

## Zur Ultrastruktur des behandelten Prostatacarcinoms

### Befunde nach kombinierter Hormon- und Strahlentherapie

H. Kastendieck, E. Altenähr und P. Burchardt

Pathologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. G. Seifert) und  
Urologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. H. Klosterhalfen)

Eingegangen am 19. Dezember 1974

### Ultrastructural Findings in Carcinoma of the Prostate after Combined Endocrine and Radiation Treatment

*Summary.* Carcinomas of the prostate treated by orchietomy,  $^{60}\text{Co}$ -radiation, and hormonal drugs a relatively short time prior to the time of biopsy were studied with the electron microscope. The following degenerative changes of tumor cells and fibromuscular stroma were found: The nuclei of the tumor cells were intensely heterochromatic, irregularly shaped, and the perinuclear rim dilated; large atypical sizes, multiple segmentations and "nuclear invaginations" were observed. The tumor cell cytoplasm showed vacuolar degeneration, and the limiting membranes of the tumor cells were extensively destroyed. Remarkable changes were also found in the fibromuscular stroma: There was a proliferation of collagenous fibers as well as degenerative transformations ending in hyalinization. The smooth muscle cells were dissociated and fragmented, sometimes showing vacuolar degeneration of the cytoplasm. The endothelium of the blood vessels was swollen, and the vessel walls were thickened. In spite of these radiation-induced lesions it remains undecided as to what degree the other therapeutic measures take part in the total therapeutic effects as seen in the ultrastructural findings. However, these regressive changes are much more pronounced than those seen after orchietomy alone and partly resemble the findings which are characteristic of radiation induced structural lesions.

The morphological changes are not uniform throughout the tumor. It is not unusual to find intact tumor cells next to totally degenerated cells. They represent poorly differentiated tumor cells. It is discussed whether these "embryonic" tumor cell types are and remain resistant to treatment and if a tumor recurrence may originate in them later on.

*Key words:* Carcinoma of the Prostate — Endocrine Therapy — Radiation Therapy — Ultrastructure.

*Zusammenfassung.* Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Prostatacarzinomen relativ kurze Zeit nach Orchektomie, Telekobalbestrahlung und medikamentöser Hormontherapie zeigen degenerative Veränderungen an den Tumorzellen und dem fibromuskulären Organstroma. Dies sind an den Tumorzellkernen folgende Alterationen: Heterochromasie, bizarre Umwandlungsformen, Segmentierungen, Invaginationen („Kerneinschlüsse“) und Erweiterung des perinukleären Spaltes. Das Cytoplasma der Tumorzellen ist vakuolär degeneriert. An der Grenze zum Stroma sind Plasmalemm und Basalmembran der Tumorzellen ausgedehnt zerstört. Das bindegewebige Stroma zeigt eine Zellproliferation sowie eine degenerative Umwandlung der Kollagenfasern bis hin zur Hyalinisierung. Die glatte Muskulatur ist dissoziiert, die Muskelzellen sind fragmentiert und vakuolär degeneriert. Die Blutgefäße zeigen eine Endothelschwellung und eine Wandverdickung. Es bleibt offen, in welchem Maße die einzelnen Therapieschritte am gesamten Behandlungseffekt beteiligt sind. Die beschriebenen morphologischen Veränderungen gehen über die nach alleiniger Orchektomie zu beobachtende Regression jedoch beträchtlich hinaus und sind z.T. kennzeichnend für strahlenbedingte Schädigungen.

Der Grad der morphologischen Veränderungen ist allerdings nicht einheitlich. Das Auftreten intakter Tumorzellen neben vollständig degenerierten Zellen ist nicht ungewöhnlich. Dabei handelt es sich um wenig differenzierte Tumorzellen. Ob diese „embryonalen“ Zellformen therapieresistent sind bzw. bleiben und ob sich aus ihnen ein Tumorrezidiv entwickeln kann, wird diskutiert.

