

*Anleitung zur
pathologisch-anatomischen
Diagnostik von
Prostatatumoren*

*des Berufsverbandes
Deutscher Pathologen e.V.©*

*und der Deutschen Gesellschaft
für Pathologie e.V.©*

Vorwort

Diese „Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Prostata Tumoren“ orientiert sich an den Klassifikationen von WHO (Mostofi et al. 2002, Eble et al. 2004) und UICC (2002, 2003, 2005) sowie an im Literaturverzeichnis erwähnten Publikationen und Protokollen, unter anderem solchen, die in Abstimmung zwischen der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und der Deutschen Gesellschaft für Urologie publiziert wurden (Wirth et al. 1998, Sinn et al 2002, Deutsche Krebsgesellschaft 2004), aber auch an den vom „College of American Pathologists [CAP]“ herausgegebenen Protokollen (Srigley et al. 2000): Reporting on Cancer Specimens und den Monographien von D.C. Allen (Allen 2000, Allen und Cameron 2004) und dem Manual of Surgical Pathology (Lester 2006). Diese Anleitung kann kein starres Korsett vorgeben, sondern nur eine Orientierung über notwendige und sinnvolle Untersuchungen und das zu erzielende Ergebnis bieten.

Im Gegensatz zu der transurethralen Resektion, die lediglich bei dem zufälligen Auffinden eines klinisch nicht vermuteten inzidenten Prostatakarzinoms diagnostische Bedeutung erlangt, spielt die transrektale oder perineale Prostatastanzbiopsie insbesondere nach Einführung eines ausgefeilten „PSA-Screenings“ die überragende Rolle in der histomorphologischen Diagnostik des Prostatakarzinoms (Helpap und Sinicina 2002). Vorrangig ist die definitive Klärung des klinisch verdächtigen Befundes, ohne die keine der anderen Behandlungsmaßnahmen (Prostatektomie mit oder ohne pelvine Lymphknotenentfernung, Radio- oder Androgenentzugstherapie) ergriffen werden darf. Die Detektionsrate des Prostatakarzinoms ist zunächst einmal von der Güte bzw. Repräsentativität und der adäquaten histopathologischen Aufarbeitung des Untersuchungsmaterials abhängig.

In zweiter Linie ist es bedeutsam, das im stanzbiopsisch gewonnenen Gewebe enthaltene Prostatakarzinom so genau wie möglich zu beschreiben und zu klassifizieren (Ausdehnung, Differenzierungstyp, Malignitätsgrad). Diese Forderung hat Bestand, obwohl seit langem bekannt ist, dass das realistische feingewebliche Bild des Tumors nach Untersuchung des Prostatektomiepräparates von dem stanzbiopsisch erhobenen Befund in vieler Hinsicht abweichen kann (z.B. Under- oder Overgrading, Fehleinschätzung der Größe, Unmöglichkeit der Stadienbestimmung), obwohl inzwischen die gezielte, per Ultraschall gesteuerte Entnahme mehrerer Biopsien aus verschiedenen Regionen der Prostata Standard ist (Helpap und Sinicina 2002).

Die nachfolgende Anleitung gibt Pathologen wie Urologen eine Hilfestellung für die optimale Registrierung, Bearbeitung und Befunderhebung von Zytologien, Biopsien, transurethralen Resektionen sowie Zyst(o)-(Prostat-)ektomiepräparaten. In der Anleitung werden für die einzelnen Untersuchungsmaterialien jeweils folgende Themen abgehandelt:

- Materialbehandlung
- Informationen für den Pathologen
- Makroskopische Beschreibung
- Makropräparation („Zuschneiden“) mit Entnahme von Gewebe zur histologischen Untersuchung
- Mikroskopische Bearbeitung (Schnittebenen, Färbungen)
- Mikroskopische Begutachtung (einschließlich Kriterien der Klassifikation)
- Dokumentation

Angefügt sind **Allgemeine Erläuterungen** (die für alle Untersuchungsmaterialien gelten) und **Spezielle Erläuterungen** für die einzelnen Untersuchungsmaterialien. Dabei werden insbesondere die Anwendung von Tumorklassifikationen, morphologische Hintergründe, mögliche Unklarheiten und die Verwendung von Formblättern behandelt. Abschließend finden sich Hinweise zu Qualitätsindikatoren.

A. **Untersuchungsmaterial**

(siehe allgemeine Erläuterungen)

Gewebe oder zytologisches Material von Läsionen der Prostata kommt in den folgenden Formen zur pathomorphologischen Untersuchung:

1. Prostatazytologie („Feinnadelaspirationszytologie“)
2. Prostatastanzbiopsie
3. Transurethrale Prostataresektionen (TUR)
4. Schnellschnittuntersuchung (intraoperative mikroskopische Untersuchung)
5. Offene Prostataresektion
6. Prostataektomien

B. **Vorgehen bei den einzelnen Untersuchungsmaterialien**

B.1 **Zytologisches Material von Prostata-saugbiopsien**

B.1.1 **Indikationen**

(siehe Erläuterungen zu B.1.1), **Materialentnahme und Materialbehandlung**

Die zytologische Untersuchung von Prostata-saugbiopsien wird am Alkohol-fixierten Material durchgeführt. Je nach Labor wird mit HE, Papanicolaou oder Giemsa gefärbt (siehe Erläuterungen B.1.1).

B.1.2 **Information des Pathologen**

(siehe Allgemeine Erläuterungen 2)

B.1.3 **Makroskopische Beschreibung**

Menge und Zustand der erhaltenen Flüssigkeit.

B.1.4 **Makropräparation**

Präparation analog den im Labor üblichen Vorgehensweisen.

B.1.5 **Mikroskopische Bearbeitung**

Anfertigen von Ausstrichpräparaten und Zytozentrifugationspräparaten.

B.1.6 **Mikroskopische Begutachtung**

Aussagen zur Repräsentativität des Materials:
Unzureichendes Material, gutartig,
Verdacht auf Tumor, sicherer Tumor
(siehe Erläuterungen B.1.6).

B.1.7 **Dokumentation**

Die Anwendung eines Formblattes wird derzeit nicht empfohlen.

B.2 **Prostatastanzbiopsien**

B.2.1 **Indikationen, Materialentnahme und Materialbehandlung**

Indikationen

Indikationen zur stanzbiopsischen Untersuchung der Prostata sind PSA-Werterhöhungen, tastbare Herdbefunde und verdächtige Ultraschallbefunde (siehe Erläuterungen B.2.1).

Materialentnahme

Mindestens 6 Stanzbiopsien aus beiden Prostatalappen (je 3 pro Seite), mindestens 1 cm lang.

Materialbehandlung

Probenbehandlung (bevorzugtes Vorgehen): Stanzbiopsien auf gefaltetem Filterpapier ausbreiten und anpressen, getrennt nach Entnahmelokalisation in Histokapseln einbetten und dann fixieren (gepuffertes Formalin 4%).

B.2.2 **Information des Pathologen**

(siehe Allgemeine Erläuterungen 2)

B.2.3 **Makroskopische Beschreibung**

Ausmessen der fixierten Stanzan und Angaben zur Anzahl und Länge aller Stanzbiopsien.

B.2.4 **Makropräparation**

Das Tumormaterial ist komplett einzubetten.

B.2.5 **Mikroskopische Bearbeitung**

Stanzbiopsien sollen prinzipiell in Stufen bearbeitet werden. Nach komplettem Anschnitt der Stanzzyylinder sollen mindestens 3-5 Schnittstufen angefertigt werden. Die dazwischen liegenden Schnittstufen sollen entweder für eventuelle immunhistochemische Untersuchungen aufbewahrt oder verworfen werden. Bei sehr dünnen Stanzzyindern sollen Schnittserien angefertigt werden und kein Material verworfen werden. HE-Schnitte reichen in über 90% der Fälle.

B.2.6 **Mikroskopische Begutachtung und Dokumentation**

(siehe Erläuterungen B.2.5 und Abbildung 2)
Wenn ein Karzinom nachgewiesen wird, müssen folgende Befunde erstellt werden:

A. Tumornachweis

1. Anzahl und Lokalisation der positiven Stanzzen
2. Tumorausdehnung pro Stanze in „mm“ oder „% des Stanzzylinders“
3. Perineurale Infiltration
4. Kapselinfiltration/-penetration
5. Samenblaseninfiltration
6. Blutgefäßinvasion (V1 = mikroskopische Veneninvasion), Lymphgefäßinvasion (L)
 - V0 / L0: kein Anhalt (fakultativ)
 - V1 / L1: positiv (fakultativ: bestätigt durch IHC)
7. Histologischer Tumortyp nach WHO 2004 (siehe Allgemeine Erläuterungen 3)
8. Grading (siehe Allgemeine Erläuterungen 4)
 - Gleason Grading:
alle primären Grade pro Stanze in „%“ (z.B.: 60% Grad 3, 40% Grad 4) Gleason Score insgesamt (z. B. 3 + 4 = 7)
 - Grading nach WHO 2002
 - andere Gradingssysteme (fakultativ): z. B. nach Helpap.
 - Regressionsgrading bei therapierten Karzinomen (fakultativ) (siehe Allgemeine Erläuterungen 5)
9. T-Kategorie (fakultativ) (siehe Allgemeine Erläuterungen 7)
10. Andere relevante Befunde
 - High Grade PIN
 - Granulomatöse Prostatitis

Die Aussagen des pathohistologischen Gutachtens, die in jedem Fall zu treffen sind (sogenanntes Minimalprogramm), sind in Abbildung 2 dargestellt.

B. Prämaligne Läsionen

High Grade PIN (Prostatische intraepitheliale Neoplasie, high grade)

- Immunhistochemische Abklärung gegenüber Karzinom (basalzellspez. Zytokeratine)
- Lokalisation, Ausdehnung
- Empfehlung zur Rebiopsie

C. Unklare Befunde

Tumor-ähnliche kleindrüsige Veränderungen (atypical small acinar proliferation)

- Immunhistochemische Abklärung (fakultativ: basalzellspez. Zytokeratine)
- Lokalisation, Ausdehnung
- ggf. konsiliarische Zweitbegutachtung
- ggf. Empfehlung zur Rebiopsie

D. Repräsentativität des Materials

(siehe Erläuterungen B.2.5)

- nein, kein morphologisches Korrelat für einen suspekten Tastbefund oder den klinisch angegebenen PSA – Wert
- fraglich (fakultativ)
- ja, ausreichendes morphologisches Korrelat für einen suspekten Tastbefund oder den klinisch angegebenen PSA – Wert (z.B. ausge dehnte granulomatöse Prostatitis)

B.3 **Transurethrale Resektionen (TUR)**

B.3.1 **Indikationen, Materialentnahme und Materialbehandlung**

Indikationen

Indikationen für transurethrale Resektionen sind in der Regel benigne Prostatahyperplasien. Auch die palliative TUR bei behandeltem Prostatakarzinom kann eine Indikation darstellen. Bei der Untersuchung des Materials von TURs ist die Diagnose eines Prostatakarzinoms häufig ein Zufallsbefund.

