

## Präzisere Beurteilung von Prostatakarzinomen mit dem quantitativen Gleason-Grading

**(Clinical Utility of Quantitative Gleason-Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimen)**

**Autoren: Sauter et al., European Urology 11/2015**

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Thorsten Schlomm

### Hintergrund

Das Gleason-Grading ist der stärkste prognostische Parameter beim Prostatakarzinom. Bisher wird der Gleason-Grad in  $\leq 6$ , 3+4, 4+3, 8 und 9 bis 10 eingeteilt, aber es besteht auch in diesen Gruppen eine große Variabilität. Zum Beispiel kann die Gleason-4-Komponente bei einem Gleason 3+4=7 Prostatakarzinom zwischen 5 und 45 Prozent variieren.

### Ziel

Untersuchung der klinischen Relevanz des prozentualen Anteils der einzelnen Gleason-Muster.

### Methoden

Es wurden insgesamt 12.823 Prostatektomiepräparate von Patienten untersucht, die zwischen 2005 und 2014 in unserer Klinik operiert worden sind und von denen ausreichende klinische Follow-up-Daten vorhanden waren. Zusätzlich untersuchten wir die korrespondierenden Prostatabiopsien von 2.971 Patienten

### Statistische Analyse

Um die Wertigkeit des quantitativen Gleason-Grading zu untersuchen, wurden von allen Patienten die genauen prozentualen Anteile der Gleason-3-, Gleason-4- und Gleason-5-Muster in den Biopsien und den Prostatektomiepräparaten von den untersuchenden Pathologen angegeben und mit klinisch pathologischen Variablen und dem langzeitonkologischen Follow-up korreliert.

### Ergebnisse und Limitationen

Unsere Daten zeigen eine deutliche klinische Wertigkeit des qualitativen Gleason-Grading. In

Prostatektomiepräparaten konnte ein kontinuierlicher Anstieg des biochemischen Rezidiv-Risikos mit ansteigendem prozentualen Anteil von Gleason-4-Mustern dokumentiert werden. Erstaunlicherweise wurde nur ein sehr geringer Unterschied im onkologischen Outcome zwischen klinisch relevanten Gleason-4-Schwellen (0 vs. 5 %; 40 vs. 60 % Gleason 4) gefunden, die normalerweise die traditionellen prognostischen Gruppen definieren. Ebenso konnte in Prostatabiopsien das quantitative Gleason-Scoring mehrere Gruppen identifizieren, die besser das endgültige Tumorstadium und Grading im radikalen Prostatektomiepräparat vorhersagen. Zusätzlich reduzierte das quantitative Gleason-Grading die Interobserver-Variabilität zwischen verschiedenen Pathologen, da Grenzbefunde besser beschrieben werden können.

## Zusammenfassung

Der quantitative Gleason-Score sollte in Prostatabiopsien und Prostatektomiepräparaten zusätzlich zu den Gleason-Score-Kategorien routinemäßig vom Pathologen angegeben werden.

## Fazit für die Praxis

Der Gleason-Score ist der wichtigste prognostische Parameter beim Prostatakarzinom, aber er unterliegt einer großen interobserver Variation zwischen verschiedenen Pathologen. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die morphologischen Aspekte im Prostatakarzinom, die den Gleason-Grad definieren, ein Kontinuum sind. Die Quantifizierung der Gleason-Muster stellt klinisch relevante Informationen über die traditionellen Gleason-Grading-Kategorien  $\leq 3+3$ ,  $3+4$ ,  $4+3$ ,  $8$ ,  $9$  bis  $10$  zur Verfügung. Der quantitative Gleason-Score kann helfen, die unterschiedlichen Variationen zwischen verschiedenen Pathologen zu minimieren und gibt zusätzlich eine relevante Zusatzinformation bei der Therapiefindung.

## Kommentar

Wir haben diesen Monat die Publikation einer insgesamt 10-jährigen Studie aus unserer eigenen Klinik gewählt, die zeigt, dass eine wesentlich genauere Vorhersage der Aggressivität von Prostatakarzinomen durch eine Quantifizierung des Gleason-Grads möglich ist und damit eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden kann.

