

**Abbildung 1a–h:** Aufarbeitung der radikalen Prostatektomie: Tuschemarkierung nach Absetzung der Samenblasen (a). Harnblasenabsetzungsrand (b) und Amputation der Prostatabasis (c). Vollständige Einbettung der Samenblasen (d-I), des Harnblasenabsetzungsrandes (d-II) und der Prostataapex (e) und vollständige Einbettung (f/IV). Aufarbeitung des Restpräparats und seitengetrennte Einbettung (g und h-V).

© Prof. H. Bonkhoff, Berlin (1–4)

### Teil III: Pathologischer Befund nach Prostatektomie

# Wie Sie das Risiko richtig einschätzen

H. BONKHOFF

Die histopathologische Befundung nach einer Prostatektomie liefert dem behandelnden Urologen die wichtigsten Prognosefaktoren. Für die Risikoabschätzung sind jedoch nicht nur pT-Stadium, Gleason-Grad und R-Status, sondern noch weitere Parameter maßgebend. Unabdingbare Voraussetzung für ein exaktes Staging und Grading ist allerdings die sachgerechte Aufarbeitung und Befundung.

Das Prostatakarzinom ist makroskopisch meist nicht eindeutig abgrenzbar, sodass bei einer lediglich partiellen Einbettung und histopathologischen Untersuchung des Operationspräparats relevante Tumorherde übersehen und das Grading und Staging dadurch verfälscht werden können. Verlässliche Aussagen über die Tumorausbreitung und -differenzierung lassen sich nur dann machen, wenn das Präparat

vollständig eingebettet wird. Dies führt zu einer Vielzahl von Schnittpräparaten für jede radikale Prostatektomie und ist damit sehr aufwändig. Im Interesse des Patienten sollte jedoch die vollständige Aufarbeitung der partiellen Einbettung vorgezogen werden, wenn der makroskopische Befund nicht eindeutig ist.

Bei der Tuschemarkierung ist darauf zu achten, dass sichtbare Kapseldefekte mit einer anderen Farbe gekennzeichnet

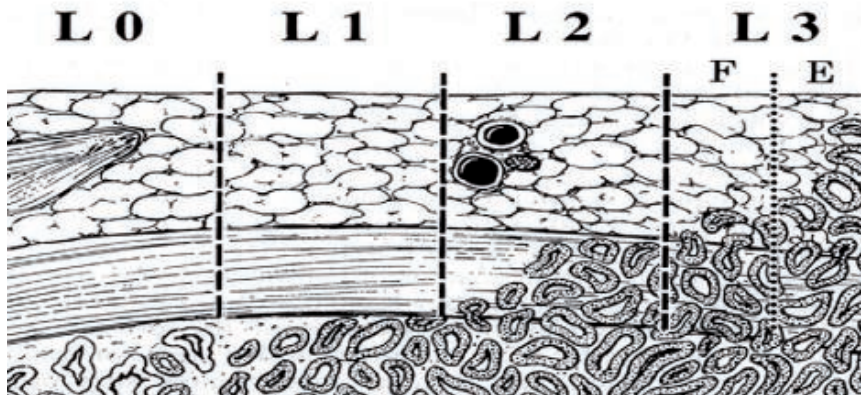


Abbildung 2: Substaging des Prostatakarzinoms

werden. Diese Vorgehensweise schützt vor falsch-positiven Margins bei der histologischen Untersuchung. Für die Zerschneidetechnik gibt es standardisierte Protokolle (Abb. 1a–h). Die Apex und die Prostatabasis sollten immer komplett in Bezug zu den Absetzungsrändern aufgearbeitet werden. Bei großvolumigen Drüsen ist es vertretbar, nur einen Teil der hyperplastischen Knoten der Transitionalzone (TZ) einzubetten. Die periphere Zone (PZ) dagegen sollte wieder vollständig in Bezug zu den Absetzungs-rändern aufgearbeitet werden.

Bei der Aufarbeitung der Lymphadenektomie wird durch das so genannte „Lymphknoten-Clearing“ (Nachfixierung in fettlösenden Substanzen) die Präparation erleichtert und die Detektionsrate von Lymphknoten erhöht. Alle makroskopisch erkennbaren Lymphknoten sollten vollständig eingebettet und untersucht werden. Bei Patienten mit einem entsprechend hohen Risiko kann es notwendig sein, das gesamte Material einzubetten, um kleinste Metastasen nachweisen zu können.

