

## Pathologie und Epidemiologie des Prostatakarzinoms

A. Böcking

Abteilung Pathologie (Vorstand: Prof. Dr. Ch. Mittermayer), Medizinische Fakultät, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

### Pathology and epidemiology of prostate carcinoma

**Summary.** Cancer of the prostate is a tumor of older men (average age 71 years). Since 1975, in the Federal Republic of Germany the mortality rate of prostatic cancer has not further increased in men over 50 years of age. Its letality rate averages 50%. Since the introduction of the early cancer detection program for men in 1971, carcinomas of the prostate are identified at an yearly increasing rate. In more than 50% of men over the age of 80 latent cancer of the prostate is present. Early prostatic carcinoma primarily spreads intraprostatically and will usually not metastasize after having extended beyond the capsule of the organ. Following lymphatic spread to the regional pelvic lymph nodes, osseous metastases will occur (lumbar vertebral column and pelvic bone) through blood circulation. Only in a late stage lungs and liver will be involved. Cancer of the prostate is staged according to the TNM system. Microscopical diagnosis of prostatic carcinoma is today possible with the same diagnostic accuracy histologically as well as cytologically. The transrectal aspiration biopsy procedure for the cytological diagnosis is followed by nearly no complications and is less distressing for the patient than the punch biopsy. A prognostically valid grading of tumor malignancy is possible by histological as well as by cytological investigation. The prognosis of treated grade I patients is not reduced in comparison to that of healthy males of the same age. Precancerous lesions in the prostate have not yet been ascertained. The effectiveness of radiotherapy applied to prostatic cancer can histologically and cytologically be controlled at the earliest 1 year after discontinuation of therapy.

**Key words:** Prostatic carcinoma – pathology – epidemiology – grading – histological diagnosis – cytological diagnosis – natural history.

**Zusammenfassung.** Das Prostatakarzinom ist ein Tumor des alten Mannes (Durchschnittsalter 71 Jahre). Die Mortalität des Prostatakarzinoms bei über 50jährigen Männern steigt in der Bundesrepublik Deutschland seit 1975 nicht weiter an. Die Letalität des Prostatakarzinoms beträgt durchschnittlich 50%.

Seit Einführung der Krebsvorsorgeuntersuchung für Männer 1971 nimmt die Rate der diagnostizierten Prostatakarzinome stetig zu. Im Alter über 80 Jahren findet sich bei über 50% der Männer ein latentes Prostatakarzinom. Das Prostatakarzinom breitet sich zunächst intraprostatisch aus und metastasiert meist erst, wenn es die Organgrenze überschritten hat. Es metastasiert zunächst lymphogen in die regionären Beckenlymphknoten, dann hämatogen vor allem in das Skelettsystem (Lendenwirbelsäule und Beckenknochen) und erst später in Leber und Lunge. Die Stadienklassifikation des Prostatakarzinoms erfolgt nach dem TNM-System. Die mikroskopische Diagnostik des Prostatakarzinoms ist heute mit gleicher Treffsicherheit sowohl histologisch als auch zytologisch möglich. Die Gewebsentnahme für die zytologische Untersuchung ist aber weniger komplikationsreich und weniger belastend für den Patienten. Sowohl histologisch als auch zytologisch ist ein prognostisch valides Malignitäts-Grading möglich. Die Überlebenswahrscheinlichkeit behandelter Grad I-Prostatakarzinom-Patienten ist nicht geringer als die gleich alter, gesunder Männer. Krebsvorstadien sind in der Prostata noch nicht gesichert. Der Effekt der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms kann frühestens 1 Jahr nach Therapieende histologisch und zytologisch kontrolliert werden.

**Schlüsselwörter:** Prostatakarzinom – Pathologie – Epidemiologie – Malignitäts-Grading – Histo-Diagnostik – Zyto-Diagnostik – Entwicklungsgeschichte.

### Häufigkeit und Epidemiologie

#### Häufigkeit

Das Prostatakarzinom (PK) zeigt in ganz Europa und in Nordamerika eine, seit 1956 statistisch gesicherte Zunahme der Inzidenz und Mortalität [54]. In der Bundesrepublik Deutschland soll das PK mit 9,8% der an Krebs verstorbenen Männer die dritthäufigste männliche Krebstodesursache sein (nach Respirationstrakt und Magen mit je 28,6%) [50]. Die-

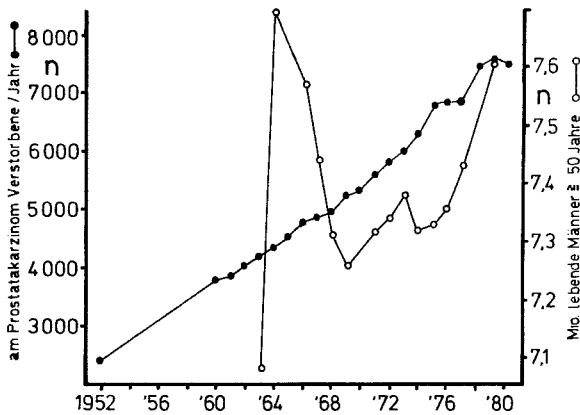


Abb. 1. Mortalität des Prostatakarzinoms in der Bundesrepublik Deutschland: Zahl der am Prostatakarzinom verstorbenen Männer und der lebenden Männer über 50 Jahre pro Jahr [50]. Die Zahl der über 50jährigen Männer nimmt seit 1968 stetig zu.

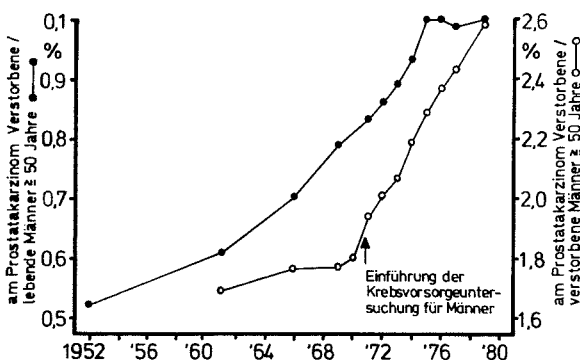


Abb. 2. Mortalität des Prostatakarzinoms in der Bundesrepublik Deutschland: Anteil der am Prostatakarzinom Verstorbenen an den lebenden und verstorbenen Männern über 50 Jahre pro Jahr [50]. Die Mortalität bei den über 50jährigen Männern nimmt seit 1975 nicht weiter zu

se offizielle Todesursachenstatistik der Bundesrepublik beruht aber lediglich auf der Auswertung von Leichenschau­scheinen. Da anlässlich einer Leichenschau in der Praxis aber meist kaum geklärt werden kann, ob der Patient nur *mit* oder auch *an* seinem PK verstorben ist, dürfte die tatsächliche Mortalität eher niedriger sein. In unserem unausgewählten Obduktionsgut beträgt der Anteil der an einem PK Verstorbenen männlichen Krebstoten nur 3,7% [6].

