Tumorzentrum Erfurt e.V.

KPM Kompetenz-Zentrum Prostatakarzinom Marienhospital Herne

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

HELIOS Klinikum Erfurt
Klinik für Urologie

DKG KREBSGESELLSCHAFT Zertifiziertes Prostatakarzinomzentrum

19. Informationstagung Tumordokumentation der klinischen und epidemiologischen Krebsregister

29. - 31. März 2011 in Bayreuth

Datenanalyse und Versorgungsforschung am Beispiel des Prostatakarzinoms

B. Ulshöfer[1,2], H.Göbel[2], J.Chr. Ulshöfer[3], B. Henkel[4], H. Kosmehl[4],

[1]Klinik für Urologie, HELIOS Klinikum Erfurt

[2]Tumorzentrum Erfurt e.V.

[3]Urologische Klinik, Marienhospital Herne, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum

[4]Institut für Pathologie, HELIOS-Klinikum Erfurt

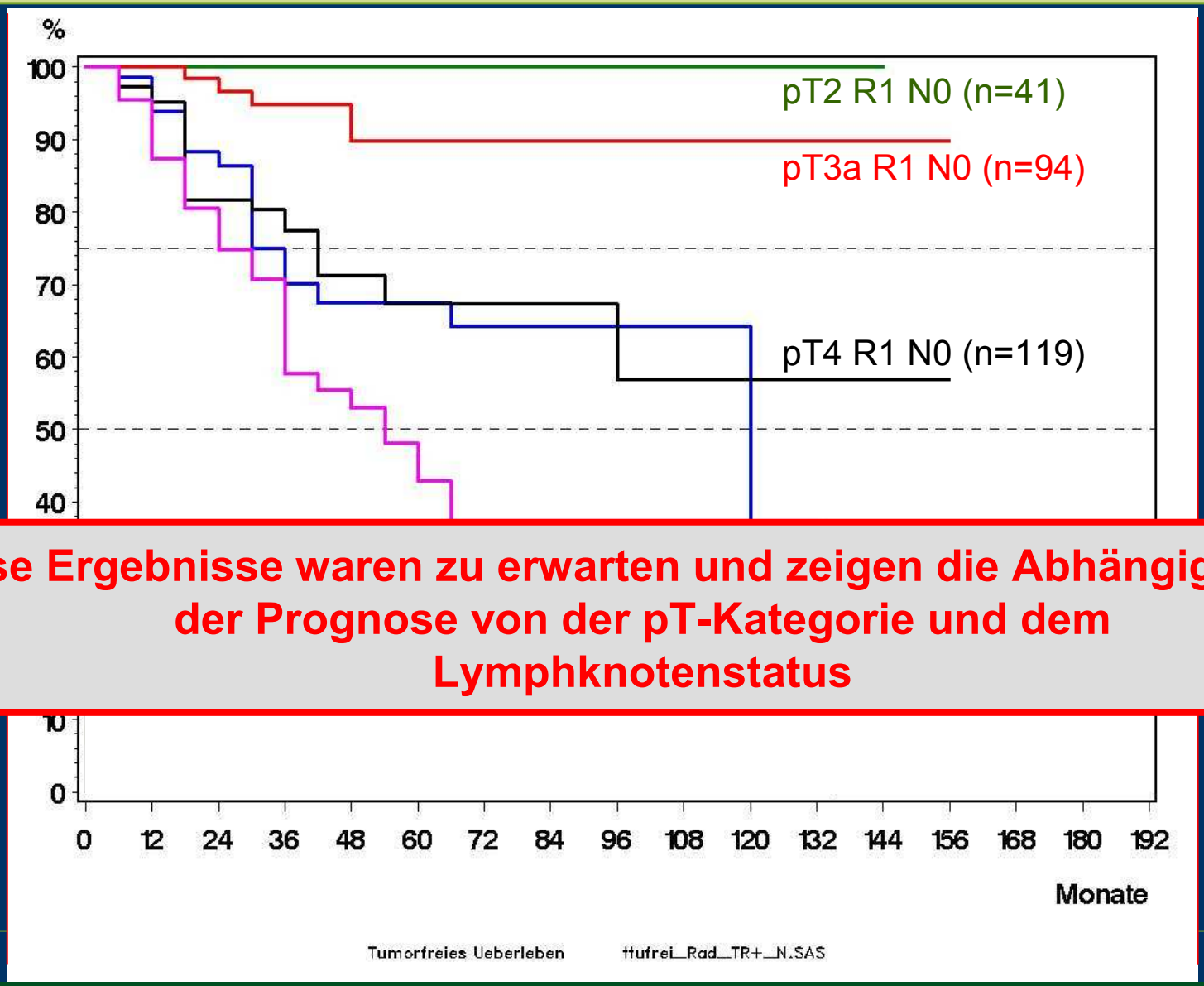
Datengrundlage

TNM-Stadium	n	Beobachtungsdauer max/med.	bNED (PSA) (10 Jahre)	TuspezÜL (10 Jahre)
pT2 R0 pN0	689	183/29 Mon.	76,4	99,7
pT2 R1 pN0	41	146/25 Mon.	100	100
pT3a R0 pN0	209	182/32 Mon.	40,9	92,9
pT3a R1 pN0	94	122/31 Mon.	89,9	100
pT3b pN0	87	145/31 Mon.	32,2	90,2
pT4 pN0	119	158/39 Mon.	59,5	86,7
pT4 pN0 SBI+	42	142/33 Mon.	51,5	66,7
pT4 pN0 SBI -	77	158/46 Mon.	68,1	97,3
gesamt	1.239			

Sammeln und Auswerten

- Das Sammeln und Auswerten von Daten ist die Kernaufgabe der klinischen Krebsregister.
- Eigentlich einfach, aber doch nicht so einfach:
  - Vollständigkeit der Basisdaten
  - Daten zum Verlauf
- Auswertung
  - Vergleichbarkeit von Überlebensdaten
  - **Kritisches Hinterfragen von Ergebnissen und Generieren neuer Fragestellungen**

Überlebensdaten (progressfreies Überleben) nach radikaler Prostatektomie und adjuvanter Bestrahlung



Diese Ergebnisse waren zu erwarten und zeigen die Abhängigkeit der Prognose von der pT-Kategorie und dem Lymphknotenstatus

Probleme nach radikaler Prostatektomie

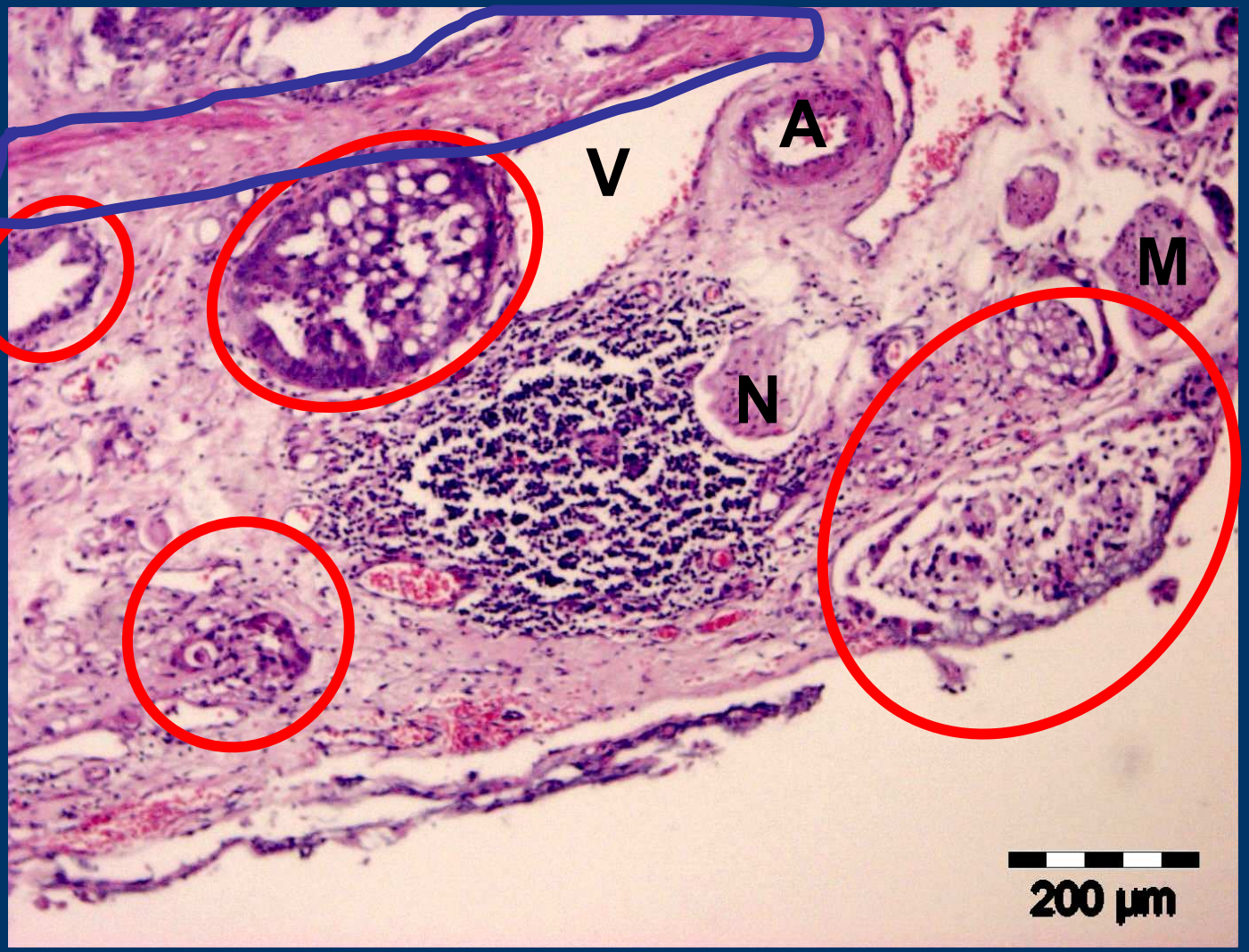
- Progress nach pT2,3a R0 pN0
- Kapselüberschreitend (pT3a)
- Positiver Schnittrand (z.B. pT2,3a R1) →
- Samenblaseninfiltration (pT3b)
- Umgebung bzw. Nachbarorgane infiltierend (pT4)
- Lymphknotenbefall (pN1)

pT3a R1 (kapselüberschreitend, positiver Absetzungsrand)

