

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Institut für Pathologie

Prof. Dr. med. Guido Sauter

Die prognostische Relevanz der extranodalen Ausbreitung in Lymphknotenmetastasen beim Prostatakarzinom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Marc Sebastian Ahrens

aus Hamburg

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 01.02.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Guido Sauter

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Gerog Salomon

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Fragestellung	12
2	Material und Methoden	13
2.1	Patientenkollektiv	13
2.2	Review von Lymphknoten	13
2.3	Für die Untersuchung verwendete Parameter	13
2.3.1	pT (pathologisch gesichertes Tumorstadium)	13
2.3.2	Gleason-Grad (klassisch)	16
2.3.3	Quantitativer Gleason Grad	16
2.3.4	R-Status	16
2.3.5	pN (pathologisch gesicherter Nodal-Status)	16
2.3.6	Zahl der positiven Lymphknoten	16
2.3.7	Durchmesser der größten Lymphknoten-Metastase	17
2.3.8	Gesamtlänge der Lymphknoten-Metastasen	17
2.3.9	Gesamtfläche der Lymphknoten-Metastasen	17
2.3.10	Extranodale Ausbreitung	17
2.3.11	Zahl der Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung	17
2.4	Statistik	18
3	Ergebnisse	19
3.1	Häufigkeitsverteilung der untersuchten Parameter	19
3.2	Lymphknotenmetastasen vs pT-Status	21
3.3	Lymphknotenmetastasierung vs klassischer Gleason-Grad	25
3.4	Lymphknotenmetastasierung vs quantitativer Gleason-Grad	28
3.5	Einfluss des Lymphknotenbefalls auf das biochemische Rezidiv	33
3.6	Einfluss des Durchmessers der größten Lymphknotenmetastase auf das biochemische Rezidiv	37

3.7 Einfluss der Anzahl der Lymphknotenmetastasen auf das biochemische Rezidiv	41
3.8 Einfluss der Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen auf das biochemische Rezidiv	44
3.9 Einfluss des Vorhandenseins extranodaler Ausdehnung auf das biochemische Rezidiv	48
4 Diskussion	52
5 Zusammenfassung	63
6 Abstract	65
7 Literatur	67
8 Abkürzungsverzeichnis	79
9 Danksagung	80
10 Lebenslauf	81
11 Eidesstattliche Versicherung	83

Abbildungsverzeichnis

1	Jährliche Neuerkrankungs- und Sterbefälle sowie altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten	7
2	Häufigkeitsverteilung	20
3	pN- vs pT-Status des Gesamtkollektives	22
4	Anzahl der Lymphknotenmetastasen vs pT-Status	22
5	Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase vs pT-Status	23
6	Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen vs pT-Status	23
7	Gesamtlänge der Lymphknotenmetastasen vs pT-Status	24
8	Extranodalen Ausbildung von Lymphknotenmetastasen vs pT-Status . . .	24
9	pN-Status vs klassischer Gleason-Grad	25
10	Anzahl der Lymphknotenmetastasen vs klassischer Gleason-Grad	26
11	Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase vs klassischer Gleason-Grad	26
12	Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen vs klassischer Gleason-Grad .	27
13	Gesamtlänge der Lymphknotenmetastasen vs klassischer Gleason-Grad .	27
14	Extranodalen Ausbildung von Lymphknotenmetastasen vs Gleason-Grad .	28
15	pN-Status vs quantitativer Gleason-Grad	29
16	pN-Status vs quantitativer Gleason-Grad, Untergruppe pT2 Tumoren . . .	30
17	pN-Status vs quantitativer Gleason-Grad, Untergruppe pT3a Tumoren . .	30
18	pN-Status vs klassischer Gleason-Grad, Untergruppe pT3b Tumoren . . .	31
19	Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase vs quantitativer Gleason-Grad	31
20	Anzahl der Lymphknotenmetastasen vs quantitativer Gleason-Grad	32
21	Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen vs quantitativer Gleason-Grad	32
22	Extranodalen Ausbildung von Lymphknotenmetastasen vs quantitativer Gleason-Grad	33
23	Biochemisches rezidivfreies Überleben mit und ohne Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen	34

24	Biochemisches rezidivfreies Überleben mit und ohne Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason 3+4=7	34
25	Biochemisches rezidivfreies Überleben mit und ohne Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason 3+4, Tertiärgrad 5	35
26	Biochemisches rezidivfreies Überleben mit und ohne Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason 4+3=7	35
27	Biochemisches rezidivfreies Überleben mit und ohne Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason 4+3, Tertiärgrad 5	36
28	Biochemisches rezidivfreies Überleben mit und ohne Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason ≥ 8	36
29	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Größe der größten Lymphknotenmetastase	38
30	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Größe der größten Lymphknotenmetastase, Untergruppe Gleason 3+4=7	38
31	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Größe der größten Lymphknotenmetastase, Untergruppe 3+4, Tertiärgrad 5	39
32	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Größe der größten Lymphknotenmetastase, Untergruppe Gleason 4+3=7	39
33	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Größe der größten Lymphknotenmetastase, Untergruppe Gleason 4+3, Tertiärgrad 5	40
34	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Größe der größten Lymphknotenmetastase, Untergruppe Gleason ≥ 8	40
35	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der Lymphknotenmetastasen	41
36	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason 3+4=7	42
37	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason 3+4, Tertiärgrad 5	42
38	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason 4+3=7	43

39	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason 4+3, Tertiärgrad 5	43
40	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason ≥ 8	44
41	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen	45
42	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason 3+4=7	45
43	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason 3+4, Tertiärgrad 5	46
44	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason 4+3=7	46
45	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason 4+3, Tertiärgrad 5	47
46	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason ≥ 8	47
47	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von extranodaler Ausdehnung von Lymphknotenmetastasen	49
48	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von extranodaler Ausdehnung von Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason 3+4=7	49
49	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von extranodaler Ausdehnung von Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason 3+4, Tertiärgrad 5	50
50	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von extranodaler Ausdehnung von Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason 4+3=7	50
51	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von extranodaler Ausdehnung von Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason 4+3, Tertiärgrad 5	51
52	Biochemisches rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von extranodaler Ausdehnung von Lymphknotenmetastasen, Untergruppe Gleason ≥ 8	51

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste Tumor bei Männern [1]. Autopsie-Studien und Studien an Präparaten von Zystoprostatektomien (durchgeführt wegen Harnblasenkarzinom) hatten gezeigt, dass circa 50% der 50-jährigen und über 75% der 75-jährigen Männer in ihrer Prostata ein Karzinom tragen [2]. Die meisten Männer erfahren nie von ihrem Karzinom. „Nur“ circa 64.000 Männer bekommen jährlich in Deutschland eine Prostatakarzinom Diagnose [3]. Die meisten dieser Patienten überleben aber ihren Tumor. „Nur“ gerade 13.000 Männer sind 2012 an einem Prostatakarzinom verstorben [3].

Die Letalität des Prostatakarzinoms ist in den letzten 30 Jahren erheblich zurückgegangen. Dies belegt die Abbildung 1, die aus den Beiträgen zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes von 2010 stammt [4]. Offensichtliche Ursache für die reduzierte Letalität ist die verbesserte Früherkennung des Prostatakarzinoms, vor allem durch vermehrte serologische Untersuchungen des prostataspezifischen Antigens (PSA).

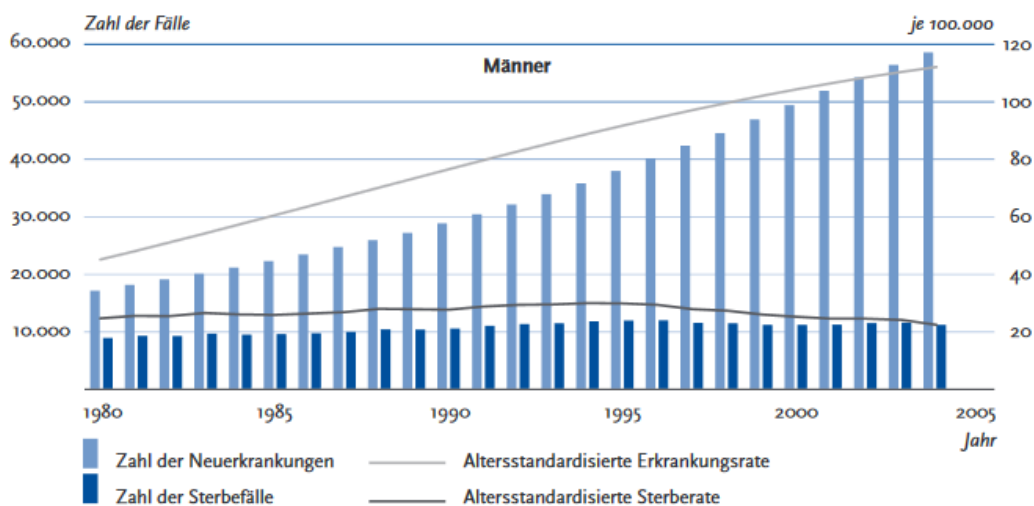


Abbildung 1: Jährliche Neuerkrankungs- Und Sterbefälle Sowie Altersstandardisierte Neuerkrankungs- Und Sterberaten (Europa-standard) Deutschland 1980-2004, ICD-10 C61 (Verbreitung Von Krebserkrankungen In Deutschland. Entwicklung Der Prävalenzen Zwischen 1990 Und 2010. Beiträge Zur Gesundheitsberichterstattung Des Bundes, Berlin 2010.)

Trotz des offensichtlichen Rückgangs der Prostatakarzinomsterblichkeit wird die PSA Testung oder ein systematisches PSA-Screening aber immer wieder kritisch diskutiert

und verschiedene Gesellschaften, darunter die „Canadian Task Force on Preventive Health Care“, empfehlen keine systematische PSA Untersuchung bei Männern, auch nicht in besonders kritischen Altersstufen wie zwischen 50 und 70 Jahren [5]. Kritikpunkt an der regelmäßigen PSA Untersuchung ist die – selbstverständlich – mit einer sensitiven Diagnostik eines häufig wenig aggressiven Tumors verbundene Gefahr der Überbehandlung. Es ist unbestritten, dass viele Patienten, welche in Deutschland und in anderen Ländern radikal prostatektomiert oder bestrahlt werden, auch ohne diese Behandlung ihren Tumor überlebt hätten und weiterhin asymptomatisch geblieben wären. Tatsächlich sind diese Patienten übertherapiert.

Bei der Diskussion der Übertherapie wird aber vergessen, dass nach wie vor in Deutschland mehr als 10.000 Männer pro Jahr an einem Prostatakarzinom versterben, trotz korrekter, leitliniengerechter Behandlung. Diese Behandlung besteht aktuell aus einer lokalen Therapie, meistens einer radikalen Prostatektomie, bei eingeschränkt operablen Patienten auch einer primären Strahlentherapie. Im Gegensatz zu anderen Tumorarten folgt auch bei „Hochrisikopatienten“ auf die Lokalbehandlung nicht routinemäßig eine adjuvante Chemotherapie. Dies erstaunt, gibt es doch beim Prostatakarzinom potente medikamentöse Behandlungsstrategien, wie beispielsweise die seit Jahrzehnten praktizierte Antiandrogene-Therapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-Agonisten) [6, 7] entweder durch Leuprorelin/-acetat [8] oder Goserelin [9, 10]. Durch die dauerhafte Stimulation von GnRH-Rezeptoren kommt es zu einer Herunterregulierung dieser Rezeptoren, was eine verminderte Ausschüttung von LH (und FSH) zur Folge hat. Daraus resultiert eine verminderte Produktion von Testosteron in den Leydig-Zellen [11]. Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl weiterer Medikamente gegen das Prostatakarzinom etabliert und zugelassen. Dazu gehören vor allem die Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonisten (GnRH-Antagonisten) [11, 12]. Durch den direkten Antagonismus an den Rezeptoren kommt es zu einer Unterdrückung von LH und FSH und folglich zu einer verminderten Ausschüttung von Testosteron in den Hoden. Erster Vertreter dieser Stoffgruppe war Abarelix und wurde 2005 in Deutschland für die Behandlung vom fortgeschrittenen Prostatakarzinom zugelassen [11, 13]. 2008 erhielt Degarelix, ein weiterer Vertreter der GnRH-Antagonisten, die Zulassung in Europa und den USA [11, 14, 15]. Gegenüber Abarelix ist hierbei sehr viel seltener mit allergischen Reaktionen zu rechnen. In einer in vitro Studie an Ratten konnte gezeigt werden, dass es zu einer geringeren Freisetzung von Histamin kommt [16]. Ein Vorteil gegenüber den

GnRH-Agonisten ist der ausbleibende Testosteron-Anstieg zu Beginn der Behandlung, bis es zu einer Herunterregulierung der Rezeptoren kommt [11, 17]. Diesem Effekt wird bei den GnRH-Agonisten meist mit Antiandrogenen entgegengewirkt [11, 14].

Andere, noch nicht zugelassene, aber erfolgversprechende Behandlungsstrategien umfassen PSMA-Antikörper, z.B. konjugiert mit Monomethylauristatin E (MMAE). Dieser hoch toxische, antineoplastische Wirkstoff kann nicht allein verabreicht werden, er wird mit Hilfe von Linkerproteinen (Valine-Citrullin, ein Dipeptid-Linker) an einen monoklonalen Antikörper gegen PSMA (Prostata spezifisches Membran Antigen) konjugiert. PSMA wird bei fast allen Prostatakarzinomen (>95%) in hoher Menge exprimiert und kommt in anderen Geweben nicht vor [18]. Durch den Antikörper ist es zum einen möglich den Wirkstoff direkt zum Tumor transportieren zu lassen, denn dieser bindet nur an PSMA-exprimierenden Zellen, wo er dann seine zytotoxische Wirkung freisetzen kann (die Blockade der Tubulin-Polymerisation). Durch die PSMA Bindung wird die toxische Wirkung von MMAE auf das gesunde Gewebe drastisch reduziert [19]. Studien haben für diesen Ansatz gezeigt (sowohl in vivo, als auch in vitro), dass das Tumolvolumen in der PSMA-ADC (antibody-drug conjugate) Gruppe signifikant ($p \leq 0.0005$) geringer war als in der Gruppe von Tumoren, die mit Docetaxel behandelt wurden [19]. Auch das Überleben war im Tierversuch in der PSMA-ADC Gruppe signifikant höher ($p < 0.0001$) [19]. Auch andere Antikörper schienen erfolgversprechend. Beispielsweise der Antikörper Ipilimumab, ein humaner monoklonaler Antikörper der am CTLA-4 (zytotoxischer T-Lymphozyten-Antikörper 4) bindet. CTLA-4 dient der natürlichen Inaktivierung von T-Lymphozyten, durch das Binden von Ipilimumab wird dieser hemmende Effekt aufgehoben und dem Immunsystem bleibt mehr Zeit die Tumorzellen zu bekämpfen. Allerdings richtet sich das Immunsystem auch vermehrt gegen gesunde Zellen, sodass die Nebenwirkungen nicht unerheblich sind [20]. Die Ergebnisse einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie bei Männern mit therapieresistentem metastasiertem Prostatakarzinom zeigten jedoch keinen signifikanten Überlebensvorteil bei der Therapie mit Ipilimumab gegenüber einem Placebo [20].

Angesichts dieser immer breiter werdenden Palette von potentiell hoch wirksamen Medikamenten wird nun tatsächlich vermehrt über den Einsatz adjuvanter Therapien nach Prostatektomie diskutiert [21, 22]. Die Möglichkeit einer adjuvanten postoperativen Chemotherapie macht die postoperative Prognoseeinschätzung des entfernten Prostatakarzinoms bedeutend. Schließlich sollen nur Patienten mit einem hohen Progressionsrisiko

eine belastende, medikamentöse Behandlung erfahren. Sinn und Zweck einer adjuvanten Chemotherapie ist es kleinste, klinisch/radiologisch/serologisch noch nicht erkennbare Metastasen abzutöten. Da davon ausgegangen wird, dass die Chance einer Resistenzentwicklung mehr oder weniger direkt proportional zur vorhandenen Tumorzellmenge zum Zeitpunkt einer Chemotherapie ist, wird erwartet, dass die adjuvante Therapie insbesondere dann lebensrettend ist, wenn die Menge der metastasierten Zellen noch sehr klein und klinisch nicht nachweisbar ist. Die wichtigste Aufgabe des behandelnden Arztes, vor allem aber des Pathologen ist deswegen die Abschätzung der Metastasierungsfähigkeit eines Tumors. Für die Einschätzung der Metastasierungsfähigkeit eines Tumors könnte – ganz intuitiv – der Zustand der regionären Lymphknoten von Bedeutung sein. Der Nachweis von Lymphknoten-Metastasen könnte eine generelle Metastasierungsfähigkeit anzeigen und wäre damit ein optimaler Parameter für eine Indikation zur adjuvanten Therapie. Tatsächlich haben verschiedene, frühere Studien gezeigt, dass der Nodalstatus ein sehr starker Prognosemarker bei radikal operierten Prostatakarzinomen darstellt und es wurde auch gezeigt, dass sowohl die Zahl der Lymphknoten-Metastasen wie auch ihre Größe dabei von wichtiger prognostischer Bedeutung sind [23, 24]. In einer eigenen Studie aus dem Institut für Pathologie [25] waren kürzlich mehr als 1000 nodal-positive Prostatakarzinome zusammengestellt worden, wobei die Prognose mit zunehmender Zahl der Metastasen schlechter wurde und bei sehr großen Metastasen mit einem Durchmesser von über 1 cm besonders ungünstig war [25]. Ein weiterer potentiell relevanter Befund ist bei Lymphknoten-Metastasen die Fähigkeit der Tumorzellen, den über die Lymphbahn erreichten Lymphknoten durch die Kapsel hindurch wieder zu verlassen und in das umliegende Fettgewebe einzuwachsen. Dies gilt als besonderes Aggressivitätskriterium metastasierender Zellen. Besonders beim Mammakarzinom konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine extranodalen Ausbreitung lymphogener Metastasen mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist [26, 27, 28]. Beim Prostatakarzinom ist die diesbezügliche Datenlage weniger klar. Nur sieben Studien hatten an 60-484 Karzinomen die prognostische Bedeutung der extranodalen Ausbreitung von Lymphknoten-Metastasen untersucht, wobei die Ergebnisse der Studien diskrepant waren. Der Anteil der extranodalen Ausbreitung der Patienten liegt in diesen Studien zwischen 44,4 und 70% [23, 24, 29, 30, 31, 32, 33]. Griebing et al. hatten bereits 1997 eine Prognoserelevanz der extranodalen Tumorausbreitung bei 60 Tumoren gefunden. Hier wurde postuliert, dass die extranodale Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen

ein unabhängiger Einflussfaktor für das Überleben der betroffenen Patienten sei und in die Klassifikation mit aufgenommen werden sollte, nur der Gleason-Score sei ein stärkerer Einflussfaktor [32]. Diese Feststellungen konnten unter anderem Cheng et al. an 212 Karzinomen wenige Jahre später nicht bestätigen. Das Vorhandensein von extranodaler Ausbreitung ist hier nicht signifikant für das Fernmetastasen-freie und Krebs-spezifische Überleben der Patienten [31]. Auch Hofer et al. haben an 119 Patienten unter anderem die extranodale Ausdehnung bei Lymphknotenmetastasen untersucht, konnten aber in den Analysen keine Signifikanz für das Vorhandensein und ein PSA-Rezidiv feststellen ($p=0.122$) [33]. In einer weiteren Studie von Carlsson et al. wurde ein Patientenkollektiv von 261 Männern auf die Auswirkungen verschiedener pathologischer Parameter der Lymphknotenmetastasen untersucht. Die Analysen zeigten keine Signifikanz für die extranodale Ausdehnung [30]. Die Untersuchung von 102 Patienten in einer Studie von Fleischmann et al. im Jahr 2008 zeigte ebenfalls, dass die extranodale Ausdehnung kein unabhängiger Faktor auf das Überleben der Patienten darstellt. Allerdings zeigt das Auftreten der extranodalen Ausdehnung einen fortgeschritteneren/aggressiveren Tumor mit schlechterem Outcome an. Auch die starke Korrelation der Größe der Metastasen (welche in dieser Studie einen signifikanten unabhängigen Faktor darstellt) und das Auftreten von extranodaler Ausdehnung lässt vermuten, dass diese einen Surrogat der Größe darstellt [23]. 2013 kamen Passoni et al. in einer Kohorte mit 484 Patienten zu einem ähnlichen Ergebnis. Sowohl die Größe der Lymphknotenmetastasen, als auch die Anzahl der Metastasen sind unabhängige Faktoren für ein PSA-rezidivfreies Überleben. Nicht jedoch das Vorhandensein von extranodaler Ausdehnung [24].

1.1 Fragestellung

Primäres Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war es angesichts dieser ungenügenden Datenlage, die Bedeutung der extranodalen Tumorausbreitung am UKE Patientenkollektiv zu klären. Dies erfolgte durch nachmikroskopieren sämtlicher 1510 Prostatektomie-Präparate mit Lymphknoten-Metastasen. Dadurch sollte

- a) die Häufigkeit einer extranodaler Tumorausbreitung festgestellt werden und
- b) gleichzeitig deren prognostische Relevanz definiert werden.

Die Martiniklinik ist die größte akademische Prostatakrebsklinik in Europa. Mehr als 2200 Patienten werden jährlich in der Martiniklinik prostatektomiert. Eine Besonderheit ist die systematische Nachkontrolle der Patienten durch die jährliche Versendung von Fragebögen und die daraus resultierende Tumordatenbank, welche detaillierte Verlaufsparemeter von mehr als 20.000 Patienten beinhaltet. Die Nutzung dieser Datenbank hatte dem Uropathologie-Team des UKE kürzlich erlaubt eine Modifikation des seit beinahe 50 Jahren bei Prostatakarzinom etablierten Gleason Gratings vorzuschlagen, die sogenannte „quantitative Gleason-Gradierung“ [34]. Bei der quantitative Gleason-Gradierung werden die prozentualen Anteile der unterschiedlichen Gleason Muster (Muster 3, 4 und 5) separat quantifiziert, sodass der Malignitätsgrad eines Tumors nicht mehr in nur fünf Gruppen eingeteilt wird, sondern durch einen kontinuierlichen Parameter (prozentualer Anteil von Gleason 4 Arealen) beschrieben wird [34]. Diese Art der Tumorbeschreibung erlaubt eine wesentlich subtilere Einschätzung der Patientenprognose als das traditionelle Gleason-Grading und ist damit per se auch ein potentiell äußerst relevanter Parameter für die Identifikation von Patienten, welche von einer adjuvanten Therapie profitieren könnten.

Da der Einfluss des „neuen“ Parameters quantitative Gleason-Grad auf die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknoten-Metastasierung bei Prostatakarzinom noch nicht bekannt ist, war es ein weiteres Ziel dieser Doktorarbeit zu klären, inwieweit die prozentualen Anteile von Gleason 4 im Primärtumor das Risiko von Lymphknoten-Metastasen beeinflusst.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Untersuchungskollektiv umfasste 17.137 Patienten, bei denen zwischen 2006 und 2015 eine radikale Prostatektomie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) durchgeführt wurde. Klinische Follow-up Daten (Zeit bis zum biochemischen Rezidiv) waren von 14.308 Patienten vorhanden. Der mittlere Nachbeobachtungs-Zeitraum betrug 34 Monate (1-120 Monate). Die Verteilung der Tumorstadien war pT2 bei 11.300, pT3a bei 3.570, pT3b bei 2.185 und pT4 bei 66 Patienten. Die Verteilung des Gleason-Scores war $\leq 3+3=6$ bei 2.474, $3+4=7$ bei 9.276, $3+4=7$ Tertiärgrad 5 bei 989, $4+3=7$ bei 1.569, $4+3=7$ Tertiärgrad 5 bei 1.514 und ≥ 8 bei 1.297 Patienten. Eine Lymphadenektomie wurde bei 12.790 Patienten durchgeführt.

2.2 Review von Lymphknoten

Insgesamt 3.917 positive Lymphknoten von 1.510 Patienten wurden noch einmal nachbeurteilt, wobei alle Lymphknoten-Metastasen auf das Vorliegen einer sogenannten extranodalen Ausbreitung überprüft wurden. Eine extranodale Ausbreitung wurde definiert als der klar sichtbare Durchbruch von Tumorgewebe durch die mikroskopisch erkennbare Lymphknotenkapsel in das umliegende perinodale Fettgewebe. Von jeder einzelnen Lymphknoten-Metastase wurde der maximale Durchmesser gemessen.

2.3 Für die Untersuchung verwendete Parameter

Für die statistischen Analysen in dieser Doktorarbeit wurden die folgenden Parameter verwendet.

2.3.1 pT (pathologisch gesichertes Tumorstadium)

Dieser Parameter wurde den für jeden Patienten vorliegenden Pathologieberichten entnommen. Die Stadien sind wie folgt definiert [Tabelle 1]: pT2: Organbegrenzt Prostatakarzinom pT3a: Kapselüberschreitendes Prostatakarzinom. Dieses Stadium wurde nur

dann vergeben, wenn Tumoranteile eindeutig im Fettgewebe lagen oder wenn Tumorfragmente in Nachresektaten (zum Beispiel Gefäß-Nerven-Bündel) vorlagen. Eine alleinige Vorwölbung von Tumormassen über eine imaginäre Organgrenze hinaus wurde nicht als pT3a bezeichnet (obwohl dies von einigen Experten-Gremien vorgeschlagen wird)[35]. In der Erfahrung der Uropathologen des UKE ist das Kriterium „Vorwölbung“ nicht gut reproduzierbar.

Stadium	Beschreibung
Tx	Es kann keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors getroffen werden
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Der Tumor ist ein zufälliger histologischer Befund in <5% des resezierten Gewebes
T1b	Der Tumor ist ein zufälliger histologischer Befund in >5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig) einschließlich der mikroskopischen Infiltration des Blasenhalses
T3b	Tumor Infiltriert die Samenblasen
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen (z.B. Sphincter externus und/oder Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an der Beckenwand fixiert)

Tabelle 1: Auszug aus der pTNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage, Wittekind C, 2010 [36]).

2.3.2 Gleason-Grad (klassisch)

Die klassische Gleason Gradierung erfolge in den Kategorien Gleason $\leq 3+3=6$, Gleason $3+4=7$, Gleason $3+4=7$ Tertiärgrad 5, Gleason $4+3=7$, Gleason $4+3=7$ Tertiärgrad 5, Gleason ≥ 8 .

2.3.3 Quantitativer Gleason Grad

Der quantitative Gleason Grad wurde definiert als Prozentsatz von Gleason 4 Anteilen in dem Prostatektomie-Präparat. Bei Vorliegen von Gleason 5 Anteilen wurde ein Tertiärgrad Gleason 5 diagnostiziert [34].

2.3.4 R-Status

Der Resektionsrand-Status beinhaltet den Zustand der chirurgischen Resektionsränder der Prostata. Unterschieden wird R0 (Resektionsränder tumorfrei) und R1 (Resektionsrand tumorbefallen).

