

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Institut für Pathologie

Prof. Dr. med. G. Sauter

Beziehung zwischen der Tumormenge in Prostatastanzbiopsien und histologischen Befunden im Prostatektomiepräparat

Dissertation

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

vorgelegt von:

Claudia Elsbeth Winzer
aus Plauen

Hamburg 2011

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 08. November 2011

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. G. Sauter

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. H. Heinzer

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: Prof. Dr. med. M. Graefen

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1	Anatomie und Histologie der gesunden Prostata	5
1.2	Pathologie des Prostatakarzinoms	7
1.3	Inzidenz, Mortalität und Prävalenz des Prostatakarzinoms	7
1.4	Risikofaktoren	8
1.5	Klinik	9
1.6	Diagnostik	10
1.6.1	Digital-rektale Untersuchung (DRU)	10
1.6.2	Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	11
1.6.3	Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3)	11
1.6.4	Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)	11
1.6.5	Andere bildgebende Verfahren	11
1.6.6	Prostatastanzbiopsie	12
1.7	Gleason Muster	14
1.8	Stadieneinteilung	16
1.9	Therapie	19
1.9.1	Watchful Waiting	20
1.9.2	Radikale Prostatektomie	20
1.9.3	Strahlentherapie	21
1.9.4	Hormontherapie	22
1.10	Darstellung der Literatur zur Tumormenge in Prostatastanzbiopsien	23
2.	Material und Methoden	30
3.	Ergebnisse	30
3.1	Das Patientenkollektiv	30

3.2	Die Beziehung der Tumormenge zu Befunden in den Stanzbiopsien und in den radikalen Prostatektomiepräparaten	38
3.2.1	Die Bedeutung der Tumormenge pro Entnahmeort	38
3.2.2	Die Bedeutung der Tumorausdehnung pro Stanzserie	41
3.2.3	Die Bedeutung der Tumormenge für die Befunde im Prostatektomiepräparat	46
3.2.4	Stanzserien mit prozentual geschätzter Tumormenge	51
3.2.5	Stanzserien mit metrischer Tumormengenbestimmung	60
3.2.6	Stanzserien mit genau 8 oder mehr Entnahmeorten	70
4.	Diskussion	80
5.	Zusammenfassung	86
6.	Literaturverzeichnis	89
7.	Abbildungsverzeichnis	97
8.	Danksagung	98
9.	Lebenslauf	99
10.	Eidesstattliche Erklärung	100

1. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist in westlichen Gesellschaften der häufigste maligne Tumor des Mannes und steht nach dem Lungenkarzinom an zweiter Stelle der krebsbedingten Todesursachen bei Männern.

In den letzten Jahrzehnten wurden große Fortschritte im Bereich der Diagnostik des Prostatakarzinoms erzielt. Neue Therapiemöglichkeiten wurden entwickelt. Für die Therapieauswahl ist eine optimale Einschätzung der individuellen Patientenprognose wichtig. In diesem Rahmen wird die Gesamtstumormenge in der Prostatastanzbiopsie als prognostisch wichtiger Faktor diskutiert.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Bedeutung der Karzinommenge in der Prostatastanzbiopsie zu klären. Untersucht wurde das Gleason Muster (in der Stanzbiopsie und im Prostat-ektomiepräparat) und der Perineuralscheidenbefall im Stanzbiopsiepräparat, das pathologische Stadium und der positive chirurgische Resektionsrand des radikalen Prostat-ektomiepräparates und die Lymphknotenmetastasen jeweils in Korrelation zu der Tumorausdehnung in der Stanzbiopsie.

Zur Erörterung derartiger Zusammenhänge finden sich in Hamburg besonders gute Bedingungen. Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurden in den Jahren zwischen 1995 und 2002 insgesamt 15.190 Prostatastanzbiopsien und 5.475 radikale Prostatektomien durchgeführt, deren Daten zu den Analysen dieser Arbeit herangezogen wurden.

1.1 Anatomie und Histologie der gesunden Prostata

Die Prostata ist eine tubuloalveoläre exokrine Drüse. Sie befindet sich extraperitoneal und umgreift die Pars prostatica der Urethra, ihre Ausführungsgänge münden in der Umgebung des Colliculus seminalis. Die Basis der Prostata berührt die Harnblase und der Apex zeigt zum Beckenboden. An ihrer dorsalen Seite ist die Prostata durch eine dünne Faszie vom Rektum getrennt (Denonvillier Faszie). Die Nähe zum Rektum macht man sich bei der digital-rektalen Untersuchung zu Nutzen. Umgeben wird die Prostata von einer fibromuskulären Kapsel.

Die Prostata teilt sich in vier Zonen auf:

- Das anteriore fibromuskuläre Stroma, das überwiegend aus glatter Muskulatur und dichten Bindegewebszügen besteht.
- Die periphere Zone, die 75 % des Drüsengewebes einnimmt. Hier entstehen circa 80 % aller Prostatakarzinome.
- Die Transitionalzone, die 5 % des Drüsengewebes einnimmt. Hier entstehen circa 20 % der Prostatakarzinome, sie neigt zu stromaglandulären Hyperplasien.
- Die zentrale Zone, die 20 % des Drüsengewebes einnimmt. Hier bilden sich selten Karzinome (McNeil 1981).

Dorsolateral zwischen dorsaler Prostatakapsel und Denonvillier Faszie verlaufen autonome Nerven des Plexus pelvici zur Prostata, zu den Samenblasen und zu den Corpora cavernosa. Sie werden zusammen mit den versorgenden Gefäßen als neurovaskuläres Bündel bezeichnet. Die neuralen Kapselperforationsstellen der Prostata stellen bevorzugte Austrittsstellen des Karzinoms via perineurales Wachstum dar (Villers et al. 1989).

Histologisch lassen sich im Drüsenepithel drei verschiedene Zelltypen unterscheiden, die unterschiedlich hormonell reguliert sind.

- Die Basalzellen sitzen der Basalmembran auf und dienen der Epithelerneuerung. Sie besitzen keine eigene sekretorische Aktivität oder PSA-Expression, sie produzieren aber hochmolekulare Zytokeratine, die immunhistologisch nachgewiesen werden können.
- Die sekretorischen Epithelzellen sind der Hauptzelltyp des Drüsenepithels und besitzen PSA- und Androgenrezeptoren. Sie sind charakterisiert durch eine niedrige Proliferationsrate und ein androgenabhängiges Wachstum.
- Die endokrin-parakrinen Zellen sind terminal differenziert und besitzen keine proliferative Aktivität. Sie produzieren endokrin aktive Peptide, wie Somatostatin und Calcitonin und können immunhistologisch durch die Expression von Chromogranin und der neuronspezifischen Enolase (NSE) dargestellt werden (McNeil 1988).

1.2 Pathologie des Prostatakarzinoms

Das Adenokarzinom ist mit 95 % die am häufigsten vorkommende maligne Neoplasie der Prostata. Es findet seinen Ursprung im azinären Prostataepithel. 75 % der Adenokarzinome entstehen in der peripheren Zone, 85 % wachsen multifokal. 20 % der Adenokarzinome findet man in der Transitionalzone und 5 % in der zentralen Zone (Reynard et al. 2006). Mikroskopisch zeigt sich eine fehlende Basalzellschicht und die Basalmembran ist von malignen Zellen, die in das fibromuskuläre Stroma eindringen, durchbrochen. Makroskopisch erscheint der Tumor hart und weiß. Metastasen findet man besonders in den Lymphknoten und in den Knochen, jedoch auch in Lunge, Leber, Hoden und Gehirn. Andere maligne Tumoren der Prostata sind sehr selten, differenziert sind sie als kleinzelliges Prostatakarzinom, als Plattenepithel-/Urothelkarzinom der Prostata und als Sarkom der Prostata.

Weiterhin wird mikroskopisch die prostatic intraepitheliale Neoplasie (PIN) differenziert, die als Karzinomvorstufe gilt. Morphologisch stellt die PIN sich als atypische Zellansammlung in Drüsen mit erhaltener Basalzellschicht dar. Es bestehen große Unterschiede zwischen den Atypien in den Zellen, so dass das alte Modell der dreistufigen Graduierung (PIN1/2/3) verlassen wurde und nur noch so genannte High-Grade PIN diagnostisch erwähnt werden. Selbst dies führt immer noch zu stark untersucherabhängigen Ergebnissen (Köllermann und Sauter 2009).

Die atypische azinäre Proliferation (atypical small acinar proliferation – ASAP) ist, anders als die PIN, keine Entität, sondern eine Diagnosekategorie. Das bedeutet, dass bei einem suspekten Drüsenherd nicht eindeutig die Karzinomdiagnose gestellt werden kann, weil er entweder zu klein ist und/oder qualitativ nicht ausreicht. Im Falle einer ASAP-Diagnose wird eine zeitnahe Rebiopsie empfohlen. „In jedem Fall ist die „ASAP“ schwerwiegender als die Diagnose PIN.“ (Köllermann und Sauter 2009).

1.3 Inzidenz, Mortalität und Prävalenz des Prostatakarzinoms

Im Jahr 2010 wurden in den USA 217.730 Neuerkrankungen des Prostatakarzinoms diagnostiziert (28 % der gesamten Neuerkrankungen an malignen Tumoren bei Männern), die für 2010 geschätzten Todesfälle an Prostatakarzinom liegen bei 32.050 Fällen, dies entspricht 11 % der gesamten Letalität an malignen Neuerkrankungen bei Männern (Jemal et al. 2010). Ähnlich liegen die prozentualen Fallzahlen in Deutschland. Dort wurden im Jahr 2006 60.120 Neuerkrankungen an Prostatakarzinom

diagnostiziert (26 %) und 11.577 Patienten verstarben 2006 an einem Prostatakarzinom, 10 % der Krebssterbefälle (Robert Koch Institut 2010). Für circa 92 % der Neuerkrankungen in den USA im Jahr 2010 kann man (aufgrund der statistischen Ergebnisse der zwischen 1999 und 2005 diagnostizierten Fälle) prognostizieren, dass sie sich in einem lokalen Stadium befinden und somit eine 5-Jahres-Überlebensrate von 100 % haben. Die Anzahl der Neuerkrankungen an einem Prostatakarzinom sank jährlich um 2,4 % zwischen 2000 und 2006. Statistiken von 1990 bis 2006 zeigen eine Verminderung der prostatakarzinombedingten Todesfälle um 38,91 %. Dies reflektiert die Optimierung der Diagnostik und/oder der Therapie des Prostatakarzinoms (Jemal et al. 2010).

Das Lebenszeitrisiko ein Prostatakarzinom anhand von klinischen Symptomen und/oder erhöhten PSA-Werten diagnostiziert zu bekommen, liegt bei 1 : 6 (Giovannucci und Platz 2006). Allerdings konnte man durch postmortem Studien herausfinden, dass die tatsächliche Prävalenz höher liegt und die Wahrscheinlichkeit an einem Prostatakarzinom zu erkranken, mit höherem Alter zunimmt. So liegt in der dritten Lebensdekade das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken bei 10 %, in der fünften Lebensdekade bei 34 % und in der neunten Lebensdekade bei 67 % (Reynard et al. 2006).

1.4 Risikofaktoren

Es existieren einige gesicherte Risikofaktoren, die multifaktoriellen Einfluss auf das Prostatakarzinom haben.

Das zunehmende Alter eines Mannes stellt das größte Risiko dar, an einem Prostatakarzinom zu erkranken. 75 % der Prostatakarzinome werden bei Männern nach dem 65. Lebensjahr diagnostiziert (Reynard et al. 2006).

Ein weiteres hohes Risiko liegt in der ethnischen Herkunft. Das Prostatakarzinom tritt in ethnischen Gruppen unterschiedlich häufig auf. Afroamerikanische Männer haben eine 1,6-fach höhere Inzidenz- und eine 2,3-fach höhere Mortalitätsrate als gleichaltrige weiße US-Amerikaner. Auch erscheint das Prostatakarzinom bei afroamerikanischen Männern deutlich aggressiver (Giovannucci und Platz 2006). Das Prostatakarzinom ist weit verbreitet bei Männern in den westlichen Nationen, besonders in den USA und in den skandinavischen Ländern, deutlich weniger findet man es bei asiatischen Männern und bei Männern aus dem Fernen Osten. US-Einwanderer aus Asien besitzen jedoch ein

20-fach höheres Erkrankungsrisiko als in ihrer Heimat. Dies deutet auf einen hohen Einfluss der Umweltbedingungen, wie zum Beispiel die westliche Diät, auf das Prostatakarzinom hin (Reynard et al. 2006).

Der Zusammenhang zwischen familiärer Häufung und genetischen Ursachen des Prostatakarzinoms ist bewiesen. Es wird angenommen, dass circa 5-10 % der Prostatakarzinome erblich sind und den Mendelschen Gesetzen unterliegen. Sie betreffen zumeist jüngere (< 60 Jahre) Männer, mit positiver Familienanamnese. Es wurden Abnormalitäten auf den Chromosomen 1q, 8p und Xp sowie Mutationen des BRCA2-Gens gefunden. Das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, steigt für Männer mit einem erkrankten Verwandten 1. Grades um das Doppelte und um das Vierfache, wenn zwei Verwandte 1. Grades erkrankt sind (Reynard et al. 2006).

Das Wachstum der Prostatakarzinomzellen steht, wie auch das der sekretorischen Epithelzellen, unter dem Einfluss von Testosteron und dessen biologisch aktiven Metaboliten 5α -Dihydrotestosteron. Demnach wird es keinen Nachweis eines Prostatakarzinoms bei fehlendem Testosteron (z.B. nach Orchiektomie) oder bei Männern mit einem kongenitalen Defekt der 5α -Reduktase, die Testosteron in 5α -Dihydrotestosteron umwandelt, geben. Östrogene haben einen negativen Einfluss auf das Wachstum der Prostata- (karzinom-) zellen. Da diese auch in Form von Phyto-Östrogenen in asiatischen Mahlzeiten vorkommen, kann dies die niedrige Prävalenz in den Gebieten mit erklären.

Zusätzlich werden verschiedene Faktoren hinsichtlich der Ernährung und des Lebensstils kontrovers diskutiert. Veränderbare Risikofaktoren scheinen unter anderem Adipositas, Zufuhr von tierischen Fetten (vor allem aus rotem Fleisch und Milchprodukten), Zufuhr von heterozyklischen Aminen und α -Linolensäure als Nebenprodukt der Essenszubereitung, Alkohol- und Nikotingenuss zu sein. Als Schutzfaktoren gelten körperliche Aktivität und Antioxidantien aus Obst und Gemüse, wie Vitamin E, Beta-Carotin, Zink und Selen.

1.5 Klinik

Durch die Einführung von Screeningprogrammen in der Prostatakarzinomdiagnostik ist in den letzten Jahrzehnten die Zahl der diagnostizierten Prostatakarzinome, die asymptomatisch sind, stark gestiegen. Aus diesem Grund befinden sich neu diagnostizierte Karzinome meist in einem niedrigen Stadium (TNM 1c) und haben eine

geringe Größe, so dass es nur noch selten zu lokalen oder systemischen Symptomen kommt. Ziel der Vorsorgeuntersuchungen ist es, frühzeitig klinisch signifikante, auf das Organ begrenzte und kurativ therapierbare Prostatakarzinome zu diagnostizieren. Damit soll die Lebensqualität erhöht und die Morbidität und Mortalität gesenkt werden.

Symptomatische Patienten können eine lokale sowie eine systemische Klinik präsentieren. Intraprostatisches Wachstum kann zu Blasenentleerungsstörungen, Hämatospermie, Hämaturie, Symptome des Nierenversagens oder Anurie durch Obstruktion der/des Harnleiter(s), Priapismus und rektaler Obstruktion führen. Symptome, die auf eine bereits systemische Erkrankung hinweisen, sind Schwellungen der unteren Extremitäten, verursacht durch Lymphabflussstauung durch Lymphknotenmetastasen, Knochenschmerzen und/oder pathologische Frakturen, verursacht durch ossäre Fernmetastasen, neurologische Symptome der unteren Extremität, verursacht durch Kompression des Rückenmarks sowie Anämien und Koagulopathien, verursacht durch Knochenmarksdepression (Reynard et al. 2006).

1.6 Diagnostik

Seit 1971 sind in Deutschland die Leistungen zur Früherkennung von Krankheiten im Sozialgesetzbuch V (SGB V) aufgenommen. Dazu gehört unter anderem die Untersuchung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms, die allen Männern ab dem 45. Lebensjahr einmal jährlich angeboten wird. Neben einer gezielten Anamnese werden eine digital-rektale Untersuchung (DRU) und ein Stuhltest auf okkultes Blut durchgeführt. 2002 wurde der PSA-Bluttest eingeführt. Gegebenenfalls kann auch noch eine transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) zur Diagnostik hinzugezogen werden.

1.6.1 Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Die digital-rektale Untersuchung ist auch im Zeitalter des PSA-Screenings immer noch eine absolut notwendige Untersuchung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Da die Mehrzahl der Prostatakarzinome in der peripheren Zone wachsen, lassen diese sich von rektal gut tasten. Circa 50 % der auffälligen Prostatatastbefunde stellen sich als Karzinom heraus. Als auffällige Befunde gelten: tastbare Knoten, Asymmetrien und nicht verschiebliche, unebene Oberflächen. Allerdings haben 50-65 % der ertasteten Prostatakarzinome die Organgrenze schon überschritten.

1.6.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine Kallikrein-ähnliche Serinprotease und dient der Verflüssigung des Spermas. Es wird von den sekretorischen Epithelzellen gebildet, die Produktion ist androgenabhängig. Im Blut zirkuliert das PSA zu 80 % als inaktiver Komplex zusammen mit den Proteaseinhibitoren α_1 -Antichymotrypsin und β_2 -Makroglobulin und hat eine geschätzte Halbwertszeit von 2 bis 3 Tagen. Der PSA-Wert kann erhöht sein bei: Prostatakarzinomen, entzündlichen Prozessen der Prostata, benigner Prostatahyperplasie und nach Prostatastanzbiopsien. Nach einer radikalen Prostatektomie gilt der PSA-Wert als Marker für Rezidive, er sollte nicht mehr im Blut messbar sein. Der Schwellenwert für eine intensivere Diagnostik liegt bei 4 ng/ml. Die „Inzidenz der Karzinomfindung liegt bei Werten unter 4 ng/ml zwischen 4 und 10 %, bei Werten zwischen 4 bis 10 ng/ml bei 25 %“ (Fornara et al. 2002) und bei Werten über 10 ng/ml zwischen 30 bis 50 %.

1.6.3 Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3)

Das Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) ist nach gegenwärtigen Forschungen, im Gegensatz zum PSA, Prostatakarzinom-spezifisch. Im PCA3-Test werden Prostatazellen aus dem Urin untersucht und dabei ein PCA3-Score ermittelt. Benutzt wird er zusätzlich bei einem erhöhtem PSA-Wert und der Frage nach Rebiopsie bei vorangegangenen negativen Ergebnissen in der Biopsie. Als Schwellenwert gilt ein Score ab 35. Ziel der Forschung ist es, durch den PCA3-Test die Anzahl der Biopsien bei erhöhten PSA-Werten zu reduzieren (Haese et al. 2008).

1.6.4 Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)

Die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) wird vor allem zur Volumenbestimmung der Prostata und für die sonographisch gesteuerten Stanzbiopsien verwendet. Prostatakarzinome erscheinen in der Sonographie als echoarme Areale.

1.6.5 Andere bildgebende Verfahren

Andere bildgebende Verfahren werden zum Staging des Prostatakarzinoms eingesetzt, wobei sich kein einzelnes Verfahren dafür durchsetzen konnte. Der Computertomo-

graphie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) fehlen die Sensitivität und Spezifität, um genaue Aussagen über die Tumorextension zu treffen. Zur Lymphknotendarstellung und zur Planung einer Strahlentherapie wird vorzugsweise die MRT genutzt. Die Ganzkörperskelettszintigraphie wird zur Darstellung von Knochenmetastasen verwendet, wobei dieses Verfahren sehr sensitiv, aber relativ unspezifisch ist. Erfahrungswerte haben außerdem gezeigt, dass positive Befunde bei einem PSA-Wert unter 10 ng/ml am wahrscheinlichsten falsch positiv sind, außer es liegen hochgradige Karzinome vor.

1.6.6 Prostatastanzbiopsie

Die Anzahl der Prostatastanzbiopsien ist seit der Einführung des PSA-Screenings drastisch gestiegen. Findet man in den vorausgegangenen Untersuchungen einen auffälligen Tastbefund und/oder einen erhöhten PSA-Wert (ab 4,0 ng/ml), so empfiehlt sich eine ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie der Prostata zur weiteren Abklärung. Der Eingriff wird ambulant durchgeführt. In der Regel wird nur ein lokales Anästhetikum verwendet. Antikoagulantien müssen vor dem Eingriff pausiert werden. Der Patient erhält einmalig ein Antibiotikum. Bei entzündlichen Prozessen der Prostata sollte die Stanzbiopsie nicht durchgeführt werden. Komplikationen, wie Hämaturie oder Hämato-

spermie treten selten auf und sind nach wenigen Tagen selbstlimitierend.

In der Regel werden mindestens 10 Stanz mit einer 18-Gauge-Nadel systematisch entnommen, wobei versucht wird, alle auffälligen Areale mit einzubeziehen. Die traditionelle Sextantstanzbiopsie, bei der seitengleich jeweils Stanz aus der Basis, der Mitte und dem Apex entnommen werden, wurde durch zusätzliche Probeentnahmen aus der dorsolateralen peripheren Zone und, falls klinisch indiziert, aus der Transitionalzone erweitert. Bei sehr großen Organen werden zwei Proben aus dem mittleren Teil der Prostata entnommen (Abbildung 1).

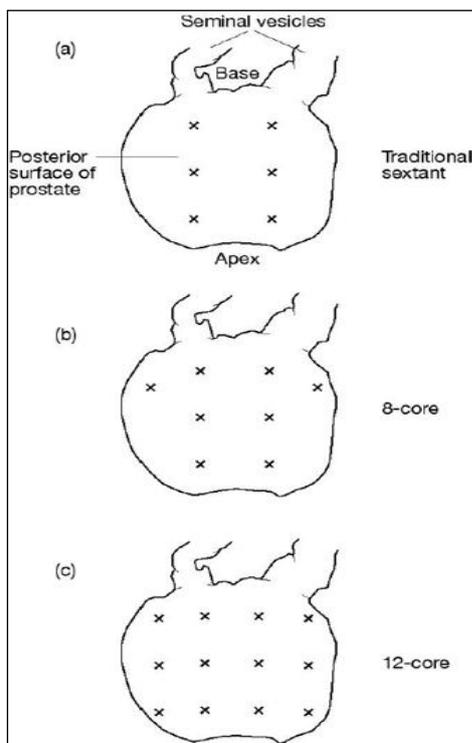


Abbildung 1: Biopsie Protokoll (Oxford Handbook of Urology 2006)

Jede Stanze muss idealerweise separat abgefüllt und mit dem Entnahmeort gekennzeichnet werden. Um Schnittpräparate, die die gesamte Länge der Stanze vollständig erfassen, anfertigen zu können, erfolgt eine plane Einbettung des Stanzmaterials. Für die histologische Bestimmung werden Hämatoxylin-Eosin-Färbungen (HE-Färbung) der Schnittpräparate angefertigt. Es werden immer auch ungefärbte Reserveschnitte aufbewahrt, die bei unklaren Befunden zur immunhistologischen Beurteilung benutzt werden (Köllermann und Sauter 2009).

In der histologischen Prostatakarzinomdiagnostik konzentriert man sich im Wesentlichen auf die Beurteilung der epithelialen Prostatazellen. Man unterscheidet in der normalen Prostata Drüse zwei verschiedene Zelltypen: Die äußere Schicht der Basalzellen und die innen liegenden sekretorischen Zellen (Abbildung 2):

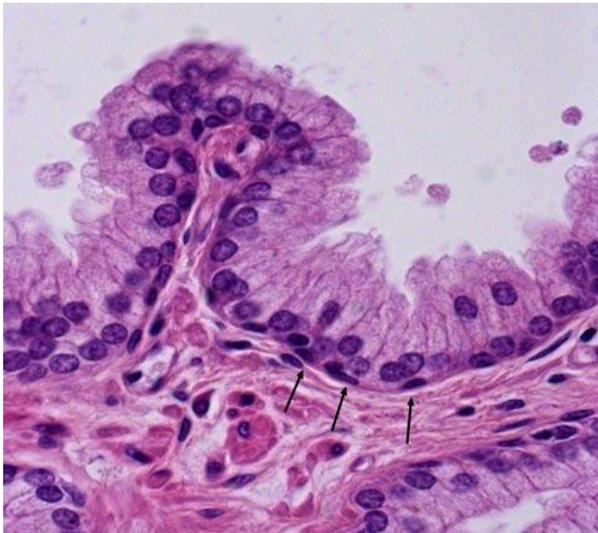


Abbildung 2: "Normale Prostata Drüse mit luminalseitig gelegenem sekretorischem Epithel sowie den die Drüse stromawärts begrenzenden Basalzellen (Pfeile)" (Köllermann und Sauter 2009)

In der histologischen Prostatakarzinomdiagnostik findet man zytologische Atypien der sekretorischen Zellen. In Prostatastanzen sind folgende diagnostische Kategorien von Bedeutung:

- Prostatakarzinom,
- ASAP,
- High-Grade-PIN,
- Varianten der Entzündung.

Außerdem ist der Verlust der Basalzellschicht ein wichtiges Charakteristikum des Prostatakarzinoms. Zur Darstellung der Basalzellen beziehungsweise zum Nachweis einer fehlenden Basalzellschicht werden verschiedene Antikörper wie 34 β E12 oder p63 zur spezifischen Färbung benutzt. Dadurch kann man besonders kleine (< 1 mm) oder sehr hochdifferenzierte Karzinome immunhistochemisch sichern. Zusätzlich kann man in circa 90 % der Prostatakarzinome eine vermehrte Expression von α -Methyl-

Coenzym-A-Reduktase (AMACR) nachweisen, welches ebenfalls ein exzellentes Diagnosekriterium darstellt (Köllermann und Sauter 2009).

Neben dem Nachweis eines Karzinoms wird die Stanzbiopsie zusätzlich zur Charakterisierung und prognostischen Einschätzung des Prostatakarzinoms genutzt. Dazu werden das Gleason Grading, die Tumorausdehnung in den Stanzzyllindern (mm oder %), die perineurale Invasion und die extraprostatiche Tumorausdehnung als prognostische Faktoren erhoben. Zur Messung der Tumormenge in den Stanzserien gibt es verschiedene Ansatzpunkte, die in Tabelle 1 dargestellt sind.

Tabelle 1: Verschiedene Varianten zur Messung der Tumormenge in Prostatastanzbiopsien.

Form	Definition
Gesamttumormenge in mm	Messung (entlang der Längsachse) der linearen Karzinomausbreitung in Millimeter, in allen Stanzen einer Serie
Maximale Tumormenge in mm	Messung der linearen Karzinomausbreitung in Millimeter, in der Stanze mit der größten Karzinommenge
Gesamttumormenge in %	Absolute Karzinommenge aller Stanzen einer Serie geteilt durch die Gesamtlänge aller Stanzen einer Serie
Maximale Tumormenge in %	Prozentualer Karzinomanteil in der Stanze mit der größten Karzinommenge
prozentualer Anteil der positiven Zylinder	Anzahl der Prostatakarzinom-positiven Stanzen einer Serie geteilt durch die Gesamtanzahl der Stanzen einer Serie

1.7 Gleason Muster

Donald F. Gleason entwickelte 1966 das mittlerweile weltweit angesehene Gleason Einstufungssystem. Es stellt einen der prognoserelevantesten Parameter dar und wird in der Aufarbeitung der Prostatastanzbiopsie und des Prostatektomiepräparates erhoben. Das Gleason Einstufungsmuster basiert rein auf dem architektonisch histologischen Bild des Tumors. Der Architekturverlust mit der zunehmenden Entdifferenzierung wird in fünf Abstufungen beschrieben (Abbildung 3). Ein weiterer Vorteil des Systems ist, dass eine Gleason Summe aus dem vorherrschenden (primären) Muster und dem zweithäufigsten (sekundären) Muster ermittelt wird. Liegt nur ein Wachstumsmuster vor, wird dieses verdoppelt. Liegen drei Wachstumsmuster vor, so wird die Gleason Summe in der

Prostatastanzbiopsie aus dem primären Muster und dem höchsten Muster, das nicht unbedingt das sekundäre Muster sein muss, gebildet. Liegen im Prostataktomiepräparat drei Muster vor, so wird die Gleason Summe aus primären und sekundären Muster gebildet und zusätzlich das tertiäre Muster dokumentiert (Epstein et al. 2005).