Die Falsch-negativ-Rate von Schnellschnittuntersuchungen ist nicht unerheblich. In einigen Zentren wird bei lipomatösen und makroskopisch unverdächtigen Lymphknoten auf Schnellschnittuntersuchungen verzichtet, weil bei diesem Verfahren zuviel Material für die definitive Histologie verloren geht.

### Pathologisches Staging (pT-Stadium)

► **Organbegrenzte Tumorerkrankung (pT2a, 2b, 2c):** Das Metastasierungs-

beziehungsweise Rezidivrisiko des Prostatakarzinoms hängt unter anderem von seinem Bezug zur Organkapsel ab. Prinzipiell lassen sich für das organbegrenzte Prostatakarzinom drei Level unterscheiden (Abb. 2):

- L0: der Tumor reicht nicht über das normale Drüsenfeld hinaus;
- L1: der Tumor reicht über das normale Drüsenfeld hinaus, erreicht aber nicht die Organkapsel;
- L2: der Tumor infiltriert die Organkapsel, ohne diese zu durchbrechen, oder erreicht die Organgrenzen an den Stellen, an denen eine histologisch definierte Kapsel fehlt (Apex, anteriore Stromalager, Blausausgang).

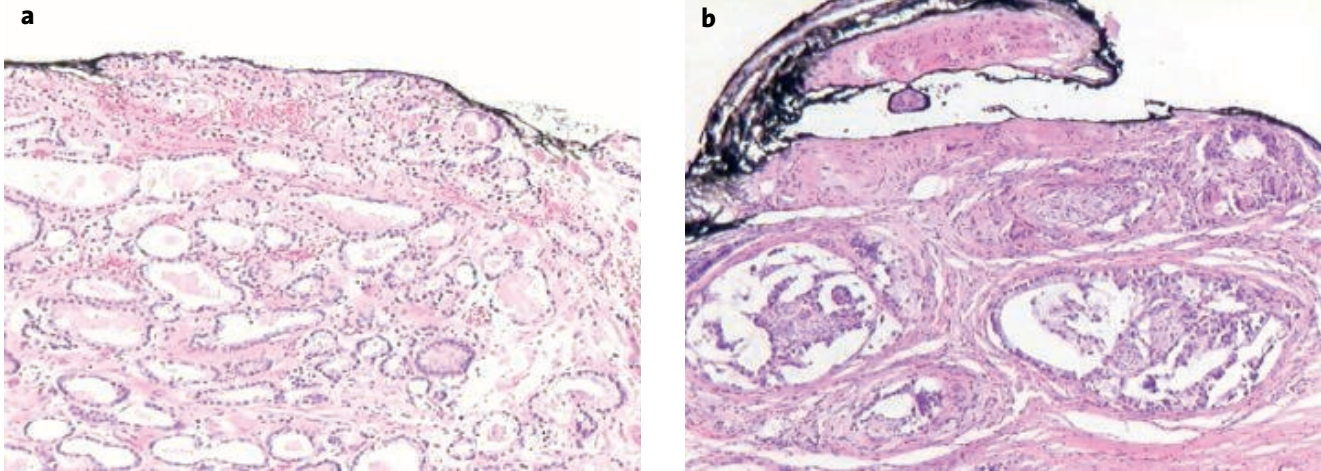
Diese Kriterien werden in der aktuellen TNM-Klassifikation nicht berücksichtigt, haben aber dennoch eine prognostische Bedeutung. Im Stadium L0 und L1 treten selbst bei großen (bis 6,26 ccm) und gering differenzierten Tumoren (Gleason-Score 7 und 8) keine Lymphknotenmetastasen oder PSA-Rezidive innerhalb der ersten fünf Jahre auf, während im Stadium L2 in immerhin 3% Lymphknotenmetastasen nachweisbar und innerhalb der ersten fünf Jahre in zirka 15% der Fälle PSA-Rezidive zu erwarten sind.