2.3.5 pN (pathologisch gesicherter Nodal-Status)

Tumoren mit einem pN0-Status enthalten lediglich tumorfreie, regionäre Lymphknoten. Für ein Stadium pN1 wird das Vorhandensein von mindestens einer Lymphknoten-Metastase in einem regionären Lymphknoten gefordert.

2.3.6 Zahl der positiven Lymphknoten

Die Zahl der metastasenbefallenen, regionären Lymphknoten wurde dem originalen Pathologiebericht entnommen.

2.3.7 Durchmesser der größten Lymphknoten-Metastase

Dieser Parameter wurde teilweise den Pathologieberichten entnommen. Wo der Durchmesser nicht angegeben war, wurde er bei der Nachbeurteilung der Lymphknoten nachgemessen.

2.3.8 Gesamtlänge der Lymphknoten-Metastasen

Zu jedem Patienten wurde die „Gesamtlänge“ der Metastasen durch die Addition der Durchmesser aller einzelnen Lymphknoten-Metastasen bestimmt.

2.3.9 Gesamtfläche der Lymphknoten-Metastasen

Von jeder Lymphknoten-Metastase wurde seine Fläche durch Messung von Quer- und Längsdurchmesser nach der Formel $\text{Fläche} = \text{Länge} \times \text{Breite}$ bestimmt. Zu jedem Patienten wurde die „Gesamtfläche“ der Metastasen durch die Addition der Flächen aller einzelnen Lymphknoten-Metastasen bestimmt.

2.3.10 Extranodale Ausbreitung

Dieser Parameter wurde durch Nachbeurteilung sämtlicher Lymphknoten-Metastasen bestimmt. Eine extranodale Ausbreitung wurde definiert als der klar sichtbare Durchbruch von Tumorgewebe durch die mikroskopisch erkennbare Lymphknotenkapsel in das umliegende perinodale Fettgewebe.

2.3.11 Zahl der Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung

Für jeden Patienten wurde bestimmt, wie viele der nachgewiesenen Lymphknoten-Metastasen eine extranodale Ausbreitung aufwiesen.

2.4 Statistik

Die Signifikanz der Beziehung zwischen dem klassischen und quantitativen Gleason Grad und dem Lymphknotenstatus sowie der Anzahl, Größe und Fläche der Lymphknotenmetastasen und deren extranodaler Ausbreitung wurden mit dem Chi-Quadrat Test bestimmt. Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier erstellt und die Signifikanz von Unterschieden zwischen den Gruppen nach Cox (Proportional Hazards-Test) berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Häufigkeitsverteilung der untersuchten Parameter

Die im Rahmen der Nachmusterung und der Durchsicht der Pathologieberichte aller in die Studie eingeschlossenen Befunde sind in den Abbildungen 2 a-f dargestellt. Die Zahl in Abbildung 2a zum N-Status bezieht sich auf die Gesamtzahl aller untersuchten Patienten (n=17.137), wenn bei dieser Gesamtdarstellung der Befunde die Nx weggelassen werden, wurden insgesamt 12.790 Patienten untersucht, wovon 1.510 (11.8%) N1 waren und 11.280 Patienten (88.2%) N0. Die Darstellungen in den Abbildungen 2B-F beziehen sich ausschließlich auf die N1-Patienten und zeigen die Häufigkeiten für die unterschiedliche Anzahl von Lymphknotenmetastasen (2b), den Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase (in mm) (2c), die Gesamtlänge aller Lymphknotenmetastasen (in mm) (2d), die Gesamtfläche aller Lymphknotenmetastasen (in mm²) (2e) und die Häufigkeit einer extranodalen Ausdehnung (2f).

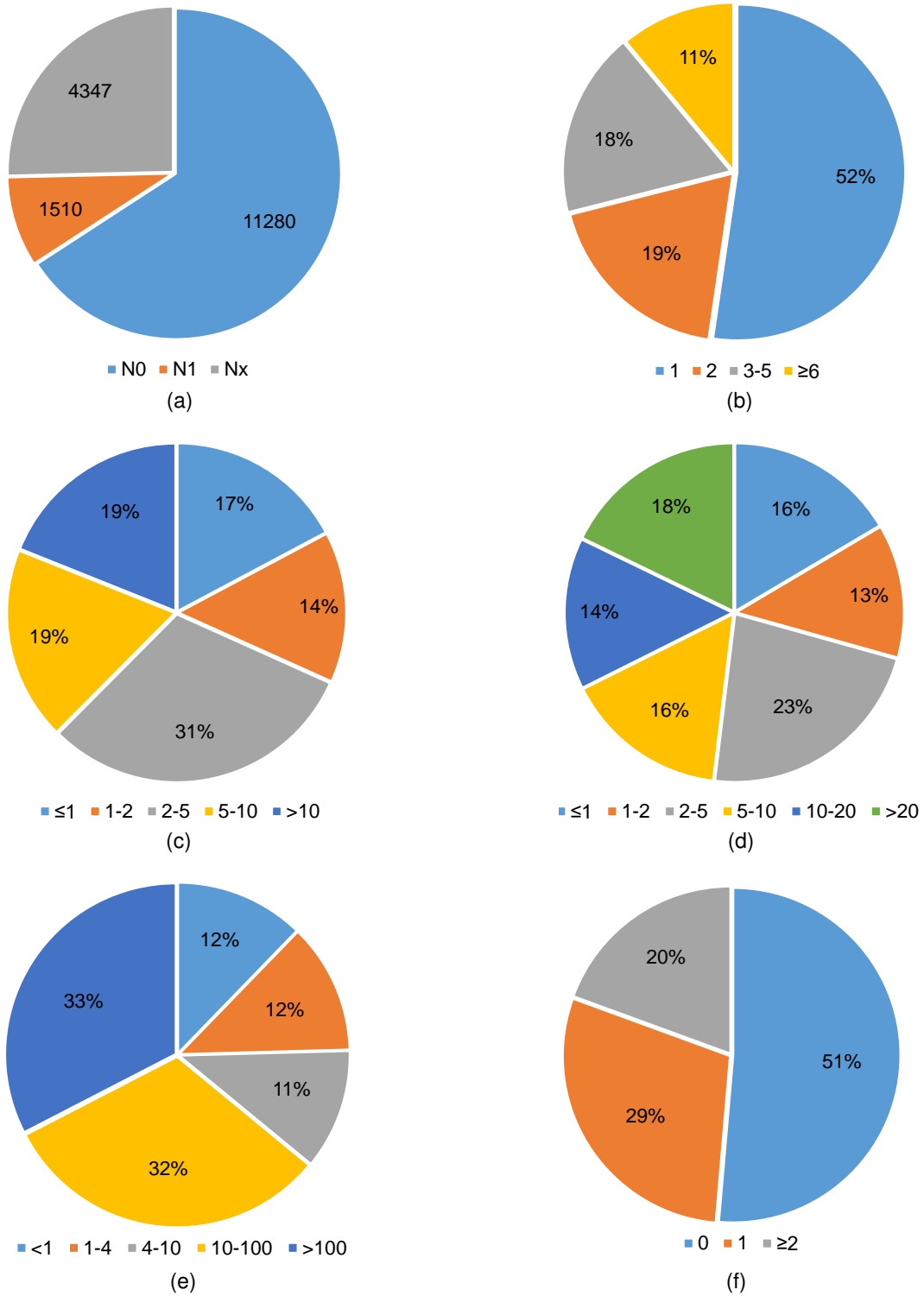


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung im Rahmen der Nachmusterung: Verteilung des N-Status (2a), Anzahl der Lymphknotenmetastasen (2b), Durchmesser der größten Lymphknotenmetaste (in mm) (2c), Gesamtlänge der Lymphknotenmetastasen (in mm) (2d), Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen (in mm²) (2e), Extranodale Ausdehnung (2f)

3.2 Lymphknotenmetastasen vs pT-Status

Alle Parameter der Lymphknotenmetastasierungen waren hoch signifikant mit dem pT-Status assoziiert. Bei pT2 Tumoren waren mehr als 96% der Tumoren pN0, dies traf aber nur noch für weniger als 22% der pT4 Tumoren zu (Abbildung 3, $n=12.779$, $p<0.0001$). Auch die Zahl der Lymphknotenmetastasen (Abbildung 4, $n=1.508$, $p<0.0001$), der Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase (Abbildung 5, $n=1.508$, $p<0.0001$), die Gesamtfläche aller Lymphknotenmetastasen (Abbildung 6, $n=1.508$, $p<0.0001$) und die Gesamtlänge der Lymphknotenmetastasen (Abbildung 7, $n=1.508$, $p<0.0001$) war hoch signifikant mit dem pT-Status assoziiert. Auch das Vorhandensein einer extranodalen Ausbildung von Lymphknotenmetastasen war häufiger in Tumoren mit fortgeschrittenem pT-Stadium. Eine extranodale Ausbildung fand sich bei pT2 Tumoren in circa 35% der N1-Patienten aber bei mehr als 70% der Patienten mit pT4 Tumoren (Abbildung 8, $n=1.501$, $p<0.0001$).

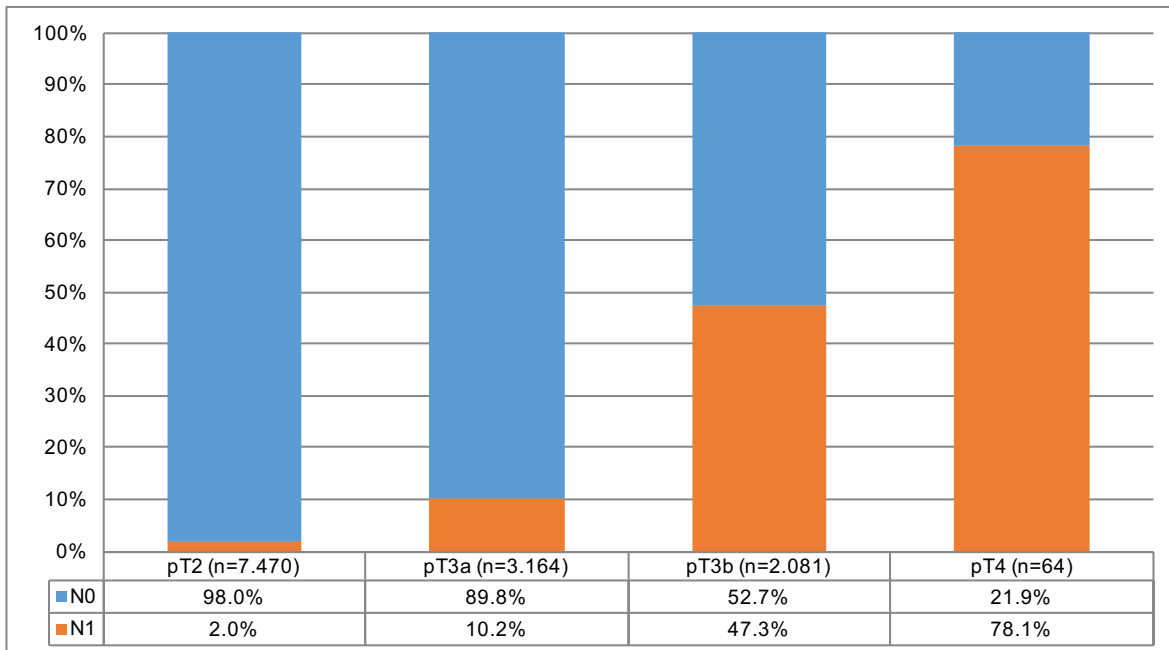


Abbildung 3: pN- vs pT-Status des Gesamtkollektives (n=12.779, p<0.0001)

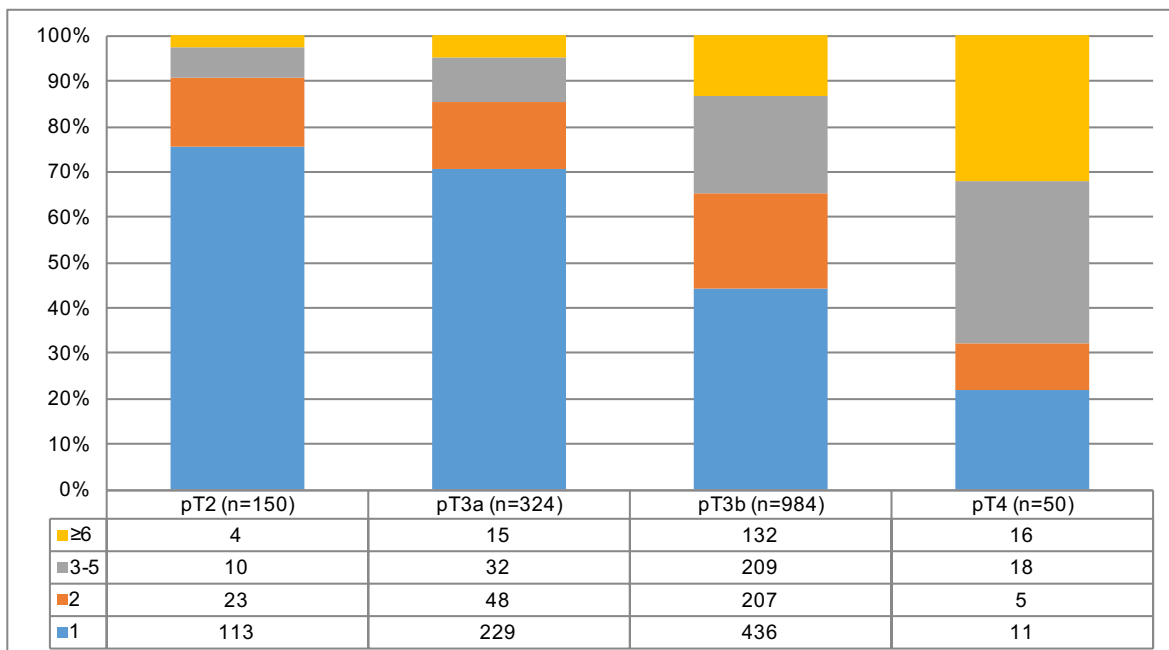


Abbildung 4: Anzahl der Lymphknotenmetastasen vs pT-Status (n=1.508, p<0.0001)

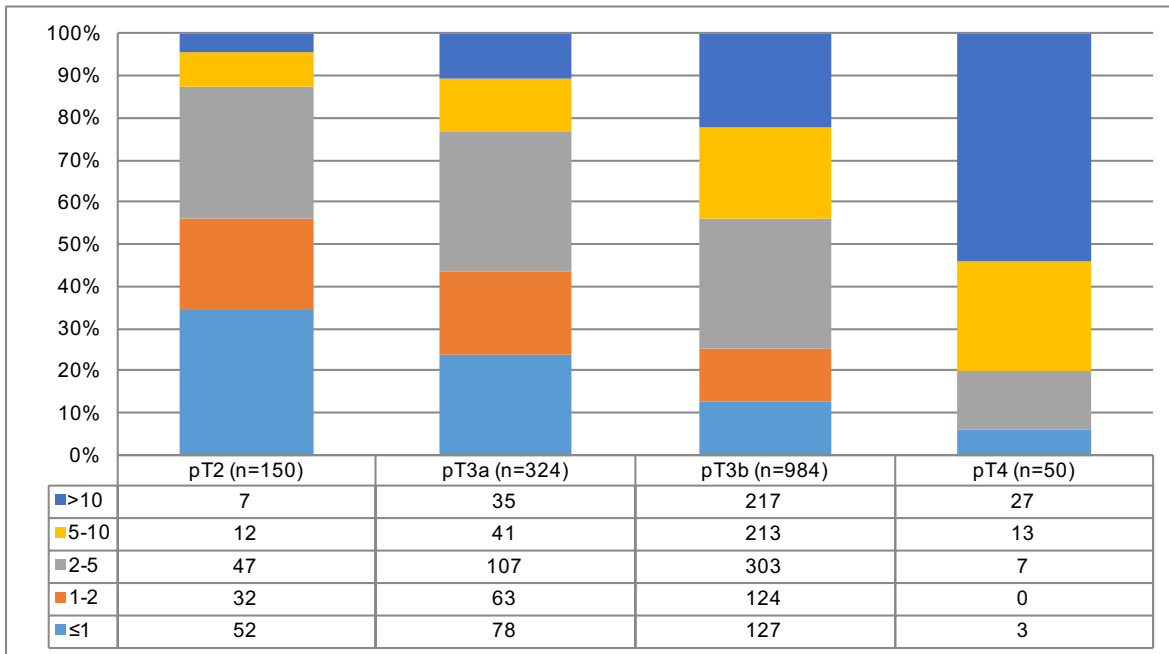


Abbildung 5: Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase (in mm) vs pT-Status (n=1.508, p<0.0001)

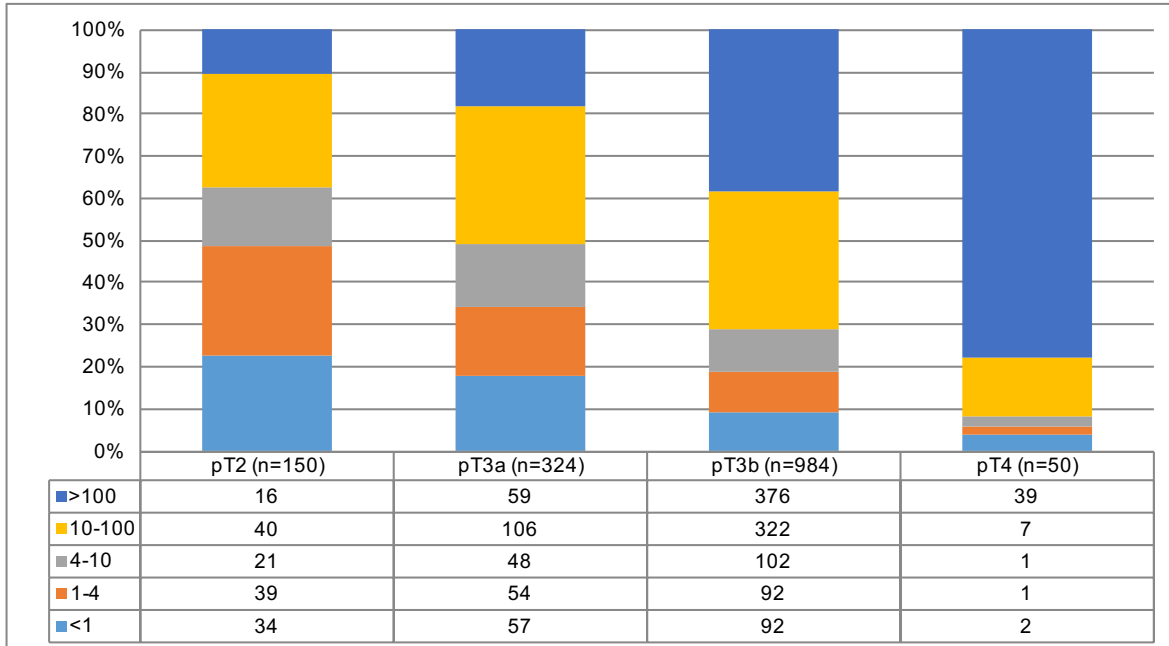


Abbildung 6: Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen (in mm²) vs pT-Status (n=1.508, p<0.0001)

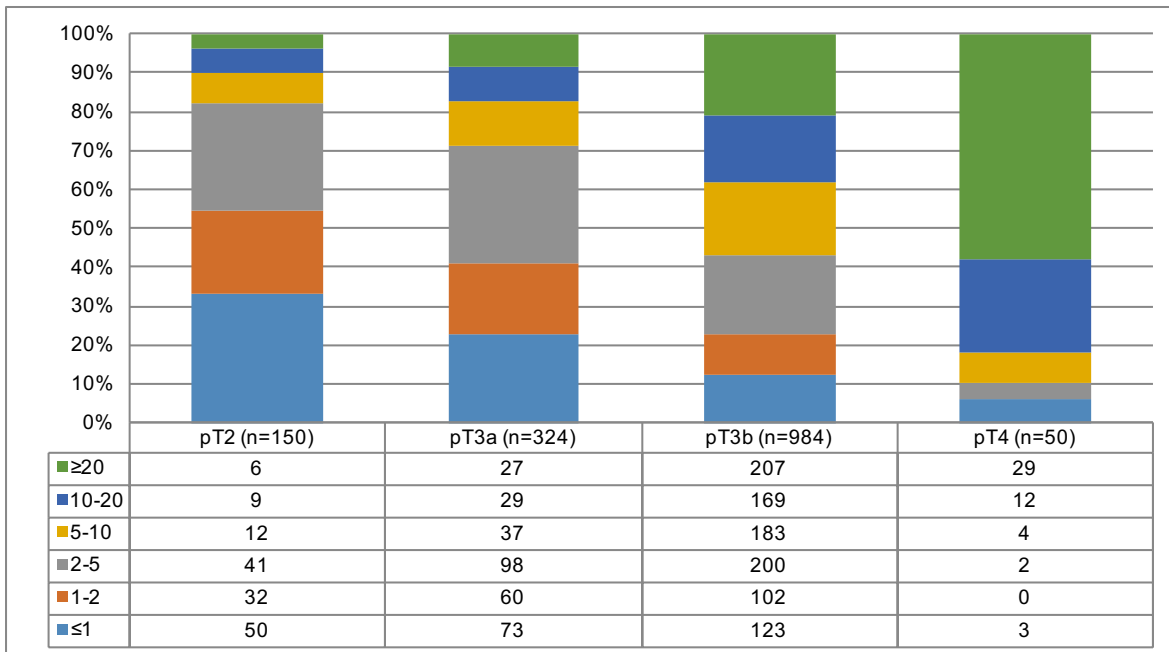


Abbildung 7: Gesamtlänge der Lymphknotenmetastasen (in mm) vs pT-Status (n=1.508, p<0.0001)

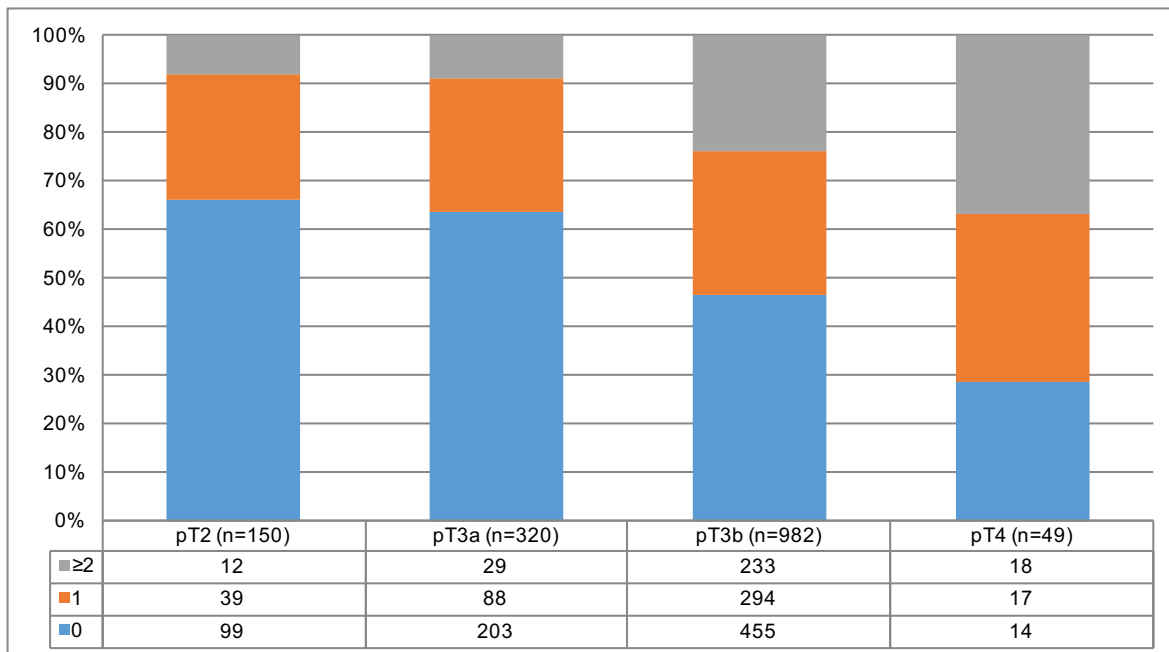


Abbildung 8: Vorhandensein einer extranodalen Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen vs pT-Status (n=1.501, p<0.0001)

3.3 Lymphknotenmetastasierung vs klassischer Gleason-Grad

Die Häufigkeit des Nachweises von Lymphknotenmetastasen (pN1) steigt mit dem klassischen Gleason-Grad-Gruppen an. Metastasen fanden sich bei weniger als 1% der Gleason 3+3 Karzinome, aber bei circa 50% der Tumoren einem Gleason ≥ 8 (Abbildung 9, $n=12.777$, $p<0.0001$). Auch die Zahl der Lymphknotenmetastasen war signifikant mit dem Gleason-Score assoziiert. Beispielsweise fanden sich bei weniger als 30% der Gleason 3+4 Karzinome mehr als eine Metastase, aber bei über 60% der Karzinome mit einem Gleason ≥ 8 (Abbildung 10, $n=1.508$, $p<0.0001$). Ebenfalls mit dem Gleason-Score korreliert war der Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase (Abbildung 11, $n=1.508$, $p<0.0001$), die Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen (Abbildung 12, $n=1.508$, $p<0.0001$), die Gesamtlänge der Lymphknotenmetastasen (Abbildung 13, $n=1.508$, $p<0.0001$). Ebenso war das Vorhandensein einer extranodalen Ausdehnung der Lymphknotenmetastasen in Tumoren von höherem Gleason-Grad häufiger anzutreffen (Abbildung 14, $n=1.501$, $p<0.0001$).