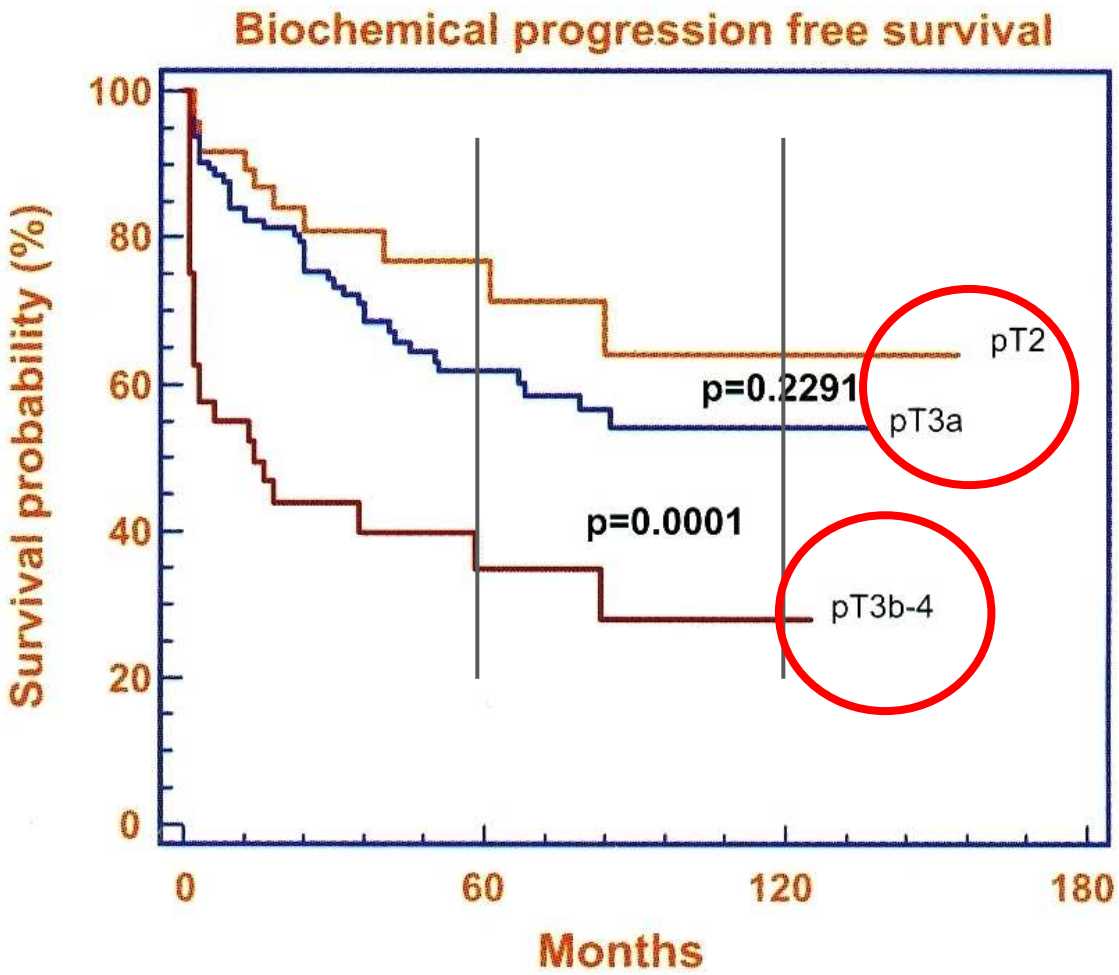
Prostata

Prostatakapsel

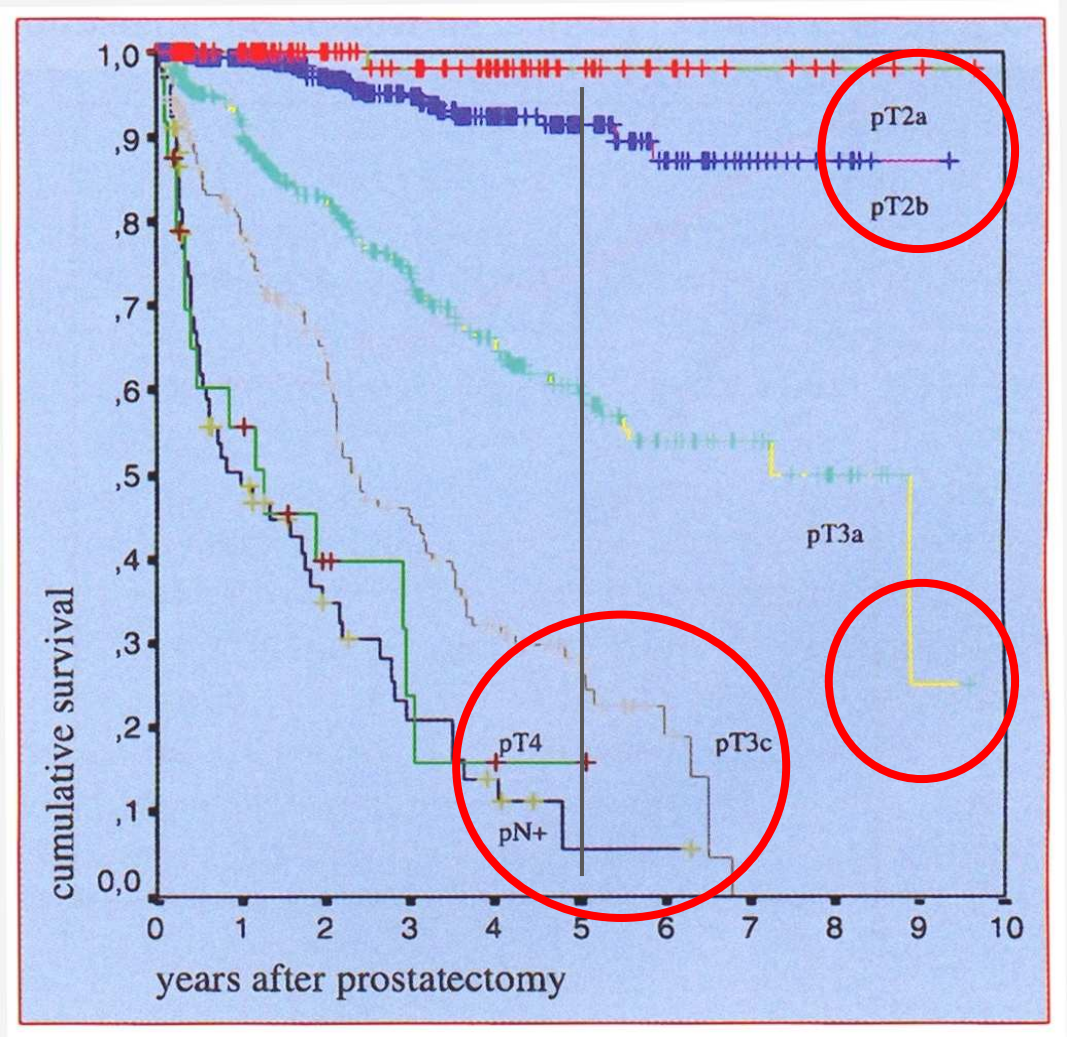
Periprostatisches Gewebe



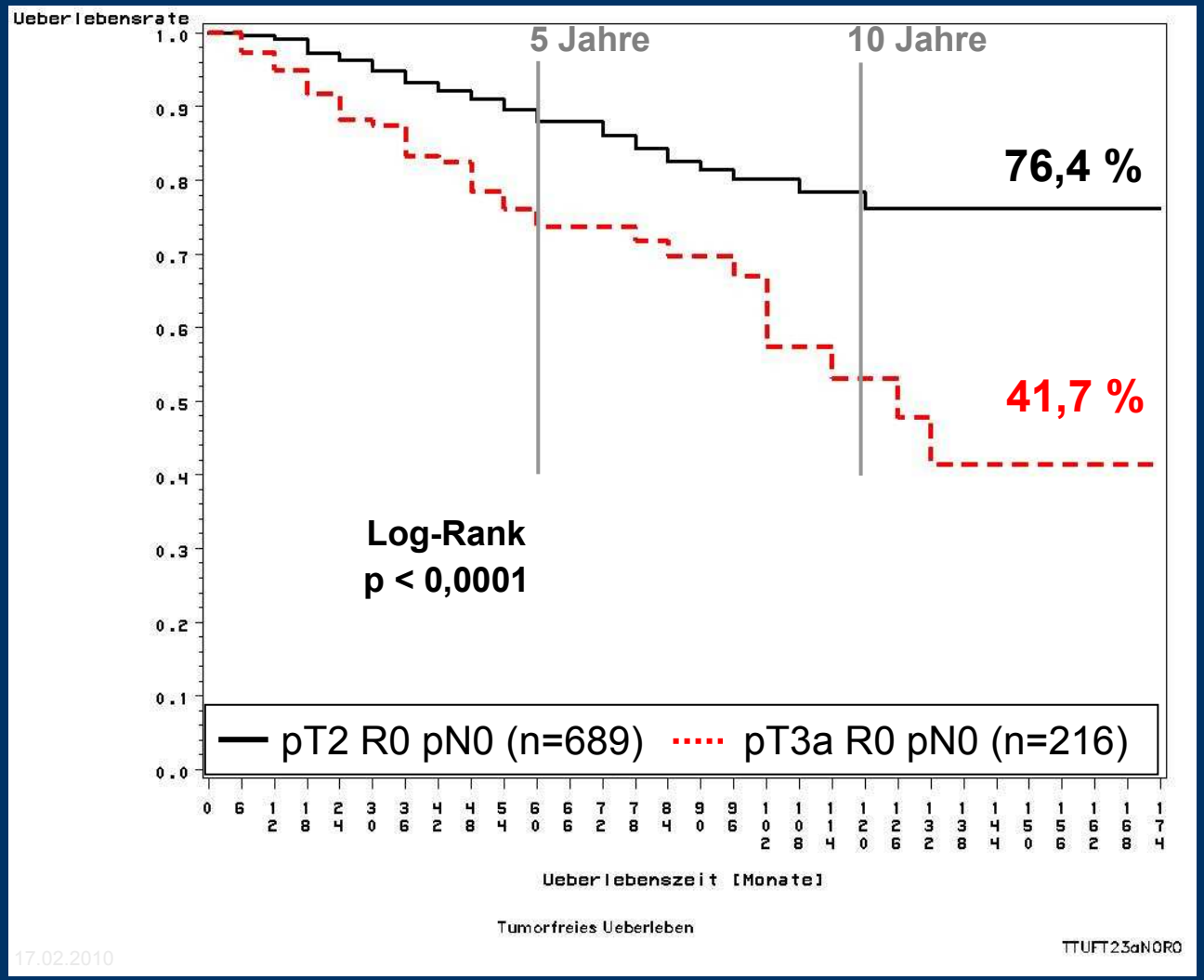
Hsu, C.-Y., S. Joniau, R. Oyen, T. Roskams, H. van Poppel
Eur. Urol. (2007) 51: 121-129 (exspektatives Verhalten)



Noldus, J., J. Palisaar, H. Huland: EAU Update Series 1 (2003) 16-22 (exspektatives Verhalten)



Eigene Daten (pT2,3a R0 pN0)
PSA-freies Überleben bei exspektativem Verhalten



Probleme nach radikaler Prostatektomie

- Progress nach pT2,3a R0 pN0
- Kapselüberschreitend (pT3a)
- Positiver Schnittrand (z.B. pT2,3a R1) →
- Samenblaseninfiltration (pT3b)
- Umgebung bzw. Nachbarorgane infiltierend (pT4)

Optionen:

Sofort behandeln (Radiatio, Hormonentzug)
Overtreatment ? Nebenwirkungen

exspektatives Verhalten
Behandeln nur bei sicherem Progress (PSA)

Empfehlungen der S3-Leitlinie zur adjuvanten Radiotherapie

- bei pT3 pN0 R1 **soll** ... eine adjuvante Radiotherapie ... angeboten werden (A)
- bei pT3b pN0 R0 **sollte** ... eine adjuvante Radiotherapie ... angeboten werden (B), wobei der Effekt geringer ist, als bei positivem Schnittrand
- bei pT2 pN0 R1 **kann** eine adjuvante Radiotherapie ... angeboten werden (0)
- bei pT4 oder pN1 ?

Adjuvante Radiotherapie ≠ Adjuvante Radiotherapie

- Dosis
  - 72 Gy
  - 65 Gy
  - 55 Gy
- Zielvolumen
  - Prostataloge mit Randsaum
  - Minipelvis
  - Whole pelvis
- mit oder ohne Hormonentzug
- Beginn postoperativ

Übliche Bestrahlungstechnik

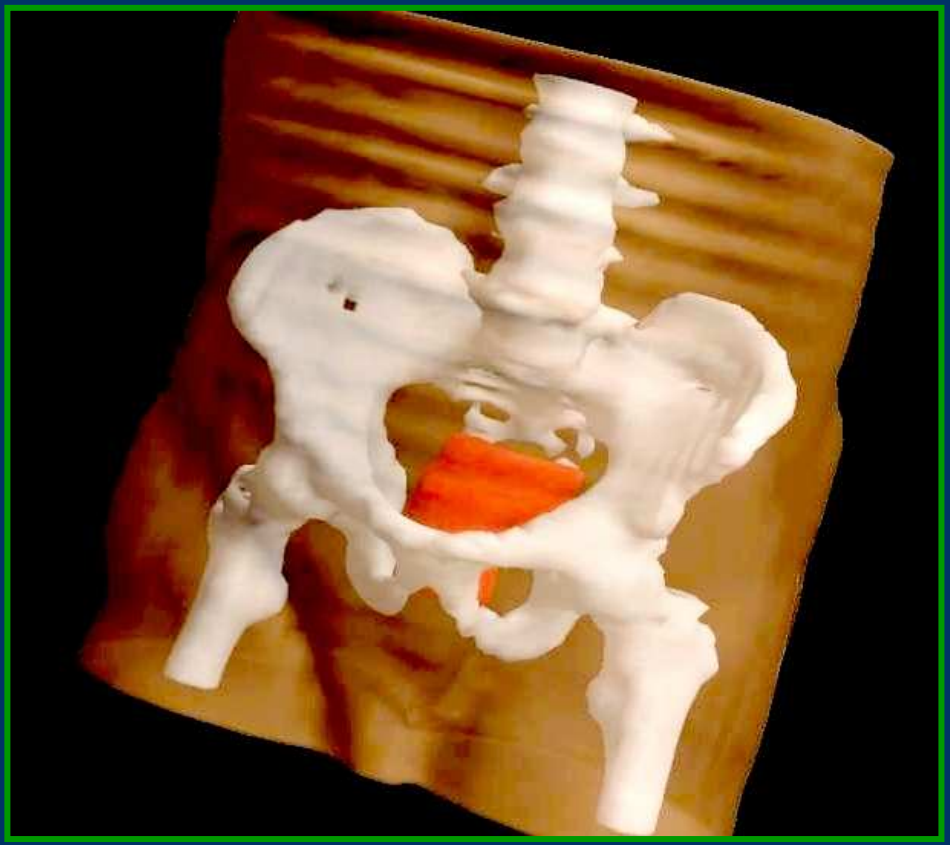
Kein Hormonentzug

tägl. Dosis: 1 x 2 Gy

Gesamtdosis: 60 -72 Gy

3-D-Bestrahlungstechnik

Beginn: 3 Monate post OP



Prostataloge mit Sicherheitssaum
„prostate-only bzw. mini-pelvis“

Erfurter Bestrahlungstechnik (seit 1995)

Maximale Androgenblockade (Bicalutamid und Leuprorelin)
Beginn nach Vorliegen der Histologie bis Ende der Bestrahlung

tägl. Dosis: 2 x 1,1 Gy

Gesamtdosis: 55 Gy

3-D-Bestrahlungstechnik

Beginn: 4-6 Wochen post OP

kleines Becken (Prostataloge mit Lymphabflussgebiet „whole pelvis“)

