

Eine Beziehung im Wandel

# Pathologie und das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes in der Schweiz und steht an zweiter Stelle der tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen ([http://www.nicer.org/assets/files/skb1-2013\\_nicer\\_prostate\\_cancer\\_survival.pdf](http://www.nicer.org/assets/files/skb1-2013_nicer_prostate_cancer_survival.pdf)). Die Kenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese des Prostatakarzinoms sind angesichts der klinischen und molekularen Heterogenität sowie Komplexität der genetischen Grundlagen noch sehr lückenhaft, zumal nicht eine einzelne genetische Veränderung, sondern eher die Summe mehrerer Ereignisse zur Entstehung und Progression beitragen.

**Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent de l'homme en Suisse et se situe à la deuxième place des cancers mortels ([http://www.nicer.org/assets/files/skb1-2013\\_nicer\\_prostate\\_cancer\\_survival.pdf](http://www.nicer.org/assets/files/skb1-2013_nicer_prostate_cancer_survival.pdf)). Les connaissances de l'étiologie et de la pathogenèse du cancer de la prostate en face de l'hétérogénéité clinique et moléculaire et de la complexité des données de la base génétique sont encore très incomplètes, surtout parce que pas un seul changement génétique, mais plutôt la somme de plusieurs événements contribuent au développement et à la progression.**

Im Klinikalltag stellt das Prostatakarzinom aufgrund seines ausgesprochen variablen Verlaufs eine grosse Herausforderung dar. Die derzeit verfügbaren diagnostischen Parameter sind für eine individuelle prognostische Einschätzung nicht ausreichend. Ein Screening mittels PSA Bestimmung resultiert zwangsläufig in einer Überbehandlung des grössten Teils der Patienten: Der Preis für einen verhinderten Todesfall wird mit 48 Überbehandlungen beziffert (1). Unter bestimmten Bedingungen kann statt einer sofortigen Behandlung kontrolliertes Zuwarten, also eine sorgfältige Überwachung des Patienten (sogenannte „active surveillance“) die bessere Alternative sein. Vor allem dann, wenn Hinweise auf eine günstige Prognose vorliegen (unauffälliger Tastbefund, niedriger PSA-Wert (< 10 ng/ml), gute Differenzierung (Gleason-Score ≤ 6)), ist eine regelmässige Beobachtung des Tumors und Überwachung des PSA-Wertes gut vertretbar. Insbesondere bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen bedeutet ein Therapieaufschub häufig auch einen Gewinn an Lebensqualität (2).

Nach Einführung des PSA-Screenings haben sich die Selektionskriterien für Prostatabiopsien grundlegend geändert. Dadurch ist die Pathologie mit einer ständig zunehmenden Gesamtzahl von Prostatabiopsien, aber auch mit steigenden Biopsienzahlen pro Patient konfrontiert, wobei zahlreiche unterschiedliche Biopsieschemata existieren. Aus diesem Grund muss die histopathologische Berichterstattung über Prostatabiopsien angepasst werden. Dabei ist es die Aufgabe des Pathologen (Der Begriff « Der Pathologe » bezieht sich in diesem Artikel sowohl auf Pathologinnen als auch auf Pathologen.), möglichst viel Information für den individuellen Patienten mitzuteilen, indem er die Prognose und die Ausdehnung



**Dr. med.  
Kirsten D. Mertz**  
Liestal



**Prof. Dr. med.  
Lukas Bubendorf**  
Basel

des Tumors einschätzt und eventuelle Karzinomvorstufen erfasst, um so mit dem behandelnden Arzt eine optimale Therapieplanung zu ermöglichen.

Die am besten untersuchten prognostischen Marker für das Prostatakarzinom sind der präoperative PSA-Wert, das TNM Stadium und das Grading nach Gleason (Abb. 1). Der weitaus überwiegende Anteil der Prostatakarzinome (97%) sind „gewöhnliche“ Adenokarzinome. Neuroendokrine oder kleinzellige Prostatakarzinome sind deutlich seltener und haben eine wesentlich schlechtere Prognose. Die meisten prognostisch relevanten Parameter kann der Pathologe zuverlässig bestimmen. Bei Stanzbiopsien und transurethralen Resektaten der Prostata gilt es, ein weites Spektrum von „atypischen drüsigen Läsionen“ von einem Karzinom abzugrenzen. Im Gegensatz zu benignen Prostatadrüsen besitzen die Drüsen eines Prostatakarzinoms keine Basalzellen. Das Fehlen von Basalzellen lässt sich in unklaren Fällen mittels immunhistochemischer Färbungen für Basalzellmarker (CK5/6, p63) in der Routinediagnostik belegen (Abb. 2). Zusätzlich können relativ karzinomtypische Marker (AMACR), die in benignen Drüsen nicht oder nur selten exprimiert werden, zur Sicherung der Diagnose eingesetzt werden (Abb. 2).