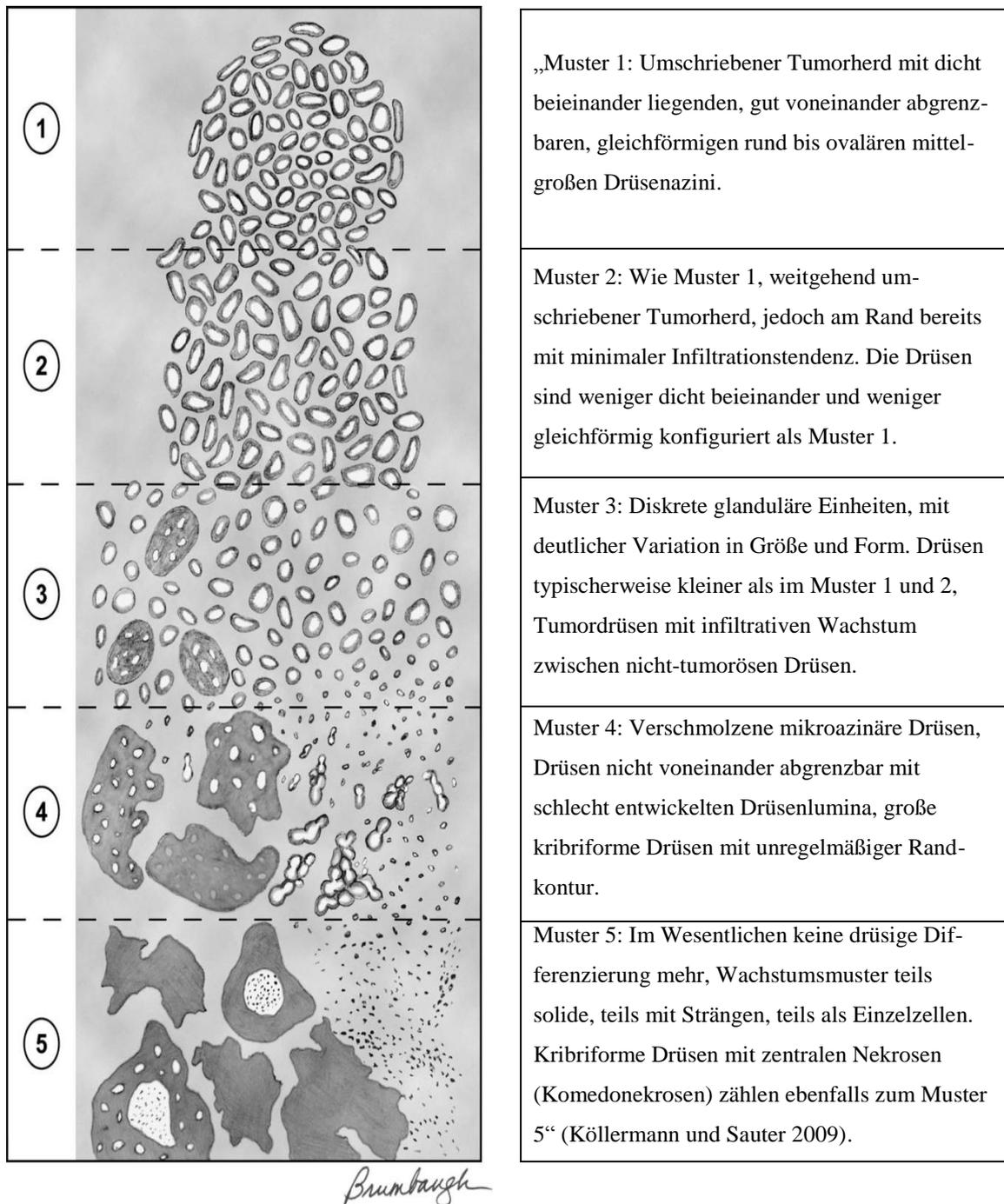


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Gleason Muster (Epstein et al. 2005)

1.8 Stadieneinteilung

Für die individuelle Therapieentscheidung und Prognosebeurteilung sowie die Vergleichbarkeit von Patientendaten werden Tumorerkrankungen klassifiziert. Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt mit dem seit 1992 international anerkannten TNM-Stagingsystem des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und des Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Die Entwicklung des TNM-Stagingsystems begann bereits in den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts und beinhaltete zum ersten Mal die Klassifizierung von Tumor, Node (Lymphknoten) und Metastasen. Somit werden die Größe beziehungsweise die Ausbreitung des Primärtumors (T1-T4), die Anzahl und/oder die Größe der regionalen Lymphknotenmetastasen (N0/N1) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M0/M1) kategorisiert (Miller und Montie 2006). Seit 2009 existiert die siebte Ausgabe des modifizierten TNM-Stagingsystems (Tabelle 2a und b). Dabei wurde im Vergleich zur sechsten Auflage von 2002 die mikroskopische Invasion des Blasenhalses von pT4 nach pT3a zurückgestuft. Die makroskopische Invasion des Blasenhalses wird nach wie vor als pT4 klassifiziert (Wittekind 2010). Ein Beispiel für eine T4-Klassifikation zeigt Abbildung 4.

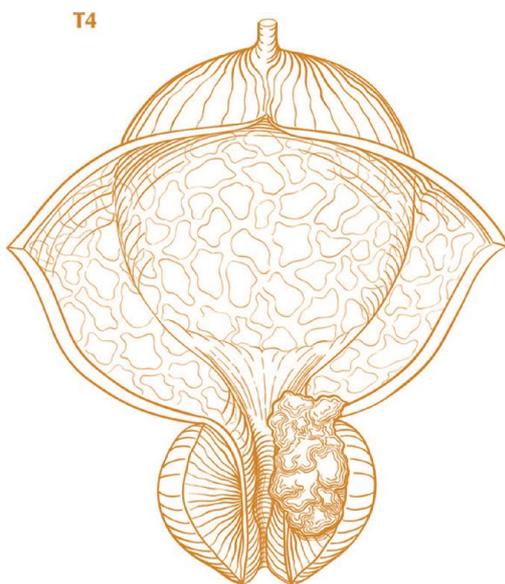


Abbildung 4: T4-Tumor infiltriert andere (als die Samenblasen) angrenzende Strukturen, wie: Harnblase, externer Sphinkter, Rektum, Levatormuskel, Beckenwand. (AJCC 7th edition 2009)

Tabelle 2a: Klinische Stadieneinteilung (T) des Primärtumors nach AJCC 7. Auflage 2009.

Stadium	Definition
TX	Kein Primärtumor tastbar
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1	Asymptomatischer Tumor
T1a	Zufallsbefund, histologisch sind $\leq 5\%$ des resezierten Gewebes mit Tumor befallen
T1b	Zufallsbefund, histologisch sind $> 5\%$ des resezierten Gewebes mit Tumor befallen
T1c	Tumor diagnostiziert durch Prostatastanzbiopsie, die aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes durchgeführt wurde
T2	Tastbarer Tumor, Tumorstadium auf Prostata beschränkt ^a
T2a	Tumor in der Hälfte oder weniger eines Lappens tastbar
T2b	Tumor in mehr als der Hälfte eines Lappens tastbar
T2c	Tumor in beiden Lappen tastbar
T3	Tastbarer Tumor, extrakapsuläre Tumorausbreitung ^b
T3a	Extrakapsuläre Tumorausbreitung (unilateral oder bilateral)
T3b	Tumor infiltriert die Samenblasen
T4	Tumor infiltriert andere (als die Samenblasen) angrenzende Strukturen, wie: Harnblase, externer Sphinkter, Rektum, Levatormuskel, Beckenwand
^a Tumoren, die in einem oder in beiden Prostatalappen durch Stanzbiopsien gefunden werden, aber weder tastbar noch durch Bildgebung sichtbar waren, werden als T1c klassifiziert ^b Tumordinfiltration in den Apex oder in (jedoch nicht darüber hinaus) die Kapsel werden als T2, nicht als T3, klassifiziert	

Tabelle 2b: Pathologische Stadieneinteilung (pTNM) des Prostatakarzinoms nach AJCC 7. Auflage 2009.

Stadien	Definition
Primärtumor	
pT2^c	Organbegrenztetes Wachstum
pT2a	Unilaterales Wachstum in der Hälfte oder weniger eines Lappens
pT2b	Unilaterales Wachstum in mehr als der Hälfte eines Lappens, aber kein Wachstum in beiden Lappen
pT2c	Bilaterales Wachstum
pT3	Extraprostatische Ausbreitung
pT3a	Extraprostatische Ausbreitung oder mikroskopische Invasion des Blasenhalses ^d
pT3b	Infiltration der Samenblasen
pT4	Infiltration von Rektum, Levatormuskel und/oder Beckenwand
Regionale Lymphknotenmetastasen	
NX	Regionale Lymphknotenmetastasen wurden nicht gesucht
N0	Kein Nachweis von regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ein oder mehreren regionalen Lymphknoten
Fernmetastasen^e	
MX	Fernmetastasen wurden nicht gesucht
M0	Kein Nachweis von Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen
M1a	Metastasen in einem oder mehreren distalen Lymphknoten
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Metastasen in weiteren Organen
^c es existiert keine pathologische T1-Einteilung	
^d ein positiver Resektionsrand sollte als R1 klassifiziert werden (verbleibende mikroskopische Infiltration)	
^e werden Fernmetastasen in mehreren Organen gefunden, wird die pM1c-Klassifikation angewandt	

1.9 Therapie

Die Entscheidung zu einer bestimmten Therapie gestaltet sich oft schwer und muss individuell unter verschiedenen Gesichtspunkten getroffen werden. Die Tumorerkrankung wird nach Risikogruppen eingestuft, die unter anderem den weiteren Progress, eine eventuelle Metastasierung und das Ansprechen auf bestimmte Therapien einschätzen. Spezifische Nomogramme helfen, die Tumorerkrankung zu bewerten. Ein anerkanntes Nomogramm wurde 1997 von Partin et al. erstmals aufgestellt, es steht unter ständiger Aktualisierung. Danach erfolgt die Risikoeinstufung über das klinische Stadium nach der TNM-Einstufung des AJCC/UICC, dem präoperativen PSA-Wert im Serum und der Gleason Summe in der Prostatastanzbiopsie (Partin et al. 2001). Nach der neuen Klassifikation des AJCC von 2009 wird die Gleason Summe als bevorzugter Prognoseparameter verwendet und es wurden mit den Kriterien, die auch von Partin et al. empfohlen sind, Risikogruppen erstellt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Risikogruppen nach AJCC 7. Auflage 2009.

Gruppe	T	N	M	PSA	Gleason
1	T1a-c	N0	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
2a	T1a-c	N0	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥ 10 ≤ 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA ≥ 10 ≤ 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T2b	N0	M0	PSA < 20	Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
2b	T2c	N0	M0	Alle PSA-Werte	Alle Gleason Summen
	T1-2	N0	M0	PSA ≥ 20	Alle Gleason Summen
	T1-2	N0	M0	Alle PSA-Werte	Gleason ≥ 8
3	T3a-b	N0	M0	Alle PSA-Werte	Alle Gleason Summen
4	T4	N0	M0	Alle PSA-Werte	Alle Gleason Summen
	Alle T-Werte	N1	M0	Alle PSA-Werte	Alle Gleason Summen
	Alle T-Werte	N0/N1	M1	Alle PSA-Werte	Alle Gleason Summen

Gerade bei Patienten mit einem niedrigen Risiko sollte man den Therapieerfolg und mögliche Nebenwirkungen stark in die Entscheidungsfindung mit einbeziehen, da es oft nicht bewiesen ist, ob kurative Therapieansätze das Leben der Betroffenen tatsächlich verlängern und die Lebensqualität durch Kurz- und Langzeitnebenwirkungen stark beeinträchtigt werden kann.

1.9.1 Watchful Waiting

Patienten, deren Befund zu niedrigen Risikogruppen zugeordnet wurde und deren Überlebenszeit, entweder durch hohes Alter und/oder durch Komorbiditäten, begrenzt ist, wird unter anderem die Option des Watchful Waiting empfohlen. Watchful Waiting oder auch Active Surveillance genannt, bedeutet, dass man keine aktive Therapie beginnt, bevor der PSA-Wert nicht weiter angestiegen ist oder der Patient symptomatisch wird. Eine Überbehandlung oder die Einschränkung der Lebensqualität durch Nebenwirkungen einer Therapie werden damit vermieden, zumindest physisch ist der Patient unverändert. Patienten können allerdings Ängste wegen des unbehandelten Tumors und dessen Folgen entwickeln und dadurch in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sein. Die Gefahr des Watchful Waiting ist, dass der Zeitpunkt bei dem der Tumor noch kurativ behandelbar gewesen wäre, durch zu schnellen Progress verpasst wird. Holmberg et al. (2002) zeigten auch, dass das Risiko Fernmetastasen zu entwickeln oder an dem Prostatakarzinom zu versterben, nach circa sechs Jahren höher ist, als bei Patienten, bei denen im gleichen niedrigen Tumorstadium eine Prostatektomie durchgeführt wurde.

1.9.2 Radikale Prostatektomie

Die erste radikale Prostatektomie wurde 1867 von Billroth in Zürich durchgeführt. In den vierziger Jahren des letzten Jahrhunderts etablierte Millen den operativen retro-pubischen Zugang (Eastham und Scardino 2006). Mit den Kenntnissen der periprostatistischen Anatomie wurde die Operationstechnik immer mehr verfeinert und die Risiken, wie Impotenz, Inkontinenz und hoher Blutverlust während der Operation verringert. Der kurative Therapieerfolg der radikalen Prostatektomie besteht darin, den gesamten Tumor zu entfernen. Tumorzellen im chirurgischen Präparaterand sind assoziiert mit einem zwei- bis vierfach höheren Risiko eines Rezidivs (Eastham und Scardino 2006). Die nervenerhaltende Operation ist für die postoperative Potenz und

Harnkontinenz entscheidend. Allerdings trägt sie ein hohes Risiko, positive chirurgische Präparateränder zu hinterlassen, da die Tumorzellen vorzugsweise entlang der Kapselperforationsstellen des neurovaskulären Bündels extraprostatisch wachsen. Graefen et al. (2001), Ohori et al. (2004) und zuletzt Steuber et al. (2006) haben versucht das Nomogramm von Partin et al. (2001) dahingehend zu modifizieren, seitspezifisches extraprostatisches Wachstum sicher voraussagen zu können. Dafür entwickelten sie Nomogramme, die zu den drei von Partin et al. (2001) verwendeten Faktoren zusätzlich den prozentualen Anteil der positiven Zylinder einer Stanzbiopsie und den prozentualen Anteil der Gesamttumormenge in einer Stanzbiopsie hinzufügten. Steuber et al. (2006) entwickelten und validierten ein Nomogramm mit einer 80 prozentigen Treffsicherheit, ein seitspezifisches, extraprostatisch gewachsenes Prostatakarzinom vorherzusagen. Die postoperative Kontrolle des PSA-Wertes ist eine sichere Methode, ein Rezidiv früh zu erkennen, da es sich durch ein erneutes Ansteigen des, nach der radikalen Prostatektomie auf 0 ng/ml gefallen, PSA-Wertes im Serum äußert.

1.9.3 Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie wird von extern oder als interstitielle Implantation in die Prostata (Brachytherapie) verabreicht.

Die perkutane Strahlentherapie wird mittlerweile dreidimensional konformal geplant, so dass gezielt höhere Strahlendosen in die Prostata appliziert und die Schädigung des angrenzenden Gewebes und damit verbundene Nebenwirkungen reduziert werden können. So ist es möglich, dass Strahlendosen über 80 Gy in den Tumor abgegeben werden, was nachweislich eine höhere Tumorkontrollrate mit sich zieht. Diese Therapie ist bei Patienten mit Komorbiditäten, die eine Operation risikoreich oder unmöglich machen, anwendbar. Die Gefahr der Inkontinenz ist praktisch nicht gegeben. Nebenwirkungen können während der Therapiephase auftreten. Dies sind meist Komplikationen im intestinalen und/oder harnabführenden Bereich, durch Strikturen. Auch die Gefahr durch die Therapie impotent zu werden, ist gegeben.

Die perkutane Strahlentherapie kann auch mit einer adjuvanten Hormontherapie kombiniert werden. Dies ermöglicht verbesserte Prognosen hinsichtlich der karzinomfreien und absoluten Überlebenszeit bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Karzinom (Pilepich et al. 2005, Souhami et al. 2009).

Die perkutane Strahlentherapie wird auch adjuvant zur radikalen Prostatektomie angewendet, um die Prognose für ein rezidivfreies Überleben zu verbessern. Der Vorteil der adjuvanten Strahlentherapie gegenüber der „wait-and-watch“-Strategie nach einer Prostatektomie konnte in Studien nachgewiesen werden (Bolla et al. 2005, Thompson et al. 2006). Wiegel et al. (2009) zeigten ebenfalls den Vorteil einer adjuvanten Strahlentherapie, wobei das Patientenkollektiv zusätzlich auf einen nicht nachweisbaren PSA-Wert nach Prostatektomie begrenzt wurde.

Bei der Brachytherapie werden radioaktive Strahler transperineal direkt in die Prostata implantiert. Die abgegebene Strahlenenergie nimmt exponentiell mit dem Quadrat des zunehmenden Abstandes von der Strahlenquelle ab. Damit wird die Bestrahlung innerhalb der Prostata intensiviert und auf das umliegende Gewebe minimiert. Die Dosisberechnung und Implantation der Strahler wird computergesteuert und CT- und ultraschallgestützt geplant. Die Toleranz bei den Patienten ist gut, als Nebenwirkungen werden Pollakisurie und Drangsymptomatik angegeben. Die Erfolge dieser Therapie ähneln denen der perkutanen Strahlentherapie bei organbegrenzten Karzinomen. Dabei ist die Brachytherapie durch ihre einmalige Anwendung patientenfreundlicher. Die Gefahr der Impotenz ist jedoch ebenso gegeben. Die Brachytherapie beschränkt sich auf organbegrenzte Karzinome und sie sollte nicht bei einem Prostatavolumen über 60 ml angewendet werden.

1.9.4 Hormontherapie

Hormontherapien werden in der palliativen Betreuung bei fortgeschrittenen, metastasierten Prostatakarzinomen angewendet. Die Therapie mit Medikamenten, die den Serumtestosteronspiegel senken, hat einen voraussehbaren Verlauf:

- initiales Ansprechen,
- stabile Phase ohne Tumorprogression,
- Phase erneuten Wachstums als hormonunabhängiger Tumor.

Die Therapie basiert auf der Androgenblockade oder auf der Hemmung der Androgenproduktion. Circa 90 % der Androgene werden im Hoden produziert, die anderen 10 % in den Nebennieren. Eine Möglichkeit der Androgenablation ist die chirurgische Orchiektomie, die allerdings auf wenig Zustimmung bei den Patienten stößt. Medikamentös stehen GnRH-Analoga, Östrogene und Antiandrogene zur Verfügung. GnRH-Analoga führen zum Anstieg des luteinisierenden Hormons (LH) und des

Follikel stimulierenden Hormons (FSH), welcher über einen Rückkopplungsmechanismus zur Herunterregulierung der hypophysären Rezeptoren führt. Dies hat eine chemisch induzierte Kastration als Ergebnis. Initial kommt es durch die Stimulation der Leydigzellen zu einem Testosteronanstieg („flare-up“). Dies bewirkt eine temporäre Verschlechterung obstruktiver Symptomaten, deshalb darf die Therapie bei diesen Patienten nicht angewendet werden. Die GnRH-Analoga haben eine geringere Nebenwirkungsrate als die Östrogene. Östrogene besitzen den gleichen Wirkungsmechanismus, verursachen allerdings schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen, wie Phlebitiden, Embolien und Apoplexie, und werden aus diesem Grund kaum noch angewendet. Antiandrogene blockieren die Androgenbindung an den Rezeptor. Sie haben weniger Nebenwirkungen. Die Monotherapie konnte jedoch keinen langfristigen Therapieerfolg erzielen. Antiandrogene werden zusammen mit GnRH-Analoga angewendet, was einen geringen Überlebensvorteil (< 10 %) bringt. Durch den Einsatz von testosteronsenkenden Medikamenten kommt es zum Androgenentzugssyndrom, welches sich durch Symptome wie Hitzewallungen, Müdigkeit, Schwäche, Impotenz, Verlust der Muskelmasse, Reduktion der Knochendichte, Anämie, Charakterveränderung und Depression äußert. Den Knochenveränderungen kann man mit Bisphosphonaten und Vitamin D-Substitution entgegenwirken (Scher 2005).

1.10 Darstellung der Literatur zur Tumormenge in Prostatastanzbiopsien

Wie in dieser Arbeit haben sich schon verschiedene Autoren mit dem Aussagewert der Tumorausdehnung in der Prostatastanzbiopsie auseinandergesetzt. Korrelationen zwischen der Tumorausdehnung in der Stanzbiopsie und dem Gleason Muster (in der Stanzbiopsie und im Prostatektomiepräparat) und dem Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie sowie dem pathologischen Stadium und dem positiven chirurgischen Resektionsrand im radikalen Prostatektomiepräparat und Lymphknotenmetastasen werden beschrieben. Tabelle 4 zeigt die Literatur im Überblick, dabei wurden nur Arbeiten ausgewählt, die die Tumorausbreitung in der Prostatastanzbiopsie entweder im prozentualen Anteil berechnet oder in Millimeter gemessen haben. Eine weitere Möglichkeit die Tumorausbreitung in der Prostatastanzbiopsie zu berechnen, ist, den prozentualen Anteil der positiven Zylinder einer Stanze zu berechnen. Diese Berechnung wurde jedoch in unserer Studie nicht durchgeführt.

Tabelle 4: Darstellung der Literatur zur Tumormenge in Prostatastanzbiopsien.

Publikation	n	Tumormenge in der Biopsie	Signifikante Übereinstimmungen
Helpap B et al. 2009	1000	<u>Gesamttumormenge in %</u> ≤ 20 %: hohe Korrelation zu Gleason Summe 6, 7a > 20 %: hohe Korrelation zu Gleason Summe 7b, 8, 9	Hohe Signifikanzen zwischen Tumorausbreitung in der Stanze und Gleason Summe in der Stanze (p < 0,0001).
Brimo F et al. 2008	100	<u>Gesamttumorlänge in mm</u> 5,2 mm (Median) 0,3–53 mm (Intervall)	Die Tumurlänge in Stanzbiopsien zeigt eine signifikante Übereinstimmung zu pT3, die aufgrund verschiedener Messarten (siehe Tabelle 1) zwischen p = 0,018 und p = 0,05 variieren.
Hayashi N et al. 2007	209	<u>Maximale Tumurlänge in mm</u> 4 mm (Median) 0,2-19 mm (Intervall) ≤ 1,7 mm = 40 (19 %) 1,8-5,9 mm = 99 (47 %) 6-11,9 mm = 44 (21 %) ≥ 12 mm = 26 (12 %)	Die maximale Tumurlänge stimmt signifikant (p < 0,001) mit der pathologischen Gleason Summe, pT3a + b, N1 und dem positiven chirurgischen Resektionsrand überein.
Suekane S et al. 2007	117	<u>Gesamttumormenge in %</u> 11,7 % (Median) 0,4-100 % (Intervall)	Die Gesamttumormenge in % zeigt eine hohe Übereinstimmung mit dem pT3a- (p < 0,0001), dem pT3b-Stadium (p = 0,0003) und dem positiven chirurgischen Resektionsrand (p = 0,0118). Zusätzlich signifikante Übereinstimmung (p < 0,0001) des Gleason Grades 4/5 in der Biopsie zu allen 3 pathologischen Befunden.
Villamón-Fort R et al. 2007	140	<u>Gesamttumormenge in %</u> 20,1 ± 17,0 (Mittelwert ± SD)	Größter prädiktiver Aussagewert (p < 0,0001) zu organbegrenztem Wachstum. Zusätzlich: PSA-Wert (p = 0,012), Gleason Summe (p = 0,028), cT-Stadium (p = 0,009)

Park E A et al. 2007	104	<u>Gesamttumormenge in cm</u> pT2: 1,18 ± 1,36 ≥ pT3: 4,96 ± 3,51 <u>Gesamttumormenge in %</u> pT2: 5,59 ± 6,47 ≥ pT3: 23,23 ± 16,45 <u>Maximale Tumورlänge in cm</u> pT2: 0,47 ± 0,35 ≥ pT3: 1,14 ± 0,33	Die maximale Tumорlänge in cm ist der aussagekräftigste Wert über das Tumорstaging ($p < 0,001$). Wobei die beiden anderen Messwerte ebenfalls eine hohe Signifikanz haben ($p < 0,001$). Eine maximale Tumорlänge $< 0,9$ cm, ein PSA-Wert < 16 ng/ml und eine Gleason Summe < 7 lassen auf ein organbegrenzttes Wachstum schließen.
López J I et al. 2006	290	<u>Tumорlänge in mm + Gleason Summe (GS)</u> 1.: > 22 mm = 100 % extraprostatiches Wachstum 2.: > 12 mm + GS > 7 = 100 % extraprostatiches Wachstum 3.: ≥ 5 mm + GS > 7 = 80 % extraprostatiches Wachstum	Die Kombination von Tumорlänge in mm und Gleason Summe zeigt eine signifikante Übereinstimmung ($p = 0/0/0,024$) mit extraprostatiches Tumорwachstum
Naya Y et al. 2004	430	<u>Maximale Tumорlänge in mm</u> < 7 mm: n = 284, davon n = 49 (17 %) extraprostatiches Wachstum ≥ 7 mm: n = 52, davon n = 25 (48 %) extraprostatiches Wachstum <u>Gesamttumormenge in %</u> < 50 %: n = 140, davon n = 22 (16 %) extraprostatiches Wachstum ≥ 50 %: n = 84, davon n = 43 (51 %) extraprostatiches Wachstum	Beide Messungen von Tumorausbreitung in der Stanzbiopsie zeigen hohe Signifikanzen zu extraprostatiches Tumорwachstum ($p < 0,0001$).
Koh H et al. 2003	763	<u>Gesamttumormenge in %</u> < 5 %: n = 299 (40 %) 5,1-10 %: n = 168 (22 %) 10,1-20 %: n = 156 (20 %) > 20 %: n = 140 (18 %)	Die Gesamttumormenge in % zeigt eine hohe Übereinstimmung ($p = 0,005$) zu pT3b. Zusätzlich: PSA-Wert ($p = 0,005$), Gleason Primärgrad ($p = 0,028$).
Leite K M et al. 2003	132	<u>Gesamttumormenge in %</u> pT2: 20 % (Median) pT3: 40 % (Median)	Hohe Übereinstimmung zum pathologischen Tumорstadium ($p < 0,0001$).

Freedland S J et al. 2003	355	<u>Gesamttumormenge in %</u> 8 % (Median)	Hohe Übereinstimmung zu pT3 (p = 0,007), pT3b (p < 0,001) und positiven chirurgischen Resektionsrand (p = 0,017).
DiMarco S et al. 2003	274	<u>Gesamttumormenge in %</u> einzelne Daten nicht dargestellt <u>Perineuralscheidenbefall</u> einzelne Daten nicht dargestellt	Jeweils hoher Aussagewert zu Tumorumfang bei organbegrenztem Wachstum (p < 0,001) und zu organbegrenztem Wachstum (p < 0,001/0,016). Die Gesamttumormenge in % besitzt, im Gegensatz zum Perineuralscheidenbefall (p = 0,811), ebenfalls einen prädiktiven Wert zum extraprostatischen Wachstum (p = 0,003).
Bismar T A et al. 2003	215	<u>Verschiedene Messungen, sowohl prozentual, als auch metrisch</u> Tumurlänge < 0,5 mm: n = 29 (14 %), davon pT2 n = 26 (90 %) und pT3 n = 3 (10 %) <u>Perineuralscheidenbefall</u> n = 24 (11 %)	Verschiedene Messungen der Tumormenge in Stanzbiopsien sind signifikant zu extraprostatischem Wachstum und zu einem positiven chirurgischen Resektionsrand. Gesamttumormenge in %: p = 0,003/0,0001 Gesamttumormenge in mm: p = 0,009/0,003 Maximale Tumormenge in %: p = 0,004/0,001 Der Perineuralscheidenbefall in der Prostatastanzbiopsie hat keinen Aussagewert über das extraprostatische Wachstum (p = 0,31) oder über den positiven chirurgischen Resektionsrand (p = 0,15).
Linson P W et al. 2002	184	<u>Gesamttumormenge in %</u> ≤ 50 %: n = 147 (80 %) > 50 %: n = 37 (20 %)	Es konnten keine klinisch relevanten Informationen in Bezug auf das pT-Stadium (p = 0,02), zur pathologischen Gleason Summe (p = 0,06) und zum positiven chirurgischen Resektionsrand (p = 0,95) gefunden werden.

Freedland S J et al. 2002	190	<u>Gesamttumormenge in %</u> einzelne Daten nicht dargestellt <u>Perineuralscheidenbefall</u> einzelne Daten nicht dargestellt	Die Gesamttumormenge und der Perineuralscheidenbefall zeigen eine hohe Übereinstimmung zum pT3-Stadium ($p = 0,005/0,024$) und zum pT3b-Stadium ($p = 0,002/0,016$) und keine Signifikanz zum positiven chirurgischen Resektionsrand.
Grossklaus D J et al. 2002	135	<u>Gesamttumormenge in %</u> einzelne Daten nicht dargestellt	Hohe Signifikanz ($p < 0,001$) zusammen mit dem PSA-Wert ($p < 0,001$) und der Gleason Summe ($p < 0,001$) zum pathologischen Stadium und zu dem Tumolvolumen.
Egawa S et al. 2001	178	<u>Risikogruppen</u> 1. niedrig: $n = 42$ (24 %) 2. mittel: $n = 71$ (40 %) 3. hoch: $n = 65$ (36 %)	Höhere Risikogruppen zeigten eine signifikante Zunahme des extrakapsulären Wachstums ($p < 0,0001$) und eine signifikante Zunahme des Tumolvolumens. Keine Signifikanz zum pN-Stadium.
Sebo T J et al. 2001	454	<u>Gesamttumormenge in %</u> 33,3 % (Median) 7,7-100 % (Intervall)	Prädiktiver Aussagewert über Tumolvolumen ($p < 0,0001$). Zusätzlich: PSA-Wert ($p < 0,001$). Keine Signifikanz zum extraprostatischen Wachstum.
Noguchi M et al. 2001	222	<u>Gesamttumormenge in mm</u> 6,5 mm (Mean) 0,5-34 mm (Intervall)	Keine Signifikanz zum pathologischen Gleason Grad 4/5, zu pT3-4, zu N1 oder zum positiven chirurgischen Resektionsrand. Es besteht eine Signifikanz ($p < 0,0001$) zum Tumolvolumen.
Cheng L et al. 2000	339	<u>Gesamttumormenge in %</u> < 10 %: $n = 55$ (16 %) 10-19,9 %: $n = 64$ (19 %) 20-39,9 %: $n = 94$ (28 %) ≥ 40 %: $n = 126$ (37 %)	Eine hohe Übereinstimmung zum positiven chirurgischen Resektionsrand ($p < 0,001$). Zusätzlich: PSA-Wert ($p < 0,001$)
Sebo T J et al. 2000	207	<u>Gesamttumormenge in %</u> pT2: 8,0 % (Median) pT3: 22,5 % (Median)	Eine hohe Übereinstimmung ($p = 0,0009$) zusammen mit dem PSA-Wert ($p = 0,005$) und der Gleason Summe ($p = 0,03$) zu dem pathologischen Stadium und dem Tumolvolumen.