Adjuvante Radiatio bei pT3 (PSA post OP nicht nachweisbar)
Wiegel et al., J Clin Oncol (2009) 27: 2924-2930

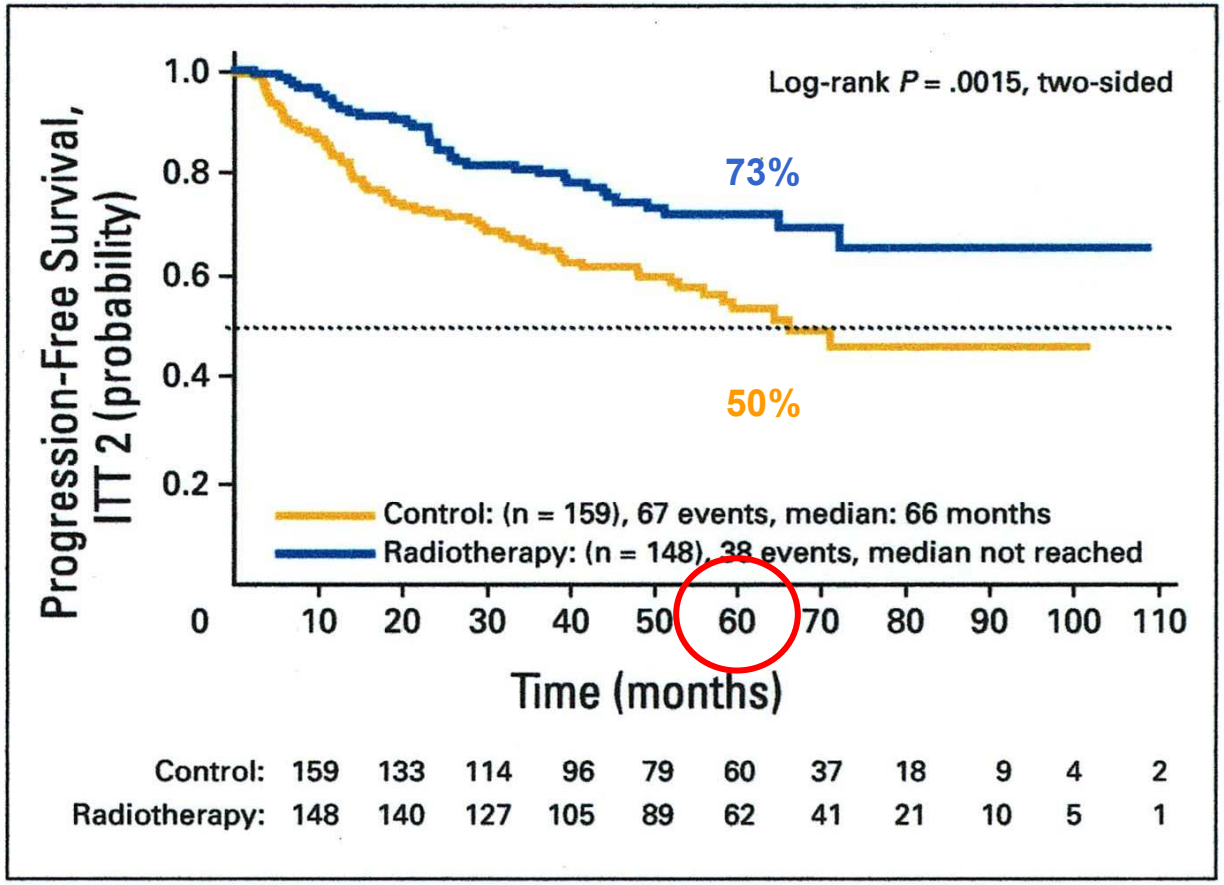
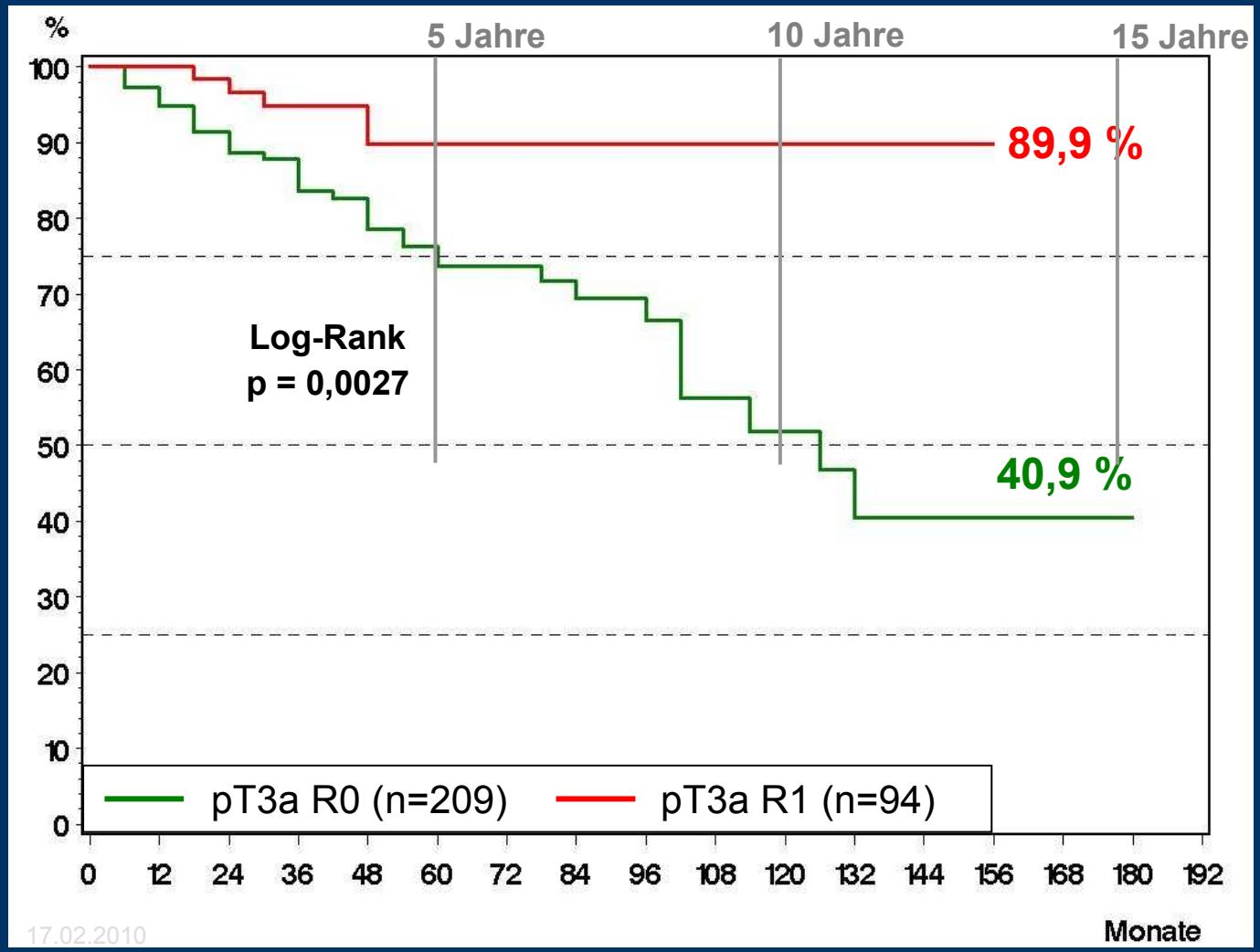
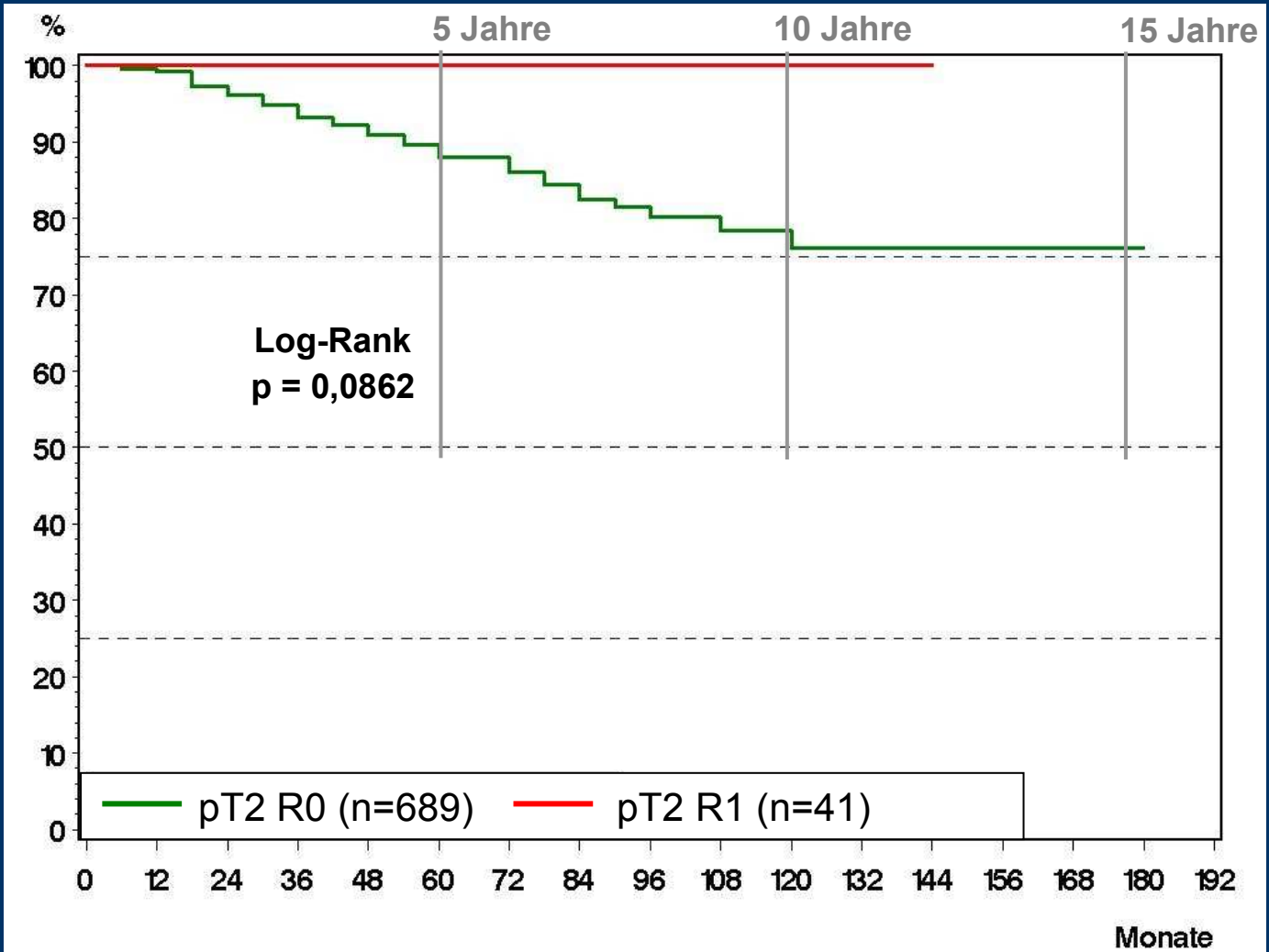


Fig 3. Biochemical progression-free survival of all patients with undetectable prostate-specific antigen after radical prostatectomy (intention-to-treat group 2 [ITT2]).

pT3a R0 (exspektativ) vs. pT3a R1 (adjuvante Radiatio): PSA-freies Überleben (bNED)



pT2 R0 vs. pT2 R1: PSA-freies Überleben (bNED)



Beobachtung 1:

- Auch bei lymphknotennegativen und R0-resezierten pT2 und pT3a Prostatakarzinomen treten nach radikaler Prostatektomie und exspektativem Verhalten innerhalb von 10 – 15 Jahren bis zu 35% (pT2) bzw. 75% (pT3a) Progresse auf.

Beobachtung 2:

- Werden lymphknotennegative R1-resezierte pT2 und pT3a Prostatakarzinome adjuvant bestrahlt, so ist, bei primär schlechterer Prognose, die Progressionsfreiheit signifikant höher, als der nach R0-Resektion und exspektativem Verhalten.

Der Gedanke

- Bei histologisch als pT2,3 pN0 R0 klassifizierten Prostatakarzinomen, die in Progress kommen, müsste der Tumor zum Zeitpunkt der OP bereits systemisch sein.
- Diese systemische Ausbreitung entzieht sich der Diagnostik, weil:
  - unzureichend Material gewonnen wird (sparsame Lymphadenektomie oder Verzicht auf die pelvine Lymphadenektomie).
  - Isolierte Tumorzellen (ITC) bei der üblichen lichtmikroskopischen Aufarbeitung nicht detektiert werden
- <u>Patienten mit Progress müssten deshalb häufiger ITCs aufweisen</u>

Lymphknotenmetastasen (pN1) und isolierte Tumorzellen (ITC)

Prämisse

Aufgrund der signifikant schlechteren Prognose von Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen (pN1) wird angenommen, dass weitere, nicht entfernte, Lymphknoten ebenfalls Metastasen tragen.

