

Literatur des Monats Februar 2017

Die Integration des tertiären Gleason-Grades 5 in das Gleason-Klassifizierungs-System

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Thorsten Schlomm

„Integrating Tertiary Gleason 5 Patterns into Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens“

Autoren: Guido Sauter, Till Clauditz, Stefan Steurer, Corinna Wittmer, Franziska Büscheck, Till Krech, Florian Lutz, Maximilian Lennartz, Luisa Harms, Lisa Lawrenz, Christina Möller-Koop, Ronald Simon, Frank Jacobsen, Waldemar Wilczak, Sarah Minner, Maria Christina Tsourlakis, Viktoria Chirico, Sören Weidemann, Alexander Haese, Thomas Steuber, Georg Salomon, Michael Matiu, Eik Vettorazzi, Uwe Michl, Lars Budäus, Derya Tilki, Imke Thederan, Dirk Pehrke, Burkhard Beyer, Christoph Fraune, Cosima Göbel, Marie Heinrich, Manuela Juhnke, Katharina Möller, Ahmed Abdulwahab Abdullah Bawahab, Ria Uhlig, Hartwig Huland, Hans Heinzer, Markus Graefen, Thorsten Schlomm

[European Urology, January 2017](#)

Hintergrund

Häufig kommen in Prostatabiopsien oder im den radikalen Prostatektomie-Präparat kleine Gleason 5 Muster vor, welche als tertiärer Gleason-Grad 5 bezeichnet werden. Bislang ist jedoch unklar, wie diese tertiären Gleason 5 Muster prognostisch zu bewerten sind und wie sie am besten in die bestehenden Gleason-Klassifizierungs-Systeme integriert werden können.

Zielsetzung der Studie

Wir führten o. g. Studie durch, um den prognostischen Einfluss des Gleason 5 Musters beim Prostatakarzinom zu analysieren und um eine Methode vorzuschlagen, welche das tertiäre Gleason 5 Muster in das von uns zuvor beschriebene quantitative Gleason-Grading-System integriert.

Material und Methoden

Für diese Studie stand eine Serie von 13.261 konsekutiven Prostatektomiepräparaten, von Patienten, die in unserer Klinik operiert wurden, zur Verfügung. Von 3.295 Patienten waren ebenfalls korrespondierende Prostatabiopsien vorhanden.

Für alle histologischen Präparate wurde der prozentuale Anteil der Gleason-Muster 3, 4 und 5 dokumentiert.

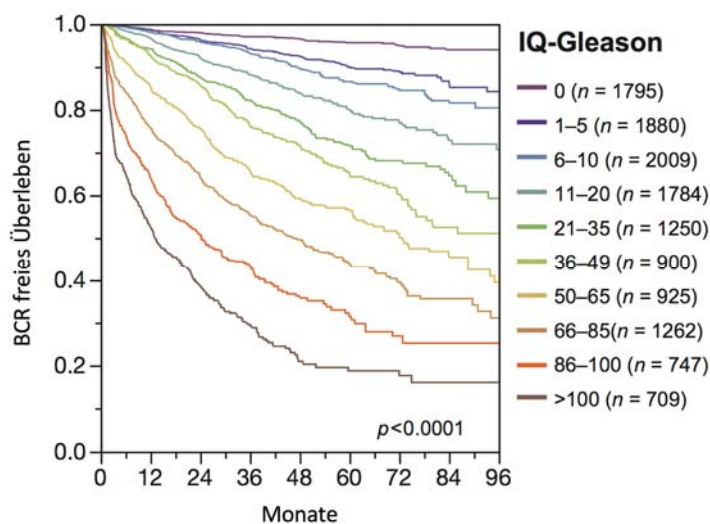
Ergebnisse

Unsere Studie zeigt, dass bereits sehr kleine Gleason 5 Areale einen relevanten prognostischen Einfluss in Gleason 7 Prostatakarzinomen zeigen, wobei die weitere Zunahme des Gleason 5 Anteils die Prognose nur noch geringgradig weiter verschlechtert.

