

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Hubertus Riedmiller

**Wertigkeit diagnostischer Marker beim Prostata-Karzinom unter besonderer
Berücksichtigung der histologischen Befunde von Stanzbiopsie und
Prostatektomiepräparat anhand des Gleason-Systems**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Michael Scheuerlein
aus Weißenburg i. Bay.

Würzburg, August 2007

Referent:	Prof. Dr. med. E. Gerharz
Koreferent:	Prof. Dr. med. J. Müller
Dekan:	Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 27.Mai 2008

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Erläuterung von Material und Methodik	2
2.1 Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs	2
2.2 Anlage einer Datenbank und Datengewinnung	7
2.3 Übersicht über die verwendeten statistischen Instrumente	8
2.3.1 T-Test bei gepaarten Stichproben	8
2.3.2 Wilcoxon-Matched Pairs-Test.....	8
2.3.3 ROC-Kurve und Youden-Index.....	9
3. Überblick über die verwendeten diagnostischen Marker vor radikaler Prostatektomie	9
3.1. Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	9
3.2. Digital-rektale Untersuchung (DRE)	10
3.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)	11
3.4 Prostata – Stanzbiopsie	12
3.4.1 Pathologisch-histologische Beurteilung anhand des Gleason-Gradings	13
3.4.2 Histologische Differenzierung des Gewebes mittels Grading (G).....	15
4. Ergebnisse der Datenauswertung	16
4.1 Genauigkeit der sonographischen Vorhersage im Vergleich mit dem Endpräparat nach radikaler Prostatektomie	16
4.1.1 Beurteilung des Seitenbefalls	16
4.1.2 Präoperative Abschätzung des Organgewichtes	18
4.2 Genauigkeit der Stanzbiopsie in der Vorhersage des korrekten Gleason-Scores	19
4.2.1 Untersuchung der Abhängigkeit von der Institution der Gewebsentnahme	20
4.2.2 Ermittlung der Abhängigkeit von der Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder	22
4.2.3 Ermittlung der Abhängigkeit von der Menge entnommenen Gewebes	24
4.2.4 Minimierung der Abweichung von der Gleason-Summe des Endpräparates mittels Youden-Index.....	26
4.3 Genauigkeit der Stanzbiopsie in der Vorhersage des korrekten Differenzierungsgrades	29
5. Diskussion der gewonnenen Ergebnisse	32
5.1 Die Problematik der präoperativen Unterschätzung des Prostatakarzinoms in der Stanzbiopsie	32
5.2 Korrelation der Vorhersagegenauigkeit mit der Anzahl der Stanzzyylinder	34
5.3 Ermittlung eines Grenzwertes für die Anzahl zu entnehmender Zylinder	36
5.4 Beeinflussung der Vorhersagegenauigkeit von der jeweiligen Institution	36
5.5 Korrelation der Genauigkeit mit der Menge entnommenen Gewebes	38
5.6 Ermittlung eines Grenzwertes für die Menge des zu entnehmenden Gewebes	39
5.7 Entwicklung eines Modells zur Minimierung der Abweichung	39
5.8 Unzureichende präoperative Diagnostik von Seitenbefall und Ausdehnung sowie Prostatagröße mittels Sonographie	41
5.9 Ausreichende Vorhersagegenauigkeit des Differenzierungsgrades (G)	42
6. Schlussfolgerungen	44
7. Literaturverzeichnis	47

1. Einleitung

In den letzten Jahrzehnten hat der Anteil des Prostatakarzinoms an allen bösartigen Neubildungen des Mannes stetig zugenommen. Mit über einer halben Million Neuerkrankungen pro Jahr ist es mittlerweile das dritthäufigste Malignom des männlichen Patienten weltweit. In Deutschland werden zur Zeit fast 50.000 Prostatakarzinome pro Jahr diagnostiziert, damit stellt die Prostata mit 22,3% die häufigste Lokalisation bösartiger Tumorerkrankungen beim Mann dar. ¹

Zum einen lässt sich dieser Anstieg sicherlich mit der Einführung und Verbesserung neuer diagnostischer Marker wie dem Prostata-spezifischen Antigen (PSA) als hochsensitiver Screening-Parameter erklären;² andererseits spielen hierbei jedoch auch Faktoren wie der Einfluss eines veränderten Lebensstils (fettreiche, faserarme Ernährung) eine bedeutende Rolle.³ Laut Altwein et al. sterben in der Bundesrepublik Deutschland jährlich etwa 9.000 Männer infolge eines Prostatakarzinoms, was einer Zunahme der Mortalität im Vergleich zum Jahre 1979 um 16% entspricht.⁴ Diese Zahlen sind ein wichtiger Beleg dafür, wie wichtig eine sinnvolle und genaue Diagnostik bei der Erkennung dieses Malignoms geworden ist, noch dazu weil lediglich diejenigen Patienten kurativ therapiert werden können, deren Karzinom in einem frühen organbegrenzten Stadium diagnostiziert wurde. Demzufolge wird eine Senkung der Mortalität des Prostatakarzinoms nur dann gelingen, wenn der derzeitige Anteil von ca. 60% organbegrenzten Tumoren bei Diagnosestellung weiter erhöht wird – beispielsweise durch den Ausbau bestehender Früherkennungsprogramme.⁵

Darüber hinaus kann auch die Verbesserung der Genauigkeit diagnostischer Marker – wie beispielsweise der transrektalen Stanzbiopsie – mortalitätssenkend wirken, da in der Zusammenschau klinischer und pathohistologischer Befunde ein auf den jeweiligen Patienten passendes individuelles Therapiekonzept erarbeitet werden kann und genauere Aussagen über die Prognose des Tumorleidens gemacht werden können.

Bei näherer Betrachtung einzelner Epikrisen von Prostatakarzinompatienten gewinnt man jedoch den Eindruck, dass die Ergebnisse der präoperativen Diagnostik bisweilen erheblich von den nach radikaler Prostatektomie gewonnenen Resultaten abweichen.

Beispielsweise fällt auf, dass die beim Hausarzt oder niedergelassenen Urologen bestimmten PSA-Werte infolge der Analyse in unterschiedlichen Laboreinrichtungen oft erheblich von den nach stationärer Aufnahme erhobenen Werten differieren. Auch die Abweichung der

mittels Sonographie und Prostatastanzbiopsie gewonnenen Parameter von postoperativ ermittelten Ergebnissen scheinen diese Vermutung zu bestätigen.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wertigkeit der präoperativen diagnostischen Marker vor radikaler Prostatektomie zu untersuchen und mit den Befunden des Prostatektomiepräparates zu vergleichen, wobei die Histologie der Stanzbiopsie und ihre Beurteilung mittels des Gleason-Score im Vordergrund stehen soll. In Bezug auf das untersuchte Patientenkollektiv der Urologischen Universitätsklinik Würzburg sollen folgende Fragestellungen erörtert werden:

- wie genau ist die Sonographie bei Beurteilung von Ausdehnung und Seitenbefall des Prostatakarzinoms sowie Vorhersage der Größe des Prostatektomiepräparates ?
- besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Menge des entnommenen Prostatastanzgewebes und der Übereinstimmung des bioptisch ermittelten Gleason-Wertes mit dem Gleason-Wert des Endpräparates ?
- lässt sich ein Schwellenwert ermitteln, der angibt, wie viel Stanzgewebe mindestens entnommen werden sollte, um größtmögliche Übereinstimmung zu erzielen ?
- wie genau ist die Bestimmung des Differenzierungsgrades G bei der Vorhersage der Histologie des Endpräparates und wie groß sind auftretende Abweichungen ?

Schließlich sollen die Ergebnisse dieser Arbeit mit ähnlichen Erhebungen verglichen und diskutiert werden. Abschließend wird der Versuch unternommen, anhand der gewonnenen Resultate einige Leitsätze zur präoperativen Diagnostik des Prostatakarzinoms zu formulieren.

2. Erläuterung von Material und Methodik

2.1 Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs

In der Urologischen Klinik der Universität Würzburg wurden im Zeitraum vom 01.01.1997 bis zum 31.12.2002 insgesamt 761 Patienten mit Prostatakarzinom operiert. Das Alter der beiden jüngsten Patienten betrug 34,5 Jahre, der älteste prostatektomierte Patient war 77,8 Jahre alt. Im Durchschnitt waren die Personen zum Zeitpunkt der Operation 63,4 Jahre alt.

Lediglich 24 Männer waren 50 Jahre alt oder jünger, das entspricht einem Anteil von nur 3,5%. Mit einem Anteil von 29,4% (203 Patienten) nahm die Gruppe der 51- bis 60jährigen einen deutlich größeren Platz ein; am meisten Prostatektomiepatienten waren jedoch in der Gruppe der 61- bis 70jährigen vertreten, nämlich 50,9% (das entspricht 351 Personen). Dass das Alter einen wesentlichen limitierenden Faktor bei der operativen Therapieoption des Prostatakarzinoms darstellt,⁶ spiegelt sich in der Tatsache wider, dass nur 27 Patienten 75 Jahre oder älter waren, was einem Anteil von 3,9% entspricht. 104 Patienten (15,1%) waren älter als 70 Jahre (Abb. 1).

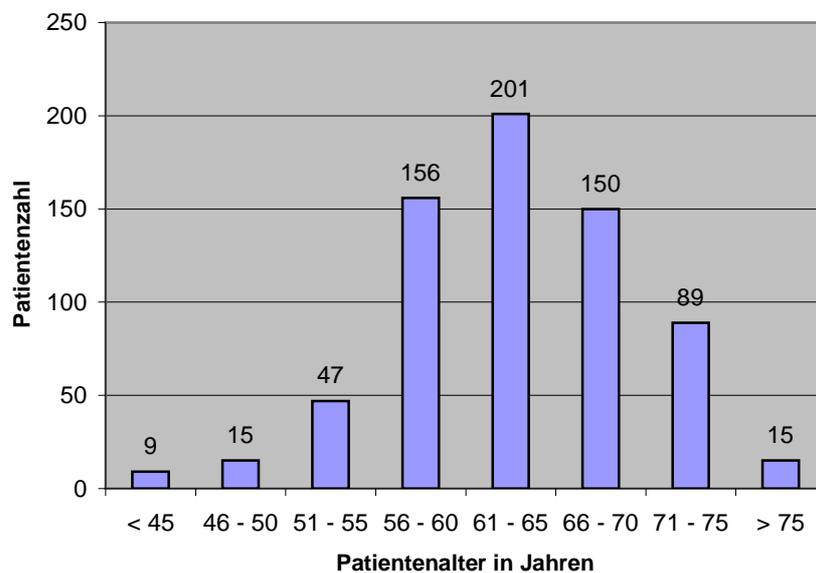


Abbildung 1: Patientenalter zum Operationszeitpunkt

Von großem Interesse für die Früherkennung des Prostatakarzinoms ist die Frage, wie die Patienten als Tumorkranke auffällig wurden. Dabei nehmen zwei diagnostische Marker eine Hauptrolle ein: zum einen die digital-rektale Untersuchung (DRE) und zum anderen das prostataspezifische Antigen (PSA).

Insgesamt wurden von 681 Patienten 589 durch mindestens einen dieser Marker auffällig, so dass der Hausarzt oder der niedergelassene Urologe die weitere diagnostische Abklärung einleiteten – das entspricht einem Anteil von 86,5%. Bei diesem Patientenanteil erregten die meisten Patienten einzig durch einen erhöhten PSA-Wert Aufmerksamkeit (374 Patienten, das entspricht 54,9%), während die isolierte DRE nur bei 96 Männern (14,1%) den Verdacht auf eine Neoplasie lenkte.

Bei den restlichen Männern gestaltete sich die Erstdiagnostik folgendermaßen: 16 Patienten (2,3%) fielen durch einen pathologischen PSA-Anstieg (PSA-Velocity) auf und 29

Karzinompatienten (4,2%) wurden durch eine transurethrale Resektion der Prostata (TURP) z.B. im Rahmen der Behandlung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) diagnostiziert. Nur 23 Patienten (3,3%) kamen mit einer ausgeprägten klinischen Symptomatik (z.B. Harnaufstau oder Hautexanthem als paraneoplastisches Syndrom) in die ärztliche Praxis. Bei 24 Patienten (3,5%) fehlten entsprechende Angaben (vgl. Abb. 2).

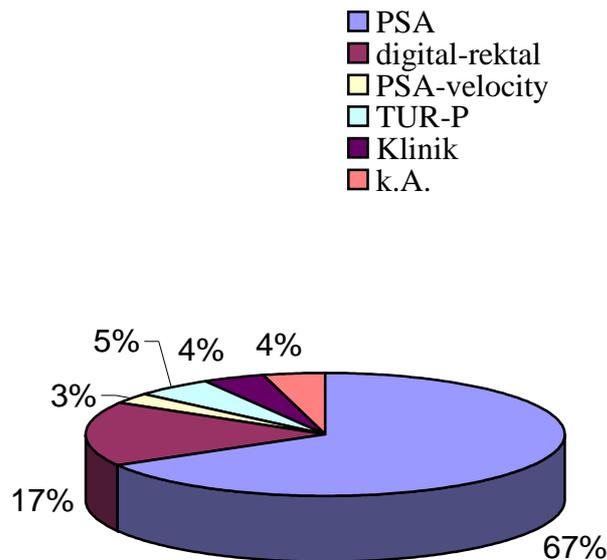


Abbildung 2: Diagnostische Marker, die zur Erstdiagnose führten

¼ der Personen aus dem Kollektiv der Urologischen Universitätsklinik Würzburg unterzog sich einer Stanzbiopsie an der Klinik selbst; 465 Patienten (61,2%) wurden „auswärtig“, z.B. beim niedergelassenen Urologen, biopsiert. Bei 99 Patienten (13%) wurde nicht vermerkt, wo die Biopsie erfolgte. Vor der radikalen Prostatektomie war bei 85 Patienten (11,2%) schon einmal ein Eingriff an der Prostata im Sinne einer TURP erfolgt.

Die Anzahl der Karzinompatienten, die vor der Operation eine neoadjuvante Therapie im Sinne eines „downstaging“ erhielten – sei es aus Gründen der Nichtoperabilität zu einem früheren Zeitpunkt oder weil die Stanzbefunde auf ein fortgeschrittenes malignes Wachstum hinwiesen – war eher gering: von 651 Patienten erhielten nur 67 (11,7%) vor der Operation eine hormonablativ Therapie. Diese wurde in der Mehrheit der Fälle mittels Flutamid (1/4 der Patienten) oder einem LHRH-Analagon in Kombination mit Fugerel oder Androcur bzw. in Monotherapie (22% der Patienten) durchgeführt. 10 Patienten erhielten Fugerel in Monotherapie und bei 15 Patienten erfolgte keine nähere Angabe über die Art des

Hormonentzugs. Lediglich 3 Patienten unterzogen sich einem operativen „downstaging“ (Orchiektomie nach Riba).

Da die Stanzbiopsie nicht ausschließlich an der Universitätsklinik stattfand, sondern die meisten Personen auswärtig biopsiert wurden, ist die Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder sehr variabel. Auf diesen Sachverhalt soll jedoch in späteren Kapiteln näher eingegangen werden.

Die Aufarbeitung des entnommenen Tumorgewebes und entsprechender Lymphknoten durch den Pathologen nach der radikalen Prostatektomie ergab folgende Stadien in der Ausdehnung des Karzinoms: Es wurden zwei Patienten (0,3%) operiert, bei denen fälschlicherweise präoperativ ein Malignom diagnostiziert worden war, nur 12,5% der Prostatektomierten (80 Patienten) litten an einem T1-Karzinom, davon waren 11 Patienten im Stadium T1a und 39 im Stadium T1b; bei 30 Patienten fehlten nähere Angaben über das genaue T1-Stadium. Der größte Anteil wurde durch das Stadium T2 repräsentiert, nämlich 70,1% (=448 Personen). In diesem Kollektiv ermittelte der Pathologe bei 188 Patienten ein T2a-Stadium und bei 143 Patienten ein T2b-Stadium. Auch hier fehlte bei 117 Patienten eine weitergehende Aufschlüsselung des T2-Stadiums. Lediglich 17,1% der Tumorkranken (109 Patienten) wurden wegen eines T3-Karzinoms operiert, also in einem nicht mehr organbegrenzten Stadium. 72 Patienten waren dabei im Stadium 3a, 16 im Stadium 3b und bei 21 fehlte eine genauere Einteilung. Es gab keinen Patienten, der in einem T4-Stadium operiert wurde (Abb. 3).

Patientenanzahl

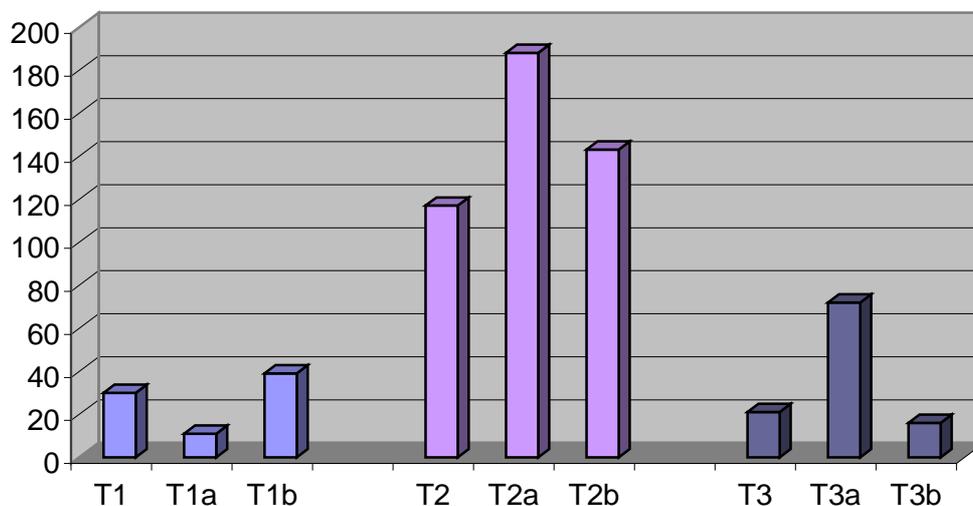


Abb. 3: Tumorausdehnung (pT)

Bei 705 Patienten (90,2%) waren die entnommenen Lymphknoten nicht karzinombefallen, 68 Patienten (8,7%) wiesen ein N1-Stadium auf, davon wurde bei den meisten (46 Patienten) ein positiver Lymphknoten entdeckt.

