

Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf

Institut für Pathologie

Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. med. G. Sauter

**Klinische Bedeutung des Perineuralscheidenbefalls in
Stanzbiopsien beim Prostatakarzinom**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

von

Leila Kamal

aus Hamburg

Hamburg (2012)

(wird von der medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.02.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

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

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

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen:	4
1. Einleitung.....	5
1.1. Anatomie und Histologie der normalen Prostata.....	5
1.2. Das Prostatakarzinom	6
1.2.1. Definition und Ätiologie	6
1.2.2. Epidemiologie	8
1.2.3. Klinik.....	8
1.2.4. Diagnostik.....	9
1.2.5. Therapie	14
2. Der Perineuralscheidenbefall	18
2.1. Der Perineuralscheidenbefall beim Prostatakarzinom.....	20
3. Material und Methoden	32
4. Ergebnisse.....	33
4.1. Patienten	33
4.2. Zahl der Entnahmeorte pro Stanzserie	33
4.3. Häufigkeit des nachgewiesenen Perineuralscheidenbefalls 1995 bis 2007.....	35
4.4. Lokalisation des Perineuralscheidenbefalls	38
4.5 Bedeutung des Patientenalters.....	39
4.5.1 Bedeutung des Gleason- Grades pro Stanzserie	41
4.5.2. Bedeutung der Tumormenge	44
4.6. Prognostische Bedeutung des Perineuralscheidenbefalls (Vergleich zu den Befunden in Prostatektomiepräparaten)	46
5. Diskussion	51
6. Zusammenfassung	58
7. Literaturverzeichnis.....	59
8. Abbildungsverzeichnis	65
9. Selbstständigkeitserklärung	66
10. Danksagung.....	67
11. Lebenslauf	68

Abkürzungen:

ASAP: atypical small acinar proliferation

PIN: prostatistische intraepitheliale Neoplasie

PNI: Perineuralscheideninfiltration

Prostata- Ca: Prostatakarzinom

PSA: Prostataspezifisches Antigen

UKE: Universitätsklinikum Eppendorf

1. Einleitung

Das Prostatakarzinom gehört zu den häufigsten Todesursachen des Mannes und ist innerhalb der Gruppe, der an Krebs gestorbenen Männer für etwa zehn Prozent der Todesfälle verantwortlich. Es stellt damit die dritthäufigste tödliche Krebserkrankung nach Lungen- und Darmkrebs dar. In Deutschland sterben ca. 3 von 100 Männern infolge des Prostatakarzinoms.

In den letzten Jahren hat die Forschung im Bereich der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms große Fortschritte gemacht. Zur Einschätzung der Prognose eines Patienten werden verschiedene Faktoren bestimmt und in Studien diskutiert. In diesem Projekt wurde der Befall der perineuralen Scheiden in den Stanzbiopsien als prognostisch relevanter Faktor untersucht.

Diese Arbeit hat sich mit der prognostischen Relevanz des Perineuralscheidenbefalls bezüglich Grading, Staging am Operationspräparat und der Prognose nach Prostatektomie beschäftigt.

1.1. Anatomie und Histologie der normalen Prostata

Die Prostata ist eine kastaniengroße tubuloalveoläre exokrine Drüse mit einem sagittalen Durchmesser von 2,5- 3,7cm, einem transversalen Durchmesser von 4,5- 5,7 cm und einem longitudinalen Durchmesser von 2,8- 4cm.

Sie liegt extraperitoneal und umgreift die Pars prostatica der Urethra. Ihre Basis berührt die Harnblase, und mit ihrer Spitze ragt sie durch den Levatorensplatt. Ihre abgeplattete Hinterfläche ist dem Rektum zugewandt. Von dort ist sie tastbar. Vom Rektum sind Prostata und Samenblasen nur durch die dünnschichtige Denonovillier- Faszie getrennt.

Die Prostata wird von einer derben Pseudo- Kapsel umgeben, deren innere Schicht viele Muskelzellen enthält.

Die Prostata besteht aus drei Zonen.

1. Die periurethrale Zone: Sie umgreift die Urethra und besteht aus Drüsen, die aus Divertikeln der Harnröhre entstanden sind. (Schleimhautdrüsen).

2. Die Innenzone: macht 25% der Prostata aus und umschließt die Ductuli ejaculatorii. Sie besteht aus verzweigten Drüsen. Ihr Stroma ist sehr dicht und enthält glatte Muskelzellen.
3. Die Außenzone: macht 75% der Prostata aus und besteht aus 30- 50 tubuloalveolären Drüsen. Diese sind in einen Drüsenkörper mit ausgedehnten elastischen Fasernetzen und glatten Muskelzellen eingebettet. Das Drüsenepithel ist je nach Funktionszustand hochprismatisch, stellenweise mehrreihig. Die Drüsen bestehen von außen aus Basalzellen und von innen aus sekretorischen Zellen.

Während der Ejakulation kontrahiert sich die Muskulatur und entleert die Prostata über 15-20 Ausführungsgänge, die seitlich vom Colliculus seminalis in die Urethra münden. Das Prostatasekret hat einen PH von 6,4 und ist reich an Enzymen, vor allem an saurer Phosphatase und an Bestandteilen, die u.a. die Beweglichkeit der Spermatozoen beeinflussen, wie z. B. Spermin, welches den typischen Geruch des Ejakulats hervorruft, und Proteasen, welche das Ejakulat verflüssigen. Das Prostatasekret macht 30% des Seminalplasmas aus. (Schiebler, Lehrbuch für Anatomie, 9. Auflage).

1.2. Das Prostatakarzinom

1.2.1. Definition und Ätiologie

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist multifaktoriell. Die genetische Disposition spielt bei der Erkrankung eine Rolle.

Definitionsgemäß liegt ein familiäres (erbliches) Prostatakarzinom vor, wenn entweder mindestens drei Angehörige betroffen sind oder mindestens zwei Angehörige unter 55 Jahren vom Prostata- Ca. betroffen sind. Männer mit einem Prostatakarzinom vor dem 55. LJ haben in 30–40% eine familiäre Vorbelastung, insgesamt liegt der Anteil des familiären Prostatakarzinoms bei 9%. Als Mechanismus kommen mehrere dominant vererbte Gene in Betracht.

Männer mit erstgradigen Verwandten mit einem Prostatakarzinom haben ein doppeltes Risiko, am Prostatakarzinom zu erkranken. Bei mehreren erkrankten erstgradigen Verwandten steigt das Risiko auf das 5 bis 11fache.

Die großen Unterschiede in der Krankheitshäufigkeit bei verschiedenen Ethnien werden auch auf deren Lebensgewohnheiten zurückgeführt, zumal die Nachkommen von Emigranten nicht das Erkrankungsrisiko ihrer Vorfahren tragen, sondern das des neuen

Heimatlandes annehmen. Beispielsweise haben afroamerikanische Männer ein erhöhtes Risiko, am Prostata- Ca zu erkranken. Asiatische Männer erkranken weitaus seltener als europäische. Eine Rolle wird hierbei dem Konsum fettreicher Nahrung, zugeschrieben. Der Einfluss der Umweltfaktoren wurde noch nicht ausreichend geklärt. (Racial and Ethnic Differences in Advanced-Stage Prostate Cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study Journal of the National Cancer Institute, Vol. 93, No. 5, March 7, 2001).

In seltenen Fällen (5% der Fälle) ist das Prostata-Ca hereditär. Eine Mutation im BRCA-1-Gen (verursacht bei Frauen das Mamma- Ca) kann in diesen Fällen bestehen. Andere diskutierte Krebsgene für das Prostata- Ca sind: HPC 1 (Chromosom 1), HPC2 (Chrom 2), HPCx (Chrom. X), PcaP (Chrom 1), CAP (Chrom 1 mit Glioblastomen), GSTP 1 Gen (Chrom 11).

Ein Einflussfaktor ist Testosteron, da es die Tumorzellen stimuliert. Somit gilt es nicht als präkanzerogen, sondern als Tumorpromotor bei wachsenden Tumoren. Das Prostatakarzinom entsteht nicht bei Eunuchen. Kastration führt zu einer deutlichen Verlangsamung der Krankheit. Eine Testosteronkonzentration im oberen Bereich führt zu einem doppelten Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Genetische Polymorphismen des Androgenrezeptors erhöhen das Erkrankungsrisiko für ein Prostatakarzinom.

Das Vorliegen einer chronischen Prostatitis oder von sexuell übertragbaren Erkrankungen in der Anamnese erhöht das Risiko für ein Prostatakarzinom. Dies wird durch die chronische Ausschüttung von Zellmediatoren und Generierung von reaktiven Sauerstoffspezies erklärt.

Makroskopisch erscheint das Karzinom meist derbe, unscharf begrenzt grauweiß oder gelb und homogen.

Mikroskopisch handelt es sich zu ca. 99% um ein Adenocarcinom, und in 1% der Fälle um seltenere Tumoren wie Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinom, Prostatakarzinoid, kleinzelliges, papilläres, endometrioides und muzinöses Prostata- Ca, Sarkom oder Lymphom.

In 85% der Fälle geht es von den rektalen (peripheren) Anteilen der Drüse aus und breitet sich dann in den äußeren Organzonen aus. 5-10% beginnen im Bereich der Übergangszone. In ca. 20% der Fälle ist der Ursprungsort nicht mehr feststellbar. Nicht selten kann es auch multifokal in der Prostata entstehen.

Später breitet es sich dann über die Bläschendrüse, den Blasen Hals, dem M. levator ani und das Bindegewebe des kleinen Beckens aus, selten infiltriert es auch Rektum, Urethra und Harnblase.

Die Metastasierung erfolgt lymphogen in iliakale (pelvine) Lymphknoten und fortgeschritten in paraaortale und parakavale Lymphknoten als M1a.

Das Prostata Ca metastasiert am häufigsten hämatogen in die Knochen, hauptsächlich in Becken, Lendenwirbelsäule, Os Sacrum oder Femur und seltener in Leber oder Lunge. Bei den Knochenmetastasen handelt es sich meistens um osteoblastische Metastasen. (Haag, Hanhart und Müller, Gynäkologie und Urologie, 2007/2008).

1.2.2. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom macht gut 20% aller Krebsneuerkrankungen des Mannes aus (gefolgt von Darm- und Lungenkrebs mit ca. 16% bzw. 15%). Pro Jahr treten nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts knapp 49.000 neue Fälle an Prostatakrebs auf. Die Inzidenz beträgt etwa 120 pro 100.000 Männer über alle Altersklassen hinweg. Altersstandardisiert nach Europastandard beträgt sie knapp 100 pro 100.000 Männer. Bei über 75-Jährigen steigt die Erkrankungsrate auf über 800 Fälle pro 100.000 Männer. Etwa 90 % aller Erkrankten sind älter als 60 Jahre. Bei unter 50-jährigen werden kaum Prostatakarzinome beobachtet. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei gut 70 Jahren.

10% aller Krebstodesfälle bei Männern sind auf das Prostatakarzinom zurückzuführen, es liegt damit nach Lungen- und Darmkrebs an dritter Stelle. Jährlich sterben ca. 11.000 Männer an dieser Krebsart. Davon sind etwa 96% älter als 60 Jahre.

Die Sterberate liegt im Durchschnitt bei etwa 24 Todesfällen pro 100.000 Männer und steigt stark mit dem Alter an. Das mittlere Sterbealter liegt bei 78 Jahren. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 36, Prostataerkrankungen).

1.2.3. Klinik

Klinisch treten häufig erst im Spätstadium Symptome bzw. Beschwerden auf. Die häufigsten Symptome sind Blasenentleerungsstörungen, Hämaturie, Pollakisurie und Dysurie. Diese treten erst im Spätstadium auf, da das Prostata- Ca seinen Ursprung meistens von der peripheren Zone nimmt und erst bei fortgeschrittenem Wachstum die Urethra komprimiert.

Weitere Symptome können Kreuz- oder Rückenschmerzen sein bedingt durch ossäre Metastasen. Dies können auch die Erstsymptome eines okkulten Prostatakarzinoms sein.

Im Frühstadium macht das Prostatakarzinom meistens gar keine Beschwerden. Häufig handelt es sich auch um einen Zufallsbefund bei einer Obduktion oder einer TUR-OP einer Prostatahyperplasie. Das Zeitfenster, in dem ein Prostatakarzinom in der präklinischen Phase verbleibt, wird auf ca. 10- 15 Jahre geschätzt. (Haag, Hanhart und Müller, Gynäkologie und Urologie, 2007/2008)

1.2.4. Diagnostik

Anamnese:

Die Patienten klagen teilweise über Miktionsbeschwerden. Häufig liegen aber gar keine Beschwerden vor, und es handelt sich um einen Zufallsbefund bei der Krebsvorsorgeuntersuchung.

Urologische Untersuchung:

Bei der digitalen rektalen Untersuchung ist die Prostata manchmal verhärtet. In fortgeschrittenen Stadien könnte eine Vorwölbung mit unregelmäßiger und derber Oberfläche tastbar sein. Diese Untersuchung ist nach wie vor wichtig, da das Prostatakarzinom größtenteils in der äußeren Zone des Organs entsteht und aus diesem Grunde meistens rektal tastbar ist.

Sonografische Untersuchung:

Diese könnte abdominal oder transrektal durchgeführt werden. Der Tumor kann sich sowohl echoreich als auch echoarm im Prostatagewebe darstellen.

PSA- Screening:

Der wichtigste Laborparameter ist PSA (prostataspezifisches Antigen). Dieses wird von den Epithelzellen der Prostata sezerniert und liegt normalerweise bei <4 ng/ml. Es handelt sich um eine Serinprotease, deren Substrat das Protein Semenogelin-1 ist, dessen Spaltung den Samen dünnflüssig macht. Die Bildung von PSA steht unter Androgenkontrolle. PSA ist der empfindlichste Parameter in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. PSA gilt als Gewebemarker, nicht als reiner Tumormarker, da es naturgemäß auch beim Prostatagesunden nachweisbar ist, beziehungsweise bei der gutartigen Prostatavergrößerung (der BPH) erhöht sein kann. Dennoch ist jeder erhöhte Wert zunächst karzinomverdächtig und somit abklärungsbedürftig. Hochpathologisch sind Werte >10 ng/ml. Zusätzlich könnte das freie PSA bestimmt werden. Wenn der Quotient fPSA/PSA < 0,18 ist besteht Karzinomverdacht.

PSA wird im Rahmen der Prostatakarzinomvorsorge bestimmt. Allerdings wird diese Leistung aufgrund der geringen Sensitivität des Verfahrens nicht von den Krankenkassen übernommen.

Des Weiteren wird PSA als Verlaufparameter nach Therapie des Prostatakarzinoms verwendet. Ein Abfall erhöhter Werte ist Zeichen für eine Remission, ein Anstieg ist ein Zeichen für einen Progress. Nach radikaler Prostatektomie gelten Patienten mit PSA-Werten unter der Messgrenze als rezidivfrei. Eine Tumorprogression nach Therapie ohne PSA-Anstieg ist äußerst selten. Der Anstieg selbst geht der klinischen Manifestation eines Rezidivs in der Regel um Jahre voraus. Nach radikaler Prostataentfernung beträgt die Zeit vom Beginn des PSA-Anstieges bis zur Bildung von Metastasen mit Beschwerden durchschnittlich 8 Jahre.

Prostatastanzbiopsie:

Besteht bei einem Patienten aufgrund erhöhter PSA- Werte der Verdacht auf ein Prostatakarzinom, erfolgt die Entnahme der Stanzbiopsien. Hierzu werden mindestens zehn Biopsien entnommen, drei davon sollten von der dorsoperipheren Zone der Prostata stammen. Im Idealfall werden die Biopsien in getrennten Einsendegefäßen mit Angabe der Entnahmelokalisation in die Pathologie eingeschendet.

Dann erfolgt die histologische Begutachtung des Materials. Hierzu werden die Stanzzyylinder entsprechend eingebettet und als Schnittpräparat angefertigt, damit die Stanze in Ihrer gesamten Länge beurteilbar ist. Die Anfertigung einer Immunhistochemie ist nicht notwendig, sollte aber im Fall unklarer Befunde erfolgen, daher empfiehlt sich initial die Anfertigung ungefärbter Reserveschnitte, damit im Zweifel eine Immunhistochemie zur Abklärung dieser Befunde erfolgen kann.

Die histologische Prostatadiagnostik basiert auf die Beurteilung der epithelialen Prostatazellen. Wie schon erwähnt bestehen die normalen Prostatadrüsen aus den außen liegenden Basalzellen und den innen liegenden sekretorischen Zellen.

Prostatakarzinome sind durch Atypien der sekretorischen Zellen und Verlust der Basalzellen charakterisiert. Der Verlust der Basalzellen ist das wichtigste Kriterium in der Prostatakarzinomdiagnostik. Hierzu wurden in den letzten Jahren zunehmend Antikörper eingesetzt, die z.B. das Zytoplasma oder die Kerne der Basalzellen spezifisch anfärben. Durch diese Methode sind auch kleine Karzinomherde und hochdifferenzierte Karzinome diagnostizierbar geworden. (Köllermann, Sauter, Der Urologe 3 · 2009).

Ist ein Karzinom diagnostiziert gilt es, eine Einschätzung des Aggressionspotentials vorzunehmen. Dies erfolgt mittels des Gleason-Scores. Dieser basiert auf architektonischen Tumormerkmalen.

Gleason 1: Umschriebener Tumorherd mit dicht beieinander liegenden, gut voneinander abgrenzbaren, gleichförmigen rund bis ovalären mittelgroßen Drüsenazini.

Gleason 2: Wie Muster 1, weitgehend umschriebener Tumorherd, jedoch am Rand bereits mit minimaler Infiltrationstendenz. Die Drüsen sind weniger dicht beieinander und weniger gleichförmig konfiguriert als im Muster 1.

Gleason 3: Diskrete glanduläre Einheiten, mit deutlicher Variation in Größe und Form; drüsentypischerweise kleiner als im Muster 1 und 2, Tumordrüsen mit infiltrativem Wachstum zwischen nicht-tumorösen Drüsen.

Gleason 4: Verschmolzene mikroazinäre Drüsen, Drüsen nicht voneinander abgrenzbar mit schlechtentwickelten Drüsenlumina, große kribriforme Drüsen mit unregelmäßiger Randkontur.

Gleason 5: Im Wesentlichen keine drüsige Differenzierung mehr, Wachstumsmuster teils solide, teils in Strängen, teils als Einzelzellen kribriforme Drüsen mit zentralen Nekrosen (Komedonekrosen) zählen ebenfalls zum Muster Gleason 5.