Die Beeinflußbarkeit des Prostatacarcinoms durch hormonelle Maßnahmen ist seit den Untersuchungen von Huggins u. Mitarb. (1941) anerkannt. Entgegen der ursprünglichen Skepsis (Widmann, 1934) hat sich die Strahlenbehandlung des Prostatacarcinoms inzwischen weitgehend durchgesetzt. Dabei werden entweder lokal radioaktive Substanzen implantiert (Flocks, 1969) oder die Bestrahlung erfolgt als Hochvolttherapie (Bagshaw, 1965, 1969). Die bisherigen positiven Behandlungsergebnisse bei Bestrahlung sind allerdings mit einer gewissen Einschränkung zu werten, da die Kollektive sehr unterschiedlich sind, meist gleichzeitig eine hormonale Therapie durchgeführt wurde und darüber hinaus morphologisch-biopische Kontrolluntersuchungen nur von wenigen Autoren angestellt wurden (Dykhuijen u. Mitarb., 1968; Grout u. Mitarb., 1971; Carlton u. Mitarb., 1972; Tsuya u. Mitarb., 1974). Diese sind jedoch zur Abklärung eines Therapieeffektes unbedingt notwendig (Yagoda, 1973).

Während über die Art der morphologischen Veränderungen des mit Orchidektomie und/oder Hormonen behandelten Prostatacarcinoms ausführliche licht- und elektronenmikroskopische Arbeiten vorliegen (Schenken u. Mitarb., 1942; Fergusson und Franks, 1953; Franks, 1960; Takayasu und Okada, 1967; Burchardt, 1975), gibt es nur wenige histologische Befunde über Tumoralterationen nach Strahlen- bzw. kombinierter Hormon- und Strahlentherapie (Hohbach, 1973; Tsuya u. Mitarb., 1974). Wichtig für die Beurteilung einer Tumorregression erscheinen uns darüber hinaus jedoch elektronenmikroskopische Untersuchungen. Hiermit soll geprüft werden, welche cytomorphologischen Tumorzellschädigungen und Stroma-Veränderungen sich nach einer Behandlung des Prostatacarcinoms entwickeln und ob diese für die jeweilige Therapieform typisch oder gar spezifisch sind.

### Material und Methode

Bei 11 Patienten mit einem Prostatacarcinom wurde nach erfolgter Hormon- und Strahlentherapie mittels transrektaler Stanzbiopsie Gewebe aus der Prostata entnommen. (Die Therapie war nach histologischer Sicherung der Diagnose mit der bilateralen Orchidektomie eingeleitet worden. 4—6 Wochen nach der Orchidektomie begann die Telekobaltbestrahlung — 6000 RHD/6 Wochen —. Danach wurde eine Hormontherapie eingeleitet. 10—12 Wochen nach Ende der Bestrahlung wurde die Kontrollbiopsie durchgeführt). Die Stanzzyylinder wurden sofort nach der Entnahme in 3% gepuffertem Glutaraldehyd für 2 Std fixiert, mit 2% OsO<sub>4</sub> nachfixiert und in der üblichen Weise in Epon eingebettet. In Semidiünnabschnitten wurden die Präparate auf das Vorhandensein von Carcinomverbänden untersucht. In 8 Fällen enthielt das Material Tumorgewebe, die 3 anderen Gewebszyliner waren frei von Carcinomstrukturen und zeigten entweder metaplastische oder adenomatös proliferierte Drüsen. Alle diese epithelialen Zellgruppen wurden ebenso wie das Organstroma an kontrastierten Feinschnitten im Elektronenmikroskop untersucht (Zeiss EM 9a). Die elektronenmikroskopischen Befunde nach Kombinationsbehandlung wurden jeweils mit der Ultrastruktur des betreffenden Carcinoms vor Therapie und nach alleiniger Orchidektomie (ebenfalls Stanzzyylinder) bei demselben Patienten verglichen, wie sie bereits *alio loco* publiziert wurden (Kastendieck u. Mitarb., 1973; Burchardt, 1975).