Sieben Patienten befanden sich in einem N2-Stadium, maximal wurde bei 12 Lymphknoten ein Karzinombefall nachgewiesen (vgl. Abb. 4).

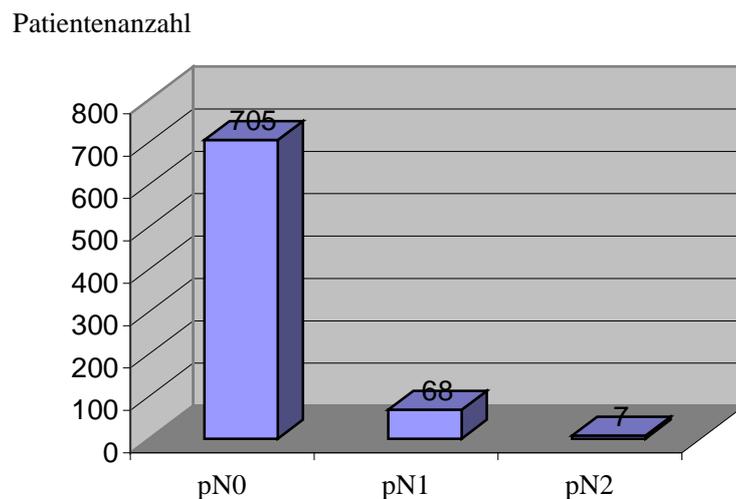


Abb. 4: N-Stadium bei intraoperativem Staging

Von 759 Patienten wurde bei 247 Patienten bei der Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates eine Infiltration der Perineuralscheiden mit malignen Zellen festgestellt, was als ungünstig für die weitere Prognose des Patienten angesehen wird. Dies entspricht einem Anteil von 32,5%. In 512 Fällen (=67,5%) waren die Perineuralscheiden tumorfrei.

Bei 476 Patienten wurde eine retropubische deszendierende radikale Prostatektomie inklusive pelviner Lymphadenektomie durchgeführt, das entspricht 60,9%. 152 Patienten (19,4%) wurden in oben beschriebener Technik nerverhaltend operiert und 120 Patienten (15,4%) erhielten eine perineale Prostatektomie.

2.2 Anlage einer Datenbank und Datengewinnung

Bei dieser Promotion handelt es sich um eine retrospektive Arbeit. Alle ermittelten Daten, die die Grundlage für die unterschiedlichen Untersuchungen und Ergebnisse darstellen, stammen aus den Patientenakten von Personen, die im Zeitraum von 01.01.1997 bis 31.12.2002 an der Urologischen Universitätsklinik Würzburg wegen eines Prostatakarzinoms operiert wurden.

Relevante Daten der registrierten Prostatektomiepatienten aus dem Archiv der Klinik wurden gesichtet und in eine Eingabemaske des Computerprogramms FileMaker Pro Version 5.5 (2001) eingegeben. Mittels dieses Programms ließ sich eine Datenbank aufbauen, wobei sich das erfasste Datenmaterial nicht nur auf für diese Arbeit relevante Informationen beschränkt, sondern auch eine Vielzahl anderer Angaben über die Krebserkrankung des jeweiligen Patienten beinhaltet. In der Eingabemaske wurden hierfür mehrere Datenfelder angelegt, die sich farblich voneinander unterscheiden. Folgende Felder wurden eingerichtet:

- a. persönliche Daten des Patienten (mit Name, Geburtsdatum, Hausarzt, Urologe etc.)
- b. prästationäre Diagnostik und Befunde (z.B. Vorerkrankungen, genauere Modalitäten der Stanzbiopsie, Diagnosedatum)
- c. stationäre präoperative Diagnostik und Staging-Untersuchungen
- d. Operation und Operationsverlauf (mit Schnellschnitt-Diagnostik und Gewicht des Prostatektomie-Präparates) sowie Auftreten von Komplikationen
- e. Informationen aus dem Pathologiebefund (Histologie des Endpräparates, Angabe des TNM-Stadiums, Anzahl befallener Lymphknoten, Beurteilung der Absetzungsränder usw.)
- f. postoperativer PSA-Abfall
- g. "Outcome" des Patienten mit Informationen zur individuellen Kontinenz- und Potenzsituation nach dem Eingriff
- h. Angaben über eine eventuelle postoperativ eingeleitete hormonablative Therapie, Bestrahlung oder Chemotherapie
- i. Daten über erfasste Nachuntersuchungen („follow-ups“) und einen Progress/Rezidiv des Karzinoms

Die ausgefüllte Eingabemaske wurde als sogenannter Datensatz für den jeweiligen Prostatektomie-Patienten gesichert. Hierzu ist anzumerken, dass nur bei einem kleinen Anteil der Patienten alle Datenfelder vollständig ausgefüllt werden konnten, da oftmals bestimmte Befunde in den Akten unvollständig waren oder fehlten. Mittels des Suchmodus konnten nun in der Datenbank Datensätze nach bestimmten Kriterien geordnet und ausgewertet werden. Dies erfolgte unter anderem unter Zuhilfenahme des Datenprogramms Microsoft Excel.

2.3 Übersicht über die verwendeten statistischen Instrumente

Bei der statistischen Auswertung der gewonnenen Daten wurden hauptsächlich die im Folgenden beschriebenen Methoden angewandt.

2.3.1 T-Test bei gepaarten Stichproben

Dieser Test ist besonders geeignet zur Verwendung bei kleinen Stichprobenumfängen und normalverteilten Daten. Dabei soll ermittelt werden, ob ein Stichprobenmittelwert mit einem vorgegebenen Sollwert vereinbar ist, oder ob nur eine zufällige Abweichung vorliegt. Damit lässt sich feststellen, ob tatsächlich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den zwei gemessenen Parametern besteht. Hierbei wird im Gegensatz zum ungepaarten Test, bei dem zwei voneinander unabhängige Stichproben verglichen werden, ein Vergleich voneinander abhängiger Daten gezogen: wird ein Wert verändert, so ändert sich der zugehörige Parameter ebenso, da es sich um erhobene Messwerte des gleichen Individuums (gleicher Patient) handelt.

Um die Stärke eines Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen zu messen, ist die Ermittlung eines Korrelationskoeffizienten notwendig, zum Beispiel der in dieser Arbeit verwendete Korrelationskoeffizient nach Spearman.

2.3.2 Wilcoxon-Matched Pairs-Test

Der Wilcoxon-Test gehört zur Gruppe der Rangsummentests. Diese haben schwächere Voraussetzungen als die t-Tests. Das Grundprinzip des Wilcoxon-Tests liegt darin, dass den Werten von Stichproben bestimmte Rangzahlen zugeordnet werden. Daraus lassen sich wiederum bestimmte Rangsummen ableiten. Voraussetzung für diese Testform ist eine

Unabhängigkeit der Beobachtungspaare. Außerdem werden symmetrische Verteilungen bei diesen Tests vorausgesetzt.

2.3.3 ROC-Kurve und Youden-Index

Mittels Erstellung einer ROC-Kurve (ROC = Receiver Operating Characteristics) lässt sich die Qualität diagnostischer Methoden miteinander vergleichen. Dabei werden die Sensitivität (= Rate der richtig positiven) und $1 - \text{Spezifität}$ (=Rate der falsch positiven) in Abhängigkeit von gewählten Schwellenwerten graphisch aufgetragen.

Die Durchführung einer solchen ROC-Analyse ist Voraussetzung zur Ermittlung des Youden-Index. Auf diesen wird anhand des konkreten Beispiels in Kapitel 4.2.4 näher eingegangen.^{7,8}

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte hauptsächlich an der Zentrale für Klinische Studien (ZKS) der Universität Würzburg unter Verwendung entsprechender Statistik- Programme.

3. Überblick über die verwendeten diagnostischen Marker vor radikaler Prostatektomie

3.1. Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Momentan stellt die Kombination aus digital-rektaler Untersuchung und Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens im Patientenserum den Goldstandard in der Erstdiagnostik des Prostatakarzinoms dar. Allerdings muß man anmerken, dass das PSA keinen karzinomspezifischen Marker darstellt, denn es gibt viele andere Faktoren, die ebenfalls zu einer Erhöhung des Serum-PSA führen können, z.B. die Manipulationen an der Prostata durch die digital-rektale Untersuchung, die Durchführung einer Zystoskopie, eine Prostatitis, die benigne Prostatahyperplasie (BPH) usw.⁹ Deswegen wurde in der Vergangenheit versucht, durch die Einführung modifizierter Parameter, wie zum Beispiel die PSA-Dichte oder die Bestimmung des Quotienten aus freiem zu gebundenem PSA, die Spezifität des PSA zu verbessern.

Das PSA selbst ist ein in den Prostataepithelien gebildetes Glykoprotein von 33 kD mit chymotrypsinähnlicher enzymatischer Aktivität. Entartete Prostataepithel-Zellen geben in der

Regel größere PSA-Mengen an das Blut ab als Normalzellen. Physiologische Aufgabe ist die Proteolyse bzw. Verflüssigung der Samenflüssigkeit.¹⁰

Laut Ito und Carter werden gegenwärtig etwa 75% aller asymptomatischen Prostatakarzinome PSA-basiert diagnostiziert.^{11, 12} Dabei scheint ein Schwellenwert von 4,0 ng/ml als Grenze zu einer möglicherweise pathologischen PSA-Erhöhung vertretbar. Bei Absenkung der Schwelle auf 3,0 ng/ml beträgt die zusätzliche Erkennungsrate heilbarer Tumoren lediglich 2%.¹³ Allerdings muß man andererseits auch darauf hinweisen, dass die diagnostische Sensitivität des PSA für ein T1-Stadium lediglich 48% beträgt, selbst wenn ein niedriger Grenzwert von 2,5ng/ml gewählt wird.¹⁴ Die Höhe der PSA-Konzentration im Serum korreliert mit dem Differenzierungsgrad (G) des Tumors,¹⁵ jedoch zeigt sie keine eindeutige Abhängigkeit vom Tumorstadium nach dem TNM-System. So zeigen erst metastasierte Prostatakarzinome ab T3 im Mittel deutlich höhere Werte als die anderen TNM-Stadien.^{16, 17}

Bei der Bestimmung des Quotienten aus freiem zu gebundenem Serum-PSA (f/t-PSA) macht man sich den Umstand zunutze, dass beim Prostatakarzinom der Anteil des komplexierten PSA größer ist als bei benignen Veränderungen. Damit erwirkt man eine Steigerung der PSA-Spezifität um bis zu 30%. Der cut-off-Wert dieses auch im untersuchten Patientengut oftmals angewandten Verfahrens liegt laborabhängig zwischen 19 und 24%.¹⁸

3.2. Digital-rektale Untersuchung (DRE)

Die digital-rektale Untersuchung (DRE) ist das einfachste und am längsten etablierte Screening-Verfahren in der Diagnostik des Prostatakarzinoms und seit langem Bestandteil der Krebsvorsorge-Untersuchungen beim männlichen Patienten. Mittels der DRE sollen einerseits morphologische Parameter wie Größe, Abgrenzbarkeit, Konsistenz, Form und Lage einer Induration innerhalb der Prostata ermittelt werden, andererseits wird auch die Verschieblichkeit der Rektumschleimhaut überprüft.

In der Regel sind lediglich Karzinome in der peripheren Zone der Prostata palpabel und nur etwa die Hälfte der karzinomverdächtigen tastbaren Indurationen erweisen sich bioptisch wirklich als Karzinom.¹⁹ Nach Spigelman et al. sind Tumoren erst ab einem Durchmesser von 7 mm erfassbar.²⁰ Außerdem ist die Genauigkeit der digital-rektalen Untersuchung als alleiniger diagnostischer Marker mit 23% nicht ertasteter Karzinome völlig unbefriedigend.²¹

Hinzu kommt die erhebliche Abhängigkeit der Erkennungsrate von der Erfahrung des Untersuchers.²²

Demzufolge erfasst die digital-rektale Untersuchung vor allem die weiter fortgeschrittenen Tumorstadien: laut Gann et al. starben 75% aller Patienten, deren Karzinom vor der PSA-Ära mittels DRE diagnostiziert worden war, an ihrem Karzinom.²³

Es muß jedoch festgestellt werden, dass ein pathologischer Tastbefund trotz der oben angeführten Unzulänglichkeiten der DRE grundsätzlich eine dringende Indikation zur Stanzbiopsie darstellt, da nahezu $\frac{1}{4}$ der Karzinompatienten „unauffällige“ PSA-Werte unter 4,0 ng/dl aufweisen.²⁴

3.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Im Gegensatz zur digital-rektalen Untersuchung wird der transrektale Ultraschall (TRUS) nicht als first-line Screeningtest empfohlen. Zum einen liegt dies an den vergleichsweise hohen Untersuchungskosten, zum anderen haben zahlreiche Studien bestätigt, dass der TRUS nicht zur Lokalisierung des frühen Prostatakarzinoms geeignet ist und überdies einen geringen Vorhersagewert besitzt.²¹

Laut Flanigan et al. enthielten nämlich nur 18% von 855 sonographisch suspekten Quadranten bioptisch ein Karzinom, hingegen waren 65% der sonographisch unauffällig erscheinenden Quadranten karzinombefallen.²¹ Ellis et al. untersuchten über 6000 Sektoren und ermittelten ähnliche Zahlen.²⁵ Die Grenzen des TRUS bestehen demzufolge darin, dass die meisten echoarmen Areale tumorfrei sind und dass die Hälfte der nonpalpablen Karzinome mit einem Durchmesser größer 1 cm sonographisch nicht auffallen. Andererseits spielt der TRUS eine wichtige Rolle bei der Erkennung extraprostatischer Tumorausbreitung.

Während also der TRUS dem Screening mittels digital-rektalem Tastbefund und PSA eindeutig unterlegen ist, ist er zum Staging des Prostatakarzinoms diesen Markern überlegen. So wird eine Infiltration der Samenblasen laut Terris et al. besonders zuverlässig erkannt.²⁶

Andererseits berichten mehrere Arbeiten über eine nur geringe Sensitivität von weniger als 60% bei der Bestimmung extraprostatischen Tumorwachstums, bedingt zum einen durch das begrenzte Auflösungsvermögen des Ultraschallgerätes und die infiltrative Natur des Tumors. Besteht nur mikroskopisch kleines organüberschreitendes Wachstum, so ist die Erkennung per TRUS überdies unmöglich.

Eine sonographisch auffällige geringe Echogenität ist völlig unspezifisch und kann genauso auf Entzündung, Atrophie, Hyperplasie oder sogar normalem Gewebe beruhen. Mindestens 80% der Neoplasien in der Transitionalzone sind außerdem isodens, ebenso 30 bis 50% der Karzinome in der peripheren Zone.²⁴ Laut den Serien von Egawa et al. (1992) war ein echoreiches Erscheinungsbild des Tumors mit 1,3% eine Rarität.²⁷

3.4 Prostata – Stanzbiopsie

Zur Sicherung der Diagnose „Prostatakarzinom“ und zur Abklärung auffälliger Befunde ist die präoperative Entnahme von Prostatagewebe im Rahmen einer Stanzbiopsie unerlässlich. Gegenwärtiger Standard ist dabei die ultraschallgesteuerte Entnahme von Stanzzylindern, die eine weitaus höhere Sensitivität aufweist als die digital gesteuerte Biopsie. Laut Hodge et al. (1989) wurden mittels sonographisch gesteuerter Gewebsentnahme bei 72% der Patienten ein Karzinom aufgedeckt, während es bei der digital gesteuerten Biopsie nur 45% waren.²⁸

Weil laut Keetch 96% der Karzinome in der Erst- oder Zweitbiopsie aufgedeckt werden, machen mehrmalige „Serienbiopsien“ keinen Sinn, zumal es dabei auch zu einer vermehrten Tumorzellaussaat kommen kann, deren klinische Bedeutung bisher nicht bekannt ist.²⁹

Mittlerweile scheint ein Konsensus darüber zu bestehen, dass zur effektiven Erkennung von Prostatakarzinomen mindestens sechs Gewebsentnahmen im Sinne einer „Sextantenbiopsie“ notwendig sind. Dabei werden pro Prostatalappen drei Stanzbiopsien aus apikalen, basalen und transitionalen Organbereichen entnommen. Außerdem wird von den meisten Autoren eine Erhöhung der Stanzzylinderzahlen postuliert, um eine vermehrte Karzinomerkennung herbeizuführen.³⁰

Die Gesamt-Sensitivität der Sextantenbiopsie liegt bei 60% mit einer Spezifität von 100%. Allerdings ist die Sensitivität der Biopsie abhängig von der Lokalisation des Tumors innerhalb der Prostata: Bei Tumoren im Bereich der peripheren Zone betrug sie 71,4%, während Karzinome in der Transitionalzone wesentlich seltener entdeckt wurden (Sensitivität von nur 33%). Deshalb sollte bei einem hochgradigen klinischen Verdacht auf ein Prostatakarzinom in jedem Fall eine Re-Biopsie angestrebt werden.³

3.4.1 Pathologisch-histologische Beurteilung anhand des Gleason-Gradings

Mittlerweile ist das Bewertungssystem nach Gleason das am meisten verbreitete und akzeptierte Instrument zur histologischen Bewertung des in der Stanzbiopsie entnommenen Prostatagewebes. Eine Besonderheit bei diesem System liegt darin, dass es allein auf architektonischen Beurteilungskriterien beruht; die Zytologie der Prostatakarzinomzellen hingegen bleibt unberücksichtigt. Gleason et al. fanden dabei heraus, dass die Prognose des Karzinoms zwischen dem Beurteilungsgrad für das am häufigsten vorkommende Tumorgewebe und dem für das am zweithäufigsten vorkommende Gewebe aus der Stanzbiopsie schwankt. Deswegen wird das Gewebe aus der Biopsie durchgemustert und im ersten Durchgang eine Bewertung für das Tumorgewebe mit dem größten Anteil am Gesamtgewebe vergeben, welche zwischen eins und fünf liegt. Im zweiten Durchgang wird dann analog der zweitgrößte Anteil beurteilt und schließlich beide Bewertungspunkte addiert, so dass der Gleason Score Werte zwischen zwei (beste Prognose) und zehn (ungünstigste Prognose) einnehmen kann.^{32,33}

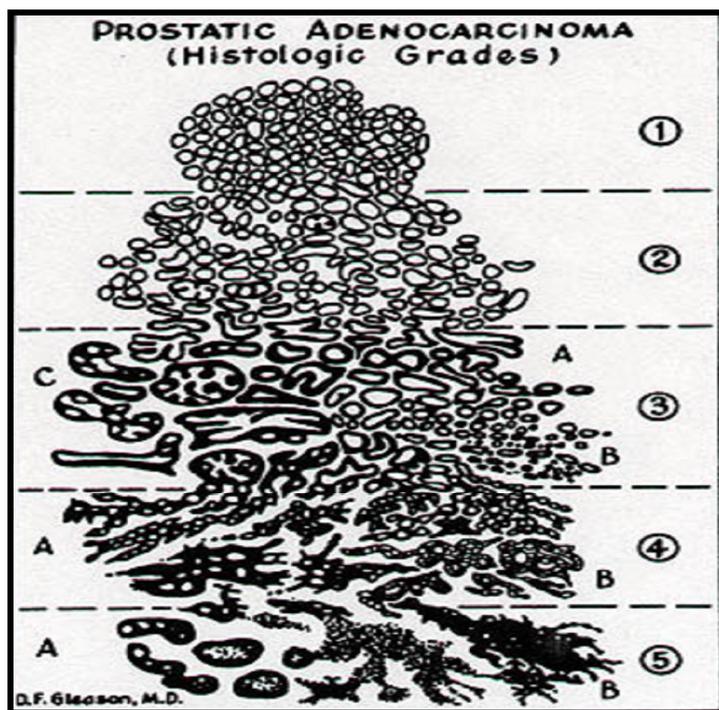
Gleason 1 besteht dabei aus weitgehend monomorphen Drüsenformationen in „Rücken-an-Rücken“-Stellung, die nahezu gleich sind bezüglich Größe und Form.