<p>Ravery V et al. 2000</p>	<p>143</p>	<p><u>Gesamttumormenge in %</u> pT2: 10 % (Median) pT3: 26 % (Median) <u>positiver Präparaterand:</u> 22 % (Median)</p>	<p>Hoher prädiktiver Wert zum pathologischen Stadium (p = 0,001), keine Signifikanz zum positiven chirurgischen Resektionsrand (p = 0,66). PSA-Wert und Gleason Summe zeigen jeweils keine Signifikanz (p = 0,591/0,34 und p = 0,482/0,17).</p>
<p>Rubin M A et al. 2000</p>	<p>632</p>	<p><u>Gesamttumormenge in % bei pT3-Stadien</u> < 40 %: 18 % pT3 ≥ 40-60 %: 33 % pT3 60-80 %: 50 % pT3 > 80 %: 63 % pT3 <u>Maximale Tumormenge in % bei pT3-Stadien</u> < 40 %: 18 % pT3 ≥ 40-60 %: 36 % pT3 60-80 %: 41 % pT3 > 80 %: 54 % pT3 <u>Perineuralscheidenbefall bei pT3-Stadien</u> positiv: 50 % negativ: 25 %</p>	<p>Die maximale Tumormenge in % hat einen größeren prädiktiven Aussagewert gegenüber pT3-Tumoren, wobei beide Messwerte signifikant sind (p = 0,001). Der Perineuralscheidenbefall zeigt ebenfalls eine hohe Signifikanz zu pT3-Tumoren (p = 0,001). Es besteht eine hohe Interaktion zwischen maximaler Tumormenge und einem Perineuralscheidenbefall.</p>
<p>Gao et al. 2000</p>	<p>62</p>	<p><u>Gesamttumormenge in % bei pT3-Stadien und positivem chirurgischen Resektionsrand</u> ≤ 10 %: 9 %/18 % > 10 %: 36 %/50 % <u>Maximale Tumormenge in % bei pT3-Stadien und positivem chirurgischen Resektionsrand</u> ≤ 25 %: 6 %/6 % > 25 %: 11 %/14 %</p>	<p>Hohe Signifikanzen beider Messwerte zum extraprostatischen Wachstum (p = 0,01/0,004) und zum positiven chirurgischen Resektionsrand (p = 0,007/0,01). PSA-Wert, Gleason Summe und cT-Stadien sind jeweils nicht signifikant</p>

<p>Goto Y et al. 1998</p>	<p>190</p>	<p><u>Totale Tumورlänge in mm</u> ≤ 5 mm: n = 82 (43 %) 5-10 mm: n = 31 (16 %) 10-20 mm: n = 39 (21 %) ≥ 20 mm: n = 38 (20 %) <u>Tumورlänge in % mit Gleason Grad 4/5</u> 0 %: n = 132 (70 %) 0,1-9,9 %: n = 11 (5 %) 10-29,9 %: n = 24 (13 %) ≥ 30 %: n = 23 (12 %)</p>	<p>Die absolute Tumورlänge (p < 0,0005) und der prozentuale Anteil schwach differenzierter Karzinome (p < 0,021) in Prostatastanzbiopsien stimmen signifikant mit einem pT3b-Stadium und mit Lymphknotenmetastasen überein. Zusätzlich: PSA-Wert (p = 0,028)</p>
<p>Bostwick D G et al. 1996</p>	<p>314</p>	<p><u>Gesamttumormenge in %</u> < 10 %: n = 115 (37 %) 20-40 %: n = 112 (36 %) 50-60 %: n = 51 (16 %) ≥ 70 %: n = 36 (11 %) <u>Perineuralscheidenbefall</u> positiv: 116 (37 %), davon extraprostatiches Wachstum n = 45 und Samenblasenbefall n = 22</p>	<p>Die Gesamttumormenge in % hat einen signifikanten Aussagewert (p < 0,001) über pT3a + b-Stadium. Der Perineuralscheidenbefall in der Biopsie hat einen hohen Aussagewert gegenüber einem extraprostatiches Wachstum (p = 0,006) und einem pT3b-Stadium (p = 0,008). Zusätzlich: PSA-Wert und Gleason Summe.</p>

2. Material und Methoden

Als Grundlage dieser Studie dienten anonymisierte Daten von insgesamt 15.190 Prostatastanzbiopsien und 5.475 radikalen Prostatektomien, die in den Jahren zwischen 1995 und 2002 an der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf durchgeführt wurden. Die urologischen und pathologischen Daten wurden in eine gemeinsame Datenbank eingegeben. Für die statistische Auswertung wurde die Software JMP 8.0 (SAS Institute Inc, NC, USA) verwendet. Für den Vergleich verschiedener Kategorien wie zum Beispiel Gleason Muster in der Prostatastanzbiopsie und in dem dazugehörigen Prostatektomiepräparat wurde ein Mehrfeldertest durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test (Likelihood) wurde angewendet, um statistische Zusammenhänge zu identifizieren. Zusätzlich wurden Daten aus mehreren, zu ähnlichen Fragestellungen schon bestehenden, Arbeiten vergleichend hinzugezogen.

3. Ergebnisse

3.1 Das Patientenkollektiv

Das gesamte Kollektiv umfasste 15.190 Prostatabiopsien (Stanzserien) mit insgesamt 98.172 einzelnen Probeentnahmen und 5.475 radikalen Prostatektomiepräparaten.

Die Zahl der untersuchten Entnahmeorte in den Stanzserien variierte von 1 bis 24. Die einzelnen Entnahmeorte wurden zu Beginn zwischen karzinomhaltig und karzinomfrei differenziert. Die Tabelle 5 zeigt die Anzahl der Entnahmeorte und die jeweiligen positiven beziehungsweise negativen Stanzserienergebnisse des gesamten Kollektivs. In der Abbildung 5 werden die positiven Ergebnisse aller Stanzserien in den einzelnen Entnahmeorten dargestellt.

In die Studie eingeschlossen wurden alle Stanzserien, bei denen ein Karzinom diagnostiziert worden war und bei denen die Tumormenge aus den vorhandenen Angaben quantifiziert werden konnte und wenn durchgeführt, die dazugehörigen Präparate der radikalen Prostatektomie. Die Tumormenge der Stanzserien wurde entweder direkt ausgemessen oder aber die Stanzzyylinder makroskopisch ausgemessen und der prozentuale Tumoranteil geschätzt. Entsprechend den Auswahlkriterien für das Patientenkollektiv enthielten 7.041 Stanzserien (6.588 Patienten) ein Karzinom, davon konnte bei 3.771 Stanzserien die Tumormenge quantitativ erfasst werden. Dies erfolgte bei 311 (8,2 %) Stanzserien über direktes Ausmessen und bei 3.460 (91,8 %) Stanzserien über die Berechnung des prozentualen Anteils. Die 3.771 Stanzserien be-

inhalten insgesamt 24.878 einzelne Entnahmeorte, von denen 11.896 karzinomhaltig waren, bei 981 (8,2 %) Entnahmeorten wurde die Tumormenge durch direkte Ausmessung und bei 10.915 (91,8 %) Entnahmeorten durch prozentuale Berechnung quantifiziert.

Die Häufigkeitsverteilung der Tumormenge pro Stanzserie ist in 2 mm-Schritten in der Tabelle 6 und in der Abbildung 6 dargestellt. Dabei ist ersichtlich, dass die meisten tumorhaltigen Stanzserien Tumormengen zwischen 0,1 und 2 mm enthielten. Für weitere statistische Untersuchungen wurden die Stanzserien des Patientenkollektivs zur Darstellung der Tumormenge in Millimeter in sechs Gruppen wie folgt eingeteilt: ≤ 2 mm; 2,1-5,0 mm; 5,1-10 mm; 10,1-20 mm; 20,1-40 mm und > 40 mm.

Es werden sich in den folgenden verschiedenen Untersuchungen unterschiedliche Gesamtanzahlen der Stanzserien und der Prostatektomiepräparate ergeben. Das ist darauf zurückzuführen, dass die pathologischen Differenzierungen, wie Gleason Muster, Perineuralscheidenbefall, pathologisches Stadium, positiver chirurgischer Resektionsrand und Nodalstatus nicht immer zu jedem des zur Verfügung stehenden Präparates durchgeführt beziehungsweise erfasst werden konnten.

Tabelle 5: Die Häufigkeit der Entnahmeorte in den gesamten Stanzserien.

n Entnahmeorte	karzinomhaltig		n gesamt
	ja	nein	
1	295	384	679
2	542	888	1.430
3	44	46	90
4	94	91	185
5	31	31	62
6	3.123	2.272	5.395
7	93	74	167
8	2.420	3.685	6.105
9	23	31	54
10	363	614	977
11	3	2	5
12	7	11	18
13	0	1	1
16	0	1	1
18	0	1	1
20	2	8	10
24	1	2	3
28	0	2	2
32	0	1	1
n gesamt	7.041	8.149	15.190

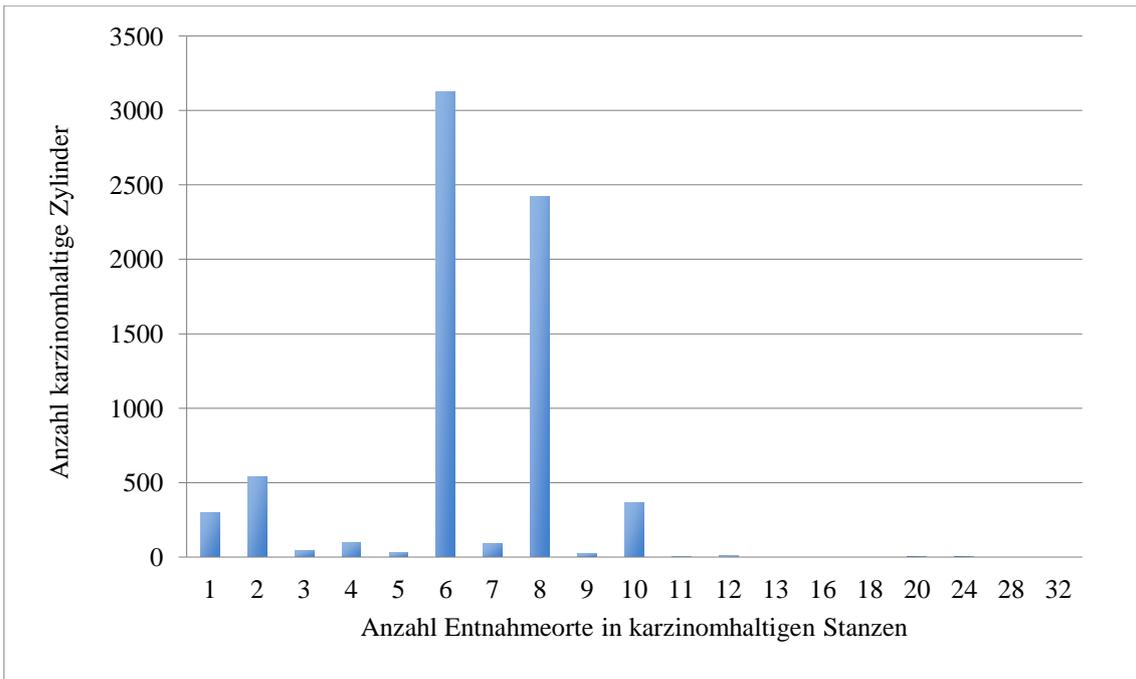


Abbildung 5: Die Häufigkeit der karzinomhaltigen Entnahmeorte.

Tabelle 6: Die Häufigkeitsverteilung der Tumormenge in den Stanzserien in 2 mm-Schritten.

n Häufigkeiten	Tumormenge in mm								
	0,1-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-14	14-16	16-18
1	651	440	307	267	222	204	151	163	118
2	92	59	32	33	24	23	14	13	7
3	9	4	4	7	6	1	3	1	3
4	2	1	0	2	2	1	2	1	0
5	1	1	0	0	0	0	0	0	0
6	2	0	0	0	0	0	0	0	0
n gesamt	757	505	343	309	254	229	170	178	128
% gesamt	20,1	13,4	9,1	8,2	6,7	6,1	4,5	4,7	3,4

n Häufigkeiten	Tumormenge in mm								
	18-20	20-22	22-24	24-26	26-28	28-30	30-32	32-34	34-36
1	128	87	81	66	69	40	40	41	31
2	10	8	5	8	3	3	4	1	4
3	2	0	1	0	2	1	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	1	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
n gesamt	140	95	87	74	74	45	44	42	35
% gesamt	3,7	2,5	2,3	2,0	2,0	1,2	1,2	1,1	0,9

n Häufigkeiten	Tumormenge in mm								
	36-38	38-40	40-42	42-44	44-46	46-48	48-50	50-52	52-54
1	31	23	32	22	17	10	9	12	12
2	1	3	0	0	0	3	0	0	0
3	0	3	0	0	0	0	0	1	1
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
n gesamt	32	26	32	22	17	13	9	13	13
% gesamt	0,8	0,7	0,8	0,6	0,5	0,3	0,2	0,3	0,3

n Häufigkeiten	Tumormenge in mm									n gesamt
	54-56	56-58	58-60	60-62	62-64	64-66	66-68	68-70	≥ 72	
1	7	6	6	7	7	9	6	2	27	3.351
2	2	0	0	0	0	1	0	1	3	357
3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	47
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
n gesamt	9	6	6	8	7	10	6	3	30	3.771
% gesamt	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,1	0,8	100

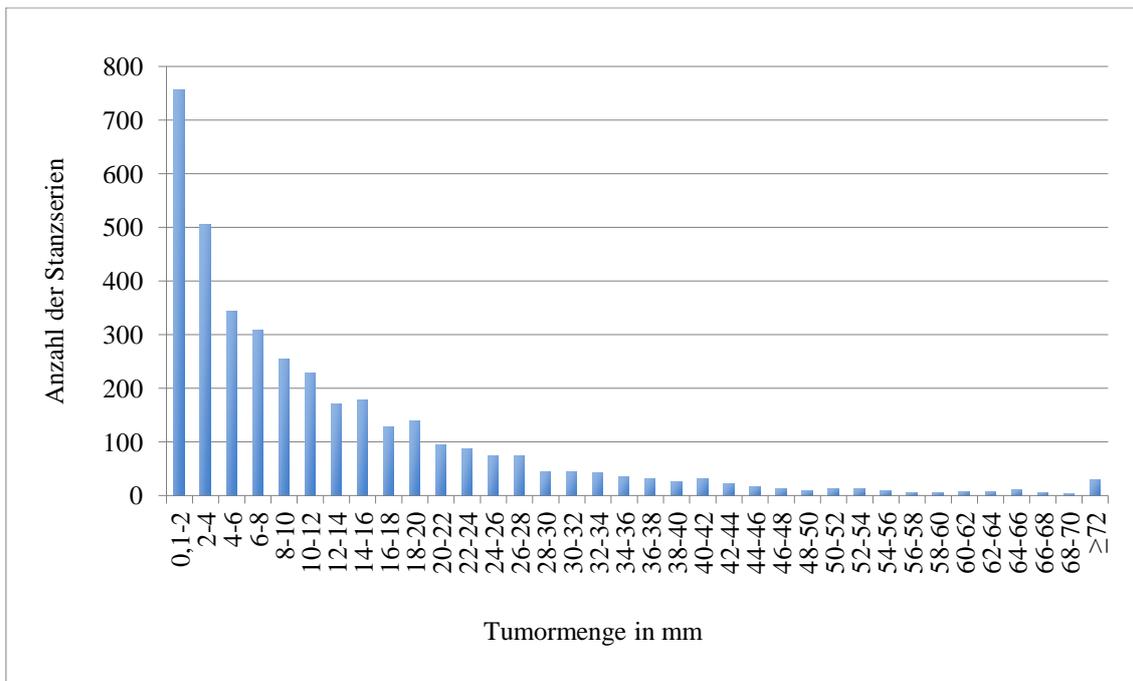


Abbildung 6: Die Häufigkeitsverteilung der Tumormenge in den Stanzserien in 2 mm-Schritten.

Die Gesamttumormenge ist eng mit der Anzahl der Entnahmeorte assoziiert. Bei Stanzserien mit weniger als 6 Entnahmeorten betrug die Gesamttumormenge in 26 % der Fälle mehr als 10 mm, bei Stanzserien mit 6 oder mehr Entnahmeorten waren es 44 % der Fälle mit einer Gesamttumormenge größer als 10 mm (Tabelle 7, Abbildung 7).

Ebenfalls konnte ein enger Zusammenhang zwischen der Gesamttumormenge und der Anzahl der karzinomhaltigen Entnahmeorte dargestellt werden. Bei karzinomhaltigen Stanzserien mit weniger als 6 Entnahmeorten betrug die Gesamttumormenge in 38 % der Fälle mehr als 10 mm, bei karzinomhaltigen Stanzserien mit 6 oder mehr Entnahmeorten waren es 70 %, die eine Gesamttumormenge von mehr als 10 mm enthielten (Tabelle 8, Abbildung 8).

Tabelle 7: Die Häufigkeitsverteilung der Gesamttumormenge (gruppiert in mm) zur Anzahl der gesamten Entnahmeorte.

n Entnahmeorte	Gesamttumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	> 40	
1	34	26	25	13	6	2	106
2	57	38	45	37	12	3	192
3	4	5	5	4	0	0	18
4	13	11	5	12	6	0	47
5	5	2	3	3	1	0	14
6	376	317	325	390	261	80	1.749
7	14	10	9	8	10	5	56
8	259	227	254	308	212	98	1.358
9	3	3	0	2	3	1	12
10	47	29	41	50	33	12	212
11	0	0	0	0	2	0	2
12	0	0	0	2	1	0	3
20	1	1	0	0	0	0	2
24	0	0	0	0	0	0	0
n gesamt	813	669	712	829	547	201	3.771
% gesamt	21,6	17,7	18,9	22,0	14,5	5,3	100

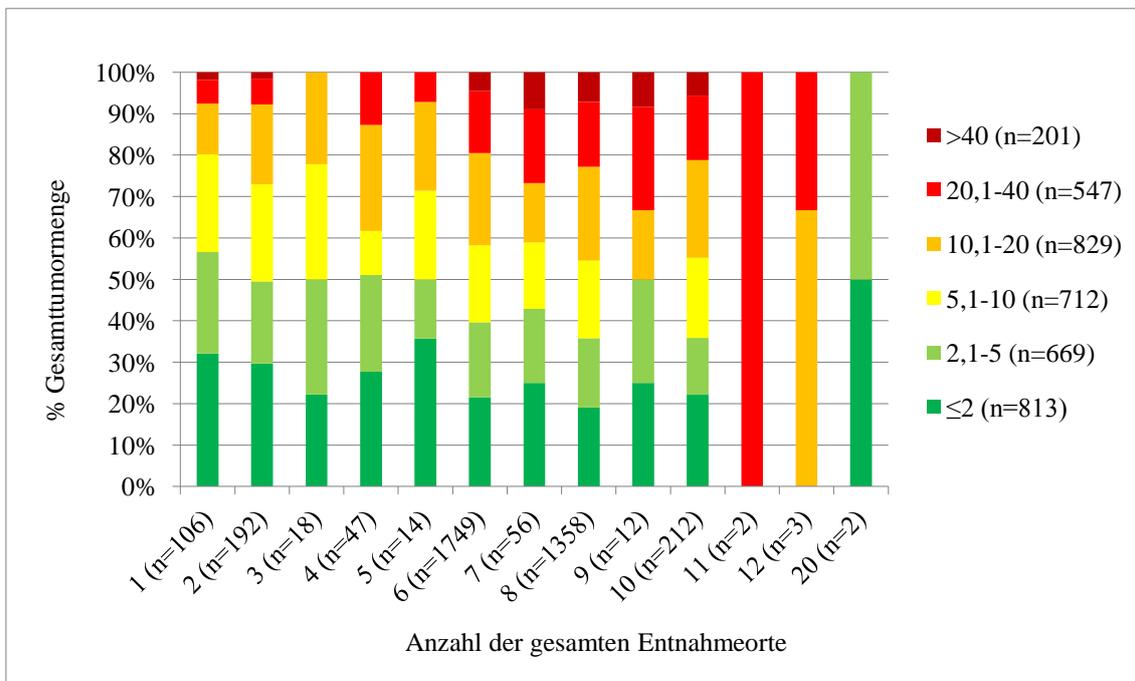


Abbildung 7: Die Häufigkeitsverteilung der Gesamttumormenge (gruppiert in mm) zur Anzahl der gesamten Entnahmeorte.

Tabelle 8: Die Häufigkeitsverteilung der Gesamttumormenge (gruppiert in mm) zur Anzahl der karzinomhaltigen Entnahmeorte.

n karzinomhaltiger Entnahmeorte	Gesamttumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	> 40	
1	255	187	162	143	49	7	803
2	182	118	115	102	53	10	580
3	214	191	200	221	130	28	984
4	120	97	117	180	117	32	663
5	26	36	51	81	88	47	329
6	11	23	51	69	71	47	272
7	4	12	12	20	19	12	79
8	0	5	4	13	17	16	55
9	0	0	0	0	0	1	1
10	1	0	0	0	3	1	5
n gesamt	813	669	712	829	547	201	3.771
% gesamt	22	18	19	22	14	5	100

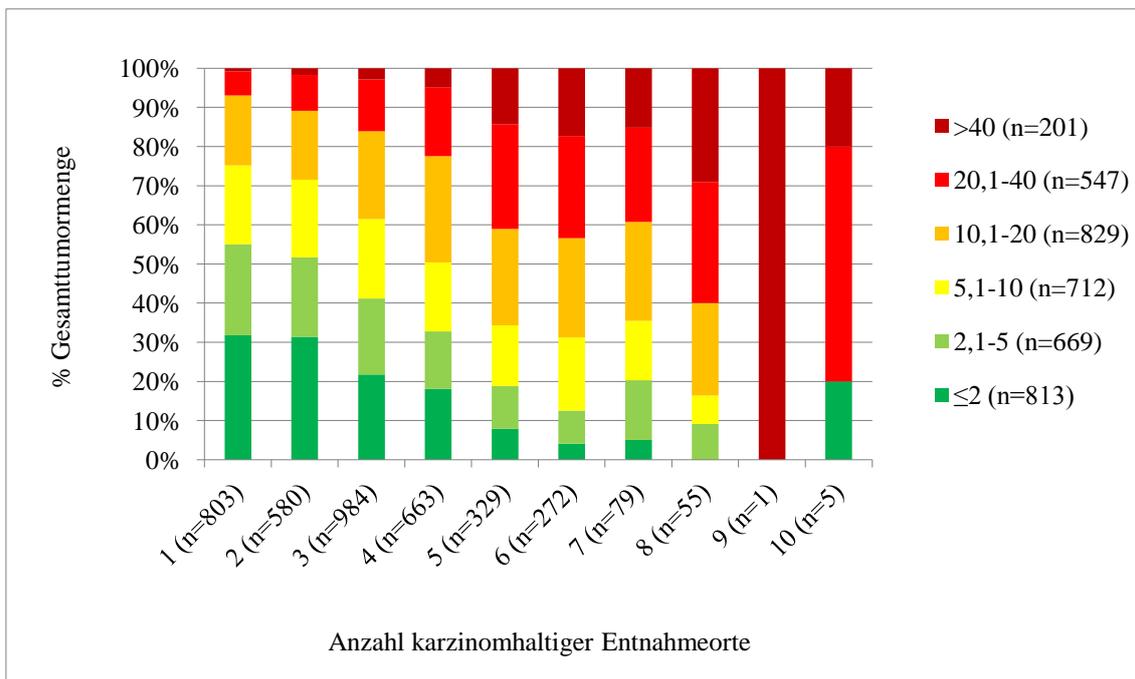


Abbildung 8: Die Häufigkeitsverteilung der Gesamttumormenge (gruppiert in mm) zur Anzahl der karzinomhaltigen Entnahmeorte.

3.2 Die Beziehung der Tumormenge zu Befunden in den Stanzbiopsien und in den radikalen Prostatektomiepräparaten

3.2.1 Die Bedeutung der Tumormenge pro Entnahmeort

Für die insgesamt 11.896 karzinomhaltigen Entnahmeorte der 3.771 untersuchten Stanzserien konnten die Beziehungen zwischen der Tumormenge zu dem Gleason Grad und zu dem Perineuralscheidenbefall in der Stanzserie untersucht werden. Beim Vergleich des in den Stanzserien nachgewiesenen Gleason Grades mit der Tumorausdehnung zeigt sich, dass bei sehr kleinen Biopsien Gleason 3 + 3-Befunde etwas gehäuft vorkommen und Gleason 4-Anteile bei sehr ausgedehnten Tumoren vermehrt sichtbar werden. Insgesamt ist die Beziehung zwischen der Tumormenge und dem Gleason Grad aber eher gering ausgeprägt ($p = 0,0207$) Die Ergebnisse sind in der Tabelle 9 und in der Abbildung 9 dargestellt.

Hingegen findet sich eine deutliche Beziehung zwischen der Tumorausdehnung und dem Nachweis eines Perineuralscheidenbefalles ($p < 0,0001$). Vor allem bei Stanzbiopsien mit einem Tumorbefall von mindestens 2,1 mm kommt es zu einem sichtbaren Anstieg der Häufigkeit eines Perineuralscheidenbefalles. Anzumerken ist aber auch, dass ein Perineuralscheidenbefall auch schon bei kleinen Tumorbiopsien nachgewiesen werden kann. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 10 und in der Abbildung 10 dargestellt.

Tabelle 9: Die Beziehung zwischen der Tumormenge in den karzinomhaltigen Entnahmeorten und dem Gleason Grad der jeweiligen Stanzbiopsie ($p = 0,0207$).

Gleason Grad	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	> 40	
$\leq 3 + 3 = 6$	34	519	433	355	450	1296	3.087
$3 + 4 = 7$	12	177	142	121	153	551	1.156
$4 + 3 = 7$	6	77	71	51	71	254	530
$\geq 4 + 4 = 8$	3	50	47	32	56	206	394
n gesamt	55	823	693	559	730	2.307	5.167

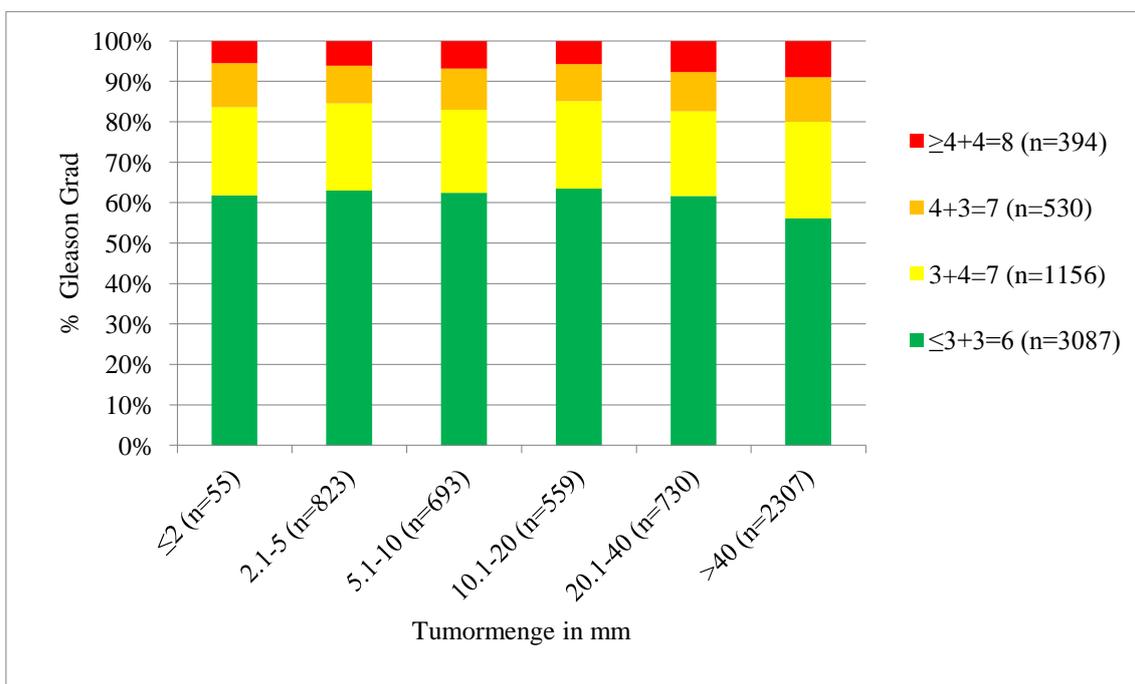


Abbildung 9: Die Beziehung zwischen der Tumormenge in den karzinomhaltigen Entnahmeorten und dem Gleason Grad der jeweiligen Stanzbiopsien ($p = 0,0207$).

Tabelle 10: Die Beziehung zwischen der Tumorausdehnung in den karzinomhaltigen Entnahmeorten und einem Perineuralscheidenbefall der jeweiligen Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Perineuralscheidenbefall	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	> 40	
positiv	0	25	18	27	35	224	329
negativ	149	2.207	1.708	1.323	1.696	4.142	11.225
n gesamt	149	2.232	1.726	1.350	1.731	4.366	11.554

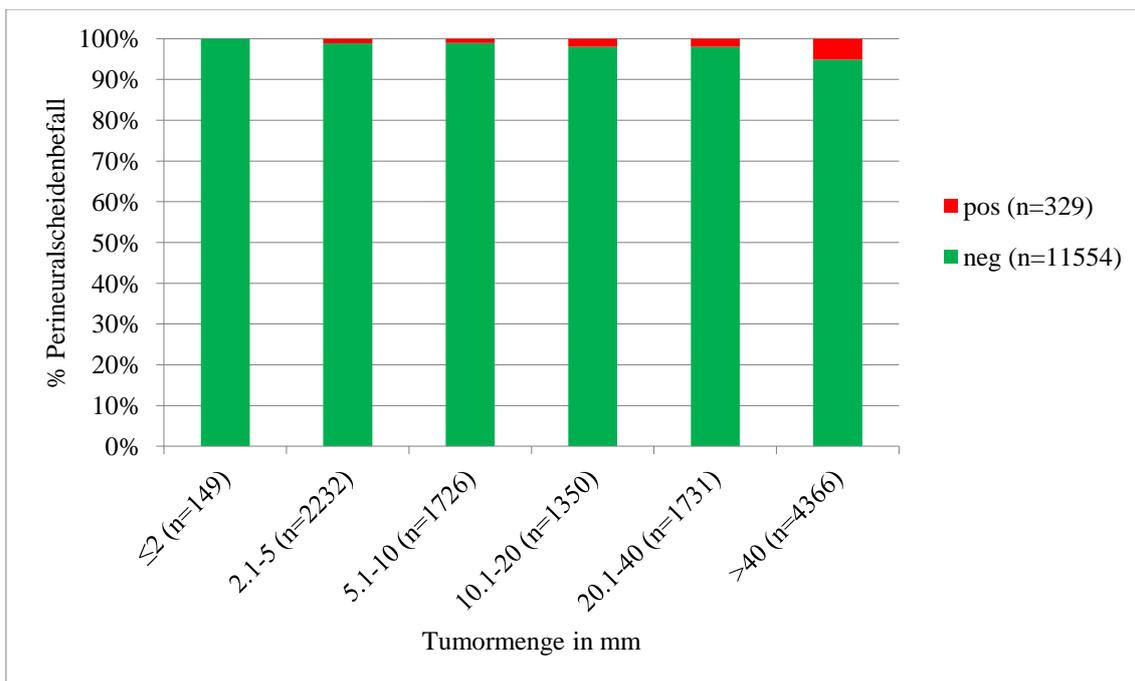


Abbildung 10: Die Beziehung zwischen der Tumorausdehnung in den karzinomhaltigen Entnahmeorten und einem Perineuralscheidenbefall der jeweiligen Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

3.2.2 Die Bedeutung der Tumorausdehnung pro Stanzserie

Zur Aufklärung der Bedeutung von der Tumormenge in Prostatastanzbiopsieserien wurde die Tumormenge zunächst mit anderen Befunden an den Stanzbiopsien verglichen, dem Gleason Grad und dem Perineuralscheidenbefall. Dabei zeigt sich insbesondere eine Zunahme des maximalen Gleason Grades mit zunehmender Tumorausdehnung in den Stanzbiopsien ($p < 0,0001$). Bei Stanzbiopsieserien mit einer Tumormenge von höchstens 2 mm findet sich in mehr als 50 % der Fälle ein Gleason Grad $3 + 3 = 6$. Bei Karzinomen mit mehr als 40 mm Gesamttumorlänge findet sich ein maximaler Gleason Grad $3 + 3 = 6$ in nur einem Viertel der Fälle. Die Zahl der Tumoren mit einem prominenten Gleason 4-Muster steigt mit zunehmender Tumormenge in den Stanzbiopsien deutlich an. Gerade 20 % der Biopsien mit maximal 2 mm Tumorbefall zeigen ein führendes Gleason 4-Muster, davon werden weniger als 10 % als eine Gleason Summe $4 + 4 = 8$ diagnostiziert. Diese Zahlen steigern sich bei Biopsien mit mehr als 40 mm Tumorbefall auf fast 35 % für Gleason 4-führende Muster und auf über 15 % für eine Gleason Summe $4 + 4 = 8$. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 11 und in der Abbildung 11 dargestellt.