Das PK ist ein Tumor des alten Mannes. Während kaum Todesfälle bei unter 50-Jährigen vorkommen, steigen Morbidität und Mortalität nach dem 50. Lebensjahr exponentiell an [12, 48, 54]. Das Durchschnittsalter von 758 von uns untersuchten Patienten lag bei 71 Jahren.

Die absolute Zahl der am Prostatakarzinom Verstorbenen nahm in der Bundesrepublik seit 1952 bis 1977 zwar stetig zu, seit 1978 ist aber keine weitere Zunahme mehr zu verzeichnen (Abb. 1). Berücksichtigt man, daß der Anteil der über 50jährigen Männer in der BRD auch seit 1968 stetig ansteigt, dann fällt die Zunahme der Mortalität am PK weniger eindrucksvoll aus (Abb. 1). Seit 1975 ist dann sogar eine Stagnation der Mortalität am PK, bezogen auf die

über 50jährigen, lebenden Männer, zu beobachten (Abb. 2). Der Anteil der an, bzw. mit einem PK Verstorbenen an allen verstorbenen Männern über 50 Jahre nimmt allerdings seit 1971 stark zu (Abb. 2). Wir führen dies auf die seit Einführung der Krebsvorsorgeuntersuchung für Männer 1971 gestiegene Rate der entdeckten bzw. klinisch diagnostizierten PK zurück. Seitdem sterben mehr Männer *unter* der Diagnose-PK, was nicht heißt, daß sie auch *daran* gestorben sind. Nach den Untersuchungen von Breslow et al. [12], Ernster et al. [17] und Böcking und Sinagowitz [8] kann man von einer durchschnittlichen Letalität des PK von etwa 50% ausgehen. Das heißt, daß nur etwa jeder zweite Mann, bei dem ein PK diagnostiziert wird, auch daran stirbt.

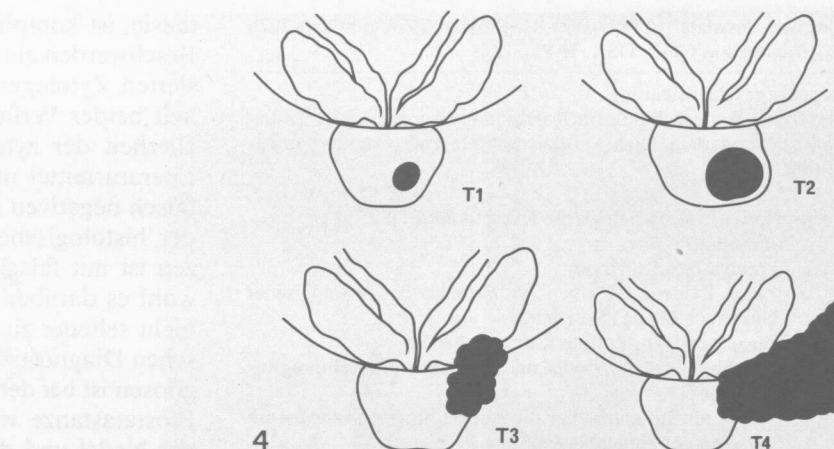
Die Häufigkeit der klinisch noch nicht manifesten, symptomlosen, sog. *latent*en PK, die nur anlässlich einer Autopsie entdeckt werden, ist mit ca. 40% der über 50jährigen und über 50% der über 80jährigen Männer erschreckend hoch [1, 4, 22, 31, 33]. Noch in 12,8% der Prostataresektionen, die ohne Tumorverdacht durchgeführt werden, findet sich ein sog. *inzidentelles* PK [21, 43]. Diese Zahlen machen deutlich, vor welchem großen Kontingent an undiagnostizierten Prostatakarzinomen die Krebsvorsorgeuntersuchung für Männer heute steht. Bei den *latent*en und *inzidentellen* PK handelt es sich meist um hochdifferenzierte Tumoren mit niedrigem Malignitätsgrad [16, 27]. Als *okkultes* PK wird ein Tumor bezeichnet, der anhand histologischer oder histochemischer Untersuchungen als PK identifiziert worden ist, ohne daß der Primärtumor selbst aufgefunden werden konnte [26].

### Epidemiologie

Die Inzidenz des PK zeigt starke geographische und rassische Unterschiede. Eine besonders niedrige Inzidenz des PK wird bei Angehörigen der gelben Rassen beobachtet (Japaner, Chinesen, Mexikaner, Philipinos) [51]. Während Japan mit 3,2–4,3 Erkrankten pro 100000 Einwohner eine niedrige Inzidenz aufweist, liegt diese für Westeuropa und die USA mit 15–33 pro 100000 sehr viel höher [54]. Nach Auswanderung in die USA weisen allerdings auch Japaner eine höhere Erkrankungshäufigkeit auf [54]. In den USA lebende Schwarze erkranken im Vergleich mit der weißen Bevölkerung des Landes mehr als doppelt so häufig am PK [41]. Sozioökonomischen Faktoren scheint keine epidemiologische Bedeutung zuzukommen [17].