Bei Gleason 2 kann bereits an der Grenze des Tumorknotens eine Minimalinvasion durch neoplastische Drüsen in gesundes Nachbargewebe vorliegen. Im Vergleich zu Gleason 1 sind die Drüsen größer, in höherem Maße unzusammenhängend gruppiert und weniger uniform.

Gleason-3-Gewebe wächst eindeutig infiltrativ in gesundes Nachbargewebe ein, die Drüsen variieren deutlich in Größe und Form. Dennoch bilden sie noch diskrete Einheiten, die annähernd kreisförmig begrenzt sind.

Gleason Grad 4 bedeutet, dass sich die Einzeldrüsen nicht mehr voneinander abgrenzen lassen, sie sind häufig miteinander verschmolzen. Dennoch erfolgt gelegentlich noch die Ausbildung eines Drüsenlumens, das selbst bei geringer Vergrößerung sichtbar ist.

Gleason 5 zeigt überhaupt keine drüsige Differenzierung mehr und setzt sich aus soliden Zellsträngen oder aus Einzelzellen zusammen. Zu Grad 5 rechnet man auch Tumorzellnester mit zentraler Komedonekrose (Abb. 5).



Muster	Drüsenform	Drüsengröße	Drüsenabstand	Herdgrenze	Stromainvasion
1	Einzel, rund	Mittel	Dicht gepackt	Scharf	Minimal
2	Einzel, gerundet, variabler als in Muster 1	Mittel	Bis zu ein Drüsendurchmesser voneinander entfernt	Weniger scharf	Mild
3	Einzel, unregelmäßig oder	Klein, mittel, groß	Mehr als ein Drüsendurchmesser voneinander entfernt	Schwer erkennbar	Mäßig
	papilläres oder kribriiformes Epithel	Mittel od. groß	Rundliche Massen mit glattem scharfem Rand	Schwer erkennbar	Ausgedehnt
4	Verschmolzene glanduläre Massen oder „hypernephroid“	Klein	Verschmolzen	Unschärf infiltrierend	Stark
5	Einige winzige Drüsen oder Siegelringzellen oder	Klein	Anaplastische Epithelmassen	Unschärf infiltrierend	Sehr stark
	wenige kleine Lumina in solidem Epithel, zentrale Nekrose	Klein	Rundliche Massen und Stränge mit glatten scharfen Rändern	Schwer erkennbar	Ausgedehnt

Abb. 5: Gleasons Originalskizze über sein Grading-System^{32, 33} und Erläuterungen³⁵

Allerdings ist zu beachten, dass die Übergänge zwischen den einzelnen Gleason-Graden fließend sind, so dass das Auftreten einer erheblichen Beurteilungsvariabilität zwischen unterschiedlichen Pathologen nicht verwundert. Dennoch ist das Grading nach Gleason einer der wichtigsten prognostischen Parameter überhaupt, der mit nahezu allen anderen Parametern der Diagnostik gut korreliert.

Von einigen Autoren werden Gruppen ähnlicher Differenzierung aus diesem Bewertungssystem abgeleitet. Eine ähnliche Prognose besitzen demzufolge Tumoren mit dem Gleason Score 2 bis 4 (gut differenziert), 5 bis 7 (mäßig differenziert) sowie Gleason Score 8 bis 10 (schlecht differenziert).³⁴

3.4.2 Histologische Differenzierung des Gewebes mittels Grading (G)

Neben der histologischen Bewertung des Prostatagewebes mittels Gleason-Score existieren noch andere Gradingssysteme, welche unterschiedliche Bedeutung erlangt haben. Am meisten verbreitet ist das histologische Grading von Mostofi, welches in die WHO übernommen wurde. Eine Modifikation erfolgte durch das von Dhom und Helpap in Zusammenarbeit mit dem pathologisch-urologischen Arbeitskreis „Prostatakarzinom“ erarbeitete Bewertungsschema, welches eine noch feinere Unterteilung vorsieht.

Beide Grading-Systeme beruhen darauf, dass – im Gegensatz zum Gleason Score – nicht nur die Cytoarchitektur, sondern auch Kernatypien der Tumorzellen in die Bewertung mit einbezogen werden. Im Grading nach WHO werden drei Grade unterschieden, welche das Maß der Differenzierung des Tumorgewebes angeben. Dabei bedeutet der Verlust an drüsigem Wachstum sowie eine Zunahme von Kernatypien eine steigende Entdifferenzierung des Gewebes. In Grad 1- Gewebe (gut differenziert) bildet der Tumor noch Drüsen, die Zellen zeigen nur wenige Kernatypien, die Mitoserate ist gering und die Kerne weisen nur kleine Nukleolen auf. Mit Grad 2 beurteiltes Gewebe (mäßig differenziert) zeigt zwar noch drüsige Wachstumsmuster, welches jedoch weniger ausgeprägt ist. Es finden sich prominente Nukleolen in den Zellkernen und die einzelnen Kerne zeigen bereits mäßiggradige Atypien. In Grad 3-Gewebe (wenig differenziert) sind zum Teil überhaupt keine Drüsen mehr erkennbar. Die Kerne zeigen ausgeprägte Atypien bei deutlich gesteigerter Mitoserate und die Nukleoli sind prominent. Zum Teil wird zusätzlich zu diesen Abstufungen noch ein Grad 4

hinzugenommen, welcher völlig undifferenziertes Gewebe mit ausgeprägter Anaplasie umschreibt.³⁶

4. Ergebnisse der Datenauswertung

4.1 Genauigkeit der sonographischen Vorhersage im Vergleich mit dem Endpräparat nach radikaler Prostatektomie

4.1.1 Beurteilung des Seitenbefalls

Auch bei den Patienten der Urologischen Universitätsklinik Würzburg zeigte sich, dass die Sonographie grundsätzlich nicht als Screening-Parameter bei der Erstdiagnostik des Prostatakarzinoms geeignet ist. Kein einziger der 761 Patienten, die von 1997 bis 2002 operiert wurden, wurde aufgrund sonographischer Auffälligkeiten diagnostiziert. Andererseits wurde die hohe Wertigkeit des transvesikalen Ultraschalls als unspezifisches Mittel der Diagnostik dadurch bestätigt, dass 578 Patienten (das entspricht 75,9%) einen auffälligen Sonographiebefund aufwiesen. Nur 24% zeigten transvesikal eine unauffällige Morphologie der Prostata. Bei 93 Patienten fehlten entsprechende Angaben. Ein organüberschreitendes Wachstum mit Infiltration der Samenblasen wurde durch den transrektalen Ultraschall bei 52 Patienten (= 6,8%) festgestellt.

Auffälligkeiten ergaben sich vor allem bei dem Versuch, präoperativ mittels transrektalem Ultraschall herauszufinden, ob beide Prostataseiten karzinombefallen sind, und bei Befall nur eines Prostatalappens die „richtige“ Seite zu ermitteln. Lediglich bei 227 Patienten (=29,8%) wurde eine Vorhersage über Ausdehnung und Seitenbefall getroffen, die auch mit dem histologischen Endpräparat übereinstimmte. Hingegen war bei 232 Patienten (=30,5%) die Vorhersage fehlerhaft, d.h. es wurde irrtümlicherweise nur eine Seite oder die falsche Seite als tumorbefallen eingestuft. Bei 39,7% der Patienten fehlten entsprechende Angaben über den Seitenbefall im transrektalen Ultraschall (Abb. 6).

Auch sonographisch setzt sich der Trend zum „understaging“ des Prostatakarzinoms fort, d.h. auch hier wird die Ausdehnung des Tumors häufig unterschätzt. So wurde bei 220 Patienten präoperativ der Befall von nur einem Prostatalappen festgestellt, während hingegen im Endpräparat beide Lappen tumorpositiv waren. Eine Unterschätzung des Karzinoms erfolgte

also in fast 30% der Fälle. Eine Überschätzung im Sinne eines „overstaging“ erfolgte in verschwindend kleiner Anzahl, nämlich bei nur 4 Patienten (=0,5%).

Bei 8 Patienten (=1,1%) wurde präoperativ irrtümlich die Gegenseite als karzinombefallen eingestuft (Abb. 7).

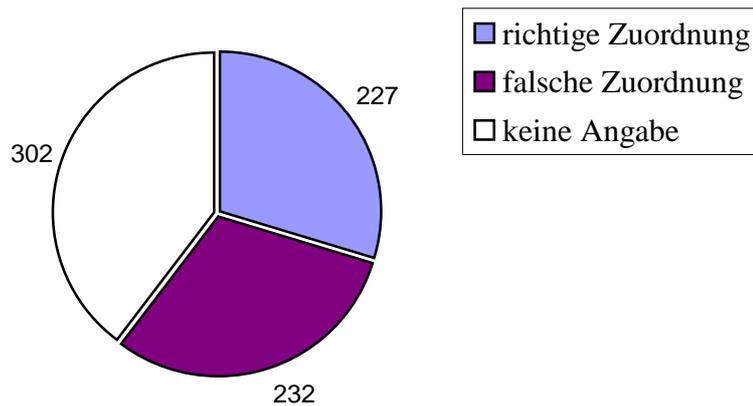


Abb.6 : sonographische präoperative Diagnostik bzgl. Seitenbefall

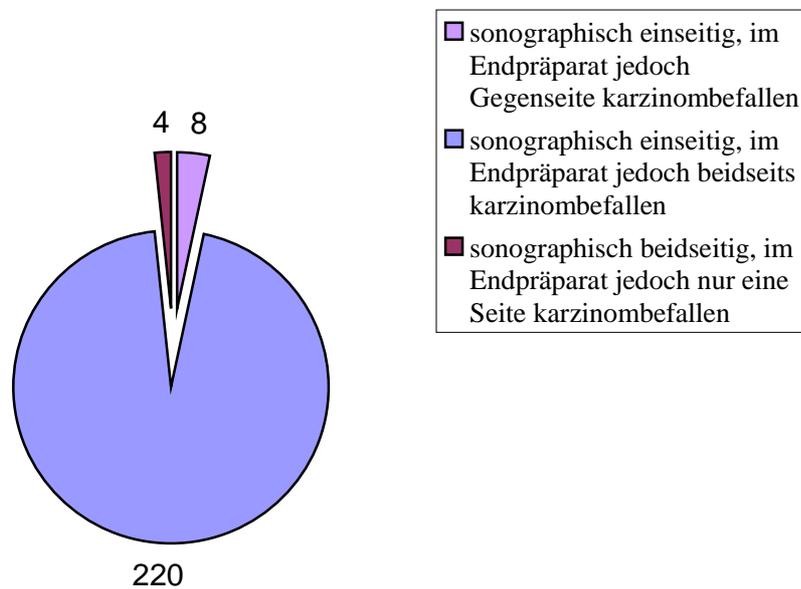


Abb. 7 : sonographisch falsche Zuordnung im Vergleich zum Endpräparat

4.1.2 Präoperative Abschätzung des Organgewichtes

Die präoperative Abschätzung von Volumen bzw. Gewicht der Prostata unter Annahme einer Gewebsdichte von 1kg/m^3 mittels transrektalem Ultraschall dient vor allem der weiteren Planung der Operationstechnik. Ein geringes Prostatavolumen bei gleichzeitig günstigen histologischen Parametern ermöglicht beispielsweise die Resektion mittels perinealem anstatt transabdominalem Zugangsweg.

Bei 160 Patienten aus dem Würzburger Kollektiv war ein Vergleich des präoperativ sonographisch ermittelten Prostatagewichts mit dem Gewicht des entnommenen Endpräparates möglich. Dabei betrug das Gewicht im TRUS bei 41% der Patienten 30 g oder weniger, bei der Hälfte der Patienten wurde ein Gewicht zwischen 31 und 60 g bestimmt. Nur bei 13 Patienten (8%) war die Prostata im TRUS schwerer als 60 g. Das sonographisch bestimmte Durchschnittsgewicht aller 160 Personen lag bei 39 g, das Durchschnittsgewicht des Endpräparates hingegen bei 60 g. Die Sonographie unterschätzte somit das Endgewicht im Schnitt um 21 g (vgl. auch Abb. 8 und 9). Die Kontrolle dieses Ergebnisses erfolgte mittels eines T-Tests bei gepaarten Stichproben ($N=160$, Spearman-Rangkorrelation 0,61, $p<0,001$).

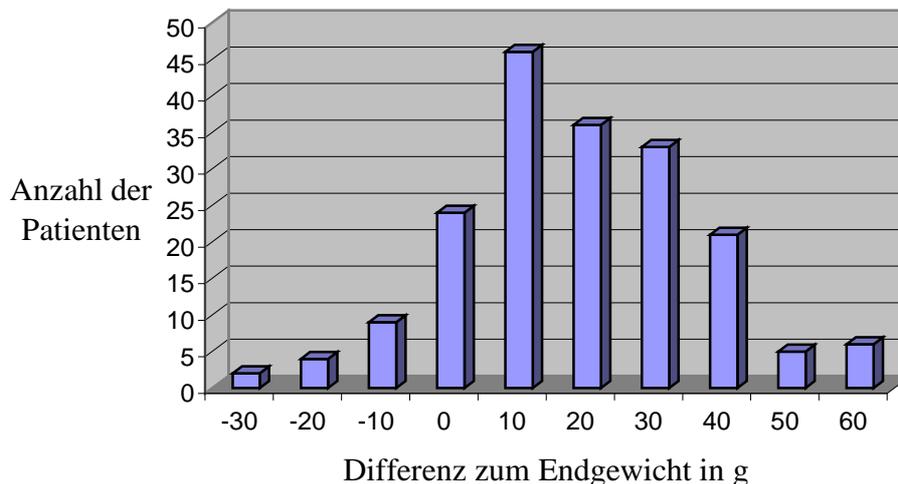


Abb. 8: Sonographische Über-bzw. Unterschätzung des Endorgangewichtes

Ein negatives Vorzeichen bedeutet Überschätzung, ein positives Vorzeichen bedeutet Unterschätzung.

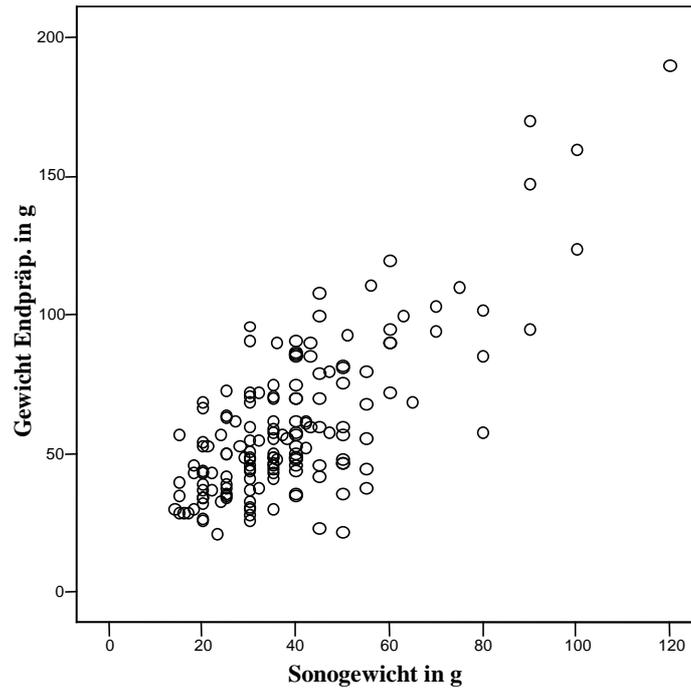


Abb. 9: Korrelation zwischen sonographisch bestimmtem Gewicht und Endorgan-Gewicht

4.2 Genauigkeit der Stanzbiopsie in der Vorhersage des korrekten Gleason-Scores

Im Würzburger Kollektiv wurde bei 344 Patienten präoperativ in der Stanzbiopsie und anhand des Operationspräparates nach radikaler Prostatektomie eine Gleason-Summe bestimmt. Der Grund dafür, dass also bei lediglich 45% des gesamten Kollektivs von 761 Patienten ein Gleason-Wert erfasst wurde, liegt hauptsächlich daran, dass dieser Wert erst ab ca. 1999 fester Bestandteil der Diagnostik in der Pathologie wurde.

