

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité Campus Benjamin Franklin
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Referenzbefundung von Prostatakarzinombiopsien und Auswirkung der
Gleason-Score-Änderung auf die Therapieempfehlung vor Strahlentherapie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Françoise Elles
(geb. Dröber)

aus Aurich

Gutachter/in:

1. Prof. Dr. med. W. Hinkelbein
2. Prof. Dr. med. T. Wiegel
3. Priv.-Doz. Dr. med. C. Kempkensteffen

Datum der Promotion: 25.10.2013

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.2.	Das Prostatakarzinom	1
1.2.1	Epidemiologie und kausale Pathogenese.....	1
1.2.2	Früherkennung und Prävention	2
1.2.3	Lokalisation und Ausbreitung.....	2
1.2.4	Histopathologie.....	3
1.2.4.1	Histologische Typen	3
1.2.4.2	Histologisches Grading.....	4
1.2.4.2.1	Gleason–Grading.....	4
1.2.5	Diagnostik und Therapie.....	6
1.2.5.1	Diagnostik.....	6
1.2.5.2	Bestimmung des TNM-Systems	7
1.2.5.3	Prostatabiopsie	7
1.2.5.4	Tumorstaging.....	7
1.2.6	Therapie	8
1.2.7	Nachsorgeuntersuchungen.....	12
2.	Material und Methoden	13
2.1	Patientenrekrutierung	13
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.3	Auswertung der Krankenunterlagen	14
2.3.1	Allgemeines	14
2.3.2	Beschreibung erfasster Daten	14
2.4	Statistische Methoden	15
2.5	Bestimmung des prostataspezifischen Antigen-Werts (PSA-Wert)	16
2.6	Klassifizierung des Gleason-Scores	16
3.	Ergebnisse.....	17
3.1	Altersverteilung bei Erstdiagnose	17
3.2	Tastbefund.....	17
3.3	Prostataspezifisches Antigen.....	18
3.4	Gleason-Score.....	19
3.5	Entnommene Stanzbiopsiezyylinder und Biopsiezyylinder mit histologischem Karzinomnachweis	21

3.6	Übereinstimmungen zwischen den Erst- und Zweitbefundungen	23
3.7	Änderungen des Gleason-Scores durch die Zweitbefundung.....	23
3.8	Risikogruppen und durchgeführte Therapien.....	24
3.9	Häufigkeit der Therapieänderung in Folge der Änderung der Risikogruppe	27
4.	Diskussion	30
5.	Zusammenfassung	41
Anhänge	49
Anhang Nr. 1: Rundbrief - Referenzpathologie.....		49
Anhang Nr. 2: TNM-Klassifikation.....		50
Anhang Nr. 3: Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.		51
Anhang Nr. 4: Eidesstattliche Erklärung		53
Danksagung		534

1. Einleitung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die Konkordanz zwischen den Aussagen verschiedener, nicht-spezialisierter Allgemeinpathologen bezüglich der Graduierung von Prostatastanzen nach dem Gleason-Grading zu ermitteln. Dadurch lässt sich zum einen die Qualität der Analysen beurteilen, die letztlich für die Zuordnung in eine der Risikogruppen nach D'Amico entscheidend ist. (*D'Amico et al. 1998*) Nach dieser Einteilung richtet sich das Therapiekonzept für den jeweiligen Patienten. Zum anderen kann so ein Überblick über die Variabilität zwischen den Untersuchern bezüglich der Klassifizierung der Prostatastanzen erhalten werden.

Des Weiteren soll untersucht werden, ob sich Konsequenzen aus diesen Abweichungen für die Therapieentscheidungen ergeben hätten.

1.2. Das Prostatakarzinom

1.2.1 Epidemiologie und kausale Pathogenese

Die Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms ist weltweit unterschiedlich. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr liegt bei 64.440 bei einem mittleren Erkrankungsalter von 70 Jahren. Das Prostatakarzinom steht damit an erster Stelle aller Karzinomerkrankungen, von denen die männliche Bevölkerung betroffen ist. Hinsichtlich der Mortalität befindet es sich mit 10,1% auf Platz drei der tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen und somit hinter dem Bronchial- und Darmkarzinom. (*Robert Koch Institut 2007/2008*)

Die Ursachen der Tumorentstehung sind nur teilweise bekannt: Mit Hilfe von zwei Metaanalysen konnte eindeutig der Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und dem Risiko, an einem Prostatakrebs zu erkranken, belegt werden. Das relative Risiko für Verwandte ersten Grades ist um das 2,5 – fache gegenüber Verwandten zweiten oder dritten Grades erhöht. (*Zeegers et al. 2003, Johns et al. 2003*)

Faktoren wie ein junges Lebensalter betroffener Verwandter oder eine steigende genetische Übereinstimmung zum betroffenen Familienmitglied, erhöhen das relative Risiko.

Einflüsse wie Ernährung, Alkoholkonsum oder Vasektomie ergaben keine eindeutige Erhöhung des Risikos, an einem Prostatakarzinom zu erkranken. (*Hakenberg 2010*)

1.2.2 Früherkennung und Prävention

Das gesetzliche Früherkennungsprogramm – bestehend aus der digital-rektalen Untersuchung (DRU) sowie der Messung des Prostataspezifischen-Antigen-Wertes (PSA-Wert) – sieht derzeit eine einmal jährliche Prostatauntersuchung bei Männern ab dem 45. Lebensjahr vor. Angewandte Methoden der Früherkennung sind die Untersuchung der äußeren Geschlechtsorgane sowie die digital rektale Untersuchung der Prostata und Lymphknoten.

Durch eine rechtzeitige Diagnose können diese mittels Operation oder Bestrahlung potentiell kurativ behandelt werden. Über die Sinnhaftigkeit, den Patienten auf die Bedeutung der Messung des im Vorsorgekatalogs nicht enthaltenen PSA-Wertes aufmerksam zu machen, konnte bisher noch keine Einigung gefunden werden. (*Rober Koch Institut 2007/2008*)

1.2.3 Lokalisation und Ausbreitung

Das Prostatakarzinom entwickelt sich zu 70% in den peripheren Drüsen der Prostata (*McNeal 1969*), penetriert bei weiterem Fortschreiten die Kapsel und breitet sich entlang der Nervendurchtrittsstellen über die Lymphe und die Gefäße am Apex der Prostata weiter aus. Der innere Drüsenbereich wird erst gegen Ende der intraprostatistischen Ausbreitung infiltriert. Meist liegen multifokale Karzinomherde vor. (*Remmele 1997*) Histogenetisch handelt es sich in 97% der Fälle um ein Adenokarzinom der tubulo-alveolären Drüsen. (*Jewette 1980*)

Die Tumorausbreitung, die perineurale Invasion, der Befall der Samenblasen und der Lymphknotenstatus müssen genau dokumentiert werden, um das Therapiekonzept in Abhängigkeit von der Prognose festlegen zu können. Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung korreliert sehr eng mit der Tumorgroße, dem Differenzierungsgrad sowie dem prätherapeutischen PSA-Wert. Treten Lymphknotenmetastasen auf, so erhöht sich das Risiko einer Fernmetastasierung erheblich. (*Gervasi et al. 1989*)

1.2.4 Histopathologie

1.2.4.1 Histologische Typen

Die Diagnose des Prostatakarzinoms wird zum einen durch das Auftreten einer großen Bandbreite histologischer Veränderungen, zum anderen durch die unterschiedlichen epithelialen Anteile erschwert. Insgesamt werden vier Gruppen unterschieden (*Hohbach/Dhom 1980*):

- Hochdifferenziertes Adenokarzinom
- Niedrig differenziertes Adenokarzinom
- Kribriiformes Karzinom
- Solides, anaplastisches Karzinom

In nur ca. 40% sind die Karzinome uniform aufgebaut, meist liegen Mischformen zwischen den einzelnen Gruppen vor. Die histologische Klassifizierung wurde durch den pathologisch-urologischen Arbeitskreis „Prostatakarzinom“ vereinheitlicht (*Helpap et al. 1985*):

- *Gewöhnliche Prostatakarzinome* machen ca. 95% aller Prostatamalignome aus. Hierzu zählen glanduläre, kribriiforme und solide-trabekuläre Formen.
- *Ungewöhnliche Prostatakarzinome* sind z. B. das Urothel- oder Plattenepithelkarzinom, das adenoidzystische sowie das endometroide Karzinom. Die Häufigkeit liegt bei ca. 3%.

- *Undifferenzierte Prostatakarzinome*: hier liegt keine Klassifizierung vor. Der Anteil liegt bei 1%.

1.2.4.2 Histologisches Grading

Für das in 97% der Fälle vorkommende Adenokarzinom der Prostata ist der Differenzierungsgrad gleichzeitig ein Maß für die Malignität. Der Differenzierungsgrad wird einerseits mit Hilfe der Architektur des Tumorgewebes, andererseits mit Hilfe des Grades der Kernaplasie bestimmt. Vom pathologisch-urologischen Arbeitskreis „Prostatakarzinom“ wurden drei zytologische Kategorien erarbeitet, welche in drei Graden ausgedrückt werden (*Helpap et al. 1985*):

Grad 1: hochdifferenziert, geringe Kernaplasie

Grad 2: mäßig differenziert, mäßige Kernaplasie

Grad 3: undifferenziert, hochgradige Kernaplasie

1.2.4.2.1 Gleason–Grading

Das Gleason-Grading ist die weltweit am häufigsten angewandte Methode zur Klassifizierung des Prostatakarzinoms, mit dem eine prognostische Beurteilung aus histopathologischen Parametern abgeleitet werden kann. Diese Technik wurde 1966 von dem amerikanischen Pathologen D. F. Gleason sowie den Mitgliedern der „Veterans Administration Cooperation Urological Group“ (VACURG) entwickelt. Grundlage des Gleason-Gradings sind die verschiedenen Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms. Durch den zunehmenden Verlust der histologischen Architektur der Prostatadrüsen wird die zunehmende Entdifferenzierung des Karzinoms veranschaulicht. (*Remmele 1997*) Die verschiedenen Wachstumsmuster werden in fünf Graden wiedergegeben, wobei fünf Eigenschaften beurteilt werden: Drüsenform, Drüsengröße, Drüsenabstand, Herdgrenze und Stromainvasion. Diese sogenannten Basismuster werden nach ihrer steigenden Abweichung vom normalen Gewebe mit 1 (gering) bis 5 (stark) bewertet. Das bedeutet,

dass mit steigender Zahl auch die Entdifferenzierung zunimmt. Die verschiedenen Wachstumsmuster werden prozentual bewertet und aus dem am häufigsten und am schlechtesten differenzierten Muster („the most and the worst“) die Summe gebildet, wodurch sich dann der Gleason-Score ergibt. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass zum einen die Muster 1 und 2 in Stanzbiopsien aus der peripheren Zone der Prostata nicht zu finden sind und daher auch für einen Score keine Anwendung finden. Zum anderen, dass die Muster 4 und 5 immer anzugeben sind. (*Helpap/Egevad 2007*)

Das Grading ist nur auf primäre, unbehandelte Karzinome anzuwenden, da es für die Klassifizierung von behandelten Tumoren oder in Metastasen seine Aussagekraft verliert. (*Bonkhoff 2005*)

Es ergibt sich eine Skala, die von zwei (sehr gut differenziert) bis zehn (undifferenziert) reicht.

Gleason Score	Differenzierungsgrad
2 - 4	Gut differenziert
5 - 6	Mäßig differenziert
7	Schlecht differenziert
8 – 10	Schlecht bis undifferenziert

Tabelle 1: Gegenüberstellung von Gleason-Score und histologischem Differenzierungsgrad

Das Gleason-Grading wurde durch die „International Society of Urological Pathology“ (ISUP) 2005 modifiziert. Diese Modifizierung bestand vor allem in einer Änderung der histopathologischen Kriterien, welche die Gleason-Muster 3 und 4 charakterisieren. Demnach erfolgt eine Verlagerung schlecht differenzierter Tumoranteile aus dem Muster 3 in das Muster 4 und es findet eine Häufigkeitsverschiebung vom Gleason-Score 6 nach 7a (3+4) und 7b (4+3) statt, wodurch die Reproduzierbarkeit sowie die Übereinstimmung der Tumorgade zwischen Biopsiehistologie und Histologie der

Prostatektomiepräparate nach radikaler Prostatektomie erhöht werden konnte. Des Weiteren kam man zu der Erkenntnis, dass der prognostische Wert von Gleason-Score 6 und Gleason-Score 7a ähnlich ist und die Grenze für eine günstige Prognose eines Low-grade Karzinoms in den Gleason-Score Bereich 7a ausgedehnt werden konnte. Dies ist auch für die Wahl der Therapieoptionen bedeutsam, da zum Beispiel für die Brachytherapie nach der Modifikation nicht als Grenze der Gleason-Score 6, sondern der Gleason-Score 7a gilt. (*Helpap /Egevad 2007*)

1.2.5 Diagnostik und Therapie

1.2.5.1 Diagnostik

Die derzeit gängigen Untersuchungsmethoden sind:

- Digito-rektale Untersuchung (DRU)
- Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)
- Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA)

Die digital-rektale Untersuchung sowie das bildgebende Verfahren sind allein aufgrund der geringen Spezifität und Sensitivität nicht als Früherkennung für das Prostatakarzinom geeignet.

Die Information über die Möglichkeit einer Früherkennungsuntersuchung mittels einer digital-rektalen Untersuchung in Kombination mit der Messung des PSA-Wertes, sollte bei Patienten von mindestens 40 Jahren mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren erfolgen.

Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom erfolgt die endgültige Abklärung durch eine sonographisch gesteuerte Prostatabiopsie. Diese sollte systematisch nach einem festen Schema aus Apex, Mitte und Basis durchgeführt und es sollten mindestens zehn bis zwölf Stanzzyylinder entnommen werden. Die sich anschließende histologische Aufarbeitung ermöglicht es, die Differenzierung des Karzinoms festzustellen. (*Schröder et al. 2001*)

1.2.5.2 Bestimmung des TNM-Systems

Für eine einheitliche Beschreibung der lokalen Tumorausdehnung, des Lymphknotenbefalls und der Fernmetastasierung wird das TNM-System der „Union International Contre Cancer“ (UICC) angewandt. Die Dokumentation der N- und M-Kategorien folgt allgemeinen Richtlinien: (Siehe Anhang)

T-Kategorie: klinische Untersuchung, bildgebendes Verfahren, Biopsie

N-Kategorie: klinische Untersuchung, bildgebendes Verfahren

M-Kategorie: klinische Untersuchung, bildgebendes Verfahren, Skelettuntersuchung, biochemische Tests.

Wurde die Tumorausbreitung und der Lymphknotenstatus im Rahmen einer Operation mit histologischer Aufarbeitung bestimmt, spricht man von einem pathologischen TNM-Stadium (pTNM), bei Bestimmung im Rahmen einer digital-rektalen Untersuchung von einem klinischen TNM-Stadium (cTNM).

1.2.5.3 Prostatabiopsie

In den Fällen, in welchen ein suspekter Prostataastbefund palpiert wird und ein PSA-Wert von mehr als 4 ng/ml vorliegt, erfolgt eine ultraschallgesteuerte Entnahme von mindestens zehn bis zwölf Stenzen nach einem möglichst festen Schema (siehe oben).

Diese Gewebeentnahme ermöglicht die Bestätigung eines Karzinoms, die Bestimmung der Tumorlast und gibt Anhalt über die Ausbreitung innerhalb der Prostata. (Lee et al. 2001) Komplikationen der Biopsie wie Blutungen, Entzündungen oder akuter Harnverhalt sind selten.

1.2.5.4 Tumorstaging

Basierend auf dem PSA-Wert, dem Gleason-Score und dem klinischen Stadium werden Patienten mit einem Prostatakarzinom nach D`Amico in drei

prognostische Risikogruppen unterteilt (*D'Amico et al. 1998; Chun et al. 2007*), für die jeweils verschiedene Therapieansätze gelten.

Die Gruppen werden nach folgenden Risikofaktoren gebildet:

Niedriges Risiko (Low-Risk): PSA \leq 10ng/ml und Gleason-Score \leq 6 und cT-Kategorie 1a-c oder 2a.

Intermediäres Risiko (Intermediate-Risk): PSA > 10ng/ml bis 20ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b.

Hohes Risiko (High-Risk): PSA > 20ng/ml oder Gleason-Score \geq 8 oder cT-Kategorie 2c oder höher. (*Steuber et al. 2006; Chun et al. 2007*)

1.2.6 Therapie

Es existieren verschiedene Möglichkeiten zur Behandlung des Prostatakarzinoms, die teilweise miteinander konkurrieren. Für eine optimale Therapie ist es notwendig, das Krankheitsstadium eines jeden Patienten exakt zu bestimmen, um ihm eine individuelle, stadiengerechte Therapie aus den verfügbaren Behandlungsarten vorschlagen zu können.

Der Therapieansatz richtet sich nach den o.g. Risikofaktoren. Folgende Therapieansätze sind zu unterscheiden:

1. Active surveillance/Watchfull Waiting
2. Radikale Prostatektomie
3. Strahlentherapie (perkutan / Brachytherapie)
4. Hormonentzugstherapie (endokrine Therapie)
5. Andere interventionelle Verfahren

Zu 1) Aktive Beobachtung/Watchful Waiting:

Hierunter versteht man die Einleitung der Therapie mit kurativer Intention erst bei nachgewiesenem Tumorprogress. Voraussetzungen sind ein lokal begrenztes Prostatakarzinom, ein PSA-Wert \leq 10 ng/ml, kein Gleason-Grad

4 oder 5 in der Biopsie, Befall von nur einem von sechs Zylindern.

Es sollte alle sechs Monate eine PSA-Kontrolle durchgeführt werden sowie eine Kontrollbiopsie in den ersten drei Jahren alle 12 bis 18 Monate. Bleibt der Befund unverändert, kann auf eine Kontrolle alle drei Jahre erweitert werden.

Die aktive Beobachtung sollte beendet werden, sobald sich die Parameter verschlechtern oder sich ein Tumornachweis in mehr als zwei von 10 bis 12 Stanzen oder in mehr als 50% eines Biopsiezylinders findet.

Von der aktiven Beobachtung ist die Watchful-Waiting-Strategie zu unterscheiden. Diese rein symptomatisch-palliative Strategie kann bei Patienten in einem fortgeschrittenen Lebensalter oder vorliegender hoher Komorbidität ohne kurativer Behandlungsmöglichkeit eingesetzt werden. Spätere palliative Interventionen richten sich nach den Tumorsymptomen. (*Wirth/Fröhner 2012; Hakenberg 2010*)

Zu 2) Radikale Prostatektomie:

Diese Therapiewahl ist sinnvoll für Patienten unter 70 Jahren mit einem klinisch lokal begrenzten (T1a-T2 N0 M0) Prostatakarzinom aller Risikogruppen, einem PSA-Wert unter 50 ng/ml und einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren. Es erfolgt eine operative Entfernung der Prostata sowie beider Samenblasen mit dem Ziel, einen tumorfreien Resektionsrand zu erhalten. (*Steuber et al. 2006; Zietmann et al. 2001*) Kontrovers diskutiert wird die radikale Prostatektomie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (cT3/cT4). In diesem Fall müssen Arzt und Patient gemeinsam die Vor- und Nachteile abwägen. (*Van Poppel/Joniau 2008; Akakura et al. 2006*)

Zu 3) Strahlentherapie

Die Strahlentherapie richtet sich nach dem vorliegendem Tumorstadium.

Bei der Strahlentherapie steht die primäre Bestrahlung mit kurativer Intention

im Vordergrund. (*Hofstetter 2006*) Für die oben dargestellten Risikogruppen kommen unterschiedliche Therapieschemata in Frage. Zum einen die perkutane Strahlentherapie, zum anderen die Brachytherapie, jeweils gegebenenfalls mit einer hormonablativen Therapie kombiniert.

Hohe Heilungsraten sind in frühen Stadien (T1/T2 N0 M0) allein durch eine Strahlentherapie zu erreichen. (*Köppen/Walter 2004*) In lokal fortgeschrittenen Stadien (cT2b/cT3 N0 M0) ist grundsätzlich eine Heilung möglich, die Lokalrezidiv- und Metastasierungsraten sind allerdings höher, vor allem bei zusätzlich schlechter Differenzierung (G2/G3) oder einem massiv erhöhten PSA-Wert (> 30 ng/ml). Eine frühzeitige Kombination mit einer antihormonellen Therapie kann die Überlebenschance signifikant verbessern.

Allgemein wird zwischen dem lokalisierten und dem fortgeschrittenen Prostatakarzinom unterschieden:

A) Lokalisiertes Prostatakarzinom (T1-2c N0 M0)

Alternativ zu einer Operation kann dem Patienten die primäre Bestrahlung angeboten werden. Die Strahlentherapie kommt daneben auch als postoperative, adjuvante Methode oder als Salvage-Therapie zum Einsatz.

Die Perkutane Bestrahlung stellt eine primäre Therapieoption des lokal begrenzten Prostatakarzinoms dar. In Abhängigkeit vom Risikoprofil sollte die Gesamtdosis bei mindestens 70 bis 72 Gray (Gy) liegen. (*Bolla et al. 2002; Pilepich et al. 2005; Zelefsky et al. 2006*) Bei Patienten des mittleren und hohen Risikoprofils wird eine Dosisescalation oder zusätzlich eine antihormonelle (s.o.) Therapie empfohlen. (*Denham et al. 2005; D'Amico et al. 2004*)

Eine weitere Bestrahlungsmodalität stellt die interstitielle, permanente Brachytherapie dar. Bei dieser Behandlungsart erfolgt die Implantation von kleinen metallummantelten Strahlenquellen (Seeds) in die Prostata. Die Implantation erfolgt transperineal und es können je nach Prostatagröße bis

zu 50 Seeds implantiert und eine hohe Dosis erreicht werden. Heutzutage wird Jod-125 oder Palladium-103 eingesetzt, welche zu den Isotopen mit einer niedrigen Dosisleistung zählen (Low-Dose-Rate, LDR), mit einer Halbwertszeit von 60 bzw. 17 Tagen.

Je nach Risikogruppe wird das Verfahren durch eine zusätzliche Hormontherapie oder perkutane Bestrahlung ergänzt. (*Boehmer et al. 2000*) Bis dato liegen keine Erkenntnisse dafür vor, ob Patienten, die einer LDR/HDR-Brachytherapie unterzogen werden, zusätzlich von einer antihormonellen Therapie profitieren würden. (*Niehaus et al. 2006 ; Gueda et al. 2006 ; Martinez et al. 2005*)

B) Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom (T3-T4 N0 M0)

Die primären Therapieoptionen dieses Stadiums sind zum einen die radikale Prostatektomie, zum anderen die perkutane Bestrahlung.

Erstere wird ggf. mit einer Lymphadenektomie durchgeführt. Daten, die eindeutige Vorteile für eine der beiden Therapieoptionen belegen, existieren derzeit nicht. (*Wirth/Hakenberg/Fröhner 2005*)

Die Strahlentherapie erfolgt entweder mit einer neoadjuvanten und adjuvanten oder adjuvanten antihormonellen Therapie. Die Gesamtdauer der Hormontherapie sollte mindestens 2, besser 3 Jahre betragen, wovon sechs Monate neoadjuvant erfolgen können. (*Widmark et al. 2009*)

Es wird eine Bestrahlungsdosis von 74 bis < 80 Gy empfohlen. (*Kuban et al. 2008 ; Peeters et al. 2006 ; Dearnley et al. 2001 ; Zapatero et al. 2005 ; Zietman et al. 2005*)

Ein weiteres Vorgehen stellt die kombinierte Therapie bestehend aus einer interstitiellen High-Dose-Rate (HDR) Brachytherapie mit externer Strahlentherapie dar. Es werden transperineal mehrere Hohlnadeln (4-20) in die Prostata implantiert. In diese wird eine Strahlenquelle eingeführt, welche wenige Sekunden bis Minuten dort verbleibt. (*Boehmer et al. 2000*)

Insgesamt herrscht bezüglich der Therapieoptionen im Falle eines lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms Unsicherheit. Als sicher gilt nur, dass eine Kombinationstherapie (lokal und systemisch) den jeweiligen

Monotherapien überlegen ist. (*Zapatero et al. 2005; Granfors et al. 2006*)

Zu 4) Alleinige Hormonentzugstherapie

Diese Therapieform ist palliativen Charakters und kann eine Therapieoption sowohl bei der Behandlung eines nichtmetastasierten Prostatakarzinoms ohne kurativen Behandlungsansatz als auch eines metastasierten Prostatakarzinoms darstellen. Es kann zum einen der Testosteronspiegel im Blut gesenkt werden (Hormonablation), die Blockade der Androgenrezeptoren erzielt werden, zum anderen eine Kombination aus beiden Verfahren durchgeführt werden (maximale Androgenblockade). (*Hakenberg 2010*)

Zu 5) Andere interventionelle Verfahren

Hierunter werden die Hyperthermie, Kryotherapie und hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) Therapie zusammengefasst. Allerdings existieren derzeit für keine dieser Behandlungsmethoden eine ausreichende Datenlage, um diese für eine Behandlung des lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms empfehlen zu können.

1.2.7 Nachsorgeuntersuchungen

Diese erfolgt nach Abschluss der Primärtherapie in den ersten beiden Jahren vierteljährlich, in den beiden darauffolgenden halbjährlich und ab dem sechsten Jahr jährlich. Die Nachsorge umfasst neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung die Messung des PSA-Wertes. Je nach individueller Gegebenheit wird zusätzlich eine Röntgenuntersuchung, ein Knochenszintigramm oder eine Computertomographie durchgeführt. (*Hofstetter 2006*)

2. Material und Methoden

2.1 Patientenrekrutierung

Stanzbiopsien von Patienten, die sich von 02/2002 bis 12/2006 in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universität Charité, Campus Benjamin Franklin (CBF) zur primären Strahlentherapie eines Prostatakarzinomes vorstellten, wurden von den befundenden Pathologen mit einem Standardbrief (siehe Anhang) angefordert und in die hausinterne Pathologie zu einer Zweitbefundung eingereicht. Insgesamt wurden 91 Patienten anhand bestimmter Kriterien ermittelt. Die aus der externen und internen Befundung resultierenden Gleason-Scores wurden verglichen. Darüber hinaus wurde ermittelt, ob es durch eine Zweituntersuchung zu einer Therapieänderung gekommen wäre.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden einheitliche Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientenerhebung angewandt.

Einschlusskriterien:

- die Patienten wurden zur primären Strahlentherapie bei Prostatakarzinom vorgestellt;
- der Gleason-Score des Primärpathologen musste vorliegen;
- Bereits geringe Abweichungen in der Befundung ziehen erhebliche Änderungen der Therapieempfehlung für die Gleason-Scores 6-8 nach sich, so daß nur Patienten mit dieser Histologie eingeschlossen wurden.

Als Ausschlusskriterien wurden eine vorausgegangene Durchführung einer radikalen Prostatektomie, eine Metastasierung sowie ein Gleason-Score außerhalb von 6 bis 8 definiert. Da die Gleason-Grade 6 bis 8 für Pathologen

nicht einfach gegeneinander abzugrenzen sind und jeweils mit einem anderen Therapieschema behandelt werden, wurden nur diese Grade ausgewertet. Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom wurden nicht berücksichtigt.

2.3 Auswertung der Krankenunterlagen

2.3.1 Allgemeines

Anhand der Krankenunterlagen wurden allgemeine Daten über den Patienten, die Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung und Stadieneinteilung, Tumorhistologie und –ausdehnung, durchgeführte Therapien, Laborwerte sowie Details über die Durchführung der Strahlentherapie erhoben.

