

Zytologische Diagnostik der Prostata

A. Böcking

Abteilung Pathologie, Medizinische Fakultät, Rheinisch-Westfälische-Technische Hochschule, Aachen

Cytological diagnosis of prostatic disease

Summary. The historical development is described for the technique of transrectal aspiration biopsy of the prostate [23, 25] and for the cytological diagnosis of prostatic cancer [6, 12, 19]. The cytological criteria for the diagnosis of prostatic cancer and its different malignancy grades, its regression after therapy, other malignancies of the prostate and the various forms of prostatitis are described in detail. The validity of the histological and cytological diagnosis of the prostate are compared. The accuracy of the histological and the cytological diagnosis of prostatic carcinoma is judged as being equal for both procedures with about 3% false positives and about 7% false negatives each. Both procedures allow a prognostically valid and reproducible grading of malignancy of prostatic cancer. For evaluation of tumor regression after therapy the histological investigation of a punch biopsy is preferred. By cytological investigation a histogenetic classification of most prostatic tumors is possible. It is also possible to differentiate cytologically the various forms of prostatitis. Except for rare, exceptional cases, the cytological diagnosis of prostatic lesions is equivalent to the histological diagnosis, but requiring a skilled cytologist. Aspiration biopsy of the prostate is less risky and less uncomfortable for the patient than the punch biopsy.

Zusammenfassung. Es wird zunächst über die historische Entwicklung der Technik der transrektalen Aspirationsbiopsie der Prostata berichtet [23, 25] sowie über die Entwicklung der zytologischen Diagnostik des Prostatakarzinoms [6, 12, 19]. Die zytologischen Kriterien zur Diagnostik des Prostatakarzinoms und seines Malignitäts-Grading, der Tumorregression nach Therapie („Regressions-Grading“), der verschiedenen Formen der Prostatitis sowie der anderen Malignome der Prostata werden ausführlich dargestellt. In der Diskussion wird die Leistungsfähigkeit der zytologischen und der histologischen Diagnostik der Prostata miteinander verglichen. Die Treffsicherheit der Karzinomdiagnose wird für beide

Verfahren mit je ca. 3% falsch positiven und ca. 7% falsch negativen Diagnosen gleich gut beurteilt. Ebenso ist mit beiden diagnostischen Verfahren ein gleichermaßen prognostisch valides und reproduzierbares Malignitäts-Grading möglich. Für die Beurteilung des Ausmaßes der Tumorregression nach Therapie wird aber die histologische Untersuchung der Stanzbiopsie der zytologischen Untersuchung einer Aspirationsbiopsie vorgezogen. Zytologisch ist auch eine histogenetische Klassifikation der meisten malignen Prostatatumoren möglich. Die verschiedenen Formen der Prostatitis sind ebenfalls zytologisch zu differenzieren. Abgesehen von seltenen diagnostischen Sonderfällen ist heute die zytologische Diagnostik der Prostata der histologischen ebenbürtig – einen versierten Zytologen vorausgesetzt. Die Feinnadel-Aspirationsbiopsie der Prostata ist für den Patienten aber risikoärmer und weniger belastend.

Historische Entwicklung

Martin und Ellis führten 1926 die Technik der Aspirationsbiopsie zur allgemeinen Tumordiagnostik ein. Sie verwendeten eine 2 mm dicke Nadel, die auf eine Rekordspritze aufgesetzt wurde und gewannen damit durch Aspiration Zellmaterial (zit. nach [23]). Ferguson beschrieb dann 1930 als erster die Anwendung dieser Methode zur Tumordiagnostik bei der Prostata. Es gelang ihm damit bei 70% der transperineal durchgeführten Aspirationen genügend Untersuchungsmaterial zu gewinnen.

Er stellte auch fest, daß die Diagnose des Prostatakarzinoms allein auf Grund zytologischer Kriterien möglich ist [24]. Die Methode der Aspirationsbiopsie der Prostata geriet dann wieder in Vergessenheit, bis sie erst 1960 wieder von Franzén und Mitarbeitern aufgegriffen wurde. Es empfahl zur Verbesserung der Treffsicherheit und zur Gewinnung von ausreichend Material die Durchführung von rektal

her unter digitaler Kontrolle und entwickelte dazu ein eigenes Punktionsbesteck [25]. Diese Methode der Materialentnahme setzte sich dann vor allem in Skandinavien rasch durch. Insbesondere die Arbeiten von Esposti [12–14] über die zytodiagnostischen Kriterien des Prostatakarzinoms und dessen Malignitäts-Grading waren viele Jahre die Grundlage für eine treffsichere und prognostisch aussagefähige Diagnostik. In Deutschland haben dann vor allem die Arbeiten von Faul und Mitarbeitern wesentliche Beiträge zur klinischen Prüfung und Etablierung der Methode sowie zur Entwicklung der zytodiagnostischen Kriterien geleistet [15–22]. Faul belegte auch die prognostische Bedeutung des zytologischen Differenzierungsgrades und dessen therapeutische Implikation an einem großen Krankengut [21]. Durch Untersuchungen von Epstein (1976), Voet et al. (1978) und Böcking (1979) wurde die mangelhafte interindividuelle Reproduzierbarkeit des zytologischen Malignitäts-Grading nach Esposti herausgestellt.

Böcking publizierte dann 1982 ein „reproduzierbares zytologisches Malignitäts-Grading des Prostatakarzinoms“ auf das sich eine interdisziplinäre, westdeutsche „Urologisch-pathologische Arbeitsgruppe: *Prostatakarzinom*“ nach einer Phase der Anwendung in der Praxis 1982 verständigte.

Fixation, Versand und Färbung der Präparate

Nach dem Ausspritzen des aspirierten Zellmaterials auf einen Objektträger wird dieses entweder durch Auflegen eines zweiten Objektträgers und Auseinanderziehen der beiden oder mit Hilfe eines geschliffenen Deckgläschens ausgestrichen. Die Fixation richtet sich nach der beabsichtigten Färbung. Die von den meisten Untersuchern bevorzugte Färbung ist die nach Papanicolaou. Diese erfordert eine sofortige Fixation des noch feuchten Ausstriches in 96% Alkohol für etwa 1 Std oder das ausgiebige Besprühen der Objektträger mit einem Fixationsspray (z. B. Merckofix®: Lösung von Polyglycolen in Propanol [2] – mit einem Bakteriostatikum). Wird mit der Fixation gezögert, trocknet das Zellmaterial an, was zu sogenannten „Lufttrocknungsartefakten“ führt, die eine Diagnostik unmöglich machen können. Soll eine Färbung nach Pappenheim (May-Grünwald-Giemsä) vorgenommen werden, genügt eine Trocknung der Präparate für einige Stunden an staubgeschützter Stelle bei Zimmertemperatur. Auch wir bevorzugen die Alkoholfixation mit nachfolgender Papanicolaou-Färbung, da dabei die für die Diagnostik des Prostatakarzinoms sehr wichtigen Nukleolen meist prägnant und rot erscheinen, die Kernkontur besonders scharf gezeichnet wird und die Chromatinstruktur klar erkennbar ist. Der Versand der Objektträger an eine zytodiagnostische Institution erfolgt (ggf. Rücken an Rücken) in dafür vorgesehenen, bruchsicheren Versandmappen oder – Kästchen.