Nach Gleason sollen das im Tumor dominierende (primärer Gleason-Grad) sowie das zweitwichtigste Wachstumsmuster (sekundärer Gleason-Grad) aufgenommen werden. (Gleason DF (1966) Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep 50:125–128)

Für den sekundären Gleason-Grad ist wichtig, dass das Muster mit einer mindestens 5%igen Häufigkeit im Tumor vorkommt. Sollte kein sekundärer Gleason-Grad vorkommen, wird der primäre zweimal gewertet. (Gleason 3+3=6).

Je undifferenzierter das Karzinom ist, desto mehr weicht seine Drüsenstruktur von der normalen Prostataarchitektur ab. Dies äußert sich in höheren Gleasonwerten.

Da der Tumor in den Biopsien nur zu kleinen Teilen erfasst wird, ist der Gleason-Score am Prostatektomiepräparat häufig höher als in der vorangehenden Stanzbiopsie. Mit einem „Undergrading“ in der Biopsie ist insbesondere bei gut differenzierten Tumoren in bis zu 40% der Fälle zu rechnen. (Köllermann, Sauter, Urologe 2009).

Über die Jahre kam es zu verschiedenen Anpassungen und Modifikation des Gleason-Gradings. Es wurde gezeigt, dass kleine, wenig differenzierte Prostatakarzinomanteile, die bei Verwendung des traditionellen Gleason-Gradings nicht als primärer oder sekundärer Gleason-Grad in den Gleason-Score eingehen, ausgeprägte prognostische Relevanz besitzen. Die Autoren schlugen deswegen die Verwendung eines Tertiärgrades vor, wobei der höchste Gleason-Grad, der aufgrund quantitativer Kriterien nicht als primärer oder sekundärer Gleason-Grad qualifiziert, als Tertiärgrad definiert wurde. Ein kleiner Gleason-4-Anteil von ca. 2% führt in einem sonst aus Gleason-3-Muster bestehendem Tumor zu der Beurteilung Gleason 3+3=6 (Tertiärgrad Gleason 4). Zahlreiche Publikationen haben unterdessen die klinische Relevanz des tertiären Gleason-Grades untermauert. Bei sorgfältiger Aufarbeitung der Präparate findet sich in ca. 20–30% der operierten Prostatakarzinome ein tertiärer Gleason-Grad. Ein tertiärer Gleason-Grad soll nur bei Prostatektomien oder transurethralen Resektionen vergeben werden. Um prognostisch ungünstige Tumoranteile auch in Prostatastanzen zu erfassen, wurde empfohlen, in Stanzbiopsien nicht die beiden quantitativ dominierenden Gleason-Muster für die Bestimmung des Gleason-Scores zu verwenden, sondern den ausgedehntesten und den aggressivsten. Ein Tumor mit 60% Gleason-3-, 35% Gleason-4- und 5% Gleason-5-Anteilen wurde somit nach aktuellen Kriterien zum Gleason 3+5 (anstatt Gleason 3+4) klassifiziert werden. (Köllermann, Sauter, der Urologe 2009).

Stadieneinteilung:

Da eine kurative Therapie nur beim lokal begrenzten Prostatakarzinom sinnvoll ist, muss vor der operativen Therapie der Ausschluss eines organüberschreitenden Wachstums bzw. von Metastasen erfolgen. Das lokale Tumorstadium wird durch die Befunde der rektalen Untersuchung sowie der Befunde aus PSA-Bestimmung und Stanzbiopsie abgeschätzt. Die transrektale Sonographie kann diese Informationen nur bedingt ergänzen. Schnittbildgebende Verfahren werden in den aktuellen Leitlinien als Option zur Beurteilung des lokalen Tumorstadiums genannt. Ihr Stellenwert ist aber sehr begrenzt. Sie sollten in nur ausgewählten Fällen angewandt werden. Die Stadiengruppierung des Prostatakarzinoms erfolgt nach der aktuellen TNM- Klassifikation.

Das Adenokarzinom der Prostata wird in folgende Stadien eingeteilt (Wedding, das Prostatakarzinom):

Klinische Einteilung nach Focks:

A: kleiner rektal tastbarer Knoten

B: rektal tastbare Infiltration, multifokal, ohne Überschreitung der Kapsel

C: rektal tastbare Infiltration über die Organgrenze hinaus

D: Fixierung der Prostata mit der Umgebung

TNM- Klassifikation:

TX: Es kann keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors getroffen werden.

T1: Der Tumor ist klein und nicht tastbar. Er wird zufällig im Rahmen einer Prostataoperation wegen BPH oder erhöhter PSA-Werte gefunden (Inzidentalumor).

T1a: Der Tumor befällt weniger als 5% des Gewebes.

T1b: Der Tumor befällt mehr als 5% des Gewebes.

T1c: Der Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert.

T2: Der Tumor liegt noch innerhalb der Prostatakapsel.

T2a: Der Tumor befällt weniger als 50% eines Seitenlappens.

T2b: Der Tumor befällt mehr als 50% eines Seitenlappens.

T2c: Der Tumor befällt beide Seitenlappen.

T3: Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet.

T3a: Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet ohne die Samenblase zu befallen.

T3b: Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet und befällt die Samenblasen.

T4: Der Tumor hat Nachbarstrukturen befallen (infiltriert) oder ist fixiert (unverschieblich).

Nx: Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen werden.

N0: Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten.

N1: Metastasen in den regionären Lymphknoten.

Mx: Es kann keine Aussage zu Fernmetastasen getroffen werden.

M0: Keine Fernmetastasen nachweisbar.

M1: Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet.

M1a: Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre Lymphknoten).

M1b: Metastasen in den Knochen.

M1c: Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen.

Stadiengruppierungen:

I: T1N0M0 G1

II: T1aN0M0 G2-4 bis T2N0M0

III: T3N0M0

IV: alle T4, alle N1, alle M1

pTNM- Klassifikation:

Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien. (Wedding, Prostatakarzinom)

Bildgebung:

In der Früherkennung ist die Anwendung einer Bildgebung (CT, MRT, Szintigrafie, PET) nicht sinnvoll, da sie die Diagnose eines Karzinoms nicht sicher vorhersagen kann.

Zum Staging sollte auf jeden Fall eine Bildgebung erfolgen. Bei Patienten mit Verdacht auf Knochenmetastasen soll eine Knochenszintigrafie ggf. zusätzlich zum CT erfolgen. Die Anwendung des PET sollte nur in Ausnahmefällen, aber nicht als Routine im Staging erfolgen.

1.2.5. Therapie

1. Watchful Waiting:

Diese Option wird angewendet im Falle eines T1a Tumors, welcher gut differenziert ist und bei Patienten deren Lebenserwartung aufgrund hohen Alters oder Vorerkrankungen auf <10 Jahre beschränkt ist. Bei jüngeren Patienten mit einer Lebenserwartung >10 Jahren sollte in diesem Fall ein erneutes Staging mit TRUS und Stanzbiopsie erfolgen nach einiger Zeit (G. Aus et al. / European Urology 48 (2005) 546–551).

Ansonsten wird diese Therapieoption nur bei älteren Patienten mit geringer Lebenserwartung, welche asymptomatisch sind und bei Patienten, die aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes oder wegen Vorerkrankungen nicht mit den möglichen Komplikationen einer Therapie fertig werden können, angewendet. (Holmberg, The new English Journal of Medicine, September 2002)

2. Radikale Prostatektomie:

Diese Option ist die Methode der Wahl bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, zur Vermeidung tumorbedingter Todesfälle und progressionsbedingter Komplikationen. Diese Ziele müssen jedoch abgewogen werden bezüglich der zu erwartenden Komplikationen. Bei Patienten im Frühstadium ist eine komplette mikroskopische Tumorentfernung möglich. Bei solitärem Lymphknotenbefall ist die Durchführung einer ausgedehnten Lymphadenektomie empfohlen. Es ist laut Studien

vorstellbar, dass Patienten in diesem Fall durchaus die Chance auf eine langfristige Heilung haben, eindeutige Beweise stehen jedoch aus. (Börgemann, Prostatakarzinom).

Das Prinzip der radikalen Prostatektomie besteht in der vollständigen Entfernung der Prostata mitsamt den anhängenden Samenblasen. Anschließend erfolgt die Rekonstruktion des Blasenhalses und Anastomosierung desselben mit dem Harnröhrenstumpf. Standard ist heute die gefäß- und nervenschonende Operationstechnik, soweit dies von onkologischer Seite zu vertreten ist. Die Lymphadenektomie beginnt in der Fossa obturatoria, die durch Os pubis, N.obturatorius und V. iliaca externa begrenzt wird. Bei der ausgedehnten Lymphadenektomie erstreckt sich die Resektion auch auf die A. iliaca externa und wird bis zum Stromgebiet der internen Iliakalgefäße fortgesetzt. Nach kranial ist die Begrenzung in der kaudalen V. cava bzw. Aorta zu sehen.

Die radikale Prostatektomie kann über einen retropubischen, perinealen oder einen laparoskopischen Zugang durchgeführt werden. Am häufigsten wird der retropubische Zugang verwendet, wobei in den vergangenen Jahren die Laparoskopie zunehmend Verbreitung erfährt. Diese wird in den USA inzwischen in mehr als der Hälfte der Fälle unter Zuhilfenahme des Da-Vinci-Robotersystems operiert, welches zu Lasten hoher Kosten das Operationsergebnis der radikalen Prostatektomie verbessert.

Postoperativ wird der über die Anastomose eingelegte Blasenkatheter um den 7. Tag entfernt. Zuvor sollte eine Dichtigkeitsprüfung entweder sonographisch oder radiologisch erfolgen.

Bezüglich des operativen Vorgehens existieren keine randomisierten Untersuchungen, die die o. g. Methoden vergleichen. In erfahrenen Händen sind die Ergebnisse, bezogen auf die Komplikationsraten und das onkologische Outcome, vergleichbar.

3. Radiotherapie:

Eine durch viele Studien belegte Alternative ist bei lokal begrenztem Prostatakarzinom die Bestrahlung. Die Strahlentherapie ist für verschiedene Gruppen von Patienten anwendbar, etwa nach Wiederauftreten eines operierten Tumors, bei metastasierten Tumoren oder auch als Konkurrenzmethode zur Operation. Sie erfolgt entweder von außen (perkutane Strahlentherapie) oder durch „Spickung“ (Brachytherapie) (von griechisch brachy = nah) der Prostata mit radioaktivem Material. Die perkutane Bestrahlung wird mittels Linearbeschleuniger durchgeführt. Bei der Brachytherapie unterscheidet man zwischen der Implantation von „Seeds“ (radioaktiven Partikeln kurzer

Halbwertszeit, auch „Low-dose radiation brachy“, LDR-Brachytherapie genannt) und dem „Afterloading“ (High-dose radiation brachy“, HDR-Brachytherapie), wobei für eine (mit einem speziellen Planungsprogramm über PC) vorausberechnete Zeit eine radioaktive Quelle in Hohlnadeln, die in dem zu bestrahlenden kranken Gewebe stecken, eingeführt und anschließend wieder entfernt werden. Die HDR-Brachytherapie kann sowohl mit der perkutanen Bestrahlung kombiniert als auch als alleinige Monotherapie angewandt werden. Die LDR-Brachytherapie („Seeds“) kann nicht mit anderen Formen der Bestrahlung kombiniert werden; diese Therapie stellt eine direkte Alternative zur Operation dar. Vorteile der Bestrahlung sind der Wegfall des OP-Risikos und die Möglichkeit einer ambulanten Behandlung. Allerdings gibt es auch einige Nebenwirkungen, z.B. Durchfall und Verdauungsstörungen. (Yablon, Complications of prostate cancer treatment: spectrum of imaging findings, Radiographics, 2004).

4. Hochintensivierter Ultraschall

Diese Methode wird hauptsächlich bei älteren Patienten mit schweren Erkrankungen angewendet, die die Nebenwirkungen einer Strahlentherapie nicht tolerieren würden.

Die Methode beruht darauf, dass die gesamte Prostata vom Enddarm aus mit gerichteten Ultraschallwellen erhitzt und das Karzinom damit zerstört wird. Dazu wird der Schallkopf in das Rektum eingeführt. Die Behandlung erfolgt in einer Sitzung, der Krankenhausaufenthalt beträgt nur drei bis fünf Tage.

5. Androgensuppression

Diese Methode hat einen palliativen und keinen kurativen Therapieansatz. Es erfolgt die Gabe von GnRH-Analoga, wonach in den ersten Tagen sogar eine Krankheitsbeschleunigung beobachtet wird. Aus diesem Grunde müssen in diesen Tagen Anti-Androgene substituiert werden. Diese Therapie soll laut den Ergebnissen einiger Studien sogar eine erhöhte Letalität im Gegensatz zu anderen Therapieformen haben. Des Weiteren kommt es zu erheblichen Nebenwirkungen wie Anämie, Muskelabbau, depressive Zustände, erektile Dysfunktion und Osteoporose als Langzeitwirkung. (Lu- Yao, Jama, Juli 2008).

6. Chemotherapie:

Diese Methode galt lange Zeit als wirksam in der Therapie des Prostatakarzinoms, wurde jedoch jetzt verdrängt durch die Brachytherapie und Strahlentherapie.

Sie wird hauptsächlich in der palliativen Therapie des Prostatakarzinoms noch angewandt, wenn der Tumor bereits metastasiert hat. Des Weiteren wird sie bei hormonrefraktären Karzinomen und beim Tumorrezidiv angewendet.

Angewendete Therapeutika sind: 5-Fluoruracil, Suramin, Doxorubicin und Cyclophosphamid. Laut einer 2004 im New English Journal of medicine veröffentlichten Studie sollen die drei wöchentlichen Gaben von Doxotacel die mediane Lebenserwartung um 2,5 Monate erhöht haben. (Tannock, New English Journal of Medicine, October 2004).

Allerdings ist es im Falle eines metastasierten Prostatakarzinoms fraglich ob die Chemotherapie von entscheidendem Vorteil ist, da sie bekannter Weise viele Nebenwirkungen beinhaltet. Da das Prostatakarzinom häufig ossär metastasiert, ist es mit erheblichen tumorbedingten Schmerzen sowie Frakturen assoziiert. Die durch die ossären Filiae bedingten Komplikationen sind durch die Chemotherapie nicht beeinflussbar. Hierzu werden vornehmlich Biphosphonate eingesetzt. (Saad, Journal of the National Cancer Institute, Vol. 94, No. 19, October 2, 2002).

2. Der Perineuralscheidenbefall

Die perineurale Infiltration (PNI) ist der Prozess des Tumorbefalls der Nerven. Dieser Prozess wurde erstmalig bei Kopf- und Halstumoren beschrieben und wird seitdem bei vielen anderen malignen Tumoren beobachtet, u.a. die des Pankreas, der Prostata, des Gastrointestinaltraktes und der Gallengänge. Bei vielen dieser Tumoren korreliert PNI mit einer schlechteren Prognose.

Die prognostische Relevanz und die Pathogenese des Perineuralscheidenbefalls ist Gegenstand vieler Studien und wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Um die Pathogenese des Perineuralscheidenbefalls nachzuvollziehen, ist es wichtig den Aufbau der Nerven zu kennen. (Liebig, Perineuralscheidenbefall, Cancer, Juli 2009).

Nerven bestehen aus Bündeln von Nervenfasern, die durch Bindegewebe zusammengehalten sind. Die Nervenfasern verlaufen gewellt im Bindegewebe des Nervens. Dies verschafft ihnen eine Reservelänge, damit bei Bewegungen Überdehnungen verhindert werden können.

Das Bindegewebe des Nervens gliedert sich von innen nach außen in Endoneurium, Perineurium und Epineurium.

Endoneurium ist das kollagene und retikuläre Fasern führende Bindegewebe, das jede einzelne Nervenfasern umgibt. Die Fasern sind an der Basallamina der Schwann-Zellen befestigt und stehen mit deren benachbarten Nervenfasern im Austausch. Das Endoneurium führt Blut- und Lymphkapillaren. Zwischen Endoneurium und Perineurium befindet sich ein mit Flüssigkeit gefüllter Endoneuralraum.

Das Perineurium besteht aus mehreren Schichten epithelial angeordneter Zellen. Dadurch bildet es eine Diffusionsbarriere zwischen Endoneuralraum und dem epineuralen Bindegewebe. Zwischen den Zellen des Perineuriums verlaufen viele spiralige Kollagenfasern, die dadurch eine geringe Verlängerung des Nerven zulassen. Das Perineurium umfasst wenige bis einige hundert Nervenfasern mit dem dazugehörigen Endoneurium zu Nervenfaserbündeln zusammen.

Das Epineurium ist die äußere Bindegewebshülle und fasst die vom Perineurium umgebenen Nervenfaserbündel zum Nerven zusammen. Seine äußere Schicht ist das Paraneurium, die dem beweglichen Einbau des Nervens in das umliegende Bindegewebe dient. Des Weiteren ermöglicht es eine gegenseitige Verschiebung der Nervenfaserbündel. Längs verlaufende

Kollagenfasern verhindern eine Überdehnung des Nervens. (Schiebler, Lehrbuch Anatomie, 9. Auflage).

Über die Definition von PNI existieren verschiedene Auffassungen. 1985 hat Batsakis in seinem Artikel (Batsakis JG. Nerves and neurotropic carcinomas. Ann OtolRhinol Laryngol. 1985;94(4 pt 1):426-427) die Hypothese vertreten, dass PNI existiert, sofern Tumorzellen im Nerven oder um ihn herum zu finden sind. Andere Autoren sind der Auffassung, dass PNI nur dann existiert, wenn Tumorzellen innerhalb des perineuralen Bindegewebes zu finden sind (Veness MJ. Perineural spread in head and neck skin cancer. Australas J Dermatol. 2000;41:117-119). Liebig et al (Cancer 2009) sind der Auffassung, dass PNI vorliegt, wenn eine der drei Bindegewebsschichten eines peripheren Nervens von Tumorzellen befallen ist.

Einige Autoren haben vorgeschlagen, dass PNI erst dann relevant ist, wenn > 33% der Zirkumferenz des Nervens oder seiner Bindegewebshüllen von Tumorzellen befallen sind. (Fagan JJ, Collins B, Barnes L, et al. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;124:637-640).