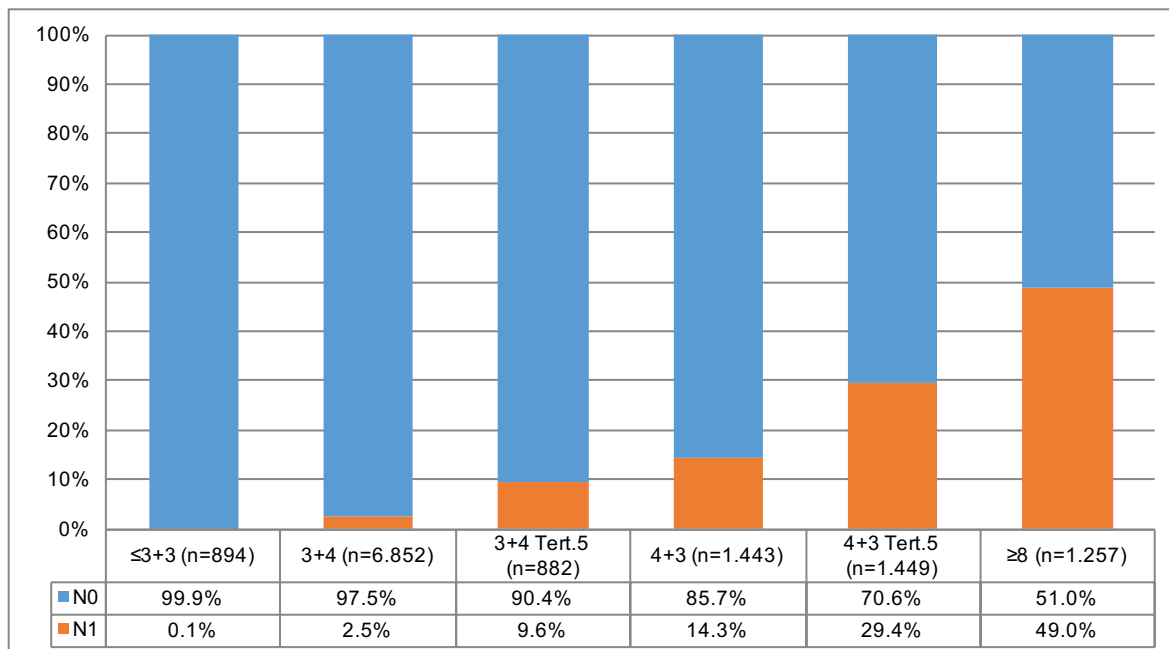


Abbildung 9: pN-Status vs klassischer Gleason-Grad ($n=12.777$, $p<0.0001$)

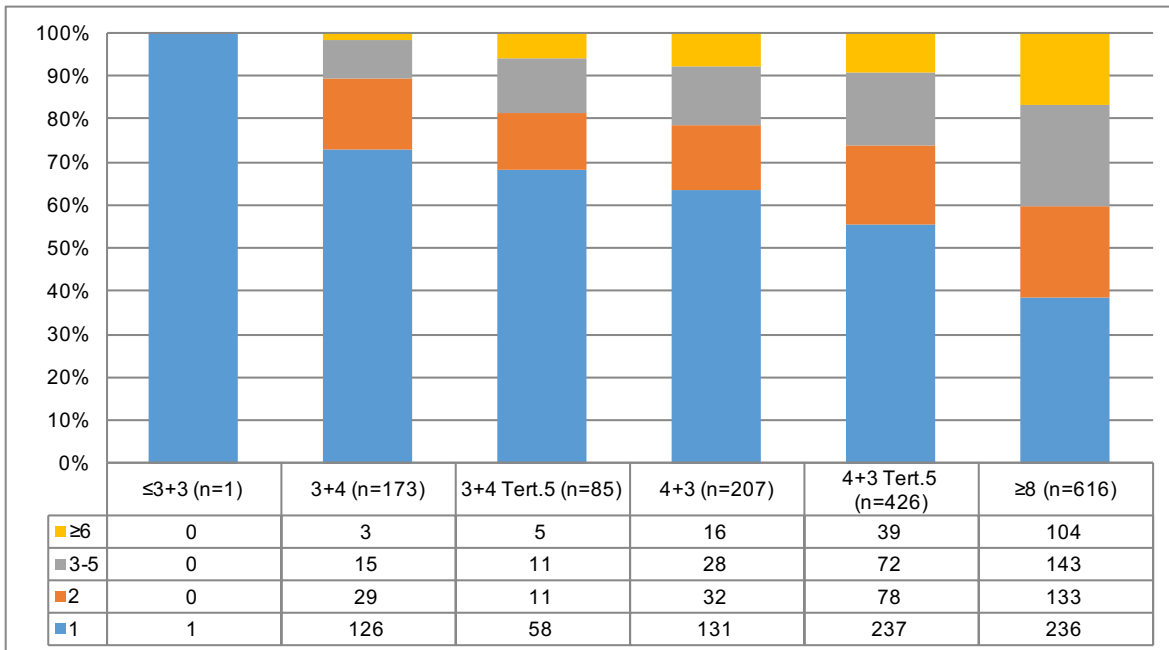


Abbildung 10: Anzahl der Lymphknotenmetastasen vs klassischer Gleason-Grad (n=1.508, p<0.0001)

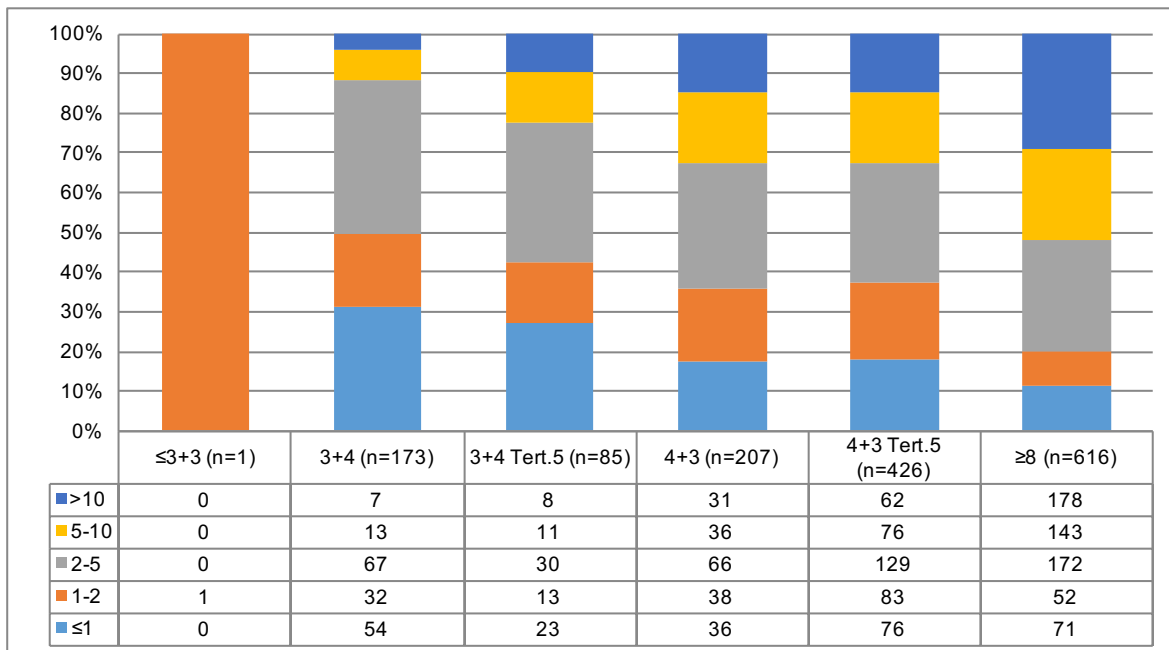


Abbildung 11: Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase (in mm) vs klassischer Gleason-Grad (n=1.508, p<0.0001)

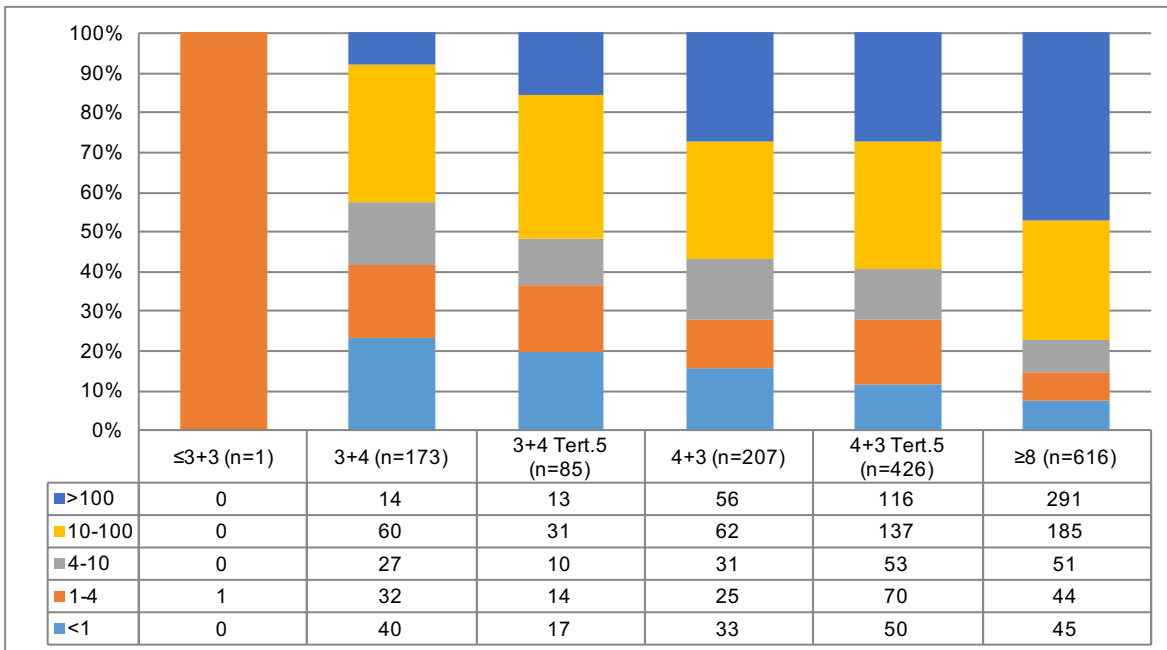


Abbildung 12: Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen (in mm²) vs klassischer Gleason-Grad (n=1.508, p<0.0001)

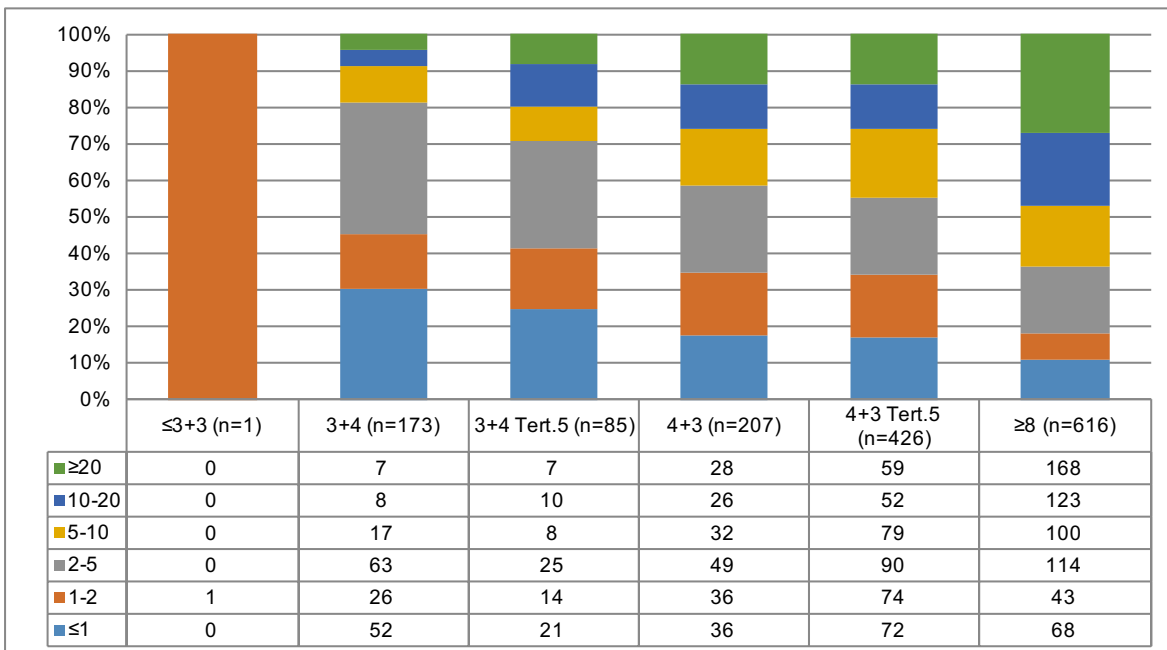


Abbildung 13: Gesamtlänge der Lymphknotenmetastasen (in mm) vs klassischer Gleason-Grad (n=1.508, p<0.0001)

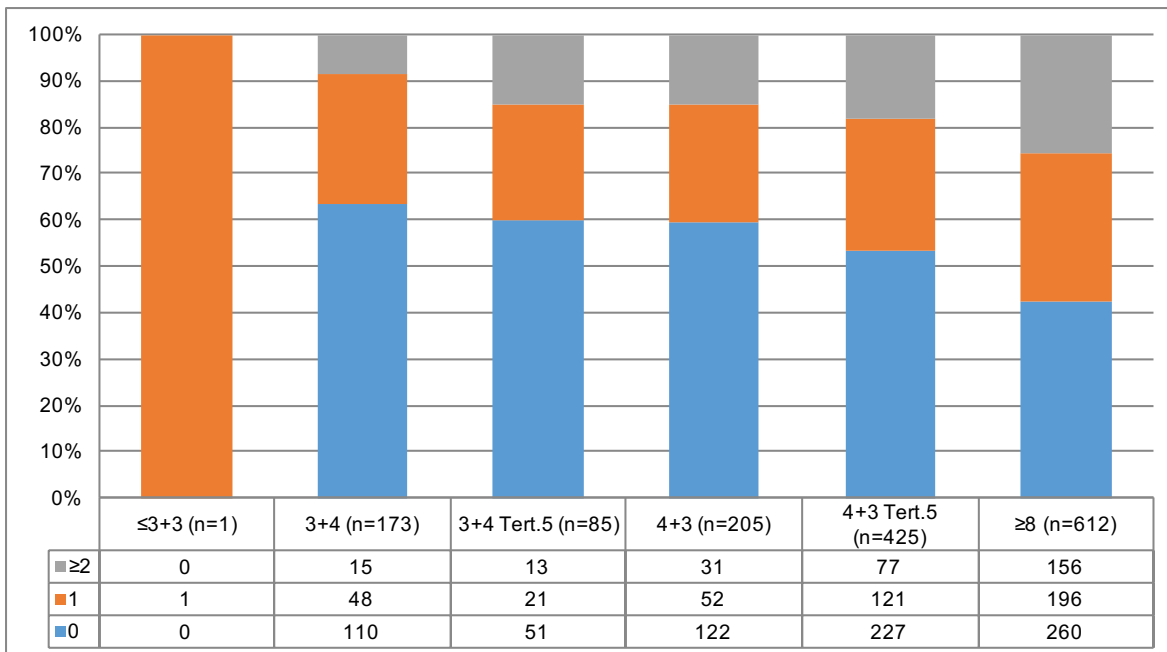


Abbildung 14: Vorhandensein einer extranodalen Ausbildung von Lymphknotenmetastasen vs Gleason-Grad (n=1.501, p<0.0001)

3.4 Lymphknotenmetastasierung vs quantitativer Gleason-Grad

Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen stieg mit zunehmendem quantitativem Gleason-Grad an (Abbildung 15, n=12.627, p<0.0001). Bemerkenswert hierbei ist, dass beispielsweise innerhalb der großen und heterogenen Gruppe der 3+4 Karzinome der Anteil der N1-Patienten von 0,7% bei 3+4 Karzinomen mit ≤5% Gleason 4 auf 7,5% bei 3+4 Karzinomen mit 31-49% Gleason-4-Anteilen anstieg. Dies entspricht einem mehr als 10-fach erhöhtem Risiko innerhalb einer einzigen sogenannten „Prognosegruppe“. Die Beziehung zwischen dem quantitativen Gleason-Grad und dem pN-Status ließ sich auch durch das pT-Stadium definierten Untergruppen zeigen, dies zumindest dann, wenn die Gruppen groß genug waren wie für die 7.392 pT2 Tumoren (Abbildung 16, p<0.0001), die 3.095 pT3a Tumoren (Abbildung 17, p<0.0001) und die 2.037 pT3b Tumoren (Abbildung 18, p<0.0001). Innerhalb der N1-Patienten nahmen die anderen untersuchten Parameter zur Quantifizierung des Ausmaßes der Lymphknotenmetastasierung grundsätzlich mit zunehmendem quantitativem Gleason Grad zu. Dies gilt für den Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase (Abbildung 19, n=1.477, p<0.0001), der Anzahl der Lymphknotenmetastasen (Abbildung 20, n=1.477, p<0.0001), der Gesamtfläche der

Lymphknotenmetastasen (Abbildung 21, $n=1.477$, $p<0.0001$) und auch das Vorliegen einer extranodalen Tumorausdehnung (Abbildung 22, $n=1.470$, $p<0.0001$). Obwohl die Unterschiede gerade für letzteren Parameter in absoluten Zahlen relativ gering sind, führen die großen Patientenzahlen zu hochsignifikanten Unterschieden.

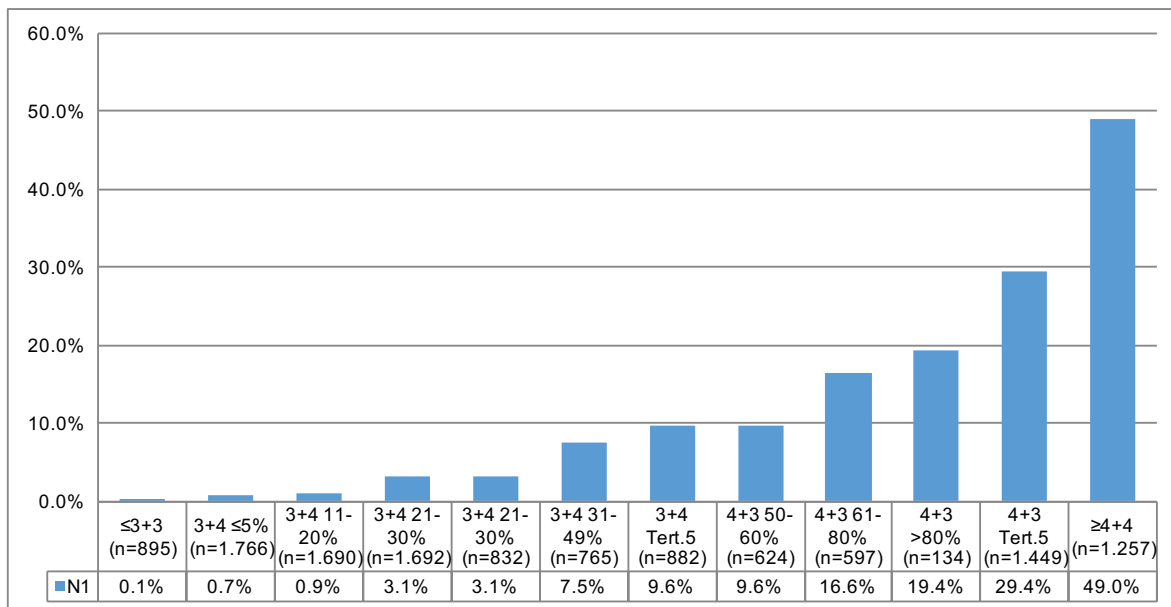


Abbildung 15: pN-Status vs quantitativer Gleason-Grad ($n=12.627$, $p<0.0001$)

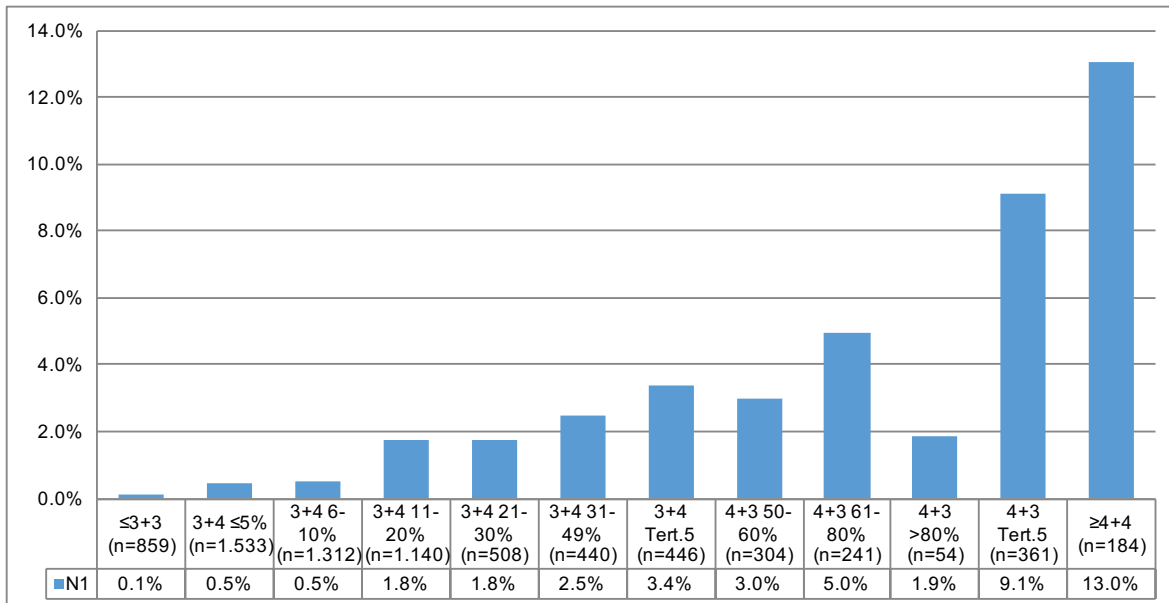


Abbildung 16: pN-Status vs quantitativer Gleason-Grad in der Untergruppe der Patienten mit pT2 Tumoren (n=7.382, p<0.0001)

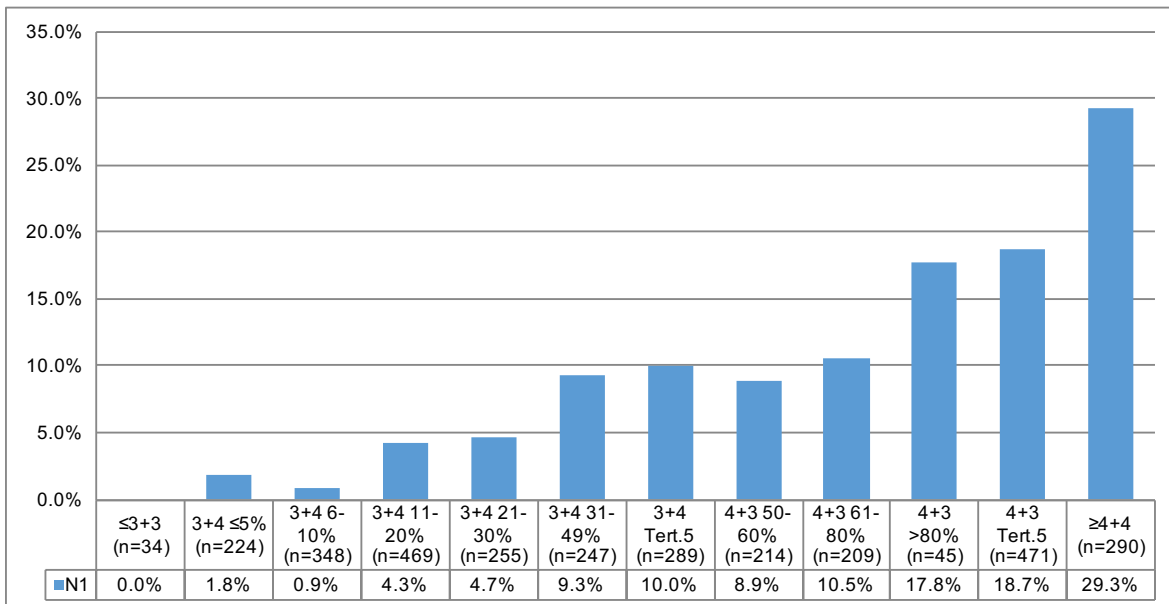


Abbildung 17: pN-Status vs quantitativer Gleason-Grad in der Untergruppe der Patienten mit pT3a Tumoren (n=3.095, p<0.0001)

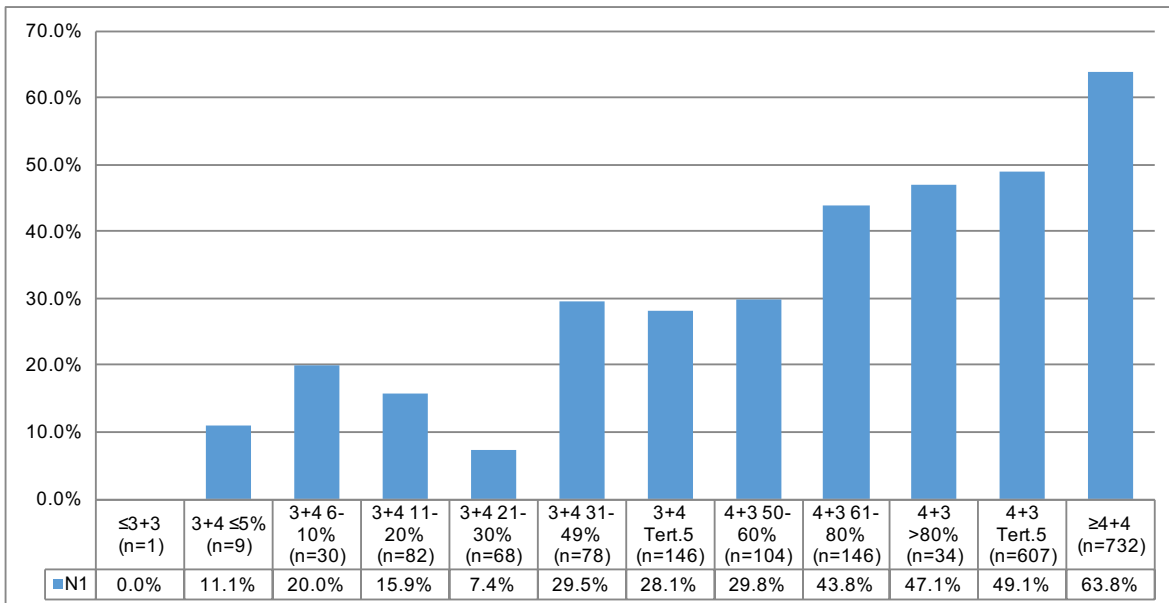


Abbildung 18: pN-Status vs quantitativer Gleason-Grad in der Untergruppe der Patienten mit pT3b Tumoren (n=2.037, p<0.0001)

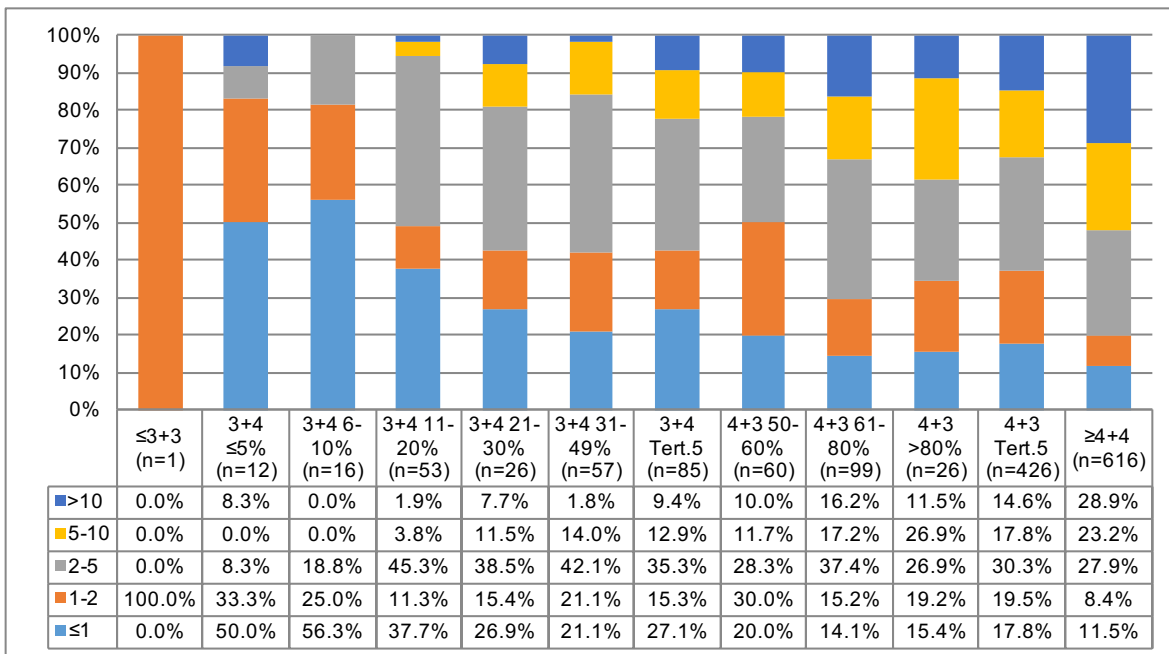


Abbildung 19: Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase (in mm) vs quantitativer Gleason-Grad (n=1.477, p<0.0001)