Zytologisch differenzierbare Krankheitsentitäten

Von dem Normalbefund einer unveränderten bzw. hyperplastischen Prostata sind auf Grund zytologischer Kriterien mit genügender Trennschärfe die folgenden Krankheitsentitäten unterscheidbar:

Diagnose	Häufigkeit
Prostatitis	
chronische	71%
chronisch rezidierte	9%
granulomatöse	9% ^a
akut-eitrige	7%
tuberkulöse	3%
Prostatakarzinom, glanduläres	
Grad I	14%
Grad II	62% ^b
Grad III	24%
regressiv verändertes	
Prostatakarzinom, duktales	1,3% ^c
Plattenepithelkarzinom	0,2% ^d
Übergangsepithelkarzinom	0,9% ^e
Sarkom	0,3% ^f

Die in Klammern angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf

- ^a die zytologische Auswertung von 129 Prostatitiden durch Leistschneider und Nagel (1979)
- ^b die Aufgliederung von 92 Prostatakarzinomen nach zytologischem Differenzierungsgrad nach Esposti durch Voet et al. (1978)
- ^c die Auswertung von 4286 an der Mayo Clinic untersuchten Prostatakarzinomen durch Ramzy und Larson (1977)
- ^d die zytologische Untersuchung von 467 Prostatamalignomen durch Lin et al. (1979)
- ^e die Auswertung von 1890 Prostatakarzinomen durch Dhom und Kopetzky (1974)
- ^f die zytologische Untersuchung von 1139 Prostatamalignomen durch Müller und Wunsch (1981)

Diagnostische Kriterien

Die im Folgenden angegebenen bildanalytischen Daten beruhen auf Messungen mit einem elektronischen Planimeter (Digiplan, Firma Kontron, Eching bei München) an 1000 schwarz-weiß Photographien von 32 Prostatakarzinomen, 10 granulomatösen Prostatitiden und 10 hyperplastischen Prostatae [4–6]. Die Bestimmung von Hyperchromasie und Anisochromasie der Zellkerne erfolgte durch Messung der Kernextinktionen bei 535 nm mit einem Zytophotometer (Zeiss UMSP 1)

Normale bzw. hyperplastische Prostata (Abb. 1, Tabelle 1)

Zytologisch bieten Epithelverbände aus normaler und hyperplastischer Prostata dasselbe Bild, sie sind daher nicht zu differenzieren. Bei der Aspiration aus gesunder Prostata werden große Epithelverbände als „Zelltapete“ aus den tubulo-alveolären Drüsen herausgesaugt. Zellen des fibromuskulären Stromas sind nicht mit aspiriert. Eigene elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten, daß dabei vielfach die Zellmembranen der Epithelien einreißen und eine artefizielle Vakuolisierung des Zytoplasmas erfolgt. Eine elektronenmikroskopische Untersuchung von aspiriertem Zellmaterial aus der Prostata ist daher problematisch.

In einem normalen Prostataepithelverband liegen die Zellkerne in einem annähernd hexagonalen

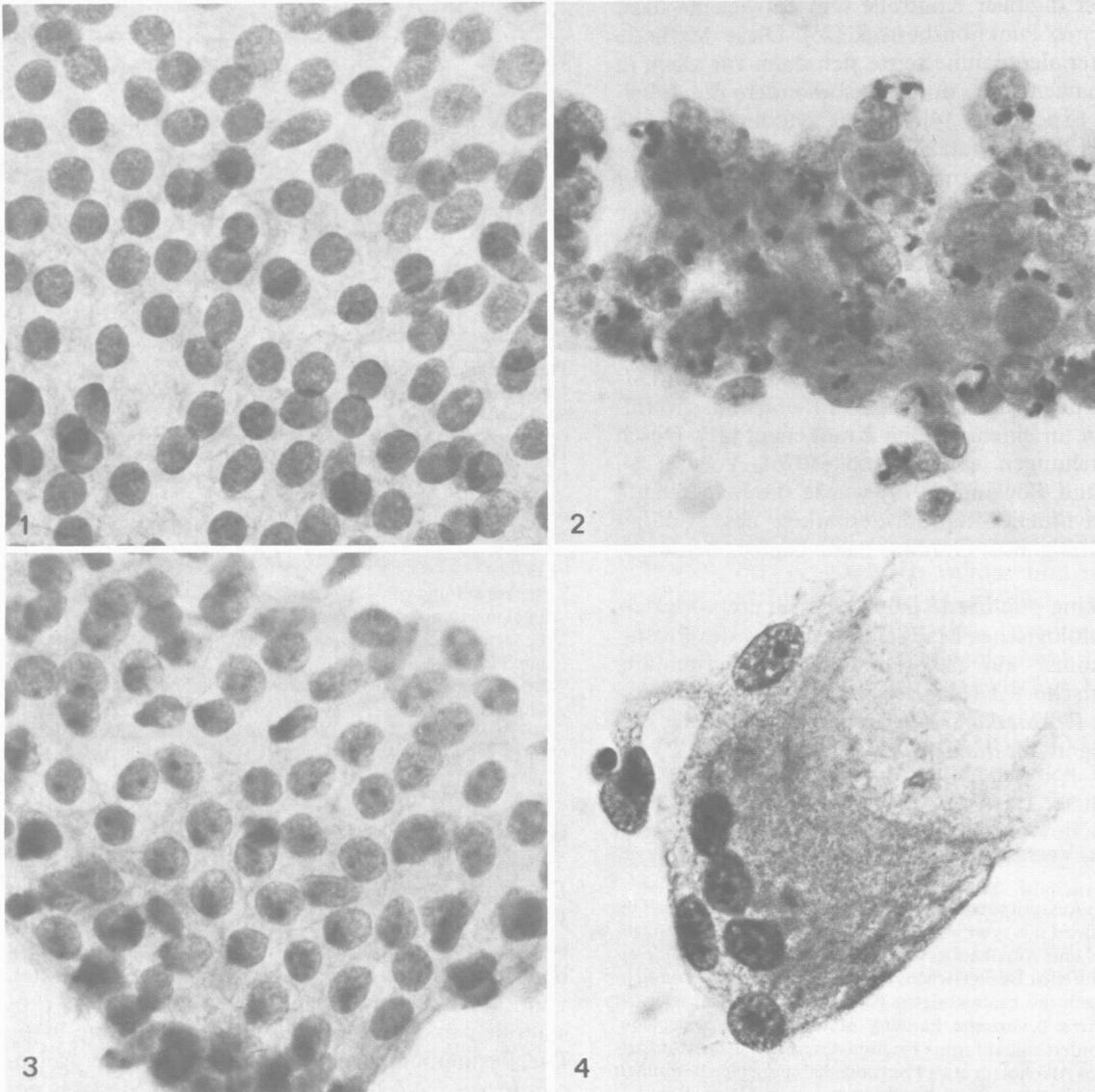


Abb. 1. Normale bzw. hyperplastische Prostata, Papanicolaou-Färbung, 480 ×

Abb. 2. Samenblasenepithelien, Papanicolaou-Färbung, 480 ×

Abb. 3. Prostatitis (granulomatöse), Papanicolaou-Färbung, 480 ×

Abb. 4. Mehrkernige Riesenzelle bei granulomatöser Prostatitis, Papanicolaou-Färbung, 480 ×

Verband („Bienenwabenstruktur“). Gelegentlich zusätzlich aufgelagerte Zellkerne dürften von Basalzellen stammen. Die Kernabstände zeigen untereinander eine nur geringe Variation, d. h. die Ordnung der Kernlagerung ist hoch. Die Kerne sind rund bis wenig oval, von gleicher Größe und Anfärbbarkeit, der Kernrand ist glatt, das Chromatin feinkörnig. Die Kerne messen im Durchschnitt $9,6 \mu\text{m}$ im Durchmesser und $84 \mu\text{m}^2$ in der Fläche.