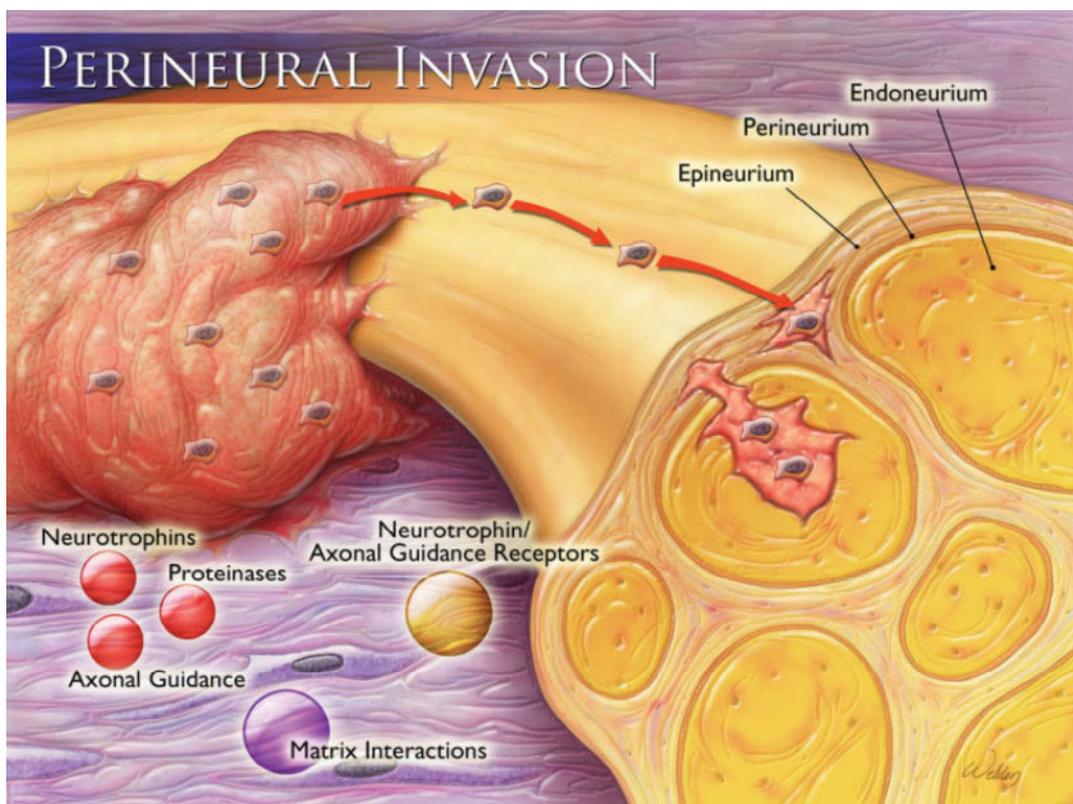


Abbildung 1: Liebig et al, perineural invasion, Cancer, 2009

2.1. Der Perineuralscheidenbefall beim Prostatakarzinom

Dorsolateral in einer Fettverschiebeschicht zwischen dorsaler Prostatakapsel und der sich separierenden Denonvillier-Faszie gelegen, verlaufen autonome Nerven des Plexus pelvicus zu den Samenblasen, der Prostata und den Corpora cavernosa. Die zur Prostata ziehenden Nerven und Gefäße entstammen dem paarigen neurovaskulären Bündel, welches beidseits an der dorsolateralen Außenseite der Prostata verläuft und Äste in die Prostata bevorzugt am sogenannten oberen Pedikel an der laterodorsalen Seite der Prostata abgibt. Eine weitere Nervenperforationsstelle findet sich in kleinerem Ausmaß üblicherweise dorsolateral beidseits in der Apexregion.

Die neuralen Kapselperforationsstellen stellen bevorzugte Austrittsstellen des Karzinoms via perineuralem Wachstums dar. (Köllermann, Ebersobler & Sauter, Pathologie, Prostatakarzinom, 148- 155)

Aus diesem Grunde gehört die perineurale Infiltration gemäß verschiedener Studien (s. Tabelle 1) zu den Faktoren, die routinemäßig an den Stanzbiopsien zu erheben sind, zum einen da sie eine prognostische Aussagekraft hat und zum anderen hängt davon die Entscheidung ab, ob nervenschonend operiert werden kann oder nicht.

Etliche Zentren bieten die nervenschonende Operationsmethode nach Patrick Walsh an. Das Risiko der postoperativen erektilen Dysfunktion kann damit auf 10% (bei jungen Patienten) bis 50% (bei älteren Patienten) gesenkt werden, ist aber signifikant von der Erfahrung des Operateurs abhängig und birgt das Risiko einer zu geringen Ausräumung des Tumors. Es erhöht sich damit evtl. das langfristige Risiko eines Lokalrezidives. Einige Autoren sind dafür, dass eine nervenschonende Operationsmethode bei Patienten mit PNI in der Stanzbiopsie vermieden werden soll.

Über den Perineuralscheidenbefall beim Prostatakarzinom existieren verschiedene Studien. Anbei sind die Ergebnisse einiger dieser Studien aufgeführt.

Tabelle 1: Der Perineuralscheidenbefall in verschiedenen Studien

Autor, Journal	n	PNI	IHC/ Syst. review	Beziehung zwischen PNI und PT- Stadium, R- Status, Gleason- Score und N- Status	Bemerkungen
Bastacky, Am J Surg Pathol. 1993 Apr;17(4):336-41.	320	20%	nein/ nein	PT2: PNI-: 37,7%, PNI: 6,6% PT3: PNI-: 62,7%, PNI: 93,4%	PNI hat eine Sensitivität von 27% und eine Spezifität von 96% die kapsuläre Infiltration vorrauszusagen und sollte aus diesem Grunde routinemäßig erhoben werden an den Stanzbiopsien.
de la Taille, Urology. 1999 Dec;54(6):1039-43.	319	24%	nein/ ja	PT2: PNI-: 75%, PNI: 48% PT3: PNI-: 25%, PNI: 52% p- Wert PT: 0,01	PNI ist ein wichtiger präoperativer Faktor um ein eventuelles Rezidiv vorrauszusehen, deswegen soll er bestimmt werden wenn ein Prostata-Ca in den Stenzen diagnostiziert wird.

<p>Holmes, UROLOGY 53: 752–756, 1999.</p>	<p>80</p>	<p>100%</p>	<p>ja/ nein</p>	<p>PT2: 22,5% PT3: 77,5%</p> <p>R0: 66,2% R1: 33,8%</p> <p>N0: 81,2% N1: 18,8%</p> <p>(Dies ist eine retrospektive Studie)</p>	<p>Wenn PNI in der Stanzbiopsie diagnostiziert wird muss abgewogen werden, ob eine Entfernung des Nervenbündels, welche sich als unnötig erweisen könnte, (bei 33 Patienten von 80 in dieser Studie (41,3%) um die Inzidenz der positiven Resektionsränder zu verhindern (14 von 80(17.5%) Fällen innerhalb dieser Studie) oder die weitere Tumorausbreitung außerhalb der Resektionsränder (11,3%, 9 von 33 der o. g. Patienten) verhindert werden soll, erfolgen soll.</p>
<p>D' Amico ,J Urol. 2001 Jan;165(1):126-9</p>	<p>750</p>	<p>7%</p>	<p>nein/ ja</p>	<p>Gleason 8-10: PNI-: 0%, PNI: 5% p- Wert Gleason: 0,5</p> <p>R0: PNI-: 83%, PNI: 75%</p> <p>R1: PNI-: 17%, PNI: 25% p- Wert R: 0,07</p>	<p>Die Entfernung des Nervenbündels verhindert evtl. ein Rezidiv, da PNI mit der extraprostatichen Ausbreitung des Tumors korreliert.</p>

<p>Vargas, Am J Clin Pathol. 1999 Feb;111(2):223-8. (Abstract)</p>	<p>340</p>	<p>17%</p>	<p>nein/ ja</p>	<p>-</p>	<p>Bei Patienten mit PNI war der Gleason- Wert, die Anzahl Tumor befallener Stenzen und die extraprostatiche Tumorausbreitung höher als bei Patienten ohne PNI. Der positive prediktive Wert von PNI für die extraprostatiche Tumorausbreitung war jedoch gering</p>
<p>Albert Antunes, Vol. 33 (4): 477- 485, Juli- August 2007</p>	<p>162</p>	<p>18%</p>	<p>nein/ ja</p>	<p>-</p>	<p>PNI korreliert mit dem Tumolvolumen, (p<0,001)</p>

<p>Irwin Lee, j.ijropb. 2007</p>	<p>1550</p>	<p>16%</p>	<p>nein/ ja</p>	<p>PT2: PNI-: 84%, PNI: 64% PT3: PNI-: 16%, PNI: 36% p- Wert pT:<0,0001 Gleason<7: PNI-: 59%, PNI: 46% Gleason=7: PNI-: 41%, PNI: 54% p- Wert Gleason: 0,02 R0: PNI-: 81%, PNI: 64% R1: PNI-: 19%, PNI: 36% p- Wert R: <0,0001 N0: PNI-: 99%, PNI: 96% N1: PNI-: 1%, PNI: 4% p- Wert N: <0,0001</p>	<p>PNI korreliert mit der extraprostatatischen Tumorausbreitung, und mit einem vermehrten Lymphknoten- und Bläschendrüsensbefall.</p>
<p>A.Bismar, The American Journal of Surgical Pathology 27(4): 432–440, 2003</p>	<p>215</p>	<p>11%</p>	<p>nein/ ja</p>	<p>-</p>	<p>PNI hat eine Sensitivität für das Tumorstadium T3 von 16% und einen Positiven prädiktiven Wert von 30% und ist demnach prognostisch nicht aussagekräftig.</p>

<p>Quinn, Cancer 2003;97:1884–93.</p>	<p>696</p>	<p>10%</p>	<p>nein/ ja</p>	<p>-</p>	<p>PNI ist zwar ein wichtiger Faktor für die extrakapsuläre Tumorausbreitung, hat aber keine weitere prognostische Relevanz im Vergleich zum Gleason-Wert oder Serum PSA</p>
<p>Algaba, European Urology 48 (2005) 566–571</p>	<p>302</p>	<p>7,9%</p>	<p>nein/ ja</p>	<p>PT2: PNI-: 82,3%, PNI: 54,1% PT3: PNI- 17,7%, PNI: 45,9% p- Wert PT: 0,002</p>	<p>PNI hat eine 3,95-fach höheres Risiko für die extraprostatiche Tumorausbreitung, (Sensitivität 18,3%, Spezifität 94,6%, positiver prädiktiver Wert 22,5% und negativer prädiktiver Wert 93,1%). PNI ist mit der extraprostatichen Tumorausbreitung verbunden, da in 85% der Fälle diese Invasion über die neurovaskulären Bündel erfolgt. Laut dieser Studie gibt es jedoch keine Korrelation mit der Dicke oder Durchmesser der befallenen Nerven.</p>
<p>Stone, Journal of Urology, November 1998, pp 1722-1726</p>	<p>212</p>	<p>7,5%</p>	<p>nein/ ja</p>	<p>N0: PNI-: 93,7%, PNI: 73% N1: PNI-: 6,3%, PNI: 27% p- Wert N: <0,0001</p>	<p>Der Samenbläschenbefall ist nach dieser Studie (in 32,65% der Fälle) der beste Prediktor für den Lymphknotenbefall und danach kommt PNI (27% der Fälle). Aus diesem Grunde sollte bei Patienten mit positivem Bläschendrüsenebefall oder perineuraler Infiltration in der Stanzbiopsie eine laparoskopische Entfernung der Beckenlymphknoten durchgeführt werden.</p>

<p>Ukimura, journal of urology, April 1998, pp 1251-1259</p>	<p>84</p>	<p>26,2%</p>	<p>nein/ ja</p>	<p>PT2: PNI-: 62,9%, PNI: 36,4% PT3: PNI-: 37,1%, PNI: 63,6% p- Wert pT: 0,031</p>	<p>Das Vorhandensein von PNI ist aussagekräftig bezüglich der extraprostatatischen Tumorausbreitung</p>
<p>Canon, The Prostate 63:336 ^340 (2005)</p>	<p>402</p>	<p>17,9%</p>	<p>nein/ ja</p>	<p>PT2: PNI-: 80,6%, PNI: 41,7% PT3: PNI-: 19,4%, PNI: 41,7% p- Wert PT: <0,001 R0: PNI-: 93,6%, PNI: 94,4% R1: PNI-: 6,4%, PNI: 5,6% p-Wert R: 0,79</p>	<p>Das Vorhandensein von PNI korreliert nur mit der extraprostatatischen Tumorausbreitung bzw. dem Stadium, nicht aber mit dem R- Status. Von 72 Patienten mit PNI wurde bei 11 Patienten das neurovaskuläre Bündel auf der Seite der perineuralen Infiltration entfernt und bei 61 Patienten wurde es belassen. Nur einer von diesen 61 Patienten (2%) hatte einen R1 Status auf der PNI- Seite und keiner von den 11 Patienten, bei denen das Nervenbündel entfernt wurde hatte einen R1- Status auf der PNI- Seite.</p>

<p>Loeb et al, BJU Int. 2010 Jun;105(11):1510-3. Epub 2009 Aug 19</p>	<p>1250</p>	<p>15%</p>	<p>nein/ nein</p>	<p>PT2: PNI-: 80,7%, PNI: 39,9% PT3a: PNI-: 17,1%, PNI: 48,9% PT3b: PNI-: 2,2%, PNI: 11,2% p- Wert PT: <0,001 R0: PNI-: 94,1%, PNI: 88,8% R1: PNI-: 5,9%, PNI: 11,2% p- Wert R: 0,017 N0: PNI-: 98,6%, PNI: 92,6% N1: PNI-: 1,4%, PNI: 7,4% p- Wert N: <0,001</p>	<p>Die Perineurale Infiltration ist anhand der erhobenen Resultate ein Faktor für eine aggressivere Tumorerkrankung. Trotzdem zeigte sich PNI in multivariaten Analysen nicht als unabhängiger prognostisch relevanter Faktor bezüglich eines Tumorprogresses und die Schonung der Nervenbündel bei der Operation führte nicht zu einer Verschlechterung der Prognose, selbst bei Patienten mit PNI.</p>
---	--------------------	-------------------	------------------------------	--	--

<p>O'Malley, UROLOGY 59: 85– 90, 2002</p> <p>(Fall- Kontroll- Studie)</p>	<p>1591</p>	<p>4,9%</p>	<p>nein/ ja</p>	<p>PT2: PNI-: 41%, PNI: 28,2%</p> <p>PT3: PNI-: 52,9%, PNI: 53,8%</p> <p>p- Wert PT: 0,27</p> <p>Gleason 2-6: PNI-: 61,6%, PNI: 61,6%</p> <p>Gleason= 7: PNI-: 33,3%, PNI: 33,3%</p> <p>Gleason 8- 10: PNI-: 5,1%, PNI: 5,1%</p> <p>p- Wert Gleason: 0,48</p> <p>R0: PNI-: 89,7%, PNI: 87,3%</p> <p>R1: PNI-: 10,3%, PNI: 12,7%</p> <p>p- Wert R: 0,62</p> <p>N0: PNI-: 97,4%, PNI: 91%</p> <p>N1: PNI-: 2%, PNI: 9%</p>	<p>Zehn Jahre nach der OP hatten 26,9% der Patienten mit PNI und 17,9% der Kontrollgruppe einen PSA-Anstieg. Nur zwei dieser Patienten hatten ein Lokalrezidiv. Beide waren PNI-positiv in der Stanzbiopsie. 7,7% der Patienten aus der Kontrollgruppe und 2,6% der Patienten mit PNI hatten Fernmetastasen. Diese Studie kam zu dem Schluss, dass PNI keine Aussagekraft bezüglich eines Tumorrezidivs, (also PSA- Anstieg) hat.</p>
---	--------------------	--------------------	----------------------------	---	---

Ravery, Urology, September 1994	100	33%	nein/ ja	PT2: PNI-: 54,1%, PNI: 27,2% PT3: PNI-: 45,9%, PNI: 72,8% p- Wert PT: <0,05	PNI korreliert mit extraprostatischen Tumorausbreitung!
Rubin, Am J Surg Pathol 24(2): 183– 189, 2000	632	17,6%	nein/ ja	PT2: PNI-: 75%, PNI: 50% PT3: PNI-: 25%, PNI: 50% p-Wert PT: 0,001	PNI korreliert mit dem Stadium pT3. Des Weiteren gibt es einen Zusammenhang zwischen PNI und dem Tumorvolumen in der Stanzbiopsie. In dieser Studie hatten 54% der Patienten mit PNI 60% oder mehr Tumorvolumen in der Stanzbiopsie, während nur 16% der Patienten ohne PNI mehr als 60% Tumorvolumen in der Stanzbiopsie hatten. Aus diesem Grunde sollten beide Faktoren in der Stanzbiopsie diagnostiziert werden, da sie beide einen Einfluss auf das Stadium pT3 haben und somit auf die Therapie.
Sebo, Am J Surg Pathol 26(4): 431– 439, 2002	454	22,7%	ja/ ja	-	PNI korreliert mit dem Tumorprogress, p=0,008. Das Risiko der Tumorprogression bei Patienten mit PNI ist doppelt so hoch wie bei Patienten ohne PNI. Laut dieser Studie sind PNI, der Gleason Score und MIB- 1 die wichtigsten Faktoren der Stanzbiopsie, welche über den möglichen Tumorprogress nach der RP aussagekräftig sind.

<p>Gutierrez, Actas Urol Esp. 2011;35:347-53. - vol.35 núm 06</p>	<p>208</p>	<p>18,3%</p>	<p>nein/ nein</p>	<p>PT3: PNI-: 23%, PNI: 71% p- Wert PT: <0,0001 R0: PNI-: 81,7%, PNI: 53% R1: PNI-: 18,3%, PNI: 47% p- Wert R: <0,0001</p>	<p>In multivariaten Analysen erwies sich die perineurale Infiltration als Risikofaktor für positive Resektionsränder und die extraprostatische Tumorausbreitung. Somit ist sie ein prognostisch relevanter Faktor und sollte präoperativ bestimmt werden und bei der Therapieplanung mit einbezogen werden.</p>
<p>Katz, Urologic oncology, November 2010</p>	<p>599</p>	<p>17,5%</p>	<p>nein/ ja</p>	<p>Gleason-Grad <7: PNI-: 32,8% PNI: 12,4% Gleason-Grad >=7: PNI-: 67,3% PNI: 87,3% P- Wert Gleason: <0,001 PT2: PNI-: 79,1% PNI: 41,9% PT2+: PNI-: 6,9% PNI: 14,3% PT3: PNI-: 14,0% PNI: 43,8% P- Wert PT: <0,001</p>	<p>PNI besitzt eine wichtige klinische Relevanz und soll an Stanzbiopsien routinemäßig erhoben werden, da er mit Gleason-Grad, PT- Stadium und dem Tumolvolumen (%) in der Stanzbiopsie korreliert.</p>

<p>Billis, Clinical urology, August 2010,</p>	<p>264</p>	<p>18,2%</p>	<p>nein/ ja</p>	<p>-</p>	<p>In den univariaten Analysen war PNI vorraussagend für das Stadium >pT2, in den multivariaten Analysen jedoch war lediglich die Tumorausdehnung in den Stanzbiopsien vorraussagend bezüglich des pT- Stadiums.</p>
<p>Al- Husain et al, Dezember 2010</p>	<p>313</p>	<p>16,3%</p>	<p>nein/ ja</p>	<p>R0-Status: PNI-: 92,3% PNI: 94% R1- Status: PNI-:7,3% PNI: 6% p- Wert R-Status: 0,75 Gleason 6: PNI-: 79,4% PNI: 76,5% Gleason>6: PNI-: 20,6% PNI: 23,5% p- Wert Gleason: 0,46</p>	<p>Patienten mit PNI in der Stanzbiopsie hatten weder einen höheren Gleason-Grad, noch ein größeres pT- Stadium oder mehr positive Resektionsränder im RP- Präparat, sondern lediglich mehr Tumormenge in den Stanzbiopsien (p=0,02).</p>

3. Material und Methoden

In den Jahren von 1995 bis 2007 wurden am UKE mehr als 90.000 Prostatagewebeproben untersucht. Darunter fanden sich radikale Prostatektomien, Prostatastanzbiopsien, transurethrale Prostataresektate und diverse Schnellschnitte von Prostatakarzinompatienten.

