

Aus den Ruppiner Kliniken Neuruppin
Klinik für Urologie und Kinderurologie

DISSERTATION

Die Übereinstimmung von Prostatabiopsie und definitiver
Histologie hinsichtlich des Gleason-Scores und des
Differenzierungsgrades in einem Zeitraum von 10 Jahren –
Eine retrospektive Studie zur Determinierung der
prognostischen Signifikanz von Under- und Overgrading

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Steffen Lebentrau
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Roigas
 2. Prof. Dr. med. D. Fahlenkamp
 3. Priv.-Doz. Dr. med. St. Weikert

Datum der Promotion: 18.11.2011

Inhalt

1	Einleitung.....	4
1.1	Klassifikation des Prostatakarzinoms	4
1.1.1	Stadieneinteilung	4
1.1.2	Histologische Einteilung.....	12
2	Aufgabenstellung.....	16
3	Methodik.....	21
3.1	Patientencharakteristik, Ein- und Ausschlusskriterien	21
3.2	Pathohistologische Aufarbeitung der Präparate	22
3.3	Statistische Methoden	24
4	Ergebnisse	26
5	Diskussion	41
6	Zusammenfassung.....	52
7	Tabellen-, Abbildungs- und Literaturverzeichnis.....	54
7.1	Tabellen.....	54
7.2	Abbildungen	55
7.3	Literaturverzeichnis	57
8	Danksagung	64
9	Benutzte Abkürzungen	65
10	Lebenslauf.....	66
11	Publikationsliste.....	68
12	Selbständigkeitserklärung.....	69

1 Einleitung

1.1 Klassifikation des Prostatakarzinoms

1.1.1 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt entsprechend der TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) in der Revision aus dem Jahr 2002¹ wie folgt:

T – Lokale Ausdehnung des Primärtumors

Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 Kein Hinweis auf Primärtumor

T1 Klinisch inapparenter Primärtumor, nicht palpabel oder durch bildgebende Verfahren nachweisbar

T1a Inzidenteller Tumor, histologisch in $\leq 5\%$ des Resektionsgewebes

T1b Inzidenteller Tumor, histologisch in $> 5\%$ des Resektionsgewebes

T1c Tumor durch Nadelbiopsie bei erhöhtem PSA-Wert detektiert

T2 Primärtumor beschränkt auf die Prostata

T2a Tumor befällt $\leq 50\%$ eines Seitenlappens

T2b Tumor befällt $> 50\%$ eines Seitenlappens

T2c Tumor befällt beide Seitenlappen

T3 Primärtumor überschreitet die Prostatakapsel

T3a Extrakapsulärer Tumor

T3b Samenblaseninfiltration

T4 Primärtumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen

N – regionäre Lymphknoten

Nx Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen

N1 Regionärer Lymphknotenbefall

M - Fernmetastasen

Mx Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M0 Kein Anhalt für Fernmetastasen

M1 Vorliegen von Fernmetastasen

M1a Extraregionärer Lymphknotenbefall

M1b Ossäre Metastasen

M1c Befall sonstiger Organe

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (2002)

Das Präfix c (cTNM) kennzeichnet das klinisch mittels rektalem Palpationsbefund, PSA-Wert und Bildgebung bestimmte klinische Stadium, das Präfix p (pTNM) das anhand des Prostatektomiepräparates festgelegte pathohistologische Stadium.

Sinn des klinischen Stadiums ist die individuelle Therapieplanung.

Das pathohistologische Stadium erlaubt vor allem die Prognoseabschätzung und ggf. die Planung adjuvanter Behandlungsverfahren.

1.1.1.1 Beurteilung des klinischen Tumorstadiums

Im Sinne einer Früherkennungsuntersuchung ist die rektale Untersuchung als alleiniges Verfahren unzureichend ²⁻⁴. Schröder et al. fanden in der Auswertung der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer bei „normalen“ PSA-Werten (< 4,0 µg/l) durch alleinige rektale Untersuchung 264 (55,8%) von 473 Karzinomen, während bei einem rein PSA-basierten Screening nur 82 (17,3%) Karzinome unentdeckt geblieben wären. Somit sind der positive prädiktive Wert und die Sensitivität der rektalen Untersuchung niedrig und stark von der Höhe des PSA-Wertes abhängig. Besonders bei niedrigen PSA-Werten ist die Wertigkeit der rektalen Untersuchung als alleinige Screeningmethode gering ⁵.

Nichts desto trotz deckt die rektale Untersuchung gerade im PSA-Bereich < 4,0 µg/l ganz überwiegend Karzinome auf, die die Kriterien eines signifikanten Prostatakarzinoms erfüllen und somit behandlungsbedürftig sind.

Hierzu passend ergab eine Metaanalyse von 14 Studien für die rektale Untersuchung eine Sensitivität von 59% (51-67%) und eine Spezifität von 94% (91-96%) ⁶.

Somit weist die rektale Untersuchung bei geringer Sensitivität eine hohe Spezifität auf. Demzufolge ist eine weitere Diagnostik (Biopsie) allein aufgrund eines suspekten rektalen Untersuchungsbefundes unabhängig vom PSA-Wert angezeigt.

Obwohl das durch die rektale Untersuchung erhobene klinische T-Stadium mit dem pathologischen Tumorstadium eine geringe Übereinstimmung aufweist und somit als alleiniges lokales Stagingverfahren unzuverlässig ist ⁷, beruht die in der Literatur gebräuchliche Stadieneinteilung „lokal begrenztes“ bzw. „lokal fortgeschrittenes“ Prostatakarzinom allein auf dem rektalen Untersuchungsbefund, ohne dass genaue Bewertungskriterien spezifiziert werden können ⁸.

Auch der transrektale Ultraschall (TRUS) ist im lokalen Tumorstaging limitiert.

Eine prospektive Studie von Lavoipierre et al. mit einer Kohorte vorselektionierter Patienten (auffälliger DRU-Befund bei 17%, erhöhter PSA-Wert bei 46% bzw. Erhöhung beider Parameter bei 35% oder positive Familienanamnese) ergab eine geringe Aussagekraft für den TRUS mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von nur 40% ⁹.

Die Untersuchungen von Halpern et al. bestätigen diese Ergebnisse und stellen klar eine hohe Untersucherabhängigkeit der Methode heraus ¹⁰.

Nichtsdestotrotz ist die transrektale Sonografie wichtiges Hilfsmittel vor allem in der Biopsiesteuerung. Typischerweise stellt sich das Prostatakarzinom als umschrieben hypoechogenes Areal in der peripheren Zone der Prostata dar ¹¹⁻¹³. Zirka 54% der Prostatakarzinome stellen sich im TRUS hypoechogen, 46% gering hypoechogen oder isoechogen dar ¹⁴. Ein hyperechogenes Schallmuster weisen nur wenige Tumoren auf ^{11, 14}.

Zudem ist die transrektale Sonografie sowohl der digital-rektalen Volumenschätzung ¹⁵ als auch der suprapubischen Sonografie ¹⁶ in der Volumetrie der Prostata deutlich überlegen. Dies ist für die Bestimmung der PSA-Dichte und somit zur potentiellen Diskrimination zwischen benigner Prostatahyperplasie und Prostatakarzinom hilfreich ¹⁷⁻¹⁹.

Mit neueren sonografischen Techniken, u.a. dem Einsatz neuronaler Netzwerke, wurden wichtige Fortschritte in der sonografischen Diagnostik des Prostatakarzinoms erzielt ^{12, 20}.

Insgesamt steigt jedoch auch in der Kombination von rektaler Untersuchung und transrektaler Sonografie die Genauigkeit bezüglich der Detektion des Kapseldurchbruchs nicht wesentlich ²¹.

Eine Samenblaseninfiltration hingegen lässt sich mittels TRUS durch erfahrene Untersucher mit verlässlicher diagnostischer Sicherheit erkennen ²².

Magnetresonanztomographie (MRT) und PET-CT spielen im klinischen Alltag für das primäre Staging des Prostatakarzinoms eine untergeordnete Rolle. Dies begründet sich vor allem in der bisher unzureichenden vorliegenden Evidenz der Untersuchungen zur Wertigkeit dieser Methoden.

Jedoch kann die Lokalisation von Karzinomherden in der Prostata mit C-11/F-18-Cholin-PET/CT, wie auch mittels MRT (hier insbesondere durch T2-gewichtete Fast- oder Turbo-Spin-Echosequenzen) bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms und negativer Prostatastanzbiopsie zur gezielten Biopsie eingesetzt werden.

Die funktionelle Bildgebung mit C-11/F-18-Cholin-PET/CT ermöglicht Nachweis und Lokalisation des Prostatakarzinoms innerhalb der Prostata. Die meisten publizierten

Studien finden eine hohe Nachweisrate des Karzinoms. Schwierigkeiten kann allerdings die Abgrenzung des Karzinoms von der benignen Hyperplasie und der fokalen chronischen Prostatitis bereiten. Die akute Prostatitis zeigt ein vergleichbar intensives C-11/F-18-Cholin-Signal wie das Prostatakarzinom ²³.

Für neuere Verfahren der lokalen Prostata-Bildgebung, wie z.B. die Echtzeitelastografie und die MR-Spektroskopie (über eine Endorektalspule), liegen positive erste Daten vor, die noch in konfirmatorischen Studien geprüft werden müssen. Erst dann kann entschieden werden, in wie weit diese Verfahren einen Eingang in die tägliche urologische Routine finden und wie robust sie sind, um in klinischen Entscheidungsfindungsprozessen ein verlässliches Hilfsmittel darzustellen.

Trotz aller Limitierungen in der Bestimmung ist das klinische T-Stadium in nahezu allen Nomogrammen zur Therapieplanung verankert.

Die Leitliniengruppe (Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms) fasst zusammen ⁸: „Um die lokale Tumorausdehnung zu bestimmen, sind die Ergebnisse der bereits durchgeführten Primärdiagnostik zu berücksichtigen, das sind die pathomorphologischen Biopsiebefunde, DRU und eventuell TRUS oder MRT. Eine zusätzliche Bildgebung ist zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie nicht notwendig.“

Nicht zuletzt ist auch der PSA-Wert bezüglich der lokalen Tumorausbreitung aussagekräftig.

Figler et al. ²⁴ fanden eine strenge Korrelation zwischen PSA-Wert und dem Vorhandensein von Gleason 4- und 5-Mustern sowie dem Tumolvolumen im Prostatektomiepräparat.

Carter et al. ²⁵ zeigten an einer Serie von 492 radikalen Prostatektomien einen nahezu kontinuierlichen Zusammenhang zwischen Höhe des Gesamt-PSA-Wertes und der Wahrscheinlichkeit für ein organbegrenztetes Prostatakarzinom (Tabelle 2).

PSA-Wert [$\mu\text{g/l}$]	Anteil der Prostatakarzinome $\leq\text{pT2}$
2,5 – 4,0	78 – 83 %
4,1 – 6,0	74 – 81 %
6,1 – 8,0	71 – 78 %
8,1 – 10,0	67 – 75 %
> 10,0	49 – 57 %

Tabelle 2: Zusammenhang zwischen PSA-Höhe und der Wahrscheinlichkeit für ein Tumorstadium $\leq\text{pT2}$

1.1.1.2 Beurteilung der systemischen Tumorausbreitung

In der Beurteilung der systemischen Tumorausbreitung sind PSA-Wert und Gleason-Score verlässliche Kriterien.

In einer Metaanalyse von 23 Studien zum Wert der Skelettszintigrafie bei neu diagnostiziertem Prostatakarzinom ²⁶ betrug die Prävalenz ossärer Metastasen bei einem PSA-Wert <10 µg/l nur 2,3%, bei PSA-Werten >20 µg/l bereits 16%.

Die S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom 2009 ⁸ empfiehlt mithin bei PSA-Werten >10 µg/l die Durchführung einer Skelettszintigrafie im primären Assessment von Patienten mit Prostatakarzinom. Als weitere rationale Indikatoren für die Durchführung einer Skelettszintigrafie werden hier ein lokal fortgeschrittener Tumor (cT3-4), ein Gleason-Score >7, das Vorhandensein von Knochenschmerzen sowie ein anders nicht zu erklärender Anstieg der alkalischen Phosphatase angegeben.

Die vorliegenden bildgebenden Verfahren zum Staging des regionären Lymphknotenbefalls sind von geringer Aussagekraft und somit nicht regelhaft durchzuführen.

In einer Studie von Wang et al. ²⁷ mit 411 Patienten wurde für das MRT ein positiver Vorhersagewert von nur 50% und ein negativer Vorhersagewert von 96% für das Vorliegen einer lymphogenen Metastasierung gezeigt.

Die Testgüte für die Computertomografie bezüglich des Lymphknotenstatus zeigte sich in einer Studie von Lee ²⁸ stark abhängig von lokalem Tumorstadium, PSA-Wert und Gleason-Score: während in der Gruppe mit Gleason-Score ≤7, PSA ≤15 µg/l und cT ≤T2b mittels CT keine Lymphknotenmetastasen detektiert werden konnten, war dies in der Gruppe mit einem Gleason-Score ≥8 zu 22% der Fall.

1.1.1.3 Zusammenfassung zur lokalen und regionären Bildgebung

Es werden in der lokalen Prostatabildgebung rein morphologische Verfahren (TRUS, CT, MRT) von funktionellen Untersuchungsverfahren unterschieden. Hierzu gehören die MR-Spektroskopie, die Möglichkeiten der Diffusions- und Perfusions-MRT, die Echtzeitelastografie und der kontrastmittelverstärkte Ultraschall.

Über die lokale Bildgebung der Prostata hinaus lassen sich Informationen aus der PET-CT ableiten. In ersten Studien konnte für die neueren Verfahren eine hohe Sicherheit in der Tumordetektion, eine verlässliche Beschreibung der biologisch dominanten intraprostatischen Läsion sowie eine mögliche Kapsel- bzw. Samenblaseninvasion beschrieben werden.

Der Stellenwert dieser diagnostischen Verfahren für die tägliche Routine, ggf. auch in der Abklärung der Rezidivsituation, ist jedoch aufgrund der unzureichenden Datenlage weiterhin offen.

1.1.2 Histologische Einteilung

Konventionelle azinäre Adenokarzinome machen mehr als 90% aller Prostatakarzinome aus.

Kleinzellige Karzinome, Prostatagangskarzinome, sarkomatoide Karzinome, muzinöse und siegelringzellige Adenokarzinome, lymphoepitheliale Karzinome, squamöse und adenosquamöse Karzinome, basalzellige und adenoidzystische Karzinome sowie Transitionalzellkarzinome stellen seltene histologische Varianten dar ^{29, 30}.

Folgende Gradingssysteme sind gebräuchlich:

1.1.2.1 Grading nach Mostofi (alte WHO-Einteilung) ³¹:

Nach zunehmender Entdifferenzierung werden die Grade 1-3(4) vergeben.

1.1.2.2 Neue WHO-Einteilung (2002) ³²:

Nach zunehmender Entdifferenzierung der Drüsen wird ein Score 1-5 vergeben. Hinzugefügt wird ein Score 1-3 nach zunehmenden Zellkernabweichungen. Daraus ergeben sich als Summen die WHO-Grade 2-8.

1.1.2.3 Grading nach Dhom, Müller und Helpap (pathologisch-urologischer Arbeitskreis Prostatakarzinom) ³³:

Die Grade GI bis GIII werden nach zunehmender Entdifferenzierung vergeben (Dhom). Ein Score von 0-3 nach zunehmender Gewebeabweichung wird mit einem Score von 0-2 nach zunehmenden Zellkernabweichungen kombiniert; eine Summe von 0-1 ergibt GI, von 2-3 GII und von 4-5 GIII (Müller).

Nach speziellen Zellkernveränderungen erfolgt eine weitere Unterteilung aller Grade in a und b (GIa bis GIIIb, Helpap).

1.1.2.4 Grading nach Gleason

Das derzeit wichtigste Gradingssystem ist der bereits 1966 von Donald F. Gleason publizierte und inzwischen mehrfach modifizierte Gleason-Score³⁴.

Hier werden ausschließlich Wachstumsmuster ohne Berücksichtigung zytologischer Details beurteilt. Insgesamt werden 5 Wachstumsmuster von Gleason-Grad 1 (sehr gut differenziert) bis Gleason-Grad 5 (sehr schlecht differenziert) unterschieden.

Der histologischen Heterogenität des Prostatakarzinoms folgend wird sowohl das flächenmäßig größte Wachstumsmuster (primärer Gleason-Grad), als auch das flächenmäßig zweitgrößte vorkommende Wachstumsmuster (sekundärer Gleason-Grad) angegeben und nachfolgend zum Gleason-Score addiert:

primärer Gleason-Grad + sekundärer Gleason-Grad = Gleason-Score.

Bedingung für die Aufnahme eines sekundären Gleason-Grades in den Score ist ein entsprechender Tumoranteil von mindestens 5%.

Bei nur einem vorkommenden Wachstumsmuster wird dieses doppelt gewertet. So sind Gleason-Scores zwischen $1+1=2$ bis $5+5=10$ möglich.

Pan et al.³⁵ hatten 2000 erstmals gezeigt, dass kleine, wenig differenzierte Prostatakarzinomanteile, die bei Verwendung des traditionellen Gleason-Gradings nicht als primärer oder sekundärer Gleason-Grad in den Gleason-Score eingehen, ausgeprägte prognostische Relevanz besitzen. Die Autoren schlugen deswegen die Verwendung eines Tertiärgrades vor, wobei der höchste Gleason-Grad, der sich aufgrund quantitativer Kriterien nicht als primärer oder sekundärer Gleason-Grad qualifiziert, als Tertiärgrad definiert wurde.

Zahlreiche Publikationen haben unterdessen die klinische Relevanz des tertiären Gleason-Grades untermauert. Bei sorgfältiger Aufarbeitung der Präparate findet sich in ca. 20-30% der operierten Prostatakarzinome ein tertiärer Gleason-Grad. Ein tertiärer Gleason-Grad soll nur bei Prostatektomien oder transurethralen Resektionen vergeben werden.

Um prognostisch ungünstige Tumoranteile auch in Prostatastanzen zu erfassen, wurde empfohlen, in Stanzbiopsien nicht die beiden quantitativ dominierenden Gleason-Muster für die Bestimmung des Gleason-Scores zu verwenden, sondern den ausgedehntesten und den aggressivsten („the most and the worst“).

Um Missverständnisse zu vermeiden, empfiehlt es sich für den Pathologen, in jedem Fall eine detaillierte Beschreibung der prozentualen Anteile aller Gleason-Muster eines Tumors abzugeben, die prozentualen Anteile der Muster 4 und 5 sind in jedem Fall zu dokumentieren.

Im Jahr 2005 fand eine bedeutende Modifikation des Gleason-Gradings durch führende Uropathologen statt ³⁶.

Es gilt nun die Empfehlung, kleine, unregelmäßige, aber deutlich voneinander getrennte Drüsenverbände mit nicht immer eindeutigen Lumina nicht mehr dem Gleasonmuster 3, sondern dem Gleasonmuster 4 zuzuordnen – dies mit der Begründung, dass in den meisten pathologischen Instituten ohnehin bereits so verfahren wird.

Die folgende Abbildung 1 zeigt die Unterschiede zwischen konventionellem und modifiziertem Gleason-Grading-System.