Tabelle 11: Die Bedeutung der Tumormenge für den maximalen Gleason Grad in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

maximaler Gleason Grad	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	> 40	
$\leq 3 + 3 = 6$	433	342	327	362	222	55	1.741
$3 + 4 = 7$	209	175	204	241	170	76	1.075
$4 + 3 = 7$	98	85	103	129	80	37	532
$\geq 4 + 4 = 8$	69	63	75	94	75	32	408
n gesamt	809	665	709	826	547	200	3.756

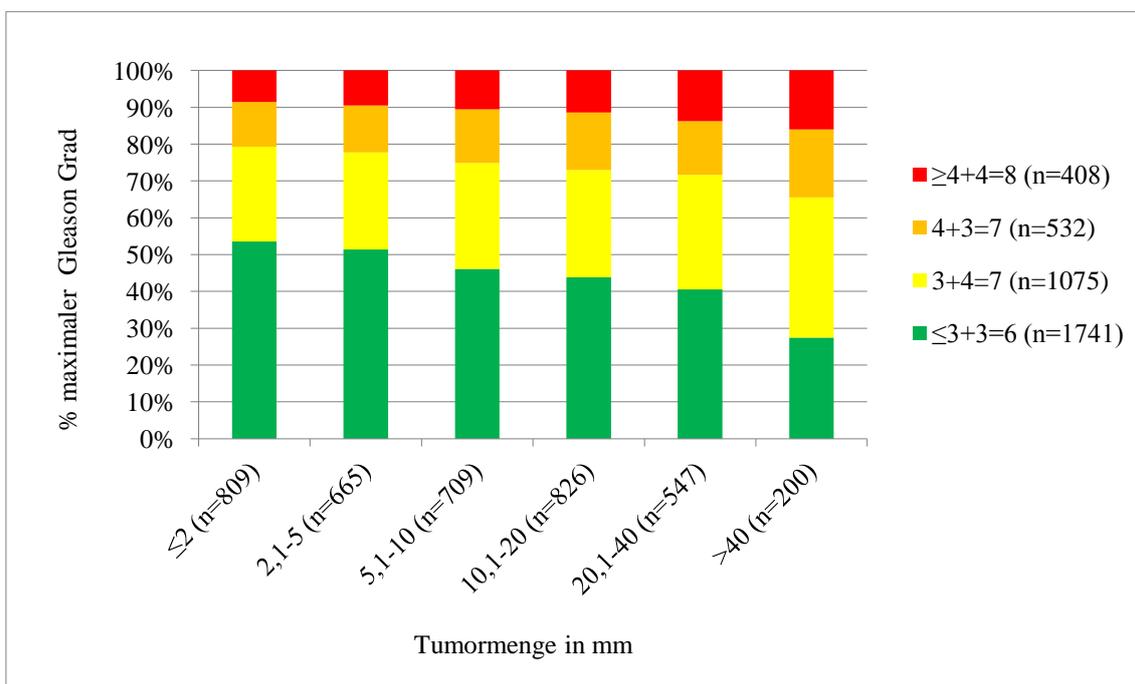


Abbildung 11: Die Bedeutung der Tumormenge für den maximalen Gleason Grad in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Die Beziehung zwischen der Tumormenge und der Gleason Summe in der Stanzbiopsie sieht ähnlich aus, wie die oben dargestellte Beziehung zum maximalen Gleason Grad ($p < 0,0001$). Hier wird ebenfalls eine deutliche Abnahme von Gleason 3 + 3-Befunden mit zunehmender Tumormenge sichtbar. Weniger deutlich ist aber die Steigerung von 4-führenden Gleason Summen mit zunehmender Tumormenge. Dies macht deutlich, dass 4-führende Gleason Summen dann in tumorreicheren Biopsien besser gefunden werden, wenn sie heterogen sind und nur kleine Tumoranteile ausmachen. Ist ein 4-führendes Gleason Muster überall im Tumor zu sehen, dann sollte diese Diagnose auch an kleinen Tumormengen zu stellen sein (Tabelle 12, Abbildung 12).

Tabelle 12: Die Bedeutung der Tumormenge für die Gleason Summe in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Gleason Summe	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	> 40	
$\leq 3 + 3 = 6$	433	342	329	362	223	55	1.744
$3 + 4 = 7$	291	251	295	370	259	117	1.583
$3 + 4 = 7$ (TG 5)	0	1	5	0	4	2	12
$4 + 3 = 7$	43	33	42	46	28	9	201
$4 + 3 = 7$ (TG 5)	2	4	3	2	4	2	17
$\geq 4 + 4 = 8$	40	34	35	44	26	15	194
n gesamt	809	665	709	824	544	200	3.751

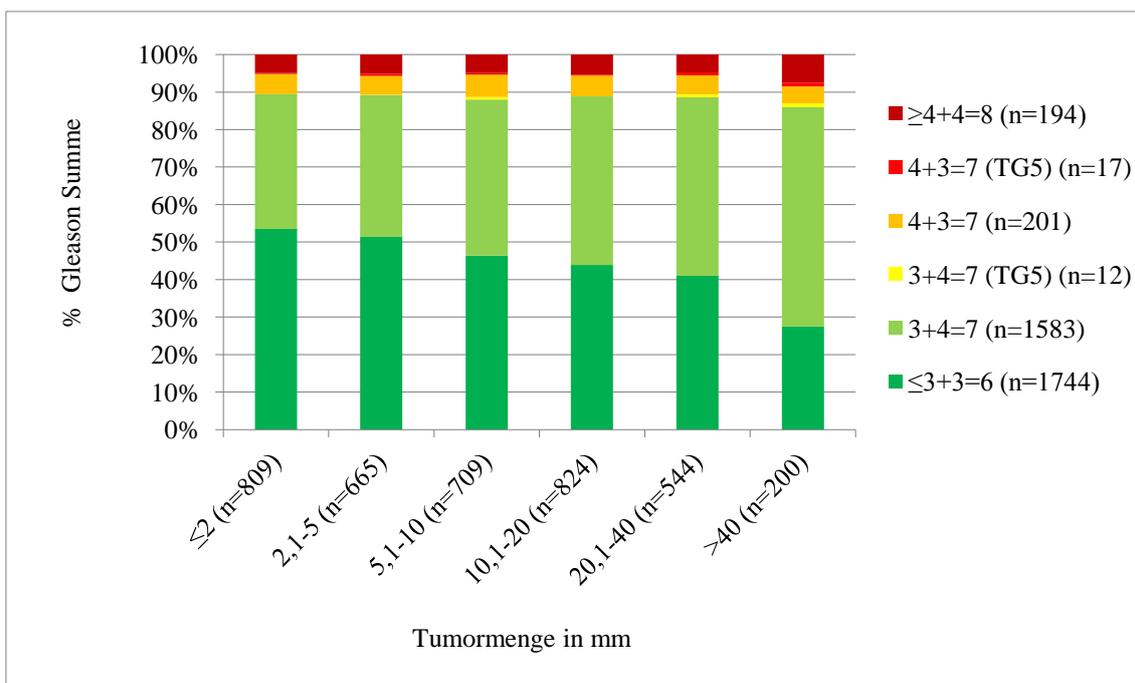


Abbildung 12: Die Bedeutung der Tumormenge für die Gleason Summe in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Die Beziehung zwischen der Tumormenge in Stanzbiopsien und dem Perineuralscheidenbefall ist in den nachfolgenden Tabellen und Abbildungen dargestellt. In der Tabelle 13 und in der Abbildung 13 wird zunächst deutlich, dass die Wahrscheinlichkeit einen Perineuralscheidenbefall zu sehen, von der Gesamttumormenge abhängig ist ($p < 0,0001$). Insbesondere ab einer Tumormenge von 10,1 mm beginnt die Nachweiswahrscheinlichkeit anzusteigen. Bei Tumoren mit mehr als 40 mm Gesamttumorbefall sind mehr als 35 % der Perineuralscheiden befallen. Eine detaillierte Aufschlüsselung, welche auch die Zahl der Entnahmeorte mit einem Perineuralscheidenbefall berücksichtigt, ist in der Tabelle 14 und in der Abbildung 14 dargestellt. Daraus wird ersichtlich, dass bei zunehmender Tumormenge nicht nur das Vorhandensein eines Perineuralscheidenbefalles, sondern auch die Zahl der befallenen Zylinder ansteigt ($p < 0,0001$).

Tabelle 13: Die Bedeutung der Tumormenge für den Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Perineuralscheidenbefall	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	> 40	
positiv	25	42	60	137	132	71	467
negativ	788	627	652	692	415	130	3304
n gesamt	813	669	712	829	547	201	3.771

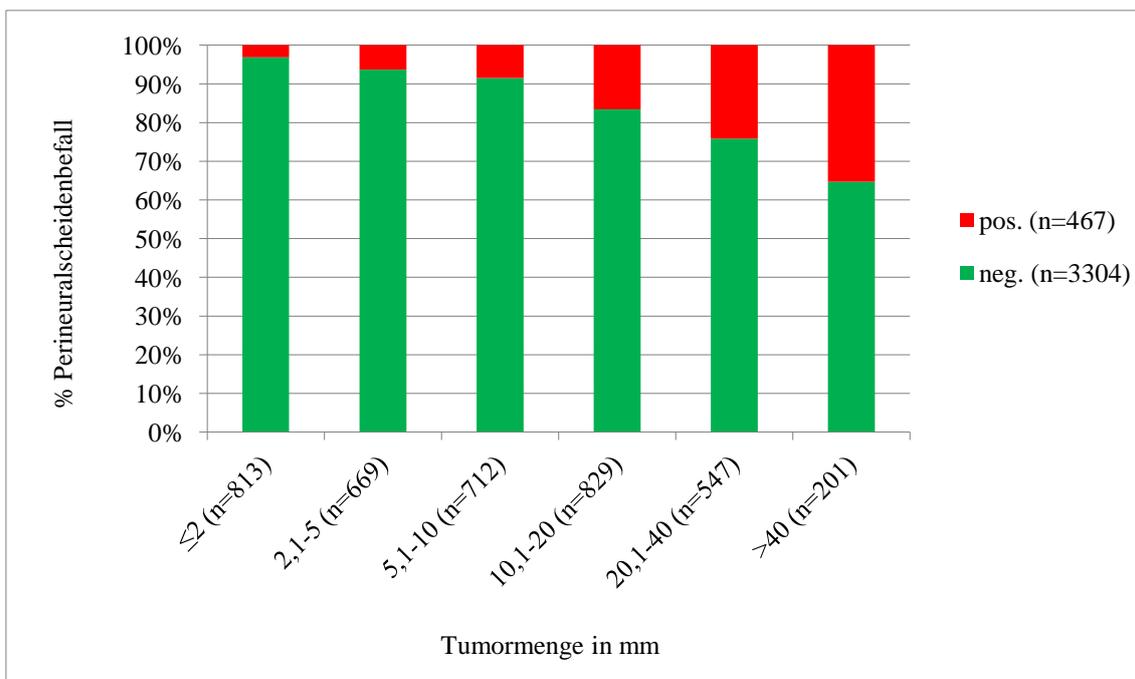


Abbildung 13: Die Bedeutung der Tumormenge für den Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Tabelle 14: Die Bedeutung der Tumormenge für die einzelnen Entnahmeorte der Stanzbiopsie mit Perineuralscheidenbefall ($p < 0,0001$).

n Perineuralscheidenbefall	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	> 40	
0	788	627	652	692	415	130	3.304
1	25	42	46	116	79	36	344
2	0	0	11	17	35	14	77
3	0	0	1	2	13	13	29
4	0	0	1	1	5	3	10
5	0	0	1	1	0	4	6
6	0	0	0	0	0	1	1
n gesamt	813	669	712	829	547	201	3.771

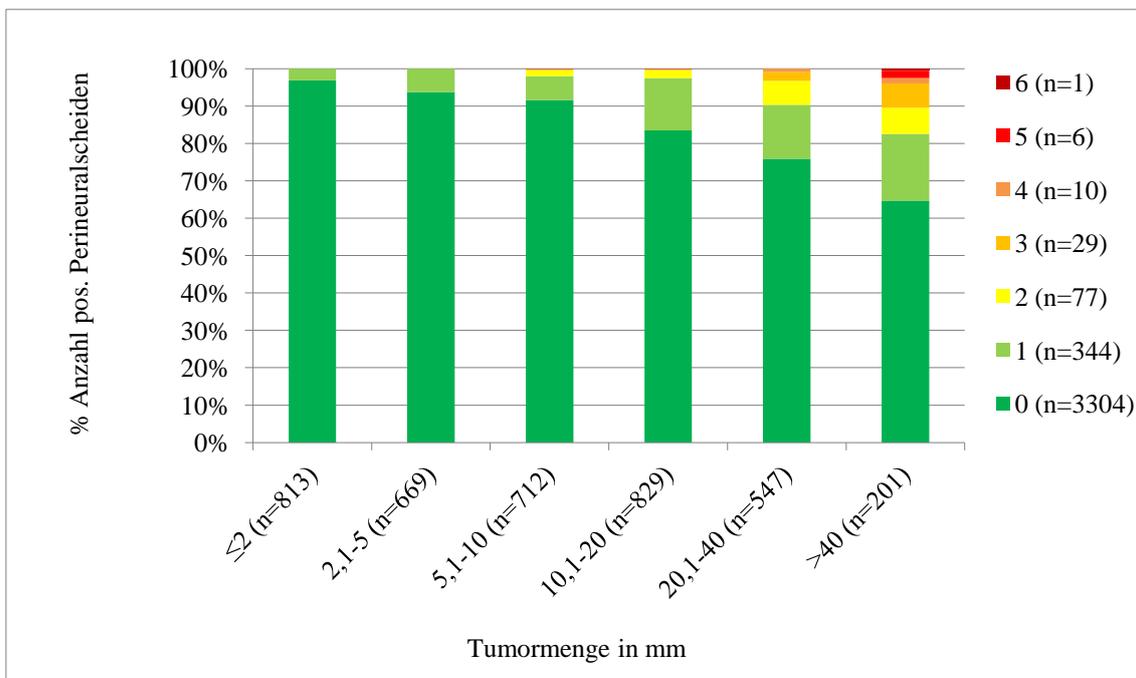


Abbildung 14: Die Bedeutung der Tumormenge für die einzelnen Entnahmeorte der Stanzbiopsie mit Perineuralscheidenbefall ($p < 0,0001$).

3.2.3 Die Bedeutung der Tumormenge für die Befunde im Prostatektomiepräparat

Bei insgesamt 5.475 der Patienten mit karzinomhaltigen Biopsien konnte auch das entsprechende Präparat nach radikaler Prostatektomie histologisch untersucht werden. Davon wurden in diese Studie 1.596 Prostatektomiepräparate einbezogen, entsprechend zugehörig den 3.771 Stanzserien.

Die nachstehenden Tabellen und Abbildungen beschreiben die Beziehung zwischen der Tumormenge in den Stanzbiopsien und den an den radikalen Prostatektomiepräparaten (RP) erhobenen Befunden.

Dabei findet sich eine Tendenz zu einer ungünstigeren Gleason Summe in dem radikalen Prostatektomiepräparat von Patienten mit größeren Tumormengen in der Biopsie. Dieser Zusammenhang ist insgesamt aber deutlich weniger stark ausgeprägt ($p = 0,0209$), als beispielsweise der Zusammenhang zwischen Tumormenge und Gleason Summe in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$). Die Gleason Summe $3 + 3 = 6$ ist in fast 40 % der Prostatektomiepräparate, deren Biopsiebefunde eine maximale Tumormenge von 2 mm zeigten, vorhanden und in nur 24 % bei Biopsiebefunden mit einer Tumormenge von über 40 mm. Bei einer Tumormenge von maximal 2 mm in den Biopsien zeigt sich eine 4-führende Gleason Summe im Prostatektomiepräparat in 13 % der Fälle, wovon 7 % als eine Gleason Summe $4 + 4 = 8$ diagnostiziert wurden. Bei einer Gesamttumormenge von über 40 mm in den Biopsien waren 4-führende Gleason Summen der Prostatektomiepräparate in 17 % der Fälle vorhanden, wovon 15 % als $4 + 4 = 8$ diagnostiziert wurden. Die entsprechenden Befunde sind in der Tabelle 15 und in der Abbildung 15 dargestellt.

Tabelle 15: Die Beziehung zwischen der Tumormenge der Stanzbiopsien und der Gleason Summe des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,0209).

Gleason Summe in RP	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	> 40	
≤ 3 + 3 = 6	134	88	113	107	67	18	527
3 + 4 = 7	158	126	158	130	130	42	744
3 + 4 = 7 (TG 5)	1	7	4	3	7	2	24
4 + 3 = 7	32	42	36	21	24	9	164
4 + 3 = 7 (TG 5)	9	3	10	7	9	2	40
≥ 4 + 4 = 8	3	1	5	6	3	2	20
n gesamt	337	267	326	274	240	75	1.519

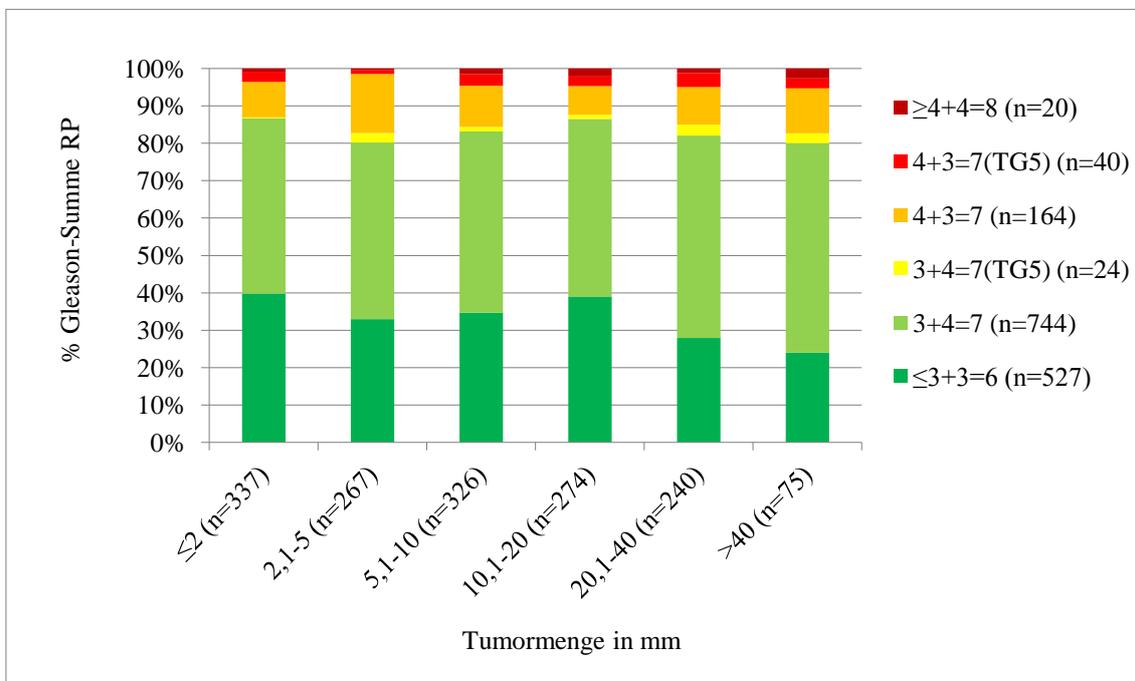


Abbildung 15: Die Beziehung zwischen der Tumormenge der Stanzbiopsien und der Gleason Summe des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,0209).

Die Beziehung zwischen der Tumormenge in den Stanzbiopsien und dem pT-Stadium war deutlicher ausgeprägt (p = 0,0003). Dabei zeigt sich eine kontinuierliche Abnahme des Stadiums pT2 bei Karzinomen mit ansteigender Tumormenge in der Stanzbiopsie. Bei einem Tumorbefall von maximal 2 mm beträgt das pT2-Stadium des jeweiligen Prostatektomiepräparates 73 % und bei einem Tumorbefall von mehr als 40 mm nur noch 53 %. Interessanterweise geschieht diese Abnahme von pT2-Stadien insbesondere auf Kosten von pT3a-Stadien, während das Stadium pT3b nicht wesentlich zunimmt.

Die Häufigkeit eines pT3a-Stadiums lag bei Karzinomen mit bis zu 2 mm Tumorbefall in den Stanzbiopsien bei 20 % und die eines pT3b-Stadiums bei 6 %. Bei Karzinomen mit mehr als 40 mm Tumorbefall in den Stanzbiopsien lagen die Häufigkeiten eines pT3a-Stadiums bei 34 % und eines pT3b-Stadiums bei 13 % (Tabelle 16, Abbildung 16).

Tabelle 16: Die Beziehung zwischen der Tumormenge der Stanzbiopsien und dem pT-Stadium des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,0003).

pT-Stadium	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	> 40	
2a	46	23	33	22	16	3	143
2b	47	34	51	31	38	10	211
2c	164	156	143	158	108	28	757
3a	70	45	72	58	59	26	330
3b	21	22	40	24	32	10	149
4	4	0	1	0	1	0	6
n gesamt	352	280	340	293	254	77	1.596

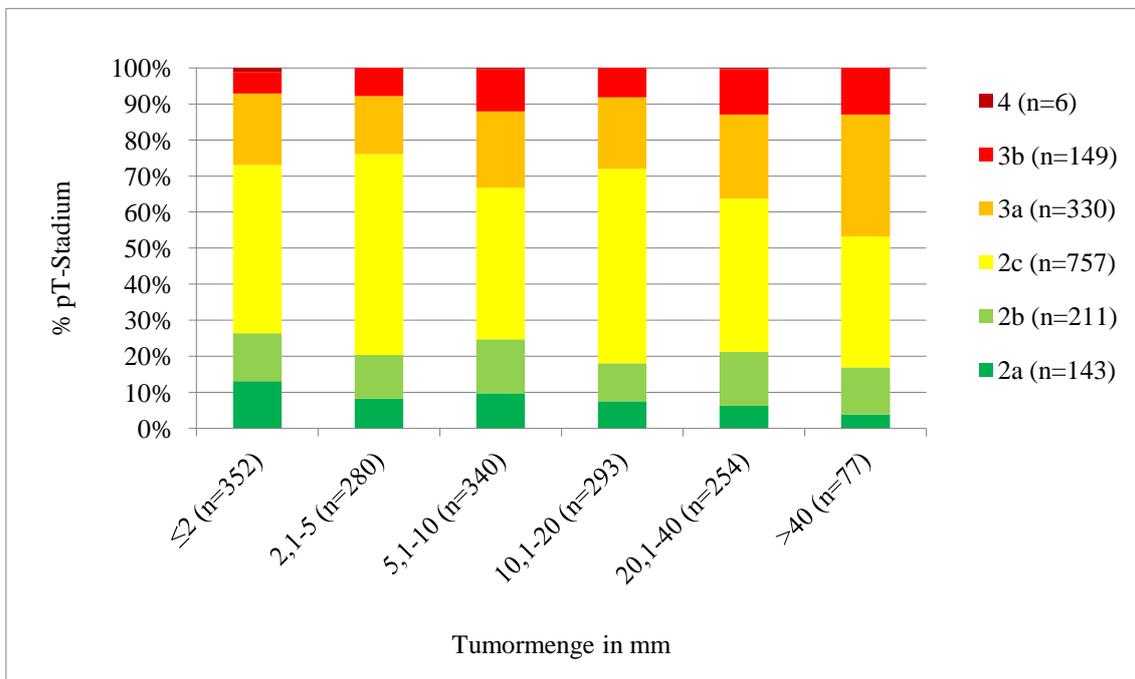


Abbildung 16: Die Beziehung zwischen der Tumormenge der Stanzbiopsien und dem pT-Stadium des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,0003).

Auch die Anzahl der positiven chirurgischen Resektionsränder am radikalen Prostatektomiepräparat ist höher, wenn in den Stanzbiopsien große Tumormengen nachgewiesen wurden ($p = 0,0045$). Dieser Zusammenhang wird insbesondere markant (48 %), wenn die Tumormenge in den Stanzbiopsien 40 mm übersteigt (Tabelle 17, Abbildung 17).

Tabelle 17: Die Beziehung der Tumormenge in der Stanzbiopsie zum chirurgischen Resektionsrand des radikalen Prostatektomiepräparates ($p = 0,0045$).

chirurgischer Resektionsrand	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	> 40	
negativ	262	192	238	210	171	39	1.112
positiv	84	78	96	76	76	36	446
n gesamt	346	270	334	286	247	75	1.558

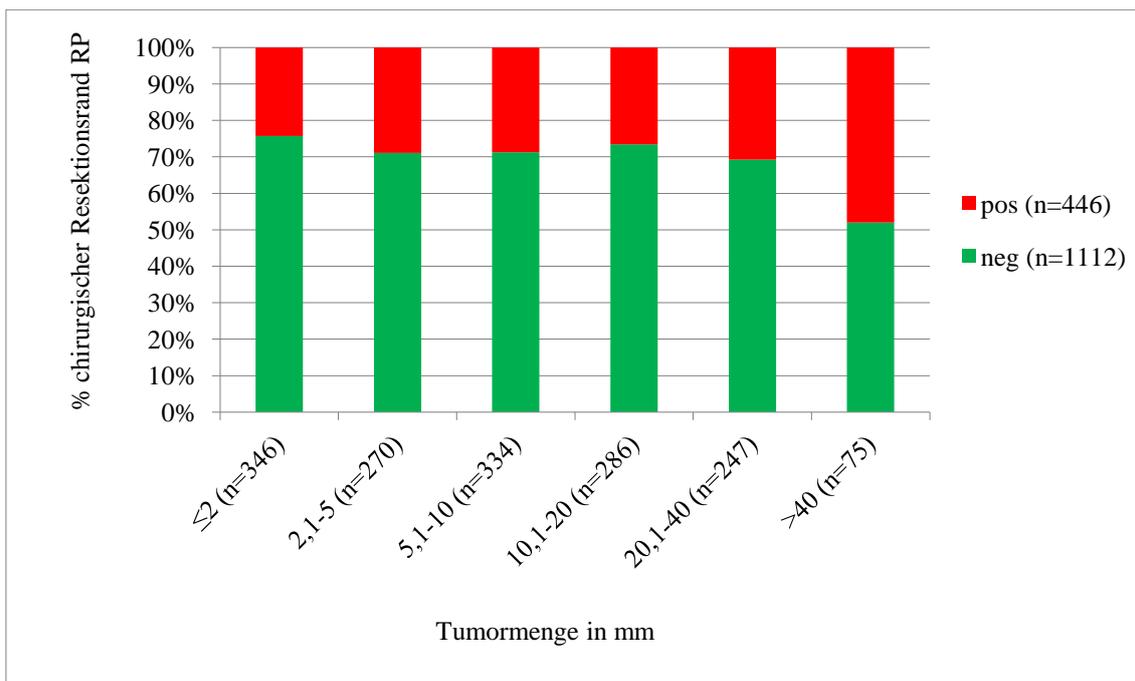


Abbildung 17: Die Beziehung der Tumormenge in der Stanzbiopsie zum chirurgischen Resektionsrand des radikalen Prostatektomiepräparates ($p = 0,0045$).

Die Beziehung zwischen der Tumormenge in den Stanzbiopsien und dem Nodalstatus nach radikaler Prostatektomie ist in der Tabelle 18 und in der Abbildung 18 dargestellt. Die Zahl der Fälle mit untersuchten Lymphknoten ist in dieser Studie nicht sehr groß (n = 515). Die Befunde geben keine deutlichen Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen den geprüften Parametern (p = 0,661).

Tabelle 18: Die Beziehung der Tumormenge in der Stanzbiopsie zum Lymphknotenstatus (p = 0,661).

Lymphknotenstatus	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	> 40	
positiv	8	7	6	14	13	5	53
negativ	88	65	78	121	78	32	462
n gesamt	96	72	84	135	91	37	515

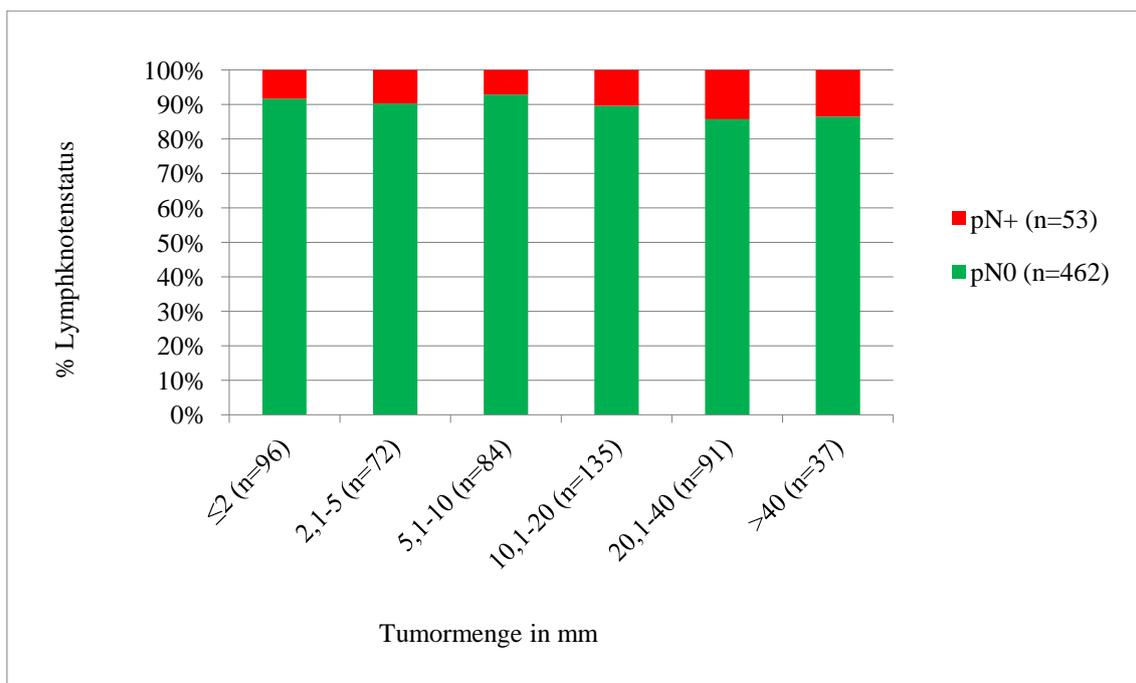


Abbildung 18: Die Beziehung der Tumormenge in der Stanzbiopsie zum Lymphknotenstatus (p = 0,661).