In den meisten Fällen wurde das Prostatakarzinom durch einen am Wohnort des Patienten niedergelassenen Urologen diagnostiziert. Durch diesen erfolgte zum einen die Entnahme der Prostatastanzen und ihre Einsendung an einen Pathologen, der die histologische Untersuchung vornahm. Zum anderen sorgte der Urologe – je nach histologischem Befund - für eine weiterführende Behandlung. Die Primärpathologen wurden angeschrieben und um eine Übersendung der Prostatastanzen in die hauseigene Pathologie gebeten, wo eine unabhängige Zweituntersuchung erfolgte.

2.3.2 Beschreibung erfasster Daten

Folgende Informationen wurden erfasst:

- Name des Patienten (lediglich als Initialen dargestellt) sowie das Alter bei Erstdiagnose;
- Stadieneinteilung anhand der TNM-Klassifizierung;
- Differenzierungsgrad, eingeteilt in Grad 1, 2 und 3 nach der World Health Organization (WHO), anhand der Merkmale „gut differenziert“ (1), „mäßig gut differenziert“ (2) und „schlecht differenziert“ (3);

- Die Werte des prostataspezifischen Antigens (PSA) bei Erstdiagnose;
- Art der Therapiewahl mit oder ohne antihormoneller Therapie sowie Dauer einer zusätzlichen Hormontherapie;
- Histologische Einteilung nach dem Gleason-Score.

2.4 Statistische Methoden

Bearbeitet wurden die Daten mit einem Programm für Datenanalyse, dem Statistical Product and Services Solutions (SPSS) in der Version 12.0. Mit dem Cohen´s-kappa-Koeffizienten kann bei verbundenen Stichproben die Zuverlässigkeit, Gültigkeit und/oder Übereinstimmung von statistischen Erhebungen an ein und demselben Merkmalsträgern bzw. denselben Sachverhalten durch zwei unterschiedliche und unabhängige Untersucher überprüft werden (Interrater-Reliabilität). Folgende Richtwerte existieren:

Werte von κ	Stärke der Übereinstimmung
< 0,20	Schwach
0,21-0,40	Leicht
0,41-0,60	Mittelmäßig
0,61-0,80	Gut
0,81-1,00	Sehr gut

Tabelle 2: Einteilung der κ -Werte nach Altman (*Altman DG, 1991*)

In der vorliegenden Arbeit wird der prozentuale Anteil der übereinstimmend befundenen Präparate dargestellt und zusätzlich der Cohen`s kappa-Koeffizient ermittelt.

Mittels der Kreuztabelle in Verbindung mit dem Chi-Quadrat-Test wurde die Häufigkeitsverteilung der Therapieänderung in den einzelnen Gleason-Gruppen untersucht und, ob möglicherweise ein Zusammenhang in Bezug auf den jeweilige Gleason-Score besteht.

Die übrigen Daten wurden mittels Microsoft Excel tabellarisch dargestellt.

2.5 Bestimmung des prostataspezifischen Antigen-Werts (PSA-Wert)

Die Bestimmung des prostataspezifischen Antigen-Werts (PSA-Wert) erfolgte bei Diagnosestellung in externen Arztpraxen und wurde bei Vorstellung für eine Weiterbehandlung in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie Charité, Campus Benjamin Franklin übernommen.

2.6 Klassifizierung des Gleason-Scores

Wie bereits unter 2.1 beschrieben, erfolgte eine zweite Klassifizierung der angeforderten Prostatastanzen durch hausinterne Pathologen nach der Methode von D. Gleason. Die Ergebnisse wurden den Erstbefundungen gegenübergestellt und verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Altersverteilung bei Erstdiagnose

Das mediane Alter bei der Erstdiagnose der insgesamt 91 Patienten lag bei 70 Jahren, mit einer Altersspanne von 52 bis 78 Jahren.

3.2 Tastbefund

Es wurde ermittelt, welche T-Stadien dem hier untersuchten Patientenkollektiv vorlagen.

Das T1-Stadium, in dem der Tumor nicht tastbar ist, sondern zufällig im Rahmen einer benignen Prostatahyperplasie oder aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes histologisch konstatiert wird, wurde in insgesamt 54 von 91 Fällen (ca. 59%) befundet.

Bei 31 von 91 Patienten (ca. 34%) wurde ein Tumor im T2-Stadium festgestellt, was bedeutet, dass der Tumor auf die Prostata begrenzt ist.

Bei sechs Patienten (ca. 7%) wurde ein Tumor im T3-Stadium diagnostiziert, der die Prostatakapsel durchbrochen hat.

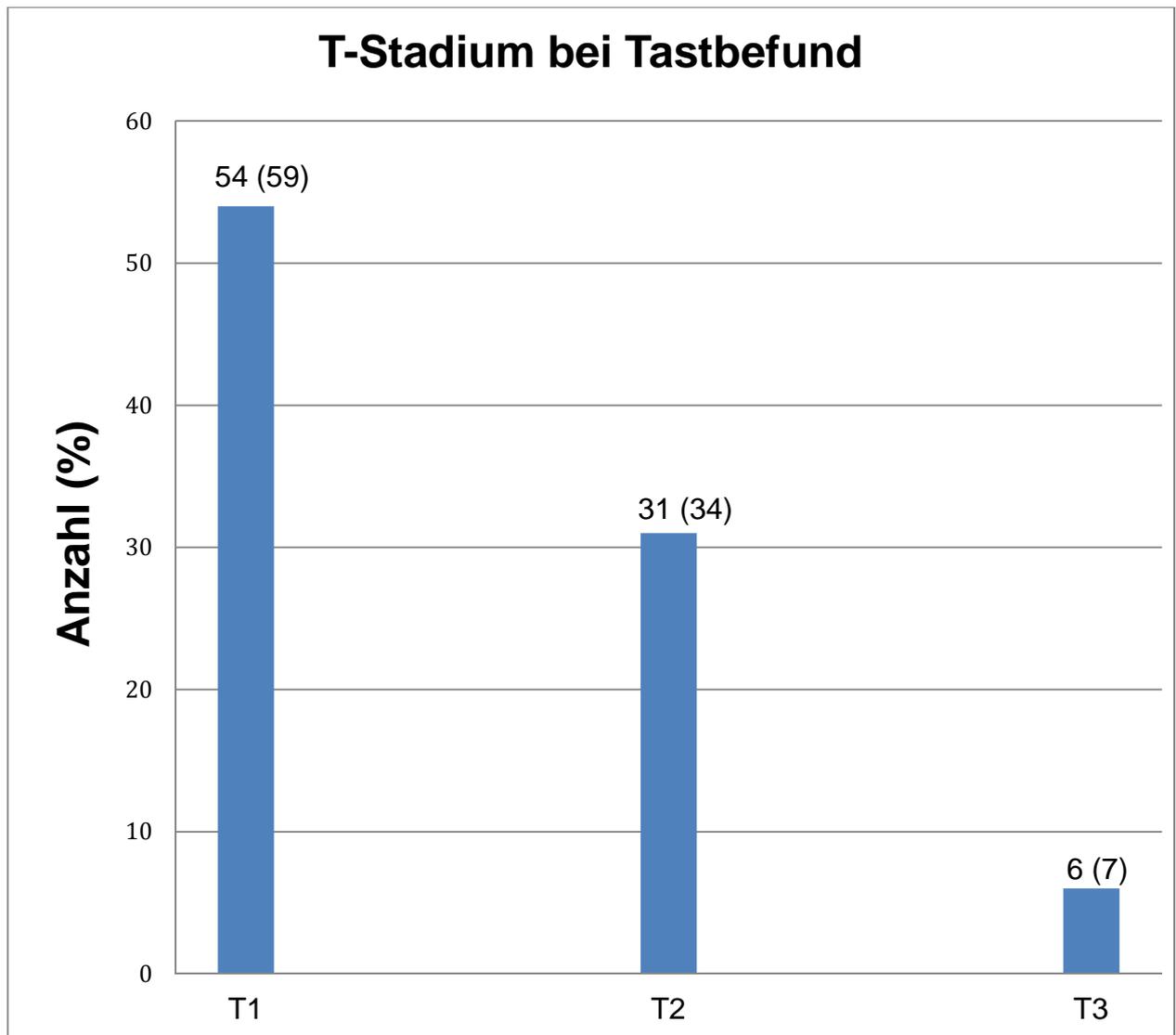


Abbildung 1: Verteilung der T-Stadien

3.3 Prostataspezifisches Antigen

Der prostataspezifische Antigen-Wert (PSA) betrug bei Diagnosestellung des Gesamtkollektivs im Median 9,2 ng/ml bei einer Spannweite zwischen 1,2-122 ng/ml. Der Wert wurde in den externen Praxen bei Erstdiagnose festgestellt und konnte für die vorliegende Untersuchung den Patientendaten entnommen werden. Die Grenzwerte, nach denen sich unter Berücksichtigung des T-Stadiums sowie des Gleason-Scores die Risikogruppe ändert, liegen im Bereich unterhalb von 10 ng/ml, zwischen 10 und 20 ng/ml sowie bei mehr als 20 ng/ml. Im vorliegenden Patientenkollektiv

wurde in 49 Fällen ein PSA-Wert unterhalb von 10 ng/ml festgestellt, wovon sieben unterhalb des Schwellenwertes von 4 ng/ml lagen. Bei 32 Patienten lag der Wert zwischen 10 und 20 ng/ml und in 10 Fällen wurde ein PSA-Wert größer als 20 ng/ml gemessen.

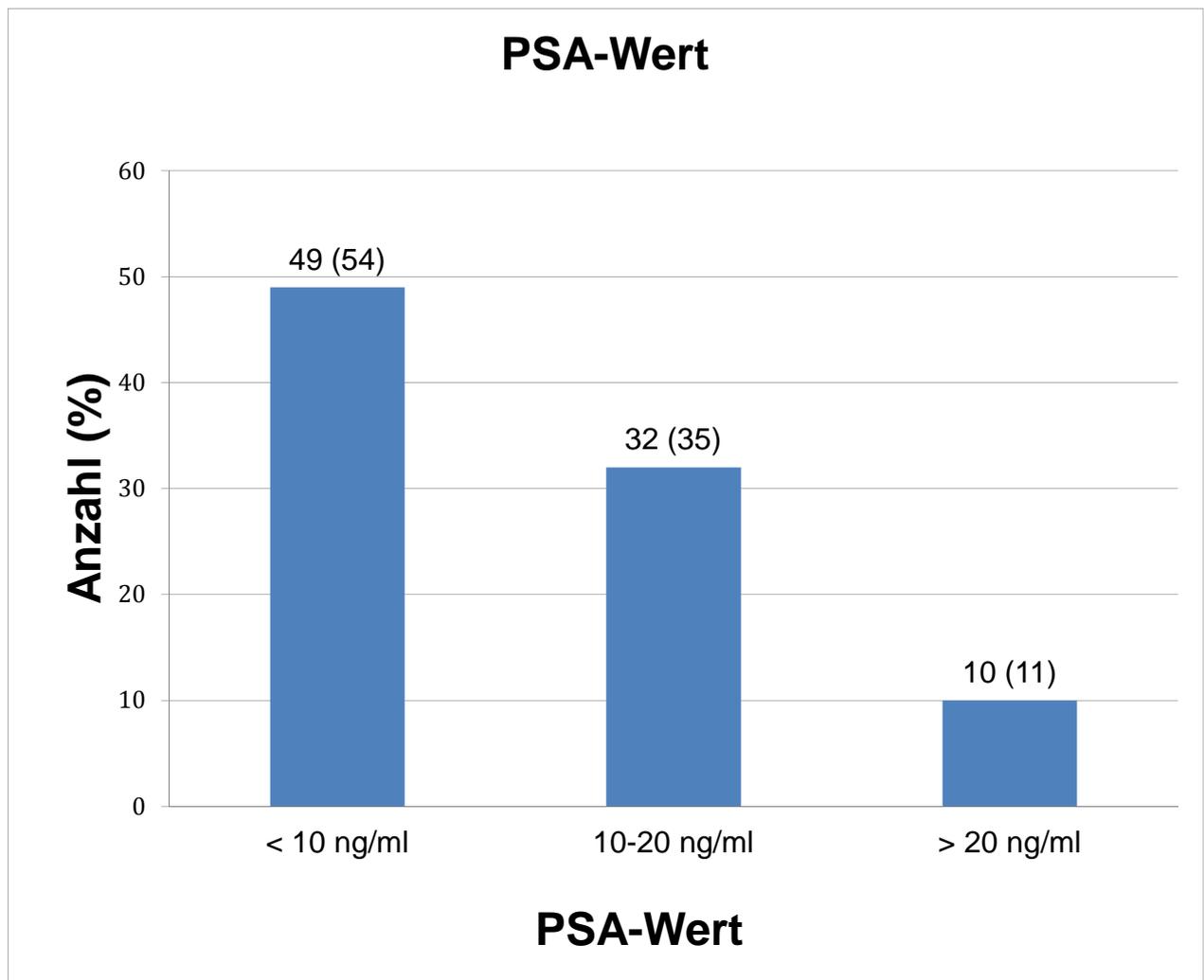


Abbildung 2: Verteilung des PSA-Wertes

3.4 Gleason-Score

Mit dem Gleason-Score wird die Aggressivität und damit das Wachstumsverhalten eines Prostatakarzinoms beurteilt. Er ist, wie der Tastbefund und der PSA-Wert, maßgebend für die Klassifikation des Tumors. Im vorliegenden Patienten-Datensatz wurde der Gleason-Score

überwiegend durch externe Pathologen diagnostiziert und bei Überweisung in die Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité übernommen. Mit einem Anteil von ca. 44% (40 Fälle) ist der Gleason-Score 7 am häufigsten. Absteigend folgte mit ca. 33% (30 Fälle) der Gleason-Score 6 und mit ca. 23% (21 Fälle) der Gleason-Score 8.