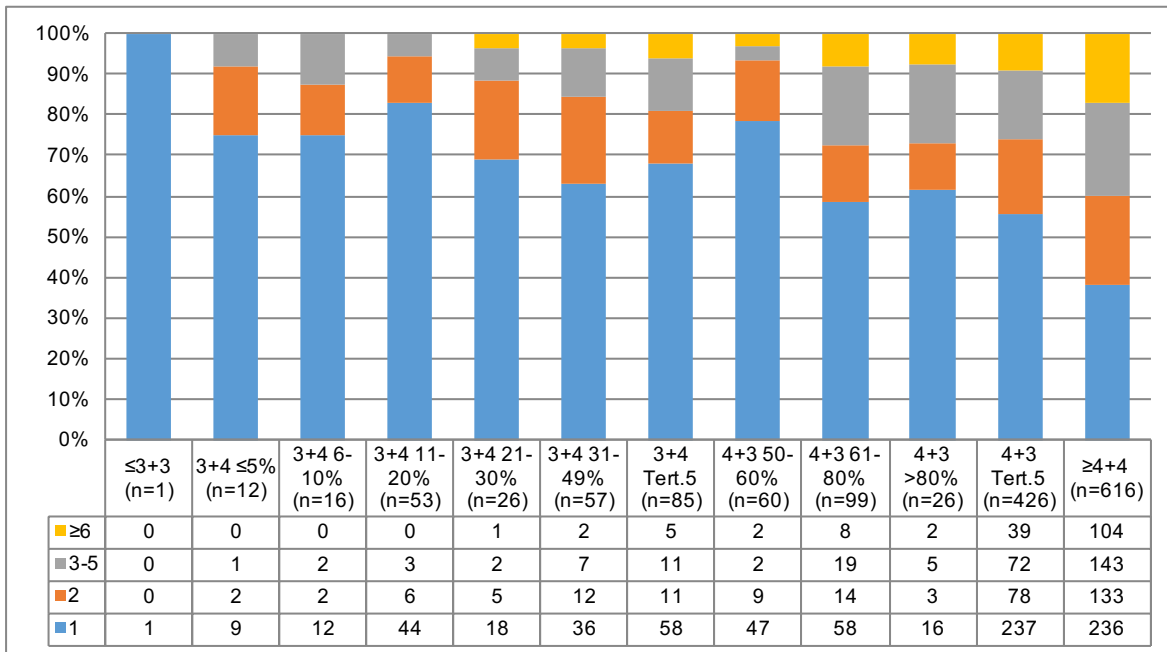


Abbildung 20: Anzahl der Lymphknotenmetastasen vs quantitativer Gleason-Grad (n=1.477, p<0.0001)

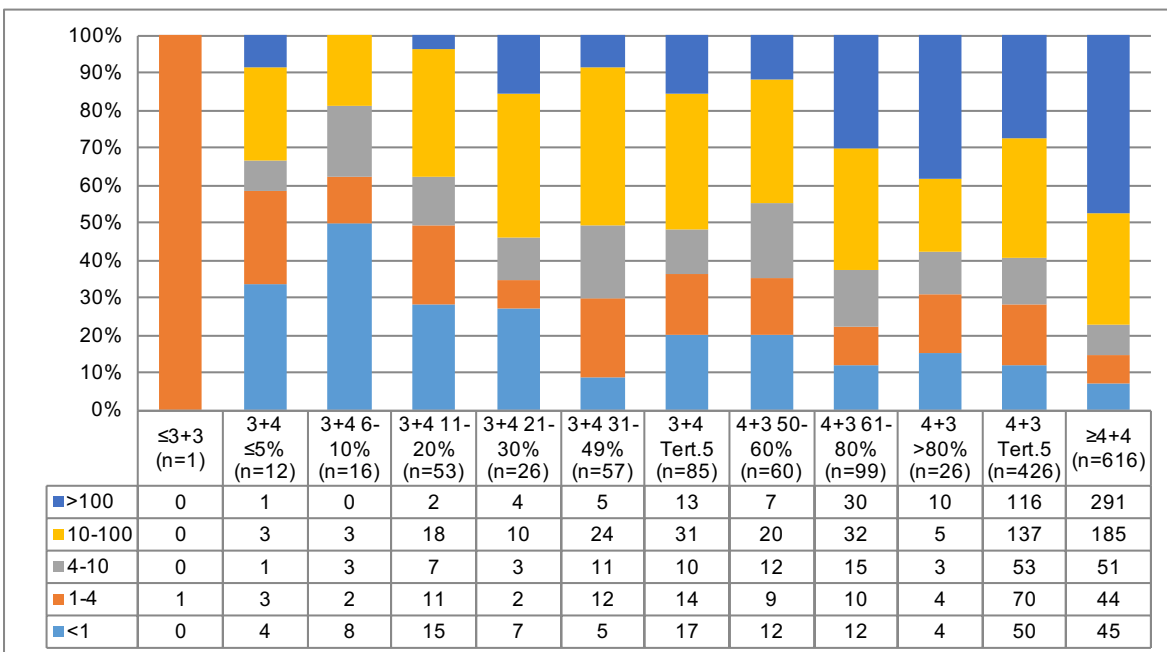


Abbildung 21: Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen (in mm²) vs quantitativer Gleason-Grad (n=1.477, p<0.0001)

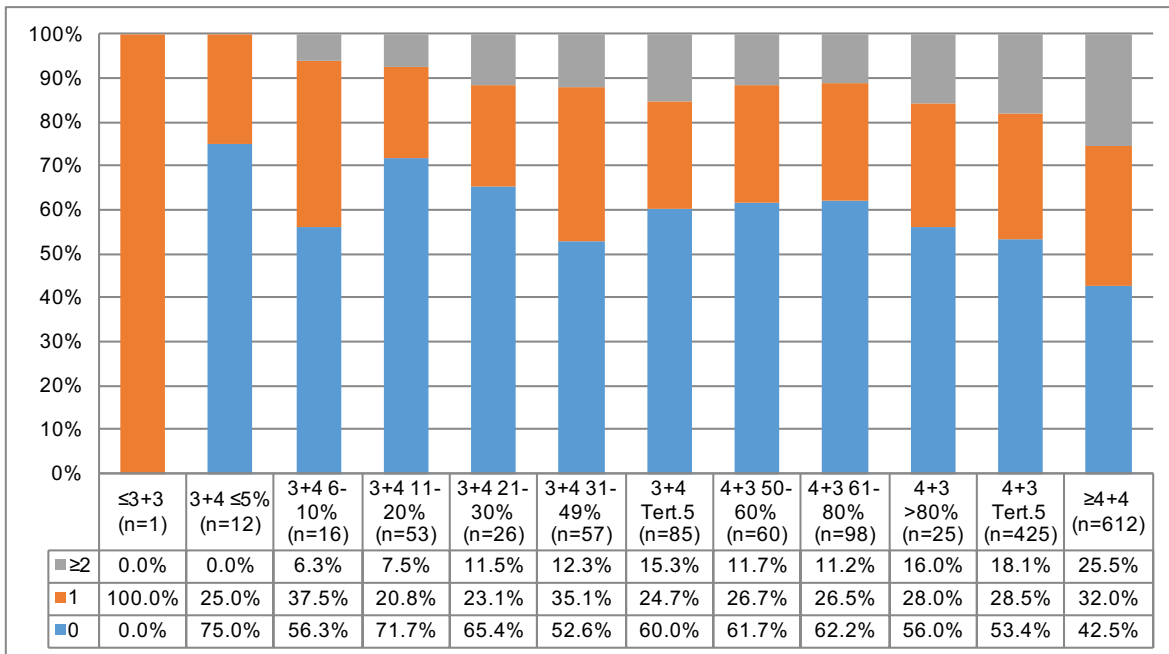


Abbildung 22: Vorhandensein einer extranodalen Ausbildung von Lymphknotenmetastasen vs quantitativer Gleason-Grad (n=1.470, p<0.0001)

3.5 Einfluss des Lymphknotenbefalls auf das biochemische Rezidiv

Wie nicht anders zu erwarten, fand sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen und einem erhöhtem Risiko für das Auftreten eines biochemischen Rezidives. Dies galt bei Betrachtung des Gesamtkollektives unserer Patienten (Abbildung 23, n=10.479, p<0.0001), aber auch in den Untergruppen der Tumoren mit Gleason 3+4=7 (Abbildung 24, n=5.500, p<0.0001), Gleason 3+4, Tertiärgrad 5 (Abbildung 25, n=697, p<0.0001), Gleason 4+3=7 (Abbildung 26, n=1.222, p<0.0001), Gleason 4+3, Tertiärgrad 5 (Abbildung 27, n=1.217, p<0.0001) und der Tumoren mit mindestens einem Gleason-Score 8 (Abbildung 28, n=1.104, p<0.0001).

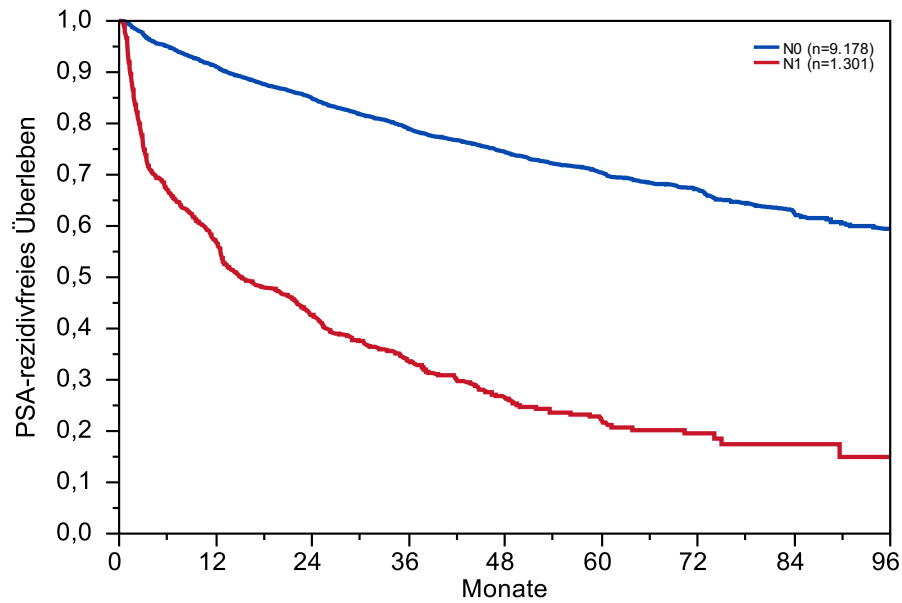


Abbildung 23: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 10.479 Patienten mit und ohne Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ($p < 0.0001$).

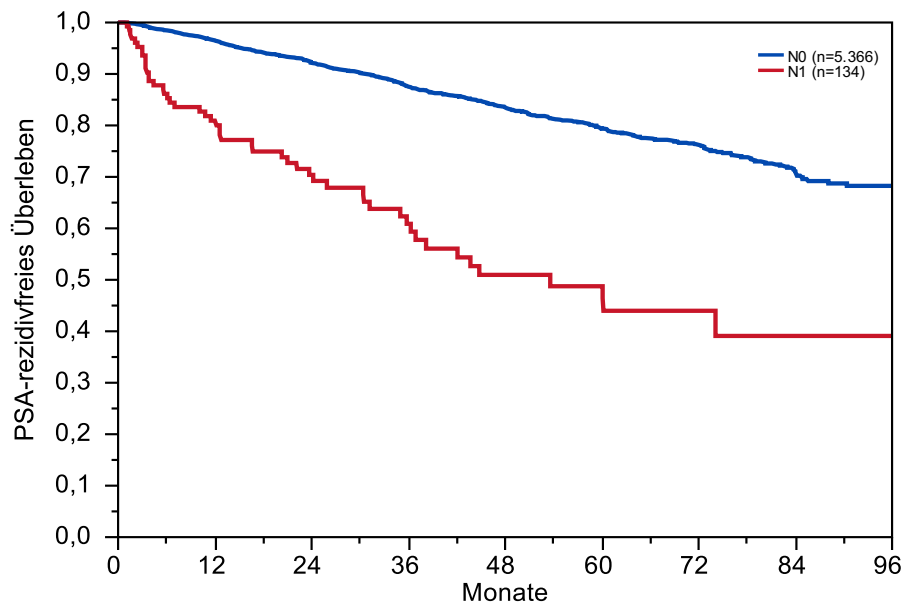


Abbildung 24: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 5.500 Patienten mit und ohne Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen in der Untergruppe Gleason 3+4=7 ($p < 0.0001$).

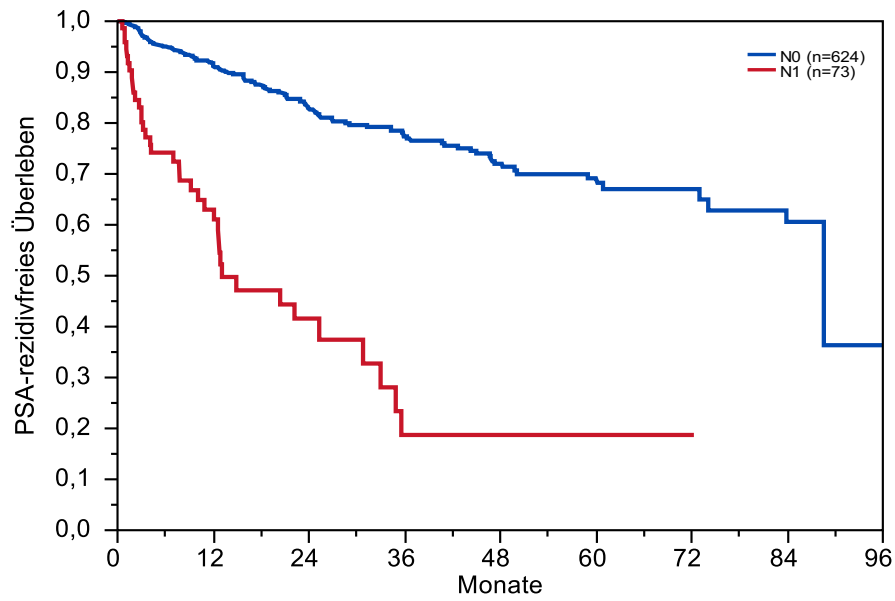


Abbildung 25: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 697 Patienten mit und ohne Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen in der Untergruppe Gleason 3+4, Tertiärgrad 5 ($p < 0.0001$).

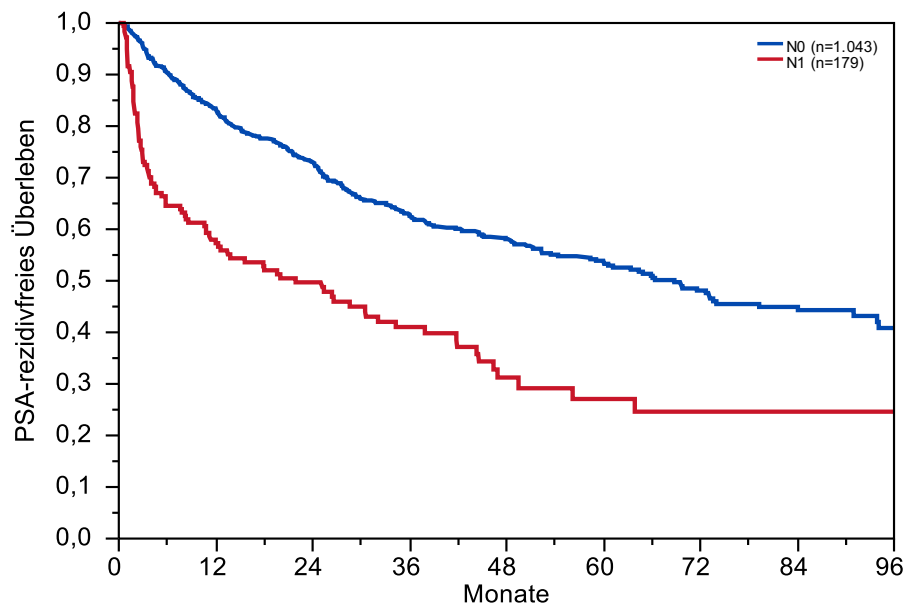


Abbildung 26: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 1.222 Patienten mit und ohne Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen in der Untergruppe Gleason 4+3=7 ($p < 0.0001$).

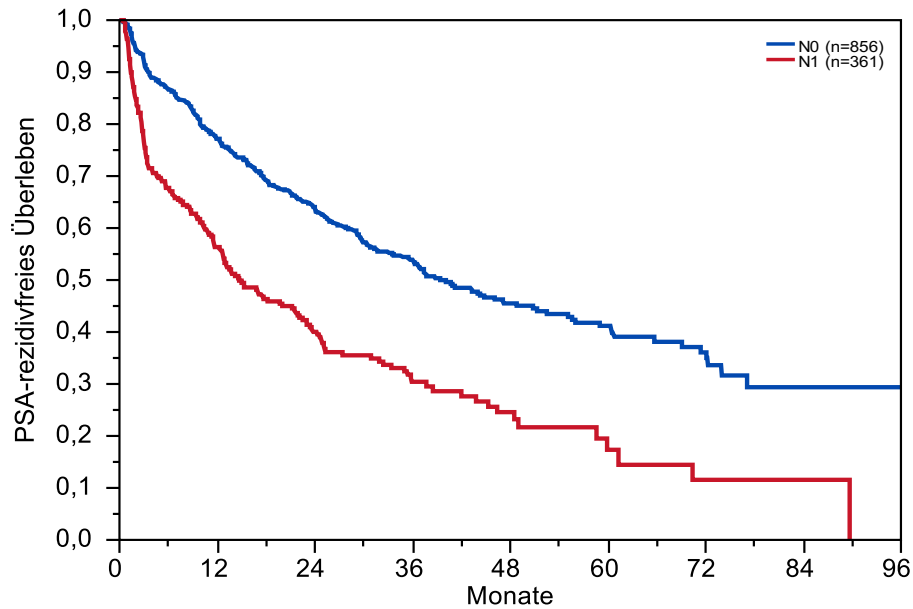


Abbildung 27: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 1.217 Patienten mit und ohne Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen in der Untergruppe Gleason 4+3, Tertiärgrad 5 ($p < 0.0001$).

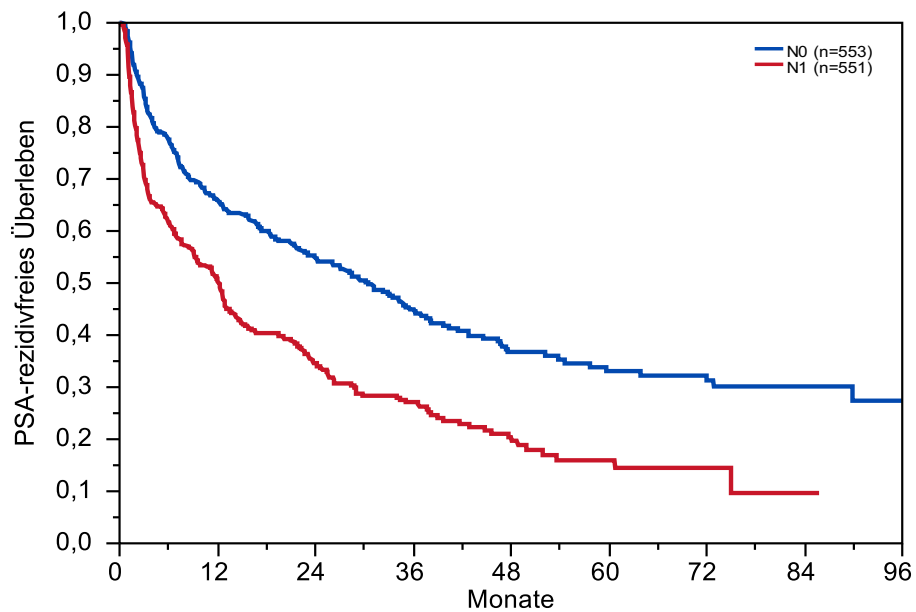


Abbildung 28: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 1.104 Patienten mit und ohne Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen in der Untergruppe Gleason ≥ 8 ($p < 0.0001$).

3.6 Einfluss des Durchmessers der größten Lymphknotenmetastase auf das biochemische Rezidiv

Angesichts dieser signifikanten und hochgradig eindeutigen Befunde erstaunt es nicht, dass auch die quantitativen und qualitativen Parameter der Lymphknotenmetastasierung, welche in unserer Untersuchung analysiert worden waren, mit dem biochemischen Rezidiv assoziiert waren. Dies galt beispielsweise für den Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase eines Patienten. Bei Betrachtung des Gesamtkollektives ($n=10.479$) zeigte sich allerdings, dass die prognostischen Unterschiede zwischen Patienten mit unterschiedlich großen Metastasen relativ gering waren. Insbesondere fand sich hier eine sehr ungünstige Prognose bereits bei Tumoren mit einer Metastasengröße von <1 mm oder von 1-2mm (Abbildung 29, $n=10.479$, $p<0.0001$). Die Abbildungen 29-33 zeigen die Beziehung zwischen dem Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase und dem biochemischen Rezidiv in Untergruppen, definiert durch den klassischen Gleason-Grad. Statistisch gesehen sind die Unterschiede in allen Untergruppen hochgradig signifikant ($p<0.0001$). Dies gilt für die Untergruppen der Gleason 3+4 Karzinome (Abbildung 30, $n=5.500$, $p<0.0001$), der Gleason 3+4, Tertiärgrad 5 Karzinome (Abbildung 31, $n=697$, $p<0.0001$), der Gleason 4+3 Karzinome (Abbildung 32, $n=1.222$, $p<0.0001$), der Gleason 4+3, Tertiärgrad 5 Karzinome (Abbildung 33, $n=1.217$, $p<0.0001$) und der Gleason ≥ 8 Karzinome (Abbildung 34, $n=1.104$, $p<0.0001$). Die Unterschiede zwischen kleinen und großen Metastasen sind in den einzelnen Untergruppen teilweise unterschiedlich, dies könnte durch die kleine Zahl von kleinen Metastasen in den einzelnen Gleason-Gruppen bedingt sein.

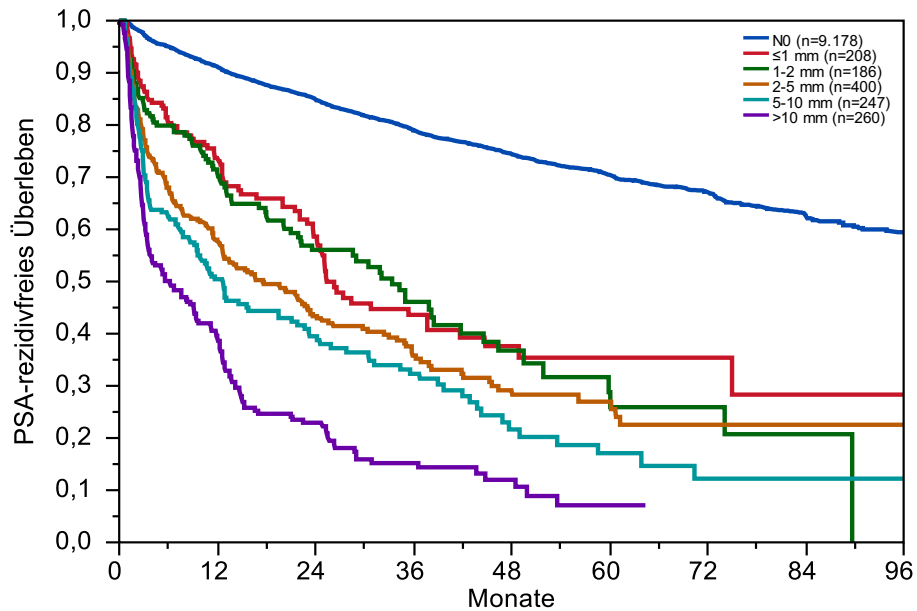


Abbildung 29: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 10.479 Patienten in Abhängigkeit der Größe der größten Lymphknotenmetastase (in mm) ($p < 0.0001$).

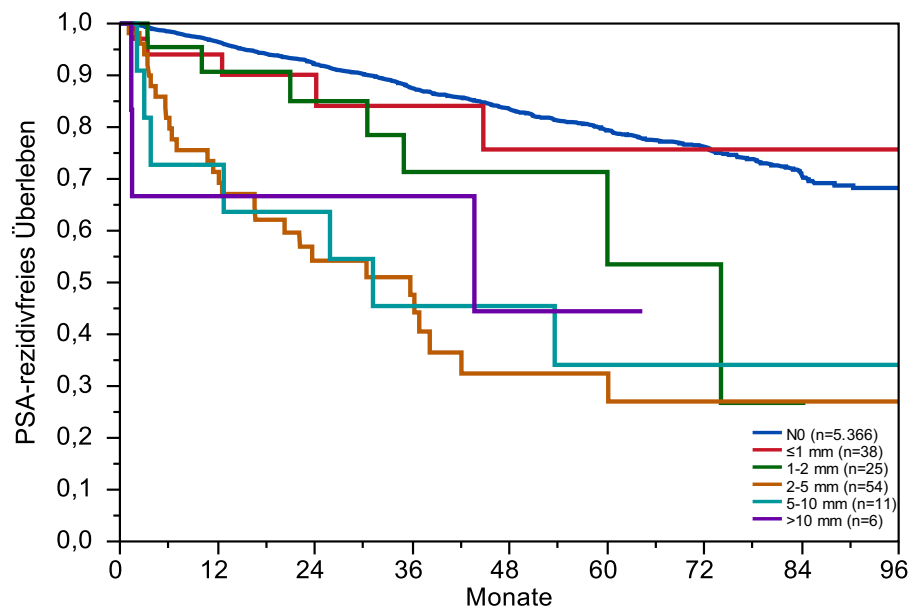


Abbildung 30: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 5.500 Patienten in Abhängigkeit der Größe der größten Lymphknotenmetastase (in mm) in der Untergruppe Gleason 3+4=7 ($p < 0.0001$).

