

**Aus dem Institut für Pathologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Sven Perner**

Vergleich der prognostischen Relevanz zwischen
dem Gleason-Grading und dem ISUP2014/WHO2016-Grading
beim Prostatakarzinom

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von Silke Karin Hohensteiner
aus Spaichingen

Lübeck 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sven Perner
 2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. (BSMU) Peter Sterk
- Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.2019
Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 29.10.2019
Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen

1. Einleitung

- 1.1 Epidemiologie
- 1.2 Therapiekonzepte
- 1.3 TNM-Klassifikation
- 1.4 Entwicklung des Gleason-Gradings
- 1.5 Konsensus-Konferenz 2005
- 1.6 Konsensus-Konferenz 2014
- 1.7 Limitierung des Gleason-Gradings
- 1.8 Neues WHO-Grading/ISUP-Gruppen
- 1.9 Ziel der Studie

2. Material und Methoden

- 2.1 Patientenkollektiv
- 2.2 Materialbearbeitung
- 2.3 Färbungen
- 2.4 Reevaluierung
- 2.5 Analysemethoden
- 2.6 TNM-Stadium des Patientenkollektivs
- 2.7 Gleason-Score des Patientenkollektivs
- 2.8 ISUP-Gruppen des Patientenkollektivs
- 2.9 PSA-Werte des Patientenkollektivs

3. Ergebnisse

- 3.1 Biochemisches Rezidiv
- 3.2 Progressionsfreies Überleben
- 3.3 Multivariable Cox-Analyse der radikalen Prostatektomien
- 3.4 Multivariable Cox-Analyse der diagnostischen Biopsien
- 3.5 Korrelation des Gleason-Scores mit dem T-Stadium an den radikalen Prostatektomien
- 3.6 Korrelation der ISUP-Gruppe mit dem T-Stadium an den radikalen Prostatektomien

- 3.7 Korrelation des Gleason-Scores mit dem T-Stadium an den diagnostischen Biopsien
- 3.8 Korrelation der ISUP-Gruppen mit dem T-Stadium an den diagnostischen Biopsien
- 3.9 Korrelation des Gleason-Scores mit dem Lymphknotenstatus an den radikalen Prostatektomien
- 3.10 Korrelation der ISUP-Gruppen mit dem Lymphknotenstatus an den radikalen Prostatektomien
- 3.11 Korrelation des Gleason-Scores mit dem Lymphknotenstatus an den diagnostischen Biopsien
- 3.12 Korrelation der ISUP-Gruppen mit dem Lymphknotenstatus an den diagnostischen Biopsien
- 3.13 Korrelation des Gleason-Scores mit dem präoperativen PSA-Wert an den radikalen Prostatektomien
- 3.14 Korrelation der ISUP-Gruppen mit dem präoperativen PSA-Wert an den radikalen Prostatektomien
- 3.15 Korrelation des Gleason-Scores mit dem präoperativen PSA-Wert an den diagnostischen Biopsien
- 3.16 Korrelation der ISUP-Gruppen mit dem präoperativen PSA-Wert an den diagnostischen Biopsien
- 3.17 Korrelation des Gleason-Scores mit dem Up-grading
- 3.18 Korrelation der ISUP-Gruppen mit dem Up-grading

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

7. Danksagung

8. Lebenslauf

Abkürzungen

ISUP	International Society of Urological Pathology
WHO	World Health Organisation
TUR	Transurethrale Resektion
RPE	Radikale Prostatektomie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
DDS	Disease specific survival (krankheits-spezifisches Überleben)
AS	active surveillance (aktive Überwachung)
UICC	Union internationale contre le cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
VACURG	Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group
AMACR	Alpha-Methylacyl-Coenzym-A-Racemase

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist laut GLOBOCAN 2012 mit einer Inzidenz von ca. 1,1 Millionen neue Fälle im Jahr 2012 weltweit das zweithäufigste Malignom (1). In den hochentwickelten Industrieländern wie der USA und Deutschland ist es sogar die häufigste Krebsart bei Männern, die mehr als 20% aller neu diagnostizierten Karzinome ausmacht (2). Insgesamt tragen ca. 40 % der männlichen Bevölkerung in den westlichen Industrieländern das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln, aber nur etwa 10% werden symptomatisch und nur 3% versterben daran (5).

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms ist weltweit unterschiedlich, beispielsweise zeigt sich in Europa ein Nord-Süd-Gefälle. Für Schweden liegen Inzidenzen von 90,9 Erkrankte/100.000 Männer vor, für Spanien werden 35,9 Erkrankte/100.000 Männer angegeben. Die weltweit höchste beschriebene Inzidenz findet sich in den USA (124,8/100.000), insbesondere bei afroamerikanischen Männern (185,4/100.000) (3). Die Inzidenzrate des Prostatakarzinoms stieg von 1987 bis 1992 deutlich an, nach dem das Serum-PSA-Screening zunehmend eingesetzt wurde.

Mit etwa 307.000 Todesfällen im Jahr 2012 stellt das Prostatakarzinom weltweit die fünft häufigste Todesursache durch Krebs bei Männern dar (1). In Deutschland steht das Prostatakarzinom mit 10,1% an dritter Stelle der tödlich verlaufenden Tumoren bei Männern, bei der Betrachtung aller Todesursachen an siebter Stellen. In Deutschland sterben pro Jahr etwa 12.000 Patienten an den Folgen eines Prostatakarzinoms, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei ca. 69 Jahren liegt. Die weitaus häufigste Todesursache sind die kardiovaskulären Erkrankungen (4).

Die Sterblichkeitsraten ist im Laufe der Zeit in mehreren westlichen Ländern jedoch zurückgegangen, ein Trend, der auf eine frühere Erkennung, eine verbesserte Behandlung und Veränderungen in der Zuordnung von Todesursachen zurückzuführen sein könnte (5).

Insgesamt ist das Prostatakarzinom durch einen sehr variablen Krankheitsverlauf charakterisiert, was unter anderem durch eine deutliche molekulare Heterogenität erklärt werden kann und zu einer großen Herausforderung für die klinische Behandlung dieser Karzinome führt (6). Einige Tumoren wachsen langsam über Jahre, bleiben häufig sogar unerkannt und die Patienten versterben auf Grund anderer Erkrankungen des Alters z.B. des Herz-Kreislauf-Systems. Andere Tumore dagegen wachsen aggressiv über die Prostatakapsel hinaus, metastasieren in Lymphknoten und Knochen und führen früh zum Tode.

1.2 Therapiekonzepte

Die Früherkennung mittels PSA-Screening, die verbesserte morphologische Diagnostik sowie die Weiterentwicklung der chirurgischen und konservativen Therapiekonzepte haben in den letzten 50 Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Morbidität und Mortalität des Prostatakarzinoms geführt (7). Therapiemöglichkeiten beim lokalisierten Tumor umfassen im Wesentlichen kurative Therapieansätze wie die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie und die Brachytherapie. Daneben bestehen die palliativen Therapieformen wie die Hormontherapie sowie das Konzept der aktiven Überwachung (Active Surveillance) und das abwartendes Verhalten bzw. die langfristige Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie (Watchful Waiting).

Gemeinsam mit dem Patienten muss der Kliniker versuchen eine optimale Therapiestrategie festzulegen, bei der auch an Nebenwirkungen der einzelnen Behandlungen, die zu erwartenden Lebensqualität des Patienten nach der Therapie sowie das Alter und mögliche Komorbiditäten zu berücksichtigen sind.

Gravierende Nebenwirkungen und Folgen der lokalen Therapie des Prostatakarzinoms sind Sexualstörungen in Form von erektiler Dysfunktion, Störungen der Kontinenz und Harnblasenfunktion sowie Dick- und Enddarmbeschwerden. Eine für radiotherapeutische Verfahren spezifische Nebenwirkung ist das Auftreten von Zweitmalignomen (8).

Bei der Behandlung insbesondere des lokalisierten Karzinoms ist daher eine altersangepasste, risikoorientierte und individuelle Indikationsstellung für eine entsprechende Therapie sinnvoll.

Die aktive Überwachung (Active Surveillance) kommt für Patienten mit klinisch indolenten Karzinomen in Frage. Diese sollten laut der S3-Leitlinien einen Gleason-Score ≤ 6 im klinischen Stadium cT1 und cT2 und Tumornachweis in ≤ 2 Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stenzen bei $\leq 50\%$ Tumor pro Stanze zeigen. Hierbei ist eine eng-

maschige Tumorkontrolle mittels PSA, digitaler rektaler Untersuchung und transrektalem Ultraschall die Voraussetzung. Patienten in gutem Allgemeinzustand und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren mit einem lokalisierten Tumor profitieren meist von einer kurativen Therapieform. Die palliative Therapie verbleibt als Möglichkeit, wenn eine Heilung aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums ausgeschlossen ist. Die Zielsetzung ist hier die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität und das Fortschreiten der Tumorerkrankung zu verlangsamen.

Folglich ist es von größter Wichtigkeit, Patienten möglichst früh in bestimmte Risikogruppen einordnen zu können und die Wahrscheinlichkeit voraussagen zu können, ob sie eine indolente oder aggressive Form des Prostatakarzinoms haben.

Die Gefahr einer Überdiagnostik und Übertherapie eines Prostatakarzinoms, das den Patienten in seiner Lebenserwartung nicht bedroht, muss im Zuge des PSA-Screenings diskutiert werden. Die Folgen einer Übertherapie eines in vielen Fällen langsam wachsenden Prostatakarzinoms mit langer Gesamtüberlebenszeit, sind gegenüber einem Verlust der Lebensqualität durch Therapiefolgen wie Inkontinenz, erektile Dysfunktion und Darmschädigungen abzuwägen.

Eine frühzeitige Operation reduziert die Prostatakarzinom-spezifische Letalität eines indolenten Tumors nur gering (absolute Risikoreduktion: 2,6%). Dagegen sind dauerhafte Urininkontinenz und erektile Dysfunktion bei operierten Patienten deutlich häufiger (9).

Die häufigste angewandte Risikostratifizierung bei Prostatakrebs sind die D'Amico-Klassifikation (10) und die des National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hier wird eine Einteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in Gruppen mit niedrigem, mittleren und hohem Rezidiv-Risiko nach radikaler Prostatektomie, perkutaner Strahlentherapie oder Brachytherapie basierend auf den Serum-PSA-Werten, dem klinischen Stadium und dem aus den Biopsien vorliegenden Gleason-Score vorgenommen, der in drei Gruppen G1-3, d. h. Gleason-Score 6 versus Gleason-Score 7 versus Gleason-Scores 8-10 aufgeteilt wird.

1.3 TNM-Klassifikation

Die klinischen Tumorstadien nach der TNM-Klassifikation sind folgendermaßen definiert:

T1:

Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebende Verfahren sichtbar ist

T1a: Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes

T1b: Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in mehr als 5 % des resezierten Gewebes

T1c: Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z. B. wegen erhöhtem PSA)

T2:

Tumor begrenzt auf die Prostata

T2a: Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger

T2b: Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens

T2c: Tumor in beiden Lappen

T3:

Tumor durchbricht die Prostatapsel

T3a: Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig) eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalbes

T3b: Tumor infiltriert Samenblase(n)

T4:

Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. Sphincter externus, Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert.

N:

Regionäre Lymphknoten

N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1: regionäre Lymphknotenmetastasen

M:

Fernmetastasen

M0: keine Fernmetastasen

M1a: Nachweis von extraregionären Lymphknotenmetastasen

M1b: Knochenmetastasen

M1c: Andere Lokalisation(en)

Daraus ergibt sich einer Tumorstadiengruppierung nach UICC

Stadium I: T1a, T2a N0 M0

Stadium II: T2b, T2c N0 M0

Stadium III: T3, T4 N0 M0

Stadium IV: Jedes T N1 M0

Jedes T Jedes N M1

(TNM Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage UICC)

Ein niedriges Risiko haben Patienten mit einem PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, einem Gleason-Score ≤ 6 und cT-Kategorie 1c - 2a. Ein intermediäres Risiko liegt bei einem PSA-Wert > 10 ng/ml - 20 ng/ml, einem Gleason-Score 7 und einer cT-Kategorie 2b vor. Das höchste Risiko haben Patienten mit einem PSA-Wert > 20 ng/ml, einem Gleason-Score ≥ 8 und einer cT-Kategorie 2c (11).

Somit ist neben dem klinischen Stadium und dem Serum-PSA-Wert das Gleason-Grading des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose ein starker prognostischer Marker und hat großen Einfluss auf die Therapieentscheidung (12).

1.4 Entwicklung des Gleason-Gradings

Das Gleason-Grading System für das Prostatakarzinom wurde zwischen 1966 und 1974 von Donald F. Gleason und der Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group (VACURG) entwickelt.

Im Gleason-Score des ursprünglichen Bewertungssystems wurden fünf Tumorstadiumsmuster definiert, basierend auf architektonischen Merkmalen des Tumors. Zytologische Atypien, Zellzahlen oder der mitotischen Aktivität werden beim Gleason-System nicht berücksichtigt, was im Gegensatz zu vielen Grading-Systemen anderer Tumorentitäten steht. Angesichts der unterschiedlichen Morphologie des Prostatakarzinoms, wurde der Grad des am häufigsten vorkommende Musters und der Grad des zweithäufigsten Musters ursprünglich sowohl an den transurethralen Resektaten als auch an der radikalen Prostatektomie addiert, um einen Gleason-Score zu erhalten (13).

Muster 1 wurde von Gleason damals als sehr gut differenzierte, dicht gepackte, kleine, uniforme Drüsen in umschriebenen Herden definiert.

Muster 2 bestand aus gut differenzierten, in Größe und Form variablen Drüsen, mit weniger klar umschriebenen Tumorgrenzen. Ein "milder Grad" von kribriformen Mustern war hier erlaubt.

Muster 3 zeigte eine diffuse Infiltration des Stromas durch mäßig differenzierte, kleine bis große Drüsen. Dazu gehörten auch variable kribriforme und papilläre Muster.

Muster 4 bestand aus Tumoren mit einem unregelmäßigen Wachstum fusionierter Drüsen aus großen polygonalen Zellen, häufig mit klarem Zytoplasma, die einem klarzelligen Nierenzellkarzinom ähnelten.

Muster 5 war auf undifferenzierte Karzinome mit geringer oder keiner Drüsendifferenzierung und diffuser Infiltration des Stromas beschränkt, die an ein kleinzelliges Karzinom der Lunge erinnerten (13).

In den darauffolgenden 40 Jahren hat sich die histologische und klinische Diagnostik des Prostatakarzinoms zusammen mit seiner Behandlung weiterentwickelt, was zu einer Revision des Gleason-Systems führte, die im Jahr 2005 und im Jahr 2014 kodifiziert wurde, um seine Reproduzierbarkeit und den prognostischen Wert des Gradings zu verbessern (14). So basierte das Gleason-Grading anfänglich auf den Ergebnissen nach radikaler Prostatektomie oder transurethralen Resektionen. Stanzbiopsien spielten zunächst kaum eine Rolle. Ende der 1980er Jahre kam es zu einer deutlicher Zunahme der Feinnadel-Stanzbiopsien. Zudem wurden durch das PSA-Screening Prostatakarzinome früher entdeckt. Der immunhistochemische Nachweis für Basalzellen und die Alpha-Methylacyl-Coenzym-A-Racemase (AMACR) wurden eingeführt, was sich bei der Beurteilung kleiner Tumorherde sowie bei der Unterscheidung von Karzinom und gutartigen Veränderungen als nützlich erwies. Durch die damit einhergehende deutlich angestiegene Inzidenz niedrig maligner Prostatakarzinome wurde eine grundlegende Überarbeitung des Gleason-Gradings nötig, um eine bessere Stratifizierung klinisch relevanter Erkrankungen zu ermöglichen.

1.5 Konsensus-Konferenz 2005

Um den prognostischen Wert des Gradings zu verbessern berief die International Society of Urological Pathology (ISUP) 2005 eine erste Konsensuskonferenz ein und modifizierte das Gleason-System (15).

Die Existenz des Gleason-Musters 1 wurde in Frage gestellt und es wurde vereinbart, die Gleason-Muster 1 und 2 nicht an den Nadelbiopsien zu diagnostizieren. Ein Konsens darüber, wie das Gleason-Muster 2 in den radikalen Prostatektomiepräparaten zu sehen ist, konnte nicht erreicht werden.

Das Gleason-Muster 4 wurde um schlecht ausgebildete Drüsenmuster erweitert und kleine runde, gleichförmige kribriforme Drüsen mit regelmäßigen Lumina wurden ebenfalls dem Muster 4 zugeordnet.

Für die Nadelbiopsien wurde empfohlen, das primäre Muster und das am schlechtesten differenzierte Muster (nicht das sekundäre) in den Gleason-Score einzuschließen, auch wenn das schlecht differenzierte Muster unter 5% des Tumolvolumens liegt. Kleine Karzinomanteile niedriggradiger Differenzierungen bei extensivem hochgradigen Karzinom sollten dagegen ignoriert werden.

Nicht unerwartet führte dies in nachfolgenden Validierungsstudien zu einem signifikanten Up-grading der Fälle (16). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das modifizierte Gleason-Grading in der Nadelbiopsie mit dem Gleason-Score der radikalen Prostatektomie, dem Tumorstadium und dem biochemischen rezidivfreien Überleben genauer korreliert als das originale Gleason-Grading und somit eine Verbesserung in der prognostischen Signifikanz erbrachte (17-21).

1.6 Konsensus-Konferenz 2014

Im Jahr 2014 berief die ISUP eine zweite Konsensuskonferenz ein, da sich mittlerweile ein erneuter Modifikationsbedarf der Prostatakarzinom-Graduierung ergab. Hier sollten weitere Veränderungen und Empfehlungen erörtert, und das neue ISUP-Gradingssystem eingeführt werden. Gründe für diese erneute Konferenz lagen unter anderem im fehlendem Konsens verschiedener Aspekte des Graduierens, bzw. nicht bearbeiteter Graduierungsaspekte während des 2005-Treffens. Zudem hat sich seit 2005 der Forschungs- und Wissensstand über das Prostatakarzinom weiterentwickelt. Veränderungen in der Behandlung von Prostatakarzinomen ließen einige Kliniker das bisher bestehende Graduierungssystem angreifen, was eine Reaktion auf Seiten der Pathologie erforderlich machte (22, 23).

Bei der Konferenz 2014 wurde beschlossen, dass kribriiforme Drüsen, ungeachtet ihrer Morphologie, dem Gleason-Muster 4 zugeordnet werden. Denn zahlreiche Studien konnten bis dahin belegen, dass kribriiforme Drüsenmuster mit einem biochemischen Therapieversagen, einer extraprostatatischen Tumorausdehnung, positiven Schnitträndern, Fernmetastasen und erkrankungsspezifischem Tod assoziiert sind (24-28).