Materialentnahme

Wünschenswert ist eine seitengetrennte Einsendung.

Materialbehandlung

Fixation in ausreichenden Volumenanteilen (3:1) 4% gepuffertem Formalin.

B.3.2 **Information des Pathologen**

(siehe Allgemeine Erläuterungen 2)

B.3.3 **Makroskopische Beschreibung**

Gewichtsangabe, Konsistenz, Konkremente.

B.3.4 **Makropräparation (siehe Erläuterungen B3.4)**

- Einbettung ausreichender Gewebsmengen: bis 15 g gesamtes Material, von darüber hinaus gehendem Material pro 5 g einen Block, bei über 50 g dann pro 10 g einen Block, je nach Fragestellung auch mehr (siehe Erläuterungen B.3.4)
- Einblocken der Gewebstücke in einer Ebene, d.h. kompletter Anschnitt aller Partikel!

B.3.5 **Mikroskopische Bearbeitung**

HE-Schnitte (evtl. van Gieson)

B.3.6 **Pathohistologische Begutachtung und Dokumentation**

(siehe Erläuterungen B.3.6 und Abbildung 3)
Die Aussagen des pathohistologischen Gutachtens, die in jedem Fall zu treffen sind (sogenanntes Minimalprogramm; Wirth et al. 1998), sind nachfolgend zusammen gefasst und in Abbildung 3 dargestellt.

Pathologischer Befundbericht

A. Nachweis von potentiellen präkanzerösen Läsionen

- Atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH), evtl. (fakultativ) Sicherung durch Immunhistologie
- Ausdehnung der Läsion
- Prostatistische intraepitheliale Neoplasie, high grade (HGPIN), Sicherung durch Immunhistochemie
 - Ausdehnung der Läsion
 - Einbettung des Restmaterials

B. Tumornachweis (inzidenten Karzinom)

- Einbettung des Restmaterials
- Grading (siehe Allgemeine Erläuterungen 4)
- Tumorausdehnung: Anzahl tumortragender Partikel und Größenangabe
- Histologischer Tumortyp (WHO 2004) (siehe Allgemeine Erläuterungen 3)
- Subklassifikation bei inzidentem Prostatakarzinom (T1a, T1b) (siehe Allgemeine Erläuterungen 7)
- Extraprostatistische Tumorausdehnung
 - Infiltration typischer geschichteter, glatter Muskulatur des Blasenhalbes (T4)
 - Infiltration des extraprostatistischen Fettgewebes (T3a)
- Tumordinfiltration der quergestreiften Muskulatur im Bereich des anterioren Stromalagers
- Aussagen zur perineuralen Infiltration (Pn0, Pn1)

- Beim therapierten Prostatakarzinom
 - Regressionsgrading (siehe Allgemeine Erläuterungen 5), evtl. Immunhistochemie zur Demaskierung stark regressiv veränderter Tumorreste
 - keine Graduierung nach Gleason, weil keine prognostische Bedeutung

C. Unklare Befunde

- Einbettung des Restmaterials
- Abklärung durch Immunhistochemie
- ggf. konsiliarische Mitbegutachtung

D. Kein Tumornachweis

Falls kein Tumornachweis gelingt, ist hinsichtlich des Vorkommens anderer morphologischer Veränderungen Stellung zu nehmen. Diese sind in den Erläuterungen zu B.3.6 aufgeführt.

B.4
Schnellschnittuntersuchung
(intraoperative Diagnose)

Eine Indikation zur Schnellschnittuntersuchung bei Stanzbiopsien wird wegen der Gefahr des Materialverlustes nicht empfohlen. Eine Indikation ist gegeben bei der radikalen Prostatektomie bei der Untersuchung von Lymphknoten, dem neurovaskulären Bündel sowie den apikalen und Harnblasenabsetzungsändern.

B.5
Offene Prostataresektion
(z.B. nach Millin)

B.5.1
Indikation, Materialentnahme,
Materialbearbeitung

Indikation

Indikation für die offene Prostataresektion ist die benigne Prostatahyperplasie. Mitunter ergibt sich als Zufallsbefund ein anteriozentral gelegenes Prostatakarzinom („inzidenten Karzinom“).

Materialentnahme

(siehe Allgemeine Erläuterungen 1)

Wenn topographisch erkennbar, Zerlegung in horizontale Scheiben von apikal nach basal.

Materialbearbeitung

Fixierung des Präparates in ausreichenden Mengen von gepuffertem Formalin (4 oder 10%). Lokalisationsangabe: Markierung des anterioren Stromalagers.

B.5.2
Information des Pathologen

(siehe Allgemeine Erläuterungen 2)

B.5.3
Makroskopische Beschreibung

Gewichts- und Größenangabe, Schnittfläche (schwammig, zystisch, knotig, auffällige Herde),

B.5.4
Makropräparation

(siehe Erläuterungen zu B.5.4)

Ggf. Markierung der Absetzungsränder (Tusche oder anderes), besondere Kennzeichnung des anterioren Stromalagers durch eine andere Farbe (Prädeletionsstelle einer extraprostatistischen Tumorausdehnung bei antero-zentralen Karzinomen), falls möglich seitengetrennte Aufarbeitung (pro 5 g ein Abschnitt von mindestens 1 cm Kantlänge). Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms Einbettung des gesamten Resektates zur Bestimmung der Karzinomausdehnung.

B.5.5

Mikroskopische Bearbeitung

HE-Schnitte (evtl. van Gieson)

B.5.6

Pathohistologische Begutachtung und Dokumentation

Siehe Abbildung 4.

B.6

Radikale Prostatektomie

B.6.1

Materialbearbeitung

(siehe Allgemeine Erläuterungen 1)

Übersendung des radikalen Prostatektomiepräparates frisch oder in ausreichenden Mengen von Formalin (4% oder 10% gepuffert), keine Tuschemarkierung des Präparates, das Präparat nicht einschneiden. Evtl. Markierung der Stellen einer vorausgegangenen Schnellschnittuntersuchung (z.B. neurovaskuläres Bündel). Getrennte Übersendung eventuell entnommer Lymphknoten, geordnet nach anatomischer Lokalisation und mit Seitenangabe. Mitteilung über klinischen R-Status (R0?, R1?, R2?), am besten mit einem Formblatt (Abbildung 1)

B.6.2

Information des Pathologen

(siehe Allgemeine Erläuterungen 2)

B.6.3

Makroskopische Beschreibung

- Vollständigkeit des Präparates?
- Beschreibung aller Kapseldefekte
- Größe und Sitz eines makroskopisch erkennbaren Tumorherdes
- Übrige Befunde
- Anzahl der makroskopisch erkennbaren Lymphknoten, getrennt nach Lymphknotenstationen und Seite. Größe makroskopisch erkennbarer Metastasen.

B.6.4

Makropräparation (Zuschneiden)

(siehe Erläuterungen zu B.6.4)

Ausmessen des Operationspräparates, Abtrennen der Samenblase im Ansatzbereich, Bestimmung des Volumens und des Gewichts der Prostata, Tuschemarkierung (verschiedene Farben für links und rechts, ggf. Eintauchen des tuschemarkierten Präparates in Bouin'sche Lösung und kurz trocknen lassen), Fixation (4% gepuffertes Formalin) je nach Organgröße 18 – 36 h

- Zerlegung der Prostata in Horizontalscheiben apikal bis basal
- Apikale und blasenbodenwärtige Resektionsfläche komplett (sagittale Sektoren)
- Restprostata je nach Makrobefund - jede zweite Scheibe/ganzes Organ (bestenfalls Großflächenschnitte, sonst links/rechts getrennt). Wenn möglich Einbettung der gesamten Prostata wegen genauer TNM- und R-Klassifikation
- Prostata komplett bei Zustand nach TUR wegen inzidenten Karzinoms
- Alle Lymphknoten getrennt nach Gruppen/Stationen und Seite

B.6.5

Mikroskopische Bearbeitung

HE-Schnitte (evtl. van Gieson)

B.6.6 **Pathohistologische Begutachtung und Dokumentation**

(siehe Erläuterungen zu B.6.6 und Abbildung 4)

- Operationspräparat komplett/Traumatisierung (wo?)/ggf. Zust. n. TUR (siehe Erläuterungen zu B.6.6)
- Größe und Sitz des Tumors, ggf. Tumorumfang (geschätzt), Multifokalität
- Histologischer Tumortyp (WHO 2004) (siehe Allgemeine Erläuterungen 3)
- Histologischer Malignitätsgrad (Gleason-Score) (siehe Allgemeine Erläuterungen 4)
- Grading nach WHO
- (Deutsches System nach Helpap) fakultativ
- Intra- und ggf. extraprostatiche Ausbreitung (siehe Erläuterungen zu B.6.6)
 - Lokalisation
 - Ausdehnung apikal/basal
 - Minimaler Randabstand (R-Klassifikation)
 - Samenblaseninfiltration
- Lymphknotenstatus: Anzahl der untersuchten Lymphknoten, Anzahl und Größe evtl. Metastasen (unterteilt nach Lymphknotenstatus und Seite)
- pTNM-Klassifikation (siehe Allgemeine Erläuterungen 7)
- Regressionsgrading (bei Vorbehandlung) (siehe Allgemeine Erläuterungen 5)
- V- und L-Klassifikation, Pn-Klassifikation (Einbruch in Blut-, Lymphgefäße, Nervencheiden)
- R-Klassifikation (siehe Erläuterungen zu B.6.6)
- Andere Befunde
 - High grade PIN: fokal, multifokal
 - BPH
 - Atrophie
 - Prostatitis
 - Läsionen der prostatichen Urethra

B.6.7 **Optionale, aber nicht obligate Untersuchungen**

Derzeit sind immunhistologische Untersuchungen zur Klassifikation von Prostatakarzinomen im allgemeinen nicht erforderlich und nur aufgrund einer entsprechend möglichen Differentialdiagnose, z.B. neuroendokrines Karzinom, indiziert.

Derzeit sind keine prognostisch relevante Marker identifiziert, deren Aussagekraft einen diagnostischen Einsatz von immunhistologischen oder molekularbiologischen Untersuchungen rechtfertigt.

Die Bedeutung von Zusatzuntersuchungen auf isolierte Tumorzellen durch molekularbiologische oder immunhistologische Untersuchungen in

- Lymphknoten
- Blut
- Knochenmarksaspirat

ist noch nicht abschließend zu beurteilen.