Die Analyse der oben dargestellten Zusammenhänge könnte durch methodische Probleme verfälscht sein. Dabei ist es denkbar, dass die prozentualen Tumormengenbestimmungen, welche durch Schätzungen erhoben sind, weniger genau sind, als direkte Tumormessungen. Bei den direkten Tumormessungen besteht jedoch der Nachteil, dass nur eine geringe Anzahl der Prostatastanzen so quantifiziert wurden. Die unterschiedlichen Anzahlen der Entnahmeorte für die histologische Untersuchung der Stanzbiopsien stellen ebenfalls ein Problem dar. Um den Einfluss der genannten Störfaktoren ganz oder teilweise zu beseitigen, wurden Berechnungen durchgeführt, welche folgende Untergruppen umfassen:

- Stanzbiopsieserien mit ursprünglich prozentualer Tumormengenangabe,
- Stanzbiopsieserien mit ursprünglich metrischer Tumormengenbestimmung,
- Stanzbiopsieserien, welche genau 8 oder mehr Entnahmeorte beinhalten.

3.2.4 Stanzserien mit prozentual geschätzter Tumormenge

Die Beziehungen zwischen der Tumormenge der Stanzbiopsieserien mit prozentual geschätzter Tumormenge ($n = 3.460$) und anderen Befunden der Stanzbiopsien (maximaler Gleason Grad, Gleason Summe, Perineuralscheidenbefall und Anzahl der Entnahmeorte mit Perineuralscheidenbefall) sind in den Tabellen und in den Abbildungen 19 bis 22 dargestellt. Dabei zeigen sich die gleichen Signifikanzen von jeweils $p < 0,0001$, wie in den entsprechenden Untersuchungen mit den insgesamt einbezogenen Stanzserien dieser Studie. Der Anteil der Stanzen mit prozentual geschätzter Tumormenge entspricht 91,8 % der Gesamtanzahl, der in die Studie eingeschlossenen Stanzserien. Dies zeigt, dass der erste, der oben aufgeführten Faktoren zur etwaigen Verfälschung der Daten, bei den Untersuchungen an den Befunden der Stanzserien nicht herangezogen werden muss.

Tabelle 19: Die Bedeutung der Stanzserien mit prozentual geschätzter Tumormenge für den maximalen Gleason Grad in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

maximaler Gleason Grad	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	> 40	
$\leq 3 + 3 = 6$	404	307	299	331	207	53	1.601
$3 + 4 = 7$	190	159	189	227	160	68	993
$4 + 3 = 7$	90	79	95	119	72	31	486
$\geq 4 + 4 = 8$	59	60	73	83	67	25	367
n gesamt	743	605	656	760	506	177	3.447

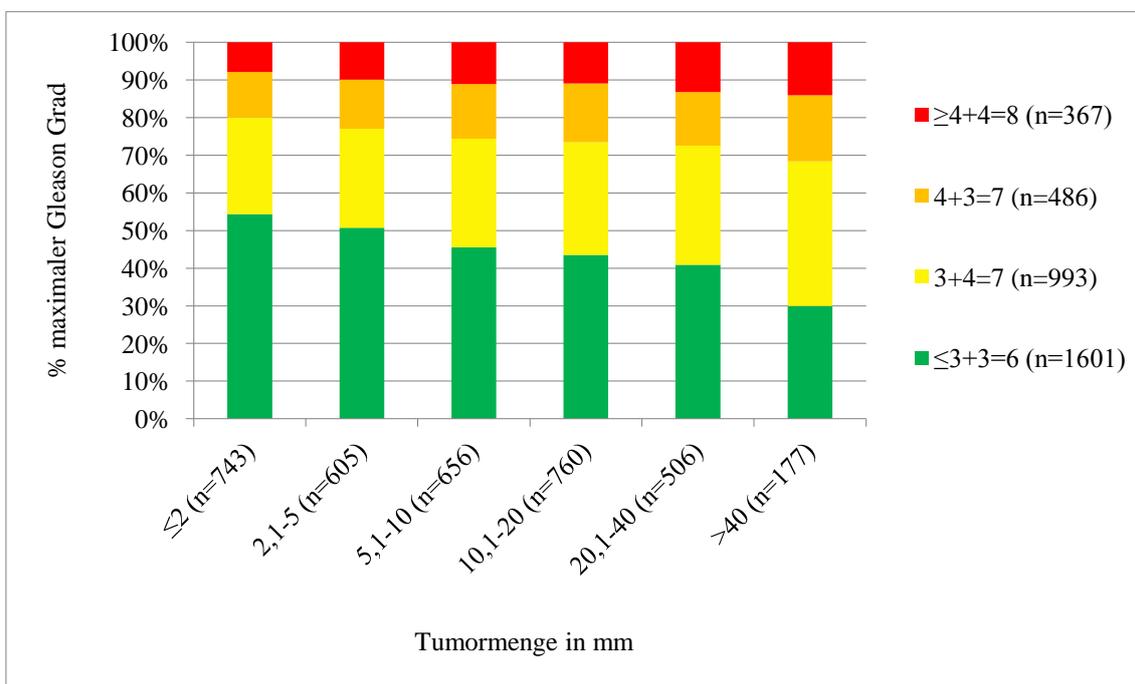


Abbildung 19: Die Bedeutung der Stanzserien mit prozentual geschätzter Tumormenge für den maximalen Gleason Grad in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Tabelle 20: Die Bedeutung der Stanzserien mit prozentual geschätzter Tumormenge für die Gleason Summe in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Gleason Summe	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	> 40	
$\leq 3 + 3 = 6$	404	307	301	331	208	53	1.604
$3 + 4 = 7$	265	232	273	342	242	104	1.458
$3 + 4 = 7$ (TG 5)	0	1	4	0	4	1	10
$4 + 3 = 7$	39	30	40	44	22	6	181
$4 + 3 = 7$ (TG 5)	2	4	3	1	3	2	15
$\geq 4 + 4 = 8$	33	31	35	40	24	11	174
n gesamt	743	605	656	758	503	177	3.442

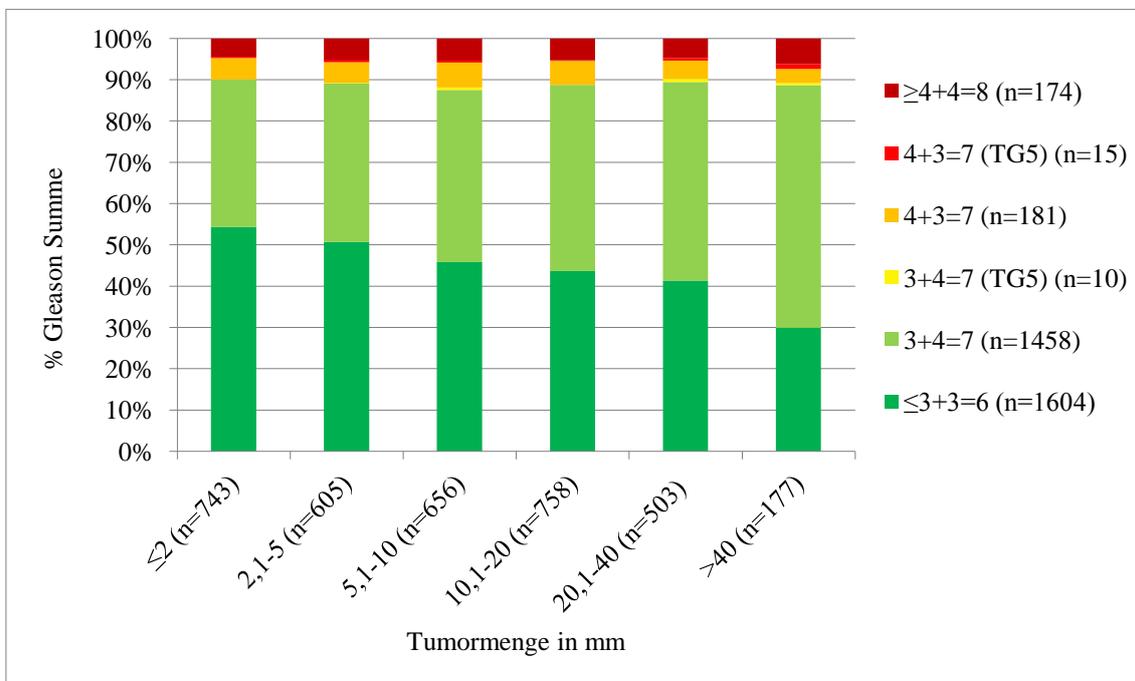


Abbildung 20: Die Bedeutung der Stanzserien mit prozentual geschätzter Tumormenge für die Gleason Summe in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Tabelle 21: Die Bedeutung der Stanzserien mit prozentual geschätzter Tumormenge für den Perineuralscheidenbefall der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Perineuralscheidenbefall	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	> 40	
positiv	24	34	51	120	112	51	392
negativ	723	574	608	643	394	126	3.068
n gesamt	747	608	659	763	506	177	3.460

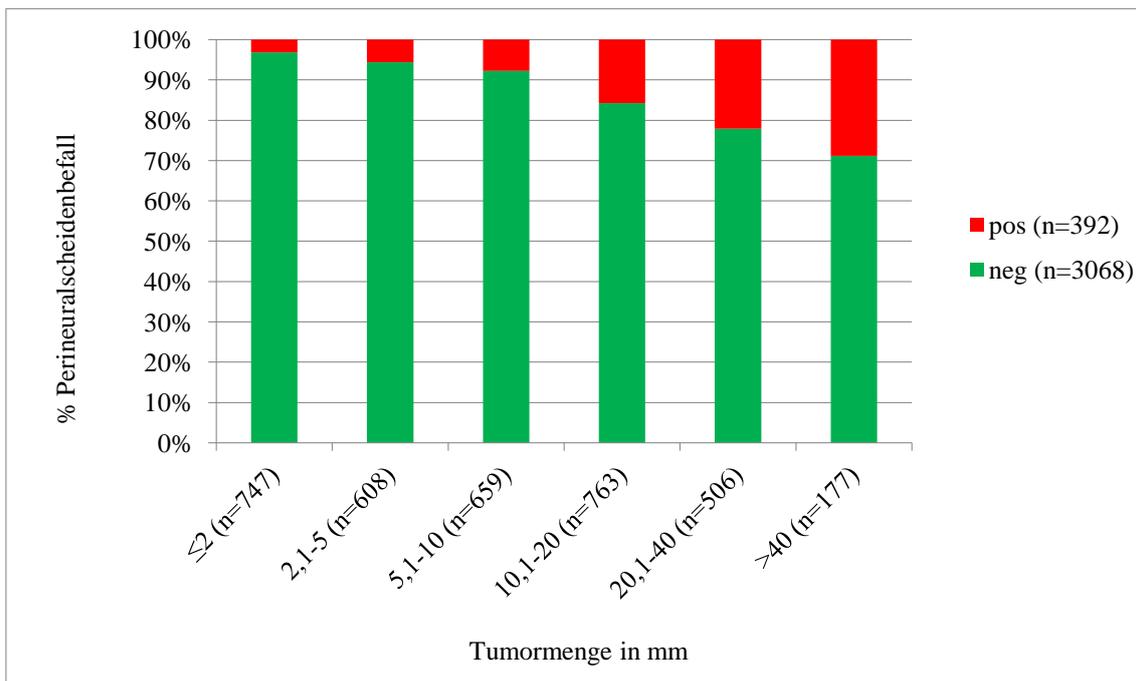


Abbildung 21: Die Bedeutung der Stanzserien mit prozentual geschätzter Tumormenge für den Perineuralscheidenbefall der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Tabelle 22: Die Bedeutung der Stanzserien mit prozentual geschätzter Tumormenge für die Anzahl der Entnahmeorte mit Peri-neuralscheidenbefall der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

n Perineuralscheidenbefall	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	> 40	
0	723	574	608	643	394	126	3.068
1	24	34	39	102	66	27	292
2	0	0	9	15	30	12	66
3	0	0	1	2	11	9	23
4	0	0	1	0	5	2	8
5	0	0	1	1	0	1	3
6	0	0	0	0	0	0	0
n gesamt	747	608	659	763	506	177	3.460

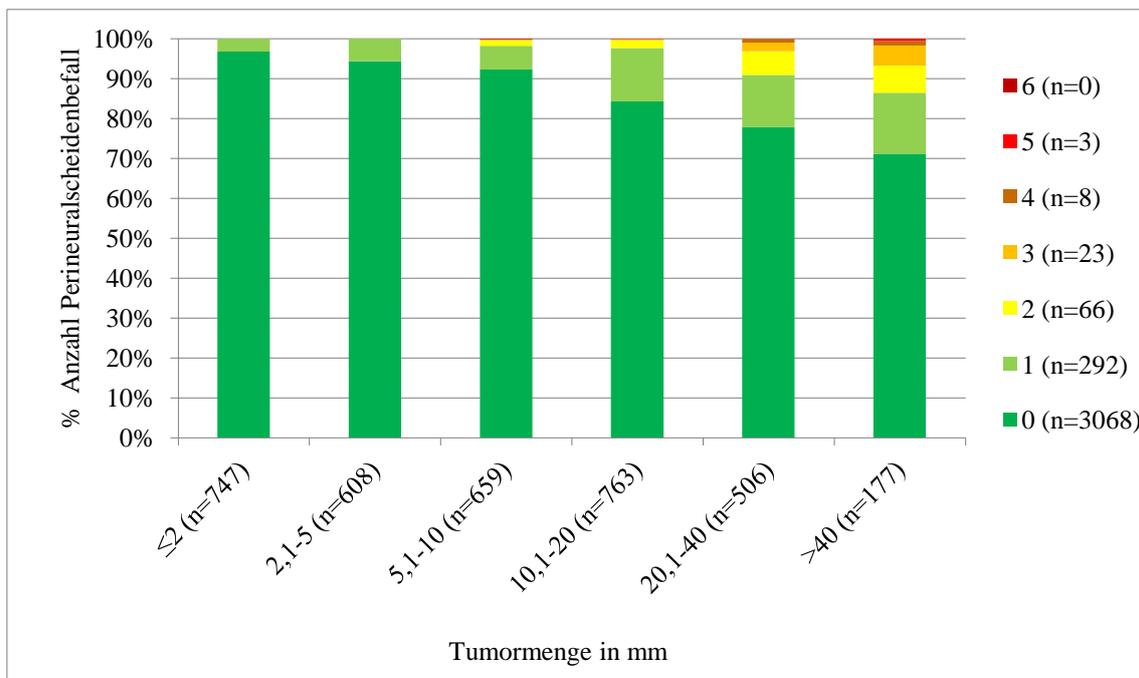


Abbildung 22: Die Bedeutung der Stanzserien mit prozentual geschätzter Tumormenge für die Anzahl der Entnahmeorte mit Peri-neuralscheidenbefall der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Die Beziehungen der Stanzbiopsien mit prozentual geschätzter Tumormenge zu den Befunden an den entsprechenden radikalen Prostatektomiepräparaten (Gleason Summe, pT-Stadium, chirurgischer Resektionsrand und Nodalstatus) sind in den Tabellen und Abbildungen 23 bis 26 dargestellt. Hierbei ändert sich der jeweilige p-Wert der verschiedenen Untersuchungen zu den entsprechenden Untersuchungen mit den

insgesamt einbezogenen Stanzserien dieser Studie. Die Signifikanz der Ergebnisse bleibt jedoch hoch, mit Ausnahme von der Beziehung zwischen Tumormenge in den Stanzbiopsien und dem Nodalstatus, allerdings konnten in der gesamten Studie in dieser Beziehung keine signifikanten Zusammenhänge gezeigt werden.

Tabelle 23: Die Beziehung zwischen den Stanzbiopsien mit prozentual geschätzter Tumormenge und der Gleason Summe des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,0066).

Gleason Summe RP	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥ 40	
≤ 3 + 3 = 6	120	77	99	104	63	18	481
3 + 4 = 7	146	116	118	151	123	37	691
3 + 4 = 7 (TG 5)	0	7	3	3	7	2	22
4 + 3 = 7	30	38	17	32	22	9	148
4 + 3 = 7 (TG 5)	9	3	7	9	8	2	38
≥ 4 + 4 = 8	2	1	6	5	3	2	19
n gesamt	307	242	250	304	226	70	1.399

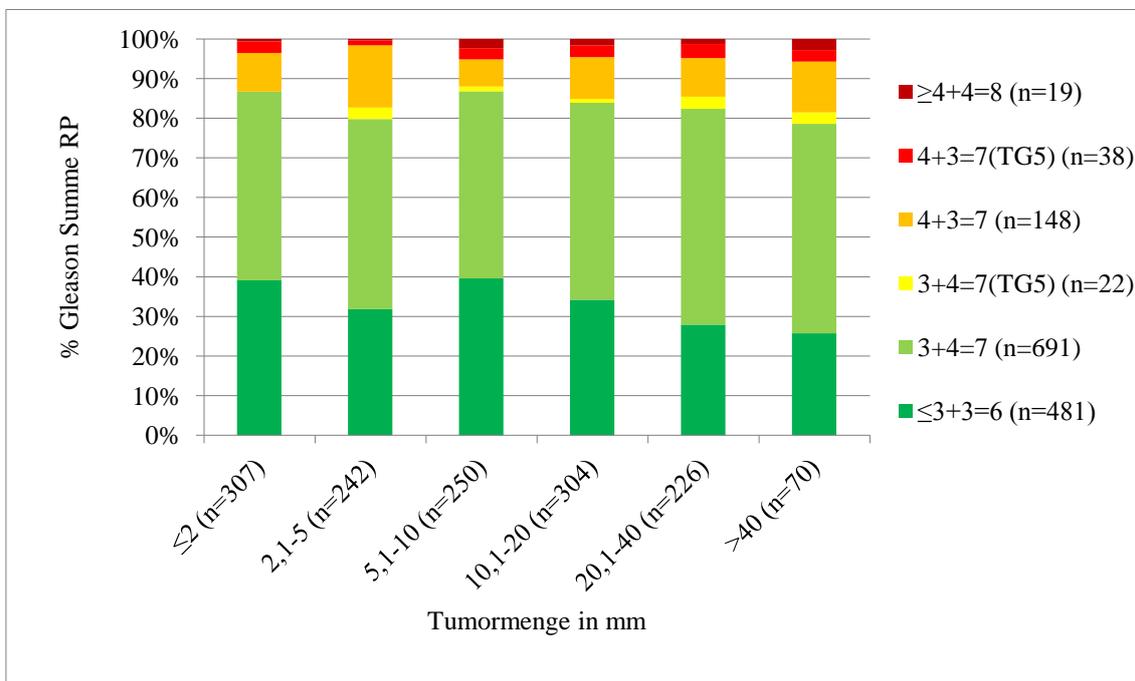


Abbildung 23: Die Beziehung zwischen den Stanzbiopsien mit prozentual geschätzter Tumormenge und der Gleason Summe des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,0066).

Tabelle 24: Die Beziehung zwischen den Stanzbiopsien mit prozentual geschätzter Tumormenge und dem pT-Stadium des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,0086).

pT-Stadium	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥ 40	
2a	39	17	21	29	15	3	124
2b	44	32	29	48	34	8	195
2c	150	142	144	138	101	27	702
3a	65	42	50	67	58	24	306
3b	21	20	22	34	29	10	136
4	3	0	0	1	1	0	5
n gesamt	322	253	266	317	238	72	1.468

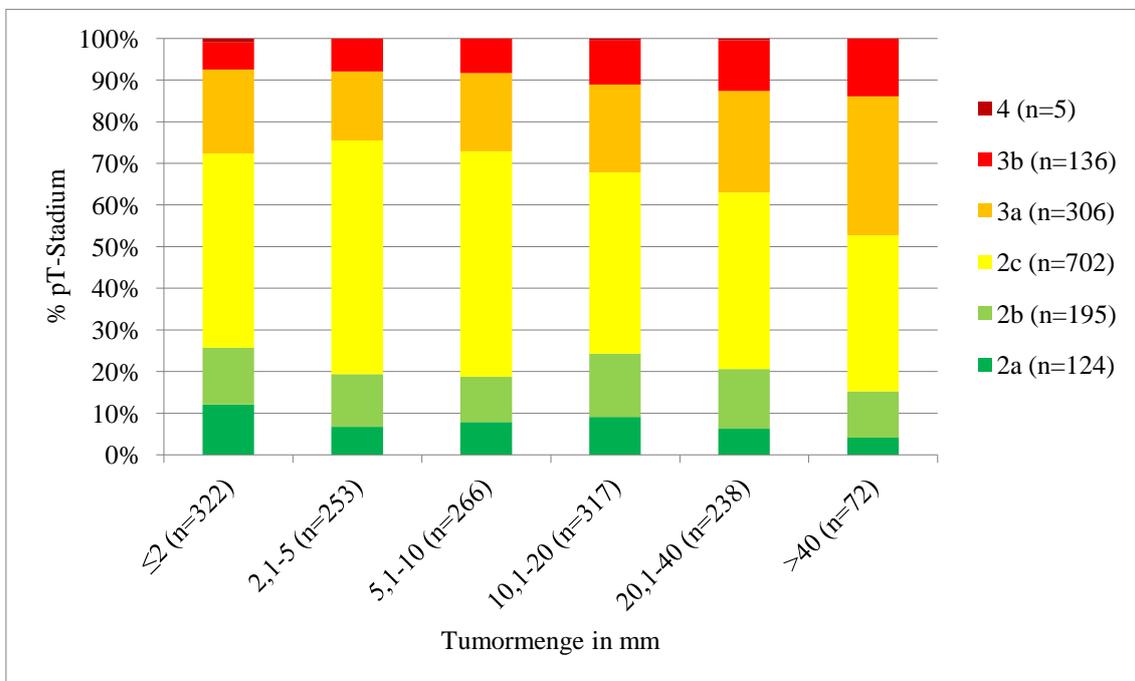


Abbildung 24: Die Beziehung zwischen den Stanzbiopsien mit prozentual geschätzter Tumormenge und dem pT-Stadium des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,0086).

Tabelle 25: Die Beziehung der prozentual geschätzten Tumormenge in der Stanzbiopsie zum chirurgischen Resektionsrand des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,002).

chirurgischer Resektionsrand	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥ 40	
negativ	243	174	189	219	160	35	1.020
positiv	75	71	72	92	71	35	416
n gesamt	318	245	261	311	231	70	1.436

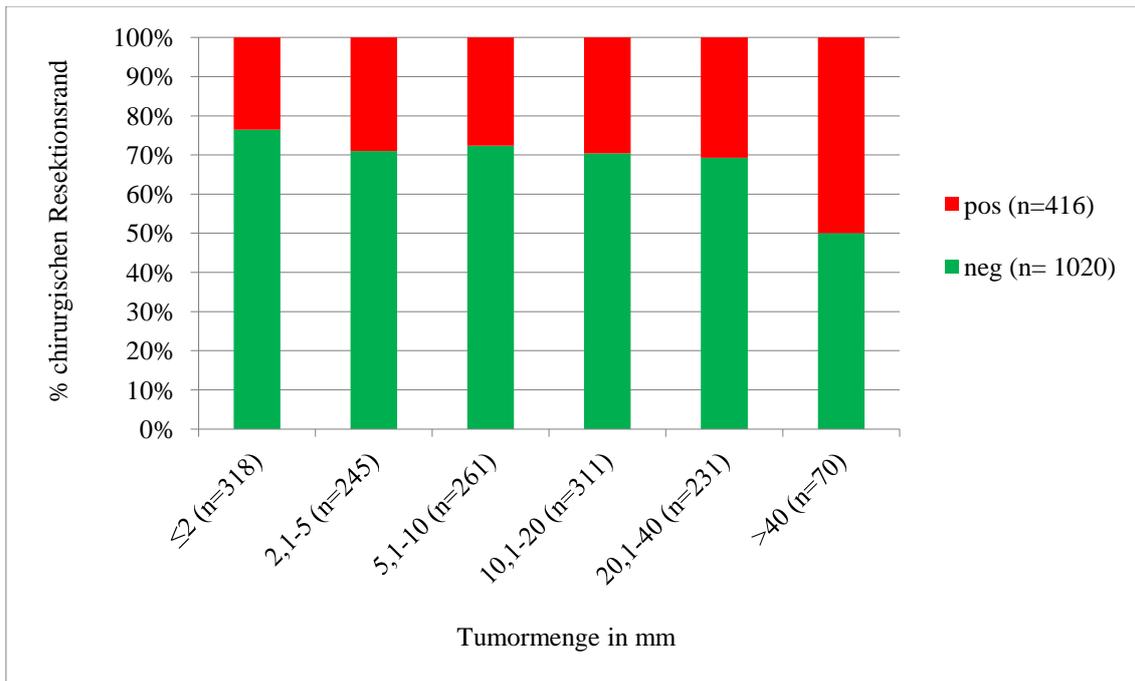


Abbildung 25: Die Beziehung der prozentual geschätzten Tumormenge in der Stanzbiopsie zum chirurgischen Resektionsrand des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,002).

Tabelle 26: Die Beziehung der prozentual geschätzten Tumormenge in der Stanzbiopsie zum Lymphknotenstatus bei der radikalen Prostatektomie (p = 0,5486).

Lymphknotenstatus	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥ 40	
positiv	6	8	6	14	12	5	51
negativ	87	66	74	115	75	31	448
n gesamt	93	74	80	129	87	36	499

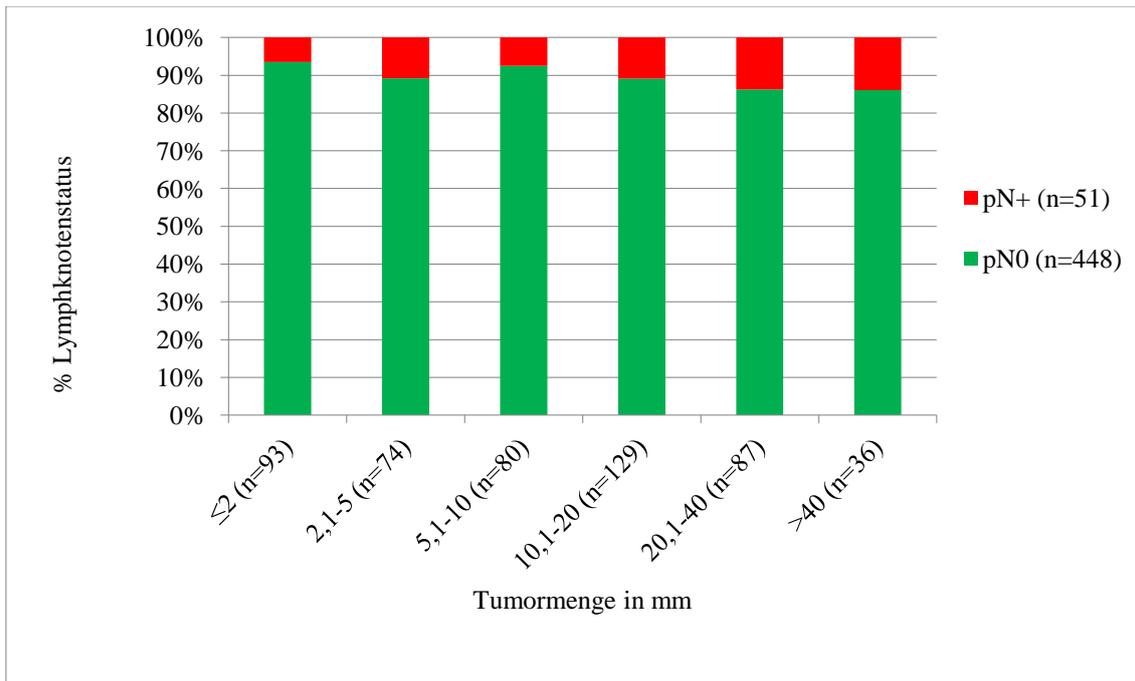


Abbildung 26: Die Beziehung der prozentual geschätzten Tumormenge in der Stanzbiopsie zum Lymphknotenstatus bei der radikalen Prostatektomie (p = 0,5486).

3.2.5 Stanzserien mit metrischer Tumormengenbestimmung

Die Beziehungen zwischen den Stanzbiopsieserien mit metrischer Tumormengenbestimmung (n = 311) und anderen Parametern an den Stanzbiopsien (maximaler Gleason Grad, Gleason Summe, Perineuralscheidenbefall und Anzahl der Entnahmeorte mit Perineuralscheidenbefall) sind in den Tabellen und in den Abbildungen 27 bis 30 dargestellt. Die p-Werte in den Untersuchungen zur Bedeutung der Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung für den maximalen Gleason Grad und für die Gleason Summe in der Stanzbiopsie ändern sich im Vergleich zu den entsprechenden Untersuchungen mit den insgesamt einbezogenen Stanzserien dieser Studie von „höchst signifikant“ (d.h.: $p \leq 0,001$) zu „hoch signifikant“ (d.h.: $p \leq 0,01$). Die Signifikanz der beiden anderen Untersuchungen zur Bedeutung der Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung für den Perineuralscheidenbefall und für die Anzahl der Entnahmeorte mit Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie bleibt jeweils gleich bei $p < 0,0001$. Der Anteil der Stanzbiopsieserien mit metrischer Tumormengenbestimmung nimmt vom gesamten Patientenkollektiv 8,2 % ein.