### Kausale Pathogenese

Zur kausalen Pathogenese des PK ist wenig Gesichertes bekannt. Eine multifaktorielle Genese erscheint wahrscheinlich. Vorübergehend in Betracht gezogene Einflüsse, wie das Sexualleben oder eine Kadmium bzw. Zink-Exposition konnten nicht bestätigt werden [54]. Eine zunehmende Zahl von Publikationen weist auf eine mögliche Herpes-Virus-



**Abb. 3.** Prostatakarzinom Stadium pT4 mit Infiltration der Samenblasen und des Harnblasenbodens. Kompensatorische Hypertrophie der Harnblasenmuskulatur (sog. Balkenharnblase). Prostata und Harnblase sind ventral und median aufgeschnitten

**Abb. 4.** Schema der T-Stadienklassifikation für das Prostatakarzinom [29]

Beteiligung bei der Entstehung des PK hin [25]. Damit vereinbar ist die Beobachtung, daß Männer mit Promiskuität häufiger am PK erkranken [54]. Hormone spielen in der Karzinogenese des PK keine gesicherte Rolle. Andererseits ist eine androgene Stimulation für das Karzinomwachstum notwendig, da bei Eunuchen keine PK vorkommen [44].

## Makropathologie

### Ausbreitung

Das PK nimmt in 96% der Fälle seinen Ausgang von der äußeren Hälfte des Organs [12]. Alle vier Quadranten sind etwa gleich häufig befallen, eine bevorzugte Lokalisation im hinteren Anteil der Drüse ließ sich nach den Untersuchungen von Breslow et al. [12] nicht nachweisen. Das PK entsteht meist multizentrisch [15, 35]. Die Ausbreitung des Tumors erfolgt zunächst intraprostatisch in der äußeren und mittleren Organzone [37]. Der periurethrale, innere Drüsenbereich wird erst gegen Ende der intraprostatischen Ausbreitung infiltriert [37]. Erst in diesem fortgeschrittenen Tumorstadium kommt es dann zur Harnwegsobstruktion. Dieses Symptom ist daher für eine Frühdiagnose untauglich [20]. Zu einer Invasion der Kapsel kann es dagegen schon in frühen Stadien des Tumors kommen, sie ist aber prognostisch irrelevant. Eine Kapselpenetration, welche eine Verschlechterung der Prognose bedeutet, erfolgt erst spät, da die Denovilliersche Fascie die Tumorausbreitung zunächst hemmt [45]. Schließlich erfolgt die Infiltration der Samenblasen und des Harnblasenbodens (Abb. 3) [42]. Die postoperative, histopathologische Stadien-Klassifikation (pTNM-System) entspricht diesem Ausbreitungsmodus (Tabelle 1, Abb. 4) [33].

### Metastasierung

Wenn das PK metastasiert, werden in der Regel zunächst die regionären Beckenlymphknoten befallen

(Inn. obturatorii, Inn. iliaci interni, Inn. iliaci externi; Abb. 5) und später die juxta-regionären Lymphknoten (Inn. iliaci communes, Inn. paraaortales, Inn. inguinales superficiales et profundi) [36]. Mit fortschreitendem Tumorstadium werden häufiger Lymphknotenmetastasen angetroffen: in 25% im Stadium B nach Jewett et al. [34], und in 63% im Stadium C [5]. Auch die Zahl der befallenen Lymphknoten nimmt stadienabhängig zu von 10% in pT2 auf 26% in pT3 [36]. Es kommt meist erst dann zur lymphogenen Metastasierung, wenn das PK eine bestimmte Größe überschritten hat (etwa 50% des Organvolumens) und die Kapsel penetriert hat [36]. Anlässlich der Obduktion fanden wir in 49% der Fälle mit Prostatakarzinom Lymphknotenmetastasen. Am zweithäufigsten metastasiert das PK in das Skelettsystem (41% im Obduktionsgut) mit Vorzugslokalisation in der unteren Wirbelsäule, dem os sacrum und den Beckenknochen. Abbildung 6 zeigt die Knochenmetastase eines PK in einem Schenkelhals, die zu einer pathologischen Fraktur geführt hatte. Seltenere Fernmetastasen in der Leber (12%, Abb. 7) und in der Lunge (10%, Abb. 8) auf.

## Mikropathologie

### Histologische Klassifikation

Histologisch handelt es sich in 97% der Prostatakarzinome um ein von den Drüsenzellen ausgehendes Adenokarzinom [14]. Dieses kommt in verschiedenen Wachstumsmustern vor, denen eine unterschiedliche maligne Potenz entspricht [11, 32, 46]. Die meisten der PK sind pluriform gebaut, d.h. mehrere dieser Wachstumsmuster liegen nebeneinander vor [14, 37]. Weniger häufig kommen Urothelkarzinome (0,9%) und Plattenepithelkarzinome (0,5%) in der Prostata vor [14]. In Tabelle 2 ist die histologische Klassifikation der epithelialen Prostatatumoren der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 1980 wie-

**Tabelle 1.** Prostata (ICD-O 185) Klassifiziert 1974, bestätigt 1978 (Anerkannt von CNC, DSK, ICPR, JJC)

#### Regeln zur Klassifikation

Die Klassifikation gilt nur für Karzinome. Histologische Verifikation ist erforderlich. Nicht verifizierte Fälle sind gesondert aufzuführen.

#### Postoperative histopathologische Klassifikation: pTNM

##### pT – Primärtumor

- pTis Präinvasives Karzinom
- pT0 Keine Evidenz für einen Primärtumor bei histologischer Untersuchung des Resektats
- pT1 Einzeln oder multiple Karzinomherd(e)
- pT2 Ausgebreitetes Karzinom mit oder ohne Ausdehnung bis zur Kapsel
- pT3 Tumor mit Invasion über die Kapsel hinaus *und/oder* mit Invasion der Samenblasen
- pT4 Tumor mit Invasion der benachbarten Organe
- pTX Tumorerkrankung kann nicht bestimmt werden

##### G – Histopathologisches Grading

- G1 Hoher Grad der Differenzierung
- G2 Mittlerer Grad der Differenzierung
- G3 Geringer Grad der Differenzierung *oder* Entdifferenzierung
- GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

##### pN – Regionäre und juxta-regionäre Lymphknoten

- pN0 Keine Evidenz für einen Befall der regionären Lymphknoten
- pN1 Befall eines einzelnen, homolateralen regionären Lymphknotens
- pN2 Befall kontralateraler *oder* bilateraler *oder* multipler regionärer Lymphknoten
- pN3 Fixierte regionäre Lymphknoten. (Fixierte Masse an der Beckenwand, mit einem freien Raum zwischen der Masse und dem Tumor)
- pN4 Befall juxta-regionärer Lymphknoten
- pNX Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung der regionären *und/oder* juxta-regionären Lymphknoten liegen nicht vor

##### pM-Fernmetastasen

- pM0 Keine Evidenz für Fernmetastasen
- pM1 Fernmetastasen vorhanden
- pMX Die Minimalerfordernisse zur Feststellung von Fernmetastasen liegen nicht vor

##### Stadiengruppierung

Eine Stadiengruppierung wird derzeit nicht empfohlen.

dergegeben. Mit aufgenommen ist dort auch der jüngste Nomenklaturvorschlag des „Urologisch-Pathologischen Arbeitskreises: Prostatakarzinom“, der am 3.7. 1982 in Homburg/Saar verabschiedet wurde.