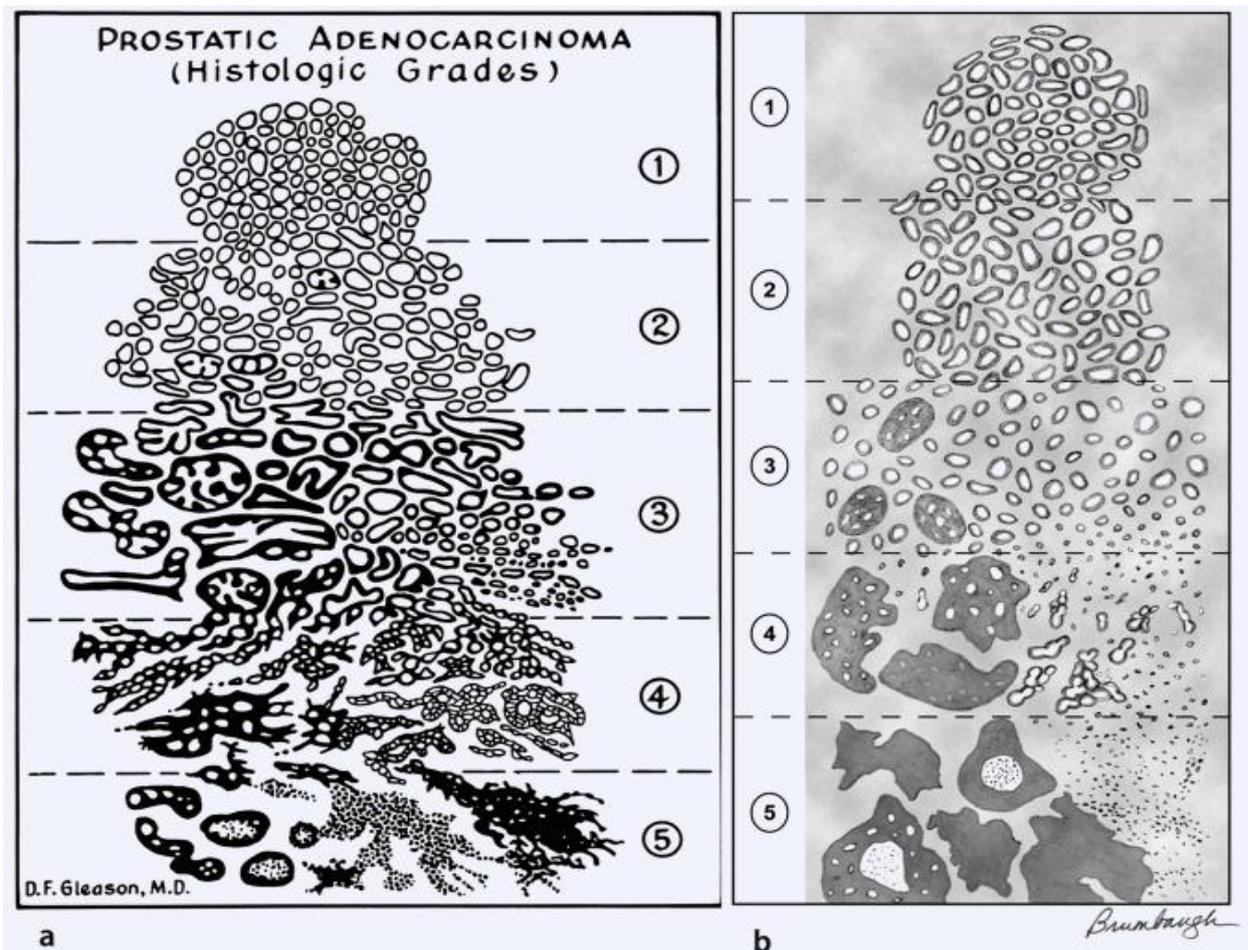


Abbildung 1: Konventionelles (a) und modifiziertes (b) Gleason-Grading-System. Reproduziert aus ³⁶ (mit freundlicher Genehmigung durch Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, USA)

Das Gleason-Grading wurde bereits mehrfach prospektiv validiert^{34, 37}. Hierbei zeigte sich, dass die Übereinstimmung des Gleason-Scores zwischen Biopsie und definitiver Histologie bei nur etwa 45% lag, wobei häufiger in der Stanzbiopsie ein Undergrading festzustellen war^{38, 39}.

Vor dem Hintergrund einer angestrebten Optimierung dieser Diskrepanzen wurde das Gradingsschema neben den bereits aufgeführten Änderungen auch hinsichtlich der Verwendung der Gleason-Grade 1 und 2 modifiziert³⁶. So sollen die Gleason-Grade 1 und 2 respektive die Gleason-Scores 2 bis 5 in der Stanzbiopsie überhaupt nicht mehr diagnostiziert werden, wodurch Gleason-Grad 3 zu dem niedrigsten Muster wird, was man in den Stanzbiopsien verlässlich sicher diagnostizieren kann. Hieraus ergibt sich nun für die Prostatabiopsie ein minimaler Gleason-Score von 6.

Dabei wird von Experten betont, dass die Muster 1 und 2 in Stanzbiopsien aus der peripheren Zone der Prostata nicht zu finden sind und daher auch für einen Score nicht zu verwenden sind³⁶. Lediglich in transurethralem Resektionsmaterial aus der Prostata können solche Muster in sogenannten inzidenten hochdifferenzierten Adenokarzinomen bzw. in der atypischen adenomatösen Prostatahyperplasie (AAH) gefunden werden, aber auch in anterozentralen Abschnitten der Prostata von radikalen Operationspräparaten⁴⁰.

Ein weiterer Grund für die Ablehnung der Gleason-Grade 1 und 2 an Biopsiezylindern ergibt sich aus der Notwendigkeit einer scharfen Begrenzung des Karzinoms für die Diagnose eines Gleason-Musters 1 und 2. Da die Tumorbegrenzung an Stanzbiopsien aber kaum beurteilt werden kann, ist die Diagnose eines Gleason-Musters 1 und 2 somit auch aus diesem Grunde obsolet (zumindest relevant erschwert).

2 Aufgabenstellung

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms steigt in den letzten Jahrzehnten international ⁴¹. Stellvertretend hierfür seien die Zahlen des Tumorregisters des Landes Brandenburg genannt: erkrankten 2003 noch 132,3/100.000 Männer in Brandenburg an einem Prostatakarzinom, so waren es 2007 bereits 170,5/100.000 ⁴². Dies entspricht einer Zunahme um fast 30% in nur 4 Jahren.

In Deutschland wird jährlich derzeit bei etwa 60.000 Männern die Diagnose eines Prostatakarzinoms gestellt ⁴².

Andererseits beinhaltet diese hohe Neuerkrankungsrate auch einen zunehmenden Anteil an insignifikanten Prostatakarzinomen ^{43, 44}. So schreiben Bill-Axelsson et al. ⁴⁴: „...viele dieser Diagnosen repräsentieren klinisch insignifikante Tumoren und das Risiko für Überdiagnostik und Übertherapie wirft ein gewaltiges klinisches und ethisches Dilemma auf.“

Im Spannungsfeld zwischen diesem Problem einerseits und den immer vielfältiger werdenden Therapieoptionen für das Prostatakarzinom andererseits ergab sich die dringende Notwendigkeit zur Identifizierung prognoserelevanter Merkmale von Prostatakarzinomen.

Neben dem PSA-Wert, dem klinischen Tumorstadium und der Anzahl positiver Stanzzyylinder in standardisierten Multibiopsieprotokollen stellt das histologische Grading in der Biopsie (als Gleason-Score) – unabhängig vom später gewählten Therapieverfahren – ein Schlüsselkriterium in der Therapieplanung und Prognoseabschätzung für Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom dar ^{45, 46}.

Die oben aufgeführten Modifikationen des Gleason-Gradings (ISUP 2005) können bei konsequenter Anwendung durch Pathologen, die bisher konsequent nach früheren Empfehlungen arbeiteten, zu einer deutlichen Veränderung des Diagnoseverhaltens führen. Helpap et al. ⁴⁷ berichteten nach Einführung des neuen Gleason-Gradings über eine Abnahme des Gleason-Scores 6 von 48% auf 22% bei gleichzeitiger Zunahme des Gleason-Scores 7 von 22% auf 68%.

Hierbei ist von besonderer Bedeutung, dass fast alle für Therapieentscheidungen verwendeten Nomogramme auf Erfahrungen mit dem klassischen Gleason-Grading beruhen und Validierungsarbeiten dieser Nomogramme unter Anwendung der Modifikationen des Gleason-Scores weiterhin ausstehen ^{48, 49}.

Sehr instruktiv ist die Bedeutung des Gleason-Scores (und nota bene dann auch die seiner Modifikationen) an präoperativen Nomogrammen zu ersehen.

Im 1998 publizierten ⁵⁰ und mehrfach validierten ⁵¹ Kattan-Nomogramm für die präoperative Abschätzung des rezidivfreien Überlebens nach radikaler Prostatektomie erhöht das Vorhandensein eines sekundären Gleason-4-Musters gegenüber einem Gleason-Score 3+3=6 die Anzahl der prognoserelevanten Punkte um 21 von 200 möglichen Punkten (Abbildung 2, Seite 18).

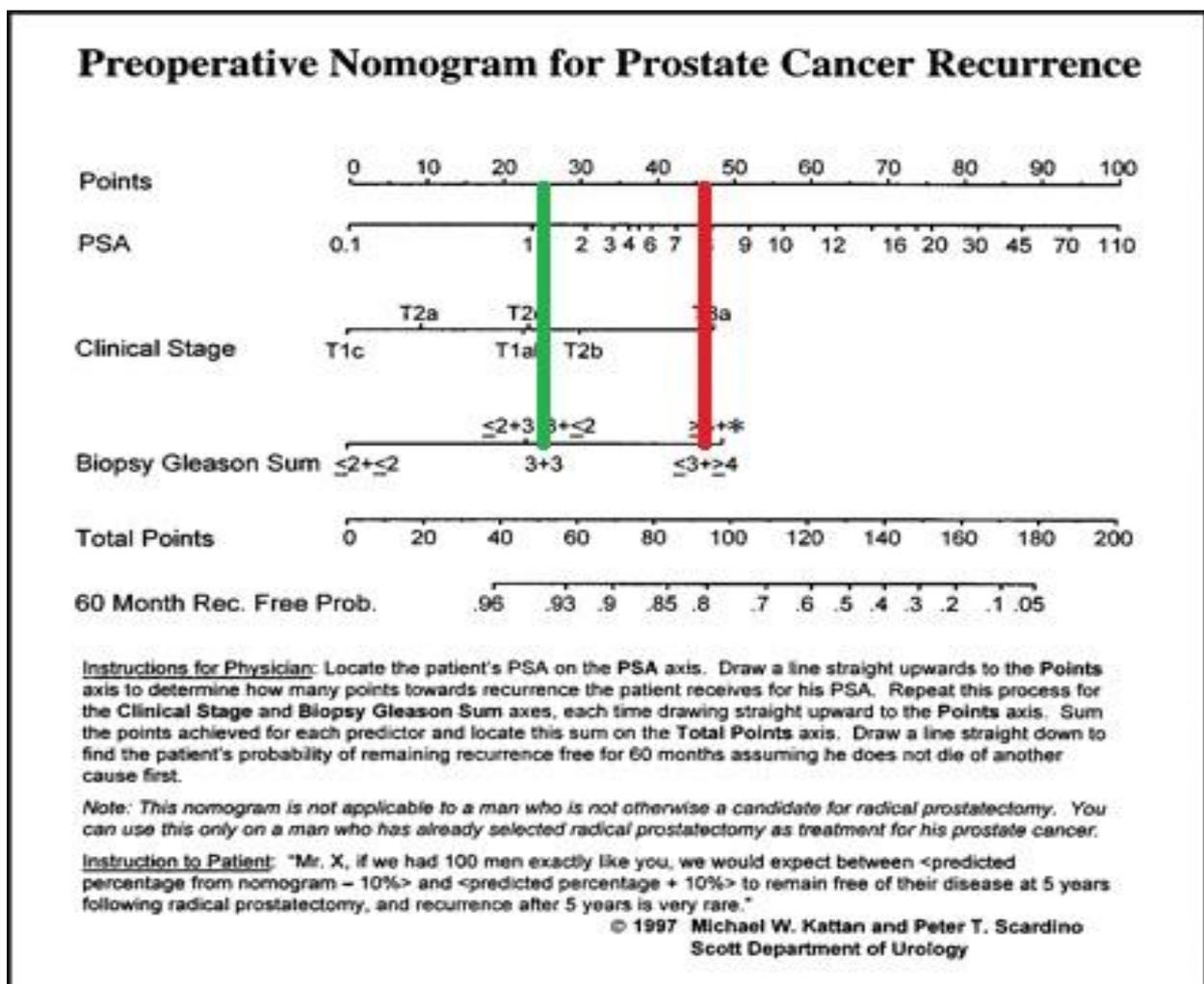


Abbildung 2: Präoperatives Kattan-Nomogramm ⁵⁰ mit Markierung der Punktwerte für Gleason-Score 3+3 (grün) und 3+4 (rot)

Im 2005 publizierten ⁴⁸ und mehrfach validierten ^{52, 53} CAPRA-Score (Abbildung 3) erhöht ein sekundäres Gleason-4-Muster den Punktwert um einen, ein primäres Gleason-4-Muster sogar um 3 von 10 möglichen Punkten.

Variable	Specific patient's level	Points to be assigned
Age at diagnosis	Under 50	0 <input type="radio"/>
	50 or older	1 <input type="radio"/>
PSA at diagnosis (ng/ml)	less than or equal to 6	0 <input type="radio"/>
	between 6.1 and 10	1 <input type="radio"/>
	between 10.1 and 20	2 <input type="radio"/>
	between 20.1 and 30	3 <input type="radio"/>
	more than 30	4 <input type="radio"/>
Gleason score of the biopsy (primary/secondary)	no pattern 4 or 5	0 <input type="radio"/>
	secondary pattern 4 or 5	1 <input type="radio"/>
	primary pattern 4 or 5	3 <input type="radio"/>
Clinical stage (T-stage)	T1 or T2	0 <input type="radio"/>
	T3a	1 <input type="radio"/>
Percent of biopsy cores involved with cancer (positive for cancer)	less than 34 percent	0 <input type="radio"/>
	34 percent or more	1 <input type="radio"/>

Abbildung 3: Punkttafel des CAPRA-Scores ⁴⁸ mit Markierung der Punktwerte sekundäres (grün) und primäres (rot) Gleason-4-Muster

Nach dem erhaltenen Punktwert ergeben sich dann folgende Risikogruppen für das rezidivfreie Überleben: niedriges Risiko 0 – 2 Punkte, intermediäres Risiko 3 – 5 Punkte und hohes Risiko 6 – 10 Punkte. Demnach schließt ein sekundäres Gleason-4-Muster sehr wahrscheinlich, ein primäres Gleason-4-Muster hingegen sicher die Zuordnung zum niedrigen Risikoprofil aus.

Ebenso deutlich ist der Einfluss des Gleason-Scores auf die breit akzeptierte Risikostratifizierung von Prostatakarzinomen nach D'Amico ⁵⁴ (Tabelle 3), in der das Auftreten eines Gleason-4-Musters, egal ob primär oder sekundär, die Einordnung in die low-risk-Gruppe nicht mehr zulässt:

Risikogruppe	PSA [$\mu\text{g/l}$]	Gleason-Score	Lokales Tumorstadium
niedrig	≤ 10	≤ 6	$\leq \text{cT2a}$
mittel	$>10 - 20$	7	cT2b
hoch	>20	≥ 8	$\geq \text{T2c}$

Tabelle 3: Risikogruppen nach D'Amico 1998

Diese Risikostratifizierung wiederum ist unter anderem in der Wahl des Therapieverfahrens von großer Bedeutung, wobei eine entscheidende Grenze eben die zwischen Gleason-Score 6 und 7 ist.

Dies widerspiegelt sich zunächst in zahlreichen Definitionen des insignifikanten Prostatakarzinoms. Fast durchgehend schließt das Vorhandensein eines Gleason-Musters 4 ein insignifikantes Prostatakarzinom und auch die Option der active surveillance aus ⁵⁵⁻⁶⁰.

Des Weiteren wird die Durchführung einer LDR-Brachytherapie nur für Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil empfohlen ⁸. Diese Empfehlung stützt sich auf die guten Ergebnisse der LDR-Brachytherapie ausschließlich in der low-risk Gruppe. Exemplarisch hierfür sei eine Untersuchung aus dem Jahr 2000 ⁶¹ aufgeführt, in der das rezidivfreie 5-Jahresüberleben nach LDR-Brachytherapie in der Gesamtgruppe bei 71% lag, jedoch in der Gruppe mit einem Gleason-Score ≥ 8 auf 28% abfiel.

Im Kontext der radikalen Prostatektomie und dem Streben nach einer risikoadaptierten und reduzierten Invasivität des Eingriffs legen die EAU-Guidelines 2010 ^{62, 63} neben einem hohen Risiko für ein kapselüberschreitendes Tumorwachstum bei klinischem Tumorstadium $\geq \text{cT2c}$ auch einen Gleason-Score größer als 7 oder mehr als eine positive Biopsie mit Gleason-Score >6 auf der ipsilateralen Seite als klare Kontraindikationen für ein nervschonendes Vorgehen fest.

Zusammenfassend nimmt der in der Prostatabiopsie ermittelte Gleason-Score eine durchgehend zentrale Rolle in der Prognoseabschätzung, Risikostratifizierung und Therapieplanung ein.

Demzufolge ergibt sich die Notwendigkeit, bei Modifikation des Gleason-Scores selbigen auf die Übereinstimmung von Prostatabiopsie und definitiver Histologie hinsichtlich der prognostischen Signifikanz des Under- und Overgradings zu überprüfen.

Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit bestand in der Evaluation der Übereinstimmung von Biopsie und definitiver Histologie hinsichtlich des konventionellen Gleason-Gradings (also vor der ISUP 2005) in einer multiinstitutionalen Studiengruppe.

Ferner sollte die prognostische Relevanz eines Under- oder Overgradings geprüft und zudem festgestellt werden, in wie weit sich Patienten mit einem Gleason-Score 2 bis 4 in der Stanzbiopsie, der ja aktuell nicht mehr zu vergeben ist, prognostisch abgrenzen lassen.

3 Methodik

3.1 Patientencharakteristik, Ein- und Ausschlusskriterien

Im Zehnjahreszeitraum von 1996 bis 2005 wurden an vier urologischen Kliniken (Vivantes Klinika Am Urban und Im Friedrichshain in Berlin, Ruppiner Kliniken GmbH in Neuruppin und Carl Thiem Klinikum Cottbus) insgesamt 1544 radikale Prostatektomien durchgeführt.

Die Einschlusskriterien für die vorliegende retrospektive Untersuchung wurden wie folgt definiert:

- keine neoadjuvante Androgendeprivation,
- Diagnosesicherung in einer Multibiopsie mit einer Mindestentnahme von 6 Stanzzyllindern,
- Vorliegen von Gleason-Score und WHO-Grading in Stanzbiopsie und definitiver Histologie.

Als Ausschlusskriterien galten:

- Patienten, bei denen die Diagnose Prostatakarzinom ausschließlich aufgrund positiver Biopsien der Transitionalzone mit einem Gleason-Score 2 bis 4 gestellt wurde (n=5) oder
- Patienten, bei denen in der definitiven Histologie ein Prostatakarzinom nur in der Transitionalzone nachgewiesen wurde (n=3) oder
- Patienten mit fehlenden Einschlusskriterien.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien setzte sich die Studiengruppe aus 856 Patienten zusammen, die in einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 39 (10 – 139) Monaten nachkontrolliert wurden.

