UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martini-Klink, universitäres Prostatakarzinom Zentrum am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Direktoren:
Prof. Dr. med. Markus Graefen
Prof. Dr. med. Hans Heinzer
Prof. Dr. med. Hartwig Huland

Prävalenz und Einfluss eines tertiären Gleason Grades im radikalen Prostatektomiepräparat auf ungünstige histopathologische Parameter und das biochemisch rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät Hamburg

vorgelegt von:

Amir Hannah
aus Düsseldorf

Hamburg 2013

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 30.09.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. M. Graefen

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in : PD Dr. H. Isbarn

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: PD Dr. S. Ahyai

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung ... 5

1.1 Grundlage der Arbeit ... 5

1.2 Epidemiologie des Prostatakarzinoms ... 7

1.3 Anatomie der Prostata ... 8

1.4 Funktion der Prostata ... 10

1.5 Ätiologie des Prostatakarzinoms ... 10

1.6 Klassifikation des Prostatakarzinoms ... 13

1.7 Diagnostik ... 14

1.7.1 Screening / Früherkennung ... 14

1.7.2 Digital Rektale Untersuchung (DRU) ... 15

1.7.3 Prostataspezifisches Antigen (PSA) ... 16

1.7.4 Bildgebende Verfahren ... 17

1.7.5 Staging ... 18

1.7.6 Grading ... 20

1.8 Behandlung des Prostatakarzinoms ... 20

1.8.1 Active Surveillance/ Watchful Waiting ... 20

1.8.2 Radikale Prostatektomie ... 21

1.8.3 Strahlentherapie ... 22

1.8.4 Palliative Therapie ... 23

1.9 Prognosefaktoren ... 24

1.10 Gleason-Score und tertiärer Gleason Grad ... 24

1.10.1 Modifikation des Gleason Grading Systems von 2005 ... 27

2 Material und Methoden ... 29

2.1 Das Patientenkollektiv ... 29

2.2 Operationstechnik und histopathologische Aufarbeitung ... 30

2.3 Datenerhebung, Endpunkte der Studie und statistische Auswertung ... 31

3 Ergebnisse ... 34

3.1 Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs ... 34

3.2 Prävalenz des tertiären Gleason Grades ... 37

3.3 Einfluss des schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades auf prognostisch ungünstige histopathologische Parameter ... 38

3.4 Einfluss eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades auf die Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie ... 41

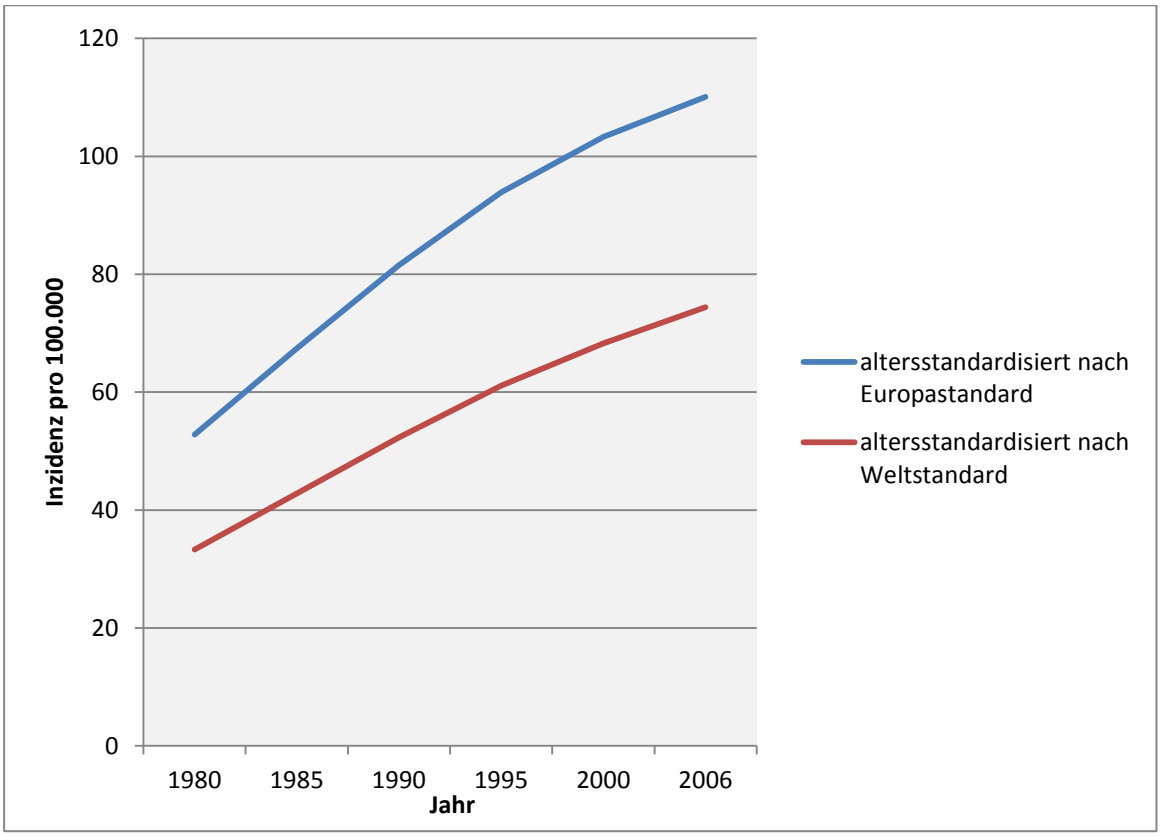
4 Diskussion 48
4.1 Prävalenz des tertiären Gleason Grades 49
4.2 Assoziation zwischen einem schlechter differenzierten tertiären Gleason Grad und ungünstigen histopathologischen Prognosemarkern 49
4.3 Einfluss eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades auf das biochemisch rezidivfreie Überleben 53
4.4 Modifikation des Gleason Grading Systems für Prostatektomiepräparate 56
5 Zusammenfassung 59
I Literaturverzeichnis 60
II Tabellenverzeichnis 67
III Abbildungsverzeichnis 69
IV Abkürzungsverzeichnis 70
V Danksagung 72
VI Curriculum Vitae 73
VII Eidesstattliche Versicherung 74

1 Einleitung

1.1 Grundlage der Arbeit

Das Prostatakarzinom (PCa) stellt in Deutschland, ebenso wie in vielen anderen Ländern, das am häufigsten auftretende Malignom des Mannes dar. In den letzten 30 Jahren ist die Inzidenz des PCa stetig angestiegen. Siehe hierzu Abbildung 1.

Abbildung 1: Inzidenzraten des PCa in der BRD (1)



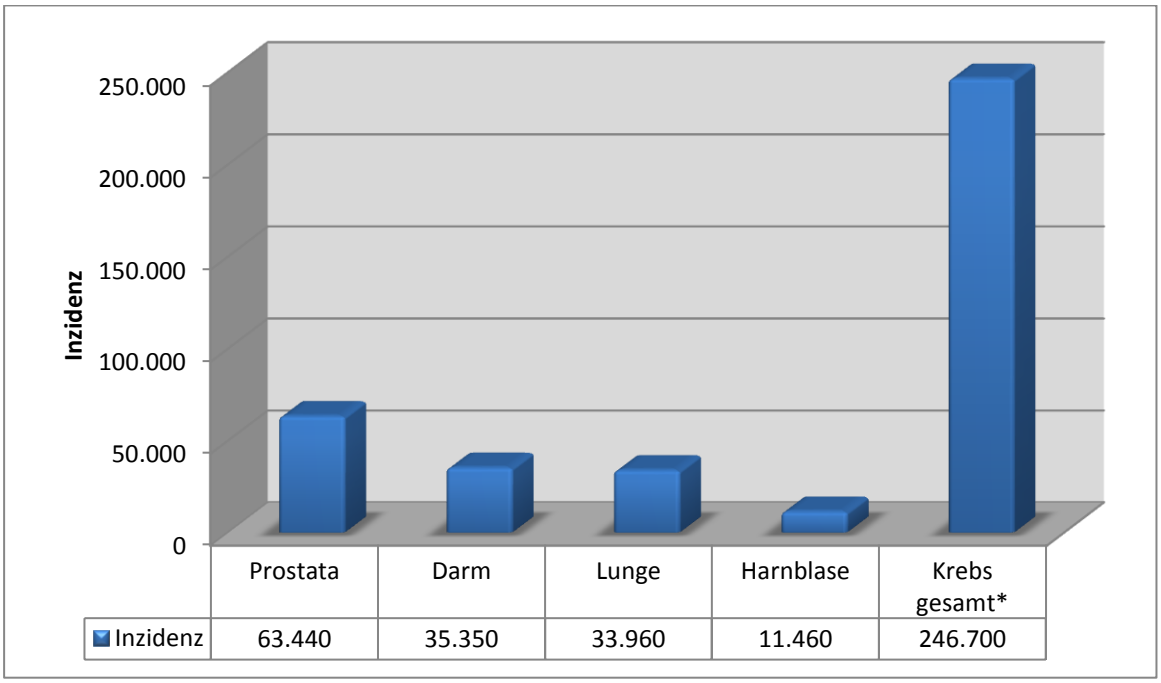
Im Jahre 2008 erkrankten in Deutschland rund 63.440 Männer an einem PCa (2). Für das Jahr 2012 beträgt die Anzahl der Neuerkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) nach Angaben des Robert Koch-Instituts ca. 67.600 (2). Da bösartige Neubildungen der Prostata vor allem bei Männern fortgeschrittenen Alters auftreten, erlangt das PCa nicht zuletzt durch den zunehmenden demographischen Wandel der Bevölkerung in der BRD stetig an Bedeutung. Durch die Einführung der Messung eines spezifischen Organmarkers Anfang der 1980er Jahre, dem sog. prostataspezifischem Antigen (PSA), wurde zudem die Möglichkeit geschaffen, eine solche Erkrankung oftmals noch in frühen und

somit potentiell kurativen Stadien zu diagnostizieren. Andererseits schreitet die Erkrankung aufgrund einer Tumorverdopplungszeit von rund zwei bis vier Jahren oftmals sehr langsam fort (3). Dementsprechend liegt das PCa in der Statistik der Krebssterbefälle auch trotz größter Inzidenz nur an dritter Stelle (2). In Verbindung mit einem relativ hohen mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren (1) führt dies nicht selten dazu, dass nach Absprache mit dem Patienten auf eine Therapie auch komplett verzichtet wird. 1966 führte der amerikanische Pathologe Donald F. Gleason den nach ihm benannten Gleason-Score ein. Neben der gängigen TNM-Klassifikation und dem PSA-Wert ist dieser ein entscheidender Prognoseparameter. Der Gleason-Score dient der feingeweblichen Beurteilung von entarteten Prostatazellen. Hierbei werden die Gleason Grade 1-5 unterschieden, die das Entartungsmuster der Tumorzellen in fünf Schweregrade einteilen. Grad 1 klassifiziert Tumorzellen, die am besten ausdifferenziert sind und somit noch die größte Ähnlichkeit mit normalen Prostatazellen aufweisen. Grad 5 beschreibt Tumorzellen, die am wenigsten ausdifferenziert sind und sich somit am gravierendsten von normalen Zellen unterscheiden. Das Entartungsausmaß von Tumorzellen der Grade 2-4 liegt dazwischen. Mit zunehmendem Entartungsgrad nimmt auch die Aggressivität des Wachstumsmusters der Tumorzellen zu. Im Rahmen der pathologischen Beurteilung des eingesendeten histologischen Materials nach Biopsien bzw. nach Resektionen werden alle Tumorzellen einem solchen Grad zugeordnet. Bei der anschließenden Bildung des Gleason-Scores wird die Summe aus dem am häufigsten vorkommenden Entartungsgrad und dem am zweithäufigsten vorkommenden Grad gebildet. Finden sich im untersuchten Gewebe ausschließlich Zellen eines Grades, wird dieser mit sich selbst addiert. Demzufolge sind grundsätzlich Gleason-Scores von 1+1=2 bis 5+5=10 möglich. Jedoch wurde das Gleason Grading System in den letzten Jahren modifiziert, sodass heute die Grade 1 und 2 praktisch keine Rolle mehr spielen. Hieraus ergibt sich aber, dass bei Auftreten von Tumorzellen eines dritten Gleason Grades (sog. tertiärer Gleason Grad), dieser bei der Bildung des Gleason-Scores keine Berücksichtigung findet, obwohl ein solcher häufig in beispielsweise Prostatektomiepräparaten beobachtet wird. Es stellt sich die Frage, ob das Auftreten eines tertiären Gleason Grades eine Auswirkung auf die Prognose mit sich bringt. Mit dieser Fragestellung befasst sich diese Arbeit. Dazu wurden die Daten von insgesamt 1216 Patienten ausgewertet, die sich im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2008 in der Martini-Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf einer radikalen Prostatektomie unterzogen.

1.2 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., lag im Jahre 2008 die Krebsinzidenz in Deutschland, d.h. die Anzahl aller zum angegebenen Zeitpunkt neu aufgetretenen Krebserkrankungen, bei etwa 469.800 (2). Davon betrafen rund 246.700 Krebsdiagnosen Männer. Hierunter fielen 63.440 Diagnosen einer bösartigen Neubildung im Bereich der Prostata. Dies entspricht einem Anteil von 25,7% aller 2008 neu aufgetretenen Krebserkrankungen beim Mann. Somit ist in Deutschland das PCa der am häufigsten diagnostizierte maligne Tumor des männlichen Geschlechts. Für das Jahr 2012 beziffert das Robert Koch-Institut die Anzahl an Neuerkrankungen auf etwa 67.600 (2). Seit 1980 ist die Inzidenzrate des PCa insgesamt um mehr als 200% gestiegen (1). Ursächlich hierfür sind neben einem demographischen Wandel in der BRD und dem damit verbundenen stetigen Zuwachs des Anteils der älteren Bevölkerung, die Einführung der Messung des PSA zur Früherkennung des PCa sowie die verbesserten Therapieoptionen. Altersstandardisiert, d.h. unter Berücksichtigung des demographischen Wandels, ergibt sich hieraus ein Anstieg der Inzidenzrate des PCa seit 1980 von 110% (1). Abbildung 2 illustriert die Inzidenz der in der BRD 2008 am häufigsten diagnostizierten Karzinome.

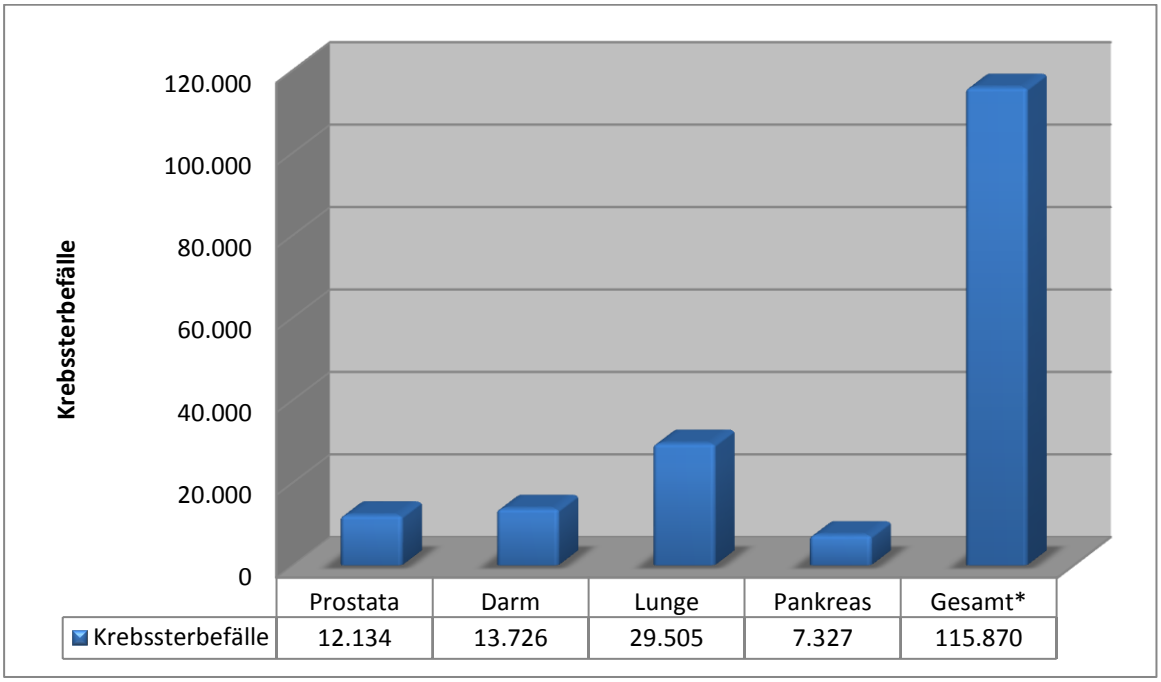
Abbildung 2: Inzidenz von Krebserkrankungen beim Mann in der BRD 2008 (2)



*ohne nicht melanotischer Hautkrebs

Im Jahre 2008 verstarben in der BRD 12.134 Männer an einer malignen Neoplasie der Prostata (2). Trotz der insgesamt höchsten Inzidenz aller Malignome entspricht dies mit einem Anteil von 10,5% aller Krebssterbefälle nur der dritthäufigsten Krebstodesursache nach Tumoren der Lunge und des Darms (siehe hierzu auch Abbildung 3). Neben der guten Früherkennungsmöglichkeiten und verbesserten Therapieoptionen sind auch ein langsamer Krankheitsprogress und ein relativ hohes mittleres Erkrankungsalter von 69 Jahren (1) hierfür mitverantwortlich.

Abbildung 3: Krebssterbefälle Männer in der BRD 2008 (2)



*ohne nichtmelanotischer Hautkrebs

1.3 Anatomie der Prostata (4–6)

Die Prostata (Vorsteherdrüse) ist ein etwa kastaniengroßes, ca. 20 Gramm schweres, fibromuskuläres und drüsiges Organ. Sie liegt extraperitoneal an der Basis der Harnblase und umgreift den proximalen Anteil der Harnröhre. Unterteilen lässt sich die Prostata in einen Lobus dexter und einen Lobus sinister, welche ventral der Urethra über den Isthmus prostatae und dorsal der Urethra über den Lobus medius miteinander in Verbindung stehen. Nach ventral ist sie über die Ligamenta puboprostatica an der Rückfläche der Symphyse befestigt. Die Samenblasen und die Vasa deferentia liegen dorsokranial an. Nach dorsal grenzt die Prostata getrennt durch die Denonvillier'sche Faszie an die Ampulle des Rektums, von wo

aus sie etwa 4 cm vom After entfernt tastbar ist. Kaudal liegt die Prostata dem M. levator ani auf, einem Muskel des Diaphragma pelvis. Teilweise liegt sie durch den Hiatus urogenitalis ragend dem M. transversus perinei profundus auf. Dieser ist Teil des Diaphragma urogenitalis. Umhüllt wird die Prostata von einer fibromuskulären Kapsel, der Capsula prostatae. Diese enthält eine Vielzahl glatter Muskelzellen. Von dorsal durchziehen die Ductus ejaculatorii die Prostata und münden am Colliculus seminalis (Samenhügelchen) in die Harnröhre. Die Ductus ejaculatorii stellen dabei die gemeinsame Endstrecke der Ductus deferens und der Ductus excretorius dar. Diese wiederum stellen die Ausführungsgänge der Glandula vesiculosa (Samenbläschen) dar. Die arterielle Blutversorgung erfolgt hauptsächlich über Äste der Aa. vesicales inferiores und Aa. rectales mediae. Der venöse Abstrom erfolgt über den periprostatisch liegenden Plexus Santorini. In diesen Venenplexus drainieren die prostatischen Venen und von hier aus gelangt das venöse Blut letztlich in die Vv. iliacae internae. Die Lymphe läuft über verschiedene regionäre Beckenlymphknoten zu den Nodi lymphoidei iliaci interni. Die Innervation der Prostata erfolgt über den Plexus prostaticus. Die Perineuralscheiden der periprostatischen Nerven spielen eine große Rolle bei der Tumorausbreitung des PCa. In der Vergangenheit gab es verschiedene anatomische Einteilungen der Prostata. Aktuell ist die Einteilung nach McNeal am verbreitetsten. Hierbei werden die der Tabelle 1 zu entnehmenden Zonen unterschieden.