Wir definierten einen integrativen, quantitativen Gleason-Score (IQ-Gleason) welcher die gesamte prognostische Information aller vorhandenen Gleason-Muster in einer einzigen kontinuierlichen Zahl ausdrückt:

1. Zunächst wird der prozentuale Gleason 4 und 5 Anteil ermittelt und in einem Score zusammengefasst. Z.B. 15% Gleason 4 und 5% Gleason 5 = 20 (15 + 5).
2. Wenn ein Gleason 5 Muster vorhanden ist, werden dem Score 10 Punkte addiert. Z.B. 35% Gleason 4 und 12% Gleason 5 = 57 (35 + 12 + 10).
3. Wenn der Gleason 5 Anteil mindestens 20% beträgt, werden zu dem Score zusätzlich 7,5 Punkte addiert. Z.B. 35% Gleason 4 und 22% Gleason 5 = 74,5 (35 + 22 + 10 + 7,5).

Insgesamt erstreckt sich der IQ-Gleason über eine Skala von 0 (Gleason 3+3) bis 117,5 (Gleason 5+5) Punkte und gibt damit eine sehr viel feinere Abstufung als die klassischen 5 Gleason Score Gruppen (3+3, 3+4, 4+3, 8, 9-10). Der IQ-Gleason korreliert hochsignifikant mit der Prognose des Prostatakarzinoms. Diese Korrelation zeigte sich auch in Subgruppen von Tumoren mit identischem CAPRA-S-Score oder klassischen (WHO/ISUP 2014) Gleason-Grad-Gruppen.



Schlussfolgerung

Der IQ-Gleason repräsentiert eine einfache, effiziente und klinisch relevante Darstellung aller in einem Tumor vorhandenen Gleasonmuster in einer kontinuierlichen hochprognostischen numerischen Variablen.

Kommentar

Ein herausragendes Merkmal von uns Urologen ist, dass wir eine sehr standardisierte und leitliniengerechte Therapie durchführen und es zu praktisch jeder klinischen Fragestellung eine Leitlinienempfehlung gibt. Auch unsere klinische prognostische Einteilung von Prostatakarzinomen ist sehr standardisiert. Als Beispiel sind die D'Amico- und die CAPRA-Klassifizierung genannt.

Diese multiinstitutional validierten Modelle zur Bestimmung von Prognose und Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms haben einen signifikanten Einfluss auf die Therapieentscheidung. Wir Urologen vergessen aber immer wieder wie subjektiv die Variablen wie z. B. das klinisches Stadium und der Gleason-Score sind, auf welche diese Modelle beruhen.

Studien haben gezeigt, dass wenn mehrere Pathologen eine Prostatabiopsie begutachten in etwa 40% der vergebenen Gleason-Grad nicht übereinstimmt. Besonders dramatisch ist dies bei der Abgrenzung Gleason 3+3 vs 3+4. So fallen Patienten mit einem Gleason 3+4 Karzinom automatisch mindestens in die intermediate-risk Gruppe und werden größtenteils dem active surveillance entzogen. Häufig variieren die vergebenen Gleason-Grad sogar um zwei oder mehr Kategorien. So wird z. B. ein vom Pathologen A ein als Gleason 3+3 charakterisiertes Prostatakarzinom, vom Pathologen B als Gleason 4+3 diagnostiziert. Diese Diskrepanzen können mit dem unterschiedlichen Ausbildungsstand der Pathologen, der subjektiven Natur des Gleason-Grades an sich, aber auch mit einer uneinheitlichen Zusammenfassung des Gesamt-Gleason-Scores erklärt werden.

Bisher gibt es keine verbindliche Regelung, wie der Tumor eines Patienten eingeordnet werden soll, wenn die einzelnen Tumor-Stanzen des Patienten unterschiedliche Gleason Grade beinhalten. So wird von einigen Pathologen immer der ungünstigste Gleason Grad als Gesamt-Gleason-Score angegeben. Andere Pathologen verzichten auf eine Gleason Gradierung einzelner Stanzen und geben nur einen Summen Gleason Grad an. Als Beispiel wäre ein Prostatakarzinom, welches in 3 Biopsien einen Gleason 3+3 Karzinom zeigt und in 1 Biopsie einen winzigen Gleason 4+4 Herd aufweist, je nach Pathologe (oder Urologe) dann ein Gleason 4+4 oder ein Gleason 3+4 Prostatakarzinom. Je nach Definition wird der Patient in diesem Beispiel zwei Risikostufen höher oder niedriger eingeteilt.