Adenokarzinome der Prostata lassen sich durch unterschiedliche histologische Wachstumsmuster unterteilen, was für das histologische Grading zur Prognoseeinschätzung verwendet wird. Jedes histopathologisch diagnostizierte Prostatakarzinom muss nach Gleason gradiert werden (3). Beim Gleason Grading werden 5 verschiedene Wachstumsmuster definiert, denen die Zahlen 1 bis 5 zugeordnet sind, wobei 1 das am besten differenzierte Muster und 5 das am wenigsten differenzierte Muster bezeichnet (Abb. 1). Die beiden quantitativ vorherrschenden Komponenten eines Adenokarzinoms der Prostata werden addiert, und dieser Wert (der sogenannte Gleason-Score), der zwischen 2 und 10 liegt, liefert eine Aussage über die Prognose. Das primäre Wachstumsmuster wird zuerst genannt und stellt den mengenmässig grössten Anteil dar. Das sekundäre Muster entspricht dem zweithäufigsten Anteil und wird an zweite Stelle gesetzt. Liegt nur ein Grad vor, wird dieser Grad verdoppelt und zum Gleason-Score zusammengezählt. Dieser Wert ist auch bei sehr kleinen Tumoren bestimmbar. Er gilt neben

dem Tumorstadium als wichtigster prognostischer Faktor. Je niedriger der Gleason-Score ist, desto höher ist die Überlebensrate bzw. desto besser ist die Prognose des Patienten.

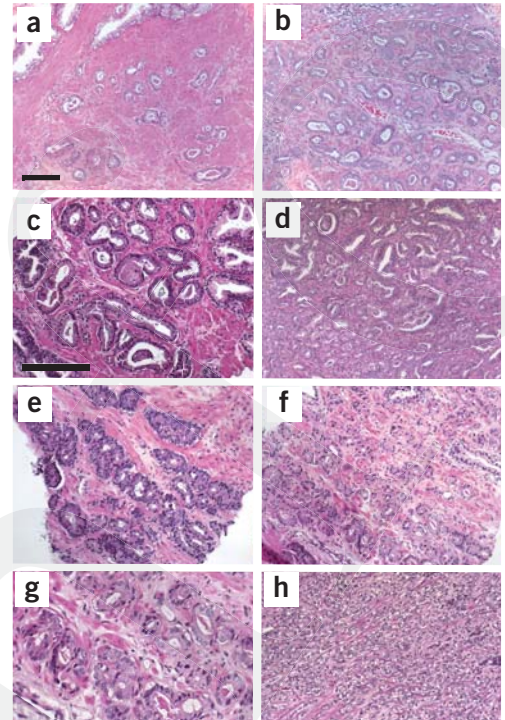
Das Grading System nach Gleason wurde in den letzten Jahren aktualisiert und verbessert (4). Um ein Maximum an Information zu gewinnen, werden die Biopsien aus den einzelnen Prostataregionen getrennt untersucht. Dadurch kann der Tumor innerhalb der Prostata bei positiver Biopsie grob lokalisiert werden. Der Gleason-Score sollte für jeden positiven Biopsiezylinder separat bestimmt werden. Zusätzlich wird empfohlen, einen globalen Gleason-Score unter Berücksichtigung aller Biopsien anzugeben. Liegen in einem Biopsiezylinder mehr als zwei Gleason-Grade vor, so muss der aggressivste Grad unabhängig von seinem Anteil am Tumolvolumen berücksichtigt werden. Niedrigere Gleason-Scores von 2 bis 4 sollten in Prostatabiopsien nicht vergeben werden. Prostatakarzinome mit erkennbaren therapieassoziierten Veränderungen nach vorangegangener Strahlen- oder Hormontherapie sollten nicht graduiert werden, da die morphologischen Therapieeffekte den Gleason Score verfälschen können.