In der Biopsie wurde am häufigsten (29,9%) ein Gleason Score von 6 diagnostiziert. Ein Gleason bis 4 trat in 15% der Fälle auf, 66 Patienten (das entspricht 19%) wiesen einen Gleason von 5 auf. In 123 Fällen (36%) wurde ein Gleason von 7 bis 10 ermittelt.

Auch bei der Beurteilung des Prostatektomiepräparates wurde am häufigsten eine Gleason-Summe von 6 vergeben (37%), aber ein Gleason bis 4 wurde nur bei 8 Patienten (2%) bestimmt und lediglich 21 Patienten (also 6%) hatten einen Gleason von 5. Dagegen beurteilte der Pathologe in 186 Fällen das Operationspräparat mit einem Gleason von 7 bis 10, was über die Hälfte der Patienten (54%) ausmacht (Abb. 10).

Mittels Spearman-Rang-Korrelation wurde ermittelt, dass eine systematische Unterschätzung der Gleason-Summe des Endpräparates erfolgte (Korrelationskoeffizient = 0.48, $p < 0.001$, $N = 131$).

In zwei Fällen konnte weder stanzbioptisch noch operativ ein Karzinom nachgewiesen werden, was in Abbildung 10 mit „Gleason-Summe 0“ bezeichnet wurde.

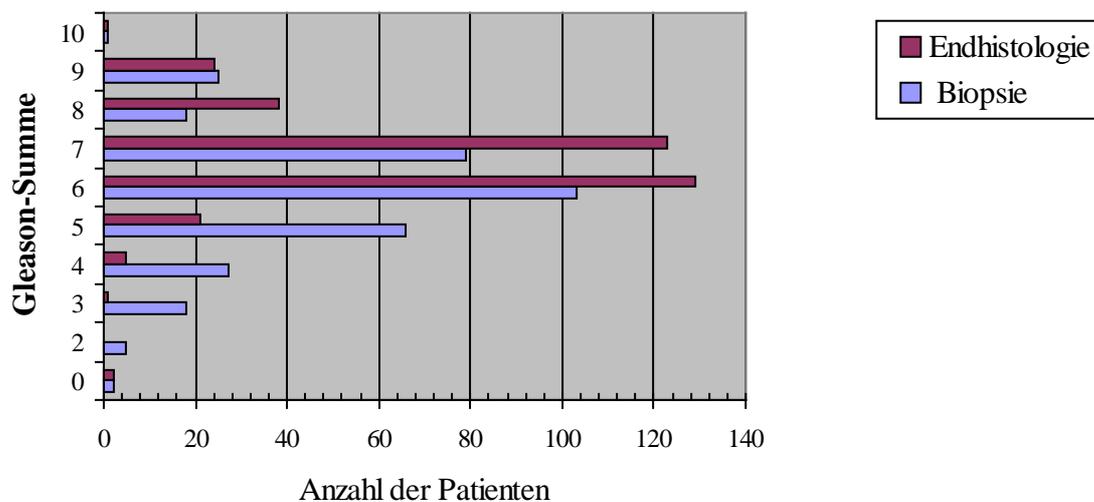


Abb. 10 : Häufigkeiten unterschiedlicher Gleason-Summen in der Stanzbiopsie und im Endpräparat

4.2.1 Untersuchung der Abhängigkeit von der Institution der Gewebsentnahme

Bei der Ermittlung der Genauigkeit der Stanzbiopsie im Vergleich zum Endpräparat insbesondere unter Berücksichtigung des Gleason-Scores wurde zunächst untersucht, ob ein signifikanter Unterschied bestand bezüglich der Einrichtung, an der die Stanzbiopsie durchgeführt und das entnommene Gewebe beurteilt wurde. Wie bereits erwähnt, erfolgte lediglich bei ca. ¼ der Patienten die Biopsie an der Würzburger Universitätsklinik mit anschließender Gewebsaufbereitung im dortigen Pathologischen Institut. 61% der Karzinompatienten unterzogen sich der Gewebsentnahme bei niedergelassenen Urologen, die die Gewebeproben in nichtuniversitäre Einrichtungen zur histologischen Begutachtung weiterschickten.

Zur Beurteilung der Genauigkeit der Biopsie wurde der Gleason Score herangezogen, der – wie bereits oben erläutert – einen Summenwert darstellt und Werte in ganzen Zahlen zwischen 2 und 10 annehmen kann.

Als Gleason-Differenz wurde die Abweichung in der Beurteilung des Endpräparates im Vergleich zum Stanzpräparat bezeichnet. Ein negatives Vorzeichen bedeutet dabei, dass der Gleason Score der Stanze einen höheren Wert annimmt als der des Endpräparates, was einer zu ungünstigen Beurteilung der Biopsie im Sinne eines „overgrading“ entspricht. Umgekehrt wurde bei positivem Vorzeichen der Gleason-Differenz das Gewebe der Nadelbiopsie zu günstig beurteilt, das heißt, das Endpräparat erhielt einen höheren Gleason Score als die Stanze. Dies bedeutet ein „undergrading“ der Biopsie.

In eine sogenannte Kreuztabelle (Abb. 11) wurden die Gleason-Differenzen aus Stanze versus Endpräparat mit positivem oder negativem Vorzeichen eingetragen und die jeweiligen Häufigkeiten eingetragen. Dabei wurde berücksichtigt, wo die stanzbiopsische Untersuchung und die histologische Beurteilung erfolgte. Es konnten die Daten von 129 Patienten verwertet werden, wobei 39 Patienten an der Universitätsklinik und 90 Patienten auswärtig biopsiert wurden.

Es fällt auf, dass in lediglich 45,7% der Fälle der Gleason Score des Endpräparates mit dem der Stanzbiopsie übereinstimmte (Gleason-Differenz 0). Dagegen wurde bei 50 Patienten (also in 38,8%) die Malignität des Tumors unterschätzt (Gleason-Differenz mit positivem Vorzeichen). Weitaus seltener wurde die Malignität des Prostatakarzinoms stanzbiopsisch überbewertet; dies geschah nur bei 20 Patienten (=15,5%).

Vergleicht man die Patienten, die sich an der Würzburger Universitätsklinik der Stanzbiopsie unterzogen, mit denjenigen, die „auswärtig“ eine Gewebentnahme durchführen ließen, so ergeben sich deutlich unterschiedliche Ergebnisse: während in der ersten Gruppe bei 69,2% der Patienten der Gleason-Score korrekt vorhergesagt wurde, erfolgte bei den „auswärtig“ biopsierten Patienten nur in 35,6% eine richtige Vorhersage. Bei der ersten Gruppe lag die Gleason-Differenz zwischen –1 und +3, während die Abweichungen in der Gruppe der auswärtigen Patienten in Einzelfällen auch Werte zwischen –4 und +5 betrug. Eine Unterschätzung der Malignität der Prostatatumors beobachtet man bei 40 von 90 auswärtig biopsierten Patienten (44,4%), während ein „undergrading“ des an der Universitätsklinik entnommenen Gewebes nur bei 10 von 39 Patienten (25,6%) erfolgte.

Die Unterschiede in den Gleason-Differenzen in Abhängigkeit vom Ort der Gewebentnahme bzw. –aufbereitung sind laut Wilcoxon-Test statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Insgesamt wurden bei 190 Patienten Angaben über die Institution und die Zahl der entnommenen Stanzzyylinder gemacht. Dabei wurden an der Universitätsklinik Würzburg bei 63 Patienten 13,6 Stanzzyylinder entnommen. „Auswärtig“ wurden bei 127 Patienten durchschnittlich 6,1 Stanzzyylinder entnommen.

		Institution der Gewebentnahme		Patientenanzahl
		auswärtig	Würzburg Univ.	
Gleason-	-4,00	1	0	1
Differenz	-3,00	2	0	2
	-2,00	3	0	3
	-1,00	12	2	14
	0,00	32	27	59
	1,00	16	8	24
	2,00	9	1	10
	3,00	9	1	10
	4,00	4	0	4
	5,00	2	0	2
Gesamtzahl Patienten		90	39	129

Abb. 11 :Kreuztabelle der Gleason-Differenzen unter Berücksichtigung der Institution, an der die Gewebentnahme erfolgte

4.2.2 Ermittlung der Abhängigkeit von der Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder

Nun wurde untersucht, ob die Genauigkeit der Stanzbiopsie – also die Abweichung der Gleason-Summe des Endpräparates von dem der Biopsie – von der Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder pro durchgeführter Biopsie abhängt. Außerdem sollte ermittelt werden, ob die Abweichung umso geringer wird, je mehr Stanzzyylinder entnommen werden. Es stellte sich die Frage, ob es einen „cut-off-Wert“ gibt, also ein Parameter, der die Anzahl der zu entnehmenden Zylinder angibt, um eine größtmögliche Genauigkeit in der Vorhersage des Gleason-Scores des Prostatektomiepräparates zu erzielen.

Insgesamt wurden bei 548 Prostatektomie-Patienten Angaben über die Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder gemacht (vgl. Abb. 12). Durchschnittlich wurden pro Stanzbiopsie 8,0 Stanzzyylinder entnommen, wobei in 5 Fällen nur ein einziger Zylinder

entnommen wurde; der Maximalwert entnommener Zylinder lag einmalig bei 33 Stanzungen. Die typische „Sextantenbiopsie“ mit der Entnahme von jeweils 3 Stanzungen pro Prostatalappen erfolgte am häufigsten, nämlich bei 99 Patienten (das entspricht 18,1%). Danach folgt in der Häufigkeit die Entnahme von 4 bzw. 12 Stanzungen (jeweils 43 Personen oder 7,8%).

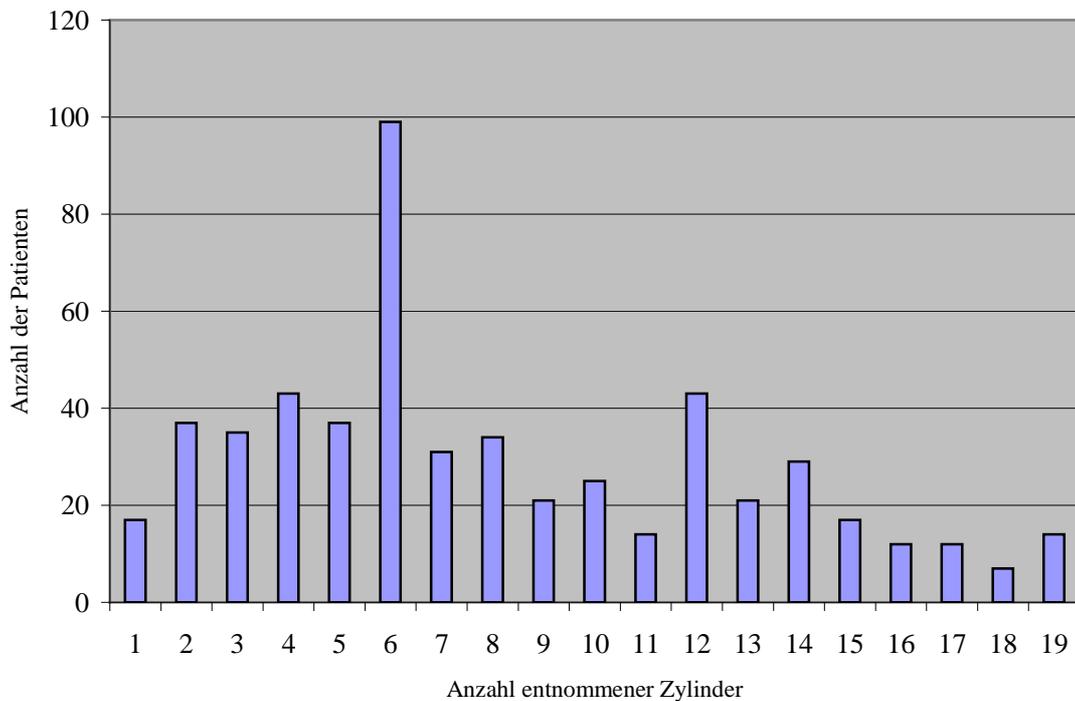


Abb. 12 : Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder und Häufigkeit

Nun wurde mittels der Anzahl der entnommenen Stanzungen pro Patient und der jeweiligen Differenz zwischen den Gleason-Summen von Endpräparat und Stanzgewebe eine Punktwolke (Abb. 13) erstellt, um festzustellen, ob die Anzahl entnommener Zylinder mit dieser Differenz korreliert. Dabei konnte zwar eindeutig nachgewiesen werden, dass eine Korrelation in der vorhergesagten Richtung vorliegt. Beispielsweise treten bei der Entnahme von maximal 6 Stanzungen Gleason-Differenzen mit einem Betrag bis zu 6 auf, während so große Abweichungen bei der Entnahme von mehr als 6 Zylindern fehlen. Andererseits fällt auf, dass selbst dann noch Abweichungen zwischen Stanz- und Endpräparat auftauchen, wenn sehr viele Stanzzyylinder entnommen wurden. Zum Beispiel liegt die Gleason-Differenz auch bei der Entnahme von 14 Stanzungen immer noch zwischen -1 und $+2$.

Man muß demzufolge feststellen, dass es keinen praktizierbaren Cut-off-Wert für eine absolute Übereinstimmung gibt, weil sogar noch bei sehr großen Stanzanzahlen (z.B. 20) noch Abweichungen vorkommen.

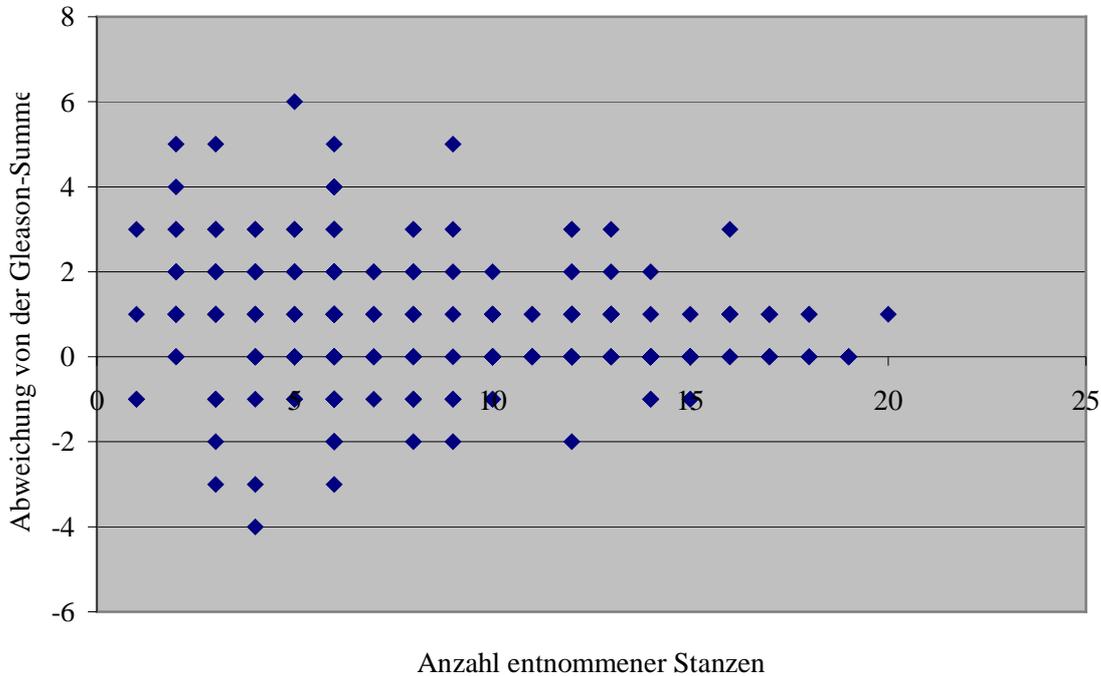


Abb. 13: Zusammenhang zwischen Anzahl entnommener Stanzzyylinder und Gleason-Differenz

4.2.3 Ermittlung der Abhängigkeit von der Menge entnommenen Gewebes

Zur Ermittlung eines praktizierbaren Cut-off-Wertes wurde die Punktwolke nun modifiziert: anstelle der Anzahl entnommener Stanzzyylinder pro Biopsie wurde der entnommene Gewebsanteil (ausgedrückt in Prozent des Prostatagesamtgewebes) als Wert der Abszisse verwendet. Diesem Vorgehen lag die Überlegung zugrunde, dass die individuelle Größe der Prostata bei der Entnahme einer bestimmten Zahl von Stanzzyclindern nicht ausreichend berücksichtigt wird. Beispielsweise ist es für die Genauigkeit der Stanzbiopsie entscheidend, ob eine bestimmte Anzahl von n Zylindern aus einer sehr kleinen oder sehr großen karzinomhaltigen Prostata entnommen wird, da die Wahrscheinlichkeit der Biopsie repräsentativen Tumorgewebes bei der kleinen Prostata sehr viel größer ist. Bei der großen Prostata hingegen ist die Entnahme von n Zylindern eventuell unzureichend, da möglicherweise Tumorgewebe mit einer großen Gleason-Summe mit der Stanznadel gar nicht erst getroffen und untersucht wird.

Um das entnommene Prostatagewebe pro Zylinder berechnen zu können (vgl. Abb.14), wurde auf die technischen Daten einer üblicherweise verwendeten 18-Gauge-Stanznadel zurückgegriffen, welche freundlicherweise von der Firma Uro sax GmbH mitgeteilt wurden.

Berechnung des entnommenen Gewebes

- **angenommene Dichte $\rho = m/v = 1 \text{ kg/m}^3$**
- **verwendete Dicke der Stanznadel = 18 gauge**
- **Länge des Stanzzylinders $l = 18,50 \text{ mm}$**
- **Radius der Grundfläche des Stanzzylinders $r = 0,47 \text{ mm}$**
- **Volumen des Stanzzylinders $V = \text{Grundfläche} * \text{Höhe}$**

$$= \pi * r^2 * l$$

$$= \pi * (0,47\text{mm})^2 * 18,50 \text{ mm}$$

$$= 12,8 * 10^{-3} \text{ ml}$$
- **da die Dichte $\rho = 1 \text{ kg/m}^3$ beträgt, ist $G = 12,8 \text{ mg}$**
- **da es sich bei dem Stanzzylinder um einen Halbzylinder handelt ist**

$$G(\text{Stanzzylinder}) = 0,5 * 12,8 \text{ mg} = \underline{6,4 \text{ mg}}$$

Abb. 14 : Berechnung des entnommenen Gewebes pro Zylinder

Es konnte anschließend mittels Multiplikation mit der Anzahl n der beim jeweiligen Patienten entnommenen Zylinder das entnommene Prostatagewebe in mg ermittelt werden. Dieses wiederum wurde in Relation zum Gewicht des Prostatektomiepräparates gesetzt und somit der individuelle entnommene Gewebsanteil bestimmt.