#### *Histologische und zytologische Diagnostik*

Vor jeder Therapie muß ein PK entweder histologisch an einer Stanzbiopsie oder zytologisch an einer Aspirationsbiopsie verifiziert worden sein. Die Stanzbiopsie mit der Tru-cut-Nadel (Durchmesser: 2 mm) erfordert eine Antibiotikaphylaxe, ist schmerzhaft und bereitet gelegentlich Komplikationen wie Blutungen und Infektionen [28]. Die Aspirationsbiopsie mit dem Punktionsbesteck nach Franzén [23] erfolgt mit einer präzise in den suspekten Knoten zu dirigierenden 0,6 mm dicken Nadel, erfordert keine antibiotische Prophylaxe oder Anäs-

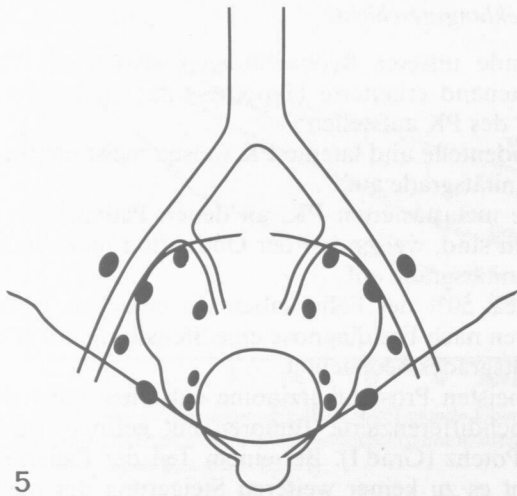
thesie, ist komplikationsärmer und bereitet weniger Beschwerden als die Stanzbiopsie [19, 28]. Einen versierten Zytologen vorausgesetzt, ist die Treffsicherheit beider Verfahren heute gleich gut. Die Treffsicherheit der zytologischen Untersuchung wird im Literaturmittel mit 2,7% falsch positiven und 8,5% falsch negativen Diagnosen angegeben [9]. Auch bei der histologischen Untersuchung der Prostatastanzen ist mit falsch positiven Fällen zu rechnen (obwohl es darüber kaum Publikationen gibt), die hier nicht seltener zu erwarten sind, als bei der zytologischen Diagnostik. Die Rate der falsch negativen Diagnosen ist bei der histologischen Untersuchung einer Prostatastanz wegen der geringeren Zielsicherheit der Nadel und der geringeren Repräsentativität der Gewebsentnahme nicht geringer als bei der Zellaspiration in geübter Hand [19].

Für eine Provokation von Fernmetastasen durch die diagnostische Gewebsentnahme oder eine Tumorausbreitung im Stichkanal [40] gibt es keine stichhaltigen Beweise [38]. Der Nachweis einer durchaus möglichen Verschleppung einzelner Tumorzellen durch derartige diagnostische Manipulationen ist noch nicht gleichbedeutend mit deren metastatischen Angehen, da sie meist durch das Immunsystem abgetötet werden.

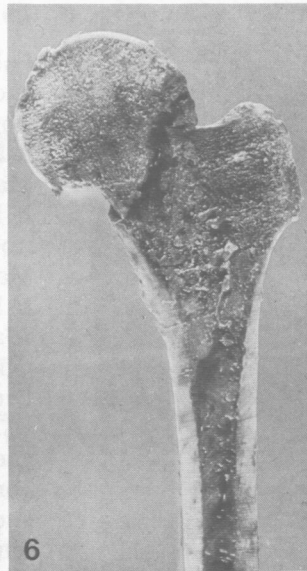
#### *Malignitäts-Grading*

Während eine histologische Tumorklassifikation Neoplasien primär nach der verschiedenen Histogenese unterscheidet (Adeno-Plattenepithel-, Urothelkarzinome z. B.), trennt ein Malignitäts-Grading histogenetisch einheitliche Tumoren (z. B. das Adenokarzinom) in Gruppen unterschiedlicher Dignität bzw. Prognose. Ein Malignitäts-Grading soll ein skalares Maß für die maligne Potenz des Tumors liefern, d. h. die Malignitätsgrade müssen mit der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten korrelieren. Für das PK sind einige histologische Grading-Verfahren vorgeschlagen worden, von denen viele entweder nie auf ihre prognostische Relevanz oder auf ihre Reproduzierbarkeit hin untersucht worden sind [11]. Böcking und Sommerkamp schlugen 1980 ein dreistufiges, kombiniertes, histologisches Malignitäts-Grading für das PK vor [11], bei dem sowohl das histologische Wachstumsmuster, wie auch der Grad der Kernanplasie berücksichtigt werden (Abb. 9–11). Der Tumor wird nach dem am geringsten differenzierten Anteil benannt. Die interindividuelle Reproduzierbarkeit dieses Grading-Verfahrens beträgt 91% [11]. Es zeigte sich, daß die Überlebenswahrscheinlichkeit behandelter Patienten mit einem Grad I-PK sich nicht von der gleich alter, gesunder Männer unterscheidet (Abb. 12). Bei keinem Patienten mit Grad I-Karzinom konnten Metastasen nachgewiesen werden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit Graden I, II und III unterschieden sich signifikant voneinander. Da die maligne Potenz eines Tumors bestimmt, wie schnell fortgeschrittene klinische Stadien erreicht werden, ist der Stadienablauf des Tumorleidens letztlich vom Malignitätsgrad