Die Daten wurden digitalisiert, wobei sämtliche potentiell pathologische Befunde registriert wurden.

Von den Stanzbiopsien wurden die Identifikationsnummer des Patienten und die Nummer der Stanze, das Datum der Stanzbiopsie, die Anzahl der entnommen Stanzen, deren Entnahmeort und die Anzahl der befallenen Stanzen registriert.

Bei der Lokalisation wurde zunächst die betroffene Seite der Prostata benannt (rechts, links). Jede Seite wurde in Untergruppen eingeteilt (apikal, Mitte, basal, Basis medial).

Des Weiteren wurden die Längen der einzelnen Stanzzyylinder in Millimetern erfasst.

Alle Stanzzyylinder wurden von Oberärzten beurteilt. Die Diagnose wurde für jeden einzelnen Entnahmeort gestellt. Die Diagnosen beschränkten sich auf: tumorfreies Prostatagewebe, Prostatakarzinom, PIN, ASAP und sonstiges.

Die urologischen und pathologischen Daten wurden in eine gemeinsame Datenbank eingegeben. Verwendet wurde hierfür FileMaker Pro 10 advanced (Filemaker Inc., CA, USA). Für die statistische Auswertung wurde die Software JMP 8.0 (SAS Institute Inc, NC, USA) verwendet. Für den Vergleich verschiedener Kategorien wie z.B. 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.

4. Ergebnisse

4.1. Patienten

Insgesamt wurden 15190 Stanzenserien mit jeweils 1-32 Entnahmeorten (insgesamt 98172) von 12587 Patienten gefunden. Von allen Patienten zeigten 5641 (44,8%) einen Normalbefund (d.h. kein Karzinom, keine ASAP und kein PIN), 6144 (48,8%) ein Karzinom, 469 (3,7%) eine high grade-PIN (aber gleichzeitig kein Karzinom i.d. gleichen Stanzserie) und 292 Patienten (2,3%) eine ASAP (aber kein Karzinom i.d. gleichen Stanzserie) und 41 (0,4%) Patienten zeigten ASAP und PIN (aber kein Karzinom i.d. gleichen Stanzserie). Für die weitere Untersuchung konzentrierten wir uns auf die Biopsien mit Karzinombefall. Es werden sich in den nachfolgenden Resultaten unterschiedliche Zahlen zeigen. Dies liegt daran, dass die untersuchten Faktoren (Gleason-Grad, pT-Stadium, Tumormenge, Lymphknotenbefall, R-Status und perineurale Infiltration) nicht immer an allen Stanzbiopsien oder Prostataektomiepräparaten erhoben werden konnten.

4.2. Zahl der Entnahmeorte pro Stanzserie

Von unseren 6144 karzinomhaltigen Prostatastanzserien wurden meistens 6 bzw. 8 verschiedene Entnahmeorte getrennt untersucht. Am häufigsten (44,4% aller Stanzserien) wurden gleichzeitig 6 Entnahmeorte untersucht. In Abb. 2 ist die Zahl der Entnahmeorte pro Stanzserie graphisch dargestellt. Für weitere statistische Untersuchungen wurden die Stanzserien je nach Zahl der getrennt untersuchten Entnahmeorte in vier Gruppen eingeteilt (<6 Entnahmeorte, 6-7 Entnahmeorte, 8-9 Entnahmeorte, ≥ 10 Entnahmeorte). Die Häufigkeit von Karzinomen mit 0, 1 und 2 oder mehr Entnahmeorten mit Perineuralscheidenbefall ist aufgeschlüsselt auf die Zahl der Entnahmeorte pro Stanzserie in Abb. 3/Tabelle 2 dargestellt. Die Darstellung zeigt, dass die Häufigkeit des Nachweises des Perineuralscheidenbefalls signifikant mit der Zahl der untersuchten Entnahmeorte ansteigt. Die Zahl der gefundenen perineuralscheiden-positiven Herde pro Stanzserie ist im Vergleich zur Zahl der untersuchten Entnahmeorte in Abb. 4 dargestellt. Auch hier zeigt sich, dass die Zahl der gefundenen Perineuralscheiden-positiven Herde mit der Zahl der Entnahmeorte ansteigt.

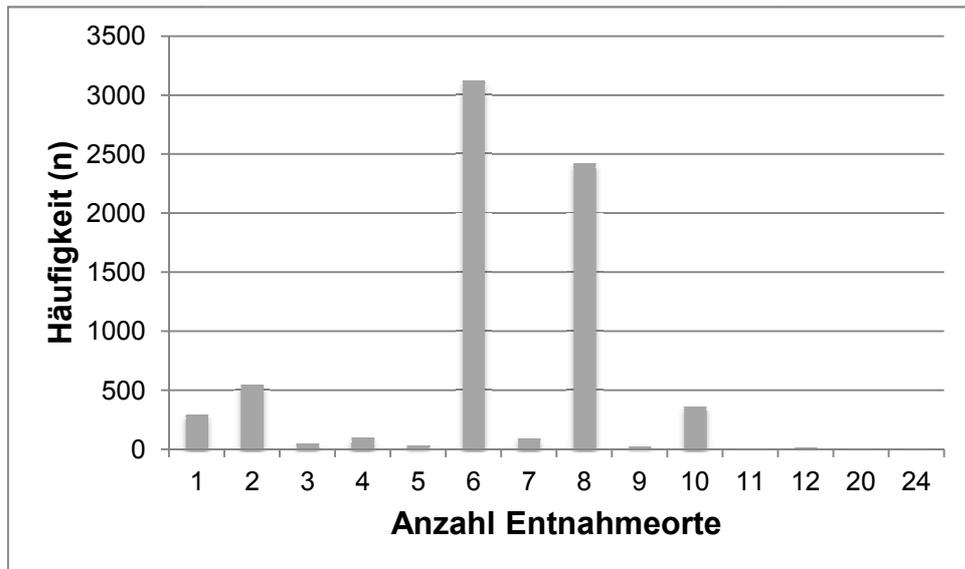


Abbildung 2: Anzahl der Entnahmeorte pro Stanzserie.

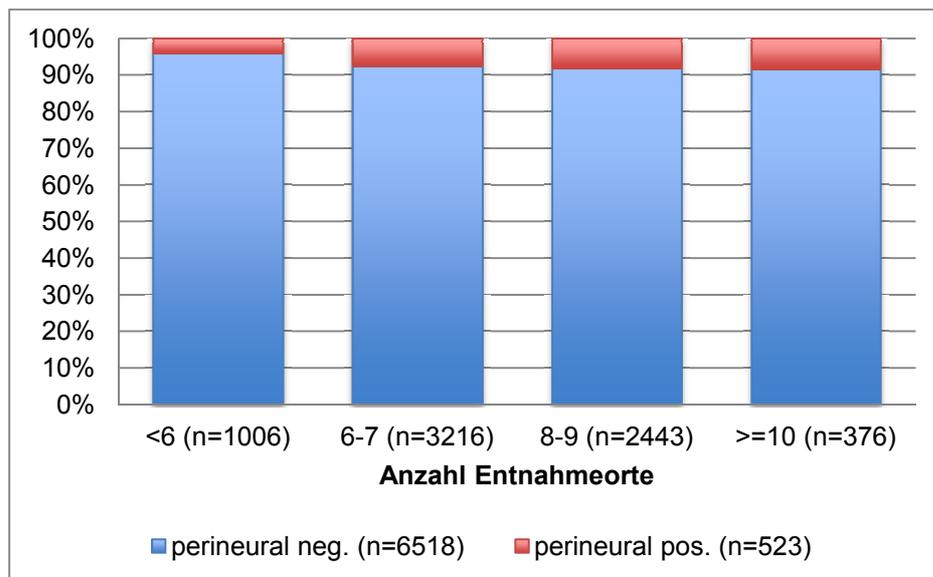


Abbildung 3: Perineuralscheidenbefall in Bezug auf die Zahl der Entnahmeorte bei Patienten mit positiver Krebsdiagnose ($p < 0,0001$).

Tabelle 2: Häufigkeit eines Perineuralscheidenbefalls je Entnahmeort bei Patienten mit positiver Krebsdiagnose.

Häufigkeiten	Perineural pos. (%)	N alle
6	4,1	1006
6- 7	7,6	3216
8-9	8,4	2443
>=10	8,5	376
N alle	7,4	7041

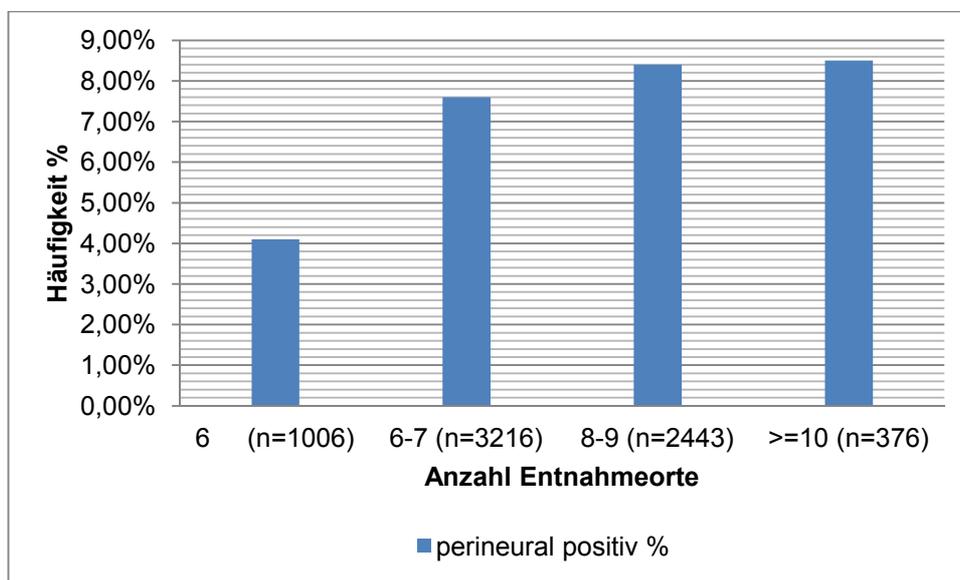


Abbildung 4: Anzahl der Stenzen mit positivem Perineuralscheidenbefall je Entnahmeort bei Patienten mit positiver Krebsdiagnose.

4.3. Häufigkeit des nachgewiesenen Perineuralscheidenbefalls 1995 bis 2007

Abb. 5 (Tabelle 3) zeigt, dass der Anteil von Stenzen mit Nachweis eines Perineuralscheidenbefalls sich im Laufe der Zeit nicht wesentlich verändert haben. Diese

Aussage bleibt auch bestehen, wenn die Entwicklung der Häufigkeit eines Perineuralscheidenbefalls in einem mehr standardisiertem Patientenkollektiv (Stanzserien mit jeweils 8 Entnahmeorten) dargestellt wird (Abb.6/Tabelle 4). Die separate Betrachtung der Häufigkeitsentwicklung eines Perineuralscheidenbefalls über die Zeit in Stanzserien mit mehr als 8 Stanzen (Abb.6/Tabelle 4) und in Entnahmeserien mit weniger als 8 verschiedenen Entnahmeorten (Abb.6/Tabelle 4) macht aber deutlich, dass der Perineuralscheidenbefall mit der Anzahl der Entnahmeorte korreliert.

Tabelle 3: Häufigkeit eines Perineuralscheidenbefalls über die Jahre.

Häufigkeiten	Perineural pos. (%)	N alle
1995	8,3	240
1996	6	199
1997	7,9	418
1998	6,7	421
1999	5,1	356
2000	8	515
2001	8,9	609
200	6,8	636
2003	6,2	674
2004	8	649
2005	8,3	590
2006	7,4	812
2007	7,7	922
N alle	7,4	7041

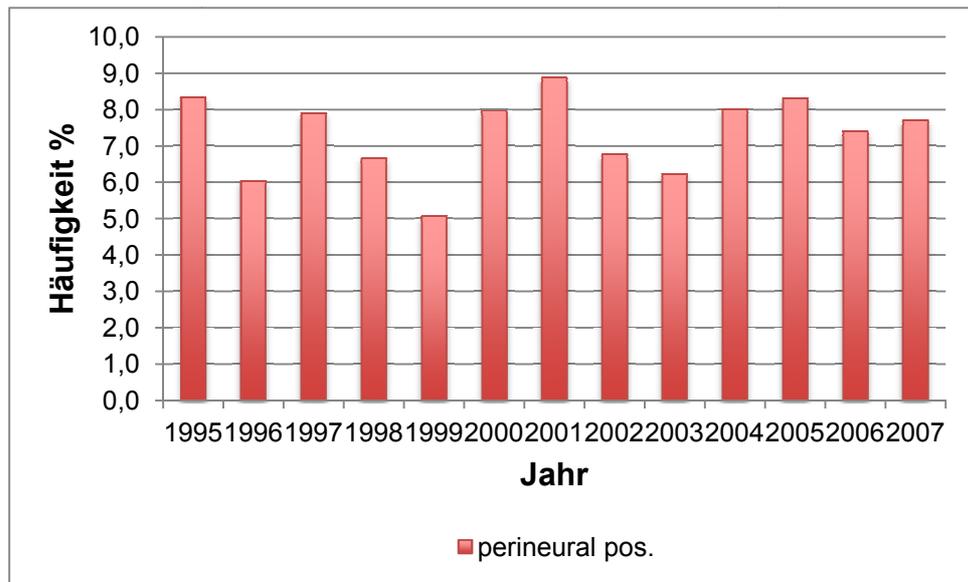


Abbildung 5: Nachweis eines Perineuralscheidenbefalls über die Jahre.

Tabelle 4: Häufigkeit eines Perineuralscheidenbefalls über die Jahre für <8, 8 und > 8 Entnahmeorte.

Jahr	Anzahl Stanzen	Perineural pos. %	N alle
1995-2000	<8	7	1565
	8	1,6	62
	>8	14,3	7
2000- 2005	<8	6,6	1619
	8	8,5	1356
	>8	9,3	108
2005- 2007	<8	6,7	1038
	8	8,8	1002
	>8	7,8	284

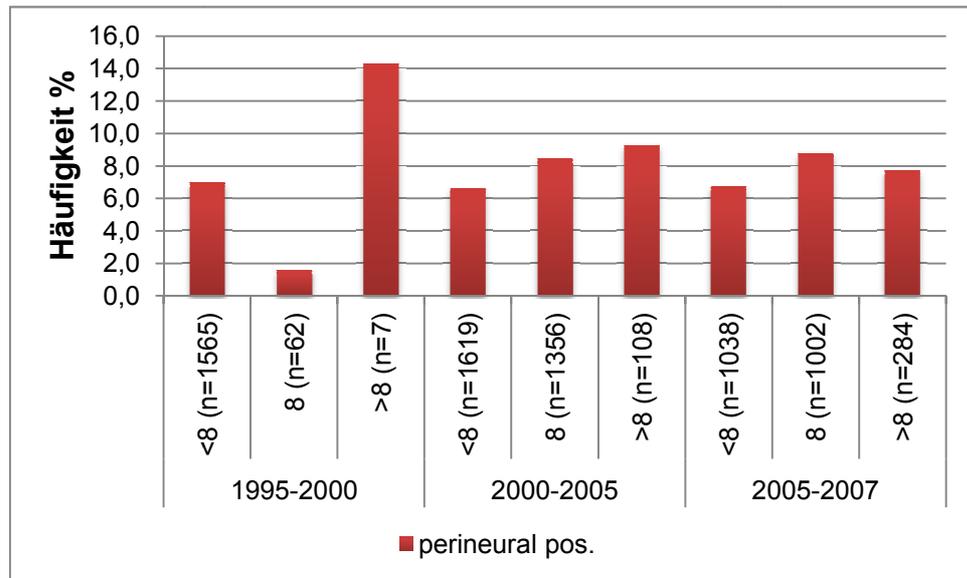


Abbildung 6: Nachweis eines Perineuralscheidenbefalls über die Jahre für <8, 8 und >8 Entnahmeorte.

4.4. Lokalisation des Perineuralscheidenbefalls

Der Vergleich des Perineuralscheidenbefalls in Stanzten verschiedener Lokalisationen ergibt nur geringfügige Unterschiede. Tabelle 5 zeigt die Zahl der nachgewiesenen Perineuralscheideninfiltrationen aufgeschlüsselt auf die einzelnen Entnahmeorte.

Tabelle 5: Häufigkeit eines Perineuralscheidenbefalls in Bezug auf die Lokalisation.

Lokalisation	Häufigkeit %	N alle
Apex links	1,8	6016
Apex rechts	2,3	6031
Basis li medial li	0,5	2602
Basis li	1,5	6036
Basis re medial re	1	2618
Basis re	1,9	6060
Mitte li	1,5	6005
Mitte re	0,1	6030
Gesamt	1,4	41400

4.5 Bedeutung des Patientenalters

Die Häufigkeit des Nachweises des Perineuralscheidenbefalls in verschiedenen Altersgruppen ist in Tabelle 6, Abb. 7 dargestellt. Die Darstellung zeigt, dass die Häufigkeit des Perineuralscheidenbefalls sich nicht signifikant mit dem Lebensalter verändert.