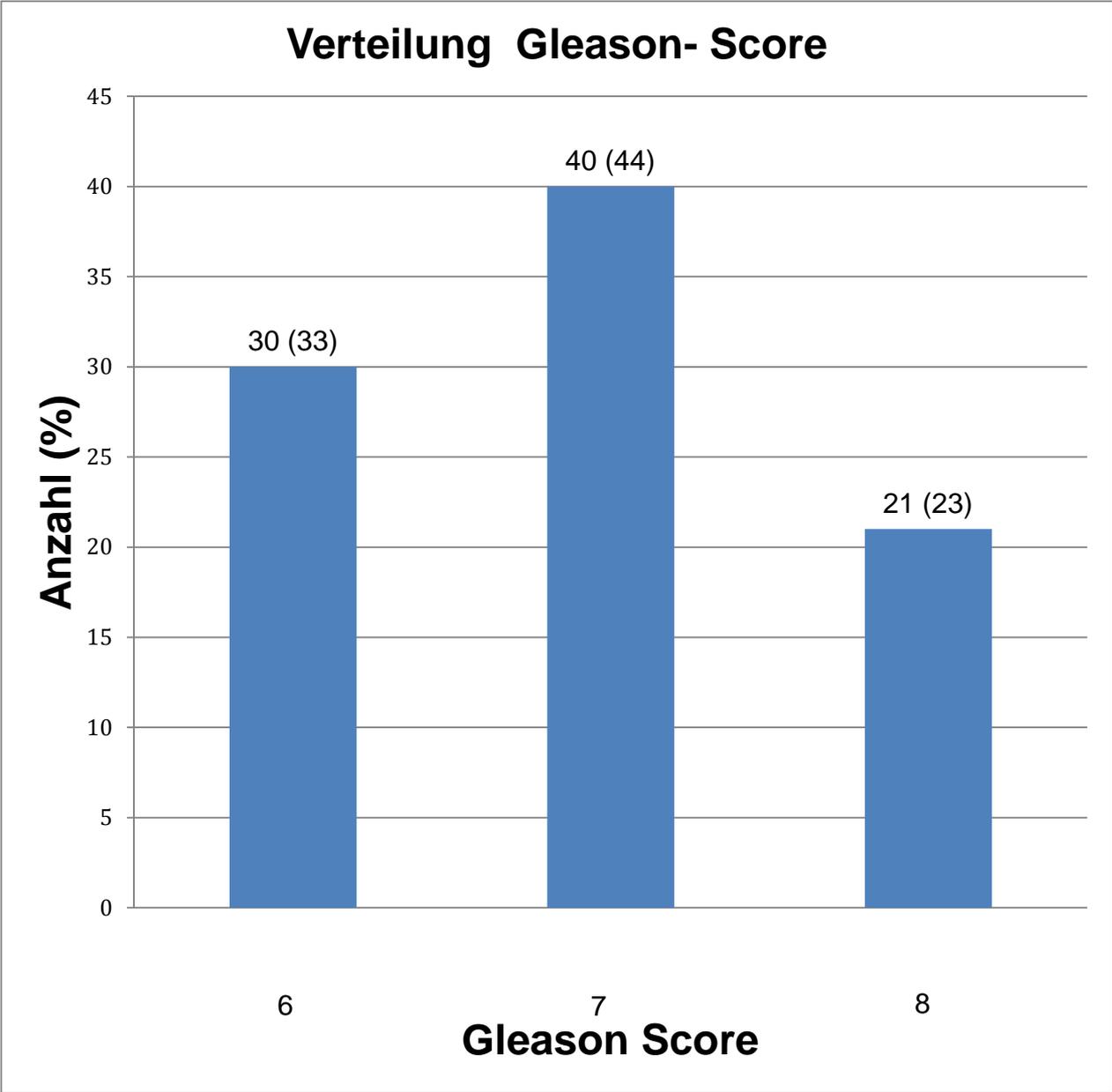


Abbildung 3: Häufigkeit des Gleason-Scores 6,7 und 8 in der untersuchten Kohorte

3.5 Entnommene Stanzbiopsiezylinder und Biopsiezylinder mit histologischem Karzinomnachweis

Die Befundung der von den Urologen entnommenen Stanzbiopsien erfolgte in insgesamt 24 unterschiedlichen externen Pathologiepraxen. Dabei haben zwei Praxen knapp die Hälfte der Präparate untersucht, die andere Hälfte wurde von 22 verschiedenen Praxen befundet. Insgesamt waren bei der externen Befundung 42 verschiedene Pathologen beteiligt. Hausintern wurde die Zweitbefundung von insgesamt 12 verschiedenen Pathologen durchgeführt.

Stanzan	Stanzan	Stanzan	Stanzan
8/8 (li 4/re 4)	6/15 li	12/12bds.	8/8 bds.
1/8 li	4/12 re	6/6 re	7/12 bds.
5/10 bds.	2/6 re	3/6 re	1/12 bds
4/11 re	6/12 li	9/10 bds	2/8 re
2/12 re	8/8 bds.	4/10 li	4/8 bds
5/7 bds.	1/6 li	5/8 bds.	1/6 li
1/6	9/10	3/3 li	1/6 li
6/10 bds.	2/12 re	3/8 bds.	1/8 li
3/12 bds.	4/10 bds.	5/6 bds.	2/6 re
1/10	5/7 bds.	3/8 bds.	3/10 bds.
6/6 bds.	1/6 li	6/6 bds.	3/12 re
2/15 re	7/8 bds.	1/6 re	2/7 re
1/10 re	2/6 li	1/2	10/10bds.
3/10 re	6/12 bds.	4/12 li	2/10 li
1/12 re	1/6 re	8/8 bds.	1/12 re
12/12	5/12 re	1/10 li	1/6 re
6/10 bds.	6/6 bds.	2/6 li	1/11 re
1/6 li	3/6 bds.	9/10 bds	3/10 li
7/8 bds.	6/10	4/12 bds.	5/10 li
4/8 v.a.re	2/6 bds.	6/12 bds.	3/12 re
2/8 re	2/6 re	5/10 bds.	1/6 re
6/8 bds.	2/8 li	2/6 li	1/6 li
			1/12
			1/12 li
			2/10 re

Tabelle 3: Entnommene und positive Stanzzyylinder

Die Auswertung der Stanzan ergab, dass minimal 2, maximal 15 Stanzan entnommen wurden, mit einem Median von 8 Stanzzyindern. Dabei konnten im Median in drei Stanzan (1-15) Karzinomherde histologisch identifiziert werden.

3.6 Übereinstimmungen zwischen den Erst- und Zweitbefundungen

Mit Hilfe des Cohen`s-kappa-Verfahrens wurde die Interrater-Reliabilität untersucht. Der dadurch ermittelte Wert stellt das Ausmaß der Konkordanz der Befundungen bei unterschiedlichen Beobachtern dar. Dieser ergab im vorliegenden Vergleich mit einem Cohen`s- kappa-Wert von 0,378 eine nur leichte Übereinstimmung zwischen der Primär- und Zweitbefundung.

3.7 Änderungen des Gleason-Scores durch die Zweitbefundung

Um die Konkordanz zwischen Erst- und Zweitbefundern ermitteln zu können, wurden die Befunde der Gleason-Grading-Untersuchungen eines jeden Patienten durch den Erst- und Zweitpathologen einander gegenübergestellt. Nachdem festgestellt wurde, dass die Ergebnisse der Erst- und Zweitbefundung nur bei 53 Patienten(58,24%) übereinstimmten (siehe Cohen`s kappa-Wert), wurde der prozentuale Anteil der Änderung für jeden einzelnen Gleason-Score (6-8) und dessen Auswirkung auf die Gesamtänderung näher untersucht. Es ergab sich bei insgesamt 38 von 91 Patienten (41,75%) eine Änderung der Gleason-Scoregruppe. Dabei konnte innerhalb dieser Änderungen bei 34,21% (in 13 von 38 Fällen) eine Höherstufung, bei 65,78% (in 25 von 38 Fällen) eine Herabstufung festgestellt werden.

Die Änderungen des Gleason-Scores verhielten sich innerhalb der jeweiligen Gruppen wie folgt: mit 62% erfolgte bei 13 der insgesamt 21 Patienten, die mit einem Gleason-Score 8 klassifiziert wurden, die meisten-Änderungen, wobei in elf Fällen eine Herabstufung zu einem Gleason-Score 7, in einem Fall zu einem Gleason-Score 6 und in einem Fall eine Höherstufung zu einem Gleason-Score 10 erfolgte. In der Gleason-Score-Gruppe 7 trat bei 38% (15 von 40) der Patienten eine Änderung auf. In fünf Fällen erfolgte eine Höherstufung zu einem Gleason-Score 8, in acht Fällen eine Herabstufung zu einem Gleason-Score 6, in jeweils einem Fall zu einem Gleason-Score 5 bzw. 3. In 33% (10 von 30) wurden Änderungen an den mit einem Gleason-Score 6 befundeten Stanzbiopaten vorgenommen. In einem Fall erfolgte

eine Höherstufung zu einem Gleason-Score 8, in sechs Fällen zu einem Gleason-Score 7 und in drei Fällen erfolgte eine Herabstufung zu einem Gleason-Score 5.

In der folgenden Grafik ist die prozentuale Häufigkeit der Änderungen des Gleason-Scores durch die Zweitbefundung dargestellt.

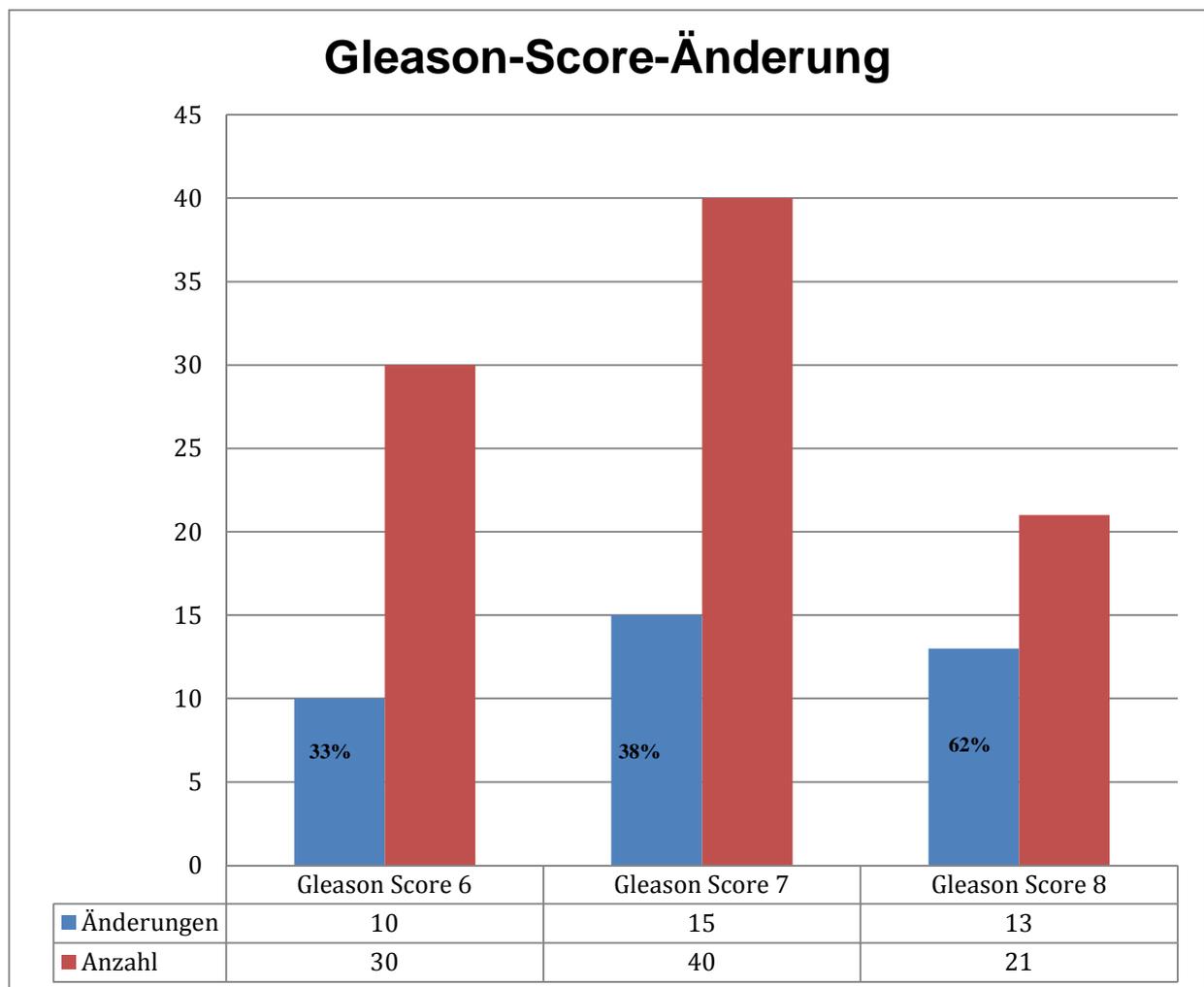


Abb. 4: Prozentuale Häufigkeit der Änderungen des Gleason-Scores innerhalb der jeweiligen Gleason-Score Gruppen

3.8 Risikogruppen und durchgeführte Therapien

Nach hauseigenem Therapieplan des CBF werden Patienten der niedrigen Risikogruppe mit einer reinen Strahlentherapie behandelt. Patienten der

mittleren Risikogruppe werden zusätzlich zur Bestrahlung für sechs Monate, Patienten der hohen Risikogruppe zusätzlich für mindestens 48 Monate mit Hormonen behandelt.

Insgesamt wurde bei 18 Patienten eine reine Strahlentherapie, bei 48 Patienten eine Bestrahlung mit zusätzlicher Hormontherapie über sechs Monate und bei 25 Patienten eine Bestrahlung mit zusätzlicher Hormontherapie von mindestens 48 Monaten verordnet.