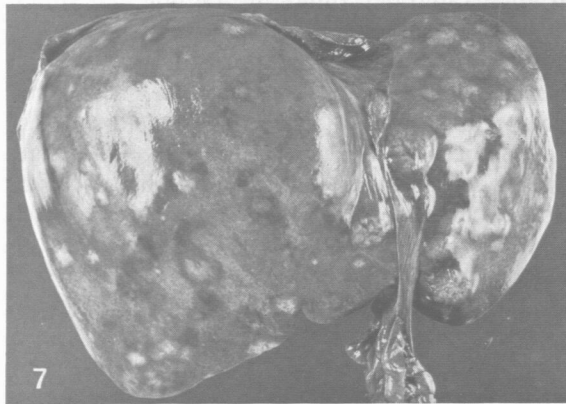
5



6



8



7

Abb. 5. Schema der regionären Lymphknoten der Prostata [29]

Abb. 6. Prostatakarzinom Stadium pM1 mit einer Knochenmetastase im Schenkelhals, die zu einer pathologischen Fraktur geführt hat

Abb. 7. Prostatakarzinom Stadium pM1 mit multiplen bis 4 cm großen Lebermetastasen

Abb. 8. Prostatakarzinom Stadium pM1 mit multiplen bis 2 cm großen Metastasen in der linken Lunge

**Tabelle 2.** Internationale histologische Klassifikation der Prostatakarzinome der WHO, 1980 [46]. In Klammern: der vom „Urologisch-Pathologischen Arbeitskreis: Prostatakarzinom“ 1982 verabschiedete Nomenklaturvorschlag

|                                                      | ICD-O-M-Code |
|------------------------------------------------------|--------------|
| 1. Adenokarzinom (Prostatakarzinom)                  | 8140/3       |
| a. kleindrüsige (wenig differenziertes, glanduläres) |              |
| b. großdrüsige (hoch differenziertes, glanduläres)   |              |
| c. cribriform (cribriformes)                         |              |
| d. solide/trabekulär (solides/tubuläres)             |              |
| 2. Übergangsepithelkarzinom (dito)                   | 8120/3       |
| 3. Plattenepithelkarzinom (dito)                     | 8070/3       |
| 4. Undifferenziertes Karzinom (dito)                 | 8023/3       |

abhängig. Ein gutes Malignitäts-Grading liefert daher auch ohne Information zum Staging prognostisch relevante Angaben. Dies gilt vor allem, wenn das klinische Staging schlecht reproduzierbar ist, wie dies beim Prostatakarzinom der Fall ist.

Auch die zytologische Untersuchung ermöglicht ein prognostisch relevantes Malignitäts-Grading des PK. Esposti zeigte dies erstmals 1971 [18]. Er konnte ebenfalls drei Gruppen des PK mit deutlich unterschiedlicher Lebenserwartung unterscheiden (Abb. 13). Dieses Verfahren war nur durch andere schwer reproduzierbar [55]. Wir haben daher ein neues zytologisches Verfahren zum Malignitäts-Grading des PK entwickelt, das eine Reproduzierbarkeit von 86%

hat [10]. Dabei werden ebenfalls drei verschiedene Malignitätsgrade unterschieden und zwar aufgrund der Bewertung von sechs verschiedenen, prognostisch relevanten Kriterien (Abb. 14–16).

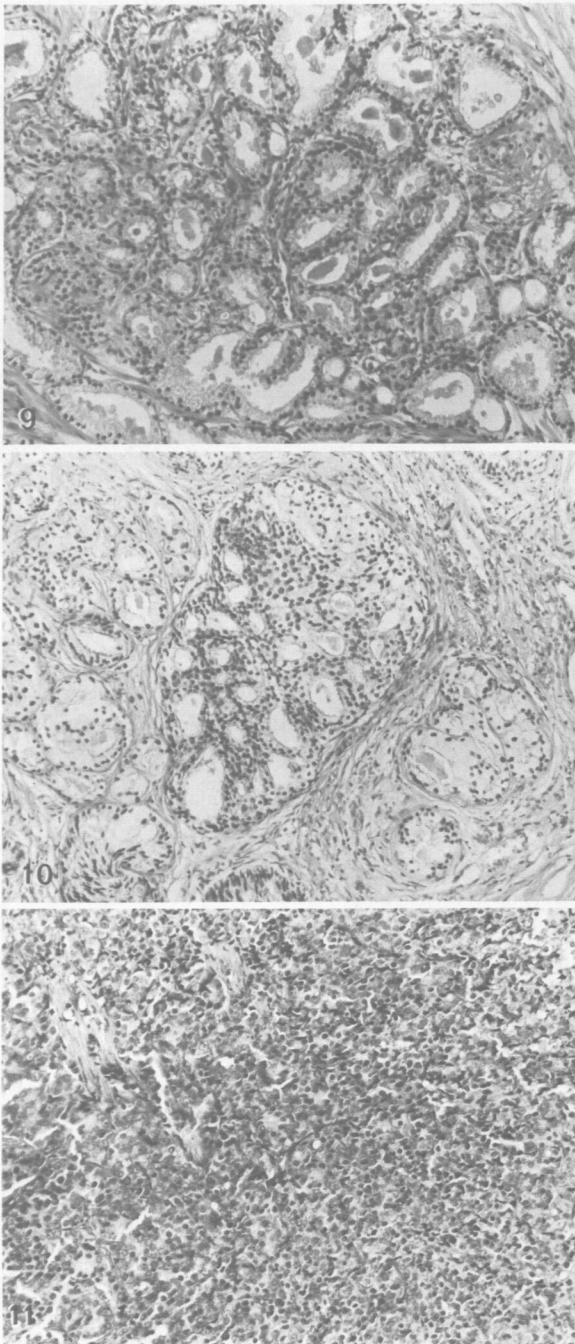
Die Graderungsergebnisse werfen die Frage auf, ob Patienten mit einem Grad I-PK, zumal in einem frühen klinischen Stadium, einen Vorteil von einer Therapie erwarten können [11], da auch die Therapie mit einem gewissen Risiko quoad vitam behaftet ist. Zur Diskussion steht alternativ eine engmaschige klinische Kontrolle und eine Überwachung des Malignitätsgrades, der sich nach unseren Untersuchungen im Laufe mehrerer Jahre steigern kann [11].