Tabelle 6: Häufigkeit eines Perineuralscheidenbefalls in Bezug auf das Patientenalter.

Alter	Perineural pos. (%)	N alle
<60	8,1	1539
60- 65	7	1720
65- 70	7,4	1841
>=70	7,3	1940

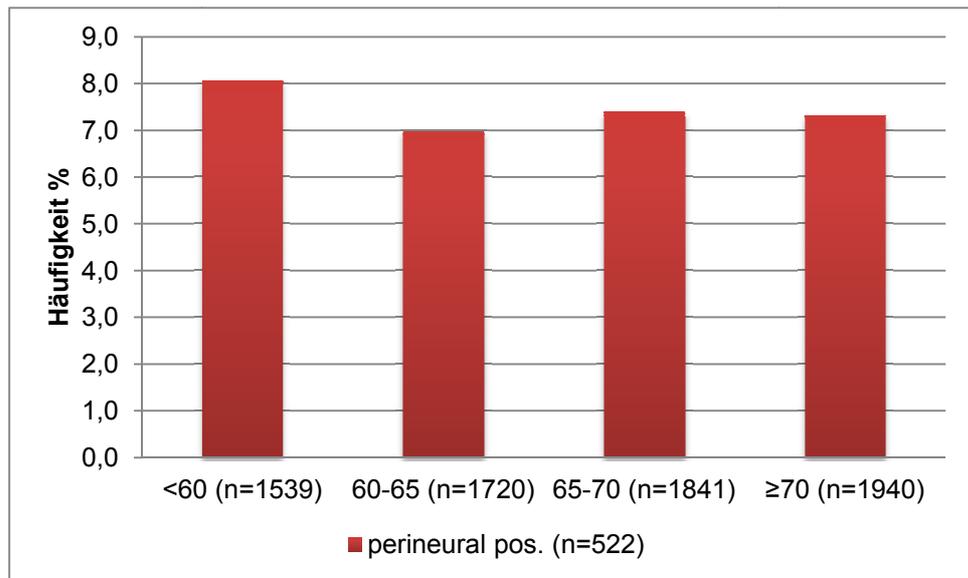


Abbildung 7: Altersabhängigkeit eines positiven Perineuralscheidenbefalls.

Tabelle 7: Häufigkeit eines Perineuralscheidenbefalls in Bezug auf das Patientenalter standardisiert nach der Anzahl der Entnahmeorte.

Entnahmeorte	Alter	N alle	Perineural pos. (%)
<8	<60	980	7,6
	60-65	1040	5,8
	65-70	972	6,9
	≥70	1230	6,9
8	<60	489	8,6
	60-65	570	9,1
	65-70	739	8,4
	≥70	622	7,7
>8	<60	70	11,4
	60-65	110	7,3
	65-70	130	5,4
	≥70	80	10,2

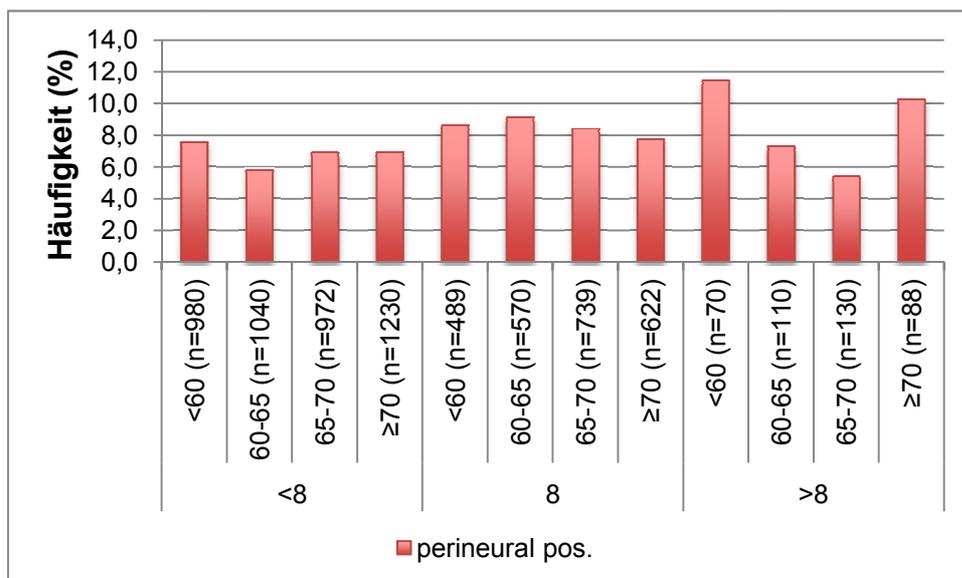


Abbildung 8: Alterabhängigkeit eines positiven Perineuralscheidenbefalls standardisiert nach der Anzahl der Entnahmeorte.

4.5.1 Bedeutung des Gleason- Grades pro Stanzserie

Zur Klärung der Bedeutung des Perineuralscheidenbefalls in Prostatastanzbiopsieserien wurde ein Perineuralscheidenbefall zunächst mit anderen Befunden an Stanzbiopsien verglichen, nämlich dem Gleason- Grad und der Tumorausdehnung. Dabei zeigt sich insbesondere eine Zunahme des maximalen Gleason-Grades mit zunehmendem Perineuralscheidenbefall in Stanzbiopsien (Tabelle 8, Abbildung 9). Bei Stanzbiopsieserien ohne Perineuralscheidenbefall findet sich in mehr als 50% der Fälle ein Gleason-Grad 3+3=6. Bei Karzinomen mit Perineuralscheidenbefall findet sich ein maximaler Gleason-Grad 3+3=6 nur in 40.0% der Fälle. Die Zahl der Tumoren mit einem prominenten Gleason 4-Muster steigt mit zunehmendem Perineuralscheidenbefall in Stanzbiopsien deutlich an. Gerade 21% der Biopsien ohne Perineuralscheidenbefall zeigen ein führendes Gleason 4-Muster, davon werden weniger als 10% als ein Gleason-Grad 4+4=8 diagnostiziert. Diese Zahlen steigern sich bei Tumoren mit mehr 1 Perineuralscheidenbefall auf 32% für 4-führende- Muster und auf über 12% für einen Gleason-Grad 4+4=8.

Tabelle 8: Bedeutung Perineuralscheidenbefall für den maximalen Gleason- Grad in der Stanzbiopsie (p<0,0001).

Häufigkeiten	perineural pos. %	N alle
<=3+3=6	5,7	3645
3+4=7	8	1840
4+3=7	11,6	872
>=4+4=8	10	649
N alle	7,40	7006

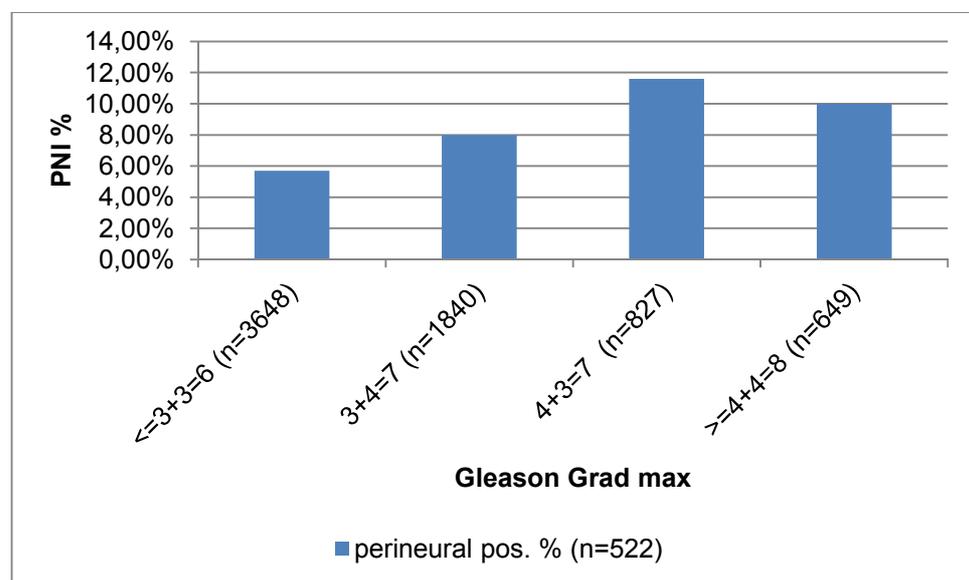


Abbildung 9: Bedeutung Perineuralscheidenbefall für den maximalen Gleason- Grad in der Stanzbiopsie (p<0,0001).

Die Beziehung zwischen Perineuralscheidenbefall und der durchschnittlichen Gleason-Summe in der Stanzbiopsie sieht ähnlich aus, wie die oben dargestellte Beziehung zum maximalen Gleason-Grad. Auch hier wird eine deutliche Abnahme von Gleason 3+3-Befunden mit zunehmendem Perineuralscheidenbefall sichtbar. Weniger deutlich ist aber die Steigerung von 4- führenden Gleason Summen mit zunehmendem Perineuralscheidenbefall

Tabelle 9: Bedeutung Perineuralscheidenbefall für die Gleason Summe in der Stanzbiopsie (p<0,0001).

Häufigkeiten	perineural pos. %	N alle
<=3+3=6	5,7	3648
3+4=7	9,3	2556
3+4=7 (TG5)	14,2	14
4+3=7	7,9	418
4+3=7 (TG5)	12,5	24
>=4+4=8	10	339
N alle	7,4	6999

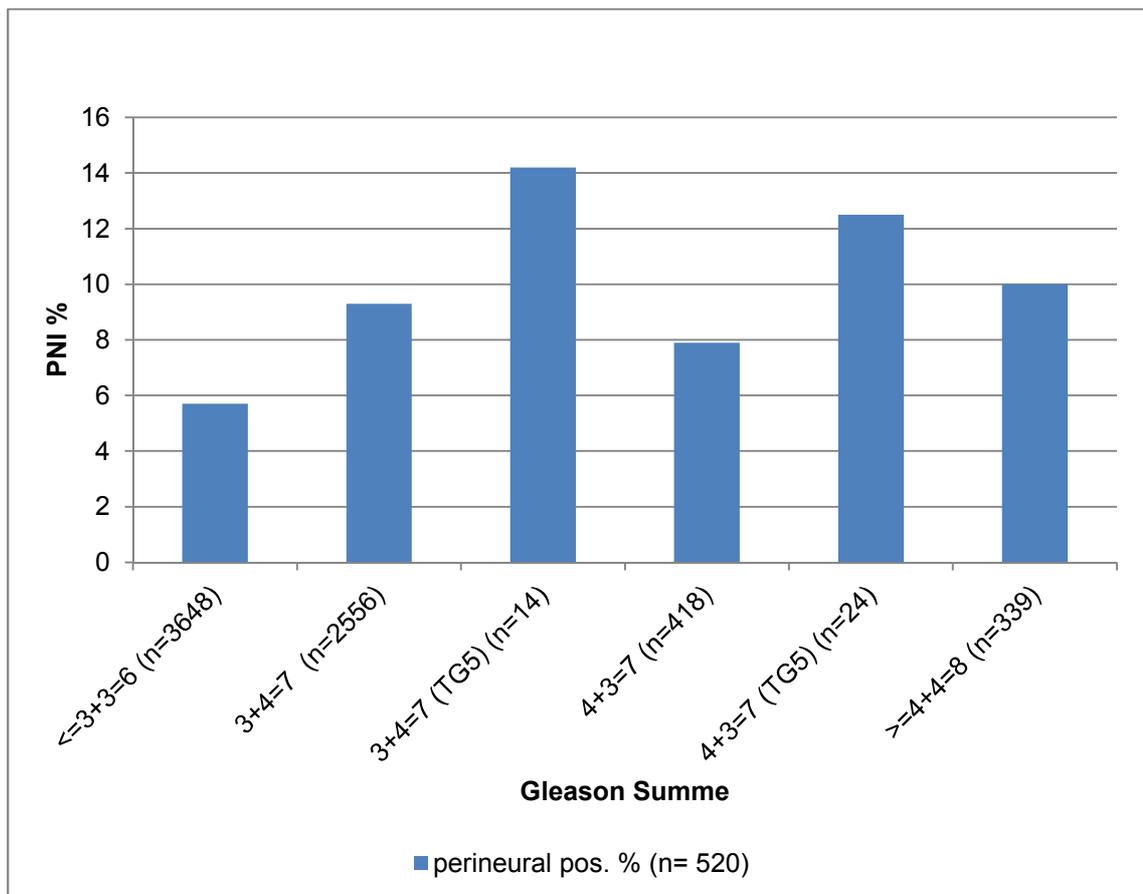


Abbildung 10: Bedeutung des Perineuralscheidenbefalls für die Gleason- Summe in der Stanzbiopsie (p<0,0001).

4.5.2. Bedeutung der Tumormenge

Die Beziehung zwischen der Tumormenge in Stanzbiopsien und dem Perineuralscheidenbefall ist in den nachfolgenden Tabellen und Abbildungen dargestellt. In Tabelle 10, Abbildung 11 wird zunächst deutlich, dass die Wahrscheinlichkeit, einen Perineuralscheidenbefall zu sehen, von der Gesamttumormenge abhängig ist. Insbesondere ab einer Tumormenge von 10mm beginnt die Nachweiswahrscheinlichkeit anzusteigen. Bei Tumoren mit mehr als 40mm Gesamttumorbefall sind immerhin mehr als 35% der Karzinome auch perineuralscheiden-positiv. Eine detaillierte Aufschlüsselung, welche auch die Zahl der perineuralscheiden-befallenen Entnahmeorte berücksichtigt, ist in Tabelle 11, Abbildung 12 dargestellt. Daraus wird ersichtlich, dass bei zunehmender Tumormenge nicht nur das Vorhandensein eines Perineuralscheidenbefalles, sondern auch die Zahl der befallenen Zylinder ansteigt.

Tabelle 10: Bedeutung der Tumormenge für den Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Tumormenge (mm)	perineural pos.%	N alle
<=2	3,00	813
2,1- 5	6,30	669
5,1- 10	8,40	712
10,0- 20	16,50	829
20,1- 40	24,10	547
>40	35,30	201
n alle	12,40	3771

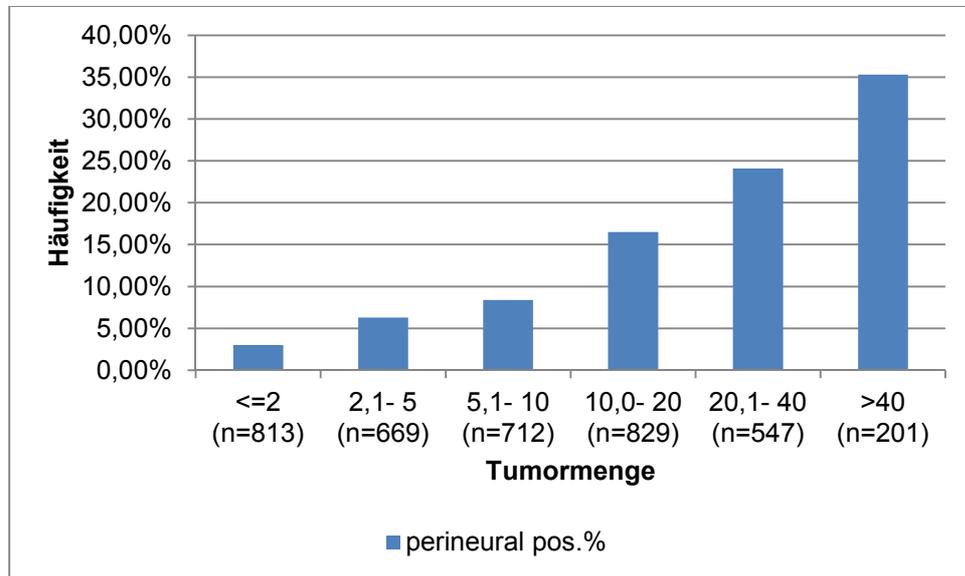


Abbildung 11: Bedeutung der Tumormenge für den Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Tabelle 11: Bedeutung der Tumormenge für die Anzahl der Entnahmeorte mit Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

Tumormenge (mm)	Anzahl Entnahmeorte perineural positive %						N alle
	1	2	3	4	5	6	
<=2	3,00	0	0	0	0	0	813
2,1- 5	6,30	0	0	0	0	0	669
5,1- 10	6,50	1,50	0,14	0,14	0,14	0	712
10,0- 20	14	2	0,20	0,12	0,12	0	829
20,1- 40	14,40	6,40	2,40	0,90	0	0	547
>40	17,90	7	6,40	1,50	2	0,50	201
N alle	9,10	2,00	0,70	0,27	0,16	0,03	3771

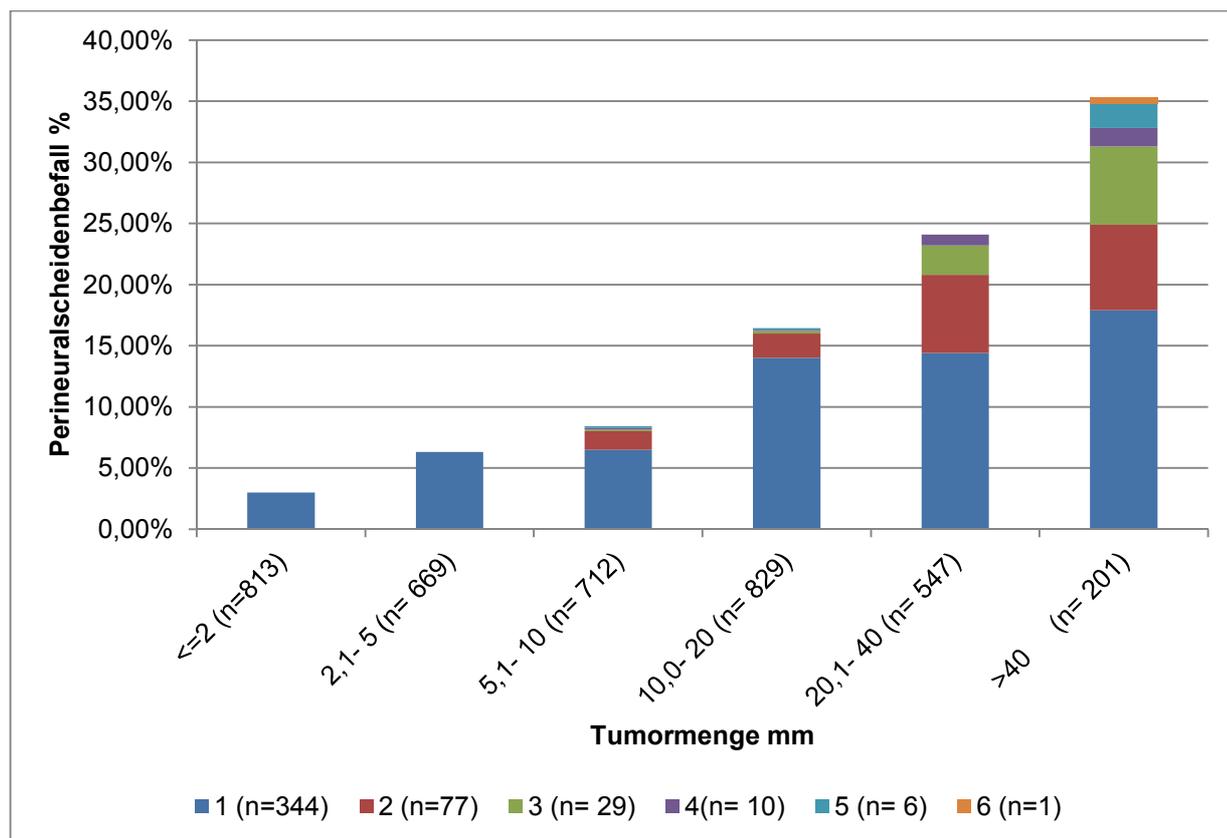


Abbildung 12: Bedeutung der Tumormenge für die Anzahl der Entnahmeorte mit Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).