## Befunde

### a) Lichtmikroskopische Befunde

Kennzeichnend ist nach Behandlung die verstreute Lage kleiner Tumorzellverbände im breit entwickelten Stroma. Lumina sind in diesen schmalen Zellgruppen kaum darstellbar. Die Abgrenzung vom Stroma erscheint unscharf. Viele Tumorzellen sind stärkergradig vakuolisiert. Die Zellkerne weisen eine erhebliche Polymorphie und eine unterschiedliche Chromatindichte auf, wobei die stark hyperchromatischen, sehr unregelmäßigen Formen zahlenmäßig überwiegen. Gelegentlich sind „nacktkernige“ Tumorzellen mit nicht mehr sicher auszumachendem Cytoplasmasaum zu sehen. Das vermehrte Bindegewebsstroma zeigt wandverdickte Blutgefäße und herdförmige histiocytäre Infiltrate.

### b) Elektronenmikroskopische Befunde

Die ultrastrukturell sichtbaren Veränderungen nach kombinierter Therapie des Prostatacarcinoms sind sehr vielgestaltig. Sie betreffen Kerne und Cytoplasma der epithelialen Tumorzellgruppen in gleicher Weise wie die organotypischen fibromuskulären Stromaanteile. Dem lichtmikroskopischen Bild entsprechend liegen die Carcinomverbände als kleine Zellgruppen unregelmäßig verteilt im breit entwickelten Stroma und sind deutlich dissoziiert (Abb. 1); das Auftreten einzelner Tumorzellen im Stroma ist nicht ungewöhnlich.

Anlagerungen der Tumorzellen an die glatten Muskelzellen sind sehr selten zu sehen, meistens ist dazwischen ein relativ breiter Bindegewebssaum entwickelt (Abb. 2). Im übrigen scheint die geordnete Struktur des insgesamt vermehrten kollagenen Bindegewebes abschnittsweise verlorengegangen zu sein; Bezirke mit dicht gepackten Kollagenfaserbündeln wechseln mit hellen, fibrillenarmen Gebieten.

Da die Ausprägung degenerativer Veränderungen — sogar zwischen den einzelnen Zellbestandteilen einer einzigen Tumorzelle — nicht einheitlich ist, erscheint bei der Beschreibung der cytomorphologischen Einzelheiten eine gesonderte Betrachtung sowohl der Tumorzellkompartimente einerseits als auch der Stromaanteile andererseits sinnvoll.

Die Alterationen sind an den *Tumorzellkernen* am auffallendsten. Sie zeigen eine schollige Verklumpung des Chromatins und eine starke Kernwandhyperchromatose. Die Nucleoli sind oft prominent und verdichtet. Der perinukleäre Spalt ist blasig ausgeweitet, eine „Abtropfung“ von Kernmaterial in den Spalt hinein gelegentlich angedeutet. Die Kernform ist sehr unregelmäßig. So finden sich große, bizarr gestaltete Kerne mit einer partiellen Protrusion in das Stroma (Abb. 3). Die Lappung der Kerne ist so stark ausgeprägt, daß sog. „Kerneinschlüsse“ entstehen. Zudem wird das Bild einer mehrkernigen Tumorzelle infolge vielfacher Kernanschnitte oder -segmentierung vorgetäuscht (Abb. 4).

Die degenerativen *Cytoplasmaveränderungen* sind gleichfalls vielgestaltig. Auch innerhalb einer einzelnen Tumorzelle sind sie in den einzelnen Organellsystemen sehr unterschiedlich entwickelt. Eine Beziehung zwischen dem Ausmaß der Kern- und Cytoplasmaveränderungen ist offensichtlich nicht immer herzustellen. So sieht man nicht selten stark alterierte Kerne in Tumorzellen,