Diese Annahme sollte auch für isolierte Tumorzellen (ITC) gelten.

ITC werden 10x häufiger gefunden als Lymphknotenmetastasen, ihre prognostische Bedeutung ist bisher zweifelhaft.

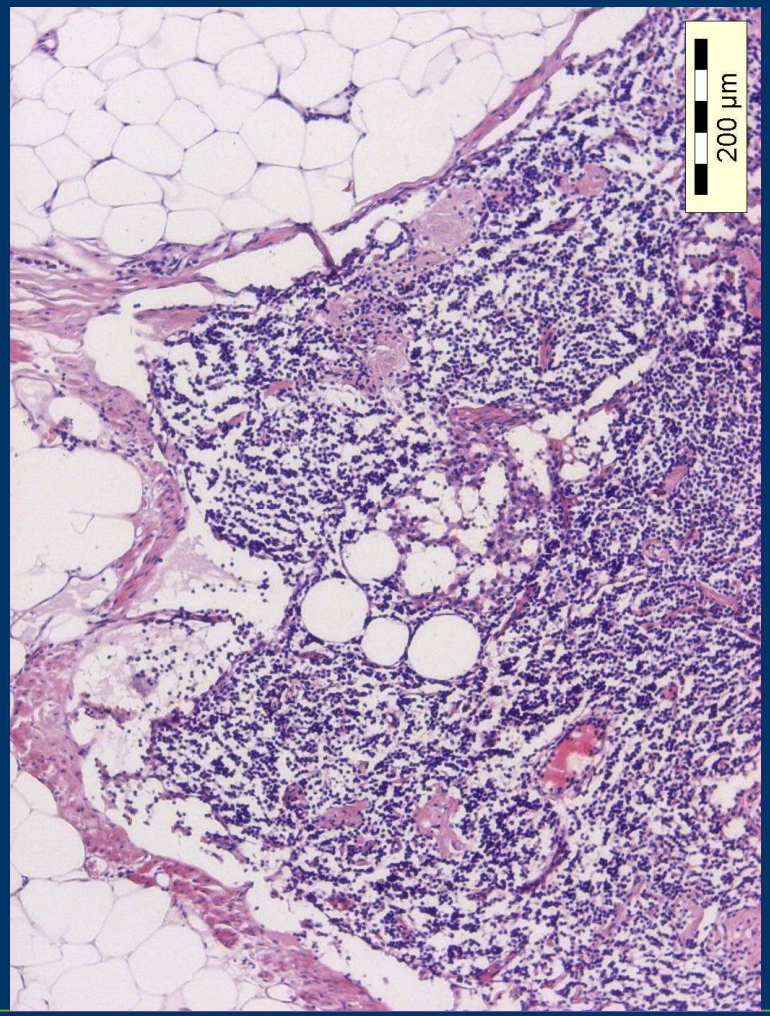
Hypothese

- Isolierte Tumorzellen prädiktieren bei Prostatakarzinomen pT2,3 pN0 R0 den postoperativen Progress.

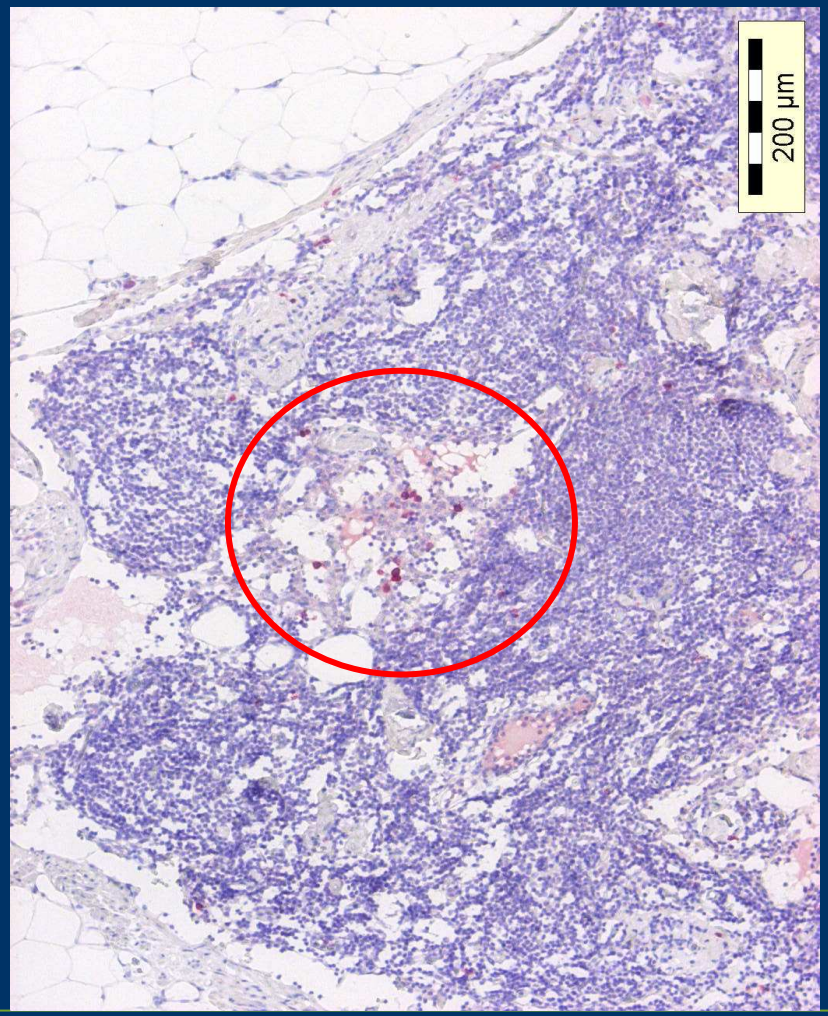
- Bei pT2,3aR1-Resektionen eradikiert eine adjuvante Bestrahlung mit einem Zielvolumen, dass die Lymphabflusswege einschließt, nicht nur die Tumorzellen der R1-Bereiche, sondern auch die ITCs in Lymphknoten, so dass die Prognose besser ist, als bei R0-Resektionen.

Isolierte Tumorzellen (ITC)

HE-Färbung (10x)

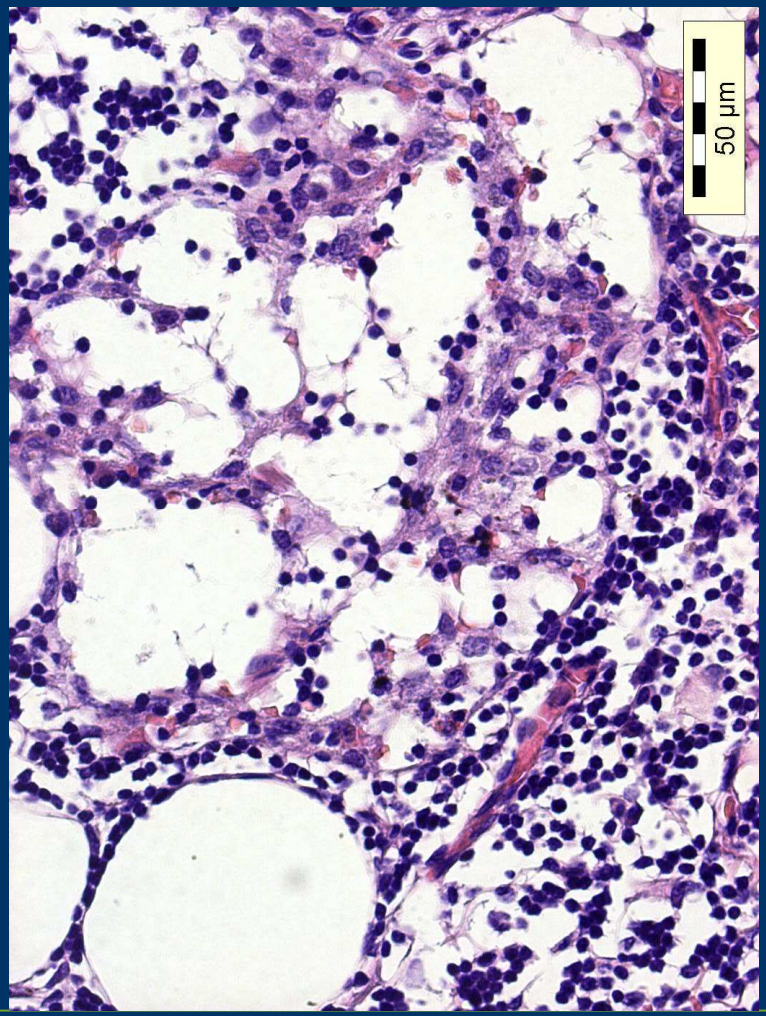


PSA-Färbung (10x)

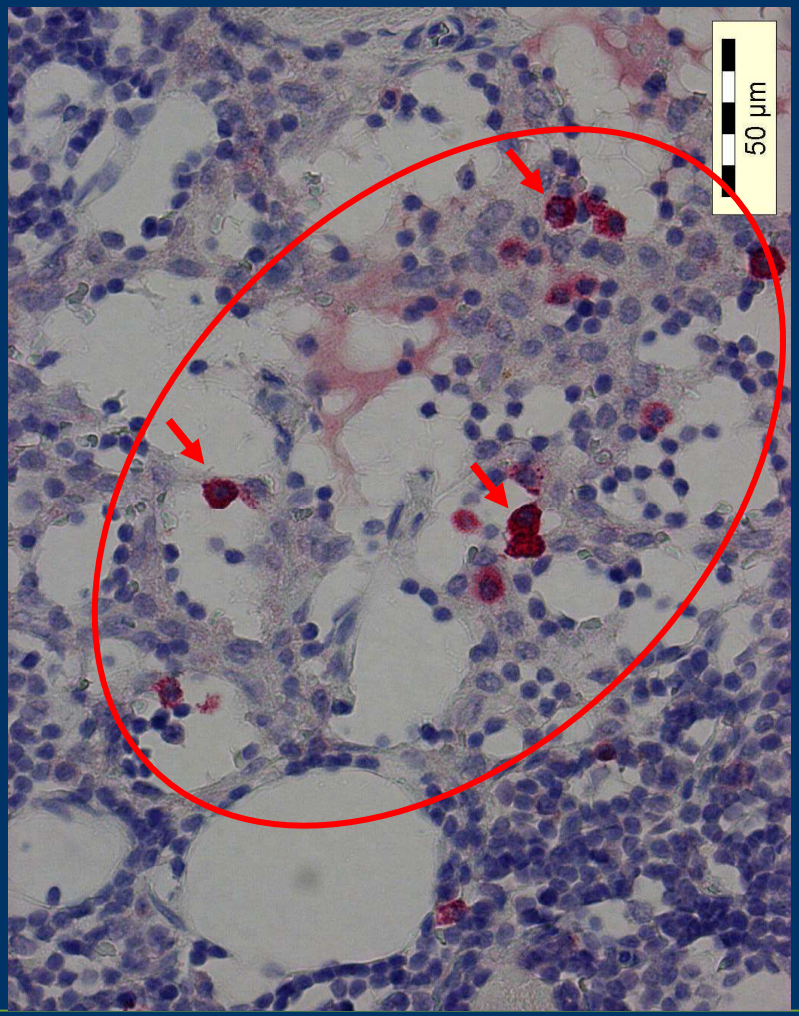


Isolierte Tumorzellen (ITC)

HE-Färbung (40x)



PSA-Färbung (40x)



Patienten und Methode 1:

- pT2,3a pN0 R0 + exspektatives Verhalten
- Operation nach 1/2003

  Fixierung in gepuffertem Formalin, Voraussetzung für Immunhistochemie)