Histologisches und zytologisches Malignitäts-Grading müssen im Prinzip zum selben Ergebnis kommen, da sie z. T. auch auf denselben diagnostischen Kriterien beruhen. Faul [19] fand in 90% eine Übereinstimmung zwischen histologischem und zytologischem Differenzierungsgrad.

## Formale Pathogenese

### Krebsvorstadien

Unter verschiedenen morphologisch als „dysplastisch“ zu bezeichnenden Veränderungen der Prostata bestehen derzeit nur für die *atypische Hyperplasie* gewisse Indizien, daß es sich dabei um eine Präkanzerose handeln kann [39]. Die Entwicklung eines PK



**Abb. 9.** Prostatakarzinom Grad I (histologisch): hoch- und wenig differenziertes Adenokarzinom mit geringer Kernanaplasie. Färbung: H. & E., 120 ×

**Abb. 10.** Prostatakarzinom Grad II (histologisch): wenig differenziertes und cribriformes Adenokarzinom mit mittlerer Kernanaplasie. Färbung: H. & E., 120 ×

**Abb. 11.** Prostatakarzinom Grad III (histologisch): solides, undifferenziertes Karzinom mit starker Kernanaplasie. Färbung: H. & E., 120 ×

aus einer atypischen Hyperplasie ist jedoch noch nicht bewiesen worden. Derzeit sollte die histologische Diagnose einer atypischen Hyperplasie lediglich eine klinische Überwachung des Patienten veranlassen aber keine therapeutische Intervention.

### Entwicklungsgeschichte

Folgende unserer Beobachtungen lassen uns die nachstehend erläuterte Hypothese zur „natural history“ des PK aufstellen:

1. Inzidentelle und latente PK weisen meist niedrige Malignitätsgrade auf.
2. Die metastasierten PK, an denen Patienten verstorben sind, weisen bei der Obduktion meist hohe Malignitätsgrade auf.
3. In ca. 50% der Fälle haben wir zwischen 1 und 8 Jahren nach Erstdiagnose eine Steigerung des Malignitätsgrades beobachtet.

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 PK gar nicht mehr, weil er vorher eines anderen, meist natürlichen Todes stirbt. Aus bisher ungeklärten Gründen schreitet bei einem Teil der Patienten der Prozeß der Malignitätssteigerung aber schneller fort. Der Tumor wird auch immunologisch nicht mehr beherrscht, er breitet sich aus und der Patient erreicht fortgeschrittene klinische Stadien, bis er schließlich wegen Tumorkachexie, Metastasen o.ä. an dem mittlerweile hoch maligne gewordenen Tumor (Grad III) verstirbt. Ungeklärt bleibt vorerst die Frage, ob und wann aus einem wenig malignen Prostatakarzinom ein hoch maligner Tumor mit schneller Progredienz wird. Dieser Umschlag in eine hohe maligne Potenz ist aber durch eine Kontrolle des Malignitätsgrades zu erfassen.

### Morphologische Kontrolle der Tumorregression nach Strahlentherapie

Die perkutan oder interstitiell applizierte, therapeutische Strahlendosis tötet Zellen nicht unmittelbar, sondern setzt Schäden an Membranen der Zelle und an der DNS, die erst nach Durchlaufen weiterer Phasen des Zellzyklus apparent werden. Einziges sicheres Äquivalent einer irreversiblen Strahlenschädigung der Zelle ist der Nachweis von Nekrose-Äquivalenten. Diese sind aber beim PK, abhängig von der langsamen Proliferation des Tumors, erst nach vielen Monaten zu erwarten. Ein Jahr nach Bestrahlung des Karzinoms sind noch etwa 40% der Prostatabiopsien positiv und erst nach 2 Jahren ist der volle Effekt der Strahlentherapie nachweisbar (noch 20% positive Biopsien) [13]. Eine Biopsie vor Ablauf eines Jahres nach Bestrahlung kann bestenfalls nachweisen, daß Tumorzellen nekrotisch geworden sind, die volle Wirkung der Strahlentherapie wird man erst 2 Jahre nach Therapieende histologisch beurteilen können. Sind dann noch Tumorzellen nachweisbar, kann dies auch dann noch als Therapieerfolg gewertet werden, wenn die verbliebenen Karzinomzellen hoch differenziert (Grad I) sind, da ihre maligne Potenz dann wahrscheinlich für eine weitere Ausbreitung nicht



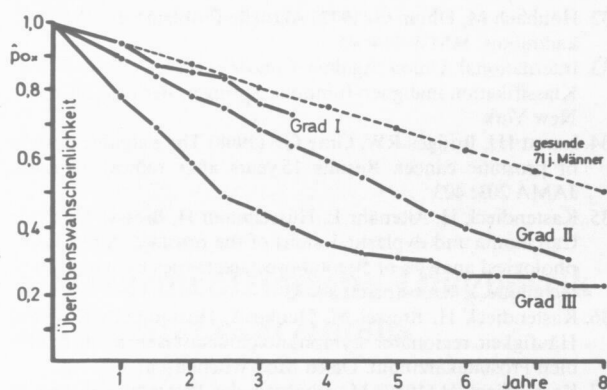


Abb. 12. Mit den Jahren unterschiedlich abnehmende Überlebenswahrscheinlichkeiten behandelter Prostatakarzinompatienten mit den histologischen Graden I–III [11]

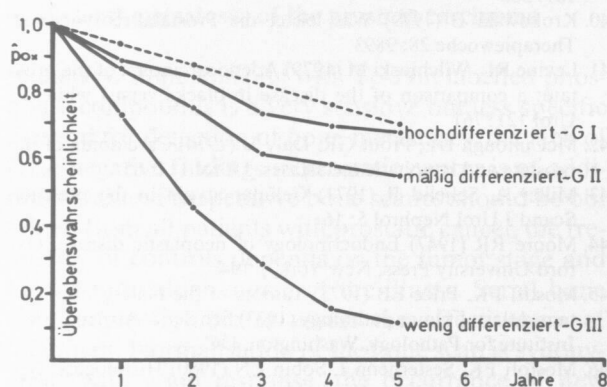


Abb. 13. Mit den Jahren unterschiedlich abnehmende Überlebenswahrscheinlichkeiten behandelter Prostatakarzinompatienten mit den zytologischen Graden I–III [18]

ausreicht. Die weniger differenzierten (Grad II–III), schneller proliferierenden Tumorzellen haben eine größere Wahrscheinlichkeit in einer strahlensensiblen Zyklusphase getroffen zu werden und werden daher eher nekrotisch, als die langsam proliferierenden, differenzierteren Tumorzellen. Wir schlagen daher vor, an den nach Bestrahlung verbliebenen Tumorzellen wiederum ein Malignitäts-Grading durchzuführen. Sowohl für die histologische, wie für die zytologische Untersuchung sind geeignete Verfahren zum „Regressionsgrading“ des PK vorgeschlagen worden [2, 49].