Glomeruloide Drüsen sollen unabhängig von ihrer Morphologie dem Gleason-Muster 4 zugeordnet werden. Glomerulationen werden hierbei als dilatierte Karzinomdrüsen mit einseitig wandadhärenten glomeruloiden bzw. kribriiformen Tumorepithelformationen, die in das Lumen vorwachsen definiert, sodass bei oberflächlicher Betrachtung der Eindruck eines Glomerulus der Niere entsteht. Auf der Konsensuskonferenz 2005 konnte hier keine Einigung erzielt werden, wie diese Mustervariante graduiert werden soll. Eine Studie aus dem Jahr 2009 von Lotan und Epstein erbrachte, dass glomeruloide Drüsen in einem hohen Prozentsatz mit einem begleitenden Gleason-Muster 4 oder gar 5 assoziiert sind (29). Die Graduierung muzinöser Prostatakarzinome soll sich am zugrunde liegenden Wachstumsmuster orientieren und nicht prinzipiell als Gleason-Muster 4 bewertet werden. 2005 befürworteten noch etwa die Hälfte der Teilnehmer der Konsensuskonferenz, das muzinöse Adenokarzinom per definitionem als Gleason-Muster 4 zu diagnostizieren. Neure Studien konnten allerdings aufzeigen, dass bei einer muzinösen Tumordifferenzierung Patien-

ten klinisch und biochemisch rezidivfrei blieben. Zudem zeigten sich keine Unterschiede im Gesamtüberleben bei Patienten mit gewöhnlichen bzw. muzinösen Prostatakarzinomen, so dass sich muzinöse Adenokarzinome der Prostata möglicherweise sogar weniger aggressiv als gewöhnliche Karzinome verhalten (30, 31).

Das intraduktale Prostatakarzinom ohne assoziierte invasive Karzinomanteile soll keinen Gleason-Score erhalten. Es sollte jedoch im Befund eine häufige Assoziation mit einem aggressiven invasiven Karzinom hervorgehoben erläutert werden.

Somit wurden in der Konsensuskonferenz von 2014 also folgende Morphologien innerhalb der Gleason-Muster festgelegt:

Das Gleason-Muster 4 beinhaltet kribriforme, fusionierte und schlecht geformte Drüsen.

Für die Diagnose des Gleason-Musters 4 sollte die Tumorkomponente im 10 x Objektiv sichtbar sein.

Gelegentliche oder scheinbar schlecht geformte oder fusionierte Drüsen zwischen wohlgeformten Drüsen sind nicht hinreichend für die Diagnose des Musters 4.

Alle glomeruloiden Drüsen sollen als Gleason-Muster 4 diagnostiziert werden, unabhängig von ihrer Morphologie.

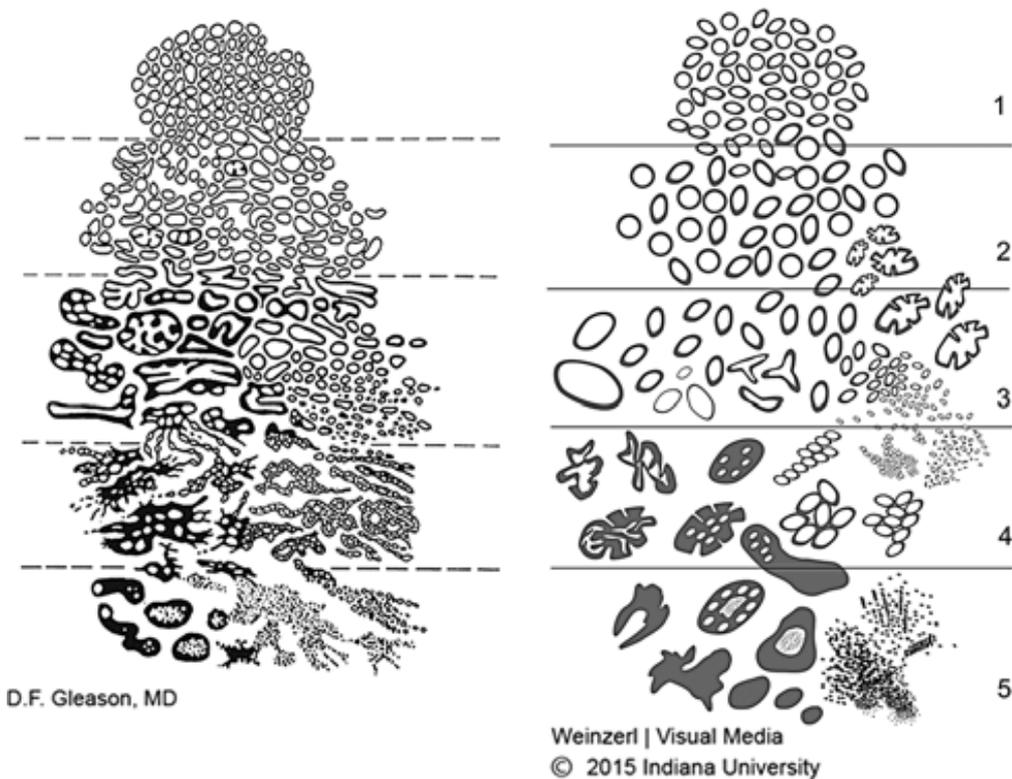
In Fällen mit einer Borderline-Morphologie zwischen den Gleason-Mustern 3 und 4 mit Quetschartefakten soll der niedrigere Grad vorgezogen werden.

Verzweigte Drüsen sind im Gleason-Muster 3 erlaubt.

Kleine solide Zellzylinder repräsentieren das Gleason-Muster 5.

Solide mittelgroße bis große Zellnester mit rosettenartigen Arealen sollen als Gleason-Muster 5 betrachtet werden.

Das Vorhandensein einer zweifelsfreien Komedonekrose ist, auch wenn sie nur fokal vorliegt, ein Hinweis für das Gleason-Muster 5 (23).



(Aus (22))

1.7 Limitierungen des Gleason-Gradings

Bei der Anwendung des Gleason-Systems ergeben sich jedoch zum Teil erhebliche Mängel bei der Anwendung, die Auswirkungen auf die Patientenversorgung haben. So kann ein Gleason-Score 7 ein vorwiegend gut differenziertes Karzinom mit einer geringeren schlecht differenzierten Komponente (Gleason 3 + 4 = 7) oder ein meist schlecht differenziertes Karzinom mit einer kleineren gut differenzierte Komponente (4 + 3 = 7) darstellen. Behandlungsentscheidungen, die mit einer vereinfachten Einzel-Gleason-Punktzahl von 7 getroffen werden verkennen, dass 3 + 4 = 7 und 4 + 3 = 7 prognostisch sehr unterschiedlich sind (32).

Eine andere kritische Schwäche des Gleason-Systems ist, dass in der Praxis einem gut differenzierten Karzinom die niedrigste Punktzahl einer 6 zugewiesen wird, die auf einer Skala von 2-10 liegt. Dies führt zu einer logischen, aber fehlerhaften Annahme eines Teil der Patienten, dass ihr Krebs in der Mitte der Skala ist. Hierdurch wird die Angst vor einer Krebsdiagnose mit dem Glauben, dass der Krebs aggressiv ist und ihre Prognose intermediär sei, geschürt. Dies führt zu einer Erwartung, dass eine Behandlung notwendig ist (23).

In den bisher verwendeten Klassifizierungssystemen werden Tumore mit einem Gleason-Score von 7 als Einheit betrachtet und nicht zwischen den Scores 3 + 4 und 4 + 3 unterschieden, obwohl mittlerweile verschiedene Studien eine deutlich schlechtere Prognose der 4 + 3 Tumoren belegen (32-36).

Eine weitere Limitierung des Gleason-Gradings liegt in der als mäßig bis hoch einzuschätzenden Rate des „Up-gradings“ von der Biopsie zum radikalen Prostatektomiepräparat. So zeigt unter anderem die Studien von Pinthus et al., dass etwa die Hälfte aller Tumoren, die in der Biopsie mit dem Gleason-Score 6 bewertet wurden, bei der anschließenden Operation gesamthaft als Gleason-Score 7 betrachtet wurden (37).

Darüber hinaus ist das Prostatakarzinom-Grading beträchtlich in der Reproduzierbarkeit der Fälle durch die Interobserver-Variabilität eingeschränkt (38).

1.8 Neue ISUP-Gruppen/WHO Klassifizierung

Unter Berücksichtigung einer multinationalen Validierungsstudie entstanden die ISUP-Gruppen als genauere und vereinfachte Klassifikation zur Stratifizierung des Prostatakarzinoms (22, 39).

Zuletzt wurde dieses neue Graduierungssystem von der International Society of Urological Pathology (ISUP) vorgeschlagen (40). Dieses ist in die Ausgabe 2016 der WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs integriert worden (23).

Wesentliche Änderungen der ISUP Gradings gegenüber der letzten Aktualisierung im Jahr 2010 beinhalten die Festlegung von fünf verschiedenen ISUP-Gruppen basierend auf dem Gleason-Score:

ISUP-Gruppe 1 = Gleason-Score ≤ 6 ,

ISUP-Gruppe 2 = Gleason-Score 3 + 4 = 7a,

ISUP-Gruppe 3 = Gleason-Score 4 + 3 = 7b,

ISUP-Gruppe 4 = Gleason-Score 8 und

ISUP-Gruppe 5 = Gleason-Score ≥ 9 .

Die Gleason-Scores 2-5 sind praktisch vollständig verschwunden. Des Weiteren wurde eine Modifizierung der morphologischen Kriterien des Gleason-Musters 4 eingeführt (23). Demzufolge werden verschiedene Wachstumsmuster einschließlich schlecht geformter, verschmolzener, kribriiformer und glomeruloïder Drüsen nun als Gleason-Muster 4 betrach-

tet. Somit werden bestimmte Muster, die Gleason als einen Score 6 definierte heutzutage als Score 7 eingestuft, was dazu geführt hat, dass Karzinome mit einem zeitgenössische Gleason-Score 6 eine bessere Prognose als historische Gleason-Score 6 Karzinome haben.

Die neuen fünfstufige ISUP-Gruppen scheinen die Prostatabiologie wesentlich präziser widerzuspiegeln, als das originale Gleason-System und sind somit genauer in der Vorhersage einer Progression der Erkrankung als das dreistufige Gleason-System (23).

Die ISUP-Gruppe 1 (Gleason-Score 6) besitzt eine exzellente Prognose, wie eine große multiinstitutionellen Studie zeigte und das Risiko einer modalen Metastasierung ist äußerst gering.

Die ISUP-Gruppe 2 (Gleason-Score 3 + 4 = 7a) besitzen eine sehr gute Prognose und metastasiert selten.

Die ISUP-Gruppe 3 (Gleason-Score 4 + 3 = 7b) hat eine signifikant schlechter Prognose als die ISUP-Gruppe 2 (Gleason-Score 3 + 4 = 7a). Im ursprünglichen Gleason-System wurde die Gleason-Scores 3 + 4 und 4 + 3 unter dem Gleason-Score 7 zusammengefasst.

Die ISUP-Gruppe 4 (Gleason-Score 4 + 4 = 8) wird nicht länger als höchstmöglicher Grad betrachtet (im Gegensatz zum Gleason-Score 8-10) und hat eine signifikant bessere Prognose als die ISUP-Gruppe 5 (Gleason-Score 9-10).

In der ISUP-Gruppe 5 entfällt die Notwendigkeit zwischen den Gleason-Scores 4 + 5, 5 + 4 und 5 + 5 zu unterscheiden, genauso wie in der ISUP-Gruppe 1 die Unterschiede zwischen den Gleason-Scores 2 + 2, 2 + 3, 3 + 2 und 3 + 3 nivelliert wurden (22).

Die aktuelle Anwendung des Gleason-Gradings unterscheidet sich somit deutlich vom ursprünglichen System. Die neue ISUP-Gruppen erlauben eine präzisere Stratifizierung der Tumore. Sie vereinfachen die Anzahl der Graduierungskategorien der Gleason-Scores 2 - 10, so dass die niedrigste ISUP-Gruppe 1 ist und nicht 6 wie beim Gleason-Score.

Das gegenwärtige modifizierte Gleason-Graduierungssystem, welches die Basis der neuen Graduierungsgruppen bildet, weist nun signifikante Änderungen zum ursprünglichen Gleason-Scoring auf.

Eine Reihe von kürzlich veröffentlichten Studien bestätigten unabhängig die ISUP-Graduierungsgruppen als prognostischen Marker für das biochemische Rezidiv sowie den krankheitsspezifischen Tod von Patienten (41-43). Während in einigen Studien prognostische Vorteile der neuen Klassifikation beobachtet wurden, sahen andere keinen signifikanten Unterschied zum ehemaligen Gleason-Grading (42, 44). Es muss davon ausgegangen

werden, dass die erwähnten Studien in Bezug auf die Endpunkte für die Überlebensanalyse und Behandlungsstrategien der Patienten variieren, unterschiedliche Studiendesigns aufweisen und somit schlecht vergleichbare Daten aufzeigen.

1.9 Ziel der Studie

Ziel unserer Studie war es, den prognostischen Wert sowie die Häufigkeit des Up-gradings von der diagnostischen Biopsie zum radikalen Prostatektomiepräparat zwischen der ehemaligen Gleason-Grading und den ISUP-Gruppen zu vergleichen. Diagnostische Biopsien und radikalen Prostatektomiepräparate wurden erneut gesichtet und nach der neuen ISUP Klassifikation bewertet.

Als Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben nach der Operation als Parameter verwendet, um die prognostische Bedeutung der neuen ISUP-Graduierungsgruppen zu analysieren. Das progressionsfreie Überleben spiegelt dabei den Zeitraum zwischen kurativer Therapie (Operation) und einem erneuten PSA-Anstieg, definiert als biochemisches Versagen, wider.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden Patienten mit einem Adenkarzinom der Prostata eingeschlossen, die zwischen 2002 und 2015 in der Abteilung für Urologie der Alb-Fils-Kliniken, Klinik am Eichert in Göppingen operativ entsprechend einer radikalen Prostatektomie (RPE) oder einer transurethralen Prostataresektion (TUR) behandelt wurden und deren Gewebe am Institut für Pathologie der Alb-Fils-Kliniken, Klinik am Eichert in Göppingen histologisch untersucht wurde. Mit Hilfe des Suchwortes „Prostatakarzinom“ und der zeitliche Einschränkung „ab 01.01.2002“ wurden hierbei Patientendaten und die jeweiligen Befundberichte aus der Datenbank des Instituts für Pathologie der Alb-Fils-Kliniken, Klinik am Eichert in Göppingen extrahiert. Zusätzlich wurden die klinischen Daten aus der Abteilung für Urologie der Alb-Fils-Kliniken, Klinik am Eichert in Göppingen hinzu gezogen.

Dabei fanden sich 203 Patienten, bei denen ausschließlich ein radikales Prostatektomiepräparat vorlag.

Bei weiteren 339 Patienten lagen zusätzlich zum radikalen Prostatektomiepräparat korrespondierende präoperative Biopsien des Tumors vor.

Dementsprechend ergab sich eine Kohorte von insgesamt 542 Patienten.

Aus den Akten wurden folgende Parameter erhoben:

- Geburtsdatum
- Op-Datum
- Operationsart (radikale Prostatektomie, transurethrale Resektion, palliative transurethrale Resektion)
- TNM-Klassifikation
- Gleason-Score
- präoperativer PSA-Wert einschließlich Abnahme-Datum
- präoperative Hormongabe einschließlich Name des Medikaments
- präoperative Finasterid-Gabe
- letzter aktueller PSA-Wert
- Datum der letzten Nachsorge = Gesamtüberleben
- biochemisches Rezidiv (definiert als postoperative PSA-Erhöhung von $\geq 0,2$ ng/ml)
- Datum biochemisches Versagen = progressionsfreies Überleben

- Jahre bis zum Rezidiv
- Bestrahlung
- biochemisches Rezidiv nach Bestrahlung
- Hormontherapie
- Datum Beginn der Hormondeprivation einschließlich Name des Medikaments
- Chemotherapie mit Datum der Erstgabe einschließlich Name des Medikaments
- andere Therapie mit Datum Beginn einschließlich Name des Medikaments
- klinisches Versagen mit Datum
- Versterben mit Angabe des Todestags
- am Prostatakarzinom verstorben = erkrankungsspezifisches Überleben.

2.1 Materialbearbeitung

Nach Eingang des Operationsmaterials am Institut für Pathologie der Alb-Fils-Kliniken, Klinik am Eichert in Göppingen erfolgte für jedes Einsendegefäß die Registrierung im Datenprogramm mit Zuordnung einer Eingangsnummer. Nach zeitgerechter Fixation in ausreichend 4%igem Formalin wurde das Material von einem Pathologen makroskopisch beschrieben und vermessen sowie weitgehend standardisiert zugeschnitten.

Die Biopsien wurden jeweils komplett eingebettet. Bei den radikalen Prostatektomien wurden zunächst die Seitenlappen mit unterschiedlich farbiger Tusche markiert. Dann erfolgte der Zuschnitt mit Einbettung der Samenleiterabsetzungen beidseits, der Samenblasen beidseits, der Absetzungsränder des Harnblasenbodens und der Apex beidseits nach lamellierender Aufarbeitung. Die Prostata wurde weiter in ca. 4 mm starke Scheiben lamelliert und mindestens drei komplette Scheiben der Prostata jeweils von proximal, medial und distal eingebettet, wobei hier jeweils noch eine Aufteilung in ventrale und dorsale Anteile erfolgte. Somit entstanden von einem Prostatektomiepräparat mindestens 20 Blöcke. Zusätzlich eingesandte Lymphknoten wurden ebenfalls präpariert, gezählt und eingebettet. Das Gewebe wurde danach technisch prozessiert, dass heißt in Automaten dehydriert, fixiert und paraffinimprägniert, anschließend ausgegossen und erneut in Paraffin eingegossen, so dass an Schlitten- bzw. Rotationsmikrotomen Schnitte von ca. 2,5 bis 5 Mikrometern Dicke angefertigt werden konnten.

Standardmäßig wurden die Schnitte mit der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) angefärbt. Zusätzlich wurden einzelne Schnitte mit der Perjod-Acid-Schiff'schen Reaktion (PAS) gefärbt.

2.3 Färbungen

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung ist eine der am häufigsten verwendeten Routinemethoden zur Übersichtsfärbung histologischer Präparate. Sie ist eine dichromatische Färbung, die sich aus dem Hämatoxylin-Farbstoff, bzw. seinem Oxidationsprodukt Hämatein, für den Zellkern und dem Eosin-Farbstoff für das Zytoplasma zusammensetzt. Hämatoxylin, ein Naturfarbstoff, der aus dem Blauholzbaum gewonnen wird, ist ein kationischer oder basischer Farbstoff, der eine Affinität zu negativ geladenen, d. h. anionischen oder sauren Zellbestandteilen hat. Er bindet in den Zellkernen an den Nucleinsäuren und färbt dadurch die Zellkerne zunächst rötlich-braun an. Nach einer Erhöhung des pH-Wertes durch einfaches spülen mit Leitungswasser schlägt der Farbton in die typische blau-violett Färbung um. Eosin ist im Gegensatz dazu ein synthetisch hergestellter anionischer oder saurer Farbstoff, der an positiv geladene, d. h. kationische oder basische Zellbestandteile bindet. Er färbt das Zytoplasma und andere basische Zellbestandteile je nach dem Grad ihrer Acidophilie stärker rosa-rot an. Nach einer Spülung in einer aufsteigenden Alkoholreihe, bei der das Wasser aus dem Gewebeschnitt verdrängt wird, und Klärung in Xylol kann das Gewebe mit einem Eindeckmittel und einem Deckglas abgedeckt werden. Dadurch bleiben das Material und die Färbung für Jahrzehnte erhalten und beurteilbar.