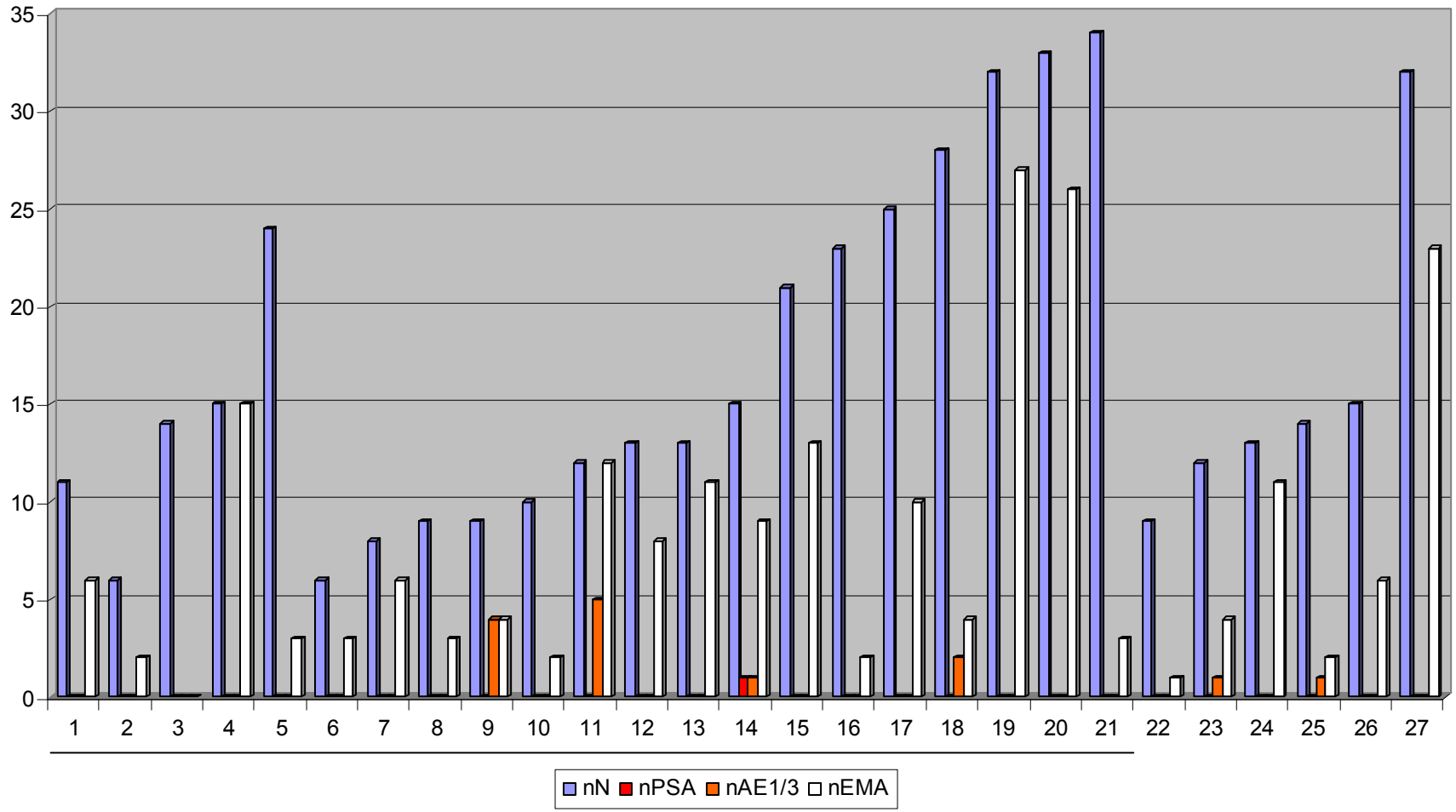
  - > 5 Jahre ohne PSA-Progress
  - mit PSA-Progress

Patienten und Methode 2:

- 27 Patienten > 5 Jahre progressfrei
- 24 Patienten mit Progress
- Insgesamt 772 Lymphknoten

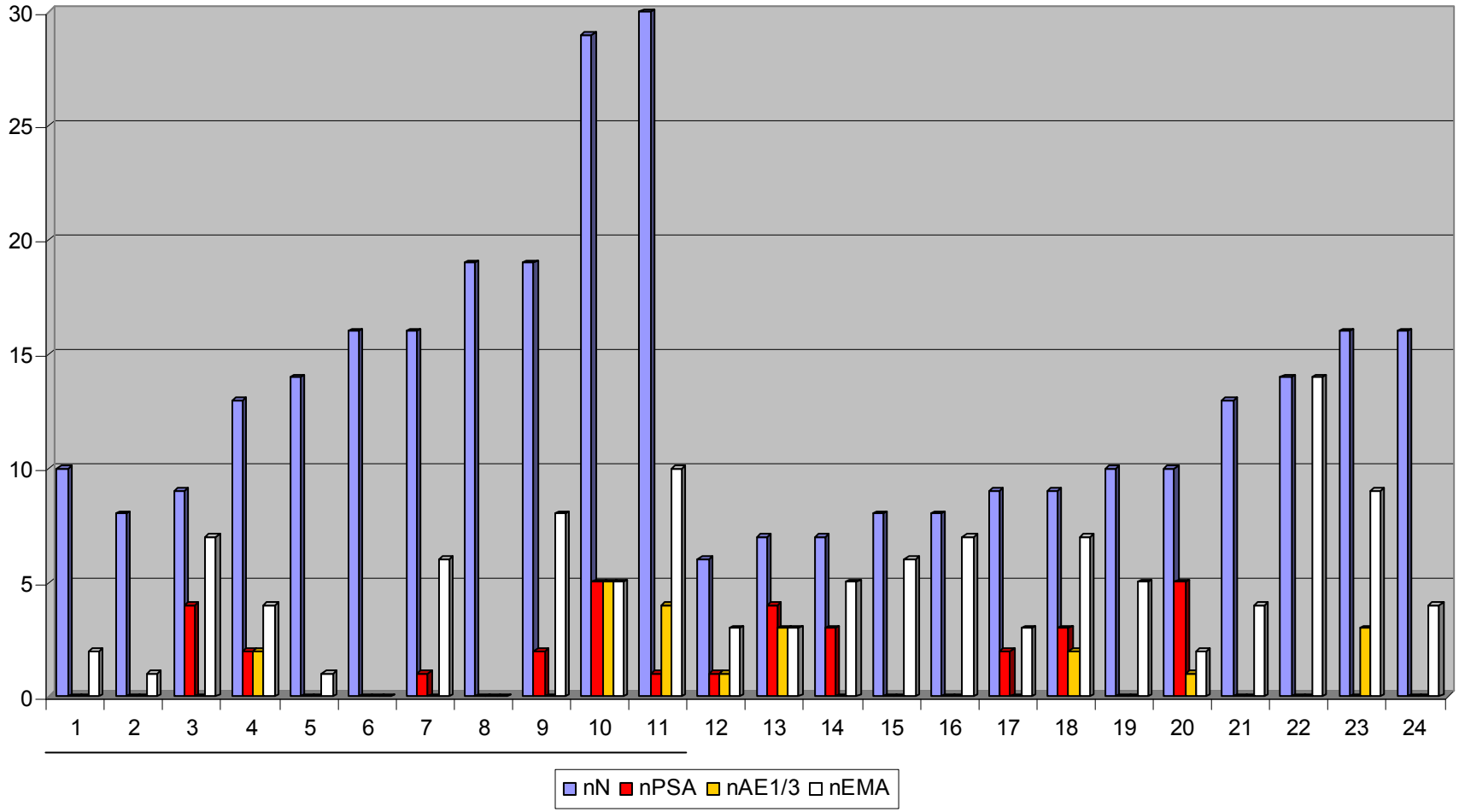
- 1 Schnitt/ Lymphknoten
- Färbungen: HE, PSA, Zytokeratin (AE1/3), EMA
- Getrennte Beurteilung durch 2 Untersucher ohne Kenntnis des Verlaufes

Immunhistochemie
pT2,3a pN0 R0 > 5 Jahre ohne Progress



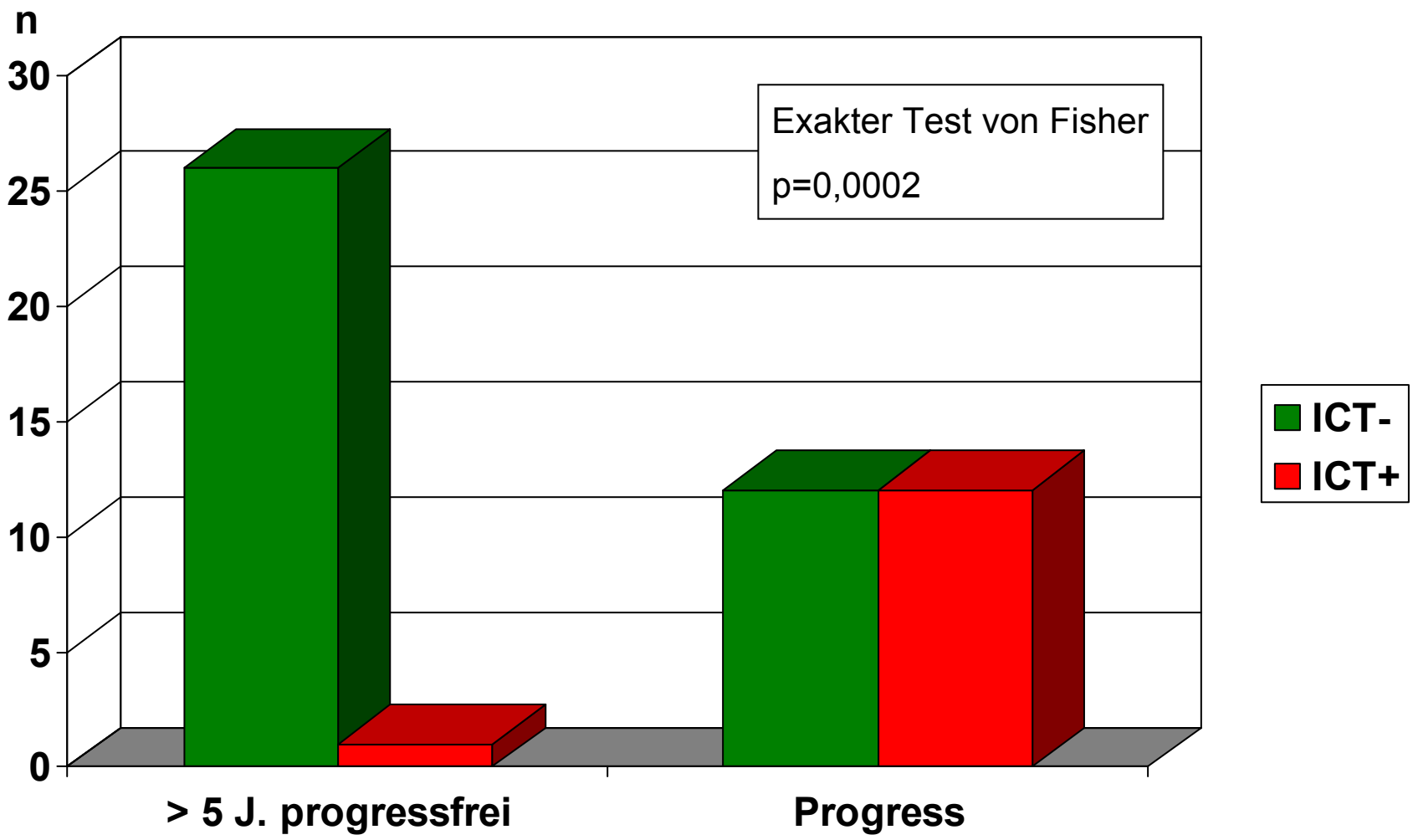
1/27 Patienten PSA-positiv
(1/21 pT2 ; 0/6 pT3a)

Immunhistochemie
pT2,3a pN0 R0 mit Progress



12/24 Patienten PSA-positiv
(6/11 pT2 ; 6/13 pT3a)

pT2,3a R0 pN0 (exspektatives Verhalten)
Vorkommen von isolierten Tumorzellen in Lymphknoten



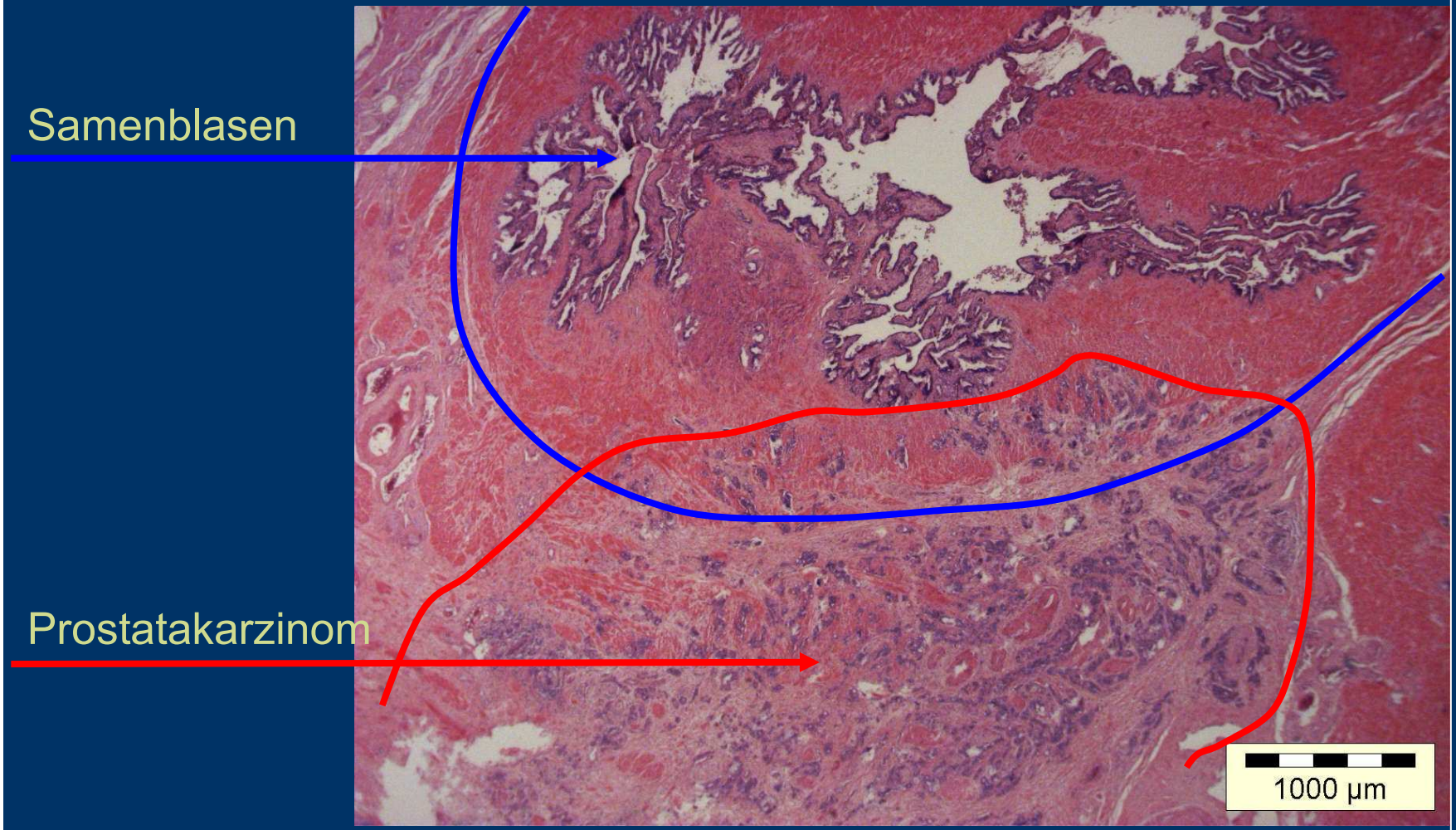
Schlussfolgerungen - Isolierte Tumorzellen (ITC)

Unsere Befunde unterstützen die Hypothese,

1. dass die ITC für den sonst kaum erklärbaren Progress bei einem Teil der R0-resezierten Patienten verantwortlich sein könnten.
2. dass die unerwartet gute Prognose der R1-resezierten und bestrahlten Patienten auf der Eradikation der ITC beruht.