Tabelle 1: Anatomische Einteilung der Prostata nach McNeal (7,8)

Bereich	Merkmale
Periurethrale Zone	➢ kleinster Teil, umgibt die prostatische Harnröhre ➢ häufiger Ursprung der BPH
Zentrale Zone (Innenzone)	➢ folgt auf periurethrale Zone, ca. 25% der Prostata ➢ enthält die Ductus ejaculatorii
Periphere Zone (Außenzone)	➢ ca. 70% der Gesamtgröße der Prostata ➢ 40-50 sog. tuboalveoläre Drüsen ➢ Karzinogenese des PCa erfolgt meist hier
Transitionalzone (Übergangszone)	➢ Übergang von drüsenfrei zu drüsenreich, seitlich von Urethra ➢ häufiger Ursprung der BPH
Anteriore Zone	➢ schmaler Bereich von periurethraler Zone + zentraler Zone ➢ drüsenfrei

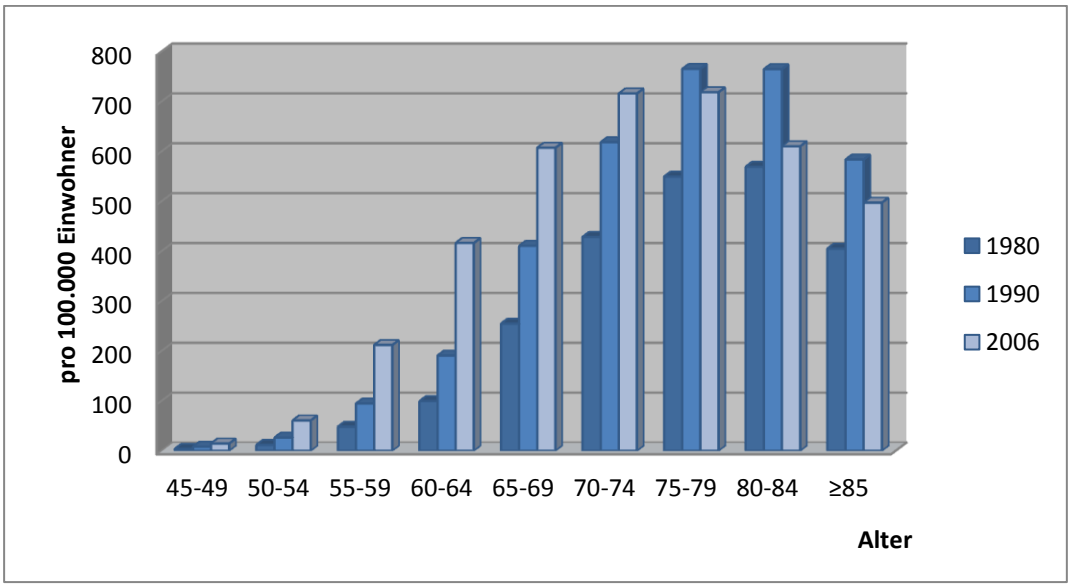
1.4 Funktion der Prostata (4–6)

Bei der Prostata handelt es sich um eine exokrine Drüse. Ihre Funktion besteht in der Produktion eines sauren (pH-Wert: 6,4), dünnflüssigen Sekrets, welches knapp 30% des Ejakulats ausmacht. Es enthält eine Vielzahl an Proteasen, vor allem die saure Phosphatase. Eine weitere wichtige Protease stellt das PSA dar, welchem eine große Bedeutung als Tumormarker beim PCa zu Teil wird. Hierauf wird unter dem Abschnitt *„1.7.3 Prostataspezifisches Antigen (PSA)“* weiter eingegangen. Die Hauptaufgabe der Proteasen besteht in der Verflüssigung des Ejakulats. Einen weiteren bedeutenden Bestandteil des Sekrets der Prostata stellt das Spermin dar, welches vorrangig der Motilitätssteigerung der Spermien dient.

1.5 Ätiologie des Prostatakarzinoms

Bis heute ist die genaue Ätiologie des PCa ungeklärt. Diskutiert werden sowohl genetische als auch exogene Faktoren. Als Hauptrisikofaktor für die Karzinogenese des PCa gilt das Alter. Während eine Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr äußerst selten auftritt, steigt das Risiko mit zunehmendem Alter stetig an. Der Abbildung 4 sind die altersspezifischen Erkrankungsraten in Deutschland zu verschiedenen Zeitpunkten zu entnehmen.

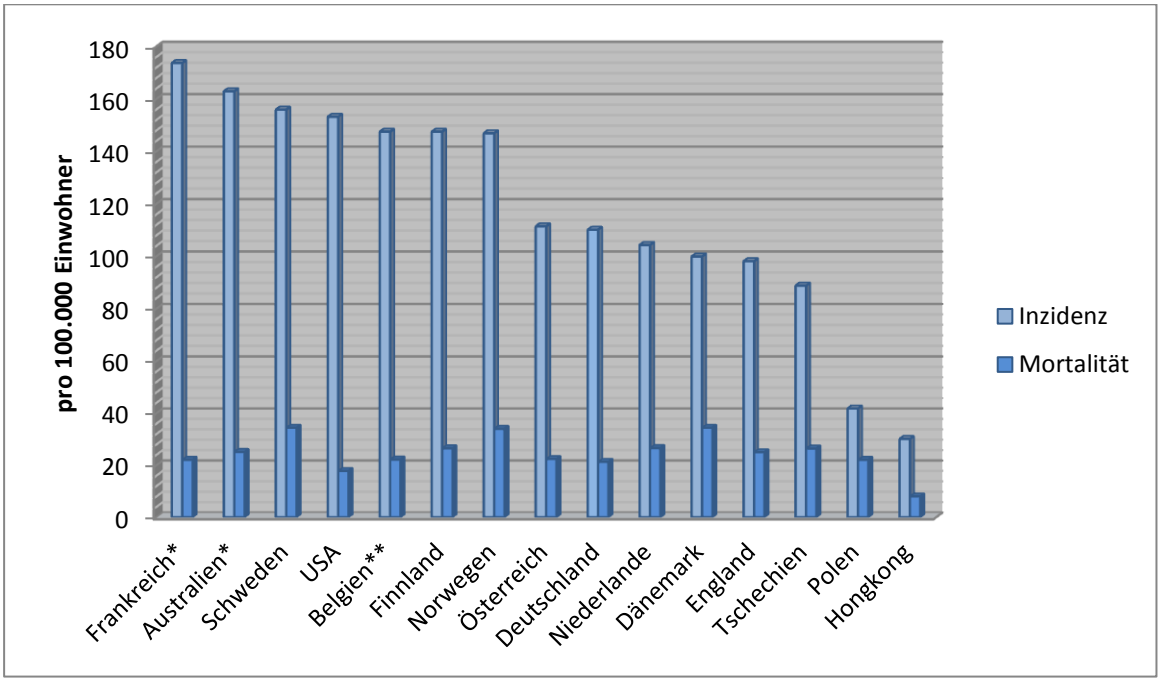
Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungsraten des PCa in der BRD (1)



Weltweit betrachtet variieren die Inzidenzraten des PCa jedoch stark.

Die nachfolgende Abbildung 5 stellt ausgewählte internationale Inzidenz- und Mortalitätsraten im Vergleich dar.

Abbildung 5: Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten des Prostatakarzinoms in der BRD im internationalen Vergleich 2006 (Europastandard) (1)



*2005, **2004

Neben dem Alter scheint die ethnische Herkunft ebenfalls von Bedeutung für das Entstehungsrisiko eines PCa zu sein. Studien aus den USA zeigten, auch unter Berücksichtigung sozioökonomischer Faktoren, ein statistisch signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko bei afroamerikanischen Bürgern im Vergleich zu hellhäutigen Bürgern von bis zu 60% (9–13).

Die Inzidenzraten aus diversen fernöstlichen Staaten liegen dagegen um ein Vielfaches unter denen der westlichen Industriestaaten. Jedoch hat sich gezeigt, dass bei Asiaten, die beispielsweise in die USA migrierten, die Inzidenzraten deutlich anstiegen. Dies legt nahe, dass auch Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese des PCa spielen. Ein Zusammenhang mit alimentären Faktoren oder auch Umweltverschmutzung scheint hier denkbar. Dennoch bleibt das Risiko für die Entstehung eines PCa auch bei migrierten Asiaten insgesamt geringer, als das der restlichen Bevölkerung (14).

Auch innerhalb einer Gesellschaft kann oftmals eine familiäre Anhäufung von Erkrankungsfällen über mehrere Generationen beobachtet werden. Es wird angenommen, dass sich das Risiko einer Erkrankung bei positiver Familienanamnese, damit ist das Auftreten mindestens eines klinisch manifesten PCa bei einem Verwandten I. Grades gemeint, mindestens verdoppelt (15,16). Ab drei erkrankten Verwandten I. Grades kann sich das Risiko sogar bis auf das Elffache steigern (17). Auch erhöht sich das Risiko, bereits in einem jüngeren Alter an einem Karzinom der Prostata zu erkranken (18).

Es wird davon ausgegangen, dass ein relevanter Anteil aller PCa Erkrankungen mit einer familiären Häufung auftreten. Schätzungen nach handelt es sich bei etwa 10-20% aller PCa um „familiäre PCa“ (17). Hierfür müssen definitionsgemäß mindestens zwei Verwandte I. Grades oder ein Verwandter I. Grades sowie zwei Verwandte II. Grades erkrankt sein. Zudem wurden auch Familien mit einer noch ausgeprägteren Häufung an PCa Erkrankungen beobachtet. Hierbei handelt es sich um sog. „hereditäre PCa“. Hereditäre PCa liegen vor, sobald mindestens drei Verwandte I. Grades bzw. mindestens zwei Familienmitglieder I. Grades in einem besonders jungen Alter (≤55 Jahre) erkrankt sind oder aber Erkrankungen über 3 Generationen einer Vererbungslinie auftreten. Es wird angenommen, dass dies auf etwa 5-10% aller PCa Erkrankungen zutrifft (17). Die Ursache für das vermehrte Auftreten eines PCa innerhalb einer Familie ist nicht abschließend geklärt. Denkbare Ursachen sind neben Umweltfaktoren auch genetische Ursachen, die über eine Vererbung die gehäufte Manifestation eines PCa innerhalb einer Familie erklären könnten. Eine Reihe chromosomaler Veränderungen werden hierzu diskutiert (17,19,20).

Da Androgene das Tumorwachstum fördern können, wird zudem eine Assoziation zu hormonellen Einflüssen angenommen und untersucht. Es konnte jedoch bislang nicht nachgewiesen werden, dass erhöhte Serumspiegel an Testosteron bzw. an Dihydrotestosteron (DHT) das Risiko steigern an einem PCa zu erkranken (21).

Des Weiteren wird eine mögliche Assoziation zu Faktoren wie Adipositas, Nikotinabusus, körperliche Betätigung und chronische Entzündungsprozesse (Prostatitiden) untersucht. Eindeutige Ergebnisse liegen hierzu jedoch noch nicht vor und ein abschließendes Ergebnis bleibt somit noch abzuwarten (22–31).

1.6 Klassifikation des Prostatakarzinoms

Folgende Formen des PCa lassen sich klinisch unterscheiden:

Tabelle 2: Klinische Formen des Prostatakarzinoms (32)

Bezeichnung	Merkmale
Latentes PCa	➢ Zufallsbefund bei Obduktionen (keine Diagnose zu Lebzeiten) ➢ bei 30% der über 50 Jährigen und 60-70% der über 80 Jährigen
Inzidentelles PCa	➢ histologischer Zufallsbefund zu Lebzeiten im Rahmen von Eingriffen anderer Ursache (Beispiel: TURP bei BPH)
Manifestes PCa	➢ diagnostiziertes Karzinom und histologisch bestätigt
Okkultes PCa	➢ Karzinom, das erst durch Metastasen manifest wird

Bei den allermeisten PCa handelt es sich um Adenokarzinome.
Histologisch werden jedoch noch eine Reihe weiterer, seltener Entartungen der Prostata unterschieden. Da diese jedoch für die vorliegende Arbeit nicht von Relevanz sind, wird an dieser Stelle auf weitere Ausführungen verzichtet.

1.7 Diagnostik

1.7.1 Screening / Früherkennung

Aufgrund seiner vorwiegenden Entstehung in der peripheren Zone der Prostata, ist das PCa in frühen Stadien meist asymptomatisch. Erst ab einem fortgeschrittenen Stadium kann es zu Obstruktionsbeschwerden bei der Miktion kommen. Eine Hämaturie ist ein eher seltenes Symptom beim lokal begrenzten PCa. Da das PCa bevorzugt in das Skelettsystem metastasiert, sind Beschwerden des Bewegungsapparats in einem solchen metastasierten Stadium häufig.

Generell ist im Rahmen der primären Diagnostik zwischen Screeningverfahren und der Früherkennung zu unterscheiden. Bei Screeningverfahren wird eine breite Masse potentiell gefährdeter Personen auf Initiative des Gesundheitssystems hin untersucht. Aufgrund der Gefahr von Überdiagnostik mit resultierender Übertherapie und einem hohen Kostenfaktor bleiben Screeningverfahren umstritten. Hiervon zu trennen ist die Früherkennungsdiagnostik (auch opportunistisches Screening genannt). Hier wird auf Initiative des Patienten gehandelt.

Für das PCa wird in Deutschland ab dem 45. Lebensjahr, bei positiver Familienanamnese (erkrankte Verwandte I. oder II. Grades) auch ab dem 40. Lebensjahr, einmal jährlich eine Früherkennungsuntersuchung angeboten. Gesetzlich umfasst die Diagnostik die digital rektale Untersuchung (DRU). Die PSA-Bestimmung gehört nicht zum Früherkennungsprogramm, da ein Nutzen teilweise umstritten ist bzw. da auch eine mögliche Überdiagnostik und Übertherapie befürchtet werden. Dennoch wird diese Untersuchung auch im Rahmen der Früherkennung von vielen Ärzten durchgeführt, da dies bereits in vielen Leitlinien empfohlen wird und aktuelle Daten den onkologischen Nutzen des PCa-Screenings im Sinne der Reduzierung der PCa-spezifischen Mortalität eindeutig belegen (33).

1.7.2 Digital Rektale Untersuchung (DRU)

Bei der DRU tastet der Untersucher mit dem Finger von rektal die Prostata durch die Ampulle des Rektums, etwa 4cm vom After entfernt. Verhärtungen und Unregelmäßigkeiten der abgetasteten Prostataoberfläche sind generell als verdächtig einzustufen und bedürfen weiterer Abklärung durch eine Biopsie. Da ein positiver Tastbefund jedoch erst ab einem Tumorvolumen von 0,2ml zu erwarten ist, sind über 50% der durch DRU entdeckten Karzinome bereits lokal fortgeschritten (32). Dennoch stellt die DRU ein nützliches Mittel im Rahmen der Frühdiagnostik dar und ist in Kombination mit einer Bestimmung des PSA-Werts der alleinigen PSA-Bestimmung überlegen (34). Da eine PCa Erkrankung nicht notwendigerweise mit einer Erhöhung des PSA-Wertes assoziiert sein muss bzw. da es keinen PSA-Wert gibt, welcher das Vorhandensein eines PCa eindeutig auszuschließen vermag, sollte auf eine DRU nicht verzichtet werden. Die Untersuchung zeichnet sich vor allem durch die einfache und schnelle Durchführung, Kostengünstigkeit und eine hohe Spezifität von rund 90% aus. Allerdings beträgt die Sensitivität im Mittel unter 40%. Im Gegensatz zur Spezifität korreliert die Sensitivität zudem in großem Maße mit dem PSA-Bereich der jeweiligen Tumore (35). Die folgende Tabelle aus einer Studie mit über 8.000 Patienten veranschaulicht dies.

Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität der DRU (35)

PSA-Wert (ng/ml)	Anzahl DRU	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
0-0,9	1.702	21	94
1,0-1,9	3.305	24	92
2,0-2,9	1.314	14	91
3,0-3,9	734	39	89
4,0-9,9	1.095	45	84
≥10,0	217	52	83
Gesamt	8.367	37	91

1.7.3 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Beim PSA handelt es sich um eine Serinprotease, welche zur Verflüssigung des Ejakulats beiträgt. Wie der Name bereits impliziert, ist das PSA spezifisch für die Prostata und wird in keinem anderen Organ des Körpers in relevanter Menge gebildet. Deshalb können veränderte Blutwerte nur auf Prozesse innerhalb der Prostata zurückgeführt werden. Daher spielt das PSA nicht nur im Rahmen der Diagnostik des PCa, sondern vor allem auch im Rahmen der Kontrolle des Therapieerfolges und im weiteren Verlauf eine große Rolle. Zwar ist das PSA spezifisch für die Prostata, aber es ist nicht spezifisch für ein bestimmtes Krankheitsbild. Verschiedene Erkrankungen, wie beispielsweise die benigne Prostatahyperplasie (BPH) oder aber auch eine Prostatitis können zu erhöhten PSA-Werten führen. Auch Manipulationen an der Prostata im Rahmen der Diagnostik können zu einer Elevation des PSA-Wertes führen (36). Entsprechend wird geraten, eine Blutentnahme zur PSA-Bestimmung stets vor einer Biopsie oder etwaiger transrektaler Manipulationen durchzuführen. Seit Einführung des PSA als Tumormarker zur Primärdiagnostik des PCa Anfang der 1980er Jahre, ist die Mortalität des PCa stark gesunken. Umgekehrt ist die Inzidenzrate stark angestiegen, da seither die Möglichkeit besteht, auch Erkrankungen in noch frühen asymptomatischen Stadien zu diagnostizieren. Aufgrund der geringen Spezifität und der Gefahr von Übertherapie ist die Festlegung eines PSA-Grenzwertes problematisch. Der aktuelle Grenzwert, ab dem bei negativer DRU weitere Diagnostik empfohlen wird, liegt bei 4ng/ml. Neuere altersbezogene Grenzwerte konnten sich bislang noch nicht allgemein durchsetzen. Es gibt jedoch noch weitere Faktoren, die auf die Höhe des PSA Einfluss nehmen. Fortgeschrittenes Alter, große Prostatavolumina und eine afrikanische Abstammung führen oftmals zu höheren PSA-Werten. Aufgrund der hohen Prävalenz stellen vor allem PSA-Erhöhungen im Rahmen einer BPH ein Problem dar. Generell gilt, dass etwa 1g Gewebsvermehrung im Rahmen einer BPH den PSA-Wert um 0,3ng/l erhöht. Dieselbe Menge Tumorgewebe kann jedoch eine Erhöhung um das 10-fache bewirken (3). Deshalb sind insbesondere PSA-Werte zwischen 4-10ng/ml schwierig zu deuten. Nur rund 27% der Männer mit einem PSA-Wert innerhalb dieses Bereichs leiden tatsächlich an einem PCa. Ab einem Wert von über 10ng/ml sind es bereits knapp 60% (37,38). Allerdings ließen sich in einer Studie mit 2950 Männern über 62 Jahren auch bereits relativ hohe PCa Prävalenzen finden, obgleich PSA-Werte unter dem Cut-Off-Wert von 4ng/ml vorlagen (39). Bei über 6% der Männer mit einem PSA bis 0,5ng/ml lag eine maligne Entartung der Prostata vor. In der Gruppe der Patienten mit einem PSA-Wert im Bereich von 3,1-4,0ng/ml waren es knapp 27%. Entsprechend gibt es keinen Grenzwert, ab welchem sich ein PCa sicher ausschließen lässt. Um die Sensitivität und Spezifität

insbesondere bei PSA-Werten von ≤ 10ng/ml zu erhöhen, können weitere Parameter herangezogen werden. Von Bedeutung sind hier die PSA-Dichte (PSAD), der Anteil des freien, nicht gebundenen PSA im Vergleich zum totalen PSA-Wert (fPSA/tPSA-Quotient) und die PSA-Velocity (PSAV) (3,32). Die PSAD entspricht dem Quotienten aus PSA und Prostatavolumen. Ein Wert von über 0,15 bei einem Gesamt-PSA von über 4ng/ml gilt generell als karzinomverdächtig und bedarf weiterer Abklärung. Bei Patienten mit bekanntem lokal begrenzten PCa scheint die PSAD zudem auch ein verlässlicher Marker zu sein, um im Rahmen einer Active Surveillance (siehe hierzu Abschnitt 1.8.1) eine Tumorprogression anzuzeigen (40). Der fPSA/tPSA-Quotient beschreibt welcher Anteil des totalen, d.h. des gesamten PSA in freier, also in ungebundener Form vorliegt. Ab einem Wert unter 15-20% sollte weitere Diagnostik erfolgen. Bei BPH-Patienten findet sich nicht selten ein erhöhter Quotient. In Studien zeigte sich jedoch, dass zur Detektion eines PCa bei PSA-Werten von ≤ 4ng/ml die PSAD-Messung der Bestimmung des fPSA/tPSA-Quotienten überlegen ist (41). Um im Rahmen erhöhter PSA-Werte die Wahrscheinlichkeit eines Vorliegens anderer Ursachen zu verringern, kann zudem die PSAV (PSA-Anstiegsgeschwindigkeit) bestimmt werden. Hierzu erfolgen über einen Zeitraum von 18 Monaten mindestens drei PSA-Messungen (32). Entscheidend ist hier der Verlauf eines PSA-Anstiegs. Ein Anstieg von mehr als 0,75ng/ml/Jahr gilt als karzinomverdächtig. Aktuelle Studien deuten an, dass die PSAV insbesondere zur Detektion aggressiver Tumore in noch frühen, potentiell kurativen Stadien maßgeblich beitragen und einer alleinigen Bestimmung der PSA-Verdopplungszeit überlegen sein kann (42–44).