Die PAS-Färbung ist eine histochemische Reaktion zum Nachweis bestimmter kohlenhydrathaltiger Komponenten, deren freie Glykogengruppe durch Perjodsäure zu Aldehydgruppen oxidiert werden. Zu diesen kohlehydrathaltigen Komponenten gehören unter anderem Glykogen, Pilzzellwände, Basalmembranen, neutrale Mucopolysaccharide, bestimmte epitheliale Sulfonamide und Sialomucine, Sphingomyelin, Kolloid der Schilddrüse und die Pars intermedia der Hypophyse. Diese reagieren dann mit der im Schiff'schen Reagens enthaltenen schwefelsauren Fuchsin, was eine rot-violette Anfärben dieser Substanzen bewirkt. Danach wird die überschüssige fuchsin-schweflige Säure durch eine Sulfitspülung entfernt. Zur Kontrastierung wird eine Kernfärbung mit Hämalaun angeschlossen, was die Zellkerne blau erscheinen läßt.

Alle Operationspräparate der radikalen Prostatektomien und alle präoperativen Prostatabiopsien wurden im Rahmen der Krankenversorgung routinemäßig von Pathologen des Instituts für Pathologie der Alb-Fils-Kliniken, Klinik am Eichert in Göppingen beurteilt und entsprechend der jeweils aktuellen Leitlinie nach dem Gleason-Grading eingestuft.

2.4 Reevaluierung

Im Rahmen dieser Studie wurden alle vorliegenden Präparate hinsichtlich des Gratings erneut gesichtet und evaluiert. Hierzu wurden die Kriterien der ISUP Konsensuskonferenz von 2014, welche in die aktuellen WHO-Leitlinien aufgenommen wurden, verfolgt. Diese sind umfassend in der Einleitung dieser Schrift aufgeführt. Jeder Tumorfokus wurde dabei einzeln bewertet und abschließend eine Gesamteinschätzung („übergeordneter Gleason-Score“) vorgenommen.

2.5 Analysemethoden

Die Rohdaten wurden in einer Excel-Liste dokumentiert, während die Datenanalyse mit dem Statistikprogramm SPSS Inc, Chicago, IL durchgeführt wurden.

Chi-Quadrat-Tests wurden für den statischen Vergleich der Frequenz des biochemischen Rezidives zwischen dem ehemaligen Gleason-Grading und den ISUP-Gruppen als kategoriale Variablen verwendet.

Kaplan-Meier-Kurven veranschaulichen das progressionsfreie Überleben nach der Behandlung in Korrelation zum Gleason-Grading und den ISUP-Gruppen, welches statistisch mit dem Log-rank Test evaluiert wird.

Um univariable Unterschiede im progressionsfreien Überleben zwischen dem Gleason-Grading und den ISUP-Gruppen zu analysieren, wurde das univariate Cox Proportional Hazard Modell verwendet.

Multivariable Cox Proportional Hazards Modelle wurden durchgeführt, um die Abhängigkeit zwischen dem Gleason-Grading bzw. den ISUP-Gruppen und weiteren, die Prognose beeinflussenden Variablen auf das progressionsfreie Überleben zu analysieren.

Der Gleason-Score $3 + 3 = 6$ bzw. die ISUP-Gruppe 1 wurden als Referenzgruppe für die Hazard Ratios verwendet.

Das Grading der Biopsien wurde mit den präoperativen PSA-Werten (\leq / $>$ 10 ng/ml) verglichen.

Das Grading der radikalen Prostatektomiepräparate wurde ebenfalls mit präoperativen PSA-Werten (\leq / $>$ 10 ng/ml), der pathologischen T-Klassifizierung (pT2, pT3a, pT3b, pT4), dem Lymphknotenstatus (pN0, pN1) und dem chirurgischen Randstatus (pR0, pR1) verglichen.

2.6 TNM-Stadium des Patientenkollektivs

In der Patienten-Kohorte fanden sich bei den radikalen Prostatektomiepräparaten 348 Patienten (67,8%) mit einem pathologischen TNM-Stadium pT2. 82 Patienten (16,0%) zeigten das TNM-Stadium pT3a und 80 Patienten (15,6%) zeigten das TNM-Stadium pT3b. Bei lediglich 3 Patienten (0,6%) lag das TNM-Stadium pT4 vor. 492 Patienten (90,8%) hatten zum Zeitpunkt der Operation keine Lymphknotenmetastasierung. Bei 50 Patienten (9,2%) konnten tumorbefallen Lymphknoten histologisch gesichert werden. Eine extraprostatiche Tumorausdehnung lag bei 165 Patienten (32,2%) vor. Bei 413 Patienten (76,2%) konnte der Tumor komplett entfernt werden, d. h. hier konnte ein pR0-Stadium erreicht werden. Bei 129 Patienten (23,8%) war Tumorgewebe histologisch randbildend, so dass hier ein pR1-Stadium vergeben werden musste.

Die Patienten- bzw. Tumor-Charakteristika sind in Tabelle 1 aufgelistet.

2.7 Gleason-Score des Patientenkollektivs

Der Gleason-Score verteilte sich in der Patienten-Kohorte an den radikalen Prostatektomiepräparaten folgendermaßen:

173 Patienten (31,9%) zeigten einen Gleason-Score ≤ 6 . Bei 207 Patienten (38,2%) lag der Gleason-Score $3 + 4 = 7a$ vor, bei 50 Patienten (9,2%) der Gleason-Score $4 + 3 = 7b$. Bei 72 Patienten (13,3%) wurde der Gleason-Score 8 vergeben und bei 40 Patienten (7,4%) wurde ein Gleason-Score ≥ 9 diagnostiziert.

An den Biopsien lag bei 224 Patienten (66,1%) ein Gleason-Score ≤ 6 vor. Bei 87 Patienten (25,7%) zeigte sich der Gleason-Score $3 + 4 = 7a$ und bei 12 Patienten (3,5%) der Gleason-Score $4 + 3 = 7b$. Bei ebenfalls 12 Patienten (3,5%) wurde der Gleason-Score 8 diagnostiziert und bei 4 Patienten (1,2%) lag ein Gleason-Score ≥ 9 an den Biopsien vor.

Die Tumor-Charakteristika sind in Tabelle 1 aufgelistet.

2.8 ISUP-Gruppen des Patientenkollektivs

Die ISUP-Gruppen verteilten sich dabei in der Kohorte wie folgt:

Bei den radikalen Prostatektomiepräparaten fielen 170 Patienten (31,4%) in die ISUP-Gruppe 1. 216 Patienten (39,9%) wurden der ISUP-Gruppe 2 zugeordnet. 82 Patient (15,1%) zeigten eine ISUP-Gruppe 3. 42 Patienten (7,7%) erhielten die ISUP-Gruppe 4 und 32 Patienten (5,9%) fielen der ISUP-Gruppe 5 zu.

Bei den Biopsien wurden 187 Patienten (55,2%) der ISUP-Gruppe 1 zugeordnet. 66 Patienten (19,5%) fiel in die ISUP-Gruppe 2. Bei 29 Patienten (8,6%) fand sich die ISUP-

Gruppe 3. Bei 34 Patienten (10,0%) lag eine ISUP-Gruppe 4 vor und bei 24 Patienten (6,8%) fand sich die ISUP-Gruppe 5 an den Biopsien.
Die Patienten- bzw. Tumor-Charakteristika sind in Tabelle 1 aufgelistet.

2.9 PSA-Werte des Patientenkollektivs

Der präoperative PSA-Wert lag bei 383 Patienten mit radikaler Prostatektomie (70,9%) unter 10 ng/ml. 157 Patienten (29,1%) zeigten einen präoperativen PSA-Wert von über 10 ng/ml.

Der Medienbereich bei den präoperativen PSA-Werten lag bei 7,35 ng/ml und rangierte von 0,0 bis 3202,0 ng/ml.

Tabelle 1: Ausgangsmerkmale der Patienten-Kohorte

Median (Bereich) präoperativer PSA [ng/ml]	7,35 (0,0-3202,0)	
präoperativer PSA		
<10 ng/ml [n (%)]	383 (70,9)	
>10 ng/ml [n (%)]	157 (29,1)	
pathologisches T-Stadium [n (%)]		
pT2	348 (67,8)	
pT3a	82 (16,0)	
pT3b	80 (15,6)	
pT4	3 (0,6)	
extraprostatistische Tumorausdehnung [n (%)]		
165 (32,2)		
Lymphknotenstatus [n (%)]		
pN0	492 (90,8)	
pN1	50 (9,2)	
Resektionsränder [n (%)]		
pR0	413 (76,2)	
pR1	129 (23,8)	
Gleason-Score	[n (%)] in den RPs n=542	[n (%)] in den Biopsien n=339
≤6	173 (31,9)	224 (66,1)
3+4	207 (38,2)	87 (25,7)
4+3	50 (9,2)	12 (3,5)
8	72 (13,3)	12 (3,5)
≥9	40 (7,4)	4 (1,2)
ISUP-Gruppe	[n (%)] in den RPs n=542	[n (%)] in den Biopsien n=339
1	170 (31,4)	187 (55,2)
2	216 (39,9)	66 (19,5)
3	82 (15,1)	29 (8,6)
4	42 (7,7)	34 (10,0)
5	32 (5,9)	23 (6,8)

3. Ergebnisse

3.1 Biochemisches Rezidiv

Auswertung und Beurteilung der Daten erfolgte nach den oben genannten Analysemethoden. Das progressionsfreie Überleben wurde hierbei als Endpunkt herangezogen um die prognostische Bewertung der unterschiedlichen Grading Systeme zu vergleichen. Als biochemisches Rezidiv wurde eine postoperative PSA-Erhöhung von $\geq 0,2$ mg/ml definiert.

Bei den radikalen Prostatektomiepräparaten zeigte sich bei einem Gleason-Score ≤ 6 bei 16 von 542 Patienten (9,2%) ein biochemisches Rezidiv. Bei einem Gleason-Score von $3 + 4 = 7a$ wurde bei 39 Patienten (18,8%) ein Rezidiv festgestellt. Bei der Patientengruppe mit einem Gleason-Score von $4 + 3 = 7b$ lag bei 23 Patienten (46,0%) ein Rezidiv vor. Bei einem Gleason-Score von 8 zeigten 40 Patienten (55,6%) ein Rezidiv und bei einem Gleason-Score ≥ 9 fand sich bei 27 Patienten (67,5%) ein biochemisches Rezidiv.

Bei den ISUP-Gruppen viel die Rezidivrate bei den radikalen Prostatektomiepräparaten wie folgt aus. In der ISUP-Gruppe 1 zeigten 10 Patienten (5,9%) ein Rezidiv. Bei der ISUP-Gruppe 2 fand sich bei 50 Patienten (23,1%) ein Rezidiv. In der ISUP-Gruppe 3 viel bei 44 Patienten (53,7%) ein Rezidiv auf. In der ISUP-Gruppe 4 wurde bei 18 Patienten (42,9%) ein Rezidiv festgestellt und in der ISUP-Gruppe 5 zeigten 23 Patienten (71,9%) ein Rezidiv.

Bei den Stanzbiopsien wurde bei einem Gleason-Score von ≤ 6 bei 48 Patienten (21,4%) ein Rezidiv festgestellt. Beim Gleason-Score $3 + 4 = 7a$ lag bei 31 Patienten (35,6%) ein Rezidiv vor. Sowohl beim Gleason-Score $4 + 3 = 7b$ und 8 zeigten jeweils 8 Patienten (jeweils 66,7%) ein Rezidiv. In der Patienten Gruppe mit einem Gleason-Score ≥ 9 lag bei 3 Patienten (75,0%) ein Rezidiv vor.

In der ISUP-Gruppe 1 wurde bei den Biopsien bei 26 Patienten (13,9%) ein Rezidiv festgestellt. In der ISUP-Gruppe 2 zeigten 23 Patienten (34,8%) ein Rezidiv. In der ISUP-Gruppe 3 lag bei 13 Patienten (44,8%) ein Rezidiv vor. In der ISUP-Gruppe 4 und 5 fand sich jeweils bei 18 Patienten (52,9% und 78,3%) ein biochemisches Rezidiv.

Die Häufigkeit des biochemischen Rezidives zu jedem Zeitpunkt nach der Behandlung steigt also mit Erhöhung des Gleason-Gradings und der ISUP-Gruppe, sowohl bei den radikalen Prostatektomiepräparaten wie auch bei den diagnostischen Biopsien (Tab. 2).

Die Rate der biochemischen Rezidive von Tumoren, die mit einem Gleason-Score von ≤ 6 eingestuft wurden (9,2% bei den radikalen Prostatektomiepräparaten sowie 21,4% bei den Biopsien) war im Vergleich zu Tumoren mit der ISUP-Gruppe 1 höher (5,9% bei den radikalen Prostatektomiepräparaten und 13,7% bei den Biopsien).

Bei den radikalen Prostatektomiepräparaten beobachteten wir eine geringere Häufigkeit von biochemischen Rezidiven bei Tumoren der ISUP-Gruppe 4 (42,9%) im Vergleich zu den Tumoren der ISUP-Gruppe 3 (53,7%). In der Gruppe der Tumoren mit der ISUP-Gruppe 2 fällt die Häufigkeit eines biochemischen Rezidives noch geringer aus (23,1%). Das häufigste Auftreten eines biochemischen Rezidives zeigte sich bei Tumoren der ISUP-Gruppe 5 (71,9%) (Tab. 2).

Statistische Analysen zeigten eine signifikante Assoziation zwischen beiden, dem ehemaligen Gleason-Grading und den ISUP-Gruppen und dem Risiko für ein biochemisches Rezidiv (Chi-Quadrat, $p < 0,001$) (Tab. 2).

Tabelle 2: Zusammenhänge zwischen den unterschiedlichen Grading Systemen an den radikalen Prostatektomien, den diagnostischen Biopsien und einem biochemischen Rezidiv.

Ehemaliger Gleason-Score an den radikalen Prostatektomien	biochemisches Rezidiv [n (%)]	p
		< 0,001
≤ 6	16 (9,2)	
3 + 4	39 (18,8)	
4 + 3	23 (46,0)	
8	40 (55,6)	
≥ 9	27 (67,5)	
ISUP-Gruppe an den radikalen Prostatektomien		
		< 0,001
1	10 (5,9)	
2	50 (23,1)	
3	44 (53,7)	
4	18 (42,9)	
5	23 (71,9)	
Ehemaliger Gleason-Score an den diagnostischen Biopsien		
		< 0,001
≤ 6	48 (21,4)	
3 + 4	31 (35,6)	
4 + 3	8 (66,7)	
8	8 (66,7)	
≥ 9	3 (75,0)	
ISUP-Gruppe an den diagnostischen Biopsien		
		< 0,001
1	26 (13,9)	
2	23 (34,8)	
3	13 (44,8)	
4	18 (52,9)	
5	18 (78,3)	

3.2 Progressionsfreies Überleben

Kaplan-Meier-Kurven veranschaulichen eine reduzierte progressionsfreie Überlebenszeit in Tumoren mit höheren Gleason-Grading und ISUP-Gruppen sowohl bei radikalen Prostatektomiepräparaten als auch bei diagnostischen Biopsien, was eine signifikante Risikostratifizierung von Patienten im Laufe der Zeit ermöglicht (Log-Rank-Test $<0,001$) (Abb. 1a und b, 2a und b).

Übereinstimmend ist ein höheres Gleason-Grading und eine höhere ISUP-Gruppe mit niedrigeren 5-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens der Patienten assoziiert (Abb. 1c und 2c).

5-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens von Tumoren, mit einem Gleason-Score ≤ 6 am radikalen Prostatektomiepräparat (91,4%) sowie an den Biopsien (80,6%) fielen im Vergleich zu Tumoren mit der ISUP-Gruppe 1 am radikalen Prostatektomiepräparat (94,9%) und an den Biopsien (88,8%) etwas niedriger aus. Im Gegensatz dazu waren die 5-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens von Tumoren der ISUP-Gruppe 2 (74,2%) und ISUP-Gruppe 3 (41,0%) bei den radikalen Prostatektomiepräparaten im Vergleich zu Tumoren mit einem Gleason-Score $3 + 4 = 7a$ (80,1 %) oder Gleason-Score $4 + 3 = 7b$ (48,3%) niedriger. Wobei sich hier die Zahlen der diagnostischen Biopsien bei einem Gleason-Score $3 + 4 = 7a$ (64,2%) und der ISUP-Gruppe 2 (64,3%) nur um 0,1 Prozentpunkte unterscheiden. Die 5-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens an den Biopsiepräparaten des Gleason-Scores $4 + 3 = 7b$ (36,5%) liegt die Häufigkeit jedoch wieder niedriger als bei der ISUP-Gruppe 3 (55,8%). Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt zudem bei den radikalen Prostatektomiepräparaten und in den Biopsien ein höheres kumulatives progressionsfreies Überleben und eine höhere 5-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens von Patienten mit ISUP-Gruppe 4 Tumoren (37,2% an den radikalen Prostatektomien und 27,8% bei den Biopsien) im Vergleich zu den ISUP-Gruppe 3 Tumoren (55,5% an den radikalen Prostatektomien und 50,4% bei den Biopsien). Auch bei den Tumoren mit einem Gleason-Score ≥ 9 zeigt sich eine größere Häufigkeit der 5-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens mit 23,1% an den radikalen Prostatektomiepräparaten und 25,0% an den Biopsien zu den ISUP-Gruppe 5 Tumoren mit 12,5% an den radikalen Prostatektomiepräparaten und 23,5% an den Biopsien (Abb. 1b, c).