Allgemeine Erläuterungen

1. Allgemeine Erläuterungen zur Materialbehandlung

Operativ entferntes Gewebe ist unversehrt an das Institut für Pathologie zu übersenden. Eine Gewebeentnahme, z. B. für molekularpathologische Untersuchungen, muss durch den Pathologen erfolgen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass notwendige Klassifikationen eines Tumors (besonders R- und TNM-Klassifikation) nicht beeinträchtigt werden dürfen. H. Höfler (1995) hat in einer Stellungnahme zur Einrichtung von „Tumor/Gewebebanken“ festgestellt: „Die Entnahme von Normal- und Tumorgewebe aus frischen Operationspräparaten soll nur durch makroskopisch geschulte Pathologen erfolgen, die auch Erfahrungen mit der Erstellung von pathohistologischen Befunden haben, optimalerweise von dem das Präparat befundenden Pathologen selbst“.

Die Asservierung von Tumorgewebe zu nicht-diagnostischen Zwecken setzt in jedem Fall eine präoperative Aufklärung mit schriftlicher Einwilligung des Patienten voraus (Höfler 2004, Stellungnahme des nationalen Ethikrates 17. März 2004).

2. Allgemeine Erläuterungen zur Information des Pathologen

Informationen an den Pathologen sind am besten (fakultativ) unter Verwendung eines Formblattes (Abbildung 1) zu übermitteln: Patientendaten (Name, Identifikationsnummer), Geburtsdatum, Geschlecht, verantwortlicher Arzt (Name, Telefonnummer), Tag der Entnahme, Indikation, Lokalisationsangabe (Apex, Mitte, Basis, Transitionalzone/anterozentral, lateral, rechts, links), Klinische Angaben (Anamnese, Verdachtsdiagnose, PSA – Serologie, Tastbefund: negativ / positiv (mit Lokalisationsangabe), Ultraschallbefund (Lokalisationsangabe, Prostatavolumen), T – Kategorie, ggf. Vorbefunde.

Abbildung 1.

Formblatt zur Information des Pathologen bei Prostatakarzinom

Personaldaten _____ Verantwortlicher Arzt: _____

Untersuchungsmaterial:

- Zytologie
- Stanzbiopsien
- TUR
- Offene Prostatektomie
- Radikale Prostatektomie

Tag der Materialentnahme

Bei Stanzbiopsien: Zahl der Biopsiepartikel

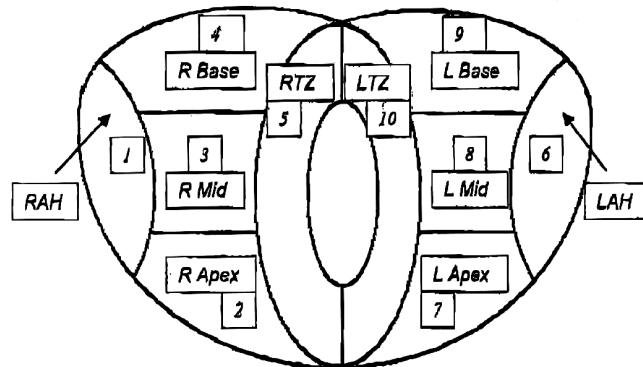
Bei radikaler Prostatektomie:
Entfernte Lymphknotengruppen _____

Allgemeine klinische Angaben

- Anamnese
- Ggf. Vorbefunde
- PSA-Serologie
- Klinische Diagnose
- Vorbehandlung:

- Chemotherapie Nein Ja
- Radiotherapie Nein Ja
- Totale Androgenentzugstherapie Nein Ja

Angaben zur Tumorlokalisation



Rechts Links	
Nr.: 1 Laterales Horn	Nr.: 6 Laterales Horn
Nr.: 2 Apex	Nr.: 7 Apex
Nr.: 3 Mitte	Nr.: 8 Mitte
Nr.: 4 Basis	Nr.: 9 Basis
Nr.: 5 T-Zone	Nr.: 10 T-Zone

Auffällige Bereiche: TUR: _____

DER: _____

Fortsetzung Abbildung 1

Klinische R-Klassifikation (nur bei TUR, offener Prostatektomie, Prostatektomie)

Makroskopischer Residualtumor
Wenn ja: Lokalisation des Residualtumors

- | | |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
| <input type="checkbox"/> Lokoregionär | <input type="checkbox"/> Fernmetastasen,
Lokalisation der
Fernmetastasen |

Mikroskopische Bestätigung des Residualtumors?

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
|-------------------------------|-----------------------------|

Datum

Unterschrift

3. Allgemeine Erläuterungen zur histologischen Typenbestimmung

WHO Histologische Klassifikation der Prostatatumoren (Eble et al. 2004)

Epitheliale Tumoren	
Glanduläre Neoplasmen	
<i>Adenokarzinom (azinär)</i>	8140/3
Atroph	
Pseudohyperplastisch	
Schaumzellig	
Muzinös	8480/3
Siegelringzellig	8490/3
Onkozytisch	8290/3
Lymphoepitheliomähnlich	8082/3
Karzinom mit spindelzelliger Differenzierung (Karzinosarkom, sarkomatoides Karzinom)	8572/3
Prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN)	
Prostatische intraepitheliale Neoplasie, Grad III	8148/2
Duktales Adenokarzinom	8500/3
Kribriform	8201/3
Papillär	8260/3
Solide	8230/3
<i>Urotheliale Tumoren</i>	
Urothelkarzinom	8120/3
<i>Plattenepitheliale Tumoren</i>	
Adenosquamöses Karzinom	8560/3
Plattenepithelkarzinom	8070/3
<i>Basalzelltumoren</i>	
Basalzelladenom	8147/0
Basalzellkarzinom	8147/3

Neuroendokrine Tumoren

Endokrine Differenzierung in Adenokarzinomen	8574/3
Karzinoidtumor	8240/3
Kleinzelliges Karzinom	8041/3
Paragangliom	8680/1
Neuroblastom	9500/3

Prostatische Stromatumoren

Stromatumor mit unklarem malignem Potential	8935/1
Stromasarkom	8935/3

Mesenchymale Tumoren

Leiomyosarkom	8890/3
Rhabdomyosarkom	8900/3
Chondrosarkom	9220/3
Angiosarkom	9120/3
Malignes fibröses Histiozytom	8830/3
Maligner peripherer Nervenscheidentumor	9540/3
Hämangiom	9120/0
Chondrom	9220/0
Leiomyom	8890/0
Granularzelltumor	9580/0
Hämangioperizytom	9150/1
Solitärer fibröser Tumor	8815/0

Hämatologische Tumoren und Lymphome

Lymphome
Leukämien

Sonstige Tumoren

Zystadenom	8440/0
Nephroblastom (Wilmstumor)	8960/3
Rhabdoidtumor	8963/3
Keimzelltumoren	
Dottersacktumor	9071/3
Seminom	9061/3
Embryonales Karzinom und Teratom	9081/3
Choriokarzinom	9100/3
Klarzelliges Adenokarzinom	8310/3
Melanom	8720/3

Erläuterungen zu den neuroendokrinen Tumoren

Eine neuroendokrine Differenzierung in Prostatakarzinomen kommt in drei Formen vor:

1. Adenokarzinom mit neuroendokriner Differenzierung;
2. Karzinoidtumor (nach der WHO-Klassifikation: gut differenzierter neuroendokriner Tumor);
3. Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom (nach der WHO-Klassifikation: schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom).

Zu 1.

Alle Prostatakarzinome zeigen eine fokale neuroendokrine Differenzierung, die meisten allerdings nur sehr selten einzellig liegende neuroendokrine Zellen, wie durch den immunhistochemischen Nachweis neuroendokriner Marker gezeigt wurde. Die WHO-Klassifikation nimmt nicht dazu Stellung, ab wann von einem solchen Adenokarzinom gesprochen werden soll. Wir schlagen vor, dass ein Adenokarzinom mit neuroendokriner Differenzierung nur dann diagnostiziert werden kann, wenn Zonen mit einer größeren Zahl von einzeln liegenden Zellen oder Zellgruppen neuroendokriner Zellen erkennbar sind, nicht aber wenn nur sehr selten einzeln liegende neuroendokrine Zellen nachweisbar sind. In 5-10% der Prostatakarzinome gibt es Zonen mit einer größeren Zahl von einzelnen Zellen oder Zellgruppen neuroendokriner Zellen, die man durch eine Chromogranin-A-immunhistochemische Färbung nachweisen kann. Ein Teil dieser neuroendokrinen Zellen ist auch Serotonin-positiv.

Die prognostische Bedeutung der fokalen neuroendokrinen Differenzierungen und primären unbehandelten Prostatakarzinomen wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren zeigen einen unabhängigen negativen Effekt auf die Prognose, während andere keine signifikante Prognoseaussage nachweisen konnten. In fortgeschrittenen Prostatakarzinomen, speziell in

androgen unabhängigen Karzinomen, zeigt die fokale neuroendokrine Differenzierung eine schlechte Prognose an und kann eventuell therapeutisch genutzt werden.

Zu 2.

Karzinoidtumoren der Prostata, für die ähnliche Kriterien zutreffen wie für Karzinoidtumoren anderer Lokalisation, sind extrem selten. Diese Tumoren zeigen die klassischen zytologischen Charakteristika des Karzinoids und eine diffuse neuroendokrine Differenzierung (mit Chromogranin A- und Synaptophysin-Immunreaktivität). Diese Tumoren sind negativ für PSA. Zur Prognose lässt sich aufgrund der kleinen Fallzahlen keine sichere Aussage machen.

Zu 3.

Patienten mit kleinzelligen Karzinomen haben häufig in der Anamnese ein hormonbehandeltes azinäres Adenokarzinom. Nach und nach kann im Verlauf die kleinzellige Komponente dominieren, dann fallen die PSA-Serum-Spiegel und sind zum Teil normal. In der Regel fehlt den kleinzelligen Karzinomen der Prostata eine Hormonproduktion, sie machen aber die Mehrzahl der Prostatatumoren aus, die klinisch evident ACTH oder antidiuretisches Hormon produzieren.

Histopathologisch sind die kleinzelligen Prostatakarzinome identisch mit denen der Lunge. In etwa 50% der Fälle zeigen sich gemischte kleinzellige und Adenokarzinome der Prostata. Vereinzelt sind neurosekretorische Granula nachgewiesen worden. Immunhistochemisch zeigen diese Tumoren keine Immunreaktivität für PSA und prostataspezifische saure Phosphatase.

Die Prognose ist schlecht, die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt weniger als ein Jahr. Es gibt keinen Unterschied in der Prognose zwischen Patienten mit reinem kleinzelligen Karzinom und denen mit gemischten kleinzelligen Adenokarzinomen.