Größere Fallzahlen, längere Beobachtungszeiten und eventuell Serienschnitte sind notwendig, die These zu validieren, die dann erhebliche klinische Bedeutung hätte.

T-Kategorie der Samenblaseninfiltration (T3b)

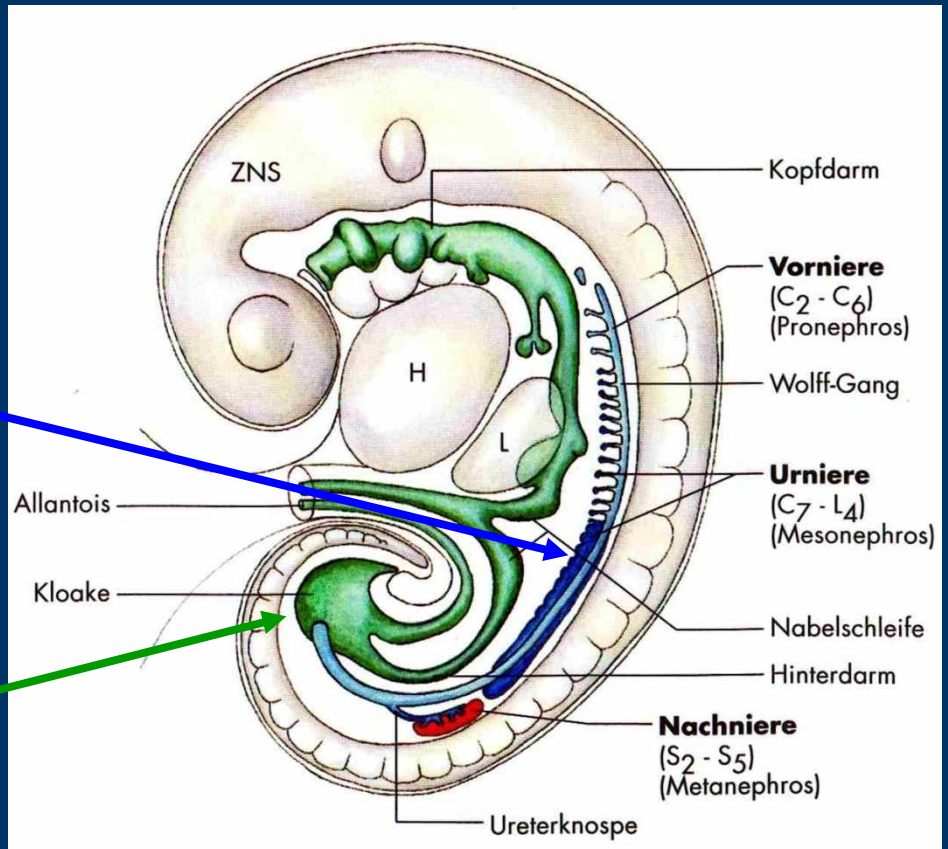


Problem: Samenblaseninfiltration in der T3-Kategorie

- Die TNM-Klassifikation fußt auf anatomischen Eigenschaften und der Prognose.
- Historisch wurde die Samenblaseninfiltration der T3-Kategorie zugeordnet. Was spricht dafür:
  1. anatomische Gründe ?
  2. prognostische Gründe ?

Embryologie: Derivate der drei Keimblätter

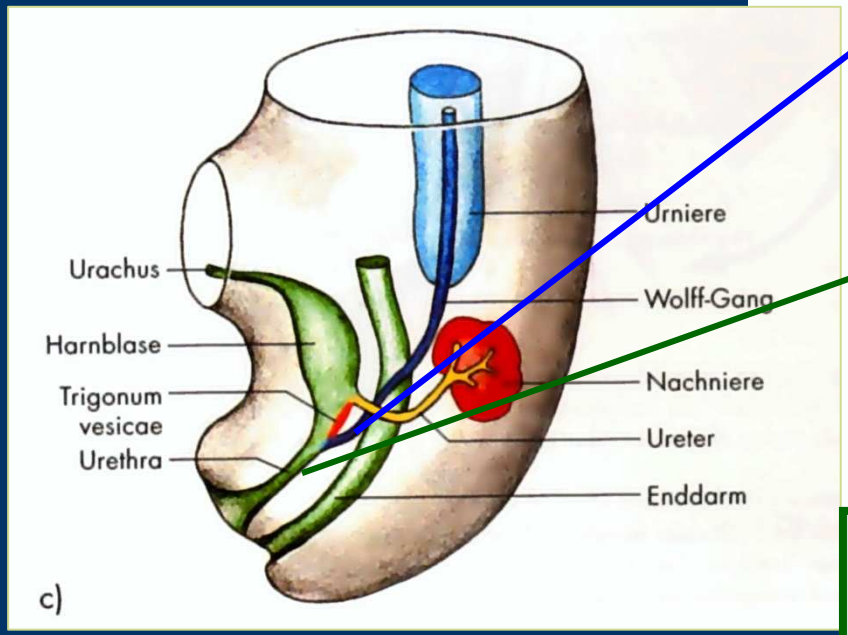
Ektoderm	ZNS Epidermis
Mesoderm	Nieren, Keimdrüsen, Ductus def.,Ves.sem., (inn. Genitale) Knochen
Endoderm	Darm Sinus Urogenitalis (Epithel von Blase, Urethra, und Prostata)



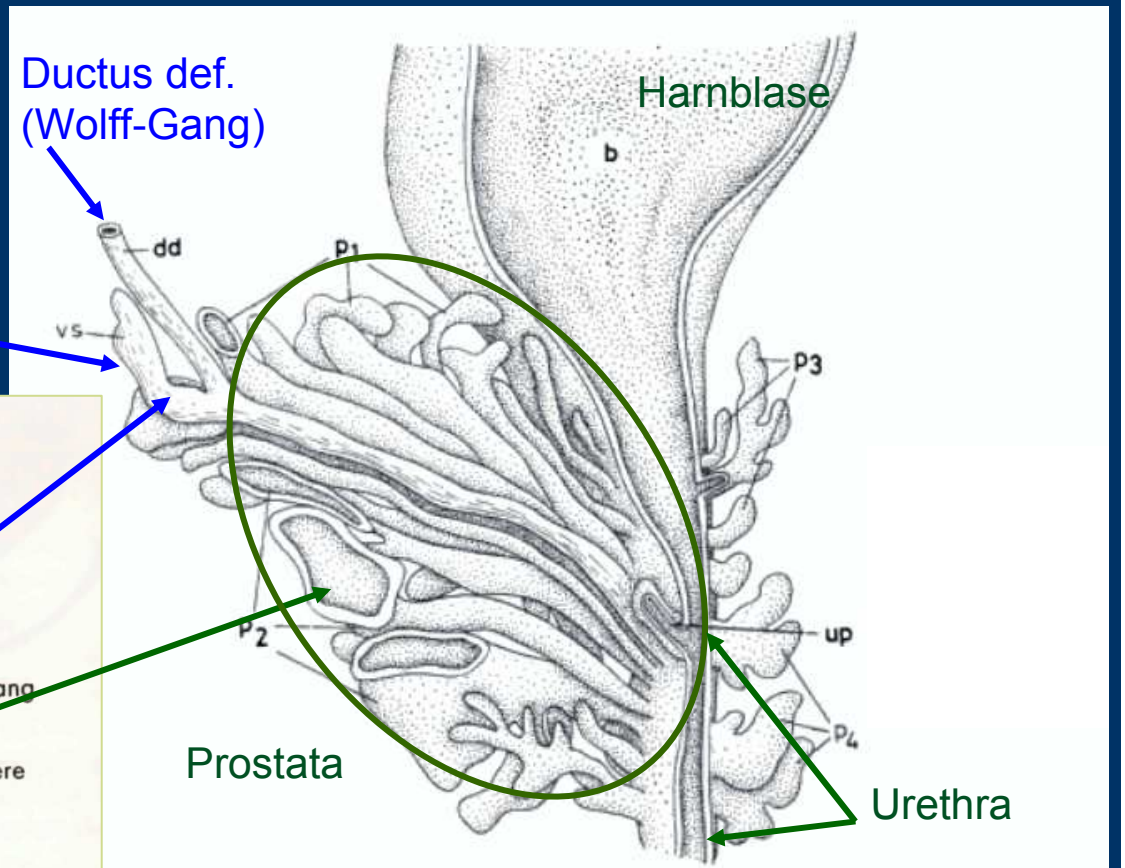
aus: Rohen, Lüttjen-Drecoll: Funktionelle Embryologie

Entwicklungsgeschichte und Anatomie von Prostata und Samenblasen

Nach Abtrennung des Ureters entwickeln sich aus Knospen des distalen Wolff-Ganges (Ductus def.) vor dem Durchtritt durch die Prostata die **Samenblasen**



aus: Rohen, Lüttjen-Drecoll: Funktionelle Embryologie



aus: M.R.N. Prasad: Männliche Geschlechtsorgane (nach Lowsley 1912)

Der Sinus urogenitalis entsteht aus dem embryonalen Endoderm und wird zu Harnblase und Urethra. Aus Knospen bzw. Ausstülpungen der Urethra entwickeln sich die **Prostatadrüsen.**

Anatomie und Embryologie von Samenblasen und Prostata

- Die Samenblasen sind nicht nur einfach benachbarte Strukturen, sondern gehören einem anderen Organsystem an.
- Prostata und Samenblasen entstehen aus verschiedenen Keimblättern (Endoderm bzw. Mesoderm).
- Aus anatomischen Gründen könnte die Samenblasen-infiltration der T4-Kategorie zugeordnet werden.