Das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie betrug 64,2 (44 – 78) Jahre.

3.2 Pathohistologische Aufarbeitung der Präparate

Die Entnahme der Stanzzyylinder erfolgte mehrheitlich durch den niedergelassenen Urologen, so dass daraus möglicherweise eine individuell unterschiedliche histopathologische Aufarbeitung der Biopsien folgte.

Die pathologische Untersuchung der Prostatektomiepräparate erfolgte durch Großflächenschnitte („whole mount sections“) in 4-mm Intervallen ^{64, 65}.

Beim „whole mount sectioning“ handelt es sich um eine standardisierte Methode für die Aufarbeitung von Operationspräparaten. Mit Prostatektomiepräparaten verfährt man hierbei wie folgt ⁶⁶:

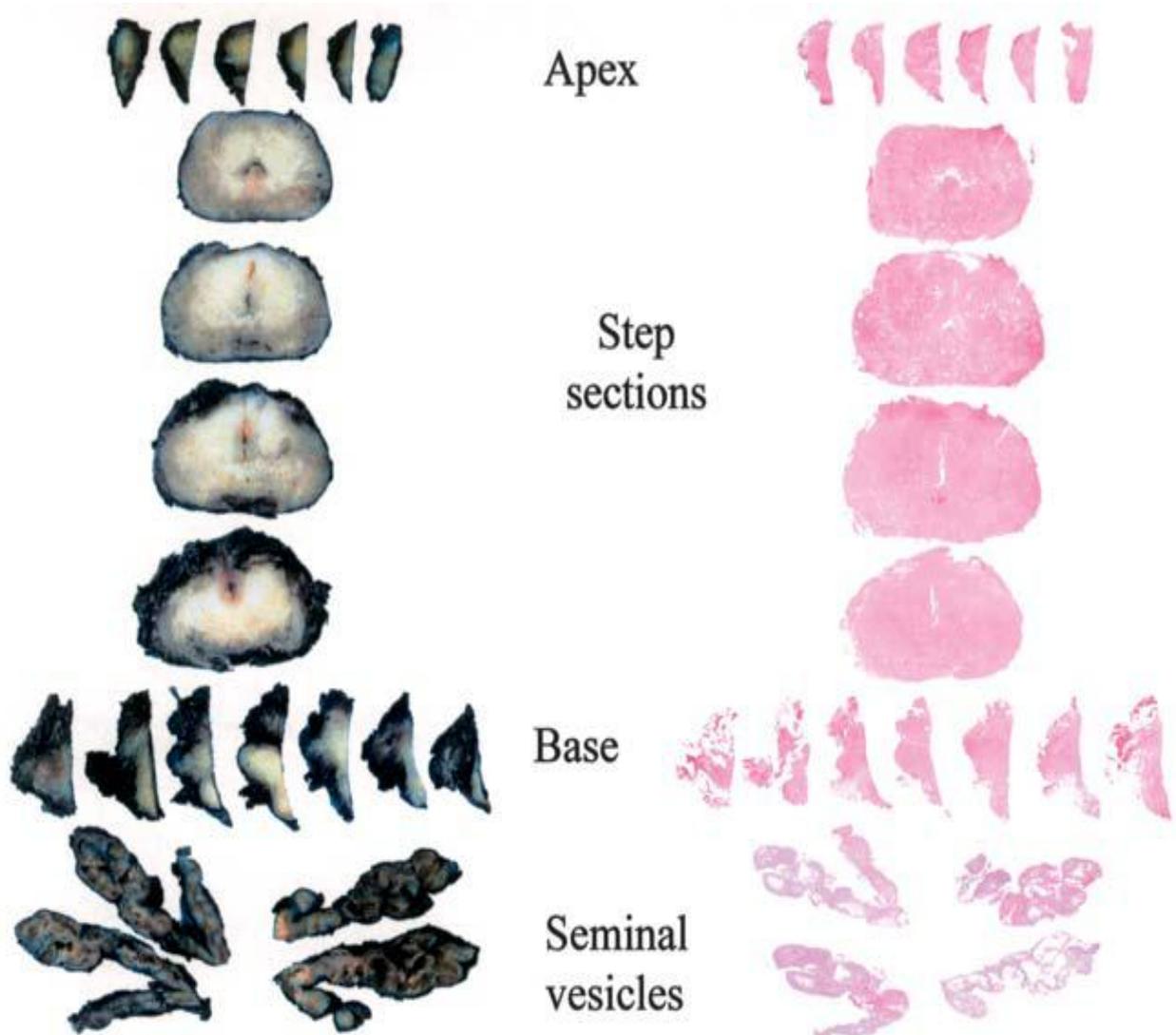


Abbildung 4: Darstellung der whole mount sections mit den korrespondierenden histologischen Schnitten ^{66, 67}

Für den Zuschnitt werden die Samenblasen vom Operationspräparat entfernt. Jede Samenblase wird wie ein Sandwich in zwei Hälften geschnitten.

Die apikalen und basalen Teile der Prostata werden jeweils durch einen Querschnitt in 4 mm Entfernung vom distalen und proximalen Rand entfernt. Optional konnte der distale Harnröhrenrand aus dem apikalen Teil entfernt und getrennt untersucht werden. Die apikalen und proximalen Teile werden dann parasagittal in 4-mm-Intervallen senkrecht zur eingefärbten Oberfläche geschnitten.

Das verbleibende Prostatapräparat wird in 4-mm-Abständen senkrecht zur Längsachse (apikal-basal) der Drüse geschnitten, bis der Übergang zu den Samenblasen erreicht wird.

Die einzelnen Schnitte werden ausgehend vom apikalen Abschnitt z.B. mit aufeinander folgenden Großbuchstaben markiert. Bei Verwendung von Tusche konnte jede Scheibe rechts anterolateral mit dem Skalpell eingeschnitten werden, um die Seitenzuordnung sicher zu stellen.

Auf diese Weise ist das gesamte Operationspräparat der histologischen Aufarbeitung, wie ursprünglich von Stamey⁶⁸ beschrieben, zugänglich.

Das histologische Grading wurde einheitlich gemäß der Kriterien nach Gleason (mit primärem und sekundärem Grad)^{34, 37} und nach Mostofi (WHO-Grading, G1-G3)³¹ durchgeführt.

Die 6. Novelle der TNM-Klassifikation¹ bildete einheitlich die Grundlage der Tumorstadien im Rahmen der radikalen Prostatektomie, so dass vor 2002 operierte Patienten dieser aktuellen Klassifikation angepasst wurden (unter Reevaluierung durch die entsprechenden pathologischen Institute).

3.3 Statistische Methoden

Zur Vereinfachung wurden anhand der Gleasonmuster nachfolgende 5 Gruppen gebildet: Gleason-Score 2-4, Gleason-Score 5-6, Gleason-Score 7a (3+4), Gleason-Score 7b (4+3), Gleason-Score 8-10.

Das Tumorrezidiv war in dem Nachweis eines detektierbaren postoperativen PSA-Werts $\geq 0,2 \mu\text{g/l}$ ⁶⁹ über den 3. Monat hinaus, dem lokalen Tumornachweis oder einer Fernmetastasierung definiert.

Eine adjuvante Therapie wurde mit einem Therapieversagen der alleinigen radikalen Prostatektomie gleichgesetzt und somit zum Zeitpunkt ihrer Durchführung analog zu einem Rezidiv gewertet.

Als Grenzwert für den Anteil positiver Biopsiezylinder wurde der durch Gruppenbildung (<15%, 15%-25%, 26%-33%, 34%-50%, 51%-66%, 67%-79%, $\geq 80\%$) bei der Erstellung des CAPRA-Scores ^{48, 52} als am deutlichsten prognosediskriminierend ermittelte Wert von 34% verwandt.

Der onkologische Verlauf wurde als rezidivfreies Überleben mittels univariater Methoden (Kaplan-Meier-Regressionsanalyse) und multivariater Statistiken (Cox-Regressionsanalyse) abgebildet. Anhand des logistischen Regressionsmodells nach Cox war man in der Lage, neben den statistischen Signifikanzen (welche die Identifikation von Risikofaktoren zulassen) die Hazard-Ratio zu ermitteln, welche wiederum die prognostische Wichtung des jeweiligen Parameters ausdrückt.

Die Übereinstimmung zwischen dem histologischen Grading in Stanzbiopsie und definitiver Histologie wurde mit der Kappa-Statistik geprüft. Die Kappa-Werte (κ) rangieren zwischen -1 und +1, wobei Werte $< 0,4$ eine schlechte, Werte zwischen 0,4-0,75 eine gute und Werte $> 0,75$ eine exzellente Übereinstimmung anzeigen.

Unterschiede oder Übereinstimmungen mit einem p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Zur besseren Darstellung möglicher Veränderungen der Übereinstimmung im zeitlichen Verlauf wurden drei Zeiträume definiert:

1996-1999 (a), 2000-2003 (b) und 2004-2005 (c).

Die statistische Aufbereitung der Daten erfolgte mit der Software SPSS Statistics 16.0 (Firma SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die anhand der drei Zeiträume a-c partikulierten präoperativen klinischen Daten der Studiengruppe dargestellt.

Kriterium	1996-2005 (n=856)	1996-1999 (a) (n=155)	2000-2003 (b) (n=407)	2004-2005 (c) (n=294)
Alter-RPE (Jahre)				
Median	64,1	63,4	64,3	64,4
Range	44-78	47-74	44-78	46-78
PSA (ng/ml)				
Median	8,4	9,0	8,6	7,9
SD	±12,6	±13,9	±9,9	±14,8
cT- Stadium				
T1c	448 (52.3%)	69 (44.5%)	187 (46.0%)	192 (65.3%)
T2	379 (44.3%)	83 (53.6%)	206 (50.6%)	90 (30.6%)
T3	29 (3.4%)	3 (1.9%)	14 (3.4%)	12 (4.1%)
Gleason-Score (Biopsie)				
2-4	140 (16.4%)	45 (29.0%)	76 (18.7%)	19 (6.5%)
5-6	493 (57.6%)	71 (45.8%)	226 (55.5%)	196 (66.6%)
7 (3)	114 (13.3%)	10 (6.5%)	55 (13.5%)	49 (16.7%)
7 (4)	63 (7.3%)	20 (12.9%)	31 (7.6%)	12 (4.1%)
8-10	46 (5.4%)	9 (5.8%)	19 (4.7%)	18 (6.1%)
WHO-Grading (Biopsie)				
1	132 (15.4%)	41 (26.4%)	65 (16.0%)	26 (8.8%)
2	649 (75.8%)	101 (65.2%)	303 (74.4%)	245 (83.3%)
3	75 (8.8%)	13 (8.4%)	39 (9.6%)	23 (7.8%)
Anteil positiver Biopsien				
<34%	413 (48.2%)	42 (27.1%)	194 (47.7%)	177 (60.2%)
≥34%	443 (51.8%)	113 (72.9%)	213 (52.3%)	117 (39.8%)

Tabelle 4: Klinische und pathologische Kriterien der Prostatabiopsien der Studiengruppe

Hierbei zeigt sich im Zeitraum 2004-2005 (c) eine Zunahme des klinischen Tumorstadiums T1c zulasten palpabler Karzinome des Stadiums cT2 bei einer konstanten Rate der als lokal fortgeschritten eingeschätzten Karzinome (Tabelle 4, Abbildung 5).

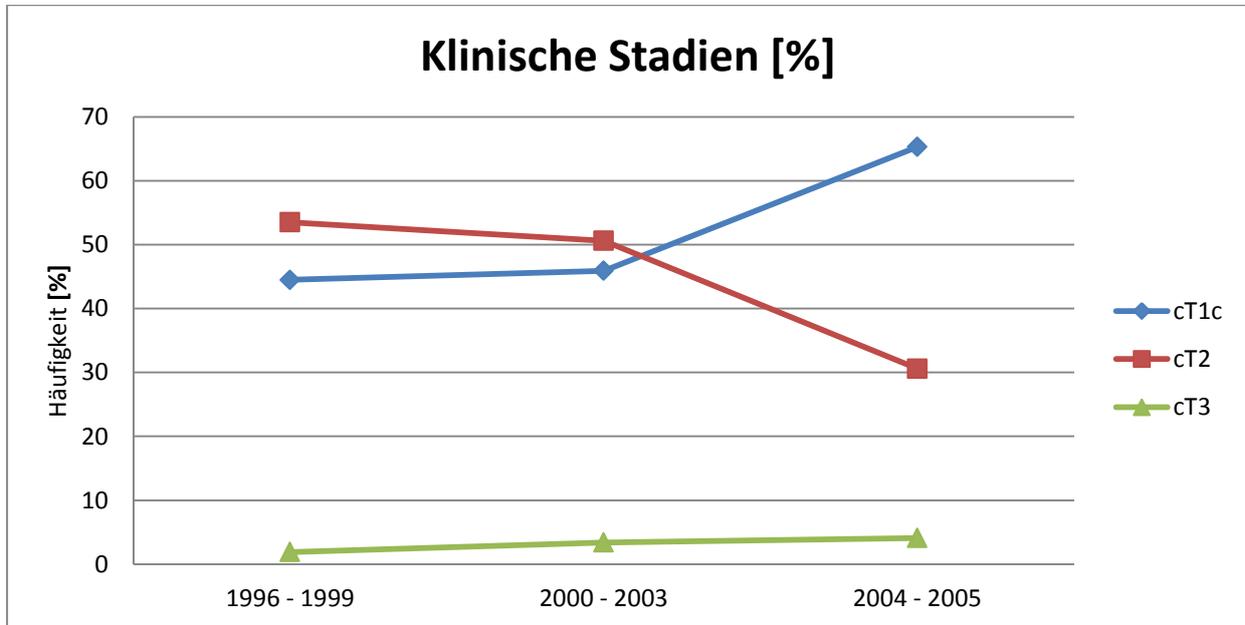


Abbildung 5: Entwicklung der klinischen Tumorstadien im Untersuchungszeitraum

Der Anteil an positiven Biopsien $\geq 34\%$ nahm im Untersuchungszeitraum ab (Tabelle 4, Abbildung 6).

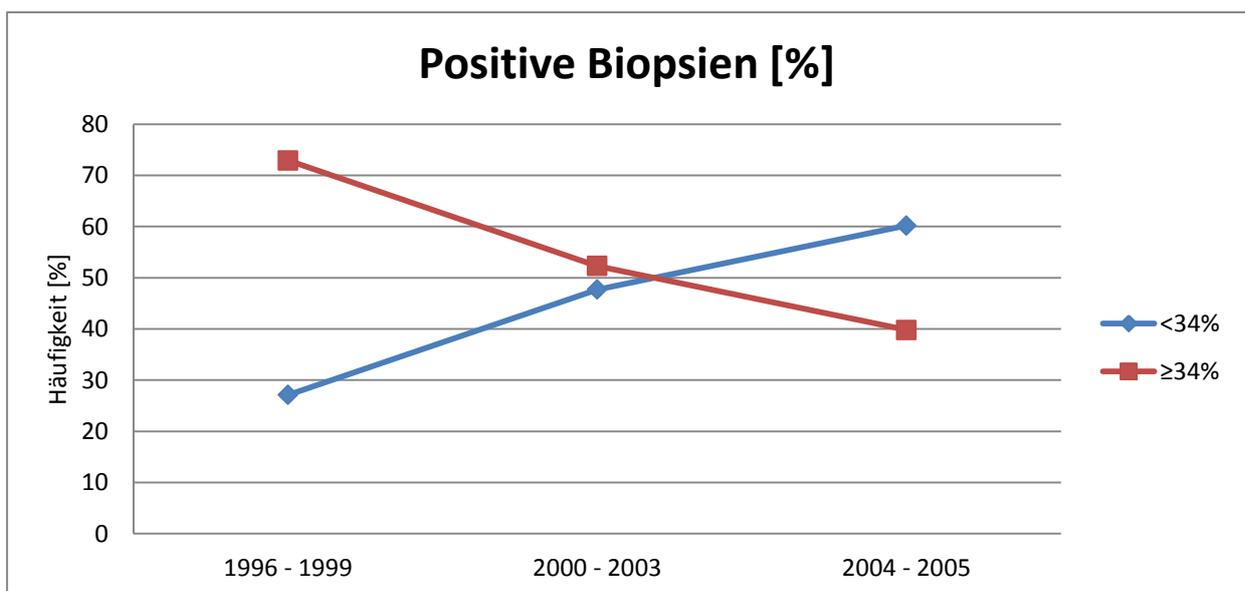


Abbildung 6: Entwicklung des Anteils positiver Biopsiezylinder im Untersuchungszeitraum

Es folgt die Darstellung der postoperativen pathologischen Daten der Studiengruppe.

Kriterium	1996-2005 (n=856)	1996-1999 (a) (n=155)	2000-2003 (b) (n=407)	2004-2005 (c) (n=294)
pTN-Stadium				
pT2 N0	598 (69.9%)	109 (70.3%)	276 (67.8%)	213 (72.5%)
pT3a N0	119 (13.9%)	18 (11.6%)	51 (12.5%)	50 (17.0%)
pT3b-pT4 N0 oder TxN+	139 (16.2%)	28 (18.1%)	80 (19.7%)	31 (10.5%)
R-Status				
R0	611 (71.4%)	109 (70.3%)	293 (72.0%)	209 (71.1%)
R1	245 (28.6%)	46 (29.7%)	114 (28.0%)	85 (28.9%)
Gleason-Score (RPE)				
2-4	39 (4.5%)	18 (11.6%)	17 (4.2%)	4 (1.4%)
5-6	450 (52.6%)	62 (40.0%)	216 (53.1%)	172 (58.5%)
7 (3)	171 (20.0%)	26 (16.8%)	86 (21.1%)	59 (20.1%)
7 (4)	77 (9.0%)	33 (21.3%)	31 (7.6%)	13 (4.4%)
8-10	119 (13.9%)	16 (10.3%)	57 (14.0%)	46 (15.6%)
WHO-Grading (RPE)				
1	47 (5.5%)	21 (13.6%)	19 (4.7%)	7 (2.4%)
2	657 (76.7%)	107 (69.0%)	317 (77.9%)	233 (79.2%)
3	152 (17.8%)	27 (17.4%)	71 (17.4%)	54 (18.4%)

Tabelle 5: Pathologische Kriterien der Prostatektomiepräparate der Studiengruppe

Hier zeigte sich eine Abnahme von Patienten mit fortgeschrittenem pathologischem Tumorstadium, also pT3b-4 u./o. pN+.

Andererseits war über den gesamten Untersuchungszeitraum die Rate positiver Schnittränder um eine mittlere R1-Rate von 28,6% nahezu konstant (Tabelle 5, Abbildung 7).