4. Allgemeine Erläuterungen zum Grading

Gleason –Score

Obligatorisch ist die Angabe des Gleason-Score und des neuen WHO-Gradings 2002 bzw. Subgrading nach Helpap (Allen 2000, Allen und Cameron 2004, Allsbrook et al. 1999, Bonkhoff 2005, Bostwick 1994, Gleason et al. 1974, Gleason 1992, Helpap 1993 und 1998, Lester 2006, Mostofi 1975, Mostofi et al. 2002, Schröder et al. 1985). Der Gleason-Score errechnet sich aus der Addition der zwei häufigsten Gleason-Grade. Für jede Stanzbiopsie sollte die Prozentzahl des primären und sekundären Grades angegeben werden (z. B. Grad 3 (60%), Grad 4 (40%)), weil diese Information für die Indikation einer nervschonenden Prostatektomie entscheidend sein kann. In Stanzbiopsien mit nur herdförmig erfassten Tumordrüsen ist es üblich, den primären Grad zu verdoppeln (z. B. $3 + 3 = 6$). Falls in Stanzbiopsien ein dritter Grad vorhanden ist, sollte dieser erwähnt werden, wenn er einen höheren Malignitätsgrad repräsentiert (z. B. Grad 3 (50%), Grad 4 (40%), Grad 5 (10%), Gleason-Score $3 + 4 = 7$). Falls verschiedene Stanzbiopsien unterschiedliche Gleason-Grade bzw. -Score aufweisen sind diese im Befund zu vermerken. Zusätzlich sollte zusammenfassend ein definitiver Gleason-Score angegeben werden (Tabelle 1). In Stanzbiopsien können die Gleason-Grade 1 und 2 aus Definitionsgründen nicht angegeben werden.

Der Gleason Grad 3 ist in Stanzbiopsien der mit Abstand häufigste Grad.

Tabelle 1.
Gleason Grading

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

Gleason Grading-Modifikation durch die International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference 2005 (Epstein et al. 2005)

Muster 1

Umschriebene Knoten von dicht gepackten aber scharf begrenzten mittelgroßen Drüsen, rundlich bis oval, von mittlerer Größe (größere Drüsen als in Muster 3).

Muster 2

Ähnlich Muster 1, noch weitgehend umschriebene z.T. nicht ganz scharf begrenzte Tumorknoten mit minimaler Stromainfiltration. Die Drüsen sind jedoch lockerer arrangiert und nicht mehr so uniform wie in Muster 1.

Muster 3

Diskrete Drüseneinheiten kleinerer Drüsen als in Muster 1 und 2. Tumordinfiltrate zwischen nichtneoplastische Drüsen. Deutliche Variationen in Größe und Form, mitunter umschriebene kleine kribriiforme Tumorknoten.

Muster 4

Fusionierte mikroazinäre Drüsen, wenig differenzierte Drüsen mit schwach ausgebildeten Drüsenlichtungen. Fast hypernephroides Muster. Daneben auch große kribriiforme Drüsen mit unscharfen Grenzen.

Muster 5

Keine klare Drüsenformationen, stattdessen solide Epithelstränge oder Komplexe oder Einzelzellen. Zentrale Drüsennekrosen entsprechend einem Komedokarzinom umgeben von papillären, kibriformen oder soliden Tumormassen.

WHO Grading

Das Grading-System der WHO aus 2002 (Mostofi et al. 2002) basiert auf der Kombination der geweblichen Tumordifferenzierung mit dem Grad der nukleären Anaplasie, wie dies Mostofi jahrelang immer wieder betont hat (Mostofi 1975). Das gut differenzierte Adenokarzinom zeigt uniform kleine oder uniform große Drüsen. Das mäßig differenzierte Adenokarzinom schließt kribriforme Drüsenmuster ein. Das niedrig differenzierte Karzinom besitzt nur wenige oder gar keine Drüsenformationen.

Die Punktwertung für gewebliche Differenzierung gliedert sich in:

- Score 1 = Tumorgewebe besteht ausschließlich aus gut differenzierten Drüsenelementen.
- Score 2 = Neben gut differenzierten Anteilen sind auch mäßig differenzierte kribriforme Strukturen nachweisbar.
- Score 3 = Das Tumorgewebe schließt weniger als 15% schlecht differenzierter Strukturen ein.
- Score 4 = Schlecht differenzierte Tumoranteile machen 16-25% aus.
- Score 5 = Der Tumor besteht zu mehr als 25% aus schlecht differenzierten Strukturen.

Der Grad der nukleären Anaplasie wird unterteilt in:

- Grad I = Leichte Anaplasie. Es finden sich nur minimale Variationen nukleärer Größe und Form. Nukleolen sind erkennbar. Die Diagnose des Karzinoms entsteht überwiegend auf dem Boden der Morphologie bzw. im Zeichen der Tumordinvasion.
- Grad II = Mäßige Anaplasie. Hier finden sich prominente Nukleolen.
- Grad III = Ausgeprägte Anaplasie. Hier liegen ausgeprägte Variationen von Kerngröße und Form vor. Die Kerne sind hyperchromatisch, oft vesikulär. Sie sind irregulär geformt und 2-3 mal größer als Kerne normaler Drüsen. Es liegen prominente einzelne oder mehrere Nukleolen vor.

Die Summe des Differenzierungs- und nukleären Anaplasiescores ergibt den WHO-Grad, der dementsprechend zwischen 2 und 8 betragen kann.

Deutsches Gradingssystem nach Helpap

Dieses Grading-System schließt einerseits das histologische Muster und andererseits den Grad von Kernatypien insbesondere das Verhalten von Nukleolen ein (Nukleoläres Subgrading (Helpap 1993,1998).

Das hochdifferenzierte glanduläre Karzinom entspricht der Bewertungsziffer 0

mit geringer Kernatypie, d. h. kaum nachweisbaren Nukleolen, ebenfalls Bewertungsziffer 0.

Das wenig differenzierte glanduläre Karzinom hat die Bewertungsziffer 1,

mit mäßiggradigen Kernatypien sowie prominenten zentral gelegenen Nukleolen und Bewertungsziffer 1.

Das kribriforme Karzinom hat die Bewertungsziffer 2.

Das solide trabekuläre Karzinom hat die Bewertungsziffer 3.

Starke Kernatypien sind durch prominente vornehmlich exzentrisch gelegene singulär oder multiple Nukleolen charakterisiert und erhalten die Bewertungsziffer 2.

Aus der Summe der Bewertungsziffern von 0 bis 1 resultiert der Malignitätsgrad Ia und b, aus der Summe 2 bis 3 der Malignitätsgrad IIa und b, aus der Summe der Bewertungsziffer 4 und 5 der Malignitätsgrad IIIa und b. Low-Grade-Karzinome entsprechen den Malignitätsgraden Ia, b und IIa, High-Grade-Karzinome den Malignitätsgraden IIb, IIIa und b.

5. Allgemeine Erläuterungen zum Regressionsgrading

Regressionsgrading

Seit der Bestimmung des PSA im Serum wird dieser Parameter einerseits als Kontrolle der Tumorfreiheit nach radikaler Prostatektomie und andererseits für einen Therapieeffekt nach hormoneller Therapie oder Bestrahlung beim Prostatakarzinom genutzt. Die früher häufig durchgeführten Kontrollstanzbiopsien werden heutzutage sehr selten durchgeführt. Das morphologische Regressionsgrading spielt jedoch vor allem eine Rolle bei Prostatakarzinomfällen mit neoadjuvanter

Hormontherapie oder, wenn nach einer Hormon- oder Strahlentherapie eine radikale Prostatektomie angeschlossen wird. Die morphologischen bzw. zellulären Veränderungen nach oder während durchgeführter Therapien sind in der Tabelle 2 aufgeführt. Für die Bestimmung des Ausmasses der Tumorregression werden Punkte vergeben. Aus der Punktzahl sind dann drei Gruppen von Regressionen abzuleiten (Helpap et al 1985, Helpap und Köllermann 2004). Eine immunhistochemische PSA- bzw. Keratinfärbung (Pankeratinantikörper) kann das Auffinden stark regressiv veränderter Tumorzellgruppen wesentlich erleichtern (Köllermann et al. 2000).

Tabelle 2
Regressionsgrading

Vergebene Punkte	Kriterien
10	Keine Tumorregression: Jeder Tumor vor Therapie (diagnostische Biopsie) erhält ohne Rücksicht auf den histologischen Differenzierungsgrad 10 Punkte. Lassen sich in einer Folgebiospie gleichfalls keinerlei Regressionen erkennen, werden ebenfalls 10 Punkte vergeben.
8	Karzinom noch ausgedehnt nachweisbar, aber wenigstens herdförmig zytologische Merkmale der Regression wie Zytoplasma-Vakuolisierung, Kernpyknosen oder Kernvakuolen; keine Mitosen.
6	Karzinom ausgedehnt nachweisbar, zytologisch aber erhebliche regressive Veränderungen erkennbar.
4	Nur wenige Karzinomreste mit deutlichen regressiven Veränderungen erkennbar
0-2	Nur winzige und spärliche regressiv veränderte Zellgruppen zu sehen, deren sichere Zuordnung zu einem Prostatakarzinom nur schwer möglich ist.
X	Kein Karzinom nachweisbar.
Vergebene Punktzahl	Regressionsgrad
8/10	I Keine oder nur geringe Regression
4/6	II Mäßige Regression
0/2	III Ausgeprägte Regression oder Biopsie ohne Tumornachweis.

6. Allgemeine Erläuterungen zum Grading und Staging nach totaler Androgenentzugstherapie

Die Tumorregression nach mehrwöchiger Androgenentzugstherapie kann das Grading und Staging erheblich beeinträchtigen. Regressiv veränderte Prostatakarzinome sollten nicht mehr nach Gleason graduiert werden, da der Androgenentzug zu einer scheinbaren Dedifferenzierung führen kann und das Gleason Grading somit verfälscht. Es empfiehlt sich das Regressionsgrading (Tabelle 2) und den Gleason Score in den Biopsien vor Therapie anzugeben (Köllermann et al. 2000, 2003, 2004).

Schaumzellige Infiltrate, angiomatoide Läsionen, fokale Schleimansammlungen und narbig – entzündliche Veränderungen im extraprostatatischen Weichgewebe und in der Samenblasenwand sind immer verdächtig auf regressive Karzinomreste, die immunhistochemisch (Panzcytokeratine, PSA, P504S) identifiziert werden können (Helpap 2002, 2004, Helpap und Köllermann 2004).

Der Androgenentzug führt zu charakteristischen Veränderungen des normalen und hyperplastischen Prostatagewebes. In der peripheren Zone kommt es zu einer diffusen Atrophie des sekretorischen Epithels mit Hervorhebung der Basalzellschicht. In der antero-zentralen Zone zeigt sich ein sehr zellreiches Stroma und eine ausgeprägte Basalzellhyperplasie in den hyperplastischen Knoten oder in den normalen Drüsen.

