

Aspirationsbiopsie und Cytologie beim Prostatacarcinom

H. SCHULTE-WISSELMANN und H. LÜCHTRATH
Pathologisches Institut Koblenz (Prof. Dr. Lüchtrath)

Eingegangen am 15. September 1970

Aspiration Biopsy and Cytology of Prostatic Cancer

Summary. In the search for prostatic cancer an investigation of smears was undertaken which were made from material aspirated from the prostate through the rectum. The results were as follows: correct positive (clinical and cytological cancer) 82.3%, false positive (no clinical but cytological cancer) in no case, false negative (clinical cancer but no cytological cancer) 17.7% which were from a group of hormonally treated patients.

The cytological diagnosis from such smears is very reliable and precise. It does not depend only on single cells but also on tissue fragments which help in evaluation. The Papanicolaou stain is especially suitable because the cancer cells show besides their morphological particularities also distinctive staining qualities.

The large proportion of faulty diagnoses made after hormone therapy seems to depend on the better maturation of the cancer cells. It is possible, therefore, to use the cytological findings for evaluating the efficacy of therapy and the prognosis.

Zusammenfassung. Zum Zweck der Carcinomsuche wurden Ausstriche von Patienten untersucht, die mit einer modifizierten rectalen Aspirationsbiopsie der Prostata gewonnen wurden. Dabei ergaben sich richtig positive Resultate (klinisch und cytologisch Krebs) in 82,3%, falsch positive (klinisch kein, cytologisch doch Krebs) in keinem Fall. Falsch negative Ergebnisse (klinisch Carcinom, cytologisch nicht) traten in 17,7% auf, gingen aber hauptsächlich zu Lasten der Gruppe hormonell behandelter Krebspatienten (unbehandelte Fälle = 10%).

Die cytologische Diagnose derart gewonnener Ausstriche zeichnet sich durch große Treffsicherheit und Zuverlässigkeit aus. Sie stützt sich nicht nur auf Einzelzellen, sondern auf Zellverbände, welche die Beurteilung erleichtern. Die Papanicolaou-Färbung ist besonders geeignet, da die Krebszellen außer morphologischen Besonderheiten auch bestimmte farberische Eigenschaften aufweisen.

Die größere Fehlerquote bei Hormontherapie scheint durch eine bessere Ausreifung der Krebszellen bedingt zu sein. Damit ergibt sich eine Möglichkeit, die cytologischen Befunde zu einer Aussage über die Wirkung der Behandlung und über die Prognose heranzuziehen.

Die digitale Untersuchung durch das Rectum stellt heute noch die einfachste und wichtigste Suchmethode zur Feststellung des Prostatakrebses dar. Nach Memmelaar (1949) ist sie aber mit einer Fehlerquote von 33% belastet, wenn man sie mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchungen von Sektionspräparaten vergleicht. Auch die feingewebliche Beurteilung von Stanzzylindern der Vorsteherdrüse nach perinealer oder transrectaler Punktion mit der Vim-Silverman-Nadel bringt bei kleinen, umschriebenen Carcinomen keine besseren Erfolge. Hierbei tritt eine Fehldiagnose in 20—40% der Fälle auf, da bei der Punktion nur ein kleines Areal der Prostata erreicht wird und eine gleichzeitige Kontrolle mit dem Finger nicht gut möglich ist. Außerdem ist dieses Verfahren technisch schwierig, nicht ohne Gefahr und verlangt stationären Krankenhausaufenthalt sowie Anaesthesia (Goldman u. Samellas, 1960; Peck, 1960). Auch

die Versuche von Kaufman, Silberblatt u. Day (1969) sowie Mason u. Path (1967) durch Prostatamassage Zellmaterial zur diagnostischen Auswertung zu erhalten, brachten nicht die erhofften Resultate. 70,5% richtig positiven Ergebnissen standen 20,7% falsch negative Befunde gegenüber. Außerdem scheint diese Methode mit einer erheblichen Gefährdung belastet, denn Sadi, de Freitas, Filho, da Silva und Sawaya (1964) fanden kurze Zeit nach der Massage maligne Zellen im strömenden Blut der Krebspatienten.