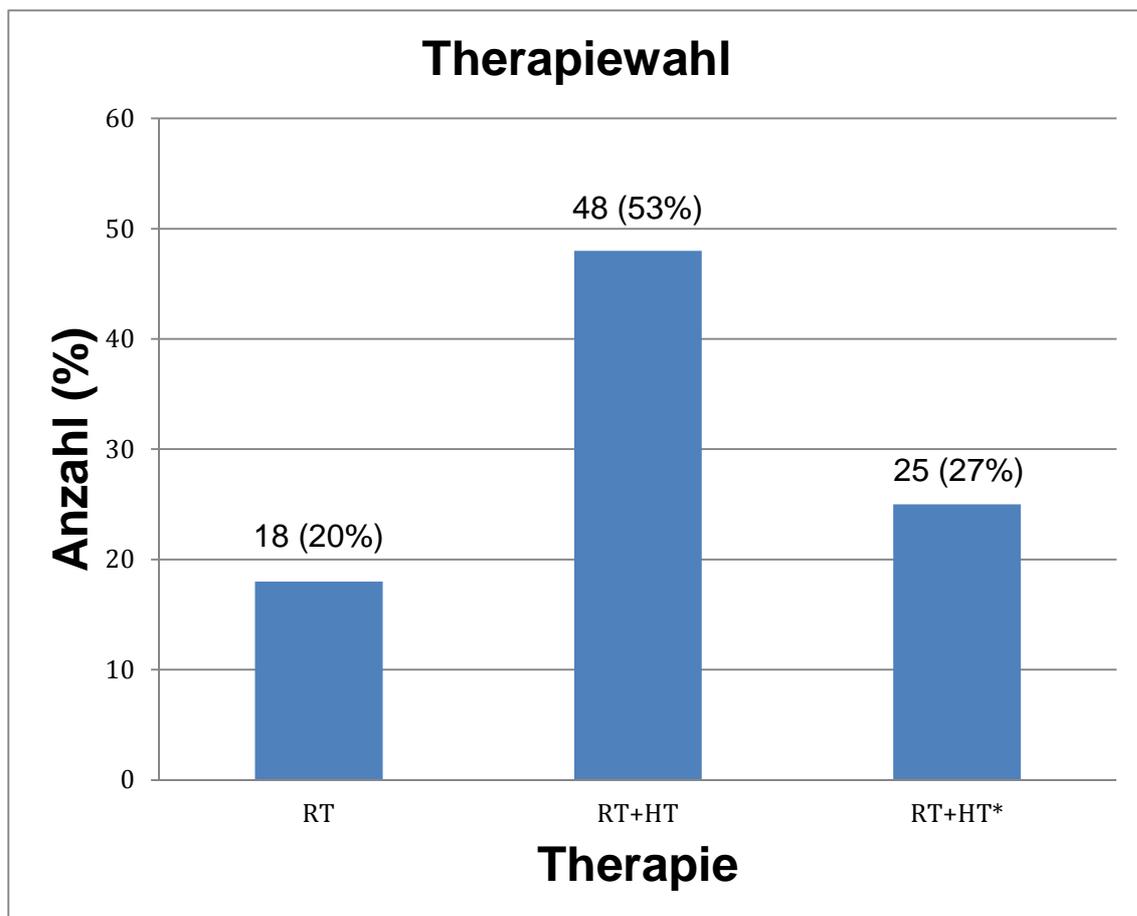


Abb. 5: Therapieverteilung

- RT = Strahlentherapie
- RT + HT = Strahlentherapie und Hormontherapie für sechs Monate
- RT + HT* = Strahlentherapie und Hormontherapie für mind. 48 Monate

Mit 45% wurde die Mehrzahl der Patienten einem Therapiekonzept der mittleren Risikogruppe zugeteilt.

Eine nähere Untersuchung der in Abhängigkeit von der jeweiligen Risikogruppe angeordneten Therapieform ergab, dass bei insgesamt neun der 91 Patienten (10%) eine Therapiewahl getroffen wurde, die der Risikogruppe nicht gerecht war. Die Gründe, warum Therapieformen angeordnet wurden, die nicht im Einklang mit dem Risikobefund waren, ließen sich im Nachhinein nicht mehr feststellen.

Am häufigsten traten mit sechs von 41 Fällen (14,6%) Abweichungen in der mittleren Risikogruppe auf. Hier wurde in zwei Fällen (5%) eine alleinige Strahlentherapie angeordnet und in vier Fällen (10%) eine aggressivere Therapie mit einer zusätzlichen längerfristigen Hormonbehandlung eingeleitet. In der niedrigen Risikogruppe erfolgte in drei von 19 Fällen (ca. 16%) eine aggressivere Behandlung, mit Bestrahlung und einer sechs-monatigen Hormontherapie.

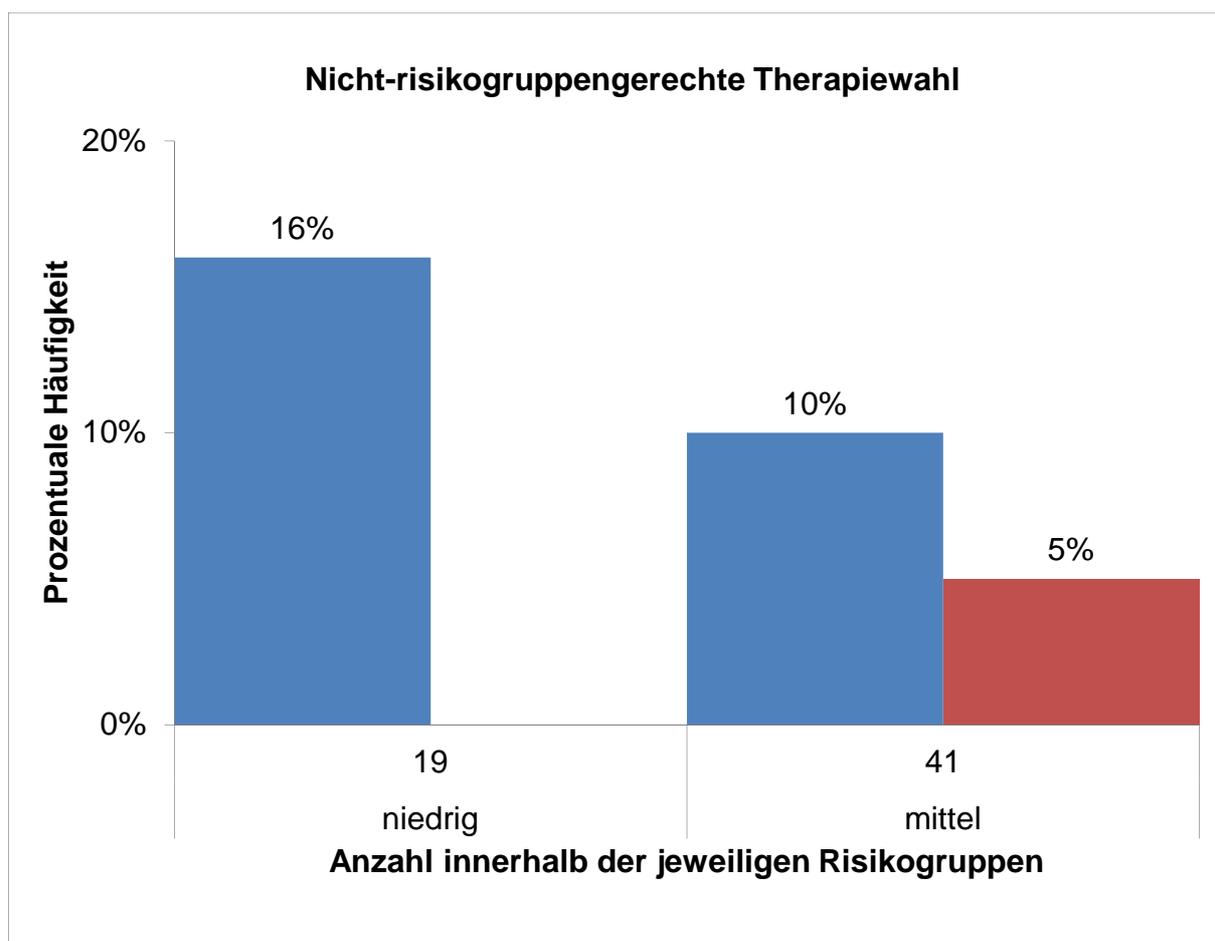


Abb. 6: Therapiewahl und Risikogruppe

Blau: Anzahl des zu aggressiven Therapieschemas
Rot: Anzahl des zu niedrig gewählten Therapieschemas

3.9 Häufigkeit der Therapieänderung in Folge der Änderung der Risikogruppe

Durch die oben dargestellte Änderung der Gleason-Grade in der Zweitbefundung wäre es innerhalb des Patientenkollektivs bei 22 von 91 Patienten (24,18%) zu einer Änderung der Risikogruppe gekommen, welches eine Änderung der Therapie mit sich gebracht hätte. Dieses Verhältnis zwischen der Änderung der Risikogruppe und der daraus resultierenden Anpassung der Therapieempfehlung wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests untersucht. Dabei entsprach die Risikogruppe 1 der niedrigen Risikogruppe, definiert durch einen Gleason-Score von 6, einen PSA-Wert von 10 ng/ml sowie einen Tumorstadium von T1c bis T2a. In zwei von 19 Fällen (11%) hätte aufgrund einer anderen Risikogruppeneinteilung eine andere Therapieempfehlung ausgesprochen werden müssen. In der Risikogruppe 2, welche der mittleren Risikogruppe mit einem Gleason-Score von 7, einem PSA-Wert zwischen 10 bis 20 ng/ml und einem Tumorstadium von T2b entspricht, hätte dies in elf von 41 Fällen (ca. 27%), in der Risikogruppe 3, welche der hohen Risikogruppe entspricht, definiert durch einen Gleason-Score > 7, einen PSA-Wert > 20 ng/ml und einen Tumorstadium von T3, in neun von 31 Fällen (ca. 29%) stattgefunden.

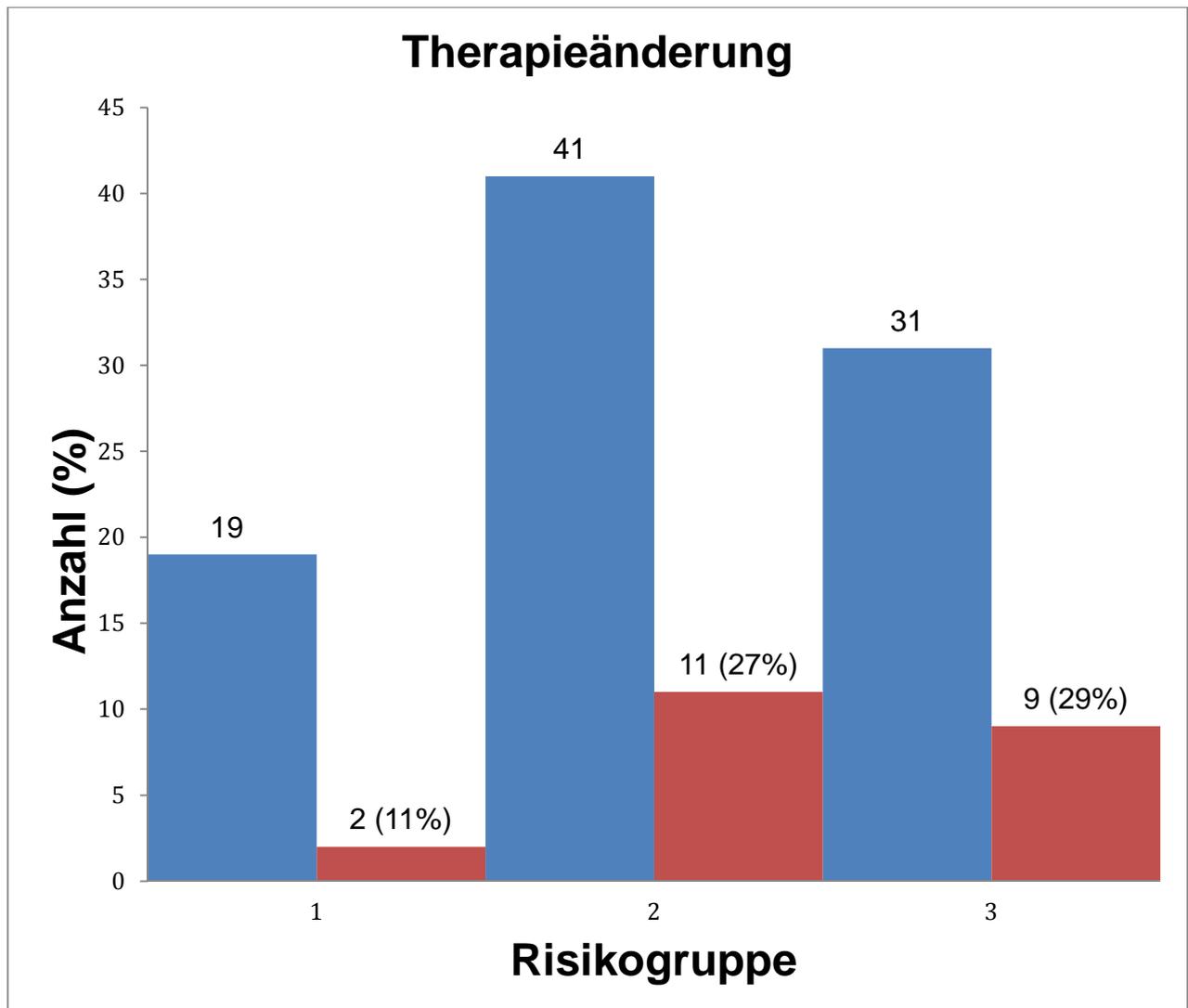


Abb. 7: Therapieänderung im Vergleich zur Änderung der Risikogruppe

Blau: Fälle einer Risikogruppe insgesamt
 Rot: Änderung in eine andere Risikogruppe

Unter Berücksichtigung von Tumorstadium, PSA-Wert und Gleason-Score hätte die Zweitbefundung für 24,2% der Patienten (22 von 91 Fällen) eine Therapieänderung zur Folge gehabt.