Abbildung 1a (radikale Prostatektomien)

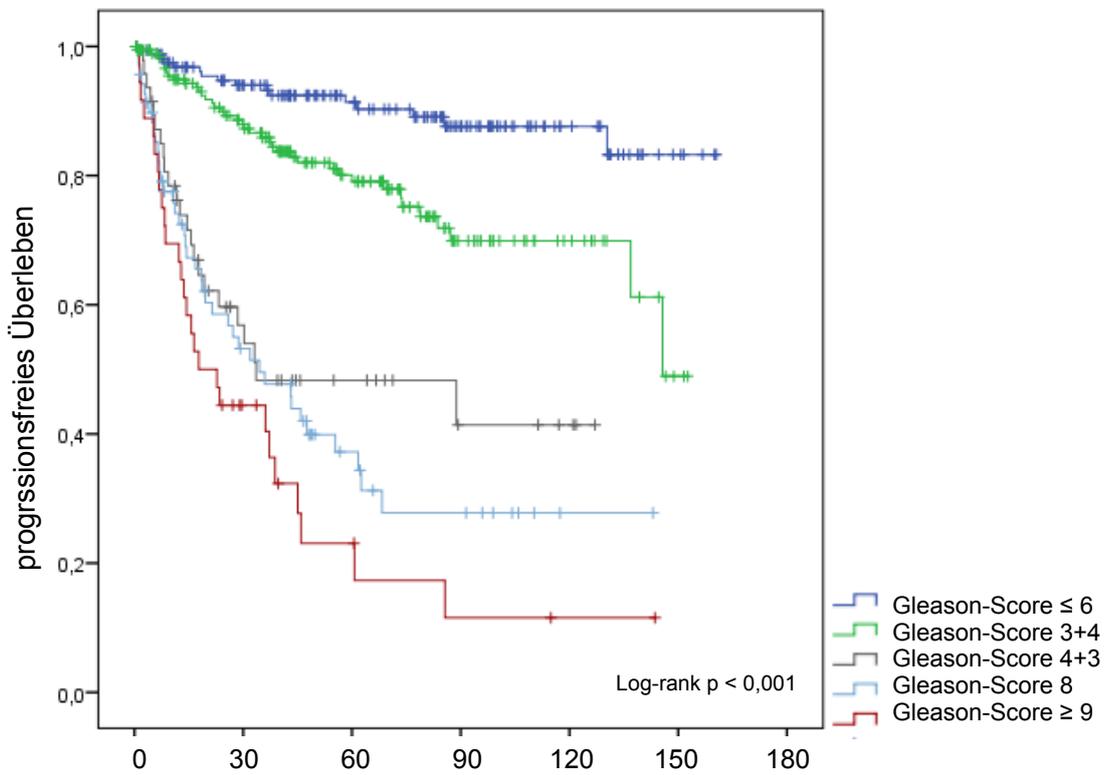


Abbildung 1b (radikale Prostatektomien)

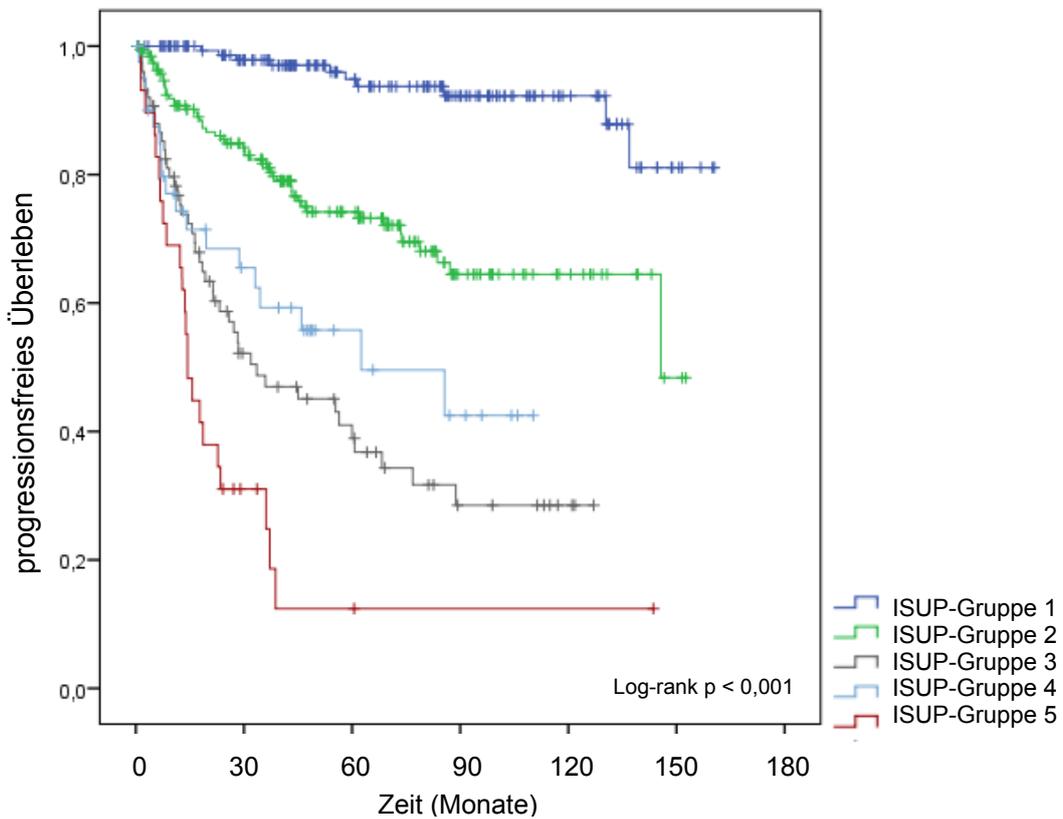


Abbildung 1c (radikale Prostatektomien)

Ehemaliger Gleason-Score	5-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens (%)
Gleason \leq 6	91,4
Gleason 3+4	80,1
Gleason 4+3	48,3
Gleason 8	37,2
Gleason \geq 9	23,1

ISUP-Gruppe	5-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens (%)
1	94,9
2	74,2
3	41,0
4	55,5
5	12,4

Abbildung 2a (diagnostische Biopsien)

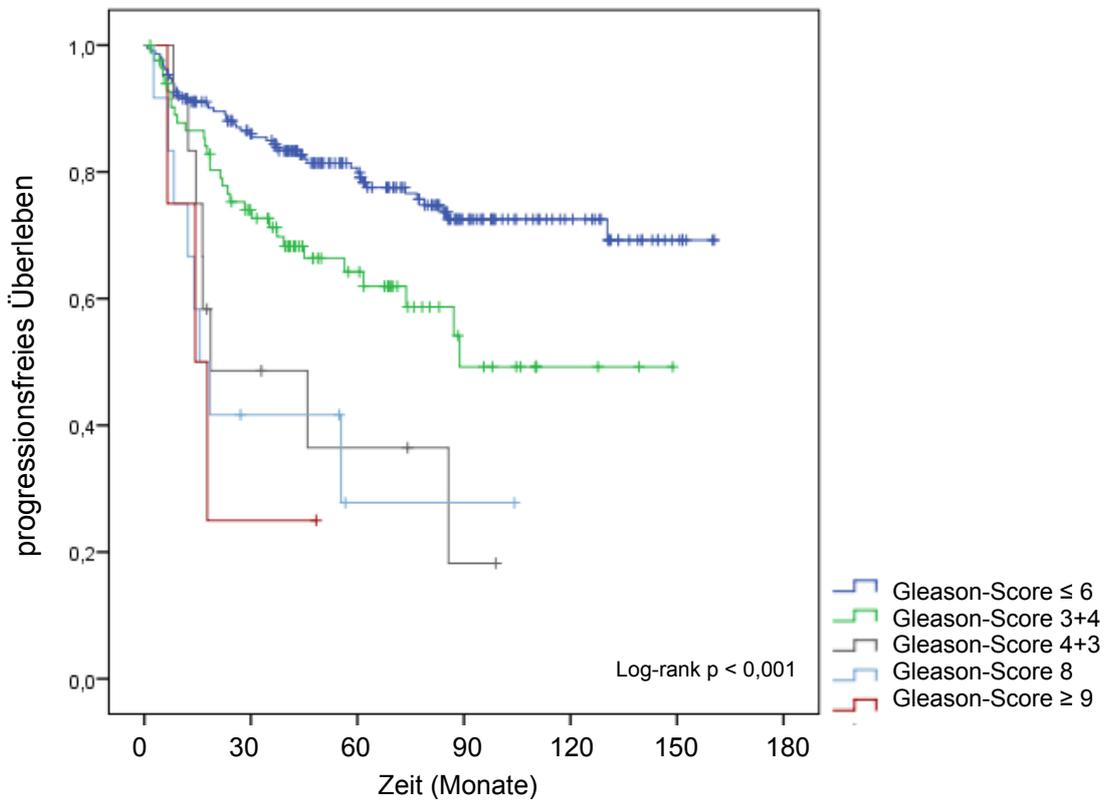


Abbildung 2b (diagnostische Biopsien)

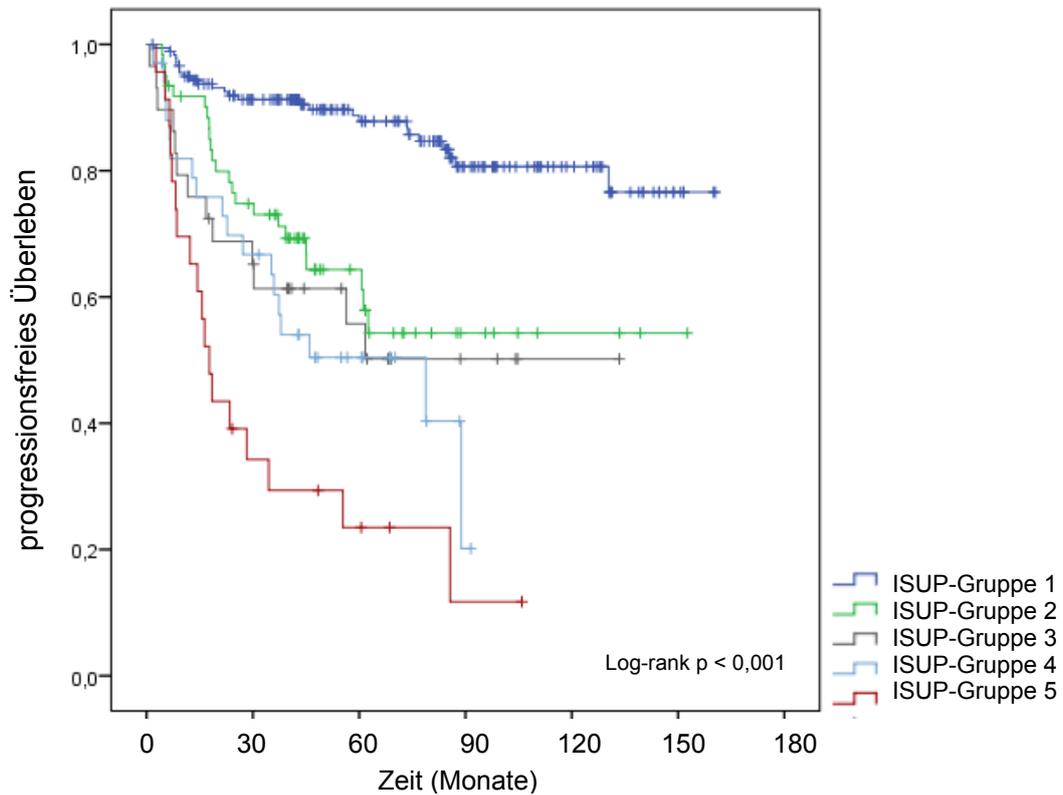


Abbildung 2c (diagnostische Biopsien)

Ehemaliger Gleason-Score	5-Jahres-Raten des biochemisch rezidiv-freien Überlebens (%)
Gleason \leq 6	80,6
Gleason 3+4	64,2
Gleason 4+3	36,5
Gleason 8	27,8
Gleason \geq 9	25,0

ISUP-Gruppe	5-Jahres-Raten des biochemisch rezidiv-freien Überlebens (%)
1	88,8
2	64,3
3	55,8
4	50,4
5	23,5

3.3 Multivariable Cox-Analyse der radikalen Prostatektomien

In den multivariablen Cox-Analysen wurden die radikalen Prostatektomiepräparate mit dem Lymphknotenstatus, dem chirurgischen Randstatus, dem T-Stadium und dem präoperativen PSA-Wert adjustiert. Mit einem Gleason-Score 3 + 3 als gesetzte Referenzgruppe zeigt sich an Tumoren des Gleason-Scores 3 + 4 ein 1,78 fach erhöhtes Risiko für ein biochemisches Rezidiv, was statistisch jedoch mit einem p-Wert von 0,058 nicht signifikant ist. Bei Tumoren des Gleason-Scores 4 + 3 ist das Risiko um das 4,81 fache erhöht. Der Gleason-Score 8 trägt ein 6,53 fach erhöhtes Risiko für ein biochemisches Rezidiv und ein Gleason-Score ≥ 9 ist mit einem 6,57 fach erhöhten Rezidivrisiko verbunden. Die Signifikanz ist in diesen Gruppen mit einem p-Wert von $<0,001$ jeweils gegeben (Tab. 3a).

Bei den ISUP-Gruppen der radikalen Prostatektomiepräparaten mit der ISUP-Gruppe 1 als gesetzte Referenzgruppe ergibt sich mit einer jeweiligen Signifikanz bei einem p-Wert von $<0,001$ bei der ISUP-Gruppe 2 ein 4,08 fach erhöhtes Risiko für ein biochemisches Rezidiv. Bei Tumoren der ISUP-Gruppe 3 ist das Risiko um das 10,25 fache erhöht. Die ISUP-Gruppe 4 ist mit einem 7,81 fach erhöhten Risiko assoziiert und Tumoren der ISUP-Gruppe 5 zeigen ein 12,93 fach erhöhtes Risiko für ein biochemisches Rezidiv (Tab . 3a).

Tabelle 3a: Multivariable Cox Analyse des progressionsfreien Überlebens bezüglich der unterschiedlichen Grading Systeme an den radikalen Prostatektomiepräparaten (HR= hazard ratio, KI=Konfidenzintervall).

Gleason-Score [n (%)]	Multivariate Analyse HR (95% KI)	p
≤ 6		
3+4	1,78 (0,98-3,22)	0,058
4+3	4,81 (2,47-9,38)	$< 0,001$
8	6,53 (3,53-12,05)	$< 0,001$
≥ 9	6,57 (3,34-12,91)	$< 0,001$

ISUP-Gruppe [n (%)]	Multivariate Analyse HR (95% KI)	p
1		
2	4,08 (2,04-8,71)	$< 0,001$
3	10,25 (5,01-20,96)	$< 0,001$
4	7,81 (3,51-17,36)	$< 0,001$
5	12,93 (5,70-29,31)	$< 0,001$

3.4 Multivariable Cox-Analyse der diagnostischen Biopsien

Bei den diagnostischen Biopsien wurde für die multivariable Cox-Analyse der präoperative PSA-Wert herangezogen (Tab. 3b). Dabei hat der Gleason-Score 3 + 4 ein 2,07 fach erhöhtes Risiko für ein biochemisches Rezidiv. Tumoren mit einem Gleason-Score 4 + 3 zeigen ein 3,55 fach erhöhtes Risiko. Der Gleason-Score 8 ist mit einem 4,55 fach erhöhten, und Tumore mit einem Gleason-Score ≥ 9 sind mit einem 7,11 fach erhöhten Rezidiv-Risiko assoziiert. Die statistische Signifikanz ist hier jeweils mit einem p-Wert $<0,001$ gegeben. Bei den ISUP-Gruppen der diagnostischen Biopsien findet sich bei Tumoren der ISUP-Gruppe 2 ein 3,25 fach erhöhtes Risiko für ein biochemisches Rezidiv. Bei der ISUP-Gruppe 3 ist das Risiko um das 3,98 fach erhöht. Die ISUP-Gruppe 4 trägt ein 4,93 fach erhöhtes und die ISUP-Gruppe 5 ein 9,40 fach erhöhtes Risiko für ein biochemisches Rezidiv (Tab. 3b). Auch hier liegt eine statistische Signifikanz mit einem p-Wert $<0,001$ vor.

Tabelle 3b: Multivariable Cox Analyse des progressionsfreien Überlebens bezüglich der unterschiedlichen Grading Systeme an den Biopsien (HR= hazard ratio, KI=Konfidenzintervall).

Gleason-Score [n (%)]	Multivariate Analyse HR (95% KI)	p
≤ 6		
3+4	2,07 (1,31-3,26)	0,002
4+3	3,55 (1,6-7,92)	0,002
8	4,55 (2,13-9,73)	$< 0,001$
≥ 9	7,11 (2,19-23,13)	0,001

ISUP-Gruppe [n (%)]	Multivariate Analyse HR (95% KI)	p
1		
2	3,25 (1,85-5,73)	$< 0,001$
3	3,98 (2,00-7,9)	$< 0,001$
4	4,93 (2,68-9,08)	$< 0,001$
5	9,40 (5,08-17,41)	$< 0,001$

Insgesamt sind in dieser Studie somit die Risikoverhältnisse für ein biochemischen Rezidiv für Tumoren, die mit den ISUP-Gruppen klassifiziert wurden im Vergleich zum Gleason-Grading höher.

Dabei zeigte sich bei 9 Patienten ein lokales Tumorrezidiv oder die Entwicklung von Fernmetastasen als klinische Rezidive, teilweise nach der Diagnose eines biochemischen Rezidives. Davon fielen bei den radikalen Prostatektomiepräparaten bei den mit dem Gleason-Score klassifizierten Tumore einer in den Gleason-Score 4 + 3, drei in den Gleason-Score 8 und fünf in einen Gleason-Score ≥ 9 . In den ISUP-Gruppen zeigte sich jeweils ein klinisches Rezidiv bei den ISUP-Gruppen 2, 3 und 4. In die ISUP-Gruppe 5 fielen sechs klinische Rezidive.

Nur 6 Patienten der untersuchten Kohorte verstarben am Prostatakarzinom. Bei den radikalen Prostatektomiepräparaten waren hiervon ein Patient mit einen Gleason-Score 4 + 3, drei Patienten mit einem Gleason-Score 8 und ebenfalls drei Patienten mit einem Gleason-Score ≥ 9 betroffen. Bei den mit den ISUP-Gruppen klassifizierten Tumoren verstarb jeweils ein Patient in den ISUP-Gruppen 2, 3 und 4. In der ISUP-Gruppen 5 waren 4 Patienten betroffen.

Die bei den diagnostischen Biopsien nachgewiesenen klinischen Rezidive und krankheitsspezifischen Todesfälle zeigen in den Analysen keine statistische Signifikanz (Suppl. Tab.1).

Supplement Tabelle 1: Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Grading Systemen und klinischem Rezidiv oder krankheitsspezifischem Überleben.

Gleason-Score an den Biopsien	klinisches Rezidiv [n (%)]	<i>p</i>	krankheitsspezifischer Tod [n (%)]	<i>p</i>
		0,457		0,230
≤ 6	3 (1,3)		2 (0,9)	
3+4	2 (2,3)		1 (1,1)	
4+3	1 (8,3)		1 (8,3)	
8	0 (0)		0 (0)	
≥ 9	0 (0)		0 (0)	

ISUP-Gruppe an den Biopsien	klinisches Rezidiv [n (%)]	<i>p</i>	krankheitsspezifischer Tod [n (%)]	<i>p</i>
		0,033		0,036
1	0 (0)		0 (0)	
2	3 (4,5)		1 (1,5)	
3	1 (3,4)		1 (3,4)	
4	2 (5,9)		2 (5,9)	
5	0 (0)		0 (0)	

Gleason-Score an der RPE	klinisches Rezidiv [n (%)]	<i>p</i>	krankheitsspezifischer Tod [n (%)]	<i>p</i>
		< 0,001		< 0,001
≤ 6	0 (0)		0 (0)	
3+4	0 (0)		0 (0)	
4+3	1 (2,0)		1 (2,0)	
8	3 (4,2)		3 (4,2)	
≥ 9	5 (12,5)		3 (7,5)	

ISUP-Gruppe an der RPE	klinisches Rezidiv [n (%)]	<i>p</i>	krankheitsspezifischer Tod [n (%)]	<i>p</i>
		< 0,001		< 0,001
1	0 (0)		0 (0)	
2	1 (0,5)		1 (0,5)	
3	1 (1,2)		1 (1,2)	
4	1 (2,4)		1 (2,4)	
5	6 (18,8)		4 (12,5)	

Sowohl das Gleason-Grading als auch die ISUP-Gruppen korrelieren signifikant mit dem T-Stadium, dem Lymphknotenstatus und dem präoperativen PSA-Wert (Chi-Quadrat $p < 0,001$).

