

*S1-Leitlinie zur  
pathologisch-anatomischen  
Diagnostik des  
Prostatakarzinoms*

*des Bundesverbandes  
Deutscher Pathologen e. V.®  
und der Deutschen Gesellschaft  
für Pathologie e. V.®*

*3. Auflage, 2014*

*Die Autoren des vorliegenden Manuskriptes erklären,  
dass sie keine Interessenskonflikte haben.*

## Vorwort

Das Fachgebiet Pathologie nimmt eine zentrale Rolle in der Diagnostik des Prostatakarzinoms und in der Risikostratifizierung von Patienten mit diesem Tumor ein. Dabei ist es in den letzten Jahren mit der flächendeckenden Etablierung von Prostatakarzinomzentren und Prostatazentren zu einer Standardisierung der Diagnostik und Therapie von Patienten mit Prostatakarzinomen gekommen. Dies wurde insbesondere in der Veröffentlichung der S3-Leitlinie Prostata der Deutschen Krebsgesellschaft in der aktualisierten Fassung 2011 deutlich.

Neuere Publikationen, insbesondere der International Society of Urological Pathology (ISUP), machten es notwendig, die „Anwendungsleitlinien Prostata“ aus den Jahren 2009 und 2011 gründlich zu überarbeiten und damit neuen Vorschlägen anzupassen.

Der jetzt vorliegenden Version haben die Vorstände des Bundesverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie zugestimmt. Es wird ausdrücklich empfohlen, diese Leitlinie in der täglichen Diagnostik von Prostatagewebeproben anzuwenden. Die Erarbeitung dieser Leitlinie hat von allen Beteiligten einen erheblichen Zeitaufwand abgefordert. Bei rascher Umsetzung und konsequenter Anwendung kann sie jedoch zu einer deutlichen Standardisierung der histopathologischen Diagnostik von Prostataerkrankungen in der Krankenversorgung führen. Diese Standardisierung bietet auch die Chance der Qualitätsverbesserung [Wittekind und Karl 2013].

Alle Anforderungen der Deutschen Krebsgesellschaft an die Pathologie im Rahmen der Etablierung von Prostatazentren sind in der vorliegenden Leitlinie berücksichtigt. Damit bekräftigt das Fachgebiet Pathologie seine zentrale Rolle innerhalb der Prostatazentren und in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Im Zeitalter der risikoadaptierten Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinomen, z. B. mit einer „Active Surveillance“, kommt den Pathologen eine immer wichtigere Rolle in der Therapiestratifizierung der Patienten zu.

Diese Leitlinie in ihrer 3. Auflage gibt Pathologen wie Urologen eine Hilfestellung für die optimale Registrierung, Bearbeitung und Befunderhebung von Zytologien, Biopsien, transurethralen Resektionen sowie Prostatektomiepräparaten. In der Leitlinie werden für die einzelnen Untersuchungsmaterialien jeweils folgende Themen abgehandelt:

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

Die Herausgeber

## **A.**

### **UNTERSUCHUNGSMATERIAL**

(siehe Allgemeine Erläuterungen)

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

- A) Prostatazytologie („Feinnadelaspirationszytologie“)
- B) Prostatastanzbiopsien
- C) Transurethrale Prostataresektionen (TUR)
- D) Schnellschnittuntersuchungen (intraoperative mikroskopische Untersuchung)
- E) Offene Prostataresektionen
- F) Prostatektomien (mit oder ohne Lymphadenektomien)

## **B.**

### **VORGEHEN BEI DEN EINZELNEN UNTERSUCHUNGSMATERIALIEN**

#### **B.1**

##### **Zytologisches Material von Prostatafeinnadelbiopsien**

#### **B.1.1**

##### **Indikationen, Materialentnahme und Materialbehandlung**

###### **Indikationen**

(siehe Erläuterungen zu B.1.1)

###### **Materialentnahme und Materialbehandlung**

Die zytologische Untersuchung von Prostatafeinnadelbiopsien (= Prostataaugbiopsien) wird am alkoholisierten Material durchgeführt. Je nach Labor wird mit HE, Papanicolaou oder Giemsa gefärbt.

#### **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 stanzbiotischen Untersuchung der Prostata sind PSA-Wert-Erhöhungen, tastbare Herdbefunde und verdächtige Befunde in den bildgebenden Verfahren.

###### **Materialentnahme**

In der Regel zehn bis zwölf Gewebezyylinder, je fünf bis sechs Zylinder aus dem rechten und dem linken Prostataappen – jeweils Apex, Mitte, Basis lateral und medial. Ggf. zusätzliche Biopsien aus klinisch suspekten Arealen. Alle Proben sollten klinischerseits durch entsprechende Angaben versehen und somit durch den Pathologen zuordnen sein. Die Nadelgröße sollte, wenn möglich, 18 Gauge betragen.

###### **Materialbehandlung**

Die Stanzzyylinder sollten flach und in der gesamten Länge eingebettet werden. Zur gestreckten Fixierung (in 4% gepuffertem Formalin) können sie z. B. auf Schaumstoffplättchen (oder Filterpapier) gelegt werden; der Fachhandel bietet diese Materialien an.

#### **B.2.2**

##### **Information des Pathologen**

(siehe Allgemeine Erläuterungen 2)

## **B.2.3**

### **Makroskopische Beschreibung**

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

## **B.2.4**

### **Makopräparation**

Das Material ist komplett einzubetten.

## **B.2.5**

### **Mikroskopische Bearbeitung**

Stanzbiopsien sollen prinzipiell in Stufen bearbeitet werden. Nach komplettem Anschnitt der Stanzzyylinder sollten mindestens fünf Stufenschnitte angefertigt werden. Die dazwischenliegenden Schnittstufen sollen für evtl. immunhistochemische Untersuchungen aufbewahrt werden. Bei sehr dünnen Stanzzylinern sollen Schnittserien angefertigt werden und kein Material verworfen werden. HE-Schnitte reichen in über 90 % der Fälle für eine Diagnose aus.

## **B.2.6**

### **Mikroskopische Begutachtung und Dokumentation**

(siehe Abbildung 2)

#### **A. Tumornachweis**

1. Anzahl und Lokalisation der positiven Stanzen
2. Semiquantitative Abschätzung des Prozentsatzes der Gesamtkarzinomfläche/Gesamtstanzzylinerfläche; alternativ Angaben zur Ausdehnung des Karzinoms in Millimeter (kontinuierlich oder diskontinuierlich)
3. Perineurale Invasion (Pn0 oder Pn1)
4. Wenn beurteilbar, sollen eine Kapselinfiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum (T3a) und eine Samenblaseninfiltration (T3b) angegeben werden
5. Veneninvasion und Lymphgefäßinvasion
  - V0/L0: Kein Anhalt für Venen- oder Lymphgefäßinvasion
  - V1/L1: Mikroskopische Veneninvasion und Lymphgefäßinvasion (fakultative Bestätigung durch immunhistochemische Untersuchungen)
6. Histologischer Tumortyp nach aktueller WHO-Klassifikation [WHO-Klassifikation, Eble et al. 2004] (siehe Allgemeine Erläuterungen 3)
7. Grading (siehe Allgemeine Erläuterungen 4)
  - Bei allen gewöhnlichen Prostatakarzinomen soll ein Gleason-Score entsprechend der überarbeiteten Ver-

sion von 2005 [Epstein et al. 2005; Epstein 2010, Epstein 2013] erstellt werden.

- Gleason-Grad: Angabe des primären und des am wenigsten differenzierten Grads. Die Angabe des Gesamt-Gleason-Scores je Stanzzyylinder kann fakultativ erfolgen.
- Zusätzlich zum Gleason-Score kann ein Grading nach Helpap [1985, 2005, 2009, 2012] durchgeführt werden (fakultativ).
- Nach Hormontherapie (LHRH-Analoga, Antiandro-gene) oder Bestrahlung kann ein semiquantitatives Regressionsgrading („gering“, „mäßig“, „stark“) durchgeführt werden [Dhom und Degro 1982, Helpap et al. 1985] (siehe Allgemeine Erläuterungen 5).
- Kein Gleason-Score soll erstellt werden bei:
  - Konservativ vortherapierten „gewöhnlichen“ Prostatakarzinomen,
  - Adenosquamösen Karzinomen und Plattenepithelkarzinomen,
  - Urothelkarzinomen,
  - Basalzellkarzinomen,
  - Neuroendokrinen Karzinomen,
  - Kleinzelligen Karzinomen.

Die Aussagen des pathohistologischen Gutachtens, die in jedem Fall anzugeben sind (sog. Minimalprogramm), sind in Abbildung 2 dargestellt.

#### **B. Prämaligne Läsionen**

##### **High-grade-PIN (Prostatische intraepitheliale Neoplasie, high grade)**

Bei Vorliegen einer prostatischen intraepithelialen Neoplasie (PIN) soll im histopathologischen Befund nur die „High-grade-PIN“ mit der Angabe der Anzahl der befallenen Stanzzyylinder erwähnt werden.

#### **C. Unklare Befunde**

##### **Tumorähnliche kleindrüsige Veränderungen (atypical small acinar proliferation)**

- Zur Diagnose des „gewöhnlichen“ Prostatakarzinoms sind in der Regel folgende histomorphologische Kriterien erforderlich:
  - 1) Architekturstörungen plus,
  - 2) Kernatypien plus,
  - 3) Ausschluss einer benignen Läsion.
- Sind nur zwei der genannten Kriterien vorhanden, sollte die Diagnose atypischer Drüsen- bzw. einer sog. atypischen mikroglandulären Proliferation („atypical small acinar proliferation – ASAP“ oder „atypical glands suspicious for prostate cancer – ATYP“) gestellt werden.

