar [1]. Allerdings kann auch die histologische Routineuntersuchung lymphonoduläre Mikrometastasen gegenüber molekularen Analysemethoden übersehen [9]. Derzeit stellt sich keine generelle Indikation zur Bestrahlung der Beckenlymphknoten bei einem klassifizierten, klinisch lokal begrenzten High-risk-PCA, da sich hierfür bisher kein Vorteil im progressionsfreien und Gesamtüberleben zeigte. Die ADT kann den Progress der Lymphknotenmetastasierung bremsen, während die Zeit zur Hormonresistenz des PCA variabel ist [1]. Anstelle einer permanenten Langzeithormontherapie sollte die PSA- und Testos-

teron-gesteuerte, intermittierende ADT bei Patienten mit einem PSA-Level im Zielbereich unter einer Langzeithormonbehandlung angestrebt werden, da sie eine gleiche Tumorkontrolle, aber geringere Hypogonadismus-assoziierte Nebenwirkungen aufweist [8].

Dieser Fall berichtet außerdem von der Entwicklung eines sekundären Harnblasenkrebses 7 Jahre nach EBRT der Prostata. Aufgrund der üblicherweise langen Latenzzeit von strahleninduzierten Tumoren (10–20 Jahre) und der typischerweise histologisch zu erwartenden Sarkome stellt dieser Fall eher eine zufällige Assoziation von zwei häufigen Tumoren des Harntraktes dar [5]. Dagegen legten einige Studien ein erhöhtes Risiko für ein Harnblasenurothelkarzinom nach EBRT der Prostata dar [6]. Daher sollte nach Auffassung der Autoren erstens eine präradiotherapeutische diagnostische Zystoskopie vor EBRT der Prostata angestrebt werden, welche im Gegensatz zur RPVE nicht Standard ist. Zweitens sollten postradiotherapeutische Kontrollzystoskopien nach EBRT der Prostata insbesondere bei Vorliegen einer Hämaturie – trotz der meist dafür ursächlichen radiogenen Zystitis – zum Ausschluss eines Urothelkarzinoms durchgeführt werden.

Literatur:

1. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. EAU guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, 2011; http://www.uroweb.org/gls/pdf/08_Prostate_Cancer.pdf [gesehen: 29.05.2012].
2. Rana A, Karamanis K, Lucas MG, et al. Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1992; 69: 277–81.
3. Wiebe E, Rodrigues G, Lock M, et al. Outcome analysis of prostate cancer patients with pre-treatment PSA greater than 50 ng/ml. *Can J Urol* 2008; 15: 4078–83.
4. Inman BA, Davies JD, Rangel LJ, et al. Long-term outcomes of radical prostatectomy with multimodal adjuvant therapy in men with a preoperative serum prostate-specific antigen level > or = 50 ng/mL. *Cancer* 2008; 113: 1544–51.
5. Müller AC, Ganswindt U, Bamberg M, et al. Risk of second malignancies after prostate irradiation? *Strahlenther Onkol* 2007; 183: 605–9.
6. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol* 2008; 180: 2005–9; discussion 2009–10.
7. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010; 183: 433–40.
8. Miller K, Lein M, Schostak M, et al. [Adjuvant and neoadjuvant drug therapy for prostate cancer]. *Urologe A* 2008; 47: 1460–4.
9. Fujisawa M, Miyake H. Significance of micrometastases in prostate cancer. *Surg Oncol* 2008; 17: 247–52.
10. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1066–73.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Johann Jakob Wendler
 Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie
 Universitätsklinikum Magdeburg, A.ö.R.
 D-39120 Magdeburg, Leipziger Straße 44
 E-Mail: johann.wendler@med.ovgu.de

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](#)