Nach wie vor besteht also die Forderung nach einem einfachen, gefahrlosen und sicheren Untersuchungsverfahren, das zugleich auch in der Lage ist, bei der Frühdiagnose des Prostatacarcinoms wertvolle Dienste zu leisten. Ist doch diese Geschwulst die dritthäufigste Krebsart, an der 12,5% der Männer in der westlichen Welt sterben (Newman, 1956). Als eine solche Methode bietet sich die transrectale Saugbiopsie der Prostata nach Franzen (1960) an. Sie kann ambulant, ohne Narkose und ohne größere Belästigung für den Patienten durchgeführt werden und läßt sich — falls notwendig — leicht wiederholen. Sie dürfte daher auch besonders im Rahmen großer Untersuchungsreihen bei der prophylaktischen Krebssuche geeignet sein und damit an die Seite der Smeardiagnostik bei der Frau treten. Hier wie dort wird Zellmaterial auf einfache Weise gewonnen. Sparwasser (1970) gibt eine modifizierte Methode an.

Material

Zur Untersuchung gelangten 254 Ausstriche von 222 Patienten. Diese lassen sich in 3 Gruppen ordnen:

1. Patienten mit klinisch eindeutig gesichertem Prostatacarcinom (Tastbefund, Phosphatasen im Serum, Metastasen) ohne Therapie.
2. Patienten mit Krebs der Vorsteherdrüse und Oestrogenbehandlung.
3. Urologische Kranke ohne Carcinom.

Die cytologische Beurteilung erfolgte ohne Kenntnis der Krankengeschichte und des klinischen Befundes, also gleichsam blind, um die Zuverlässigkeit der Methode zu prüfen. Die Befunde wurden klassifiziert in a) normale Zellbilder, b) Verdacht auf Tumorzellen, c) Krebszellen. Als wesentlicher Vorteil erwies sich, daß sich die Bewertung der Veränderungen nicht wie bei anderen cytologischen Untersuchungen auf einzelne Zellen stützen mußte, sondern daß fast regelmäßig kleine, zusammenhängende Zellverbände zur Verfügung standen (Abb. 1). Die Beurteilung konnte also auch Kriterien zu Hilfe nehmen, die sonst nur der Histologie, nicht aber der Cytologie zukommen. Bezeichnend war, daß die Verdachtsdiagnose meist nur dann gestellt werden mußte, wenn nicht genügend Zellmaterial vorhanden war. Ausstriche, die nur Blut enthielten, wurden als ungeeignet ausgesondert. In solchen Fällen wurde die Punktion wiederholt.

Wenn möglich, wurden jeweils 4 Ausstriche angefertigt, um Vergleichsuntersuchungen anzustellen. Gefärbt wurden sie mit Hämatoxylin-Eosin nach Papanicolaou und teilweise mit PAS.

Ergebnisse

Die Untersuchungen sind in der Tabelle zusammengefaßt. Danach konnte bei 220 Patienten mit klinisch erfaßbarem Carcinom eine cytologische Krebsdiagnose in 82,3% sicher oder mit großer Wahrscheinlichkeit gestellt werden. Falsch negative Resultate ergaben sich in 17,7% der Fälle. In keinem Fall jedoch wurde eine falsch positive Diagnose abgegeben, die Treffsicherheit der Methode ist also in