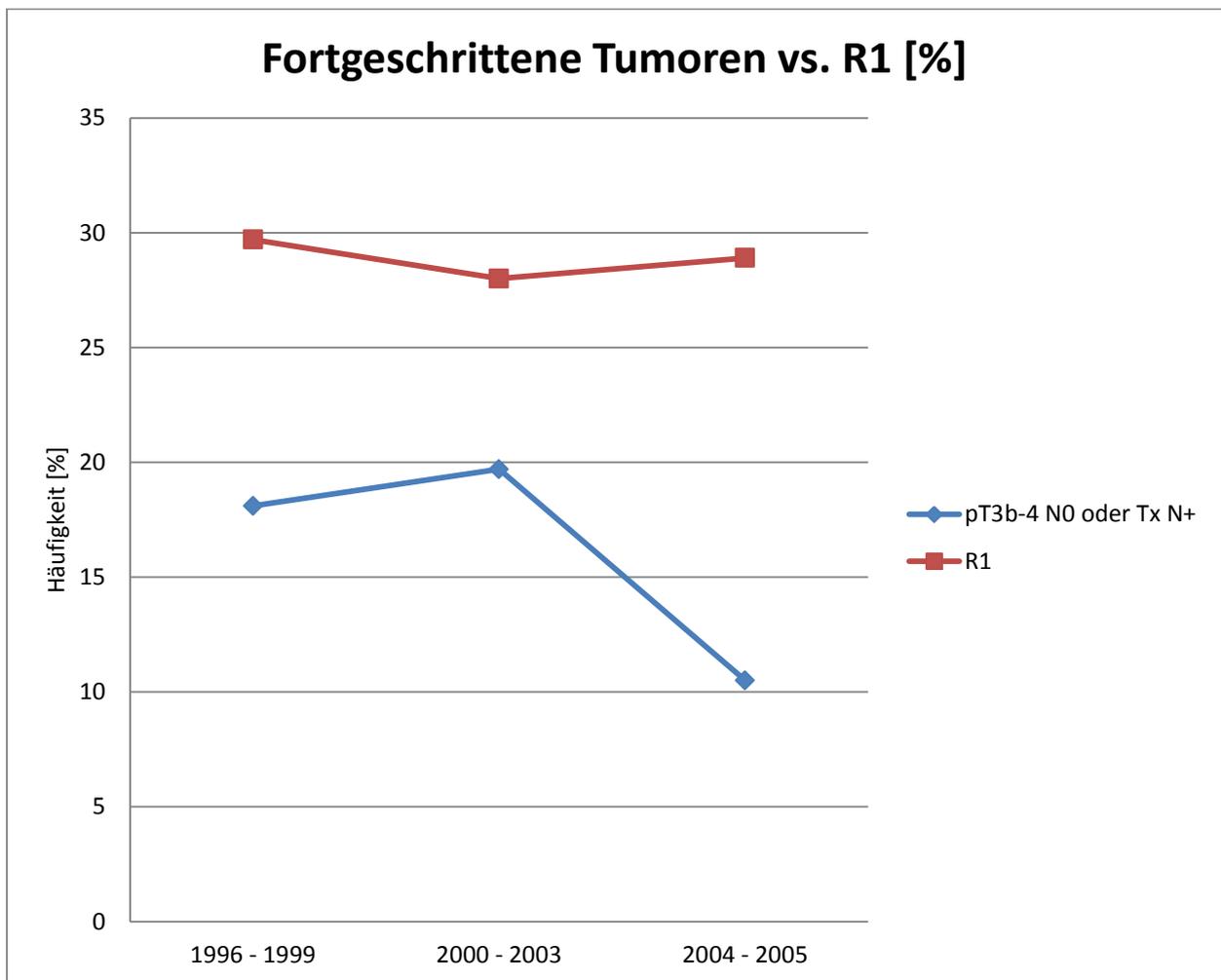


Abbildung 7: Anteil fortgeschrittener Karzinome im Vergleich zum R1-Status

Im Vergleich von Gleason-Score und WHO-Grading zwischen den verschiedenen Zeiträumen lässt sich sowohl in der Biopsie als auch in der definitiven Histologie eine kontinuierliche Abnahme von Gleason-Score 2-4 zugunsten von Gleason-Score 5-6 und G 1 zugunsten von G2 feststellen (Tabellen 4 und 5, Abbildungen 8 und 9).

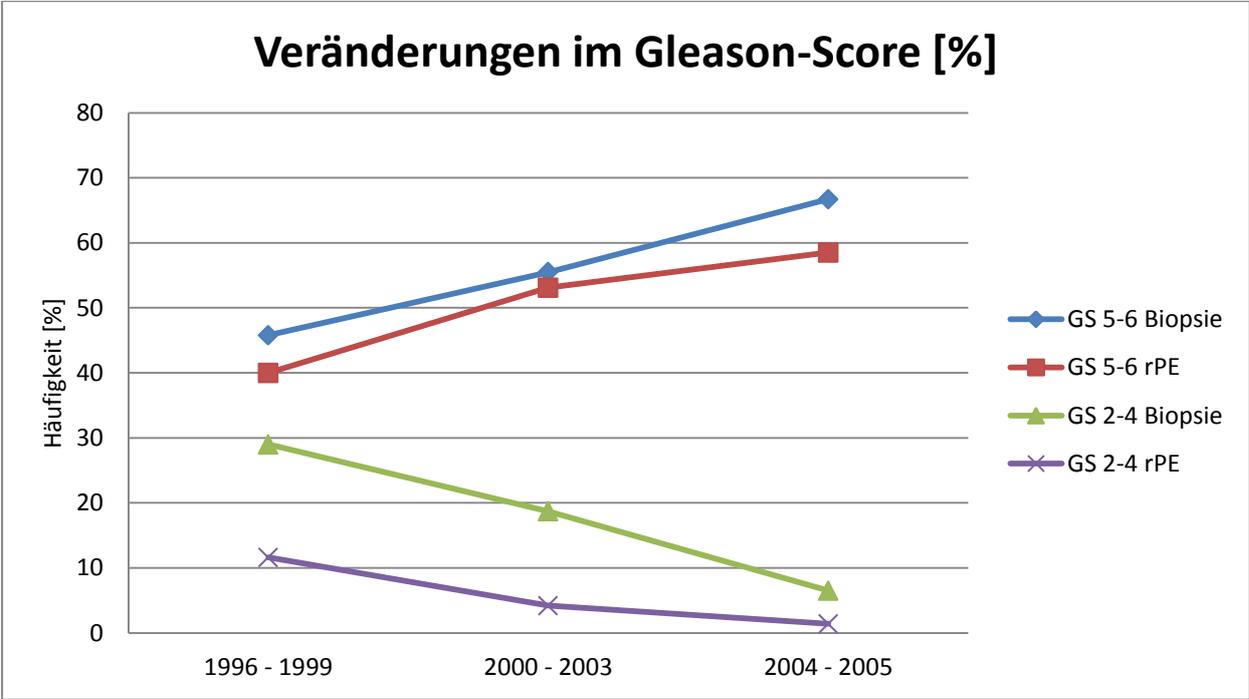


Abbildung 8: Veränderungen des Gleason-Scores im Untersuchungszeitraum

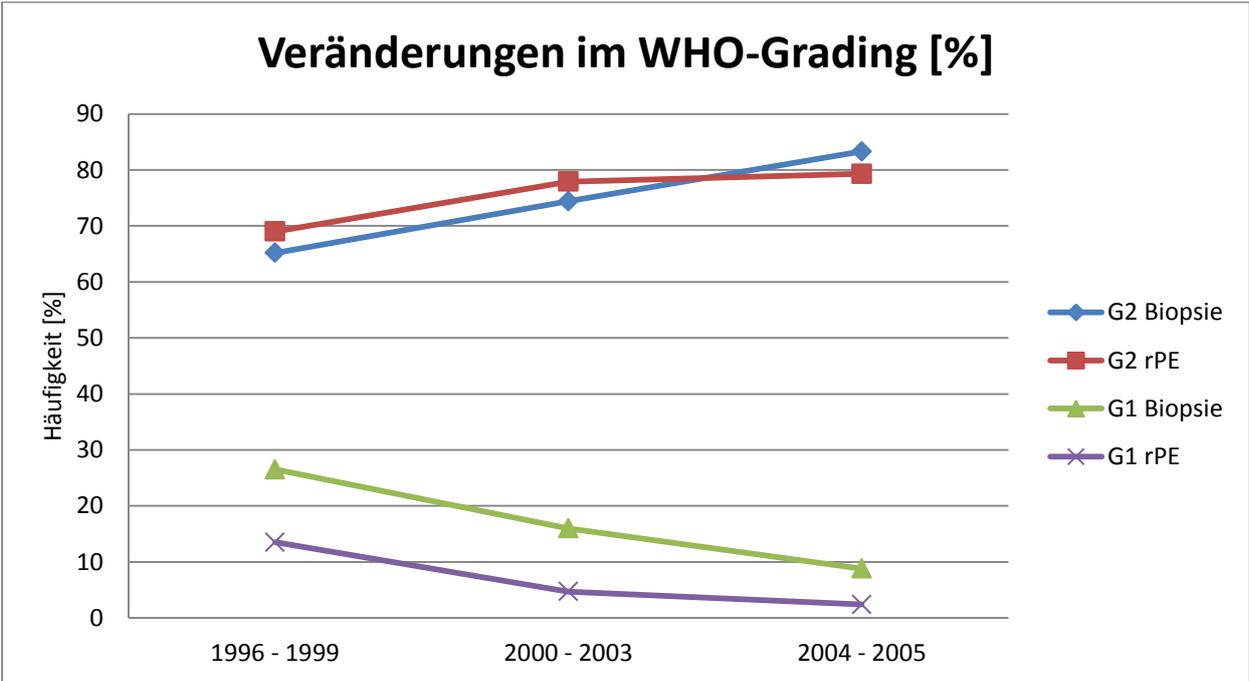


Abbildung 9: Veränderungen des WHO-Gradings im Untersuchungszeitraum

Zudem kam es insbesondere in der definitiven Histologie zu einer Verschiebung von Gleason-Score 7(4+3) zu Gleason-Score 8-10 im Untersuchungszeitraum (Tabelle 5, Abbildung 10).

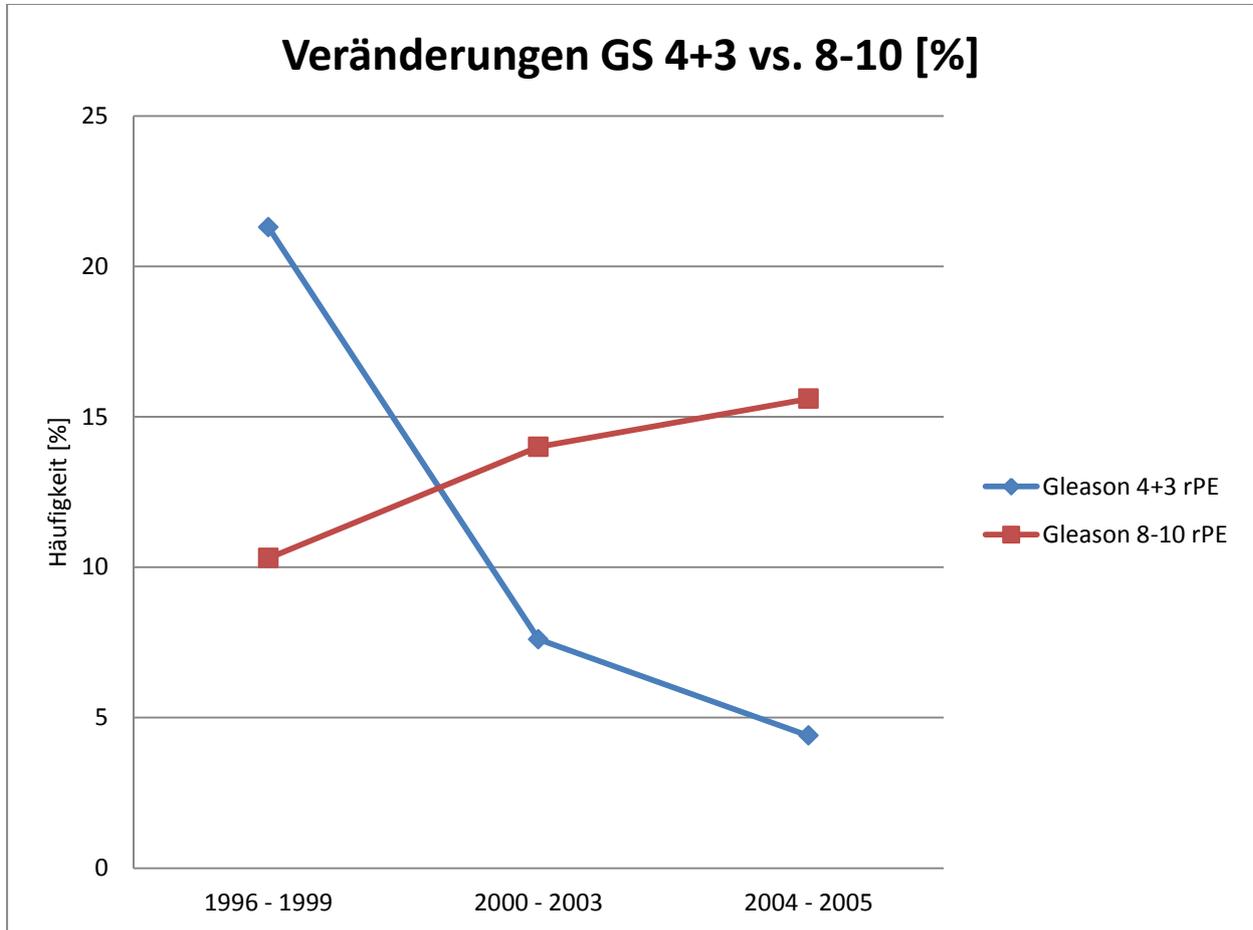


Abbildung 10: Abnahme des Gleason-Scores 4+3 zugunsten Gleason-Score 8-10

Das Undergrading nahm für Gleason-Score und WHO-Grading innerhalb der Zeiträume a-c kontinuierlich zugunsten einer exakten Übereinstimmung zwischen Biopsie und definitiver Histologie ab.

Der Anteil von Patienten mit Overgrading schien vom Untersuchungszeitraum (a-c) relativ unabhängig. Er lag für den Gleason-Score bei 4.3% und für das WHO-Grading bei 2.6% (Tabelle 6, Abbildung 11).

Kriterium	1996-2005 (n=856)	1996-1999 (a) (n=155)	2000-2003 (b) (n=407)	2004-2005 (c) (n=294)
Übereinstimmung (Gleason)				
Exakt	497 (58.1%)	78 (50.3%)	219 (53.8%)	200 (68.0%)
Undergrading (Biopsie)	322 (37.6%)	74 (47.8%)	165 (40.5%)	83 (28.2%)
Overgrading (Biopsie)	37 (4.3%)	3 (1.9%)	23 (5.7%)	11 (3.8%)
Übereinstimmung (Grading)				
Exakt	655 (76.5%)	113 (72.9%)	304 (74.7%)	238 (81.0%)
Undergrading (Biopsie)	179 (20.9%)	37 (23.9%)	89 (21.9%)	53 (18.0%)
Overgrading (Biopsie)	22 (2.6%)	5 (3.2%)	14 (3.4%)	3 (1.0%)

Tabelle 6: Prä- und postoperative pathologische Kriterien der Studiengruppe im Vergleich

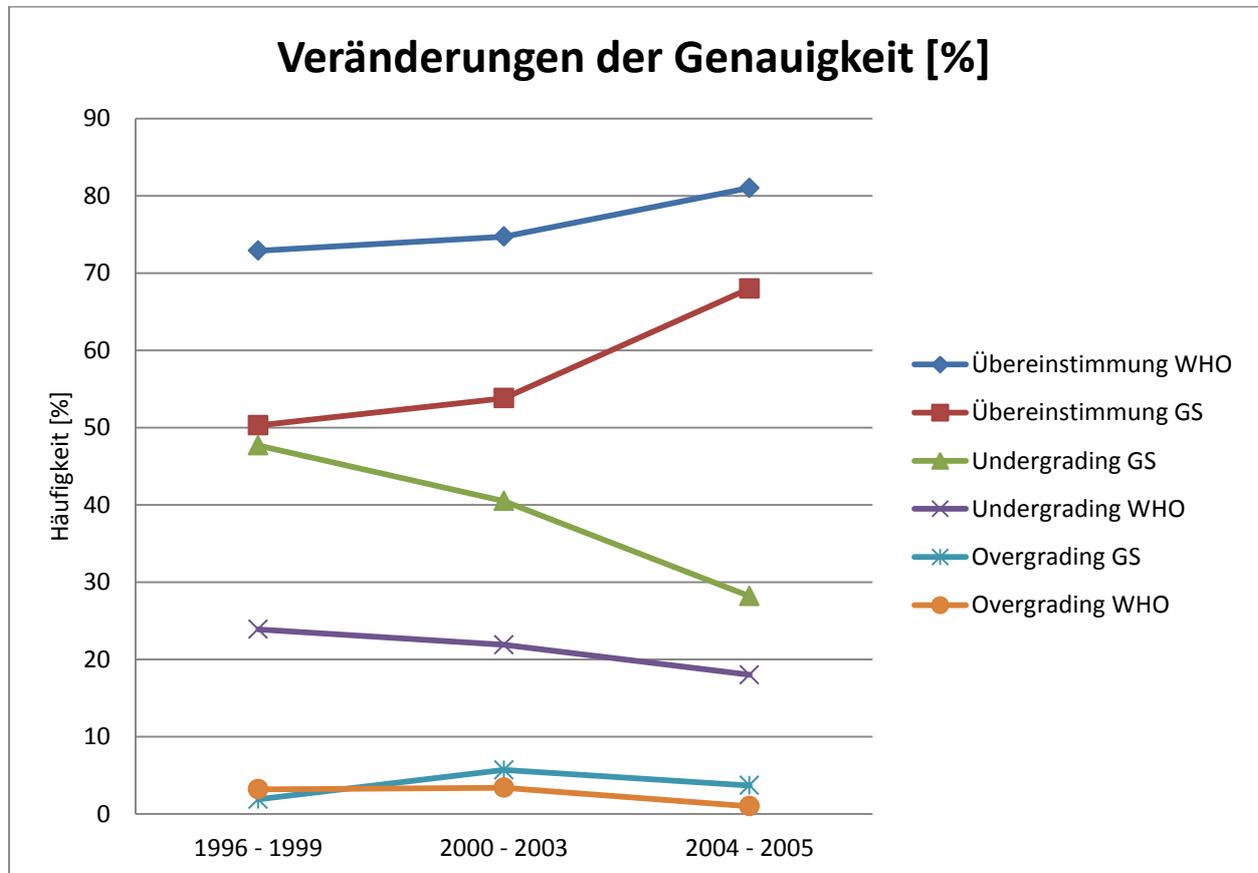


Abbildung 11: Abnahme des Undergradings in der Biopsie zugunsten einer besseren Übereinstimmung im Untersuchungszeitraum

Die Kappa-Werte (κ) der Übereinstimmung zwischen Biopsie und definitiver Histologie für Gleason-Score und WHO-Grading betragen im gesamten Untersuchungszeitraum 0.354 ($p < 0.001$) resp. 0.404 ($p < 0.001$). Somit findet sich eine insgesamt schlechte Übereinstimmung zwischen Biopsie und definitiver Histologie.

Es konnte hierbei für den Gleason-Score die relativ beste Übereinstimmung im Zeitraum c, für das WHO-Grading hingegen im Zeitraum a gezeigt werden (Tabelle 7).