Von diesen 22 Fällen, bei denen eine Therapieänderung durch die Zweitbefundung stattgefunden hätte, wäre es in zwei Fällen (9,09%) zu einer Verschiebung von der niedrigen in die mittlere Risikogruppe gekommen, womit sich die Therapieempfehlung geändert hätte, die dann auf eine sechsmonatige Hormontherapie zusätzlich zur Bestrahlung hinausgelaufen wäre. In der mittleren Risikogruppe wäre es in sechs von 22 Fällen (27,27%) zu einer schwächeren und in fünf von 22 Fällen (22,72%) zu einer intensiveren Therapiebehandlung gekommen, als für diese Risikogruppe

empfohlen. Das bedeutet, dass mit Blick auf die rund 27% lediglich eine Bestrahlung, mit Blick auf die rund 22% aber eine mindestens 24-monatige Hormonbehandlung hätte vorgenommen werden müssen. Unter den Patienten der höchsten Risikogruppe wäre es in neun von 22 Fällen (40,91%) zu einer Verschiebung in die mittlere Risikogruppe gekommen, was Auswirkungen auf die Dauer der Hormonbehandlung gehabt hätte, die statt für mindestens 48, nur für sechs Monate hätte angeordnet werden müssen.

Risikogruppeänderung	Patientenanzahl	Therapie	Therapieänderung
1→2	2	RT	RT+HT
2→1	6	RT+HT	RT
2→3	5	RT+HT	RT+HT*
3→2	9	RT+HT*	RT+HT

Tabelle 4: Therapieänderung durch Änderung der Risikogruppe

RT = Bestrahlung

RT+HT = Bestrahlung und 6-monatige Hormonbehandlung

RT + HT* = Bestrahlung und mindestens 48-monatige Hormonbehandlung

4. Diskussion

Das Prostatakarzinom stellt in der männlichen Bevölkerung die häufigste Tumorerkrankung in Deutschland dar und rangiert auf Platz drei der Liste der tumorbedingten Mortalität. (*Robert-Koch-Institut 2007/2008*)

Umso wichtiger erscheint neben der frühzeitigen Entdeckung die richtige Einteilung des Tumorgrades sowie Tumorstadiums zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, welche erst die Wahl einer adäquaten und potenziell kurativen Therapie ermöglichen.

Rezidivrate, und damit auch die Überlebensrate, sind von der Tumoraggressivität abhängig, die erheblich variieren kann. So liegt das Risiko, 15 Jahre nach Diagnosestellung an einem Prostatakarzinom zu versterben, bei einem niedrig differenzierten Tumor (Gleason-Score 2 bis 4) bei 4 bis 7%, bei einem Tumor mäßiger Entdifferenzierung (Gleason-Score 5 bis 6) bei 6 bis 30% und bei einem schlecht differenzierten Tumor (Gleason-score 7 bis 8) bei 42 bis 87%. Eine möglichst exakte, individuelle Einschätzung der Tumoraggressivität wird durch die Risikostratifizierung nach D`Amico erzielt, die auch eine Prognose der möglichen Rezidivrate, die bei der Gruppe niedrigen Risikos mit 6 bis 20 %, der Gruppe mittleren Risikos mit 34 bis 69% und bei der Gruppe hohen Risikos mit 50 bis 100% angeben wird , ermöglicht. Die Einteilung der Patienten in eine dieser drei Risikogruppen – niedrig, mittel, hoch – basiert auf den drei Parametern klinisches Tumorstadium, PSA-Wert und Gleason-Score. Nach dieser Zuordnung richtet sich die Therapieempfehlung und –entscheidung für den jeweiligen Patienten. (*Koloquium Medical Tribune 2001*)

Nach wie vor werden Prostatastanzen sowohl von Uropathologen als auch von Allgemeinpathologen befundet. Eine zweitpathologische Untersuchung ist nicht üblich. Dabei kommt es gerade bei der Zuordnung des richtigen Gleason-Scores immer wieder zu Fehlern, da besonders der Gleason-Score 6, 7 und 8 oft Schwierigkeiten in der Diagnostik bereiten und es immer wieder zu Über- oder Untergraduierungen kommt. Das kann für den Patienten mit Blick auf die Wahl der richtigen Therapie gravierende Folgen

haben. (*Renshaw et al. 2003*)

Thema der vorliegenden Arbeit ist es, die Variabilität der Gleason-Grad-Befundungen zwischen den verschiedenen Pathologen zu ermitteln und festzustellen, ob und wenn wie häufig es zu einer anderen Risikogruppeneinteilung und damit zu einem anderen Therapiekonzept gekommen wäre. Das Ziel der Untersuchung besteht darin, die allgemeine Qualität der histologisch befundeten Prostatastanzen zu beurteilen. Das hier untersuchte Patientenkollektiv setzt sich aus 91 Patienten zusammen, die in die Charité Campus Benjamin Franklin, Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie, zur Behandlung eines primären Prostatakarzinoms zwischen 2002 und 2006 überwiesen wurden. Die Erhebung der Patientendaten erfolgte retrospektiv anhand der vorliegenden Patientenakten. Die Patientenerhebung erfolgte nach festgelegten Kriterien. Diese waren, dass es sich um ein primäres, unbehandeltes und nicht metastasiertes Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score von 6, 7 oder 8 handeln musste. Das mediane Alter der Patienten dieser Untersuchung lag bei 70 Jahren, welches sich auch in der Literatur wieder findet. (*Robert-Koch-Institut 2007/2008*)

Die Risikostratifikation nach D`Amico ergab in 45% der Fälle die Zuordnung zur Intermediate-Risk Gruppe, in 34% der Fälle zur High-Risk Gruppe und in 21% der Fälle zur Low-Risk Gruppe (Synonym zu dieser Bezeichnung wird in dieser Arbeit die Einteilung nach Risikogruppe 1, 2 und 3 verwendet).

Die Messung des PSA-Wertes – als einer der oben aufgeführten drei Parameter - ist nicht Bestandteil des Vorsorgekataloges und wird nach wie vor als Screeninguntersuchung kontrovers diskutiert. Da mit diesem Verfahren Tumore detektiert werden, die zu Lebzeiten symptomlos bleiben können und damit keiner Therapie bedürfen, besteht sowohl die Gefahr einer „Über-Diagnostik“ als auch einer „Über-Therapie“, schließlich kann das Zeitfenster eines präklinischen Prostatakarzinoms 10- bis 14 Jahre betragen. (*Luboldt et al. 2004; Mongiat-Artus et al. 2006*) Zwar wird die Aufnahme einer routinemäßigen Messung in den Vorsorgekatalog bisher nicht befürwortet,

die S3-Leitlinie legt jedoch fest, dass der vorsorgende Arzt in der Pflicht ist, dem Patienten die Vor- und Nachteile der PSA-Messung zu erläutern, und dies umso mehr, als dass Studien den direkten Zusammenhang zwischen PSA-Wert und Tumorgrad belegen. (*Krejcarek et al.2007*) Es liegt im Ermessen des Patienten, diese Leistung zusätzlich zu den Routinemaßnahmen der Vorsorge in Anspruch zu nehmen.

Im vorliegenden Patientenkollektiv liegt der Median des PSA-Wertes bei 9,2 ng/ml und damit deutlich über dem Schwellenwert von 4 ng/ml, der nach derzeitigen Erkenntnissen für eine Biopsieentnahme vorliegen sollte. (*Lionel et al. 2008*) Die Zuordnung in eine der drei oben genannten Risikogruppen nach D´Amico orientiert sich an folgenden Schwellenwerten: bis 10 ng/ml Low-Risk Gruppe, 10-20 ng/ml Intermediate-Risk Gruppe und > 20ng/ml High-Risk Gruppe. Mit 54% liegt die Mehrzahl der Werte dieses Patientenkollektivs unterhalb von 10 ng/ml, davon sieben unterhalb von 4 ng/ml, was dadurch erklärt werden kann, dass das Prostatakarzinom aufgrund eines verdächtigen Palpationsbefundes zufällig entdeckt wurde und nicht primär durch die Messung des PSA-Wertes. Absteigend folgen mit 35,16 % die PSA-Werte zwischen 10 und 20 ng/ und mit 10,98% am seltensten ein PSA-Wert über 20 ng/ml.

Neben der Qualifikation des Pathologen in der Befundung von Prostatakarzinomen ist eine richtige Klassifizierung des Tumorgrades abhängig von der Qualität der entnommenen Prostatastanze, die der Erfahrung und der Kompetenz des entnehmenden Urologen unterliegt. Da die Sensitivität mit der Anzahl der Stanzen zunimmt und damit die Wahrscheinlichkeit, Prostatakarzinome in niedrigem Stadium zu detektieren, wird nach der S3-Leitlinie die Entnahme von 10 bis 12 Stanzen empfohlen, von denen mindestens drei pro Seite entnommen werden sollten. Nach diesen Richtwerten entsprachen die im vorliegenden Patientenmaterial entnommenen Stanzen mit einem Median von 8 und einer Spannbreite zwischen zwei bis 15 Stanzen nur teilweise den Empfehlungen. Im Median wurden in drei Stanzen Karzinomherde nachgewiesen.

Neben dem PSA-Wert und dem Gleason-Score bildet das Tumorstadium den dritten Parameter für die Einteilung des Patienten in eine der Risikogruppen nach D`Amico. Zwar ist die DRU untersucherabhängig und weist eine niedrige Sensitivität auf (52%), sie besitzt jedoch zum einen eine hohe Spezifität (81%), zum anderen können durch den Tastbefund Prostatakarzinome entdeckt werden, obwohl der PSA-Wert unterhalb des cut off von 4 ng/ml liegt, nach welchem sich die Indikation für eine Biopsie richtet. (Schröder *et al.*, 2001)

Eine Änderung des Gleason-Scores bedeutet noch nicht, dass es zu einer falschen Therapiewahl gekommen ist. Diese richtet sich, wie bereits eingangs beschrieben, nach der Risikogruppe, in welche der Patient eingestuft wird. Zwar bildet der Gleason-Score einen der wichtigen Parameter für die Zuordnung in eine der Risikogruppen, letztlich wird aber aus der Kombination mit dem T-Stadium sowie dem PSA-Wert der Patient einer Risikogruppe zugeteilt. Aus der Zuordnung zu einer Risikogruppe wird dann eine Therapieempfehlung abgeleitet. Nach hausinternem Therapieschema werden Patienten mit primär-definitiver Radiotherapie der niedrigen Risikogruppe mit einer reinen Bestrahlung von 73,8 Gy behandelt. Bei der Zuordnung zur mittleren Risikogruppe erfolgt zusätzlich zu der Bestrahlung eine antihormonelle Therapie über einen Zeitraum von sechs Monaten, im Falle einer hohen Risikogruppe von insgesamt 42 Monaten. Dieses Therapieschema entspricht im Wesentlichen den Empfehlungen der S3-Leitlinie von 2011, die bei Tumoren der niedrigen Risikogruppe eine Bestrahlungsdosis von mindestens ca. 74 Gy bis < 80 Gy empfiehlt. Sowohl prospektive als auch retrospektive Studien haben ein signifikant besseres „biochemisch rezidivfreies Überleben“ bei einer Strahlendosis von mindestens 72 Gy im Gegensatz zu früher üblichen Dosis von 60 bis 72 Gy ergeben. Hochrisikopatienten profitieren von einer antihormonellen Therapie zusätzlich zu einer dosisesskalierten perkutanen Strahlentherapie. Es wird empfohlen, in einem Zeitraum von zwei, besser drei Jahren die (neo)adjuvante und adjuvante antihormonelle Therapie zusätzlich zu einer perkutanen Strahlentherapie in Normaldosis anzuschließen. Tatsächlich verbessert sich das PSA-rezidivfreie Überleben durch eine Dosis von mehr

als 70-72 Gy in Verbindung mit der antihormonellen Therapie.

(Ganswindt/Belka 2008)

Um einen generellen Überblick darüber zu bekommen, ob die Therapieentscheidung konform mit der primär zugeordneten, also vor der histologischen Zweituntersuchung, Risikogruppe getroffen wurde, wurde die durchgeführte Therapie der Patienten der jeweilig zugeteilten Risikogruppe gegenüber gestellt. Von den 91 Patienten wurde bei 9 (10%) ein anderes Therapieschema festgestellt, als in Bezug auf die vorliegende Risikogruppe zu erwarten gewesen wäre. Dies geschah mit 16% in der Gruppe mit dem niedrigsten Risiko, wobei eine verhältnismäßig zu aggressive Therapiestrategie mit sechsmonatiger antihormoneller Therapie gewählt wurde. In der mittleren Risikogruppe wurde in 14,6% der Fälle eine abweichende Therapie mit einer antihormonellen Therapie länger als 6 Monate und in 5% der Fälle ein zu schwaches Therapieschema ohne hormonelle Therapie gewählt. Aus welchem Grund ein jeweils der entsprechenden Risikogruppe nicht adäquates Therapiekonzept gewählt wurde, ließ sich im Nachhinein nicht eruieren. Aus den verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten (Prostatektomie, Bestrahlung, Androgenentzug, Watchfull Waiting/Active Surveillance) wird optimalerweise in einem interdisziplinären Verfahren zwischen Urologen und Radioonkologen/Strahlentherapeuten ein individuell auf den Patienten abgestimmtes Therapiekonzept erstellt.