► **Extraprostatistische Tumorerkrankung (pT3a):** Nicht die Kapselinfiltration, sondern erst der Nachweis von kapselüberschreitendem Tumorwachstum definiert das pT3a-Stadium. Die Prostata-kapsel ist anatomisch nicht einheitlich definiert und besteht aus komprimiertem Prostatastroma mit glatten Muskelbündeln. Im Bereich der Apexregion, der neurovas-kulären Bündel, des Blausausgangs und

des anterioren Stromalagers fehlt sogar eine histologisch identifizierbare Kapsel, was einerseits die extraprostatistische Tumorausdehnung begünstigt (*loci minoris resistentiae*), andererseits die Beurteilung, inwieweit ein Tumor die Organgrenzen bereits überschritten hat, erheblich erschwert oder unmöglich macht. Beweisend für ein pT3a-Stadium ist die Infiltration von Fettgewebe. Epstein und andere Autoren haben gezeigt, dass die Quantifizierung der extraprostatistischen Tumorausdehnung eine prognostische Bedeutung hat. Eine fokale Kapsel-penetration (FCP) liegt vor, wenn einzelne Tumordrüsen die Organgrenzen überschritten haben und sich parallel (horizontal) zur Organkapsel im extraprostatistischen Weichgewebe ausdehnen (Abb. 2). Alles, was über diesen Befund hinausgeht, wird als eindeutige (*established*) oder ausgedehnte Kapsel-penetration (ECP) bezeichnet. Tumoren mit FCP verhalten sich prognostisch eher wie organbegrenzte Tumoren (pT2) im Level L2. Die eindeutige oder ausgedehnte Kapsel-penetration (ECP) ist dagegen prognostisch als deutlich schlechter zu bewerten.

► Das **pT3b-Stadium** ist definiert durch die Tumordinfiltration der muskulären Samenblasenwand und ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für Lymphknotenmetastasen, PSA-Rezidive und die Tumorprogression. Über 85% der Patienten im Stadium pT3b erleiden innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Operation ein PSA-Rezidiv. Die Infiltration der Samenblase erfolgt meistens im Rahmen einer eindeutigen extraprostatistischen Tumorausdehnung (ECP), kann aber auch intraprostatistisch über den Ductus ejaculatorius erfolgen. Patienten mit einer Tumordinfiltration der intraprostatistischen Samenblasenanteile ohne nachweisbare extraprostatistische Tumorausdehnung haben die gleiche Prognose wie Patienten im Stadium pT2. Einige Autoren empfehlen daher die intraprostatistische Samenblaseninfiltration ohne EPC unter das pT2 Stadium zu subsumieren.

► Eine **Blasenhalsinfiltration (pT4)** liegt vor, wenn histologisch eine eindeutige Tumordinfiltration im Bereich der typischen Detrusormuskulatur nachweisbar ist. Die Bedeutung dieses Befunds



**Abbildung 3a+b:** Marginstatus mit eindeutig positiven Absetzungsrändern (a). Die Tumordrüsen reichen in den mit Tusche markierten Absetzungsrand (R1). Das in Abb. 3b gezeigte Prostatakarzinom erreicht knapp an den mit Tusche markierten Absetzungsrand (R0). Am Margin finden sich jedoch Nervenscheideninvasionen mit zystischer Aufweitung des perineuralen Spaltraums. Derartige zystische Nervenscheideninvasionen sind ein unabhängiger Risikofaktor für das PSA-Rezidiv. Wegen der Proximität der Nervenscheideninvasionen zum Absetzungsrand besteht (trotz der R0-Situation) ein hohes Risiko für ein Lokalrezidiv. Vergrößerung: 100fach

als unabhängiger prognostischer Faktor ist allerdings umstritten. Neue Studien zeigten, dass Patienten mit einem positiven Blasenhalss eine ähnliche Prognose haben wie Patienten im Stadium pT3b.

### Absetzungsränder (Margins)

Positive Margins liegen vor, wenn Tumorerkrankungen die tuschemarkierten Ränder erreichen (Abb. 3a). Dieser Befund ist allerdings nicht gleichbedeutend oder beweisend für ein kapselüberschreitendes Tumorstadium beziehungsweise für ein pT3a-Stadium! Dies gilt auch an den Stellen, an denen die Prostata histologisch nicht eindeutig definiert ist (z. B. Apex, anteriore Stromalager, neurovaskuläre Bündel).