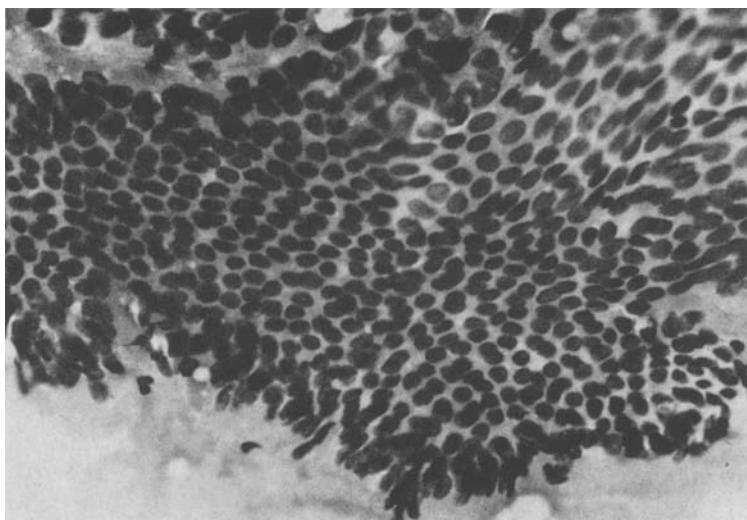


Abb. 1. Zellverbände von normalem Epithel, HE, 400×

Tabelle

Patientengruppe	Fallzahl	Cytologische Carcinom-Diagnose			
		+	(+)	+ und (+)	-
I hormonell unbehandeltes Carcinom	130	102 (78,5 %)	15 (11,5 %)	117 (90,0 %)	13 (10,0 %)
II hormonell behandeltes Carcinom	90	45 (50,0 %)	19 (21,1 %)	64 (71,1 %)	26 (28,9 %)
I + II	220	147 (66,8 %)	34 (15,5 %)	181 (82,3 %)	39 (17,7 %)
III klinisch kein Carcinom	25	Ø	Ø	Ø	25 (100 %)

+ = sichere Krebszellen

(+) = Verdacht auf Krebszellen.

dieser Hinsicht gut. Weiterhin ist aus der Tabelle zu ersehen, daß die falsch negativen Resultate vor allem zu Lasten der Gruppe II gingen, daß also die cytologische Diagnose bei mit Oestrogen vorbehandelten Patienten deutlich schwieriger war. Mit 28,9% falsch negativen Befunden besaß die Gruppe II einen wesentlich höheren Anteil als die unbehandelte Gruppe I mit 10,0%. Die Gesamtergebnisse werden eingehend an anderer Stelle veröffentlicht (Sparwasser u. Lüchtrath, 1970). Hier soll vor allem über die mikroskopischen Untersuchungen berichtet werden.

Cytologische Befunde

Wie schon oben erwähnt, enthalten die Ausstriche fast immer zusammenhängende Zellverbände. Die normalen Drüsenepithelien sind prismatisch und liegen in wohlgeordneten Reihen oder stellen bei Aufsicht ein ganz regelmäßiges Mosaik dar. Die Kerne sind rund und völlig einheitlich. Die absolute Gleichförmigkeit der Zellen ist so augenscheinlich, daß eine Verwechslung mit Krebszellen unmöglich ist. Dagegen enthalten die Krebsverbände ganz dichtliegende Zellen, die manchmal jede Ordnung oder Gliederung vermissen lassen. Es ist typisch für solche Zellgruppen, daß sie auch in dünnen Ausstrichen meist nicht in einer Schicht liegen. Sie sind eben kunterbunt durch- und übereinander gewürfelt. Die Zellen lassen sich gegenseitig nie voneinander trennen, da markante Zellgrenzen nicht sichtbar sind. Der Plasmaraum ist spärlich ausgebildet (Abb. 2).

Die Kerne der Carcinomzellen sind oft sehr polymorph. Sie besitzen eine recht unterschiedliche Größe und Form. Nicht selten sind sie entrundet, oft seitlich eingebuchtet. In der Regel sind sie stark hyperchromatisch ohne erkennbare innere Struktur. Dabei besteht eine Polychromasie. Mitosen sind nur selten anzutreffen. Die sehr ausgeprägte Atypie der Kerne ist schon bei der einfachen Hämatoxylin-Eosinfärbung ein sicherer Hinweis auf die Malignität. Dabei kann man davon ausgehen, daß es sich um ein Prostatacarcinom handelt. In einem Fall sahen wir ein durchgewachsenes Harnblasencarcinom. Form und Lagerung der Krebszellen und ihrer Verbände waren deutlich von den Krebszellen der Vorsteherdrüse zu unterscheiden. Auch im Ausstrich hatten sich stellenweise die typischen Formationen erhalten.