Tabelle 27: Die Bedeutung der Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung für den maximalen Gleason Grad in der Stanzbiopsie (p = 0,0041).

maximaler Gleason Grad	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥ 40	
≤ 3 + 3 = 6	29	35	28	31	15	2	140
3 + 4 = 7	19	16	15	14	10	8	82
4 + 3 = 7	8	6	8	10	8	6	46
≥ 4 + 4 = 8	10	3	2	11	8	7	41
n gesamt	66	60	53	66	41	23	309

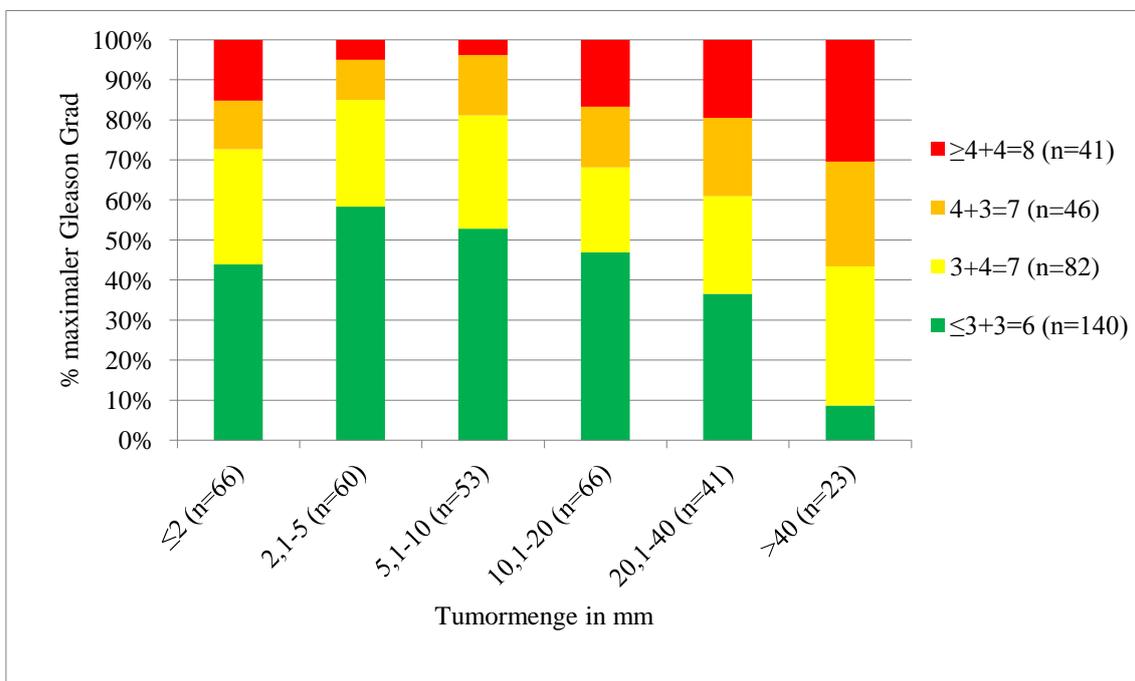


Abbildung 27: Die Bedeutung der Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung für den maximalen Gleason Grad in der Stanzbiopsie (p = 0,0041).

Tabelle 28: Die Bedeutung der Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung für die Gleason Summe in der Stanzbiopsie (p = 0,0083).

Gleason Summe	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥ 40	
≤ 3 + 3 = 6	29	35	28	31	15	2	140
3 + 4 = 7	26	19	22	28	17	13	125
3 + 4 = 7 (TG 5)	0	0	1	0	0	1	2
4 + 3 = 7	4	3	2	2	6	3	20
4 + 3 = 7 (TG 5)	0	0	0	1	1	0	2
≥ 4 + 4 = 8	7	3	0	4	2	4	20
n gesamt	66	60	53	66	41	23	309

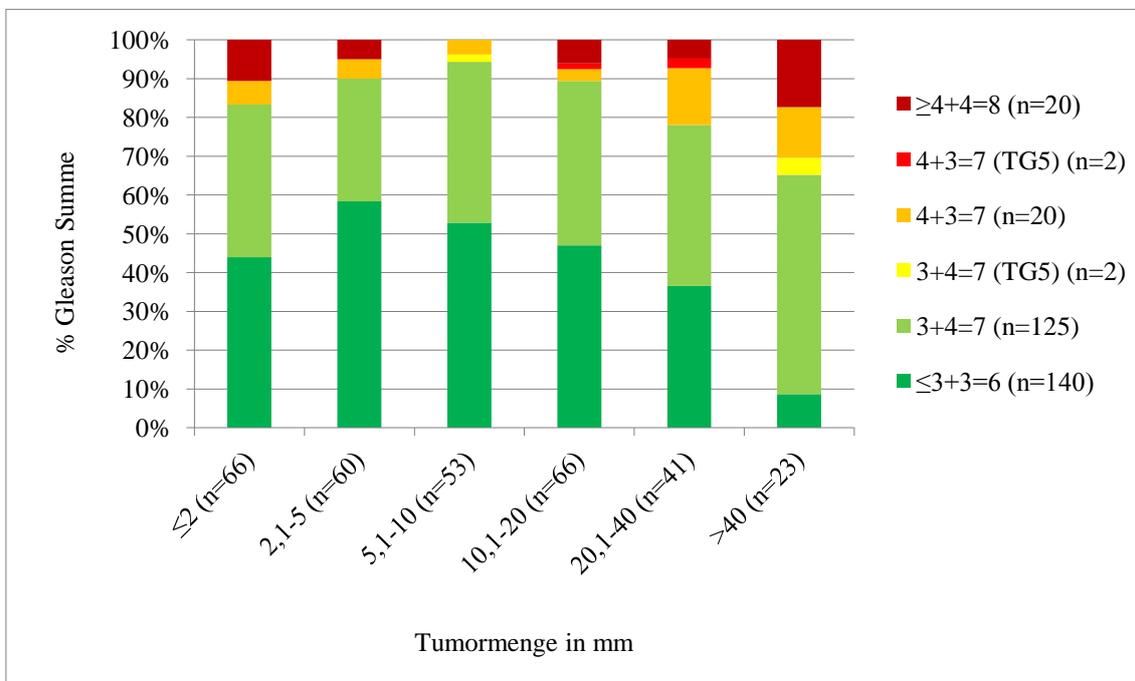


Abbildung 28: Die Bedeutung der Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung für die Gleason Summe in der Stanzbiopsie (p = 0,0083).

Tabelle 29: Die Bedeutung der Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung für den Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Perineuralscheidenbefall	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥ 40	
positiv	1	8	9	17	20	20	75
negativ	65	53	44	49	21	4	236
n gesamt	66	61	53	66	41	24	311

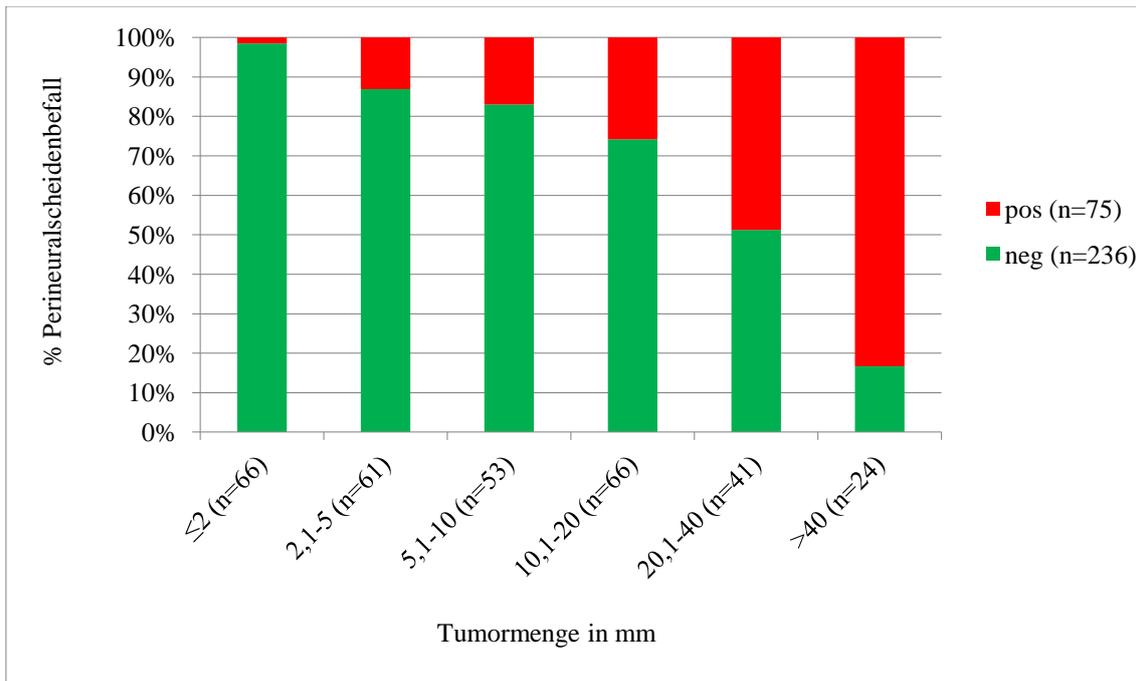


Abbildung 29: Die Bedeutung der Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung für den Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Tabelle 30: Die Bedeutung der Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung für die Anzahl der Entnahmeorte mit Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

n Perineuralscheidenbefall	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥ 40	
0	65	53	44	49	21	4	236
1	1	8	7	14	13	9	52
2	0	0	2	2	5	2	11
3	0	0	0	0	2	4	6
4	0	0	0	1	0	1	2
5	0	0	0	0	0	3	3
6	0	0	0	0	0	1	1
n gesamt	66	61	53	66	41	24	311

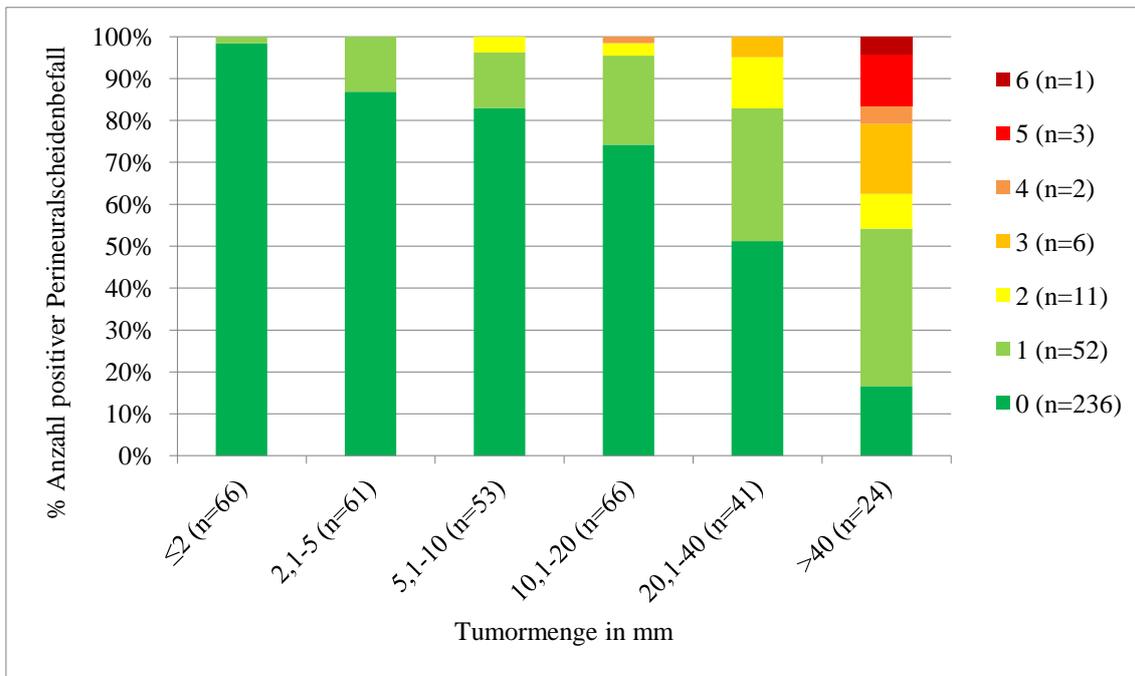


Abbildung 30: Die Bedeutung der Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung für die Anzahl der Entnahmeorte mit Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Die Beziehungen der Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung zu den Befunden an den entsprechenden radikalen Prostatektomiepräparaten (Gleason Summe, pT-Stadium, chirurgischer Resektionsrand und Nodalstatus) sind in den Tabellen und Abbildungen 31 bis 34 dargestellt. Dabei zeigt sich, dass die Beziehung zwischen den Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung und dem pT-Stadium der entsprechenden radikalen Prostatektomiepräparaten signifikant ist ($p = 0,0432$), jedoch viel schwächer als im Vergleich zu den entsprechenden Untersuchungen mit den insgesamt einbezogenen Stanzserien dieser Studie ($p = 0,0003$). Bei den Untersuchungen zwischen den Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung und der Gleason Summe und dem chirurgischen Resektionsrand des entsprechenden radikalen Prostatektomiepräparates zeigt sich, im Gegensatz zu den entsprechenden Untersuchungen mit den insgesamt einbezogenen Stanzserien dieser Studie, keine Signifikanz. Die Untersuchungen zum Nodalstatus zeigen jeweils keine Signifikanz. Die Anzahl der Prostatektomiepräparate, die zugehörig zu metrisch ausgemessenen Stanzbiopsieserien waren und in die Studie einbezogen werden konnten, war mit circa 8 % sehr gering.

Tabelle 31: Die Beziehung zwischen den Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung und der Gleason Summe des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,556).

Gleason Summe RP	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥ 40	
≤ 3 + 3 = 6	14	11	8	9	4	0	46
3 + 4 = 7	12	10	12	7	7	5	53
3 + 4 = 7 (TG 5)	1	0	0	1	0	0	2
4 + 3 = 7	2	4	4	4	2	0	16
4 + 3 = 7 (TG 5)	0	0	0	1	1	0	2
≥ 4 + 4 = 8	1	0	0	0	0	0	1
n gesamt	30	25	24	22	14	5	120

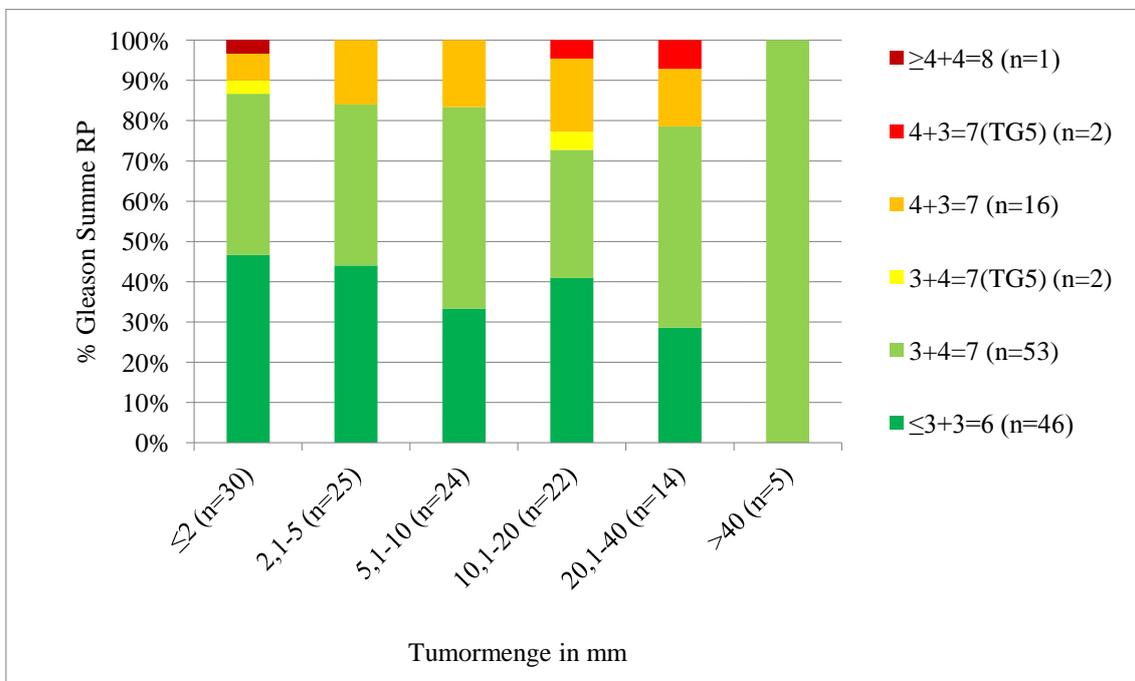


Abbildung 31: Die Beziehung zwischen den Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung und der Gleason Summe des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,556).

Tabelle 32: Die Beziehung zwischen den Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung und dem pT-Stadium des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,0432).

pT-Stadium	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥ 40	
2a	7	6	1	4	1	0	19
2b	3	2	2	3	4	2	16
2c	14	14	14	5	7	1	55
3a	5	3	8	5	1	2	24
3b	0	2	2	6	3	0	13
4	1	0	0	0	0	0	1
n gesamt	30	27	27	23	16	5	128

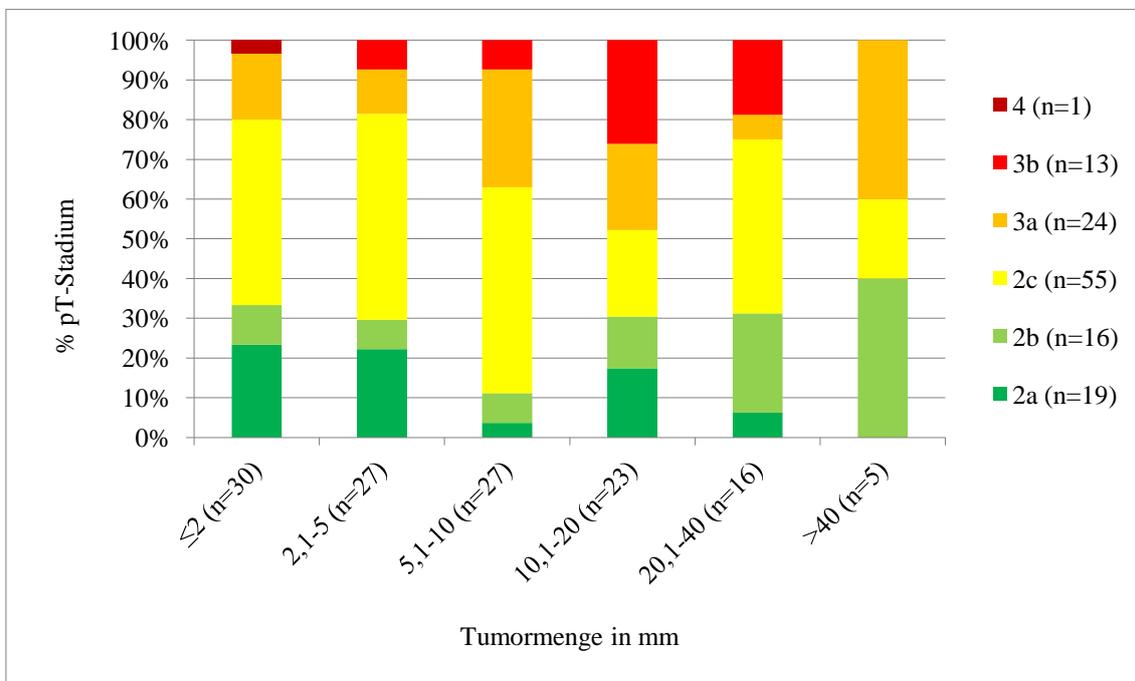


Abbildung 32: Die Beziehung zwischen den Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung und dem pT-Stadium des Prostatektomiepräparates (p = 0,0432).

Tabelle 33: Die Beziehung der Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung zum chirurgischen Resektionsrand des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,6735).

chirurgischer Resektionsrand	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	>40	
negativ	19	18	21	19	11	4	92
positiv	9	7	4	4	5	1	30
n gesamt	28	25	25	23	16	5	122

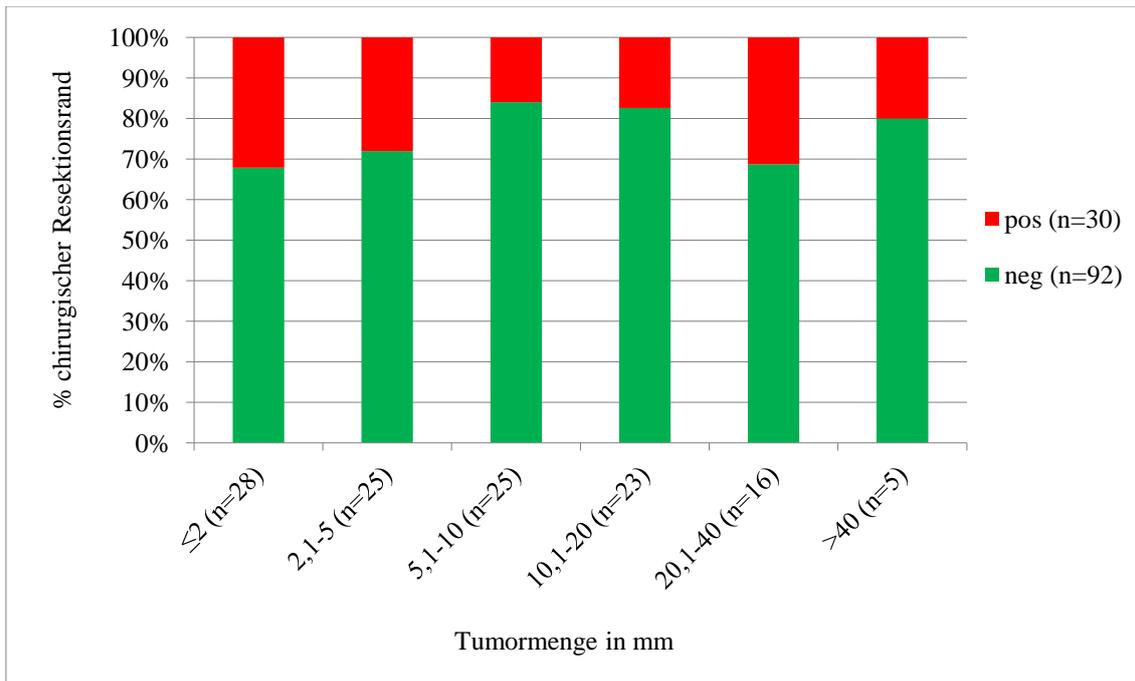


Abbildung 33: Die Beziehung der Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung zum chirurgischen Resektionsrand des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,6735).

Tabelle 34: Die Beziehung der Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung zum Lymphknotenstatus bei der radikalen Prostatektomie (p = 0,3421).

Lymphknotenstatus	Tumormenge in mm						n gesamt
	≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥ 40	
positiv	2	0	0	0	1	0	3
negativ	10	5	9	9	4	1	38
n gesamt	12	5	9	9	5	1	41

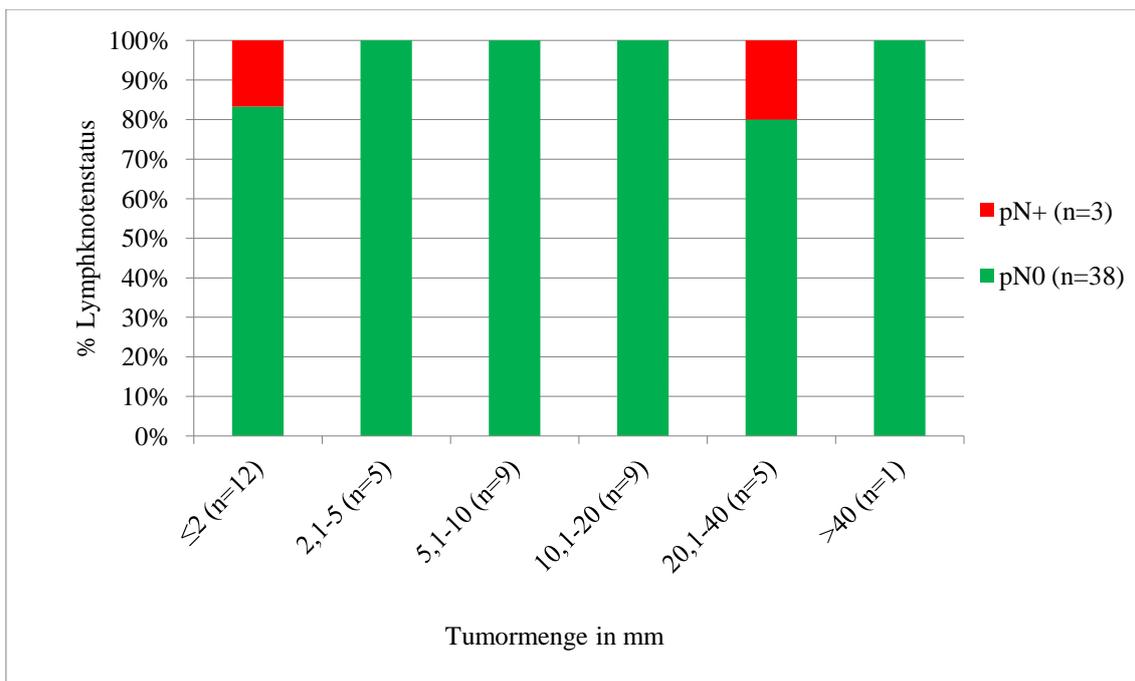


Abbildung 34: Die Beziehung der Stanzbiopsien mit metrischer Tumormengenbestimmung zum Lymphknotenstatus bei der radikalen Prostatektomie (p = 0,3421).

3.2.6 Stanzserien mit genau 8 oder mehr Entnahmeorten

Die Beziehungen zwischen der Tumormenge der Stanzbiopsieserien mit genau 8 oder mehr Entnahmeorten und anderen Befunden der Stanzbiopsien (maximaler Gleason Grad, Gleason Summe, Perineuralscheidenbefall und Anzahl der Entnahmeorte mit Perineuralscheidenbefall) sind in den Tabellen und in den Abbildungen 35 bis 38 dargestellt. Dabei nehmen die Stanzserien mit genau 8 Entnahmeorten circa 36 % der insgesamt untersuchten Stanzserien ein und die Stanzserien mit mehr als 8 Entnahmeorten circa 6 %. In der Analyse von der Beziehung zwischen der Tumormenge bei mehr als 8 Entnahmeorten pro Stanzserie und der Gleason Summe in der Stanzbiopsie sind die Ergebnisse nicht mehr signifikant, das ist jedoch hinsichtlich der geringen Präparatanzahl dieser Untersuchung nicht relevant. Die Signifikanz in den anderen einzelnen Untersuchungen ändert sich nur gering und bleibt weiterhin hoch. Dies spricht dafür, dass die Daten zur Untersuchung der Pathologien in den Stanzserien durch die unterschiedliche Anzahl der Entnahmeorte nicht hochgradig verfälscht sind.

Tabelle 35: Die Bedeutung der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzserie für den maximalen Gleason Grad in der Stanzbiopsie ($p = 0,0002$ für Biopsien mit genau 8 Entnahmeorten, $p = 0,0002$ für Biopsien mit > 8 Entnahmeorten).

Anzahl Entnahmeorte	maximaler Gleason Grad	Tumormenge in mm						n gesamt
		≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥ 40	
8	$\leq 3+3=6$	142	122	122	143	87	27	643
	3+4=7	69	61	80	85	62	36	393
	4+3=7	27	26	34	54	33	16	190
	$\geq 4+4=8$	21	18	18	26	30	19	132
	n gesamt	259	227	254	308	212	98	1.358
>8	$\leq 3+3=6$	36	17	19	27	15	4	118
	3+4=7	7	7	7	16	10	2	49
	4+3=7	3	6	9	9	5	3	35
	$\geq 4+4=8$	5	3	6	2	9	4	29
	n gesamt	51	33	41	54	39	13	231

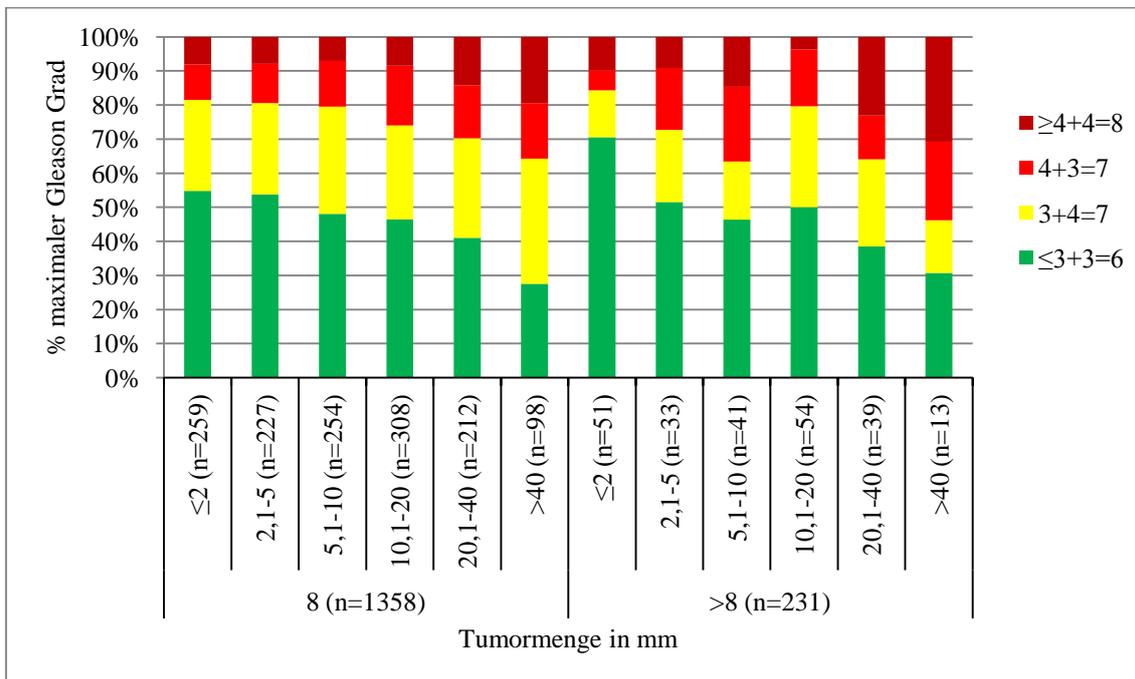


Abbildung 35: Die Bedeutung der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzserie für den maximalen Gleason Grad in der Stanzbiopsie ($p = 0,0002$ für Biopsien mit genau 8 Entnahmeorten, $p = 0,0002$ für Biopsien mit > 8 Entnahmeorten).

Tabelle 36: Die Bedeutung der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzserie für die Gleason Summe in der Stanzbiopsie (p = 0,0008 für Biopsien mit genau 8 Entnahmeorten, p = 0,1934 für Biopsien mit > 8 Entnahmeorten).