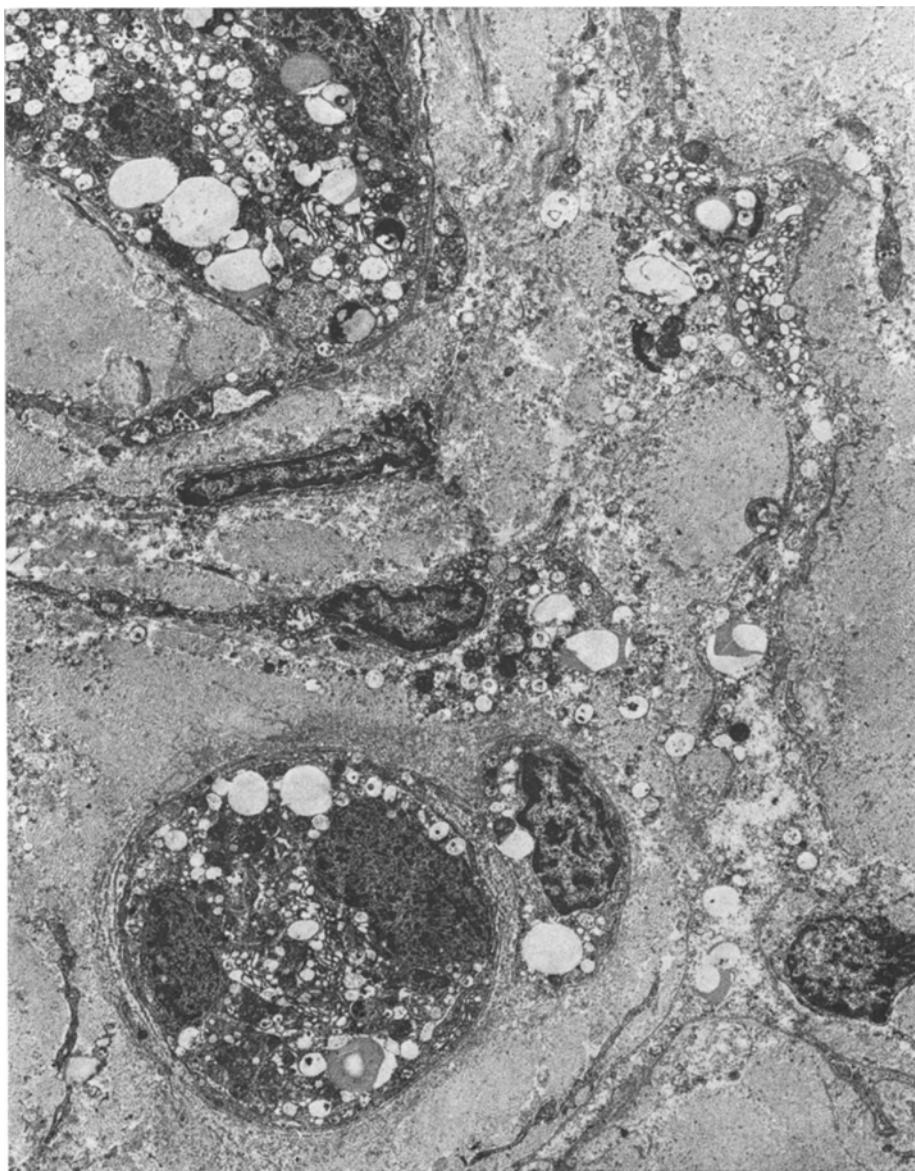


Abb. 1. Prostatacarcinom nach kombinierter Hormon- und Strahlentherapie im elektronenmikroskopischen Übersichtsbild: Dissozierung der Tumorzellverbände mit sehr kleinen, verstreut im breiten kollagenen Faserstroma liegenden Tumorzellgruppen. Vergr. 5200fach

die ein noch insgesamt gut erhaltenes, funktionsfähig erscheinendes Cytoplasma besitzen (Abb. 4).