Bei der Färbung nach Papanicolaou und mit PAS werden auch deutliche Plasmaveränderungen sichtbar. Während die normalen Drüsenepithelien ein basophiles Cytoplasma besitzen, das sich nach Papanicolaou deutlich grün anfärbt, ist dieses in den Randpartien der Krebszellen meist nur sehr schwach grünlich getönt. Der größte Teil erscheint jedoch hellrot, ist also acidophil. Die PAS-Färbung ist oft im Plasma intensiv positiv; sie kann so stark sein, daß die Zellkerne davon überdeckt werden.

In den Ausstrichen fand sich außer den Epithelien nur Blut. In vereinzelten Fällen konnten vermehrt Leukocyten beobachtet werden. Es handelte sich um entzündliche Prozesse oder Begleiterscheinungen. Einmal waren sie Hinweis auf einen Abscess. Prostatakonkremente wurden nie gesehen. Wahrscheinlich gehen sie beim Ausstreichen verloren. Muskel- oder Bindegewebsfasern sowie Blutgefäße werden offenbar bei der Aspiration nicht aus ihrem Gewebsverband gelöst. Sie fehlten in allen Ausstrichen, natürlich auch die entsprechenden Bindegewebs- oder Gefäßwandzellen, so daß die Ausstriche durch keine fremden Elemente verunreinigt oder kompliziert werden.

Die hormonell vorbehandelten Krebszellen sind schwieriger von normalen Zellen abzugrenzen. Sie haben gleichmäßige Kerne als die unbehandelten Carcinome und besitzen auch einen breiteren Plasmaraum. Dieser kann bei der Färbung nach Papanicolaou ganz lichtgrün erscheinen. Auch in der PAS-Färbung treten Unterschiede bei den behandelten Tumoren auf, die auf die Hormonwirkung hinweisen. Die Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen. Hierüber soll später gesondert berichtet werden.