Bei positiven Margins kann man prinzipiell nicht ausschließen, dass Tumorerkrankungen nach der Operation verblieben sind. Die prognostische Bedeutung eines positiven Befunds im Hinblick auf das PSA-Rezidiv ist jedoch abhängig von anderen Prognosefaktoren. Unabhängige Risikofaktoren für das PSA-Rezidiv bei positiven Margins sind der präoperative PSA-Wert, Gleason-Score  $\geq 7$ , extraprostatatische Tumorausdehnung (pT3a) und die Samenblaseninfiltration (pT3b). Der Marginstatus hat bei Patienten mit einer eindeutigen extraprostatatischen Tumorausdehnung (ECP) bezüglich des PSA-

Rezidivs eine signifikante prognostische Bedeutung. Viele organbegrenzte Prostatakarzinome zeigen fokale positive Margins, benötigen aber nicht unbedingt eine adjuvante Therapie in Form einer Bestrahlung. Ob eine relevante (therapiebedürftige) R1-Situation vorliegt, muss im Einzelfall sehr kritisch geprüft werden. Fokal positive Margins bei einem organbegrenzten Gleason-Score-6-Tumor sind prognostisch ganz anders zu werten als ausgedehnte positive Margins bei einem High-grade-Karzinom (Gleason 4 + 3).

Andererseits gibt es Prostatakarzinome, die auch bei einer R0-Resektion ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko besitzen, beispielsweise wenn unmittelbar am Margin mehrere Nervenscheideninvasionen nachweisbar sind (Abb. 3b).

Im Befundbericht sollte prinzipiell der Marginstatus ausführlich dokumentiert und kommentiert werden. Dazu gehören

- die Ausdehnung des Befunds (fokal oder ausgedehnt, gegebenenfalls mit Größenangabe),
- die Lokalisation (Apex, Basis etc.),
- pT-Stadium (pT2, pT3a, pT3b, pT4) am Margin,
- primärer Gleason-Grad am Margin,
- Nervenscheideninvasionen am Margin.

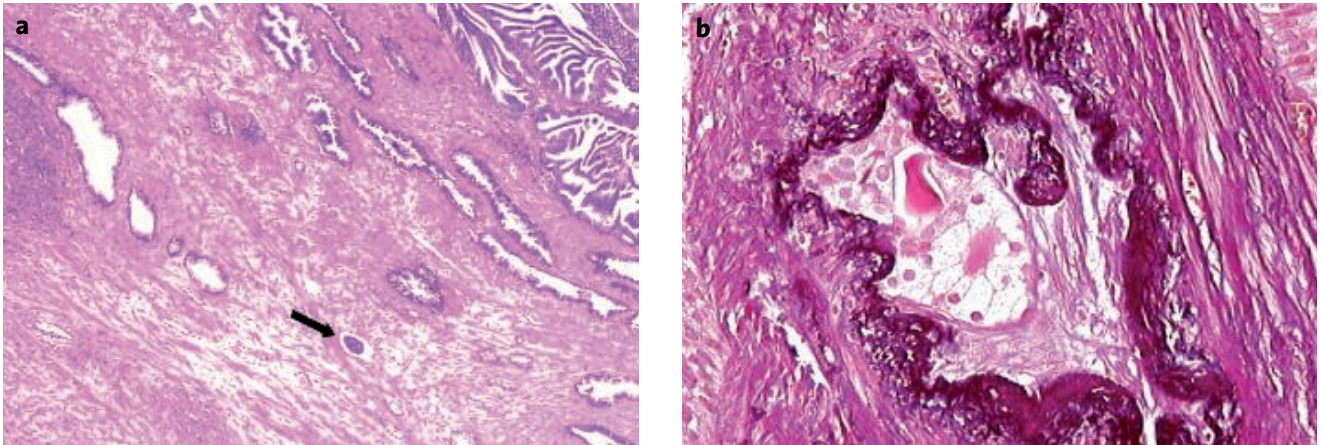
Im Hinblick auf die Therapieentscheidung sollte der R-Status immer auch im Kontext mit anderen prognostischen Parametern gesehen werden. Bei Patienten mit einem hohen Risiko einer systemischen Tumorerkrankung (s. u.) ist ein positiver Schnittrand anders zu bewerten als bei Patienten mit einem niedrigen oder intermediären Progressionsrisiko.