Kriterium	1996-2005 (n=856)	1996-1999 (a) (n=155)	2000-2003 (b) (n=407)	2004-2005 (c) (n=294)
Übereinstimmung (Gleason)				
Kappa-Wert	0.354	0.328	0.297	0.433
Standardfehler	0.024	0.053	0.035	0.044
p-Wert	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Übereinstimmung (Grading)				
Kappa-Wert	0.404	0.458	0.361	0.410
Standardfehler	0.033	0.068	0.048	0.063
p-Wert	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Tabelle 7: Gesamte und zeitraumabhängige Übereinstimmung zwischen Biopsie und definitiver Histologie hinsichtlich des Gleason-Scores sowie des WHO-Gradings (Kappa-Statistik)

Die Übereinstimmung von Gleason-Score bzw. WHO-Grading in Biopsie und definitiver Histologie wird nun gemäß der Kriterien Biopsiezahl (6-9 Biopsien vs. ≥ 10 Biopsien) und Anteil positiver Biopsien (<34% vs. $\geq 34\%$) unterteilt. Der p-Wert* kennzeichnet hier nur den Unterschied zwischen Übereinstimmung und unterschiedlicher Bewertung, das heißt: es wurden hierfür Under- und Overgrading zusammengefasst (Chi²-Test als zweiseitiger Test nach Fisher):

Kriterien	Übereinstimmung	Undergrading	Overgrading	p-Wert*
Studiengruppe (n=856) Gleason-Score (GS) WHO-Grading (Grading)	497 (58.1%) 655 (76.5%)	322 (37.6%) 179 (20.9%)	37 (4.3%) 22 (2.6%)	<0.001 (Vorteil Grading)
Biopsieanzahl (GS) 6-9 Biopsien (n=649) ≥10 Biopsien (n=207)	349 (53.8%) 148 (71.5%)	269 (41.4%) 53 (25.6%)	31 (4.8%) 6 (2.9%)	<0.001 (Vorteil ≥10 Biopsien)
% pos. Biopsie (GS) <34% (n=413) ≥34% (n=443)	269 (65.1%) 228 (51.5%)	132 (32.0%) 190 (42.9%)	12 (2.9%) 25 (5.6%)	<0.001 (Vorteil <34%)
Biopsieanzahl (Grading) 6-9 Biopsien (n=649) ≥10 Biopsien (n=207)	479 (73.8%) 176 (85.0%)	151 (23.3%) 28 (13.5%)	19 (2.9%) 3 (1.5%)	<0.001 (Vorteil ≥10 Biopsien)
% pos. Biopsie (Grading) <34% (n=413) ≥34% (n=443)	321 (77.7%) 334 (75.4%)	83 (20.1%) 96 (21.7%)	9 (2.2%) 13 (2.9%)	0.468

Tabelle 8: Übereinstimmung von Gleason-Score bzw. WHO-Grading in Biopsie und definitiver Histologie nach Biopsiezahl (6-9 Biopsien vs. ≥10 Biopsien) und Anteil positiver Biopsien

Die Übereinstimmung zwischen Biopsie und definitiver Histologie bezüglich Gleason-Score und WHO-Grading nimmt mit steigender Biopsiezahl zulasten des Undergradings zu, das Overgrading zeigt sich von der Biopsiezahl nicht relevant beeinflusst (Tabelle 8, Abbildung 12).

Mit dem Anteil tumortragender Biopsiezylinder hingegen nimmt die Übereinstimmung zwischen Biopsie und definitiver Histologie bezüglich des Gleason-Scores zugunsten des Undergradings ab (Tabelle 8, Abbildung 13).

Bezüglich des WHO-Gradings kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Anteil tumortragender Zylinder und der Übereinstimmung zwischen Biopsie und definitiver Histologie dargestellt werden. Das Overgrading ist erneut nahezu unbeeinflusst (Tabelle 8).

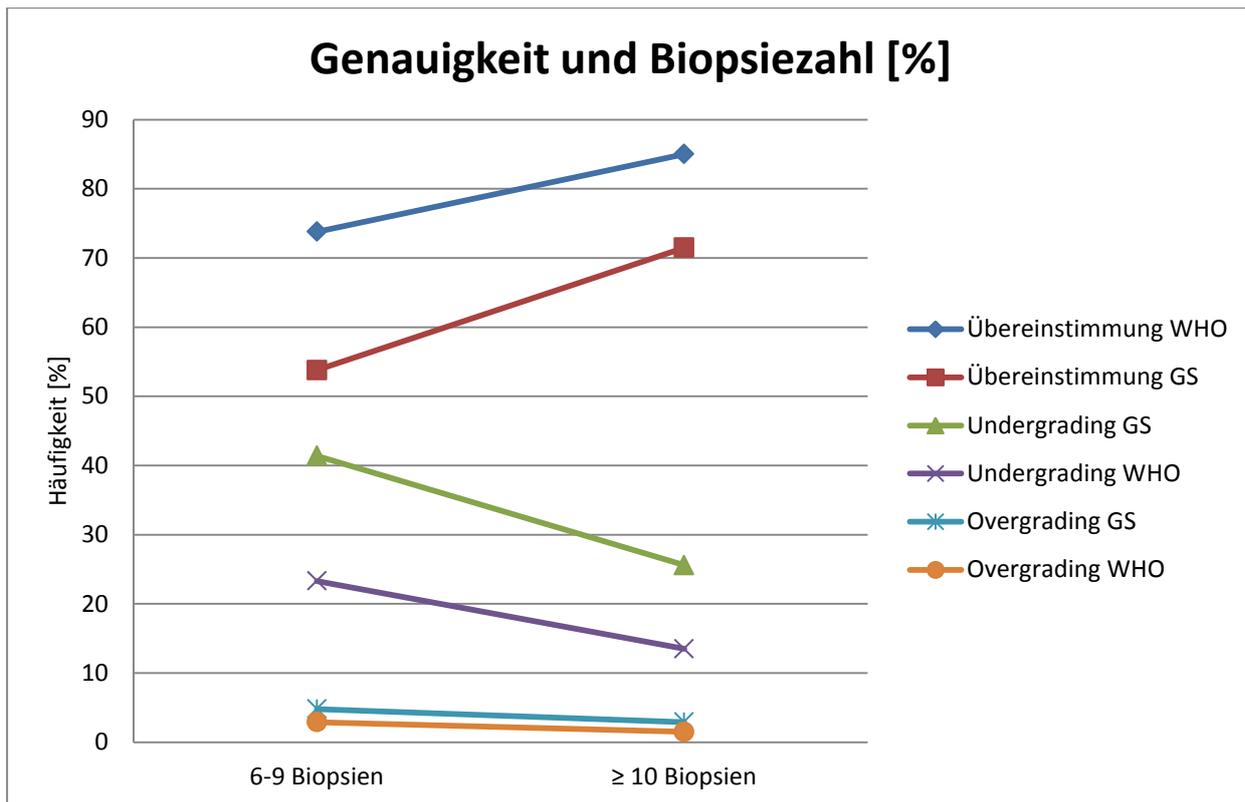


Abbildung 12: Übereinstimmung des Gleason-Scores und des WHO-Gradings in Biopsie und definitiver Histologie in Relation zur Anzahl der entnommenen Biopsiezylinder

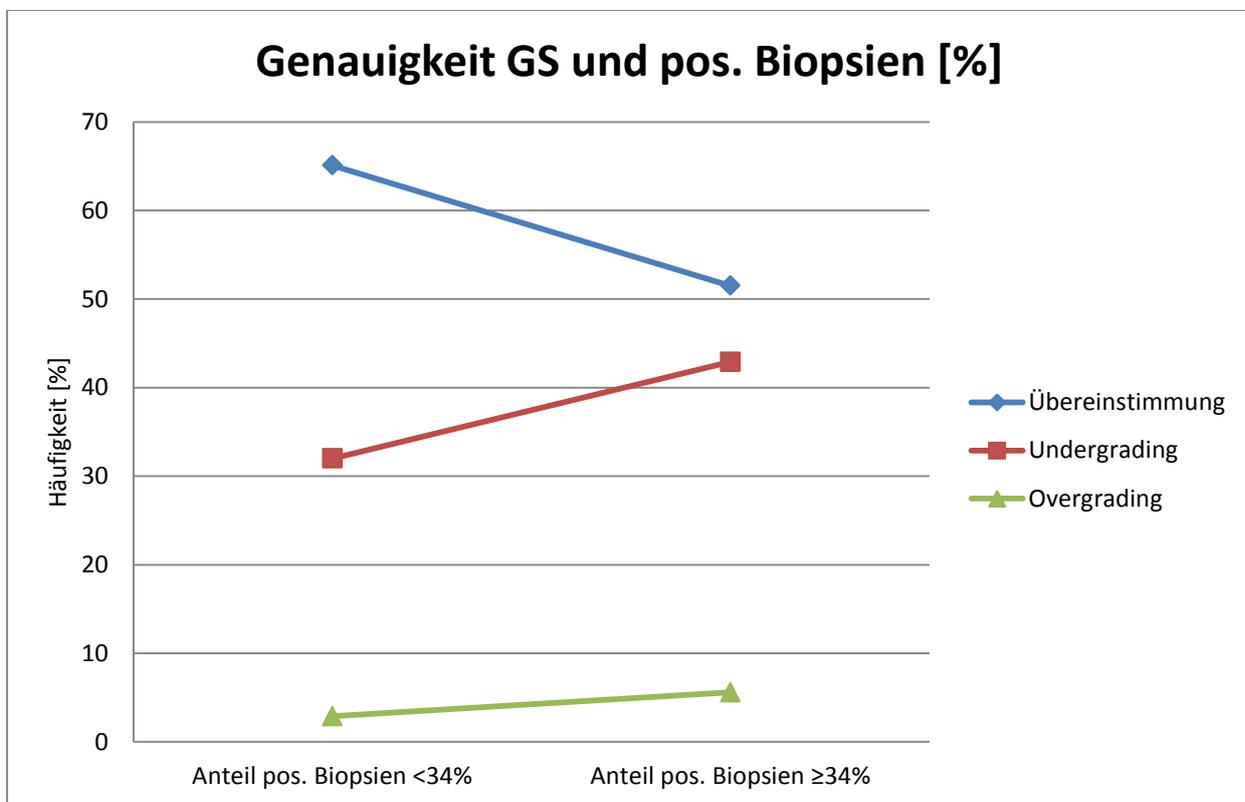


Abbildung 13: Übereinstimmung des Gleason-Scores in Biopsie und definitiver Histologie in Relation zur Anzahl der tumortragenden (positiven) Biopsiezylinder

Betrachtet man die Gruppe der Patienten mit einem Gleason-Score ≤ 6 in der Biopsie hinsichtlich der Häufigkeit eines Upgradings auf einen Gleason-Score ≥ 7 im Prostatektomiepräparat, ergibt sich folgendes Bild:

Während es bei Patienten mit einem Gleason-Score 2-4 in der Biopsie bei nur 5,7% (8/140) zu einem Upgrading auf einen Gleason-Score ≥ 7 , also einem schlecht differenzierten Prostatakarzinom im Prostatektomiepräparat kam, war dies mit einer mehr als fünffach erhöhten Häufigkeit bei 32,9% (162/493) der Patienten mit einem Gleason-Score 5-6 in der Biopsie der Fall (Tabelle 9, Abbildung 14).

Gleason-Score ≤ 6 Biopsie		Upgrade auf Gleason-Score ≥ 7 im Prostatektomiepräparat	
Alle	633	170/633	(26.9%)
Gleason-Score 2-4	140	8/140	(5.7%)
Gleason-Score 5-6	493	162/493	(32,9%)

Tabelle 9: Upgrading auf GS ≥ 7 im Prostatektomiepräparat der Patienten mit GS ≤ 6 in der Biopsie

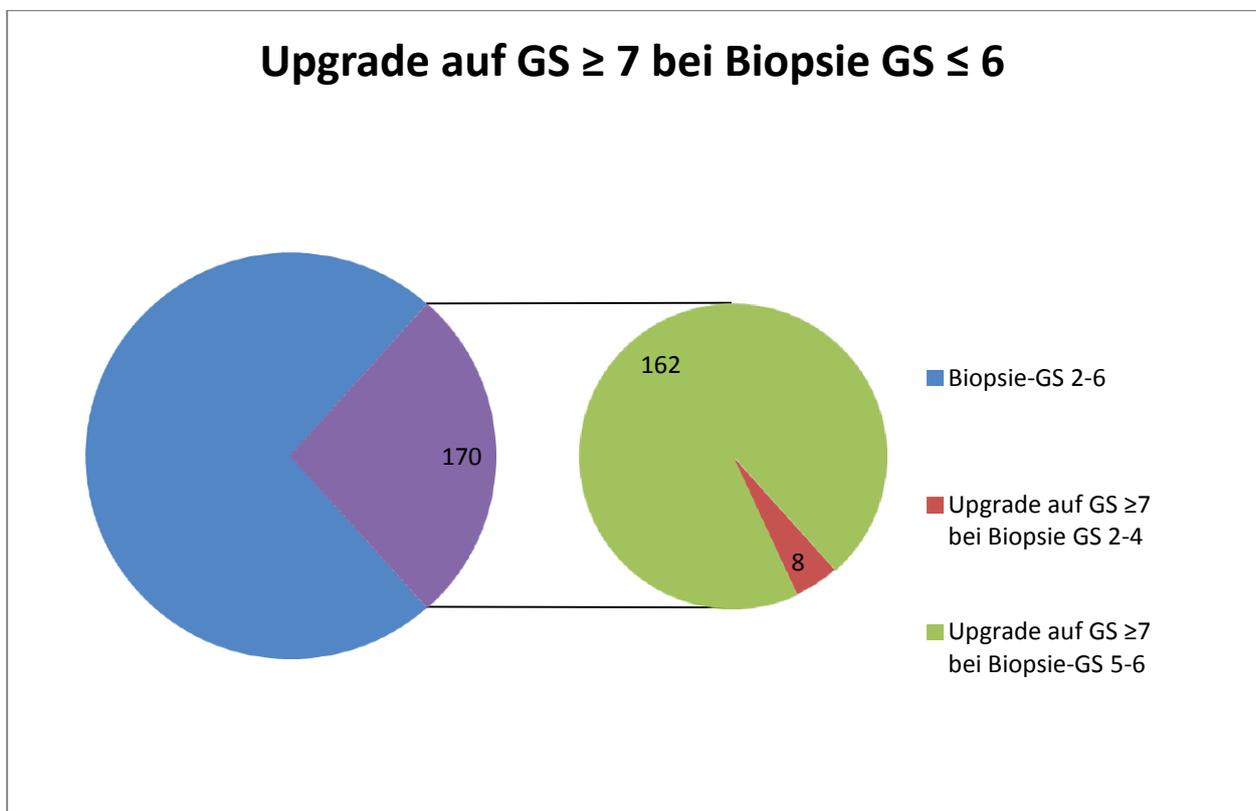


Abbildung 14: Upgrading auf GS ≥ 7 im Prostatektomiepräparat der Patienten mit GS ≤ 6 in der Biopsie

Das rezidivfreie Überleben der gesamten Studiengruppe nach 1, 3 und 5 Jahren betrug 90.1%, 78.9% respektive 71.1%.

Patienten in den Gleason-Score-Gruppierungen 2-4, 5-6, 7(3), 7(4) und 8-10 der **Stanzbiopsie** wiesen ein rezidivfreies Überleben nach 5 Jahren von 87.9%, 76.7%, 64.3%, 31% respektive 23.7% auf ($p < 0.001$).

Hierbei ist der Unterschied bezüglich des rezidivfreien Überlebens für Patienten mit Gleason-Score 2-4 im Vergleich mit Gleason-Score 5-6 signifikant ($p = 0.007$), (Abbildung 15).

number of patients at risk				
	0 Monate	24 Monate	48 Monate	72 Monate
GS 2-4	140	123	65	15
GS 5-6	493	302	99	17
GS 7(3)	114	65	15	1
GS 7(4)	63	27	12	1
GS 8-10	46	17	3	1

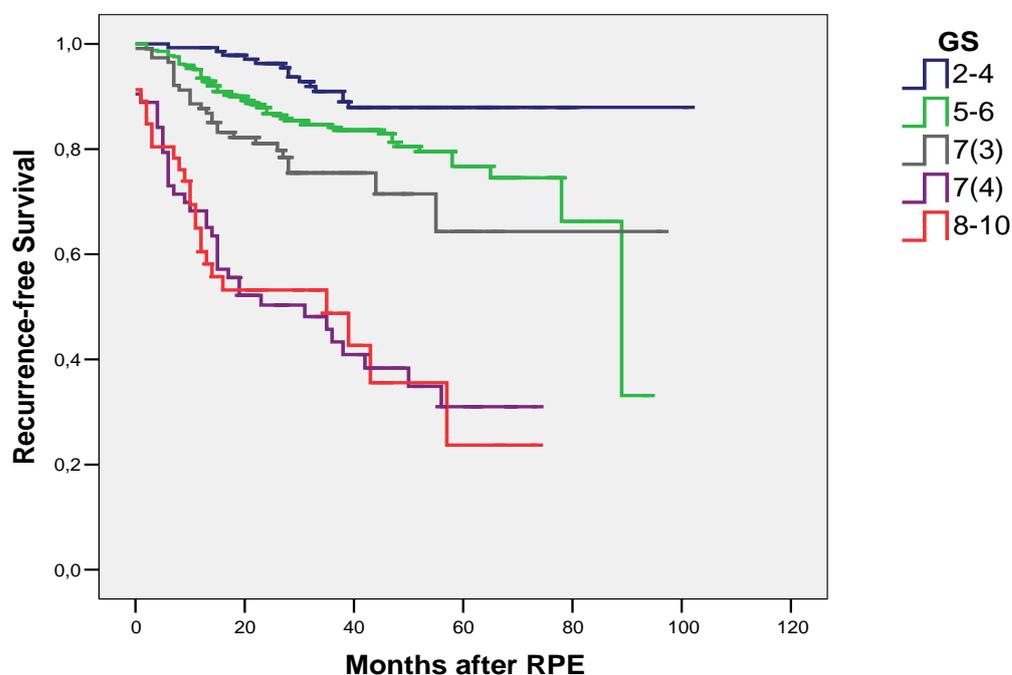


Abbildung 15: Rezidivfreies Überleben von 856 Prostatakarzinom-Patienten nach radikaler Prostatektomie unterteilt nach dem Gleason-Score in der Biopsie (Kaplan-Meier-Methode)

Patienten mit Gleason-Score 2-4 und Übereinstimmung zwischen Biopsie und definitiver Histologie (n=38) unterschieden sich im rezidivfreien Überleben nicht signifikant von Patienten mit Gleason-Score 2-4 und Undergrading (n=102) (p=0.931), (Abbildung 16).

number of patients at risk				
	0 Monate	24 Monate	48 Monate	72 Monate
Übereinstimmung	38	37	23	8
Undergrading	102	86	42	7