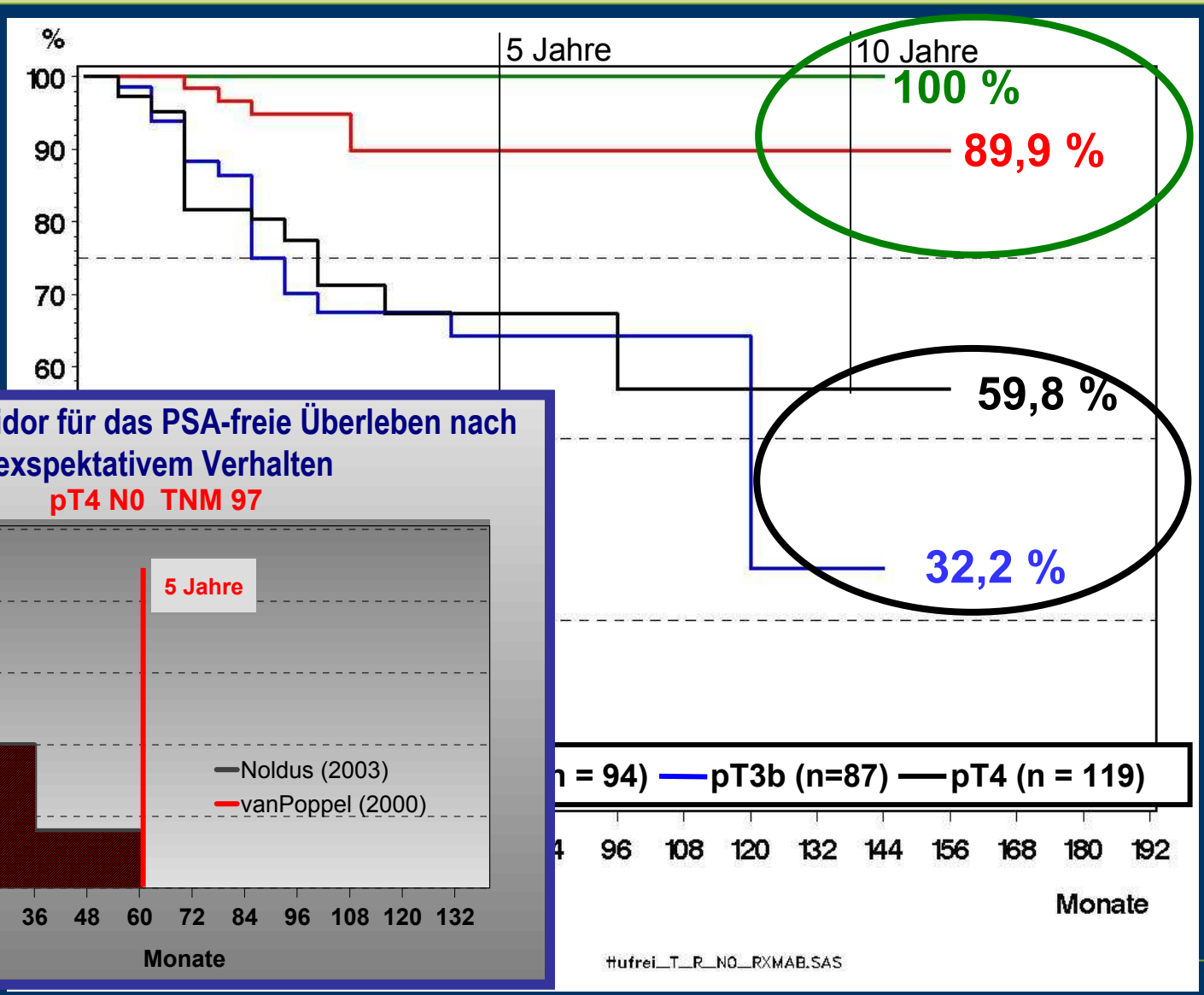
Problem: Samenblaseninfiltration in der T3-Kategorie

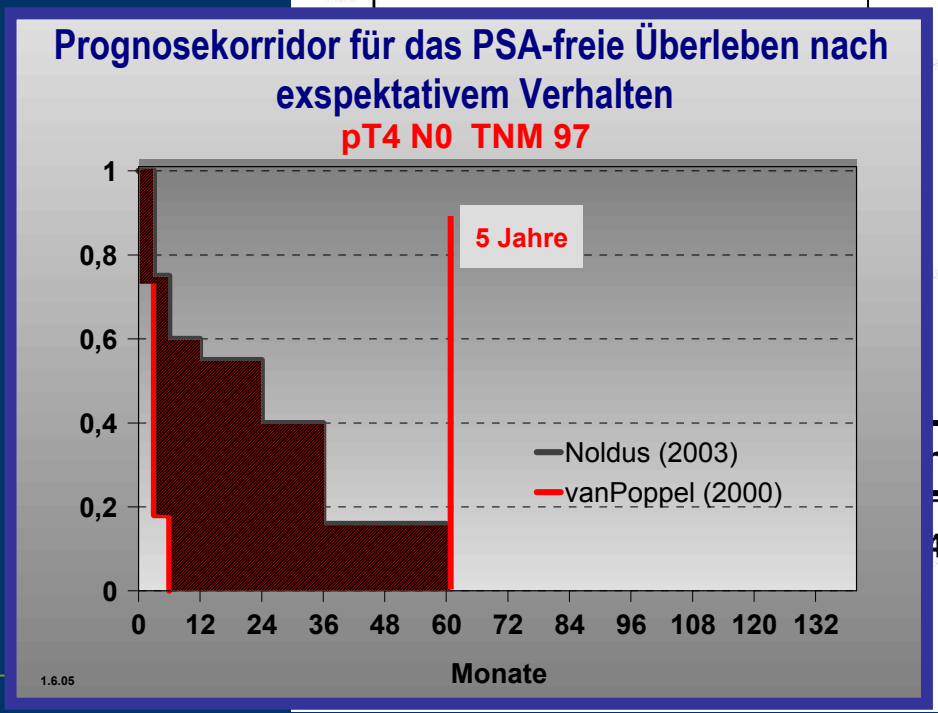
- Aus welchen Gründen wird die Samenblaseninfiltration der T3-Kategorie zugeordnet ?

1. Aus anatomischen Gründen offenbar nicht.

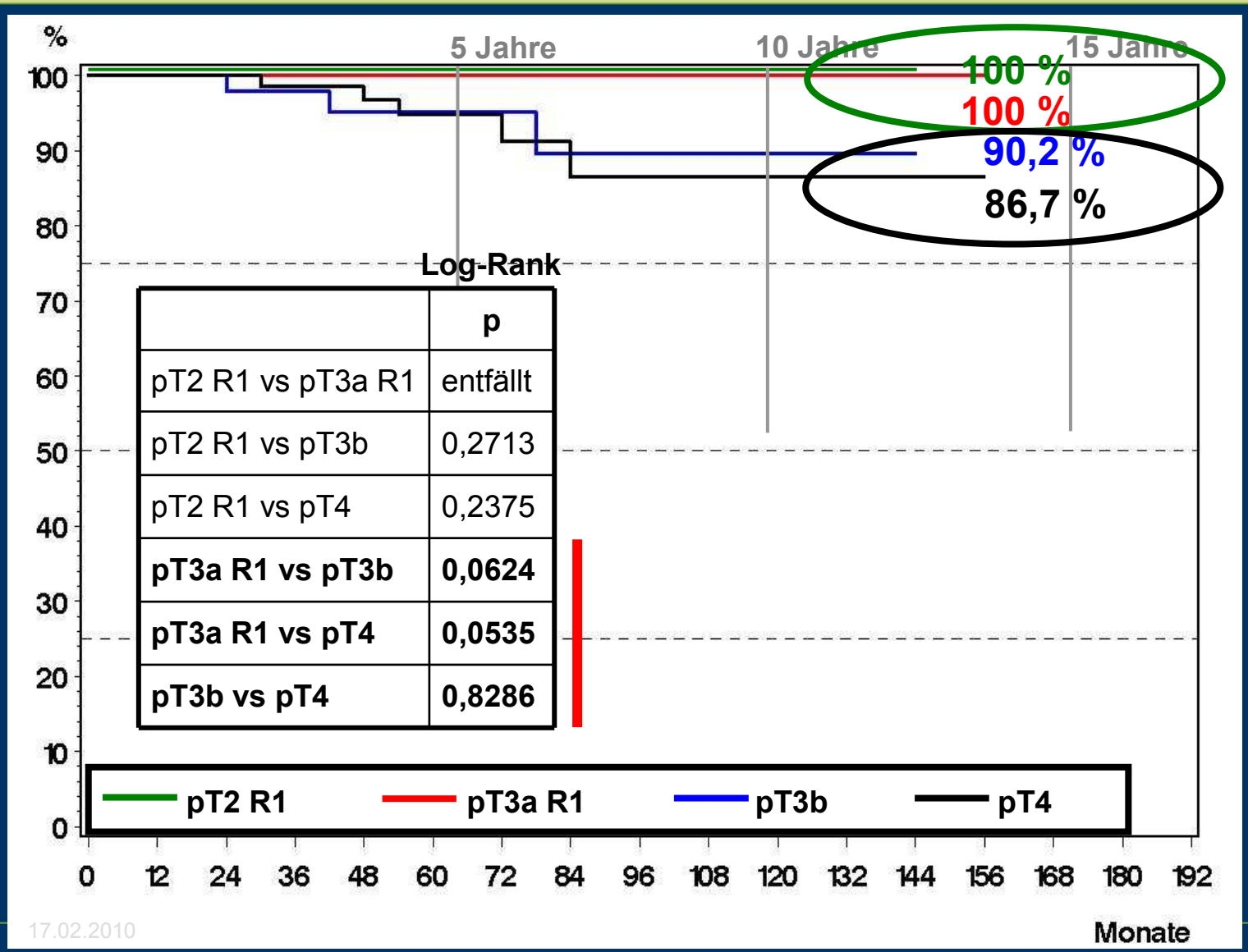
2. Aus prognostischen Gründen ?

PSA-freies Überleben nach adjuvanter Bestrahlung: pT2R1 vs T3aR1 vs pT3b vs pT4 (alle pN0)





Tumorspez. Überleben nach adjuvanter Bestrahlung: pT2R1 vs T3aR1 vs pT3b vs pT4 (alle pN0)



	p
pT2 R1 vs pT3a R1	entfällt
pT2 R1 vs pT3b	0,2713
pT2 R1 vs pT4	0,2375
pT3a R1 vs pT3b	**0,0624**
pT3a R1 vs pT4	**0,0535**
pT3b vs pT4	**0,8286**

Beobachtung 3:

Nach adjuvanter Radiatio unterscheidet sich die Prognose von **pT3b** (Samenblaseninfiltration)

1. signifikant von **pT3a** (kapselüberschreitend)

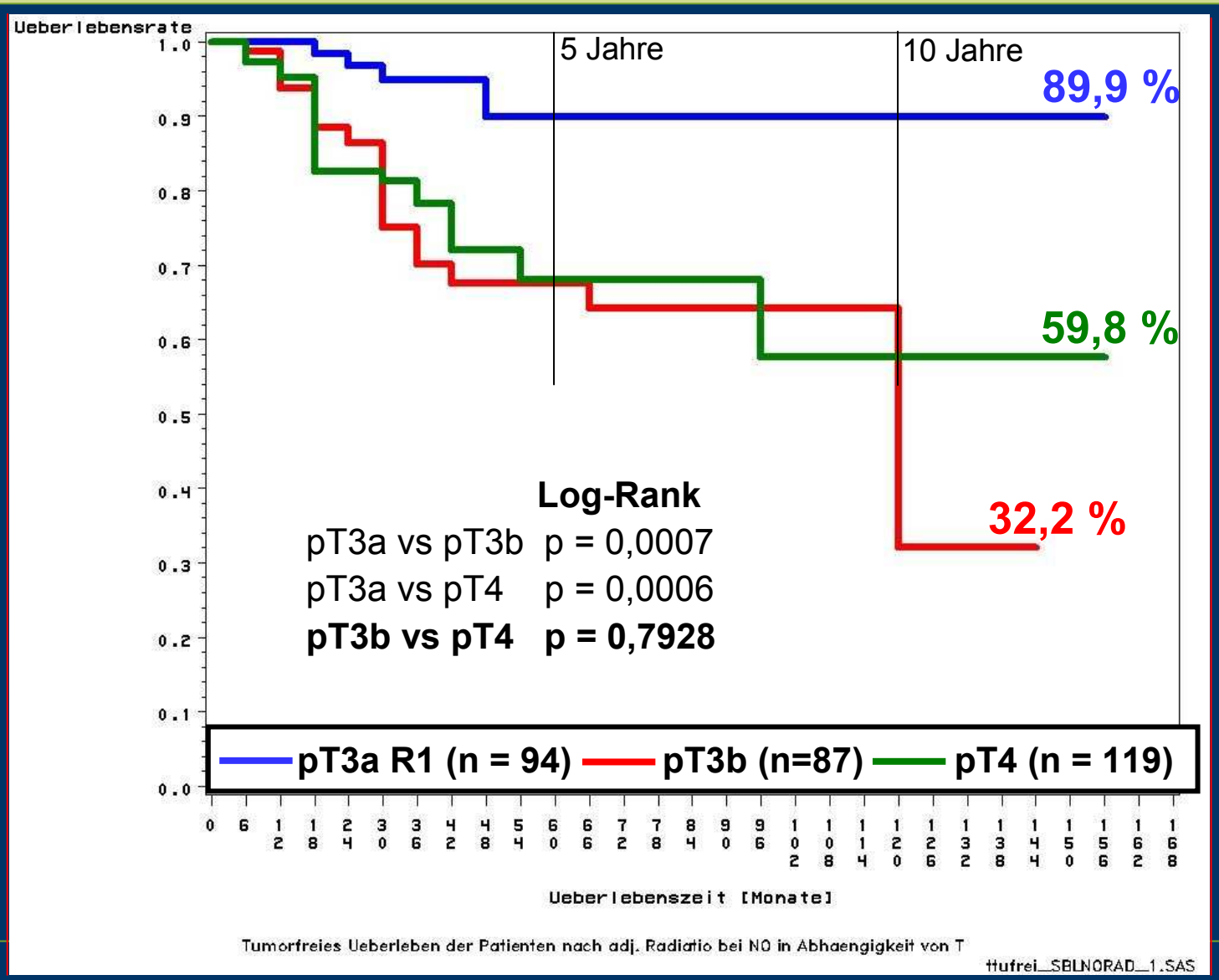
   aber

2. nicht von **pT4** (Infiltration von Nachbarorganen)