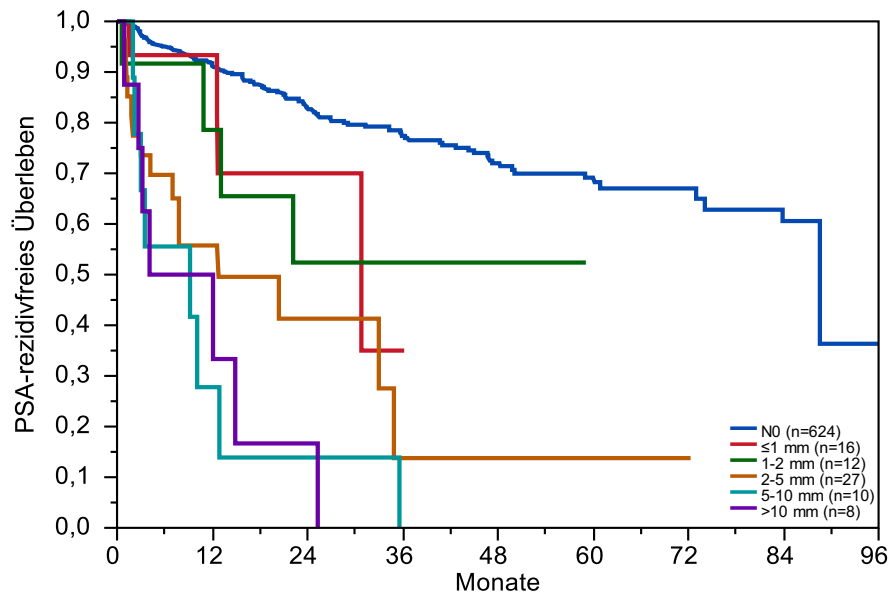


Abbildung 31: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 697 Patienten in Abhängigkeit der Größe der größten Lymphknotenmetastase (in mm) in der Untergruppe Gleason 3+4, Tertiärgrad 5 ($p < 0.0001$).

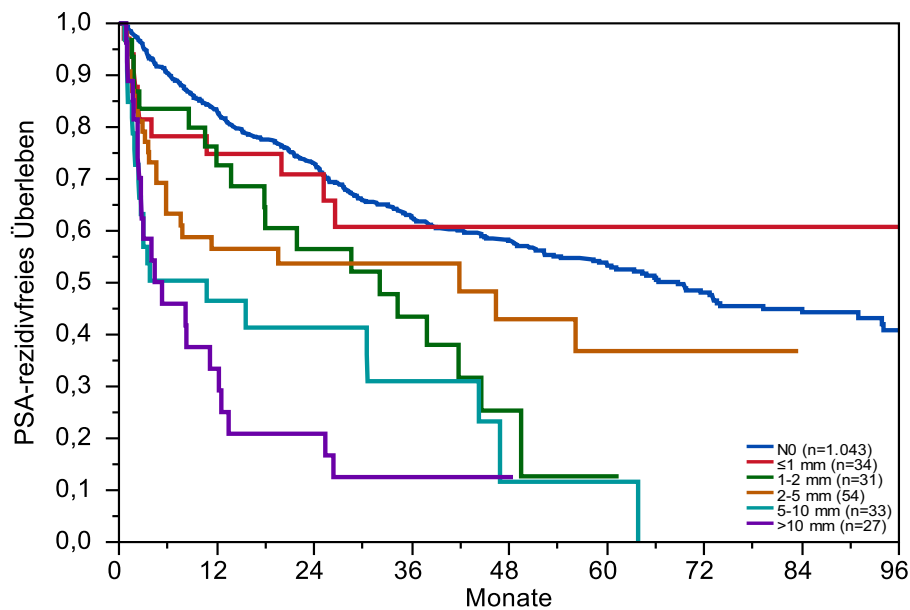


Abbildung 32: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 1.222 Patienten in Abhängigkeit der Größe der größten Lymphknotenmetastase (in mm) in der Untergruppe Gleason 4+3=7 ($p < 0.0001$).

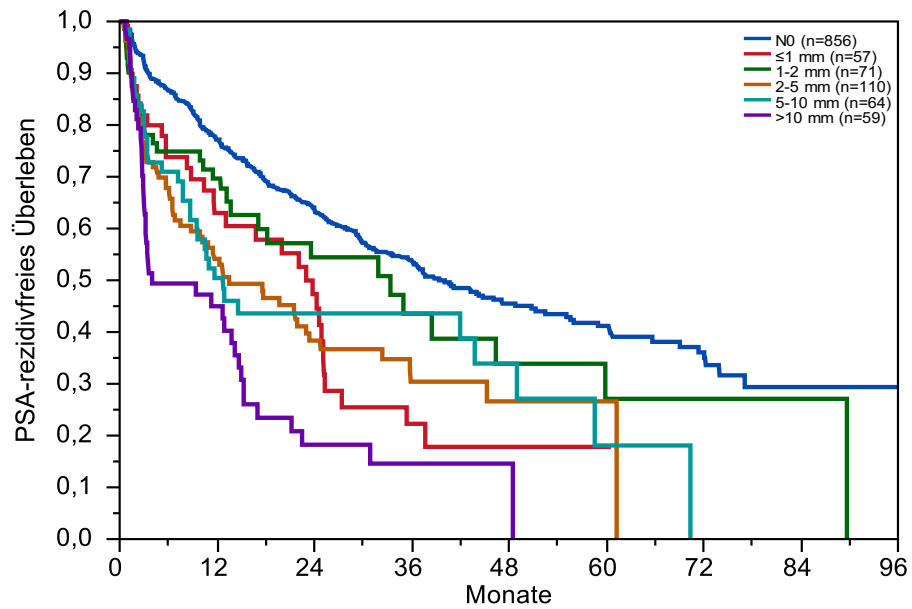


Abbildung 33: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 1.217 Patienten in Abhängigkeit der Größe der größten Lymphknotenmetastase (in mm) in der Untergruppe Gleason 4+3, Tertiärgrad 5 ($p < 0.0001$).

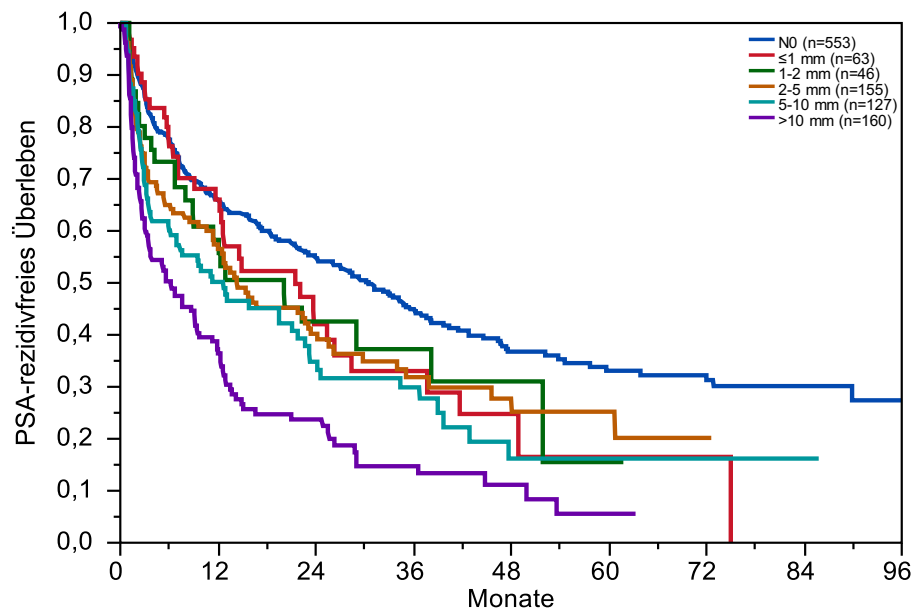


Abbildung 34: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 1.104 Patienten in Abhängigkeit der Größe der größten Lymphknotenmetastase (in mm) in der Untergruppe Gleason ≥ 8 ($p < 0.0001$).

3.7 Einfluss der Anzahl der Lymphknotenmetastasen auf das biochemische Rezidiv

Auch die Zahl der Lymphknotenmetastasen war hochsignifikant mit dem biochemischen Rezidiv unserer Patienten assoziiert. Dies wird am deutlichsten bei Betrachtung aller 10.479 Patienten (Abbildung 35, $p < 0.0001$), wird aber auch erkennbar bei isolierter Betrachtung der 5.500 Gleason 3+4 Patienten (Abbildung 36, $p < 0.0001$), 697 Gleason 3+4, Tertiärgrad 5 Patienten (Abbildung 37, $p < 0.0001$), der 1.222 Gleason 4+3=7 Patienten (Abbildung 38, $p < 0.0001$), der 1.217 4+3, Tertiärgrad 5 Patienten (Abbildung 39, $p < 0.0001$) und der 1.104 Patienten mit einem Gleason-Score von mindestens 8 (Abbildung 40, $p < 0.0001$).

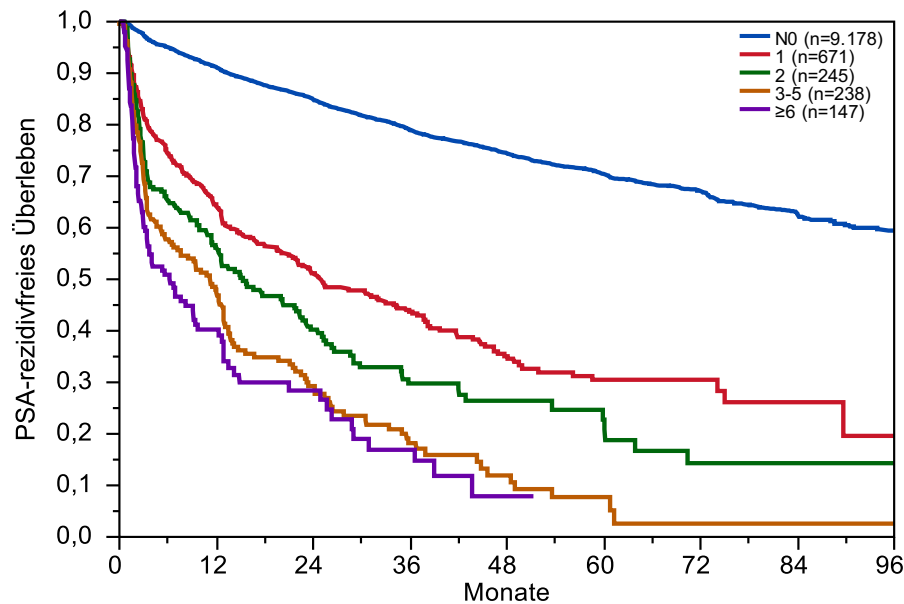


Abbildung 35: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 10.479 Patienten in Abhängigkeit der Anzahl der Lymphknotenmetastasen ($p < 0.0001$).

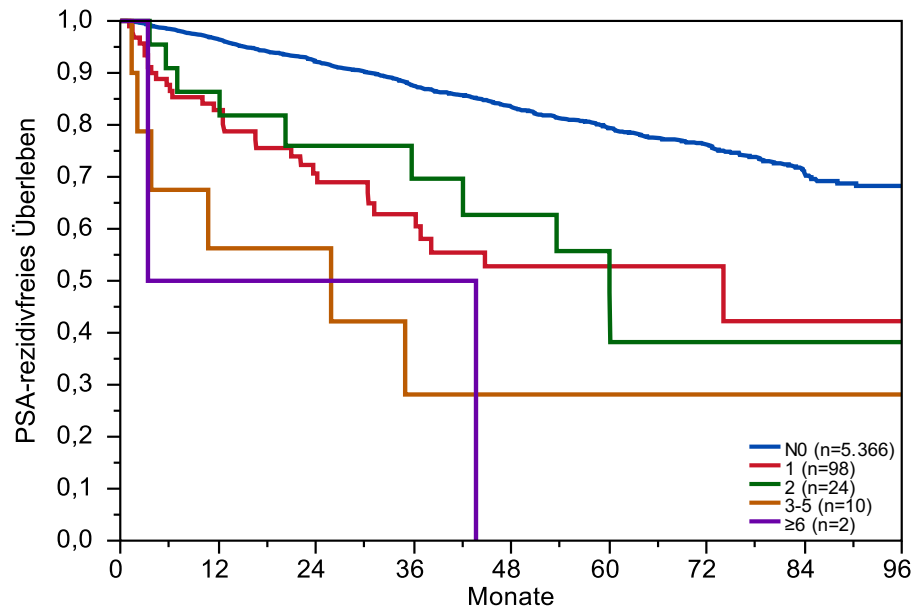


Abbildung 36: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 5.500 Patienten in Abhängigkeit der Anzahl der Lymphknotenmetastase in der Untergruppe Gleason 3+4=7 ($p < 0.0001$).

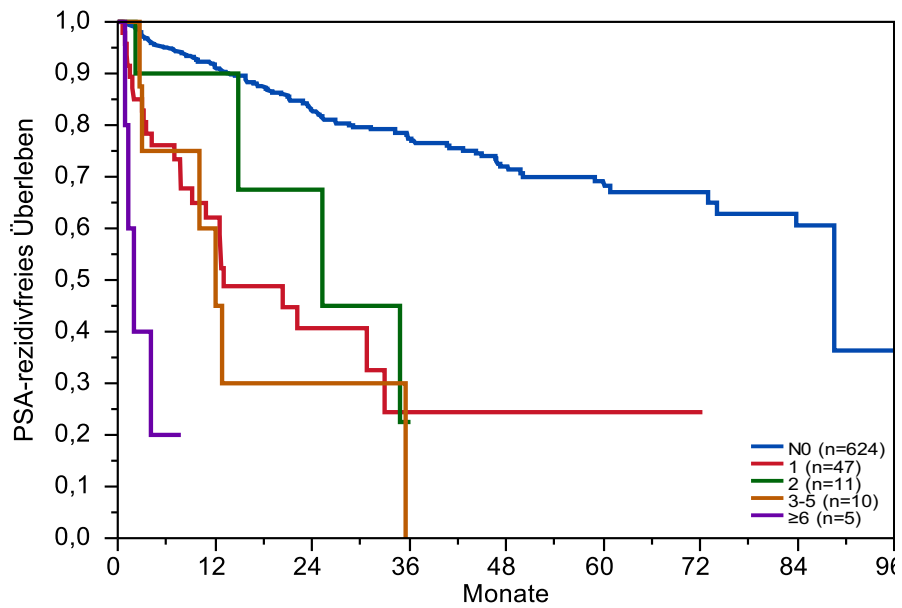


Abbildung 37: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 697 Patienten in Abhängigkeit der Anzahl der Lymphknotenmetastase in der Untergruppe Gleason 3+4, Tertiärgrad 5 ($p < 0.0001$).

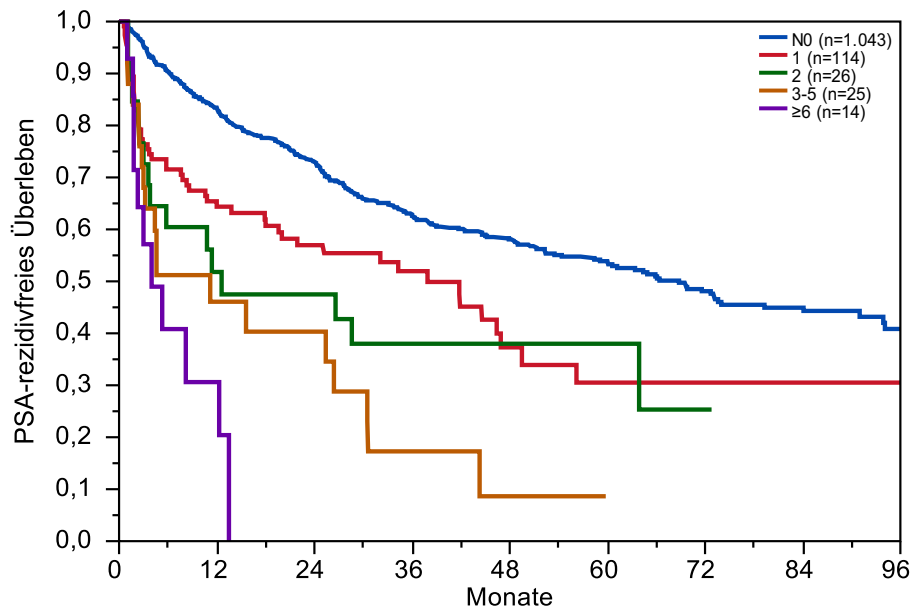


Abbildung 38: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 1.222 Patienten in Abhängigkeit der Anzahl der Lymphknotenmetastase in der Untergruppe Gleason 4+3=7 ($p < 0.0001$).

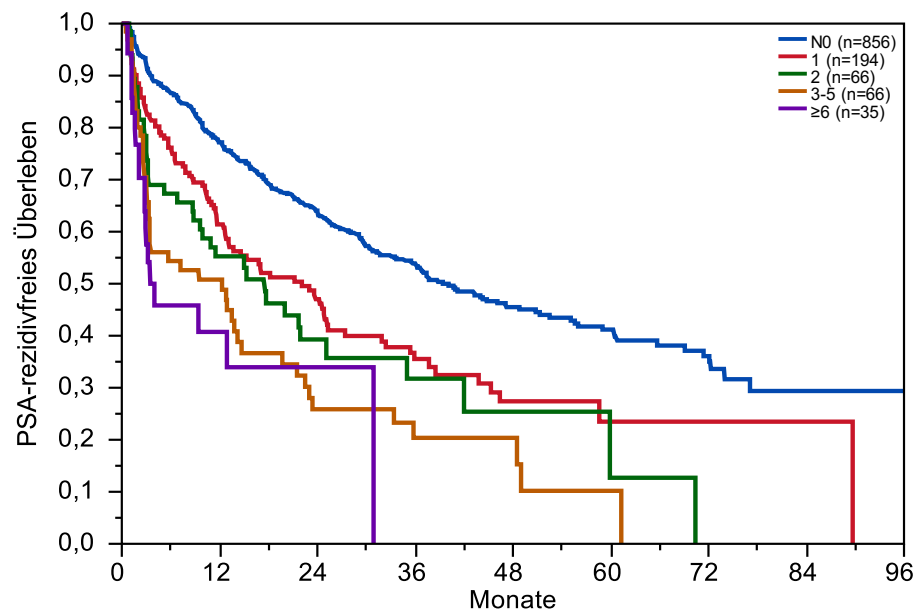


Abbildung 39: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 1.217 Patienten in Abhängigkeit der Anzahl der Lymphknotenmetastase in der Untergruppe Gleason 4+3, Tertiärgrad 5 ($p < 0.0001$).

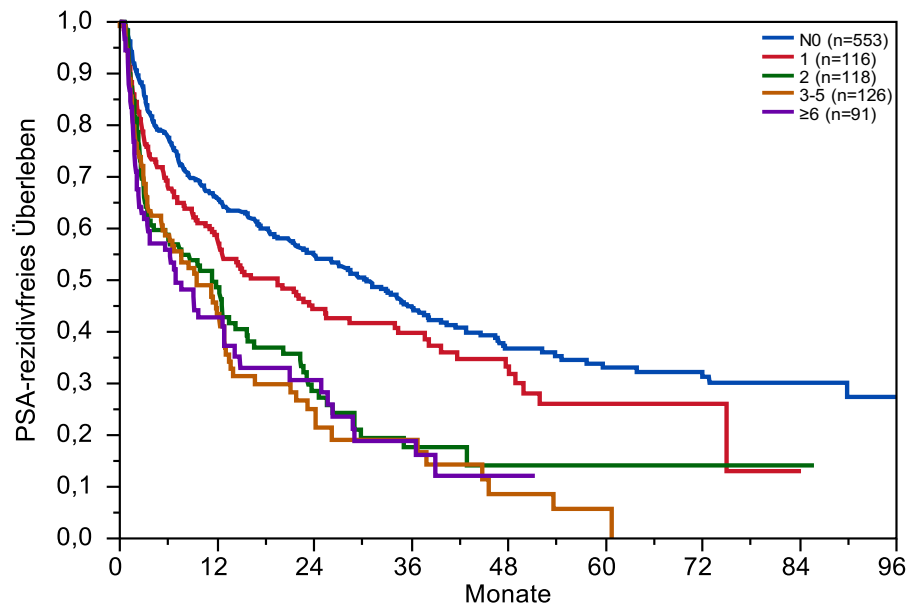


Abbildung 40: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 1.104 Patienten in Abhängigkeit der Anzahl der Lymphknotenmetastase in der Untergruppe Gleason ≥ 8 ($p < 0.0001$).

3.8 Einfluss der Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen auf das biochemische Rezidiv

Auch andere Verfahren zur Quantifizierung des Ausmaßes von Lymphknotenmetastasen erwiesen sich als signifikant mit der Prognose assoziiert. Dies gilt beispielsweise für die Gesamtfläche aller Lymphknotenmetastasen eines Patienten. Die entsprechenden Befunde sind dargestellt für die Gesamtpopulation (Abbildung 41, $n=10.479$, $p < 0.0001$), die 5.500 Gleason 3+4 Karzinome (Abbildung 42, $p < 0.0001$), die 697 Gleason 3+4, Tertiärgrad 5 Karzinome (Abbildung 43, $p < 0.0001$), die 1.222 Gleason 4+3=7 Karzinome (Abbildung 44, $p < 0.0001$), die 1.217 Gleason 4+3, Tertiärgrad 5 Karzinome (Abbildung 45, $p < 0.0001$) und die 1.104 Karzinome mit einem Gleason-Score von ≥ 8 (Abbildung 46, $p < 0.0001$).

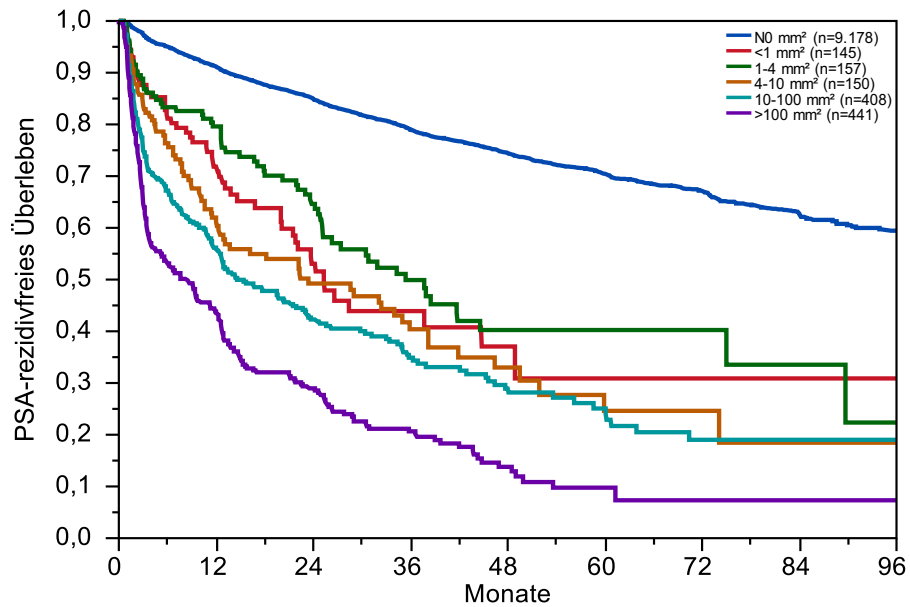


Abbildung 41: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 10.479 Patienten in Abhängigkeit der Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen (in mm²) (p<0.0001).

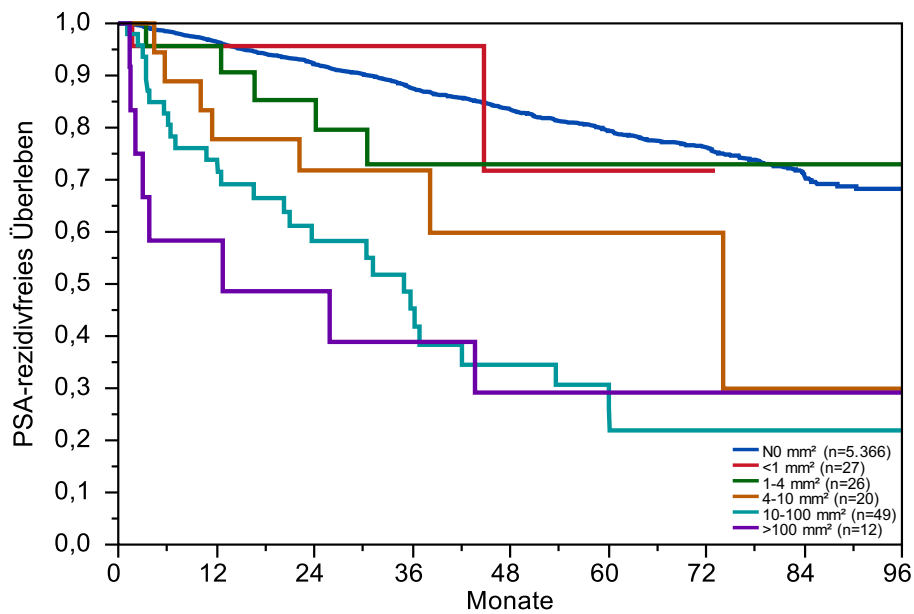


Abbildung 42: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 5.500 Patienten in Abhängigkeit der Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen (in mm²) in der Untergruppe Gleason 3+4=7 (p<0.0001).

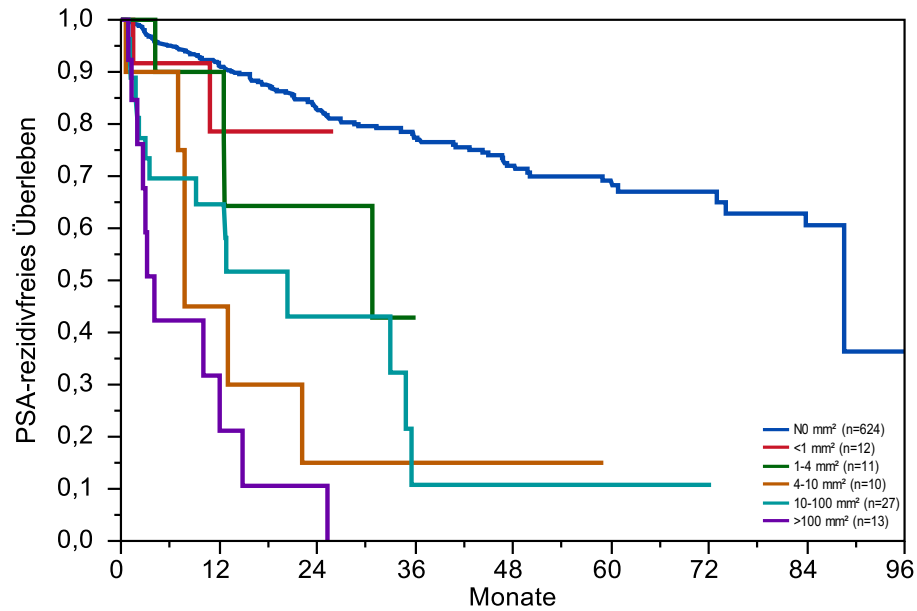


Abbildung 43: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 697 Patienten in Abhängigkeit der Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen (in mm²) in der Untergruppe Gleason 3+4, Tertiärgrad 5 ($p < 0.0001$).