3.5 Korrelation des Gleason-Scores mit dem T-Stadium an den radikalen Prostatektomien

Der Gleason-Score verteilte sich bezüglich des T-Stadiums bei den Patienten mit radikaler Prostatektomie folgendermaßen.

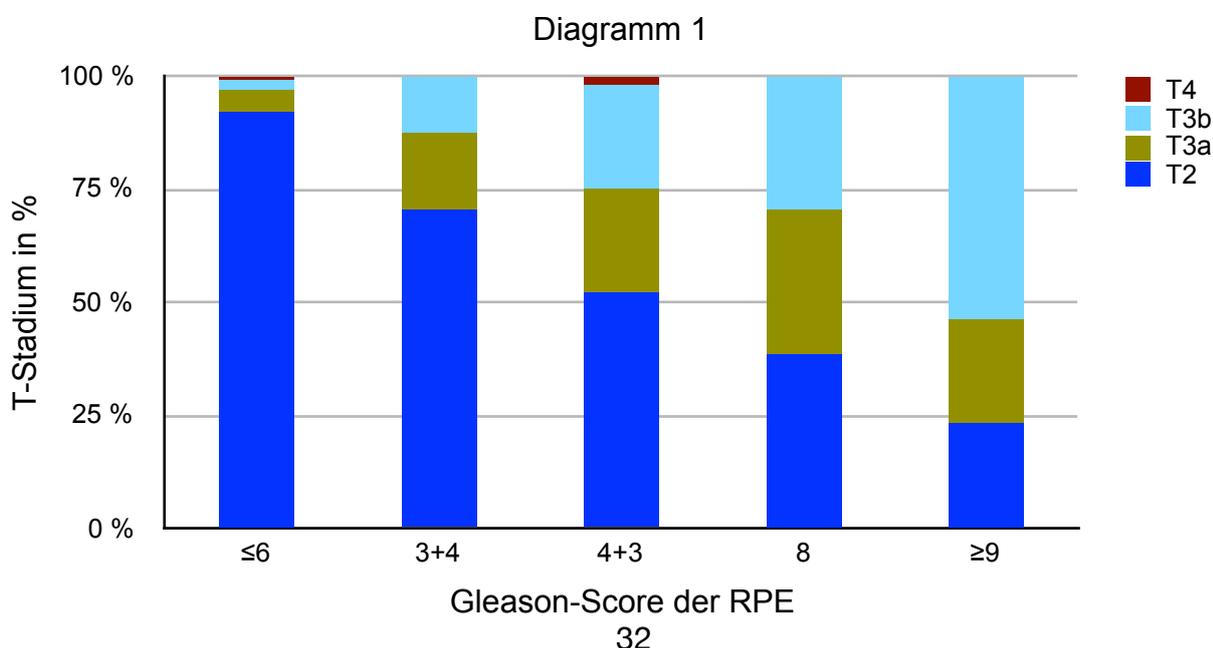
Ein Gleason-Score ≤ 6 lag bei 92,0% der Patienten (149) im T2-Stadium, bei 4,9% der Patienten (8) im T3a-Stadium, bei 2,5% der Patienten (4) im T3b-Stadium, bei 0,6% der Patienten (1) im T4-Stadium vor.

Ein Gleason-Score $3 + 4 = 7a$ fand sich bei 70,6% der Patienten (139) im T2-Tumorstadium, bei 16,8% der Patienten (33) im T3a-Stadium, bei 12,2% der Patienten (24) im T3b-Stadium und bei 0,5% der Patienten (1) im T4-Stadium.

Ein Gleason-Score von $4 + 3 = 7b$ zeigte sich bei 52,1% der Patienten (25) im T2-Stadium, bei 22,9% der Patienten (11) im T3a-Stadium und ebenso bei 22,9% der Patienten (11) im T3b-Stadium sowie bei 2,1% der Patienten (1) im T4-Stadium.

Ein Gleason-Score von 8 lag bei 38,8% der Patienten (26) im T2-Stadium, bei 31,3% der Patienten (21) im T3a-Stadium und bei 29,9% der Patienten (20) im T3b-Stadium vor. Patienten mit einem Gleason-Score von 8 und einem T4-Tumorstadium waren in unserer Kohorte nicht dabei.

Ein Gleason-Score ≥ 9 konnte bei jeweils 23,1% der Patienten (je 9) im T2- und T3a-Stadium, und bei 53,8% der Patienten (21) im T3b-Stadium festgestellt werden. Auch hier war kein Patient mit einem Gleason-Score ≥ 9 mit T4-Stadium dabei (Diagramm 1)



3.6 Korrelation der ISUP-Gruppe mit dem T-Stadium an den radikalen Prostatektomien

Die ISUP-Gruppen der Patienten mit radikaler Prostatektomie zeigten folgendes Verteilungsmuster des T-Stadiums.

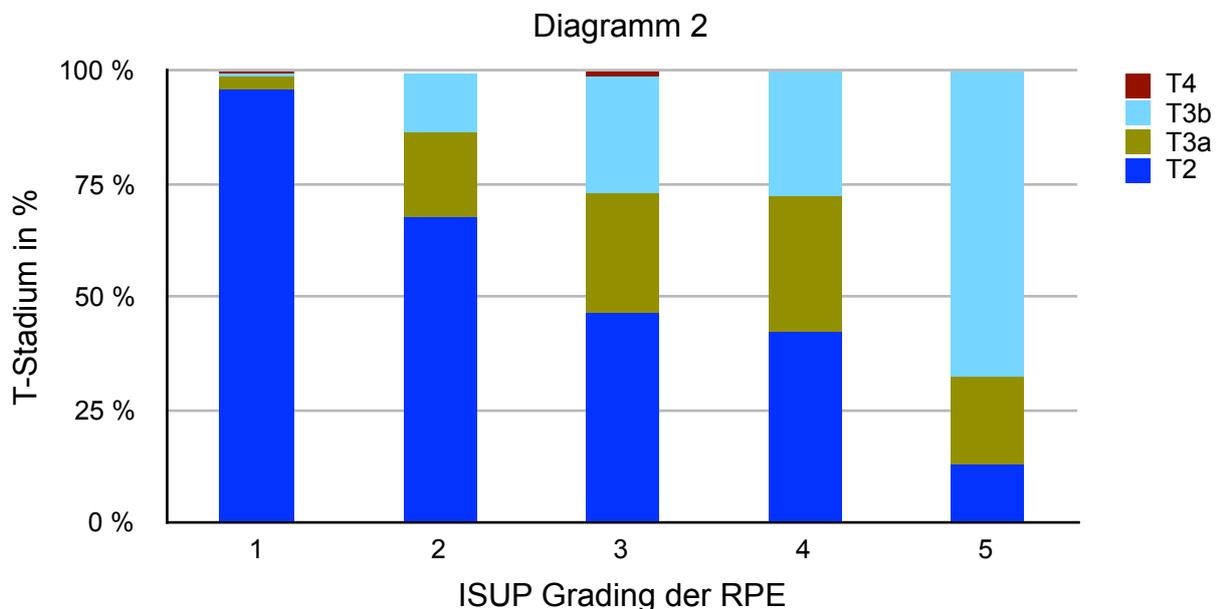
Die ISUP-Gruppe 1 zeigte sich bei 95,7% der Patienten (154) im T2-Tumorstadium, bei 3,1% der Patienten (5) im T3a-Stadium, bei 0,6% der Patienten (1) im T3b-Stadium und ebenfalls bei 0,6% der Patienten (1) im T4 Stadium.

Die ISUP-Gruppe 2 lag bei 67,5% der Patienten (137) im T2-Stadium, bei 18,7% der Patienten (38) im T3a-Stadium, bei 13,3% der Patienten (27) im T3b-Stadium und bei 0,5% der Patienten (1) im T4-Stadium vor.

Die ISUP-Gruppe 3 fand sich bei 46,2% der Patienten (36) im T2-Stadium, bei 26,9% der Patienten (21) im T3a-Stadium, bei 25,6% der Patienten im T3b-Stadium und bei 1,3% der Patienten (1) im T4-Stadium.

Die ISUP-Gruppe 4 wurde bei 42,5% der Patienten (17) im T2-Stadium, bei 30,0% der Patienten (12) im T3a-Stadium und bei 27,5% der Patienten (11) im T3b-Stadium diagnostiziert. Es lag in dieser Kohorte kein Patient mit einer ISUP-Gruppe 4 im T4-Stadium vor.

Die ISUP-Gruppe 5 zeigte sich bei 12,9% der Patienten (4) im T2-Stadium, bei 19,4% der Patienten (6) im T3a-Stadium und bei 67,7% der Patienten (21) im T3b-Stadium. Auch hier zeigte keiner unserer Patienten eine ISUP-Gruppe 5 im T4 Stadium (Diagramm 2).



3.7 Korrelation des Gleason-Scores mit dem T-Stadium an den diagnostischen Biopsien

Der Gleason-Score an den Biopsien verteilte sich folgendermaßen auf das T-Stadium.

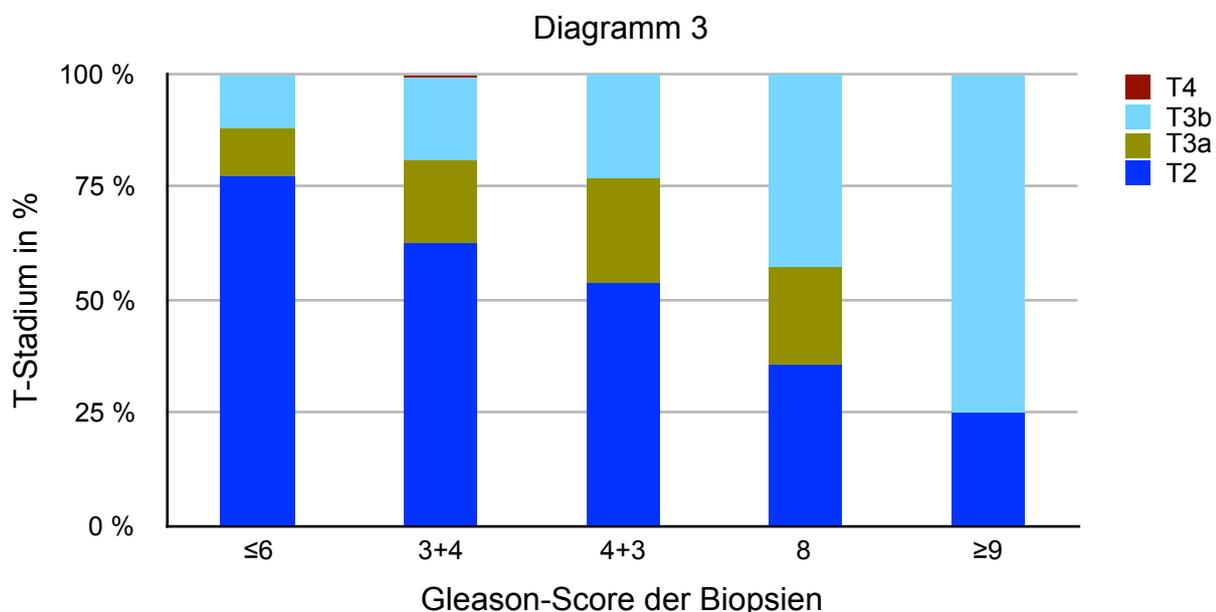
Ein Gleason-Score ≤ 6 lag bei 77,4% der Patienten (195) im T2-Stadium, bei 10,3% der Patienten (26) im T3a-Stadium, bei 11,9% der Patienten im T3b-Stadium und bei 0,4% der Patienten (1) im T4-Tumorstadium vor.

Ein Gleason-Score $3 + 4 = 7a$ wurde bei 62,9% der Patienten im T2-Stadium, bei jeweils 18,1% der Patienten (je 19) im T3a- und T3b-Stadium und bei 1,0% der Patienten (1) im T4 Stadium diagnostiziert.

Ein Gleason-Score $4 + 3 = 7b$ fand sich bei 53,8% der Patienten (7) im T2-Stadium und bei jeweils 23,1% der Patienten (je 3) im T3a- und T3b-Stadium. Patienten mit einem Gleason-Score von $4 + 3 = 7b$ und einem T4-Tumorstadium waren in unserer Kohorte nicht dabei.

Ein Gleason-Score von 8 zeigte sich bei 35,7% der Patienten (5) im T2-Stadium, bei 21,4% der Patienten (3) im T3a-Stadium und bei 42,9% der Patienten (6) im T3b-Stadium. Hier zeigte sich kein Patient mit einem Gleason-Score von 8 im T4-Stadium.

Ein Gleason-Score ≥ 9 lag bei 25,0% der Patienten (1) im T2-Tumorstadium, sowie bei 75% der Patienten (3) im T3b-Stadium vor. Patienten mit einem Gleason-Score ≥ 9 gab es hier weder im T3a-Stadium noch im T4 Stadium (Diagramm 3).



3.8 Korrelation der ISUP-Gruppen mit dem T-Stadium an den diagnostischen Biopsien

Die ISUP-Gruppen der Biopsien zeigten folgendes Verteilungsmuster des T-Stadiums.

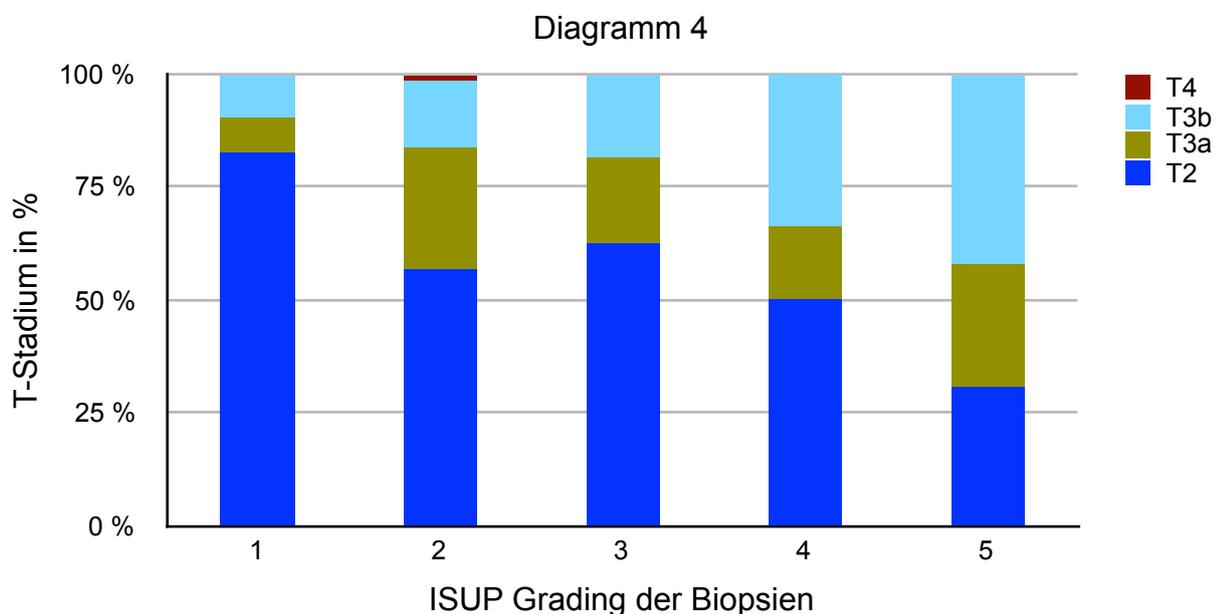
Die ISUP-Gruppe 1 zeigte sich bei 82,4% der Patienten (154) im T2-Stadium, bei 8,0% der Patienten (15) im T3a-Stadium, bei 9,1% der Patienten (17) im T3b-Stadium und bei 0,5% der Patienten (1) im T4 Tumorstadium.

Die ISUP-Gruppe 2 lag bei 56,7% der Patienten (38) im T2-Stadium, bei 26,9% der Patienten im T3a-Stadium, bei 14,9% der Patienten (10) im T3b-Stadium und bei 1,5% der Patienten (1) im T4-Stadium vor.

Die ISUP-Gruppe 3 wurde bei 62,4% der Patienten (20) im T2-Stadium und jeweils bei 18,8% der Patienten (je 6) im T3a- und T3b-Stadium diagnostiziert. Patienten mit einer ISUP-Gruppe 3 im T4-Stadium konnten hier nicht detektiert werden.

Die ISUP-Gruppe 4 fand sich bei 50,0% der Patienten (19) im T2-Stadium, bei 15,8% der Patienten (6) im T3a-Stadium und bei 34,2% der Patienten (139) im T3b-Stadium. Auch hier war kein Patient mit einer ISUP-Gruppe 4 im T4 Tumorstadium dabei.

Die ISUP-Gruppe 5 lag bei 30,8% der Patienten (8) im T2-Stadium, bei 26,9% der Patienten (7) im T3a-Stadium und bei 42,3% der Patienten im T3b-Stadium vor. In dieser Kohorte gab es keinen Patienten mit einer ISUP-Gruppe 5 im T4-Tumorstadium (Diagramm 4).



3.9 Korrelation des Gleason-Scores mit dem Lymphknotenstatus an den radikalen Prostatektomien

Der Lymphknotenstatus N0/N1 bezogen auf den Gleason-Score an den radikalen Prostatektomiepräparaten verteilte sich wie folgt.

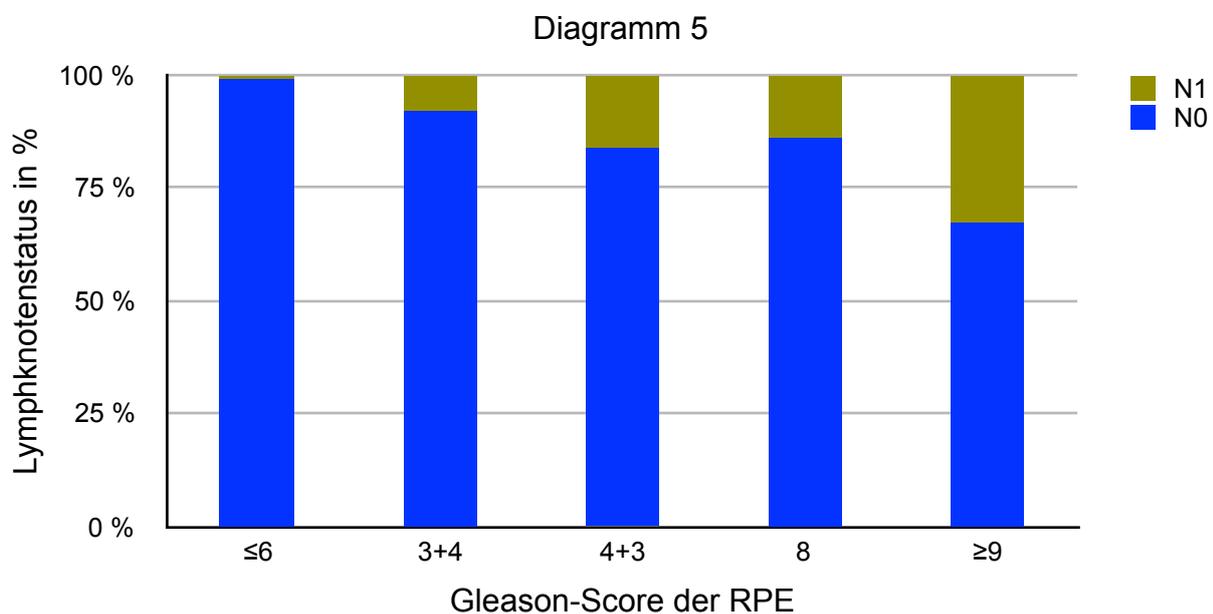
Bei einem Gleason-Score von ≤ 6 zeigten 98,8% der Patienten (171) ein nodal negatives Karzinom und lediglich 1,2% der Patienten (2) zeigten Lymphknotenmetasen.

