

Literatur des Monats Oktober 2017

# Seltene Extraprostatische Extension bei heutigem Prostatakrebs mit Gleason Score 6

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Hartwig Hulan

## [Extraprostatic Extension Is Extremely Rare for Contemporary Gleason Score 6 Prostate Cancer](#)

**Autoren:** Blake B. Anderson<sup>α\*</sup>, Daniel T. Oberlin<sup>b</sup>, Aria A Razmaria<sup>α</sup>, Bonnie Choy<sup>c</sup>, Gregory P. Zagaja<sup>α</sup>, Arieh L. Shalhav<sup>α</sup>, Joshua J. Meeks<sup>b</sup>, Ximing J. Yang<sup>d</sup>, Gladell P. Paner<sup>α†</sup>, Scott E. Eggener<sup>α†</sup>

<sup>α</sup>Section of Urology, University of Chicago, Chicago, IL, USA; <sup>b</sup>Department of Urology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA; <sup>c</sup>Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL, USA; Department of Pathology, <sup>d</sup>Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA

European Urology 2017, 72: 455-460

### Hintergrund

Eine signifikante Anzahl von Männern mit einem Gleason-Score 6 (GS6) Prostatakarzinom werden bestrahlt oder radikal prostatektomiert (RP).

### Zielsetzung

Feststellung des pathologischen Stadiums von ausschließlich GS6 Tumoren im radikalen Prostatektomiepräparat.

### Methode

Von 2003 bis 2014 wurden 7817 Patienten in zwei Institutionen radikal prostatektomiert. Von 2502 Patienten mit einem GS6 im Prostatektomiepräparat wurden 60 identifiziert, die einen pT3a-b im initialen Pathologie-Review hatten, 55 mit pT3a (extraprostatische Extension, EPE) und 5 mit pT3b (Samenblaseninfiltration, SVI).

Alle Patienten mit GS6 und pT3-Befund wurden erneut einer zeitgemäßen pathologischen Evaluation, im Hinblick auf den Gleason-Grad, das Stadium und das Ausmaß der EPE, reevaluiert.

An einer der Institutionen wurden alle GS $\geq$ 7 pT3b Fälle ebenso erneut überprüft, im Hinblick auf ein mögliches Downgrading.

Die International Society of Urological Pathology (ISUP) Gleason-Graduierung-Kriterien aus dem Jahre 2014 und die ISUP Empfehlungen aus dem Jahre 2009, im Hinblick auf pT3-Staging, wurden angewandt.

### **Ergebnismessung und statistische Analyse**

Die Häufigkeit (%) von pT3a, pT3b, pT4 und Lymphknoten-positiven Erkrankungen wurden berechnet.

### **Ergebnisse und Limitierungen**

Von den 60 GS6 pT3a-b Fällen, die in der Zeit von 2003 bis 2014 identifiziert wurden, ergaben sich bei 7 (0,28 % der gesamten GS6 Kohorte) mit GS6 und pT3a, eine fokale EPE, nachdem die Präparate überprüft wurden.

Keine der 132 Präparate mit GS $\geq$ 7 pT3b wurden downgraded zu GS6. Limitationen sind nur partielle Einbettungen der Präparate und unterschiedliche pathologische Überprüfung in den Institutionen.

### **Zusammenfassung**

Bei einer großen Prostatektomie-Kohorte fand sich bei einem GS6 nie eine Samenblaseninvasion (0%), sehr selten eine extraprostatiche Infiltration (0,28%) und keine Lymphknotenmetastasen.

### **Kommentar**

Seit langem wird intensiv diskutiert, ob ein Gleason-Score 6 (GS6) eine hohe Aggressivität haben kann, nämlich Samenblasen- und Kapselinfiltration sowie Lymphknotenmetastasen.

Diese Diskussion ist mit dieser Arbeit noch einmal aktuell beantwortet worden. Dies ist notwendig, da die Definition dessen, was als GS6 charakterisiert wird, im Jahre 2005 (1.) und erneut im Jahre 2014 (2.) durch die International Society of Urological Pathology (ISUP) neu festgelegt wurde.

Durch diese neuen Definitionen wird nunmehr bei vielen Patienten mit einem GS6 nach früherer Definition, jetzt ein GS7 definiert. Dadurch wurde auch die Diskussion noch einmal neu belebt, ob eine lokale Therapie bei einem nunmehr neu definierten GS6 überhaupt indiziert ist.

International hat der Anteil derer, die bei einem bioptischen GS6 lokal behandelt werden (in Form von Operation oder Bestrahlung) dramatisch abgenommen.

In der eigenen Datenbank der Martini-Klinik ist der Anteil der Patienten mit einem GS6 im endgültigen histologischen Präparat mittlerweile deutlich unter 5% abgefallen und betrifft vornehmlich jüngere Patienten (3.).

In der vorliegenden Serie hatte keiner der 2442 Patienten mit einem GS6 in der endgültigen histologischen Aufarbeitung der Prostatapräparate (hier geht es nicht um die Biopsien) positive Lymphknoten oder eine Samenblaseninfiltration. Extraprostatiches Wachstum, allerdings nur fokal, war sehr selten in nur 0,28%.

Auf der anderen Seite wurde keiner, der ursprünglich mit GS7 oder pT3b klassifiziert wurde, zu einem GS6 downgegraded.