### Gleason-Grading

Die richtige Einschätzung des Gleason-Grads in der Prostataktomie liefert eine der wichtigsten Prognosefaktoren des loko-regionalen Prostatakarzinoms. Die häufigsten Malignitätsgrade in der Prostataktomie bewegen sich heute zwischen Gleason-Score 6 und 7, wobei bei einem Gleason-Score 7 immer zwischen den Gruppen 3 + 4 und 4 + 3 unterschieden werden sollte (siehe auch Teil II, URO-NEWS 5/2006). Der prozentuelle Anteil der primären Gleason-Grade 4 und 5 ist ein unabhängiger Risikofaktor für das PSA-Rezidiv nach (radikaler) Prostataktomie. Der limitierende Faktor des Gleason-Grading für die individuelle Risikoabschätzung ist (wie in der Stanzbiopsie) seine Reproduzierbarkeit.

### Nervenscheideninvasionen

Das Prostatakarzinom nutzt die Perineuralscheiden, um die Organkapsel zu



**Abbildung 4a–b:** a: Nachweis eines Lymphgefäßeinbruchs weit außerhalb der eigentlichen Tumormasse. Der Befund lässt sich immunhistochemisch (D-2-40) bestätigen.; Vergrößerung: 25fach. b: Organisierter Tumorthrombus im Plexus prostaticus, Vergrößerung: 25ofach.

durchbrechen. In multivariablen Analysen liefert die Nervenscheideninvasion (NSI) gegenüber dem Gleason-Grad, pT-Stadium und dem Tumolvolumen keine unabhängige prognostische Information. Im Einzelfall kann jedoch der Nachweis von NSI im oder am Margin von prognostischer Bedeutung sein. Prognostisch ungünstig sind NSI mit großem Umfang (large volume, Abb. 3b, S. 47). Selbst bei organbegrenzten Tumoren ist der Durchmesser der NSI ein wichtiger prognostischer Faktor für die Tumorprogression.

### Lymph- und Gefäßeinbrüche

Der zweifelsfreie Nachweis von Lymphspalteneinbrüchen erfordert eine immunhistochemische Abklärung (D-2-40) und ist ein Risikofaktor für eine lymphogene Metastasierung. Prognostisch relevant sind die peritumoralen Lymphspalteneinbrüche, die außerhalb der Tumormasse nachweisbar sind (Abb. 4a). Bei deren Nachweis finden sich histologisch deutlich mehr pelvine Lymphknotenmetastasen (70%) als keine Metastasen (10%). Besonders gefährlich ist die lymphangische Karzinose der Samenblase, die ein erhöhtes Risiko einer pelvinen Metastasierung darstellt.

Patienten mit peritumoralen Lymphspalteneinbrüchen in der Prostatektomie entwickeln nach postoperativer Bestrahlung häufiger biochemische Rezidive und Fernmetastasen als Patienten, bei denen dieser Befund nicht nachweisbar ist.

Bei Prostatakarzinomen mit hoher extraprostatatischer Tumorausdehnung finden sich nicht selten Tumoreinbrüche im periprostatatischen Venenplexus (Abb. 4b), der mit dem paravertebralen Venenplexus in Verbindung steht. Dieser Befund birgt ein Risiko von Knochenmetastasen.

Mit Hilfe der Immunhistochemie ist es heute möglich, zwischen Lymph- und Blutgefäßen zu unterscheiden. Über die prognostische Bedeutung von Blutgefäßeinbrüchen im Hinblick auf eine ossäre Metastasierung liegen aber derzeit noch keine klinischen Studien vor.

### Tumolvolumen: ein wichtiger Parameter

Das Tumolvolumen (TV) ist ein anerkannter prognostischer Faktor nach (radikaler) Prostatektomie. Eine exakte Bestimmung des Tumolvolumens erfordert allerdings eine vollständige Aufarbeitung der Prostatektomie und morphometrische, computergestützte Analysen. Derartige Untersuchungen erscheinen jedoch für die Routinediagnostik zu aufwändig und letztlich nicht praktikabel. Das Tumolvolumen lässt sich approximativ wie folgt bestimmen:

- Abschätzung des prozentualen Anteils an Tumorgewebe, umgerechnet auf das bekannte Organvolumen (in ml oder  $\text{cm}^3$ ),
- Ausmessen des Tumors am Schnitt mit der Formel: Tumurlänge (cm) x Brei-

te (cm) x [Schnittdicke x Anzahl der tumorinfiltrierten Schnitte] x 0,4.