- Zum Nachweis des Fehlens von Basalzellen um die Formationen des „gewöhnlichen“ Prostatakarzinoms sollten in unklaren Fällen immunhistochemische Färbungen entweder für p63 oder für Basalzellzytokeratine oder unter Verwendung des sog. PIN-Cocktail (Kombination von p64 und P504S) durchgeführt werden.

#### **D. Repräsentativität des Materials**

Bei fehlendem Karzinomnachweis sollen Angaben zur Repräsentativität der Proben (Stanzen) sowie zu PSA-relevanten Befunden (z.B. floride oder granulomatöse Prostatitis, Infarkt(e) etc.) gemacht werden. Stanzbiopsate, die weniger als 50% Prostataparenchym enthalten, sollten im Kommentar vermerkt werden.

### **B.3**

#### **Transurethrale Resektionen (TUR-P) und enukleierte noduläre Hyperplasie**

(sog. Adenektomiepräparat)

#### **B.3.1**

##### **Indikationen, Materialentnahme und Materialbehandlung**

###### **Indikationen**

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

###### **Materialentnahme**

Wünschenswert ist eine seitengetrennte Einsendung oder bei vollständigen Adenektomiepräparaten eine Seitenkennzeichnung.

###### **Materialbehandlung**

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

#### **B.3.2**

##### **Information des Pathologen**

(siehe Allgemeine Erläuterungen 2)

### **B.3.3**

#### **Makroskopische Beschreibung**

Gewichtsangabe, Konsistenz, Konkremente, Farbe der Schnittfläche.

#### **B.3.4**

##### **Makropräparation**

(siehe Erläuterungen B.3.4)

- Das Material sollte gewogen werden. Es sollten mindestens zehn Kapseln eingebettet werden. Vom Restmaterial sollte pro drei Gramm eine weitere Kapsel eingebettet werden, je nach Fragestellung auch mehr (siehe Erläuterungen B.3.4).
- Einblocken der Gewebeentnahmen 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 (sog. Minimalprogramm) [Wirth et al. 1998], sind nachfolgend zusammengefasst und in Abbildung 3 dargestellt.

##### **Pathologischer Befundbericht**

###### **A. Nachweis eines inzidenten Karzinoms oder von potenziellen präkanzerösen Läsionen**

- Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms, einer tumorverdächtigen oder einer potenziell präkanzerösen Veränderung (z. B. atypische adenomatöse Hyperplasie, „High-grade-PIN“) sollte das Restmaterial komplett eingebettet werden, falls dies therapeutische Konsequenzen hat. Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms sollen ein Gleason-Grading durchgeführt, die T-Kategorie (mit T1a oder T1b) festgelegt sowie weitere Parameter zum Prostatakarzinom angegeben werden (siehe Gewebeproben aus Stanzbiopsien).
- Histologischer Tumortyp nach WHO [Eble et al. 2004] (siehe Allgemeine Erläuterungen 3).
- Grading (siehe Allgemeine Erläuterungen 4).
- Subklassifikation bei inzidenten Prostatakarzinomen (T1a, T1b) (siehe Allgemeine Erläuterungen 7).
- Regressionsgrading (siehe Allgemeine Erläuterungen 5), evtl. Immunhistochemie zur Demaskierung stark regressiv veränderter Karzinomreste.

###### **B. 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 Diagnostik)**

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 den Harnblasenabsetzungsrändern.

## **B.5**

### **Offene Prostataresektionen (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 antero-zentral gelegenes Prostatakarzinom (sog. inzidentes Karzinom).

###### **Materialentnahme** (siehe Allgemeine Erläuterungen 1)

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

###### **Materialbearbeitung**

Fixierung des Präparates in ausreichender Menge 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**

Gewichtsangabe, Größenangabe, Konsistenz, Konkremente, Schnittfläche: Farbe, schwammig, zystisch, knotig, auffällige Herde.

#### **B.5.4**

##### **Makopräparation**

(siehe Erläuterungen B.5.4)

Das Material sollte gewogen werden. Ggf. Markierung der Absetzungsränder (Tusche oder anderes), besondere Kennzeichnung des anterioren Stromalagers durch eine

andere Farbe (Prädilektionsstelle einer extraprostatischen Tumorausbreitung bei antero-zentralen Karzinomen), falls möglich seitengetrennte Aufarbeitung (nach Möglichkeit pro fünf Gramm ein Abschnitt von mindestens einem Zentimeter Kantenlänge). Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms Einbettung des gesamten Resektes zur Bestimmung der Karzinomausdehnung.

## **B.5.5**

### **Mikroskopische Bearbeitung**

HE-Schnitte (evtl. van Gieson)

## **B.5.6**

### **Mikroskopische Begutachtung und Dokumentation**

(siehe Erläuterungen B.3.6 und Abbildung 3)

Die Aussagen des pathohistologischen Gutachtens, die in jedem Fall zu treffen sind (sog. Minimalprogramm) [Wirth et al. 1998], sind in Abbildung 3 dargestellt.

## **B.6**

### **Radikale Prostatektomie**

#### **B.6.1**

##### **Materialbearbeitung für den Urologen**

(siehe Allgemeine Erläuterungen 1)

Übersendung des radikalen Prostatektomiepräparates frisch oder in ausreichenden Mengen von Formalin (gepuffert 4 % oder 10 %), keine Tuschemarkierung des Präparates, das Präparat nicht einschneiden. Evtl. (Tusche-) Markierung an den Stellen einer vorausgegangenen Schnellschnittuntersuchung (z. B. neurovaskuläres Bündel). Getrennte Übersendung evtl. entnommener 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

### **B.6.4**

#### **Makopräparation (sog. Zuschneiden)**

(siehe Erläuterungen B.6.4)

Folgendes Vorgehen soll bei der makroskopischen Bearbeitung eingehalten werden:

- Prostatektomiepräparate sollen in drei Dimensionen (in Zentimetern) ausgemessen werden.
- Zur Bestimmung des minimalen Randsaums soll das Präparat ventral und dorsal sowie getrennt nach links und rechts verschiedenfarbig mit Tusche markiert werden.
- Vesikale und apikale Absetzungsflächen sollen ebenfalls mit Tusche markiert werden. Beide Flächen sollen in Form von drei bis fünf Millimeter dicken Scheiben im rechten Winkel zur Urethra abgetrennt werden.
- Die Scheiben sollen anschließend parasagittal lamelliert und seitengetrennt komplett eingebettet werden.
- Die Absetzungsränder beider Samenleiter und beide Samenblasen sollen seitengetrennt eingebettet werden.
- Das Prostatektomiepräparat soll in der transversalen Ebene in drei bis fünf Millimeter dicke Scheiben lamelliert und nach Möglichkeit komplett eingebettet werden (Großflächenschnitte oder orientiert in normalen Histologiekapseln).

### **B.6.5**

#### **Mikroskopische Bearbeitung**

HE-Schnitte.

### **B.6.6**

#### **Mikroskopische Begutachtung und Dokumentation**

(siehe Erläuterungen B.6.6 und Abbildung 4)

Bei der mikroskopischen Begutachtung sollen folgende Angaben gemacht werden:

- Angabe der Karzinomlokalisation und der semiquantitativ geschätzten Tumorausdehnung (Tumorvolumen in Kubikzentimetern, % des befallenen Parenchyms oder Ratio positiver Blöcke der transversalen Prostatascheiben).
- Angabe der pT-Kategorie sowie weiterer Parameter zum Prostatakarzinom (wie für die Stanzbiopsie).
- Wegen der prognostischen Relevanz Unterteilung der

Kategorie pT3a (Kapselüberschreitung = Tumor im Fettgewebe) nach Epstein et al. [1996] in fokale Kapselpenetration (wenige Tumordrüsen unmittelbar außerhalb der Prostata in ein bis zwei Schnitten) und etablierte Kapselpenetration (höheres Ausmaß der Penetration).

- Angabe zum chirurgischen Resektionsrand. Bei freiem Randsaum soll der minimale Randabstand in Millimetern angegeben werden.
- Bei R1-Status (positiver Residualtumor) aufgrund eines nicht tumorfreien Resektionsrandes sollen der Ort der Randbeteiligung durch das Karzinom (posterior, posterolateral, anterior, apikal, proximal-vesikal, distal-urethral) sowie das Fehlen oder Vorhandensein der Prostatakapsel in diesem Bereich angegeben werden. Zusätzlich wird die Angabe der Ausdehnung der Beteiligung (fokal vs. flächenhaft, dann Angabe in Millimetern) empfohlen. Zusätzlich kann die Angabe des Gleason-Scores am positiven Schnittrand erfolgen [Savdie et al. 2012].

### **B.7**

#### **Regionale Lymphadenektomie**

Für die Aufarbeitung von regionären Lymphknoten soll folgendes Vorgehen eingehalten werden:

- Die Lymphknoten sollen getrennt nach Regionen beurteilt werden.
- Es soll die makroskopisch erkennbare Anzahl der Lymphknoten bestimmt werden.
- Alle erkennbaren Lymphknoten sollen vollständig eingebettet und histologisch untersucht werden.
- Nach histologischer Untersuchung soll die pN-Kategorie (pN0 oder pN1) unter Angabe der Zahl vom Karzinom befallener Lymphknoten pro Zahl der untersuchten Lymphknoten angegeben werden sowie größter befallener Lymphknoten (Metastasengröße) [Cheng et al. 2012].