1.7.4 Bildgebende Verfahren

Beim transrektalen Ultraschall (TRUS) wird eine Ultraschallsonde in den Enddarm eingeführt und von dort aus die Prostata sonographisch dargestellt. Der Hauptnutzen liegt hier in der vereinfachten Durchführung von Biopsien unter Sicht. Für die Primärdiagnostik ist der TRUS jedoch weniger geeignet (45). Hypodense Regionen gelten zwar als karzinomverdächtig, jedoch kommen hierfür eine Vielzahl anderer, oftmals benigner Ursachen mit größerer Wahrscheinlichkeit in Frage. Weiterhin sind viele PCa im TRUS isodens. Folglich sind sie nicht von normalem Prostatagewebe zu differenzieren.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) eignet sich ebenfalls nur bedingt zur Diagnostik und zum Staging des PCa (45,46). Durch die stetige Verbesserung und Weiterentwicklung der Technologie bleibt abzuwarten, ob sich zukünftig ein größerer Nutzen ergibt. Unter Verwendung einer endorektalen Spule lassen sich aber regionäre Lymphknoten gut beurteilen. Daher ist eine solche Untersuchung vor allem bei fortgeschrittenen Tumorstadien mit potentiellem Lymphknotenbefall, bei schlecht differenzierten Tumoren und bei hohen PSA-Werten von über 20ng/ml sinnvoll.

Da das PCa bevorzugt in das Skelettsystem metastasiert, kann bei Verdacht auf ossäre Metastasen eine Knochenszintigraphie durchgeführt werden. Hier reichern sich radioaktiv markierte Nuklide in Zonen mit verstärktem Stoffwechsel an. Die Knochenszintigraphie zeichnet sich durch eine sehr hohe Sensitivität aus. Die Spezifität bleibt jedoch stark eingeschränkt, da prinzipiell jeder ossäre Umbauprozess mit einer erhöhten Stoffwechselaktivität einhergeht und somit eine Anreicherung der markierten Nuklide nach sich zieht. Zu welchem Zeitpunkt eine Knochenszintigraphie durchgeführt werden sollte, und ob auch andere Parameter wie der PSA-Wert und der Gleason-Score eine Knochenmetastasierung vorhersagen können, wird noch diskutiert (47–50).

1.7.5 Staging

Beim sogenannten Staging werden Karzinome in verschiedene Stadien eingeteilt. International gültig ist die von der Union internationale contre le cancer (UICC) verabschiedete TNM-Klassifikation, die zuletzt 2009 in der 7. Auflage veröffentlicht wurde. Die deutsche Übersetzung, welche im Jahre 2010 erschien, ist in Tabelle 4 dargestellt. Das T-Stadium beschreibt hierbei die lokale Ausdehnung des Primärtumors. Das N-Stadium beschreibt eine mögliche Infiltration lokaler Lymphknoten. Zur Einteilung vorhandener Fernmetastasen dient das M-Stadium. Anhand dieser Klassifikation erfolgt u.a. der spätere Therapieplan. Zudem ergibt sich hieraus, auch unter Berücksichtigung weiterer Faktoren, die Prognose.

Tabelle 4: TNM-Klassifikation des PCa nach der Union internationale contre le cancer (UICC) in der 7. Auflage von 2010

Stadium	Beschreibung
T	**Ausdehnung des Primärtumors**
Tx	Es kann keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors getroffen werden.
T1	Der Tumor ist klein und nicht tastbar. Er wird zufällig im Rahmen einer Prostataoperation wegen BPH oder erhöhter PSA-Werte gefunden (inzidentelles Karzinom).
T1a	Der Tumor befällt weniger als 5 % des Gewebes.
T1b	Der Tumor befällt mehr als 5 % des Gewebes.
T1c	Der Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert.
T2	Der Tumor liegt noch innerhalb der Prostatakapsel.
T2a	Der Tumor befällt weniger als 50 % eines Seitenlappens.
T2b	Der Tumor befällt mehr als 50 % eines Seitenlappens.
T2c	Der Tumor befällt beide Seitenlappen.
T3	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet.
T3a	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet, ohne die Samenblasen zu befallen.
T3b	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet und befällt die Samenblasen.
T4	Der Tumor hat Nachbarstrukturen befallen (infiltriert) oder ist fixiert (unverschieblich).
N	**Regionäre Lymphknoten**
Nx	Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen werden.
N0	Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten.
N1	Metastasen in den regionären Lymphknoten.
M	**Fernmetastasen**
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar.
M1	Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet.
M1a	Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre Lymphknoten).
M1b	Metastasen in den Knochen.
M1c	Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen.

1.7.6 Grading

Beim Grading findet eine histologische Einteilung der Tumorzellen durch den Pathologen in verschiedene Differenzierungsgrade statt. Hieraus lässt sich die Aggressivität der entarteten Zellen ableiten, was einen großen Einfluss auf die Prognose hat und daher auch bei deren Abschätzung Berücksichtigung findet. Beim PCa orientiert sich diese Einteilung, wie bereits einleitend beschrieben, an dem durch den amerikanischen Pathologen Donald F. Gleason 1966 beschriebenen Gleason Grading System (51). Hierauf wird unter dem Abschnitt *„1.10 Gleason-Score und tertiärer Gleason Grad“* weiter eingegangen.

1.8 Behandlung des Prostatakarzinoms

1.8.1 Active Surveillance / Watchful Waiting

Die Beobachtung, dass viele Männer mit, aber nicht zwangsläufig an ihrem PCa versterben, hat zum Konzept der Active Surveillance geführt. Hierbei werden PCa mit einem niedrigen Progressionsrisiko beobachtet und eine aktive Therapie nur bei Progress der Erkrankung durchgeführt. Angeboten sollte dieses Vorgehen lediglich Patienten, deren PSA-Wert unter 10ng/ml liegt und deren Gleason-Score nicht mehr als 3+3=6 beträgt (52–55). Weiterhin sollte die statistische Lebenserwartung noch zumindest zehn Jahre betragen. Bei Verschlechterung der Tumorcharakteristika besteht die Möglichkeit, kurzfristig eine aktive Therapie einzuleiten und den Patienten trotz verzögerter Therapie weiterhin von seinem Tumorleiden möglichst zu heilen. Eine Intervention sollte ab einer PSA-Verdoppelungszeit von weniger als 3 Jahren empfohlen werden sowie im Falle eines Tumorprogresses im Sinne einer Verschlechterung des Gleason-Scores. Der Vorteil der Active Surveillance gegenüber der Einleitung einer sofortigen Therapie liegt im Erhalt der vollen Lebensqualität ohne das Risiko von Nebenwirkungen einer Therapie. In Studien konnte gezeigt werden, dass sich bei genauer Definierung der Einschlusskriterien und intensiven Verlaufskontrollen die Tumormortalität in der Regel nicht erhöht (52–55) .
Wie bei der Active Surveillance wird auch beim Watchful Waiting auf eine Akuttherapie verzichtet. Im Gegensatz zur Active Surveillance liegt hier der akute Therapieverzicht darin begründet, dass sich die Patienten in einem ohnehin hohen Alter befinden und von einer verbleibenden Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren nicht ausgegangen werden kann

oder da gegebenenfalls vorhandene Komorbiditäten eine Therapie nicht zulassen. Im Falle einer symptomatischen Progression der Erkrankung wird eine palliative Androgen Deprivation durchgeführt. Da weder Patienten unter Active Surveillance noch Patienten unter Wachtful Waiting Gegenstand dieser Arbeit sind, wird hierauf nicht weiter eingegangen.

1.8.2 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie ist der heutige Standard zur operativen Therapie des PCa. In kurativen Stadien bei Patienten mit einer statistischen Lebenserwartung von zumindest zehn Jahren ist sie im Outcome dem Watchful Waiting deutlich überlegen (56). Alle in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten wurden mittels diesen Verfahrens therapiert. Hierbei werden die komplette Prostata samt Kapsel und Samenblasen entfernt. Der Zugang kann sowohl von retropubisch als auch perineal erfolgen. Zudem sind auch ein laparoskopisches sowie ein roboterassistiertes Vorgehen (DaVinci) möglich. Alle operativen Verfahren haben bei lokalisierten, also auf die Prostata begrenzten Karzinomen, eine ähnliche Prognose. Bei einem Gleason-Score von weniger als 7 und einem PSA-Wert von unter 10ng/ml darf mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein auf die Prostata begrenztes PCa geschlossen werden. Entsprechend kann bei solchen Patienten auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden. Bei einem PSA-Wert von über 10ng/ml und/oder einem bioptischen Gleason-Score von ≥7 wird aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit eines nodalen Befalls zusätzlich die Lymphadenektomie empfohlen. Die laparoskopische Operation zeichnet sich durch einen geringeren Blutverlust aus. Dem gegenüber stehen eine längere Operationsdauer sowie höhere Kosten. Ähnliches gilt für die roboterassistierte Prostatektomie, welche durch noch höhere Kosten, bei im Vergleich zur retropubischen Prostatektomie vergleichbaren onkologischen und funktionellen Ergebnissen, gekennzeichnet ist (57).

Neben den allgemeinen Risiken bei operativen Eingriffen sind vor allem die Harninkontinenz sowie die erektile Dysfunktion potentielle Nebenwirkungen der radikalen Prostatektomie. Während das Risiko einer dauerhaften postoperativen Harninkontinenz in geübter Hand deutlich weniger als 10% beträgt (58,59), hängt die Höhe des Risikos für eine erektile Dysfunktion davon ab, inwieweit eine Erhaltung der Nn. erigentes möglich ist. Da sich das PCa bevorzugt entlang derer Perineuralscheiden ausbreitet und von dort die Erektionsnerven infiltrieren kann, ist eine Erhaltung teilweise nicht möglich. Die sicherste Methode um feststellen zu können, ob die Nn. erigentes aus onkologischen Gründen belassen werden

dürfen oder nicht, ist die intraoperative Schnellschnitt Untersuchung. Hierbei wird zunächst eine Schonung der Erektionsnerven vorgenommen. Nach Entfernung der Prostata wird von den Teilen der Prostata, welche zuvor den Nn. erigentes anlagen, Proben entnommen und intraoperativ vom Pathologen mikroskopisch begutachtet. Finden sich keine Tumorinfiltrate im Bereich der Absetzungsränder, dürfen die Erektionsnerven belassen werden. Sollten sich jedoch Tumorinfiltrate im Rahmen der Schnellschnitt Untersuchung mit Kontakt zum Absetzungsrand zeigen, sollte der entsprechende Gefäßnervenstrang sekundär reseziert werden (60). Bei beidseitiger Nerverhaltung ist bei der Mehrheit der präoperativ potenten Patienten die postoperative Funktion ausreichend, um Geschlechtsverkehr ausüben zu können (61).

1.8.3 Strahlentherapie

Einen alternativen Therapieansatz zur Operation stellt die Strahlentherapie dar. Generell ist hier die externe perkutane Bestrahlung von der sogenannten Brachytherapie zu unterscheiden. Während es sich bei der perkutanen Bestrahlung um ein externes Bestrahlungsverfahren handelt, erfolgt die Bestrahlung im Rahmen einer Brachytherapie von intern durch eingebrachte strahlende Seeds (Low-Dose-Brachytherapie), die in der Prostata verbleiben oder durch vorübergehende Bestrahlung durch in die Prostata eingebrachte Hohlnadeln (High-Dose-Brachytherapie). Der therapeutische Nutzen einer Bestrahlung ähnelt dem der operativen Therapie. Lediglich in fortgeschrittenen Stadien scheint die Brachytherapie unterlegen (62).

Ein potentieller Nachteil der Bestrahlung ist, dass im Falle eines Rezidivs nur noch sehr eingeschränkt eine operative Therapie im Sinne einer radikalen Prostatektomie möglich ist. Wird doch die sogenannte „Salvage Prostatektomie“ nach Bestrahlung durchgeführt, sind die Spätkomplikationen wie Impotenz oder Belastungsinkontinenz deutlich höher ausgeprägt, als es bei der primären radikalen Prostatektomie der Fall ist (63). Im Gegensatz hierzu kann im Falle eines biochemischen Rezidivs (BCR) nach radikaler Prostatektomie eine Salvage Radiatio meist mit nur geringgradig erhöhter Morbidität durchgeführt werden (64).

1.8.4 Palliative Therapie

Bei Tumorstadien, die einem kurativen Therapieansatz aufgrund einer Metastasierung nicht mehr zugänglich sind, kommt oft nur noch eine palliative Androgen Deprivation (Hormontherapie) in Frage. Hierbei gelingt es, bei einem Großteil der Patienten eine Progressionsfreiheit über einige Jahre zu erlangen. Da in einem PCa nahezu immer auch hormonresistente Zellklone vorhanden sind, ist mit einer solchen Therapie eine Heilung jedoch nicht möglich, sodass es im weiteren Verlauf unweigerlich zu einer erneuten Progression kommt. Der Großteil der Zellklone ist jedoch auf eine androgene Einwirkung zum Wachstum und zur Zellteilung angewiesen. Bleibt diese aus, sterben die Tumorzellen ab. Dies bietet den therapeutischen Ansatzpunkt der Hormontherapie, wodurch eine klinische Besserung herbeigeführt werden kann. Das aus den Leydig-Zellen der Hoden stammende Testosteron wird in der Prostatazelle durch die 5-Alpha-Reduktase in das wirksamere DHT umgewandelt, welches für die proliferative Wirkung verantwortlich ist. Bis zu 10% der Androgene werden dabei jedoch in der Nebenniere gebildet.
Ansatz der Hormontherapie ist eine Blockade dieser androgenen Wirkung durch Senkung des Testosteronspiegels im Blut bzw. durch medikamentöse Blockade der Androgenrezeptoren in der Prostatazelle. Zur Senkung des Testosteronspiegels besteht die Möglichkeit einer operativen sowie einer medikamentösen Kastration. Beim medikamentösen Vorgehen werden LHRH-Agonisten oder LHRH-Antagonisten eingesetzt, welche durch direkte Hemmung bzw. durch eine erschöpfende Überstimulation zu einer Hemmung der Androgensynthese führen. Noch besteht Uneinigkeit darüber, zu welchem Zeitpunkt eine Hormontherapie eingeleitet werden sollte. Ob eine sofortige Therapie zu einem besseren Outcome führt, bleibt umstritten. Die verbleibende Lebenserwartung wird durch eine Hormontherapie jedoch meist nicht verlängert (65).

1.9 Prognosefaktoren

Unter anderem durch die gesteigerte Lebenserwartung, aber auch durch immer umfassendere Screeningverfahren, ist die Anzahl an Patienten mit detektiertem PCa in den letzten Jahrzehnten stetig angestiegen. Dies ermöglicht zwar einerseits eine frühere zielgerichtete Therapie, birgt allerdings auch, aufgrund dem im Vergleich zu anderen Malignomen relativ langen natürlichen Krankheitsverlauf und der damit assoziierten relativ geringen tumorassoziierten Mortalität, die Gefahr von Überbehandlungen. Entsprechend sollte das PCa nicht einheitlich betrachtet werden. Folglich ist die Identifizierung von Prognosefaktoren für eine suffiziente Therapieplanung unerlässlich. Isbarn et al. führten hierzu retrospektiv eine Studie durch, bei der die Daten von 436 Patienten nach radikaler Prostatektomie ausgewertet wurden. Die Autoren identifizierten den präoperativ bestimmten PSA-Wert, das pT-Stadium sowie das pN-Stadium, den Status des Absetzungsrandes und auch den ermittelten Gleason-Score als unabhängige Prognosefaktoren bezüglich krankheitsbedingter Mortalität und für das Auftreten eines Rezidivs (66). Insbesondere der Gleason-Score wurde auch in verschiedenen weiteren Publikationen als besonders Prognose bestimmend identifiziert und wird daher im Folgenden näher erläutert.

1.10 Gleason-Score und tertiärer Gleason Grad

1966 wurde durch den amerikanischen Pathologen Donald F. Gleason der sog. Gleason-Score zur histologischen Beurteilung von Prostatakarzinomgewebe erstmals beschrieben, welcher noch bis heute standardmäßig angewandt wird. Bis auf minimale Überarbeitungen in den 1960er und 1970er Jahren blieb er jahrzehntelang unverändert. Hierbei werden vom Pathologen sämtliche Tumorzellen des eingesendeten Biopsie- oder Resektionsmaterials auf verschiedene Malignitätskriterien hin untersucht und einem von fünf Differenzierungsgraden zugeordnet. Die verschiedenen Grade werden mit zunehmender Malignität nummerisch von 1-5 deklariert. Der Tabelle 5 sind die histopathologischen Charakteristika der fünf Gleason Grade zu entnehmen.

Tabelle 5: Die fünf Gleason Grade in ihrer originären Form von 1966 (67)

Grad (Muster)	Beschreibung
1	➢ Sehr gut differenzierte, dicht gepackte, kleine bis mittelgroße uniforme Drüsen in umschriebenen Haufen.
2	➢ Ähnlich wie Muster 1 mit bereits mäßiggradigen Unterschieden in Größe und Form der Drüsen. ➢ Es finden sich mäßig bis deutliche Atypien in einzelnen Kernen. ➢ Die Krebsherde sind jedoch umschriebener und lockerer angeordnet.
3	➢ Die Unregelmäßigkeiten hinsichtlich Größe und Form der Drüsen haben zugenommen. ➢ Schmale Drüsen und einzelne Tumorzellen wachsen infiltrierend aus umschriebenen Herden heraus, daneben größere kribiforme und papilläre Drüsenherde.
4	➢ Hier überwiegen kleine fusionierte Drüsen mit diffusem Wachstum z.T. hellzellige Drüsenareale mit hypernephroidem Muster.
5	➢ Fast lumenlose undifferenzierte Drüsenareale mit zentralen (Komedo-) Nekrosen gesäumt von papillären selten auch kribiformen Drüsen. ➢ Zumeist herrscht ein solides und trabekuläres Muster vor.

Im Jahre 1977 wurden von 2911 an einem PCa erkrankten Männern histologische Proben auf die Verteilung der Gleason Grade hin untersucht. Es fand sich am häufigsten ein Gleason Grad 3 mit 87,7%. Hierauf folgten die Grade 2 und 5 mit 24,4% und 22,6%. Die Grade 4 und 1 fanden sich nur in 12,1% bzw. 3,5% aller Gewebeproben. Dass die Summe 100% überschreitet, ist auf das gleichzeitige Vorhandensein von mehr als einem Grad in den meisten Proben zurückzuführen (68).

Anschließend wird der sog. Gleason-Score gebildet. Zur Bildung des Gleason-Scores werden der im untersuchten Material am häufigsten vorkommende Differenzierungsgrad mit dem am zweithäufigsten vorkommenden Grad addiert. Bei Vorkommen nur eines Grades wird dieser mit sich selbst addiert. Somit ergeben sich theoretisch mögliche Gleason-Scores von 1+1=2 bis 5+5=10, wobei die Gleason Grade 1 und 2 heutzutage praktisch keine Rolle mehr spielen. Um im Verlauf nachvollziehen zu können, welche beiden Grade zum Score beigetragen haben und da auch von Bedeutung ist, welcher der beiden Grade am häufigsten vertreten war, ist

generell die gesamte Rechnung anzugeben anstelle lediglich der Summe. Dass der Gleason-Score einen prognostischen Einfluss auf die Mortalität hat, wurde in zahlreichen Publikationen bestätigt.

Exemplarisch ist dies an einer Publikation von Albersten et al. dargestellt (69). Die Autoren veröffentlichten hierzu 1998 eine retrospektiv durchgeführte Studie, die sich mit der Mortalität des PCa in Abhängigkeit vom Gleason-Score zum Diagnosezeitpunkt befasste. Es wurden die Daten von 767 Männern mit im Zeitraum zwischen 1971 und 1984 diagnostiziertem lokalisiertem PCa ausgewertet. Alle Männer waren zum Diagnosezeitpunkt zwischen 55 und 74 Jahre alt und erhielten entweder gar keine oder lediglich eine hormonelle Therapie. Der nachfolgenden Tabelle sind die ermittelten Mortalitätsraten, aufgeteilt nach Altersgruppen, nach 15 Jahren zu entnehmen.