Dabei wurde errechnet, dass die Anzahl der Stanzen mit dem entnommenen Gewebe korreliert, der Korrelationskoeffizient beträgt 0,71.

Durchschnittlich wurde in der Nadelstanzbiopsie ein Anteil von 0,11% des gesamten Prostatagewebes entnommen (Standardabweichung 0,10). Insgesamt waren die Daten von 133 Personen ausreichend, um die Gewebsanteile zu errechnen. Mit 0,46% des Gesamtgewebes wurde in einer Nadelbiopsie am meisten Material entnommen. Das Minimum der Gewebsentnahme lag bei 0,01%. Analog zur Anzahl der Stanzzylinder wurde nun der

entnommene Gewebsanteil als x-Achse in einer Punktwolke aufgetragen (Abb. 15). Wiederum korrelierte die entnommene Gewebsmenge gut mit der Gleason-Differenz, d.h. je mehr Prostatagewebe zur Verfügung stand, desto kleiner wurde der Betrag der Gleason-Abweichung und desto genauer wurde die Biopsie in ihrer Vorhersage. Allerdings traten auch hier selbst bei Entnahme überdurchschnittlich großer Gewebsanteile (doppelter bis dreifacher Durchschnittswert) Gleason-Differenzen bis 1 auf. Daraus wird ersichtlich, dass auch hier kein praktikablerer cut-off Wert zur Erlangung einer Gleason-Differenz von 0 ermittelt werden kann.

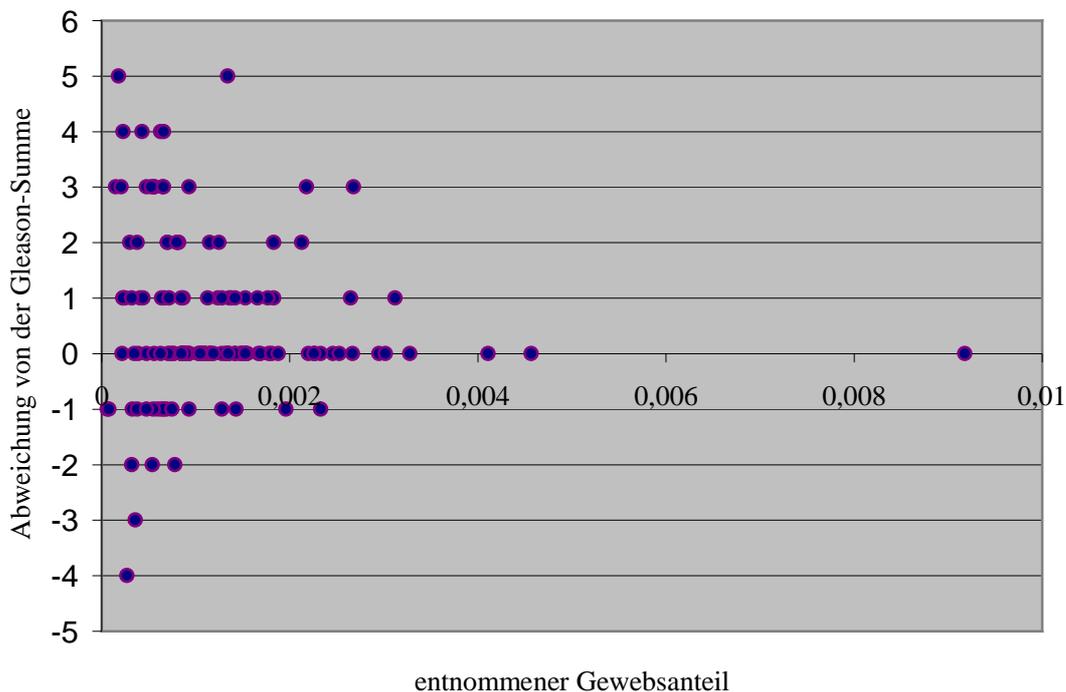


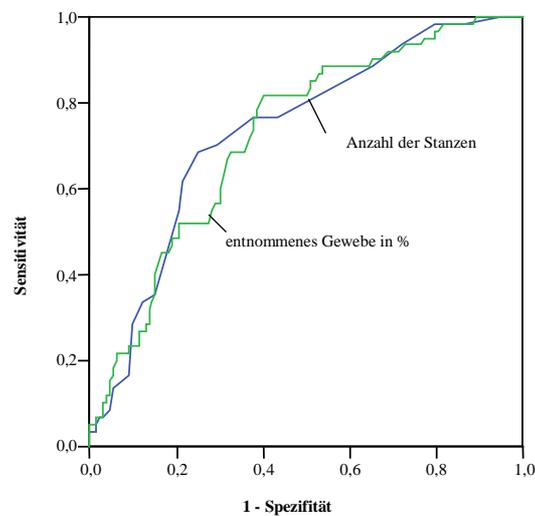
Abb. 15 : Korrelation zwischen entnommenem Gewebsanteil und Abweichung von der Gleason-Summe

4.2.4 Minimierung der Abweichung von der Gleason-Summe des Endpräparates mittels Youden-Index

Infolge dessen wurde nach einem Weg gesucht, der die Ermittlung von Werten zulässt, bei denen die Abweichung zwischen der Gleason-Summe von Endpräparat und Biopsie zumindest minimiert wird.

Hierfür wurden die Gruppe der Patienten, bei denen der Betrag der Gleason-Differenz > 0 beträgt sowie die Personen, bei denen keine Abweichung vorliegt, ermittelt und damit eine

ROC-Kurve (Abb. 16) erstellt. Bei dieser Kurve wird auf der x-Achse der Wert „1-Spezifität“ und auf der y-Achse die „Sensitivität“ aufgetragen. Dabei bezieht sich die „Sensitivität“ auf die Personen mit Gleason-Differenz = 0 und „1-Spezifität“ auf die Patienten, bei denen eine Abweichung auftritt. In der zugehörigen Tabelle beschreibt nun die „Sensitivität“ den Anteil der Personen mit Nullabweichung, bei denen mindestens x Gewebe entnommen wurde. „1-Spezifität“ beschreibt, bei wie viel Prozent der Personen mit einer bestimmten Abweichung mindestens x Gewebe entnommen wurde.



Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler (a)	Asymptotische Signifikanz (b)	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Stenzen gesamt	0,733	0,038	0,000	0,658	0,808
entnommenes Gewebe in %	0,724	0,038	0,000	0,649	0,798

Abb. 16 : ROC-Kurve, gebildet aus Sensitivität und Spezifität (Erläuterungen s. Text)

Mittels den Koordinaten der ROC-Kurve lässt sich zur Minimierung der Abweichung der Youden-Index ermitteln:

$$\text{Youden-Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Aus der Tabelle (vgl. Abb. 17) wird ersichtlich, dass der Youden-Index einen Maximalwert von 0,415 einnimmt. Dieser Wert wird bei einem Gewebsanteil von 0,0845% erreicht. Der kleinste Wert des Youden-Index beträgt 0,008 bei einer entnommenen Gewebsmenge von 0,003%. Zu Abb.17 ist anzumerken, dass diese Darstellung rein exemplarisch und damit unvollständig ist; so wurden nur diejenigen Zahlenwerte aufgenommen, bei denen sich der Youden-Index um eine Stelle hinter dem Komma verändert bzw. Maximal- und Minimalwert annimmt.

Gewebe (%)	Sensitivität	1 - Spezifität	Youden - Index
0,003	1	0,992	0,008
0,0215	1	0,894	0,106
0,046	0,933	0,727	0,206
0,068	0,883	0,561	0,322
0,0835	0,817	0,409	0,408
0,0845	0,817	0,402	0,415
0,0855	0,783	0,386	0,397
0,1085	0,6	0,303	0,297
0,13	0,517	0,205	0,312
0,1325	0,5	0,205	0,295
0,152	0,35	0,152	0,198
0,2495	0,133	0,045	0,088
0,6875	0,017	0	0,017

Abb. 17 : Koordinaten der ROC-Kurve und Berechnung des jeweiligen Youden-Index

Um die Gesamtheit aller Werte anschaulicher darzustellen, wurde ein Diagramm mit dem entnommenen Gewebsanteil als x-Achse und dem Youden-Index auf der y-Achse erstellt (Abb. 18).

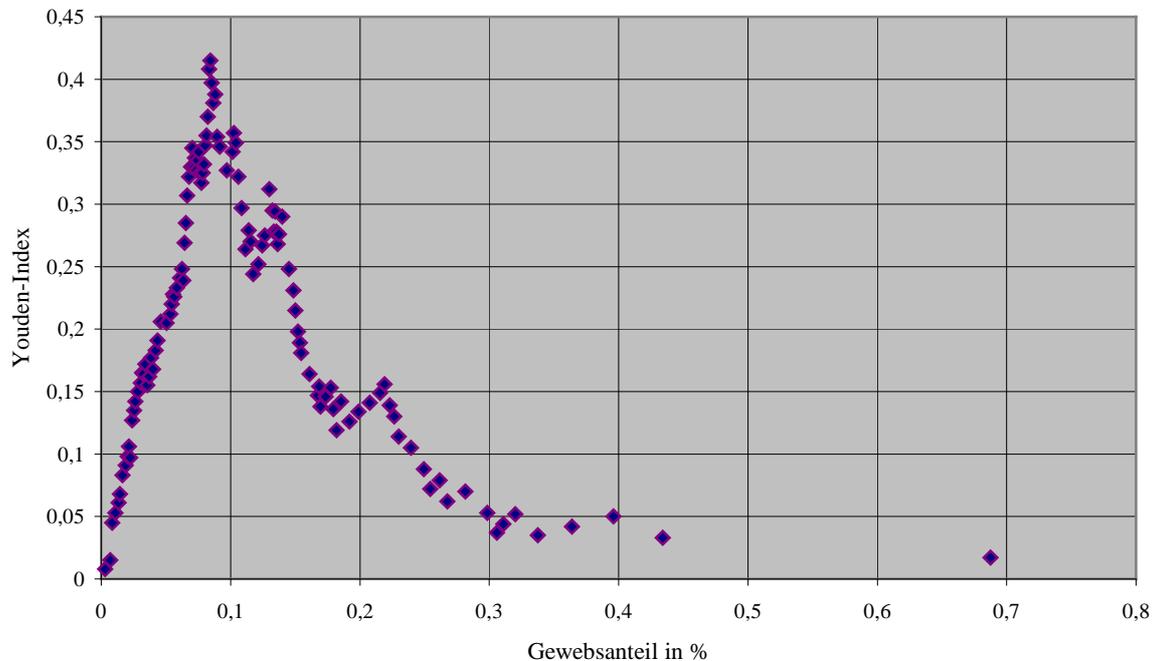


Abb. 18 : Diagramm zur Darstellung des Youden-Index in Abhängigkeit vom entnommenen Gewebsanteil

4.3 Genauigkeit der Stanzbiopsie in der Vorhersage des korrekten Differenzierungsgrades

Anschließend wurde die Genauigkeit der Stanzbiopsie bei der Vorhersage des histologischen Gradings (G) des Endpräparates – anstelle des Gleason-Systems– untersucht.

Insgesamt wurde bei 639 Patienten in der Biopsie eine Aussage über G getroffen. Dabei wurde das gewonnene Gewebe am häufigsten (bei 70,1% der Patienten, also 448 Personen) als G 2-Tumor klassifiziert. Eine genauere Differenzierung wurde in diesem Fall bei 331 Patienten durchgeführt: in 188 Fällen mit „G2a“ und in 143 Fällen mit „G2b“. Bei 109 Karzinompatienten (also 17,1%) trat ein G3- Tumor auf, in 72 Fällen näher klassifiziert als „G3a“, in 16 Fällen als „G3b“. Nur 80 Patienten hatten stanzbiopsisch ein G1-Karzinom (12,5%), davon wurde die Biopsie in 11 Fällen mit „G1a“ und in 39 Fällen mit „G1b“ genauer

beurteilt. 2 Patienten hatten kein Tumorgewebe in der Biopsie, bei keinem Patienten trat ein G4 – Tumor auf (Abb. 19).

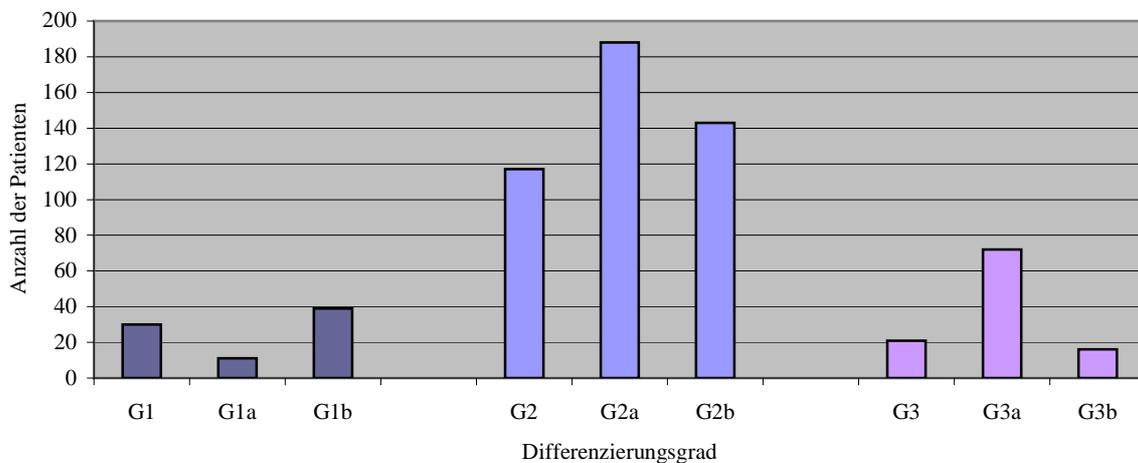


Abb. 19: Häufigkeiten von G in der Stanzbiopsie

Bei der histologischen Aufarbeitung des Endpräparates nach radikaler Prostatektomie wurden bei insgesamt 714 Patienten Angaben zum Grading gemacht. Auch postoperativ wurde am häufigsten ein G2-Tumor bestimmt (447 Patienten), allerdings ist der Gesamtanteil der G2-Karzinome mit 62,4% geringer als in der Biopsie. Eine genauere Beurteilung der G2-Malignome erfolgte bei 436 Patienten; 135 von diesen hatten einen G2a-Tumor und 301 einen G2b-Tumor.

Mit 34,2% (=245 Personen) war der Anteil von G3-Prostatakarzinomen nahezu doppelt so groß wie in der Stanzbiopsie. Dabei hatten die meisten Patienten (198) ein G3a-Malignom, nur 35 Patienten hatten einen G3b-Tumor. Im Gegensatz zur Biopsie war der Anteil von G1 verschwindend gering: nur bei 10 Patienten (das entspricht 1,4%) wurde eine solche Differenzierung diagnostiziert, davon war bei 8 Patienten eine genauere Beurteilung (alle G1b) erfolgt (Abb. 20).

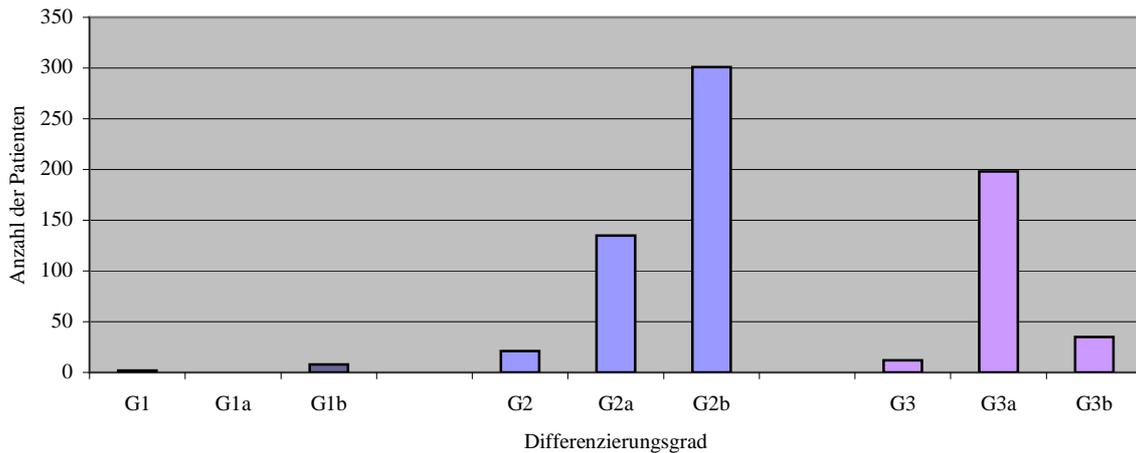


Abb. 20: Häufigkeiten von G im Operationspräparat

Nun wurde ein Kollektiv von 183 Patienten, bei denen neben dem Grading (G) von Stanz- und Endpräparat auch Angaben zur Menge des entnommenen Gewebes vorhanden sind, genauer untersucht. Dabei fällt auf, dass eine Abweichung zwischen Endpräparat und Stanzgewebe, welche theoretisch Werte in ganzen Zahlen zwischen -3 und $+3$ einnehmen kann, wesentlich seltener als beim Gleason-Score auftritt: unabhängig von der Menge des entnommenen Gewebes wurde bei 128 Patienten das korrekte G vorhergesagt (Abweichung im Grading = 0), was einer „Trefferquote“ von 69,9% entspricht. Bei der Beurteilung des Gleason-Scores war hingegen in einem vergleichbar großen Kollektiv von 129 Patienten nur in 45,7% eine korrekte Vorhersage getroffen worden. Eine „grobe“ Abweichung beim Grading (Betrag der Abweichung > 1) trat nur in 2 Fällen (=1,1%) auf: bei einem Patienten war anhand des Prostatektomie-Preparates ein G3a-Tumor diagnostiziert worden, während das Stanzgewebe mit G1b bewertet worden war. In einem anderen Fall enthielt das Prostatagewebe in der Biopsie kein Karzinom („G 0“), während anhand des Endpräparates ein Prostatakarzinom G2 festgestellt wurde.