Derartige Veränderungen sind immer verdächtig auf eine durchgeführte Androgenblockade und sind gerade dann hilfreich, wenn der Hinweis auf eine präoperative Therapie fehlt.

Wenn selbst nach intensiver Aufarbeitung (Einbettung des Restmaterials, Immunhistochemie) keine Tumorreste mehr nachweisbar sind, resultiert die Kategorie ypT0.

(Helpap und Köllermann 2004, Köllermann et al. 2000, 2003, 2004))

7. Allgemeine Erläuterungen zur anatomischen Ausbreitung vor Therapie/pTNM-Klassifikation

Für Adenokarzinome der Prostata wird die anatomische Ausbreitung vor Therapie durch die TNM/pTNM-Klassifikation (6. Auflage, UICC 2002) beschrieben.

T/pT-Klassifikation

(p)TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden

(p)T0 Kein Anhalt für Primärtumor

T1 Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden 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)

(p)T2 Tumor begrenzt auf Prostata¹

(p)T2a Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger

(p)T2b Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens

(p)T2c Tumor in beiden Lappen

(p)T3 Tumor durchbricht die Prostatakapsel²

(p) T3a Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig)

(p) T3b Tumor infiltriert Samenblasen

(p)T4 Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. Blasen Hals, Sphincter externus, Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert

Anmerkung

1 Ein Tumor der durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen gefunden wird, aber weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist, wird als T1c klassifiziert.

2 Invasion in den Apex der Prostata oder in die Prostatakapsel (aber nicht darüber hinaus) wird als T2 (nicht als T3) klassifiziert.

**Optionale Vorschläge für die Testung
neuer teleskopischer Ramifikationen
(TNM Supplement 2003)**

T-Klassifikation

- (p) T4a (i) Tumor infiltrierte Blasenhalshals
- (p) T4a (ii) Tumor infiltrierte Spinchter externus
- (p) T4a (iii) (i) und (ii)
- (p) T4a (iv) Tumor infiltrierte Rektum

- (p) T4b (i) Tumor infiltrierte Levatormuskel
- (p) T4b (ii) Tumor an Beckenwand fixiert
- (p) T4b (iii) (i) und (ii)

M-Klassifikation

- (p) M1b (i) Knochenmetastase(n), 1 – 5 Herde
- (p) M1b (ii) Knochenmetastase(n), > 5 – 20 Herde
- (p) M1b (iii) Knochenmetastasen, mehr als 20 Herde oder diffuse Metastasierung

Erfordernisse für pT

pT1

Eine pT1-Kategorie existiert nicht, da die Definitionen von T1 nicht auf die pathologische Klassifikation übertragbar sind.

pT2 oder pT3

Histopathologische Untersuchung eines radikalen Prostatektomiepräparates ohne makroskopischen Tumornachweis an den Resektionsrändern oder histopathologische Untersuchung eines Prostataresektates mit histologisch nachgewiesenen tumorfreien Resektionsrändern.

pT4

Histologischer Nachweis der Invasion von Nachbarstrukturen außer Samenblase(n): Blasenhalshals, Spinchter externus, Rektum, Levatormuskel und/oder Beckenwand

N/pN-Klassifikation

- (p)NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- (p)N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- (p)N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen

Erfordernisse für pN

- pN0 Histologische Untersuchung von üblicherweise 3 oder mehr regionären Lymphknoten.
- pN1 Histologische Bestätigung von Metastasen in einem regionären Lymphknoten

pM Klassifikation

- (p)MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- (p)M0 Keine Fernmetastasen
- (p)M1 Fernmetastasen
 - (p) M1a Nichtregionäre(r) Lymphknoten
 - (p) M1b Knochen
 - (p) M1c Andere Lokalisation(en)

Erfordernisse für pM1

Mikroskopischer (histologischer oder zytologischer) Nachweis von Fernmetastasen.

Schema zur TNM/pTNM-Klassifikation, 6. Auflage

Primärtumor

Primärtumor kann nicht beurteilt werden

TNM

TX

pTNM

pTX

Kein Anhalt für Primärtumor

T0

pT0

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

T1

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

T1a

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

T1b

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

T1c

Tumor begrenzt auf Prostata

T2

pT2

Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger

T2a

pT2a

Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens

T2b

pT2b

Tumor in beiden Lappen

T2c

pT2c

Tumor durchbricht die Prostatakapsel

T3

pT3

Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig)

T3a

pT3a

Tumor infiltriert Samenblasen

T3b

pT3b

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

T4

pT4

Regionäre Lymphknoten

Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

NX

pNX

Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N0

pN0

Regionäre Lymphknotenmetastasen

N1

pN1

Fernmetastasen

Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

MX

pMX

Keine Fernmetastasen

Fernmetastasen

M0

pM0

Fernmetastasen

M1

pM1

Metastasen nur in nichtregionären Lymphknoten

M1a

pM1a

Knochen

M1b

pM1b

Fernmetastasen in anderen Lokalisationen

M1c

pM1c

Klinische Stadiengruppierung

T	M0		M1	Grading
	N0	N1		
T1a	I	IV	IV	G1
T1a	II	IV	IV	G2-G4
T1b, T1c, T1, T2	II	IV	IV	Jedes G
T3	III	IV	IV	Jedes G
T4	IV	IV	IV	Jedes G

Erläuterungen

Wenn T0 oder TX

- sofern M1: Stadium IV
- sofern M0N1: Stadium IV
- sofern T4N0M0: Stadium IV
- sonst: Stadium unbestimmt

Wenn MX

- sofern T1N0: Stadium I (wenn G1)
- sofern T1N0: Stadium II (wenn G2-4)
- sonst: Stadium unbestimmt

Wenn NX

- sofern M1: Stadium IV
- sofern T1M0 oder T1MX: Stadium I
- sofern T4: Stadium IV
- sonst: Stadium unbestimmt

Definitive Stadiengruppierung

Für die definitive Stadiengruppierung sind bezüglich Primärtumor und regionäre Lymphknoten pT und pN maßgebend. Nur wenn pTX bzw. pNX vorliegt, wird die klinische T bzw. N Kategorie für die definitive Stadiengruppierung herangezogen. Bei Unterschieden zwischen der klinisch festgestellten M Kategorie und der pathologischen pM Kategorie ist im Einzelfall jeweils unter Berücksichtigung der Gesamtsituation festzulegen, welche Kategorie für die Gesamtbeurteilung (Gesamt M) bei der Stadiengruppierung maßgeblich ist.

Definitive Stadiengruppierung

T	Gesamt-M0		Gesamt-M1
	pN0	pN1	
pT2	II	IV	IV
pT3	III	IV	IV
pT4	IV	IV	IV

Erläuterungen

Wenn pTX und TX oder pTX und T0 oder pT0:

- sofern Gesamt-M1: Stadium IV
- sonst: Stadium unbestimmt

Wenn Gesamt-MX

- sofern pT4: Stadium IV
- sofern pN1: Stadium IV
- sonst: Stadium unbestimmt

Wenn pNX und NX

- sofern Gesamt-M1: Stadium IV
- sofern pT4Gesamt-M0: Stadium IV
- sonst: Stadium unbestimmt

Spezielle Erläuterungen

Spezielle Erläuterungen zu B.1 Zytologie

Erläuterungen zu B.1.1 Indikationen

Die Indikationen zur zytologischen Untersuchung von tumorverdächtigen Prostatabefunden sind in den letzten Jahren weniger geworden. Dieser Trend hat sich verstärkt durch die Forderung nach der Anwendung des Gleason-Gradings, die zunächst von der UICC (2002) und später auch von der WHO (Eble et al. 2004) formuliert wurde. Bis auf wenige Institutionen wird die primäre zytologische Untersuchung vor allem in der palliativen Situation durchgeführt.

Erläuterungen zu B.1.1 Materialentnahme

Die Fixierung von Material, das mit Feinnadelbiopsien gewonnen wurde, sollte in 70% Alkohollösung erfolgen, da dadurch der Erhaltungszustand von zellulären Bestandteilen, insbesondere von DNA, RNA und Proteinen besser ist.

Erläuterungen zu B.1.6 Mikroskopische Begutachtung

Weitere Hinweise siehe z. B. Atlas der Prostatazytologie von Leistenschneider und Nagel, Springer

Spezielle Erläuterungen zu B.2 Prostatastanzbiopsien

Erläuterungen zu B.2.1 Indikationen

Aus den Stanzbiopsien ergibt sich neben der Malignitätsdiagnose die Indikation zur weiteren Behandlung, abhängig von dem PSA, Alter des Patienten, Gleason-Score und der Zahl der befallenen Stenzen.

Erläuterungen zu B.2.5 Pathologische Begutachtung und Dokumentation

Lokale Tumorausdehnung in Stanzbiopsien
Eine extraprostatiche Tumorausdehnung (T3a) kann in Stanzbiopsien verlässlich nur dann diagnostiziert werden, wenn der Tumor das extraprostatiche Fettgewebe infiltriert hat. Eine Infiltration von glatter oder quergestreifter Muskulatur ist nicht beweisend für eine extraprostatiche Tumorausdehnung (Bostwick 1997). Dagegen sind nachweisbare Tumordinfiltrate im Bereich von fibrosiertem Weichgewebe, in unmittelbarer Nachbarschaft von größeren Gefäßen oder Nervenganglien sind in jedem Fall dringend verdächtig auf eine extraprostatiche Tumorausdehnung. Dies sollte im Befundbericht mitgeteilt werden (Epstein 1996).

Perineurale Ausbreitung

In Stanzbiopsien hat eine perineurale Infiltration eine therapeutische und prognostische Bedeutung und sollte deshalb im Befundbericht vermerkt werden (Bastacky et al. 1993, de la Taille et al. 1999, Holmes et al. 1999, Vargas et al. 1999). Dieser Befund wird mit der Pn-Klassifikation beschrieben (Pn0 = Keine Infiltration der Perineuralscheide, Pn1 = Infiltration der Perineuralscheide) (UICC TNM Supplement 2003). Sie kann auch intraprostatich vorkommen.

Abbildung 2.

Pathohistologische Begutachtung bei Prostatakarzinom/Prostatastanzbiopsie –
Minimalprogramm (nach Wirth et al. 1998)

Personaldaten _____ E-Nr. _____

1. Untersuchungsmaterial

Zahl der Stenzen: Rechts |__| Links |__| o.n.A.