Nur selten sind kleine Nukleolen (ca. $1,5 \mu\text{m}$ im Durchmesser) zu sehen (durchschnittlich in 3,7% der Zellkerne). Hexagonale Zellgrenzen sind meist sichtbar. Die Kernplasmarelation beträgt 0,57. Das Zytoplasma ist hell, feingranulär und enthält selten wenige, kleine, rote Granula deren Identität nicht gesi-

chert ist. Als Hintergrund sieht man nur Blut, aber keine Entzündungszellen.

Von anderen Organen stammende Zellen

Samenblasenepithelien (Abb. 2): Wegen ihrer Ähnlichkeit mit Prostatakarzinomzellen können die häufig mit aspirierten Samenblasenepithelien gelegentlich Ursache falsch positiver Tumordiagnosen sein. Der Anfänger in der zytologischen Diagnostik der Prostata sollte sich daher ihre Morphologie frühzeitig einprägen. Auffallendstes Charakteristikum sind viele, mehrere μm große, braun-gelbe Lipofuszingranula im Zytoplasma. Die zum Teil polyploiden Kerne können das drei- bis vierfache des Durchmessers

Tabelle 1. Objektivierung diagnostischer Kriterien der Prostatazytologie durch halbautomatische Bildanalyse: Mittelwerte verschiedener bildanalytisch gemessener diagnostischer Kriterien von 10 normalen Prostatae, 10 granulomatösen Prostatitiden und 30 Prostatakarzinomen der verschiedensten Malignitätsgrade. Grenzwerte für die einzelnen Kriterien, oberhalb derer ein Prostatakarzinom anzunehmen ist

	Normale Prostata	Prostatitis	Prostatakarzinom	Grenzwert für eine Karzinomdiagnose
1. <i>Kerngröße</i>				
Mittlere Kernflächen in μm^2	84,0	78,2	110	99,0
2. <i>Anisonukleose</i>				
Standardabweichung s der Kernflächen in μm^2	13,1	16,8	29,6	26,3
3. <i>Kernpolymorphie</i>				
Mittlerer Form-Quotient	1,035	1,044	1,060	1,076
4. <i>Kern-Hyperchromasie</i>				
Mittlere Kernextinktion bei 535 nm	3,06	3,37	2,79	–
5. <i>Kern-Anisochromasie</i>				
Variationskoeffizient v der Kernextinktionen bei 535 nm	21,2	20,7	24,7	–
6. <i>Nukleolen</i>				
Prozent der Kerne mit Nukleolen	3,7	41,7	56,2	85,9
Mittlerer Nukleolendurchmesser in μm	1,55	1,38	1,99	2,35
7. <i>Kernordnung</i>				
Prozent der sich überlagernden Kerne	9,6	12,0	20,1	35
8. <i>Kern-Plasma-Relation</i>				
Mittleres Verhältnis der Kernflächen zu Zytoplasmaflächen	0,57	0,62	0,72	0,95
9. <i>Zelldissoziation</i>				
Mittlere Zahl der Nacktkerne pro 40-er Gesichtsfeld	0,59	1,26	2,04	2,6
Umfang/Flächen-Verhältnis der Zellkomplexe	0,16	0,22	0,24	0,31

normaler Prostataepithelien aufweisen und zeigen eine entsprechend starke Anisonukleose und oft auch Formunregelmäßigkeiten der Kerne. Das Kernchromatin ist gröber strukturiert als in benignen und malignen Prostataepithelien. Unscharfe Nukleolen kommen vor. Die Ordnung der Kerne ist stark gestört, d. h. die Kernabstände variieren stark.

Rektumepithelien: Da die Aspirationsnadel die Rektumschleimhaut durchsticht, finden sich im Ausstrich häufig normale Zylinderepithelien und Becherzellen von dort. Erstere, die auch gelegentlich im Verband liegen, zeigen in der Seitenansicht eine sehr schlanke, hochzylindrische Form mit basalständigen kleinen, chromatindichten Kernen. Apikal ist oft rot der Bürstensaum zu erkennen. In der Draufsicht fallen die kleinen, dunklen Kerne in kleinen Zellen auf. Becherzellen liegen meist einzeln vor und zeigen eine mehr konische, spitz zulaufende Form mit einer bauchigen, hellen Zytoplasmaaufreibung. Der häufig dreieckige, kleine kompakte Kern liegt basal.

Plattenepithelien: Von der Analhaut des Patienten oder der Hand des Untersuchers stammen gelegentlich große, zytoplasmareiche, fladenartige oberflächliche Plattenepithelien mit kleinen, zentralen, pyknotischen Kernen oder auch kleinere, gelbliche Hornschüppchen ohne Kern aber mit Keratohyalin granula.

Prostatitis (Abb. 3)

Eine Prostatitis wird zunächst auf Grund der unterschiedlichen Beimengung an Entzündungszellen

diagnostiziert, deren qualitative und quantitative Zusammensetzung auch die Abgrenzung verschiedener Formen erlaubt [4, 19, 33, 44, 47]. Die entzündlichen Veränderungen an den Prostataepithelien selbst sind unspezifisch und werden allgemein als „Aktivierung“ bezeichnet, die je nach Stärke des entzündlichen Reizes unterschiedlich ausgeprägt sind. Die Aktivierung kann allerdings bei der granulomatösen Prostatitis derart starke Kernabnormalitäten verursachen, daß eine Abgrenzung vom hochdifferenzierten Prostatakarzinom nicht mehr zu treffen ist. Charakteristika der entzündlichen Zellaktivierung sind vor allem die Veränderungen an den Nukleolen (Abb. 3). Gegenüber normalen Prostataepithelien nimmt die Zahl der Kerne, die Nukleolen erkennen lassen, stark zu (von 4 auf 42% bei der granulomatösen Prostatitis, auf die sich auch die folgenden Maßangaben beziehen). Meist handelt es sich nur um einen, gelegentlich um zwei kleinere Nukleolen pro Kern (1,2 Nukleolen im Mittel, 1,38 μm im mittleren Durchmesser). Anisonukleose und Hyperchromasie der Kerne nehmen gegenüber normaler Prostata nur geringfügig zu (um 28% bzw. 10%). Bildanalytisch konnten wir gegenüber normaler Prostata bei der granulomatösen Prostatitis weder eine „Kernschwellung“, noch eine erhöhte „Polychromasie“ oder „Polymorphie“ der Zellkerne messen (siehe dagegen [19, 44]). Dagegen nimmt das Ausmaß der Zelldissoziation mit 37,5% gering und die Zahl der Nacktkerne pro Blickfeld (40-er Objektiv) mit 118% stärker zu, d. h. die Zellkomplexe sind kleiner und „zerzauster“.