Allerdings setzt sich auch beim Grading in den Fällen, in denen eine Abweichung vorlag, der Trend zum „Understaging“ fort. So wurde das Karzinom bei 47 Patienten (= 25,7%) stanzbiologisch unterschätzt (Grading-Differenz = $+1$), während eine Unterschätzung (Abweichung von -1) nur bei 6 Patienten (4,1%) auftrat. Der Umstand, dass die Histologie des Stanzgewebes „günstiger“ als die des Endpräparates beurteilt wird, ist laut Wilcoxon-Matched-Pairs-Test statistisch signifikant ($p < 0,001$).

5. Diskussion der gewonnenen Ergebnisse

5.1 Die Problematik der präoperativen Unterschätzung des Prostatakarzinoms in der Stanzbiopsie

Eine Übereinstimmung des Gleason Scores der Stanzbiopsie mit dem des Endpräparates erfolgte nur in 47% der Fälle; bei fast 40% der untersuchten Patienten wurde die Malignität des Tumors präoperativ unterschätzt.

Trotz seiner hohen prognostischen Bedeutung wird die Genauigkeit des stanzbiopsisch ermittelten Gleason Scores in seiner Vorhersage des Gleason Scores des Endpräparates nach radikaler Prostatektomie als inadäquat angesehen und häufig ist die Übereinstimmung mit dem Endpräparat schlecht. Carlson et al. ermittelten in ihren Studien nur in 28 bis 58% der untersuchten Patienten, bei denen eine Standard-Sextantenbiopsie vor radikaler Prostatektomie durchgeführt worden war, eine exakte Korrelation.³⁸ Laut Egevad et al. erfolgte in einer Studie mit 121 Patienten, welchen im Zeitraum von 1993 bis 1999 durchschnittlich 10,0 Stanzzyylinder pro Person entnommen wurden, eine exakte präoperative Vorhersage in 45,5%, was den Ergebnissen dieser Arbeit sehr nahe kommt.

Allerdings ist anzumerken, dass in der genannten Untersuchung alle mittels TRUS gesteuerten Biopsien vom jeweils gleichen Untersucher durchgeführt wurden und das Schema der Entnahme der Zylinder genau festgelegt und damit standardisiert wurde, was in dieser Arbeit nicht der Fall war. Außerdem erfolgte die histologische Untersuchung des Biopsiematerials immer beim gleichen Pathologen.

Das Problem der Unterschätzung des Karzinoms anhand der Stanzbiopsie hat einen ähnlich großen Stellenwert wie in dieser Arbeit: die Rate des „undergrading“ wird mit 38,8% angegeben.³⁹ Ähnliche Übereinstimmungsraten wurden in anderen Arbeiten ermittelt: laut Emiliozzi et al. lag die Übereinstimmung bei 49% für die Standardbiopsie bei einem Kollektiv von 89 Patienten.⁴⁰ Coogan et al. berichtet ebenso von einer exakten Vorhersage von 41%; dabei wurden retrospektiv 404 Patienten nach radikaler Prostatektomie untersucht, bei denen entweder sechs, acht oder 10 Stanzzyylinder im Zeitraum von 1996 bis 2002 entnommen worden waren.⁴¹ Auch in Djavan et al. wird von einer schlechten Korrelation zwischen biopsisch bestimmtem Gleason Score und dem des Endpräparates berichtet.³⁷

Eine Ursache für die ungenaue Vorhersage des richtigen Gleason Scores ist sicherlich die bemerkenswerte morphologische Heterogenität des Prostatakarzinoms. So kommt es häufig innerhalb der Prostata Drüse zu multifokalem Wachstum von Tumorgewebe unterschiedlicher Malignität, wobei gesundes und neoplastisches Gewebe oft direkt nebeneinander liegen.^{42, 43} Zwar berücksichtigt das Bewertungssystem nach Gleason diese Polymorphien entsprechend, indem die Beurteilungspunkte für die zwei dominierenden histologischen Muster addiert beziehungsweise bei Monomorphie verdoppelt werden, um die Gleason-Summe zu bilden. Häufig tritt aber das Problem auf, dass das Operationspräparat eine höhergradige Tumorkomponente enthält, welche stanziobiologisch nicht erfasst worden war, weil das betreffende Prostata-Areal gar nicht erst punktiert wurde.⁴⁴ Ob eine solche Fehlbewertung durch die Entnahme von mehr Gewebe reduziert werden kann, soll später noch eingehender diskutiert werden. Auf jeden Fall belegen mehrere Studien, dass über die Hälfte aller Prostatektomiepräparate ein Karzinom mit mindestens drei unterschiedlichen Gleason-Graden enthalten. Die Gewebsmenge, der jeweils ein bestimmter Gleason-Score zugeordnet werden kann, hat mit 10 bis 16% nur einen geringen Anteil am Gesamtgewebe,^{42, 43} was einen deutlichen Mangel an Repräsentativität widerspiegelt.

Eine zweite Fehlerquelle ist bedingt durch die mögliche Variabilität in der Beurteilung der Prostatastanzen durch unterschiedliche Pathologen.⁴⁴ Diese Beurteilungsvariabilität wurde in mehreren Arbeiten dadurch ausgeschaltet, dass das Probengewebe als auch das Prostatektomiepräparat jeweils vom gleichen Untersucher eingeschätzt wurde.

Eine dritte Problematik, welche zu Beurteilungsdiskrepanzen führt, ist laut Allsbrock et al. das oftmalige Auftreten von Grenzfällen, also Situationen, in denen die Histologie des zu bewertenden Gewebes genau zwischen zwei Gleason-Graden liegt.³⁴ Die Tendenz des Prostatakarzinoms, aus zwei benachbarten Gleason-Scores zusammengesetzt zu sein, erklärt, warum Falschbewertungen meist lediglich in der Unter- bzw. Überschätzung des Malignoms um nur einen Punkt resultieren. Nach Egevad et al. erfolgte eine exakte präoperative Vorhersage in der Sextantenbiopsie zwar nur in 45,5%; lässt man jedoch eine Maximalabweichung von einem Gleason Punkt zu, so erfolgte die „richtige“ Einschätzung in 93,4% der Fälle.³⁹

Eine vierte Fehlerquelle ist möglicherweise darin zu sehen, dass der selbe untersuchende Pathologe ähnliches neoplastisches Gewebe unterschiedlich beurteilt.⁴⁵ Dieser Umstand liegt darin begründet, dass das Beurteilungssystem nach Gleason alleinig auf qualitativ-morphologischen Beurteilungskriterien anstelle von quantitativ-meßbaren Bewertungen

aufbaut: nur die jeweilige Zytoarchitektur ist demzufolge entscheidend, und diese kann nur visuell beurteilt und nicht gemessen werden.

5.2 Korrelation der Vorhersagegenauigkeit mit der Anzahl der Stanzzyylinder

Die Genauigkeit der Vorhersage korreliert mit der Anzahl entnommener Stanzzyylinder.

Die Frage, ob die Genauigkeit der Vorhersage des Gleason Scores durch die Entnahme von mehr Stanzzyindern verbessert werden kann, ist ein zentrales Thema dieser Arbeit. In der Literaturrecherche muß man feststellen, dass dieser Streitpunkt äußerst kontrovers beurteilt wird.

Allerdings scheint ein weitgehender Konsensus darüber zu bestehen, dass durch die Entnahme von mehr Zylindern die Detektionsrate für das Prostatakarzinom gesteigert werden kann, d.h. gerade die Entdeckung lokalisierten neoplastischen Gewebes ist wahrscheinlicher, wenn mehr Stanzzyylinder entnommen werden. So berichtet beispielsweise Egevad davon, dass in seiner Studie mit 121 Tumorpatienten 5% der Fälle gar nicht erst erkannt worden wären, wenn nicht zusätzlich die Transitionalzone biopsiert worden wäre, und folgert daraus, dass die Aufdeckung des Prostatakarzinoms durch eine Erhöhung der Biopsiezahlen verbessert werden kann.³⁹ Auch zufolge Emiliozzi, welcher die transrektale Biopsie mit 10 bis 12 Zylindern mit der transperinealen Biopsietechnik verglichen hat, wird die Krebsaufdeckungsrate durch die Zahl der Zylinder erhöht. Dabei wird die Detektionsrate für beide Biopsien mit ca. 45% angegeben.⁴⁰

Mehrere andere Autoren berichten ebenfalls darüber, dass die übliche Sextantenbiopsie nicht ausreicht, um alle signifikanten Tumoren aufzudecken und dass deswegen die Entnahme von mehr Zylindern sinnvoll ist.^{46, 47, 48}

In dieser Arbeit wurde eine eindeutige Korrelation der Genauigkeit der Vorhersage mit der Anzahl entnommener Stanzzyylinder festgestellt, was in anderen Untersuchungen in ähnlicher Weise gezeigt werden konnte. So verglich Aihara zwei Gruppen von Patienten: zum einen 113 Männer, die sich im Zeitraum von 2000 bis 2002 einer Sextantenbiopsie unterzogen, zum anderen 176 Karzinompatienten, denen im Zeitraum von 2002 bis 2004 jeweils 12 Prostatastanzen entnommen wurden. Dabei erfolgte bei der Sextantenbiopsie die Gewebentnahme von Prostatabasis, Mittellappen und Apex; bei der erweiterten 12-Zylinder-Biopsie wurden zusätzlich von jedem Lappen drei Stanzen von dem lateral dieser

Lokalisationen gelegenen Prostatagewebe entnommen. Neben einer signifikant höheren Detektionsrate in der Gruppe mit 12 Stanzen (36,4% versus 24,8%) war die Übereinstimmung mit dem End-Gleason-Score bei diesen Personen mit 85,2% viel höher als bei den Patienten mit der Sextantenbiopsie (Übereinstimmung von 50,0%).⁴²

Mehrere Arbeiten bescheinigen der Sextantenbiopsie neben einer unzureichenden Detektionsrate auch eine völlig ungenaue Vorhersagerate: bei 390 untersuchten Patienten ermittelten Lattouf et al. eine präzise Korrelation in nur 29%.⁴⁹ Zu einem ähnlichen Ergebnis wie Aihara kommt auch Coogan, welcher retrospektiv 404 Karzinompatienten untersuchte, denen entweder sechs, acht oder 10 Stanzzyylinder entnommen worden waren. In den drei von 1996 bis 2002 untersuchten Gruppen bestand hierbei kein signifikanter Unterschied bezüglich Alter, klinischem Staging und prä- bzw. postoperativ ermittelter Gleason-Summe. Für die Gruppe der Patienten mit 10 entnommenen Zylindern wurde eine signifikant genauere Vorhersage im Vergleich zu den zwei anderen beiden Patientengruppen festgestellt, diese besserte sich von 41% auf 57,5%. Allerdings herrschte eine signifikant höhere Genauigkeit lediglich für das Overgrading und nicht für das Undergrading.⁴¹

Einen noch größeren Unterschied bei der Genauigkeit ermittelte Egevad in seinem Vergleich der transrektalen Standardbiopsie (mit sechs Stanzen) mit der transperinealen 12-Zylinder-Biopsie. Dabei errechnete er für erstere eine exakte Vorhersage in 49% und für die 12-Zylinder-Biopsie in 70%.³⁹

Die Überlegenheit der Biopsie mit 12 Stanzen stellten auch Singh et al. heraus, welche 178 Patienten evaluierten, deren Gleason-Wert einmal per Sextantenbiopsie und dann durch die 12-Zylinder-Biopsie ermittelt wurde. Auch hier erzielte die Biopsie mit 12 Stanzzyindern eine genaue Vorhersage in fast 70%.⁵⁰

Zu einem ganz anderen Ergebnis kamen hingegen einige andere Arbeiten: Yu stellte fest, dass die Vorhersagequalität der Stanzbiopsie durch eine größere Anzahl von Stanzen nur geringfügig verbessert wird. Neben der geringen Erkennungsrate fokaler Läsionen im transrektalen Ultraschall seien Gleason-Differenzen auch infolge der limitierten Menge entnommenen Gewebes und infolge unterschiedlicher Bewertungen durch den Pathologen unvermeidbar.⁵¹ Grossklaus et al. betonen ebenfalls, dass mehr Stanzzyylinder nur marginal die Vorhersagequalität der Biopsie verbessern. Allerdings basieren deren Erhebungen auf relativ kleinen Fallzahlen von 135 bzw. 121 Patienten.⁵²

Auch Thickman et al. stellten die These auf, dass eine Entnahme von mehr als sechs Zylindern keine Vorteile in der Genauigkeit bringt; jedoch muss angemerkt werden, dass in

deren Untersuchung mit 124 Patienten nur bei 12 Patienten sieben oder mehr Stanzzyylinder entnommen wurden.⁵³

5.3 Ermittlung eines Grenzwertes für die Anzahl zu entnehmender Zylinder

Es lässt sich jedoch kein Schwellenwert ermitteln, für den die Abweichung des Gleason Scores Null wird.

Diese Arbeit zeigt zwar eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl entnommener Stenzen und der Genauigkeit der Gleason-Summe, aber die These, dass die Vorhersage umso genauer wird, je mehr Stanzzyylinder entnommen werden, kann nicht aufrecht erhalten werden. So zeigt die Entnahme von sehr vielen Stenzen in mehreren Fällen innerhalb des Würzburger Kollektivs trotzdem eine deutliche Abweichung vom korrekten Gleason Score des Endpräparates (vgl. Kap. 4.2.2). Damit lässt sich auch kein „Schwellenwert“ für die Anzahl zu entnehmender Stanzzyylinder angeben, oberhalb dessen die Abweichung Null wird. Dieses Resultat deckt sich mit den Ergebnissen anderer Arbeiten.

So bleibt laut Coogan die optimale Anzahl der zu entnehmenden Stanzzyylinder unbekannt, möglicherweise könne aber die Entnahme von 12 oder 14 Zylindern die Genauigkeit der Vorhersage weiter steigern.⁴¹ Auch Emiliozzi merkt an, dass die Erhöhung der Stenzen nicht notwendigerweise eine exaktere Prognose impliziert.⁴⁰ Thickman et al. ermittelten die beste Übereinstimmung bei sechs entnommenen Zylindern,⁵³ und zumindest scheint mittlerweile doch ein weitgehender Konsensus darüber zu bestehen, dass mindestens sechs Biopsien durchgeführt werden sollten.³⁰ Wie bereits beschrieben, wird dieser Grundsatz vielerorts noch immer nicht in die Praxis umgesetzt.

5.4 Beeinflussung der Vorhersagegenauigkeit von der jeweiligen Institution

Es existiert eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Vorhersagegenauigkeit von der jeweiligen Institution, an der Gewebsentnahme und Beurteilung erfolgten. Dabei war eine korrekte Einschätzung des Gewebes, welches an der Würzburger Universitätsklinik entnommen und untersucht wurde, häufiger.

Zum einen stützt dieses Ergebnis die oben aufgestellte und diskutierte These, dass durch die Entnahme von mehr Zylindern tatsächlich eine exaktere Vorhersage getroffen werden kann: während die durchschnittliche Anzahl der Stanzzyylinder pro Patient an der Urologischen Universitätsklinik Würzburg bei 13,6 lag, war sie für die auswärtig biopsierten Patienten nur 6,1.

Neben dieser möglichen Erklärung sind noch andere Gründe für die unterschiedliche Genauigkeit denkbar, welche an dieser Stelle jedoch nur thesenhaft dargestellt und nicht weiter belegt werden können:

- Im Gegensatz zur Universitätsklinik erfolgte die transrektale Prostatabiopsie nach keinem konkreten Entnahmeprotokoll. Mehrmals wurde nur ein Prostatalappen biopsiert, möglicherweise diejenige Seite, die dem niedergelassenen Urologen sonographisch suspekt erschien. Die Gegenseite wurde dabei gar nicht biopsiert.
- Oft erfolgte innerhalb eines Prostatalappens nur eine Gewebsentnahme im sonographisch auffälligen Areal, ohne ipsilaterales Nachbargewebe, das im Ultraschall nicht malignomverdächtig erschien, ebenfalls zu entnehmen.
- In den Daten der auswärtig biopsierten Patienten wurden in der Regel keine Angaben zur verwendeten Ultraschall- und Stanztechnik gemacht. Es ist also durchaus denkbar, dass in Einzelfällen eine Biopsie unter digital-rektaler Kontrolle anstelle einer TRUS-gesteuerten Stanzbiopsie erfolgte. Ebenfalls besteht die Möglichkeit, dass von manchen niedergelassenen Urologen ein anderes Entnahme-Set anstelle der üblicherweise an der Universitätsklinik Würzburg verwendeten 18-Gauge-Nadel mit definiertem Durchmesser und definierter Zylinderlänge eingesetzt wurde. Eventuell führte dies wiederum zur Entnahme von weniger Gewebe.
- Das Gewebe der beim niedergelassenen Urologen untersuchten Patienten wurde zur pathologischen Begutachtung an viele unterschiedliche nichtuniversitäre Einrichtungen gesandt. Damit waren bei der histologischen Untersuchung viele unterschiedliche Pathologen involviert, wobei die Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates grundsätzlich am pathologischen Institut der Universitätsklinik Würzburg erfolgte. Hingegen wurde die Bewertung des Stanz- und Prostatektomiepräparates der „intern“ biopsierten Patienten am selben Institut durchgeführt, und die untersuchende Person für Stanzgewebe und Endpräparat war mehrmalig sogar identisch.

Aus diesen Gegebenheiten ist zu folgern, dass bei den auswärtig biopsierten Patienten eine größere Beurteilungsvariabilität vorlag.

5.5 Korrelation der Genauigkeit mit der Menge entnommenen Gewebes

Die Genauigkeit der Vorhersage korreliert mit dem Anteil des entnommenen Gewebes in Prozent

Bei der Untersuchung der Vorhersagegenauigkeit der Stanzbiopsie wurde im Gegensatz zu anderen in der Literatur beschriebenen Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit der Versuch unternommen, die Größe der Prostata mit einzubeziehen.