Anzahl Entnahmeorte	Gleason Summe	Tumormenge in mm						n gesamt
		≤2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥40	
8	≤3+3=6	142	122	123	143	87	27	644
	3+4=7	97	88	112	142	101	56	596
	3+4=7(TG5)	0	0	3	0	1	1	5
	4+3=7	7	8	13	12	9	5	54
	4+3=7(TG5)	1	2	0	1	2	2	8
	≥4+4=8	12	7	3	9	10	7	48
	n gesamt	259	227	254	307	210	98	1.355
>8	≤3+3=6	36	17	19	27	15	4	118
	3+4=7	11	14	16	24	17	7	89
	3+4=7(TG5)	0	0	1	0	0	1	2
	4+3=7	3	0	2	2	4	0	11
	4+3=7(TG5)	0	0	1	0	0	0	1
	≥4+4=8	1	2	2	1	2	1	9
	n gesamt	51	33	41	54	38	13	230

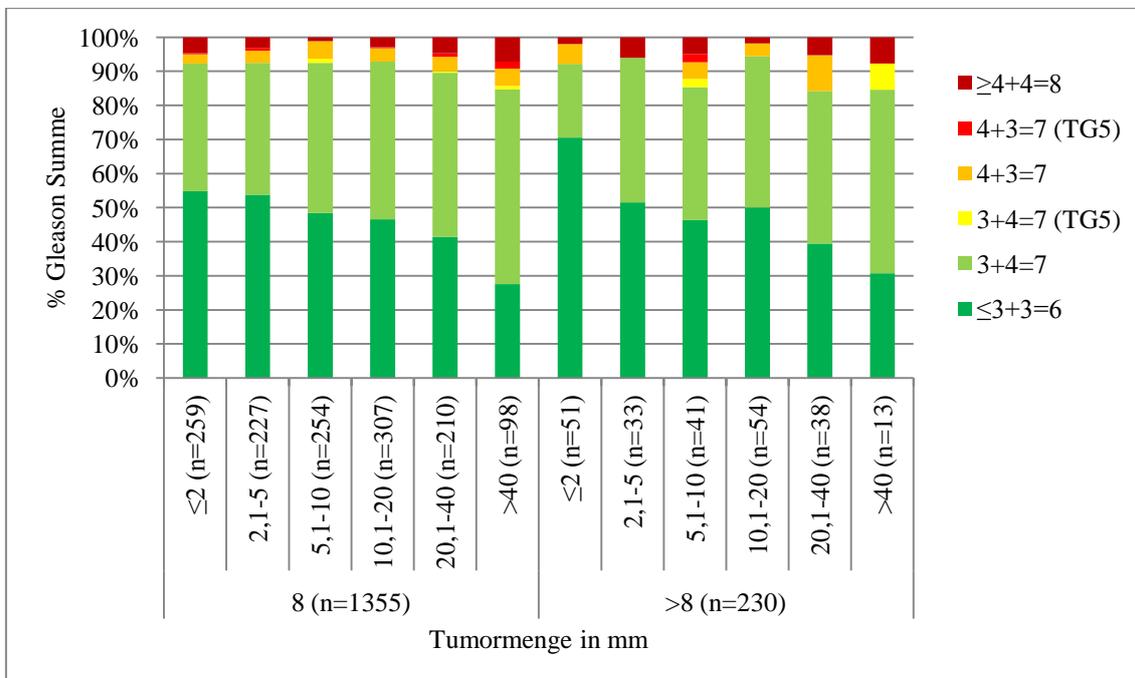


Abbildung 36: Die Bedeutung der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzserie für die Gleason Summe in der Stanzbiopsie (p = 0,0008 für Biopsien mit genau 8 Entnahmeorten, p = 0,1934 für Biopsien mit > 8 Entnahmeorten).

Tabelle 37: Die Bedeutung der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzserie für den Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$ für Biopsien mit genau 8 Entnahmeorten, $p = 0,0014$ für Biopsien mit > 8 Entnahmeorten).

Anzahl Entnahmeorte	Perineuralscheidenbefall	Tumormenge in mm						n gesamt
		≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥ 40	
8	positiv	3	15	21	56	51	30	176
	negativ	256	212	233	252	161	68	1.182
	n gesamt	259	227	254	308	212	98	1.358
>8	positiv	2	1	6	9	8	6	32
	negativ	49	32	35	45	31	7	199
	n gesamt	51	33	41	54	39	13	231

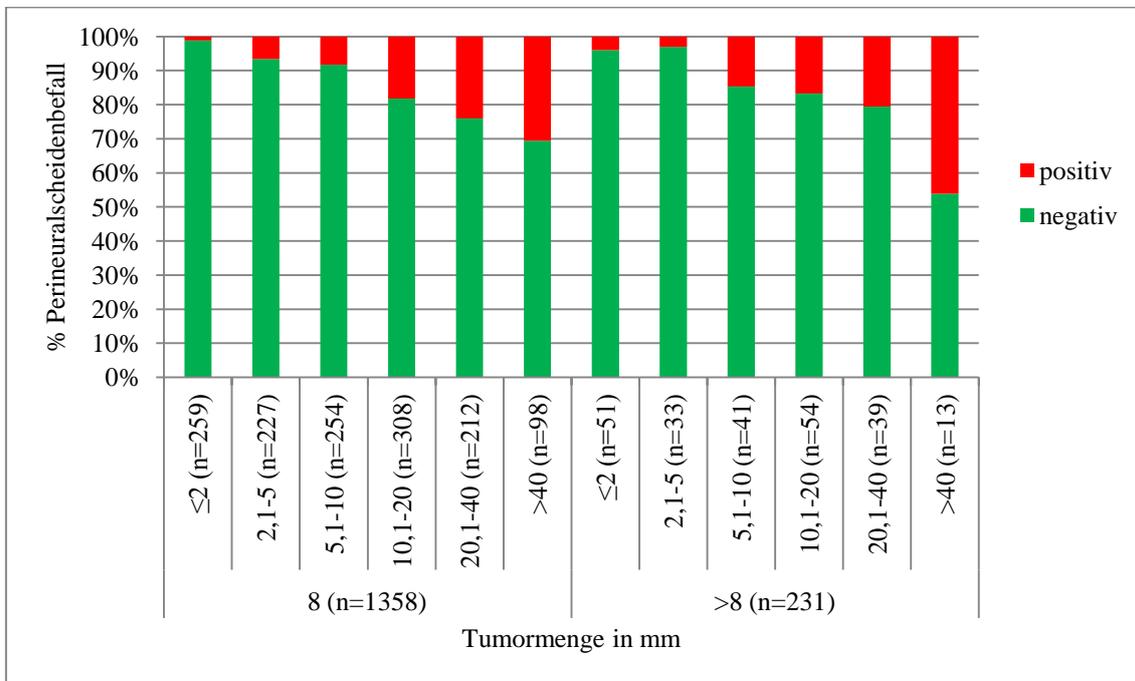


Abbildung 37: Die Bedeutung der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzserie für den Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$ für Biopsien mit genau 8 Entnahmeorten, $p = 0,0014$ für Biopsien mit > 8 Entnahmeorten).

Tabelle 38: Die Bedeutung der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzserie für die Anzahl der Entnahmeorte mit Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$ für Biopsien mit genau 8 Entnahmeorten, $p = 0,0009$ für Biopsien mit > 8 Entnahmeorten).

Anzahl Entnahmeorte	Anzahl der positiven Perineuralscheidenbefälle	Tumormenge in mm						n gesamt
		≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥ 40	
8	0	256	212	233	252	161	68	1.182
	1	3	15	13	49	35	14	129
	2	0	0	5	5	8	8	26
	3	0	0	1	1	6	5	13
	4	0	0	1	0	2	2	5
	5	0	0	1	1	0	1	3
	6	0	0	0	0	0	0	0
	n gesamt	259	227	254	308	212	98	1.358
> 8	0	49	32	35	45	31	7	199
	1	2	1	5	8	4	3	23
	2	0	0	1	1	4	0	6
	3	0	0	0	0	0	3	3
	4	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0
	n gesamt	51	33	41	54	39	13	231

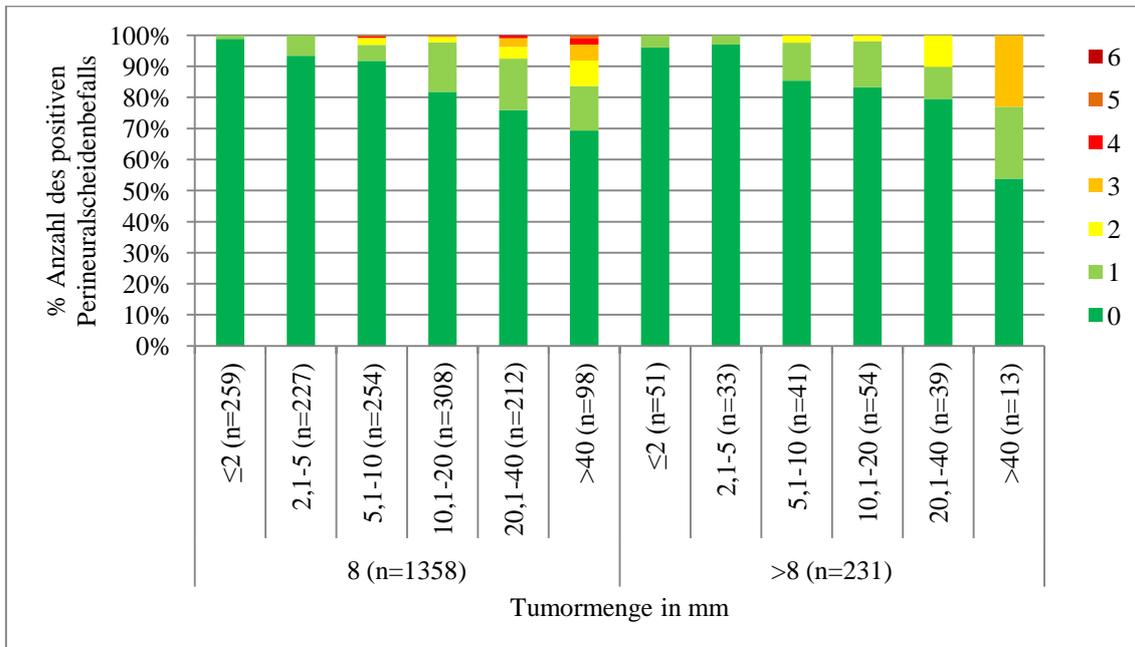


Abbildung 38: Die Bedeutung der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzserie für die Anzahl der Entnahmeorte mit Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$ für Biopsien mit genau 8 Entnahmeorten, $p = 0,0009$ für Biopsien mit > 8 Entnahmeorten).

Die Beziehungen der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzserie zu den Befunden an den entsprechenden radikalen Prostatektomiepräparaten (Gleason Summe, pT-Stadium, chirurgischer Resektionsrand und Nodalstatus) sind in den Tabellen und Abbildungen 39 bis 42 dargestellt. Dabei nehmen die Stanzserien mit genau 8 Entnahmeorten circa 36 % der im gesamten untersuchten Stanzserien ein und die Stanzserien mit mehr als 8 Entnahmeorten circa 6 %, bei der Analyse zum Nodalstatus sind nur 30 % Stanzserien mit genau 8 Entnahmeorten. In diesen Untersuchungen zeigen, im Gegensatz zu den Untersuchungen mit den gesamten einbezogenen Stanzserien dieser Studie, nur noch die Beziehungen zwischen den Stanzserien mit genau 8 Entnahmeorten zu dem pT-Stadium und zum chirurgischen Resektionsrand der radikalen Prostatektomie signifikante Ergebnisse. Die Analysen zum Nodalstatus waren auch vorher nicht signifikant. Hier ist eindeutig die unterschiedliche Anzahl der Entnahmeorte in den einzelnen Stanzbiopsieserien, als Störfaktor dieser Studie zu erkennen.

Tabelle 39: Die Beziehung der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzserie und der Gleason Summe des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,5770 für Biopsien mit genau 8 Entnahmeorten, p = 0,1409 für Biopsien mit > 8 Entnahmeorten).

Anzahl Entnahmeorte	Gleason Summe RP	Tumormenge in mm						n gesamt
		≤2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥40	
8	≤3+3=6	47	31	44	39	28	10	199
	3+4=7	49	42	47	61	43	20	262
	3+4=7(TG5)	1	1	0	2	2	1	7
	4+3=7	7	9	5	8	12	6	47
	4+3=7(TG5)	1	1	1	2	3	2	10
	≥4+4=8	1	0	1	2	1	1	6
	n gesamt	106	84	98	114	89	40	531
>8	≤3+3=6	7	8	7	10	0	2	34
	3+4=7	10	4	9	8	8	1	40
	3+4=7(TG5)	0	0	1	0	1	0	2
	4+3=7	1	2	0	2	1	0	6
	4+3=7(TG5)	0	0	1	0	2	0	3
	≥4+4=8	1	0	0	0	0	0	1
	n gesamt	19	14	18	20	12	3	86

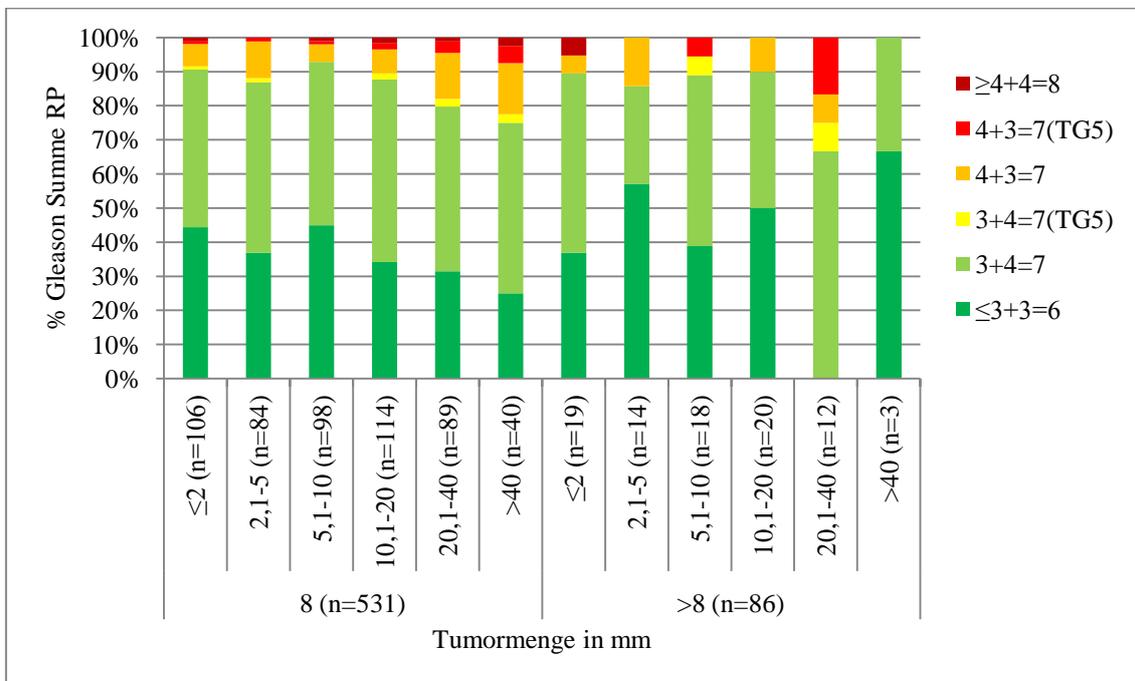


Abbildung 39: Die Beziehung der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzserie und der Gleason Summe des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,5770 für Biopsien mit genau 8 Entnahmeorten, p = 0,1409 für Biopsien mit > 8 Entnahmeorten).

Tabelle 40: Die Beziehung der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzserie und dem pT-Stadium des radikalen Prostatektomiepräparates ($p = 0,0208$ für Biopsien mit genau 8 Entnahmeorten, $p = 0,2678$ für Biopsien mit > 8 Entnahmeorten).

Anzahl Entnahmeorte	pT-Stadium	Tumormenge in mm						n gesamt
		≤ 2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥ 40	
8	2a	21	8	5	8	7	3	52
	2b	12	12	14	21	15	7	81
	2c	58	50	57	51	38	11	265
	3a	16	14	21	24	25	13	113
	3b	4	5	8	13	9	6	45
	4	0	0	0	1	0	0	1
	n gesamt	111	89	105	118	94	40	557
>8	2a	3	2	2	6	1	0	14
	2b	3	1	0	0	1	0	5
	2c	11	9	12	14	5	2	53
	3a	1	0	2	1	3	1	8
	3b	0	2	2	1	3	0	8
	4	1	0	0	0	0	0	1
	n gesamt	19	14	18	22	13	3	89

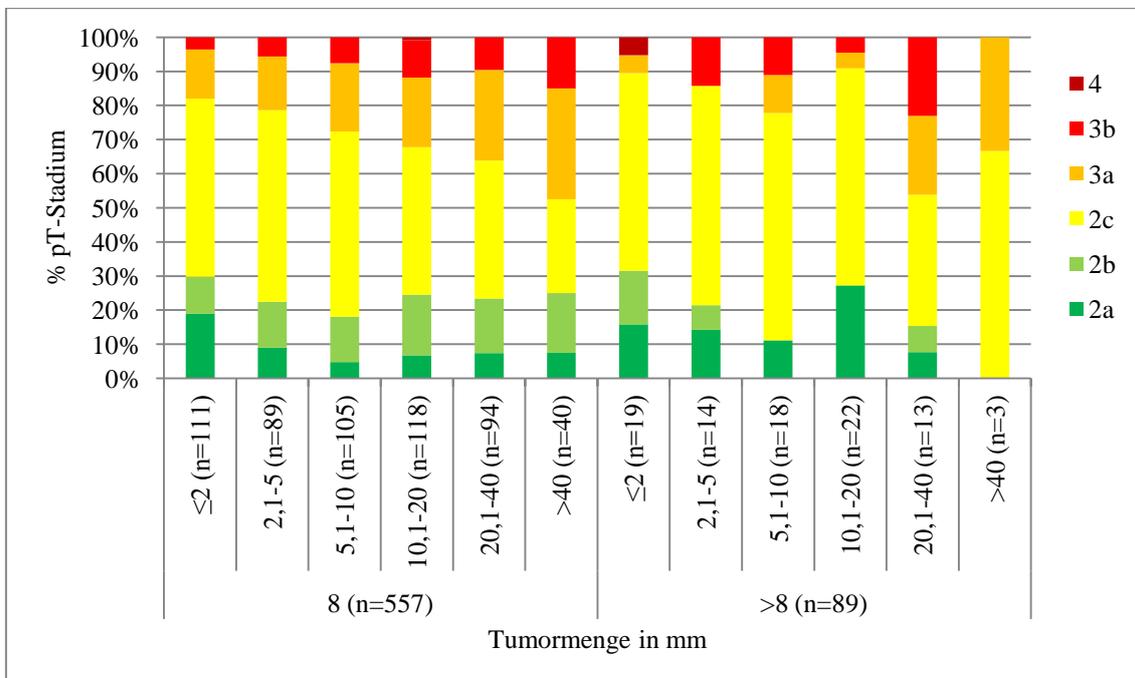


Abbildung 40: Die Beziehung der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzserie und dem pT-Stadium des radikalen Prostatektomiepräparates ($p = 0,0208$ für Biopsien mit genau 8 Entnahmeorten, $p = 0,2678$ für Biopsien mit > 8 Entnahmeorten).

Tabelle 41: Die Beziehung der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzbiopsieserie zum chirurgischen Resektionsrand des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,0133 für Biopsien mit genau 8 Entnahmeorten, p = 0,1995 für Biopsien mit > 8 Entnahmeorten).

Anzahl Entnahmeorte	chirurgischer Resektionsrand	Tumormenge in mm						n gesamt
		≤2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥40	
8	positiv	87	67	77	74	64	21	390
	negativ	23	21	25	43	28	18	158
	n gesamt	110	88	102	117	92	39	548
>8	positiv	13	9	15	21	11	2	71
	negativ	6	4	3	1	2	1	17
	n gesamt	19	13	18	22	13	3	88

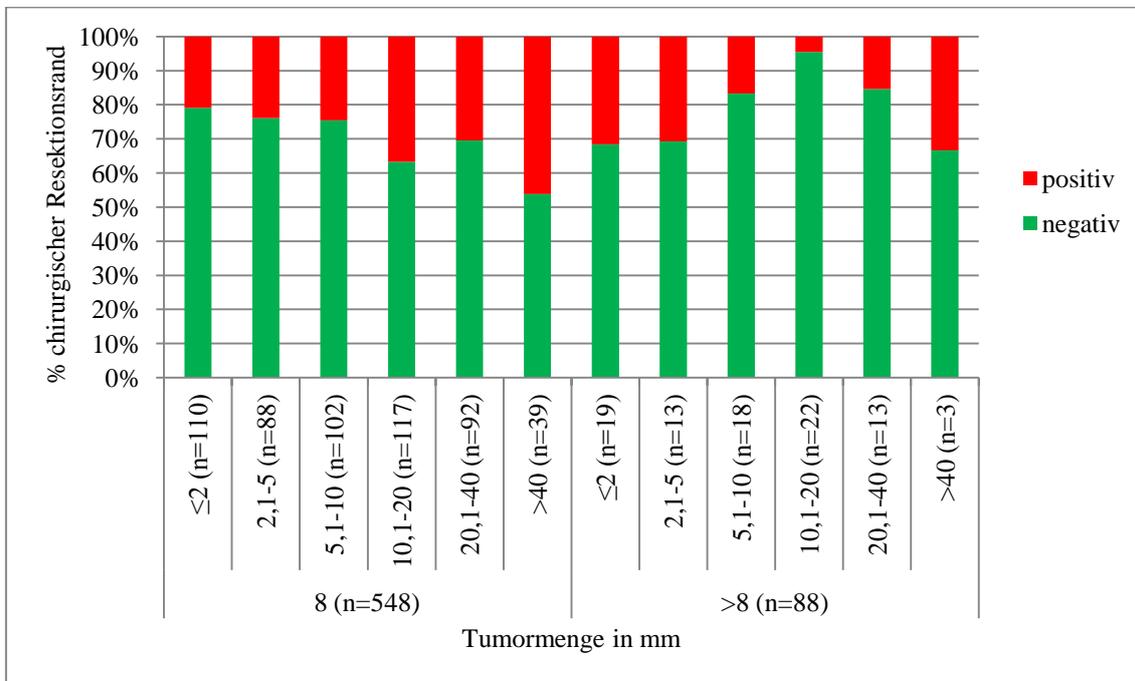


Abbildung 41: Die Beziehung der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzbiopsieserie zum chirurgischen Resektionsrand des radikalen Prostatektomiepräparates (p = 0,0133 für Biopsien mit genau 8 Entnahmeorten, p = 0,1995 für Biopsien mit > 8 Entnahmeorten).

Tabelle 42: Die Beziehung der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzserie zum Lymphknotenstatus bei der radikalen Prostatektomie (p = 0,8777 für Biopsien mit genau 8 Entnahmeorten, p = 0,6842 für Biopsien mit > 8 Entnahmeorten).

Anzahl Entnahmeorte	Lymphknotenstatus	Tumormenge in mm						n gesamt
		≤2	2,1-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	≥40	
8	positiv	1	1	1	3	3	2	11
	negativ	25	16	22	40	24	16	143
	n gesamt	26	17	23	43	27	18	154
>8	positiv	1	1	0	1	1	0	4
	negativ	3	5	6	6	10	0	30
	n gesamt	4	6	6	7	11	0	34

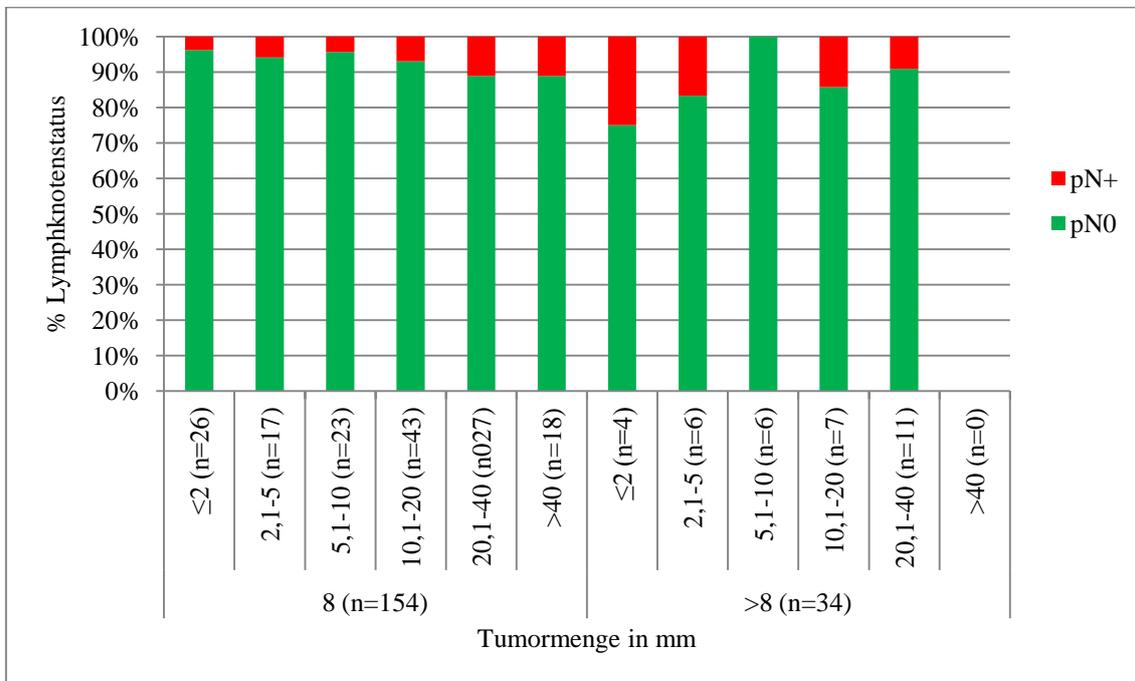


Abbildung 42: Die Beziehung der Tumormenge bei genau 8 oder mehr Entnahmeorten pro Stanzserie zum Lymphknotenstatus bei der radikalen Prostatektomie (p = 0,8777 für Biopsien mit genau 8 Entnahmeorten, p = 0,6842 für Biopsien mit > 8 Entnahmeorten).

4. Diskussion

Bisherige Nomogramme, welche dafür erstellt wurden, die individuelle Prognose von Patienten so abzuschätzen, dass individuelle Therapieentscheidungen getroffen werden können, berücksichtigen im Wesentlichen folgende drei Parameter: klinisches Stadium nach der Einteilung des AJCC/UICC, präoperativer Serum-PSA-Wert und Gleason Summe in der Prostatastanzbiopsie. Vereinzelt wurde als zusätzlicher Parameter die Tumorausdehnung in der Prostatastanzbiopsie vorgeschlagen (Graefen et al. 2001; Ohori et al. 2004; Steuber et al. 2006). Derartige Nomogramme haben sich bisher nicht durchgesetzt. In dieser Arbeit wurde bei insgesamt 1.596 Patienten, von denen neben dem radikalen Prostatektomiepräparat auch die präoperativ entnommenen Stanzbiopsien vorlagen, die Bedeutung der Gesamttumormenge in den Prostatastanzbiopsien für die Vorhersage, der zu erwartenden Befunde im Prostatektomiepräparat untersucht.

Die vorliegende Studie zeichnet sich durch die Datenmenge aus, die sehr viel größer ist als in den meisten publizierten Arbeiten zu ähnlichen Fragestellungen. Allerdings entstanden durch die lange Zeitspanne, in der die Daten gesammelt wurden auch methodische Probleme. Einige Biopsien des Kollektivs sind bereits so alt (1995), dass neue Tendenzen bei der Beurteilung von Stanzbiopsien und von radikalen Prostatektomiepräparaten in unserem Kollektiv nur teilweise berücksichtigt sind. Von besonderer Bedeutung ist dabei das modifizierte Gleason-Einstufungsmodell an Stanzbiopsien, welches 2004 in einer Sitzung der Weltgesundheitsorganisation in Stockholm aus dem Konsens von insgesamt 67 internationalen Pathologen und deren aktuellen Gebrauch des Gleason-Einstufungsmodells entstand. Nach den neuen Kriterien fließen nicht die beiden am häufigsten anzutreffenden Gleason Muster in der endgültigen Gleason Summe ein, sondern das häufigste und das höchste Muster. Dementsprechend wird heute in einer Stanzbiopsie mit großen Gleason 3-Anteilen, mäßig großen Gleason 4-Anteilen und einem sehr kleinen Gleason 5-Anteil eine Gleason Summe $3 + 5 = 8$ diagnostiziert, während dem vorher eine Gleason Summe $3 + 4 = 7$ diagnostiziert worden wäre. Neu ist auch die Vergabe eines so genannten tertiären Gleason Grades in radikalen Prostatektomiepräparaten, bei dem kleine Tumoranteile mit einem ungünstigeren Gleason Grad als so genannter Tertiärgrad (TG) in die Diagnose mit einfließt (Epstein et al. 2005). Diese Verfahren wurden bei den, in dieser Studie einbezogenen, Stanzbiopsien und radikalen Prostatektomien größtenteils

nicht durchgeführt, so dass die Ergebnisse letztlich nur bedingt für aktuelle diagnostische Verfahren als Maßstab herangezogen werden können. Eine weitere Schwachstelle ist die früher übliche Abschätzung der Tumormenge als prozentuale Angabe. Eine solche Angabe ist naturgemäß deutlich subjektiver, als das metrische Ausmessen von Tumoranteilen. Die Tumorquantifizierungen dieser Studie sind ganz überwiegend das Ergebnis von Schätzergebnissen und nicht von Messungen. Ein weiterer hierbei anzuführender Punkt ist die Tatsache, dass die Gesamtstanzlänge aufgrund der makroskopischen Beschreibung ermittelt wurde, wobei nicht sichergestellt ist, dass die eingesandten Zylinder auch auf ihrer gesamten Länge histologisch untersucht wurden. Erst die vor wenigen Jahren optimierten Einbettverfahren haben am Institut für Pathologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zu einer deutlich erhöhten Repräsentativität der histologischen Stanzbiopsieuntersuchung im Vergleich zu vorher gesorgt. Ein weiteres prinzipielles Problem dieser Studie ist die Variabilität der Stenzen, sowohl in ihrer Qualität, als auch in der Ausdehnung der Probengewinnung. Die meisten Stanzbiopsien, von denen später auch das Prostatektomiepräparat für die histologische Beurteilung vorlag, waren an nur sechs oder weniger Entnahmeorten untersucht worden. Dies entspricht nicht den heutigen Normen von mindestens acht bis zehn geforderten verschiedenen Entnahmeorten. Um dieses Problem zu berücksichtigen, wurden in dieser Studie separate Berechnungen für Tumoren mit acht Stanzbiopsien und mehr als acht Stanzbiopsien durchgeführt. Die hierbei nur geringfügig veränderten Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, dass letztlich die große Zahl der untersuchten Patienten, trotz der aufgezeigten Schwächen dieser Studie, für repräsentative Ergebnisse gesorgt hat.

Ein markanter Befund dieser Studie ist die deutliche Assoziation zwischen großen Tumormengen und dem Vorliegen von einem führenden Gleason 4-Muster. Interessanterweise war der Anstieg der durchschnittlichen Gleason Summe, die in den Stanzbiopsien diagnostiziert wurde, mit der zunehmenden Tumorausbreitung in den Stanzbiopsien weniger deutlich. Diese Befundkonstellation passt zur häufig heterogenen Ausbildung und Morphologie von Prostatakarzinomen. Somit steigt bei einer großen Tumormenge in den Stanzbiopsien die Chance, fokale, weniger differenzierte Areale mit führendem Gleason 4-Muster zu finden. Von Helpap und Egevad (2009) wurden ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der in den Stanzbiopsien nachweisbaren

Tumormenge und der Gleason Summe in den Stanzbiopsien gefunden. Deren Cut-off-Wert lag bei 20 % Gesamttumormenge in der Stanzbiopsie. Bei Tumormengen bis 20 % in der Stanzbiopsie herrschten überwiegend Gleason Summen von 6 und 7a ($3 + 4 = 7$) vor, alle Tumormengen über 20 % korrelierten eindeutig mit hochgradigen Tumoren mit den Gleason Summen 7b ($4 + 3 = 7$), 8 und 9 ($p < 0,0001$).