Bei einem Gleason-Score $3 + 4 = 7a$ fanden sich bei 91,8% der Patienten keine Lymphknotenmetastasen und bei 8,2% der Patienten (17) waren Lymphknotenmetastasen detektierbar.

Bei einem Gleason-Score $4 + 3 = 7b$ waren noch 84,0% der Patienten (42) nodal negativ und 16,0% der Patienten (8) zeigten Lymphknotenmetastasen.

Bei einem Gleason-Score von 8 wurden bei 86,1% der Patienten keine Lymphknotenmetastasen gefunden, 13,9% der Patienten (10) waren dagegen nodal positiv.

Bei einem Gleason-Score ≥ 9 waren nur noch 67,5% der Patienten (27) frei von Lymphknotenmetastasen und bei 32,5% der Patienten (13) wurden Metastasen im Bereich der Lymphknoten gefunden (Diagramm 5).



3.10 Korrelation der ISUP-Gruppen mit dem Lymphknotenstatus an den radikalen Prostatektomien

Der Lymphknotenstatus N0/N1 bezüglich der ISUP-Gruppen an den radikalen Prostatektomiepräparaten stellte sich folgendermaßen dar.

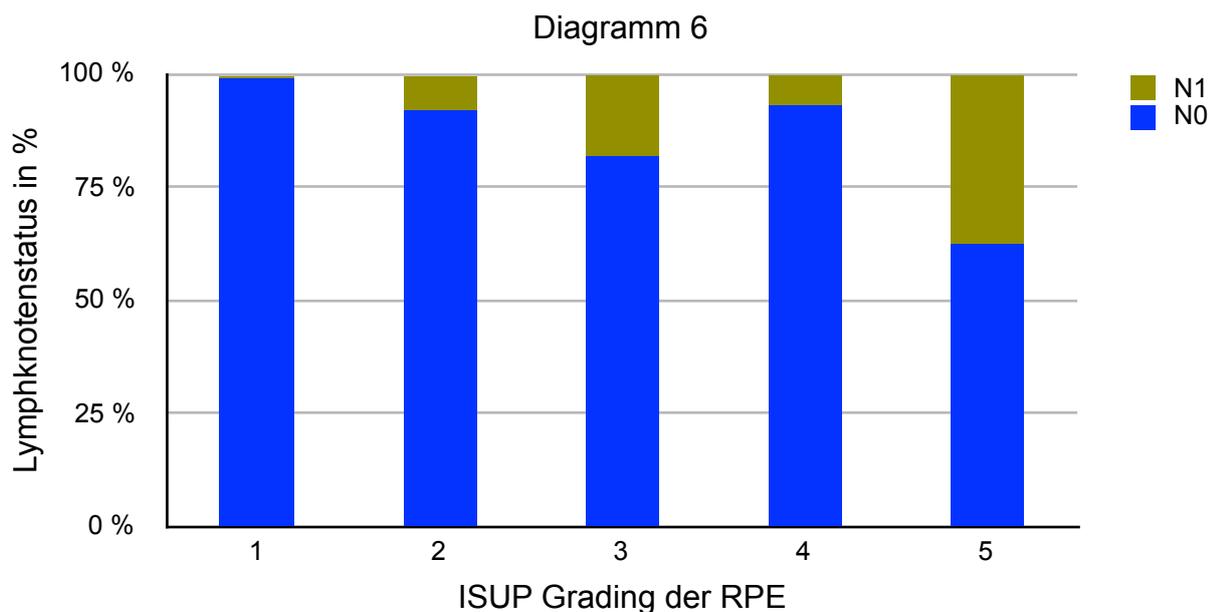
In der ISUP-Gruppe 1 wurden bei 98,8% der Patienten (168) keine Metastasen der Lymphknoten gefunden und nur 1,2% der Patienten (2) waren nodal positiv.

In der ISUP-Gruppe 2 zeigte sich bei 91,7% der Patienten ein nodal negatives Karzinom und 8,3% der Patienten (18) Lymphknotenmetastasen.

In der ISUP-Gruppe 3 fanden sich 81,7% der Patienten (67) nodal negativ und 18,3% der Patienten (15) waren nodal positiv.

In der ISUP-Gruppe 4 wurden bei 92,9% der Patienten (39) keine Lymphknoten-metastasen gefunden und lediglich 7,1% der Patienten (3) zeigten hier Metastasen.

In der ISUP-Gruppe 5 waren 62,5% der Patienten (20) frei von Lymphknotenmetastasen, während bei 37,5% der Patienten (12) Lymphknotenmetastasen vorlagen (Diagramm 6).



3.11 Korrelation des Gleason-Scores mit dem Lymphknotenstatus an den diagnostischen Biopsien

Der Lymphknotenstatus N0/N1 bezogen auf den Gleason-Score an den Biopsien verteilte sich wie folgt.

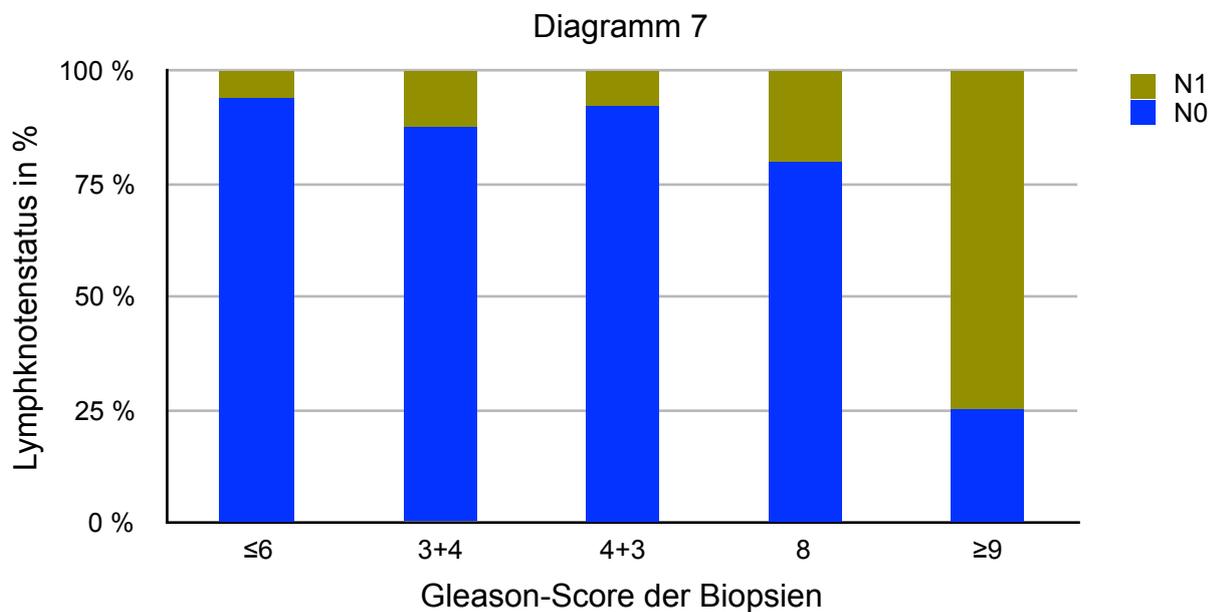
Bei einem Gleason-Score ≤ 6 waren 94,2% der Patienten (258) ohne Lymphknotenmetastasen und 5,8% der Patienten (16) zeigten ein nodal positives Karzinom.

Bei einem Gleason-Score $3 + 4 = 7a$ zeigten sich 87,4% der Patienten (97) nodal negativ, während 12,6% der Patienten (14) bereits Lymphknotenmetastasen aufwiesen.

Bei einem Gleason-Score $4 + 3 = 7b$ wurden 92,3% der Patienten (12) ohne Metastasen der Lymphknoten gefunden und bei 7,7% der Patienten (1) waren Lymphknotenmetastasen nachweisbar.

Bei einem Gleason-Score von 8 waren 80,0% der Patienten (12) nodal negativ und 20,0% der Patienten (3) nodal positiv.

Bei einem Gleason-Score ≥ 9 zeigten nur noch 25,0% der Patienten (1) ein nodal negatives Karzinom wobei 75,0% der Patienten (3) Lymphknotenmetastasen aufwiesen (Diagramm 7).



3.12 Korrelation der ISUP-Gruppen mit dem Lymphknotenstatus an den diagnostischen Biopsien

Der Lymphknotenstatus N0/N1 verteilte sich bezüglich der ISUP-Gruppen an den Biopsien wie folgt.

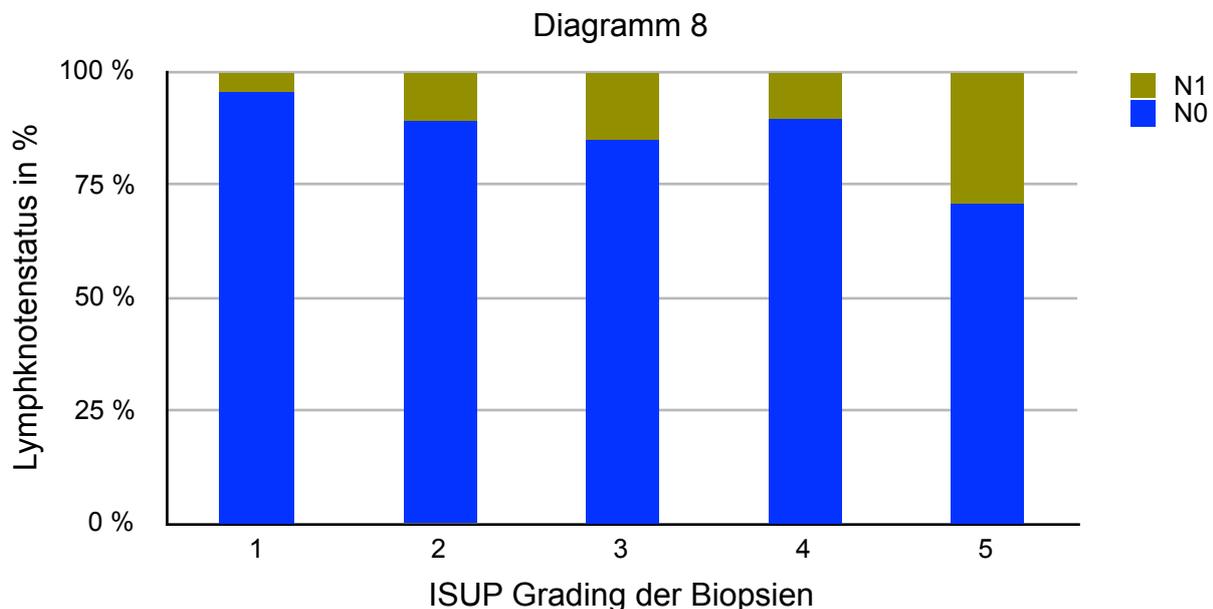
In der ISUP-Gruppe 1 waren 95,4% der Patienten (188) frei von Lymphknotenmetastasen und 4,6% der Patienten (9) waren nodal positiv.

In der ISUP-Gruppe 2 zeigten 89,0% der Patienten (65) keine Metastasen der Lymphknoten und bei 11,0% der Patienten (8) waren Lymphknotenmetastasen detektierbar.

In der ISUP-Gruppe 3 lagen bei 84,8% der Patienten (28) keine Lymphknotenmetastasen vor und 15,2% der Patienten (5) zeigte ein nodal positives Karzinom.

In der ISUP-Gruppe 4 wurden 89,5% der Patienten (34) ohne Lymphknotenmetastasen, während bei 10,5% der Patienten (4) Lymphknotenmetastasen gefunden wurden.

In der ISUP-Gruppe 5 waren noch 70,4% der Patienten (19) frei von Lymphknotenmetastasen und bei 29,6% der Patienten (8) waren Lymphknotenmetastasen nachweisbar (Diagramm 8).



3.13 Korrelation des Gleason-Scores mit dem präoperativen PSA-Wert an den radikalen Prostatektomien

Der präoperative PSA-Wert unterteilt in < 10 ng/ml und > 10 ng/ml verteilte sich im Gleason-Score der radikalen Prostatektomien folgendermaßen.

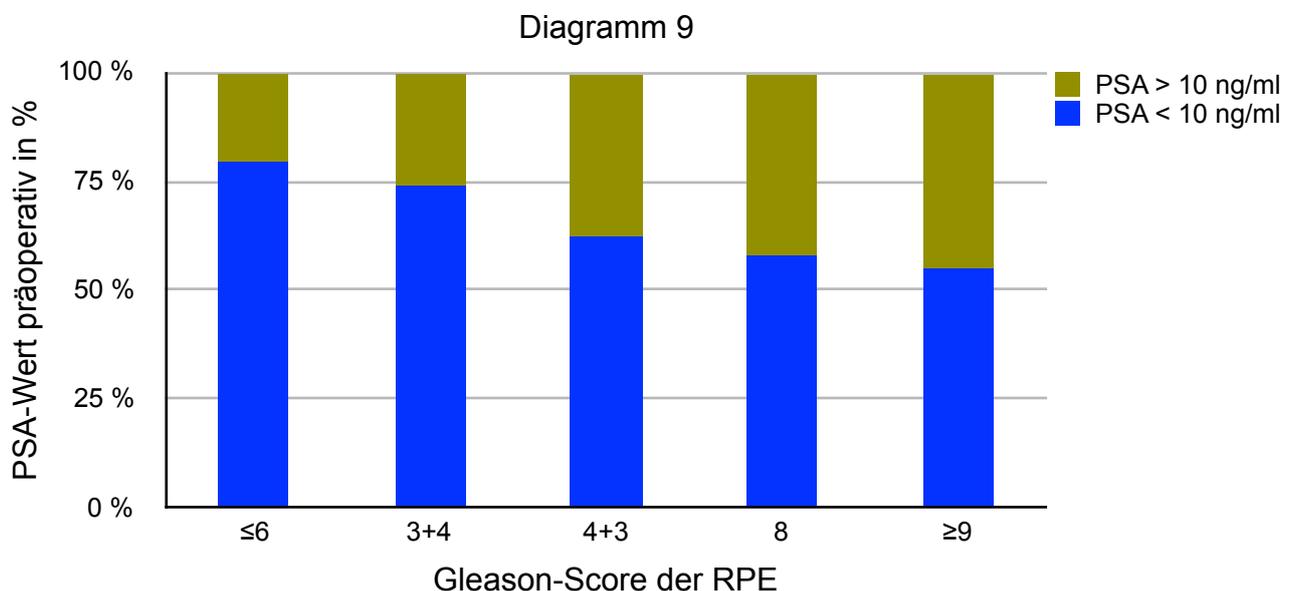
Bei einem Gleason-Score ≤ 6 zeigten sich 79,2% der Patienten (137) mit einem präoperativen PSA-Wert < 10 ng/ml und 20,8% der Patienten (36) hatten einen PSA-Wert ≤ 10 ng/ml.

Bei einem Gleason-Score $3 + 4 = 7a$ konnte bei 73,8% der Patienten (152) ein PSA-Wert < 10 ng/ml und bei 26,2% der Patienten (54) ein PSA-Wert > 10 ng/ml gefunden werden.

Bei einem Gleason-Score $4 + 3 = 7b$ wurde bei 62,0% der Patienten (31) ein PSA-Wert < 10 ng/ml und bei 38,0% der Patienten ein PSA-Wert > 10 ng/ml gefunden.

Bei einem Gleason-Score von 8 lag bei 57,7% der Patienten (41) ein PSA-Wert < 10 ng/ml und bei 42,3% der Patienten (30) ein PSA-Wert > 10 ng/ml vor.

Bei einem Gleason-Score ≥ 9 wurde bei 55,0% der Patienten (22) ein PSA-Wert < 10 ng/ml und bei 45,0% der Patienten ein präoperativer PSA-Wert von > 10 ng/ml festgestellt (Diagramm 9).



3.14 Korrelation der ISUP-Ggruppen mit dem präoperativen PSA-Wert an den radikalen Prostatektomien

Bei den ISUP-Gruppen verteilte sich der präoperative PSA-Wert an den radikalen Prostatektomiepräparaten wie folgt:

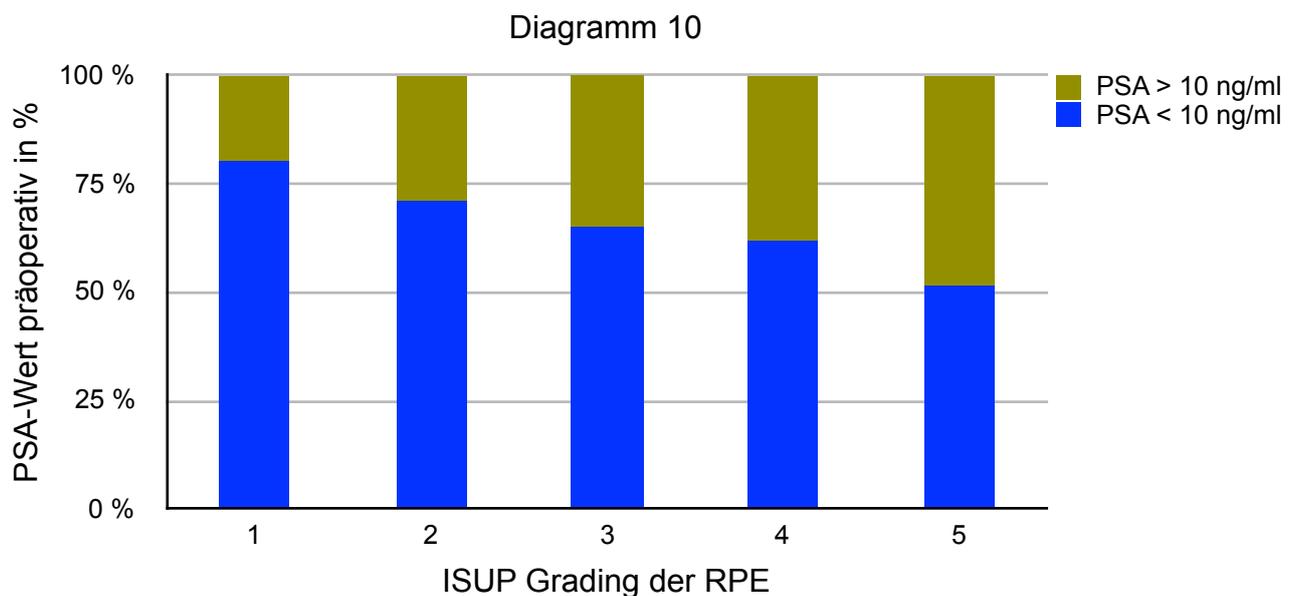
In der ISUP-Gruppe 1 lag bei 80,0% der Patienten (136) ein PSA-Wert < 10 ng/ml und bei 20,0% der Patienten (34) ein PSA-Wert > 10 ng/ml vor.