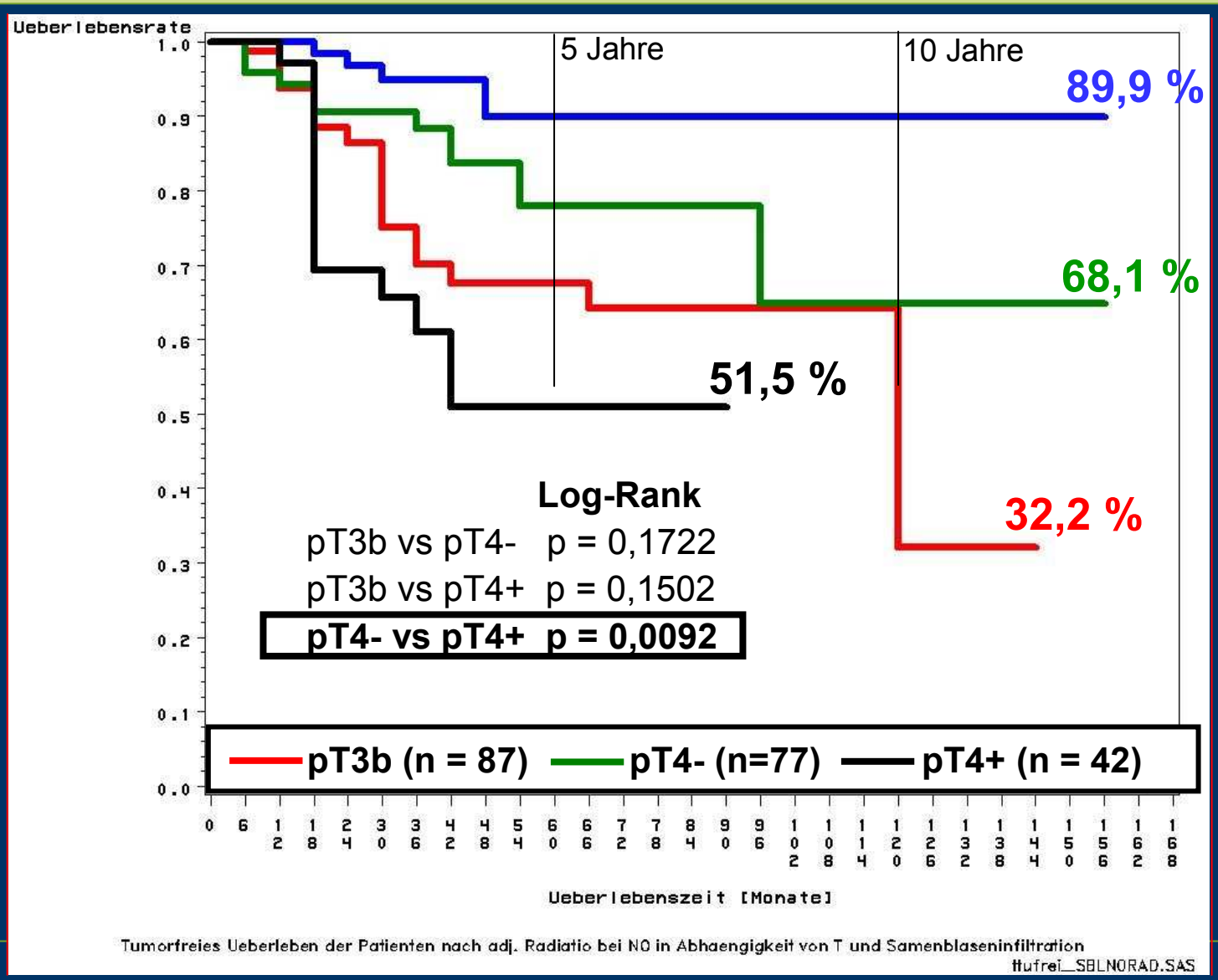
Samenblaseninfiltration und Prognose

- Prognostisch gehört die Samenblaseninfiltration also eher in die T4-Kategorie als in die pT2/3-Kategorie.
- Wenn aber die Samenblaseninfiltration einen so negativen Einfluss auf die Prognose hat,
- spielt dann beim fortgeschrittenen pT4-Tumor die, in der TNM-Klassifikation nicht berücksichtigte, zusätzliche Samenblaseninfiltration prognostisch eine Rolle?

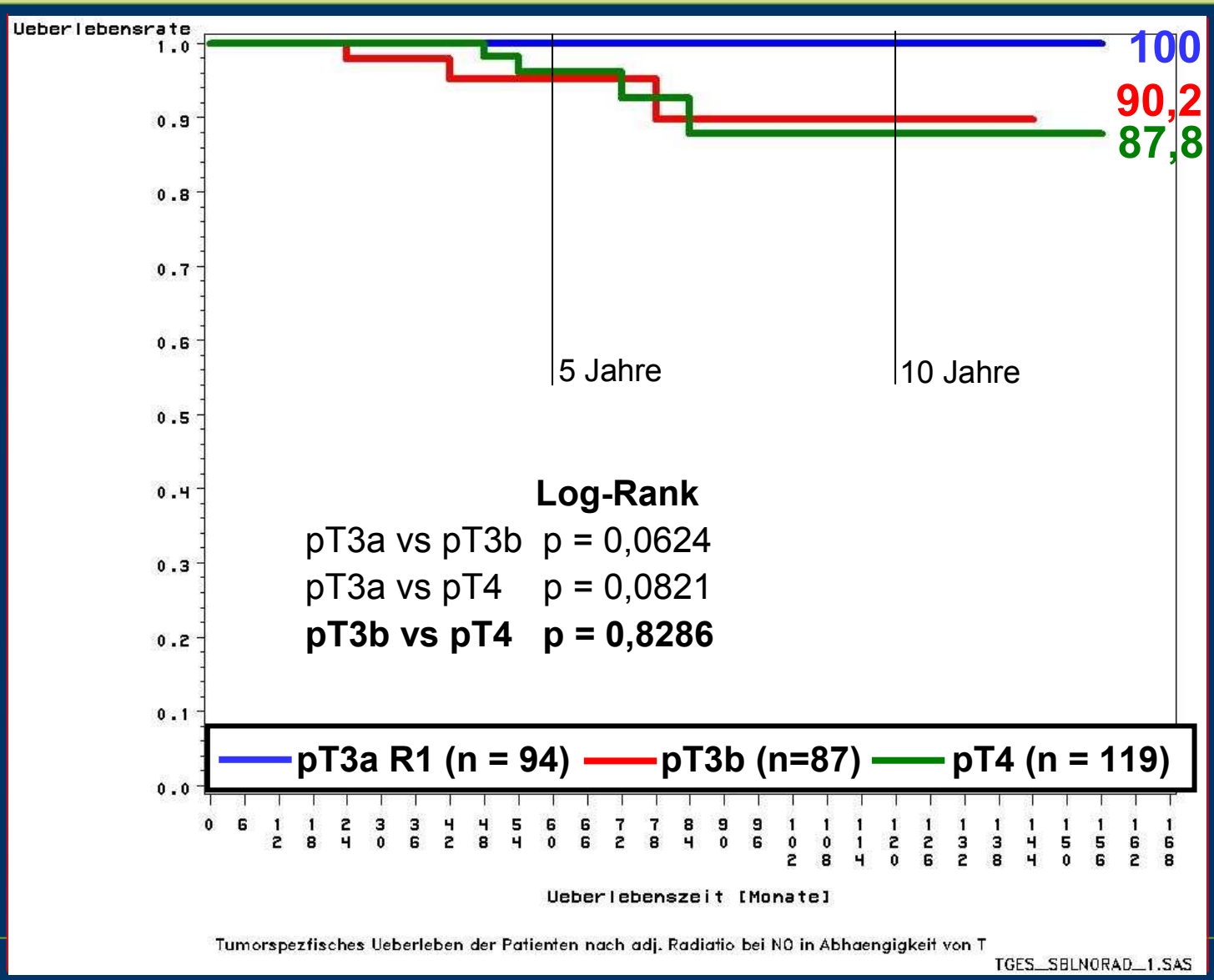
PSA-freies Überleben: pT3aR1 vs pT3b vs pT4



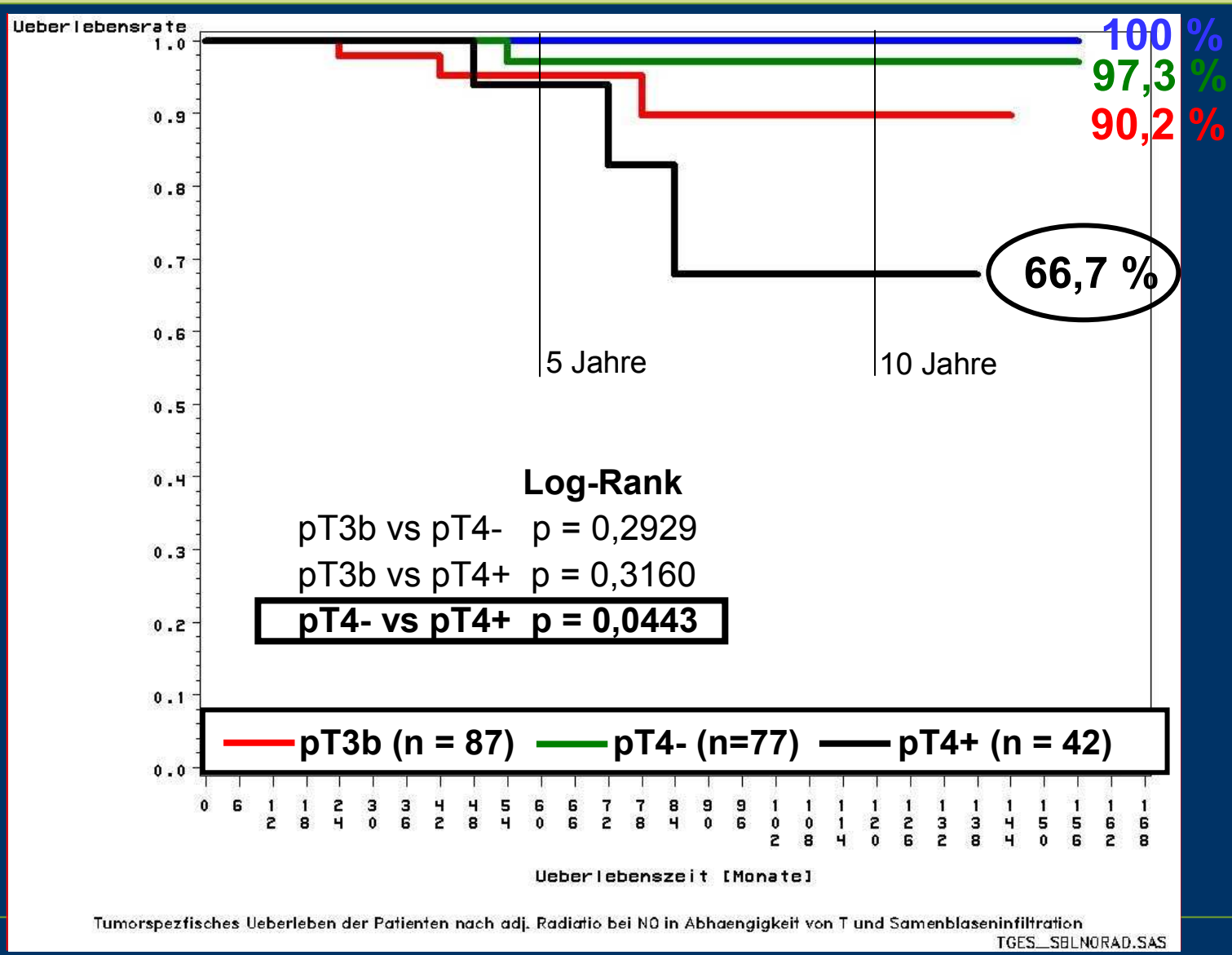
PSA-freies Überleben: pT3b vs pT4 mit und ohne Samenblasenbeteiligung



Tumorspezifisches Überleben: pT3aR1 vs pT3b vs pT4



Tumorspezifisches Überleben: pT3b vs pT4 mit und ohne Samenblasenbeteiligung



Schlussfolgerung - Samenblaseninfiltration

- Zwischen pT3b und pT4 besteht weder bezüglich des tumorfreien noch des tumorspezifischen Überlebens ein Unterschied.
- Sowohl das tumorfreie wie das tumorspezifische Überleben bei pT4 wird durch einen zusätzlichen Samenblasenbefall signifikant verschlechtert.
- Aufgrund der Anatomie und Entwicklungsgeschichte sowie der klinischen Prognose ist die Eingruppierung der Samenblasenbeteiligung in dieT4-Kategorie zu diskutieren.

Zusammenfassung

- Bei sorgfältiger Dokumentation und
- kritischer Ergebnisanalyse
- sind die Daten des Registers geeignet, über die Berechnung einfacher Häufigkeiten und Überlebenswahrscheinlichkeiten hinaus, wissenschaftliche Fragestellungen zu generieren und deren Lösung zu unterstützen.
- Damit leisten die klinischen Krebsregister beispielhaft einen Beitrag zur Versorgungsforschung.

Archiduc Joseph Nabonnand F 1892