Das hier gefundene Ergebnis, welches in keinem einzigen Fall eine Samenblasen- und eine Lymphknoteninfiltration zeigte, wenn der Gleason-Score nach ISUP-Kriterien im Prostatapräparat festgelegt wurde, entspricht verschiedenen Arbeiten, u. a. der auch von Ross et al., an 14.000 Präparaten (4.).

Insgesamt werten wir die Studie als weiteren Beleg dafür, dass ein GS6 in den Biopsien eine Rechtfertigung zur Active Surveillance ist. Bekannt ist natürlich, dass es zwischen dem Gleason-Score der Biopsien und dem tatsächlichen Gleason-Score im Prostatapräparat ein Upgrading in bis zu 50% bis 60% geben kann (5., 6., 7.).

Dies ist auch die Basis für eine sogenannte Confirmation Biopsy, die idealerweise MRT-gesteuert als Fusionsbiopsie durchgeführt werden sollte, um die übersehenen aggressiveren Tumoren in einer Active Surveillance Gruppe zu identifizieren.

Erst kürzlich wurde wieder durch eine Studie der MAYO CLINIC (USA) gezeigt, dass in einer signifikanten Zahl ein Upgrading im endgültigen Präparat vorliegt und dass die klassischen klinischen Kriterien (wie PSA, Tastbefund und Biopsieanalyse) nur unzureichend die identifizieren können, die mehr Tumor in der Prostata haben, als es in den Biopsien den Anschein hat (5., 6.)

Diese Diskussion und die Möglichkeit des Übersehens von aggressiveren Tumoranteilen mit höheren Gleason-Anteilen haben bei der bekannten Therapieentscheidung (Operation vs. Radiatio vs. aktive Überwachung) eine zentrale Bedeutung. Durch die Anwendung der MRT und Fusionsbiopsie sowie die eng definierten PSA-Kontrollen im Rahmen von Active Surveillance Protokollen kann potenziell eine Verbesserung der Biopsiegenauigkeit erreicht werden. Dies betrifft vor allem atypische, z.B. anterior gelegene Tumorlokalisationen, die durch MRT besser detektiert werden können. Dennoch besteht auch bei Einsatz der modernen Biopsiealgorithmen ein Restrisiko, dass einzelne aggressive Tumorherde übersehen werden und das Ergebnis der Stanzbiopsie nicht korrekt den in der Prostata vorhandenen Tumor repräsentiert.

Die zu recht gestellte Frage, ob nicht doch nach mehreren Jahren oder Jahrzehnten aus einem Gleason 3 später mal ein Gleason 4 oder 5 werden kann, lässt sich mit den heutigen bioptischen und bildgebenden Methoden nicht eindeutig klären.

Sind in den Biopsien zum Zeitpunkt Null nur Gleason 3 Anteile nachzuweisen und beobachtet man dann im späteren Verlauf einen Progress zu einem GS7 oder mehr, so ist dies kein Beweis für einen Progress aus dem ursprünglichen GS6. Nach heutigem Kenntnisstand muss dies dann eher als ein übersehener Anteil von primär aggressiveren Tumoranteilen interpretiert werden. Eine endgültige Aussage diesbezüglich ist aber zurzeit nicht möglich.

Für die tägliche Praxis ergibt sich daraus doch der eher beruhigende Aspekt, dass bei einem bioptisch nachgewiesenen GS6-Tumor, der durch eine Confirmation Biopsy als MRT-gesteuerte Fusionsbiopsie bestätigt wurde, eine Active Surveillance Strategie gerechtfertigt erscheint. Durch einen konstanten PSA-Wert und eine unauffällige Tastuntersuchung in der urologischen Praxis wird diese Einschätzung weiter untermauert. Wenn überhaupt, kann bei jüngeren Patienten mit

einer extrem hohen weiteren Lebenserwartung und/oder ausgeprägten obstruktiven Beschwerden eine lokale Therapie bei einem GS6 erwogen und diskutiert werden.

### Literaturverzeichnis

1. Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma, Am J Surg Pathol 2005;29:1228-42
2. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system, Am J Surg Pathol 2016; 40:244-52
3. Huland H, Graefen M, Changing Trends in Surgical Management of Prostate Cancer: The End of Overtreatment?, Eur Urol 2015 Aug;68(2): 175-8
4. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS)  $\leq 6$  have the potential to metastasize to lymph nodes?, AM J Surg Pathol 2012;36:1346
5. Morlacco A, Cheville JC, Rangel LJ, Gearman DJ, Karnes RJ et al. Adverse Disease Features in Gleason-Score 3+4 „Favorable Intermediate-Risk“ Prostate Cancer: Implications for Active Surveillance, Euro Urol 2017 Sep;72(3):442-447
6. Schiffmann J, Wenzel P, Salomon G, Budäus L, Schlomm T, Minner S, Wittmer C, Kraft S, Krech T, Steurer S, Sauter G, Beyer B, Boehm K, Tilki D, Michl U, Huland H, Graefen M, Karakiewicz PI, Heterogeneity in D'Amico classification-based low-risk prostate cancer: Differences in upgrading and upstaging according to active surveillance eligibility, Urol Oncol 2015 Jul; 33(7):329
7. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, et al. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades, Eur Urol 2012;61:1019-24

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Hartwig Huland](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)