Tabelle 6: 15-Jahres-Mortalität bei lokalisiertem PCa in Abhängigkeit vom Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in % (69)

Gleason-Score	55-59 Jahre	60-64 Jahre	65-69 Jahre	70-74 Jahre
2-4	4	5	6	7
5	6	8	10	11
6	18	23	27	30
7	70	62	53	42
8-10	87	81	72	60

Die Autoren konnten eindrucksvoll zeigen, dass mit zunehmendem Gleason-Score die Mortalitätsraten signifikant ansteigen (69).

Auch heute, mehr als 40 Jahre nach seiner Einführung, ist der Gleason-Score einer der wichtigsten Prognosefaktoren des PCa. Allerdings wurde in jüngster Zeit immer häufiger kritisiert, dass lediglich die zwei häufigsten gefundenen Gleason Grade bei der Bildung des Gleason-Scores Berücksichtigung finden. Es stellt sich die Frage, inwiefern das Auftreten eines tertiären Grades Einfluss auf die Prognose des Patienten nimmt.

Zu Zeiten der Einführung des Gleason-Scores wurde ein tertiärer Grad allerdings nur selten beobachtet. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das gewonnene histologische Material überwiegend aus Biopsien stammte und somit viel weniger Tumorgewebe gewonnen und histologisch untersucht werden konnte, als dies zum Beispiel nach einer radikalen Prostatektomie oder nach einer transurethralen Resektion der Prostata der Fall ist.

Beispielsweise fanden McGowan et al. drei oder mehr Grade bei 28% transurethral gewonnener Proben und nur 4% nach Biopsien (70).
Die radikale Prostatektomie, welche heute zu den Standardtherapieverfahren des lokalisierten PCa zählt, war zu Zeiten der Einführung des Gleason-Scores vor rund 40 Jahren nur sehr wenig verbreitet. Nach Etablierung dieses operativen Verfahrens wurden jedoch deutlich häufiger bei der pathologischen Aufarbeitung mehr als zwei Gleason Grade gefunden. Aihara et al. fanden im Rahmen einer Studie bei 50% der Präparate drei oder mehr Grade. Pro Patient errechneten sie durchschnittlich 2,7 Gleason Grade (71). Donald Gleason selbst bezifferte 1992 das Auftreten von zumindest zwei oder mehr Graden auf über 50% (72). Ein weiterer potentieller Kritikpunkt des Gleason-Scores in seiner originären Form ist, dass die Übereinstimmungsrate der Scores von präoperativ gewonnenen Biopsien und postoperativen Prostatektomiepräparaten eher dürftig ausfällt. In der Literatur wird meist von nur weniger als 50% Übereinstimmung berichtet. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um ein Undergrading des Biopsiematerials. Das bedeutet, dass der ermittelte Gleason-Score nach Prostatektomie, also nach histologischer Auswertung des gesamten Tumorgewebes, meist höher ausfällt, als präoperativ durch Biopsien ermittelt. Ein Overgrading ist deutlich seltener (73–75). Nicht zuletzt aufgrund dieser Erkenntnisse wurde 2005 durch die „International Society of Urological Pathology“ (ISUP) das Gleason Grading Verfahren maßgeblich modifiziert (76).

1.10.1 Modifikation des Gleason Grading Systems von 2005

An der Überarbeitung des Gleason Grading Systems waren Experten aus aller Welt beteiligt. Um den Erkenntnissen und neuen therapeutischen Verfahren der letzten Jahrzehnte gerecht zu werden, wurden weitreichende Modifikationen des jahrzehntelang unveränderten Gleason Grading Systems beschlossen. Auf die für diese Arbeit relevantesten Neuerungen soll an dieser Stelle eingegangen werden. Eine grundlegende Änderung betrifft die Einteilung der fünf verschiedenen Gleason Grade. Hiervon betroffen sind in erster Linie die Muster 3 und 4. Die Überarbeitung der Malignitätskriterien der einzelnen Prostatakarzinomzellen hat dazu geführt, dass viele nach dem alten System als Grad 3 deklarierte Tumorzellen nun einem Grad 4 entsprechen. Dieser Verlagerung folgt auch ein neues Verteilungsmuster der ermittelten Gleason-Scores. Der bei Biopsien bislang in 48% und somit am häufigsten gefundene Gleason-Score 6 ist nach neuer Definition nur noch bei 22% aller Biopsiepräparate zu finden. Entsprechend stieg die Rate eines Gleason-Scores 7 von 25% auf 68%.

Analog gilt dieser Trend dementsprechend auch für Prostatektomiepräparate. Hier sank die Häufigkeit des Gleason-Scores 6 von 32% auf nur noch 6,3% und der hier auch vorher am häufigsten gefundene Gleason-Score 7 stieg von 36% auf nunmehr 83% (68,77). Durch diese Veränderungen wurde der bisher eher dürftigen Übereinstimmungsrate der ermittelten Gleason-Scores von Biopsien und Prostatektomiepräparaten Rechnung getragen. Eine Übereinstimmung findet sich nun allgemein in über 72% der Fälle (77).

Eine weitere Modifikation umfasst die Gleason Grade 1 und 2. Diese sollten aktuell in Biopsien bis auf wenige Ausnahmen keine Anwendung mehr finden, da diese in der Regel nur nach transurethralen Resektionen im Bereich der Transformationszone in inzidenten hochdifferenzierten Adenokarzinomen bzw. in sog. atypischen adenomatösen Prostata-hyperplasien zu finden sind und nicht im Bereich der peripheren Zone der Prostata (67,68,76,77). Dem folgt, dass nach modifiziertem Gleason-Score bis auf wenige Einzelfälle der geringste mögliche Score 6 beträgt.

Auch die Bildung des Gleason-Scores wurde überarbeitet. Dies betraf vorrangig die Bewertung von Biopsiepräparaten, da man hier nur einen kleinen Teil des Tumorgewebes zur Untersuchung vorliegen hat und das tatsächliche Ausmaß der einzelnen Grade im gesamten Tumorgewebe nur abgeschätzt werden kann. Hierzu wurde u.a. beschlossen, dass bei dem typischen Auftreten der Grade 3,4 und 5 inzwischen zur Berechnung des Gleason-Scores der häufigste Grad und der am schlechtesten differenzierte Grad („the most and the worst“) verwendet werden, selbst wenn der Anteil des tertiären Grades weniger als 5% beträgt (67,68,76). Lassen sich nach einer Biopsie die Grade 2,3 und 4 finden, so wird gefordert, dass der am besten differenzierte Grad 2 gar keine Verwendung mehr zur Berechnung des Gleason-Scores findet, sondern nur die Grade 3 und 4 (76). Diese Übereinkunft gilt jedoch bislang nicht für Prostatektomiepräparate. Hier wird lediglich empfohlen, dass alle gefundenen Gleason Grade, also auch tertiäre, einschließlich Angabe ihres prozentualen Anteils, im pathologischen Report aufzuführen sind. Die Bildung des Gleason-Scores wurde hierbei allerdings nicht modifiziert, da ein analoges Vorgehen wie bei Biopsiepräparaten nach bisherigem Erkenntnisstand zu einer zu malignen Einstufung führen würde.

Es stellt sich allerdings die Frage, inwiefern auch die Berechnung des Gleason-Scores in Bezug auf Prostatektomiepräparate einer Modifizierung bedarf und wie diese aussehen sollte. Auch über 40 Jahre nach seiner Einführung zählt das Gleason Grading System noch zu den einflussreichsten Parametern zur Bestimmung der Prognose des PCa. Ob jedoch das Vorliegen eines schlechter differenzierten tertiären Grades die Prognose signifikant beeinflusst, ist Gegenstand dieser Arbeit.

2 Material und Methoden

2.1 Das Patientenkollektiv

Seit 1992 werden alle Patienten, bei denen in der Abteilung für Urologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eine radikale Prostatektomie durchgeführt wird, in eine prospektiv geführte Datenbank eingegeben (UrolData). Seit Gründung der Martini-Klinik am UKE im Jahre 2005 werden ebenfalls die Daten von allen Patienten, bei denen eine radikale Prostatektomie durchgeführt wird, in eine kompatible Datenbank eingegeben (MartiniData). In diese Datenbank werden prospektiv wichtige onkologische Patientencharakteristika wie beispielsweise der prätherapeutische PSA-Wert oder das Ergebnis der Prostatabiopsie sowie intraoperative Parameter wie das pT-Stadium und pN-Stadium etc. eingegeben. Darüber hinaus werden alle Patienten nach radikaler Prostatektomie in regelmäßigen Abständen angeschrieben, um auch postoperative Daten wie beispielsweise Durchführung einer additiven Bestrahlung, Durchführung einer additiven Androgen Deprivation, postoperative PSA-Werte etc. zu erheben. Diese Daten werden durch hierfür speziell geschultes Personal in die Datenbank eingegeben. Die Rücklaufquote der postoperativ verschickten Fragebögen liegt bei > 90%, sodass grundsätzlich sehr vollständige und valide Daten vorliegen.

Im Rahmen dieser Studie wurden die Daten von allen Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Dezember 2008 eine radikale Prostatektomie in der Martini-Klinik aufgrund eines PCa durchgeführt wurde, ausgewertet. Patienten, bei denen eine neoadjuvante Androgen Deprivation durchgeführt wurde, wurden von dieser Studie ausgeschlossen, da die neoadjuvante Androgen Deprivation die Interpretation des histologischen Prostatektomie-präparats erheblich beeinflussen kann. Somit blieben insgesamt 1216 Patienten, die das Datenkollektiv der Studie bildeten.

2.2 Operationstechnik und histopathologische Aufarbeitung

Die Operationstechnik der offenen radikalen retropubischen Prostatektomie erfolgte analog der Technik, wie 2009 von Budäus et al. dezidiert beschrieben (78). Zur histologischen Beurteilung wurden sämtliche Prostatektomiepräparate in 3mm starke Schnittpräparate gemäß dem Stanford Protokoll aufbereitet (79). Positive Absetzungsränder lagen vor, sobald bei der histologischen Aufarbeitung der Prostatektomiepräparate eine oder mehrere Karzinomzellen an den farbmarkierten Randbereich heranreichten. Das pathologische Staging richtete sich nach dem TNM-Klassifikationssystem der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) aus dem Jahre 2002 (80). Eine Lymphadenektomie fand nur bei jenen Patienten statt, die ein moderates oder hohes Risiko für eine Lymphknoteninfiltration unter Berücksichtigung eines publizierten Nomogramms aufwiesen (81). Hiervon waren aus diesem Patientenkollektiv 727 (59,8%) Patienten betroffen. Zum Grading wurden sämtliche Prostatektomiepräparate histopathologisch begutachtet und nach dem Gleason Grading System klassifiziert (51). Hierbei fanden alle in einem Prostatektomiepräparat vorkommenden Tumorareale Berücksichtigung. Ein gegebenenfalls vorhandener tertiärer Gleason Grad wurde gemäß der aktuellen Empfehlungen der ISUP von 2005 im pathologischen Befund separat aufgeführt (76). Grundsätzlich lagen zwei Möglichkeiten für das Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades vor. Lagen drei oder mehr verschiedene Gleason Muster in einem Prostatektomiepräparat vor, wurde jenes Gleason Muster als tertiäres Gleason Muster definiert, welches an der Gesamttumormasse den dritthäufigsten Anteil ausmachte, unabhängig vom prozentualen Anteil. Wenn also beispielsweise in einem Prostatektomiepräparat zu 70% der Gleason Grad 3, zu 20% der Gleason Grad 4 und zu 10% der Gleason Grad 5 gefunden wurden, wurde dies als Gleason-Score 3+4=7 mit tertiärem Gleason Grad 5 bezeichnet. Ein tertiärer Grad lag zudem ebenfalls vor, wenn die Gesamttumormasse zu >95% aus nur einem Gleason Muster bestand und ein weiteres Muster <5% ausmachte. In diesem Fall erfolgte zur Berechnung des Gleason-Scores eine Verdoppelung des vorherrschenden Musters, analog zum Vorgehen bei nur einem vorkommenden Grad. Der <5% messende zweite Grad wurde als tertiärer Gleason Grad definiert. Wenn also beispielsweise in einem Prostatektomiepräparat zu 97% der Gleason Grad 4 und zu 3% der Gleason Grad 5 gefunden wurden, wurde der Gleason-Score mit 4+4=8 mit tertiärem Gleason Grad 5 beziffert.

2.3 Datenerhebung, Endpunkte der Studie und statistische Auswertung

Die folgenden präoperativen und intraoperativen Patientendaten wurden aus der PCa-Datenbank herausgesucht und zunächst in einer Excel Tabelle gespeichert: Alter zum Zeitpunkt der Operation, PSA-Wert vor der Operation, das pT-Stadium (pT2 vs. pT3a vs. pT3b vs. pT4), das pN-Stadium (pN0 vs. pN1 vs. pNx), chirurgischer Absetzungsrand (positiv vs. negativ) sowie der Prostatektomie Gleason-Score (≤6 vs. 3+4=7 vs. 4+3=7 vs. ≥8). Weiterhin wurden Daten zum postoperativen onkologischen Follow-up aus der Datenbank erhoben und ebenfalls in die Excel Tabelle eingetragen. Hierzu gehörten: Adjuvante Bestrahlung (ja vs. nein, falls ja ebenfalls Zeitpunkt der adjuvanten Bestrahlung), adjuvante Androgen Deprivation (ja vs. nein, falls ja ebenfalls Zeitpunkt der adjuvanten Androgen Deprivation) sowie der letzte bekannte PSA-Wert in Abwesenheit einer adjuvanten Behandlung. Schließlich wurden die histopathologischen Berichte aller Prostatektomiepräparate auf das Vorhandensein eines tertiären Gleason Musters durchgeschaut. Das Vorhandensein wurde in ja vs. nein kodiert. Weiterhin wurde unterschieden, ob es sich bei dem tertiären Gleason Grad um einen schlechter differenzierten tertiären Gleason Grad (beispielsweise Gleason-Score 3+4 mit tertiären Gleason Grad 5) oder um einen besser differenzierten tertiären Gleason Grad handelt (beispielsweise Gleason-Score 5+4 mit tertiärem Gleason Grad 3).

Die vorliegende Studie hatte die folgenden drei Endpunkte:

1. Beschreibung der Prävalenz eines tertiären Gleason Grades im radikalen Prostatektomiepräparat in einem kontemporären, konsekutiven Patientenkollektiv.
2. Evaluation des Einflusses eines tertiären Gleason Grades auf das Vorhandensein prognostisch ungünstiger histopathologischer Kriterien:
    - Extraprostatisches Wachstum (EPE) (pT3a)
    - Invasion einer oder beider Samenblasen (SVI) (pT3b)
    - Positive chirurgische Absetzungsränder (SM) (R1)
    - Lymphknotenmetastasen (LN) (pN1)
3. Evaluation des Einflusses eines tertiären Gleason Grades auf die Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie.

Für die Beschreibung der Prävalenz des tertiären Gleason Grades wurde zur Berechnung die Häufigkeit der Prostatektomiepräparate mit tertiären Gleason Mustern durch die Anzahl aller Prostatektomiepräparate geteilt. Zunächst wurde die Prävalenz aller tertiären Gleason Grade beschrieben, unabhängig davon, ob es sich hierbei um einen besser oder schlechter differenzierten tertiären Gleason Grad handelte. Anschließend wurde nur die Prävalenz der schlechter differenzierten tertiären Gleason Grade evaluiert.

Zur Testung eines potentiellen Einflusses eines tertiären Gleason Grades auf die oben aufgeführten vier prognostisch ungünstigen histopathologischen Charakteristika wurde die absolute und prozentuale Häufigkeit der vier Endpunkte für Patienten mit und Patienten ohne Nachweis eines tertiären Gleason Grades beschrieben. Hierfür wurden lediglich die Patienten berücksichtigt, deren tertiärer Gleason Grad eine schlechtere Differenzierung als der dazugehörige Gleason-Score aufwies. Patienten mit besser differenziertem tertiären Gleason Grad wurden zur Gruppe der Patienten ohne tertiären Gleason Grad hinzugefügt. Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests auf statistische Signifikanz überprüft.

Zur Analyse des potentiellen Einflusses eines tertiären Gleason Grades auf das biochemisch rezidivfreie Überleben wurden ebenfalls lediglich Patienten mit einem schlechter differenzierten Gleason Grad in die Gruppe der Patienten mit tertiärem Gleason Grad eingeteilt. Weiterhin wurden lediglich Patienten mit zum Zeitpunkt der Analyse bekanntem onkologischen postoperativen Verlauf zur Evaluation des biochemisch rezidivfreien Überlebens berücksichtigt (N=804 Patienten). Patienten, bei denen innerhalb der ersten drei Monate nach radikaler Prostatektomie eine adjuvante Therapie in Form einer adjuvanten Bestrahlung und/oder einer adjuvanten Androgen Deprivation durchgeführt wurde, wurden als biochemische Rezidive gewertet. Erfolgte keine adjuvante Behandlung, wurde als biochemisches Rezidiv ein postoperativer PSA-Wert von 0,1 ng/ml und steigend bezeichnet. Patienten, bei denen der letzte postoperative PSA-Wert unterhalb von 0,1 ng/ml lag, wurden zum Zeitpunkt der letzten PSA Messung zensiert. Zunächst wurde der Einfluss des schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades auf das biochemisch rezidivfreie Überleben univariat mittels Kaplan-Meier Analyse eruiert. Anschließend wurde mittels Cox’scher Regressionsanalyse getestet, ob das Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades im multivariaten Model einen unabhängigen Prädiktor für das biochemische Rezidiv nach radikaler Prostatektomie darstellt. Als Covariablen wurden für das multivariate Model das Patientenalter zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie, der PSA-Wert zum Zeitpunkt der

radikalen Prostatektomie, das pT-Stadium, das pN-Stadium, der Gleason-Score des Prostatektomiepräparats sowie der chirurgische Absetzungsrand verwendet.

Da es theoretisch möglich erscheint, dass beispielsweise ein tertiärer Gleason Grad 5 bei einem Gleason-Score von 3+3=6 einen anderen Effekt auf die genannten Endpunkte ausübt, als bei einem Gleason-Score von 4+3=7, wurden Subanalysen durchgeführt. In den Subanalysen wurde der Einfluss eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades auf die oben beschriebenen prognostisch ungünstigen histopathologischen Charakteristika bzw. auf das biochemisch rezidivfreie Überleben hin untersucht. Hierbei wurde eine Stratifizierung vorgenommen in Gleason-Score ≤6 mit schlechter differenziertem tertiären Gleason Grad (Gleason Grad 4 oder 5), Gleason-Score 3+4=7 mit tertiärem Gleason Grad 5 und Gleason 4+3=7 mit tertiärem Gleason Grad 5.

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 17 durchgeführt. Hierzu wurden die Daten aus der Excel Tabelle in eine SPSS Datei überführt. Alle statistischen Tests waren zweiseitig. Das statistische Signifikanzniveau wurde mit 0,05 angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs

In Tabelle 7 sind die deskriptiven Charakteristika des Patientenkollektivs aufgeführt.