Wird ein Prostatakarzinom neu diagnostiziert muss entschieden werden, ob und welche Behandlung notwendig ist. Das wichtigste Entscheidungskriterium ist hierbei der Gleason-Grad, der das Wachstumsverhalten des Prostatakarzinoms und damit seine Prognose angibt. Bisher wurde der Gleason-Grad in 5 Gruppen ( $\leq 3+3$ ,  $3+4$ ,  $4+3$ ,  $4+4$  und  $9$  bis  $10$ ) eingeteilt. Dieses ist eine sehr grobe Einteilung, die gerade die Grenzbereiche zwischen Gleason  $3+3$  und  $3+4$ , aber auch zwischen  $3+4$  und  $4+3$  wenig reproduzierbar macht, da hier schon eine Abweichung des Gleason 4-Grades von nur 5 oder 10% den Patienten in eine andere Gruppe bringen (z.B. von  $3+3$  zur  $3+4$  mit 5% Gleason-4 oder von  $3+4$  mit 45% Gleason-4 zu  $4+3$  mit 55% Gleason-4). Durch unsere quantitative Gleason-Graduierung, die die einzelnen prozentualen Anteile der Gleason-4- und Gleason-5-Komponenten berücksichtigt, können nun gerade die Grenzbereiche zwischen den einzelnen klassischen Gleason-Kategorien feiner abgestuft werden. Grundlage unserer Studie ist eine Kohorte von 12.823 Patienten, bei denen zwischen 2005 und 2014 an der Martini-Klinik eine Prostatektomie durchgeführt wurde und die histologischen Präparate am pathologischen Institut des

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) aufbereitet worden waren. Wir konnten zeigen, dass die detaillierte Angabe der prozentualen Gleason-Muster nicht nur eine subtilere Prognosevorhersage ermöglicht, sondern auch hilft zu erkennen, ob bei der Verwendung der traditionellen 5 Gleason-Gruppen ein Grenzbefund vorliegt. Diese Informationen können in Zukunft helfen, mehr Patienten die Durchführung einer Aktiven-Überwachung zu empfehlen. Bisher hatten wir mit der herkömmlichen Gleason-Klassifizierung nur eine Schwarz/Weiß-Einteilung. Das neue quantitative Gleason-System erlaubt uns auch viele Graustufen zu erkennen und eine deutlich individuellere Therapieentscheidung zu treffen. So verhalten sich zum Beispiel Gleason 3+4 Prostatakarzinome mit einem maximalen 10%igen Gleason-4-Anteil nahezu identisch wie reine Gleason 3+3 Tumore.

Mit der Anwendung des quantitativen Gleason-Scorings von Stanzbiopsien konnte das endgültige Tumorstadium signifikant besser vorhergesagt werden als mit den klassischen 5 Gruppen. Diese Beobachtung ist aus unserer Sicht sehr wichtig, gerade für Patienten mit Grenzbefunden, um sicherere Therapieempfehlungen hinsichtlich Aktiver-Überwachung bei Low- und Intermediate-Risk-Patienten aber auch hinsichtlich multimodalen Therapiekonzepten bei High-Risk-Tumoren geben zu können.

Grundlage für diese Arbeit ist die Hamburger Prostatakarzinom Datenbank, die 1992 von Prof. Hartwig Huland initiiert wurde und mittlerweile mehr als 25.000 Patienten mit bis zu 23 Jahre Follow-up beinhaltet.

Da es sich bei der Quantifizierung der einzelnen Gleason-Muster quasi um die „Rohdaten“ handelt, die jeder Pathologe bei der Beurteilung des Gleason-Grads erstellt, denken wir, dass sich der quantitative Gleason-Grad schnell als Standard durchsetzen kann, da die einfache Dokumentierung der prozentualen Gleason-4-Anteile keine signifikante Mehrarbeit für den einzelnen Pathologen darstellt. Die Angabe der prozentualen Gleason-Anteile gibt jedoch relevante Zusatzinformationen, die für den behandelnden Urologen sehr wichtig sind, um Grenzbefunde richtig interpretieren zu können.

Aus unserer Sicht stellt das quantitative Gleason-System eine deutliche Verbesserung des klassischen Gleason-Systems auch gegenüber dem jüngst publizierten Vorschlag zur Umbenennung des Gleason-Systems dar (Epstein et al., Eur Urol, Juli 2015), der lediglich eine Umbenennung der Gleason-Kategorien in die prognostischen Gruppen 1 bis 5 bedeutet, die prozentualen Anteile der einzelnen Gleason-Grade aber nicht berücksichtigt.