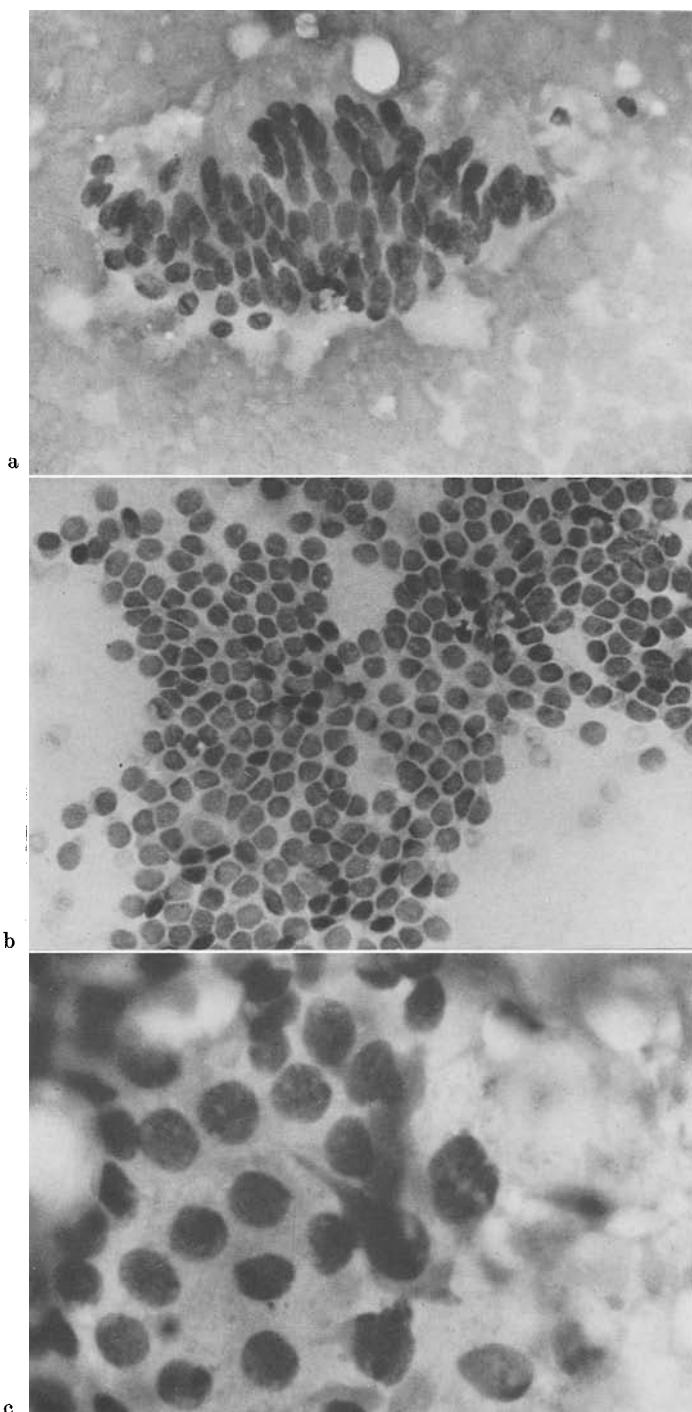


Abb. 2a—f. Ausstriche von Prostataaugbiopsien. Linke Reihe: normale Zellen a HE 250 \times ,
b HE 1000 \times , c HE 2000 \times . Rechte Reihe: Carcinomzellen

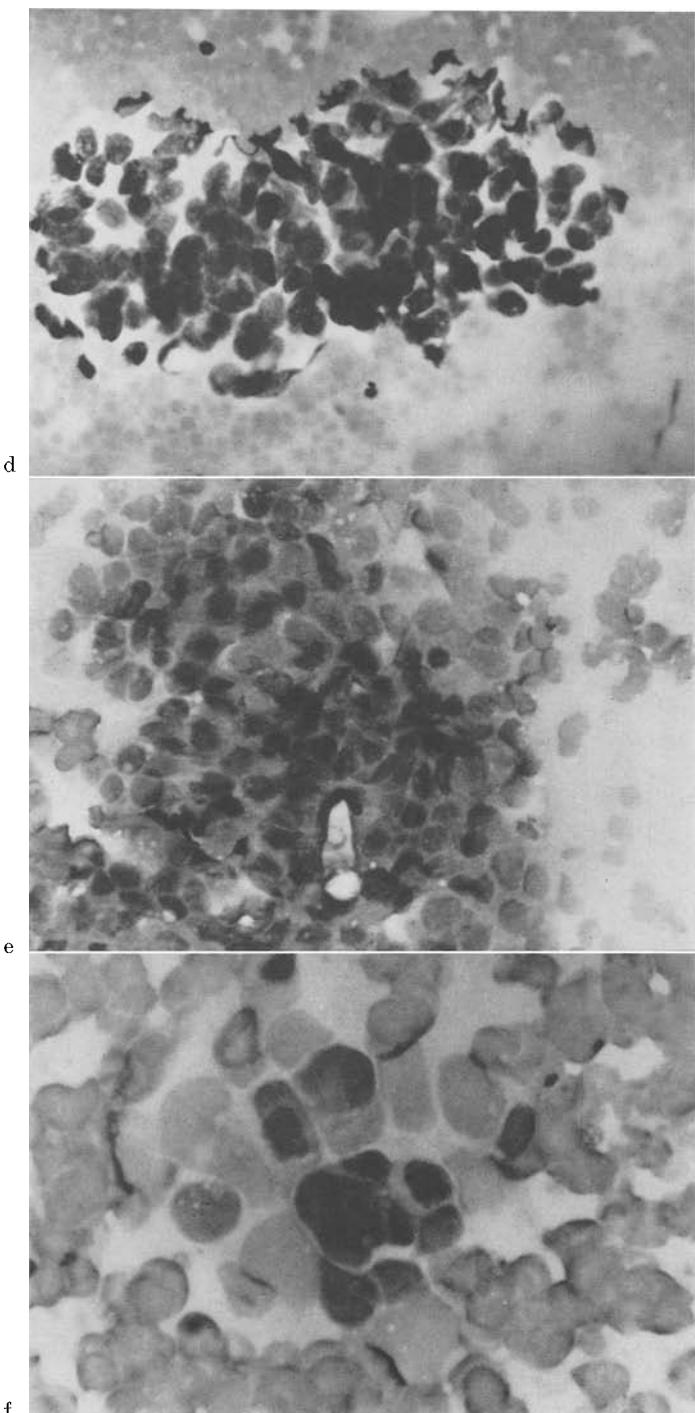


Abb. 2 d. HE $250\times$, e Papanicolaou $1000\times$, f Papanicolaou $2000\times$. Unordnung, Polymorphie und Polychromasie kennzeichnen das Bild der Carcinomverbände