Für die histologische Klassifizierung des Prostatakarzinoms hat sich das Gleason-Grading nach D. F. Gleason von 1960 maßgeblich durchgesetzt. Neben diesem existieren noch weitere, gut validierte Grading-Systeme (z.B. das Grading nach Helppap oder der WHO nach Mostofi et al.). Der wesentliche Unterschied zwischen diesen und dem Gleason-Grading liegt darin, dass Letzteres rein histoarchitektonische Aussagen trifft, wohingegen die übrigen Gradingsschemata darüber hinaus die zytologischen Malignitätskriterien mit berücksichtigen. Da diese jedoch abhängig sind von in der täglichen Routine der Laboruntersuchungen auftretenden Fixierungs- und Färbefaktoren, muss die Aussagekraft eines kombinierten

histologischen Gradings eingeschränkt werden. Letztgenannte Gradingverfahren sollten nur in Ergänzung zum Gleason-Grading angewandt werden. Der wesentliche Vorteil des Gleason-Gradings besteht in seiner internationalen Verbreitung und Akzeptanz, richten sich doch nahezu alle prognostisch relevanten und für die Therapieentscheidung maßgeblichen Parameter nach diesem Grading. (*Bonkhoff 2005*)

Die Schwächen des Gleason-Gradings bestehen in seiner nur mittelmäßigen Reproduzierbarkeit, welche nach wie vor sowohl Allgemeinpathologen als auch auf den Urogenitalbereich spezialisierten Pathologen Probleme bereitet. Vor allem unter Ersteren besteht eine hohe Diskrepanz in den Analyseergebnissen und es kommt in der Folge immer wieder zu Über- und Untergraduierungen. Die Reproduzierbarkeit zwischen Uropathologen oder auf die Prostata spezialisierten Pathologen ergibt eine höhere Konkordanz (*Allsbrook et al. 2001*). Diese Problematik beruht vor allem auf der Schwierigkeit, zwischen den Gleason-Graden 3 und 4 zu unterscheiden und ihren jeweiligen Anteil an der Tumormasse verlässlich und reproduzierbar anzugeben. (*Bonkhoff 2005*)

Aufgrund dieser Schwierigkeiten in der histologischen Beurteilung wurde 2005 eine Modifizierung des Gleason Gradings durch die „International Society of Urological Pathology“ (ISUP) vorgenommen, woraus eine Änderung der histopathologischen Kriterien erfolgte, welche die Gleason-Muster 3 und 4 charakterisieren. Demnach erfolgt eine Verlagerung schlecht differenzierter Tumoranteile aus dem Muster 3 in das Muster 4 und es findet eine Häufigkeitsverschiebung vom Gleason-Score 6 nach 7a (3+4) statt, wodurch die Reproduzierbarkeit sowie die Übereinstimmung der Tumorgrade zwischen Biopsiehistologie und Histologie der Prostatektomiepräparate nach radikaler Prostatektomie erhöht werden konnte. Für die klinische Praxis bedeutet die Modifikation, dass die Grenze eines Low-Risk Karzinoms von Gleason-Score 6 nach Gleason-Score 7a ausgeweitet werden konnte, welches für die Therapieoptionen von entscheidender Bedeutung ist. (*Helpap/Egevad 2007 ; Uemera et al.2008 ; Billis et al.2008*)

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Datenerhebung in einem Zeitraum von 2002 bis 2006, die Modifizierung des Gleason Gradings dürfte also erfasst worden sein.

Anzunehmen ist, dass auch hier eine Verschiebung vom Gleason-Score 6 nach 7a stattgefunden haben dürfte. Da es jedoch um die Untersuchung der Diskrepanz zwischen Pathologen in der histologischen Beurteilung des Prostatakarzinoms im allgemeinen geht, wurden nur die auftretenden Unterschiede ausgewertet, unabhängig, ob deren Befundung nach dem modifizierten Grading stattgefunden hat. Methodisch bedingt konnte nicht ermittelt werden, welche Stanzpräparate nach dem modifizierten System histologisch ausgewertet wurden. Insofern bleibt sein Einfluss auf den vorliegenden Datensatz unklar.

Trotz dieser Modifizierung stellt sich die Interobserver-Reproduzierbarkeit weiterhin vor allem unter Allgemeinpathologen als nur mittelmäßig dar. Zwar konnte nach *Uemera et al.* und *Bilis et al.* insgesamt eine Verbesserung der Übereinstimmung zwischen Biopsie und radikaler Prostatektomie festgestellt werden. Nach Studien von *Oyama et al.*, *Griffiths et al.*, *Melia et al.*, *Sooriakumaran et al.* und *Singh et al.* ergab sich auch nach der Modifizierung von 2005 in einem Vergleich zwischen Allgemein- oder Uropathologen bezüglich der histologischen Klassifizierung von Prostatastanzen eine nur leichte bis mittelmäßige Übereinstimmung mit kappa-Werten von 0,27 bis 0,55.

Singh et al. untersuchte in einer Studie von 2011 die interobserver Reproduzierbarkeit zwischen 21 Allgemeinpathologen an 20 Prostatapräparaten (zehn Biopsien, acht im Rahmen einer TUR-P und zwei durch radikale Prostatektomie erhalten). Eine Übereinstimmung aller vier Gruppen (Gleason Score 2-4, 5-6, 7, 8-10) konnte mit 68% ermittelt werden, mit einem kappa-Koeffizient von $-0,11$ bis $0,82$. Das Fazit lautet, dass eine Optimierung durch spezielle Grading-Schulungen erreicht werden kann und dass in speziellen Fällen, welche Einfluss auf die Therapieentscheidung nehmen, eine Zweitmeinung eingeholt werden sollte. Die Forderung, dass Prostatastanzen zumindest von geschulten Pathologen untersucht werden sollten, stellt auch den Grundtenor der Arbeiten von *Egevad*, *Griffiths et al.* und *Mikami et al.* dar, welche die interobserver Reproduzierbarkeit vor und nach Grading-Schulungen untersuchten und es nach dieser in allen Fällen zu einer Verbesserung gekommen war.

In der Literatur findet sich durchweg das Problem der Untergraduierung durch die Allgemeinpathologen. *Allsbrook et al.* untersuchte in einer Arbeit von 2001 die interobserver Reproduzierbarkeit zwischen 41 Allgemeinpathologen an 38 Stanzbiopsien in den Gleason Score Gruppen 2-4, 5-6, 7 und 8-10 mit dem Ergebnis, dass es unter den Allgemeinpathologen häufiger zu Untergraduierungen vor allem der Gleason-Summen 5 bis 7 kommt. Der Cohen´s-kappa-Wert wird mit 0,435 angegeben, was einer mittelmäßigen Übereinstimmung entspricht. Auch in der Arbeit von *Bonkhoff H.* wird auf das Problem der Unter-Graduierung vor allem der Gleason-Grade 3 und 4 bei Allgemeinpathologen hingewiesen. Dies konnte mit den Untersuchungen des vorliegenden Patientenkollektivs so allerdings nicht bestätigt werden. Hier wurde in 65,78% der Fälle eine Herabstufung und in 34,21% eine Höherstufung durch den Zweitpathologen vorgenommen, was im Umkehrschluss bedeutet, dass primär eine Über-Graduierung stattgefunden haben könnte. Da es sich in beiden Fällen nicht um auf den Urogenitalbereich spezialisierte Pathologen handelte, kann nicht nachvollzogen werden, ob es durch die Primärpathologen zu einer Über-Graduierung oder durch die Zweitpathologen zu einer Unter-Graduierung gekommen ist. Somit lassen sich die Ergebnisse nicht direkt mit den Daten in der Literatur vergleichen. Dagegen ist die nur geringe Konkordanz zwischen den Pathologen, die mit einem Cohen´s-kappa-Wert von 0,378 eine nur leichte Übereinstimmung ergab, repräsentativ und mit den Befunden in der Literatur vergleichbar.

Insgesamt traten bei 38 der 91 Patienten (41,75%) Diskrepanzen zwischen den Erst- und Zweitbefundern hinsichtlich der Klassifizierung auf. Es waren 42 externe und 12 hausinterne, nicht auf das Urogenitalgebiet spezialisierte Pathologen involviert. Die Pathologen wurden in externe und interne Begutachter zusammengefasst. Innerhalb der Gleason-Score-Gruppen 7 und 8 ergaben sich die höchsten Diskrepanzen zwischen den Pathologen. Mit 38% (15 von 40) erfolgte eine zweitpathologische Änderung innerhalb der Gleason-Score-Gruppe 7, wobei 10 der 15 Fälle (67%) zu einem niedrigeren Score herabstufung wurden. Auch in der Gleason-Score-Gruppe 8 erfolgte bei 12 der 13 Fälle (92%), bei denen eine zweitpathologisch differente Einteilung vorlag, eine Herabstufung. Insgesamt wurde hier bei 13 der 21 Patienten

(62%) eine Änderung des Gleason-Scores vorgenommen.

In der Gleason-Score-Gruppe 6 kam es bei 10 der 30 Patienten (33%) wesentlich seltener zu einer Änderung des Gleason-Score. Allerdings erfolgte hier im Gegensatz zu den Gleason-Score-Gruppen 7 und 8 häufiger eine Höherstufung durch die Zweitpathologen.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin – wie auch in der Literatur beschrieben – dass die Schwierigkeit in der Zuordnung zu einem Gleason-Grad 3 oder 4 lag, woraus sich dann entweder ein Gleason-Score 6, 7 oder 8 ergibt.

Mit Blick auf das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv hätte eine zweitpathologische Begutachtung der Prostatastanzen in 24,18% zu einer Änderung der Risikogruppe (vgl. oben) und damit zu einer anderen Therapiewahl geführt. Mit 29% wäre dies am häufigsten in der High-Risk Gruppe aufgetreten, wobei neun der 31 (29%) Patienten statt der High-Risk der Intermediate-Risk Gruppe zugeordnet worden wären. In der Intermediate-Risk Gruppe hätte die zweitpathologische Untersuchung für sechs der 41 (15%) Patienten die Einstufung in die Low-Risk und für fünf (13%) Patienten in die High-Risk Gruppe bedeutet, was in den jeweiligen Fällen wiederum ein entsprechend angepasstes Therapieverfahren erfordert hätte. Schließlich hätte es in nur zwei von 19 (11%) Fällen einen Wechsel von der Low-Risk in die Intermediate-Risk Gruppe gegeben. Eine totale Übereinstimmung der Gleason-Summen lag in 58% der Fälle vor.

Sooriakumaran et al. führten 2005 eine Studie hinsichtlich der Reproduzierbarkeit des Gleason Gradings zwischen Pathologen und der möglichen Auswirkung auf die Klassifikation in Risikogruppen der Patienten durch. Allerdings wurden hier die Analyseergebnisse von Allgemeinpathologen mit denen spezialisierter Pathologen verglichen. Die Übereinstimmung wird mit 52% bei einem Cohen`s kappa-Wert von 0,27 angegeben, wobei seitens der Uropathologen ein höherer Gleason-Score als von den Allgemeinpathologen klassifiziert wurde. In 19% der Fälle wäre die Wahl auf eine andere Therapieform in Folge einer referenzpathologischen Begutachtung gefallen. Das Fazit der Sooriakumaran-Studie läuft darauf hinaus, dass es grundsätzlich sinnvoll erscheint, Prostatastanzen von spezialisierten Pathologen diagnostizieren zu lassen.

Renshaw et al. verglichen in einer ähnlichen Studie 2003 die Befunde von

Allgemeinpathologen mit denen spezialisierter Pathologen im Zeitraum zwischen 1987 bis 1996 und 1996 bis 2000. Es erfolgte die Einteilung der Gleason Grade in ≤ 6 , 7 sowie ≥ 8 . Anders als bei Soorkumaran et al. konnte hier eine höhere Konkordanz zwischen den Ergebnissen beider Pathologengruppen festgestellt werden, die sich über die Zeit verbesserte. In 59% der Fälle stimmten die Befundungen überein. Der Cohen`s kappa-Wert wird hier mit 0,41-0,6 angegeben. Im Gegensatz zur erst genannten Studie lautet das Fazit hier, dass die Reproduzierbarkeit der Allgemeinpathologen akzeptabel ist. Die Hauptprobleme lagen in der Klassifizierung der Gleason-Score 6 und 7, also auch hier in den Gleason-Graden 3 und 4. Allgemeinpathologen neigen auch nach dieser Studie zu einer Untergraduierung.

Die Arbeiten von *Egevad (2001)*, *Allsbrook et al.(2001)*, *Mikami et al. (2003)*, *Renshaw et al. (2003)*, *Oyama et al. (2005)*, *Griffiths et al. (2006)*, *Melia et al. (2006)*, *Sooriakumaran et al(2006)* sowie *Singh et al. (2011)* ergeben Übereinstimmungen der Mehrfachbefundungen von Prostatabiopsien von 55,7% bis 83% und einen Cohen`s kappa-Wert von 0,27 bis 0,6. Zwar wurden die Gleason-Score-Gruppen 2 bis 10 untersucht, jedoch trat die höchste Diskrepanz in der Beurteilung der Gleason Grade 3 und 4 auf, also in der Klassifizierung der Gleason-Score-Gruppen 6 bis 8. Somit dürfte der Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in welche nur die Gleason-Score-Gruppen 6 bis 8 eingeschlossen wurde, erlaubt sein. Da es hier aufgrund der heterogenen Erscheinungsform des Adenocarcinoms in den Gleason-Graden 3 und 4 zu der größten histologischen Unsicherheit kommt, dürfte die Abweichungsrate zwischen den Pathologen in vorliegender Untersuchung höher als in den vergleichenden Studien sein. Dies erklärt, dass die Gesamtübereinstimmung mit 58% der Mehrfachbefundungen im unteren Bereich der literarischen Angaben von 55,7% liegt und es zu einem Cohen`s Kappa-Wert von 0,378, also einer nur leichten Übereinstimmung, gekommen ist. Dennoch reihen sich die Daten in die der oben aufgeführten Studien ein und dürfen als repräsentativ angesehen werden.

Zwar wurde kein Vergleich zwischen Allgemeinpathologen und auf das

Urogenitalgebiet spezialisierte Pathologen durchgeführt, die vorliegende Untersuchung macht jedoch die Schwierigkeit und Unsicherheit einer exakten Gleason-Score Bestimmung –ob nun zwischen Allgemeinpathologen oder spezialisierten Pathologen – deutlich. Unter dem Gesichtspunkt der Qualitätsoptimierung wäre es sinnvoll, die hier gezeigte Übereinstimmung von 58% mit einem Cohen`s kappa-Wert von 0,378, also einer nur leichten Übereinstimmung, zu optimieren. Dies kann nur erreicht werden, indem entweder auf den Urogenitalbereich spezialisierte Pathologen oder zumindest regelmäßig geschulte Allgemeinpathologen beauftragt werden, welches auch durch die oben aufgeführten Autoren gefordert wird.