Chronische Prostatitis: Zu gering aktivierten Prostataepithelien gesellen sich in lockerer Verteilung mit

Tabelle 2. Treffsicherheiten der zytologischen und histologischen Diagnostik des Prostatakarzinoms (Literaturangaben)

Zytologie		Histologie			
Autoren	Falsch-positiv-Rate	Autoren	Falsch-negativ-Rate	Autoren	Falsch-negativ-Rate
Esposti (1966)	0%	Esposti (1966)	10%		
Alfthan et al. (1970)	1,4%	Kaulen und Davidts (1973)	1%		
Reuter und Schuck (1971)	6,1%	Faul (1975)	17%		
Kaulen und Davidts (1973)	2,0%	Schmiedt (1973)	1,5%	Schmiedt (1973)	9%
Heinau et al. (1973)	4,0%	Heinau et al. (1973)	18%	Heinau et al. (1973)	5%
Ziegler et al. (1973)	3,0%	Linsk et al. (1972)	3,8%		
Schubert et al. (1973)	2,6%	Schubert et al. (1973)	0,1%	Schubert et al. (1973)	2,6%
Mittelwert	2,8%	Mittelwert	7,3%	Mittelwert	6,9%

abnehmender Häufigkeit: Lymphozyten, Plasmazellen und Histiocyten.

Chronisch rezidierte Prostatitis: Zu gering aktivierten Prostataepithelien gesellen sich in mäßig dichter Verteilung mit abnehmender Häufigkeit: neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Histiocyten.

Granulomatöse Prostatitis (Abb.3 und 4): Zu stark aktivierten Prostataepithelien gesellen sich in mäßig dichter Verteilung mit abnehmender Häufigkeit: Histiocyten, neutrophile und meist auch wenige eosinophile Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und mehrkernige Riesenzellen vom Fremdkörpertyp (Abb.4). Diese stellen annähernd polyzyklisch begrenzte, große Laiber eines schaumigen Zytoplasmas ohne Zellgrenzen dar, in welchem sich exzentrisch, aber ungeordnet mehrere große Kerne mit grober Chromatinstruktur, betonter Kernmembran und ein bis zwei kleinen, aber prominenten Nukleolen befinden. Die Abgrenzung von einem Zellkomplex eines hochdifferenzierten Prostatakarzinoms kann dem Anfänger schwer fallen.

Tuberkulöse Prostatitis: Zu stark aktivierten Prostataepithelien gesellen sich in dichter Verteilung die bei der granulomatösen Prostatitis beschriebenen Entzündungszellen, zusätzlich einige als Epitheloidzellen ausgeprägte Histiocyten mit Schuhsohlenförmigen Kernen, mehrkernigen Riesenzellen vom (geordneten) Langhans-Typ und körniges Nekrosematerial als ein schmutziger Präparatehintergrund (käsige Nekrose).

Akute, eitrige Prostatitis: Zu mäßig aktivierten Prostataepithelien gesellen sich massenhaft polymorphkernige, neutrophile Granulozyten und bei der abszedierten Form noch Zelldetritus.

Malakoplakie der Prostata (Abb.5): Die Malakoplakie der Prostata, als eine ungewöhnliche, granulomatöse Entzündung, ist im wesentlichen charakterisiert

durch das massenhafte Vorkommen von Makrophagen, in denen gelegentlich kleine, runde, blasse und schwach basophile, Kalzium-haltige Körper vorkommen, die Michaelis-Gutmann-Körper. Daneben finden sich wenige Lymphozyten und Plasmazellen.

Prostatakarzinom (Abb.6–8, Tabelle 1)

Malignitätsdiagnose: Das Prostatakarzinom unterscheidet sich von der normalen/hyperplastischen und entzündeten Prostata zytologisch darin, daß es in mindestens einem von mehreren möglichen diagnostischen Kriterien eine pathognomonische Veränderung aufweist. D.h., daß die zytologische Diagnose des Prostatakarzinoms in einem Fall wegen pathognomonisch vergrößerten Nukleolen, in einem zweiten Fall wegen einer pathognomonisch ausgeprägten Kernpolymorphie und in einem dritten Fall wegen einer pathognomonischen Anisonukleose gestellt werden kann, usw. Meist sind aber mehrere zytodiagnostische Kriterien gleichzeitig pathognomonisch verändert. Dabei handelt es sich nicht um eine feststehende Merkmalskombination (ein fixes Muster) sondern um eine gänzlich variable Kombination verschiedener, übernormal veränderter Kriterien. Das heißt, daß das eine Karzinom z.B. eine pathognomonische Zelldissoziation, Kerngröße und Anisonukleose haben kann, das zweite vergrößerte Nukleolen, eine stark gestörte Kernordnung und eine erhöhte Kernpolymorphie, usw. Daraus resultiert, daß es eine Vielzahl von verschiedenen zytologischen Bildern des Prostatakarzinoms geben muß. Nach unseren bildanalytischen Messungen haben wir in den folgenden Kriterien statistisch signifikante Unterschiede zwischen karzinomatösen und nicht karzinomatösen Prostataepithelien gefunden (in abnehmender Validität).

1. Nukleolen (Nukleolen-Vergrößerung, – Größenvariabilität, Kernzahl mit Nukleolen, – Zahl pro Kern)
2. Kernordnung (Variabilität der Kernabstände, Fläche und Zahl der Kernüberlagerungen)