4.6. Prognostische Bedeutung des Perineuralscheidenbefalls (Vergleich zu den Befunden in Prostatektomiepräparaten)

Die für alle Betroffenen entscheidende Frage nach Nachweis eines Perineuralscheidenbefalls in einer Prostatastanzbiopsie ist, inwieweit ein erhöhtes Risiko besteht bereits, ein fortgeschrittenes Karzinom in sich zu tragen. Bei insgesamt 2674 unserer Patienten mit untersuchten tumorhaltigen Biopsien konnte auch das entsprechende Prostatapräparat nach radikaler Prostatektomie histologisch untersucht werden.

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

Dabei fand sich keine Tendenz zu einer ungünstigeren Gleason Summe in dem radikalen Prostatektomiepräparat von Patienten mit Perineuralscheidenbefall in der Biopsie. ($p = 0,3988$).

Tabelle 12: Beziehung zwischen Perineuralscheidenbefall in den Stanzbiopsien und der Gleason Summe des radikalen Prostatektomiepräparates (RP) ($p=0,3988$).

Gleason RP	N alle	1 pos. %	>1 pos. %
$\leq 3+3$	845	4,30	2,00
3+4	1141	5,00	2,00
3+4=7 (TG5)	45	8,80	8,80
4+3	248	5,20	2,40
4+3=7 (TG5)	59	8,40	3,30
$\geq 4+4$	33	9,00	3,00
N alle	2371	5,10	2,20

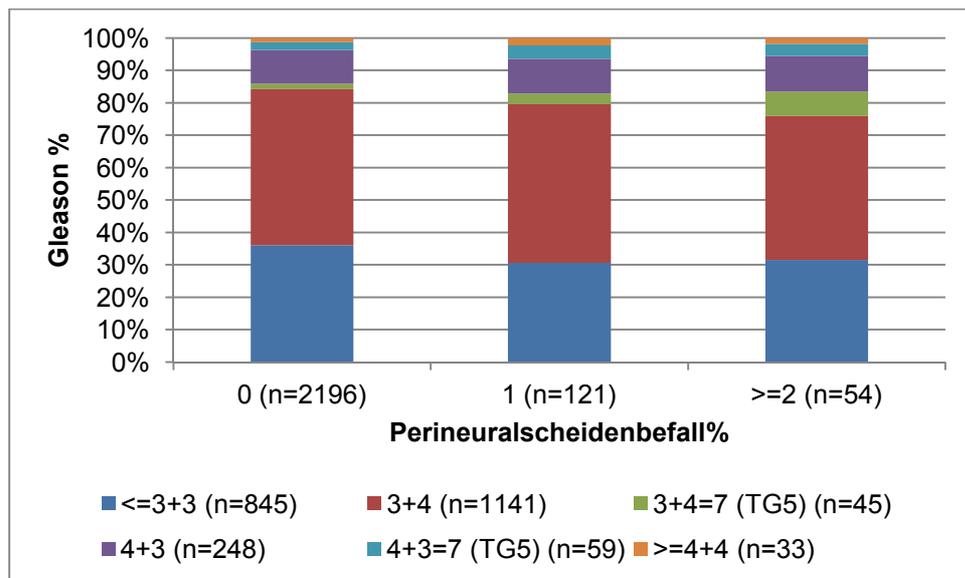


Abbildung 13: Beziehung zwischen Perineuralscheidenbefall der Stanzbiopsien und der Gleason Summe des radikalen Prostatektomiepräparates ($p=0,3988$).

Die Beziehung zwischen Perineuralscheidenbefall in Stanzbiopsien und dem pT- Stadium war sehr viel deutlicher ausgeprägt ($p=0,0005$). Dabei zeigt sich eine kontinuierliche Abnahme des Stadiums pT2 bei Tumoren mit ansteigendem Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie.

Interessanterweise geschieht diese Abnahme von pT2- Stadien insbesondere auf Kosten von pT3a- Stadien, während das Stadium pT3b nicht wesentlich zunimmt (Tabelle 13, Abbildung 14). Offensichtlich hat die Wahrscheinlichkeit eines Samenblasenbefalles weniger mit der Perineuralscheidenbefall, als mit der Lokalisation eines Prostatakarzinoms zu tun.

Tabelle 13: Beziehung zwischen Perineuralscheidenbefall der Stanzbiopsien und dem dem pT- Stadium des radikalen Prostatektomiepräparates (p=0,0005).

PT- Stadium	N alle	1 pos. (%)	>1 pos. (%)
2	1791	4,40	1,90
3A	508	7,50	3,10
3B	212	6,60	3,80
4	7	0	0
N alle	2518	5,20	2,30

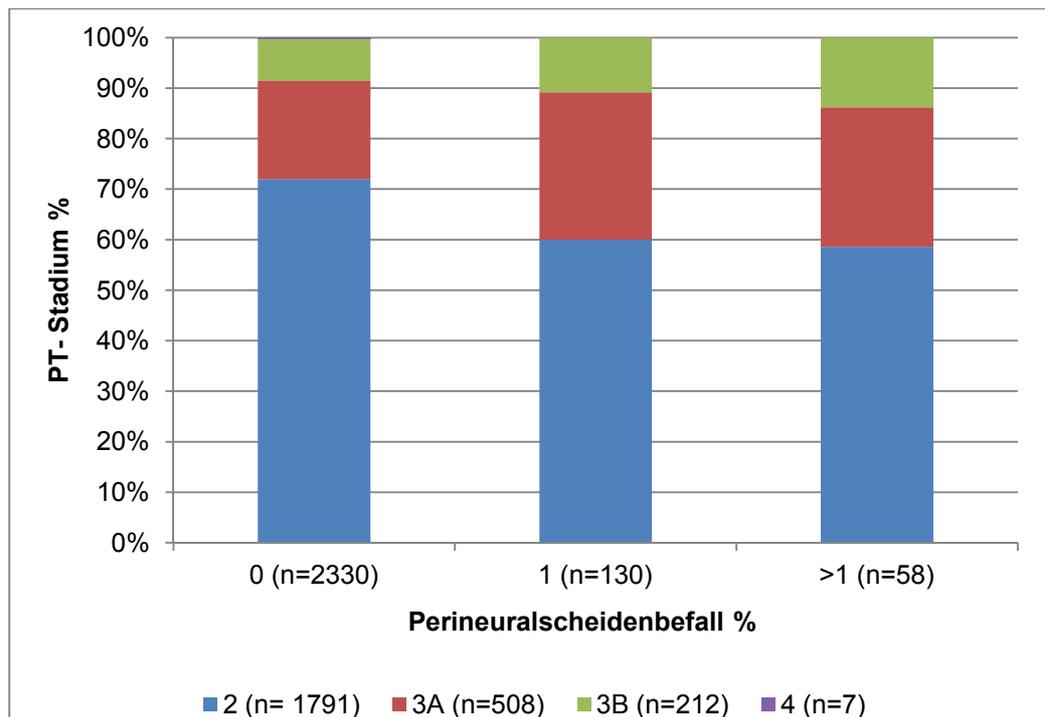


Abbildung 14: Beziehung zwischen Perineuralscheidenbefall der Stanzbiopsien und dem pT- Stadium des radikalen Prostatektomiepräparates (p=0,0005).

Ebenfalls erstaunt es nicht, dass die Zahl positiver chirurgischer Resektionsränder am radikalen Prostatektomiepräparat tendentiell etwas größer wird, wenn in Stanzbiopsien vorher mehr Perineuralscheidenbefall nachgewiesen wurde (p=0,1803). Dieser

Zusammenhang ist allerdings sehr viel geringer ausgeprägt als beispielsweise zwischen dem Perineuralscheidenbefall in den Stanzbiopsien und dem pT- Stadium. (Tabelle 14, Abbildung 15).

Tabelle 14: Einfluss Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie zum chirurgischen Resektionsrand des radikalen Prostatektomiepräparates (p=0,1803).

	N alle	1 pos.%	>1 pos.%
R0	1761	5,40	2,60
R1	702	3,40	1,90
N alle	2463	5	2,40

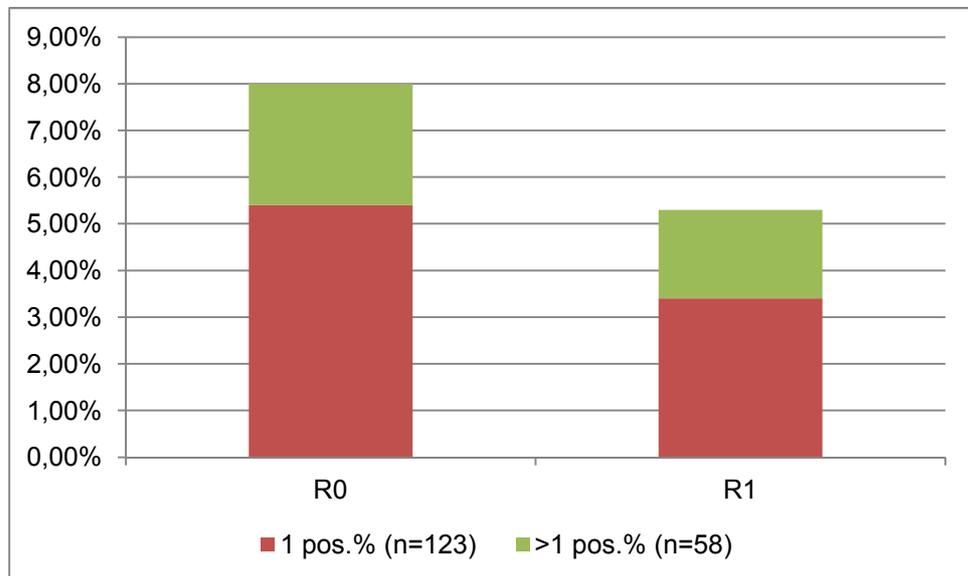


Abbildung 15: Einfluss Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie zum chirurgischen Resektionsrand des radikalen Prostatektomiepräparates (p=0,1803).

Die Beziehung zwischen Perineuralscheidenbefall in Stanzbiopsien und einem positiven Nodalstatus nach radikaler Prostatektomie ist in Tabelle 15, Abbildung 16 dargestellt.

Tabelle 15: Einfluss Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie zum Lymphknotenstatus bei der radikalen Prostatektomie (p=0,3513).

	N alle	1 pos. (%)	> 1 pos. (%)
pN0	739	5,80	3,10
PN+	78	10,20	2,60
N alle	817	6,20	3

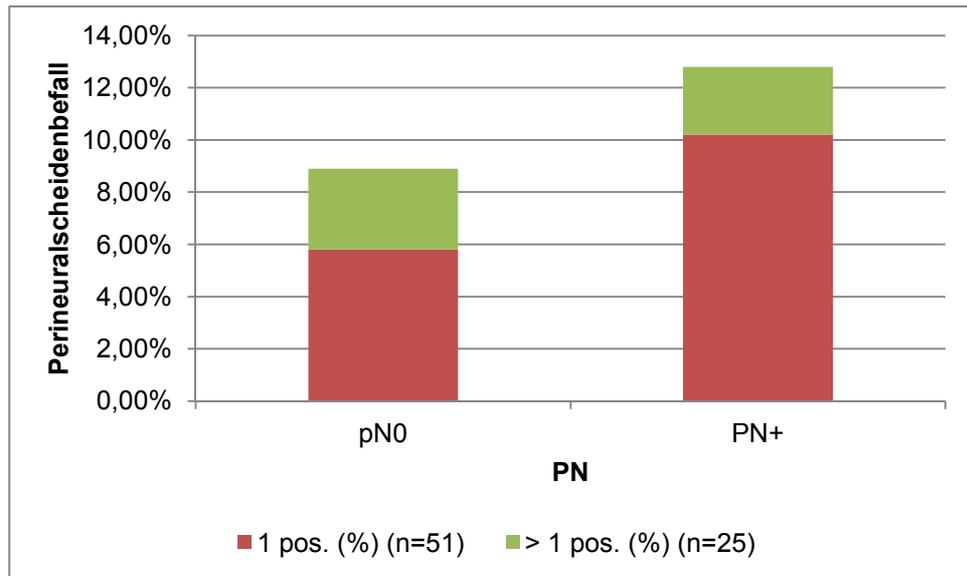


Abbildung 16: Einfluss Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie zum Lymphknotenstatus bei der radikalen Prostatektomie (p=0,3513).

Die Zahl der Fälle mit untersuchten Lymphknoten ist in unserer Studie nicht sehr groß (n=817). Die Befunde geben keine deutlichen Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen Perineuralscheidenbefall und positivem Nodalstatus (p=0,3513).

5. Diskussion

Die wichtigste Eigenschaft eines bösartigen Tumors ist seine Fähigkeit sich außerhalb seines Entstehungsorgans auszubreiten. Neben der lymphogenen und hämatogenen Metastasierung kann der Tumor sich auch entlang der Nervenscheiden ausbreiten. Diese Eigenschaft wurde im vorletzten Jahrhundert entdeckt und erstmalig bei Hals- und Kopftumoren beschrieben und im Laufe der Zeit bei vielen anderen Tumoren ebenso festgestellt. Dazu gehört das Prostatakarzinom. Mit der prognostischen Relevanz des Perineuralscheidenbefalls beim Prostatakarzinom haben sich bereits viele Studien beschäftigt.

Thema dieser Studie war die klinische Relevanz des Perineuralscheidenbefalls in den Stanzbiopsien zu klären.

Der Vorteil dieser Studie im Gegensatz zu anderen Studien ist das sehr viel größere Patientenkollektiv. Dieses wurde über eine Zeitspanne von 1995 bis 2007 untersucht. Allerdings zeigt diese Studie gerade aus diesem Grund eine methodische Schwäche. Früher, in den Jahren von 1995 bis 2000 wurden zum größten Teil weniger als 8 Stanzserien pro Patient untersucht. Dies änderte sich zwischen den Jahren 2000 und 2007. Dann wurden bei fast 50% aller Patienten 8 Entnahmeorte oder sogar mehr untersucht. Aus diesem Grunde zeigte sich über die Jahre ein geringer Anstieg der perineuralen Infiltration in den Stanzbiopsien. Dieser Anstieg wird jedoch weniger deutlich, wenn die Entwicklung des Perineuralscheidenbefalls an einem mehr standardisiertem Patientenkollektiv, also an Stanzserien mit 8 Entnahmeorten dargestellt wird.

In unserer Studie zeigten 7,4% von 7041 untersuchten Stanzbiopsien einen positiven Perineuralscheidenbefall. In anderen Studien zeigten von 4,9% bis zu 26% der untersuchten Stanzbiopsien einen positiven Perineuralscheidenbefall. Beispielsweise konnte in der Studie von Bastacky et al bei 20% von 320 der untersuchten Patienten ein positiver Perineuralscheidenbefall nachgewiesen werden. Bei der Studie von de la Taille et al zeigten, von 319 untersuchten Patienten, 24% einen positiven Perineuralscheidenbefall. In der Studie von O' Malley et al wurden 1591 Patienten untersucht. Hiervon zeigten 4,9% einen positiven Perineuralscheidenbefall in den Stanzbiopsien.

Im Rahmen einiger Studien wurden PNI- befallene Stanzbiopsien und RP- Präparate immunhistochemisch untersucht. Das Ziel war nachzuweisen ob PNI- positive Biopsien eine größere Tendenz zur Proliferation, weniger Apoptosen und eine höhere Expression von Wachstumsfaktoren zeigen. Bei Ayala et al wurde die Tendenz zur Proliferation und

Apoptosen an PNI- positiven Zellen in vitro und vivo an Gewebe- Microarrays untersucht. Hierzu wurde die Immunperoxidase- Methode mit Antikörpern gegen Ki- 67 angewendet. Es wurde festgestellt, dass die Antiapoptose- Proteine NFkB, PIM-2 und DAD-1 sowie bei dem Vitro- Model als auch im humanen Gewebe übermäßig expremiert werden. Des Weiteren wurde festgestellt, dass der NCAM- Anteil (neurales Zelladhäsionsmolekül) in PNI- positiven Nerven beim Prostata- Ca höher ist als bei PNI- freien Nerven. Bei Fromont et al wurden 66 RP- Präparate immunhistochemisch untersucht wovon 40 einen positiven Perineuralscheidenbefall aufwiesen. Hier wurde festgestellt, dass PNI- positive Präparate eine höhere Proliferationsrate ($p= 0,009$), CD 74 (der Rezeptor von MIF (Macrophage migration inhibitory factor) ($p= 0,0005$) und EGFR (epidermal growth factor Receptor) ($p= 0,02$) aufwiesen. CD 74 und die Zellproliferation waren bei PNI- positiven Tumoren erhöht, selbst wenn sie denselben Gleason- Score, pT- Stadium und Tumolvolumen aufwiesen wie PNI- negative Tumoren ($p= 0,001$). In der Studie von Yang et al konnte nachgewiesen werden, dass perineural- positive Biopsien einen geringeren apoptotischen Index zeigten als perineural- negative Biopsien ($p=0,002$).

In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass der Perineuralscheidenbefall mit der Anzahl der Entnahmeorte korreliert ($p<0,0001$). Allerdings zeigten sich nur geringfügige Unterschiede in Stanzen verschiedener Lokalisationen. Bei Bastacky et al konnte dieses nicht nachgewiesen werden. In dieser Studie zeigte sich, dass PNI unabhängig von der Anzahl der Entnahmeorte sei, da die Anzahl der Entnahmeorte bei allen Patienten identisch seien.