Diskussion

In den weitaus meisten Fällen handelt es sich beim Prostatacarcinom um ein allerdings oft ganz unreifes Adenocarcinom, nach Szendrői u. Balogh (1965) in 85% und nach Utz u. Farrow (1969) in 97% aller bösartigen Prostatageschwülste. Daher ist es nicht verwunderlich, daß das cytologische Material fast immer gleichartige Muster aufweist. Wichtiges diagnostisches Merkmal ist neben allen anderen Kennzeichen der Geschwulstzellen der dichte Zellverband, der mikroskopisch keine cellulären Grenzen aufweist. Im Vergleich zur Cytodiagnostik der Vaginalabstriche stellt dies einen bedeutenden Vorteil dar, da hier die Zellen meist einzeln liegen. Normales, atrophisches oder auch adenomatöses Prostataepithel zeigt neben regelmäßiger Kernmuster immer klar erkennbare Zellgrenzen.

Ähnliche Zellverbände oder „casts“ haben auch Bamforth (1958), Mason u. Path (1967) sowie Peters u. Benjamin (1950) bei Smear-Untersuchungen nach Prostatamassage finden können. Bei ihnen handelte es sich jedoch nur um Epithelien, die in die Drüsenumamina abgeschilfert sind und sich leicht durch den Druck herauspressen lassen. Mit Hilfe der Saugbiopsie aber können auch Krebszellen aus den germinativen Schichten und — zu Vergleichszwecken wichtig — auch benigne Epithelien gewonnen werden.

Für die Sicherheit der Methode spricht, daß keine falsch positiven Diagnosen gestellt wurden. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Kelami und Kirstaedter (1969) anlässlich einer Untersuchung mit der Aspirationsbiopsienadel. Es bleibt noch ein Teil falsch negativer Ergebnisse, in unserer Untersuchung ca. 10%. Er ist allerdings bedeutend größer in der Gruppe der hormonell behandelten Carcinome (ca. 28%). Peters u. Mitarb. (1950), Kelami (1969), Klein (1969), Granberg (1969), Bamforth (1958) und Szendrői (1965) erzielten ähnliche Resultate. Sie konnten in vielen Fällen nach Hormontherapie keine Tumorzellen mehr diagnostizieren. Manchmal fanden sie nur Epithelien, die nicht mehr als Abkömmlinge eines malignen Tumors angesehen werden konnten. Peters (1950), Mason (1967) und Szendrői (1965) beobachteten zusätzlich Veränderungen im Plasma und an den Kernen. Sie untersuchten allerdings durch Prostatamassage gewonnenes Material, das nach dem oben Gesagten keine sicheren Urteile erlaubt. Nach unseren Feststellungen scheint unter der Hormontherapie eine gewisse Ausdifferenzierung der Krebszellen möglich zu sein. Nach Szendrői und Balogh (1965) ist das Plasma maligner Prostatazellen meist stark acidophil, im Gegensatz zu Tumoren anderer Organe. Deshalb zeigen die Carcinomzellen in der Papanicolaou-Färbung eine Rotfärbung. Gegenüber normalen Epithelien und Blutzellen ist damit eine gute Unterscheidungsmöglichkeit gegeben, da sich diese Elemente grünlich färben. Wegen dieser Vorteile sollte man der Papanicolaou-Färbung vor anderen Methoden den Vorrang geben. Es ist jedoch nicht zulässig, allein aus der Grünfärbung auf Gutartigkeit zu schließen, da in hormonell behandelten Carcinomen auch grün getönte Krebszellen auftreten können.