Diese Volumenbestimmung ist approximativ, aber in jedem Fall besser als keine Angaben. Bei einem TV < 0,5  $\text{cm}^3$ , einem Gleason-Score  $\leq 6$  und einem organbegrenzten Befund (pT2) liegt ein klinisch insignifikantes Prostatakarzinom vor. Die Bestimmung des Volumens der primären Gleason-Grade 4 und 5 liefert wichtige Hinweise auf das Risiko einer systemischen Tumorerkrankung (siehe unten). In den aktuellen Leitlinien des College of American Pathologists wird die Bestimmung der Tumorausdehnung (TV) empfohlen, in der Deutschen Leitlinie (2006) dagegen nicht.

### Intraduktale Tumorausbreitung als unabhängiger Risikofaktor

Die Untersuchungen von McNeal zeigen, dass sich Prostatakarzinome in Abhängigkeit vom Tumolvolumen in 15–47% der Fälle intraduktal im Gangsystem der Prostata ausbreiten. Dabei korreliert das Ausmaß der intraduktalen Tumorausdehnung signifikant mit einer Reihe von prognostischen Faktoren (hoher Gleason-Grad, hohes Tumolvolumen, positive Margins, Samenblaseninfiltration, Lymphspalteneinbrüche) und ist ein unabhängiger Risikofaktor für das PSA-Rezidiv. Wegen der prognostischen Bedeutung dieses Befunds sollte die intraduk-

FORTSETZUNG SEITE 51 —

tale Ausbreitungsform in die pathologische Diagnose aufgenommen und ihr prozentueller Anteil approximativ angegeben werden.

### Lymphknotenstatus und okkulte Metastasierung

Der histologische Nachweis von Lymphknotenmetastasen ist ein sehr wichtiger Prognosefaktor und ist abhängig von der Anzahl der entfernten Lymphknoten (einfache oder erweiterte Lymphadenektomie) und der Sorgfalt der Präparation beziehungsweise Befundung der Lymphadenektomie. Ein falsch-negativer Lymphknotenstatus verfälscht die Prognose und kann zu einer falschen Therapieentscheidung führen.

Die Prognose bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen ist abhängig von mehreren Faktoren:

- Anzahl der befallenen Lymphknoten (solitär versus multiple),
- Größe der befallenen Lymphknoten (Tumorvolumen),
- Nachweis von Lymphspalteneinbrüchen im extranodalen Fettgewebe.

Neue Untersuchungen zeigen, dass im Stadium pT3, pN0 in etwa 15% der Fälle mit Hilfe der Immunhistochemie disseminierte Tumorzellen in Lymphknoten nachweisbar sind. Dieser Befund erwies sich als ein unabhängiger Risikofaktor bezüglich der Rezidiv- und Sterberate und unterstreicht die prognostische Bedeutung des Lymphknotenstatus selbst im Stadium der okkulten Metastasierung. Die Detektionsrate von disseminierten Tumorzellen durch die Immunhistochemie oder von Mikrometastasen im H&E-Schnitt ist erheblich von der makroskopischen Präparation der Lymphadenektomie abhängig. Gerade bei Risikopatienten (pT3, Gleason  $\geq 4 + 3$ ) ist es notwendig, alle Lymphknoten vollständig und fein-laminiert aufzuarbeiten (gegebenenfalls das restliche Fettgewebe einbetten) und in Schnittstufen zu untersuchen. Diese Vorgehensweise ist zwar mit einem erheblichen Aufwand verbunden, erhöht aber die Detektionsrate (auch ohne Hilfe der Immunhistochemie) und ist in die Routinediagnostik weitaus praktikabler als die immunhistochemische Untersuchung aller histologisch unverdächtigen Lymphknoten.

## Befundbericht einer radikalen Prostatektomie und Lymphadenektomie (ein Beispiel)

### Adenokarzinom der Prostata

#### Tumorlokalisation

- Periphere Zone, linke Basis
- Tumorvolumen: 5 ccm
- Gleason 4 + 4 = 8
- Antero-zentrale Zone
- Tumorvolumen: 6 ccm
- Gleason 3 + 3 = 6

#### Extraprostatische Tumorausdehnung

- ausgedehnt, Invasionstiefe: 1,5 mm
- Lokalisation: linke Basis
- Marginstatus: negativ

#### Marginstatus

- positiv
- fokal (0,3 mm)
- Lokalisation: rechte Apex
- primärer Gleason-Grad im oder am Margin: Gleason-Grad 3
- Nervenscheideninvasionen im oder am Margin: negativ