Der histologische Schnitt durch das leere „Bett“ eines Jod<sup>125</sup>-seed in einem pluriform gebauten Prostatakarzinom 9 Monate nach Implantation demonstriert anschaulich die Effekte der Strahlentherapie: einerseits sieht man einen Tumor-freien, fibrosierten Bezirk, andererseits noch Reste eines hoch differenzierten Adenokarzinoms. Die ursprünglich vorhandenen, weniger differenzierten Drüsenanteile (Grad III) sind bereits nekrotisch und abgeräumt.

## Literatur

1. Akazaki K, Stemmermann GN (1973) Comparative study of latent carcinoma of the prostate among Japanese in Japan and Hawaii. J Natl Cancer Inst 50: 1137

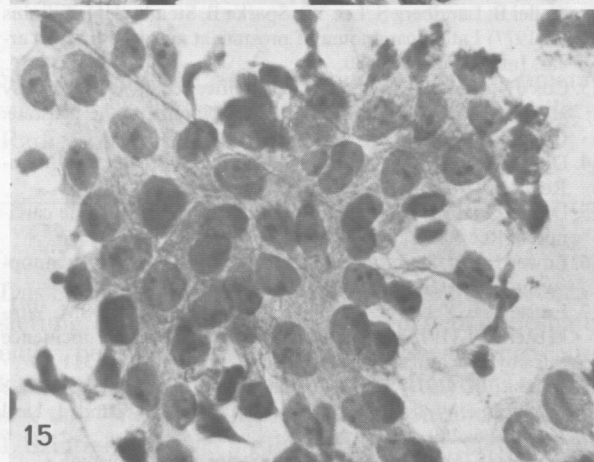
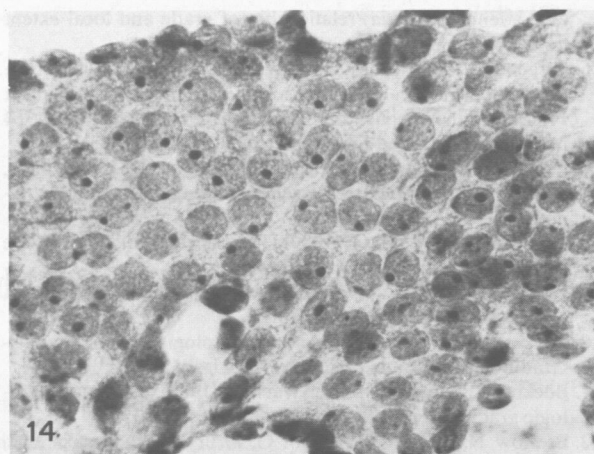


Abb. 14. Prostatakarzinom Grad I (zytologisch). Färbung: Papanicolaou, 480 ×

Abb. 15. Prostatakarzinom Grad II (zytologisch). Färbung: Papanicolaou, 480 ×

Abb. 16. Prostatakarzinom Grad III (zytologisch). Färbung: Papanicolaou, 480 ×

2. Alken CE, Dhom G, Straube W, Braun JS, Kopper B, Rehker H (1975) Therapie des Prostatakarzinoms unter Verlaufskontrolle (III). Urologe [A] 14: 112
3. Altenähr E, Kastendieck H, Siefert H (1979) Coincidence of prostatic carcinoma and dysplasia in total prostatectomies and in autopsies. Verh Dtsch Ges Pathol 63: 415
4. Baron E, Angrist A (1941) Incidence of occult adenocarcinoma of the prostate after 50 years of age. Arch Pathol 32: 787
5. Barzell W, Bean MA, Hilaris BS, Whitmore WF (1977) Pros-