5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom stellt die häufigste Tumorerkrankung des Mannes in Deutschland dar. Für einen kurativen Therapieansatz ist eine frühzeitige Diagnose in einem möglichst lokalisierten Stadium von entscheidender Bedeutung. Therapieentscheidungen richten sich nach der dreistufigen Risikoklassifizierung nach D´Amico, welche aus den Variablen PSA-Wert, Tumorstadium und Gleason-Score besteht.

In vorliegender Arbeit wurde die Zuverlässigkeit der Gleason-Score-Bestimmung an Stanzbiopsien außerhalb von Therapiestudien dahingehend untersucht, wie häufig sich auf Grund einer zweitpathologischen Klassifizierung eine Verschiebung des Risikoprofils ergeben hätte. Letzteres hätte ein anderes therapeutisches Vorgehen bei dem jeweiligen Patienten bedeutet. Das in der Forschungsliteratur beschriebene Auftreten einer Untergraduierung im Zusammenhang mit dem Gleason-Score konnte mit der vorliegenden Untersuchung derweil nicht bestätigt werden. Allerdings erfolgte hier der Vergleich zwischen Allgemeinpathologen und nicht – wie zumeist in der Literatur zu finden – zwischen Allgemeinpathologen und auf das Urogenitalgebiet spezialisierte Pathologen. Darüber hinaus wurden nur der Gleason-Score 6 bis 8 eingeschlossen, die auf Grund der erhöhten diagnostischen Unsicherheit in den Gleason-Graden 3 und 4 zu einer erhöhten Abweichungsrate zwischen den Befundungen geführt habe dürfte, als in den vergleichenden Studien, welche die Gleason-Score-Gruppen 2 bis 10 einschlossen. Repräsentativ bleibt aber das Ergebnis, nach dem in 24% der Fälle eine zweitpathologische Befundung zu einer Zuordnung in eine andere Risikogruppe und damit zu einem anderen Therapieschema geführt hätte. Mit einem Cohen`s-kappa-Wert von 0,378 besteht eine nur leichte Übereinstimmung, welche in der Literatur ebenfalls als höchstens mittelmäßig beschrieben wird.

Unter dem Gesichtspunkt der Qualitätsoptimierung wäre es sinnvoll, mit Blick auf den in dieser Arbeit ermittelten kappa-Wert sowie der Übereinstimmung von 58%, diese zu verbessern. Dieses kann dadurch erreicht werden, dass die Befundungen der Prostatastanzen durch ausschließlich zumindest im Gleason Grading geschulte Pathologen durchgeführt werden.

6. Literatur

Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36 (12): 789-93.

Allsbrook WC, Mangold KA, Johnson MH, et al. Interobserver Reproducibility of Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: General Pathologists. *Hum Pathol* 2001 Jan; 32 (1): 74-80;81-8.

Altman DG. *Practical statistics for Medical Research*. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 1991.

Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, Meirelles L, et al. The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol* 2008; 180(2): 548-52; discussion 552-3. Epub 2008 Jun 11.

Boehmer D, Dinges S, Budach V. Radiotherapie des Prostatakarzinoms. *Onkologe* 2000; 6:130-136.

Bolla M, Collette L, Blank L, et al. A long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360 (9327): 103-6.

Bonkhoff H. Gleason-Grading, Diagnostische Kriterien und klinische Bedeutung. *Der Pathologe* 2005; 422 (6): 75-83.

Boergermann C, Rübber H. Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt* 2006, 103: 2399-2406

Chun FK, Briganti A, Graefen M, et al. Development and external validation

of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol* 2007; 52 (2): 436-44.

D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Jan 23;299(3):289-95.

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-Vol 290(11):969-974.

Dearnley DP, Hall E, Jackson C, et al. Phase III trial of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: side effects and PSA control. *Br J Cancer* 2001;84 (Suppl 1):15.

Dearnley DP, Sydes MR, Langley RE, et al. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neoadjuvant androgen suppression for patients with localized prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN47772397). *Radiother Oncol* 2007; 83 (1): 31-41.

Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2005 Nov;6(11):841-50.

Egevad L. Reproducibility of Gleason grading of prostate cancer can be improved by the use of reference images. *Urology* 2001 Feb; 52(2):291-5.

Gervasi LA, Mata J, Easley JD. Prognostic significance of lymph node metastasis on prostate cancer. *J Urol* 1989; 142: 332-336.

Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol*

2006; 176 (2):544-7.

Ganswindt U, Belka C. Strahlentherapie beim Prostatakarzinom. *Der Urologe* (2008);47:1245-1255.

Griffiths DF, Melia J, McWilliam LJ, et al. A study of Gleason Score interpretation in different groups of UK pathologists; techniques for improving reproducibility. *Histopathology* 2006 May; 48(6):655-62.

Guedea F, Aqiulo F, Polo A, et al. Early biochemical outcomes following permanent interstitial brachytherapy as monotherapy in 1050 patients with clinical T1-T2 prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006; 80 (1): 57-61.

Hakenberg OW. Prostatakarzinom aus Facharztwissen. *Urologie von Schmelz, Spanwasser und Weidner*. Springer Verlag (2010); 316-373.

Helpap B, Böcking A, Dhom G, et al. Classification, histologic and cytologic grading and regression grading of prostate cancer. *Urologe A*, May 1985;24(3):156-9.

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

Hofstetter A. Prostatakarzinom: Fortschritt in Diagnostik und Therapie. *Urban und Vogel* (2. aktualisierte Auflage 2006); 126:1-10;25.

Hohbach C, Dohm G. Pathology of prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1980; 55:37-47.

Jewette HJ. Radical perineal prostatectomy for palpable, clinically localized, non-destructive cancer: experience at the Johns Hopkins Hospital. *J Urol* 1980; (124): 492-494.

Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003;91(9):789-94.

Kolloquium Medical Tribune, 37. Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology. Prostatakarzinom: Genaue Risikoabschätzung hilft bei der Therapiewahl. *Med. Trib. Suppl.* (2001) 26: 24.

Köppen U, Waller K. Prostatakarzinom: Alternativen zur radikalen Operation. *Schattauer* (2. Auflage 2004); 10:73-81;11:1-29.

Krejcarek SC, Chen MH, Renshaw AA, et al. Prediagnostic Prostate-Specific Antigen Velocity and Probability of Detecting High-Grade Prostate Cancer. *Adult Urology* 2007; (3):515-519.

Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70 (1): 67-74.

Lee AK, Schultz D, Renshaw AA, Richie JP, D`Amico AV. Optimizing patient selection for prostate monotherapy 2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 49(3):673-7.

Leitlinie zur PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms) (Kurzfassung). *Urologe* 2002;41:509-513.

Lionel S, Kevin S. Screening for Prostate Cancer in U.S. Men: ACPM Position Statement on Preventive Practice. *American Journal of preventive Medicine* 2008; Vol. 34 (2):164-170.

Luboldt HJ, Rübber H. Früherkennung des Prostatakarzinom, PSA-Test nur nach Aufklärung und Einwilligung des Patienten. *Deutsches Ärzteblatt* Juni 2004; 101 (24):A1736-A1738.

Martinez AA, Demanes DJ, Galalae R, et al. Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62 (5):1322-31.

McNeal JE. Origin and development of carcinoma of the prostate cancer, 1969. 23-24.

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 May; 48(6):644-54

Mikami Y, Manabe T, Epstein JI, et al. Accuracy of Gleason grading by practicing pathologists and the impact of education on improving agreement. *Hum Pathol* 2003 Jul; 34(7):658-65.

Mongiart-Artus P, Teillac P. Screening for prostate cancer: synthesis. *Ann Urol (Paris)* 2006; 40(2):106-10.

Niehaus A, Merrick GS, Butler WM, et al. The influence of isotope and prostate volume on urinary morbidity after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (1):136-43.

Oyama T, Allsbrook WC, Kurokawa K, et al. A comparison of Interobserver Reproducibility of Gleason Grading of Prostatic Carcinoma in Japan and the United States. *Arch Pathol Lab Med-Vol* 129, August 2005.

Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997 May 14; 277(18):1445-51.

Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J*

Oncol 2006; 24(13):1990-6.

Pilepich MV, Winter k, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of Phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61 (5):1285-90.

Remmele W. Pathologie Band 5 (1997); 87: 19-38.

Renshaw AA, Schultz D, Cote K, et al. Accurating Gleason Grading of Prostatic Adenocarcinoma in Prostate Needle Biopsie by General Pathologists. Arch Pathol Lab Med 2003; Vol 127:1007-1008.

Robert-Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland 2007/2008;8(2012):80-83.

Schröder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der Kwast T, Kranse R. Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer-validation of screening without rectal examination. Urology 2001; 57:83-90.

Singh RV, Agashe SR, Gisavi AV, Sulhyan KR. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic adenocarcinoma among general pathologists. Indian Juornal of Cancer 2011-Vol 48; 4:488-495.

Sooriakumaran P, Lovell DP, Henderson A, Denham P, Langley SE, Laing RW. Gleason scoring varies among pathologists and this affects clinical risk in patients with prostate cancer. Clin Oncol 2005; 17(8):655-8.

Steuber T, Graefen M, Haese A, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. J Urol 2006; 175 (3 Pt1):939, 44; discussion 944.

Uemura H, Hoshino K, Sasaki T, et al. Usefulness of the 2005 International Society of Urologic Pathology Gleason grading system I prostate biopsy and radical prostatectomy specimens. BJU International 2008; 1-5.

Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53 (2):253-9

Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3); an open randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373 (9660):301-8.

Wirth MP, Fröhner M. S3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. *Der Onkologe* (4) 2012. 18:355-364.

Wirth MP, Hakenberg OW, Fröhner M. Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. *Der Urologe* 2005; 11.

Zapatero A, Valcarcel F, Calvo FA, et al. Riskadapted androgen deprivation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Does radiation dose influence outcome of patients treatment with adjuvant androgen deprivation? A GICOR study. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6561-8.

Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97(8):1894-903.

Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176 (4 Pt 1): 1415-9.

Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294(10):1233-9.

Anhang

Anhang Nr. 1: Rundbrief - Referenzpathologie

Rundbrief-Referenzpathologie

CHARITÉ CAMPUS BENJAMIN FRANKLIN

Klinik und Hochschulambulanz für
Radioonkologie und Strahlentherapie
Direktor: Prof. Dr. med. W. Hinkelbein

Sekretariat:	030 8445 3051
Anmeldung:	3055
Station RAD016:	2711
Telefax:	4463

Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin

Siegmann / 10.04.06

ds: Urologe

Sehr geehrte/r Frau/Herr Dr. ,

im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung haben wir etwa seit 2003 zunehmend begonnen, Stanzbiopsiepräparate von Patienten mit einem gesicherten Prostatakarzinom einer zweiten Begutachtung zuzuführen. Hierbei handelt es sich um Karzinome mit einem Gleason-Score von 6 bis 8, bei denen geringgradige Unterschiede in der Bewertung des Gleason-Grading zu Änderungen des therapeutischen Konzeptes führen würden. Untersucht werden soll die Häufigkeit von abweichenden pathologischen Befunden verschiedener Untersucher in unserem Patientenkollektiv.

Aus administrativen Gründen wird diese Zweitmeinung in der hauseigenen Pathologie bei Herrn Prof. Dr. Stein eingeholt. Bei einer relevanten Anzahl von diskrepanten Befunden haben wir vorgesehen, eine abschließende Befundung durch ein Panel von Referenzpathologen durchführen zu lassen. Hierüber würden wir Sie erneut informieren.

Die Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl von Präparaten wird demnächst abgeschlossen sein, bis dahin bitten wir um Ihre Unterstützung.

Für Rückfragen stehen wir jederzeit gerne zur Verfügung und hoffen auf eine weiterhin gute Zusammenarbeit.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. W. Hinkelbein
Direktor der Klinik

PD Dr. St. Höcht
Ltd. Oberarzt

Dr. A. Siegmann
Oberärztin

Anhang Nr. 2: TNM-Klassifikation

T	sog. Primärtumor
TX	Keine Beurteilung möglich
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	klinisch nicht erkennbarer Tumor
T1a	Tumor als zufälliger feingeweblicher Befund in weniger als 5% im Rahmen einer Operation entfernt
T1b	Tumor als zufälliger feingeweblicher Befund in mehr als 5% im Rahmen einer Operation entfernt
T1c	Tumor durch Gewebeentnahme festgestellt, z.B. im Rahmen eines erhöhten PSA-Wertes
T2	Tumor auf Prostata beschränkt
T2a	Hälfte eines der beiden Prostatalappen ist befallen
T2b	mehr als die Hälfte eines der beiden Prostatalappen ist befallen
T2c	beide Prostatalappen sind befallen
T3	Tumor durchbricht Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung, entweder ein- oder beidseitig
T3b	Samenblaseninfiltration
T4	Tumorerinfiltration in benachbartes Gewebe
N	Lymphknotenveränderungen liegen vor
NX	Lymphknotenveränderungen können nicht beurteilt werden
N0	regionäre Lymphknotenmetastasen können nicht bewiesen werden
N1	Lymphknotenmetastasen werden bewiesen
M	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen konnten nicht gefunden werden
M0	Fernmetastasen liegen nicht vor
M1	Fernmetastasen sind vorhanden
M1	Fernmetastasen in Prostata entfernten Lymphknoten
M1	Fernmetastasen in Knochen
M1c	Fernmetastasen in sonstigen Organen

Anhang Nr. 3:

Anhang Nr. 4:

[Bestandteil der Dissertationen]

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanna Elles, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Referenzbefundung von Prostatakarzinombiopsien und Auswirkung der Gleason-Score-Änderung auf die Therapieempfehlung vor Strahlentherapie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Danksagung

Meine Danksagung gilt besonders meinem geliebten Ehemann, der mir immer zur Seite stand und mich geduldig auf dem langen Weg begleitet, bestärkt, ermutigt und unterstützt hat.

Meinem Bruder danke ich dafür, dass er sich die Zeit genommen hat, sich in eine völlig fremde Materie zu vertiefen und Korrektur zu lesen, und dass er vor allem in der Endphase immer ein offenes Ohr und ermutigende Worte für mich hatte.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei allen Verwandten und Freunden, die mir mit Rat und geduldiger Unterstützung zur Seite gestanden haben.