Wie bereits angesprochen, lag diesem Vorgehen die Überlegung zugrunde, dass bei der Entnahme von einer bestimmten Anzahl von Stanzzyindern umso weniger Gesamtgewebsanteil entnommen wird, je mehr das Volumen des Prostatektomiepräparates beträgt. Wenn man davon ausgeht, dass die Genauigkeit der Stanzbiopsie mit dem Anteil entnommenen Gewebes korreliert, ist diesem Umstand eine schlechtere Vorhersage gleichzusetzen.

Allerdings muss man berücksichtigen, dass das Gewebe der Nadelbiopsie selbst bei ausgedehntem Tumorbefall grundsätzlich nur einen geringen Anteil des Karzinoms repräsentiert, weil ein Stanzzyylinder nur den Bruchteil von ca. 1/10.000 des Gesamtgewebes enthält.³⁴ Wie bereits in Kapitel 4.2.3 beschrieben, wurde das Volumen eines Stanzzyinders mit $6,4 \text{ mm}^3$ berechnet, was einem Gewicht von 6,4 mg entspricht, wenn man von einer Gewebsdichte von 1 kg/m^3 ausgeht. Dieser Wert wurde dann mit der Anzahl entnommener Zylinder multipliziert und in Relation zu dem nach radikaler Prostatektomie ermittelten Organgewicht gesetzt. Wenngleich eine eindeutige Korrelation zwischen Gewebsanteil in Prozent und Vorhersagegenauigkeit festgestellt wurde, muss man doch einige kritische Anmerkungen zu dieser Verfahrensweise anfügen:

- Die Länge des Stanzzyinders wurde immer mit 18,5 mm gleichgesetzt; diese Annahme ist jedoch falsch, wenn bei der Biopsie eine andere Stanznadel verwendet wurde oder die Hohlnadel nicht vollständig mit Prostatagewebe gefüllt war.
- Die Annahme einer Dichte des Prostatagewebes von 1 kg/m^3 ist nur näherungsweise korrekt.

- Aus der Datenlage war nicht immer ersichtlich, ob bei der Gewichtsbestimmung des Endpräparates nur Prostatagewebe gewogen wurde; möglicherweise verfälscht mitgewogenes anhängendes Gewebe (zum Beispiel Samenblasen etc.) das tatsächliche Gewicht der entnommenen Prostata.

5.6 Ermittlung eines Grenzwertes für die Menge des zu entnehmenden Gewebes

Auch bei der Untersuchung der Vorhersagegenauigkeit vom entnommenen Gewebsanteil lässt sich kein Schwellenwert für eine fehlerfreie Vorhersage der Gleason-Summe ermitteln.

Bei der Untersuchung der Korrelation zwischen entnommenem Gewebsanteil in Prozent und Gleason-Differenz lässt sich wiederum – analog zur Anzahl entnommener Stanzzyylinder – kein Schwellenwert angeben, bei dessen Überschreitung eine völlig exakte Vorhersage getroffen werden kann.

Deswegen wurde mittels des oben näher erläuterten Youden Index eine Möglichkeit der statistischen Berechnung gefunden, um die Abweichung des vorhergesagten Gleason-Wertes von dem des Endpräparates zumindest zu minimieren und damit „ideale“ Gewebsanteile zu ermitteln, die – zur jeweiligen individuellen Prostatagröße passend – entnommen werden sollten.

5.7 Entwicklung eines Modells zur Minimierung der Abweichung

Mittels Youden-Index lässt sich ein Gewebsanteil von 0,08% des Prostata-Gesamtgewichts ermitteln, bei dessen Entnahme die Abweichung von der Gleason-Summe des Endpräparates zumindest minimiert wird.

Mit Hilfe des Youden-Index lässt sich die Hypothese aufstellen, dass die Vorhersagegenauigkeit der Stanzbiopsie innerhalb des Patientenkollektivs an der Urologischen Klinik der Universität Würzburg am höchsten gewesen wäre, wenn bei den untersuchten Personen jeweils 0,08% des individuellen Prostatagewichts als Stanzgewebe entnommen worden wäre.

Bei einem durchschnittlichen Organgewicht von 60 g entspräche dies einer Menge von 48 mg beziehungsweise einer Anzahl von 7,5 Stanzzyindern. In Abb. 21 lässt sich die Zahl der zu entnehmenden Stanzen für das individuelle Organgewicht ablesen, wobei hier die oben geschilderte systematische Unterschätzung des Endorgangewichts durch die Sonographie unberücksichtigt bleibt.

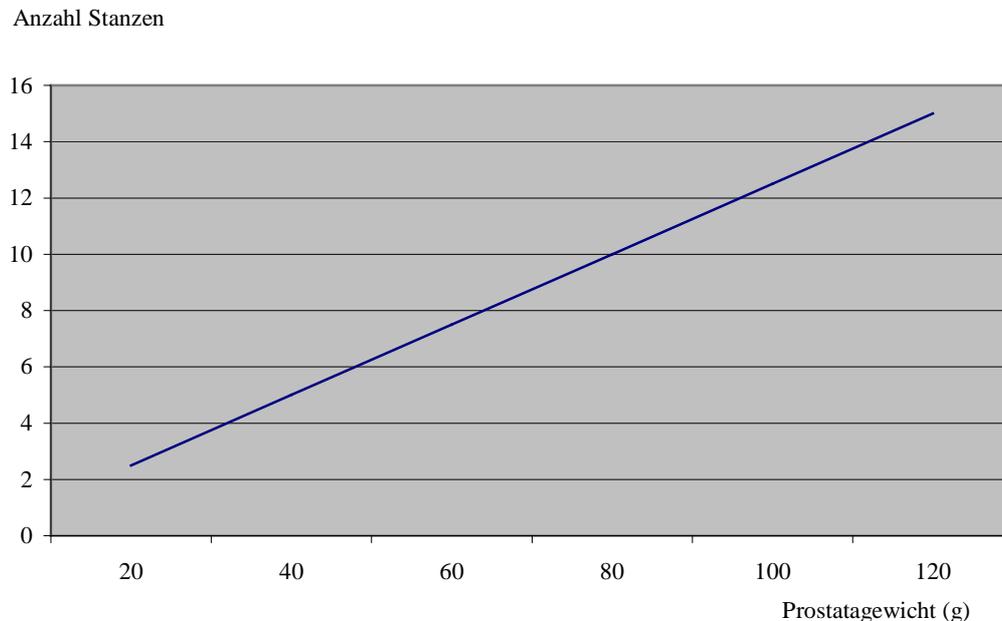


Abb.21 :Auf das Organgewicht bezogene „ideale“ Anzahl zu entnehmender Stanzzyylinder

Allerdings muss bei kritischer Betrachtung der vorliegenden Abbildung erwähnt werden, dass lediglich die Anzahl der Stanzzyylinder beziehungsweise die Menge des zu entnehmenden Gewebes angegeben wird. Unberücksichtigt bleibt hingegen der Einfluß des Entnahmeortes (z.B. basal, apikal, transitional etc.) auf die Genauigkeit der Biopsie. Die Fragestellung, welche Prostata-Areale in welcher Anzahl biopsiert werden sollten, um eine möglichst genaue Vorhersage zu erlangen, wird in dieser Arbeit nicht näher untersucht.

Kennt man das individuelle Prostatagewicht, so lässt sich die „optimale“ Anzahl zu entnehmender Stanzzyylinder auch folgendermaßen berechnen:

$$\begin{aligned}
 \text{Optimale Anzahl} &= \text{optimale Gewebsmenge} / \text{Gewicht des Einzelzylinders} \\
 &= (\text{Gewicht in g} * 8 * 10^{-4}) / (6,4 * 10^{-3} \text{ g}) \\
 &= (\text{Gewicht in g} * 0,8) / 6,4 \\
 &= \text{Gewicht in g} * 0,125
 \end{aligned}$$

5.8 Unzureichende präoperative Diagnostik von Seitenbefall und Ausdehnung sowie Prostatagröße mittels Sonographie

Nur bei etwa ein Drittel der Patienten wurden sonographisch der Seitenbefall und die Ausdehnung des Prostatakarzinoms richtig eingeschätzt. Eine Unterschätzung der Ausdehnung des Prostatakarzinoms erfolgte in 30% der Fälle und Volumen beziehungsweise Gewicht der Prostata wurden in der Sonographie im Schnitt um 21 g unterschätzt.

Bereits in Kapitel 3.3 wurde vermerkt, dass die Sonographie der Prostata mittels transrektalem Ultraschall (TRUS) kein geeigneter Screening-Parameter zur Erkennung des Prostatakarzinoms ist.

Darüber hinaus war jedoch bei Betrachtung des untersuchten Patientenkollektivs auffällig, dass in etwa zwei Drittel der Fälle eine falsche Einschätzung von Ausdehnung des Tumors und Seitenbefall vorlag. Am häufigsten glaubte der Untersucher, im transrektalen Ultraschall ein Karzinom zu erkennen, das auf einen Prostatalappen beschränkt war, während hingegen nach radikaler Prostatektomie auch ein Karzinombefall der Gegenseite nachgewiesen werden konnte. Folgende Gründe sind für diese Umstände denkbar:

- auf der Gegenseite lag ein Karzinom in einem sehr frühen Stadium vor, so dass sich das Tumorgewebe sonographisch noch nicht von benachbartem gesunden Gewebe unterscheiden ließ
- das Prostatakarzinom zeigt eine starke Tendenz zu multifokalem Wachstum. Möglicherweise waren diese disseminierten Tumorzellnester zu klein, um im Ultraschall bereits erkannt zu werden
- das Tumorgewebe wurde – angesichts der geringen Spezifität des TRUS – irrtümlicherweise für regressiv verändertes oder verkalktes Drüsengewebe ohne Malignität gehalten
- Fokus- und Eindringtiefe des verwendeten Schallkopfes beim TRUS waren wegen der Größe des Organs nicht ausreichend, so dass beispielsweise weit lateral gelegene Tumoranteile gar nicht erfasst wurden.

Hinzu kommt die beim Ultraschall stark ausgeprägte Beurteilungsvariabilität, wenn sehr viele unterschiedliche Untersucher mit unterschiedlicher Erfahrung den präoperativen TRUS durchführen.⁵⁴

Zur Volumeneinschätzung der Prostata wurde eine zweidimensionale Technik eingesetzt, welche gegenwärtig am meisten verbreitet ist. Dabei erfolgte die Volumenberechnung unter Anwendung der elliptischen Methode, welche ebenfalls breite Anwendung findet.⁴⁴ Das Volumen der Prostata wird dabei mit der Formel (Länge * Breite * Höhe) * $\pi/6$ ermittelt.⁵⁵

Eine ausgeprägte Ungenauigkeit dieses Verfahrens wurde auch von Giubilei beschrieben, welcher von März 1998 bis März 2000 80 Patienten untersuchte. Davon hatten 21 Patienten ein Prostatakarzinom und standen kurz vor der Operation. Giubilei ermittelte eine durchschnittliche Abweichung des sonographisch bestimmten Prostatavolumens bzw. – gewichts von dem Gewicht des Prostatektomiepräparates von 20%.⁴⁴ Außerdem wird zusätzlich bei Terris et al. darauf hingewiesen, dass bei sehr großen Prostatadrüsen ein noch größerer Abweichungsgrad vorliegt. Dies wurde damit erklärt, dass die elliptische Methode zur Volumenberechnung für die geometrische Anordnung sehr großer Organe nicht geeignet ist.⁵⁵ Giubilei empfiehlt die Anwendung neuer dreidimensionaler Ultraschalltechniken, um die Genauigkeit der Gewichtsvorhersage mittels TRUS zu verbessern.⁴⁴ Auch Loeb, welcher bei 1844 Patienten das mittels TRUS bestimmte Gewicht mit dem Endorgan-Gewicht verglich, empfiehlt zur Verbesserung der Genauigkeit die Durchführung des TRUS nur durch ultraschallerfahrene Urologen in einer stärker standardisierten Verfahrensweise.³⁰

Der Trend zur Unterschätzung des tatsächlichen Organgewichts wird in dessen Untersuchung ebenfalls bestätigt: war das mittlere per transrektalem Ultraschall eingeschätzte Gewicht bei 39,7 g, so lag das Endorgangewicht bei 49,9 g. Dabei war die Vorhersagegenauigkeit bei kleinen Drüsen mit einem Gewicht von weniger als 30 g wesentlich besser.

5.9 Ausreichende Vorhersagegenauigkeit des Differenzierungsgrades (G)

Unabhängig von der Menge entnommenen Gewebes und der Institution, an der Entnahme und Beurteilung des Prostatagewebes erfolgte, ist die Vorhersagegenauigkeit des Differenzierungsgrades (Grading G nach Mostofi/WHO) wesentlich höher als bei der Vorhersage der Gleason-Summe. In fast 70% der Fälle wurde der „richtige“ Differenzierungsgrad des Endpräparates anhand des Prostatastanzgewebes vorhergesagt,

und in weniger als 2% des gesamten Patientenkollektivs traten „grobe“ Abweichungen mit einer Vorhersagedifferenz > 1 auf.

Leider findet man in der Literatur nur sehr wenige Untersuchungen, die sich mit der Vorhersagegenauigkeit des Gradings (G) auseinandergesetzt haben. Nahezu alle Studien befassen sich mit dem Grading-System nach Gleason. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass manche Autoren das Grading G nicht als eigenständiges System auffassen, sondern als „größere“ Variante des Gleason-Grading betrachten, wobei ein G1-Tumor einer Gleason-Summe von 2 bis 4 zugeordnet wird, ein G2-Tumor einem Gleason-Summe von 5 bis 7 und ein Tumor der Differenzierung G3 einer Gleason-Summe von 8 bis 10.³⁴ Diese Auffassung ist aber nicht ganz korrekt, weil erstens Kernatypien – im Gegensatz zum Gleason-System – in die Bestimmung von G mit einbezogen werden und zweitens kein Summenwert aus der Beurteilung unterschiedlich malignen Gewebes gebildet wird; vielmehr ist alleinig der Prostatakarzinom-Anteil mit der schlechtesten Differenzierung für die Bestimmung von G entscheidend.

Beim untersuchten Patientengut fiel auf, dass bei einem Großteil der Patienten das „korrekte“ G vorhergesagt wurde, und zwar unabhängig davon, wo die Biopsie und die Gewebsaufbereitung erfolgte und wie viel Stanzzyylinder beziehungsweise Prostatagewebe entnommen wurde. Für die bessere Vorhersagegenauigkeit des Differenzierungsgrades sind folgende Ursachen denkbar:

- das Einbeziehen von Kernatypien und Mitoserate bei der histologischen Untersuchung des Tumorgewebes ermöglicht ein höheres Maß an Sicherheit bei der Vorhersage des korrekten G
- damit sinkt die Variabilität in der subjektiven Beurteilung durch unterschiedliche Pathologen
- die Übergänge zwischen unterschiedlichen Differenzierungsgraden sind weniger fließend als beim Gleason-System
- es gibt nur vier Grade der Beurteilung von „hoch differenziert“ (G1) über „mäßig differenziert“ (G2) und „wenig differenziert“ (G3) bis „undifferenziert“ anstelle der feinen Abstufung der Gleason-Summe von eins bis 10
- zumindest im deutschen Sprachraum ist die Bestimmung von G wesentlich länger etabliert als das Gleason-System, außerdem ist das Grading mittels G im Gegensatz

zum Gleason nicht spezifisch für das Prostatakarzinom, sondern wird auch zur Beurteilung anderer Neoplasien eingesetzt, so dass es dem jeweiligen Pathologen viel geläufiger ist und ständig Anwendung findet.

Nur bei 2% der untersuchten Prostatakarzinom-Patienten traten tatsächlich größere Fehlbewertungen auf, also beispielsweise die Beurteilung des Gewebes aus der Stanzbiopsie als G1 – Tumor, während das Prostatektomiepräparat wenig differenziertes Grad 3-Gewebe enthielt. In über 98% der Fälle betrug die Abweichung maximal einen Differenzierungsgrad.

6. Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lassen sich bei Betrachtung der Ergebnisse am Ende dieser Arbeit einige Empfehlungen anführen, die aus oben genannten Ergebnissen resultieren.

In Hinblick auf die Vorhersagegenauigkeit des transrektalen Ultraschalls vor radikaler Prostatektomie sollte eine systematische Unterschätzung der Größe des Prostatektomiepräparates vor Operation einkalkuliert werden. Entsprechend ist es sinnvoll, bei grenzwertig großen Prostataorganen doch die suprapubische Entfernung anzustreben, wenn die Frage einer Prostatektomie mittels perinealem Zugangsweg im Raum steht, da diese Technik nur für die Entfernung kleinerer Organe geeignet ist. Eine andere Möglichkeit wäre die Einführung neuer eventuell dreidimensionaler Ultraschalltechniken, welche eine genauere Größenvorhersage erlauben.

Ebenso zeigt diese Arbeit, dass die Aussage eines nur einseitigen Seitenbefalls in der präoperativen Sonographie unterlassen werden sollte, weil meistens im Prostatektomiepräparat doch ein beidseitiger Karzinombefall nachgewiesen wird. Wird der Patient auf konventionelle Weise, das heißt ohne Schonung eines neurovaskulären Bündels, operiert, so werden sowieso beide Prostatalappen mit anhängenden Samenblasen entfernt; strebt der Operateur hingegen eine „nerve-sparing“-Technik mit Erhalt des für die Potenz zuständigen Gefäßnervenbündels auf der nicht tumorbefallenen Seite an, so gibt die Aussage des nur einseitigen Tumorbefalls möglicherweise eine falsche Sicherheit vor.

Schlussfolgernd sollte die Sonographie in dieser Hinsicht also nur eingesetzt werden, um einen Anhalt dafür zu gewinnen, ob das Prostatakarzinom auf das Gesamtorgan begrenzt ist oder ob die Samenblasen tumorverdächtige Auffälligkeiten aufweisen.