2. Histologischer Typ (WHO)

- | | |
|--|--------|
| <input type="checkbox"/> Azinäres Adenokarzinom | 8140/3 |
| <input type="checkbox"/> Duktales Adenokarzinom | 8500/3 |
| <input type="checkbox"/> Urothelkarzinom | 8120/3 |
| <input type="checkbox"/> Plattenepithelkarzinom | 8070/3 |
| <input type="checkbox"/> Basalzellkarzinom | 8147/3 |
| <input type="checkbox"/> Neuroendokrin differenziertes Adenokarzinom | 8574/3 |
| <input type="checkbox"/> High-grade PIN | 8148/2 |
| <input type="checkbox"/> Sonstige | _____ |

3. Histologischer Differenzierungsgrad

nach Gleason Score |__|
nach WHO 2002 G (2 - 8) |__| GX|__|

4. Tumorausbreitung

Zahl der befallenen Stenzen: Rechts |__| Links |__| o.n.A. |__|

Prozentualer Tumorbefall bezogen auf alle untersuchten Stenzen in mm |__| |__| in% |__| |__|

Kapselinfiltration Nein Ja Nicht untersucht Nicht angegeben

- | | | | |
|--|-------------------------------|-----------------------------|---|
| Tumornachweis in periprostaticem Binde- und Fettgewebe | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nicht bestimmbar |
| Tumornachweis in Samenblasen | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nicht bestimmbar |
| Perineurale Infiltration | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nicht bestimmbar |
| Kapselinfiltration | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nicht bestimmbar |
| Begleitende High-grade-PIN | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nicht bestimmbar |

Im Falle einer vorangegangenen nicht operativen Therapie (z. B. Brachytherapie, Hormontherapie)

Regressionsgrad I II III Nicht bestimmt

Ausgedehnte granulomatöse Prostatitis Nein Ja Nicht bestimmbar

Korrelation zwischen dem erfassten Tumolvolumen und dem klinischen Befund

Zwischen dem in Stanzbiopsien erfassten Tumolvolumen und dem klinischen Befund (PSA – Wert, Tastbefund) können z.T. erhebliche Diskrepanzen auftreten. In Stanzbiopsien mit ausgedehnter Prostatitis und nur herdförmig erfassten Tumordrüsen ist der pathologische PSA – Wert eher die Folge der Entzündung und weniger Ausdruck eines zufällig erfassten Karzinoms. Diese Befundkonstellation hat potentiell Auswirkungen auf das weitere therapeutische Vorgehen und sollte deshalb im Befundbericht ausdrücklich vermerkt werden.

Erläuterungen zu „Repräsentativität des Materials“

Kein Tumornachweis ? Sampling error?

1. Spezifizierung des erfassten Gewebes*
 - drüsenhaltiges Parenchym
 - nur Stroma
 - Kapselgewebe und extraprostatitisches Gewebe
 - Prostatazonen: Gewöhnlich periphere Zone (PZ) und angrenzende Transitionalzone (TZ), zentrale Zone (ZZ) äußerst selten
- * *approximative Angaben zur Ausdehnung des erfassten Gewebes sind ausreichend*
2. Morphologische Korrelate für suspekten klinischen Befunde
 - Prostatitis
 - Hyperplasie
 - Stromasklerose
 - Prostatainfarkt

Spezielle Erläuterungen zu B.3 TUR

Erläuterungen zu B.3.4 Makropräparation

Bei palliativer TUR wegen bekanntem Prostatakarzinom kann die Menge des eingebetteten Materials reduziert werden.

Erläuterungen zu B3.6

Abbildung 3

Abbildung 3.

Pathohistologische Begutachtung bei Prostatakarzinom/Transurethrale Resektion – Minimalprogramm (nach Wirth et al., 1998)

Personaldaten

E-Nr.

1. Untersuchungsmaterial

Einbettung

Zahl eingebetteter Blöcke | ___ | , Kapseln | ___ | , Späne | ___ |

Gewicht in g | ___ |

komplett selektiv

2. Histologischer Typ (WHO)

- | | |
|--|--------|
| <input type="checkbox"/> Azinäres Adenokarzinom | 8140/3 |
| <input type="checkbox"/> Duktales Adenokarzinom | 8500/3 |
| <input type="checkbox"/> Urothelkarzinom | 8120/3 |
| <input type="checkbox"/> Plattenepithelkarzinom | 8070/3 |
| <input type="checkbox"/> Basalzellkarzinom | 8147/3 |
| <input type="checkbox"/> Neuroendokrin differenziertes Adenokarzinom | 8574/3 |
| <input type="checkbox"/> High-grade PIN | 8148/2 |
| <input type="checkbox"/> Sonstige | _____ |

3. Histologischer Differenzierungsgrad

nach Gleason

Score | ___ |

nach WHO 2002 G (2 – 8) | ___ | , GX | ___ |

4. Tumorausbreitung

Prozentualer Tumorbefall bezogen auf untersuchtes Gewebe

5% oder weniger mehr als 5% oder Angabe in % | ___ | ___ |

Zahl der mikroskopischen Tumorherde

3 oder weniger mehr als 3

Tumornachweis in periprostaticem Binde- und Fettgewebe

Nein

Ja

Nicht bestimmbar

Perineurale Infiltration

Nein

Ja

Nicht bestimmbar

Begleitende High-grade-PIN

Nein

Ja

Nicht bestimmbar

Im Falle einer vorangegangenen nicht operativen Therapie

Regressionsgrad

I

II

III

Nicht bestimmt

Ausgedehnte Prostatitis

Nein

Ja

Nicht bestimmbar

Erläuterungen zu B.3.6
Kein Tumornachweis

- Stromal-glanduläre Hyperplasie: approximative Angabe über das Ausmaß der stromalen und glandulären Komponenten
- Andere Hyperplasieformen (s. WHO 2002), Klärung ggf. durch Immunhistochemie (fakultativ)
- Sphinktersklerose
- Prostatitis, semiquantitative Evaluierung der Entzündungsaktivität (s.o.)
- Ggf. Läsionen der prostatichen Urethra (Entzündung, nephrogene und intestinale Metaplasie, Dysplasie)

Spezielle Erläuterungen zu B.5
Offene Prostatektomie und B.6
Radikale Prostatektomie

Erläuterungen zu B.5.4
und B.6.4 Makropräparation

Die sachgerechte Aufarbeitung von Prostatektomiepräparaten ist Voraussetzung für die adäquate Klassifikation sowie prognostische Wertung des Prostatakarzinoms (Helpap 1998, Helpap und Sinicina 2002, Rogatsch et al. 2000, Sakr und Grignon 1999, Sakr et al. 1996). Erforderlich ist die Übersendung des Operationspräparates in unverletztem Zustand. Bei bereits eingeschnittenen Präparaten lassen sich die Kapselverhältnisse z.T. nicht mehr exakt darstellen, so daß die pT-Kategorie und der R-Status nur mit Einschränkung angegeben werden können. Die Zuschneidetechnik (partielle oder komplette Aufarbeitung des Operationspräparates) ergibt sich in der Routinediagnostik im Wesentlichen aus der Größe des Präparates und dem makroskopischen Befund. Alle makroskopisch suspekten Veränderungen müssen mit Bezug zur Organkapsel untersucht werden. In vielen Fällen ist aber das Prostatakarzinom makroskopisch nicht eindeutig abgrenzbar, so daß die Kapselregion in allen Abschnitten des Organs histologisch untersucht werden muß, um verlässliche Angaben zum Tumorstadium machen zu können. In jedem Fall muß die Prostata nach Abtrennung der Samenblasen gewogen und ausgemessen werden (Bostwick und Montironi 1997). Zur Bestimmung des Volumens kann man die Prostata (nach Abtrennung der Samenblase) in ein mit Flüssigkeit gefülltes Meßgefäß eintauchen. Prostatektomiepräparate sollten erst nach ausreichender Fixationsdauer (18 bis 36h, 4% gepuffertes Formalin) aufgearbeitet werden.:

In einem Konsensusmeeting aus dem Jahre 1995 wurden die folgenden minimalen Anforderungen für die Aufarbeitung von radikalen Prostatektomiepräparaten festgelegt (Bostwick und Montironi 1997, Sakr und Grignon 1999, Lester 2006).

1. Komplette Aufarbeitung der Apexregion und der Prostatabasis (incl. urethraler Absetzungsrand).
2. Alle makroskopisch erkennbaren Tumoranteile müssen im Bezug zur Prostatakapsel und den Absetzungsändern evaluiert werden.

3. Die erste Scheibe über der Apexregion, das hintere Drittel der Prostatabasis und die proximalen Anteile der Samenblasen sollten vollständig eingebettet werden.
4. Zwei Schnitte sollten jeweils aus den vorderen Abschnitten der linken und rechten Prostatahälfte eingebettet werden.

Hierzu ist zu bemerken, daß eine histologische Untersuchung der proximalen Samenblasenschnitte bei makroskopisch unverdächtigem Befund nicht notwendig erscheint.

Die Zuschneidetechnik kann unterschiedlich gehandhabt werden. Sollte Aufarbeitung in Großflächenschnittpräparaten (Kastendieck 1980) nicht durchführbar sein, wird folgendes Zuschneideprotokoll angeboten:

1. Beide Samenblasen ca. 3 mm oberhalb der Prostatabasis abtrennen, weitere Bearbeitung nur bei Verdacht auf Tumorinfiltration (Fraktion 1).
2. Die Prostata ohne Samenblasen ausmessen, wiegen und zur Volumenbestimmung in ein

gefülltes Meßgefäß eintauchen. Anschließend Tuschemarkierung (ggf. links und rechts mit verschiedenen Farbstoffen) und in Bouin'sche Lösung eintauchen. Das markierte Präparat kurz trocknen lassen.

3. Parallel zur Abtragungsebene der Samenblasen wird eine Scheibe von 4-5 mm Höhe von der Prostatabasis abgetrennt und wie ein Konisationspräparat in 3mm breite Sagittalschnitten aufgearbeitet. Dieses Präparat enthält idealerweise den Samenblasen- und Samenleiteransatz 12h = hinten Mitte (Fraktion 2).
4. In analoger Weise wird mit der Apexregion verfahren (Fraktion 3).
5. Alle eingesandten Lymphknoten müssen präpariert und untersucht werden. Da die falsch - negativ - Rate bei Schnellschnittuntersuchungen mit 2% - 3% angegeben wird, sollte bei makroskopisch unverdächtigen Lymphknoten auf eine interoperative Untersuchung verzichtet werden (Bostwick und Montironi 1997).

Erläuterungen zu B.5.6 und B.6.6 Pathohistologische Begutachtung und Dokumentation

Abbildung 4

Abbildung 4.

Pathohistologische Begutachtung bei Prostatakarzinom/Prostatektomie –
Minimalprogramm (nach Wirth et al. 1998)

Personaldaten

E-Nr.