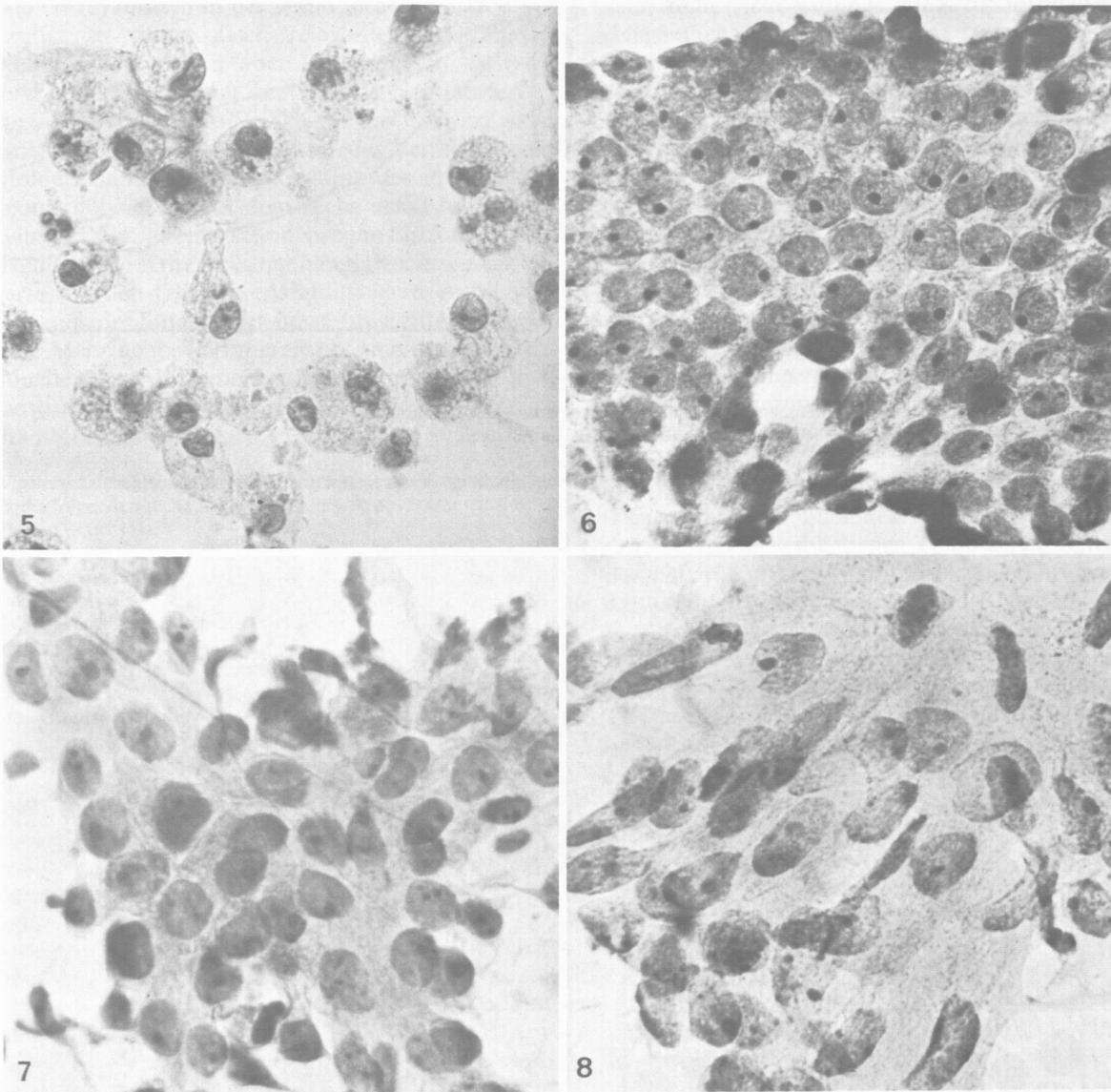


Abb. 5. Makrophagen bei Malakoplakie der Prostata, Michaelis-Gutmann-Körper, Papanicolaou-Färbung, 480 ×

Abb. 6. Prostatakarzinom Grad I, Papanicolaou-Färbung, 480 ×

Abb. 7. Prostatakarzinom Grad II, Papanicolaou-Färbung, 480 ×

Abb. 8. Prostatakarzinom Grad III, Papanicolaou-Färbung, 480 ×

3. Anisonukleose (Variabilität von Kernflächen und Durchmessern)

4. Kerngröße (Fläche und Durchmesser)

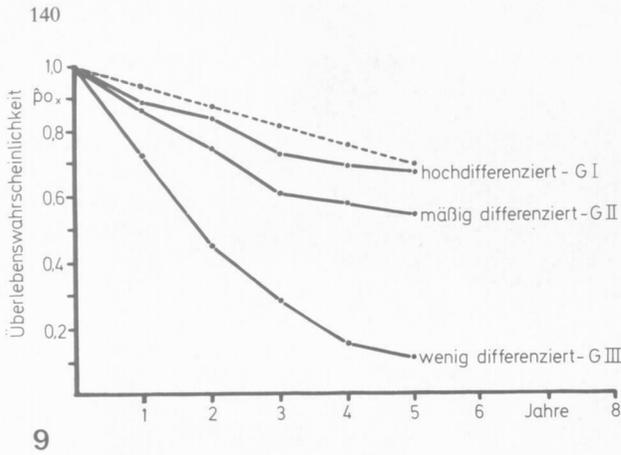
5. Kernpolymorphie (Formabweichungen vom Kreis, Kernmembranundulation)

6. Zelldissoziation (Zahl der Nacktkerne, Umfang/Flächenverhältnis der Zellkomplexe).

Ein Prostatakarzinom kann also prinzipiell dann diagnostiziert werden, wenn eines dieser Kriterien pathognomonisch verändert, bzw. erhöht ist. In der Praxis wird man die pathognomonische Veränderung von *drei* diagnostischen Kriterien für die Malignitätsdiagnose verlangen! Für jedes Kriterium lassen

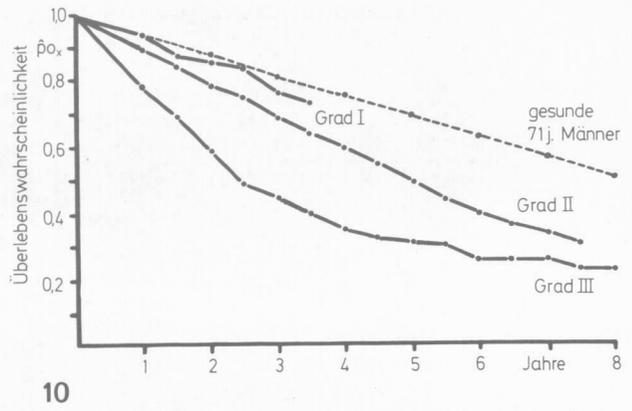
sich bildanalytisch veränderte Grenzwerte angeben, oberhalb derer ein Karzinom anzunehmen ist. Tabelle 1 vermittelt einen Überblick über die quantitativen Unterschiede in den genannten Kriterien zwischen normaler/hyperplastischer Prostata, Prostatitis und Prostatakarzinomen. In der Praxis wird auch dem jungen Diagnostiker die Erfahrung lehren, ab wann ein diagnostisches Kriterium für die Diagnose der Malignität pathognomonisch verändert ist. Je mehr Kriterien gleichzeitig verändert sind, um so leichter wird die Diagnose Karzinom fallen.

Durch unsere bildanalytischen Messungen konnten wir die Kernplasmarelation nicht als valides diagnostisches Kriterium für die zytologische Diagnose des Prostatakarzinoms bestätigen. Auch eine Hyper-



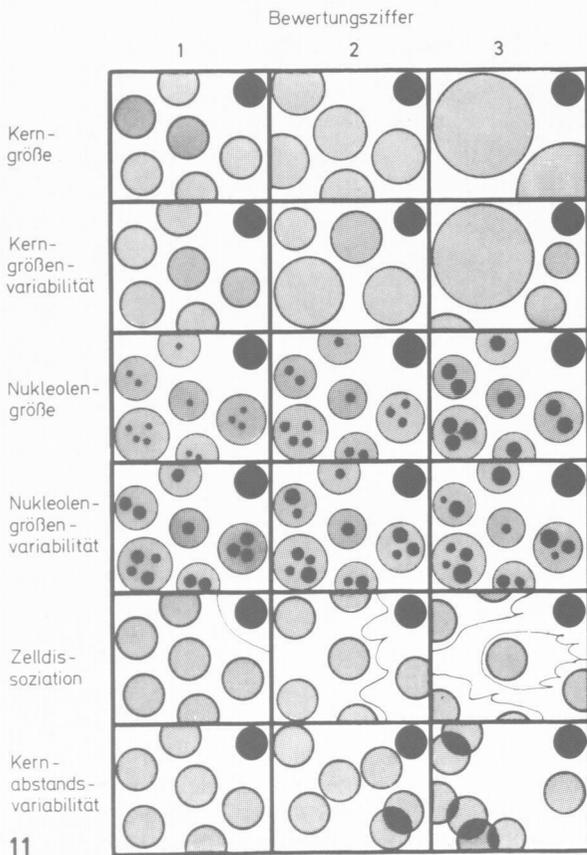
9

Abb. 9. Mit den Jahren unterschiedlich abnehmende Überlebenswahrscheinlichkeit behandelter Prostatakarzinompatienten mit den zytologischen Graden I bis III (nach Esposti 1971). \hat{p}_{0x} = Überlebenswahrscheinlichkeit