Tabelle 7: Klinische und histopathologische Parameter des gesamten Patientenkollektivs

Variable	Anzahl absolut	Anzahl in %
Alter bei Prostatektomie (in Jahren)		
Mittelwert	63	-/-
Median	64	-/-
Spannweite	37-77	-/-
PSA (ng/ml)		
Mittelwert	8,1	-/-
Median	6,3	-/-
Spannweite	0,5-108,6	-/-
pT-Stadium		
pT2	868	71,4
pT3a	254	20,9
pT3b	92	7,6
pT4	2	0,2
pN-Stadium		
pN0	686	56,4
pN1	41	3,4
pNx	489	40,2
Extrakapsuläres Wachstum (EPE)		
ja	254	20,9
nein	962	79,1
Samenblaseninfiltration (SVI)		
ja	94	7,7
nein	1122	92,3

Fortsetzung Tabelle 7: Klinische und histopathologische Parameter des gesamten Patientenkollektivs

Variable	Anzahl absolut	Anzahl in %
Lymphknoteninfiltration (LN)		
ja	41	3,4
nein	1175	96,6
Gleason-Score des Prostatektomiepräparats		
≤6	342	28,1
3+4=7	648	53,3
4+3=7	159	13,1
≥8	67	5,5
Absetzungsränder (SM)		
positiv	156	12,8
negativ	1060	87,2
Tertiärer Gleason Grad		
ja	337	27,7
nein	879	72,3
Tertiärer Gleason Grad bezogen auf Gleason-Score		
schlechter differenziert	299	88,7
besser differenziert	38	11,3

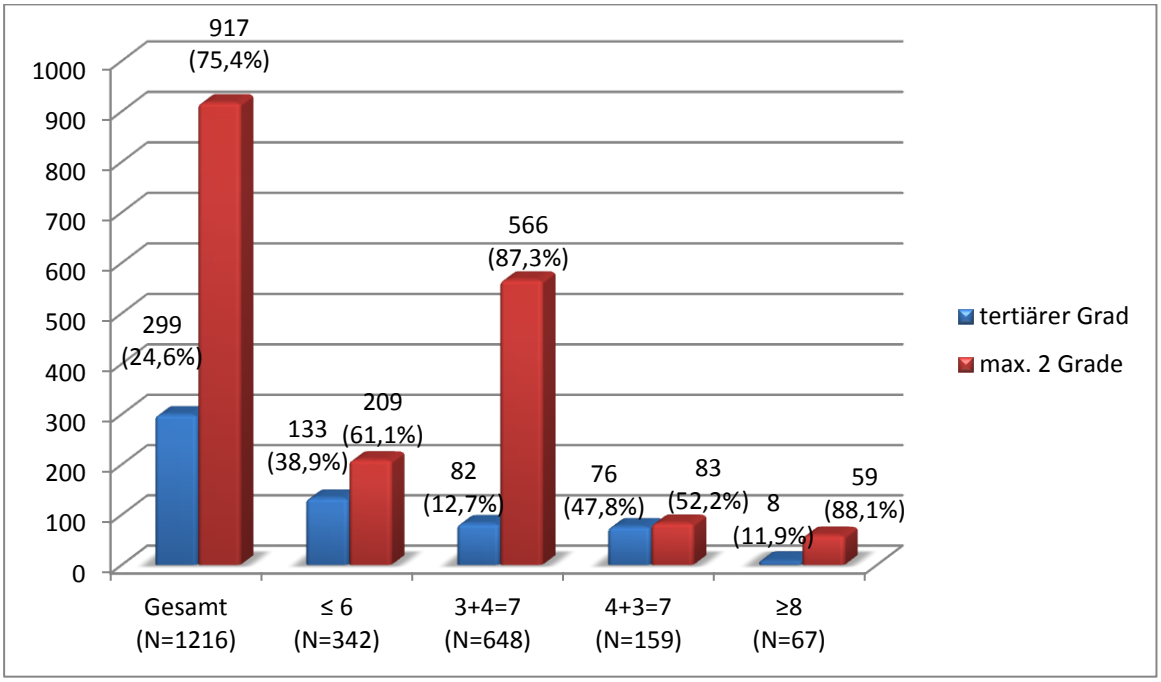
Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Prostatektomie zwischen 37 und 77 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 63 Jahren. Der berechnete Median betrug 64 Jahre. Der präoperativ gemessene PSA-Wert rangierte in der gesamten Kohorte in einem Bereich von 0,5 ng/ml bis 108,6 ng/ml. Durchschnittswert und Median betrugen hier 8,1 ng/ml bzw. 6,3 ng/ml. Bei 71,4% (N=868) der Patienten war zum Zeitpunkt der Operation der Tumor auf die Prostata begrenzt (pT2). Bei 20,9% (N=254) der Patienten zeigte sich ein extraprostatisches Wachstum (pT3a), bei 7,6% (N=92) der Patienten zeigte sich eine Samenblaseninfiltration (pT3b) und bei lediglich zwei Patienten (0,2%) zeigte sich eine Tumorinfiltration in Nachbarorgane (pT4). Bezüglich der chirurgischen Absetzungsränder der Operationspräparate fand sich in 156 Fällen ein positiver Absetzungsrand (12,8%). In den restlichen 1060 Fällen (87,2%) waren die chirurgischen Absetzungsränder tumorfrei.

Bei 41 Patienten (3,4%) traten Lymphknotenmetastasen auf. In 686 Fällen (56,4%) waren die regionären Lymphknoten hingegen frei von Tumorzellen. Bei den verbleibenden 489 (40,2%) war keine Lymphadenektomie durchgeführt worden (pNx). Zum Gleason-Score fand folgende Einteilung der Kohorte statt: Ein Gesamtscore von ≤6 ließ sich in 342 Fällen (28,1%) ermitteln. 648 Präparate (53,3%) zeigten einen Gleason-Score von 3+4=7 und bei 159 Patienten (13,1%) fand sich ein Gleason-Score von 4+3=7. 67 der Prostatektomiepräparate (5,5%) fielen in die Gleason-Score Kategorie ≥8. Da hiervon nur vier Patienten einen Prostatektomie Gleason-Score von 4+4=8 zeigten, wurde der potentielle Einfluss eines tertiären Gleason Grades 5 bei einem Gleason-Score von 4+4=8 aufgrund der geringen statistischen Power nicht weiter evaluiert.

3.2 Prävalenz des tertiären Gleason Grades

In insgesamt 337 Prostatektomiepräparaten (27,7%) war ein tertiärer Gleason Grad nachweisbar. Hierbei handelte es sich sowohl um tertiäre Gleason Grade, welche eine bessere Differenzierung als der zugehörige Gleason-Score aufwiesen (beispielsweise Gleason-Score 4+5=9 mit tertiärem Gleason Grad 3, N=38), als auch um tertiäre Gleason Grade, welche eine schlechtere Differenzierung aufwiesen (beispielsweise Gleason-Score 3+4=7 mit tertiärem Gleason Grad 5, N=299). Da lediglich der prognostische Effekt eines schlechter differenzierten Gleason Grades evaluiert wurde, wurden die 38 Patienten mit besser differenziertem tertiären Gleason Grad wie Patienten ohne tertiären Gleason Grad behandelt. In Abbildung 6 sind die absolute sowie die prozentuale Häufigkeit eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades im gesamten Patientenkollektiv und aufgeteilt in Subgruppen verschiedener Prostatektomie Gleason-Scores (≤6, 3+4=7 und 4+3=7) dargestellt. Bei 38,9% der Patienten mit einem Gleason-Score von ≤6 zeigte sich ein tertiärer Gleason Grad. Die entsprechenden prozentualen Anteile betrugen 12,7% bei Patienten mit einem Gleason-Score von 3+4=7 und 47,8% bei Patienten mit einem Gleason-Score von 4+3=7.

Abbildung 6: Auftreten eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades im gesamten Patientenkollektiv sowie in Subgruppen (N=Gesamtanzahl)



3.3 Einfluss des schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades auf prognostisch ungünstige histopathologische Parameter

Im nächsten Teil der Arbeit wurde der Einfluss eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades auf die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins histopathologisch ungünstiger Tumorcharakteristika im Prostatektomiepräparat getestet. Die Ergebnisse für die Gesamtkohorte sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Einfluss eines tertiären Gleason Grades auf die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins prognostisch ungünstiger histopathologischer Charakteristika im Prostatektomiepräparat evaluiert am gesamten Patientenkollektiv (N=Gesamtanzahl)

Variable	Anteil bei Vorliegen eines tertiären Gleason Grades *(%)* N=299	Anteil bei Vorliegen von max. 2 Gleason Graden *(%)* N=917	p-Wert
Extraprostatisches Wachstum	79 *(26,4)*	175 *(19,1)*	0,007
Samenblaseninfiltration	37 *(12,4)*	57 *(6,2)*	0,001
Positive Absetzungsränder	55 *(18,4)*	101 *(11,0)*	0,001
Lymphknotenbefall	17 *(5,7)*	24 *(2,6)*	0,002

Wie aus Tabelle 8 ersichtlich, zeigte sich bei Patienten mit einem tertiären Gleason Grad eine höhere Rate an extraprostatischem Wachstum, eine höhere Rate an Samenblaseninfiltration, häufiger positive chirurgische Absetzungsränder und häufiger Lymphknotenmetastasen als bei Patienten ohne Nachweis eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades. In allen Fällen wurde statistisches Signifikanzniveau erreicht. Entsprechend war das Vorhandensein eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades statistisch signifikant mit allen vier evaluierten Endpunkten assoziiert (alle p-Werte ≤0,007).

In den Tabellen 9, 10 und 11 ist der Einfluss eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades auf die gleichen Endpunkte bei jeweils verschiedenen Prostatektomie Gleason-Scores (≤6, 3+4=7 und 4+3=7) in Form von Subanalysen dargestellt.

Tabelle 9: Einfluss eines tertiären Gleason Grades auf die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins prognostisch ungünstiger histopathologischer Charakteristika im Prostatektomiepräparat bei einem Gleason-Score von ≤6 (N=342)

Variable	Anzahl bei Vorliegen eines tertiären Gleason Grades *(%)* N=133	Anzahl bei Vorliegen von max. 2 Gleason Graden *(%)* N=209	p-Wert
Extraprostatisches Wachstum	13 *(9,8)*	4 *(1,9)*	0,001
Samenblaseninfiltration	0 *(0,0)*	0 *(0,0)*	N/A
Positive Absetzungsränder	17 *(12,8)*	5 *(2,4)*	<0,001
Lymphknotenbefall	0 *(0,0)*	0 *(0,0)*	N/A

Tabelle 10: Einfluss eines tertiären Gleason Grades auf die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins prognostisch ungünstiger histopathologischer Charakteristika im Prostatektomiepräparat bei einem Gleason-Score von 3+4=7 (N=648)

Variable	Anzahl bei Vorliegen eines tertiären Gleason Grades *(%)* N=82	Anzahl bei Vorliegen von max. 2 Gleason Graden *(%)* N=566	p-Wert
Extraprostatisches Wachstum	28 *(34,1)*	126 *(22,3)*	0,02
Samenblaseninfiltration	13 *(15,9)*	14 *(2,5)*	<0,001
Positive Absetzungsränder	12 *(14,6)*	62 *(11,0)*	0,3
Lymphknotenbefall	5 *(6,1)*	4 *(0,7)*	<0,001

Tabelle 11: Einfluss eines tertiären Gleason Grades auf die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins prognostisch ungünstiger histopathologischer Charakteristika im Prostatektomiepräparat bei einem Gleason-Score von 4+3=7 (N=159)

Variable	Anzahl bei Vorliegen eines tertiären Gleason Grades *(%)* N=76	Anzahl bei Vorliegen von max. 2 Gleason Graden *(%)* N=83	p-Wert
Extraprostatisches Wachstum	33 *(43,4)*	31 *(37,3)*	0,4
Samenblaseninfiltration	23 *(30,3)*	9 *(10,8)*	0,002
Positive Absetzungsränder	24 *(31,6)*	9 *(10,8)*	0,001
Lymphknotenbefall	12 *(15,8)*	4 *(4,8)*	0,02

Wie aus den Tabellen 9, 10 und 11 ersichtlich, zeigte sich auch in den Subgruppenanalysen, dass bei Vorhandensein eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades die Prävalenz der entsprechenden prognostisch ungünstigen histopathologischen Charakteristika in nahezu allen Fällen höher war, als bei Patienten ohne Nachweis eines tertiären Gleason Grades. Lediglich bei einem Gleason-Score von 3+4=7 und dem Endpunkt positiver chirurgischer Absetzungsrand sowie bei einem Gleason-Score von 4+3=7 und dem Endpunkt extraprostatisches Wachstum wurde kein statistisches Signifikanzniveau erreicht. Bei einem Gleason-Score von ≤6 zeigte keiner der Patienten eine Samenblaseninfiltration und/oder Lymphknotenmetastasen. Entsprechend konnte hier kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Vorhandensein eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades statistisch signifikant mit einer erhöhten Rate an extraprostatischem Wachstum, Samenblaseninfiltration, positiven chirurgischen Absetzungsrändern und Lymphknotenmetastasen assoziiert ist. Dies bestätigte sich in Subgruppenanalysen, in welchen sich für nahezu alle Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen ließen.

3.4 Einfluss eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades auf die Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie

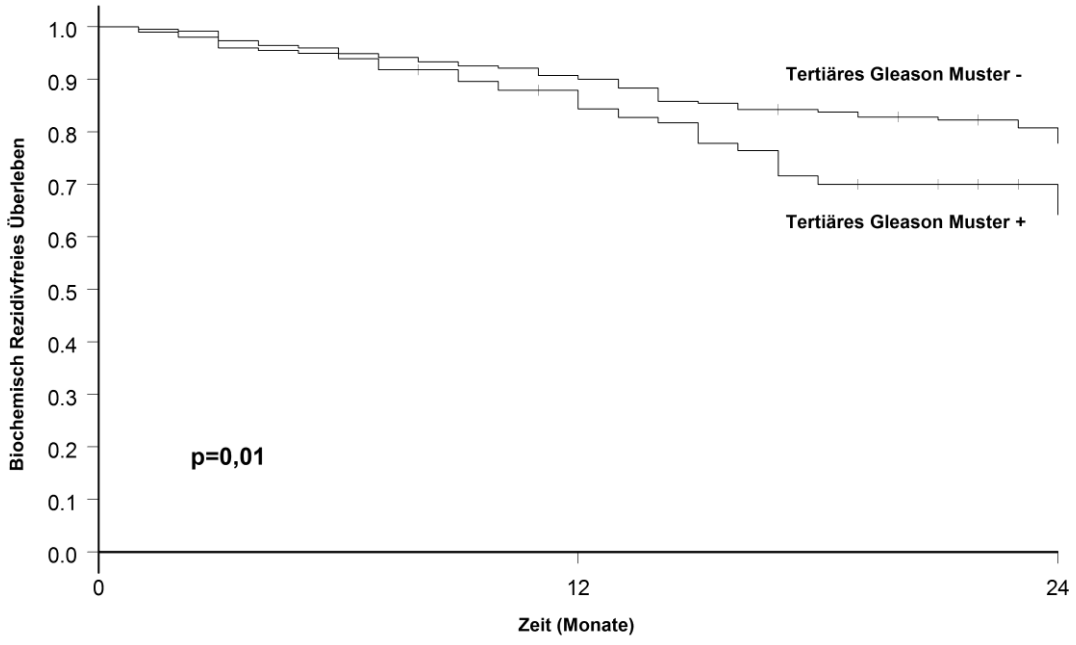
Im letzten Teil der Arbeit wurde der Einfluss eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades auf die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie evaluiert. Da zum Zeitpunkt der Datenanalysen noch nicht von allen Patienten Follow-up Daten vorlagen, wurden die Überlebensanalysen lediglich mit den Daten von 804 Patienten durchgeführt, bei welchen Follow-up Daten vorhanden waren.
In Tabelle 12 sind für die Interpretation der Daten wichtige Informationen, wie die Anzahl der biochemischen Rezidive, die Zahl der adjuvanten Therapien und das mittlere Follow-up zensierter Patienten zusammengefasst.

Tabelle 12: Deskriptive Analyse der Anzahl an biochemischen Rezidiven, der adjuvanten Therapien und des mittleren Follow-up nach radikaler Prostatektomie

Variable	Anzahl absolut	Anzahl in %
Biochemische Rezidive	130	16,2%
Adjuvante Bestrahlungen	19	2,4%
Adjuvante Androgen Deprivationen	17	2,1%
Follow-up zensierter Patienten in Monaten		
Spannweite	1-36	-/-
Follow-up zensierter Patienten in Monaten		
Mittelwert (Median)	14,9 (13,0)	-/-

Bei insgesamt 130 Patienten (16,2%) kam es nach der radikalen Prostatektomie zu einem biochemischen Rezidiv. Von diesen Patienten wurden 36 (27,7%) als Rezidive gewertet, da bei ihnen innerhalb der ersten drei Monate nach radikaler Prostatektomie eine adjuvante Therapie in Form einer Bestrahlung oder einer Androgen Deprivation erfolgte. Die übrigen 94 Patienten (72,3%) zeigten postoperativ im Rahmen des Follow-up PSA-Werte von 0,1 ng/ml und steigend und wurden entsprechend als biochemische Rezidive gewertet.
Abbildung 7 zeigt das biochemisch rezidivfreie Überleben für das gesamte Patientenkollektiv, stratifiziert nach dem Vorhandensein bzw. nicht Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades.

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für das biochemisch rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie, stratifiziert nach Vorhandensein vs. nicht Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades im Prostatektomiepräparat



Das 2-Jahres biochemisch rezidivfreie Überleben betrug 70,1% für Patienten mit einem tertiären Gleason Grad im Prostatektomiepräparat vs. 80,7% für Patienten ohne Nachweis eines tertiären Gleason Grades. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert: 0,01).

In Tabelle 13 ist die multivariate Cox'sche-Regressionsanalyse für das biochemisch rezidivfreie Überleben abgebildet. Neben der Variablen tertiärer Gleason Grad waren der PSA-Wert, das Alter, der Prostatektomie Gleason-Score, das pT-Stadium, das pN-Stadium sowie der chirurgische Absetzungsrand Covariablen.

Tabelle 13: Multivariate Cox'sche-Regressionsanalyse zur Vorhersage des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach radikaler Prostatektomie

Variable	Hazard Ratio	p-Wert
Tertiärer Gleason Grad		
ja vs. nein	1,30	0,2
Alter (kontinuierlich kodiert)	1,00	0,8
PSA (kontinuierlich kodiert)	1,03	<0,001
pT-Stadium		<0,001
pT3a vs. pT2	1,67	0,04
pT3b/pT4 vs. pT2	3,95	<0,001
pN-Stadium		0,7
pN1 vs. pN0	1,30	0,4
pNx vs. pN0	1,01	1,0
Prostatektomie Gleason-Score		0,02
3+4 vs. ≤6	1,95	0,06
4+3 vs. ≤6	2,98	0,004
≥8 vs. ≤6	3,32	0,007
Chirurgischer Absetzungsrand		
positiv vs. negativ	1,62	0,03

Wie aus Tabelle 13 ersichtlich, waren der PSA-Wert, das pT-Stadium, der Gleason-Score des Prostatektomiepräparats sowie der chirurgische Absetzungsrand unabhängige Prädiktoren für das Eintreten eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie. Hingegen waren das Alter, das pN-Stadium sowie das Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades keine unabhängigen Prädiktoren für das Eintreten eines biochemischen Rezidivs.

In den Abbildungen 8-10 sind die Kaplan-Meier Kurven für das biochemisch rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie für Patienten mit einem Gleason-Score von ≤6 (Abb. 7), 3+4=7 (Abb. 8) sowie 4+3=7 (Abb. 9) dargestellt. Erneut erfolgte die Stratifizierung nach Vorhandensein bzw. nicht Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades.