Eine signifikante Beziehung zwischen dem Perineuralscheidenbefall in den Stanzbiopsien und dem pT- Stadium am RP- Präparat konnte in dieser Studie festgestellt werden. Allerdings ist diese Bedeutung reduziert, da das pT- Stadium von anderen Faktoren abhängig ist und PNI somit nicht unabhängig prediktiv ist. Es zeigte sich in Stanzbiopsien mit Perineuralscheidenbefall eine Zunahme des Stadiums pT3a. Allerdings konnte kein Anstieg des Stadiums pT3b festgestellt werde. Dieses scheint mehr mit der Lokalisation des Prostatakarzinoms zusammen zu hängen als mit dem Perineuralscheidenbefall. Dies stellte auch die Studie von de la Taille et al fest. In dieser wurden 319 Patienten untersucht, von denen 24% einen Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie hatten. Davon konnte in den univariaten Analysen bei 52% das Stadium pT3 festgestellt werden, wobei bei nur 25% der Patienten ohne Perineuralscheidenbefall das Stadium pT3 diagnostiziert werden konnte, ($p=0,01$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem Perineuralscheidenbefall konnte ebenso in der Studie von Lee et al in den uni- sowie in den multivariaten Analysen festgestellt werden. In der Studie wurden 1550 Patienten untersucht,

von denen 19% einen Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie hatten. Bei 36% der perineural- positiven Patienten konnte das Stadium pT3 diagnostiziert werden, und nur bei 16% der perineural- negativen Patienten. Ukimura et al stellten in ihrer Studie ebenso einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem Perineuralscheidenbefall fest. In der Studie wurden 84 Patienten untersucht, davon hatten 26,2% einen positiven Perineuralscheidenbefall. Bei 63,6% der Patienten mit Perineuralscheidenbefall konnte das Stadium pT3 diagnostiziert werden und bei 37,1% der Patienten ohne Perineuralscheidenbefall, ($p=0,031$). In der Studie von Canon et al wurden 402 Patienten untersucht, wovon 17,9% einen positiven Perineuralscheidenbefall in den Stanzbiopsien hatten. Bei 41,7% der perineural- positiven und 19,4% der perineural- negativen Patienten konnte das Stadium pT3 festgestellt werden, ($p<0,001$).

Bei Guterrez et al wurden 208 Patienten untersucht, von denen 18,3% einen Perineuralscheidenbefall in den Stanzbiopsien aufwiesen. Bei 71% der Patienten mit Perineuralscheidenbefall konnte eine extrakapsuläre Tumorausbreitung festgestellt werden, während dieser Befund bei nur 23,1% der Patienten ohne Perineuralscheidenbefall diagnostiziert wurde. Somit wurde in dieser Studie ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Perineuralscheidenbefall in den Stanzbiopsien und der extrakapsulären Tumorausbreitung nachgewiesen, ($p<0,0001$).

In der Studie von Loeb et al wurden 1256 Patienten untersucht. Ein Perineuralscheidenbefall zeigte sich bei 15% der Patienten. 48,9% dieser Patienten zeigten eine extrakapsuläre Tumorausbreitung. Bei den Patienten ohne Perineuralscheidenbefall zeigte sich bei 17,1% eine extrakapsuläre Tumorausbreitung, ($p<0,001$). Bei 11,2% der Patienten mit Perineuralscheidenbefall und 5,9% der Patienten ohne Perineuralscheidenbefall konnte ein Befall der Bläschendrüse diagnostiziert werden, ($p<0,001$). Somit erwies sich der Zusammenhang des Perineuralscheidenbefalls mit dem Tumorstadium als signifikant.

Rubin et al untersuchten 632 Patienten, von denen 17,6% einen Perineuralscheidenbefall hatten. 50% der Patienten mit Perineuralscheidenbefall und 25% der Patienten ohne Perineuralscheidenbefall waren positiv für das Stadium pT3, ($p= 0.001$).

Bei Algaba et al konnte ebenso eine Korrelation zwischen dem Stadium und dem Perineuralscheidenbefall festgestellt werden, ($p= 0.002$).

Bismar et al hingegen konnten weder in uni- noch in multivariaten Analysen eine Korrelation zwischen dem Stadium pT3 und der perineuralen Infiltration feststellen.

Ebenso konnte bei O'Malley et al kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Stadium pT3 und dem Perineuralscheidenbefall entdeckt werden. Dies kann an der fehlenden Abgrenzung zwischen dem Stadium pT3a und pT3b liegen.

Es zeigte sich in unserer Studie ein geringer Zusammenhang zwischen dem Perineuralscheidenbefall und der Zahl positiver Resektionsränder. In anderen Studien konnte ein größerer Zusammenhang zwischen dem Perineuralscheidenbefall und der Zahl der positiven Resektionsränder festgestellt werden. Bei D'Amico et al waren von 750 Patienten 7% perineural-positiv in den Stanzbiopsien, davon hatten 25% positive Resektionsränder, wobei nur 17% der Patienten ohne Perineuralscheidenbefall positive Resektionsränder hatten, ($p=0,07$). In der Studie von Guitierrez et al konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Perineuralscheidenbefall und der Zahl positiver Resektionsränder festgestellt werden, ($p<0,0001$). Bei 47% der perineural-positiven Patienten konnten positive Resektionsränder festgestellt werden, während nur 18,3% der Patienten ohne Perineuralscheidenbefall positive Resektionsränder aufwiesen.

Bei Quinn et al konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Perineuralscheidenbefall der Stanzbiopsien und der Anzahl der positiven Resektionsränder festgestellt werden, ($p<0,0001$).

Bei Lee et al hatten 36% der Patienten mit Perineuralscheidenbefall positive Resektionsränder, wo hingegen nur 19% der Patienten ohne Perineuralscheidenbefall positive Resektionsränder hatten, ($p<0,0001$).

Loeb et al konnten in ihrer Studie bei 11,2% der Patienten mit Perineuralscheidenbefall und bei 2,2% der Patienten ohne Perineuralscheidenbefall positive Resektionsränder diagnostizieren, ($p=0,017$).

Bei Canon et al hingegen zeigten nur 6,4% der Patienten mit Perineuralscheidenbefall positive Resektionsränder. 5,6% der Patienten ohne Perineuralscheidenbefall zeigten positive Resektionsränder, ($p=0,79$). Bei O'Malley et al konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Perineuralscheidenbefall der Stanzbiopsien und der Anzahl der positiven Resektionsränder festgestellt werden. In dieser Studie wurden 1591 Patienten untersucht, von denen 4,9% einen positiven Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie aufwiesen. Diese Gruppe wurde mit einer Kontrollgruppe ohne Perineuralscheidenbefall verglichen. 12,7% der Patienten mit Perineuralscheidenbefall und 10,3% der Patienten in der Kontrollgruppe hatten positive Resektionsränder, ($p=0,62$).

In unserer Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Perineuralscheidenbefall in den Stanzbiopsien und dem positiven Lymphknotenstatus festgestellt werden. Nun ist auch die Zahl der Fälle mit untersuchten Lymphknoten nicht sehr groß gewesen. Bei Quinn et al konnte dieser Zusammenhang ebenso nicht festgestellt werden, ($p=0,29$). Bei Lee et al hingegen hatten 4% der Patienten mit Perineuralscheidenbefall einen positiven Lymphknotenbefall, dem gegenüber hatte nur 1% der Patienten ohne Perineuralscheidenbefall einen positiven Lymphknotenstatus, ($p=0,0001$). Stone et al untersuchten in ihrer Studie 212 Patienten, wovon 17,5% einen Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie hatten. 27% der Patienten mit Perineuralscheidenbefall hatten einen positiven Lymphknotenbefall, während nur 6,3% der Patienten ohne Perineuralscheidenbefall einen positiven Lymphknotenbefall aufwiesen, ($p=0,0001$). Somit befand diese Studie einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen dem Perineuralscheidenbefall und dem positiven Lymphknotenstatus und kam zu dem Schluss, dass bei Patienten mit Perineuralscheidenbefall eine Entfernung der Beckenlymphknoten erfolgen sollte.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie und dem Lymphknotenbefall konnte die Studie von Loeb et al feststellen. Hier zeigten 7,4% der Patienten mit Perineuralscheidenbefall einen positiven Lymphknotenstatus und 1,4% der Patienten ohne Perineuralscheidenbefall, ($p<0,001$).

Es zeigte sich in dieser Studie, ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Perineuralscheidenbefall und einem hohen Gleason- Grad in den Stanzbiopsien. Bei Stanzbiopsien ohne Perineuralscheidenbefall fand sich in höherem Maße ein Gleason- Grad $3+3=6$ als bei Stanzen mit positivem Perineuralscheidenbefall. Im Gegensatz dazu fand sich bei Stanzserien mit Perineuralscheidenbefall eine Abnahme des maximalen Gleason- Grad $3+3=6$. Gleason 4- Anteile wurden bei Tumoren mit bestehendem oder ausgedehntem Perineuralscheidenbefall vermehrt sichtbar. Somit zeigte sich eine deutliche Korrelation des Perineuralscheidenbefalls mit dem maximalen Gleason-Grad in den Stanzbiopsien. Ähnlich ist es mit der Beziehung zwischen dem Perineuralscheidenbefall und der Gleason-Summe in der Stanzbiopsie. Hier ist nur die Steigerung des 4- führenden Gleason- Musters weniger deutlich. In verschiedenen anderen Studien befand sich ebenfalls eine Korrelation zwischen dem Perineuralscheidenbefall und dem Gleason- Grad. Bei Lee et al hatten 41% der perineural- positiven Stanzen einen Gleason-Grad <7 , während 54% der perineural- negativen Stanzen einen Gleason-Grad <7 aufwiesen, ($p=0,02$). Quinn et al befanden ebenso eine Korrelation zwischen dem Perineuralscheidenbefall der Stanzbiopsien und des Gleason-Grades. Ebenso konnte bei Katz et al ein signifikanter Zusammenhang zwischen

dem positiven Perineuralscheidenbefall und dem Gleason- Grad nachgewiesen werden. In dieser zeigten 17,5% der 599 untersuchten Stanzbiopsien einen positiven Perineuralscheidenbefall. 87,6% der Patienten mit PNI in der Stanzbiopsie hatten einen Gleason Grad ≥ 7 , während nur 67,3% der Patienten ohne PNI einen Gleason Grad von ≥ 7 aufwiesen.

Bei D'Amico et al hingegen konnte keine Korrelation des Perineuralscheidenbefalls und des Gleason-Grads festgestellt werden, ($p=0.50$).

Im radikalen Prostatektomie-Präparat zeigten Patienten mit einem positiven Perineuralscheidenbefall keinerlei Tendenz zu einer ungünstigeren Gleason-Summe als Patienten ohne Perineuralscheidenbefall. Dies befanden Lee et al in ihrer Studie ebenso. Bei O' Malley et al konnte ebenfalls keine Korrelation zwischen dem Perineuralscheidenbefall und dem Gleason- Grad der radikalen Prostatektomie gefunden werden. Eine Korrelation zwischen dem Perineuralscheidenbefall und dem Gleason- Grad der radikalen Prostatektomie konnte bei Quinn et al festgestellt werden, ($p=0.002$).

Des Weiteren zeigte sich in dieser Studie eine deutliche Korrelation zwischen dem Perineuralscheidenbefall und der Gesamttumormenge in der Stanzbiopsie. Bei Stanzbiopsien mit einem Tumorbefall von 2mm beginnt die Häufigkeit des Perineuralscheidenbefalls anzusteigen. Bei einem größeren Tumorbefall sind auch zunehmend mehr Karzinome perineural- positiv ($p<0,0001$). Allerdings lassen sich auch perineural-positive Befunde in kleineren Biopsien nachweisen. Bei zunehmender Tumormenge in den Stanzbiopsien steigt auch die Zahl der befallenen Zylinder. Die Tendenz von Patienten mit positivem Perineuralscheidenbefall zu größeren Tumormengen in der Stanzbiopsie wurde auch in der Studie von Rubin et al, bei der die Beziehung zwischen der Gesamttumormenge in Prozent und dem Perineuralscheidenbefall untersucht wurde, gezeigt. Bei dieser wurde festgestellt, dass 54% der Patienten mit positivem Perineuralscheidenbefall mindestens einen Zylinder mit mehr als 60% Tumorzellen hatten, während nur 16% der Stenzen ohne Perineuralscheidenbefall mindestens einen Zylinder mit mehr als 60% Tumorzellen hatten. In der Studie von Bismar et al waren 11% von insgesamt 215 Patienten PNI- positiv. Diese Studie kam in den multivariaten Analysen zu dem Ergebnis, dass der Perineuralscheidenbefall einen signifikanten Zusammenhang mit der Tumurlänge zeigt ($p= 0,0002$), dafür aber kein Zusammenhang mit der maximalen Tumormenge in Prozent existiert. Bei Billis et al wurde die Rate von PNI bei ausgedehnteren und weniger ausgedehnten Tumoren untersucht. Der Mittelwert der Gesamttumorausdehnung in der Biopsie lag bei 13,6%. Bei weniger ausgedehnten Tumoren ($\leq 13,6\%$ des Gewebes in mm ist vom Tumor befallen) lag der PNI- positive Anteil bei

10,6%, während bei ausgedehnteren Tumoren (> 13,6% des Gewebes in mm ist vom Tumor befallen) der PNI- positive Anteil bei 25,8% lag. In der Studie von Al- Husain et al konnte nachgewiesen werden, dass PNI- positive Stanzbiopsien eine größere Tumormenge aufwiesen, ($p= 0,02$). In der Studie von Katz et al konnte bei perineural- positiven Patienten eine größere Tumormenge (%) nachgewiesen werden, ($p <0,001$).

6. Zusammenfassung

Die Diagnose des Prostatakarzinoms wird in der Regel anhand von Stanzbiopsien gestellt. An diesen Biopsien werden verschiedene prognostisch relevante Faktoren erhoben, dazu gehören der Gleason- Score, die Tumormenge, die Tumurlänge in mm, und die perineurale Infiltration. Postoperativ wird das RP- Präparat ebenfalls histologisch untersucht. An diesem Präparat werden ebenfalls verschiedene Faktoren erfasst, um die Prognose einzuschätzen und die weitere Therapie zu planen. Hierzu gehören neben dem Gleason-Score, das PT- Stadium, der R- Status und die Anzahl der befallenen Lymphknoten.

Zwischen den Jahren 1995 und 2007 wurden am Universitätsklinikum Eppendorf 98172 Stanzenserien von ca. 12587 Patienten untersucht. Die pathologischen und urologischen Daten wurden in eine Datenbank eingegeben und statistisch ausgewertet.

Ein Thema welches in der Literatur kontrovers diskutiert wird ist die prognostische Relevanz der perineuralen Infiltration in den Stanzbiopsien. Mit diesem Thema hat sich diese Arbeit beschäftigt.

Von 7041 untersuchten Stanzbiopsien mit Karzinombefall zeigten 7,4% einen positiven Perineuralscheidenbefall.

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen PNI und dem Gleason- Score der Stanzbiopsien ($p < 0,0001$). Ebenso zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen PNI und der Tumormenge ($p < 0,0001$). Bei einem Tumorbefall von > 40 mm konnte sogar bei mehr als 35% der Karzinome ein positiver Perineuralscheidenbefall nachgewiesen werden.

Bei 2674 von unseren Patienten konnten die RP- Präparate histologisch untersucht werden. Allerdings zeigten sich deutlich geringere Zusammenhänge zwischen den prognostisch relevanten Faktoren und dem Perineuralscheidenbefall. So konnte nur ein geringer Zusammenhang zwischen PNI und den chirurgischen Resektionsrändern nachgewiesen werden ($p = 0,1803$). Weder zwischen PNI und dem Gleason- Grad der RP- Präparate ($p = 0,3988$) oder PNI und dem Lymphknotenstatus ($p = 0,3513$) konnte ein Zusammenhang festgestellt werden. Lediglich zwischen PNI und dem PT- Stadium bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,0005$). Hier ist allerdings die Bedeutung reduziert, da dies nicht unabhängig prediktiv ist.

Letztlich kam unsere Studie zu dem Ergebnis, dass PNI zwar eine Bedeutung hat, diese aber zu gering sei, um daraus Schlüsse ziehen zu können.

7. Literaturverzeichnis

Algaba, F.; Arce, Y.; Oliver, A.; Barandica, C.; Santaularia, J.M; Montañés, R. (2005): Prognostic Parameters Other Than Gleason Score for the Daily Evaluation of Prostate Cancer in Needle Biopsy. In: *European Urology* 48 (4), S. 566–571.

Al-Hussain, Turki; Carter, H. Ballentine; Epstein, Jonathan I. (2011): Significance of prostate adenocarcinoma perineural invasion on biopsy in patients who are otherwise candidates for active surveillance. In: *J. Urol* 186 (2), S. 470–473.

Amin, Mahul; Boccon-Gibod, Liliane; Egevad, Lars; Epstein, Jonathan; Humphrey, Peter; Mikuz, Gregor et al. (2005): Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. In: *Scand. J. of Urology & Nephrology* 39 (3), S. 20–33.

Antunes, Alberto A.; Srougi, Miguel; Dall'Oglio, Marcos F.; Crippa, Alexandre; Nesrallah, Adriano J.; Nesrallah, Luciano J.; Leite, Katia R.: Preoperative determination of prostate cancer tumor volume: analysis through biopsy fragments. In: *Int Braz J Urol* 33 (4), S. 477-83; discussion 484-5.

Aus, G.; Abbou, C.C; Bolla, M.; Heidenreich, A.; Schmid, H.-P; van Poppel, H. et al. (2005): EAU Guidelines on Prostate Cancer. In: *European Urology* 48 (4), S. 546–551.

Ayala, G. E. (2006): Stromal Antiapoptotic Paracrine Loop in Perineural Invasion of Prostatic Carcinoma. In: *Cancer Research* 66 (10), S. 5159–5164.

Ayala, G. E.; Wheeler, T. M.; Shine, H. D.; Schmelz, M.; Frolov, A.; Chakraborty, S.; Rowley, D. (2001): In vitro dorsal root ganglia and human prostate cell line interaction: Redefining perineural invasion in prostate cancer. In: *PROSTATE* 49 (3), S. 213–223.

Ayala, Gustavo E.; Dai, Hong; Ittmann, Michael; Li, Rile; Powell, Michael; Frolov, Anna et al. (2004): Growth and survival mechanisms associated with perineural invasion in prostate cancer. In: *Cancer Res* 64 (17), S. 6082–6090.