In der ISUP-Gruppe 2 wurde bei 70,7% der Patienten (152) ein PSA-Wert < 10 ng/ml und bei 29,3% der Patienten (63) ein PSA-Wert > 10 ng/ml gemessen.

In der ISUP-Gruppe 3 konnte bei 64,6% der Patienten (53) ein PSA-Wert < 10 ng/ml und bei 35,4% der Patienten (29) ein PSA-Wert > 10 ng/ml gemessen werden.

In der ISUP-Gruppe 4 zeigten 61,9% der Patienten (26) einen PSA-Wert < 10 ng/ml und 38,1% der Patienten (16) einen PSA-Wert > 10 ng/ml.

In der ISUP-Gruppe 5 wurde nur noch bei 51,6% der Patienten (16) ein PSA-WERT < 10 ng/ml und bereits bei 48,4% der Patienten (15) ein präoperativer PSA-Wert > 10 ng/ml festgestellt (Diagramm 10).



3.15 Korrelation des Gleason-Scores mit dem präoperativen PSA-Wert an den diagnostischen Biopsien

Die präoperative PSA-Werte beim Gleason-Score an den Biopsien zeigte folgendes Verteilungsmuster.

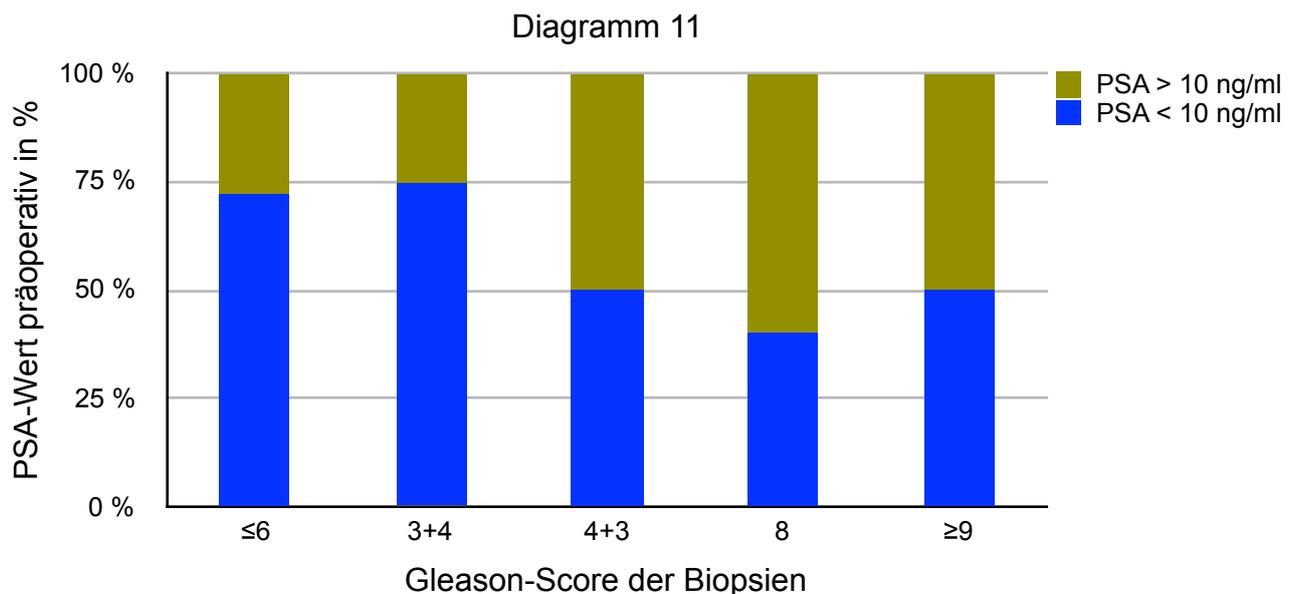
Bei einem Gleason-Score ≤ 6 fielen 72,3% der Patienten (198) mit einen PSA-Wert < 10 ng/ml und 27,7% der Patienten (76) mit einen PSA-Wert > 10 ng/ml auf.

Bei einem Gleason-Score $3 + 4 = 7a$ zeigten 74,5% der Patienten (82) einen PSA-Wert < 10 ng/ml und 25,5% der Patienten (28) einen PSA-Wert > 10 ng/ml.

Bei einem Gleason-Score $4 + 3 = 7b$ wurde bei jeweils 50,0% der Patienten (je 6) ein PSA-Wert < 10 ng/ml bzw. ein PSA-Wert > 10 ng/ml festgestellt.

Bei einem Gleason-Score von 8 konnte bei 40,0% der Patienten (6) einen PSA-Wert < 10 ng/ml und bei 60,0% der Patienten (9) einen PSA-Wert > 10 ng/ml gemessen werden.

Bei einem Gleason-Score ≥ 9 zeigten erneut jeweils 50,0% der Patienten (je 2) ein PSA-Wert < 10 ng/ml bzw. ein PSA-Wert > 10 ng/ml (Diagramm 11).



3.16 Korrelation der ISUP-Gruppen mit dem präoperativen PSA-Wert an den diagnostischen Biopsien

Die Verteilung der präoperativen PSA-Werte bei den ISUP-Gruppen der Biopsien stellte sich dann so dar.

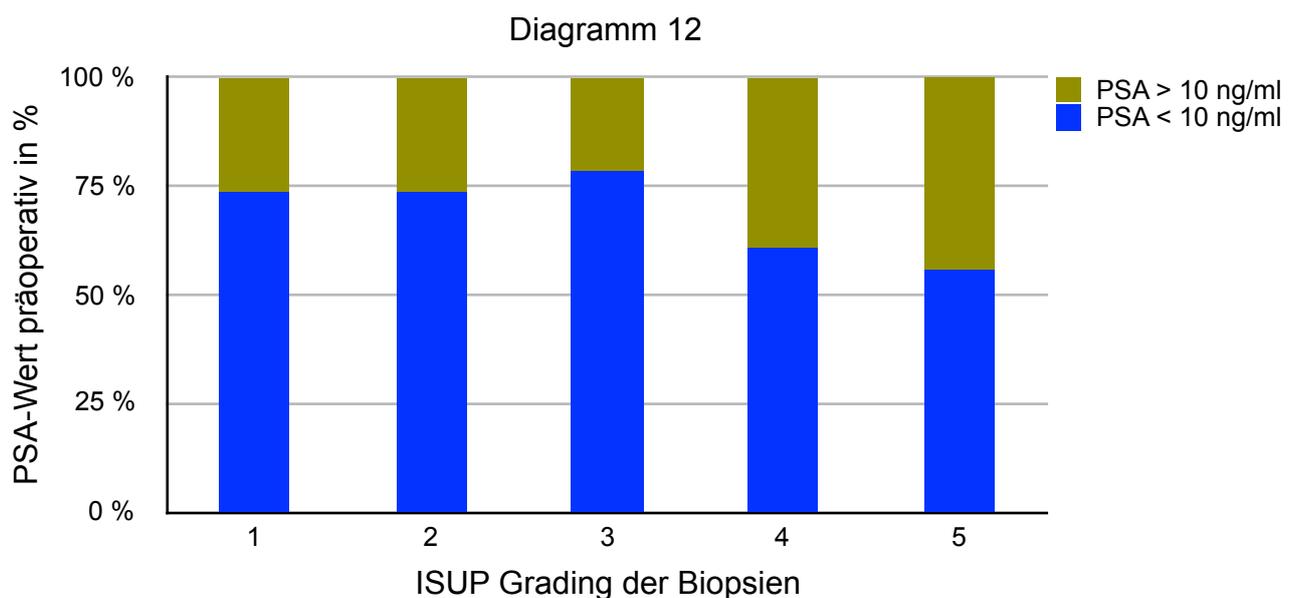
In der ISUP-Gruppe 1 wurde bei 73,6% der Patienten (145) ein PSA-Wert < 10 ng/ml und bei 26,4% der Patienten (52) ein PSA-Wert > 10 ng/ml gemessen.

In der ISUP-Gruppe 2 zeigten 77,2% der Patienten (52) ein PSA-Wert < 10 ng/ml und 27,8% der Patienten (20) ein PSA-Wert > 10 ng/ml gemessen.

In der ISUP-Gruppe 3 wurde bei 78,1% der Patienten (25) ein PSA-Wert < 10 ng/ml und bei 21,9% der Patienten (7) ein PSA-Wert > 10 ng/ml festgestellt.

In der ISUP-Gruppe 4 lag bei 60,5% der Patienten (23) ein PSA-Wert < 10 ng/ml und bei 39,5% der Patienten (15) ein PSA-Wert > 10 ng/ml vor.

In der ISUP-Gruppe 5 zeigten nur noch 55,6% der Patienten (15) einen präoperativen PSA-Wert < 10 ng/ml und bereits 44,4% (12) einen PSA-Wert > 10 ng/ml (Diagramm 12).



3.17 Korrelation des Gleason-Scores mit dem Up-grading

Die Erhöhung des Gratings (Up-grading) von der Biopsie zu den radikalen Prostatektomiepräparaten trat beim Gleason-Grading in 149 Fällen (44,0%) und somit häufiger als bei den ISUP-Gruppen mit 117 Fällen (34,5%) auf (Tab. 4).

Bei einem Gleason-Score ≤ 6 in den Biopsien wurden am radikalen Operationspräparat der Gleason-Score bei 75 Fällen (22,1%) auf den Score $3 + 4 = 7a$, bei 13 Fällen (3,8%) auf einen Score von $4 + 3 = 7b$, bei 18 Fällen (5,3%) auf einen Score 8 und bei 8 Fällen (2,4%) auf einen Gleason-Score ≥ 9 erhöht werden. Bei einem präoperativ festgestellten Gleason-Score von $3 + 4 = 7a$ wurde in 8 Fällen (2,4%) auf einen Score $4 + 3 = 7b$, in 9 Fällen (2,7%) auf einen Score 8 und in 7 Fällen (2,1%) auf einen Gleason-Score ≥ 9 erhöht. Ein bioptisch festgestellter Gleason-Score von $4 + 3 = 7b$ musste in 2 Fällen (0,6%) und in 3 Fällen (0,9%) auf einen Gleason-Score ≥ 9 aufgewertet werden. 6 Fälle mit einem Gleason-Score 8 in den Biopsien wurden am radikalen Prostatektomiepräparat mit einem Gleason-Score ≥ 9 bewertet.

3.18 Korrelation der ISUP-Gruppen mit dem Up-grading

Bei der, an den präoperativen Biopsien festgestellten ISUP-Gruppe 1 wurden am Operationspräparat 74 Fälle (34,5%) auf eine ISUP-Gruppe 2, 12 Fälle (3,5%) auf eine ISUP-Gruppe 3, 5 Fälle (1,5%) auf eine ISUP-Gruppe 4 und 1 Fall (0,3%) auf eine ISUP-Gruppe 5 aufgewertet. Bei der bioptisch vorliegenden ISUP-Gruppe 2 wurden 10 Fälle (2,9%) auf eine ISUP-Gruppe 3, 3 Fälle (0,9%) auf eine ISUP-Gruppe 4 und 2 Fälle (0,6%) auf eine ISUP-Gruppe 5 postoperativ erhöht werden. In den Biopsien der ISUP-Gruppe 3 erhöhte sich das Grading in 4 Fällen (1,2%) auf eine ISUP-Gruppe 4 und in 2 Fällen (0,6%) auf eine ISUP-Gruppe 5 am Operationspräparat. 4 Fälle (1,2%) der bioptisch festgestellten ISUP-Gruppe 4 wurden am radikalen Prostatektomiepräparat zu einer ISUP-Gruppe 5 aufgewertet.

Die überwiegende Mehrheit der Fälle einer Erhöhung des präoperativ diagnostizierten Gratings zum postoperativen Grading betraf also die niedrig graduierte Tumoren unabhängig vom verwendeten Grading System. Häufigkeit und Verteilung der Gradingerhöhung sind in Tab. 4 aufgelistet.

Tabelle 4: Frequenz und Verteilung des Up-gradings von der diagnostischen Biopsie auf die RPE

Up-Grading von der Biopsie zur PRE	n (%)	Up-Grading von der Biopsie zur RPE	n (%)
Gleason-Score (total)	149 (44,0)	ISUP-Gruppe (total)	117 (34,5)
≤ 6 → 3+4	75 (22,1)	1 → 2	74 (21,8)
≤ 6 → 4+3	13 (3,8)	1 → 3	12 (3,5)
≤ 6 → 4+4	18 (5,3)	1 → 4	5 (1,5)
≤ 6 → ≥ 9	8 (2,4)	1 → 5	1 (0,3)
3+4 → 4+3	8 (2,4)	2 → 3	10 (2,9)
3+4 → 4+4	9 (2,7)	2 → 4	3 (0,9)
3+4 → ≥9	7 (2,1)	2 → 5	2 (0,6)
4+3 → 4+4	2 (0,6)	3 → 4	4 (1,2)
4+3 → ≥ 9	3 (0,9)	3 → 5	2 (0,6)
4+4 → ≥9	6 (1,8)	4 → 5	4 (1,2)

4. Diskussion

Zusammenfassend bestätigen unsere Erkenntnisse, dass die kürzlich eingeführten ISUP-Gruppen unabhängig ein biochemisches Rezidiv nach der Behandlung vorhersagen, egal ob das Grading an radikalen Prostatektomiepräparaten oder an diagnostischen Biopsien durchgeführt wird. So unterstützen diese Daten die Vorschläge der ISUP-Konsensuskonferenz 2014, die ISUP-Gruppen in die Pathologie-Befunde einzubeziehen (22).

Biopsisch diagnostizierte Prostatkarzinome mit den ISUP-Gruppen 2, 3, 4 und 5 haben ein 3,25, 3,98, 4,93 und 9,40-fach erhöhtes Risiko für ein biochemisches Rezidiv im Vergleich zu ISUP-Gruppen 1 Tumoren (Tab. 3b).

Somit ist es wichtig, dass Therapieentscheidungen auf der Grundlage des Gradings an diagnostischen, prätherapeutisch durchgeführten Biopsien, dem PSA-Serum-Wert, dem klinischen Tumorstadium und individuellen Faktoren getroffen werden. Mit dem Ziel, eine Überbehandlung des indolenten Prostatakarzinoms zu vermeiden, werden alternative Regime wie „active surveillance“ und „watchful waiting“ zunehmend weltweit angewandt (45). Die ISUP-Gruppen erleichtern zudem die Kommunikation mit dem Patienten. Für diesen ist es deutlicher verständlich, dass ein Tumor der ISUP-Gruppe 1 von 5 ein niedriges Malignitätspotential hat als wenn ein niedrigmaligner Tumor mit einem Gleason-Score 6 von 10 bewertet wird.

Unter anderem erfordern die Kriterien für die „active surveillance“ eine Gleason-Score ≤ 6 in den Biopsien zur Auswahl von Patienten mit einem höchstwahrscheinlich als niedrigmaligne einzuschätzenden Tumor (46). Basierend auf unseren Ergebnissen, die ein 5-jähriges progressionsfreies Überleben von 88,8% in den ISUP-Gruppe 1 Biopsien zeigen, sind die kürzlich eingeführten ISUP-Gruppen empfindliche Marker, um Patienten mit geringem Risiko zu identifizieren, die keinen radikalen Behandlungsansätzen unterzogen werden sollten. In unserer Auswertung sind die ISUP-Gruppen im Vergleich zum ehemaligen Gleason-Grading (5-jähriges progressionsfreies Überleben von 80,6% in Gleason-Score 3 + 3 Biopsien) noch sensibler geworden (Abb. 2c).

Während unsere Neubewertung von radikalen Prostatektomiepräparaten signifikant die ISUP-Gruppe 1, ISUP-Gruppe 2 und ISUP-Gruppe 3 Tumoren mit Rezidivraten von 5,9%, 23,1% bzw. 53,7% unterscheidet, zeigen die Ergebnisse eine reduzierte Häufigkeit des biochemischen Rezidives der ISUP-Gruppe 4 Tumoren (42,9%) (Tab. 2) und ein höheres kumulatives BFS (Abb. 1b, c) im Vergleich zu ISUP-Gruppe 3 Tumoren.

dies könnte unter anderem daran liegen, dass im Allgemeinen die Diagnose des Gleason-Musters 4 mit der höchsten Interobserver-Variabilität unter den Pathologen verbunden ist. Verschiedene Wachstumsmuster, darunter schlecht ausgebildete, fusionierte, kribriiforme und glomeruloide Drüsen, werden als Gleason-Muster 4 Tumoren in den ISUP-Gruppen betrachtet (19). Ein kürzlich veröffentlichte Studie zeigt bei der Reproduzierbarkeit der einzelnen Gleason-Muster 4 eine Übereinstimmung bei den kribriiformen und glomeruloiden Muster, aber eine schlechte Übereinstimmung in schlecht geformten und verschmolzenen Drüsen (44).

Darüber hinaus war der Anteil der ISUP-Gruppe 4-Tumoren mit 7,7% (45/542) aller radikalen Prostatektomiepräparaten in unserer Studie relativ niedrig, was die statistische Signifikanz und den informativen Wert innerhalb dieser Gruppe einschränkt, da die Korrelation zwischen dem Grading und den wichtigen Endpunkten wie der Entwicklung einer Metastasierung und dem Prostatakarzinom-spezifischen Tod begrenzt. Darüber hinaus wurde das ehemalige Gleason-Grading von Biopsien und radikalen Prostatektomiepräparaten von Pathologen aus verschiedenen Instituten durchgeführt, dies könnte eine höhere Inzidenz für ein Up-grading beeinflussen. Schließlich könnte somit die allgemeine Interobserver-Variabilität zu dieser Diskrepanz beigetragen haben.

Interessanterweise wurde von Loeb et al eine vergleichbare Beobachtung gemacht, die einen 4-jähriges progressionsfreies Überleben von 77% für die ISUP-Gruppe 4 bei Biopsie und einen etwas niedrigeren Satz für ISUP-Gruppe 3-Tumoren (74%) verzeichnet (42). Offensichtlich stammt dieses Ergebnis vom Grading an Biopsien, die mit einem Up-grading zu den radikalen Prostatektomiepräparaten verbunden sind, und die Diskrepanz ist marginal. Allerdings zeigen die Gesamtdaten, dass die Trennung von Gleason-Muster 3 und Muster 4 und die Berichterstattung über ihr Verhältnis anspruchsvoll ist.