#### Nervenscheideninvasionen

- mehrere zystische Nervenscheideninvasionen (linke Basis)
- Bezug zum Margin: negativ

#### Intraduktale Tumorausdehnung

- positiv
- Volumenanteil (approximativ): 30%

#### Samenblase rechts

- negativ

#### Samenblase links

- positiv
- ausgedehnt
- Lymphangische Karzinose (pL1)
- Marginstatus negativ

#### Absetzungsrand – Harnblase/Urethra

- negativ

#### Lymphknotenstatus rechts und links

- negativ

**Benigne, PSA-relevante Befunde:** floride glanduläre Prostatahyperplasie (Prostatavolumen: 75ml); der Volumen-gewichtige PSA-Wert liegt bei 4,95 (75 x 0,066)

**Tumorstadium:** pT3b, pN0 (0/10)

**Gefäßeinbrüche:** pL1, pV0

**Gleason 4 + 4 = 8**

**Volumenanteil des primären Gleason-Grads 4 (peripheres Karzinom):** 5 ccm

**Volumenanteil des primären Gleason-Grads 3 (antero-zentrales Karzinom):** 6 ccm

**R-Status:** R1 (siehe Kommentar)

#### Kommentar:

Der prognostisch relevante Tumor (Indextumor) befindet sich in der linken Basis. Aufgrund des Tumorvolumens, der geringen Differenzierung (Volumen des Gleason-Grads 4 von 5 ccm) und der lymphangischen Karzinose in der linken Samenblase besteht auch bei einem negativen Lymphknotenstatus pN0 (0/10) das Risiko einer systemischen Tumorerkrankung. Der Marginstatus des Indextumors ist negativ.

Als PSA-relevante Veränderungen, die nicht unwesentlich zu dem präoperativen PSA-Wert von 10 ng/ml beigetragen haben, finden sich neben einer floriden glandulären Hyperplasie ein antero-zentrales Prostatakarzinom mit einem Tumorvolumen von 6 ccm, Gleason 3 + 3 = 6. Das Progressionsrisiko des antero-zentralen Karzinoms ist – auch bei den fokalen positiven Margins (0,3 mm) im Apexbereich – eher als gering einzuschätzen.

### Zonaler Ursprung des Prostatakarzinoms

Prostatakarzinome der Transitionalzone (TZ) haben generell eine bessere Prognose als die der peripheren Zone (PZ). Dieser prognostische Unterschied beruht nicht nur darauf, dass TZ-Karzinome weniger häufig Anteile an Gleason-Grad 4 und 5 oder eine extraprostatiche Tumorausdehnung aufweisen als PZ-Karzinome, sondern auch unterschiedliche Ausbreitungswege nutzen. PZ-Karzinome entstehen oft in kapselnahen Abschnitten der Prostata, infiltrieren in Abhängigkeit vom Tumolvolumen die zentrale Zone und haben dann freien Zugang zu den Samenblasen. TZ-Karzinome werden von der peripheren Zone durch eine bindegewebige Pseudokapsel abgegrenzt und erreichen deshalb nur selten die zentrale Zone und die Samenblasen. Dementsprechend ist das Metastasierungsrisiko bei TZ-Karzinomen eher gering.

Die Prädilektionsstellen für eine extraprostatiche Tumorausdehnung der TZ-Karzinome sind die Apexregion, das anteriore Stromalager und der Blasenaustritt. Selbst bei nachgewiesener extraprostaticher Tumorausdehnung verhält sich das TZ-Karzinom prognostisch deutlich besser als die Karzinome der peripheren Zone. In einem Kollektiv von 129 Patienten mit TZ-Karzinomen kam es nur in 4% der Fälle zu einem PSA-Rezidiv innerhalb der ersten fünf Jahre nach Prostatektomie.

### Perioperativer PSA-Wert versus histologischer Befund

Es gibt durchaus diskrepante Befunde zwischen dem präoperativen PSA-Wert und dem histologisch nachweisbaren Karzinom. Hohe präoperative PSA-Werte müssen relativiert werden, wenn in der Prostatektomie neben Karzinomherden mit geringem Progressionsrisiko eine signifikante (PSA-relevante) Prostatitis nachweisbar ist. Umgekehrt können Karzinome mit einem hohen Progressionsrisiko relativ niedrige präoperative PSA-Werte aufweisen.