Ayala, Gustavo E.; Dai, Hong; Li, Rile; Ittmann, Michael; Thompson, Timothy C.; Rowley, David; Wheeler, Thomas M. (2006): Bystin in perineural invasion of prostate cancer. In: *Prostate* 66 (3), S. 266–272.

Bastacky, S. I.; Walsh, P. C.; Epstein, J. I. (1993): Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. In: *Am. J. Surg. Pathol* 17 (4), S. 336–341.

Bill-Axelsson, Anna; Holmberg, Lars; Ruutu, Mirja; Häggman, Michael; Andersson, Swen-Olof; Bratell, Stefan et al. (2005): Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. In: *N. Engl. J. Med* 352 (19), S. 1977–1984.

Bismar, Tarek A.; Lewis, James S.; Vollmer, Robin T.; Humphrey, Peter A. (2003): Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. In: *Am. J. Surg. Pathol* 27 (4), S. 432–440.

Börgermann, C.; Schatzl, G.; Rübber, H.; Steiner, H. (2008): Prostatakarzinom. Chirurgische Onkologie. In: Michael Gnant und Peter M. Schlag (Hg.): Springer Vienna, S. 365–373

Bostwick, D.; Qian, J.; Schlesinger, C. (2003): Contemporary pathology of prostate cancer. In: *Urologic Clinics of North America* 30 (2), S. 181–207.

Bratt, O. (2002): Hereditary prostate cancer: Clinical aspects. In: *J UROLOGY* 168 (3), S. 906–913.

Cannon, Glenn M.; Pound, Charles R.; Landsittel, Douglas P.; Bastacky, Sheldon I.; Dhir, Rajiv; Becich, Michael J.; Nelson, Joel B. (2005): Perineural invasion in prostate cancer biopsies is not associated with higher rates of positive surgical margins. In: *Prostate* 63 (4), S. 336–340.

Cheng, L.; Slezak, J.; Bergstralh, E. J.; Myers, R. P.; Zincke, H.; Bostwick, D. G. (2000): Preoperative prediction of surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. In: *J CLIN ONCOL* 18 (15), S. 2862–2868.

D'Amico, A. V.; Wu, Y. H.; Chen, M. H.; Nash, M.; Renshaw, A. A.; Richie, J. P. (2001): Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. In: *J UROLOGY* 165 (1), S. 126–129.

Egan, A. J.M.; Bostwick, D. G. (1997): Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: Perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. In: *AM J SURG PATHOL* 21 (12), S. 1496–1500.

Endrizzi, J.; Seay, T. (2000): The relationship between early biochemical failure and perineural invasion in pathological T2 prostate cancer. In: *BJU Int* 85 (6), S. 696–698.

Fagan, J. J.; Collins, B.; Barnes, L.; D'Amico, F.; Myers, E. N.; Johnson, J. T. (1998): Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. In: *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 124 (6), S. 637–640.

Freeman, Alex (2009): Perineural and lymphovascular invasion on prostatic biopsy: Pathological assessment and significance. In: *Surgical Oncology* 18 (3), S. 200–202.

- Gleason, D. F. (1966): Classification of prostatic carcinomas. In: *Cancer Chemother Rep* 50 (3), S. 125–128.
- Gnant, Michael; Schlag, Peter M. (Hg.) (2008): Springer Vienna.
- Graefen, Markus; Karakiewicz, Pierre I.; Cagiannos, Ilias; Klein, Eric; Kupelian, Patrick A.; Quinn, David I. et al. (2002): Validation study of the accuracy of a postoperative nomogram for recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer. In: *J. Clin. Oncol* 20 (4), S. 951–956.
- Gutierrez, C.; Terrasa, F.; Briones, G.; Conde, G.; Fuentes, I.; Hidalgo, F. et al. (2011): Prognostic role of perineural invasion in prostate biopsy. In: *ACTAS UROL ESP* 35 (6), S. 347–353.
- Haag, Petra; Hanhart, Norbert; Müller, Markus (2006): Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis. Inkl. Geburtshilfe, Reproduktionsmedizin, Sexualmedizin, Andrologie u. Venerologie.
- Haese, Alexander; La Taille, Alexandre de; van Poppel, Hendrik; Marberger, Michael; Stenzl, Arnulf; Mulders, Peter F.A et al. (2008): Clinical Utility of the PCA3 Urine Assay in European Men Scheduled for Repeat Biopsy. In: *European Urology* 54 (5), S. 1081–1088.
- Hassan, M. O.; Maksem, J. (1980): The prostatic perineural space and its relation to tumor spread: an ultrastructural study. In: *Am. J. Surg. Pathol* 4 (2), S. 143–148.
- Hoffman, R. M.; Gilliland, F. D.; Eley, J. W.; Harlan, L. C.; Stephenson, R. A.; Stanford, J. L. et al. (2001): Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. In: *J NATL CANCER I* 93 (5), S. 388–395.
- Holmberg, Lars; Bill-Axelson, Anna; Helgesen, Fred; Salo, Jaakko O.; Folmerz, Per; Häggman, Michael et al. (2002): A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. In: *N. Engl. J. Med* 347 (11), S. 781–789.
- Holmes, G. F.; Walsh, P. C.; Pound, C. R.; Epstein, J. I. (1999): Excision of the neurovascular bundle at radical prostatectomy in cases with perineural invasion on needle biopsy. In: *Urology* 53 (4), S. 752–756.
- Jeon, Hwang Gyun; Bae, Jungbum; Yi, Jun-Seok; Hwang, In Sik; Lee, Sang Eun; Lee, Eunsik (2009): Perineural invasion is a prognostic factor for biochemical failure after radical prostatectomy. In: *International Journal of Urology* 16 (8), S. 682–686.
- Kattan, M. W.; Wheeler, T. M.; Scardino, P. T. (1999): Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. In: *J CLIN ONCOL* 17 (5), S. 1499–1507.

- Köllermann, J.; Sauter, G. (2009): Histologische Diagnostik an der Prostatastanzbiopsie. In: *Urologe* 48 (3), S. 305–314.
- La Taille, A. de; Katz, A.; Bagiella, E.; Olsson, C. A.; O'Toole, K. M.; Rubin, M. A. (1999): Perineural invasion on prostate needle biopsy: An independent predictor of final pathologic stage. In: *Urology* 54 (6), S. 1039–1043.
- La Taille, A. de; Rubin, M. A.; Bagiella, E.; Olsson, C. A.; Buttyan, R.; Burchardt, T. et al. (1999): Can perineural invasion on prostate needle biopsy predict prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy? In: *J. Urol* 162 (1), S. 103–106.
- Lee, Irwin H.; Roberts, Rebecca; Shah, Rajal B.; Wojno, Kirk J.; Wei, John T.; Sandler, Howard M. (2007): Perineural invasion is a marker for pathologically advanced disease in localized prostate cancer. In: *INT J RADIAT ONCOL* 68 (4), S. 1059–1064.
- Liebig, Catherine; Ayala, Gustavo; Wilks, Jonathan A.; Berger, David H.; Albo, Daniel (2009): Perineural Invasion in Cancer A Review of the Literature. In: *Cancer* 115 (15), S. 3379–3391.
- Loeb, Stacy; Epstein, Jonathan I.; Humphreys, Elizabeth B.; Walsh, Patrick C. (2010): Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? In: *BJU Int* 105 (11), S. 1510–1513.
- Lu-Yao, Grace L.; Albertsen, Peter C.; Moore, Dirk F.; Shih, Weichung; Lin, Yong; DiPaola, Robert S.; Yao, Siu-Long (2008): Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. In: *JAMA-J AM MED ASSOC* 300 (2), S. 173–181.
- Merrick, Gregory S.; Butler, Wayne M.; Wallner, Kent E.; Galbreath, Robert W.; Allen, Zachariah A.; Adamovich, Edward (2005): Prognostic significance of perineural invasion on biochemical progression-free survival after prostate brachytherapy. In: *Urology* 66 (5), S. 1048–1053.
- Miller, David C.; Hafez, Khaled S.; Stewart, Andrew; Montie, James E.; Wei, John T. (2003): Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging. In: *Cancer* 98 (6), S. 1169–1178.
- Montironi, Rodolfo; Mazzucchelli, Roberta; Scarpelli, Marina; Lopez-Beltran, Antonio; Mikuz, Gregor; Algaba, Feran; Boccon-Gibod, Liliane (2006): Prostate carcinoma II: prognostic factors in prostate needle biopsies. In: *BJU Int* 97 (3), S. 492–497.
- Nilsson, Sten; Norlén, Bo Johan; Widmark, Anders (2004): A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. In: *Acta Oncol* 43 (4), S. 316–381.

- O'Malley, K. J.; Pound, C. R.; Walsh, P. C.; Epstein, J. I.; Partin, A. W. (2002): Influence of biopsy perineural invasion on long-term biochemical disease-free survival after radical prostatectomy. In: *J UROLOGY* 168 (1), S. 377-377.
- Quinn, David I.; Henshall, Susan M.; Brenner, Phillip C.; Kooner, Raji; Golovsky, David; O'Neill, Gordon F. et al. (2003): Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy. In: *Cancer* 97 (8), S. 1884–1893.
- Ravery, V.; Boccon-Gibod, L. A.; Dauge-Geffroy, M. C.; Billebaud, T.; Delmas, V.; Meulemans, A. et al. (1994): Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. In: *Urology* 44 (3), S. 371–376.
- Rubin, M. A.; Bassily, N.; Sanda, M.; Montie, J.; Strawderman, M. S.; Wojno, K. (2000): Relationship and significance of greatest percentage of tumor and perineural invasion on needle biopsy in prostatic adenocarcinoma. In: *AM J SURG PATHOL* 24 (2), S. 183–189.
- Saad, F.; Gleason, D. M.; Murray, R.; Tchekmedyan, S.; Venner, P.; Lacombe, L. et al. (2002): A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. In: *J NATL CANCER I* 94 (19), S. 1458–1468.
- Schiebler, Theodor Heinrich (2005): Anatomie. Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie : unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs ; mit 100 Tabellen ; [neue Approbationsordnung]. 9., vollst. überarb. Berlin [u.a.]: Springer.
- Sebo, T. J.; Cheville, J. C.; Riehle, D. L.; Lohse, C. M.; Pankratz, V. S.; Myers, R. P. et al. (2002): Perineural invasion and MIB-1 positivity in addition to gleason score are significant preoperative predictors of progression after radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. In: *AM J SURG PATHOL* 26 (4), S. 431–439.
- Sofer, M. (2002): Risk of Positive Margins and Biochemical Recurrence in Relation to Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. In: *Journal of Clinical Oncology* 20 (7), S. 1853–1858.
- Sohayda, C.; Kupelian, P. A.; Levin, H. S.; Klein, E. A. (2000): Extent of extracapsular extension in localized prostate cancer. In: *Urology* 55 (3), S. 382–386.
- Steinberg, G. D.; Carter, B. S.; Beaty, T. H.; Childs, B.; Walsh, P. C. (1990): Family history and the risk of prostate cancer. In: *Prostate* 17 (4), S. 337–347.
- Stone, N. N.; Stock, R. G.; Parikh, D.; Yeghiayan, P.; Unger, P. (1998): Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. In: *J. Urol* 160 (5), S. 1722–1726.

- Tannock, Ian F.; Wit, Ronald de; Berry, William R.; Horti, Jozsef; Pluzanska, Anna; Chi, Kim N. et al. (2004): Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. In: *N. Engl. J. Med* 351 (15), S. 1502–1512.
- Tareen, Basir; Godoy, Guilherme; Sankin, Alex; Temkin, Steve; Lepor, Herbert; Taneja, Samir S. (2009): Can contemporary transrectal prostate biopsy accurately select candidates for hemi-ablative focal therapy of prostate cancer? In: *BJU International* 104 (2), S. 195–199.
- Prof. Dr. med. H. - J. Terpe (2009): *Leitlinien zur Diagnostik des Prostatakarzinoms und des Harnblasenkarzinoms* Institut für Pathologie: *Leitlinien zur Diagnostik des Prostatakarzinoms und des Harnblasenkarzinoms* 26.11.2003
- Tooher, Rebecca; Swindle, Peter; Woo, Henry; Miller, John; Maddern, Guy (2006): Laparoscopic Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review of Comparative Studies. In: *The Journal of Urology* 175 (6), S. 2011–2017.
- Ukimura, O.; Troncoso, P.; Ramirez, E. I.; Babaian, R. J. (1998): Prostate cancer staging: correlation between ultrasound determined tumor contact length and pathologically confirmed extraprostatic extension. In: *J. Urol* 159 (4), S. 1251–1259.
- Vargas, S. O.; Jiroutek, M.; Welch, W. R.; Nucci, D'Amico, A. V.; Renshaw, A. A. (1999): Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens - Correlation with extraprostatic extension at resection. In: *AM J CLIN PATHOL* 111 (2), S. 223–228.
- Veness, M. J. (2000): Perineural spread in head and neck skin cancer. In: *Australas. J. Dermatol* 41 (2), S. 117–119.
- Wedding, U.; Budach, W.; Fröhner, M.; Manseck, A. (2002): Prostatakarzinom. In: *Geriatrische Onkologie*. Berlin [u.a.]: Springer, S. 635–661.
- Yablon, C. M.; Banner, M. P.; Ramchandani, P.; Rovner, E. S. (2004): Complications of Prostate Cancer Treatment: Spectrum of Imaging Findings. In: *Radiographics* 24 (suppl_1), S. S181.
- Yang, G.; Wheeler, T. M.; Kattan, M. W.; Scardino, P. T.; Thompson, T. C. (1996): Perineural invasion of prostate carcinoma cells is associated with reduced apoptotic index. In: *Cancer* 78 (6), S. 1267–1271.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Liebig et al, perineural invasion, Cancer, 2009	19
Abbildung 2: Anzahl der Entnahmeorte pro Stanzserie.	34
Abbildung 3: Perineuralscheidenbefall in Bezug auf die Zahl der Entnahmeorte bei Patienten mit positiver Krebsdiagnose ($p < 0,0001$).	34
Abbildung 4: Anzahl der Stenzen mit positivem Perineuralscheidenbefall je Entnahmeort bei Patienten mit positiver Krebsdiagnose.	35
Abbildung 5: Nachweis eines Perineuralscheidenbefalls über die Jahre.	37
Abbildung 6: Nachweis eines Perineuralscheidenbefalls über die Jahre für < 8 , 8 und > 8 Entnahmeorte.	38
Abbildung 7: Altersabhängigkeit eines positiven Perineuralscheidenbefalls.	40
Abbildung 8: Alterabhängigkeit eines positiven Perineuralscheidenbefalls standardisiert nach der Anzahl der Entnahmeorte.	41
Abbildung 9: Bedeutung Perineuralscheidenbefall für den maximalen Gleason- Grad	42
Abbildung 10: Bedeutung des Perineuralscheidenbefalls für die Gleason- Summe	43
Abbildung 11: Bedeutung der Tumormenge für den Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).	45
Abbildung 12: Bedeutung der Tumormenge für die Anzahl der Entnahmeorte mit Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie ($p < 0,0001$).	46
Abbildung 13: Beziehung zwischen Perineuralscheidenbefall der Stanzbiopsien und der Gleason Summe des radikalen Prostatektomiepräparates ($p = 0,3988$).	47
Abbildung 14: Beziehung zwischen Perineuralscheidenbefall der Stanzbiopsien und dem pT- Stadium des radikalen Prostatektomiepräparates ($p = 0,0005$).	48
Abbildung 15: Einfluss Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie zum chirurgischen Resektionsrand des radikalen Prostatektomiepräparates ($p = 0,1803$).	49
Abbildung 16: Einfluss Perineuralscheidenbefall in der Stanzbiopsie zum Lymphknotenstatus bei der radikalen Prostatektomie ($p = 0,3513$).	50

9. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit selbstständig von mir und ohne Verwendung anderer als den angegebenen Hilfsmitteln verfasst wurde.

Ferner versichere ich, dass ich mich weder anderweitig zur Promotion beworben habe noch die Dissertation einem Fachvertreter einer anderen Hochschule vorgelegt habe.

Hamburg, den 24. 10. 2012

.....

Leila Kamal

10. Danksagung

Für die Betreuung meiner Diss. möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Sauter bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. Tennstedt für die statistische Arbeit und die Beratung bedanken.

Ansonsten bedanke ich mich bei meiner Mutter Brigitte Kamal und meiner Schwester Nadia Kamal für die liebevolle Unterstützung.

Danke an Jens.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Leila Kamal
Geburtsdatum	15.11.1984
Geburtsort	Hamburg
Familienstand	ledig

Schulbildung

1991-1993	Grundschule in Börnsen- Schleswig Holstein
1993-1999	Schule in Amman- Jordanien
1999-2003	Oberstufe und Abitur in Ramallah- Westjordanland
2004	Studienkolleg- Hamburg

Hochschulausbildung

2004- 2011	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
03/ 2007	Erste ärztliche Prüfung
04/2011	Zweite ärztliche Prüfung

Famulaturen

08/2007- 09/2007	Neurochirurgie, Asklepios Klinik Altona, Hamburg
07/2008- 08/2008	Praxis Münter, Schiewe und Pohl für Innere Medizin und Allgemeinmedizin
09/2008- 10/2008	Innere Medizin, Israelitisches Krankenhaus, Hamburg
08/2009- 09/2009	Radiologische Praxis im Krankenhaus Buchholz , Buchholz

Wahlblock

09/2009- 12/2009	Neurologische Abteilung, Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg
------------------	--

Lebenslauf

Praktisches Jahr:

02/2010- 06/2010	Innere Medizin, Krankenhaus Alten Eichen, Hamburg
06/2010- 09/2010	Chirurgische Abteilung, Kantonsspital Graubünden, Chur, Schweiz
09/2010- 12/2010	Neurologische Abteilung, Krankenhaus Buchholz, Buchholz

Berufliche Erfahrungen:

05/2005- 04/2007	beschäftigte Angestellte in der Pflege in der Asklepios Klinik Harburg
10/2006- 02/2007	Vorpräparandin im Anatomie- Kurs für Zahnmediziner, anatomisches Institut, UKE, Hamburg
05/2007- 02/2008	studentische Nachtwache in einer Wohngemeinschaft für Demenz-Kranke von der Martha Stiftung- ST. Markus
01/2008- 12/2010	studentische Aushilfe beim Bund der Auslandserwerbstätigen, (Reisekrankenversicherung)
Seit 09/2011	Assistenzärztin in der Neurologie des Klinikum Itzehoe

Besondere Kenntnisse:

Sprachen	Arabisch in Wort und Schrift
----------	------------------------------