Ein wesentlicher prognostischer Faktor ist auch die Quantifizierung der Karzinomausdehnung innerhalb der Prostatabiopsien. Dafür wird meist angegeben, wie viel Prozente eines Zylinders vom Karzinom befallen sind. Ausserdem wird die Anzahl der tumorbefallenen Stanzbiopsien angegeben. Eine perineurale Tumorausbreitung muss nicht zwingend erwähnt werden, da sie keine unabhängige prognostische Bedeutung besitzt.

Voraussetzung für die optimale histologische Diagnostik ist die gute Kooperation zwischen Urologen und Pathologen. Am Operationspräparat kann das Tumorstadium, ebenso wie der R-Status (Vorhandensein von Residualtumor), nur gemeinsam vom Pathologen und vom behandelnden Arzt in Zusammenschau aller verfügbaren histopathologischen und klinischen Informationen festgelegt werden. Vom Pathologen ist in Bezug auf den R-Status zu bestimmen, ob der chirurgische Resektionsrand tumorfrei ist. Im Gegensatz zu anderen soliden Tumoren spielt der Abstand der Karzinominfiltrate

Abb. 1:

Die häufigsten Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms gemäss Gradierungssystem nach Gleason. Massstab in (a) für (a, b, d) und Massstab in (c) für (c, e, f, h) entspricht jeweils 200 µm. Massstab in (g) für (g) entspricht 100 µm. (a-c) Beispiele für Wachstumsmuster 3 nach Gleason mit einzelnen, klar voneinander abgrenzbaren Karzinomdrüsen. (d-f) Beispiele für Wachstumsmuster 4 nach Gleason mit fusionierten Karzinomdrüsen. (g) Wachstumsmuster 4 nach Gleason. Bei stärkerer Vergrößerung fallen die prominenten Nukleolen der fusionierten Karzinomdrüsen auf. (h) Wachstumsmuster 5 nach Gleason mit einzelnen Karzinomzellen, welche keine Drüsen mehr bilden. Dieses Wachstumsmuster bezeichnet das am wenigsten differenzierte Muster. Der sogenannte Gleason-Score ergibt sich aus der Summe der beiden häufigsten Wachstumsmuster, wobei die erste Zahl dem prädominanten Muster entspricht.



zum Resektionsrand wegen der speziellen anatomischen Verhältnisse beim Prostatakarzinom keine Rolle. Es interessiert lediglich, ob das Karzinom direkt in den Resektionsrand reicht oder nicht.

### TMPRSS2-ERG Translokation

Spezifische chromosomale Translokationen sind bei Sarkomen und hämatolymphatischen Neoplasien seit längerem bekannt und werden sowohl diagnostisch als auch therapeutisch genutzt. In Karzinomen galten sie hingegen lange Zeit als selten. Im Jahr 2005 wurden erstmals chromosomale Rearrangements in Prostatakarzinomen nachgewiesen (5). Die Ergebnisse führten zur Identifikation von TMPRSS2-ERG Genfusionen durch Translokationen auf Chromosom 21 in ungefähr 50% der Prostatakarzinome. TMPRSS2 ist ein prostata-spezifisches Transmembranprotein mit bislang unklarer biologischer Funktion, das durch Androgene reguliert werden kann. Das ERG Gen kodiert für einen Transkriptionsfaktor. Solche ERG Rearrangements auf chromosomaler Ebene sind spezifisch für das Prostatakarzinom und stellen ein frühes molekulares Ereignis dar (6).

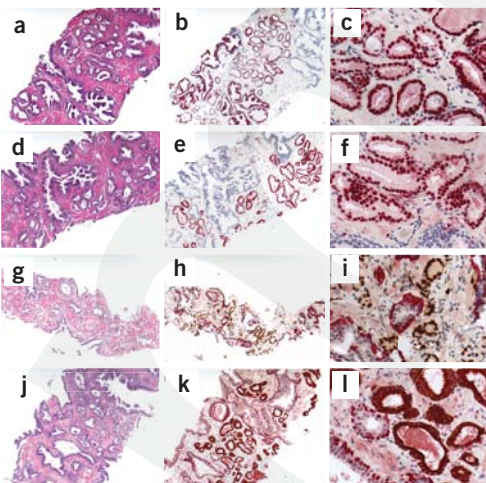


Abb. 2:

Beispiele für Biomarker, welche in der Routinediagnostik des Prostatakarzinoms zum Einsatz kommen. Massstab in (k) für (a-b, d-e, g-h, j-k) entspricht 200 µm. Massstab in (l) für (c, f, i, l) entspricht 100 µm. (a-f) Zwei Stanzbiopsien der Prostata, die in der H&E Färbung (a,d) atypische Drüsen zeigen. Diese atypischen Drüsen zeigen immunhistochemisch eine nukleäre ERG Expression (b-c, e-f) (rot). Damit handelt es sich bei den atypischen Drüsen um Infiltrate eines Adenokarzinoms der Prostata mit TMPRSS2-ERG Translokation, welche sich durch immunhistochemische ERG Färbung als Surrogatmarker beweisen lässt. (g-i) Eine Stanzbiopsie der Prostata mit atypischen Drüsen (H&E Färbung) (g). Diese atypischen Drüsen zeigen in einer immunhistochemischen Doppelfärbung sowohl eine nukleäre ERG Expression (braun) als auch einen Basalzellverlust (Basalzellen rot, CK5/6), was die Diagnose eines Adenokarzinoms sichert (h-i). (j-l) Eine Stanzbiopsie der Prostata mit atypischen Drüsen (H&E Färbung) (j). Diese atypischen Drüsen zeigen in einer immunhistochemischen Doppelfärbung sowohl eine zytoplasmatische Anfärbung für AMACR (braun) als auch einen Basalzellverlust (Basalzellen rot, p63), was die Diagnose eines Adenokarzinoms sichert (k-l)



Bis vor kurzem musste die TMPRSS2-ERG Genfusion mittels der relativ aufwendigen Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) nachgewiesen werden. Neuerdings stehen spezifische Antikörper zur Verfügung, mit denen sich die Expression von fusioniertem ERG immunhistochemisch einfach und zuverlässig nachweisen lässt (Abb. 2). Die Immunhistochemie ist somit zu einem Surrogatmarker für eine TMPRSS2-ERG Genfusion im Prostatakarzinom geworden (7). Dies erleichtert die Untersuchung von Gewebeproben und eröffnet neue Möglichkeiten für die Routinediagnostik.

### Biomarker beim Prostatakarzinom

Angesichts der grossen medizinischen und gesundheitspolitischen Bedeutung des Prostatakarzinoms erstaunt es nicht, dass kontinuierlich an neuen Verfahren für eine verbesserte Spezifität und Sensitivität der Diagnoseverfahren gearbeitet wird. Der PSA-Wert ist spezifisch für Prostatagewebe, für die präzise Diagnose oder den Ausschluss relevanter Prostatakarzinome jedoch nicht absolut zuverlässig. Die ERG Immunhistochemie kann für die Bestätigung von Karzinomdiagnosen bei histologisch unklaren Fällen eingesetzt werden (Abb. 2). Die Datenlage zur prognostischen Relevanz des ERG Status von Prostatakarzinomen ist derzeit aber noch kontrovers. Inzwischen werden auch diagnostische Tests zum Nachweis des TMPRSS2-ERG Fusionstranskripts in Urinproben nach Prostatamassage angeboten. Auch der Nachweis von zirkulierenden Prostatakarzinomzellen im Blut ist möglich und ist von der U.S. Federal Drug Administration für die prognostische Einschätzung des metastasierten Prostatakarzinoms zugelassen (CELLSEARCH® CTC Test) (8).

Trotz der Unsicherheit bei der Abschätzung des Progressionspotentials von Prostatakarzinomen zur individualisierten Therapieplanung werden bis heute kaum Biomarker für die prognostische Stratifizierung eingesetzt. Bisherige Daten immunhistochemischer Messungen der Proliferationsrate sind allerdings erfolgsversprechend (9). Ausserdem kamen kürzlich zwei kommerzielle Multi-marker-Tests auf den Markt, die eine bessere initiale Abschätzung der Prognose von Prostatakarzinomen versprechen (Prolaris®, Myriad; Oncotype DX Prostate Cancer Test, Genomic Health). Der praktische Wert solcher Test muss allerdings noch in weiteren Studien geprüft werden. Prädiktive Marker zur Auswahl von Patienten

für die zielgerichtete Behandlung von kastrationsresistenten Prostatakarzinomen sind vorhersehbar, derzeit aber leider noch nicht verfügbar. Die genomische Heterogenität und klonale Evolution von therapieresistenten Tumorzellpopulationen beim Prostatakarzinom stellt dabei eine der grossen Herausforderungen dar (10).