10

Abb. 10. Mit den Jahren unterschiedlich abnehmende Überlebenswahrscheinlichkeit der Prostatakarzinompatienten mit den histologischen Graden I bis III (nach Böcking et al. 1982)



11

Abb. 11. Schema der Bewertung verschiedener diagnostischer Kriterien für das zytologische Malignitäts-Grading des Prostatakarzinoms nach Böcking (1981)

chromasie oder Heterochromasie der Zellkerne erwies sich nicht als brauchbares diagnostisches Kriterium zur Diagnose des Prostatakarzinoms (siehe dagegen [19, 41, 44]), da sich in diesen drei Kriterien die benignen von den malignen Zellen nicht signifikant unterschieden (Tabelle 1).

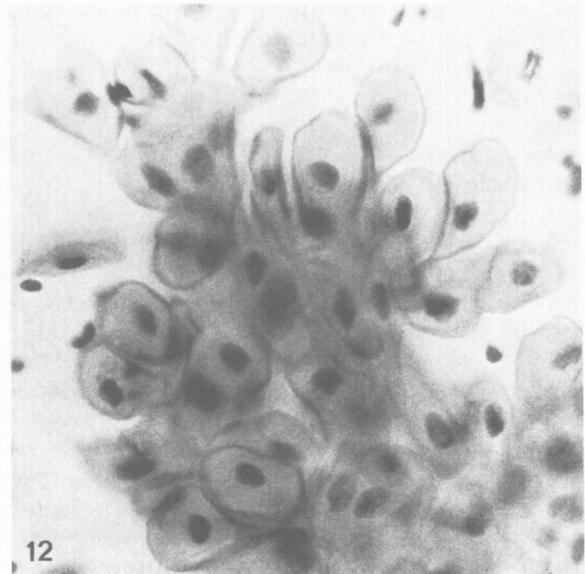


Abb. 12. Plattenepithelmetaplasien der Prostataepithelien nach Östrogentherapie, Papanicolaou-Färbung, 480 ×

Trennscharfe Kriterien zur Unterscheidung stark entzündlich aktivierter Prostataepithelien von solchen eines Grad-I-Prostatakarzinoms konnten wir mit Hilfe der Bildanalyse nicht finden. Die relativ hohe Rate falsch-positiver Diagnosen (4% Heinau 1973; 6,1% Reuter und Schuck 1972) findet dadurch eine Erklärung. Hochdifferenzierte Prostatakarzinome sind daher nur dann sicher zu diagnostizieren, wenn eine entzündliche Aktivierung der Epithelien auszuschließen ist. Da dies oft nicht mit genügender Sicherheit machbar ist, bleibt dann die zytologische Diagnose eines Grad I Prostatakarzinoms unsicher und bedarf der Überprüfung.

Malignitäts-Grading: Die Vorschriften zum zytologischen Malignitäts-Grading nach Esposti (1972) und

Faul (1978) führten in der Hand ihrer Autoren ohne Zweifel zu prognostisch relevanten Ergebnissen (Abb. 9). Sie besaßen aber den Nachteil, daß sie durch andere Untersucher schwer reproduzierbar waren (Voeth et al. 1979: 61% für das Grading nach Esposti). Wir haben daher ein neues Verfahren zum zytologischen Malignitäts-Grading des Prostatakarzinoms entwickelt, bei dem sechs verschiedene, jeweils für sich alleine schon prognostisch relevante diagnostische Kriterien unabhängig voneinander bewertet werden [7]. Der Malignitätsgrad ergibt sich dabei aus der Summe der Bewertungsziffern. Durch diese Mehrfachbewertung erhöht sich die individuelle Reproduzierbarkeit dieses subjektiven prognostischen Tests auf 86% [7].

Gradierungsanleitung:

In jeweils demselben Zellkomplex werden unabhängig voneinander die folgenden sechs Kriterien in ihrer Ausprägung von 1 bis 3 bewertet (Abb. 11).

Kerngröße,
Kerngrößenvariabilität,
Nukleolengröße,
Nukleolengrößenvariabilität,
Zelldissoziation,
Kernabstandsvariabilität (Kernordnung)

Die sechs Bewertungsziffern werden addiert, wobei eine Bewertungsziffersumme von 6 bis 10 dem Malignitätsgrad I (Abb. 6); Bewertungsziffersumme von 11 bis 14 dem Malignitätsgrad II (Abb. 7); Bewertungsziffersumme von 15 bis 18 dem Malignitätsgrad III (Abb. 8) entspricht.

Maßgeblich für den Malignitätsgrad des gesamten Untersuchungsmaterials sind die Zellkomplexe mit dem höchsten Malignitätsgrad.

Ein und derselbe Tumorgrad ist demnach nicht durch die feststehende Kombination von zytologischen Merkmalen definiert (Muster), sondern kann durchaus verschiedenen zytologischen Bildern entsprechen. Nach einer kurzen Phase des Umlernens bekommt der Zytologe die relevanten Kriterien und deren semiquantitative Beurteilung ebenso schnell „in den Blick“ wie die vorher verwendeten Bildmuster und die Diagnostik geht ebenso schnell wie vorher von statten. Dieses Verfahren zum Malignitäts-Grading des Prostatakarzinoms ist nach einer Phase der Erprobung durch die „Urologisch-Pathologische Arbeitsgruppe: Prostatakarzinom“ zuletzt im Juni 1982 zur Anwendung empfohlen worden.

Therapiebedingte Veränderungen („Regressions-Grading“): Etwa 1 Monat nach Östrogentherapie lassen sich als Östrogeneffekt auf nicht maligne Prostatäpithelien sogenannte Plattenepithelmetaplasien nachweisen (Abb. 12): In Haufen, aber meist isoliert liegende, glatt begrenzte, große Zellen mit einem runden bis ovalen, zentral liegenden, chromatindichten Kern, einem helleren „Endoplasma“ und einem dunkleren „Ektoplasma“ das von einem noch dunkleren, eingefalteten Rand umgeben wird. Diese Metaplasien haben nichts mit einem Ansprechen der Karzinomzellen auf die Therapie zu tun und sind