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven für das biochemisch rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie, stratifiziert nach Vorhandensein vs. nicht Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades im Prostatektomiepräparat bei Patienten mit einem Prostatektomie Gleason-Score von ≤6

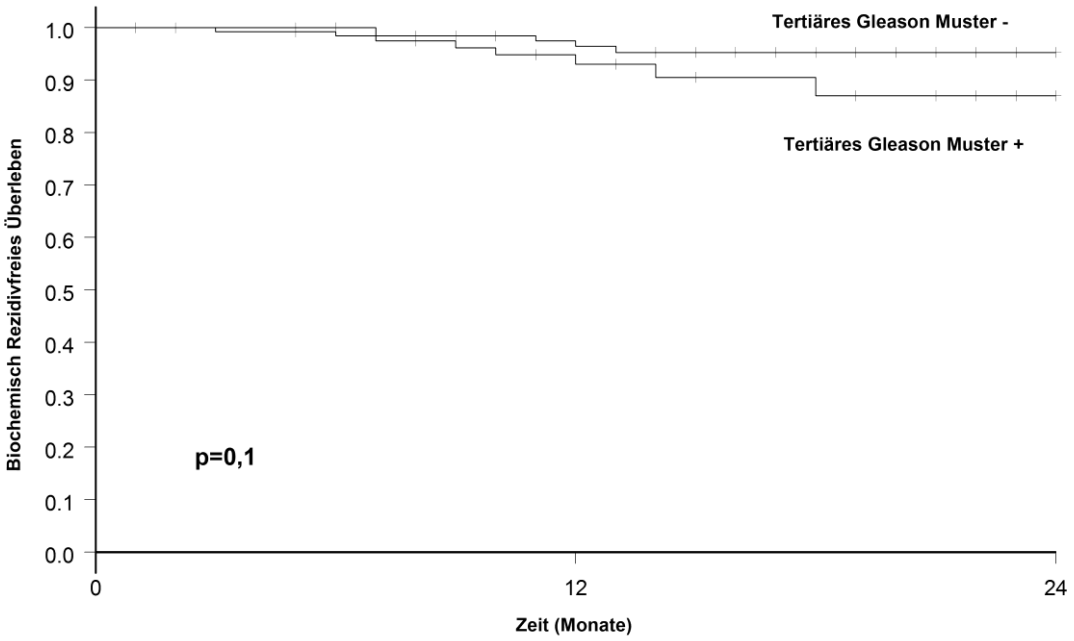


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven für das biochemisch rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie, stratifiziert nach dem Vorhandensein vs. nicht Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades im Prostatektomiepräparat bei Patienten mit einem Prostatektomie Gleason-Score von 3+4=7

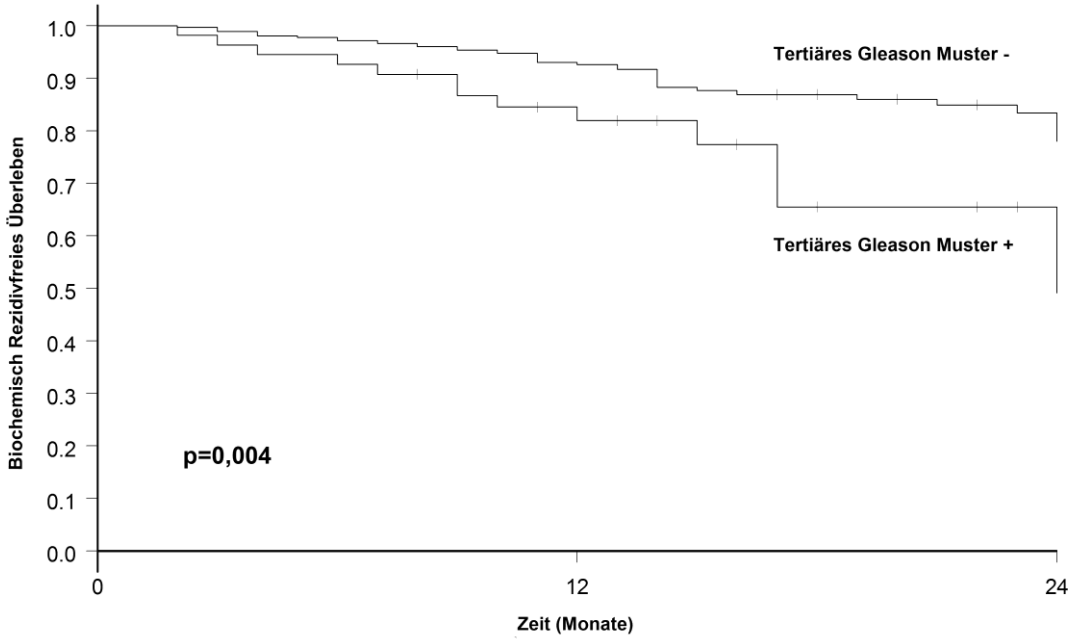
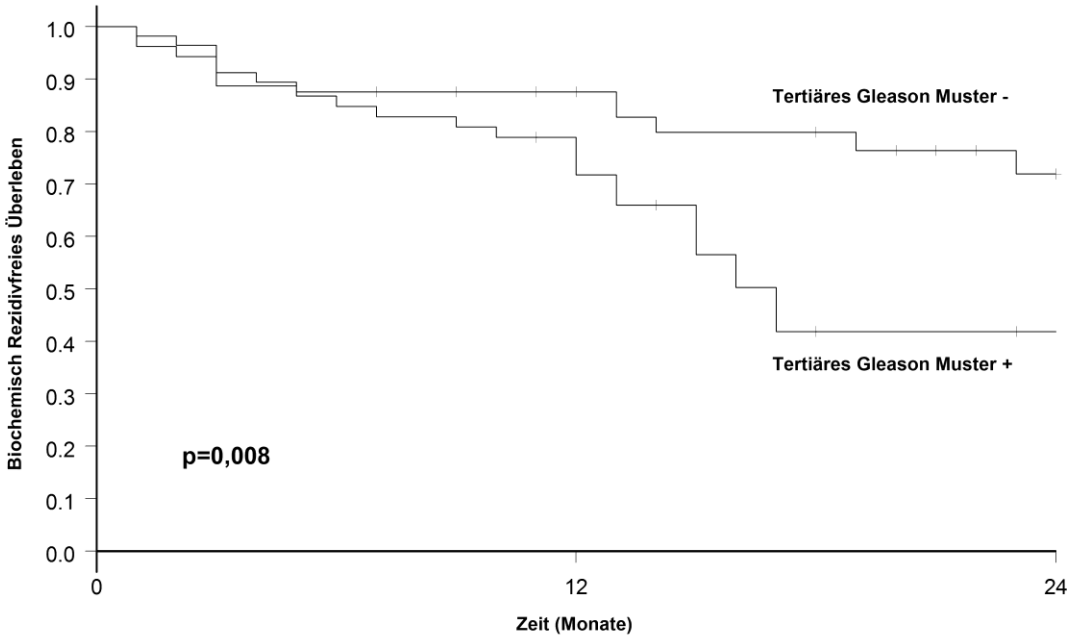


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven für das biochemisch rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie, stratifiziert nach dem Vorhandensein vs. nicht Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades im Prostatektomiepräparat bei Patienten mit einem Prostatektomie Gleason-Score von 4+3=7



Für die Gruppe mit einem Prostatektomie Gleason-Score von ≤6 betrug das biochemisch rezidivfreie Überleben 87% (mit tertiärem Gleason Grad) bzw. 95% (ohne tertiären Gleason Grad). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,1). Hingegen zeigten sich für Patienten mit einem Gleason-Score von 3+4=7 sowie 4+3=7 statistisch signifikante Unterschiede. Die entsprechenden 2-Jahres biochemisch rezidivfreien Überlebensraten betrugen 66% vs. 83% in der Gruppe mit einem Prostatektomie Gleason-Score von 3+4=7 (p-Wert: 0,004) sowie 42% vs. 72% in der Gruppe mit einem Prostatektomie Gleason-Score von 4+3=7 (p-Wert: 0,008).

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse zur Vorhersage eines biochemischen Rezidivs für Patienten mit einem Prostatektomie Gleason-Score von ≤6, 3+4=7 und 4+3=7 sind in den Tabellen 14, 15 und 16 dargestellt. Es wurden die gleichen Covariablen gewählt wie in der multivariaten Analyse für das Gesamtkollektiv. Lediglich der Prostatektomie Gleason-Score konnte aufgrund der Stratifizierung anhand des Prostatektomie Gleason-Scores nicht in das multivariate Modell mit einbezogen werden.

Tabelle 14: Multivariate Cox'sche-Regressionsanalyse zur Vorhersage des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach radikaler Prostatektomie für Patienten mit einem Prostatektomie Gleason-Score von ≤6

Gleason-Score ≤6		
Variable	**Hazard Ratio**	**p-Wert**
Tertiärer Gleason Grad		
ja vs. nein	1,49	0,5
Alter (kontinuierlich kodiert)	0,99	0,9
PSA (kontinuierlich kodiert)	1,04	0,3
pT-Stadium		
pT3a vs. pT2	5,34	0,02
pN-Stadium		
pNx vs. pN0	0,76	0,7
Chirurgischer Absetzungsrand		
positiv vs. negativ	2,71	0,2

Tabelle 15: Multivariate Cox'sche-Regressionsanalyse zur Vorhersage des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach radikaler Prostatektomie für Patienten mit einem Prostatektomie Gleason-Score von 3+4=7

Gleason-Score 3+4=7		
Variable	**Hazard Ratio**	**p-Wert**
Tertiärer Gleason Grad		
ja vs. nein	1,31	0,5
Alter (kontinuierlich kodiert)	0,98	0,3
PSA (kontinuierlich kodiert)	1,04	0,001
pT-Stadium		0,01
pT3a vs. pT2	2,23	0,01
pT3b/pT4 vs. pT2	3,57	0,009
pN-Stadium		0,04
pN1 vs. pN0	3,40	0,03
pNx vs. pN0	1,62	0,1
Chirurgischer Absetzungsrand		
positiv vs. negativ	2,19	0,02

Tabelle 16: Multivariate Cox'sche-Regressionsanalyse zur Vorhersage des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach radikaler Prostatektomie für Patienten mit einem Prostatektomie Gleason-Score von 4+3=7

Gleason-Score 4+3=7		
Variable	**Hazard Ratio**	**p-Wert**
Tertiärer Gleason Grad		
ja vs. nein	1,65	0,2
Alter (kontinuierlich kodiert)	1,05	0,1
PSA (kontinuierlich kodiert)	1,03	0,08
pT-Stadium		0,03
pT3a vs. pT2	0,51	0,2
pT3b/pT4 vs. pT2	1,99	0,2
pN-Stadium		0,7
pN1 vs. pN0	0,85	0,7
pNx vs. pN0	0,60	0,4
Chirurgischer Absetzungsrand		
positiv vs. negativ	3,20	0,005

Die Anzahl an biochemischen Rezidiven betrug 12 in der Gruppe mit einem Gleason-Score von ≤6, 56 in der Gruppe mit einem Gleason-Score von 3+4=7 und 37 in der Gruppe mit einem Gleason-Score von 4+3=7. Wie aus den Tabellen 14, 15 und 16 ersichtlich, erreichte das Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades in keiner der drei multivariaten Subanalysen einen unabhängigen Prädiktorstatus für das Eintreffen eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie (alle multivariaten p-Werte ≥0,2). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass wie in der Berechnung für das Gesamtkollektiv auch in den Subanalysen andere Variablen, wie beispielsweise das pT-Stadium oder der chirurgische Absetzungsrand, für die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines biochemischen Rezidivs relevanter erscheinen als das Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades.

4 Diskussion

Seit fast 50 Jahren erfolgt das Grading des PCa nach dem Gleason Grading System und es gehört zu den bedeutendsten und verlässlichsten Prognoseparametern beim PCa. Es stellt sich die Frage, inwieweit ein seit so langer Zeit etabliertes Klassifikationssystem weitreichender Modifikationen bedarf. Von Bedeutung sind hier vor allem der stetige Fortschritt der Medizin und der demographische Wandel, der sich in den letzten Jahrzehnten in der BRD vollzogen hat. Beim PCa handelt es sich um das häufigste Malignom des Mannes in der westlichen Welt (2). Gleichzeitig findet sich jedoch ein relativ hohes mittleres Erkrankungsalter von rund 69 Jahren (1) und eine verhältnismäßig lange Tumorverdopplungszeit von rund zwei bis vier Jahren (3). Der stetige Anstieg der Lebenserwartung hat dazu geführt, dass auch die Inzidenz des PCa stetig angestiegen ist. Dies wurde durch die Einführung der PSA-Messung in den 1980er Jahren noch zusätzlich gefördert (1,2). Jedoch gerade das in der Regel hohe Erkrankungsalter und die relativ langsame Tumorverdopplungszeit führen dazu, dass nur bei einem Teil der Patienten die Erkrankung einen letalen Verlauf nimmt. Die Einführung der PSA-Messung hat zudem nicht nur zu einem Anstieg der Inzidenz geführt, sondern auch zu einem Anstieg der Diagnosen von PCa in noch frühen und somit häufig noch kurativ behandelbaren Stadien. All diese Faktoren verdeutlichen die immense Bedeutung von möglichst akkuraten und verlässlichen Prognoseparametern, um eine optimale Patientenberatung und Behandlung gewährleisten zu können. Es gilt, einerseits bei Erkrankungen in noch frühen und potentiell kurativ therapierbaren Stadien rechtzeitig zu intervenieren und andererseits unnötige, für die Patienten teilweise belastende, Überbehandlungen zu vermeiden und eine möglichst hohe Lebensqualität zu gewährleisten. Letztgenanntes gilt vorrangig für jene Patienten, die aller Wahrscheinlichkeit nach nicht am PCa versterben werden. Hieraus ergibt sich das Gebot einer regelmäßigen Überprüfung auch seit langem etablierter Klassifikationssysteme. Hierzu gehört auch die Untersuchung der Relevanz eines gegebenenfalls vorhandenen tertiären Gleason Grades im Prostatektomie-präparat auf die Prognose der Patienten. Die aktuelle Studienlage zu dieser Fragestellung ist bislang noch sehr unzureichend. Die vorliegende Arbeit hatte drei Ziele: Erstens wurde die Rate an tertiären Gleason Mustern in einem aktuellen konsekutiven Patientenkollektiv evaluiert. Zweitens wurde die Assoziation zwischen einem schlechter differenzierten tertiären Gleason Grad und histopathologisch ungünstigen Parametern evaluiert und drittens wurde der Einfluss eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades auf die Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie ermittelt.

4.1 Prävalenz des tertiären Gleason Grades

Das untersuchte Patientenkollektiv setzte sich aus insgesamt 1216 Patienten zusammen, die sich im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2008 einer radikalen Prostatektomie in der Martini-Klinik, universitäres Prostatakarzinom Zentrum am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, unterzogen. Hierunter wiesen 299 Patienten einen schlechter differenzierten tertiären Gleason Grad auf. Dies entspricht einem Anteil von 24,6% und liegt somit im Bereich der in der Literatur angegebenen Prävalenzen. Bei Betrachtung der aktuellen Studienlage variieren die Auftrittsraten eines tertiären Gleason Grades in einem Bereich von etwa 10-50% (70,71,82–88).

4.2 Assoziation zwischen einem schlechter differenzierten tertiären Gleason Grad und ungünstigen histopathologischen Prognosemarkern

Im Rahmen der Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit zeigte sich, dass ein schlechter differenzierter tertiärer Gleason Grad statistisch signifikant mit ungünstigen histopathologischen Tumorcharakteristika assoziiert ist. Das Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades führte zu einer statistisch signifikant erhöhten Rate an extraprostatischem Wachstum, Samenblaseninfiltrationen, positiven chirurgischen Absetzungsrändern und Lymphknotenmetastasen in nahezu allen Analysen. Diese Ergebnisse entsprechen jenen früherer Studien.

Als eine der ersten Autorengruppen untersuchten Pan et al. im Jahr 2000 114 Präparate nach radikaler Prostatektomie, die einen tertiären Gleason Grad aufwiesen und verglichen diese mit den Daten von 2276 Patienten mit nur maximal zwei Gleason Graden (82). Die Autoren fanden, dass das Auftreten eines tertiären Gleason Grades einen signifikanten Einfluss auf die pathologischen Stadien und Wachstumsraten hat. Das pathologische Stadium von Fällen mit Gleason-Scores von 5/6 und einem tertiären Gleason Grad von 4 oder 5 war signifikant höher als bei entsprechendem Gleason-Score ohne tertiären Gleason Grad, aber niedriger als bei einem Gleason-Score von 7. Es ergab sich keine Korrelation mit dem Tumorvolumen oder dem Tumoranteil des tertiären Gleason Grades. Die Ergebnisse blieben unverändert, auch nachdem Patienten, bei denen der tertiäre Grad mehr als 5% ausmachte, nicht mit einbezogen wurden. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass der beschriebene Einfluss eines tertiären Grades unabhängig vom prozentualen Anteil an der Gesamttumormasse auftritt und auch

kleine Tumoranteile <5% eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades die Prognose negativ beeinflussen können. Auch in der Subgruppe mit einem Gleason-Score von 7 zeigte sich, dass ein tertiärer Gleason Grad zu signifikant fortgeschritteneren pathologischen Stadien und Wachstumsraten führte. Hier fand sich außerdem eine signifikante Korrelation zwischen Tumorvolumen des tertiären Grades und dem pathologischen Stadium. Bezüglich der Wachstumsraten ließ sich sogar kein signifikanter Unterschied zu einem typischen Gleason-Score von 8 finden. Somit zeigten Pan et al. auf, dass ein tertiärer Gleason Grad einen negativen Einfluss auf die Prognose der Patienten nimmt. Eine Ausnahme in ihren Analysen bildete die Kohorte mit einem Gleason-Score von 8. Hier zeigte sich kein signifikanter Einfluss eines tertiären Gleason Grades. Die Autoren vermuteten, dass entweder die geringe Fallzahl und/oder das ohnehin bereits sehr aggressive Verhalten eines PCa mit einem Gleason-Score von 8 hierfür ursächlich in Frage kamen. Ein Kritikpunkt an der Studie von Pan et al. ist, dass die Einteilung des Patientenkollektivs lediglich nach dem gesamten Gleason-Score stattfand. So wurden beispielsweise Patienten, welche einen Gleason-Score von 3+4=7 und 4+3=7 aufwiesen zu einer Kohorte zusammengefasst. Eine Einteilung unter Berücksichtigung des vorherrschenden primären Gleason Grades hätte den Einfluss eines tertiären Gleason Grades detaillierter veranschaulicht und möglicherweise weitere Auskunft darüber geben können, inwieweit der Einfluss eines tertiären Gleason Grades mit zunehmender Malignität des Tumors abnimmt.

Die gefundenen Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen von Mosse et al. aus dem Jahre 2004 (83). Deren Patientenkollektiv umfasste 831 Patienten, von denen 227 (27%) einen tertiären Gleason Grad aufwiesen. Hier präsentierte sich der negative Einfluss umso gravierender, je niedriger der Gleason-Score der jeweils betrachteten Kohorte war. So zeigten sich bei Betrachtung der Patienten mit einem Gleason-Score von 3+4=7, bei Vorliegen eines tertiären Gleason Grades 5, signifikant häufiger eine extraprostatische Ausdehnung des Tumors bzw. eine Samenblasen-/ Lymphknoteninfiltration (33% vs. 44% ; p-Wert= 0,01). Nur in 37% der Fälle mit einem tertiären Gleason Grad 5 blieb der Tumor auf die Prostata begrenzt, im Gegensatz zu 57% bei jenen mit nur 2 Graden. Ähnlich verhielt es sich in Bezug auf die Absetzungsränder der Präparate. Bei 8% der Fälle ohne einen tertiären Grad fanden sich an den Absetzungsrändern der Prostatektomiepräparate noch Tumorzellen. Bei jenen Patienten mit einem tertiären Gleason Grad betrug der Anteil hingegen 28% (p-Wert: <0,001). Insgesamt ähnelten die Stadien eines Gleason-Scores 3+4=7 mit einem tertiären Grad 5 eher einem Gleason-Score 3+5=8. Nur in Bezug auf die alleinige Betrachtung von Samenblasen- und Lymphknotenbefall konnten Mosse et al. keine direkte Korrelation mit dem Auftreten

eines tertiären Gleason Grades darstellen. Die Autoren erwägen als Ursache einerseits, dass kleine Gleason Grad 5 Tumoranteile, umgeben von Tumoranteilen geringerer Malignität, möglicherweise weniger häufig zu einer Metastasierung neigen. Andererseits könnte auch die ohnehin geringe Häufigkeit an lymphogen metastasierten Stadien einen Einfluss auf die statistischen Auswertungen gehabt haben. In der Subkohorte mit einem Gleason-Score 4+3=7 relativierte sich jedoch der Einfluss eines tertiären Gleason Grades. Hier fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei übergreifender Betrachtung ungünstiger histopathologischer Charakteristika. Aber es zeigte sich auch hier, dass Tumore mit einem tertiären Gleason Grad signifikant häufiger ein extraprostatisches Wachstum aufwiesen (82% vs. 64% / p-Wert: 0,020). Ebenso waren die Absetzungsränder signifikant öfter positiv (34% vs. 15% / p-Wert: 0,009). Für diese Punkte zeigten sich Auftrittsraten ähnlich jenen bei Tumoren mit einem Gleason-Score 4+5=9. Bezüglich einer Samenblasen-/ Lymphknoteninfiltration ließ sich kein signifikanter Einfluss eines tertiären Gleason Grades aufzeigen. Entsprechend der Ergebnisse von Pan et al. konnten auch die Untersuchungen von Mosse et al. keinen signifikanten Einfluss eines tertiären Gleason Grades auf die histopathologischen Prognosecharakteristika bei Gleason-Score 4+4=8 Tumoren aufzeigen. Es zeichnete sich jedoch ein negativer Trend ab. Das Verfehlen statistischer Signifikanz führen die Autoren auf die ohnehin erhöhte Aggressivität und negative Prognose soweit entarteter PCa zurück.

Entsprechend der Ergebnisse unserer Arbeit zeigten die Studien von Pan et al. sowie Mosse et al. ebenfalls eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades und dem Auftreten von ungünstigen histopathologischen Prognose-charakteristika. Beide Autorengruppen fanden darüber hinaus eine abnehmende Relevanz dieser Assoziation bei zunehmendem Gleason-Score, insbesondere bei Betrachtung der Kohorten mit einem Gleason-Score von 4+4=8. Aufgrund der geringen Fallzahl dieser Kohorte in unserem Patientenkollektiv wurden für diese Gruppe keine Analysen durchgeführt. Demzufolge lassen sich für diesen Punkt keine Vergleiche ziehen.