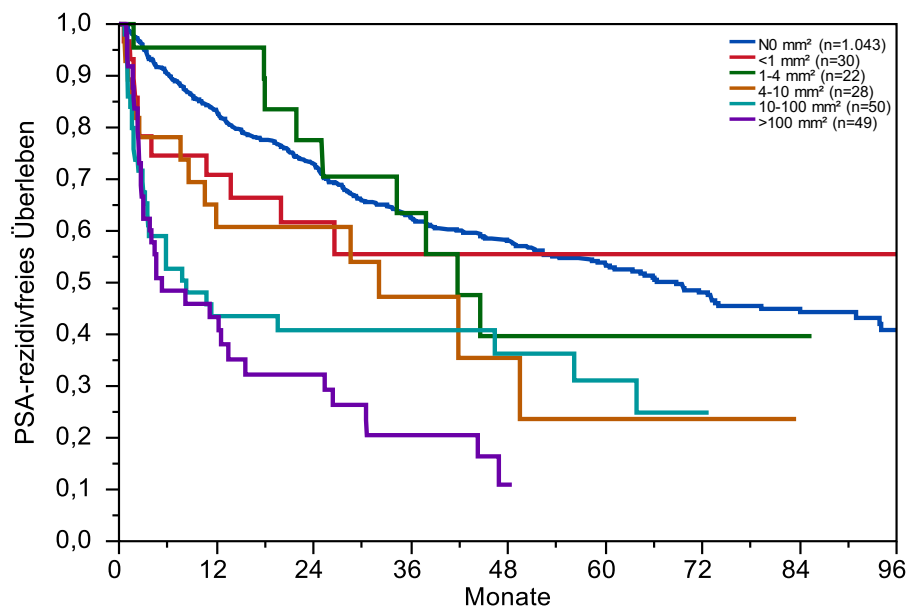


Abbildung 44: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 1.222 Patienten in Abhängigkeit der Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen (in mm²) in der Untergruppe Gleason 4+3=7 ($p < 0.0001$).

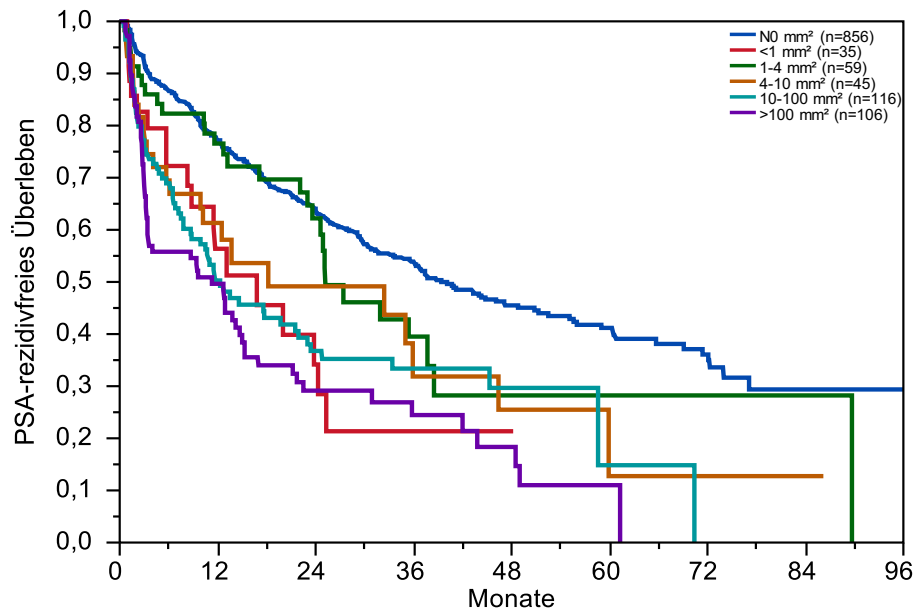


Abbildung 45: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 1.217 Patienten in Abhängigkeit der Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen (in mm^2) in der Untergruppe Gleason 4+3, Tertiärgrad 5 ($p < 0.0001$).

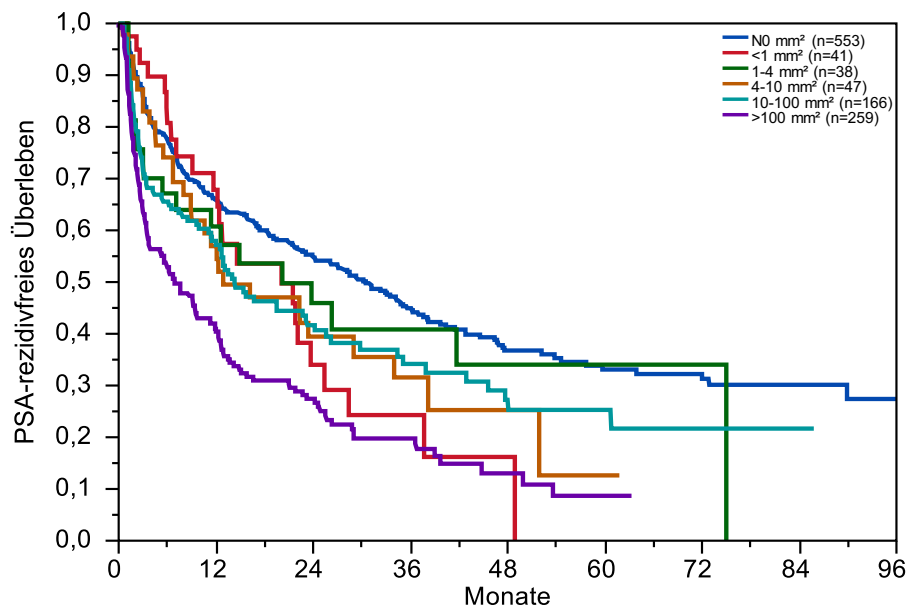


Abbildung 46: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 1.104 Patienten in Abhängigkeit der Gesamtfläche der Lymphknotenmetastasen (in mm^2) in der Untergruppe Gleason ≥ 8 ($p < 0.0001$).

3.9 Einfluss des Vorhandenseins extranodaler Ausdehnung auf das biochemische Rezidiv

Auch die extranodale Tumorausdehnung war mit dem biochemischen Rezidiv assoziiert, allerdings sehr geringgradig. Bereits bei Betrachtung des Gesamtkollektives wird klar (Abbildung 47, $n=10.473$, $p<0.0001$), dass der größte Unterschied zwischen N0 und N1-Patienten besteht. Im Gesamtkollektiv besteht auch bei Patienten mit nur einem Herd mit extranodaler Ausdehnung einer Lymphknotenmetastase ein statistisch signifikanter Prognoseunterschied im Vergleich zu Patienten mit fehlendem Nachweis einer extranodalen Tumorausbreitung ($p=0.0155$). Eine deutlich ungünstigere Prognose fand sich bei Patienten, bei denen mindestens in zwei Lymphknoten ein extranodales Tumorwachstum nachweisbar war. Dies betrifft aber automatisch nur Patienten mit multiplen Lymphknotenmetastasen, sodass dieser Prognoseunterschied auch dieser Tatsache geschuldet sein dürfte. Auch die geringgradig ungünstigere Prognose bei Patienten mit *einem* nachgewiesenen Extranodalbefall im Vergleich zu Patienten ohne vergleichbaren Extranodalbefall dürfte dadurch bedingt sein, dass je größer die Lymphknotenmetastasen sind und je mehr positive Lymphknoten gefunden werden, desto größer ist auch die Chance, dass ein extranodales Tumorwachstum durch den Pathologen gefunden werden kann. Die prognostische Bedeutung der extranodalen Ausdehnung in den Untergruppen, definiert durch verschiedene Gleasongrade, ist gering. Insbesondere finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit unifokaler und fehlender extranodaler Ausdehnung in den Gruppen der Gleason 3+4 Karzinome (Abbildung 48, $n=5.500$, $p<0.0001$), der 3+4, Tertiärgrad 5 Karzinome (Abbildung 49, $n=697$, $p<0.0001$), der Gleason 4+3 Karzinome (Abbildung 50, $n=1.221$, $p<0.0001$), der Gleason 4+3, Teriärgrad 5 Karzinome (Abbildung 51, $n=1.216$, $p<0.0001$) und der Karzinome mit einem Gleason-Score von ≥ 8 (Abbildung 52, $n=1.100$, $p<0.0001$).

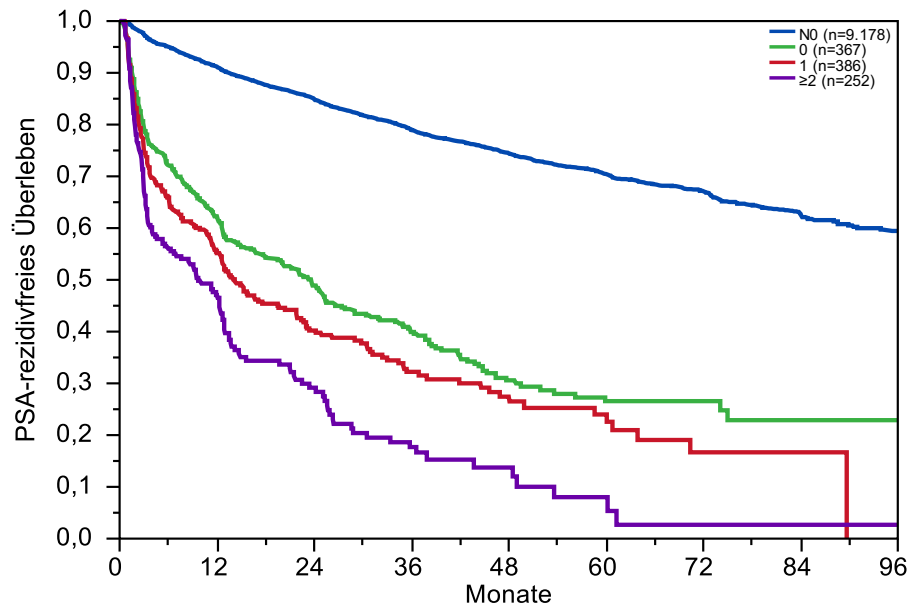


Abbildung 47: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 10.473 Patienten in Abhängigkeit des Vorhandenseins extranodaler Ausdehnung in Lymphknotenmetastasen ($p < 0.0001$). Lymphknotenmetastasen ohne extranodale Ausdehnung (grün) vs. extranodale Ausdehnung in nur einer Lymphknotenmetastase (rot) ($p = 0.0155$)

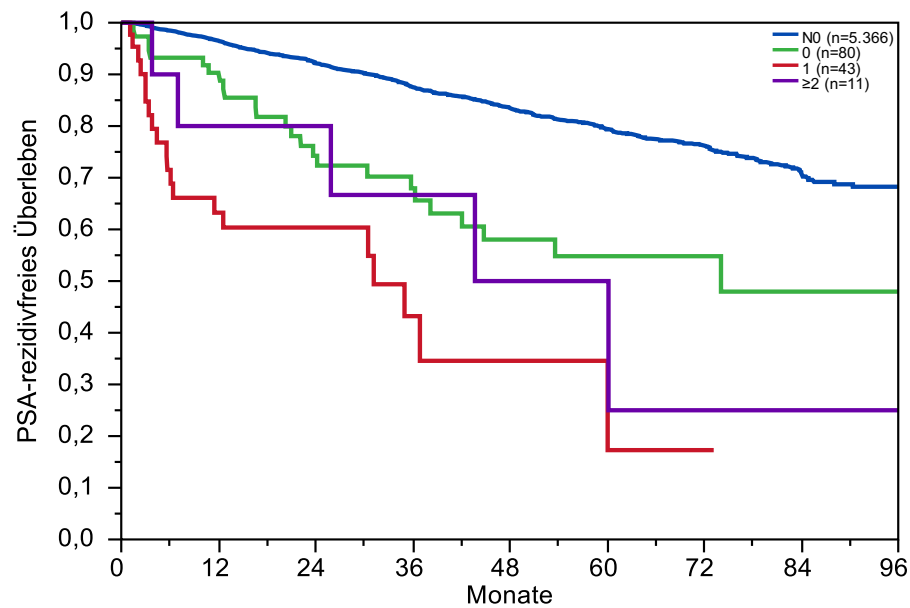


Abbildung 48: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 5.500 Patienten in Abhängigkeit des Vorhandenseins extranodaler Ausdehnung in Lymphknotenmetastasen in der Untergruppe Gleason 3+4=7 ($p < 0.0001$).

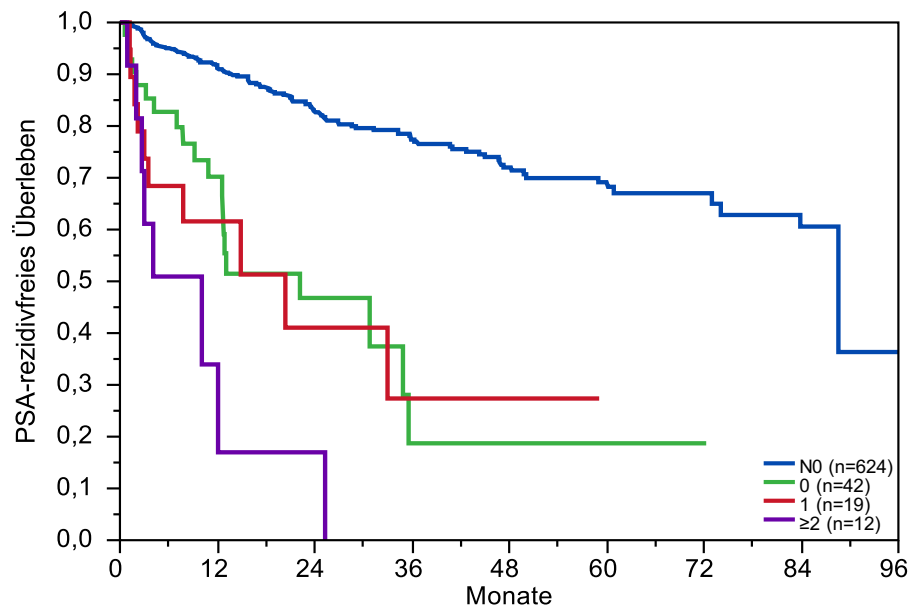


Abbildung 49: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 697 Patienten in Abhängigkeit des Vorhandenseins extranodaler Ausdehnung in Lymphknotenmetastasen in der Untergruppe Gleason 3+4, Tertiärgrad 5 ($p < 0.0001$).

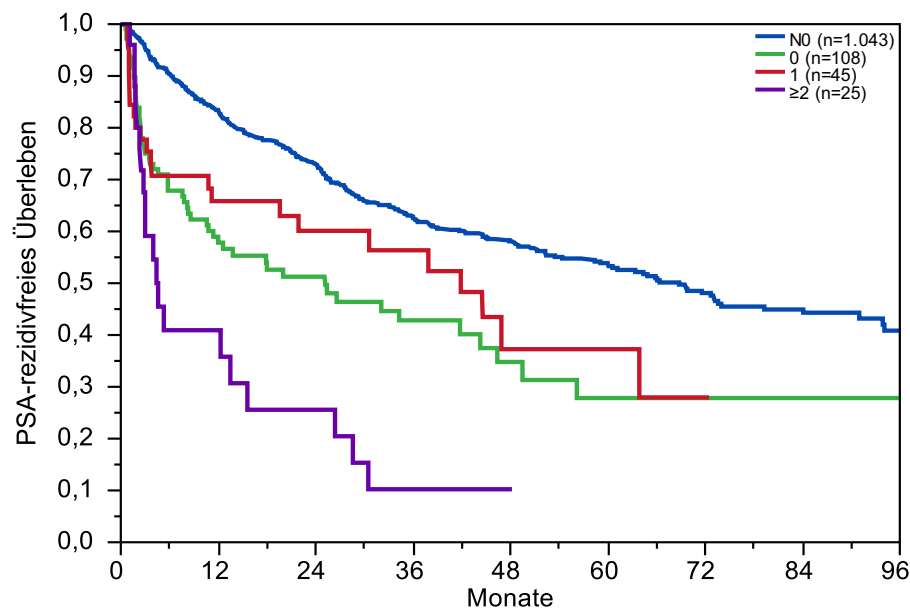


Abbildung 50: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 1.221 Patienten in Abhängigkeit des Vorhandenseins extranodaler Ausdehnung in Lymphknotenmetastasen in der Untergruppe Gleason 4+3=7 ($p < 0.0001$).

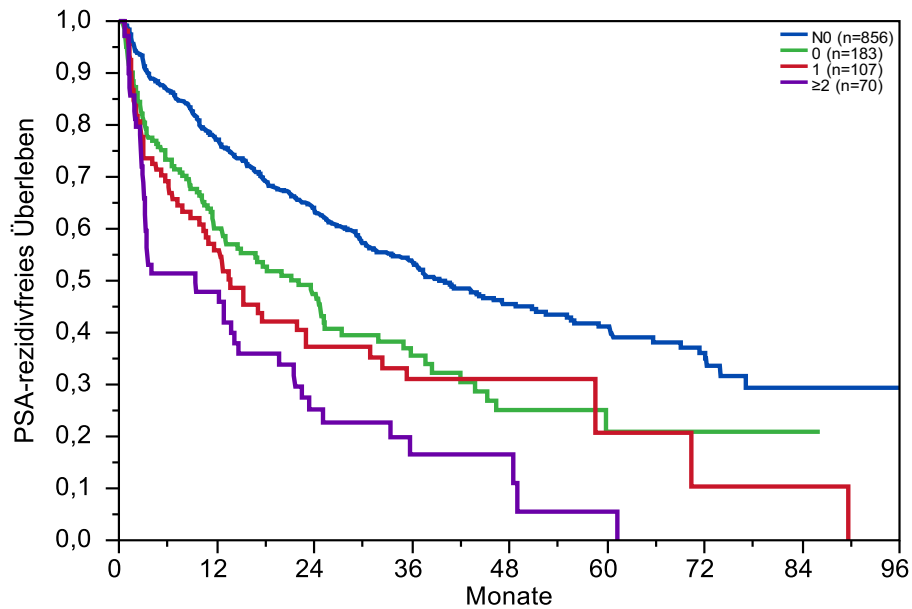


Abbildung 51: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 1.216 Patienten in Abhängigkeit des Vorhandenseins extranodaler Ausdehnung in Lymphknotenmetastasen in der Untergruppe Gleason 4+3, Tertiärgrad 5 ($p < 0.0001$).

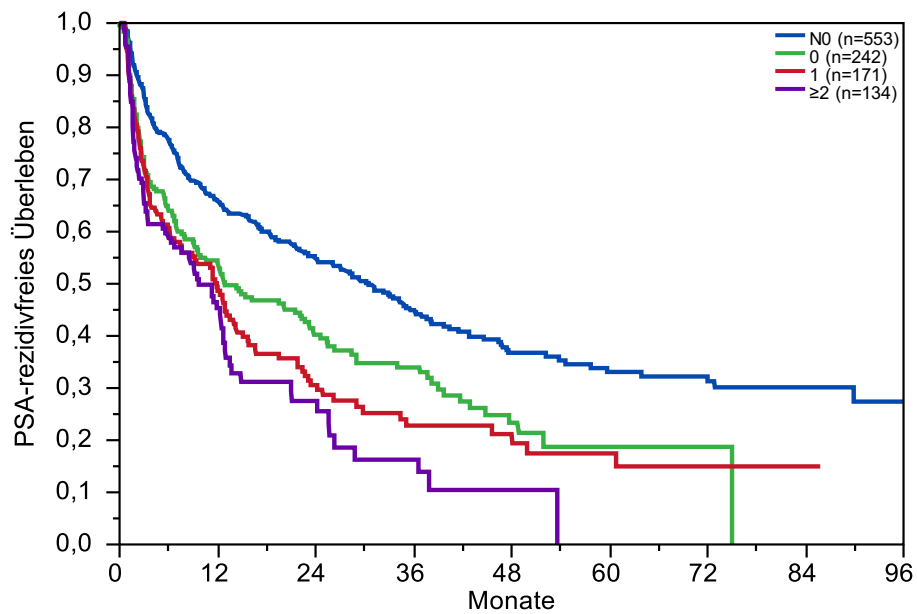


Abbildung 52: Biochemisches rezidivfreies Überleben bei 1.100 Patienten in Abhängigkeit des Vorhandenseins extranodaler Ausdehnung in Lymphknotenmetastasen in der Untergruppe Gleason ≥ 8 ($p < 0.0001$).

4 Diskussion

Die Metastasierung ist für die Prognose eines Malignoms der entscheidende Faktor. Beim Prostatakarzinom – wie bei vielen anderen Tumoren – lässt sich ein neu identifizierter Tumor relativ einfach lokal behandeln. Mit der Entnahme der Prostata ist ein Prostatakarzinompatient dann geheilt, wenn bis zum Zeitpunkt der Operation keine Metastasen aufgetreten sind und der lokale Tumor durch die operative Maßnahme komplett entfernt wurde. Praktisch alle Prostatakrebspatienten, welche an den Folgen ihrer Krebserkrankung versterben, sterben letztlich an ihren Metastasen. Alleine in Deutschland versterben somit mehr als 13.000 Männer jährlich an den Folgen eines metastasierenden Prostatakarzinoms [3].

Grundsätzlich können Prostatakarzinome über die Blutbahn oder die Lymphgefäße metastasieren. Die beiden Metastasierungsarten unterscheiden sich fundamental. Im Falle von lymphogenen Metastasen werden die Tumorzellen in den regionären Lymphknoten aufgefangen. Diese Metastasen können zwar mit der Zeit wachsen, doch machen Lymphknoten-Metastasen praktisch nie Symptome. Die Lymphknoten liegen nicht neben vital relevanten Strukturen, in welche sie einwachsen könnten und auch die tumoröse Zerstörung der Lymphknoten bleibt ohne Relevanz. Der Verlust von Lymphknoten wird von Menschen ohne relevante Störungen, - zum Beispiel des Immunsystems - toleriert. Lymphknoten-Metastasen sind somit eigentlich nicht gefährlich. Dies steht ganz im Gegensatz zur Natur von hämatogenen Metastasen, welche vorwiegend im Knochen, aber auch in praktisch alle anderen Organe, zum Beispiel der Lunge oder der Leber, zu finden sind. In einer Untersuchung an mehr als 1500 autopsierten Patienten hatten Bubendorf et al. [37] die folgenden Metastasierungshäufigkeiten beim Prostatakarzinom beschrieben. Unter den insgesamt 1589 autopsierten Patienten wurden bei 35% (556) hämatogene Metastasen des Prostatakarzinoms gefunden. Unter diesen waren die häufigsten Lokalisationen Knochen (90%), Lunge (46%), Leber (25%), Pleura (21%) und Nebennieren (13%). Außerdem fiel in dieser Autopsie-Studie auf, dass es neben der hämatogenen Metastasierung vom Cava-Typ eine retrograde venöse Metastasierung über die Prostatavenen in die Wirbelsäule zu geben scheint, welche schon früh im metastatischen Prozess vorkommt. Denn die primären Prostatatumoren bei Wirbelsäulen-Metastasen sind durchschnittlich kleiner (4-6 cm) als bei Lungenmetastasen (6-8 cm). Zudem ist auffällig, dass ein Großteil der Metastasen in der Wirbelsäule im lumbalen Bereich liegt (97%

lumbal vs. 38% zervikal) [37].

Die Bedeutung der Lymphknoten-Metastasierung liegt unter anderem darin, dass sie bei vielen Tumorarten wesentlich früher entdeckt werden kann als die hämatogene Metastasierung. Bei vielen Tumorerkrankungen werden nämlich regionäre Lymphknoten, die typischen Absiedlungsorte der frühen lymphogenen Metastasierung, mit dem operierten Tumor zusammen entfernt. Die minutiöse pathologische Untersuchung der entfernten Lymphknoten erlaubt – je nach Aufwand der Untersuchung – häufig den Nachweis von selbst mikroskopisch kleinen Lymphknoten. Der Nachweis von Lymphknoten-Metastasen wird als bedeutend angesehen, weil er eine generelle Metastasierungsfähigkeit des Tumors anzeigen soll. Damit ist der Nachweis einer Lymphknoten-Metastasierung ein wichtiger Parameter zur Indikationsstellung einer adjuvanten Therapie. Bei vielen Tumorarten werden alle N1-Patienten adjuvant chemotherapiert. Auch beim Prostatakarzinom ist der Nachweis von Lymphknoten-Metastasen ein relevanter Prognosefaktor. In einer kürzlichen Untersuchung aus dem UKE konnte gezeigt werden, dass sowohl bei gleichzeitiger Betrachtung aller Tumoren, wie auch in allen Untergruppen von Tumoren mit identischem Gleason-Grad, das Vorliegen von Lymphknoten-Metastasen eng mit einem ungünstigen Verlauf des Tumors assoziiert war. Dies galt auch dann, wenn die nachgewiesenen Metastasen sehr klein (<1 mm Durchmesser) waren [25].

Die Untersuchung von Leleu et al. [25] hatte auch deutlich gemacht, dass die minutiöse Untersuchung des bei der Lymphadenektomie entfernten Fettgewebes entscheidend für den Nachweis von Lymphknoten-Metastasen ist. Während der letzten Jahre war die Präparationsmethode zur Untersuchung des bei der Lymphadenektomie entfernten Fettgewebes am UKE mehrfach verändert worden. Seit 2005 war dadurch die Zahl der pro Patienten durchschnittlich entfernten Lymphknoten von 6,8 auf 17,4 (155.88% Steigerung) und die Zahl der N1-Patienten von 8% auf 16,7% (108.75% Steigerung) angestiegen. In der gleichen Zeitspanne ist die Zahl der Patienten, welche im Rahmen ihrer Prostatektomie auch lymphadenektomiert worden waren, von etwas über 50% auf beinahe 90% angestiegen. Die Gründe für die häufigere Indikationsstellung zur Lymphadenektomie liegen darin, dass auch eine therapeutische Rolle der Lymphadenektomie postuliert werden kann. Verschiedene Studien der letzten Jahre hatten Anhaltspunkte dafür ergeben, dass eine ausgedehnte Lymphadenektomie bei Patienten mit nur kleinen Lymphknoten-Metastasen eine therapeutische Rolle spielt und einen kurativen Effekt haben kann. Bader et al. haben beispielsweise in einer Untersuchung von 92 N1-Patienten gezeigt, dass

eine akribische Lymphadenektomie ohne adjuvante Therapien bei Patienten mit nur geringer Metastasenmenge und nur einem befallenem Lymphknoten eine gute Prognose ergibt. So waren nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren 39% (15) der Patienten mit nur einer Metastase frei von klinischen Symptomen oder einem biochemischen Rezidiv [38]. Auch Schumacher et al. postulieren in ihrer Studie von 122 N1-Patienten, dass Patienten von einer radikalen Prostatektomie und einer erweiterten Lymphadenektomie profitieren. Ihre Daten zeigen auf, dass bei Patienten mit ≤ 2 positiven Lymphknoten nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren das krebsspezifische Überleben bei 78,6% liegt, im Vergleich zu Patienten mit ≥ 3 positiven Lymphknoten (33,4%, $p < 0.001$). Es sollte in Betracht gezogen werden ein solches Patientenkollektiv mit ≤ 2 positiven Lymphknoten in kurativer Absicht behandeln zu können [39]. Allaf et al. konnten ebenfalls zeigen, dass eine ausgedehnte Lymphadenektomie gegenüber einer limitierten Lymphadenektomie die Prognose deutlich verbessert. Es können auf diese Weise mehr Lymphknoten entfernt werden (11,6 vs 8,9, $p < 0.0001$) und mehr nodal positive Patienten entdeckt werden (3,2% vs 1,1%, $p < 0.0001$). Eine ausgedehnte Lymphadenektomie führt nach 5 Jahren vor allem in der Subgruppe von Patienten, bei denen weniger als 15% der entnommenen Lymphknoten befallen waren, zu einem biochemischen rezidivfreiem Überleben von 43% vs 10% bei der limitierten Lymphadenektomie ($p < 0.01$) [40]. Schiavina et al. kamen zu dem Schluss, dass eine ausgedehnte Lymphadenektomie vor allem in der Subgruppe von Patienten mit mittlerem und hohem Risiko für einen Nodalbefall ($n=470$) von Vorteil ist und eine signifikante Prognoseverbesserung für das biochemische rezidivfreie Überleben darstellt ($p=0.023$). In der Subgruppe der Patienten mit geringem Risiko für einen Nodalbefall ($n=402$) erbrachten die Daten keine Signifikanz für einen Überlebensvorteil ($p=0.599$) [41].