Ein hochsignifikanter Zusammenhang fand sich in dieser Studie zwischen der Tumorausdehnung in den Stanzbiopsien und der Wahrscheinlichkeit des Nachweises eines Perineuralscheidenbefalles in der Stanzbiopsie. Mit einer zunehmenden Tumormenge in den Stanzbiopsien wurden häufigere und ausgedehntere Perineuralscheideninfiltrationen beobachtet. Dieser Befund passt zu den Resultaten von Rubin et al. (2000), die die Beziehung zwischen der maximalen Tumormenge in Prozent und dem Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie untersucht haben. Sie konnten zeigen, dass Patienten mit einem Perineuralscheidenbefall zu größeren Tumormengen in der Stanzbiopsie neigen, als Patienten ohne Perineuralscheidenbefall ($p < 0,0001$). Im Vergleich zu nur 16 % der Biopsien ohne einem Perineuralscheidenbefall, hatten 54 % der Biopsien mit einem Perineuralscheidenbefall mindestens einen Zylinder, der aus 60 % oder mehr Tumorzellen bestand.

Diese Studie zeigt eine Tendenz zu einer ungünstigeren Gleason Summe in dem radikalen Prostatektomiepräparat von Patienten mit größeren Tumormengen in der Biopsie. Auch Hayashi et al. (2007) ermittelten eine hohe Signifikanz zwischen maximaler Tumورlänge in Millimeter und der Gleason Summe im Prostatektomiepräparat ($p < 0,001$). In ihrer Studie hatten 26 von 209 Patienten eine maximale Tumormenge von ≥ 12 mm in ihrer Prostatastanzbiopsie, davon wurden 88 % als Gleason Summe ≥ 7 eingestuft. Mit einem Cut-off-Wert $> 1,8$ mm maximale Tumormenge waren 169 Patienten betroffen, wovon 66 % mit der Gleason Summe ≥ 7 eingestuft wurden. Linson et al. (2002) und Noguchi et al. (2001) konnten in ihren Studien keine Signifikanzen zwischen der Tumormenge in der Prostatastanzbiopsie und der Gleason Summe im Prostatektomiepräparat zeigen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Patienten mit einer großen Tumormenge in den Stanzbiopsien Tumoren aufweisen, die ausgedehnter und fortgeschrittener sind, als

bei Patienten mit nur geringfügigem Tumorbefall der Stanzbiopsie. Diese Beziehung ist allerdings insgesamt nicht sehr stark ausgeprägt. Der gegebenenfalls bedeutendste Befund ist die Tatsache, dass mit zunehmender Tumormenge in den Stanzbiopsien häufiger pT3a-Stadien in der radikalen Prostatektomie gefunden werden. Dieser Befund ist nicht unerwartet, da bei einer großen Tumormenge in der Prostatastanzbiopsie mit einer eher ausgedehnteren Karzinomausbreitung zu rechnen ist, welche bereits extraprostatiche Strukturen mit einschließt. Eine signifikante Assoziation zwischen großen Tumormengen in Stanzbiopsien und extraprostatichen Tumorwachstum im Prostatektomiepräparat wurde in mehreren Arbeiten beschrieben. Brimo et al. (2008) ermittelten hohe Signifikanzen zwischen Tumorausdehnung in der Stanzbiopsie und pT3-Stadium. In ihrer Studie mit 100 Patienten wurde der Aussagewert verschiedener Messarten der Tumorausbreitung in der Prostatastanzbiopsie untersucht. Mit dem Ergebnis, dass die Gesamttumormenge in Prozent ($p = 0,018$), die maximale Tumormenge in Prozent ($p = 0,04$) und die maximale Tumormenge in Millimeter ($p = 0,03$) in multivariaten Regressionsanalysen signifikant mit dem extraprostatichen Wachstum eines Karzinoms übereinstimmen. Hayashi et al. (2007) untersuchten die maximale Tumorausbreitung in Millimeter in den Prostatastanzbiopsien von 209 Patienten und konnten ebenfalls hohe Signifikanzen ($p < 0,001$) zwischen der Tumorausbreitung in der Prostatastanzbiopsie und einem pT3-Stadium finden. Sie bezeichnen die maximale Tumorausbreitung in Millimeter in der Prostatastanzbiopsie als unabhängigen Prädiktor unter anderem für ein extraprostatiches Tumorwachstum. Auch Suekane et al. (2007) bestätigten in univariaten Analysen von 117 Prostatastanzbiopsien den hohen Aussagewert des quantitativ erhobenen Biopsieparameters Gesamttumormenge in Prozent ($p < 0,0001$). Sie empfehlen, die Gesamttumormenge in Prozent zusammen mit der Gleason Summe ($p < 0,0001$) und dem prozentualen Anteil der positiven Zylinder der Biopsie ($p = 0,0001$) regelmäßig in die prognostische Einschätzung eines Prostatakarzinoms mit einzubeziehen. López und Etxezarraga (2006) fanden in ihrer Studie, die 290 Patienten einbezog, bei einer Tumurlänge größer als 22 mm in der Prostatastanzbiopsie eine 100 % -ige Übereinstimmung zum extraprostatichen Wachstum. Die Kombination aus Tumurlänge in der Stanzbiopsie und Gleason Summe über 7 zeigte bei Stanzen mit mehr als 12 mm Tumorbefall ebenfalls eine 100 % -ige und bei 5 mm oder mehr eine 80 % -ige Übereinstimmung mit dem Vorliegen einer extraprostatichen Tumor-

ausdehnung. Naya et al. (2004) fanden durch multivariate Analysen des Biopsiematerials von 430 Patienten, dass eine maximale Tumurlänge von 7 mm oder mehr ($p < 0,0001$) und ein positiver Zylinder in der Basis ($p = 0,002$) die größten unabhängigen Prädiktoren von extraprostatatischem Wachstum in der posterolateralen Region darstellen. Freedland et al. (2003 und 2002) untersuchten in zwei Studien die Gesamttumormenge in Prozent von jeweils 355 und 190 Patienten, in denen sie ebenfalls hohe Signifikanzen gegenüber dem pT3-Stadium ($p = 0,007/p = 0,024$) zeigen konnten. Eine Studie von Rubin et al. (2000), die 632 Patienten einschloss, konnte neben dem hohen Aussagewert der maximalen Tumormenge in Prozent ($p = 0,001$), zusätzlich noch eine bedeutende Korrelation des perineuralen Wachstums in der Stanzbiopsie zum pT3-Stadium des Prostatektomiepräparates ($p = 0,001$) darstellen. Gao et al. (2000) zeigten in einem Kollektiv aus 62 Patienten ebenfalls hohe Aussagewerte von quantitativen Biopsieparametern, wie Gesamttumormenge in Prozent ($p = 0,01$) und maximale Tumormenge in Prozent ($p = 0,004$), zu einem extraprostatatischen Wachstum. Andere Studien, die den Zusammenhang zwischen Tumormenge in der Prostatastanzbiopsie und pT3a-Stadium untersucht haben, konnten allerdings keine signifikanten Aussagewerte finden (Noguchi et al. 2001; Sebo et al. 2001; Linson et al. 2002).

Interessanterweise war eine große Tumormenge in Stanzbiopsien nicht markant mit einem höheren Risiko eines Samenblasenbefalles assoziiert. Dieser Befund macht deutlich, dass ein Samenblasenbefall nicht in erster Linie bei Tumoren mit großer Ausdehnung gefunden wird, sondern bei Tumoren mit topographischer Beziehung zu den Samenblasen. Einige andere Studien zeigten jedoch eine Korrelation zwischen Tumormenge in der Stanzbiopsie und Samenblaseninfiltration. Hayashi et al. (2007) zeigten in ihrer bereits oben genannten Studie mit 209 Patienten eine hohe Signifikanz ($p < 0,001$) zwischen maximaler Tumurlänge in Millimeter und einem pT3b-Stadium. Auch Suekane et al. (2007) konnten bei 117 untersuchten Patienten eine große Bedeutung ($p = 0,0118$) zwischen den beiden Faktoren zeigen. Koh et al. (2003) entwickelten ein Nomogramm für die Vorhersage einer Samenblaseninfiltration aus einer Studie mit 763 Patienten. Dieses Nomogramm beinhaltet den Serum-PSA-Wert ($p = 0,005$), den Gleason Primärgrad in der Stanzbiopsie ($p = 0,028$) und den prozentualen Tumoranteil aus den Zylindern der Basis ($p = 0,005$) als unabhängige

Prädiktoren für eine Samenblaseninfiltration. Die topographische Nähe von Prostatabasis und Samenblasen wurde mit einbezogen und ihre Bedeutung hinsichtlich einer Infiltration verdeutlicht. Freedland et al. (2003) zeigten in ihrer Studie mit 355 Patienten, sowohl mit univariaten, als auch mit multivariaten Analysen, eine hohe Signifikanz ($p < 0,001$) zwischen der Gesamttumormenge in Prozent und einem pT3b-Stadium. Goto et al. (1998) untersuchten bei 190 Patienten den Zusammenhang zwischen der Gesamttumorlänge in Millimeter und einem Samenblasenbefall und konnten mit einer Regressionsanalyse hohe Signifikanzen ($p < 0,0005$) feststellen. Sie entwickelten ein Modell, welches Karzinome, die einen Serum-PSA-Wert über 26 ng/ml, die mindestens vier positive Zylinder in der Stanzbiopsie enthalten, deren Gesamttumorlänge in der Prostatastanzbiopsie über 20 mm ist und davon mindestens 10 % niedrig differenziert sind, zu 93 % als pT3b-Stadium richtig vorhersagt.

Es präsentierte sich in dieser Studie außerdem eine signifikante Beziehung zwischen zunehmender Tumormenge in der Stanzbiopsie und einem positiven chirurgischen Resektionsrand. Hayashi et al. (2007) konnten in ihrer Studie ebenfalls eine starke Korrelation zwischen der maximalen Tumorlänge in Millimeter und dem positiven chirurgischen Resektionsrand ($p < 0,001$) beobachten. Suekane et al. (2007) zeigten in ihrer Studie eine Signifikanz zwischen der Gesamttumormenge in Prozent zu einem positiven chirurgischen Resektionsrand von $p = 0,0118$. Freedland et al. (2003) verglichen ebenfalls diese beiden Faktoren und stellten eine Signifikanz von $p = 0,017$ fest. Bismar et al. (2003) zeigten in einer Studie mit 215 Patienten hohe Übereinstimmungen zwischen verschiedenen Messarten der Tumormenge in den Prostatastanzbiopsien und dem positiven chirurgischen Resektionsrand. Im Einzelnen wurden die Gesamttumormenge in Prozent ($p = 0,0001$), die Gesamttumormenge in Millimeter ($p = 0,003$) und die maximale Tumormenge in Prozent ($p = 0,001$) untersucht. Gao et al. (2000) ermittelten signifikante Zusammenhänge zwischen der Gesamttumormenge in Prozent beziehungsweise zwischen der maximalen Tumormenge in Prozent und einem positiven chirurgischen Resektionsrand ($p = 0,007/p = 0,01$). Cheng et al. (2000) zeigten in einer Studie mit 339 Patienten ebenfalls eine hohe Signifikanz zwischen der Gesamttumormenge in Prozent und einem positiven chirurgischen Resektionsrand ($p < 0,001$). Linson et al. (2002), Noguchi et al. (2001) und Ravery et al. (2000) konnten keine Zusammenhänge zwischen der Tumor-

ausbreitung in der Prostatastanzbiopsie und einem positiven chirurgischen Resektionsrand ermitteln.

Eine bedeutsame Beziehung zwischen der Tumorausbreitung in der Prostatastanzbiopsie und dem Befall der Lymphknoten konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Hayashi et al. (2007) dagegen zeigten bei ihrer Untersuchung, dass mit einer zunehmenden Tumurlänge in der Stanzbiopsie auch die Wahrscheinlichkeit bereits vorhandener Lymphknotenmetastasen ansteigt ($p < 0,001$). Goto et al. (1998) fanden einen hohen prädiktiven Aussagewert ($p < 0,0005$) in Bezug zur Korrelation zwischen der Gesamttumurlänge in Millimeter in der Prostatastanzbiopsie und Lymphknotenmetastasen. Noguchi et al. (2001) und Egawa et al. (2001) konnten jeweils keine signifikante Korrelation zwischen der Tumormenge in der Prostatastanzbiopsie und Lymphknotenmetastasen darstellen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die in den Stanzbiopsien nachweisbare Tumormenge einen starken Prädiktor für einen prognostisch ungünstigeren Tumorphänotyp mit hohem pT-Stadium und hohem Gleason Grad darstellt. Die Dokumentation der Gesamttumormenge ist ein essentieller Parameter bei der Bewertung von Prostatakarzinomen in der Stanzbiopsie.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Im Rahmen der Früherkennung des Prostatakarzinoms ist die Anzahl der durchgeführten Prostatastanzbiopsien seit der Einführung des PSA-Screenings drastisch gestiegen. Zur individuellen Prognose der betroffenen Patienten und Therapieentscheidung werden bisher vor allem das klinische Stadium nach der Einteilung des AJCC, die Höhe des Serum-PSA-Wertes und die Gleason Summe in der Prostatastanzbiopsie berücksichtigt.

Fragestellung: Diese Arbeit untersucht die Aussagekraft der Gesamttumormenge in Prostatastanzbiopsien gegenüber den weiteren histologischen Befunden in der Stanzbiopsie und den histologischen Befunden im betreffenden Prostatektomiepräparat.

Material/Methoden: Als Grundlage dienten anonymisierte Daten von insgesamt 15.190 Prostatastanzbiopsien und 5.475 radikalen Prostatektomien, die in den Jahren zwischen 1995 und 2002 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt wurden,

davon konnten 3.771 Stanzserien und 1.596 dazugehörige Prostatektomiepräparate in diese Studie eingeschlossen werden. Untersuchungskriterien waren Gleason Muster (in der Stanzbiopsie und im Prostatektomiepräparat) und Perineuralscheidenbefall im Stanzbiopsiepräparat, pathologisches Stadium, positiver chirurgischer Resektionsrand des radikalen Prostatektomiepräparates und die Lymphknotenmetastasen jeweils in Korrelation zu der Tumorausdehnung in der Stanzbiopsie. Zu diesem Zweck wurde der Mehrfeldertest durchgeführt, mit dem Chi-Quadrat-Test (Likelihood) wurden statistische Zusammenhänge identifiziert. Zusätzlich wurden Daten aus mehreren, zu ähnlichen Fragestellungen schon bestehenden, Arbeiten vergleichend hinzugezogen.

Resultate: Signifikante Ergebnisse konnten in fast allen Untersuchungen dieser Studie gezeigt werden. Einen hohen signifikanten Zusammenhang zeigte der Tumorbefall in der Stanzbiopsie und die Gleason Summe im Stanzbiopsiepräparat ($p < 0,0001$). Bei einem Tumorbefall von maximal 2 mm zeigten 20 % der Biopsien ein führendes Gleason 4-Muster und davon weniger als 10 % eine Gleason Summe $4 + 4 = 8$. Nahm der Tumorbefall auf mehr als 40 mm zu, ließen sich fast 35 % Gleason 4-führende Muster und davon über 15 % mit einer Gleason Summe $4 + 4 = 8$ diagnostizieren. Ebenfalls hoch signifikant war der Zusammenhang zwischen dem Tumorbefall in der Stanzbiopsie und einem Perineuralscheidenbefall des Stanzbiopsiepräparates ($p < 0,0001$). Dabei zeigte sich in über 35 % ein Perineuralscheidenbefall bei Stanzbiopsien mit einer Gesamttumormenge von mehr als 40 mm. Signifikanzen wurden auch bei der Bedeutung des Tumorbefalls in der Stanzbiopsie und der Gleason Summe im radikalen Prostatektomiepräparat festgestellt ($p = 0,0209$). Bei Tumormengen von maximal 2 mm in den Stanzbiopsien zeigte sich in den entsprechenden Prostatektomiepräparaten eine 4-führende Gleason Summe in 13 % der Fälle, wovon 7 % als eine Gleason Summe $4 + 4 = 8$ diagnostiziert wurden. Betrug die Gesamttumormenge über 40 mm, waren 4-führende Gleason Summen in den Prostatektomiepräparaten in 17 % der Fälle vorhanden, wovon 15 % als $4 + 4 = 8$ diagnostiziert wurden. Der Zusammenhang zwischen zunehmenden Tumorbefall in der Stanzbiopsie und einem hohen pathologischen Stadium war ebenfalls signifikant ($p = 0,0003$). Bei einer Tumormenge von maximal 2 mm betrug der Anteil der Tumoren mit pT2-Stadium 75 %, der mit pT3a-Stadien 20 % und der mit pT3b-Stadien 6 %. Bei einer Tumormenge von über 40 mm verschoben sich die entsprechenden Zahlen auf 53 %, 34 % und 13 %. Zuletzt konnte auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen

dem Tumorbefall in der Stanzbiopsie und einem positiven chirurgischen Resektionsrand des Prostatektomiepräparates festgestellt werden ($p = 0,0045$). Stanzbiopsien mit einem Tumorbefall kleiner gleich 20 mm zeigten in 27 % einen positiven chirurgischen Resektionsrand des radikalen Prostatektomiepräparates. Bei Stanzen mit einem Tumorbefall von mehr als 40 mm lag dieser Wert bei 48 %.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Studie präsentieren die in den Stanzbiopsien nachweisbare Tumormenge als einen starken Prädiktor für einen prognostisch ungünstigeren Tumorphänotyp mit hohem pT-Stadium und hoher Gleason Summe. Zur präzisen Befundung der Stanzbiopsiepräparate empfehlen wir die Entnahme des Prostatagewebes in mindestens zehn verschiedenen Arealen, die histologische Aufarbeitung mit dem, am Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf mittlerweile ausschließlich durchgeführten, optimierten Einbettverfahren zur Erfassung und Untersuchung der gesamten Stanzenlänge des Präparates und die metrische Ausmessung der Tumormenge in den Stanzbiopsiepräparaten. Somit wird die Dokumentation der Gesamttumormenge in der Stanzbiopsie zu einem weiteren essentiellen Parameter bei der Diagnose von Prostatakarzinomen.

6. Literaturverzeichnis

American Joint Committee on Cancer (2009) Prostate Cancer Staging 7th edition

[Online im Internet.]

URL: <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/prostate8.5x11.pdf>

[Stand: 18.05.2011, 18:50].

Bismar TA, Lewis JS, Vollmer RT, Humphrey PA (2003) Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population, *The American Journal of Surgical Pathology*, 27 (4): 432–440.

Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset J-F, van Velthoven R, Maréchal J.M, Scalliet P, Haustermans K, Piérart M, for the European Organization for Research and Treatment of Cancer (2005) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911), *Lancet*, 366: 572-578.

Bostwick DG, Qian J, Bergstralh E, Dundore P, Dugan J, Myers RP, Oesterling JE (1996) Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer, *The Journal of Urology*, 155 (4): 1361-1367.

Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Kotar K, Bégin LR, Humphrey PA, Bismar TA (2008) Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue, *Histopathology*, 53: 177–183.

Cheng L, Slezak J, Bergstralh EJ, Myers RP, Zincke H, Bostwick DG (2000) Preoperative prediction of surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy, *Journal of Clinical Oncology*, 18: 2862-2868.

DiMarco DS, Blute ML, Zincke H, Cheville JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Sebo TJ (2003) Multivariate models to predict clinically important outcomes at prostatectomy for patients with organ-confined disease and needle biopsy Gleason scores of 6 or less, *Urologic Oncology*, 21: 439–446.

Eastham JA, Scardino PT (2006) Radical Prostatectomy for Clinical Stage T1 and T2 Prostate Cancer, In: Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology, Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Debruyne FMJ, Linehan WM (Hrg.), 3. Aufl., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 166, 175.

Egawa S, Suyama K, Arai Y, Tsukayama C, Matsumoto K, Kuwao S, Baba S, (2001) Treatment outcome by risk group after radical prostatectomy in Japanese men, International Journal of Urology, 8: 295–300.

Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad L and the ISUP Grading Committee (2005) The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma, Am J Surg Pathol, 29 (9): 1228-1242.

Fornara P, Luboldt HJ, Wolff J, Doehn C (2002) Prostataspezifisches Antigen (PSA), In: Leitlinie: PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms) Vollversion, Version 1: 27.

Freedland SJ, Aronson WJ, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC, Dorey F, Terris MK for the search database studygroup (2003) Comparison of percentage of total prostate needle biopsy tissue with cancer to percentage of cores with cancer for predicting PSA recurrence after radical prostatectomy results from the search database, Urology, 61 (4): 742-747.

Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ (2002) Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score, The Journal of Urology, 167: 516–520.

Gao X, Mohideen N, Flanigan RC, Waters WB, Wojcik EM, Leman CR (2000) The extent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and surgical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection, The Journal of Urology, 164: 1982–1986.

Giovanucci E, Platz EA (2006) Epidemiology of Prostate Cancer, In: Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology, N.J. Vogelzang, P.T. Scardino, W.U. Shipley, F.M.J. Debruyne, W.M. Linehan (Hrg.), 3. Aufl., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 9-10.

Goto Y, Ohori M, Scardino PT (1998) Use of systematic biopsy results to predict pathologic stage in patients with clinically localized prostate cancer: a preliminary report, *International Journal of Urology*, 5: 337-342.

Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, Hammerer PG, Noldus J, Butz K, Erbersdobler A, Henke RP, Michl U, Fernandez S, Huland H (2001) A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy, *The Journal of Urology*, 165: 857–863.

Grossklaus DJ, Coffey CS, Shapell SB, Jack GS, Chang SS, Cookson MS (2002) Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy, *The Journal of Urology*, 167: 2032-2036.

Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders P FA, Huland H, Abbou CC, Remzi M, Tinzi M, Feyerabend S, Stillebroer AB, van Gils M P.M.Q., Schalken JA (2008) Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy, *European Urology*, 54: 1081–1088.

Hayashi N, Urashima M, Kuruma H, Arai Y, Kuwao S, Iwamura M, Egawa S (2007) The maximum tumour length in biopsy cores as a predictor of outcome after radical prostatectomy, *BJU International*, 101: 175-180.

Helpap B, Egevad L (2009) Zur klinischen Insignifikanz des Prostatakarzinoms – Gibt es morphologische Hinweise?, *Urologe*, 48: 170-174.

Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, Andersson SO, Spanberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlén BJ, for the Scandinavian cancer group study number 4 (2002) A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer, *The New England Journal of Medicine*, 347 (11): 781-789.

Husmann G, Kaatsch P, Prof. Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U (2010) *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 72-75*

Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E (2010) *Cancer Statistics, CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 60 (5): 277-300.

Köllermann J, Sauter G (2009) *Histologische Diagnostik an der Prostatastanzbiopsie, Der Urologe*, 48: 305-313.

Koh H, Kattan MW, Scardino PT, Suyama K, Maru N, Slawin K, Wheeler TM, Ohori M (2003) A nomogram to predict seminal vesicle invasion by extent and location of cancer in systematic biopsy results, *The Journal of Urology*, 170: 1203–1208.

Leite KM, Srougi M, Bevilacqua RG, Dall'Oglio M, Andreoni C, Kaufmann JR, Nesrallah L, Nesrallah A, Cumara-Lopes LH (2003) Quantification of tumor extension in prostate biopsies – importance in the identification of confined tumors, *International Brazilian Journal of Urology*, 29(6): 497-501.

Linson PW, Lee AK, Doytchinova T, Chen MH, Weinstein MH, Richie JP, D'Amico AV (2002) Percentage of core lengths involved with prostate cancer: does it add to the percentage of positive prostate biopsies in predicting postoperative prostate-specific antigen outcome for men with intermediate-risk prostate cancer? *Urology*, 59 (5): 704-708.

Lopez JI, Etxezarraga C (2006) The combination of millimeters of cancer and Gleason index in core is a predictor of extraprostatic disease, *Histopathology*, 48: 663-667.

McNeal JE (1981) Normal and pathologic anatomy of the prostate, *Urology* 17 (3): 11–16.

McNeal JE (1988) Normal histology of the prostate, *Am J Surg Pathol*, 12: 619–633.

Miller DC, Montie JE (2006) Staging Systems for Prostate Cancer, In: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*, Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Debruyne FMJ, Linehan WM (Hrg.), 3. Aufl., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 121.

Naya Y, Slaton JW, Troncoso P, Okihara K, Babaian RJ (2004) Tumor length and location of cancer on biopsy predict for side specific extraprostatic cancer extension, *The Journal of Urology*, 171: 1093–1097.

Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM (2001) Relationship between systematic biopsies and histopathological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer, *The Journal of Urology*, 166: 104-110.

Ohori M, Kattan MW, Koh H, Maru N, Slawin KM, Shariat S, Muramoto M, Reuter VE, Wheeler TM, Scardino PT (2004) Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer, *The Journal of Urology*, 171: 1844–1849.

Park EA, Lee HJ, Kim KG, Kim SH, Lee SE, Choe GY (2007) Prediction of pathological stages before prostatectomy in prostate cancer patients: Analysis of 12 systematic prostate needle biopsy specimens, *International Journal of Urology*, 14: 704–708.

Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD (2001) Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new Millennium, *Urology*, 58 (6): 843-848.

Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D (2005) Androgen Suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long term results of phase III RTOG 85-31, *Int. J. Radiation Oncology Biology Physics*, 61 (5): 1285–1290.

Ravery V, Chastang C, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Delmas V, Boccon-Gibod L (2000) Percentage of cancer on biopsy cores accurately predicts extracapsular extension and biochemical relapse after radical prostatectomy for T1-T2 prostate cancer, *European Urology*, 37: 449-455.

Reynard J, Brewster S, Biers S (2006) In: *Oxford Handbook of Urology*, 1. Aufl., Oxford University Press, New York: 193-195, 199.

Rubin MA, Bassily N, Sanda M, Montie J, Strawderman MS, Wojno K (2000) Relationship and significance of greatest percentage of tumor and perineural invasion on needle biopsy in prostatic adenocarcinoma, *The American Journal of Surgical Pathology*, 24(2): 183–189.

Scher HI (2005) Hyperplastische und maligne Prostataerkrankungen, In: *Harrison Innere Medizin*, M. Dietel, N. Suttorp, M. Zeitz (Hrg.), 16. Aufl., Bd. 1, ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin: 582-583.

Sebo TJ, Cheville JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, Blute ML, Zincke H (2001) Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needlebiopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason Score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen, *Cancer*, 91(11): 2196-2204.

Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H (2000) The percentage of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy, *The Journal of Urology*, 163: 174-178.

Souhami L, Bae K, Pilepich MV, Sandler H (2009) Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31, *The Journal of Clinical Oncology*, 27 (12): 2137-2143.

Steuber T, Graefen M, Haese A, Erbersdobler A, Chun F KH, Schlom T, Perrotte P, Huland H, Karakiewicz PI (2006) Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy, *The Journal of Urology*, 175: 939-944.

Suekane S, Noguchi M, Nakashima O, Yamada S, Kojiro M, Matsuoka K (2007) Percentages of positive cores, cancer length and Gleason grade 4/5 cancer in systematic sextant biopsy are all predictive of adverse pathology and biochemical failure after radical prostatectomy, *International Journal of Urology*, 14: 713-718.

Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED (2006) Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer - a randomized clinical trial, *JAMA*, 296(19):2329-2335.

Villamón-Fort R, Martínez-Jabaloyas JM, Soriano-Sarriá P, Ramos-Soler D, Pastor-Hernández F, Gil-Salom M (2007) Percentage of cancer in prostate biopsies as prognostic factor for staging and postoperative biochemical failure after radical prostatectomy, *Urol Int*, 78: 328–333.

Villers A, McNeil JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA (1989) The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma, *Urology*, 142(3):763-768.

Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stöckle M, Rube C, Weißbach L, Althaus P, Rebmann U, Kälble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K (2009) Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostatespecific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95, *Journal of Clinical Oncology*, 27 (18): 2924-2930.

Wittekind C (2010) TNM 2010 - Was ist neu?, *Pathologie* 2010 [Suppl 2] 31:153–160.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Biopsie Protokoll, Oxford Handbook of Urology (2006), S. 207.

Abbildung 2: Köllermann und Sauter (2009) Histologische Befundung an der Prostatastanzbiopsie, Urologe, 48, 305-313.

Abbildung 3: Epstein et al. (2005) The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma, Am J of Urology, 29(9), 1224-1242.

Abbildung 4: American Joint Committee on Cancer (2009) Prostate Cancer Staging 7th edition [Online im Internet.]

URL: <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/prostate8.5x11.pdf>

[Stand: 18.05.2011, 18:50].

8. Danksagung

Für die Betreuung meiner Arbeit und für wertvolle Anregungen und Ratschläge bedanke ich mich herzlich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. G. Sauter.

Besonders bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Dr. rer. nat. P. Tennstedt für die statistische Beratung und Betreuung sowie für viel Geduld.

Ich danke meinen lieben Eltern, Christa und Hans-Joachim Winzer, meinem Bruder, Thomas Winzer, meinen Großeltern und Constanze und Joachim Hüller für ihre Unterstützung während meines gesamten Studiums, ohne sie wären mein Studium und meine Dissertation nicht möglich gewesen.

Danke an Reinhard.

9. Lebenslauf

Claudia Elsbeth Winzer, geboren am 20.03.1980 in Plauen, Sachsen

Hochschulausbildung

04/2011 Ärztliche Prüfung, Universität Hamburg
10/2004-04/2011 Studium der Medizin, Universität Hamburg

Berufliche Laufbahn

10/2004-02/2010 Kardiochirurgische Intensivstation, Krankenschwester
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
10/2003-09/2004 Auslandsaufenthalt Australien
03/2004-05/2004 Periphere Stationen, Krankenschwester
 Nightingale Nursing, Sydney, Australien
04/2002-09/2003 Neurologische Intensivstation, Krankenschwester
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Berufsausbildung

03/2002 Berufsabschluss zur Examinierten Krankenschwester
1999-2002 Krankenpflegeausbildung, Universitätsklinikum Würzburg

Schulbildung

07/1998 Allgemeine Hochschulreife
1992-98 Diesterweg-Gymnasium, Plauen

Weiterer Berufsabschluss

08/2004 PADI Dive Master, Exmouth, Australien

Fremdsprachenkenntnisse

 Englisch in Wort und Schrift sehr gut
03/2007 Kleines Fremdsprachenzertifikat in Englisch, Universität Hamburg
 Französisch und Spanisch in Wort und Schrift Grundkenntnisse

Hamburg, den 14. Juni 2011

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten 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.

Claudia Winzer