In einer früheren, ebenfalls auf der Martini-Datenbank beruhenden Publikation (siehe Literatur des Monats November 2015), hatten wir bereits gezeigt, dass die Prognose von Patienten mit einem Gleason Score von 7 mehr oder weniger linear vom prozentualen Anteil von Gleason 4 Mustern abhängt (quantitativer Gleason Grad). Die Einführung des quantitativen Gleason Grades hilft uns nicht nur ein wesentlich differenzierteres Bild über die Patientenprognose zu erlangen, sondern minimiert auch die klinische Bedeutung der Interobserver-Varianz zwischen Pathologen. So ist es für einen Pathologen natürlich schwierig, bei einem Prostatakarzinom mit 40 bis 60% Gleason 4 Anteilen immer sicher und reproduzierbar zwischen den Kategorien Gleason 3+4 und 4+3 zu unterscheiden. Wenn Urologen nur in 5 Gleason Kategorien denken und handeln ist diese Unterscheidung für die klinische Einschätzung der Tumoraggressivität von dramatischer Bedeutung. Wenn sich der Urologe

aber an den prozentualen Gleason 4 Anteilen orientiert ist diese subjektive Unterscheidung weniger wichtig, denn die Prognose unterscheidet sich zwischen Karzinomen mit 40 oder 60% Gleason 4 Anteilen nicht wesentlich.

Eine besondere Herausforderung stellt der Nachweis kleiner Gleason 5 Arealen in Tumoren dar, die eigentlich von Gleason 3 und Gleason 4 Mustern dominiert werden. Die Diagnose kleiner (tertiärer) Gleason 5 Anteile ist in besonders hohem Ausmaß Interobserver-Schwankungen ausgesetzt und führt – gemäß klar definierten Regeln der Pathologen – in Stanzbiopsien immer mindestens zu einem Gleason Score von 8. Beispielsweise würde ein Gleason 3+4 Prostatakarzinom mit lediglich 20% Gleason 4 und zusätzlichen 2% Gleason 5 Anteilen automatisch der Gleason 8 Kategorie (Gleason 3+5) zugeordnet und somit lt. Definition einem high-risk Karzinom entsprechen.

In unserer aktuellen Arbeit haben wir den Stellenwert der tertiären Gleason 5 Muster an einem großen, gut dokumentierten Prostatakarzinomkollektiv untersucht und konnten zeigen, dass bereits kleine Gleason 5 Anteile die Prognose des Patienten signifikant (aber nicht dramatisch) verschlechtern, während eine prozentuale Zunahme des Gleason 5 Anteils keinen größeren prognostischen Einfluss mehr hat. Basierend auf unseren Daten konnte ein Modell entwickelt werden, wie der prognostische Einfluss von Gleason 5 Anteilen in das quantitative Gleason Grading integriert werden kann. Wir nennen dieses Verfahren „Integriertes Quantitatives Gleason Grading (IQ-Gleason). Unsere mathematischen Modelle zeigen, dass eine Addierung von 10 Punkten zu dem quantitativen Gleason-Grad, wenn ein Gleason 5 Muster vorliegt und eine weitere Addierung von 7,5 Punkten, wenn mehr als 20% Gleason 5 vorliegt, ausreicht, um die gesamten prozentualen Gleason-3, 4, und 5 Anteile in eine einzige prognostisch relevanten Zahl zusammenzufassen. Das ermöglicht es jedem Pathologen und auch Kliniker, den IQ-Gleason sehr einfach zu bestimmen, wenn die prozentualen Gleason-Anteile vom Pathologen angegeben wurden.

Fazit

Unsere Daten zeigen den Stellenwert der genauen Quantifizierung und Differenzierung der ungünstigen Gleason-4 und Gleason-5 Muster zur Beschreibung der Prostatakarzinom Aggressivität und prognostischen Vorhersage. Mit Hilfe des IQ Gleason kann die Aggressivität eines Prostatakarzinoms in einer kontinuierlichen Skala von 0 bis 117,5 angegeben werden. Das Verfahren eignet sich gleichermaßen für Biopsien und Prostatektomiepräparat. Einzige Voraussetzung zur Errechnung des IQ Gleasons ist die exakte Quantifizierung der Gleason 3, 4 und 5 Anteile durch den Pathologen.

- [mehr zum onkologischem Outcome](#)
- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Thorsten Schlomm](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)