Auch die in der PAS-Färbung sichtbaren Einschlüsse in den Zellen der hormonell behandelten Carcinome weisen auf eine gewisse Ausreifung des Tumors hin. Szendrői (1965), Bamforth (1958) und Peters (1950) konnten zeigen, daß sich nach Oestrogenzufuhr — ähnlich der gesteigerten Glykogenbildung im Vaginalepithel — Glykogengranula im Plasma der Carcinomzellen bildeten, die manchmal

so zahlreich wurden, daß sie zusammenflossen und die Kerne wie bei Siegelringzellen an den Rand drängten. Diese Zellen wurden von Szendrői u. Balogh (1965) sowie Peters u. Benjamin (1950) „Glykogenzellen“ genannt. Sollte sich herausstellen, daß diese hormonell bedingten Veränderungen tatsächlich einem höheren Reifegrad der Tumorzellen entsprechen, so könnte die cytologische Prüfung nach Saugbiopsie gleichzeitig Unterlagen für die Wirksamkeit der Hormontherapie und für prognostische Aussagen liefern. Denn Mellinger u. Mitarb. (1967) und Utz (1969) haben schon früher nachweisen können, daß die Prognose des Prostatacarcinoms vom Grad der Differenzierung abhängig ist. Hierüber laufen weitere Untersuchungen.

Literatur

- Bamforth, J.: The cytological diagnosis of carcinoma of the prostate. Brit. J. Urol. **30**, 392—393 (1958).
- Franzen, S., Giertz, G., Zajicek, J.: Brit. J. Urol. **32**, 193 (1960).
- Goldman, E. J., Samellas, W.: Local extension of carcinoma of the prostate following needle biopsy. J. Urol. (Baltimore) **84**, 575—576 (1960).
- Granberg, J.: Vortrag 5. Tagg der Schweizer Gesellschaft für klinische Zytologie, März 1969.
- Kaufmann, Silberblatt, Day: Zit. nach D. Klein u. Plepelits, Z. Urol. **62**, 591—596 (1969).
- Kelami, A., Kirstaedter, H.-J.: Zytologische Tumordiagnose in der Urologie, Z. Urol. **62**, 519—527 (1969).
- Klein, D., Plepelits, H.: Erfahrungen mit der transrektalen Aspirationsbiopsie aus der Prostata. Z. Urol. **62**, 591—596 (1969).
- Mason, M. K., Path, M. C.: The cytological diagnosis of carcinoma of the prostate. Acta cytol. (Baltimore) **11**, 68—71 (1967).
- Mellinger, G. T., Gleason, D., Bailer III, J.: The histology and prognosis of prostatic cancer. J. Urol. (Baltimore) **97**, 331—337 (1967).
- Memmelaar, J.: Total prostatovesiculectomy — retropubic approach. J. Urol. (Baltimore) **62/3**, 340—348 (1949).
- Newman, H. R.: New concepts in diseases of the prostate. Canad. med. Ass. J. **74/2**, 159—164 (1956).
- Peck, S.: Needle biopsie of prostate. J. Urol. (Baltimore) **83**, 176—180 (1960).
- Peters, H., Benjamin, J. A.: The prostatic smear, cell changes after estrogen therapy. Surg. Gynec. Obstet. **91**, 660—668 (1950).
- Sadi, A., Freitas, R., de Filho, A. M. F., Da Silva, M. P., Sawaya, M.: Considerations regarding the etiopathology of prostatic cancer; the discoveries of cancerous cells in blood circulation. Urol. int. (Basel) **17**, 349—363 (1964).
- Söderstroem, N.: Fine-needle aspiration biopsy. Stockholm-Göteborg-Uppsala: Almqvist Wiksell 1966.
- Sparwasser, H., Lüchtrath, H.: Die transrektale Saugbiopsie der Prostata. Urologe, Ausg. A, **1970**, 281—285.
- Szendrői, Z., Balogh, F.: Der Prostatakrebs. Dresden und Leipzig: Theodor Steinhoff 1965.
- Utz, D. C., Farrow, M.: Pathologic differentiation and prognosis of prostatic carcinom. J. Amer. med. Ass. **209**, 1701—1703 (1969).

Prof. Dr. H. Lüchtrath
Pathologisches Institut.
Städtische Krankenanstalten
BRD-5400 Koblenz-Moselweiss
Koblenzer Straße 115—155
Deutschland