1. Untersuchungsmaterial

Gewicht in g |__| |__|

Größe der Prostata in drei Dimensionen in cm

Höhe |__|, |__| Breite |__|, |__| Tiefe |__|, |__|

Zahl eingebetteter Blöcke vom Primärtumor einschl. Resektionsränder |__|, davon Großblöcke |__|

2. Lokalisation ICD-O C61 Rechter Lappen |__| Linker Lappen |__| beide Lappen |__|

Keine Angaben ICD-O C61.9 |__|

3. Histologischer Typ (WHO)

- Azinäres Adenokarzinom 8140/3
- Duktales Adenokarzinom 8500/3
- Urothelkarzinom 8120/3
- Plattenepithelkarzinom 8070/3
- Basalzellkarzinom 8147/3
- Neuroendokrin differenziertes Adenokarzinom 8574/3
- High-grade PIN 8148/2
- Sonstige _____

4. Histologischer Differenzierungsgrad

nach Gleason

Score |__|

nach WHO 2002 G (2 - 8) |__|, GX |__|

5. Lokale Tumorausbreitung

- Ein Lappen, nicht extrakapsulär
- Extrakapsulär, nicht extrakapsulär
- Extrakapsulär, nur periprostatitisches
- Extrakapsulär, auch Samenblasen
- Binde- und Fettgewebe
- Andere Nachbarorgane

6. Regionäre lymphogene Metastasierung

Zahl der befallenen Lymphknoten |__| |__|

Zahl untersuchter Lymphknoten |__| |__|

	Rechts			Links		
	Tumor frei	Meta- tase(n)	Nicht untersucht	Tumor frei	Meta- stase(n)	Nicht untersucht
Obturatoria-LK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LK A.iliaca interna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LK A.iliaca externa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Präsakrale Lymphknoten	<input type="checkbox"/> Tumorfrei		<input type="checkbox"/> Metastase(n)	<input type="checkbox"/> Nicht untersucht		

Fortsetzung Abbildung 4

7. pTNM-Klassifikation

	y	pT	(m)	pN	pM
(y) _ _ pT _ _ (m) pN _ _ pM _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ramifikation von pM: 1=pM1 2=pM1b 3=M1 4=pM1a(i) 5=pM1a(i) 6=M1c(i)				<input type="checkbox"/>	
Anzahl untersuchter regionärer Lymphknoten _ _				<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Anzahl befallener regionärer Lymphknoten _ _				<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Zahl der Fernmetastasen _ _				<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Lokalisation mikroskopisch bestätigter Fernmetastasen (Klartext) _____					

Fakultative zusätzliche Angabe zu pN und pM

zu pN0 und pM0: <input type="checkbox"/> 1 = i-, <input type="checkbox"/> 2 = i+, <input type="checkbox"/> 3 = mol-, <input type="checkbox"/> 4 = mol+	i mol <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> E = entfällt (pN0 bzw. pM0), <input type="checkbox"/> X = nicht untersucht	
zu pN1 und pM1: <input type="checkbox"/> 1 = mi, <input type="checkbox"/> 2 = cy+, <input type="checkbox"/> E = entfällt (pN1 bzw. pM1)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> X = F.A.	

Lokalisation befallener Lymphknoten

	N=Nein	R= Ja, rechts	L=Ja, links	
A. iliaca communis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypogastrische (AJCC-Definition)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obturator	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Iliaca externa (AJCC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Iliaca interna (AJCC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sakral (lateral, praesakral, Promontorium [AJCC])	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Regressionsgrading

Im Falle einer vorangegangenen nicht operativen Therapie
Regressionsgrad

Grad I Grad II Grad III Nicht bestimmt

Fortsetzung Abbildung 4

9. V-, L- und Pn-Klassifikation (Invasion von Venen, Lymphgefäßen, Perineuralscheideninvasion)

Lymphgefäßinvasion	N=Nein,	J=Ja,	X=F.A.	<input type="checkbox"/>
Veneninvasion	N=Nein,	J=Ja,	X=F.A.	<input type="checkbox"/>
Perineuralscheideninvasion	N=Nein,	J=Ja,	X=F.A.	<input type="checkbox"/>

10. R-Klassifikation

Befunde an den Resektionslinien

	F=Tumor- frei	N=Nichtinva- siver Tumor	I=Invasiver Tumor	Y=Nicht untersucht	
Oberflächlich-kapsulär	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Posterior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Postero-lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anterior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apikal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Proximal-vesikal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Distal-urethral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls verbindliche Aussagen zur R-Klassifikation vorliegen:

Definitive R-Klassifikation

- Kein Residualtumor (R0)
- Mikroskopischer nichtinvasiver Residualtumor (R1 is)
- Mikroskopischer invasiver Residualtumor (R1)
- Nur positiver zytologischer Befund in Pleuraflüssigkeit (R1 cy+)
- Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht bestätigt (R2a)
- Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch bestätigt (R2b)

R

Minimale Entfernung des Tumors von den Resektionsrändern (in mm)

	<i>Oberflächlich- kapsulär</i>	<i>Posterior</i>	<i>Postero- lateral</i>	<i>Oberflächlich</i>	<i>Posterior</i>	<i>Postero- lateral</i>
<i>Makroskopisch (XXX = F.A.)</i>	_ _ _	_ _ _	_ _ _	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>Mikroskopisch (XX = F.A.)</i>	_ _	_ _	_ _	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<i>Apikal</i>	<i>Proximal- vesikal</i>	<i>Distal- urethral</i>	<i>Apikal</i>	<i>Proximal vesikal</i>	<i>Distal- urethral</i>
<i>Makroskopisch (XXX = F.A.)</i>	_ _ _	_ _ _	_ _ _	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>Mikroskopisch (XX = F.A.)</i>	_ _	_ _	_ _	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

11. Begleitende High-grade-PIN Nein Ja

Tumorvolumen (fakultativ)

Das Tumorvolumen ist ein anerkannter prognostischer Faktor nach radikaler Prostatektomie (Bostwick und Montironi 1997, Helpap 1998). Die einfachste und praktikabelste Meßmethode basiert auf der Abschätzung des prozentualen Anteils an Tumorgewebe umgerechnet auf das bekannte Organvolumen (ml oder cm³) (Bostwick und Montironi 1997). Eine exakte Bestimmung des Tumorvolumens erfordert allerdings eine vollständige Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates und eine morphometrische, computergestützte Analyse. Dieses Verfahren ist jedoch nur bei besonderen Fragestellungen notwendig. Für die Routinediagnostik ist dies jedoch zu aufwendig und letztlich nicht praktikabel.

Kapselüberschreitendes Tumorwachstum (T3/pT3-Kategorie)

Nicht die Kapselinfiltration, sondern erst der Nachweis von kapselüberschreitendem Tumorwachstum definiert die T3-Kategorie (Bostwick und Montironi 1997, Srigley et al. 2000). Die Prostata kapsel ist anatomisch nicht einheitlich definiert und besteht aus komprimiertem Prostatasroma mit glatten Muskelbündeln. Im Bereich der Apexregion, des neurovaskulären Bündels, des Blasenausgangs und dem anterioren Stroma fehlt sogar eine histologisch identifizierbare Kapsel, was einerseits die extraprostatiche Tumorausdehnung begünstigt (*loci minoris resistentiae*), andererseits die Beurteilung der organüberschreitenden Expansion erheblich erschwert oder unmöglich macht. Im Bereich des Apex und des anterioren fibromuskulären Stromas strahlen aus dem Beckenboden und der Beckenwand quergestreifte Muskelzüge in die Prostata ein. Der Nachweis von Tumorzellen zwischen quergestreiften Muskelbündeln ist daher kein Kriterium des kapselüberschreitenden Tumorwachstums. Beweisend für eine pT3a-Ka-

tegorie ist die Identifizierung von Tumorzellen zwischen Fettgewebszellen (Bostwick und Montironi 1997). Schwierigkeiten können auftreten, wenn das extrakapsuläre Weichgewebe keine Fettgewebsanteile enthält. In diesen Fällen orientiert man sich an benachbarten, nicht tumorinfiltrierten Kapselabschnitten und zieht in Verlängerung zur Organgrenze eine virtuelle Linie bis in die tumorinfiltrierte Kapselregion. Reichen die Tumorzellen jenseits dieser gedachten Linie, dann muß man von einer extrakapsulären Tumorausbreitung ausgehen. Epstein und andere Autoren haben gezeigt, daß die Quantifizierung der extraprostaticen Tumorausdehnung eine prognostische Bedeutung hat (Epstein et al. 1996). Unter fokaler oder initialer bzw. minimaler Kapselpenetration (FCP) versteht man, wenn einzelne Tumordrüsen die Organgrenzen überschritten haben und sich parallel (horizontal) zur Organkapsel im extraprostaticen Weichgewebe ausdehnen. Alles was über diesen Befund hinausgeht wird als eindeutige (*established*) oder ausgedehnte Kapselpenetration (ECP) bezeichnet. Eine Blasenhalssinfiltration (T4!) kann nur dann diagnostiziert werden, wenn typische Harnblasenmuskulatur oder chirurgische Nachschnitte aus dieser Region infiltriert werden.

R-Klassifikation

Wichtig ist die Aussage zur Lokalisation der R1-Situation. Eine solche liegt vor, wenn Tumorzellen mikroskopisch z. B. die tuschemarkierten Ränder erreichen (R1-Situation). Ein derartiger Befund ist allerdings noch nicht gleichbedeutend oder beweisend für kapselüberschreitendes Tumorwachstum. Dies gilt insbesondere an den Stellen, wo die Prostata kapsel histologisch nicht eindeutig definiert ist (z.B. Apex, anteriores Stroma, neurovaskuläres Bündel). Die R1-Situation scheint eine prognostische Bedeutung zu haben (Epstein et al. 1996).

Qualitätsindikatoren

Indikatoren für operative Therapie

Angabe zur Qualität der Prostatektomie

Indikatoren für pathologisch-anatomische Diagnostik

- Inzidenz für inzidente Karzinome bei TUR (8 – 10%)
- Anteil der pT3 und pT4-Karzinome
- Anteil von high-grade-Karzinomen
- Anteil lymphknotenpositiver Fälle (in Abhängig von der pT-Kategorie)
- Anteil von Fällen mit Lymphgefäßinvasion (L1 14%) = mehr als 10% der Fälle L1

Qualität der chirurgischen Leistung Kein oder minimaler Resttumor im Prostatektomiepräparat

In Folge der verbesserten Frühdiagnostik des Prostatakarzinoms häufen sich Fälle, in denen kaum oder kein Resttumor im Prostatektomiepräparat gefunden wird (vanishing carcinoma, Goldstein et al. 1995). Dieser pT0 Befund schwankt zwischen 1 und 2% (Schulman et al. 2000, Soloway et al. 1997). In einer jüngsten Studie wurde nach exakter Aufarbeitung der radikalen Prostatektomiepräparate von 3609 Karzinomträgern eine pT0-Rate von lediglich 0.8% festgestellt (Herkommer et al. 2004). In einer derartigen Situation sollte der stanzbioptisch erhobene Primärbefund von einem Referenzpathologen überprüft werden. Hilfreich für die Entdeckung eines sehr kleinen Tumors ist die Kenntnis der genauen Karzinomlokalisierung im stanzbioptischen Material. Durch eine gezielte Untersuchung besteht die Chance, den Stanzkanal und möglicherweise auch den Tumor zu finden.