Um die Abhängigkeit der Vorhersagegenauigkeit der Stanzbiopsie von der jeweiligen Institution, an der Entnahme und Beurteilung des Gewebes erfolgten, zu minimieren, sollte weiterhin das Gewebe nur an Institutionen untersucht werden, an denen Pathologen mit langjähriger Erfahrung bezüglich des Gleason-Systems arbeiten. Nach Möglichkeit sollte außerdem die Untersuchung von Stanzgewebe und Prostatektomie-Präparat in der Hand des selben Pathologen liegen.

Ogleich in der Literatur Uneinigkeit darüber besteht, ob die Genauigkeit der Prostata-Stanzbiopsie durch die Entnahme von mehr Gewebszylindern verbessert werden kann, wird laut den Ergebnissen dieser Arbeit die Entnahme eines ausreichenden Gewebsanteils dringend empfohlen. Für das untersuchte Patientengut bestand eine optimale Vorhersage für die Entnahme von durchschnittlich acht Stanzen. Jedoch sollte der untersuchende Urologe das individuelle Prostatagewicht mehr in seine Überlegungen einbeziehen, wenn es darum geht, wie viele Zylinder entnommen werden sollten. In Berücksichtigung des jeweiligen Organgewichts optimiert die Entnahme von 0,08% des Gesamtgewebes die Vorhersagegenauigkeit für das Patientengut an der Urologischen Klinik der Universität Würzburg. Die These, dass die Vorhersage umso genauer wird, je mehr Gewebe vor der Operation entnommen wird, lässt sich durch die ermittelten Ergebnisse widerlegen.

Auch für das diagnostische Instrument „Stanzbiopsie“ sollte in höherem Maße das weiter bestehende Problem des Undergradings berücksichtigt und bei der Therapieplanung mit einkalkuliert werden.

Bezüglich der Einschätzung des Differenzierungsgrades des Prostatatumors vor radikaler Prostatektomie lässt sich sagen, dass dieser – unabhängig von der Menge des entnommenen Gewebes – vergleichsweise korrekt vorhergesagt wurde. Allerdings sollte darauf geachtet werden, dass die Bestimmung von G ein eigenständiges Mittel der pathohistologischen Beurteilung bleibt, anstelle den Differenzierungsgrad als „vergrößerten“ Gleason-Wert darzustellen, da die Methodik der Bestimmung von G nicht mit der Einschätzung des Gleason-Wertes übereinstimmt.

Abschließend muß angemerkt werden, dass zur Untersuchung des Bewertungssystems nach Gleason in dieser Arbeit nur ein kleines Kollektiv an Patienten mit ausreichenden Datenmengen zur Verfügung stand. Eine Folgeuntersuchung mit größeren Fallzahlen wäre deswegen sinnvoll. Es bestand außerdem eine Vielzahl von „Störfaktoren“, die bei der Auswertung der Daten nicht ausreichend berücksichtigt werden konnten, beispielsweise waren die Angaben zur exakten entnommenen Gewebsmenge und zur Anzahl tumorbefallener Zylinder oft ungenau. Der Anteil von neoplastischem Gewebe *innerhalb* eines

Gewebszylinders (üblicherweise in Prozent oder mm angegeben) fand ebenfalls keine Berücksichtigung. Unbeantwortet bleiben auch folgende Fragestellungen:

- aus welchen Arealen der Prostata sollte bevorzugt Gewebe entnommen werden ?
- werden bei der transrektalen Stanzbiopsie weit lateral gelegene Anteile ausreichend berücksichtigt ?
- steigt die Komplikationsrate durch die Entnahme von mehr Stanzzylindern ?
- besteht tatsächlich ein Benefit für den Patienten, wenn die Histologie des Endpräparates exakt vorhergesagt werden kann, oder bleiben individuelle Therapieplanung und Prognose von geringgradigen Abweichungen unbeeinflusst ?

Letztlich sollte bei der Ermittlung der Prognose des Prostatakarzinom-Patienten nicht der Umstand aus dem Auge verloren werden, dass es neben dem Gleason-System noch andere bedeutsame Prognosefaktoren gibt, wie beispielsweise das Vorliegen einer Perineuralscheideninfiltration, das Vorliegen tumorpositiver Absetzungsränder nach Resektion der Vorsteherdrüse, ein adäquater PSA-Abfall nach der Operation usw. Auch diese Faktoren sollten in der individuellen Beurteilung des Krankheitsstadiums stärker berücksichtigt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI: Krebs in Deutschland. 5.Ausgabe, S. 68 (2006)
2. Wirth M., Dientha L.: Epidemiologische Grundlagen der Krebsfrüherkennung beim Prostatakarzinom. In: Leitlinie PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms). S. 24, DGU (hrsg.) (2002)
3. Whittemore A. S., Lele C., Friedman G. D., Stamey T., Vogelmann J. H., Oventrich N.: PSA as a Predictor of Prostate Cancer in Black Man and White Man. J Natl Cancer Inst. 87: 354-360 (1995)
4. Altwein J. E. : Diagnostik, Klinik und Therapie des Prostatakarzinoms. In: Hölzel/Rübben (hrsg.): Das Prostatakarzinom – Pathologie, Praxis und Klinik. 63ff. (1998)
5. Wirth M., Froschermaier S., Manseck A.: Die Rolle des PSA in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. In: Hinkelbein (hrsg.): Das Prostatakarzinom. S. 105 (1999)
6. Steiner U., Miller K.: Radikale Prostatektomie – Indikationen und Ergebnisse. In: Hinkelbein (hrsg.): Das Prostatakarzinom. S. 75 (1999)
7. aus: Hüsler J. , Zimmermann H. : Statistische Prinzipien für medizinische Projekte. 4.Auflage, 2006
8. aus: Werner J. : Biomathematik und Medizinische Statistik. 2. Auflage, 1992
9. Shearer R.: Prostatic Specific Antigen. Br J Urol 67: 1 (1991)
10. Djavan B., Seitz C., Marberger M.: Prostatacarcinom. In: Zielinski/Jakesz (hrsg.): Onkologie heute – Urogenitale Carcinome. S. 57 ff. (2001)

11. Ito K., Kubota Y., Suzuki K., Shimizu N., Fukabori Y., Kurokawa K., Imai K., Yamanaka H.: Correlation of Prostate Spezific Antigen Before Prostate Cancer Detection and Clinicopathologic Features. Evaluation of Mass Screening Populations. *Urology* 55 (5): 705 – 709 (2000)

12. Carter H. B., Landis P. K., Metter E. J., Fleisher L. A., Pearson J. D. : PSA – Testing of Older Men. *J Natl Cancer Inst* 91: 1733 – 1737 (3) (1999)

13. aus: Leitlinie PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik. S.13, DGU (hrsg.) (2002)

14. Stamey T. A., Kabalin J. N.: Prostate Spezific Antigen in the Diagnosis and Treatment of Adenocarcinoma of Prostate. *J Urol* 141: 1070 (1989)

15. Jocham/Miller (hrsg.): Praxis der Urologie in zwei Bänden. II: 121 ff. (1994)

16. Allhof E., de Reise W., Eifinger M., Pethke J., Jonas U.: PSA-comparative Clinical Appreciation of a Serodiagnostic Measure After 8 Years of Experience. *World J Urol* 7: 12 (1989)

17. Lange P. H., Ereole J., Lightner D. J., Fraley E. W., Vessella R.: The Value of Serum Prostate Spezific Antigen Determination Before and After Radical Prostatectomy. *J Urol* 141: 873 (1989)

18. Bangma C. H., Rietbergen J. B. W., Krause R., Blijenberg B. G., Petterson K., Schröder F. H.: The free-to-total Prostate Spezific Antigen in Screening for Prostate Cancer in the General Population. *J Urol* 157: 2191 – 2198 (1997)

19. Breul J., Paul R.: Stagingprobleme beim Prostatakarzinom aus urologischer Sicht. In: Hinkelbein: Das Prostatakarzinom. S. 62 (1999)

20. Spiegelman et al.: Rectal Examination in Volume Determination of Carcinoma of the Prostate: Clinical and Anatomical Correlations. *J Urol* 136: 1228 – 1230 (1986)

21. Flanigan R. C., Catalona W. J., Richie J. P. et al.: Accuracy of Digital Rectal Examination and Transrectal Ultrasonography in Lokalizing Prostate Cancer. *J Urol* 152: 1506 – 1509 (1994)

22. Altwein J. E. : Diagnostik, Klinik und Therapie des Prostatakarzinoms. In: *Helpap/Rübben (hrsg.): Das Prostatakarzinom – Pathologie, Praxis und Klinik. S.67-68* (1998)

23. Gann P. H., Hennekens C. H., Stampfer M. J.: A Prospective Evaluation of Plasma Prostate Spezific Antigen for Detection of Prostate Cancer. *JAMA* 273: 289 (1995)

24. Carter H. B., Partin A. W.: Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. In: *Campbell's Urology, 8th ed., Vol. 4, S. 3063* (2002)

25. Ellis W. J., Chetner M. P., Preston S. D., Brawer M. K. : Diagnosis of Prostatic Carcinoma : The Yield of Serum Prostate Spezific Antigen, Digital Rectal Examination and Transrectal Ultrasonography. *J Urol* 52: 1520 (1994)

26. Terris M. K., Mc Neal J., Stamey T. A.: Invasion of the Seminal Vesicle by Prostate Cancer: Detection With Transrectal Ultrasonography. *AJR* 155: 811 – 815

27. Egawa S., Wheeler T. M., Greene D. R., Scardino P. T.: Unusual Hyperechoic Apperance of Prostate Cancer on Transrectal Ultrasonography. *Br J Urol* 69: 169 – 174 (1992)

28. Hodge K. K., Mc Neal J. E., Stamey T. A.: Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Palpably Abnormal Prostate. *J Urol* 142: 66 – 70 (1989)

29. Keetch D. W., Catalona W. J., Smith D. S.: Serial Prostatic Biopsies in Men With Persistently Elevated Serum PSA Values. *J Urol* 151: 1571 – 1574 (1994)

30. Loeb S., Han M., Roehl K. A., Antenor J. A. V., Catalona W. J.: Accuracy of Prostate Weight Estimation by Digital-rectal Examination Versus Transrectal Ultrasonography. *Jour of Urol, Vol. 173, 63 – 65* (2005)

31. Terris M. K.: Sensitivity and Specificity of Sextant Biopsies in the Detection of Prostate Cancer: Preliminary Report. *Urol* 54 (3): 486 – 489 (1999)
32. Gleason D. F., Mellinger G. T., and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by Combined Histologic Grading and Clinical Staging. *J Urol* 111: 58 – 64 (1974)
33. Gleason D. F., Mellinger G. T., and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Histologic Grading and Clinical Staging of Prostatic Carcinoma. In: Tannenbaum (hrsg.): *Urologic Pathology: The Prostate*. S. 171 – 197 (1977)
34. Allsbrook W. C., Mangold K. A., Yang X., Epstein J. I.: The Gleason Grading System – an Overview. *J Urol Path*, Vol. 10, S. 141 ff. (1999)
35. Helpap B.: Pathologie des Prostatakarzinoms. Aus : Helpap/Rübben (hrsg.) : *Das Prostatakarzinom – Pathologie, Praxis und Klinik*. S. 15 (1998)
36. Helpap B., Sincina J.: Diagnostische Maßnahmen zur Therapieplanung des Prostatakarzinoms. *Urologe (B)*, 42: 121 – 127 (2002)
37. Djavan B., Kadesky K., Klopukh B., Marberger M., Roehrborn C. G.: Gleason Scores From Prostate Biopsies Obtained With 18-Gauge Biopsy Needles Poorly Predict Gleason Scores of Radical Prostatectomy Specimens. *Eur Urol*, 33: 261 (1998)
38. Carlson G. D., Calvanese C. B., Kahane H., Epstein J. I.: Accuracy of Biopsy Gleason Scores From a Large Urology Laboratory: Use of a Diagnostic Protocol to Minimize Observer Variability. *Urology* 51: 525 (1998)
39. Egevad L., Norlén B. J., Norberg M.: The Value of Multiple Core Biopsies for Predicting the Gleason Score of Prostate Cancer. *BJU Int* 88: 716 –721 (2001)
40. Emiliozzi P., Maymone S., Paterno A., Scarpone P., Amini M., Proietti G., Cordahi M., Pansadoro V.: Increased Accuracy of Biopsy Gleason Score Obtained by Extended Needle Biopsy. *Jour of Urol*, Vol. 172: 2224 – 2226 (2004)

41. Coogan C. L., Latchansetty K. C., Greenfield J., Corman J. M., Lynch B., Porter C. R.: Increasing the Number of Biopsy Cores Improves the Concordance of Biopsy Gleason Score to Prostatectomy Gleason Score. *BJU Int* 96: 324 – 327 (2005)
42. Aihara M., Wheeler T. M., Ohori M., Scardino P. T.: Heterogeneity of Prostate Cancer in Radical Prostatectomy Specimens. *Urology* 43: 60 – 66 (1994)
43. Ruijter E. T., van de Kaa C. A., Schalken J. A., Debruyee F. M., Ruiter D.J.: Histological Grade Heterogeneity in Multifokal Prostate Cancer. Biological and Clinical Implications. *J Pathol* 180: 259 (1996)
44. Giubilei G., Ponchietti R., Biscioni S., Fanfani A., Ciatto S., Di Loro F., Gavazzi A., Mondaini N.: Accuracy of Prostate Volume Measurements Using Transrectal Multiplanar Three-dimensional Sonography. *Int Jour Urol* 12: 936 – 938 (2005)
45. Elabaddy A. A., Khedr M. M.: Extended 12-Core Prostate Biopsy Increases Both the Detection of Prostate Cancer and the Accuracy of Gleason. *Eur Urol* 11 (2005)
46. Norberg M., Egevad L., Holemborg L., Sparen P., Norlén B. J., Busch C.: The Sextant Protocol for Ultrasound-guided Core Biopsies of the Prostate Underestimates the Presence of Cancer. *Urology* 50: 562 – 566 (1997)
47. Ellis W. J., Brawer M. K. : Repeat Prostate Needle Biopsy : Who Needs it ? *J Urol* 153: 1496 – 1498 (1995)
48. Chen M. E., Troncso P., Jhouston D. A., Tang K., Babaia R. J.: Optimization of Prostate Biopsy Strategy Using Computer Based Analysis. *J Urol* 158: 2168 – 2175 (1997)
49. Lattouf J. B., Saad F.: Gleason Score on Biopsy: Is it Reliable for Predicting the Final Grade on Pathology ? *BJU Int* 90: 694 (2002)

50. Sing H., Canto E. I., Shariat S. F., Kadmon D., Miles B. J., Wheeler T. M. et al: Six Additional Systematic Lateral Cores Enhance Sextant Biopsy Prediction of Pathological Features at Radical Prostatectomy. *J Urol* 171: 204 (2004)
51. Yu, D. S.: Gleason Score From Needle Biopsy of the Prostate Predicts That From Radical Prostatectomy in Most Cases. *J Chin Med Assoc*, Vol. 68, 4 (2005)
52. Grossklau D. J., Coffey C. S., Shappell S. B., Cookson M. S.: Prediction of Tumour Volume and Pathological Stage in Radical Prostatectomy Specimens is not Improved by Taking More Prostate Needle-biopsy Cores. *BJU Int* 88: 722 – 726 (2001)
53. Thickman D., Speers W. C., Philpott P. J., Shapiro H.: Effect of the Number of Core Biopsies of the Prostate on Predicting Gleason Score of Prostate Cancer. *J Urol* 156: 110 (1996)
54. Aarnink R. G., De la Rosette J. M. C. H., Debruyne F. M. J., Wijnstra H. : Reproducibility of Prostate Volume Measurements From Transrectal Ultrasonography by an Automated and a Manual Technique. *Br J Urol* 78: 219 – 223 (1996)
55. Terris M. K., Stamey T. A.: Determination of Prostate Volume by Transrectal Ultrasound. *J Urol* 145: 984 (1991)

Danksagung

Am Ende dieser Dissertationsarbeit möchte ich mich ganz herzlich bei folgenden Personen bedanken:

Bei Herrn Oberarzt Dr. Bonfig, dem Betreuer dieser Arbeit, für die ursprüngliche Idee und Initiative dieser Doktorarbeit sowie die stetige Hilfestellung bei der Bewältigung auftretender Schwierigkeiten und Fragestellungen.

Außerdem bei Herrn Dr. Leising von der Zentrale für Klinische Studien der Universität Würzburg für die Anregungen und Durchführung der statistischen Berechnungen.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Oberarzt Dr. Gerharz für die wertvollen Ratschläge während der Ausarbeitung bedanken.

Ein Dank gilt auch Herrn Dr. Dhomes von der Firma Urosax GmbH für die freundliche Auskunft bezüglich der technischen Daten der verwendeten Instrumente bei der Prostatastanzbiopsie sowie den Damen des Sekretariats der Urologischen Universitätsklinik Würzburg für die Hilfe bei der Beschaffung der Patientenakten.

Auch danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Riedmiller, Direktor der Urologischen Klinik der Universität Würzburg, für die Ermöglichung dieser Dissertation.

Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung und das Ermöglichen meines Studiums.

Schließlich möchte ich mich auch bei meiner Frau Gabriele bedanken für die große Geduld und die umfangreichen Hilfestellungen am Computer und beim Korrekturlesen.

Tabellarischer Lebenslauf

Name: Michael Scheuerlein

Geburtsdatum: 11.10.1978

Geburtsort: Weißenburg i. Bay.

Eltern: Maria Scheuerlein, Arzthelferin
Alois Scheuerlein, kaufmännischer Angestellter

Schulbildung: 1985 bis 1989 Grundschule Weißenburg i. Bay.
1989 bis 1998 Werner-von-Siemens-Gymnasium Weißenburg
1998 Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

Zivildienst: 1998 bis 1999 Kreiskrankenhaus Weißenburg

Hochschulstudium: 1999 bis 2005 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
2004 bis 2005 Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Würzburg in den Fächern Urologie und Innere Medizin, sowie im Juliusspital Würzburg im Fach Chirurgie
November 2005 Erteilung der Approbation als Arzt

Berufstätigkeit: Dezember 2005 bis Februar 2007 Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung des Klinikums Main-Spessart, Kreiskrankenhaus Karlstadt
Seit Februar 2007 Assistenzarzt in der Internistischen Abteilung des Klinikums Main-Spessart, Krankenhaus Karlstadt