Zahlreiche Studien zeigten ein Up-grading von der diagnostischen Biopsie hin zu korrespondierenden radikalen Prostatektomiepräparaten entsprechend Inzidenzen zwischen 14% und 51% und einem Mittelwert von 36% (47). In den vergangenen Jahren sind basierend darauf große Fragen aufgetreten, da das Gleason-Grading an diagnostischen Biopsien einen signifikanten Einfluss auf die Therapieentscheidung zum Zeitpunkt der Diagnose hat, um Patienten für Chirurgie, Bestrahlung oder aktive Überwachung (active surveillance) auszuwählen. Das Up-Grading verursacht eine potenzielle Unterbehandlung von Patienten mit angenommenen low-risk Tumor und ist somit potenziell mit einem schlechteren Ergebnis (outcome) verbunden (48).

Ursachen eines Up-gradings sind folglich unter anderem die Intra- und Interobserver-Variabilität. Die Intraobservervariabilität des Gleason-Gradings wurde bereits von Gleason selbst beschrieben und in weiteren Studien bestätigt (49). Des Weiteren liegen zwischen diagnostischen Biopsien und radikalen Prostatektomiepräparaten immer wieder Stichprobenfehler (sampling errors) vor, da das Prostatakarzinom eine multifokale Erkrankung mit hoher Heterogenität ist und mit der Stanzbiopsie nur Untergruppen bzw. Anteile des im radikalen Prostatektomiepräparat in seine Gesamtheit vorliegenden Karzinoms erfasst werden und somit möglicherweise schlechter differenzierte Tumoranteile in den Stanzungen nicht erfasst sind.

Mehrere Aktualisierungen des Gleason-Grading Systems, wie zum Beispiel die Berichterstattung über das häufigste und höchste Gleason-Muster in den Biopsien, die Neudefinition des Musters 4 sowie die Erhöhung der Anzahl der Biopsien wurden durchgeführt, um die Vorhersagegenauigkeit zu verbessern und die Rate des Up-gradings zu reduzieren (47). Wir beobachteten ein Up-grading von der Biopsie zum entsprechenden radikalen Prostatektomiepräparat in 44,0% der Fälle unter Berücksichtigung des früheren Gleason-Gradings. Bei der Neubewertung nach den ISUP-Gruppen lag dies in weniger der Fälle (34,5%) vor (Tab. 4). In Übereinstimmung mit den veröffentlichten Daten trat die überwiegende Mehrheit des Up-gradings von Tumoren mit dem ehemaligen Gleason-Score ≤ 6 und der ISUP-Gruppe 1 hin zum ehemaligen Gleason-Score 3 + 4 und der ISUP-Gruppe 2 bei den radikalen Prostatektomiepräparaten auf (Tab. 4).

Über die gleiche Beobachtung wurde in einer kürzlich veröffentlichten Studie mit den häufigsten Upgrades von der ISUP-Gruppe 1 an der Biopsie hin zur ISUP-Gruppe 2 am radikalen Prostatektomiepräparat berichtet (50). Zusammenfassend beweisen unsere Ergebnisse, dass die modifizierte Definition des Musters 4 das Up-grading verringert und damit eine verbesserte prognostische Genauigkeit und ein geringeres Risiko für die Unterbehandlung beinhaltet.

Zum Schluss stützen unsere Daten die bisher akzeptierten ISUP-Gruppen nach der ISUP-Konferenz 2014 als unabhängige prognostische Marker für das Prostatakarzinom. Die Diagnose des Gleason-Musters 4 und die Unterscheidung der ISUP-Gruppe 3 von der ISUP-Gruppe 4 bleibt anspruchsvoll, unter Berücksichtigung von Einschränkungen dieser Studie und der allgemeinen Interobserver-Variabilität.

Bei den radikalen Prostatektomiepräparaten haben wir im Vergleich zum ehemaligen Gleason-Grading keine prognostischen Vorteile der ISUP-Gruppe beobachtet. Allerdings

war in unserer Studie die Inzidenz des Up-gradings von den Biopsie zu den radikalen Prostatektomiepräparaten mit den ISUP-Gruppen niedriger, als Beweise dafür, dass die ISUP-Gruppen die prädiktive Genauigkeit verbessern könnte, wenn sie bei diagnostischen Biopsien angewandt wird.

5. Zusammenfassung

Das Gleason-Grading ist der beste unabhängige Prognosefaktor für das Prostatakarzinom. Vor kurzem wurde ein neues Graduierungssystem für das Prostatakarzinom von der International Society of Urological Pathology (ISUP) eingeführt, welches von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlen wird. In nachfolgenden Studien wurde eine genauere Stratifizierung und eine vereinfachte Klassifizierung dieses neuen Systems untersucht und festgestellt.

Ziel dieser Studie war es, den prognostischen Wert der neuen ISUP-Gruppen im Vergleich zum bisherigen Gleason-Grading zu untersuchen und zu bestimmen, ob die Neu-Definition des Gleason-Musters 4 das Up-grading von der Prostatabiopsie auf das radikale Prostatektomiepräparat reduziert.

Methoden

Für diese Studie wurde eine Kohorte von Männern verwendet, bei denen zwischen 2002 und 2015 in Abteilung für Urologie der Alb-Fils-Kliniken, Klinik am Eichert in Göppingen eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde.

Insgesamt wurden 339 präoperative prostatistische Biopsien mit entsprechenden radikaler Prostatektomiepräparaten und zusätzlich weitere 203 radikale Prostatektomiepräparate ohne vorliegende präoperative Biopsien erneut gesichtet und nach aktuellen Gruppen des ISUP Systems beurteilt. Das progressionsfrei Überleben nach der Operation wurde als Parameter verwendet, um die prognostische Bedeutung zu analysieren. Andere klinikopathologische Daten umfassen TNM-Stadium, präoperative PSA-Werte, sowie das insgesamt (overall survival, OS) und das krankheitsspezifische (disease specific survival, DSS) Überleben.

Ergebnisse

Kaplan-Meier-Analysen ergaben die Risikostratifizierungen von Patienten, die sowohl auf dem Gleason-Score als auch auf den ISUP-Gruppen basieren, und waren statistisch signifikant unter Verwendung des Log-Rank-Tests ($p < 0,001$).

Sowohl der Gleason-Score als auch die ISUP-Gruppen korrelierten signifikant mit dem TNM-Stadium, dem präoperativen PSA-Wert, dem OS und dem DSS ($p < 0,001$). Das 5-Jahre progressionsfreie Überleben für Patienten mit Gleason-Score (ISUP-Gruppe) ≤ 6 (1), 3 + 4 = 7a (2), 4 + 3 = 7b (3), 8 (4) und 9-10 (5) Tumoren in der Biopsie war 79,8 (92,2), 63,5 (64,8), 39,7 (50,0), 22,0 (44,9) bzw. 0% (22,2%) und 94,3 (92,5), 73,4 (79,4),

39,5 (46,3), 59,1 (39,8)) und 8,7% (16,4%) für Tumore bei radikaler Prostatektomie. Eine schlechter Tumordifferenzierung im radikalen Prostatektomiepräparat im Vergleich zur entsprechenden präoperativen Biopsie wurde in 44% und 34,5% der Fälle unter Berücksichtigung des ehemaligen Gleason-Gradings bzw. der ISUP-Gruppe beobachtet.

Schlussfolgerung

Sowohl das ehemalige Gleason-Grading, wie auch die ISUP-Gruppen prognostizieren das rezidivfreie Überleben bei der Anwendung auf Tumoren in Prostatabiopsien sowie an den radikalen Prostatektomipräparaten.

Unsere Daten zeigen, dass die kürzlich eingeführten ISUP-Gruppen den prognostischen Wert der Prostatakarzinom-Gradings nicht verbessern und bei der Unterscheidung von Tumoren mit $3 + 4 = 7a$ und $4 + 3 = 7b$ Mustern an der radikalen Prostatektomie weniger sensitiv sind. Wichtig ist, dass die ISUP-Gruppen weniger häufig ein Up-grading von der Biopsie zum entsprechenden radikalen Prostatektomiepräparat aufweist, was auf ein geringeres Risiko hindeutet, potenziell aggressive Tumore, die bei der Biopsie nicht vertreten sind, zu übersehen.

6. Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7-30.
3. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008;15(1):3866-71.
4. Robert Koch Institut (RKI) GdeKiDG. Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6th ed. Berlin: RKI.; 2008.
5. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol*. 2012;30(2):195-200.
6. Boyd LK, Mao X, Lu YJ. The complexity of prostate cancer: genomic alterations and heterogeneity. *Nat Rev Urol*. 2012;9(11):652-64.
7. Helpap B, Bubendorf L. [Prostate cancer. Part 1: Review of cell kinetics over the years 1966-2015 and future perspectives of the new grading of the International Society of Urological Pathology (ISUP)]. *Pathologe*. 2016;37(1):3-10.
8. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T, et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017;72(6):869-85.
9. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(3):203-13.
10. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74.
11. Sridharan S, Warde P. The importance of local control in high-risk locally advanced prostate cancer. *Curr Oncol*. 2012;19(Suppl 3):S6-S12.
12. Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Mikuz G, Algaba F, et al. Prostate carcinoma II: prognostic factors in prostate needle biopsies. *BJU Int*. 2006;97(3):492-7.
13. Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Rese-

- arch G. Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by Combined Histological Grading and Clinical Staging. *J Urol*. 2017;197(2S):S134-S9.
14. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn Pathol*. 2016;11:25.
 15. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):1228-42.
 16. Kuroiwa K, Uchino H, Yokomizo A, Naito S. Impact of reporting rules of biopsy Gleason score for prostate cancer. *J Clin Pathol*. 2009;62(3):260-3.
 17. Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch*. 2006;449(6):622-7.
 18. Tsivian M, Sun L, Mouraviev V, Madden JF, Mayes JM, Moul JW, et al. Changes in Gleason score grading and their effect in predicting outcome after radical prostatectomy. *Urology*. 2009;74(5):1090-3.
 19. Uemura H, Hoshino K, Sasaki T, Miyoshi Y, Ishiguro H, Inayama Y, et al. Usefulness of the 2005 International Society of Urologic Pathology Gleason grading system in prostate biopsy and radical prostatectomy specimens. *BJU Int*. 2009;103(9):1190-4.
 20. Ozok HU, Sagnak L, Tuygun C, Oktay M, Karakoyunlu N, Ersoy H, et al. Will the modification of the Gleason grading system affect the urology practice? *Int J Surg Pathol*. 2010;18(4):248-54.
 21. Billis A, Quintal MM, Meirelles L, Freitas LL, Costa LB, Bonfitto JF, et al. The value of the 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) modified Gleason grading system as a predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(5):935-40.
 22. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52.
 23. Kristiansen G, Egevad L, Amin M, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. [The 2014 consensus conference of the ISUP on Gleason grading of prostatic carcinoma]. *Pathologe*. 2016;37(1):17-26.
 24. Iczkowski KA, Torkko KC, Kotnis GR, Wilson RS, Huang W, Wheeler TM, et al. Digital quantification of five high-grade prostate cancer patterns, including the cribriform pattern, and their association with adverse outcome.

- Am J Clin Pathol. 2011;136(1):98-107.
25. Kir G, Sarbay BC, Gumus E, Topal CS. The association of the cribriform pattern with outcome for prostatic adenocarcinomas. Pathol Res Pract. 2014;210(10):640-4.
 26. Sarbay BC, Kir G, Topal CS, Gumus E. Significance of the cribriform pattern in prostatic adenocarcinomas. Pathol Res Pract. 2014;210(9):554-7.
 27. Trudel D, Downes MR, Sykes J, Kron KJ, Trachtenberg J, van der Kwast TH. Prognostic impact of intraductal carcinoma and large cribriform carcinoma architecture after prostatectomy in a contemporary cohort. Eur J Cancer. 2014;50(9):1610-6.
 28. Kweldam CF, Wildhagen MF, Steyerberg EW, Bangma CH, van der Kwast TH, van Leenders GJ. Cribriform growth is highly predictive for postoperative metastasis and disease-specific death in Gleason score 7 prostate cancer. Mod Pathol. 2015;28(3):457-64.
 29. Lotan TL, Epstein JI. Gleason grading of prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features on needle biopsy. Hum Pathol. 2009;40(4):471-7.
 30. Lane BR, Magi-Galluzzi C, Reuther AM, Levin HS, Zhou M, Klein EA. Mucinous adenocarcinoma of the prostate does not confer poor prognosis. Urology. 2006;68(4):825-30.
 31. Osunkoya AO, Nielsen ME, Epstein JI. Prognosis of mucinous adenocarcinoma of the prostate treated by radical prostatectomy: a study of 47 cases. Am J Surg Pathol. 2008;32(3):468-72.
 32. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does $3 + 4 = 4 + 3$? J Clin Oncol. 2009;27(21):3459-64.
 33. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. Urology. 2000;56(5):823-7.
 34. Gonzalgo ML, Bastian PJ, Mangold LA, Trock BJ, Epstein JI, Walsh PC, et al. Relationship between primary Gleason pattern on needle biopsy and clinicopathologic outcomes among men with Gleason score 7 adenocarcinoma of the prostate. Urology. 2006;67(1):115-9.
 35. Kang DE, Fitzsimons NJ, Presti JC, Jr., Kane CJ, Terris MK, Aronson WJ, et al. Risk stratification of men with Gleason score 7 to 10 tumors by primary and secondary Gleason score: results from the SEARCH database. Urology. 2007;70(2):277-82.

36. Wright JL, Salinas CA, Lin DW, Kolb S, Koopmeiners J, Feng Z, et al. Prostate cancer specific mortality and Gleason 7 disease differences in prostate cancer outcomes between cases with Gleason 4 + 3 and Gleason 3 + 4 tumors in a population based cohort. *J Urol*. 2009;182(6):2702-7.
37. Pinthus JH, Witkos M, Fleshner NE, Sweet J, Evans A, Jewett MA, et al. Prostate cancers scored as Gleason 6 on prostate biopsy are frequently Gleason 7 tumors at radical prostatectomy: implication on outcome. *J Urol*. 2006;176(3):979-84; discussion 84.
38. Allsbrook WC, Jr., Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Epstein JI. Inter-observer reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologist. *Hum Pathol*. 2001;32(1):81-8.
39. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428-35.
40. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013;111(5):753-60.
41. Berney DM, Beltran L, Fisher G, North BV, Greenberg D, Moller H, et al. Validation of a contemporary prostate cancer grading system using prostate cancer death as outcome. *Br J Cancer*. 2016;114(10):1078-83.
42. Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, Lissbrant IF, Egevad L, Stattin P. Evaluation of the 2015 Gleason Grade Groups in a Nationwide Population-based Cohort. *Eur Urol*. 2016;69(6):1135-41.
43. Spratt DE, Cole AI, Palapattu GS, Weizer AZ, Jackson WC, Montgomery JS, et al. Independent surgical validation of the new prostate cancer grade-grouping system. *BJU Int*. 2016;118(5):763-9.
44. Dell'Oglio P, Karnes RJ, Gandaglia G, Fossati N, Stabile A, Moschini M, et al. The New Prostate Cancer Grading System Does Not Improve Prediction of Clinical Recurrence After Radical Prostatectomy: Results of a Large, Two-Center Validation Study. *Prostate*. 2017;77(3):263-73.
45. Womble PR, Montie JE, Ye Z, Linsell SM, Lane BR, Miller DC, et al. Contemporary use of initial active surveillance among men in Michigan with low-risk prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;67(1):44-50.
46. Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary state of practice. *Nat Rev Urol*. 2016;13(4):205-15.

47. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol.* 2012;61(5):1019-24.
48. Corcoran NM, Hong MK, Casey RG, Hurtado-Coll A, Peters J, Harewood L, et al. Upgrade in Gleason score between prostate biopsies and pathology following radical prostatectomy significantly impacts upon the risk of biochemical recurrence. *BJU Int.* 2011;108(8 Pt 2):E202-10.
49. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol.* 1992;23(3):273-9.
50. Athanazio D, Gotto G, Shea-Budgell M, Yilmaz A, Trpkov K. Global Gleason grade groups in prostate cancer: concordance of biopsy and radical prostatectomy grades and predictors of upgrade and downgrade. *Histopathology.* 2017;70(7):1098-106.8.

8. Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit wie diese braucht die Unterstützung Vieler, um zum Abschluss zu kommen. Mein Dank gilt daher Allen, die mich auf diesem Weg begleitet und geleitet haben.

Prof. Sven Perner. Danke Sven für die Bereitstellung dieses Themas, die Geduld, die du mir entgegen gebracht hast und den Glauben an mich und meine Arbeit.

Dr. med. Anne Offermann. Danke Anne für deine unermüdliche Betreuung auch an Sonn- und Feiertagen. Du hast so oft Licht in die Sache gebracht.

Prof. Rainer Küfer und Felix Schneider. Danke Rainer für die Möglichkeit mit Hilfe eurer Daten diese Arbeit zu erstellen. Felix, dir gilt mein besonderer Dank für die Bereitstellung der klinischen Daten.

Dr. med. Verena Lubczyk und Dr. med. Axel Bader. Danke, dass ihr mir die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit gegeben und mich zu jederzeit ohne Zögern unterstützt habt. Zudem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Instituts für Pathologie in Göppingen bedanken, die mir immer mit guter Laune auch die verstecktesten Befunde, Schnitte und Blöcke aufgetrieben haben. Ihr seid die Besten.

PD Dr. med. Volker Bürkle. Lieber Volker, du hast mir die Magie der Pathologie gezeigt und mir ermöglicht meine Facharztweiterbildung unter deiner Anleitung zu starten. Vielen Dank dafür.

Michael Hohensteiner. Ohne dich wäre ich nicht was ich heute bin. Danke für deine absolute und totale Unterstützung. Danke für's Runterholen und für's Ablenken. Danke für deine Liebe!

9. Lebenslauf

Silke Karin Hohensteiner
geb. Walter



1972	geboren in Spaichingen
1989-1993	Ausbildung zur Zahntechnikerin
1993-1997	Zahntechnikerin
1997	Abitur Städtisches Abendgymnasium Villingen-Schwenningen
1997-2004	Studium der Medizin an der Universität Ulm
2004-2008	Assistenzärztin an der Klinik für Unfall-, Allgemein-, Visceral-, und Gefäßchirurgie der Kreisklinik Biberach
2008-2015	Assistenzärztin in Weiterbildung im Institut für Pathologie der Alb-Fils-Kliniken, Klinik am Eichert in Göppingen
2015-2016	Fachärztin für Pathologie im Institut für Pathologie der Alb-Fils-Kliniken, Klinik am Eichert in Göppingen
2016-2019	angestellte Fachärztin in der Praxis für Pathologie Dr. Qasem in Biberach
seit 2019	angestellte Fachärztin im Zentrum für Pathologie Kempten-Allgäu

Veröffentlichungen

Offermann A, Hohensteiner S, Kuempers C, Ribbat-Idel J, Schneider F, Becker F, Hupe C M, Duensing S, Merseburger AS, Kirfel J, Reischl M, Lubczyk V, Kuefer R, Perner S. Prognostic value of the new prostate cancer ISUP Grade Groups. Front. Med. 4:157.

Vorträge/Poster

Prognostic Value of the New Prostate Cancer Grading System Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), Berlin 2018

Plattformpräsentation

Prognostic Value of the New Prostate Cancer Grading System

European Association of Urology (EAU) Congress, Kopenhagen 2018

Posterpräsentation