auch keine Abkömmlinge der Karzinomzellen, wie gelegentlich angenommen wird [33]. Die zytologischen Effekte der Östrogen- oder Strahlentherapie auf die Prostatakarzinomzellen sind im Prinzip dieselben [43]. Nur ist die Beurteilung des Effektes der Hormontherapie schon nach wenigen Monaten möglich (Völter 1978: 1 Monat), die der Strahlentherapie erst 1 Jahr nach Therapieende sinnvoll [9]. Einziges sicheres Äquivalent einer irreversiblen Schädigung der Zelle ist der Nachweis von Nekrose-Äquivalenten (Karyolysis, Karyohexis, Eosinophilie des Zytoplasmas). Die Zytoplasmaveränderungen: hydropische Schwellung, vakuolige Degeneration und Kernveränderungen sowie Reduktion der Nukleoli und Vakuolisierung sind unsichere, da reversible Zeichen der Zellschädigung. Sicheres Zeichen eines vollen Therapieeffektes ist nur die Nichtmehr-Nachweisbarkeit von Tumorzellen oder der Nachweis von ausschließlich nekrotischen Zellen. An den gegebenenfalls verbliebenen Tumorzellen sollte wieder ein Malignitäts-Grading durchgeführt werden, da auch der Nachweis von Grad-I-Karzinomzellen in einem Fall, der vor der Therapie ein Grad-III-Karzinom darstellte, unseres Erachtens als Therapieerfolg gewertet werden kann. Zu einem Grading des Therapieeffektes bzw. der Tumorregression schlagen wir folgendes zytologisches Regressionsgrading des Prostatakarzinoms vor: Es werden reversible, unsichere und irreversible, sichere Zeichen der Regression (Tumorzelltod) unterschieden:

Reversible, unsichere Regressionszeichen: Zytoplasmavakuolisierung, und Nukleolenverlust;

Irreversible, sichere Regressionszeichen: Kernpyknose, Karyolysis, Karyohexis.

Die Häufigkeit des Vorkommens dieser Regressionszeichen an Tumorzellen im Ausstrich wird mit folgenden Ziffern bewertet:

Unsichere Regressionszeichen	0	1	2	3
Sichere Regressionszeichen	0	2	4	6
keine		selten	mäßig häufig	häufig

Die Bewertungsziffern für das Vorkommen sicherer und unsicherer Zeichen der Regression werden addiert.

Bewertungsziffernsumme	0	entspricht Regressionsgrad	0
Bewertungsziffernsumme	1-3	entspricht Regressionsgrad	I
Bewertungsziffernsumme	4-6	entspricht Regressionsgrad	II
Bewertungsziffernsumme	7-9	entspricht Regressionsgrad	III
Keine Tumorzellen nachweisbar		entspricht Regressionsgrad	X

Regressionsgrad 0 entspricht keiner Regression, ein Regressionsgrad III entspricht einer maximalen Regression. Die Nichtmehr-Nachweisbarkeit von Tumorzellen (die sowohl auf Grund einer technischen insuffizienten Punktion, als auch auf Grund der Vernichtung aller Tumorzellen zustande kommen kann) wird mit Regressionsgrad X bezeichnet.

Andere maligne Tumoren:

Duktales Prostatakarzinom: Die großen und runden Zellen des duktales Adenokarzinoms sind durch große, meist multiple sekretorische Vakuolen im Zytoplasma gekennzeichnet, welche die ovalen bis halbmondförmigen Zellkerne an die Zellperipherie drängen [37].

Übergangsepithelkarzinom: Das Übergangsepithelkarzinom der bzw. in der Prostata, (meist aus der Harnblase eingewachsen) zeigt die klassische, für diesen Tumor charakteristische Zytologie, die anderenorts detailliert beschrieben ist [26, 27, 45].

Plattenepithelkarzinom: Auch das Plattenepithelkarzinom der Prostata ist wegen seiner unverkennbaren Zytologie, die sich nicht von Plattenepithelkarzinomen anderer Herkunft unterscheiden, eindeutig als solches zu identifizieren [27, 42].

Sarkome: Sarkome der Prostata fallen zytologisch durch eine extreme Pleomorphie der Zellen auf mit äußerster Polymorphie und Anisokaryose der Kerne, deren Chromatin im Gegensatz zum Adenokarzinom der Prostata sehr grobschollig ist und gelegentlich Zytoplasmainklusionen enthält. Zusätzliche Osteoid- oder Knochenfragmente lassen einen Tumor als Chondro- bzw. Osteosarkom identifizieren [36].

Histologische oder zytologische Diagnostik der Prostata? Vergleich der Leistungsfähigkeit*Treffsicherheit der Malignitätsdiagnose*

Um die Treffsicherheit einer zytologischen Diagnostik zu überprüfen stellt man gemeinhin Vergleiche mit den histologischen Ergebnissen an, die als Maß und qualitative Zielvorstellung gelten. Falsch-positive Diagnosen der Zytologie können durch wiederholt negativ ausfallende histologische Untersuchungen verifiziert werden. Im Literaturmittel muß man mit 3% falsch-positiven Diagnosen in der Prostatazytologie rechnen (Tabelle 2). Diese gehen meist auf Kosten der falsch als Grad-I-Prostatakarzinom eingestuft granulatösen Prostatitis. Über den Prozentsatz falsch-positiver Diagnosen der histologischen Untersuchungen an Stanzbiopsien der Prostata findet man in der Literatur kaum Angaben. Nach unseren Erfahrungen glauben wir in der Routine mit 3 bis 4% falsch-positiven Diagnosen der Prostatahistologie rechnen zu müssen, die zu Lasten der atypischen Hyperplasie, der unreifen nodulären Hyperplasie und der postatrophischen Hyperplasie gehen. Für die Zahl falsch-negativer Diagnosen an der Prostata sind sowohl technische Gegebenheiten der Materialentnahme als auch in der Diagnostik übersehene Fälle verantwortlich. Der Aspirationsbiopsie nach Franzén kommt eine höhere Treffsicherheit bei

der Materialgewinnung zu als der Harpunierung mit der Tru-Cut-Nadel [28, 39, 40], weil der suspekter Bezirk unter digitaler Kontrolle besser angezielt werden kann und die Materialentnahme fächerförmig aus einem größeren Areal erfolgt. Im Literaturmittel gleichen sich die Raten falsch-negativer Diagnosen der Zytologie mit 7,3% und der der Histologie mit 6,9%. Wir beurteilen daher die Treffsicherheit der histologischen und der zytologischen Diagnostik des Prostatakarzinoms mit je ca. 3% falsch-positiven und ca. 7% falsch-negativen Diagnosen gleich gut.

Histologische Klassifikation

Einen versierten Zytologen vorausgesetzt, kann die Prostatazytologie, wie oben aufgeführt, die meisten malignen Tumoren der Prostata inclusive Übergangsepithelkarzinom, Plattenepithelkarzinom, duktales Adenokarzinom und Sarkom histogenetisch richtig klassifizieren. Auch die verschiedenen Formen der Prostatitis sind bei einiger Erfahrung zytologisch auseinander zu halten. Lediglich die verschiedenen, zum Teil als Präkanzerosen verdächtigten Formen der Hyperplasie und Dysplasie [29, 30] sind zytologisch nicht zu identifizieren. Insgesamt steht also die zytologische Diagnostik der Prostata, auch was die histogenetische Tumorklassifikation und die Klassifikation der Prostatitiden betrifft, der histologischen Diagnostik kaum nach. Ein versierter, verantwortungsvoller Zytologe wird allerdings in jedem Zweifelsfall, in dem er ein zytologisches Bild nicht sicher in eine bekannte diagnostische Kategorie einordnen kann, eine histologische Abklärung veranlassen.