Ein weiterer relevanter Beitrag zu diesem Thema stammt von Sim et al. aus dem Jahre 2008 (84). Die Autoren untersuchten den Einfluss eines tertiären Gleason Grades 5 auf das pathologische Stadium sowie auf die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie. Ihre Analysen beschränkten sich dabei auf den am häufigsten auftretenden Gleason-Score 7. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 1110 Fällen zusammen, von denen 509 einen Gleason-Score von 7 aufwiesen. Das mediane Follow-up nach radikaler Prostatektomie betrug 26 Monate. Auf das pathologische

Stadium fanden die Autoren übergreifend einen signifikanten Einfluss eines tertiären Gleason Grades 5 sowohl im univariaten als auch im multivariaten Modell (HR: 3,18 / 95% KI: 1,87-5,39 und HR: 2,55 / 95% KI: 1,40-4,65). Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei Subanalysen für die Kohorte mit einem Gleason-Score 3+4=7. Für die Kohorte mit einem Gleason-Score von 4+3=7 zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Einfluss eines tertiären Gleason Grades 5 auf das pathologische Stadium. Dies entspricht den Erkenntnissen von beispielsweise Mosse et al., wonach der Einfluss eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades sich bei niedrigen Gleason-Scores am stärksten manifestiert und sich mit zunehmender Malignität der beiden vorherrschenden Grade relativiert.

Fast zeitgleich zu Sim et al. publizierten Whittemore et al. eine ähnliche Studie (85). Auch hier untersuchten die Autoren die Relevanz eines tertiären Gleason Grades 5 im Prostatektomiepräparat mit einem Gleason-Score von 7. Entsprechend der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten auch Whittemore et al. für das gesamte Patientenkollektiv einen signifikanten Einfluss eines tertiären Gleason Grades auf ungünstige histopathologische Charakteristika (SM, SVI, EPE, LN) aufzeigen (p-Wert: 0,0004). Bei den Subgruppenanalysen zeigte sich die Relevanz des Einflusses, wie auch in den bereits diskutierten Studien, abhängig vom jeweilig betrachteten Gleason-Score. Während ein tertiärer Gleason Grad 5 in der Kohorte mit einem Gleason-Score 3+4=7 signifikant mit ungünstigen histopathologischen Tumorcharakteristika assoziiert war, ließ sich dies für die Kohorte mit einem Gleason-Score von 4+3=7 im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Arbeit nicht aufzeigen. Dies könnte möglicherweise in der geringen Fallzahl dieser Kohorte mit nur insgesamt 49 Patienten begründet sein. Allerdings scheint auch hier denkbar, dass entsprechend der Ergebnisse von Mosse et al. und Sim et al., der Einfluss eines tertiären Gleason Grades 5 auf die Kohorte mit dem Gleason-Score 4+3=7 aufgrund bestehender höherer Malignität des übrigen Tumorgewebes an Relevanz einbüßt.

4.3 Einfluss eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades auf das biochemisch rezidivfreie Überleben

Bezüglich des Einflusses eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades auf das biochemisch rezidivfreie Überleben ergaben die Analysen unserer Arbeit ebenfalls signifikante Ergebnisse. In den univariaten Analysen fanden sich für das gesamte Patientenkollektiv, in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines schlechter differenzierten tertiären Grades, 2-Jahres BCR-Raten von 29,9% für Patienten mit vs. 19,3% für Patienten ohne Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades (p-Wert: 0,01). Die entsprechenden Raten bei Betrachtung der Subanalysen betrugen für die Kohorten Gleason-Score 3+4=7 34% vs. 17% (p-Wert: 0,004) und Gleason-Score 4+3=7 58% vs. 28% (p-Wert: 0,008). Für die Kohorte mit einem Gleason-Score von ≤6 betrugen die entsprechenden BCR-Raten 13% vs. 5% (p-Wert: 0,1). Trotz dieses negativen Trends reichten die negativen Auswirkungen des tertiären Gleason Grades bei einem Gleason-Score von ≤6 nicht aus, damit dieser Unterschied statistische Signifikanz erreichte. Vermutlich ist dies auf die ohnehin bessere Prognose dieser weniger entarteten Karzinome zurückzuführen. Insgesamt zeigte sich jedoch, dass sich ein tertiärer Gleason Grad im Prostatektomiepräparat in der univariaten Analyse negativ auf die Prognose auswirkt. Im multivariaten Analysemodell konnte sich ein tertiärer Gleason Grad allerdings nicht als unabhängiger Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv hervorheben. Insgesamt scheint das Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades zu einem lokal schneller wachsenden Tumor zu prädestinieren. Der Einfluss scheint allerdings nicht stark genug, um unabhängig von anderen etablierten Prognosemarkern für das gehäufte Eintreten eines biochemischen Rezidivs verantwortlich zu sein. Es erscheint denkbar, dass das Follow-up unserer Studie mit einem Median von rund 13 Monaten hierfür nicht ausreichend war. Möglicherweise erreichen die Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt auch für die multivariaten Analysen statistische Signifikanz. Diese Ergebnisse decken sich überwiegend mit der bislang jedoch noch insuffizienten Studienlage. Im Hinblick auf den Einfluss eines tertiären Gleason Grades auf das biochemisch rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie publizierten im Jahre 2009 Trock et al. eine der bislang größten Studien zu dieser Fragestellung (86). Es wurden retrospektiv die Daten von 3230 Patienten untersucht, bei denen zwischen den Jahren 2000 und 2005 eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss eines tertiären Gleason Grades auf die Auftrittswahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs. Ein tertiärer Gleason Grad führte zu einem Anstieg der BCR-Raten auf ein intermediäres Level zwischen jenem des gleichen

Gleason-Scores ohne tertiären Grad und jenem des nächst höheren typischen Gleason-Scores. Für die Subkohorte mit einem Gleason-Score von 4+3=7 zeigte sich sogar ein noch größerer Einfluss. Hier führte ein tertiärer Gleason Grad 5 sogar zu BCR-Raten ähnlich der Kohorte mit einem Gleason-Score von 8. Die Autoren bezifferten den Anstieg der BCR-Raten unter Einfluss eines tertiären Gleason Grades unabhängig vom Gleason-Score auf über 45%. Zudem traten ungünstige histopathologische Charakteristika wie extraprostatisches Wachstum, Samenblasen- und Lymphknoteninfiltration und positive Absetzungsränder ungefähr doppelt so häufig auf. Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Zusätzlich jedoch stellte sich ein tertiärer Gleason Grad im Patientenkollektiv der Studie von Trock et al. auch im multivariaten Modell als unabhängiger Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv dar (HR: 1,45 / 95% KI: 1,04-2,02 / p-Wert: 0,029). Möglicherweise ist dieser Unterschied auf das größere Patientenkollektiv (3230 vs. 804) und das längere Follow-up (2 Jahre vs. 13 Monate Median) zurückzuführen.

In einer weiteren Studie von Hattab et al., mit einem Patientenkollektiv von 228 Fällen und einem medianen Follow-up von 36 Monaten, erreichte der tertiäre Gleason Grad ebenfalls im multivariaten Modell unabhängigen Prädiktorstatus für ein biochemisches Rezidiv (HR: 2,10 / 95% KI: 1,24-3,55 / p-Wert: 0,006) (87). Untersucht wurden hier jedoch ausschließlich Tumore, die einen Gleason-Score von 7 aufwiesen. Als weitere Einschränkung dieser Studie scheint zudem, zusätzlich zu dem eher kleinen Patientenkollektiv, die geringe Anzahl an Covariablen in den multivariaten Analysen zu sein. Neben dem tertiären Gleason Grad wurden hier lediglich der primäre Gleason Grad (3 vs. 4), das pathologische Stadium und der Status der Absetzungsränder eingeschlossen. Beispielsweise das Alter und der präoperativ bestimmte PSA-Wert fanden hier, anders als in unseren Analysen, keine Berücksichtigung. Dies könnte die divergenten Ergebnisse erklären.

Im Jahre 2005 publizierten Van Oort et al. aus den Niederlanden ihre Ergebnisse zu einer Studie mit einem Patientenkollektiv bestehend aus 223 Patienten, von denen 106 einen tertiären Gleason Grad aufwiesen (48%). Sie untersuchten dessen Einfluss auf die biochemische Rezidivfreiheit nach radikaler Prostatektomie bei organbegrenzten Tumoren (88). Auch sie fanden einen signifikanten Einfluss des tertiären Gleason Grades auf den Endpunkt. Die 5-Jahres-Rezidivrate, definiert als ein Wiederanstieg des PSA-Wertes nach radikaler Prostatektomie auf ≥0,1 ng/ml, betrug allgemein bei Vorliegen eines tertiären Gleason Grades 37,3%, aber nur 12,6% bei maximal zwei Gleason Graden (p-Wert: 0,0002). Diese Studie zeichnete sich zum einen durch ein verhältnismäßig langes Follow-up mit einem Median von 52 Monaten aus und zum anderen durch die Besonderheit, dass in diese Studie

sowohl Patienten mit einem schlechter differenzierten als auch mit einem besser differenzierten tertiären Gleason Grad einbezogen wurden. Diese beiden Gruppen wurden ebenfalls miteinander verglichen und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Rezidivfreiheit (p-Wert: 0,12). Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass das Auftreten eines tertiären Gleason Grades unabhängig vom Differenzierungsgrad die 5-Jahres-Rezidivraten signifikant erhöht. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Trock et al., zeigte sich jedoch im multivariaten Modell der tertiäre Gleason Grad nicht als unabhängiger Prädiktor für ein Rezidiv (HR:1,78 / 95% KI: 0,91-3,46). Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit. In den bereits diskutierten Studien von Whittemore et al. und Sim et al. untersuchten die Autoren neben einer möglichen Assoziation zwischen einem tertiären Gleason Grad und ungünstigen histopathologischen Charakteristika zudem ebenfalls einen möglichen Einfluss auf das Auftreten eines biochemischen Rezidivs.

Whittemore et al. fanden auch hierzu signifikante Ergebnisse. Es ergab sich für das gesamte Kollektiv in Abhängigkeit von einem tertiären Gleason Grad 5 eine 5-Jahres-Rezidivfreiheit von 70% vs. 40%. Die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit aller Patienten mit einem Gleason-Score von 7 betrug in Abhängigkeit eines tertiären Gleason Grades 5 121 vs. 54 Monate (p-Wert: 0,001). Die entsprechenden Werte für die Subkohorten mit einem Gleason-Score 3+4=7 und 4+3=7 betrugen 127 vs. 59 Monate (p-Wert: 0,006) und 70 vs. 42 Monate (p-Wert: 0,103). Hier zeigte sich bei einem primären Gleason Grad 4 in Zusammenhang mit einem tertiären Grad lediglich ein negativer Trend hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit. Entsprechend der Ergebnisse dieser Arbeit erreichte in den multivariaten Untersuchungen ein tertiärer Gleason Grad keinen Status als unabhängiger Prädiktor für ein Rezidiv (HR: 1,90 / 95% KI: 0,99-3,64/ p-Wert:0,053). Hierfür schienen der präoperativ bestimmte PSA-Wert, der Status der Absetzungsränder und eine Lymphknoteninfiltration relevanter.

Sim et al. fanden bei Betrachtung ihres gesamten Patientenkollektivs sowohl in den univariaten als auch in den multivariaten Analysen einen signifikanten Einfluss auf die BCR-Raten (HR: 2,56 / 95% KI: 1,56-4,19 und HR: 1,78 / 95% KI: 1,00-3,17). Die Ergebnisse der Subanalysen entsprachen dem allerdings nicht. Zwar zeichnete sich bei Auftreten eines tertiären Grades 5 ein Trend zu höheren BCR-Raten ab, doch erreichte dieser keine statistische Signifikanz.

4.4 Modifikation des Gleason Grading Systems für Prostatektomiepräparate

Die Ergebnisse dieser Arbeit sowie der bisher veröffentlichten Studien legen nahe, dass ein tertiärer Gleason Grad einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patienten hat. So stellt sich die Frage, ob und inwiefern die bisherige Bildung des Gleason-Scores auch für Prostatektomiepräparate einer Modifikation bedarf. Hierzu finden sich in der Literatur bereits einige Vorschläge. Trock et al. schlagen hierzu ein modifiziertes System gemäß Tabelle 17 vor (86).

Tabelle 17: Modifikationsvorschlag des Gleason Grading Systems nach Trock et al. (86)

Gleason-Score (originär)	Gleason-Score (modifiziert)
3+3=6	**6**
3+3=6 mit tertiärem Grad 4/5	**6,5**
3+4=7	**7**
3+4=7 mit tertiärem Grad 5	**7,25**
4+3=7	**7,5**
4+3=7 mit tertiärem Grad 5 oder Gleason-Score 8	**8**
4+4=8 mit tertiärem Grad 5	**8,5**
4+5=9 oder 5+4=9	**9**
5+5=10	**10**

Die vorgeschlagenen Änderungen sind darauf zurückzuführen, dass die Autoren in ihrer Studie zu dem Ergebnis gelangten, dass ein tertiärer Gleason Grad zu einem Anstieg der Raten eines biochemischen Rezidivs auf ein Level zwischen dem des aktuellen Gleason-Scores ohne eines tertiären Gleason Grades und dem des nächst höheren Gleason-Scores führt. Dieser Vorschlag spiegelt den bisherigen Studienstand jedoch nur bedingt wider. Zwar zeigte sich auch beispielsweise in den Studien von Pan et al. und Mosse et al., dass ein schlechter differenzierter tertiärer Gleason Grad zu einem entsprechenden Anstieg der Malignitätscharakteristika führen kann, doch zeigte sich in beiden Studien ebenfalls, dass der Einfluss eines tertiären Grades maßgeblich vom jeweilig betrachteten Gleason-Score abhängig ist. So schienen die Auswirkungen bei niedrigen Gesamtscores am bedeutendsten, während sich beispielsweise bei einem Score von 4+4=8 in beiden Studien kein signifikanter Einfluss mehr nachweisen ließ (82,83). Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse scheinen die von Trock et al. vorgeschlagenen Änderungen des Gleason Grading Systems zu starr und

inakkurat. Der Einfluss der Änderungen würde bei einem niedrigeren Gleason-Score zu unzureichende, bei einem höheren Gleason-Score zu gravierende Auswirkungen haben.

Der Tabelle 18 sind die in der Literatur viel diskutierten Vorschläge von Deshmukh und Foster zu entnehmen (89).

Tabelle 18: Vorschläge für eine Modifikation des Gleason Grading Systems bei Prostatektomiepräparaten mit mehr als zwei Gleason Graden nach Deshmukh und Foster (89)

1	➢ Den geringsten Gleason Grad nicht mit einbeziehen, wenn dessen Tumoranteil <5% beträgt.
2	➢ Den höchsten und niedrigsten aufführen, wenn je >5% Tumoranteil und den mittleren außer Acht lassen.
3	➢ Den höchsten außer Acht lassen, wenn dieser <5% und zwei andere mehr Volumen einnehmen.
4	➢ Den meist vorhandenen Grad als primären Grad verwenden und den höchsten Grad als sekundären Grad einsetzen, wenn dieser >5%.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse unserer Arbeit und der aufgeführten Studien wird der Relevanz eines schlechter differenzierten tertiären Grades nicht angemessen Rechnung getragen, wenn man dem Vorschlag folgt, bei einem Tumoranteil von <5% den höchsten Grad außer Acht zu lassen. Wie bereits erläutert, hat ein tertiärer Gleason Grad wahrscheinlich auch bei einem Tumoranteil <5% negative Auswirkungen. Pan et al. beispielsweise unterstützen den erstgenannten Vorschlag, den geringsten Gleason Grad zu vernachlässigen, wenn dessen Tumoranteil <5% beträgt (82). Dies scheint zunächst aufgrund des geringen Tumoranteils und der besten Zelldifferenzierung legitim. Doch wie sich beispielsweise in der Studie von Van Oort et al. zeigte, scheint auch ein besser differenzierter tertiärer Gleason Grad sich negativ auf die Prognose auszuwirken, sodass auch kleine besser differenzierte Tumoranteile einen relevanten Einfluss haben können (88). Der zweite Vorschlag, bei einem jeweiligen Tumoranteil von >5% lediglich den höchsten und niedrigsten Gleason Grad einzubeziehen, erscheint ebenfalls problematisch. Zwar würde hier ein schlechter differenzierter tertiärer Gleason Grad Berücksichtigung finden, doch würde bei einem solchen Vorgehen der Relevanz des primären Gleason Musters nicht angemessen Rechnung getragen. Eine solche Modifikation hätte zur Folge, dass beispielsweise die Gleason-Scores 3+4=7 und 4+3=7 bei jeweiligem Vorliegen eines tertiären Grad 5 den

gleichen modifizierten Gleason-Score bilden würden. Besteht ein Tumor beispielsweise zu 70% aus Zellen des Gleason Grades 4, zu 20% aus Grad 3 und zu 10% aus Grad 5, würde der am häufigsten vorliegende Grad 4 keine Berücksichtigung mehr finden. Daher ist davon auszugehen, dass auch dieser Vorschlag die Aussagekraft des Gleason Grading Systems nicht erhöhen würde. Der vierte Vorschlag beschreibt letztlich das Vorgehen für bioptisch gewonnenes Gewebe nach der ISUP-Modifikation von 2005. Einzig die 5%-Limitierung entfällt für Biopsien. Tatsächlich scheint dieses Verfahren bereits von einigen Pathologen durchgeführt zu werden (82,83,86). Jedoch bleiben weitere Studien abzuwarten, um den Nutzen dieses Vorgehens und auch den anderer Modifikationsvorschläge besser beurteilen zu können. Denn wie schon zu den von Trock et al. vorgeschlagenen Modifikationen erläutert, zeigt sich bisher der Einfluss eines tertiären Gleason Grades je nach betrachtetem Gleason-Score unterschiedlich stark ausgeprägt. Dies gestaltet einheitliche Modifikationen des Gleason Grading Systems schwierig.

Abschließend bleibt somit festzustellen, dass ein tertiärer Gleason Grad die Prognose einer Prostatakarzinomerkrankung zwar negativ beeinflussen kann, aber auch, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Erkenntnisse nicht ausreichen, um die Relevanz für den Einzelfall zuverlässig abschätzen zu können. Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Vorhandensein eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades zwar statistisch signifikant mit fortgeschrittenen Tumorstadien assoziiert ist, jedoch keinen unabhängigen Marker für das Eintreten eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie darstellt. Demnach sollte unserer Meinung nach vorerst das Gleason Grading System nicht hinsichtlich eines tertiären Gleason Grades für Prostatektomiepräparate modifiziert werden, bis weitere Studien die bisherigen Erkenntnisse verifizieren und ergänzen. Allerdings erscheint es uns klar indiziert, das Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades im histopathologischen Befund aufzuführen, da aufgrund des relativ kurzen Follow-up unserer Studie die Relevanz des tertiären Gleason Grades auf die BCR-Rate nicht eindeutig bestimmt werden kann und da vorherige Studien diesbezüglich einen statistisch signifikanten Zusammenhang entdecken konnten.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit ließ sich für das gesamte Patientenkollektiv, bestehend aus 1216 Patienten, die sich im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2008 in der Martini-Klinik, universitäres Prostatakarzinom Zentrum am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, einer radikalen Prostatektomie unterzogen, eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades und prognostisch ungünstiger histopathologischer Parameter aufzeigen. Dies traf auch für fast alle Endpunkte in den Subanalysen, aufgeteilt nach verschiedenen Gleason-Scores, zu. Zudem fand sich ebenfalls ein signifikanter Einfluss auf die Auftrittswahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs in den univariaten Analysen. Im Rahmen der univariaten Analysen fand sich hinsichtlich der 2-Jahres BCR-Raten für das gesamte Patientenkollektiv sowie in den meisten Subgruppenanalysen ein signifikanter Unterschied im Zusammenhang mit einem schlechter differenzierten tertiären Gleason Grad. Nach Durchführung multivariater Analysen zeigte sich jedoch, dass für dieses Patientenkollektiv der tertiäre Gleason Grad nicht als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs herangezogen werden kann. Zum jetzigen Zeitpunkt erreichten lediglich der PSA-Wert, das pT-Stadium, der Gleason-Score des Prostatektomiepräparats sowie der chirurgische Absetzungsrand unabhängigen Prädiktor-status. Möglicherweise erreicht nach einem längeren Follow-up auch für dieses Patientenkollektiv der tertiäre Gleason Grad den Status eines unabhängigen Prädiktors für ein biochemisches Rezidiv. Insgesamt scheint ein tertiärer Gleason Grad, auch unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage, die Prognose der an einem PCa erkrankten Patienten negativ zu beeinflussen. Das tatsächliche Ausmaß dieses Einflusses bleibt derzeit noch nicht eindeutig messbar. Es bleiben weitere Studienergebnisse hierzu abzuwarten. Demzufolge erscheint eine Modifikation des Gleason Grading Systems für Prostatektomiepräparate in diesem Zusammenhang zum jetzigen Zeitpunkt nicht sinnvoll und verfrüht. Sollten weitere Studien die bisherigen Erkenntnisse und Tendenzen verifizieren, bleibt jedoch, um der Relevanz eines tertiären Gleason Grades auf die Prognose der Patienten angemessen Rechnung zu tragen, dessen Berücksichtigung zur Bildung des Gleason-Scores unumgänglich.