Die großzügige Indikationsstellung zur Lymphadenektomie hat allerdings auch einen Nachteil. Die Lymphadenektomie ist mit einer Morbidität verbunden. Circa 2,3-10,3% der Patienten entwickeln postoperativ eine symptomatische Lymphozele [42, 43, 44, 45]. Lymphozelen wurden erstmalig 1955 in der Gynäkologischen Literatur von Mori beschrieben [46]. Lymphozelen sind ein mit Lymphflüssigkeit gefüllter Raum, welcher extraperitoneal liegt und nicht von Epithel ausgekleidet ist. Sie können innerhalb der ersten Wochen oder manchmal auch 1 Jahr postoperativ auftreten [47]. Lymphozelen können hartnäckige Beschwerden wie Schmerzen im Unterbauch, ödematöse Schwellung der Beine, Fieber, sekundäre Infektionen oder eine Kompression der Iliacalvenen aufgrund

ihrer Größe und Lage verursachen und machen oft eine langwierige Nachbehandlung notwendig. Auch kann es zu thrombembolischen Ereignissen kommen. Um diese relevante Komplikation therapieren zu können sind auch Eingriffe wie die perkutane Drainage oder auch laparoskopische/offene chirurgische Eingriffe notwendig [44]. Eine andere Studie von Van Praet et al. beschreibt ein deutlich häufigeres Auftreten von Lymphknoten (64%), von denen aber nur ein Teil symptomatisch wird (13%) [48]. Dementsprechend wäre es gegebenenfalls sinnvoll, bei Patienten mit nur sehr geringem Metastasierungsrisiko auf eine Lymphadenektomie zu verzichten. Der Gleason-Grad und das Serum PSA sind die wichtigsten präoperativ vorliegenden Risikoparameter zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Lymphknoten-Metastasierung. Alle bisher durchgeführten Studien, welche Gleason-Grad und Lymphknoten-Metastasierung verglichen haben, fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen diesen Parametern. In Tabelle 2 sind die wichtigsten/größten diesbezüglichen Studien dargestellt. Die Darstellung zeigt die Metastasierungshäufigkeit bei verschiedenen Gleason-Graden bei Verwendung traditioneller Gleason-Gruppen.

Tabelle 2: Zusammenhang zwischen klassischem Gleason-Grad und der Lymphknotenmetastasierung in bisher durchgeführten Studien

Studie	Jahr	n	%-N1	Gleason ≤ 3 + 3 (%-N1)	Gleason 3+4 (%-N1)	Gleason 7 (%-N1)	Gleason 4+3 (%-N1)	Gleason ≥ 8 (%-N1)	p-Wert
Abdollah et al. [49]	2012	3.064	10.0	1.880 (3.6%)		901 (15.2%)		283 (36.0%)	<0.001
Abdollah et al. [50]	2012	20.788	2.5	7.765 (0.2%)	7.852 (0.2%)		2.506 (4.2%)	2.665 (12.3%)	<0.001
Boorjian et al. [51]	2007	10.261	4.9	6.630 (1.6%)		2.956 (9.0%)		666 (19.7%)	<0.001
Briganti et al. [52]	2012	588	8.3	223 (0.4%)		282 (7.8%)		63 (31.8%)	<0.001
Cheng et al. [53]	2001	3.463	9.3	2.244 (4.0%)		993 (16.6%)		226 (29.6%)	<0.001
Dorin et al. [54]	2013	2.487	6.0	1.001 (0.8%)		1.168 (4.5%)		312 (28.8%)	<0.01
Gacci et al. [55]	2013	860	11.7	249 (2.4%)		449 (9.8%)		162 (31.5%)	<0.001
Kim et al. [56]	2016	2.316	3.8	695 (0.1%)		1.135 (1.6%)		486 (14.0%)	-

Auch wenn der Gleason-Grad ganz theoretisch ein wunderbarer Prädiktor für das Metastasierungsrisiko ist und beispielsweise beim Gleason 3+3=6 Lymphknoten-Metastasen praktisch gar nicht vorzukommen scheinen, gibt es dennoch einige Schwierigkeiten bei der Anwendung der Gleason-Gradierung in der täglichen Routine. Hauptproblem des Gleason-Grades ist die mangelnde Reproduzierbarkeit in der täglichen Praxis. Viele Patienten, bei denen das Karzinom in der initialen Stanze als relativ blande beschrieben wurde (Gleason 3+3 oder Gleason 3+4), haben an ihren Operationspräparaten deutlich ungünstigere Befunde. Eine offensichtliche Ursache für diese Gradierungsdifferenzen ist die häufig anzutreffende Heterogenität der Tumoren [57, 58]. Viele Tumoren sind in der Prostata multifokal und enthalten neben den in der Biopsie erfassten low-grade Anteilen eben auch weitere, in der Biopsie möglicherweise nicht erfasste, high-grade Fraktionen. Zu dieser schicksalshaften und nicht zu vermeidenden „sampling error“ Problematik, kommt eine ausgeprägte interobserver Variabilität bei der pathologischen Beurteilung hinzu. In einer kürzlich durchgeführten Doktorarbeit von Florian Lutz am UKE [59] waren alle Fälle zusammengefasst worden, bei denen mehrere Pathologen Prostatabiopsien in die Kategorien Gleason 3+3=6, 3+4=7, 4+3=7 und $\geq 4+4=8$ eingeteilt hatten. Bei jedem einzelnen von mehreren Pathologen beurteilten Fall war jede der genannten vier Diagnosen mindestens in einem kleinen Prozentsatz gestellt worden. Diese Diskrepanzen sind dramatisch, unterscheiden sich doch die prognostische Erwartung zwischen einem Gleason 3+3=6 und einem Gleason 4+4=8 Karzinom grundlegend.

Einer der Gründe für die Variabilität in der Interpretation verschiedener Befundmuster zwischen verschiedenen Pathologen könnte die immer wieder erscheinenden Neuregelungen zum Gleason-Grading sein. Das Gleason-Grading war 1966 von Donald Gleason erstmals beschrieben und von ihm letztmals 1992 präzisiert worden [60, 61]. 2005 hatte eine Gruppe von Pathologen um Jonathan Epstein eine Publikation verfasst, mit dem Ziel die Haltung von verschiedenen Experten zu schlecht definierten Problembereichen des Gleason-Gradings zu beschreiben [62]. Die 2005 erschienene Publikation wurde aber von einigen Exponenten als Neuregelung des Gleason-Grades deklariert. Das hat einzelne Pathologen dazu bewogen ihre Gleason-Gradierung massiv zu verändern. Beispielsweise reduzierte sich die Zahl der Gleason $\leq 3+3=6$ Karzinomen bei Helpap et al. von 48% auf unter 23% [63]. Mittlerweile „bewirbt“ ein Teil der „Pathologengemeinde“ eine weitere Neuregelung des Gleason-Grades, bei der die etablierten Gruppen Gleason $\leq 3+3=6$, 3+4=7, 4+3=7, 4+4=8 und $\geq 4+5=9$ neu als „Prognosegruppen 1-5“ benannt

werden sollen. Die Veränderung wird dadurch legitimiert, dass Urologen die Befunde einfacher mit den Patienten besprechen können. Es sei einfacher den Patienten zu erklären, Prognosegruppe 1 sei die günstigst mögliche Karzinomvariante, anstelle von Gleason 3+3=6. Ob dieser Vorteil der Kommunikation mit dem Patienten es rechtfertigt, die seit beinahe 50 Jahren etablierte Gradierung des Prostatakarzinoms umzubenennen, bleibt abzuwarten. Falls die urologische "Community" dies akzeptiert, müsste als nächstes auch die pT Einteilung geändert werden. Auch hier ist das günstigste Stadium ein pT2, währendem ein pT1 in der Realität nicht vorkommt.

Das eigentliche Problem der Interobserver Variabilität wird durch die neue Nomenklatur aber nicht tangiert. Eine andere Entwicklung aus dem UKE ist hier möglicherweise hilfreich. Seit mehr als 10 Jahren werden am UKE routinemäßig die prozentualen Anteile der Gleason 3, 4 und 5 Komponenten bei jeder Prostatabiopsie und jedem Prostatektomie-Präparat erfasst. Die kürzlich erfolgte statistische Auswertung dieser Parameter hat ergeben, dass die Berücksichtigung der „quantitativen Gleason-Grad“ Aspekte wesentliche subtilere prognostische Aussagekraft besitzt als die traditionellen Gleason-Gruppen. De facto scheint es so zu sein, dass die Aggressivität eines Prostatakarzinoms mit jedem Prozentpunkt von zusätzlichem ungünstigem Gleason-Muster (Gleason 4 oder 5) schlechter wird. Eine wesentliche Motivation diese Doktorarbeit durchzuführen war die Klärung der Frage, inwieweit die prozentualen Anteile der Gleason 4 Muster (quantitatives Gleason-Grading) auch für die Prädiktion von Lymphknoten-Metastasen relevant sein könnten. Speziell haben wir uns die Frage gestellt, ob die quantitativen Gleason-Werte es erlauben innerhalb der Kategorien Gleason 3+4=7 und 4+3=7 weitere, relevante Untergruppen bezüglich des Metastasierungsrisikos zu definieren. Die Daten unserer Untersuchung zeigen nun, dass dies in erheblichem Ausmaß der Fall ist. Wie auch bezüglich PSA-Rezidiv bei Prostatektomien beschrieben unterscheiden sich Gleason 3+3=6 Karzinome unwesentlich in ihrer Metastasierungswahrscheinlichkeit von Gleason 3+4 Karzinomen mit 5 oder 10% Gleason 4 Anteil, währendem das Risiko bei Patienten mit Gleason 4 Anteilen um die 40% bereits substantiell zu sein scheint. Dieser Befund unterstreicht zusätzlich die Bedeutung der quantitativen Gleason-Aspekte und macht deutlich, dass Prostatakarzinomdiagnosen diesen Beurteilungspunkt auf alle Fälle enthalten müssen. Die Subgruppen-Analysen der vorliegenden Doktorarbeit machen auch deutlich, dass dem quantitative Gleason-Grad bei jedem Stadium (pT2, pT3a, pT3b und pT4) eine relevante Aussagekraft bezüglich der Metastasierungswahrscheinlichkeit zukommt.

Die immer mehr in den Vordergrund tretende Frage ist, ob Patienten mit Lymphknoten-Metastasen adjuvant behandelt werden sollen, entweder mit einer erweiterten lokalen Radiotherapie oder auch im Sinne einer Chemotherapie. Dabei stellt sich die Frage, ob grundsätzlich alle Patienten mit Lymphknoten-Metastasen für eine solche Therapie in Frage kommen oder nur ein Teil dieser Patienten. Dass nicht alle N1-Patienten eine adjuvante Therapie benötigen steht außer Frage, sind doch viele N1-Patienten nach Prostatektomie und Lymphadenektomie offensichtlich geheilt. Die Frage ist nun, ob die Patienten, welche trotz N1-Situation eine günstige Prognose haben, auch als solche identifiziert werden können. In der vorangegangenen Doktorarbeit von Diane Leleu wurde gezeigt, dass neben der simplen Tatsache, nodale Metastasierung ja oder nein, auch das Ausmaß der Metastasierung prognostische Relevanz besitzt. Die Arbeit zeigte, dass die Prognose mit der Zahl der befallenen Lymphknoten und (zumindest ab einem Durchmesser von 1 cm) auch bei zunehmender Größe der Lymphknoten-Metastasen ungünstiger wurde. Ein zweiter Hauptaspekt meiner Doktorarbeit war eine Weiterführung dieser Fragestellung.

Zur besseren Beurteilung der Metastasierungsmenge wurden alle Metastasen noch einmal nachbeurteilt und es wurde als Surrogat-Parameter für das gesamte Metastasenvolumen die „Gesamte Metastasenfläche“ aller nachgewiesenen Metastasen bestimmt. Die Daten unserer Untersuchung zeigen, dass diese gesamte Metastasenfläche eine besonders große prognostische Bedeutung besitzt. Auch andere Untersuchungen hatten in der Vergangenheit über Zusammenhänge zwischen der Metastasenmenge und der Patientenprognose bei N1-Patienten berichtet. Schumacher et al. haben beschrieben, dass Patienten mit ≥ 3 positiven Lymphknoten eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen, als jene mit nur 1 oder 2 positiven Lymphknoten, dies auch ohne anschließende adjuvante Behandlung (krebsspezifisches Überleben nach 10 Jahren 33.4% vs 72% vs 79%, $p < 0.001$) [39]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Daneshmand et al. bei ihren Untersuchungen 235 N1-Patienten. Lagen 1 oder 2 positive Lymphknoten vor, so war das klinische rezidivfreie Überleben nach 10 Jahren bei 70% beziehungsweise bei 73%, waren es hingegen ≥ 5 positive Lymphknoten, so sank die Prognose auf 49% ($p = 0.0031$) [64]. In einer Studie von 507 nodal positiven Patienten beschrieben auch Boorjian et al. einen Einfluss der Metastasenmenge auf die Patientenprognose. Das krebsspezifische Überleben lag nach 10 Jahren bei 90%, bei positiven Befall eines Lymphknotens und bei 79%, wenn ≥ 2 positive Lymphknoten gefunden wurden ($p < 0.001$). Die Prognose für ein

biochemisches rezidivfreies Überleben lag in den genannten Gruppen bei 57% vs 54% ($p < 0.001$) [51]. In einer weiteren Studie von Seiler et al. wurde ebenfalls beschrieben, dass Patienten mit nur einer Lymphknotenmetastase eine gute krebsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren haben (75%) und über den gesamten Beobachtungszeitraum sogar ohne adjuvante Nachbehandlung eine Chance von 20% besitzen, frei von biochemischen Rezidiven zu sein [65].

Ein weiterer Parameter, der bei Lymphknoten-Metastasen als prognoserelevant diskutiert wird, ist die Ausdehnung der Metastasen in das perinodale Fettgewebe. Die Fähigkeit von Metastasengewebe aus dem Lymphknoten auszuwachsen und in das perinodale Fettgewebe zu gelangen wird als Ausdruck der Aggressivität des tumorösen Gewebes gewertet. Tatsächlich ist es intuitiv anzunehmen, dass die metastatischen Gewebe, welche den Lymphknoten nicht verlassen können und von der Organkapsel „gefangen gehalten“ werden können, weniger gefährlich sind, als diejenigen Tumorverbände, welche es schaffen die Lymphknoten-Kapsel zu durchbrechen. Beim Mammakarzinom wurde beispielsweise gezeigt, dass die perinodale Ausbreitung des Tumorgewebes mit der Tumorgroße, der Invasion von lymphatischen, perineuralen und vaskulärem Gewebe, dem Tumornekrose-Status und der Beteiligung von axillären Lymphknoten Level III assoziiert ist [26]. Die Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von weiterer Literatur, bei der die perinodale Infiltration von Tumorgewebe bei anderen Tumorarten als Prognoserelevant gefunden worden ist. Unsere systematische Nachbeurteilung von mehr 3900 Lymphknoten, hatte eine perinodale Ausbreitung in immerhin 1413 der Lymphknoten (36%) ergeben. Bemerkenswerterweise findet sich in unserem Kollektiv von metastasierten Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen extranodalem Wachstum und der Patientenprognose ($p = 0.0155$), selbst wenn nur ein einziger Lymphknoten mit extranodalem Wachstum gefunden wurde.

Tabelle 3: Prognose extranodaler Ausbreitung in verschiedenen Entitäten. Basierend auf der systematischen Übersicht von Wind et al. aus dem Jahre 2007 [83].

Entität	Studie	Jahr	Anzahl N1	Anteil ENA	Follow-up (Monate)	p-Wert univariat	p-Wert multivariat	Gesamtüberleben		p-Wert
								5 Jahre ENA negativ	positiv	
Blase	Nakagawa et al. [66]	2012	46	41.3	32 (3-272)	0.0338	0.0445			
Colon	Wind et al. [67]	2007	111	52.3	74 (16-151)	0.003	-			
Colorektal	Komuta et al. [68]	2001	84	55	36-108	<0.01	-			
Lunge	Lee et al. [69]	2007	199	63.3	63-168	<0.05	<0.001	40.7	13.5	<0.001
Magen	Nakamura et al. [70]	2005	135	29	>21	<0.0001	<0.0001	61	23	<0.0001
Magen	Di Giorgio et al. [71]	1991	121	52	>10	<0.05	<0.01	44.8	17.5	<0.05
Magen	Zacho et al. [72]	1963	47	58	-	-	-	38	5	
Mamma	Stranzl et al. [28]	2006	274	33.2	-	0.0066	0.007	87	66	0.0048
Mamma	Altinyollar et al. [26]	2007	368	36.7	49 (12-106)	-	-	82.3	74.8	0.04
Niere	Dimashkieh et al. [73]	2005	69	41	13 (0-120)	-	-			
Ösophagus	Paraf et al. [74]	1995	34	65	52	<0.001	<0.05	33	0a	
Ösophagus	Lerut et al. [75]	2003	162	63	-	0.0001	0.0003	40.9	18	0.0001
Ösophagus	Lagarde et al. [76]	2006	251	66	58 (12-143)	<0.001	<0.001	44	12	0.001
Papilla Vateri	Gaag et al. [77]	2006	75	59	28 (0.2-172)	0.006	0.01	20	9	<0.001
Penis	Pandey et al. [78]	2006	102	53	-	<0.05	<0.001			
Plattenepithelkarzinom	Jung et al. [79]	2014	191	66.5	58 (19-153)	-	<0.05			
Kopf/Hals										
Rektum	Heide et al. [80]	2004	96	33	47 (14-104)	0.041	0.044			
Rektum	Lupattelli et al. [81]	2001	105	18	57	<0.0001	<0.0001	76.1	33.8	
Schilddrüse	Wu et al. [82]	2014	240	25	119	<0.05	<0.0001			

a) kein Überleben nach 2 Jahren

ENA= extranodale Ausdehnung

Wir interpretieren diesen Befund derart, dass die extranodale Ausbreitung zwar eine Fähigkeit des Tumors beschreibt (Auswachsen aus Lymphknoten, Durchdringung von Fettgewebe), dass dies aber nicht notwendigerweise parallel läuft mit den Fähigkeiten für hämatogene Metastasierung (Überleben in Blutgefäßen, anhaften an Endothel von Blutgefäßen, Durchdringen von Blutkapillaren).

Zusammenfassend ergeben die Befunde der vorliegenden Doktorarbeit, dass eine subtile Tumoruntersuchung z.B. durch eine minutiöse Gleason-Gradierung durch Experten es erlaubt, die Metastasierungswahrscheinlichkeit besser vorherzusagen als das traditionelle Gleason-Grading. Diese Befunde unterstreichen die Notwendigkeit der Einführung quantitativer Werte bei der Gleason-Gradierung und indirekt auch, dass Prostatakarzinom-Präparate ausschließlich von besonders ausgewiesenen Experten beurteilt werden sollten. Die Untersuchung macht auch deutlich, dass die Metastasenmenge ein wichtiger Prognosefaktor bei N1-Prostatakarzinompatienten ist. Die Frage, inwieweit dies Einfluss auf die Indikationsstellung zu adjuvanten Maßnahmen haben muss, bleibt vorläufig offen. Das Vorhandensein von nur einer extranodalen Tumorausbreitung ist beim Prostatakarzinom ohne besondere prognostische Bedeutung.

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste und wichtigste maligne Tumor bei Männern. Bei den meisten operablen Patienten besteht die Therapie der Wahl in einer chirurgischen Entfernung der Prostata und gegebenenfalls einer Nachbestrahlung. Jährlich sterben circa 13.000 Männer in Deutschland an einem Prostatakarzinom. Mit der Verfügbarkeit von neuen Medikamenten, welche auch eine effektive Chemotherapie des Prostatakarzinoms zulassen, ergibt sich nun neu auch die Frage einer adjuvanten medikamentösen Therapie bei Hochrisiko-Patienten und damit gleichzeitig auch die Frage, wie Hochrisiko-Patienten zu definieren sind. In diesem Themenkreis spielt die Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom eine zentrale Rolle. Auf der einen Seite ist der Nachweis von Lymphknoten-Metastasen ein entscheidend wichtiger Prognosefaktor und deswegen für die Definition „Hochrisiko-Patienten“ wichtig. Auf der anderen Seite ist die ausgedehnte Lymphadenektomie wahrscheinlich auch eine probate „adjuvante“ Behandlung. Verschiedene Studien deuten tatsächlich darauf hin, dass eine ausgedehnte Lymphadenektomie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom eine kurative Rolle spielen kann, zumindest wenn die Metastasierung auf die operativ entfernten Lymphknoten beschränkt war. Leider ist die Lymphadenektomie aber auch mit einer signifikanten Morbidität verbunden. Symptomatische Lymphozelen kommen in circa 2,3-10,3% nach Lymphadenektomie vor. Sie sind umso häufiger, je gründlicher die Lymphadenektomie erfolgte und bedürfen oft einer langwierigen, auch operativen Behandlung. Aus diesem Grund muss die Indikationsstellung zur Lymphadenektomie mit Augenmaß erfolgen. Die Bedeutung der prognostischen Information und die mögliche therapeutische Bedeutung müssen gegenüber dem Risiko einer Lymphozele abgewogen werden. Ziel dieser Doktorarbeit war es 1. zu klären, ob eine bessere Gleason-Gradierung des Primärtumors das Risiko einer Lymphknoten-Metastasierung besser abschätzen lässt als die traditionelle Gleason-Gradierung und 2. zu klären, ob eine bessere Quantifizierung der Metastasierungsmenge und der Nachweis einer extranodalen Ausbreitung der Lymphknoten-Metastasen, eine bessere Einordnung der Gefährlichkeit von Lymphknoten-Metastasen erlaubt. Zu diesem Zweck wurden mehr als 10.000 Patienten der Martini-Klinik untersucht. Es handelt sich um 12.790 Patienten, welche wegen Prostatakarzinom prostatektomiert wurden und bei denen auch eine Lymphadenektomie durchgeführt worden war. Es handelt sich um 11.280 N0- und 1.510 N1-Patienten. Von allen Patienten wurden alle Lymphknoten-Metastasen nachbeurteilt

und ausgemessen. Bestimmt wurde die gesamte Fläche aller Lymphknoten-Metastasen und ob eine extranodale Ausbreitung vorlag oder nicht. Die Metastasierungsparameter wurden zusätzlich mit dem quantitativen Gleason-Grad verglichen. Der quantitative Gleason-Grad stellt eine Verbesserung der traditionellen Gleason-Gradierung dar, wobei Subgruppen gebildet werden mit unterschiedlichen Gleason 4 Anteilen. Die Daten machen deutlich, dass das Metastasierungsrisiko mehr oder weniger linear mit dem Anteil von ungünstigen Gleason-Graden zunimmt. Der quantitative Gleason-Grad erweist sich somit als wesentlich besseres Mittel zur Metastasen-Prädiktion als der traditionelle Gleason-Grad. Innerhalb der N1-Patienten erweist sich die Gesamtfläche an Metastasen als relevanter Prognosefaktor. Die Gesamtfläche von Metastasen korreliert eng mit dem quantitativen Gleason-Grad und dem pT-Stadium und dem Risiko eines PSA-Rezidivs. Im Gegensatz dazu kommt dem bei 731 von 1.510 N1-Patienten nachgewiesenen extranodalen Tumorwachstum keine klinisch relevante prognostische Bedeutung zu. Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse dieser Untersuchung, dass der quantitative Gleason-Grad ein potenter Prädiktor für das Vorliegen von Lymphknoten-Metastasen ist. Die Gesamtfläche der nachgewiesenen Lymphknoten-Metastasen ist bei N1-Patienten hoch signifikant mit der Prognose assoziiert. Die Metastasengesamtfläche dürfte somit ein wichtiger Parameter bei der Entscheidung sein, ob eine adjuvante chemotherapeutische Maßnahme bei N1-Patienten sinnvoll ist oder nicht.

6 Abstract

Prostate cancer is the most common form of malignant cancer among men. For the majority of cases where surgery is an option, the most commonly chosen treatment consists of a surgical removal of the prostate, and if necessary a post-surgery irradiation therapy. Overall the annual mortality from prostate cancer amounts to approximately 13.000 men across Germany. The increased availability of new drugs, which allows an effective chemotherapy treatment of prostate cancer, puts a further focus on the issues of an adjuvant medicamentous treatment of high-risk patients. Hence, this also puts further attention on the issue of the definition of high-risk patients. Lymphadenectomy plays a central role in "high risk" prostate cancer patients. On the one hand, detection of lymph node metastases is a crucial prognostic factor and therefore important for the definition of „high-risk“ patients. On the other hand, the extended lymphadenectomy might also be suitable „adjuvant“ treatment. Several studies provide evidence for a crucial role of extended lymphadenectomy for advanced prostate cancer, in particular for cases where metastases were limited to the surgically removed lymph nodes. Unfortunately lymphadenectomy is also associated with an increased morbidity. In approximately 2.3-10.3 % symptomatic lymphocele occur following lymphadenectomy. These occur more frequently in case of extensive lymphadenectomy, and often require prolonged and even operative treatment. For this reason, the indication for lymphadenectomy must be evaluated with care. The importance of prognostic information, and the potential therapeutic importance must be weighted against the risk of lymphocele. The aim of this study was hence to clarify 1. whether a better Gleason grading of the primary tumor allows for a more accurate estimation the risk of lymph node metastases than the traditional Gleason grading and 2. if more precise quantifications of metastatic mass and evidence of extranodal extension of lymph node metastases allow for a better classification of the dangerousness of lymph node metastases. For this work, more than 10.000 patients of the Martini-Klinik were examined. There were 12.790 patients who underwent a radical prostatectomy due to prostate cancer, and where also a lymphadenectomy was performed. The study includes 11.280 N0 and 1.510 N1 patients. All lymph node metastases of all patients were re-evaluated and measured. The total area of lymph node metastases was determined and it was tested whether an extranodal extension was present or not. The metastases parameters were additionally compared to the quantitative Gleason gra-

de. The quantitative Gleason grade is an enhancement of the traditional Gleason grading and is formed in subgroups with different Gleason 4 pattern proportions. The data shows that the risk of metastases increases approximately linearly with the proportion of unfavorable Gleason grades. The quantitative Gleason grade proves to be a more accurate predictor of metastases than the traditional Gleason grade. Within the group of N1 patients, the total area of metastases was determined to be a relevant prognostic factor. The total area of metastases was observed to closely correlate with the quantitative Gleason grade, the pT-stage, and the risk of a biochemical recurrence. In contrast, the extranodal extension of lymph node metastases detected in 731 out of 1.510 N1 patients has no clinically relevant prognostic significance.