Malignitäts-Grading

Sowohl mit der zytologischen, als auch mit der histologischen Untersuchung ist ein gleichermaßen reproduzierbares (86% interindividuelle Reproduzierbarkeit) prognostisch valides Malignitäts-Grading des Prostatakarzinoms möglich. Abb. 9 zeigt die Absterbekurven der drei Patientengruppen des zytologischen Grading nach Esposti (1972) und Abb. 10 die ähnlich verlaufenden Absterbekurven der drei Patientengruppen nach dem histologischen Grading nach Böcking et al. (1982). Zytologisches und histologisches Grading am selben Karzinom müssen im Prinzip zum selben Ergebnis kommen, auch weil sie zum Teil auf denselben diagnostischen Kriterien beruhen. Faul (1975) fand in 90% eine Übereinstimmung. Ob der an einer Stichprobe ermittelte Malignitäts-Grad für den Tumor als Ganzes repräsentativ ist, ist eine Frage, die gleichermaßen an das zytologische, wie an das histologische Grading gerichtet werden muß. Doch ist die Wahrscheinlichkeit einer repräsentativen Aussage bei der zytologischen Materialgewinnung größer, da sie durch fächerförmiges, mehrfaches Zusteichen repräsentativere Proben entnimmt. Durch eine Überprüfung des mit der einen

Methode ermittelten Malignitäts-Grades mit Hilfe der zweiten Methode wird gewiß die Repräsentativität und prognostische Validität des Malignitäts-Grading beträchtlich verbessert.

Tumor-Regression-Grading

Sowohl zytologisch [43] als auch histologisch [2] ist eine semiquantitative Beurteilung des Tumorregressionsgrades beim Prostatakarzinom möglich. Da vor allem nach Bestrahlung eine Strahlenfibrose der Prostata eintritt und zwischen den Bindegewebsfasern Tumorzellen eingeschlossen sein können, die durch die Aspiration nicht zu gewinnen sind, halten wir die histologische Beurteilung der Tumorregression an der Stanzbiopsie für repräsentativer. Dies auch deshalb, weil der einzig beweisende Befund für einen Therapieerfolg, die Nichtmehr-Nachweisbarkeit von Tumorzellen, in der Zytologie auch Folge technischer Insuffizienz bei der Materialentnahme als Ursache sein kann.

Literatur

1. Alfthan O, Klintrup HE, Koivuniemi A, Taskinen E (1970) *Ann Chir Gynaecol* 59: 226
2. Alken CE, Dhom G, Straube W, Braun JS, Kopper B, Rehker H (1975) *Urologe [A]* 14: 112
3. Böcking A (1978) 8. Dreiländer-Tagung für klinische Zytologie, Freiburg i. Br.
4. Böcking A (1980) *Habil.-Schrift, Universität Freiburg i. Br.*
5. Böcking A (1981) *Acta Cytol* 24: 291
6. Böcking A (1981) *Acta Cytol* 25: 60
7. Böcking A (1981) *Aktuel Urol* 12: 278
8. Böcking A, Kiehn J, Heinzel-Wach M (1982) *Cancer* 50: 288
9. Böcking A (1983) *Radiologe* (zur Publikation angenommen)
10. Dhom G, Kopetzky CD (1974) *Urologe [A]* 13: 96
11. Epstein NA (1976) *Cancer* 38: 2078
12. Esposti PL (1966) *Acta Cytol* 10: 182
13. Esposti PL, Franzén S, Zajicek J, Koss LG (1968) *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*. Lippincott, Philadelphia, p 565
14. Esposti PL (1971) *Scand J Urol Nephrol* 5: 199
15. Faul P, Rabes H (1972) *Urologe [A]* 11: 295
16. Faul P, Prätorius M (1973) *Verh Dtsch Ges Urol* 24: 265
17. Faul P, Schmiedt E (1973) *Int Urol Nephrol* 5: 297
18. Faul P, Praetorius M (1973) *Urologe [A]* 12: 259
19. Faul P (1975) *Fortschr Urol Nephrol* 6
20. Faul P (1978) *Med Welt* 29: 1191
21. Faul P, Schmiedt E, Kern R (1978) *Urologe [A]* 17: 377
22. Faul P (1979) *Arch Geschwulstforsch* 49: 18
23. Ferguson RS (1930) *Am J Surg* 9: 507
24. Ferguson RS (1933) *Can Med Assoc J* 29: 497
25. Franzén F, Giertz G, Zajicek J (1960) *Br J Urol* 32: 193
26. de Voogt HJ, Rathert P, Beyer-Bonn ME (1977) *Urinary cytology*. Springer, Berlin Heidelberg New York
27. Freudenberg N (1980) *Zytopathologie. Farbatlas und Kurzlehrbuch*. Schattauer, Stuttgart New York
28. Heinau H, Knuth O, Löne E, Friedlen U, Kirstaedter HJ (1973) *Verh Dtsch Ges Urol* 24: 256
29. Kastendieck H, Altenähr E, Hüsselmann H, Bressel M (1976) *Z Krebsforsch* 88: 33
30. Kastendieck H (1980) *Pathol Res Pract* 169: 366
31. Kaulen H, Davidts HH, Albrecht KF, Liebegott G (1973) *Verh Dtsch Ges Pathol* 57: 313
32. Leistenschneider W, Nagel R (1979) *Pathol Res Pract* 165: 429
33. Leistenschneider W, Nagel R (1980) *Aktuel Urol* 11: 263
34. Lin BPC, Davies WEL, Harmata PA (1979) *Pathology* 11: 607
35. Linsk JA, Axilrod HD, Solyn R, Delavedaec C (1972) *J Urol* 131: 372
36. Müller HA, Wunsch PH (1981) *Acta Cytol* 25: 480
37. Ramzy I, Larson V (1977) *Acta Cytol* 21: 417
38. Reuter HJ, Schuck W (1971) *Z Urol Nephrol* 64: 857
39. Schmiedt E (1973) *Verh Dtsch Ges Urol* 25: 260
40. Schubert GE, Ziegler H, Völter D (1973) *Verh Dtsch Ges Pathol* 57: 315
41. Soost HJ, Voeth Ch (1978) XIII. Symposium der Internationalen Akademie für Pathologie, Bonn, 24.-26.2.
42. Soost HJ, Baur S (1980) *Gynäkologische Zytodiagnostik*. Thieme, Stuttgart New York
43. Spieler P, Gloor F, Egle N, Bandhauer K (1976) *Virchows Arch [Pathol Anat]* 372
44. Staehler W, Ziegler H, Völter D (1975) *Zytodiagnostik der Prostata. Grundriß und Atlas*. Schattauer, Stuttgart New York
45. Ooms EDM (1981) *Blader carcinoma. A morphometrical study*. Academic proefschrift, Vrije Universiteit, Amsterdam
46. Voeth Ch, Droese M, Steuer G (1978) *Urologe [A]* 17: 367
47. Wullstein HK, Müller H-A (1973) *Verh Dtsch Ges Pathol* 57: 333
48. Ziegler H, Völter D, Schubert GE (1973) *Verh Dtsch Ges Urol* 24: 263

Prof. Dr. A. Böcking
Abteilung Pathologie
Klinikum der RWTH Aachen
Goethestraße 27/29
D-5100 Aachen