### **B.8**

#### **Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben**

- Eine Gewebsentnahme für wissenschaftliche oder andere Untersuchungen soll nur nach Einverständnis des aufgeklärten Patienten und Vorliegen eines positiven Ethikvotums durchgeführt werden.
- Gewebeproben sollen vom Urologen oder vom Pathologen in gegenseitiger Absprache entnommen werden. Bei radikaler Prostatektomie ist die Entnahme durch

den Pathologen zwingend notwendig. Entnahme und Lokalisation der Gewebeproben sollen auf dem Einsendeschein dokumentiert werden. Wenn es der Arbeitsablauf erlaubt, kann auch eine ganze transversale Organscheibe frisch asserviert werden. Die obligate Schnittranddiagnostik ist dann durch Gefrierschnitte abzusichern.

- Von allen asservierten Proben soll ein konventionell gefärbter (HE-)Schnitt als Kontrolle diagnostisch ausgewertet werden.

## **B.9**

### **Optionale, aber nicht obligate Untersuchungen**

Derzeit sind immunhistologische Untersuchungen zur Klassifikation von Prostatakarzinomen nicht erforderlich und nur aufgrund einer entsprechenden Differenzialdiagnose, z.B. neuroendokrines Karzinom, indiziert. Derzeit sind keine prognostisch relevanten Marker identifiziert, deren Aussagekraft einen diagnostischen Einsatz von immunhistochemischen, DNA-zytometrischen oder molekularbiologischen Untersuchungen rechtfertigt. Die Bedeutung von Zusatzuntersuchungen auf isolierte Tumorzellen durch molekularbiologische oder immunhistologische Untersuchungen in

- Lymphknoten,
- Blut und
- 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.

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 befundenen 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, siehe hierzu auch Röcken et al. 2013].

### **2. Allgemeine Erläuterungen zu den notwendigen klinischen Informationen für den 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/antero-zentral, lateral, rechts, links), klinische Angaben (Anamnese, Verdachtsdiagnose, PSA-Serologie, Tastbefund: negativ/positiv [mit Lokalisationsangabe], Ultraschallbefund [Lokalisationsangabe, Prostatavolumen], T-Kategorie, ggf. Vorbefunde).

## Abbildung 1

Beispiel für ein 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 \_\_\_\_\_

### Allgemeine klinische Angaben

Anamnese \_\_\_\_\_

Ggf. Vorbefunde \_\_\_\_\_

PSA-Serologie \_\_\_\_\_

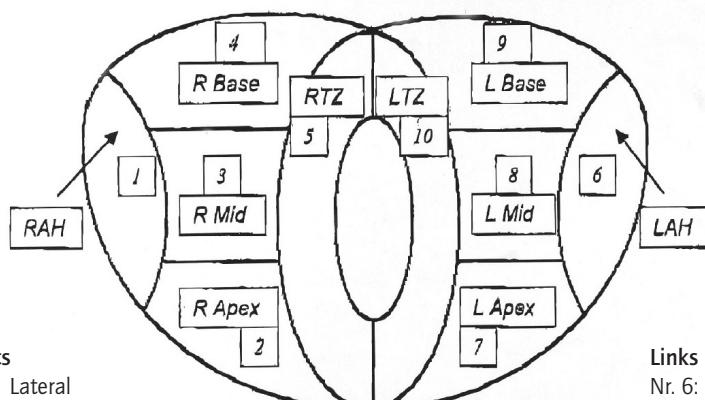
Klinische Diagnose \_\_\_\_\_

Vorbehandlung: \_\_\_\_\_

Bei radikaler Prostatektomie:  
Entfernte Lymphknotengruppen \_\_\_\_\_

- |                                |                               |                             |
|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Chemotherapie                  | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
| Radiotherapie                  | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |
| Totale Androgenentzugstherapie | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |

### Angaben zur Tumorlokalisierung



#### Rechts

- Nr. 1: Lateral
- Nr. 2: Apex
- Nr. 3: Mitte
- Nr. 4: Basis
- Nr. 5: T-Zone

#### Links

- Nr. 6: Lateral
- Nr. 7: Apex
- Nr. 8: Mitte
- Nr. 9: Basis
- Nr. 10: T-Zone

### Auffällige Bereiche

TUR \_\_\_\_\_

DRU \_\_\_\_\_

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

Makroskopischer Residualtumor

Nein  Ja

Wenn ja: Lokalisation des Residualtumors

Lokoregionär  Fernmetastasen, Lokalisation der Fernmetastasen

Mikroskopische Bestätigung des Residualtumors?

Nein  Ja

**3. Allgemeine Erläuterungen  
zur histologischen Typenbestimmung**

**WHO: Histologische Klassifikation  
der Prostatatumoren [Eble et al. 2004]**

**Epitheliale Tumoren**

*Glanduläre Neoplasmen*

Adenokarzinom (azinär)	8140/3
Atroph	
Pseudohyperplastisch	
Schaumzellig	8480/3
Muzinös	8490/3
Siegelringzellig	8290/3
Onkozytisch	8082/3
Lymphoepitheliomähnlich	8572/3
Karzinom mit spindelzelliger Differenzierung (Karzinosarkom, sarkomatoides Karzinom)	

Prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN)

Prostatische intraepitheliale Neoplasie, Grad III  
DD intraduktales Karzinom

Duktales Adenokarzinom	8500/3
Kribriform	8201/3
Papillär	8260/3
Solide	8230/3

*Urotheliale Tumoren*

Urothelkarzinom

*Plattenepitheliale Tumoren*

Adenosquamöses Karzinom  
Plattenepithelkarzinom

*Basalzelltumoren*

Basalzelladenom  
Basalzellkarzinom

*Neuroendokrine Tumoren*

Endokrine Differenzierung in Adenokarzinomen  
Karzinoidtumor  
Kleinzeliges Karzinom  
Paragangliom  
Neuroblastom

<i>Prostatische Stromatumoren</i>	
Stromatumor mit unklarem malignem Potenzial	8935/1
Stromasarkom	8935/3
<i>Mesenchymale Tumoren</i>	
Leiomyosarkom	8890/3
Rhabdomyosarkom	8900/3
Chondrosarkom	9220/3
Angiosarkom	9120/3
Malignes fibröses Histiozytom	8830/3
Maligner peripherer Nervenscheidenkarzinom	9540/3
Hämangiom	9120/0
Chondrom	9220/0
Leiomyom	8890/0
Granularzelltumor	9580/0
Hämangioperizytom	9150/1
Solitärer fibröser Tumor	8815/0
<i>Hämatologische Tumoren und Lymphome</i>	
Lymphome	
Leukämien	
<i>Sonstige Tumoren</i>	
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) gut differenzierter neuroendokriner Tumor (Karzinoïdtumor);
- 3) kleinzelliges neuroendokrines Karzinom (schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom).

**Zu 1.:** Alle Prostatakarzinome zeigen eine fokale neuroendokrine Differenzierung, die meisten allerdings nur sehr seltene einzeln liegende neuroendokrine Zellen, wie durch den immunhistochemischen Nachweis neuroendokriner Marker gezeigt wurde. Die WHO-Klassifikation nimmt nicht dazu Stellung, ab wann von einem neuroendokrinen Karzinom 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 mit neuroendokriner Differenzierung erkennbar sind, nicht aber, wenn nur sehr seltene einzeln liegende neuroendokrine Zellen nachweisbar sind. In 5–10 % der Prostatakarzinome gibt es Zonen mit einer größeren Zahl von einzelnen Zellen oder Zellgruppen mit neuroendokriner Differenzierung, die man durch eine Chromogranin-A-immunhistochemische Färbung nachweisen kann. Ein Teil dieser neuroendokrinen Zellen ist auch Serotonin-positiv. Eine Routineanwendung der Immunhistochemie zum Nachweis dieser Zellgruppen ist nicht indiziert. 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 evtl. therapeutisch genutzt werden.

**Zu 2.:** Gut differenzierte neuroendokrine Karzinome (Karzinoide) der Prostata, für die ähnliche Kriterien zutreffen wie für Karzinoïdtumoren anderer Lokalisation, sind extrem selten. Diese Tumoren zeigen die klassischen zytologischen Charakteristika des Karzinoïds und eine diffuse neuroendokrine Differenzierung (mit Chromogranin-A- und Synaptophysin-Immunreakтивität) und sind negativ für PSA. Zur Prognose lässt sich aufgrund der kleinen Fallzahlen keine sichere Aussage machen.

**Zu 3.:** Patienten mit schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (kleinzellige Karzinome) 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 z. T. normal. In der Regel fehlt den kleinzelligen Karzinomen der Prostata eine Hormonproduktion. Sie machen aber die Mehrzahl der Prostatakarzinome aus, die klinisch evident ACTH oder ADH produzieren. Histopathologisch sind die kleinzelligen Prostatakarzinome identisch mit denen der Lunge. Eine Expression des Transkriptionsfaktors TTF1 kann vorkommen und darf nicht als Beweis einer Metastase eines Lungenkarzinoms gesehen werden. Eine TMPRSS-ERG-Genfusion ist häufig und spezifisch für ein in der Prostata entstandenes Karzinom [Perner 2010, Scheble et al. 2010]. In etwa 50 % der Fälle zeigen sich gemischte kleinzellige und Adenokarzinome der Prostata. Vereinzelt sind neurosekretorische Granula nachgewiesen worden. Immunhistochemisch zeigen diese Tumoren keine Immunreakтивität 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 kleinzelligem Karzinom und denen mit gemischten kleinzelligen Adenokarzinomen.

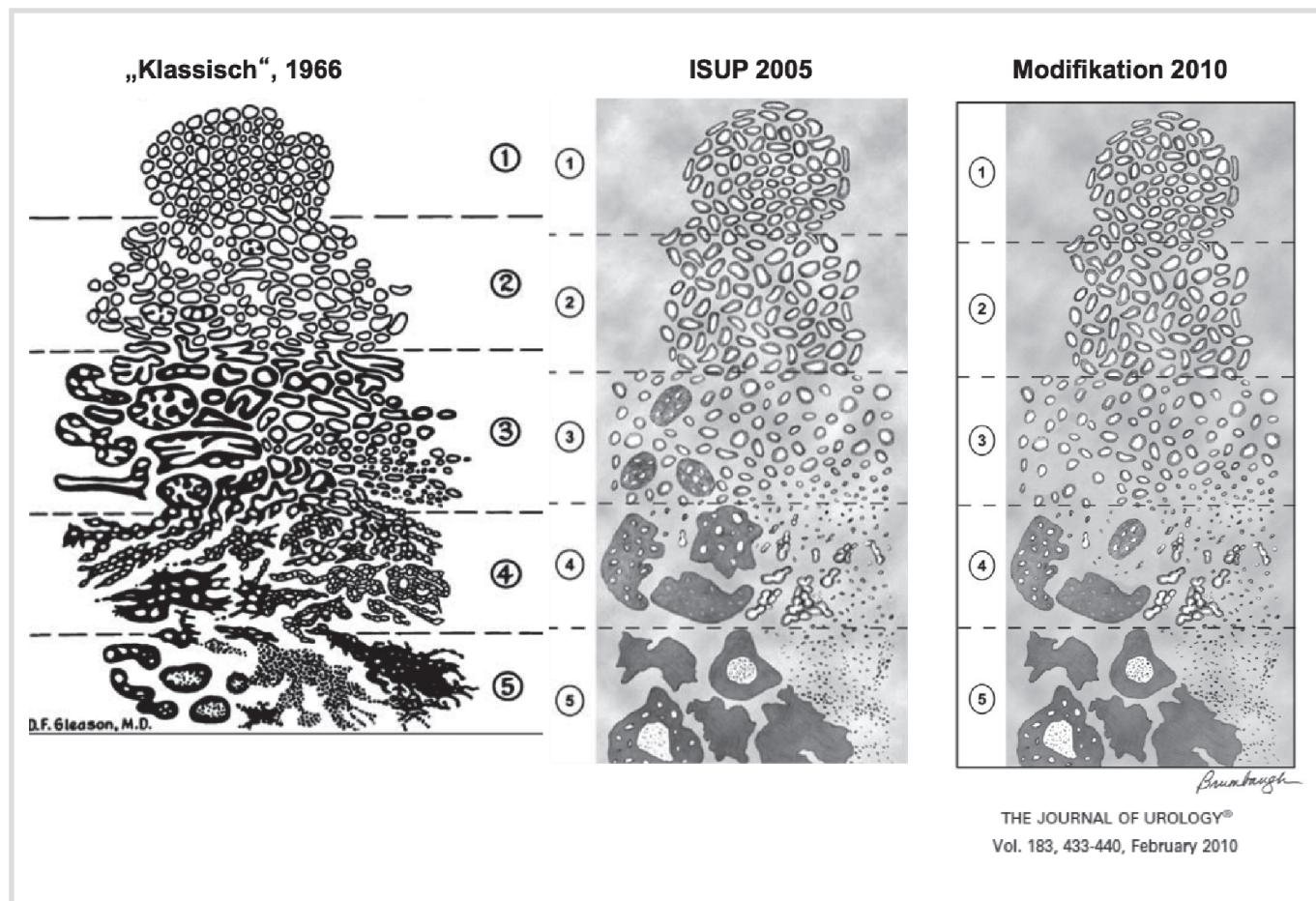
#### **4. Allgemeine Erläuterungen zum Grading**

##### **Gleason-Score**

Der Gleason-Score beruht prinzipiell auf der Analyse der Mengenanteile architektureller Tumormuster, von denen ursprünglich die beiden häufigsten Muster angegeben wurden; die Zytologie spielt bei diesem Grading keine Rolle [Gleason 1966]. Es verbreitete sich seit den 80er-Jahren zügig zunächst im angloamerikanischen Raum und ist seit 2004 das obligate Gratingsystem der WHO und somit ein globaler Standard. Die Internationale Gesellschaft für Uropathologie (ISUP) hatte 2005 eine Konsensempfehlung zur aktuellen Praxis des Gleason-Gradings veröffentlicht, in der sowohl inhaltliche Änderungen der Gleason-Muster vorgelegt, als auch formale Festlegungen getroffen wurden [Epstein et al. 2005], diese wurde 2010 noch einmal modifiziert [Epstein 2010], siehe Tabelle 1. Der Gleason-Score errechnet sich aus der Addition der zwei häufigsten Gleason-Grade (Muster). Dabei kann die Prozentzahl des primären und sekundären Grades (Musters) angegeben werden (z.B. Grad [Muster] 3 [60 %], Grad [Muster] 4 [40 %]), weil diese Information für die Indikation einer nervenschonenden Prostatektomie entscheidend sein kann. In Stanzbiopsien ist der Gleason-Score entsprechend der Empfehlung der

International Society for Urological Pathology (ISUP) von 2005 [Epstein et al. 2005] anzugeben. Dies wurde auch in der S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Leitlinie der European Association of Urology festgelegt. In Stanzbiopsien können die Gleason-Grade (Muster) 1 und 2 aus Definitionsgründen nicht angegeben werden, lediglich in TURP-Materialien oder Prostatektomiepräparaten können diese Muster gesehen werden. Der Gleason-Grad [Muster] 3 ist in Stanzbiopsien der mit Abstand häufigste Befund im Gleason-Score 6 und 7. Nach den Empfehlungen der ISUP 2005 wird in Stanzbiopsaten das häufigste und das am schlechtesten differenzierte Muster als primärer und sekundärer Gleason-Grad bestimmt. Ein Tertiärgrad entfällt hier. Dieser wird lediglich bei Ektomiepräparaten vergeben. Die Gleason-Grade [Muster] bzw. der Gleason-Score sollten für jede Karzinombefallene Stanzbiopsie separat angegeben werden. Zusätzlich kann zusammenfassend ein definitiver Gleason-Score angegeben werden (Tabelle 1). Zusätzlich kann das Grading nach Helpap angegeben werden [Allsbrook et al. 1999, Bonkhoff 2005, Bostwick 1994, Gleason et al. 1974, Gleason 1992, Helpap 1993 und 1998, Helpap und Köllermann 2012, Lester 2006, Mostofi 1975, Mostofi et al. 2002, Schroeder et al. 1985].

**Tabelle 1**  
*Neudeinition der Gleason-Muster*



**Gleason-Grading-Modifikation durch die International Society of Urological Pathology (ISUP) Konsensuskonferenz 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 Stroma infiltration. Die Drüsen sind jedoch lockerer angeordnet und nicht mehr so uniform wie in Muster 1.

**Muster 3**

Diskrete Drüseneinheiten; kleinere Drüsen als in Muster 1 und 2. Tumorinfiltrate zwischen nicht neoplastischen Drüsen. Deutliche Variationen in Größe und Form, mitunter umschriebene kleinste kribriiforme Tumorknoten.

Durch die beiden Modifikationen des ursprünglichen Gleason-gradings wurde das Muster 3 (alt 1966) von jeglichen fusionierten, kribriiformen und schlecht differenzierten (poorly formed) Drüsen befreit. Diese Drüsenstrukturen wurden in das Muster 4 verlagert. Diese Mustermodifikation entspricht der „Neudeinition der Gleason-Muster“ von 2010 [Epstein 2010].

**Muster 4**

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

**Muster 5**

Keine klare Drüseneinheiten, stattdessen solide Epithelstränge oder -komplexe oder Einzelzellen. Zentrale Drüsennekrosen, entsprechend einem Komedokarzinom, umgeben von papillären, kribriiformen oder soliden Tumormassen.

### **Histopathologisches Grading in der TNM-Klassifikation**

- GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1 Gut differenziert (leichte Anaplasie) (Gleason 2–6)
- G2 Mäßig differenziert (mäßige Anaplasie) (Gleason 7)
- G3 Schlecht differenziert/undifferenziert (ausgeprägte Anaplasie) (Gleason 8–10)

Beim Auftreten mäßiggradiger Kernatypien sowie prominenter, zentral gelegener Nukleolen ergibt sich Bewertungsziffer **1**.

Das kribriforme Karzinom hat die Bewertungsziffer **2**.

Das solide trabekuläre Karzinom hat die Bewertungsziffer **3**.

### **Deutsches Gradingssystem nach Helpap**

Dieses Gradingssystem schließt einerseits das histologische Muster und andererseits den Grad von Kernatypien, insbesondere der Morphologie 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 mäßig bis wenig differenzierte glanduläre Karzinom hat die Bewertungsziffer **1**.

Starke Kernatypien sind durch prominente, vornehmlich exzentrisch gelegene singuläre 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 Ziffern 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. In der Kombination mit dem Gleason-Grading (Kombigrading, [Helpap und Köllermann 2012]) entspricht dies dem modifizierten „prognostic grade grouping“ nach Pierorazio et al. [2013].

## **5. Allgemeine Erläuterungen zum Regressionsgrading**

Regressionsgrading [Dhom und Degro 1982]

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 durchgeföhrter 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 Källermann 2004]. Eine immunhistochemische PSA- bzw. Keratinfärbung (Panzytokeratinantikörper) kann das Auffinden stark regressiv veränderter Tumorzellgruppen wesentlich erleichtern [Källermann et al. 2000].

**Tabelle 2**  
*Regressionsgrading des Prostatakarzinoms*

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 Folgebiopsie ebenfalls 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 schwierig 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 extraprostatischen Weichgewebe und in der Samenblasenwand sind immer verdächtig auf regressive Karzinomreste, die immunhistochemisch (Panzytokeratine, 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 zeigen 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 und nach Therapie (TNM/pTNM-Klassifikation)**

Für Adenokarzinome der Prostata wird die anatomische Ausbreitung vor Therapie durch die TNM/pTNM-Klassifikation [UICC 2010] 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 zufälligen histologischen Befunds („incidental carcinoma“) in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes  |
| T1b    | Tumor zufälligen histologischen Befunds („incidental carcinoma“) in mehr als 5 % des resezierten Gewebes  |
| T1c    | Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z. B. wegen erhöhtem PSA)  |
| (p)T2  | Tumor begrenzt auf Prostata <sup>1</sup>  |
| (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 Prostatakapsel <sup>2</sup>   |
| (p)T3a | Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig) eingeschlossen mikroskopisch nachweisbarer Infiltration des Blasenhalses   |
| (p)T3b | Tumor infiltriert Samenblase(n)   |
| (p)T4  | Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. Sphincter externus, Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert |

### **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.

### **Vorschlag der ISUP**

[Cheng et al. 2012]

- (p)T2a Tumordurchmesser < 5 mm in einem Seitenlappen
- (p)T2b Tumordurchmesser 5–16 mm in einem Seitenlappen
- (p)T2c Tumordurchmesser > 16 mm disseminiert in beiden Seitenlappen

### **Vorschlag zur Unterteilung von (p)T3**

[Tan et al. 2011; Kristiansen et al. 2012; Helpap et al. 2013]

- (p)T3a Kapseldurchbruch mit kleinherdiger extra-prostatischer Ausbreitung
- (p)T3b Kapseldurchbruch mit ausgedehnter extra-prostatischer Ausbreitung

### **Optionale Vorschläge**

#### **für die Testung**

#### **neuer teleskopischer Ramifikationen**

#### **T-Klassifikation [UICC, TNM-Supplement 2013]**

- (p)T4a (i) Tumor infiltriert makroskopisch Blasenhals
- (p)T4a (ii) Tumor infiltriert Sphincter externus
- (p)T4a (iii) (i) und (ii)
- (p)T4a (iv) Tumor infiltriert Rektum
- (p)T4b (i) Tumor infiltriert 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 Prostatektomiepräparates mit histologisch nachgewiesenen tumorfreien Resektionsrändern
- pT4 Histologischer Nachweis der Invasion von Nachbarstrukturen außer Samenblase(n) und Blasenhals: Sphincter 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 drei oder mehr regionären Lymphknoten
- pN1 Histologische Bestätigung von Metastasen in einem regionären Lymphknoten

### **pM-Klassifikation**

- (p)M0 Keine Fernmetastasen (pM0 nur nach Obduktionen anwendbar)
- (p)M1 Fernmetastasen
  - (p)M1a Nicht regionäre(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, 7. Auflage*

<b>Primärtumor</b>	<b>TNM</b>	<b>pTNM</b>
Primärtumor kann nicht beurteilt werden	<input type="checkbox"/> TX	<input type="checkbox"/> pTX
Kein Anhalt für Primärtumor	<input type="checkbox"/> T0	<input type="checkbox"/> pT0
Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist	<input type="checkbox"/> T1	
Tumor zufälligen histologischen Befunds („incidental carcinoma“) in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes	<input type="checkbox"/> T1a	
Tumor zufälligen histologischen Befunds („incidental carcinoma“) in mehr als 5 % des resezierten Gewebes	<input type="checkbox"/> T1b	
Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z. B. wegen erhöhtem PSA)	<input type="checkbox"/> T1c	
Tumor begrenzt auf Prostata	<input type="checkbox"/> T2	<input type="checkbox"/> pT2
Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger	<input type="checkbox"/> T2a	<input type="checkbox"/> pT2a
Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens	<input type="checkbox"/> T2b	<input type="checkbox"/> pT2b
Tumor in beiden Lappen	<input type="checkbox"/> T2c	<input type="checkbox"/> pT2c
Tumor durchbricht die Prostatakapsel	<input type="checkbox"/> T3	<input type="checkbox"/> pT3
Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig) eingeschlossen mikroskopischer Infiltration des Blasenhalses	<input type="checkbox"/> T3a	<input type="checkbox"/> pT3a
Tumor infiltriert Samenblase(n)	<input type="checkbox"/> T3b	<input type="checkbox"/> pT3b
Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. Sphincter externus, Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert	<input type="checkbox"/> T4	<input type="checkbox"/> pT4
<b>Regionäre Lymphknoten</b>		
Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	<input type="checkbox"/> NX	<input type="checkbox"/> pNX
Keine regionären Lymphknotenmetastasen	<input type="checkbox"/> N0	<input type="checkbox"/> pN0
Regionäre Lymphknotenmetastasen	<input type="checkbox"/> N1	<input type="checkbox"/> pN1
<b>Fernmetastasen</b>		
Keine Fernmetastasen	<input type="checkbox"/> M0	<input type="checkbox"/> pM0
Fernmetastasen	<input type="checkbox"/> M1	<input type="checkbox"/> pM1
Metastasen nur in nicht regionären Lymphknoten	<input type="checkbox"/> M1a	<input type="checkbox"/> pM1a
Knochen	<input type="checkbox"/> M1b	<input type="checkbox"/> pM1b
Fernmetastasen in anderen Lokalisationen	<input type="checkbox"/> M1c	<input type="checkbox"/> pM1c

*Stadiengruppierung (Prostata)*

Stadium I	T1, T2a	N0	M0
Stadium II	T2b, T2c	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
Stadium IV	T4	N0	M0
	Jedes T	N1	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

*Prognostische Gruppierung (Prostata)*

<b>Gruppe I</b>	T1a-c	NO	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T2a	NO	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
<b>Gruppe IIA</b>	T1a-c	NO	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T1a-c	NO	M0	PSA ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a	NO	M0	PSA ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a	NO	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T2b	NO	M0	PSA < 20	Gleason ≤ 7
<b>Gruppe IIB</b>	T2c	NO	M0	Jedes PSA	Jeder Gleason
	T1-T2	NO	M0	PSA ≥ 20	Jeder Gleason
	T1-T2	NO	M0	Jedes PSA	Gleason ≥ 8
<b>Gruppe III</b>	T3a, b	NO	M0	Jedes PSA	Jeder Gleason
<b>Gruppe IV</b>	T4	NO	M0	Jedes PSA	Jeder Gleason
	Jedes T	N1	M0	Jedes PSA	Jeder Gleason
	Jedes T	Jedes N	M1		

**Anmerkung:**

Wenn nur PSA oder nur Gleason-Grad bekannt ist, sollte die Gruppenzuordnung durch die T-Kategorie und den jeweils verfügbaren PSA-Wert oder den Gleason-Grad bestimmt werden. Wenn beide nicht verfügbar sind, sollte die Stadiengruppierung angegeben werden.

Helpap und Mitarbeiter haben in einer Kombination ihres Gradings mit dem modifizierten Gleason-Grading (Kombi-grading) [Helpap und Köllermann 2012] das von Epstein [2010] und Pierorazio et al. [2013] inaugurierte „prognostic group grading“ von fünf verschiedenen prognostischen Kategorien etwas modifiziert. Dieses „Prognostic group grading“ ist klinisch bedeutungsvoll, weil es mehr prognostische Information trägt als die häufig angewandte und aktuell von der UICC (7. Auflage, 4. korrigierte Ausgabe) empfohlene Trichotomisierung (6 vs. 7 vs. 8–10) [Pierorazio et al. 2013]. Hintergrund ist, dass diese Einteilung einerseits dem betroffenen Patienten die beruhigende Information gibt, dass ein Gleason-Score von 6 am Stanzbiopsat nicht etwa in der oberen Mitte des Gradings und somit des Aggressivitätspotenzials sich befindet, sondern die harmloseste Kategorie (I) repräsentiert. Andererseits wird in der Gruppe der aggressiveren Tumoren (7b–10) noch einmal zwischen drei Gruppen mit unterschiedlicher Prognose unterschieden. Es bleibt abzuwarten, ob dieser Vorschlag international aufgenommen wird. Es ist darüber hinaus von Interesse, dass diese Gruppierung eine hohe Übereinstimmung mit den durch das Helpap-Grading aufgespannten Risikokategorien zeigt [Helpap et al. 2013].

Gleason-Score	Helpap	Prognostische Gruppe
6	2a	I/V
7a (3+4)	2b	II/V
7b (4+3)	2b	III/V
8	3a	IV/V
9-10	3a-3b	V/V

**Erläuterungen**

- Wenn T0 oder TX:
- sofern M1: Stadium IV
  - sofern M0N1: Stadium IV
  - 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 pNX und NX:

- sofern Gesamt-M1: Stadium IV
- sofern pT4 Gesamt-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 2010] 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 %iger 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 [1985].

### **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 Zahl und Ausmaß der befallenen Stanzten.

#### **Erläuterungen zu B.2.5**

##### **Pathologische Begutachtung und Dokumentation**

###### **Lokale Tumorausdehnung in Stanzbiopsien**

Eine extraprostatische Tumorausdehnung (T3a) kann in Stanzbiopsien verlässlich nur dann diagnostiziert werden, wenn der Tumor das extraprostatische Fettgewebe infiltriert hat. Eine Infiltration von glatter oder quergestreifter Muskulatur ist nicht beweisend für eine extraprostatische Tumorausdehnung [Bostwick 1997]. Dagegen sind nachweisbare Tumorinfiltrate im Bereich von fibrosiertem Weichgewebe in unmittelbarer Nachbarschaft von größeren Gefäßen oder Nervenganglien in jedem Fall dringend verdächtig auf eine extraprostatische 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) [Sabin et al. 2010]. Sie kann auch intraprostatisch vorkommen.

###### **Korrelation zwischen dem erfassten Tumorvolumen und dem klinischen Befund**

Zwischen dem in Stanzbiopsien erfassten Tumorvolumen und dem klinischen Befund (PSA-Wert, Tastbefund) können z. T. erhebliche Diskrepanzen auftreten. In Stanzbiopsien mit ausgedehnter, florider oder granulomatöser Prostatitis mit Destruktion von Drüsen 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 potenziell Auswirkungen auf das weitere therapeutische Vorgehen und sollte deshalb im Befundbericht ausdrücklich vermerkt werden.

## *Abbildung 2*

### *Pathohistologische Begutachtung bei Prostatakarzinom/Prostatastanzbiopsie – Minimalprogramm [nach Wirth et al. 1998]*

Personaldaten \_\_\_\_\_

E-Nr. \_\_\_\_\_

#### **1. Untersuchungsmaterial**

Zahl der Stanzen:

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 |

Sonstige \_\_\_\_\_

#### **3. Histologischer Differenzierungsgrad**

nach Gleason [nach Epstein et al. 2005, Epstein 2010] Score | \_\_\_\_ |

#### **4. Tumorausbreitung**

Zahl der befallenen Stanzen:

Rechts | \_\_\_\_ |

Links | \_\_\_\_ |

o.n.A. | \_\_\_\_ |

Prozentualer Tumorbefall für jede befallene Stanz

in mm | \_\_\_\_ | oder in % | \_\_\_\_ |

Kapselinfiltration  Nein  Ja  Nicht untersucht  Nicht angegeben

Tumornachweis in periprostatischem Binde- und Fettgewebe

Nein  Ja  Nicht bestimbar

Tumornachweis in Samenblasen

Nein  Ja  Nicht bestimbar

Perineurale Infiltration

Nein  Ja  Nicht bestimbar

Kapselinfiltration

Nein  Ja  Nicht bestimbar

Begleitende High-grade-PIN

Nein  Ja  Nicht bestimbar

#### **Im Falle einer vorangegangenen nicht operativen Therapie**

(z.B. Brachytherapie, Hormontherapie)

Regressionsgrad [nach Dhom und Degro 1982]

I  II  III  Nicht bestimmt

Ausgedehnte granulomatöse Prostatitis

Nein  Ja  Nicht bestimbar

**Erläuterungen zu  
„Repräsentativität des Materials“**

Kein Tumornachweis → Sampling error?

**1. Spezifizierung des erfassten Gewebes<sup>1</sup>**

- Drüsenthaltiges Parenchym
- Nur Stroma
- Kapselgewebe und extraprostatisches Gewebe
- Prostatazonen:  
Gewöhnlich periphere Zone (PZ)  
und angrenzende Transitionalzone (TZ),  
zentrale Zone (ZZ) äußerst selten

**2. Morphologische Korrelate für suspekte klinische Befunde**

- Floride oder granulomatöse Prostatitis
- Hyperplasie (an TUR oder Adenomenukleation)
- Stromasklerose
- Prostatainfarkt

Auf die Diagnose einer „unspezifischen Prostatitis“ sollte verzichtet werden.

**Spezielle Erläuterungen zu B.3  
TUR**

**Erläuterungen zu B.3.4  
Makopräparation**

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

**Erläuterungen zu B.3.6**

(siehe Abbildung 3)

---

**Anmerkung**

<sup>1</sup> Approximative Angaben zur Ausdehnung des erfassten Gewebes sind ausreichend.

### *Abbildung 3*

*Pathohistologische Begutachtung bei Prostatakarzinom/Transurethrale Resektion – Minimalprogramm  
[nach Wirth et al. 1998 und entsprechender S3-Leitlinie der DGU]*

Personaldaten \_\_\_\_\_

E-Nr. \_\_\_\_\_

**1. Untersuchungsmaterial** Gewicht in g |\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_|

Einbettung  Komplett  Selektiv

Zahl eingebetteter Blöcke |\_\_\_\_|\_\_\_\_|

**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 |

Sonstige \_\_\_\_\_

**3. Histologischer Differenzierungsgrad**

nach Gleason [nach Epstein et al. 2005, Epstein 2010]

Score |\_\_\_\_|

**4. Tumorausbreitung**

Prozentualer Tumorbefall bezogen auf untersuchtes Gewebe

5 % oder weniger  mehr als 5 %  oder Angabe in % |\_\_\_\_|\_\_\_\_|

Tumornachweis in periprostatischem 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 (siehe WHO 2002 [Mostofi et al. 2002]), Klärung ggf. durch Immunhistochemie (fakultativ)
- Sphinktersklerose
- Prostatitis, semiquantitative Evaluierung der Entzündungsaktivität (s.o.)
- Ggf. Läsionen der prostatischen 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, Kristiansen et al. 2012]. Erforderlich ist die Übersendung des Operationspräparates in unversehrtem Zustand. Bei bereits eingeschnittenen Präparaten lassen sich die Kapselverhältnisse z. T. nicht mehr exakt darstellen, sodass die pT-Kategorie und der R-Status nur mit Einschränkung angegeben werden können. Die Zuschneidetechnik (partielle oder komplett 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, sodass 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 36 Std., 4 % gepuffertes Formalin) aufgearbeitet werden.

In einem Konsensusmeeting im Jahr 1995 wurden die folgenden minimalen Anforderungen für die Aufarbeitung von radikalen Prostatektomiepräparaten festgelegt [Bostwick und Montironi 1997, Sakr und Grignon 1999, Lester 2006]. Diese wurden in der S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und einem Konsensmeeting der International Society of Urological Pathology (ISUP) im Jahr 2009 präzisiert [Samaratunga et al. 2011, Van der Kwast et al. 2011, Magi-Galuzzi et al. 2011, Berney et al. 2011].

- 1) Komplette Aufarbeitung der Apexregion und der Prostatabasis (inklusive urethralem Absetzungsrand mit sagittaler Schnittführung). Die Absetzungsänder sollten farbmarkiert werden.
- 2) Alle makroskopisch erkennbaren Tumoranteile müssen in 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. Wenn möglich sollte das gesamte Organ eingebettet werden.
- 4) Zwei Schnitte sollten jeweils aus den vorderen Abschnitten der linken und rechten Prostatahälften eingebettet werden.
- 5) Die Einbettung der Samenleiter ist nicht verpflichtend notwendig.

Hierzu ist zu bemerken, dass eine histologische Untersuchung der proximalen Samenblasenabschnitte bei makroskopisch unverdächtigem Befund nicht notwendig erscheint. Die Zuschneidetechnik kann unterschiedlich gehandhabt werden. Sollte eine Aufarbeitung in Großflächenschnittpräparaten [Kastendieck 1980] nicht durchführbar sein, wird folgendes Zuschneideprotokoll angeboten:

- 1) Beide Samenblasen ca. drei Millimeter oberhalb der Prostatabasis abtrennen, weitere Bearbeitung nur bei Verdacht auf Tumorinfiltration (Fraktion 1).
- 2) Die Prostata ohne Samenblasen ausmessen, wiegen und ggf. zur Volumenbestimmung in ein gefülltes Messgefäß eintauchen. Anschließend Tuschemarkierung (ggf. links und rechts mit verschiedenen Farbstoffen). Das markierte Präparat kurz trocknen lassen.
- 3) Parallel zur Abtragungsebene der Samenblasen wird eine Scheibe von vier bis fünf Millimetern Höhe von der Prostatabasis abgetrennt und wie ein Konisationspräparat in drei Millimeter breiten Sagittalschnitten aufgearbeitet. Dieses Präparat enthält idealerweise den Samenblasen- und Samenleiteransatz.
- 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 intraoperative Untersuchung verzichtet werden [Bostwick und Montironi 1997]. Die Anzahl der untersuchten Lymphknoten und der größte Durchmesser einer Lymphknotenmetastase sollten angegeben werden.
- 6) Die Lokalisation und das Ausmaß der extraprostatischen Ausbreitung sollten angegeben werden.

### ***Erläuterungen zu B.5.6 und B.6.6***

#### ***Pathohistologische Begutachtung und Dokumentation***

##### ***Tumorvolumen (fakultativ)***

Das Tumorvolumen ist ein anerkannter prognostischer Faktor nach radikaler Prostatektomie [Bostwick und Montironi 1997, Helpap 1998, Wolters et al. 2011], dessen Unabhängigkeit allerdings nicht zweifelsfrei ist. Die einfachste und praktikabelste Messmethode basiert auf der Abschätzung des prozentualen Anteils an Tumorgewebe umgerechnet auf das bekannte Organvolumen (ml oder cm<sup>3</sup>) [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. Einfache Alternativen sind die Abschätzung des prozentualen Tumorbefalls, die Angabe des maximalen Tumordurchmessers oder die Anzahl positiver Blöcke in Relation der Gesamtblöcke (dies aber nur von den transversalen Organscheiben, da sonst durch die Blöcke der – apikalen/harnblasennahen – Abtragungsebenen und der Adnexen diese Ratio verwässert würde) [Merrill et al. 2007].

## Abbildung 4

*Pathohistologische Begutachtung bei Prostatakarzinom/Prostatektomie – Minimalprogramm [nach Wirth et al. 1998 und entsprechend der S3-Leitlinie der DGU]*

Personaldaten \_\_\_\_\_

E-Nr. \_\_\_\_\_

**1. Untersuchungsmaterial** Gewicht in g |\_\_\_\_|\_\_\_\_|

Größe der Prostata in drei Dimensionen in cm

Höhe |\_\_\_\_|,|\_\_\_\_| Breite |\_\_\_\_|,|\_\_\_\_| Tiefe |\_\_\_\_|,|\_\_\_\_|

Zahl eingebetteter Blöcke vom Primärtumor einschließlich Resektionsränder |\_\_\_\_|, davon Großblöcke |\_\_\_\_|

**2. Lokalisation ICD-O C61** Rechter Lappen |\_\_\_\_| Linker Lappen |\_\_\_\_| Beide Lappen |\_\_\_\_| Keine Angaben ICD-O C61.9 |\_\_\_\_|

**3. 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 |

Sonstige \_\_\_\_\_

**4. Histologischer Differenzierungsgrad**

nach modifiziertem Gleason-Grading [nach Epstein et al. 2005]

Score |\_\_\_\_|

**5. Lokale Tumorausbreitung**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Ein Lappen, nicht extrakapsulär                            | <input type="checkbox"/> Zwei Lappen, nicht extrakapsulär |
| <input type="checkbox"/> Extrakapsulär, nur periprostatisches Binde- und Fettgewebe | <input type="checkbox"/> Extrakapsulär, auch Samenblasen  |
|   | <input type="checkbox"/> Andere Nachbarorgane             |

**6. Regionäre lymphogene Metastasierung**

Zahl der befallenen Lymphknoten |\_\_\_\_|\_\_\_\_|

Zahl untersuchter Lymphknoten |\_\_\_\_|\_\_\_\_|

	Rechts			Links		
	Tumorfrei	Metastase(n)	Nicht untersucht	Tumorfrei	Metastase(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"/>
Präskrale 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 | \_\_\_\_ |

Ramifikation von pM: 1 = pM1a 2 = pM1b 3 = M1c  
4 = pM1a(i) 5 = pM1b(i) 6 = M1c(i)

Anzahl untersuchter regionärer Lymphknoten | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |

Anzahl befallener regionärer Lymphknoten | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |

Zahl der Fernmetastasen | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |

Lokalisation mikroskopisch bestätigter Fernmetastasen

(Klartext) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Fakultative zusätzliche Angabe zu pN und pM**

zu pN0 und pM0:  1 = i-  2 = i+  3 = mol-  4 = mol+  
 E = Entfällt (pN0 bzw. pM0)  X = Nicht untersucht

zu pN1 und pM1:  1 = mi  2 = cy+  
 E = Entfällt (pN1 bzw. pM1)  X = Fehlende Angaben

**Lokalisation befallener Lymphknoten**

N = Nein R = Ja, rechts L = Ja, links

A. iliaca communis

Hypogastrische [AJCC 2009]-Definition

Obturator

Iliaca externa [AJCC 2009]

Iliaca interna [AJCC 2009]

Sakral (lateral, praesakral)

Promontorium [AJCC 2009]

**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 = Nicht invasiver 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 nicht invasiver Residualtumor (R1is)
- Mikroskopischer invasiver Residualtumor (R1)
- Nur positiver zytologischer Befund in Pleuraflüssigkeit (R1cy+)
- Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht bestätigt (R2a)
- Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch bestätigt (R2b)

R

**Minimale Entfernung des Tumors von den Resektionsrändern (in Millimetern)**

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

### **Kapselüberschreitendes (extraprostatiches) Tumorzustand (EPE), (T3/pT3-Kategorie)**

Nicht die Kapselinfiltration, sondern erst der Nachweis von kapselüberschreitendem bzw. extraprostaticalem Tumorzustand definiert die T3-Kategorie [Bostwick und Montironi 1997, Srigley et al. 2000]. Die Prostatakapsel ist anatomisch nicht klar definiert und besteht aus komprimiertem Prostatastroma mit glatten Muskelbündeln. Im Bereich der Apexregion, des neurovaskulären Bündels, des Blasenausgangs und beim 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 Tumorinfiltraten zwischen quergestreiften Muskelbündeln ist daher kein Kriterium des extraprostatichen Tumorzustands. Beweisend für eine pT3a-Kategorie 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 Tumorinfiltrate jenseits dieser gedachten Linie, dann muss man von einer extrakapsulären Tumorausbreitung ausgehen. Epstein und andere Autoren haben gezeigt, dass die Quantifizierung der extraprostatichen Tumorausdehnung (EPE) eine prognostische Bedeutung hat [Epstein et al. 1996, Wheeler et al. 1998, Sung et al. 2011]. Unter fokaler oder initialer bzw. minimaler ext-

raprostatiche Tumorausdehnung versteht man, wenn einzelne Tumordrüsen die Organgrenzen überschritten haben und sich parallel (horizontal) zur Organkapsel im extraprostatichen Weichgewebe (Fett und Bindegewebe) ausdehnen. Alles, was über diesen Befund hinausgeht, wird als eindeutige (established) oder ausgedehnte extraprostatiche Ausdehnung (EPE) bezeichnet. Eine Blasenhalsinfiltration kann nur dann diagnostiziert werden, wenn typische Harnblasenmuskulatur oder chirurgische Nachschnitte aus dieser Region infiltriert werden. Die häufigsten Lokalisationen einer EPE sind die posterolaterale Region im Bereich des Gefäßnervenbündels des Apex, Blasenhals, Ränder der Seitenlappen beidseitig und Samenblasen [Magi-Galluzzi et al. 2011, Kristiansen et al. 2012, Helpap et al. 2013].

### **R-(Schnittrand-)Klassifikation**

Wichtig ist die Aussage zu einer positiven Schnittrand-(lokalen R1-)Situation. Eine solche liegt vor, wenn Tumorverbände mikroskopisch z. B. die tuschemarkierten Ränder erreichen (R1-Situation). Die Lokalisation und ein Maß der Ausdehnung der R1-Situation sollten unbedingt im Befund ähnlich wie bei der EPE angegeben werden. Ein derartiger Befund ist allerdings noch nicht gleichbedeutend oder beweisend für ein extraprostatiches Tumorzustand, insbesondere an den Stellen, an denen die Prostatakapsel histologisch nicht eindeutig definiert ist (z. B. Apex, anteriores Stroma, neurovaskuläres Bündel). Die R1-Situation hat eine prognostische Bedeutung für die Tumorprogression [Epstein et al. 1996]. Low-risk-Tumoren haben freie Ränder (R0), Karzinome der intermediären Gruppe können bis zu 15 %, High-risk-Tumoren in 30 bis 50 % R1-Situationen aufweisen [Tan et al. 2011, Kristiansen et al. 2012, Helpap et al. 2013]. Der Gleason-Score am positiven Schnittrand ist mittlerweile auch als prognostischer Marker belegt wor-

den. Da sich ein reines Gleason-Muster 3 am positiven Schnittrand klinisch wie ein negativer Schnittrand verhält, könnte diese Beobachtung diagnostische Relevanz bekommen [Savdie et al. 2012]. Auch der minimale Abstand des Karzinoms zum tumorfreien Resektionsrand ist prognostisch relevant und kann daher angegeben werden [Lu et al. 2012].

### **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 (bezogen auf Prostatektomiepatienten)
- Anteil von High-grade-Karzinomen (bezogen auf Patienten mit Karzinom, in Abhängigkeit von der Art des Untersuchungsmaterials)
- Anteil lymphknotenpositiver Fälle (in Abhängigkeit von der pT-Kategorie) (bezogen auf Prostatektomiepatienten)
- Anteil von Fällen mit Lymphgefäßinvasion = mehr als 10 % der Fälle L1

### **Qualität der chirurgischen Leistung**

#### **Kein oder minimaler Resttumor im Prostatektomiepräparat**

Infolge 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. 1995]. In einer anderen Studie wurde nach exakter Aufarbeitung der radikalen Prostatektomiepräparate von 3.609 Karzinomträgern eine pT0-Rate von lediglich 0,8 % festgestellt [Herkommer et al. 2004]. In einer derartigen Situation sollte der stanzbiotisch erhobene Primärbefund von einem Referenzpathologen überprüft werden. Hilfreich für die Entdeckung eines sehr kleinen Karzinoms ist die Kenntnis der genauen Karzinomlokalisation im stanzbiotischen Material. Durch eine gezielte Untersuchung besteht die Chance, den Stanzkanal und möglicherweise auch den Tumor zu finden.

## **Literatur**

**Allsbrook WC, Mangold KA, et al.** (1999) The Gleason Grading System: An Overview. *J Urol Pathol* 2: 141–159

**American Joint Committee on Cancer (AJCC)** (2009) Cancer Staging Manual. 7th edition. Edge SB, Byrd DR Compton CC et al. (eds.) Springer, New York

**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

**Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, et al.** (2011) International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes, *Mod Pathol* 24: 39–47

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

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

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

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

**Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, et al.** (2012) Staging of prostate cancer. *Histopathology* 60: 87–117

**De la Taille A, Katz A, Bagiella E, et al.** (1999) Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology* 54: 1039–1043

**Deutsche Gesellschaft für Urologie** (2011) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011

**Dhom G, Degro S** (1982) Therapy of prostatic cancer and histopathologic follow-up. *Prostate* 3: 531–542

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

**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, Egevad L and the ISUP grading committee** (2005) The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason Grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29: 1228–1249

**Epstein JI** (2010) An update of the Gleason Grading System. *J Urol* 183: 433–440

**Epstein JI** (2013) The Gleason Grading System. A complete guide for pathologists and clinicians. Lippincott, Williams & Wilkins

**Gleason DF** (1966) Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 50: 125–128 (Part 1), 129–136 (Part II)

**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, et al.** (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, et al.** (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, Sinicina I** (2002) Diagnostische Maßnahmen zur Therapieplanung des Prostatakarzinoms. Informationsaustausch zwischen Patienten – Urologen – Pathologen. *Urologe B* 42: 121–127

**Helpap B** (2004) Das Prostatakarzinom. Immer noch ein diagnostisches Problem. *Verh Dtsch Ges Pathol* 88: 152–157

**Helpap B, Köllermann J** (2004) Therapieinduzierte Tumorregression des Prostatakarzinoms. *Pathologe* 25: 461–466

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

**Helpap B, Egevad L** (2009) Modified Gleason grading. An updated review. *Histol Histopathol* 24: 661–666

**Helpap B, Köllermann J** (2012) Combined histoarchitectural and cytological biopsy grading improves grading accuracy in low grade prostate cancer. *Int J Urol* 19: 126–133

**Helpap B, Ringli D, Shaikhbrahim Z, et al.** (2013) The heterogeneous Gleason 7 carcinoma of the prostate: Analyses of low and high grade (risk) carcinomas with criteria of the International Society of Urological Pathology (ISUP). *Pathol Res Pract* 209: 190–194

**Herkommer K, Kuefer R, Geschwend JE, et al.** (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, et al.** (2000) Nondetected tumor (pT0) after prolonged, neoadjuvant treatment of localized prostatic carcinoma. *Eur Urol* 38: 714–720

**Köllermann J, Caprano J, Budde A, et al.** (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, et al.** (2004) Prognosis of stage pT0 after prolonged neoadjuvant endocrine therapy of prostate cancer: a matched-pair analysis. *Eur Urol* 45: 42–45

**Kristiansen G, Srigley JR, Delahunt B, Egeval L** (2012) Diagnostik radikaler Prostatektomiepräparate. Ergebnisse der Konsensuskonferenz der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP). *Pathologe* 33: 337–344

**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

**Lu J, Wirth GJ, Wu S, et al.** (2012) A close surgical margin after radical prostatectomy is an independent predictor of recurrence. *J Urol* 188: 91–97

**Magi-Galuzzi C, Evans AJ, Delahunt B, et al.** (2011) International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease, *Mod Pathol* 24: 26–38

**Merrill MM, Lane BR, Reuther AM, et al.** (2007) Tumor volume does not predict for biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with surgical Gleason score 6 or less prostate cancer. *Urology* 70: 294–298

**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. 2nd edition. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp. 15–16

**Perner S** (2010) „Dangerous liaisons“ im Prostatakarzinom. Klinische und biologische Bedeutung rekurrenter Genfusionen. *Pathologe* 31, Supplement 2, 121–125 a

**Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI** (2013) Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int* 111: 753–760

**Röcken C, Höfler H, Hummel M, et al.** (2013) Beteiligung und Unterstützung klinischer Studien und anderer wissenschaftlicher Untersuchungen. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. *Pathologe* 5: 1–10

**Rogatsch H, Mairinger T, Horninger W, et al.** (2000) Optimized preembedding method improves the histologic yield of prostatic core needle biopsies. *Prostate* 42: 124–149

**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

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

**Samaratunga H, Montironi R, True L, et al.** (2011) International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling, *Mod Pathol* 24: 6–15

**Savdie R, Horvath LG, Benito RP, et al.** (2012) High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU Int* 109: 1794–1800

**Scheble VJ, Braun M, Wilbertz T, et al.** (2010) ERG rearrangement in small cell prostatic and lung cancer. *Histopathology* 56: 937–943

**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, et al.** (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

**Sabin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds)** (2010) TNM Classification of Malignant Tumours, 7th edition. Oxford: Blackwell Publishing Ltd. [Deutsche Übersetzung: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. (2010) Herausgegeben und übersetzt von Wittekind C und Meyer HJ. Weinheim: Wiley VCH]

**Soloway MS, Sharifi R, Wajsman Z, et al.** (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

**Srigley JR, Amin MB, Bostwick DG, et al.** (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

**Sung MT, Lin H, Koch MO, et al.** (2011) Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 31: 311–318

**Tan PH, Cheng L, Srigley J, et al. and ISUP Prostate Cancer Group** (2011) International society of urological pathology I (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol* 24: 48–57

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

**UICC** (2010) TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Sabin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Wiley-Liss, New York, Deutsche Übersetzung 7. Auflage, Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg). Wiley-VCH, Weinheim

**UICC** (2013) TNM Supplement. A commentary on uniform use. 4th edition. Wittekind C, Compton CC, Brierley J, Sabin LH (eds). Wiley-Liss, New York [Deutsche Übersetzung. TNM-Supplement. Anmerkungen zur einheitlichen Anwendung. Wittekind C. 1. Deutsche Auflage, Wiley-VCH, Weinheim]

**Van der Kwast T, Amin MB, Billis A, et al.** (2011) International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume, *Mod Pathol* 24: 16–25

**Vargas SO, Jiroutek M, Welch WR, et al.** (1999) Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens: correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol* 111: 223–228

**Wheeler TM, Dillioglou O, Kattan MW, et al.** (1998) Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* 29: 856–862

**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

**Wittekind C, Karl A** (2013) Uropathologie – Anforderungen an Standards und Qualität. *Urologe* 52: 958–964

**Wolters T, Roobol MJ, van den Bergh RCN, et al.** (2011) Should Pathologists Routinely Report Prostate Tumour Volume? The Prognostic Value of Tumour Volume in Prostate Cancer. *J Urol* 185: 121–125

### **Zusätzliche 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

**Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, et al.** (2004) Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. (2004 WHO-sponsored International Consultation Consensus) *Scand J Urol Nephrol* 39, Suppl: 20–33

**Bonkhoff H, Wheeler TM, van der Kwast TH, et al.** (2013) Intraductal carcinoma of the prostate: precursor or aggressive phenotype of prostate cancer? *Prostate* 73: 442–448

**Cohen RJ, Wheeler TM, Bonkhoff H, Rubin MA** (2007) A proposal on the identification, histologic reporting, and implications of intraductal prostatic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 131: 1103–1109

**Harnden P, Shelley MD, Clements H, et al.** (2007) The prognostic significance of perineural invasion in prostatic carcinoma biopsies: a systematic review. *Cancer* 109: 13–24

**Helpap B, Egevad L** (2006) The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch* 449: 622–627

**Lopez-Beltran A, Mikuz G, Luque RJ, et al.** (2006) Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma. *Virchows Arch* 448: 111–118

**Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al.** (2007) Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 69: 1095–1101

**Merrimen JL, Jones G, Walker D, et al.** (2009) Multifocal high grade intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology* 65: 538–542

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

**Patel AA, Chen M H, Renshaw AA, D'Amico AV** (2007) PSA failure following definitive treatment of prostate cancer having biopsy Gleason score 7 with tertiary grade 5. *JAMA* 298: 1533–1538

**Shah RB** (2009) Current perspectives on the Gleason grading of prostate cancer. *Arch Pathol Lab Med* 133: 1810–1816

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

**Srigley JR** (2006) Key issues in handling and reporting radical prostatectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 130: 303–317

**Srigley JR, Humphrey PA, Amin MB, et al. for the members of the Cancer Committee, College of the American Pathologists** (2009) Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. *Arch Pathol Lab* 133: 1568–1576

**Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al.** (2005) Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 23: 7005–7012

**Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al.** (2006) Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 98: 715–717

**UICC** (2003) TNM Supplement. A commentary on uniform use. 3rd edition. Wittekind C, Greene FL, Henson DE, Hutter RVP, Sabin LH (eds). Wiley-Liss, New York

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

**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

**Young RH, Srigley JR, Amin MB, et al.** (2000) Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicle, Male Urethra, and Penis. Armed Forces Institute of Pathology (AFIP). Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, fascicle 28. Washington, DC

**Yu HH, Song DY, Tsai YY, et al.** (2007) Perineural invasion affects biochemical recurrence-free survival in patients with prostate cancer treated with definitive external beam radiotherapy. *Urology* 70: 111–116

***Verfasser***

**B. Helpap (Singen)**  
**A. Hartmann (Erlangen)**  
**G. Kristiansen (Bonn)**  
**C. Wittekind (Leipzig)**

**Im Auftrag des Bundesverbandes der Deutschen Pathologen  
und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie**

Fassung vom: Mai 2014  
Revision geplant: Mai 2016

***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: burkhard.helpap@hbh-kliniken.de