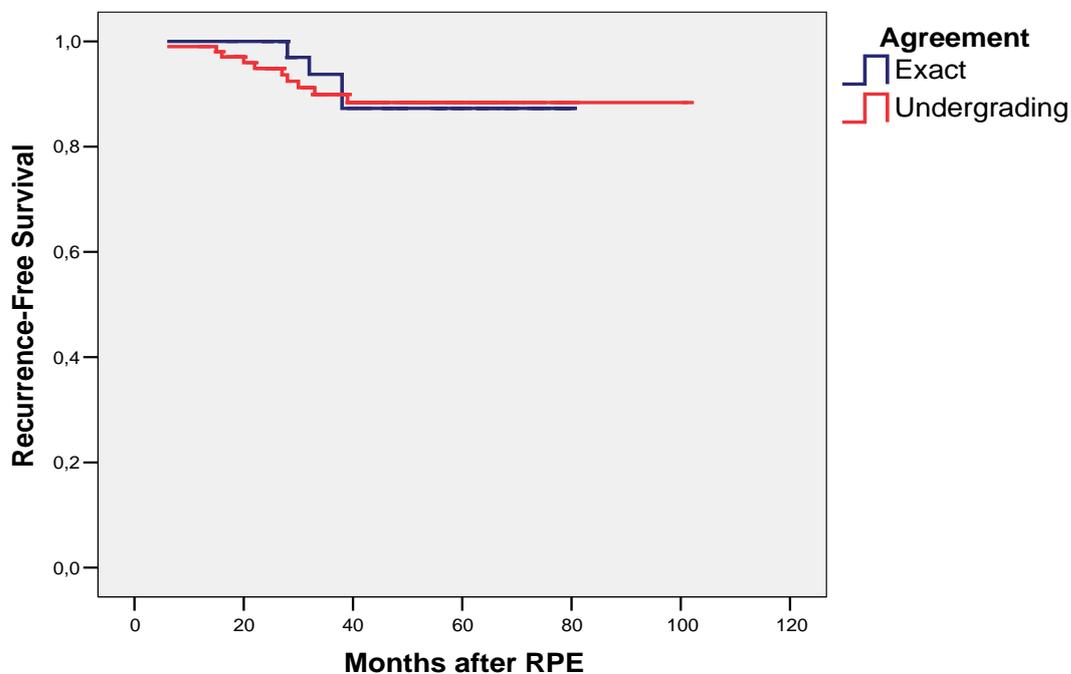


Abbildung 16: Rezidivfreies Überleben von 140 Prostatakarzinom-Patienten nach radikaler Prostatektomie mit einem Gleason-Score 2-4 in der Biopsie unterteilt nach der Übereinstimmung mit der definitiven Histologie (Kaplan-Meier-Methode)

Für das WHO-Grading der Stanzbiopsien G1, G2 und G3 betragen die rezidivfreien Überlebensraten nach 5 Jahren 87.5%, 69.2% respektive 48.5% ($p < 0.001$), (Abbildung 17).

number of patients at risk				
	0 Monate	24 Monate	48 Monate	72 Monate
G1	132	109	55	12
G2	649	391	125	21
G3	75	35	14	2

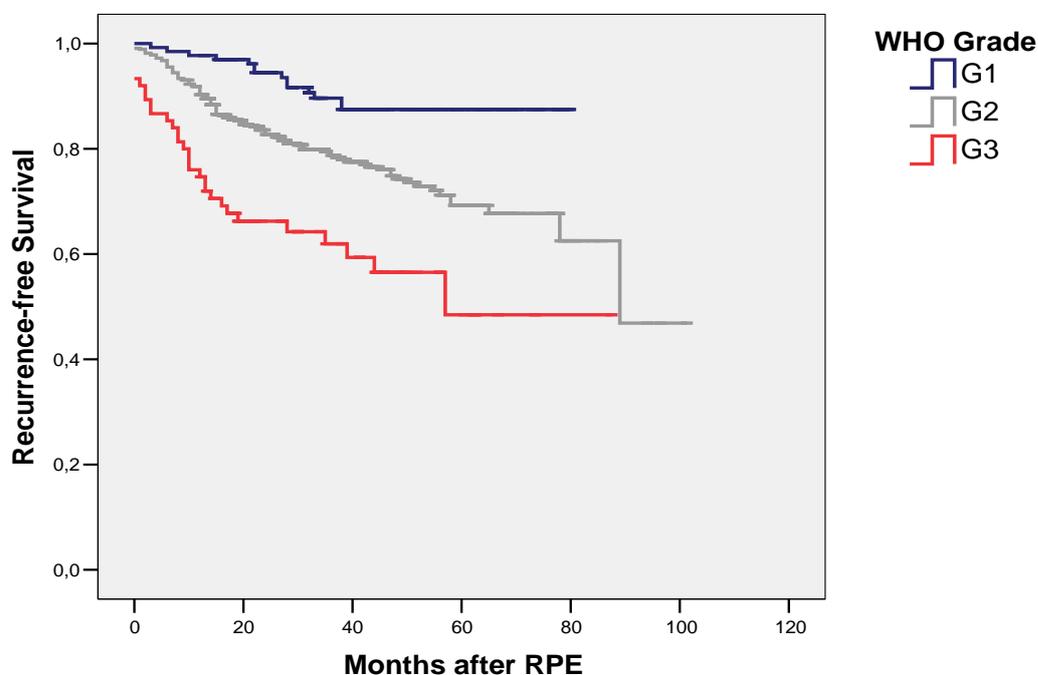


Abbildung 17: Rezidivfreies Überleben von 856 Prostatakarzinom-Patienten nach radikaler Prostatektomie unterteilt nach dem WHO-Grading in der Biopsie (Kaplan-Meier-Methode)

Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse bezüglich des Einflusses der prätherapeutischen Kriterien auf das rezidivfreie Überleben wurden in den Tabellen 10 und 11 dargestellt.

Einen unabhängigen Beitrag zum rezidivfreien Überleben leisteten hierbei PSA-Wert (kontinuierlicher Einschluss), klinisches Tumorstadium, Anteil positiver Biopsien (Dichotomisierung bei 34%) und Gleason-Score (Tabelle 11).

Kriterium	HR	95% Konfidenzintervall	Standardfehler	p-Wert
Alter (kontinuierlich)	0.983	0.96 – 1.01	0.014	0.221
PSA (kontinuierlich)	1.023	1.02 – 1.03	0.003	<0.001
cT-Stadium (T3, T2, T1c)	1.894	1.45 – 2.47	0.136	<0.001
Anteil positiver Biopsien (≥34% vs. <34%)	2.979	2.11 – 4.20	0.175	<0.001
Gleason-Score (GS 8-10, GS 7b, GS 7a, GS 5-6, GS 2-4)	1.860	1.66 – 2.09	0.059	<0.001
WHO-Grading (G3, G2, G1)	2.292	1.71 – 3.07	0.149	<0.001

Tabelle 10: Univariate Regressionsanalyse zur Determinierung des Einflusses mehrerer prätherapeutischer Faktoren auf das rezidivfreie Überleben

Hierbei ist der Gleason-Score in der multivariaten Regressionsanalyse der am stärksten auf das rezidivfreie Überleben einwirkende Faktor.

Kriterium	HR	95% Konfidenzintervall	Standardfehler	p-Wert
PSA (kontinuierlich)	1.014	1.01 – 1.02	0.011	0.003
cT-Stadium (T3, T2, T1c)	1.425	1.10 – 1.84	0.131	0.007
Anteil positiver Biopsien (≥34% vs. <34%)	1.909	1.33 – 2.75	0.186	0.001
Gleason-Score (GS 8-10, GS 7b, GS 7a, GS 5-6, GS 2-4)	1.705	1.45 – 2.00	0.083	<0.001
WHO-Grading (G3, G2, G1)	0.805	0.56 – 1.16	0.185	0.242

Tabelle 11: Multivariate Regressionsanalyse zur Determinierung des unabhängigen Einflusses von prätherapeutischen Faktoren, die in der univariaten Analyse prognoserelevant waren, auf das rezidivfreie Überleben

5 Diskussion

Der Gleason-Score in der Biopsie ist eines der entscheidenden tumoreigenen Kriterien in der Therapieplanung für Patienten mit einem Prostatakarzinom ⁴⁶ mit dominantem Einfluss auf die gebräuchlichen Instrumente zur Risikostratifizierung (Nomogramme, Risikotabellen, ANNs) ^{48, 50, 52, 70}.

Die Anwendung des Gleason-Scores beinhaltet zwei wesentliche Probleme: zum einen die in der Subjektivität der Bewertung begründete Intra- und Interobservervariabilität, zum anderen das Undergrading der Biopsie im Vergleich zum Prostatektomiepräparat.

Die Intraobservervariabilität des Gleason-Gradings wurde bereits von Gleason selbst beschrieben ³⁷. Er erreichte bei der wiederholten Bewertung ein und desselben Präparates eine exakte Übereinstimmung in 50%, bei Zulassen einer Streuung um ± 1 Score in 85% der Fälle.

Dies deckt sich mit weiteren Untersuchungen zur Intraobservervariabilität ⁷¹⁻⁷⁴, in denen eine exakte Übereinstimmung in 43 – 78% und bei einer Streuung um ± 1 Score in 72 – 87% der Fälle erreicht wurde.

Die Interobserverreliabilität (Übereinstimmung in der Bewertung ein und desselben Präparates durch verschiedene Untersucher) ist nach einem Review von R. Engers ⁷² mit Kappa-Werten (κ) um 0,5 bis 0,6 als moderat einzuschätzen.

Die Übereinstimmung zwischen Biopsie und definitiver Histologie ist je nach Kategorisierung des Gleason-Scores mit 28 – 69% ^{38, 75-77} (durchschnittlich etwa 45% ^{38, 39}) schlecht.

Diese Variabilität lässt sich neben den oben genannten subjektiven Verzerrungen auch durch die Heterogenität und Multifokalität des Prostatakarzinoms erklären.

Ungeachtet dieser Probleme hat sich der Gleason-Score in der Biopsie als unabhängiger prognostischer Parameter für das Prostatakarzinom erwiesen ^{45, 78}.

Im Jahre 2005 wurde auf Betreiben der „International Society of Urological Pathology“ (ISUP) ein modifiziertes Gleason-Grading mit dem Ziel entwickelt, die Zuverlässigkeit dieses wichtigen Prognosekriteriums vor allem hinsichtlich der Übereinstimmung von Biopsie und definitiver Histologie zu erhöhen ³⁶.

Neben einigen pathomorphologischen Veränderungen wurde beschlossen, die Gleason-Grade 1 und 2 respektive die Gleason-Scores 2 bis 5 nicht mehr für Karzinome der peripheren Zone zu vergeben. Diese Muster bleiben den inzidentellen Karzinomen in der Übergangszone (anterozentral) vorbehalten, die man als histopathologischen Zufallsbefund im Rahmen der TURP feststellen kann ⁷⁹.

Dies führte zu einer signifikanten Verbesserung der Übereinstimmung von Biopsie und definitiver Histologie von 58% auf 72% ⁴⁷.

Somit drängt sich die Frage nach der prognostischen Signifikanz des Verhältnisses von Gleason-Score der Prostatabiopsie und definitivem Gleason-Score im Prostatektomiepräparat auf.

Die hier vorliegende Studie stellt die erste Untersuchung dar, in der Gleason-Score und WHO-Grading gemäß dieser Fragestellung und der daraus folgenden prognostischen Implikationen untersucht wurden.

Gleason-Score und Grading wiesen hierbei Übereinstimmungen von 58,1% respektive 76,5% auf, wobei in beiden Systemen das Undergrading gegenüber dem Overgrading dominierte (Tabellen 6 / Seite 32 und 8 / Seite 34).

Im untersuchten 10-Jahreszeitraum kam es hierbei zu einer kontinuierlichen Zunahme der Reliabilität beider Gradingssysteme, was auch im Anstieg von ultraschallgestützten Multibiopsien mit ≥ 10 Stanzzyllindern begründet sein kann.

In Analogie zu den Ergebnissen von Mian et al. ³⁸ und San Francisco et al. ⁸⁰ konnte auch die hier vorliegende Studie eine bessere Übereinstimmung zwischen Biopsie und definitiver Histologie bei Erhöhung der Biopsiezahl nachweisen.

Die vorliegenden Ergebnisse belegen den enormen Einfluss des prätherapeutischen Gleason-Scores auf das rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie.

Es erscheinen anhand der vorliegenden Daten vor allem zwei Dinge berichtenswert.

Zunächst kann der Gleason-Score in der Biopsie bereits vor seiner Modifikation im Jahr 2005 das postoperative Rezidivrisiko nahezu kontinuierlich abbilden. Eine Ausnahme stellt der Gleason-Score 7(4+3) dar, der aufgrund des dominanten Gleason-Musters 4 prognostisch eher der Gleason-Gruppierung 8-10 zuzuordnen ist (Abbildung 15 / Seite 37).

Des Weiteren ist der Gleason-Score der Prostatabiopsie in der multivariaten Regressionsanalyse der präoperativen Kenngrößen der am stärksten auf das rezidivfreie Überleben einwirkende Faktor (Tabelle 11 / Seite 40).

Die Bedeutung des WHO-Gradings bezüglich der Prognoseabschätzung tritt hinter die des Gleason-Scores zurück und ermöglicht somit keine ausreichende Prädiktion des onkologischen Outcomes.

Von der untersuchten Studiengruppe wurden inzidentelle Karzinome (T1a, T1b) und auch Karzinome mit stanzbiopischer Zuordnung in der Übergangszone der Prostata ausgeschlossen.

Es ist anhand der vorliegenden Ergebnisse die Schlussfolgerung erlaubt, dass sich Patienten mit Gleason-Score 2 bis 4 in der Biopsie prognostisch von den Patienten mit Gleason-Score 5 bis 6 abgrenzen lassen (Abbildung 15 / Seite 37). Hierbei ist es ohne Belang, ob diese Patienten in der nachfolgenden radikalen Prostatektomie mit einem Gleason-Score 2 bis 4 bestätigt wurden oder einem Undergrading unterlagen (Abbildung 16 / Seite 38). Patienten mit einem Gleason-Score 5 bis 6 in der Biopsie hatten ein 2,15fach höheres Risiko für ein Tumorrezidiv als Patienten mit einem Gleason-Score 2 bis 4 (HR: 2.15, 95%KI: 1.21-3.81, p=0.009).

Es müssen für diese Untersuchung einige Limitierungen gelten.

Zunächst handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Untersuchung, so dass weitere Faktoren mit Einfluss auf die Konkordanz des Gleason-Scores nicht berücksichtigt werden konnten. Hier wurde in anderen Studien die Länge entnommener Stanzzyylinder, die Größe der verwendeten Biopsienadeln, die Art der histopathologischen Aufarbeitung der Biopsien („improved-preembedding-method“) und der Umstand, ob ein oder verschiedene Pathologen Biopsie und definitive Histologie beurteilten, angegeben^{75, 81-83}.

Des Weiteren konnte in der vorliegenden Untersuchung kein zentraler histopathologischer Review von Biopsie und definitiver Histologie erreicht werden. Die Histologien der Prostatektomiepräparate wurden von drei pathologischen Instituten erstellt, die Biopsien hingegen beurteilten neben diesen drei Instituten noch 12 weitere pathologische Praxisgemeinschaften. Hier kommt es naturgemäß zu methodischen Unterschieden in der Aufarbeitung der Biopsien, wobei jedoch alle beteiligten Pathologen einheitlich das Gleason-Grading vor seiner Novellierung 2005 sowie das WHO-Grading anwandten. Andererseits repräsentieren gerade diese multizentrischen Daten ohne zentrale Pathologie gängige klinische Praxis und ermöglichen so unter Umständen eine bessere Interpretation, als wenn sie ausschließlich durch eine Referenzpathologie generiert worden wären.

Zusätzlich muss bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden, dass die Studiengruppe nur mit einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 39 Monaten ausgewertet wurde, so dass als einziger analysierbarer Endpunkt das rezidivfreie Überleben möglich war. Hinsichtlich der besser akzeptierten Endpunkte Gesamtüberleben und metastasenfreies Überleben war die Anzahl der jeweiligen relevanten Ereignisse im Follow-up zu gering, um eine sinnvolle statistische Exploration zu ermöglichen.

Trotz der genannten Einschränkungen lassen sich aus den hier vorliegenden Ergebnissen drei wichtige klinische Implikationen ableiten:

1. Die hier ausgewertete Studiengruppe vor Modifikation des Gleason-Scores veränderte sich in ihren klinischen und pathologischen Parametern innerhalb des 10jährigen Untersuchungszeitraums.

Es wurde eine Zunahme der T1c-Karzinome, eine Abnahme lokal fortgeschrittener Tumoren (\geq pT3b u./o. pN+) sowie eine Verschiebung des Gleason-Scores 2 bis 4 hin zu Gleason-Score 5 bis 6 (in Biopsie und Prostatektomiepräparat) beobachtet. Interessanterweise führten die insgesamt günstigeren Tumorstadien zu keiner Abnahme der R1-Raten.

2. Es kam im Laufe des Untersuchungszeitraumes, also bereits vor der Modifikation des Gleason-Scores, zu einer besseren Übereinstimmung des Gleason-Scores zwischen Biopsie und Prostatektomiepräparat, was einerseits in der Zunahme von Biopsien mit ≥ 10 Zylindern und andererseits in dem zunehmenden Verzicht auf Gleason-Score 2 bis 4 begründet ist.

Allerdings weisen Patienten mit einem Gleason-Score 2 bis 4 in unserer Untersuchung einen differenten onkologischen Verlauf im Vergleich mit Gleason-Score 5 bis 6 auf. Werden also die besseren Gleason-Grade in den Summenscore 6 integriert, lässt sich dann auch ein günstigeres rezidivfreies Überleben für diese Gruppe mutmaßen. Auf das durch Modifikation des Gleason-Systems verbesserte Überleben in den einzelnen Gleason-Graden wiesen bereits Sengupta et al. hin³⁹. Berücksichtigt werden muss dieser Unterschied jedoch auch beim Vergleich von historischen und aktuellen Prostatektomiekollektiven sowie bei der Anwendung von Nomogrammen und Risikokalkulationen, die vor Novellierung des Gleason-Scores entstanden sind^{48, 50, 70}. Es ist somit eine aktuelle Validierung dieser Nomogramme unumgänglich, um eine sichere Anwendung mit hoher prädiktiver Aussagekraft zu garantieren.

3. Der Gleason-Score vor der Novellierung 2005 konnte in dieser Untersuchung seine hohe prognostische Signatur nachweisen, was ihn – insbesondere im Vergleich mit dem WHO-Grading – zu einem unentbehrlichen prätherapeutischen Schlüsselkriterium in der Therapieplanung und Patientenberatung macht. Es müssen aktuelle Studien folgen, die den prognostischen Einfluss der Modifikation des Gleason-Scores definieren.

Bei genauer Betrachtung bringt der modifizierte Gleason-Score – hier am Beispiel der Daten von Helpap et al. ⁴⁷ – folgende Veränderungen mit sich:

Gleason-Score	Häufigkeit im konventionellen Gleason-Grading [%]	Häufigkeit im modifizierten Gleason-Grading [%]
2+1	0	0
2+2	2,7	0
2+3	12,2	0,3
3+3	48,4	22,0
3+4 / 4+3	25,5	67,9 (50% 3+4, 17,9% 4+3)
4+4	9,6	6,8
4+5	1,6	3,0
5+5	0	0

Tabelle 12: Vergleich der Vergabe von Gleason-Scores im konventionellen und modifizierten Gleason-Grading

Erwartungsgemäß kommt es zu einer Verschiebung hin zu höheren Gleason-Scores (Abbildung 18).