Literatur

Allen DC (2000) Histopathology Reporting. Guidelines for Surgical Cancer. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp. 50-55

Allen DC, Cameron RI (2004) Histopathology Specimens. Clinical, Pathological and Laboratory Aspects. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp. 311-322

Allsbrook WC, Mangold KA, Yang X, Epstein JI (1999) The Gleason Grading System: An Overview. *J Urol Pathol* 2: 141-159

American Joint Committee on Cancer (AJCC) (2002) Cancer Staging Manual. 6th edition. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. (eds) Springer, New York Berlin Heidelberg

Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI (1993) Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 17: 336-341

Bonkhoff H (2005) Gleason Grading. Diagnostische Kriterien und klinische Bedeutung. *Pathologie* 26: 422-432

Bostwick DG (1994) Grading Prostate Cancer. *Am J Clin Pathol* 102 (Suppl 1): 38-56

Bostwick DG, Montironi R (1997) Evaluating radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic significance. *Virchows Arch* 430: 1-6

Bostwick DG (1997) Evaluating prostate needle biopsy: therapeutic and prognostic importance. *CA Cancer J Clin* 47: 297-319

De la Taille A, Katz A, Bagiella E, Olsson CA, O'Toole KM, Rubin MA (1999) Perineural invasion on prostate needle biopsy : an independent predictor of final pathological stage. *Urology* 54: 1039-1043

Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg) (2004) Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2004. 4. Aufl. (Informationszentrum für Standards in der Onkologie, ISTO) W. Zuckschwerdt, München Wien New York

Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (2004) Pathology and Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. WHO classification of tumours. IARC press, Lyon

Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC (1996) Prediction of progression following radical prostatectomy: a multivariate analysis of 721 men with long - term follow - up. *Am J Surg Pathol* 20: 286-292

Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevast L (2005) The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason Grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29: 1228-1249

Gleason DF, Mellinger G, and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (1974) Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 111:58-64

Gleason DF (1992) Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 23: 273-279

Goldstein NS, Begin LR, Grody WW, Novak JM, Qian J, Bostwick DG (1995) Minimal or no cancer in radical prostatectomy specimens. Report of 13 cases of the "vanishing cancer phenomenon". *Am J Surg Pathol* 19: 1002-1009

- Helpap B, Böcking A, Dhom G, Kastendieck H, Leistenschneider W, Müller HA** (1985) Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. Eine Empfehlung des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“. Pathologe 6: 3-7
- Helpap B** (1993) Atlas der Pathologie urologischer Tumoren. Springer-Verlag, S. 114-117
- Helpap B** (1998) Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms, Pathologe 19: 42-52
- Helpap B** (2002) Fundamentals on the pathology of prostatic carcinoma after brachytherapy. World J Urol 20: 207-212
- Helpap B** (2004) Das Prostatakarzinom. Immer noch ein diagnostisches Problem. Verh Dtsch Ges Pathol 88: 152-157
- Helpap B, Sinicina I** (2002) Diagnostische Maßnahmen zur Therapieplanung des Prostatakarzinoms. Informationsaustausch zwischen Patienten – Urologen – Pathologen. Urologe B 42: 121 – 127
- Helpap B, Köllermann J** (2004) Therapieinduzierte Tumorregression des Prostatakarzinoms. Pathologe 25: 461-466
- Herkommer K, Kuefer R, Geschwend JE, Hautmann RE, Volkmer BG** (2004) Pathological T0 prostate cancer without neoadjuvant therapy: clinical presentation and follow up. Eur Urol 45: 36-41
- Höfler H** (1995) Einrichtung von „Tumor/Gewebebanken“. In: Klöppel G (Redaktion) Stellungnahmen (1994 – 1995) der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Pathologe 16:150-156
- Höfler H** (2004) Empfehlungen zur Organ-/Gewebeentnahme und Gewebeasservierung für Forschung und Lehre. Pathologe 25:259-261
- Holmes GF, Walsh PC, Pound CR, Epstein JI** (1999) Excision of the neurovascular bundle at radical prostatectomy in cases with perineural invasion on needle biopsy. Urology 53: 752-756
- Kastendieck H** (1980) Morphologie des Prostatakarzinoms in Stanzbiopsien und totalen Prostatektomien. Pathologe 2: 31-43
- Köllermann J, Feek U, Müller H, Kaulfuss U, Oehler U, Helpap B, Köllermann MW** (2000) Nondetected tumor (pT0) after prolonged, neoadjuvant treatment of localized prostatic carcinoma. Eur Urol 38: 714-720
- Köllermann J, Caprano J, Budde A, Weidenfeld H, Weidenfeld M, Hopfenmüller W, Helpap B** (2003) Follow-up of nondetectable prostate carcinoma (pT0) after prolonged PSA-monitored neoadjuvant hormonal therapy followed by radical prostatectomy. Urology 62: 476-480
- Köllermann J, Hopfenmüller W, Caprano J, Budde A, Weidenfeld H, Weidenfeld M, Helpap B** (2004) Prognosis of stage pT0 after prolonged neoadjuvant endocrine therapy of prostate cancer: a matched-pair analysis. Eur Urol 45: 42-45
- Leistenschneider W, Nagel R** (1985) Atlas of prostatic cytology. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Lester SC** (2006) Manual of Surgical Pathology. 2nd edition. Elsevier, pp. 397-406
- Mostofi FK** (1975) Grading of prostatic carcinoma. Cancer Chemotherapy Reports. 59:111-117

Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ (2002) Histological typing of prostate tumours in WHO international histological classification of tumours. Second edition Springer Berlin, Heidelberg, New York pp 15-16

Nationaler Ethikrat (2004) Biobanken für die Forschung
<http://www.ethikrat.org/stellungnahmen/stellungnahmen.html>

Rogatsch H, Mairinger T, Horninger W, Gschwendtner A, Bartsch G, Mikuz G (2000) Optimized preembedding method improves the histologic yield of prostatic core needle biopsies. *Prostate* 1;42: 124-149

Sakr WA, Grignon DJ (1999) Prostate practice parameters, pathologic staging, and handling radical prostatectomy specimens. *Urol Clin North Amer* 26: 453-463

Sakr WA, Wheeler TH, Blute M, et al. (1996) Staging and reporting of prostate cancer. Sampling of the radical prostatectomy specimen. *Cancer* 78: 366-368

Schroeder FH, Blom JHM, Hop WCJ, et al. (1985) Grading of prostatic cancer: I. An analysis of the prognostic significance of single characteristics. *Prostate* 6: 81-100

Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP (2000) 4 year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European study group on neoadjuvant treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 38: 706-713

Soloway MS, Sharifi R, Wajsman Z, McLeod D, Wood DPjr, Puras-Baez (1995) Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNXM0) prostate cancer. The lupron depot neoadjuvant prostate cancer study group. *J Urol* 154: 424-428

Sinn HP, Hermanek P, Wagner G, Wittekind Ch (2002ff) Organspezifische Tumordokumentation. 3. Aufl. Empfehlungen zur Dokumentationsinhalten für Studien. Internetfassung („OTD-Internet“). <http://otd.imi.uni-erlangen.de>

Srigley JR, Amin MB, Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME (2000) Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland: a basis for checklists. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 124: 1034-1039

Vargas SO, Jiroutek M, Welch WR, Nucci MR, D'Amico AV, Renshaw AA (1999) Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens: correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol* 111: 223-228

UICC (2002) TNM Klassifikation of Malignant Tumours. 6th ed. Sobin LH, Wittekind Ch. Wiley-Liss, New York, Deutsche Übersetzung 6. Auflage, Wittekind Ch, Bootz F, Meyer HJ (Hrsg) Springer, Berlin Heidelberg New York

UICC (2003) TNM Supplement. A commentary on uniform use. 3d ed. Wittekind Ch, Greene FL, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (eds.) Wiley-Liss, New York

UICC (2005) TNM-Atlas. 5. Auflage. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. Wittekind Ch, Klimpfinger M, Sobin LH (Hrsg.) Springer, Berlin Heidelberg New York

Wirth M, Otto T, Rübben H (1998) Prostatakarzinom. In: Qualitätssicherung in der Onkologie. Diagnostische und therapeutische Standards in der urologischen Onkologie. Weißbach L, Miller K (Hrsg.) Zuckschwerdt, München Bern Wien New York, S. 92-126

Ergänzende Literatur

Epstein JI (1996) The diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimens. *Cancer* 78: 350–356

Helpap B (2005) Kleine suspekte Prostataläsionen. Histologische und immunhistochemische Untersuchungen. Bericht aus dem uropathologischen Konsiliardienst. *Pathologie* 26: 398-404

Helpap B (2005) Problematik der pathologisch-histologischen Diagnostik beim Prostatakarzinom. *Uro-News* 6: 2-8

Wagner G (1993) Tumorlokalisationsschlüssel 5. Auflage. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) 2. Auflage. Topographischer Teil. ADT Tumordokumentation in Klinik und Praxis. Band 1. Springer, Berlin Heidelberg New York

Verfasser

**Burkhard Helpap (Singen),
Christian Wittekind (Leipzig)**

Im Auftrag des Berufsverbandes der Deutschen
Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für
Pathologie

Unter beratender Mitwirkung von

Prof. Dr. med. U. Bleyl (Mannheim)
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff (Berlin)
Prof. Dr. med R-P. Henke (Oldenburg)
Prof. Dr. med. F. Hofstädter (Regensburg)
Prof. Dr. med H. Kastendiek (Hamburg-Harburg)
Prof. Dr. med. S. Störkel (Wuppertal)
Prof. Dr. med. N. Wernert (Bonn)

Fassung vom:

Januar 2006

Revision geplant:

Dezember 2007

Adresse der Autoren

Prof. Dr. Burkhard Helpap
Institut für Pathologie
Hegau-Klinikum GmbH Singen
Postfach 720
78207 Singen
Tel: 07731/89-2100
Fax: 07731/89-2105
E-Mail: pathologie@hegau-klinikum.de

Prof. Dr. med. Christian Wittekind
Institut für Pathologie,
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstraße 26
04103 Leipzig