Ziel der pathologischen Forschung wird es auch in Zukunft sein, mittels spezifischer Biomarker die bisherigen Diagnose- und Prognosemöglichkeiten zu optimieren und zu einer genaueren Einteilung des Prostatakarzinoms in molekulare Untergruppen zu gelangen.

#### Dr. med. Kirsten D. Mertz

Oberärztin  
Institut für Pathologie Liestal  
Mühlemattstrasse 11, 4410 Liestal  
kirsten.mertz@ksbl.ch

#### Prof. Dr. med. Lukas Bubendorf

Leitender Arzt  
Universitätsspital Basel  
Schönbeinstrasse 40, 4003 Basel  
bubendorf@uhbs.ch

#### Literatur:

1. Schröder, F.H., et al., Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.*, 2009. 360(13): p. 1320–8
2. Hayes, J.H., et al., Active surveillance compared with initial treatment for men with low-risk prostate cancer: a decision analysis. *JAMA*, 2010. 304(21): p. 2373–80
3. Delahunt, B., et al., Gleason grading: past, present and future. *Histopathology*, 2012. 60(1): p. 75–86
4. Epstein, J.I., et al., The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2005. 29(9): p. 1228–42
5. Tomlins, S.A., et al., Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*, 2005. 310(5748): p. 644–8
6. Mosquera, J.M., et al., Characterization of TMPRSS2-ERG fusion high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and potential clinical implications. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(11): p. 3380–5
7. Park, K., et al., Antibody-based detection of ERG rearrangement-positive prostate cancer. *Neoplasia*, 2010. 12(7): p. 590–8
8. Danila, D.C., M. Fleisher, and H.I. Scher, Circulating tumor cells as biomarkers in prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2011. 17(12): p. 3903–12
9. Zellweger, T., et al., Tumour growth fraction measured by immunohistochemical staining of Ki67 is an independent prognostic factor in preoperative prostate biopsies with small-volume or low-grade prostate cancer. *Int J Cancer*, 2009. 124(9): p. 2116–23
10. Ruiz, C., et al., Advancing a clinically relevant perspective of the clonal nature of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108(29): p. 12054–9

#### Take-Home Message

- ◆ Das Prostatakarzinom ist keine einheitliche Entität, sondern klinisch, morphologisch und molekular äusserst heterogen. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Urologen und Pathologen gewährleistet eine optimale Therapieplanung für den individuellen Patienten
- ◆ Der Pathologe kann das diagnostische Dilemma der prognostischen Einteilung von Prostatakarzinom-Patienten nicht zufriedenstellend lösen. Dadurch werden insbesondere Patienten mit Frühstadium-Karzinomen in der Regel überbehandelt
- ◆ Das Grading-System nach Gleason hat sich nach jetzt geltenden Empfehlungen gegenüber der Vergangenheit deutlich verändert. Es werden beim Gleason-Grading die aggressiveren Grade stärker berücksichtigt
- ◆ Die für das Prostatakarzinom spezifische TMPRSS2-ERG Genfusion ist eine häufige genetische Veränderung beim Prostatakarzinom
- ◆ Eine präzisere molekulare Charakterisierung des Prostatakarzinoms wird wesentlich zur Entwicklung neuer Biomarker mit prognostischer Relevanz und neuer, zielgerichteter Therapien beitragen

#### Message à retenir

- ◆ Le cancer de la prostate n'est pas une entité unique, mais il est très hétérogène du point de vue clinique, morphologique et moléculaire. Une étroite collaboration entre les urologues et les pathologistes assure une planification optimale du traitement pour chaque patient
- ◆ Le pathologiste ne peut pas résoudre le dilemme diagnostic de la classification pronostique des patients avec cancer de la prostate. C'est pourquoi notamment les patients avec les cancers à un stade précoce sont généralement traités à l'excès
- ◆ Le système de notation selon Gleason a changé de manière significative selon les recommandations actuelles vis-à-vis du passé. Selon la notation de Gleason les grades agressifs sont davantage pris en considération
- ◆ Le gène de fusion TMPRSS2-ERG spécifique pour cancer de la prostate est une altération génétique commune dans le cancer de la prostate
- ◆ Une caractérisation moléculaire plus précise du cancer de la prostate contribuera de manière significative au développement de nouveaux biomarqueurs pronostiques avec pertinence et de nouvelles thérapies ciblées