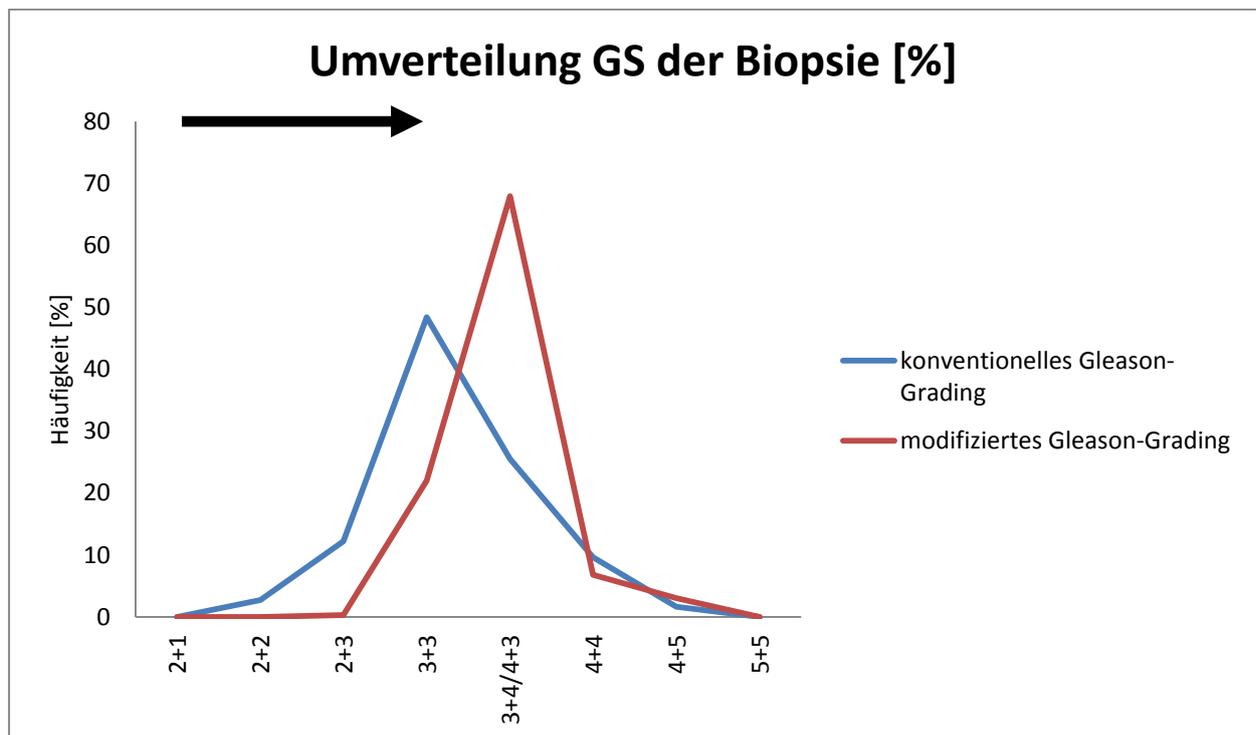


Abbildung 18: Verschiebung zu höheren Gleason-Scores im modifizierten Grading

Der Gleason-Score <6 in der Biopsie wird durch den Verzicht auf die Gleason-Grade 1 und 2 gemäß den Modifikationen des Gleason-Scores (ISUP 2005) erwartungsgemäß nicht mehr auftreten.

Diese niedrigen Scores dürften überwiegend im modifizierten Gleason-Score 3+3=6 aufgehen.

Die Verschiebung zu höheren Scores erfolgte sonst ganz überwiegend durch die Modifikation der Gleason-Grade 3 und 4 über eine Abnahme des Gleason-Scores 3+3=6 zugunsten des Gleason-Scores 7 (3+4 und 4+3).

Die Veränderungen der anderen Gleason-Scores hingegen fallen eher marginal aus (Abbildung 19).

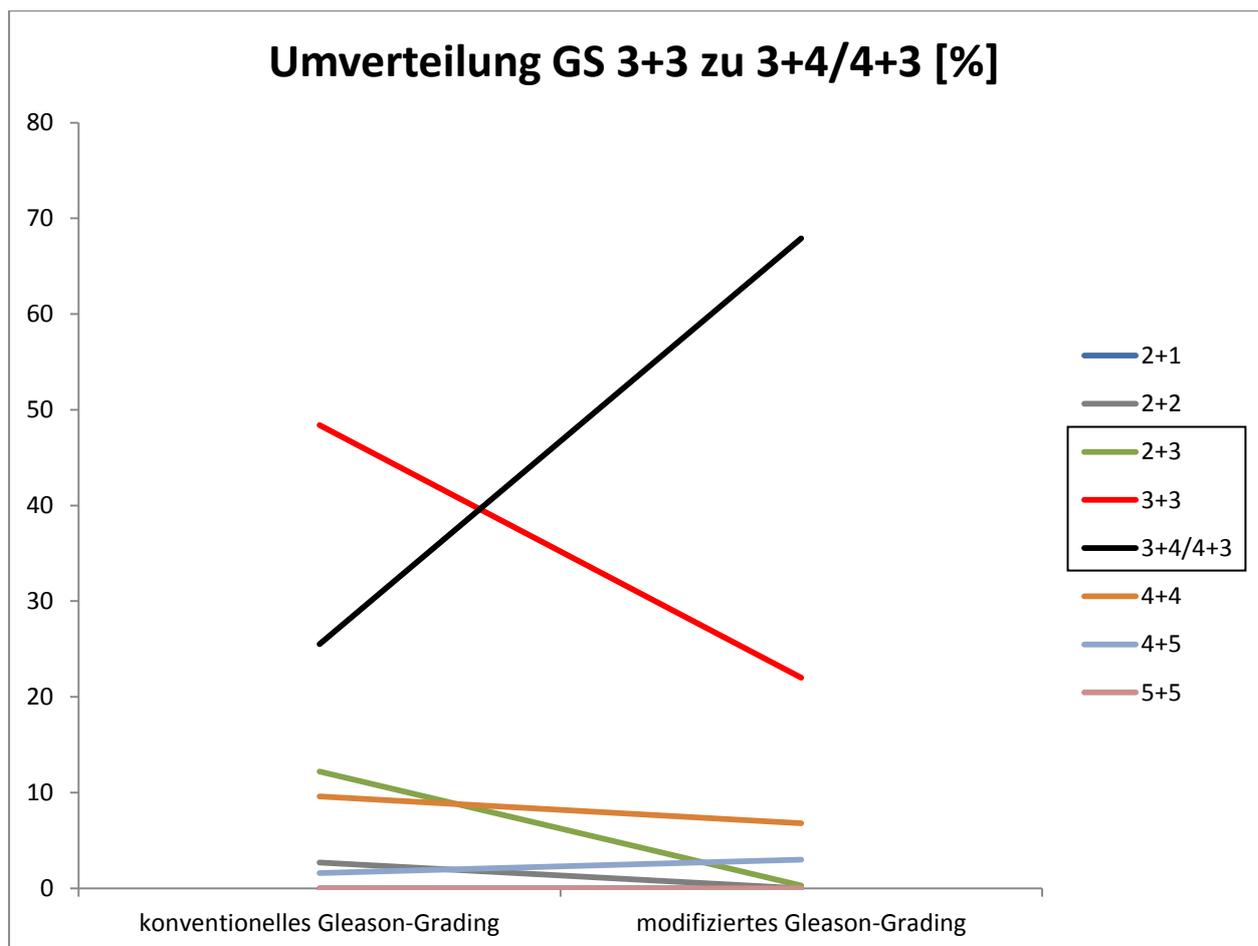


Abbildung 19: Umverteilung der Gleason-Scores im Zuge der Modifikation

Bei Aufteilung des Summen-Scores 7 in die Muster 3+4=7a und 4+3=7b im modifizierten Grading dominiert der Gleason-Score 3+4=7a (Abbildung 20).

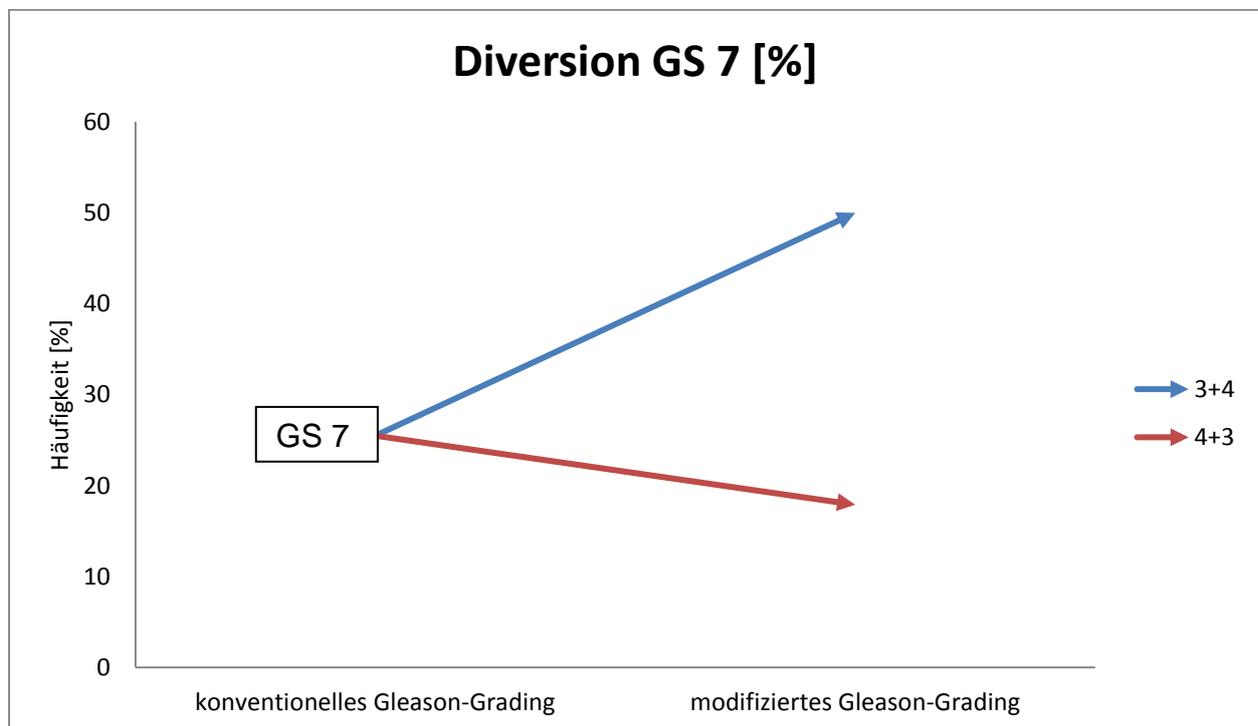


Abbildung 20: Diversions des Gleason-Scores 7 in 3+4=7a und 4+3=7b

Hieraus ergibt sich ein Dilemma, zu dessen Auflösung nachfolgende Arbeiten unter Integration des Gleason-Scores nach ISUP 2005 beitragen müssen:

Zum einen ist die Verbesserung der Übereinstimmung zwischen Biopsie und Prostatektomiepräparat durch die Modifikation des Gleason-Scores erwiesen. Die Rationale für die Modifikation des Gleason-Scores war somit stichhaltig.

Zum anderen liefert die hier vorgelegte Studie auch unter Berücksichtigung der o.g. Limitierungen zumindest starke Argumente für die eigenständige prognostische Signatur des Gleason-Scores 2 bis 4 in der Prostatabiopsie, und zwar unabhängig davon, ob sich im Nachhinein ein Undergrading im Vergleich zum Prostatektomiepräparat herausstellte oder nicht.

Dies lässt zumindest die Befürchtung zu, dass es durch die Modifikation des Gleason-Scores nicht einfacher werden könnte, Patienten mit einem Prostatakarzinom niedrigen Risikos im Vorfeld abzugrenzen. Die Konsequenzen sind bezüglich der Indikationsstellung für eine active surveillance oder im Falle des Entscheids zur

Therapie im Hinblick auf ein nervschonendes Vorgehen, die Ausdehnung der Lymphadenektomie oder die Durchführung einer LDR-Brachytherapie weitreichend.

Welche Auswege könnte es aus dieser Situation geben?

Zunächst bedarf es der Bewertung der onkologischen Verläufe von Patienten mit einem Prostatakarzinom unter den verschiedenen verfügbaren Therapiemodalitäten bei Anwendung des modifizierten Gleason-Scores. Möglicherweise ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Verlaufsdaten eine tumorbiologische Äquivalenz der Gleason-Scores $3+3=6$ und $3+4=7a$. Dies wiederum würde die Möglichkeit eröffnen, Patienten mit einem Gleason-Score $3+4=7a$ der low-risk-Gruppe zuzuordnen und damit den Zugang zu weniger invasiven Therapieverfahren zu ermöglichen.

Wegen der auch in dieser Arbeit aufgezeigten Äquivalenz des Gleason-Scores $4+3=7b$ zu den prognostisch ungünstigen Gleason-Scores 8 bis 10 ergeben sich somit allerhöchste Ansprüche an die Beurteilung der Prostatabiopsie, insbesondere an die Diskrimination zwischen den Gleason-Scores $3+3=6$ bis $3+4=7a$ einerseits und dem Gleason-Score $4+3=7b$ andererseits.

Eben diese Diskrimination wird durch die Intra- und Interobservervariabilität des Gleason-Gradings⁷² kompromittiert.

Dies wirft die Frage nach Möglichkeiten für eine Objektivierung der Methode auf.

Pathologische Präparate haben wie viele natürliche Objekte komplexe Eigenschaften, wobei die Komplexität ihrer Strukturen bei Vergrößerung über weite Strecken konstant bleibt. Beispiele sind der Verzweigungsgrad von Blutgefäßen oder die Irregularität einer Tumorgrenze. Derartige Strukturen haben also Muster, die sich in verschiedenen Vergrößerungen wiederholen. Diese Eigenschaft bezeichnet man als Selbstähnlichkeit oder auch fraktale Struktur.

Im Gegensatz zur euklidischen Geometrie mit ihren ganzzahligen Dimensionen Punkt (Dimension 0), Strecke (Dimension 1), Fläche (Dimension 2) und Raum (Dimension 3) ist die fraktale Geometrie in der Lage, derart komplexe Strukturen zu beschreiben. Als reproduzierbare Maßzahl kann die nicht ganzzahlige, also gebrochene oder besser die fraktale Dimension angegeben werden⁸⁴.

Die fraktale Dimension ist also als Komplexitätsindex zu interpretieren⁸⁵, wobei zunehmende Komplexität höhere fraktale Dimensionen ergibt.

Das Grading ist ein entscheidender prognostischer Faktor vieler Tumorerkrankungen. Im Allgemeinen weisen schlechter differenzierte Tumoren ein höheres Maß an Irregularität und Komplexität ihrer histologischen Strukturen auf. Die Bestimmung der fraktalen Dimension kann hier also nützlich sein.

Entscheidend für die Bestimmung der fraktalen Dimension mikroskopischer Bilder ist die Abgrenzung der für die pathologische Untersuchung relevanten Strukturen. Ein gängiges Verfahren hierfür ist die Anwendung eines Schwellenwertes für die Pixelintensität, um das Originalbild in ein binäres Bild umzuwandeln und nachfolgend die so erzeugten Grenzlinien fraktal zu analysieren. Die Schwierigkeit bei diesem Ansatz besteht darin, dass der Schwellenwert stark von der gewählten Färbetechnik und den gewählten Bildverarbeitungsparametern des Mikroskopiesystems (z.B. Belichtungszeit und Helligkeit) abhängig ist ⁸⁶.

Trotzdem gibt es Ansätze für die Anwendung der Fraktalanalyse zur Objektivierung histologischer Befunde für Ovarialkarzinome ⁸⁷, Nierenzellkarzinome ⁸⁸, Mammakarzinome ⁸⁹, aber auch für das Prostatakarzinom ^{90, 91}.

Huang et al. ⁹¹ kombinierten mit einer Variante der boxcounting-Methode und der entropiebasierten Schätzung der fraktalen Dimension zwei Methoden der Fraktalanalyse für das Gleason-Grading.

Hierbei machte man sich zunutze, dass Prostatakarzinome mit zunehmender Entdifferenzierung durch die Invasion der Tumorzellen in das Stroma schärfere Graue Unterschiede zwischen benachbarten Pixeln aufweisen und die Zufälligkeit der Pixelverteilung zunimmt.

Unter Anwendung zusätzlicher Rechenalgorithmen für die Auswahl der relevanten Bildbereiche erfolgte an 205 Prostatakarzinompräparaten ein Vergleich zu einer Gruppe erfahrener Pathologen durch Zuordnung der Präparate in vier Gruppen (Gleason-Grad 1 und 2 wurden zusammengefasst, die übrigen Gleason-Grade 3 bis 5 bildeten jeweils eine separate Gruppe). Die so gebildeten Gruppen umfassten 31 bis 72 Präparate. Ein Gleason-Grad musste mindestens 60% aller vorkommenden Muster ausmachen, um sich in dieser Untersuchung als primärer Gleason-Grad zu qualifizieren.

Unter diesen Voraussetzungen wurden zwischen Fraktalanalyse und Referenzpathologen Übereinstimmungen um 94% erzielt.

Die Autoren selbst schätzen diese Ergebnisse auch aufgrund der genannten methodischen Schwächen als eher optimistisch ein.

Nichtsdestotrotz kann eine Minimierung der Untersucherabhängigkeit des Gleason-Gradings das Profil dieses bereits jetzt so stark prognoseleitenden Parameters nur weiter schärfen und aufwerten.

6 Zusammenfassung

Hintergrund:

Aufgrund der unzureichenden mittleren Übereinstimmung des Gleason-Scores in Biopsie und Prostatektomiepräparat von nur etwa 45% erfolgte im Jahr 2005 eine Modifikation des Gleason-Scores (ISUP 2005), die unter anderem zu einer Wegnahme der Gleason-Grade 1 und 2 respektive der Gleason-Scores 2 bis 5 in der Biopsie führte.

Fragestellung:

Da der Gleason-Score in der Biopsie eines der entscheidenden tumoreigenen Kriterien für die Therapieplanung von Patienten mit einem Prostatakarzinom mit einem dominanten Einfluss auf die gebräuchlichen Instrumente zur Risikostratifizierung ist, ergibt sich die Notwendigkeit, die Häufigkeit und die prognostische Signifikanz eines Under- und Overgradings des konventionellen Gleason-Scores (vor ISUP 2005) zu überprüfen.

Material und Methode:

Innerhalb eines 10-Jahrezeitraums vor Modifikation des Gleason-Scores wurde bei 856 Patienten mit Prostatakarzinom (Studiengruppe, mittleres Alter: 64,2 Jahre) eine radikale Prostatektomie durchgeführt. Von allen Patienten waren die Kriterien Gleason-Score und WHO-Grading in Biopsie und definitiver Histologie bekannt. Als Ausschlusskriterien galten: weniger als 6 Biopsien, Diagnose von Gleason-Score 2 bis 4 ausschließlich in der Transitionalzone oder eine neoadjuvante Androgendeprivation. Der Übereinstimmungsgrad von Biopsie und definitiver Histologie bezüglich des Gleason-Scores bzw. des WHO-Gradings wurde durch Kappa-Statistik (κ) berechnet (gesamt und innerhalb von 3 Zeiträumen). Es wurde der uni- und multivariate Einfluss von verschiedenen prätherapeutischen Variablen auf das rezidivfreie Überleben geprüft. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum der Studiengruppe betrug 39 (10-139) Monate.

Ergebnisse:

Das Overgrading spielte im gesamten Untersuchungszeitraum eine untergeordnete Rolle und wies keine prognostische Relevanz auf.