- tatic adenocarcinoma: relationship of grade and local extent to the pattern of metastases. *J Urol* 118: 278
6. Berger H (1980) Todesursachen bei Malignompatienten im Obduktionsgut des Pathologischen Instituts der Universität Freiburg. Ein Vergleich der Zeiträume 1950–1954, 1960–1964 und 1970–1974. *Med Diss, Universität Freiburg i. Br.*
  7. Böcking A, Sinagowitz E, Thon W, Nattenmüller E, Wagner J, Sandritter W (1979) Histologisches Grading des Prostatakarzinoms. *Med Welt* 30: 275
  8. Böcking A, Sinagowitz E (1980) Histologic grading of prostatic carcinoma. *Pathol Res Pract* 168: 115
  9. Böcking A (1980) Grading des Prostatakarzinoms. *Habilschr, Universität Freiburg i. Br.*
  10. Böcking A (1981) Reproduzierbares zytologisches Malignitäts-Grading des Prostatakarzinoms. *Akt Urol* 12: 278
  11. Böcking A, Kiehn J, Heinzl-Wach M (1982) Combined histologic grading of prostatic carcinoma. *Cancer* 50: 288
  12. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, Lundberg S, Lee YS, Sparke B, Stemby NH, Tulinius H (1977) Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *Int J Cancer* 20: 680
  13. Cox JD, Stoffel ThJ (1977) The significance of needle biopsy after irradiation for stage C adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 40: 156
  14. Dhom G, Kopetzky CD (1974) Ein Jahr Prostatakarzinom-Register. *Urologe [A]* 13: 96
  15. Dhom G (1977) Classification and grading of prostatic carcinoma. *Rec Res Cancer Res* 60: 14
  16. Edwards CN, Steinhörsson E, Nicholson D (1953) An autopsy study of latent prostate cancer. *Cancer* 6: 531
  17. Ernster VL, Selvin S, Sacks ST, Austin DF, Brown SM, Winkelstein W (1978) Prostatic cancer: mortality and incidence rates by race and social class. *Am J Epidemiol* 107: 311
  18. Espositi PL (1971) Cytologic malignancy grading of prostatic carcinoma by transrectal aspiration biopsy. *Scand J Urol Nephrol* 5: 199
  19. Faul P (1975) *Prostata-Zytologie*. Steinkopf, Darmstadt
  20. Faul P (1978) Vorsorgeuntersuchung und rationelle Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Med Welt* 29: 1191
  21. Ferguson RS (1933) Recent advances in the diagnosis of carcinoma of the prostate. *Can Med Assoc J* 29: 497
  22. Franks LM (1977) Etiology and epidemiology of human prostatic disorders. In: Tannenbaum M (ed) *Urologic pathology: the prostate*. Lea and Febiger, Philadelphia, p 23
  23. Franzén F, Giertz G, Zajicek J (1960) Cytological diagnosis of prostatic tumors by transrectal aspiration biopsy: a preliminary report. *Br J Urol* 32: 193
  24. Frentzel-Beyme R, Leutner R, Wagner G, Wiebelt H (1979) *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland*. Springer, Berlin Heidelberg New York
  25. Geder L, Rapp F (1980) Herpesvirus and prostate carcinogenesis. *Arch Androl* 4: 71
  26. Greene LF, Simon HB (1955) Occult carcinoma of prostate; clinical and therapeutic study of 83 cases. *JAMA* 158: 1494
  27. Green N, Melbye RW, George FW, Morrow J (1974) Radiation therapy of inoperable localized prostatic carcinoma: an assessment of tumor response and complications. *J Urol* 111: 662
  28. Heinau H, Knuth O, Löhe E, Fiedler U, Kirstaedter HJ (1973) Vergleichende Untersuchungen der Saug- und Stanzbiopsie der Prostata. *Verh Dtsch Ges Urol* 24: 256
  29. Hendry WF (1981) Prostate cancer: surgery. *Rec Res Cancer Res* 78: 119
  30. Hilaris BS (1974) Radiation therapy and pelvic node dissection in the management of cancer of the prostate. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 121: 832
  31. Hirst AE, Bergmann RT (1954) Carcinoma of the prostate in men 80 or more years old. *Cancer* 7: 136
  32. Hohbach M, Dhom G (1972) Aktuelle Probleme des Prostatakarzinoms. *MMW* 114: 45
  33. International Union Against Cancer (UICC) (1979) *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Springer, Berlin Heidelberg New York
  34. Jewett HJ, Bridges RW, Gray GF (1968) The palpable nodule of prostatic cancer. Results 15 years after radical excision. *JAMA* 203: 403
  35. Kastendieck H, Altenähr E, Hüsselmann H, Bressel M (1976) Carcinoma and dyplastic lesions of the prostate. A histomorphological analysis of 50 total prostatectomies by step-section technique. *Z Krebsforsch* 88: 33
  36. Kastendieck H, Bressel M, Henke A, Hüsselmann H (1980) Häufigkeit regionärer Lymphknotenmetastasen beim operablen Prostatakarzinom. *Dtsch Med Wochenschr* 105: 14
  37. Kastendieck H (1980) Morphologie des Prostatakarzinoms in Stanzbiopsien und totalen Prostatektomien. *Pathologe* 2: 31
  38. Kastendieck H (1980) Prostatic carcinoma. Aspects of pathology, prognosis and therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 96: 131
  39. Kastendieck H (1980) Correlations between atypical primary hyperplasia and carcinoma of the prostate. *Pathol Res Pract* 169: 366
  40. Krokowski E (1979) Was leistet die Prostatakrebsvorsorge. *Therapiewoche* 28: 9893
  41. Levine RL, Wilchinski M (1979) Adenocarcinoma of the prostate: a comparison of the disease in blacks versus whites. *J Urol* 121: 761
  42. McCullough DL, Prout GR, Daly JJ (1974) Carcinoma of the prostate and lymphatic metastases. *J Urol* 111: 65
  43. Miller A, Seljelid R (1971) Cellular atypia in the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 5: 16
  44. Moore RR (1947) *Endocrinology of neoplastic disease*. Oxford University Press, New York, p 194
  45. Mostofi FK, Price EB (1973) Tumors of the male genital system. *Atlas of tumor pathology* (1973) Sec Ser 8. Armed Forces Institute for Pathology, Washington, DC
  46. Mostofi FK, Sesterhenn I, Sobin LN (1980) Histological typing of prostate tumors. World Health Organisation, Geneva
  47. Schröder FH, Belt E (1975) Carcinoma of the prostate: a study of 213 patients with stage C tumors treated by total perineal prostatectomy. *J Urol* 114: 257
  48. Sökeland J (1978) Das Prostatakarzinom. *Dtsch Ärztebl* 75: 939
  49. Spieler P, Gloor F, Egle N, Bandhauer K (1976) Cytological findings in transrectal aspiration biopsy on hormone- and radio-treated carcinoma of the prostate. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 372: 149
  50. Statistisches Bundesamt Wiesbaden (1981) Sterbefälle nach Todesursachen (Einzelnachweis), 1952–1980
  51. Steiner PE (1954) *Cancer: race and geography*. Williams and Wilkins, Baltimore
  52. Tannenbaum M (1975) Transitional cell carcinoma of prostate. *Urology* 5: 674
  53. Thompson GJ (1942) Transurethral resection of malignant lesions of the prostate gland. *JAMA* 120: 1105
  54. Tulinius H (1977) Epidemiology of prostate carcinoma. *Rec Res Cancer Res* 60: 3
  55. Voeth Ch, Droese M, Steuer G (1978) Erfahrungen mit dem zytologischen Grading beim Prostatakarzinom. *Urologe [A]* 17: 367

Prof. Dr. A. Böcking  
Abteilung Pathologie  
Medizinische Fakultät  
Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule  
Forckenbeckstraße  
D-5100 Aachen