Nicht selten findet man in der radikalen Prostatektomie benigne Drüsen im Absetzungsrand. Ebenfalls keine Seltenheit ist der Nachweis von benignem

Prostataparenchym in postoperativen Stanzbiopsien des Prostatabetts. Das residuale Prostatagewebe kann einen geringen, persistierenden PSA-Wert nach Operation verursachen, erklärt aber keinen kontinuierlichen PSA-Anstieg.

### Wie hoch ist das Progressionsrisiko?

Von John McNeal, dem großen (vor kurzem verstorbenen) Prostatapathologen, stammt der Satz: „Prognosis of prostate cancer is highly predictable“. Prostatakarzinome der Transitionalzone (TZ) verhalten sich prognostisch deutlich besser als die der peripheren Zone (PZ). Das Progressionsrisiko bei TZ-Karzinomen ist eher gering. Die Prognose der PZ-Karzinome ist abhängig von einigen Variablen, die untereinander in direkter Beziehung stehen: Tumorgöße, Anteil der gering differenzierten Tumorabschnitte (Volumen der primären Gleason-Grade 4 und 5), intraduktale Tumorausbreitung, extraprostatiche Tumorausdehnung, positive Absetzungsränder, Lymphspalteneinbrüche und das Auftreten von Lymphknotenmetastasen.

Zu den Risikofaktoren einer systemischen Tumorerkrankung nach Prostatektomie im Stadium pN0 gehören:

- Volumen der primären Gleason-Grade 4 und 5. Das kritische Volumen liegt hier nach den Untersuchungen von McNeal bei 3,5 ccm. Wenn dieser Wert überschritten wird, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen um den Faktor 100.
- intraduktale Tumorausbreitung: je höher der prozentuelle Anteil der intraduktalen Tumorkomponente am Tumolvolumen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Tumorprogression;
- mehrfach nachweisbare peritumorale Lymphspalteneinbrüche (pL1) oder Veneneinbrüche (pV1);
- ausgedehnte extraprostatiche Tumorausbreitung;
- Infiltration der Samenblase mit lymphangischer Karzinose;
- Detektion von Mikrometastasen ( $\leq 0,2$  mm) oder von disseminierten Tumorzellen durch die Immunhistochemie.

Diese Prognosefaktoren treten nie isoliert auf, sondern sind – wenn auch individuell in unterschiedlicher Ausprägung – miteinander assoziiert. Einige dieser Risikofaktoren werden in den gängigen Nomogrammen nicht berücksichtigt und entgehen der klinischen Risikoabschätzung. Dazu gehören unter anderem das Volumen der primären Gleason-Grade 4 und 5, die intraduktale Tumorausbreitung und die peritumoralen Lymphspalteneinbrüche.

Die Bestimmung des Tumolvolumens beziehungsweise des Volumenanteils der primären Gleason-Grade 4 und 5 wird von vielen Pathologen nicht durchgeführt und wird in der histopathologischen Diagnose nicht berücksichtigt. Die intraduktale Tumorausbreitung wird nach der Meinung einiger führenden Urologen unter dem Begriff HG-PIN subsumiert und wird deshalb von vielen Pathologen nicht diagnostiziert. Der spezifische Nachweis von Lymphspalteneinbrüchen durch den Endothelmarker D-2-40 steht erst seit kurzem für die Routinediagnostik zur Verfügung.

Prognostische Daten, die nicht universell zur Verfügung stehen (wie z. B. der Volumenanteil der primären Gleason-Grade 4 und 5) können in den aktuellen, allgemein verbindlichen Nomogrammen nicht berücksichtigt werden.

### Fazit

Die Prostatektomie ermöglicht im Gegensatz zu den anderen Therapieoptionen eine abschließende Stellungnahme zum Grading und Staging der Tumorerkrankung. Die sachgerechte Aufarbeitung und Befundung des Präparats liefert wichtige Informationen hinsichtlich des individuellen Risikos und der Notwendigkeit beziehungsweise Art einer adjuvanten Therapie und bildet die Grundlage für eine rationale Therapieentscheidung.

### Literatur beim Verfasser

**Prof. Dr. med. Helmut Bonkhoff**  
Praxis für Pathologie,  
Tietzenweg 129, 12203 Berlin,  
info@prostapath.de  
www.prostapath.de