I Literaturverzeichnis

1. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Kraywinkel K, Wolf U. Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. 7.Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2010; 5–24, 72–6.

2. Dr. Peter Kaatsch, Dr. Claudia Spix, Prof. Dr. Alexander Katalinic, Dr. Stefan Hentschel. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8.Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2012;5–23, 80–3.

3. Hautmann R, Graefen M. Urologie. 4. Aufl. Springer DE; 2010;238-50.

4. Hautmann R, Mersdorf A, Kramer W, Jonas D. Urologie. 4. Aufl. Springer DE; 2010;17-9.

5. Gerhard Aumüller, Gabriela Aust, Andreas Doll, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Siegfried Mense, u. a. Anatomie. 1. Aufl. Thieme DE; 2007; 829-32.

6. Theodor H. Schiebler. Anatomie - Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. 9., vollständig überarbeitete Aufl. Springer DE; 2005; 623-4.

7. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate. 1981;2(1):35–49.

8. McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am. J. Surg. Pathol. August 1988;12(8):619–33.

9. Chornokur G, Dalton K, Borysova ME, Kumar NB. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. Prostate. 15. Juni 2011;71(9):985–97.

10. Kheirandish P, Chinegwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. Br. J. Cancer. 9. August 2011;105(4):481–5.

11. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, Harlan LC, Stephenson RA, Stanford JL, u. a. Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. J. Natl. Cancer Inst. 7. März 2001;93(5):388–95.

12. Jack RH, Davies EA, Møller H. Prostate cancer incidence, stage at diagnosis, treatment and survival in ethnic groups in South-East England. BJU Int. Mai 2010;105(9):1226–30.

13. Jones BA, Liu W-L, Araujo AB, Kasl SV, Silvera SN, Soler-Vilá H, u. a. Explaining the race difference in prostate cancer stage at diagnosis. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. Oktober 2008;17(10):2825–34.

14. Yu H, Harris RE, Gao YT, Gao R, Wynder EL. Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. Int J Epidemiol. März 1991;20(1):76–81.

15. Hemminki K, Czene K. Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. Cancer. 15. September 2002;95(6):1346–53.

16. Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. Int. J. Cancer. 10. Dezember 2003;107(5):797–803.

17. Stanford JL, Ostrander EA. Familial prostate cancer. Epidemiol Rev. 2001;23(1):19–23.

18. Herkommer K, Paiss T, Merz M, Gschwend JE, Kron M. [Association of a positive family history with histopathology and clinical course in early-onset prostate cancer]. Urologe A. Dezember 2006;45(12):1532–9.

19. Colloca G, Venturino A. The evolving role of familial history for prostate cancer. Acta Oncol. Januar 2011;50(1):14–24.

20. Pakkanen S, Baffoe-Bonnie AB, Matikainen MP, Koivisto PA, Tammela TLJ, Deshmukh S, u. a. Segregation analysis of 1,546 prostate cancer families in Finland shows recessive inheritance. Hum. Genet. April 2007;121(2):257–67.

21. Gill JK, Wilkens LR, Pollak MN, Stanczyk FZ, Kolonel LN. Androgens, growth factors, and risk of prostate cancer: the Multiethnic Cohort. Prostate. 1. Juni 2010;70(8):906–15.

22. Pischon T, Boeing H, Weikert S, Allen N, Key T, Johnsen NF, u. a. Body size and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. November 2008;17(11):3252–61.

23. Hsing AW, Deng J, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Stanczyk FZ, Benichou J, u. a. Body size and prostate cancer: a population-based case-control study in China. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. Dezember 2000;9(12):1335–41.

24. Su LJ, Arab L, Steck SE, Fontham ETH, Schroeder JC, Bensen JT, u. a. Obesity and prostate cancer aggressiveness among African and Caucasian Americans in a population-based study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. Mai 2011;20(5):844–53.

25. Buschemeyer III WC, Freedland SJ. Obesity and Prostate Cancer: Epidemiology and Clinical Implications. European Urology. August 2007;52(2):331–43.

26. Kok DEG, Van Roermund JGH, Aben KKH, Den Heijer M, Swinkels DW, Kampman E, u. a. Blood lipid levels and prostate cancer risk; a cohort study. Prostate Cancer and Prostatic Diseases [Internet]. 5. Juli 2011 [zitiert 16. September 2011]; Verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21727905

27. Watters JL, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Albanes D. Cigarette smoking and prostate cancer in a prospective US cohort study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. September 2009;18(9):2427–35.

28. Liu Y, Hu F, Li D, Wang F, Zhu L, Chen W, u. a. Does Physical Activity Reduce the Risk of Prostate Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. European Urology [Internet]. 19. Juli 2011 [zitiert 16. September 2011]; Verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802197

29. Cheng I, Witte JS, Jacobsen SJ, Haque R, Quinn VP, Quesenberry CP, u. a. Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: the California Men's Health Study. PLoS ONE. 2010;5(1):e8736.

30. Namiki K, Goodison S, Porvasnik S, Allan RW, Iczkowski KA, Urbanek C, u. a. Persistent exposure to Mycoplasma induces malignant transformation of human prostate cells. PLoS ONE. 2009;4(9):e6872.

31. Daniels NA, Chen Y-H, Bent S. Antibiotic and anti-inflammatory use and the risk of prostate cancer. BMC Res Notes. 2009;2:57.

32. Schmelz H-U, Sparwasser C, Weidner W, Hakenberg OW. Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie. 2. Aufl. Springer DE; 2010;316-75.

33. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, u. a. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N. Engl. J. Med. 15. März 2012;366(11):981–90.

34. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur. Urol. September 2008;54(3):581–8.

35. Schröder FH, Van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, u. a. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2. Dezember 1998;90(23):1817–23.

36. Xu Z-Q, Hua L-X, Qian L-X, Wu H-F. [Effect of transrectal prostatic biopsy on serum prostate specific antigen levels]. Zhonghua Nan Ke Xue. 2002;8(5):341–2.

37. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. JAMA. 25. August 1993;270(8):948–54.

38. Hernández J, Thompson IM. Prostate-specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. Cancer. 1. September 2004;101(5):894–904.

39. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, u. a. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N. Engl. J. Med. 27. Mai 2004;350(22):2239–46.

40. Kotb AF, Tanguay S, Luz MA, Kassouf W, Aprikian AG. Relationship between initial PSA density with future PSA kinetics and repeat biopsies in men with prostate cancer on active surveillance. Prostate Cancer Prostatic Dis. März 2011;14(1):53–7.

41. Stephan C, Stroebel G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, u. a. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. Cancer. 1. September 2005;104(5):993–1003.

42. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, u. a. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. J. Natl. Cancer Inst. 1. November 2006;98(21):1521–7.

43. Ng MK, Van As N, Thomas K, Woode-Amissah R, Horwich A, Huddart R, u. a. Prostate-specific antigen (PSA) kinetics in untreated, localized prostate cancer: PSA velocity vs PSA doubling time. BJU Int. April 2009;103(7):872–6.

44. Loeb S, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Metter EJ, Carter HB. PSA doubling time versus PSA velocity to predict high-risk prostate cancer: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Eur. Urol. November 2008;54(5):1073–80.

45. Novis MI, Baroni RH, Cerri LM de O, Mattedi RL, Buchpiguel CA. Clinically low-risk prostate cancer: evaluation with transrectal doppler ultrasound and functional magnetic resonance imaging. Clinics (Sao Paulo). 2011;66(1):27–34.

46. Wu J, Gonzalgo ML. Use of Magnetic Resonance Imaging to Accurately Detect and Stage Prostate Cancer: The Hype and the Hope. The Journal of Urology [Internet]. 22. September 2011 [zitiert 30. September 2011]; Verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944134

47. Jaukovic L, Adjinovic B, Cerovic S, Joksimovic M, Soldatovic Z. Is bone scintigraphy necessary in initial staging of prostate cancer patients? Hell J Nucl Med. August 2011;14(2):126–30.

48. Lin K, Szabo Z, Chin BB, Civelek AC. The value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. Clin Nucl Med. August 1999;24(8):579–82.

49. Pal RP, Thiruudaian T, Khan MA. When is a bone scan study appropriate in asymptomatic men diagnosed with prostate cancer? Asian J. Androl. November 2008;10(6):890–5.

50. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, u. a. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1. Dezember 2000;48(5):1443–6.

51. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J. Urol. Januar 1974;111(1):58–64.

52. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: a review. Curr Urol Rep. Mai 2010;11(3):165–71.

53. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. Eur. Urol. Dezember 2010;58(6):831–5.

54. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. J. Clin. Oncol. 1. Januar 2010;28(1):126–31.

55. Krakowsky Y, Loblaw A, Klotz L. Prostate cancer death of men treated with initial active surveillance: clinical and biochemical characteristics. J. Urol. Juli 2010;184(1):131–5.

56. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, u. a. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N. Engl. J. Med. 5. Mai 2011;364(18):1708–17.

57. Bolenz C, Gupta A, Hotze T, Ho R, Cadeddu JA, Roehrborn CG, u. a. Cost comparison of robotic, laparoscopic, and open radical prostatectomy for prostate cancer. Eur. Urol. März 2010;57(3):453–8.

58. Sacco E, Prayer-Galetti T, Pinto F, Fracalanza S, Betto G, Pagano F, u. a. Urinary incontinence after radical prostatectomy: incidence by definition, risk factors and temporal trend in a large series with a long-term follow-up. BJU Int. Juni 2006;97(6):1234–41.

59. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Ohori M, Boone TB, u. a. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. J. Urol. November 1996;156(5):1707–13.

60. Schlomm T, Tennstedt P, Huxhold C, Steuber T, Salomon G, Michl U, u. a. Neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) increases nerve-sparing frequency and reduces positive surgical margins in open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: experience after 11,069 consecutive patients. Eur. Urol. August 2012;62(2):333–40.

61. Budäus L, Isbarn H, Schlomm T, Heinzer H, Haese A, Steuber T, u. a. Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy. Eur. Urol. August 2009;56(2):317–24.

62. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, u. a. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 16. September 1998;280(11):969–74.

63. Heidenreich A, Thüer D, Pfister D. [Locally recurrent prostate cancer following radiation therapy: radical salvage prostatectomy]. Urologe A. Juni 2010;49(6):734–40.

64. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, u. a. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur. Urol. April 2011;59(4):572–83.

65. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, u. a. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. JAMA. 9. Juli 2008;300(2):173–81.

66. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, Steuber T, Schlomm T, Köllermann J, u. a. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. BJU Int. Juli 2010;106(1):37–43.

67. Helpap B, Egevad L. Die Wertigkeit des 2005 modifizierten Gleason-Gradings in der urologischen Diagnostik von Prostatakarzinomen. Der Urologe A. 2007;46(1):59–62.

68. Egevad L, Mazzucchelli R, Montironi R. Implications of the International Society of Urological Pathology modified Gleason grading system. Arch. Pathol. Lab. Med. April 2012;136(4):426–34.

69. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. JAMA. 16. September 1998;280(11):975–80.

70. McGowan DG, Bain GO, Hanson J. Evaluation of histological grading (Gleason) in carcinoma of the prostate: adverse influence of highest grade. Prostate. 1983;4(2):111–8.

71. Aihara M, Wheeler TM, Ohori M, Scardino PT. Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. Urology. Januar 1994;43(1):60–66; discussion 66–67.

72. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Hum. Pathol. März 1992;23(3):273–9.

73. Mills SE, Fowler JE Jr. Gleason histologic grading of prostatic carcinoma. Correlations between biopsy and prostatectomy specimens. Cancer. 15. Januar 1986;57(2):346–9.

74. Hsieh T-F, Chang C-H, Chen W-C, Chou C-L, Chen C-C, Wu H-C. Correlation of Gleason scores between needle-core biopsy and radical prostatectomy specimens in patients with prostate cancer. J Chin Med Assoc. April 2005;68(4):167–71.

75. King CR. Patterns of prostate cancer biopsy grading: trends and clinical implications. Int. J. Cancer. 20. Dezember 2000;90(6):305–11.

76. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am. J. Surg. Pathol. September 2005;29(9):1228–42.

77. Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. Virchows Arch. Dezember 2006;449(6):622–7.

78. Budäus L, Isbarn H, Thorsten Schlomm, Heinzer H, Haese A, Steuber T, u. a. Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy. Eur. Urol. August 2009;56(2):317–24.

79. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am. J. Surg. Pathol. Dezember 1988;12(12):897–906.

80. Greene FL. The American Joint Committee on Cancer: updating the strategies in cancer staging. Bull Am Coll Surg. Juli 2002;87(7):13–5.

81. Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, u. a. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. BJU Int. Oktober 2006;98(4):788–93.

82. Pan CC, Potter SR, Partin AW, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. Am. J. Surg. Pathol. April 2000;24(4):563–9.

83. Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. Am. J. Surg. Pathol. März 2004;28(3):394–8.

84. Sim HG, Telesca D, Culp SH, Ellis WJ, Lange PH, True LD, u. a. Tertiary Gleason pattern 5 in Gleason 7 prostate cancer predicts pathological stage and biochemical recurrence. J. Urol. Mai 2008;179(5):1775–9.

85. Whittemore DE, Hick EJ, Carter MR, Moul JW, Miranda-Sousa AJ, Sexton WJ. Significance of tertiary Gleason pattern 5 in Gleason score 7 radical prostatectomy specimens. J. Urol. Februar 2008;179(2):516–522; discussion 522.

86. Trock BJ, Guo CC, Gonzalgo ML, Magheli A, Loeb S, Epstein JI. Tertiary Gleason patterns and biochemical recurrence after prostatectomy: proposal for a modified Gleason scoring system. J. Urol. Oktober 2009;182(4):1364–70.

87. Hattab EM, Koch MO, Eble JN, Lin H, Cheng L. Tertiary Gleason pattern 5 is a powerful predictor of biochemical relapse in patients with Gleason score 7 prostatic adenocarcinoma. J. Urol. Mai 2006;175(5):1695–1699; discussion 1699.

88. Van Oort IM, Schout BM, Kiemeney LALM, Hulsbergen CA, Witjes JA. Does the tertiary Gleason pattern influence the PSA progression-free interval after retropubic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer? Eur. Urol. Oktober 2005;48(4):572–6.

89. Deshmukh N, Foster CS. Grading prostate cancer. In: Foster CS, Bostwick DG, eds. Pathology of the Prostate. Philadelphia: Saunders, 1998;pp 191–227.

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anatomische Einteilung der Prostata nach McNeal (7,8) 9

Tabelle 2: Klinische Formen des Prostatakarzinoms (32) 13

Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität der DRU (35) 15

Tabelle 4: TNM-Klassifikation des PCa nach der Union internationale contre le cancer (UICC) in der 7. Auflage von 2010 19

Tabelle 5: Die fünf Gleason Grade in ihrer originären Form von 1966 (67) 25

Tabelle 6: 15-Jahres-Mortalität bei lokalisiertem PCa in Abhängigkeit vom Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in % (69) 26

Tabelle 7: Klinische und histopathologische Parameter des gesamten Patientenkollektivs 34

Tabelle 8: Einfluss eines tertiären Gleason Grades auf die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins prognostisch ungünstiger histopathologischer Charakteristika im Prostatektomiepräparat evaluiert am gesamten Patientenkollektiv 38

Tabelle 9: Einfluss eines tertiären Gleason Grades auf die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins prognostisch ungünstiger histopathologischer Charakteristika im Prostatektomiepräparat bei einem Gleason-Score von ≤6 39

Tabelle 10: Einfluss eines tertiären Gleason Grades auf die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins prognostisch ungünstiger histopathologischer Charakteristika im Prostatektomiepräparat bei einem Gleason-Score von 3+4=7 39

Tabelle 11: Einfluss eines tertiären Gleason Grades auf die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins prognostisch ungünstiger histopathologischer Charakteristika im Prostatektomiepräparat bei einem Gleason-Score von 4+3=7 40

Tabelle 12: Deskriptive Analyse der Anzahl an biochemischen Rezidiven, der adjuvanten Therapien und des mittleren Follow-up nach radikaler Prostatektomie..... 41

Tabelle 13: Multivariate Cox'sche-Regressionsanalyse zur Vorhersage des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach radikaler Prostatektomie..... 43

Tabelle 14: Multivariate Cox'sche-Regressionsanalyse zur Vorhersage des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach radikaler Prostatektomie für Patienten mit einem Prostatektomie Gleason-Score von ≤6 46

Tabelle 15: Multivariate Cox'sche-Regressionsanalyse zur Vorhersage des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach radikaler Prostatektomie für Patienten mit einem Prostatektomie Gleason-Score von 3+4=7 46

Tabelle 16: Multivariate Cox'sche-Regressionsanalyse zur Vorhersage des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach radikaler Prostatektomie für Patienten mit einem Prostatektomie Gleason-Score von 4+3=7 47

Tabelle 17: Modifikationsvorschlag des Gleason Grading Systems nach Trock et al. (86)..... 56

Tabelle 18: Vorschläge für eine Modifikation des Gleason Grading Systems bei Prostatektomie-präparaten mit mehr als zwei Gleason Graden nach Deshmukh und Foster (89)..... 57

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenzraten des PCa in der BRD (1) 5

Abbildung 2: Inzidenz von Krebserkrankungen beim Mann in der BRD 2008 (2) 7

Abbildung 3: Krebssterbefälle Männer in der BRD 2008 (2) 8

Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungsraten des PCa in der BRD (1) 10

Abbildung 5: Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten des Prostatakarzinoms in der BRD im internationalen Vergleich 2006 (1) 11

Abbildung 6: Auftreten eines schlechter differenzierten tertiären Gleason Grades im gesamten Patientenkollektiv sowie in Subgruppen 37

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für das biochemisch rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie, stratifiziert nach Vorhandensein vs. nicht Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades im Prostatektomiepräparat 42

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven für das biochemisch rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie, stratifiziert nach Vorhandensein vs. nicht Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades im Prostatektomiepräparat bei Patienten mit einem Prostatektomie Gleason-Score von ≤6 44

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven für das biochemisch rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie, stratifiziert nach dem Vorhandensein vs. nicht Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades im Prostatektomiepräparat bei Patienten mit einem Prostatektomie Gleason-Score von 3+4=7 44

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven für das biochemisch rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie, stratifiziert nach dem Vorhandensein vs. nicht Vorhandensein eines tertiären Gleason Grades im Prostatektomiepräparat bei Patienten mit einem Prostatektomie Gleason-Score von 4+3=7 45

IV Abkürzungsverzeichnis

Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
BCR	biochemisches Rezidiv
BPH	benigne Prostatahyperplasie
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d.h.	das heißt
DHT	Dihydrotestosteron
DRU	digital rektale Untersuchung
EPE	*extraprostatic extension* (extraprostatisches Wachstum)
fPSA	freies PSA (ungebunden)
HR	Hazard Ratio
ISUP	International Society of Urological Pathology
LHRH	luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
LN	*lymph node metastases* (Lymphknotenmetastasen)
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
N/A	*not available*
Nn.	Nervi
PCa	Prostatakarzinom
PSA	prostataspezifisches Antigen

PSAD	Dichte des prostataspezifischen Antigens
PSAV	Anstiegsgeschwindigkeit *(Velocity)* des prostataspezifischen Antigens
SM	*surgical margin* (Absetzungsrand)
sog.	sogenannt
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SVI	*seminal vesicle invasion* (Samenblaseninfiltration)
tPSA	totales PSA
TRUS	transrektaler Ultraschall
TURP	transurethrale Resektion der Prostata
u.a.	unter anderem
UICC	Union internationale contre le cancer
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
vs.	versus
Vv.	Venae
z.T.	zum Teil

V Danksagung

An dieser Stelle darf ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg unterstützt haben. Ihnen allen ist diese Arbeit gewidmet.

Ich danke Prof. Dr. Markus Graefen herzlichst für die Möglichkeit, in seiner Abteilung diese Dissertation ableisten zu dürfen und für die Vergabe dieses interessanten Themas.

Zudem gilt mein Dank in besonderem Maße PD Dr. Hendrik Isbarn für seine fachlich und menschlich exzellente Betreuungsarbeit.

Abschließend möchte ich mich bei meiner gesamten Familie für all den Rückhalt und die Unterstützung in allen Lebenslagen bedanken.

VI Curriculum Vitae

Aus datenschutzrechtlichen Gründen entfällt der Lebenslauf in der veröffentlichten Form.

VII Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:

Amir Hannah