In summary, the results of this study indicate that the quantitative Gleason grade is a potent predictor for the presence of lymph node metastases. The total area of detected lymph node metastases is significantly associated with the outcome across N1 patients. The total area of metastases should therefore be an important parameter when deciding whether an adjuvant chemotherapeutic treatment in N1 patients is useful or not.

7 Literatur

Literatur

- [1] Gemeinsame Publikation des Zentrums fuer Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland fuer 2013/2014. *Robert Koch-Institut, Seite 16*, 2017.
- [2] Guido Sauter. Unpublizierte Daten des Universitaetsklinikums Hamburg-Eppendorf. *nicht publiziert*, 2017.
- [3] P Kaatsch, C Spix, A Katalinic, S Hentschel, S Luttmann, C Stegmaier, S Caspritz, M Christ, A Ernst, J Folkerts, and J Hansmann. Krebs in Deutschland 2011/2012. *Robert Koch-Institut, 2015. 10: S. 94-97*, 2015.
- [4] J Bertz, S Dahm, J Haberland, K Kraywinkel, B.-M Kurth, U Wolf, and more. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland - Entwicklung der Praevalenzen zwischen 1990 und 2010. *Robert Koch-Institut, 2010: S. 98-102*, 2010.
- [5] Emmanuel Ngwakongwi, Brenda Hemmelgarn, and Hude Quan. Documentation of preventive screening interventions by general practitioners: a retrospective chart audit. *BMC Family Practice*, 11(1):21, 2010.
- [6] Michel Bolla, Laurence Collette, Leo Blank, Padraig Warde, Jean Bernard Dubois, Rene-Olivier Mirimanoff, Guy Storme, Jacques Bernier, Abraham Kuten, Cora Sternberg, Johan Mattelaer, Jose Lopez Torecilla, J Rafael Pfeffer, Carmel Lino Cutajar, Alfredo Zurlo, and Marianne Pierart. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet (London, England)*, 360(9327):103–106, jul 2002.
- [7] Axel Heidenreich, Gunnar Aus, Michel Bolla, Steven Joniau, Vsevolod B. Matveev, Hans Peter Schmid, and Filliberto Zattoni. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *European Urology*, 53(1):68–80, 2008.

- [8] M Raschid Hoda, Mario W Kramer, Axel S Merseburger, and Marcus V Cronauer. Androgen deprivation therapy with Leuprolide acetate for treatment of advanced prostate cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 18(1):105–113, jan 2017.
- [9] M Bolla, D Gonzalez, P Warde, J B Dubois, R O Mirimanoff, G Storme, J Bernier, A Kuten, C Sternberg, T Gil, L Collette, and M Pierart. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *The New England journal of medicine*, 337(5):295–300, jul 1997.
- [10] Eric M Horwitz, Kyoungwha Bae, Gerald E Hanks, Arthur Porter, David J Grignon, Harmar D Brereton, Varagur Venkatesan, Colleen A Lawton, Seth A Rosenthal, Howard M Sandler, and William U Shipley. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(15):2497–2504, may 2008.
- [11] Hein Van Poppel and Laurence Klotz. Gonadotropin-releasing hormone: An update review of the antagonists versus agonists. *International Journal of Urology*, 19(7):594–601, 2012.
- [12] Deutsche Gesellschaft fuer Urologie e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0. *AWMF, Seite 161-164*, 2016.
- [13] P Mongiat-Artus and P Teillac. Abarelix: The first gonadotrophin-releasing hormone antagonist for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 5(10):2171–2179, 2004.
- [14] Laurence Klotz, Laurent Boccon-Gibod, Neal D Shore, Cal Andreou, Bo-Eric Persson, Per Cantor, Jens-Kristian Jensen, Tine Kold Olesen, and Fritz H Schroder. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU international*, 102(11):1531–1538, dec 2008.

- [15] Hendrik Van Poppel. Evaluation of degarelix in the management of prostate cancer. *Cancer management and research*, 2:39–52, jan 2010.
- [16] Pierre Broqua, Pierre J-M Riviere, P Michael Conn, Jean E Rivier, Michel L Aubert, and Jean-Louis Junien. Pharmacological profile of a new, potent, and long-acting gonadotropin-releasing hormone antagonist: degarelix. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 301(1):95–102, apr 2002.
- [17] K Tomera, D Gleason, M Gittelman, W Moseley, N Zinner, M Murdoch, M Menon, M Champion, and M B Garnick. The gonadotropin-releasing hormone antagonist abarelix depot versus luteinizing hormone releasing hormone agonists leuprolide or goserelin: initial results of endocrinological and biochemical efficacies in patients with prostate cancer. *The Journal of urology*, 165(5):1585–1589, may 2001.
- [18] Maria C Tsourlakis, Franka Klein, Martina Kluth, Alexander Quaas, Markus Graefen, Alexander Haese, Ronald Simon, Guido Sauter, Thorsten Schlomm, and Sarah Minner. PSMA expression is highly homogenous in primary prostate cancer. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*, 23(6):449–455, jul 2015.
- [19] Xinning Wang, Dangshe Ma, William C Olson, and Warren D W Heston. In vitro and in vivo responses of advanced prostate tumors to PSMA ADC, an auristatin-conjugated antibody to prostate-specific membrane antigen. *Molecular cancer therapeutics*, 10(9):1728–1739, sep 2011.
- [20] Eugene D Kwon, Charles G Drake, Howard I Scher, Karim Fizazi, Alberto Bossi, Alfons J M van den Eertwegh, Michael Krainer, Nadine Houede, Ricardo Santos, Hakim Mahammedi, Siobhan Ng, Michele Maio, Fabio A Franke, Santhanam Sundar, Neeraj Agarwal, Andries M Bergman, Tudor E Ciuleanu, Ernesto Korbenfeld, Lisa Sengelov, Steinbjorn Hansen, Christopher Logothetis, Tomasz M Beer, M Brent McHenry, Paul Gagnier, David Liu, and Winald R Gerritsen. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 15(7):700–712, jun 2014.

- [21] Joseph F Rodriguez, Stanley L Liauw, and Scott E Eggener. Managing Cancer Relapse After Radical Prostatectomy: Adjuvant Versus Salvage Radiation Therapy. *The Urologic clinics of North America*, 44(4):597–609, nov 2017.
- [22] Sudhir Isharwal and Andrew J Stephenson. Post-prostatectomy radiation therapy for locally recurrent prostate cancer. *Expert review of anticancer therapy*, 17(11):1003–1012, nov 2017.
- [23] A. Fleischmann, S. Schobinger, R. Markwalder, M. Schumacher, F. Burkhard, G. N. Thalmann, and U. E. Studer. Prognostic factors in lymph node metastases of prostatic cancer patients: The size of the metastases but not extranodal extension independently predicts survival. *Histopathology*, 53(4):468–475, 2008.
- [24] Niccolo M Passoni, Harun Fajkovic, Evangelos Xylinas, Luis Kluth, Christian Seitz, Brian D Robinson, Morgan Roupret, Felix K Chun, Yair Lotan, Claus G Roehrborn, Joseph J Crivelli, Pierre I Karakiewicz, Douglas S Scherr, Michael Rink, Markus Graefen, Paul Schramek, Alberto Briganti, Francesco Montorsi, Ashutosh Tewari, and Shahrokh F Shariat. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. *BJU international*, 114(4):503–510, oct 2014.
- [25] Diane Louise Leleu. Die prognostische Relevanz des Nodalstatus beim Prostatakarzinom. *Dissertation, Universitaetsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut fuer Pathologie*, Hamburg, 2018.
- [26] Huseyin Altinyollar, Ugur Berberoglu, Kaptan Gulben, and Fikret Irkin. The correlation of extranodal invasion with other prognostic parameters in lymph node positive breast cancer. *Journal of surgical oncology*, 95(7):567–571, jun 2007.
- [27] Hideo Shigematsu, Kenichi Taguchi, Hiroko Kouji, and Shinji Ohno. Clinical Significance of Extracapsular Invasion at Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients with Sentinel Lymph Node Involvement. *Annals of Surgical Oncology*, 22(7):2365–2371, 2015.
- [28] Heidi Stranzl, Petra Ofner, and Florentia Peintinger. Postoperative irradiation in breast cancer patients with one to three positive axillary lymph nodes. Is there an

- impact of axillary extranodal tumor extension on locoregional and distant control? *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, 182(10):583–588, oct 2006.
- [29] Joost L. Boormans, Mark F. Wildhagen, Chris H. Bangma, Paul C. Verhagen, and Geert J. Van Leenders. Histopathological characteristics of lymph node metastases predict cancer-specific survival in node-positive prostate cancer. *BJU International*, 102(11):1589–1593, 2008.
- [30] Sigrid V. Carlsson, Laura J. Tafe, Daher C. Chade, Daniel D. Sjoberg, Niccolo Passoni, Shahrokh F. Shariat, James Eastham, Peter T. Scardino, Samson W. Fine, and Karim A. Touijer. Pathological Features of Lymph Node Metastasis for Predicting Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *The Journal of Urology*, 189(4):1314–1319, 2013.
- [31] L Cheng, T M Pisansky, D M Ramnani, B C Leibovich, J C Cheville, J Slezak, E J Bergstralh, H Zincke, and D G Bostwick. Extranodal extension in lymph node-positive prostate cancer. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 13(2):113–118, feb 2000.
- [32] T L Griebing, D Ozkutlu, W A See, and M B Cohen. Prognostic implications of extracapsular extension of lymph node metastases in prostate cancer. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 10(8):804–809, aug 1997.
- [33] Matthias D Hofer, Rainer Kuefer, Wei Huang, Haojie Li, Tarek A Bismar, Sven Perner, Richard E Hautmann, Martin G Sanda, Juergen E Gschwend, and Mark A Rubin. Prognostic factors in lymph node-positive prostate cancer. *Urology*, 67(5):1016–1021, may 2006.
- [34] Guido Sauter, Stefan Steurer, Till Sebastian Clauditz, Till Krech, Corinna Wittmer, Florian Lutz, Maximilian Lennartz, Tim Janssen, Nayira Hakimi, Ronald Simon, Mareike Von Petersdorff-Campen, Frank Jacobsen, Katharina Von Loga, Waldemar Wilczak, Sarah Minner, Maria Christina Tsourlakis, Viktoria Chirico, Alexander Hae-se, Hans Heinzer, Burkhard Beyer, Markus Graefen, Uwe Michl, Georg Salomon,

- Thomas Steuber, Lars Henrik Budäus, Elena Hekeler, Julia Malsy-Mink, Sven Kutzer, Christoph Fraune, Cosima Göbel, Hartwig Huland, and Thorsten Schlomm. Clinical utility of quantitative gleason grading in prostate biopsies and prostatectomy specimens. *European Urology*, 69(4):592–598, 2016.
- [35] Cristina Magi-Galluzzi, Andrew J Evans, Brett Delahunt, Jonathan I Epstein, David F Griffiths, Theo H van der Kwast, Rodolfo Montironi, Thomas M Wheeler, John R Srigley, Lars L Egevad, and Peter A Humphrey. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 24(1):26–38, jan 2011.
- [36] Christian Wittekind and Hans-Joachim Meyer, editors. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. Wiley-VCH Verlag, 2010.
- [37] L Bubendorf, A Schopfer, U Wagner, G Sauter, H Moch, N Willi, T C Gasser, and M J Mihatsch. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Human pathology*, 31(5):578–583, may 2000.
- [38] Pia Bader, Fiona C Burkhard, Regula Markwalder, and Urs E Studer. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *The Journal of urology*, 169(3):849–854, mar 2003.
- [39] Martin C Schumacher, Fiona C Burkhard, George N Thalmann, Achim Fleischmann, and Urs E Studer. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *European urology*, 54(2):344–352, aug 2008.
- [40] Mohamad E Allaf, Ganesh S Palapattu, Bruce J Trock, H Ballentine Carter, and Patrick C Walsh. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology*, 172(5 Pt 1):1840–1844, nov 2004.
- [41] Riccardo Schiavina, Fabio Manferrari, Marco Garofalo, Alessandro Bertaccini, Valerio Vagnoni, Mascia Guidi, Marco Borghesi, Alessandro Baccos, Antonio Maria Morselli-Labate, Sergio Concetti, and Giuseppe Martorana. The extent of pelvic

- lymph node dissection correlates with the biochemical recurrence rate in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer. *BJU international*, 108(8):1262–1268, oct 2011.
- [42] Alberto Briganti, Felix K-H Chun, Andrea Salonia, Nazareno Suardi, Andrea Gallina, Luigi Filippo Da Pozzo, Marco Roscigno, Giuseppe Zanni, Luc Valiquette, Patri-zio Rigatti, Francesco Montorsi, and Pierre I Karakiewicz. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *European urology*, 50(5):1006–1013, nov 2006.
- [43] Axel Heidenreich, Zoltan Varga, and Rolf Von Knobloch. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *The Journal of urology*, 167(4):1681–1686, apr 2002.
- [44] Michael Musch, Virgilijus Klevecka, Ulla Roggenbuck, and Darko Kroepfl. Complications of pelvic lymphadenectomy in 1,380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006. *The Journal of urology*, 179(3):923–929, mar 2008.
- [45] Arne Solberg, Anders Angelsen, Unni Bergan, Olav A Haugen, Trond Viset, and Olbjorn Klepp. Frequency of lymphoceles after open and laparoscopic pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 37(3):218–221, 2003.
- [46] N MORI. Clinical and experimental studies on the so-called lymphocyst which develops after radical hysterectomy in cancer of the uterine cervix. *Journal of the Japanese Obstetrical & Gynecological Society*, 2(2):178–203, apr 1955.
- [47] Hee Yeon Kim, Jae Wook Kim, Sung Hoon Kim, Young Tae Kim, and Jae Hoon Kim. An analysis of the risk factors and management of lymphocele after pelvic lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*, 36(6):377–383, dec 2004.
- [48] Charles Van Praet, Karel Decaestecker, Valerie Fonteyne, Piet Ost, Pieter De Vis-schere, Stephanie Verschuere, Sylvie Rottey, and Nicolaas Lumen. Contemporary minimally-invasive extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer before

- curative radiotherapy: prospective standardized analysis of complications. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*, 21(11):1138–1143, nov 2014.
- [49] Firas Abdollah, Maxine Sun, Nazareno Suardi, Andrea Gallina, Umberto Capitanio, Marco Bianchi, Manuela Tutolo, Niccolo Passoni, Pierre I Karakiewicz, Patrizio Rigatti, Francesco Montorsi, and Alberto Briganti. National Comprehensive Cancer Network practice guidelines 2011: Need for more accurate recommendations for pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *The Journal of urology*, 188(2):423–428, aug 2012.
- [50] Firas Abdollah, Jan Schmitges, Maxine Sun, Shahrokh F Shariat, Alberto Briganti, Al'a Abdo, Zhe Tian, Paul Perrotte, Francesco Montorsi, and Pierre I Karakiewicz. A population-based assessment of the National Comprehensive Cancer Network practice guideline indications for pelvic lymph node dissection at radical prostatectomy. *BJU international*, 109(8):1177–1182, apr 2012.
- [51] Stephen A Boorjian, R Houston Thompson, Sameer Siddiqui, Stephanie Bagniewski, Erik J Bergstralh, R Jeffrey Karnes, Igor Frank, and Michael L Blute. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *The Journal of urology*, 178(3 Pt 1):861–864, sep 2007.
- [52] Alberto Briganti, Alessandro Larcher, Firas Abdollah, Umberto Capitanio, Andrea Gallina, Nazareno Suardi, Marco Bianchi, Maxine Sun, Massimo Freschi, Andrea Salonia, Pierre I Karakiewicz, Patrizio Rigatti, and Francesco Montorsi. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *European urology*, 61(3):480–487, mar 2012.
- [53] L Cheng, H Zincke, M L Blute, E J Bergstralh, B Scherer, and D G Bostwick. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer*, 91(1):66–73, jan 2001.
- [54] Ryan P Dorin, Gary Lieskovsky, Adrian S Fairey, Jie Cai, and Siamak Daneshmand. Outcomes after radical prostatectomy for patients with clinical stages T1-T2 prostate

- cancer with pathologically positive lymph nodes in the prostate-specific antigen era. *Urologic oncology*, 31(8):1441–1447, nov 2013.
- [55] Mauro Gacci, Riccardo Schiavina, Michele Lanciotti, Lorenzo Masieri, Sergio Serni, Valerio Vagnoni, Firas Abdollah, Marco Carini, Giuseppe Martorana, and Francesco Montorsi. External validation of the updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urologia internationalis*, 90(3):277–282, 2013.
- [56] Dae Keun Kim, Kyo Chul Koo, Ali Abdel Raheem, Ki Hong Kim, Byung Ha Chung, Young Deuk Choi, and Koon Ho Rha. Single Positive Lymph Node Prostate Cancer Can Be Treated Surgically without Recurrence. *PloS one*, 11(3):e0152391, 2016.
- [57] Felix K.H. Chun, Alberto Briganti, Shahrokh F. Shariat, Markus Graefen, Francesco Montorsi, Andreas Erbersdobler, Thomas Steuber, Andrea Salonia, Eike Currelin, Vincenzo Scattoni, Martin G. Friedrich, Thorsten Schlomm, Alexander Haese, Uwe Michl, Renzo Colombo, Hans Heinzer, Luc Valiquette, Patrizio Rigatti, Claus G. Roehrborn, Hartwig Huland, and Pierre I. Karakiewicz. Significant upgrading affects a third of men diagnosed with prostate cancer: Predictive nomogram and internal validation. *BJU International*, 98(2):329–334, 2006.
- [58] Antonio Benito Porcaro, Salvatore Siracusano, Nicolo De Luyk, Paolo Corsi, Marco Sebben, Alessandro Tafuri, Leonardo Bizzotto, Irene Tamanini, Davide Inverardi, Maria Angela Cerruto, Guido Martignoni, Matteo Brunelli, and Walter Artibani. Low-Risk Prostate Cancer and Tumor Upgrading to Higher Patterns in the Surgical Specimen. Analysis of Clinical Factors Predicting Tumor Upgrading to Higher Gleason Patterns in a Contemporary Series of Patients Who Have Been Evaluated According to the Modi. *Urologia internationalis*, 97(1):32–41, 2016.
- [59] Florian Lutz. Der Einfluss quantitativer Befunde auf die klinische Relevanz der Interobserver-Variabilitaet des Gleason Grades. *Dissertation, Universitaetsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut fuer Pathologie*, 2017.
- [60] D F Gleason. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports*, 50(3):125–128, mar 1966.

- [61] D F Gleason. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human pathology*, 23(3):273–279, mar 1992.
- [62] Jonathan I Epstein, William C Jr Allsbrook, Mahul B Amin, and Lars L Egevad. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 29(9):1228–1242, sep 2005.
- [63] Burkhard Helpap and Lars Egevad. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Archiv*, 449(6):622–627, 2006.
- [64] Siamak Daneshmand, Marcus L Quek, John P Stein, Gary Lieskovsky, Jie Cai, Jacek Pinski, Eila C Skinner, and Donald G Skinner. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *The Journal of urology*, 172(6 Pt 1):2252–2255, dec 2004.
- [65] Roland Seiler, Urs E Studer, Konrad Tschan, Pia Bader, and Fiona C Burkhard. Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. *The Journal of urology*, 191(5):1280–1285, may 2014.
- [66] Tohru Nakagawa, Yae Kanai, Hiroyuki Nakanishi, Motokiyo Komiyama, and Hiroyuki Fujimoto. Characteristics of lymph node metastases defining the outcome after radical cystectomy of urothelial bladder carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology*, 42(11):1066–1072, nov 2012.
- [67] J Wind, F J W ten Kate, J J S Kiewiet, S M Lagarde, J F M Slors, J J B van Lanschot, and W A Bemelman. The prognostic significance of extracapsular lymph node involvement in node positive patients with colonic cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 34(4):390–396, apr 2008.
- [68] K Komuta, S Okudaira, M Haraguchi, J Furui, and T Kanematsu. Identification of extracapsular invasion of the metastatic lymph nodes as a useful prognostic sign in patients with resectable colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*, 44(12):1838–1844, dec 2001.

- [69] Yung-Chie Lee, Chen-Tu Wu, Shuenn-Wen Kuo, Yu-Ting Tseng, and Yih-Leong Chang. Significance of extranodal extension of regional lymph nodes in surgically resected non-small cell lung cancer. *Chest*, 131(4):993–999, apr 2007.
- [70] Kenichi Nakamura, Nobuhiro Ozaki, Takako Yamada, Toshiyuki Hata, Shinichi Sugimoto, Hajime Hikino, Akiyoshi Kanazawa, Atsuo Tokuka, and Saburo Nagaoka. Evaluation of prognostic significance in extracapsular spread of lymph node metastasis in patients with gastric cancer. *Surgery*, 137(5):511–517, may 2005.
- [71] A Di Giorgio, C Botti, P Sammartino, P Mingazzini, M Flammia, and V Stipa. Ex-tracapsular lymphnode metastases in the staging and prognosis of gastric cancer. *International surgery*, 76(4):218–221, 1991.
- [72] A ZACHO, K FISCHERMANN, and B L SORENSEN. Prognostic role of breach of lymph node capsule in nodal metastases from gastric carcinoma. *Acta chirurgica Scandinavica*, 125:365–369, apr 1963.
- [73] Haytham H Dimashkieh, Christine M Lohse, Michael L Blute, Eugene D Kwon, Bradley C Leibovich, and John C Chevillie. Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology*, 176(5):1973–1978, nov 2006.
- [74] F Paraf, J F Flejou, J P Pignon, F Fekete, and F Potet. Surgical pathology of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. Analysis of 67 cases. *The American journal of surgical pathology*, 19(2):183–191, feb 1995.
- [75] T Lerut, W Coosemans, G Decker, P De Leyn, N Ectors, S Fieuws, J Moons, P Nafteux, and D Van Raemdonck. Ex-tracapsular lymph node involvement is a negative prognostic factor in T3 adenocarcinoma of the distal esophagus and gastroesophageal junction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 126(4):1121–1128, oct 2003.
- [76] Sjoerd M Lagarde, Fiebo J W ten Kate, Daan J de Boer, Olivier R C Busch, Hugo Obertop, and J Jan B van Lanschot. Ex-tracapsular lymph node involvement in node-positive patients with adenocarcinoma of the distal esophagus or gastroesophageal junction. *The American journal of surgical pathology*, 30(2):171–176, feb 2006.

- [77] N A van der Gaag, F J W ten Kate, S M Lagarde, O R C Busch, T M van Gulik, and D J Gouma. Prognostic significance of extracapsular lymph node involvement in patients with adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *The British journal of surgery*, 95(6):735–743, jun 2008.
- [78] Durgatosh Pandey, Vikash Mahajan, and R Ravi Kannan. Prognostic factors in node-positive carcinoma of the penis. *Journal of surgical oncology*, 93(2):133–138, feb 2006.
- [79] Jae Hoon Jung, Jong-Lyel Roh, Jeong Hyun Lee, Sung-Bae Kim, Sang-Wook Lee, Seung-Ho Choi, Soon Yuhl Nam, and Sang Yoon Kim. Prognostic factors in patients with head and neck squamous cell carcinoma with cN3 neck disease: a retrospective case-control study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 117(2):178–185, feb 2014.
- [80] Jurgen Heide, Andreas Krull, and Jurgen Berger. Extracapsular spread of nodal metastasis as a prognostic factor in rectal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 58(3):773–778, mar 2004.
- [81] M Lupattelli, E Maranzano, R Bellavita, R Tarducci, R Latini, P Castagnoli, A Bufalari, E Corgna, D Pinaglia, R Rossetti, R Ribacchi, and P Latini. Adjuvant radiochemotherapy in high-risk rectal cancer results of a prospective non-randomized study. *Tumori*, 87(4):239–247, 2001.
- [82] Ming-Hsun Wu, Wen T Shen, Jessica Gosnell, and Quan-Yang Duh. Prognostic significance of extranodal extension of regional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Head & neck*, 37(9):1336–1343, sep 2015.
- [83] J Wind, S M Lagarde, F J W Ten Kate, D T Ubbink, W A Bemelman, and J J B van Lanschot. A systematic review on the significance of extracapsular lymph node involvement in gastrointestinal malignancies. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 33(4):401–408, may 2007.

8 Abkürzungsverzeichnis

PSA	prostatapezifisches Antigen
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
PSMA	Prostata spezifisches Membran Antigen
MMAE	Monomethylauristatin E
ADC	antibody-drug conjugate
CTLA-4	zytotoxischer T-Lymphozyten-Antikörper 4
UKE	Universtätsklinikum Hamburg-Eppendorf
R	Resektionsrand
pT	pathologisch gesichertes Tumorstadium
pN	pathologisch gesicherter Nodal-Status
Tert.	Tertiärgrad
ENA	extranodale Ausdehnung

9 Danksagung

An aller erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Guido Sauter für die immer sehr gute Betreuung und die fachliche Expertise. Diese Zusammenarbeit hat mich weit über diese Dissertation hinaus geprägt, mir viele neue fachliche Einblicke ermöglicht und mich Erfahrungen sammeln lassen, welche ich auch in Zukunft zum Bewältigen schwieriger Aufgaben nutzen kann. Die Förderung und Forderung, die ich erhalten habe, weiß ich sehr zu schätzen und werde sie stets in bester Erinnerung behalten. Des Weiteren bedanke ich mich recht herzlich bei der Chefsekretärin Frau Karin Breitmeyer, die stetz einen direkten Kontakt zu meinem Doktorvater hatte, sodass ich zu jeder Zeit über mögliche Termine oder auch Verschiebungen dieser informiert werden konnte. Auch die immer freundliche Art bei noch so belanglosen Anliegen meinerseits und das immer offene Ohr bei Problemen schätze ich sehr.

Außerdem gilt mein Dank der Forschungsabteilung des Instituts für Pathologie des UKE, vor allem PD Dr. rer. nat. Ronald Simon, für die exzellente fachliche Unterstützung und die Beratung bei Fragen und Problemen meiner Dissertation. Ebenso gilt mein Dank allen Oberärzten/innen und Assistenzärzten/innen, die bei aufkommenden Fragen immer helfend zur Seite gestanden haben.

Auch den anderen Doktoranden, den Medizintechnischen Assistenten und allen weiteren Mitarbeitern des Institutes für Pathologie möchte ich für die Unterstützung, die Hilfsbereitschaft und die angenehme Arbeitsatmosphäre danken.

Zu guter Letzt möchte ich mich noch einmal bei meiner Familie und meiner Lebensgefährtin bedanken, die immer hinter mir gestanden haben und ein enormer Rückhalt sind.

10 Lebenslauf

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: