
Stellenwert des Malignitäts-Grading beim Prostatakarzinom

ALFRED BÖCKING, Aachen

Maßgebend für die einzuschlagende Therapie des Prostatakarzinoms ist zunächst einmal die histologische Artdiagnose des Tumors, d. h. seine gewebliche Abstammung. Sie ermöglicht nämlich eine Aussage über die Beeinflußbarkeit des Tumors. Ist es

- ein von den Drüsenzellen ausgehendes Adenokarzinom, wie in 97% der Karzinome, dann kann es unter Umständen durch Androgene stimuliert werden,
- ein vom Utriculus prostaticus ausgehendes, sog. endometrioides Karzinom, so kann es unter Umständen durch Östrogene stimuliert werden,
- ein Plattenepithel- oder Urothelkarzinom, so wird es hormonell gar nicht zu beeinflussen sein.

Eine derartige **histogenetische Klassifikation** des Prostatakarzinoms macht also eine *qualitative* biologische Aussage.

Ein **Tumor-Malignitäts-Grading** dagegen unterscheidet innerhalb eines solchen histogenetisch einheitlichen Tumors – beispielsweise des Adeno- oder Plattenepithelkarzinoms – Gruppen mit unterschiedlicher maligner Potenz und unterschiedlicher Lebenserwartung, das heißt unterschiedlicher Prognose. Ein Tumor-Malignitäts-Grading liefert demnach ein skalares Maß für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten und macht damit eine *quantitative* biologische Aussage. Je höher der Malignitätsgrad ist, umso schneller breitet sich der Tumor aus, erreicht das Leiden fortgeschrittene klinische Stadien und umso eher stirbt der Patient.

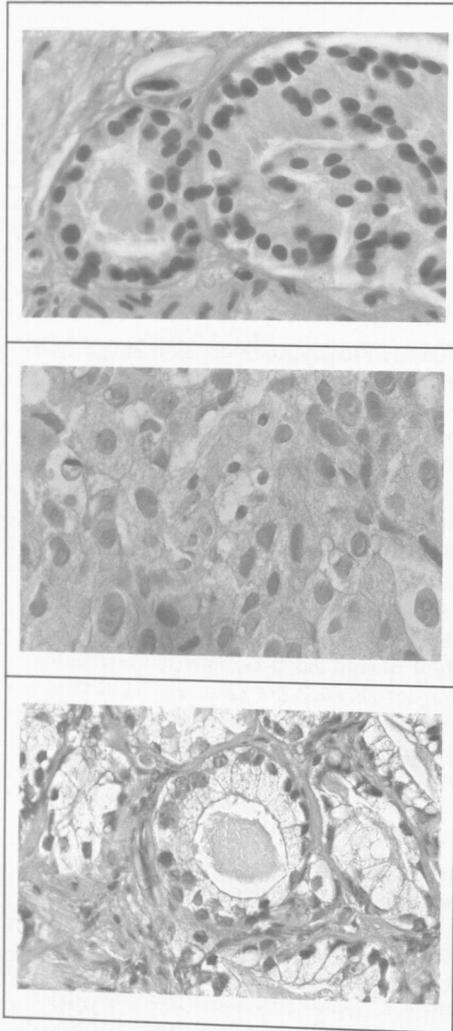
Histologische Verfahren

Für das Prostatakarzinom sind einige histologische Grading-Verfahren vorgeschlagen worden, von denen aber viele nie auf ihre prognostische Relevanz oder auf ihre Reproduzierbarkeit hin überprüft worden sind [3]. (Oft haben nur die Autoren dieser Grading-Verfahren ihre eigene Methode reproduzieren können und andere nicht.)

Wir haben 1980 ein dreistufiges, kombiniertes histologisches Malignitäts-Grading für das Prostatakarzinom vorgeschlagen, bei dem sowohl das histologische Wachstumsmuster als auch der Grad der Kernanaplasie berücksichtigt werden [1]. Der Tumor wird nach dem am wenigsten differenzierten Anteil benannt (Abb. 1 bis 3). Die interindividuelle Reproduzierbarkeit dieses Verfahrens beträgt 91%.

In einer klinischen Studie an 758 unterschiedlich behandelten Patienten zeigte sich, daß sich die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Grad-I-Prostatakarzinom statistisch nicht von der gleichaltriger, gesunder Männer unterscheidet (Abb. 4). Außerdem fanden wir bei keinem Patienten mit Grad-I-Karzinom Fernmetastasen.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten mit Prostatakarzinomen der Grade I, II und III differieren hochsignifikant. Deshalb ist es im Hinblick auf die Prognose sinnvoll, diese Gruppen zu unterscheiden. Selbst wenn Fernmetastasen vorliegen, das heißt, Stadium D nach FLOCKS [6] bzw. Stadium T₄ besteht, hat der Malignitätsgrad einen Einfluß auf die Lebenserwartung, denn Patienten mit einem Grad-II-



Abbildungen 1 bis 3: Der Malignitätsgrad des Prostatakarzinoms kann histologisch und/oder zytologisch bestimmt werden
 Grad-I-Karzinom (oben): Die Drüsen sind groß und klar erkennbar, die Drüsenepithelien zeigen noch Polarität. Die Kerne sind klein und gleichförmig (geringe Anaplasie), sie sitzen an der Zellbasis
 Grad-II-Karzinom (Mitte): Die Drüsen sind kleiner, unregelmäßig geformt, Drüsenlumina oft nicht mehr nachweisbar. Die Kerne sind größer und zeigen mittlere Anaplasie
 Grad-III-Karzinom (unten): Drüsen sind nicht mehr erkennbar. Die großen Kerne weisen eine starke Anaplasie auf (BÖCKING, 1982)

Karzinom leben durchschnittlich noch ein Jahr länger als solche mit Grad-III-Karzinom (Abb. 5).

Zytologische Verfahren

Auch die zytologische Untersuchung von transrektal gewonnenen Aspiraten der Prostata ermöglicht ein prognostisch relevantes Malignitäts-Grading des Prostatakarzinoms. Als erster zeigte dies 1971 ESPOSTI [4]. Er konnte ebenfalls drei Gruppen des Prostatakarzinoms mit unterschiedlicher Lebenserwartung unterscheiden (Abb. 6).

Die Abbildungen 4 und 6 dokumentieren, daß man sowohl mit dem zytologischen als auch mit dem histologischen Verfahren ein gleichermaßen treffsicheres Malignitäts-Grading erhalten kann. Nach zytologischem Malignitäts-Grading verlaufen die Absterbekurven der Grade I bis III ähnlich wie nach histologischem Grading. ESPOSTIS Verfahren konnte jedoch von anderen Untersuchern oft kaum reproduziert werden

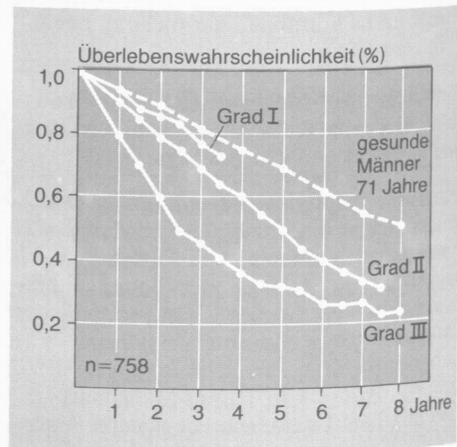


Abbildung 4: Histologisches Grading des behandelten Prostatakarzinoms. Das Malignitäts-Grading erlaubt Aussagen zur Lebenserwartung. Für Patienten mit Grad-I-Prostatakarzinom ist die Überlebenswahrscheinlichkeit gleich der gleichaltriger gesunder Männer (nach BÖCKING et al., 1982)

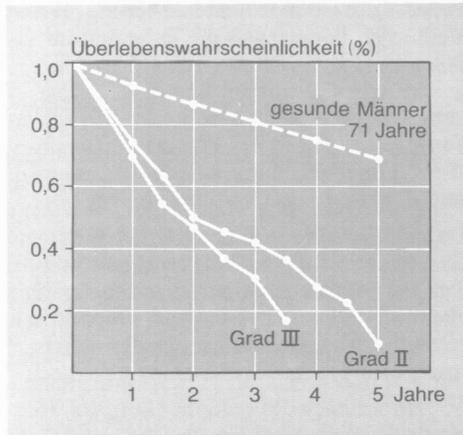


Abbildung 5: Kombiniertes histologisches Grading. Wenn Fernmetastasen vorliegen, beträgt die Lebenserwartung für Patienten mit Grad-II-Karzinom fünf Jahre, für solche mit Grad-III-Karzinom dagegen nur vier Jahre (nach BÖCKING et al., 1982)

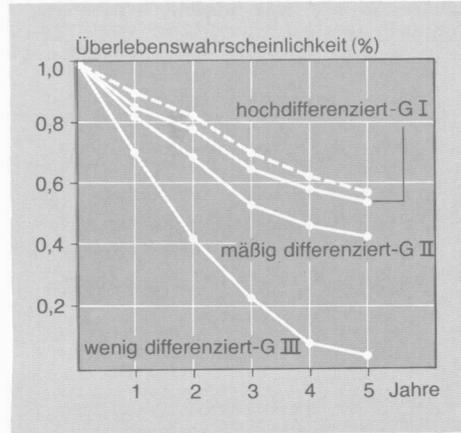


Abbildung 6: Zytologisches Grading des Prostatakarzinoms. Auch die zytologische Untersuchung erlaubt Aussagen über die Prognose eines Prostatakarzinoms (nach ESPOSTI, 1971)

[9]. Die Diagnosen verschiedener Untersucher am selben Präparat stimmten nur in 60 % der Fälle überein. Das war natürlich zu wenig.

Wir haben daher ein neues zytologisches Verfahren zum Malignitäts-Grading des Prostatakarzinoms entwickelt, das eine interindividuelle Reproduzierbarkeit von 86 % hat. Dabei werden ebenfalls drei Malignitätsgrade unterschieden, und zwar aufgrund der voneinander unabhängigen Bewertung von sechs verschiedenen, prognostisch relevanten Kriterien [2]. Auch hier wird der Tumor nach dem am schlechtesten differenzierten, malignesten Anteil benannt.

Diese beiden Verfahren zum histologischen und zytologischen Malignitäts-Grading des Prostatakarzinoms sind nach eingehender Prüfung zuletzt am 3. 7. 1982 in Homburg/Saar von der Pathologisch-Urologischen Arbeitsgruppe „Prostatakarzinom“ zur allgemeinen Anwendung empfohlen worden.

Die Schwächen des histologischen wie auch des zytologischen Malignitäts-Grading sind

zunächst ihre Subjektivität, denn sie sind unter Umständen nicht leicht von jedermann reproduzierbar. Außerdem ist ihre Repräsentativität oft fraglich, das heißt, der an einer Stichprobe diagnostizierte Malignitätsgrad ist möglicherweise nicht für den Tumor als Ganzes repräsentativ.

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit der hier erwähnten Grading-Verfahren ist relativ gut, etwa 90 %. Doch erfordern sie ein Erlernen der neuen diagnostischen Kriterien. Nach unseren Untersuchungen [3] reproduzieren „erfahrene“ Pathologen die neuen Grading-Kriterien schlechter als „unerfahrene“. Ein junger Diagnostiker wird dieses Grading wahrscheinlich schneller lernen als ein älterer.

Repräsentativität

In unseren Studien an Prostatakranken haben wir nur in 5 % ein Undergrading gefunden. Gemeint ist folgendes: Nach der Stanzbiopsie ist an einem Patienten ein Grad-I-Tumor diagnostiziert worden. Wie

sicher ist es nun, daß tatsächlich der ganze Tumor Grad I hat?

An etwa 60 Fällen untersuchten wir die Stanzbiopsie und gleichzeitig Resektionsmaterial. Nur in 5% fand sich im Resektat ein höherer Grad als in der Stanzbiopsie.

Bestehen Zweifel an der Repräsentativität des Malignitätsgrades, dann sollte mit einer zweiten Stanze oder mit einer zweiten Aspirationsbiopsie an weiterem Material der Grad überprüft werden; das erhöht die Grading-Sicherheit.

Aussage über Lebenserwartung möglich

Ein maligner Tumor ist mit einem Exekutionskommando zu vergleichen. Der Tod seines Opfers ist umso schneller zu erwarten, je näher sich das Kommando an seinem Opfer befindet und je schneller es sich dorthin bewegt. Das klinische Staging sagt etwas darüber aus, wie weit der Weg noch bis zum Tode ist, und das Grading, wie schnell sich das Exekutionskommando (der Tumor) seiner Bestimmung, nämlich der Tötung seines Opfers, nähert.

Das, was den Arzt am meisten interessieren dürfte, ist, wie stark das Leben seines Krebspatienten gefährdet ist, wie lange es voraussichtlich noch dauert, bis sein Patient dem Tumorleiden erliegt. Die Zeit bis zum Tode des Patienten ergibt sich aus dem Quotienten von Weg und Geschwindigkeit, in der klinischen Realität aus dem Quotienten vom reziproken Wert des Staging und Grading. Daraus ergibt sich, daß die sicherste Vorhersage über die Prognose, das heißt die Lebenserwartung des Patienten, dem Produkt aus Grading und Staging entspricht.

Das setzt aber voraus, daß auch das klinische Staging reproduzierbar und prognostisch relevant ist. Ob dies in der gegenwärtigen Alltagspraxis immer der Fall ist, möchte ich bezweifeln.

Wir überprüften die Überlebenswahrscheinlichkeiten von 197, in der Alltagsroutine südbadischer Krankenhäuser „gestageter“,

Prostatakarzinom-Patienten (Abb. 7). Es stellte sich heraus, daß die Patienten im Stadium C nach FLOCKS scheinbar länger gelebt haben als die im Stadium B. Das kann natürlich nicht richtig sein. Wir schließen daraus, daß in der Praxis die palpatorische Unterscheidung zwischen Stadium B und C bzw. T_2 und T_3 schwierig ist.

Da das klinische Stadium letztlich eine Resultante aus dem Malignitätsgrad und der Zeit ist, liefert auch ein Malignitäts-Grading allein, ohne klinisches Staging, prognostisch relevante Aussagen. Diese werden durch mangelhaftes klinisches Staging eher noch verfälscht.

Natürlich kann auch ein insuffizientes Grading die prognostische Aussage eines richtigen klinischen Staging verfälschen. Ein Staging allein, ohne klinisches Grading, gibt nur Auskunft über den gegenwärtigen Ausbreitungsstand des Tumors und läßt den für das zukünftige Schicksal des Patienten bestimmenden Faktor außer Acht: die prospektive maligne Potenz des Tumors.

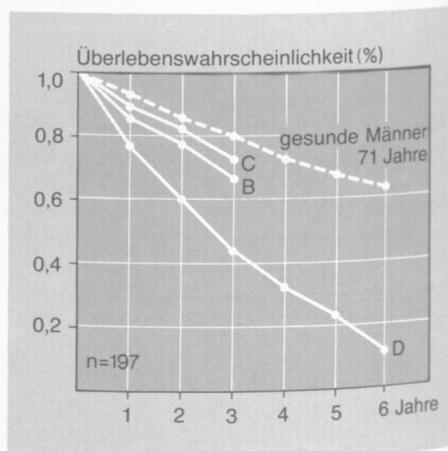


Abbildung 7: Klinisches Staging des Prostatakarzinoms. In der Praxis ist es oft schwierig, Stadium B gegen Stadium C abzugrenzen. Daraus ergeben sich scheinbar schlechtere Überlebensraten für das Stadium B (nach BÖCKING, 1980)

Konsequenzen für die Therapie

Da das Malignitäts-Grading eine unmittelbare Information über die Aggressivität und Malignität des Tumors enthält, einem hohen Malignitätsgrad auch eine hohe Aggressivität entspricht, muß mit steigendem Malignitätsgrad auch die Therapie aggressiver und massiver werden. Daraus ergibt sich auch die Frage nach der Therapiewürdigkeit des G₁-Prostatakarzinoms.

Beim G₁-Karzinom muß man vor allem die potentielle Schädlichkeit der Therapie gegen die potentielle Schädlichkeit des Tumors abwägen. Nicht nur in den bekannten VACURG*-Studien [8], sondern beispielsweise auch in der Studie von HEANEY et al. [7] an Patienten mit inzidentellen Prostatakarzinomen lebten die Kranken weniger lang, wenn man sie mit Hormonen behandelte.

Auch operative Interventionen haben ihre besonderen Gefahren. Sie müssen gegen das durch den Tumor eingebrachte Risiko abgewogen werden.

An der Urologischen Univ.-Klinik Stockholm wird seit Jahren kein G₁-Prostatakarzinom therapiert (persönliche Mitteilung von G. AUER, 1980). Wir schlagen daher vor, G₁-Prostatakarzinome im Stadium T₁ und die älterer Patienten im Stadium T₂ lediglich klinisch zu beobachten und jährlich den Malignitätsgrad zytologisch zu kontrollieren. Bei klinischer Progredienz oder Steigerung des Malignitätsgrades muß dann eine Therapie eingeleitet werden. Wir haben bei 50% der Patienten, die wir acht Jahre lang beobachteten, eine Steigerung der Malignität um 1 Grad festgestellt.

Verlauf des Prostatakarzinoms

Abschließend möchte ich Ihnen zur Beziehung zwischen Grading, Staging und Zeit meine Hypothese zur *natural history* des Prostatakarzinoms vorstellen (Abb. 8):

* Veterans Administration Cooperative Urological Research Group

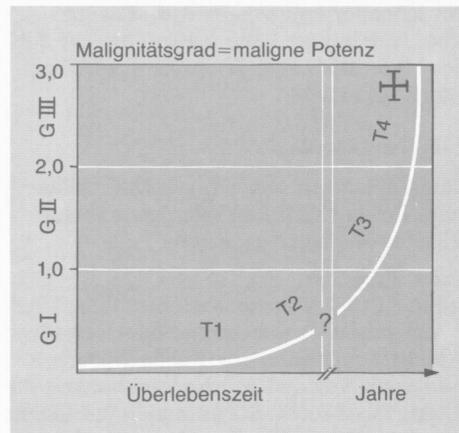


Abbildung 8: Entwicklungsgeschichte des Prostatakarzinoms (hypothetisch). Das Prostatakarzinom beginnt meist als hochdifferenzierter Tumor mit geringer maligner Potenz (Grad I) und ist dann noch in seiner Ausbreitung begrenzt. Wann und warum sich die Malignität in einigen Fällen erhöht, ist bisher noch unklar (nach BÖCKING, 1982)

Die meisten Prostatakarzinome entstehen zunächst als hochdifferenzierte Tumoren mit geringer maligner Potenz (Grad I). Bei einem Teil der Patienten kommt es zu keiner weiteren Steigerung der malignen Potenz und der Tumorausbreitung; die Tumoren bleiben beherrscht und *latent*. Der Patient erlebt die Ausbreitung seines Prostatakarzinoms gar nicht mehr, weil er vorher eines (meist) natürlichen Todes stirbt.

Aus bisher ungeklärter Ursache schreitet bei einem Teil der Patienten der Prozeß der Malignisierung aber schneller fort. Der Tumor wird auch immunologisch nicht mehr beherrscht, er breitet sich aus, und der Patient erreicht fortgeschrittene Stadien, bis er schließlich an Tumorkachexie, Metastasen oder anderen Ursachen am mittlerweile hoch maligne gewordenen Tumor (Grad III) stirbt.

Ungeklärt bleibt vorerst die Frage, ob und wann aus einem wenig malignen, harmlosen Prostatakarzinom ein hochmaligner Tumor

mit schneller Progredienz wird. Dieser Umschlag in eine hohe maligne Potenz läßt sich aber durch eine Kontrolle des Malignitätsgrades erfassen.

Zusammenfassung

Zum Stellenwert des Malignitäts-Grading beim Prostatakarzinom seien zum Schluß folgende Aussagen getroffen:

- Zur Prognose:
Ein gutes histologisches oder zytologisches Malignitäts-Grading erlaubt auch ohne klinisches Staging eine valide Aussage über die voraussichtliche Lebenserwartung des Patienten. Zusammen mit einem exakten klinischen Staging ist die Aussage zur Prognose aber noch sicherer und eindeutiger. Ein Staging ohne Grading liefert nur eine statische Aussage. Ihm fehlt die Information über die zu erwartende Dynamik des Krebsleidens.
- Zur Therapie:
G₁-Prostatakarzinome im Stadium T₁ und ältere Patienten mit G₁-Tumoren im Stadium T₂ bedürfen aus der Sicht des Pathologen lediglich der klinischen Kontrolle und der Überwachung des Malignitätsgrades. Bei Progredienz des Stadiums oder Steigerung des Malignitätsgrades muß eine Therapie eingeleitet werden. Beim G₃-Karzinom müssen Art und Aggressivität der Therapie der hohen Malignität angepaßt werden. Eine alleinige Hormonbehandlung scheint nicht auszureichen, da das Ansprechen auf die Östrogentherapie mit dem Malignitätsgrad korreliert.

Literatur

- [1] BÖCKING, A., SOMMERKAMP, H.: Histologisches Malignitäts-Grading des Prostatakarzinoms. Prognostische Validität, Reproduzierbarkeit und Repräsentativität
Verh. Dtsch. Ges. Urol. **32**, S. 63, 1980
- [2] BÖCKING, A.: Reproduzierbares zytologisches Malignitäts-Grading des Prostatakarzinoms
Akt. Urol. **12**, S. 278, 1981
- [3] BÖCKING, A., KIEHN, J., HEINZEL-WACH, M.: Combined Histologic Grading of Prostatic Carcinoma
Cancer **50**, S. 288, 1982
- [4] ESPOSTI, P. L.: Cytologic Malignancy Grading of Prostatic Carcinoma by Transrectal Aspiration Biopsy
Scand. J. Urol. Nephrol. **5**, S. 199, 1971
- [5] FAUL, P., SCHMIEDT, E., KERN, R.: Die prognostische Bedeutung des zytologischen Differenzierungsgrades beim östrogenbehandelten Prostatakarzinom
Urologe A, **17**, S. 377, 1978
- [6] FLOCKS, R. H.: Carcinoma of the Prostate
J. Urol. **101**, S. 741, 1969
- [7] HEANEY, J. A., CHANG, H. C., PALY, J. J., PROUT, G. R.: Prognosis of Clinically Undiagnosed Prostatic Carcinoma and the Influence of Endocrine Therapy
J. Urol. **118**, S. 283, 1977
- [8] MELLINGER, G. T.: Prognosis of Prostatic Carcinoma, in
GRUNDMANN, E., VAHLENSIECK, W. (Hrsg.): Tumors of the Male Genital System: Recent Results
Cancer Res. **60**, S. 61,
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1977
- [9] VOETH, Ch., DROESE, M., STEUER, G.: Erfahrungen mit dem zytologischen Grading beim Prostatakarzinom
Urologe A, **17**, S. 367, 1978