Das Undergrading nahm für Gleason-Score und WHO-Grading innerhalb der drei Zeiträume kontinuierlich zugunsten einer exakteren Übereinstimmung zwischen Biopsie und definitiver Histologie ab. Trotzdem lag im gesamten Untersuchungszeitraum nur eine schlechte bis moderate Übereinstimmung vor (κ -Wert 0.354 für den Gleason-Score und 0.404 für das WHO-Grading). Eine bessere Übereinstimmung konnte für den Gleason-Score bzw. für das WHO-Grading durch eine Erhöhung entnommener Biopsien erreicht werden.

Einen unabhängigen Beitrag zum rezidivfreien Überleben wiesen PSA-Wert, klinisches Tumorstadium, Anteil positiver Biopsien (Dichotomisierung bei 34%) und Gleason-Score auf. Patienten mit Gleason-Score 2-4 in der Biopsie hatten, unabhängig von ihrem Gleason-Score in der definitiven Histologie, eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit höherem Gleason-Score.

Schlussfolgerungen:

Die Ergebnisse beweisen erneut die unabhängige prognostische Signatur des Gleason-Scores in der Biopsie. Die Übereinstimmung mit der definitiven Histologie ist allerdings unzureichend und kann durch Erhöhung der Biopsiezahl verbessert werden. Der vom pathologischen Gesichtspunkt verständliche Verzicht auf die Diagnosestellung eines Gleason-Scores 2 bis 4 in der Biopsie führt zu einem relevanten Verlust an prognoserelevanten prätherapeutischen Informationen. Eine Objektivierung des Gleason-Gradings durch die Entwicklung nicht untersucherabhängiger Bildverarbeitungs- und Analyseverfahren kann dazu beitragen, dieses Dilemma aufzulösen.

7 Tabellen-, Abbildungs- und Literaturverzeichnis

7.1 Tabellen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (2002).....	5
Tabelle 2: Zusammenhang zwischen PSA-Höhe und der Wahrscheinlichkeit für ein Tumorstadium \leq pT2	9
Tabelle 3: Risikogruppen nach D´Amico 1998.....	19
Tabelle 4: Klinische und pathologische Kriterien der Prostatabiopsien der Studiengruppe	26
Tabelle 5: Pathologische Kriterien der Prostatektomiepräparate der Studiengruppe	28
Tabelle 6: Prä- und postoperative pathologische Kriterien der Studiengruppe im Vergleich.....	32
Tabelle 7: Gesamte und zeitraumabhängige Übereinstimmung zwischen Biopsie und definitiver Histologie hinsichtlich des Gleason-Scores sowie des WHO-Gradings (Kappa-Statistik).....	33
Tabelle 8: Übereinstimmung von Gleason-Score bzw. WHO-Grading in Biopsie und definitiver Histologie nach Biopsiezahl (6-9 Biopsien vs. \geq 10 Biopsien) und Anteil positiver Biopsien	34
Tabelle 9: Upgrading auf GS \geq 7 im Prostatektomiepräparat der Patienten mit GS \leq 6 in der Biopsie.....	36
Tabelle 10: Univariate Regressionsanalyse zur Determinierung des Einflusses mehrerer prätherapeutischer Faktoren auf das rezidivfreie Überleben	40
Tabelle 11: Multivariate Regressionsanalyse zur Determinierung des unabhängigen Einflusses von prätherapeutischen Faktoren, die in der univariaten Analyse prognoserelevant waren, auf das rezidivfreie Überleben.....	40
Tabelle 12: Vergleich der Vergabe von Gleason-Scores im konventionellen und modifizierten Gleason-Grading	46

7.2 Abbildungen

Abbildung 1: Konventionelles (a) und modifiziertes (b) Gleason-Grading-System. Reproduziert aus ³⁶ (mit freundlicher Genehmigung durch Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, USA).....	14
Abbildung 2: Präoperatives Kattan-Nomogramm ⁵⁰ mit Markierung der Punktwerte für Gleason-Score 3+3 (grün) und 3+4 (rot)	17
Abbildung 3: Punktetafel des CAPRA-Scores ⁴⁸ mit Markierung der Punktwerte sekundäres (grün) und primäres (rot) Gleason-4-Muster	18
Abbildung 4: Darstellung der whole mount sections mit den korrespondierenden histologischen Schnitten ^{66, 67}	22
Abbildung 5: Entwicklung der klinischen Tumorstadien im Untersuchungszeitraum	27
Abbildung 6: Entwicklung des Anteils positiver Biopsiezylinder im Untersuchungszeitraum.....	27
Abbildung 7: Anteil fortgeschrittener Karzinome im Vergleich zum R1-Status.....	29
Abbildung 8: Veränderungen des Gleason-Scores im Untersuchungszeitraum	30
Abbildung 9: Veränderungen des WHO-Gradings im Untersuchungszeitraum	30
Abbildung 10: Abnahme des Gleason-Scores 4+3 zugunsten Gleason-Score 8-10	31
Abbildung 11: Abnahme des Undergradings in der Biopsie zugunsten einer besseren Übereinstimmung im Untersuchungszeitraum.....	32
Abbildung 12: Übereinstimmung des Gleason-Scores und des WHO-Gradings in Biopsie und definitiver Histologie in Relation zur Anzahl der entnommenen Biopsiezylinder	35
Abbildung 13: Übereinstimmung des Gleason-Scores in Biopsie und definitiver Histologie in Relation zur Anzahl der tumortragenden (positiven) Biopsiezylinder	35
Abbildung 14: Upgrading auf $GS \geq 7$ im Prostatektomiepräparat der Patienten mit $GS \leq 6$ in der Biopsie.....	36
Abbildung 15: Rezidivfreies Überleben von 856 Prostatakarzinom-Patienten nach radikaler Prostatektomie unterteilt nach dem Gleason-Score in der Biopsie (Kaplan-Meier-Methode)	37
Abbildung 16: Rezidivfreies Überleben von 140 Prostatakarzinom-Patienten nach radikaler Prostatektomie mit einem Gleason-Score 2-4 in der Biopsie unterteilt nach der Übereinstimmung mit der definitiven Histologie (Kaplan-Meier-Methode).....	38

Abbildung 17: Rezidivfreies Überleben von 856 Prostatakarzinom-Patienten nach radikaler Prostatektomie unterteilt nach dem WHO-Grading in der Biopsie (Kaplan-Meier-Methode)	39
Abbildung 18: Verschiebung zu höheren Gleason-Scores im modifizierten Grading.....	46
Abbildung 19: Umverteilung der Gleason-Scores im Zuge der Modifikation.....	47
Abbildung 20: Diversion des Gleason-Scores 7 in 3+4=7a und 4+3=7b	48

7.3 Literaturverzeichnis

- (1) Wittekind C, Meyer H, Bootz F. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York 2002.
- (2) Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137(11):917-929.
- (3) Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003;16(2):95-101.
- (4) Candas B, Cusan L, Gomez JL et al. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate* 2000;45(1):19-35.
- (5) Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(23):1817-1823.
- (6) Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract* 1999;16(6):621-626.
- (7) Obek C, Louis P, Civantos F, Soloway MS. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J Urol* 1999;161(2):494-498.
- (8) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 9 A.D. Sep.
- (9) Lavoipierre AM, Snow RM, Frydenberg M et al. Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(1):205-210.
- (10) Halpern EJ, Strup SE. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(3):623-627.
- (11) Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007;243(1):28-53.
- (12) Loch T, Leuschner I, Genberg C et al. Improvement of transrectal ultrasound. Artificial neural network analysis (ANNA) in detection and staging of prostatic carcinoma. *Urologe A* 2000;39(4):341-347.
- (13) Ross R, Harisinghani M. New clinical imaging modalities in prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20(4):811-830.

- (14) Rinnab L, Kufer R, Hautmann RE et al. Innovative concepts in early cancer detection and staging of localized prostate cancer. *Urologe A* 2005;44(11):1262, 1264-1270, 1272.
- (15) Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol* 1999;161(3):835-839.
- (16) Blanc M, Sacrini A, Avogadro A et al. Prostatic volume: suprapubic versus transrectal ultrasonography in the control of benign prostatic hyperplasia. *Radiol Med* 1998;95(3):182-187.
- (17) Chakrabarti S, Raha K, Bhunia CL, Bhattachary DK. The usefulness of prostate specific antigen density as a screening method for prostatic carcinoma. *J Indian Med Assoc* 2001;99(11):627-8, 630.
- (18) Stephan C, Stroebel G, Heinau M et al. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. *Cancer* 2005;104(5):993-1003.
- (19) Rommel FM, Augusta VE, Breslin JA et al. The use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol* 1994;151(1):88-93.
- (20) Loch T, Leuschner I, Genberg C et al. Artificial neural network analysis (ANNA) of prostatic transrectal ultrasound. *Prostate* 1999;39(3):198-204.
- (21) Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van PH. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer - by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int* 2006;98(5):982-985.
- (22) Ekici S, Ozen H, Agildere M et al. A comparison of transrectal ultrasonography and endorectal magnetic resonance imaging in the local staging of prostatic carcinoma. *BJU Int* 1999;83(7):796-800.
- (23) Reske SN. Nuclear imaging of prostate cancer: current status. *Urologe A* 2007;46(11):1485-1499.
- (24) Figler BD, Reuther AM, Dhar N et al. Preoperative PSA is still predictive of cancer volume and grade in late PSA era. *Urology* 2007;70(4):711-716.
- (25) Carter HB, Epstein JI, Partin AW. Influence of age and prostate-specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with nonpalpable disease. *Urology* 1999;53(1):126-130.
- (26) Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2122-2127.
- (27) Wang L, Hricak H, Kattan MW et al. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(3):743-748.

- (28) Lee N, Newhouse JH, Olsson CA et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999;54(3):490-494.
- (29) Dhom G. Unusual prostatic carcinomas. *Pathol Res Pract* 1990;186(1):28-36.
- (30) Randolph TL, Amin MB, Ro JY, Ayala AG. Histologic variants of adenocarcinoma and other carcinomas of prostate: pathologic criteria and clinical significance. *Mod Pathol* 1997;10(6):612-629.
- (31) Mostofi FK. Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 1975;59(1):111-117.
- (32) Ebele JN. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours . 2004. Lyon, World Health Organization - International Agency for Research on Cancer (IARC).
- (33) Helpap B. Prognostic factors of prostatic carcinoma. *Pathologe* 1998;19(1):42-52.
- (34) Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(3):125-128.
- (35) Pan CC, Potter SR, Partin AW, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 2000;24(4):563-569.
- (36) Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228-1242.
- (37) Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992;23(3):273-279.
- (38) Mian BM, Lehr DJ, Moore CK et al. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology* 2006;67(2):379-383.
- (39) Sengupta S, Slezak JM, Blute ML et al. Trends in distribution and prognostic significance of Gleason grades on radical retropubic prostatectomy specimens between 1989 and 2001. *Cancer* 2006;106(12):2630-2635.
- (40) Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol* 2000;24(4):477-478.
- (41) Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000;85(1):60-67.
- (42) Tumorzentrum Land Brandenburg e.V.und Qualitätskonferenz Onkologie (QKO). *Qualitätsbericht Onkologie 2008* 2009;163-169.

- (43) Helpap B, Egevad L. Modified gleason grading. An updated review. *Histol Histopathol* 2009;24(5):661-666.
- (44) Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(16):1144-1154.
- (45) Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004;17(3):292-306.
- (46) Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69(6):1095-1101.
- (47) Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch* 2006;449(6):622-627.
- (48) Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173(6):1938-1942.
- (49) Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):715-717.
- (50) Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(10):766-771.
- (51) Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I et al. International validation of a preoperative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3206-3212.
- (52) Cooperberg MR, Freedland SJ, Pasta DJ et al. Multiinstitutional validation of the UCSF cancer of the prostate risk assessment for prediction of recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 2006;107(10):2384-2391.
- (53) May M, Knoll N, Siegsmond M et al. Validity of the CAPRA score to predict biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy. Results from a european multicenter survey of 1,296 patients. *J Urol* 2007;178(5):1957-1962.
- (54) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-974.
- (55) Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer* 2004;101(9):2001-2005.

- (56) Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer* 2008;112(8):1650-1659.
- (57) Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271(5):368-374.
- (58) Soloway MS, Soloway CT, Williams S, Ayyathurai R, Kava B, Manoharan M. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU Int* 2008;101(2):165-169.
- (59) van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schroder FH, Bangma CH. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol* 2007;52(6):1560-1563.
- (60) Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009;55(6):1321-1330.
- (61) Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;57(3):263-267.
- (62) Heidenreich A. Guidelines and counselling for treatment options in the management of prostate cancer. *Recent Results Cancer Res* 2007;175:131-162.
- (63) Heidenreich A, Aus G, Bolla M et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53(1):68-80.
- (64) May M, Siegsmund M, Hammermann F, Loy V, Gunia S. Visual estimation of the tumor volume in prostate cancer: a useful means for predicting biochemical-free survival after radical prostatectomy? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(1):66-71.
- (65) May M, Kaufmann O, Hammermann F, Loy V, Siegsmund M. Prognostic impact of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int* 2007;99(3):539-544.
- (66) Montironi R, Mazzucchelli R, Kwast T. Morphological assessment of radical prostatectomy specimens. A protocol with clinical relevance. *Virchows Arch* 2003;442(3):211-217.
- (67) Mazzucchelli R, Santinelli A, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R. Evaluation of prognostic factors in radical prostatectomy specimens with cancer. *Urol Int* 2002;68(4):209-215.
- (68) Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol* 1988;139(6):1235-1241.

- (69) Fichtner J. PSA recurrence following radical prostatectomy and radiotherapy. *Urologe A* 2006;45(10):1255-1259.
- (70) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2001;166(6):2185-2188.
- (71) Cintra ML, Billis A. Histologic grading of prostatic adenocarcinoma: intraobserver reproducibility of the Mostofi, Gleason and Bocking grading systems. *Int Urol Nephrol* 1991;23(5):449-454.
- (72) Engers R. Reproducibility and reliability of tumor grading in urological neoplasms. *World J Urol* 2007;25(6):595-605.
- (73) Melia J, Moseley R, Ball RY et al. A UK-based investigation of inter- and intra-observer reproducibility of Gleason grading of prostatic biopsies. *Histopathology* 2006;48(6):644-654.
- (74) Ozdamar SO, Sarikaya S, Yildiz L, Atilla MK, Kandemir B, Yildiz S. Intraobserver and interobserver reproducibility of WHO and Gleason histologic grading systems in prostatic adenocarcinomas. *Int Urol Nephrol* 1996;28(1):73-77.
- (75) Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* 2001;51(5):364-370.
- (76) Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway CT, Civantos FJ, Soloway MS. Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology* 2008;72(1):177-182.
- (77) Thickman D, Speers WC, Philpott PJ, Shapiro H. Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J Urol* 1996;156(1):110-113.
- (78) Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293(17):2095-2101.
- (79) Helpap B, Egevad L. The value of the modified Gleason grading system of prostate adenocarcinoma in routine urological diagnostics. *Urologe A* 2007;46(1):59-62.
- (80) San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, Upton M, Olumi AF. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol* 2003;169(1):136-140.
- (81) Allsbrook WC, Jr., Mangold KA, Johnson MH et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists. *Hum Pathol* 2001;32(1):74-80.

- (82) Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol* 2001;166(1):104-109.
- (83) Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* 1997;21(5):566-576.
- (84) Cross SS. Fractals in pathology. *J Pathol* 1997;182(1):1-8.
- (85) Besthorn C, Zerfaß R, Hentschel F. Die fraktale Dimension als Bildverarbeitungsparameter im CT bei Alzheimer-Demenz. *Klinische Neuroradiologie* 1997;Band 7 (1997):12-16.
- (86) Cross SS, Cotton DW. The fractal dimension may be a useful morphometric discriminant in histopathology. *J Pathol* 1992;166(4):409-411.
- (87) Kikuchi A, Kozuma S, Yasugi T, Taketani Y. 3-D fractal tumor growth of epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27(6):561-565.
- (88) Okon K, Kawa R. Microvascular network in renal carcinomas. Quantitative and tissue microarray immunohistochemical study. *Pol J Pathol* 2008;59(2):107-115.
- (89) Tambasco M, Magliocco AM. Relationship between tumor grade and computed architectural complexity in breast cancer specimens. *Hum Pathol* 2008;39(5):740-746.
- (90) Tambasco M, Costello BM, Kouznetsov A, Yau A, Magliocco AM. Quantifying the architectural complexity of microscopic images of histology specimens. *Micron* 2009;40(4):486-494.
- (91) Huang PW, Lee CH. Automatic classification for pathological prostate images based on fractal analysis. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28(7):1037-1050.

8 Danksagung

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern, meiner Frau und meiner Tochter.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Jan Roigas für die unauffällige, aber stete Ermunterung zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Matthias May für Inspiration und Rat zu jeder Zeit.

9 Benutzte Abkürzungen

CT	Computertomografie
DRU	Digital rektale Untersuchung (der Prostata)
EAU	European Association of Urology
GS	Gleason-Score
MRT	Magnetresonanztomografie
MRS	Magnetresonanztomografie
PET	Positronenemissionstomografie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung (der Prostata)

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Publikationsliste

Wesentliche Inhalte der hier vorgelegten Dissertation wurden als Koautor in folgenden Publikationen dargelegt:

- Brookman-May S, May M, Wieland WF, Lebentrau S, Gunia S, Koch S et al. Should we abstain from Gleason score 2-4 in the diagnosis of prostate cancer? Results of a German multicentre study. World J Urol 2010 Dec 30. [Epub ahead of print]
- May M, Brookman-May S, Lebentrau S, Gilfrich C, Loy V, Theissig F et al. Concordance of the Gleason score in prostate multibiopsy and definitive histology. Aktuelle Urol 2010; 41(3):184-192.
- Brookman-May S, May M, Wieland WF, Lebentrau S, Gunia S, Gilfrich C et al. Ergebnisse einer deutschen Multicenterstudie. Sollte auf Gleason-Score 2-4 in der Stanzbiopsie des Prostata-Ca verzichtet werden? Spectrum Urologie 2010; 2/10:30-33.
- May M, Brookman-May S, Wieland WF, Lebentrau S, Gunia S, Gilfrich C et al. Stanzbiopsie: Multicenterstudie bestätigt GS 2–4. UroForum 2010; 04/2010:22-24.
- Brookman-May S, May M, Wieland WF, Lebentrau S, Gunia S, Gilfrich C et al. Bedeutung des Gleason-Score 2-4. UROLOGISCHE NACHRICHTEN 2010; 12.2010:13-14.

Der ebenfalls wesentliche Inhalte der hier vorgelegten Dissertation beinhaltende Vortrag:

„Verlieren wir durch den Verzicht auf den Gleason-Score 2 bis 4 in der Prostatabiopsie prognoserelevante Informationen? Ergebnisse einer deutschen Multicenterstudie“

wurde im Rahmen des Nordkongresses 2011 in Rostock vom Doktoranden als Referent vorgestellt und von der Brandenburgischen Gesellschaft für Urologie e.V. als eine von zwei nach ihrem Inhalt eindrucksvollsten wissenschaftlichen Präsentationen des Kongresses ausgezeichnet.

12 Selbständigkeitserklärung

Ich, Steffen Lebentrau, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Die Übereinstimmung von Prostatabiopsie und definitiver Histologie hinsichtlich des Gleason-Scores und des Differenzierungsgrades in einem Zeitraum von 10 Jahren – Eine retrospektive Studie zur Determinierung der prognostischen Signifikanz von Under- und Overgrading“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Dechtow, 30.05.2011

Steffen Lebentrau