Eine der auffälligsten cytoplasmatischen Veränderungen nach Therapie ist die Vacuolisierung des Cytoplasmas (Abb. 5, 6). Die Vacuolen sind z.T. sehr groß, können konfluieren, sind optisch leer oder enthalten nur spärliches, schwach

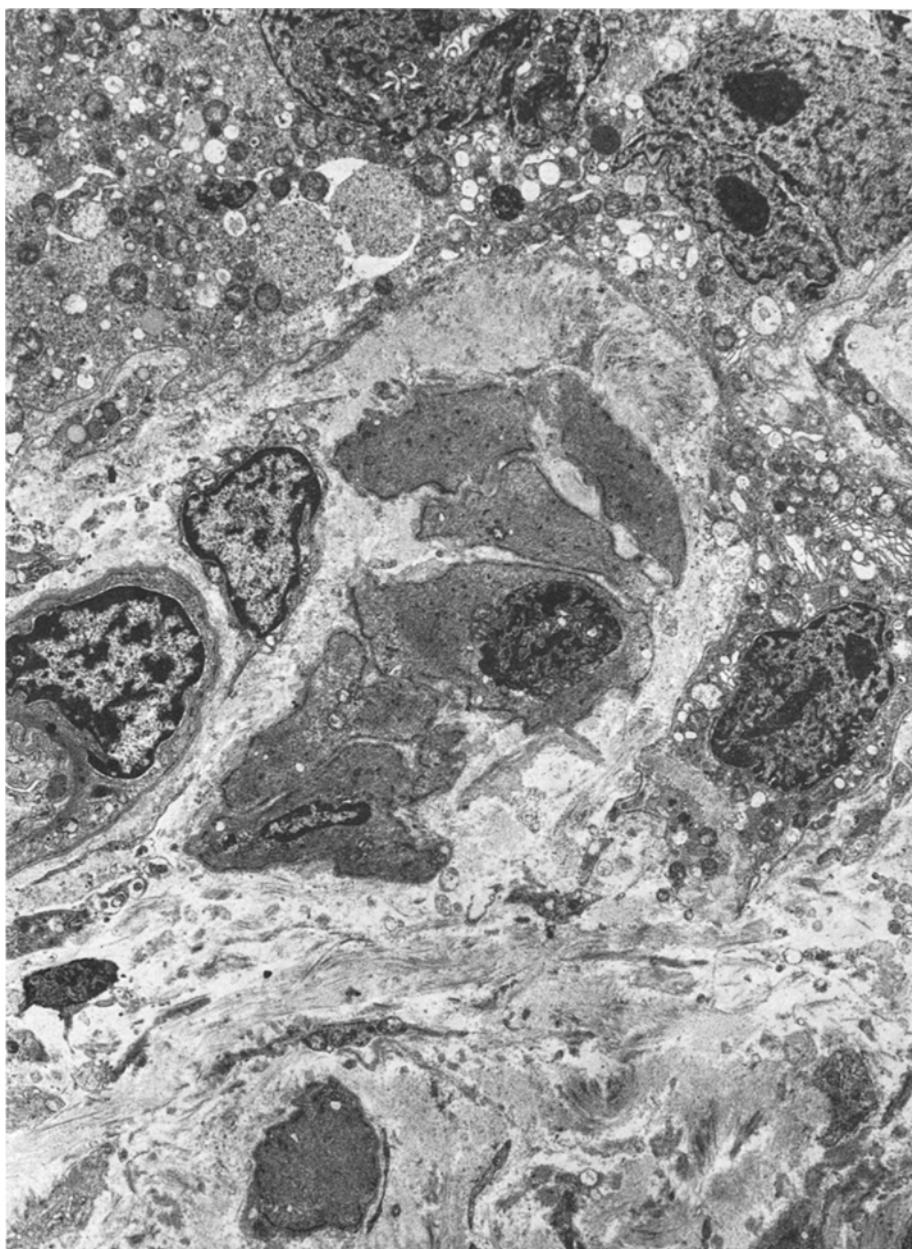


Abb. 2. Tumorzellverband und fibromuskuläres Stroma nach Therapie: Verbreiterung und unregelmäßige Dichte des kollagenen Fasergewebes. Dissoziation der glatten Muskelzellen. Breite Bindegewebszone zwischen Muskulatur und Tumorzellkomplex. Vergr. 5100fach

osmiophiles fädiges Material und werden — wenn überhaupt — von einer einfachen Membran umgeben. Diese seenartige Vacuolisierung ist oftmals gerade in stromanahen Cytoplasmabezirken ausgeprägt und führt dazu, daß die Basal-

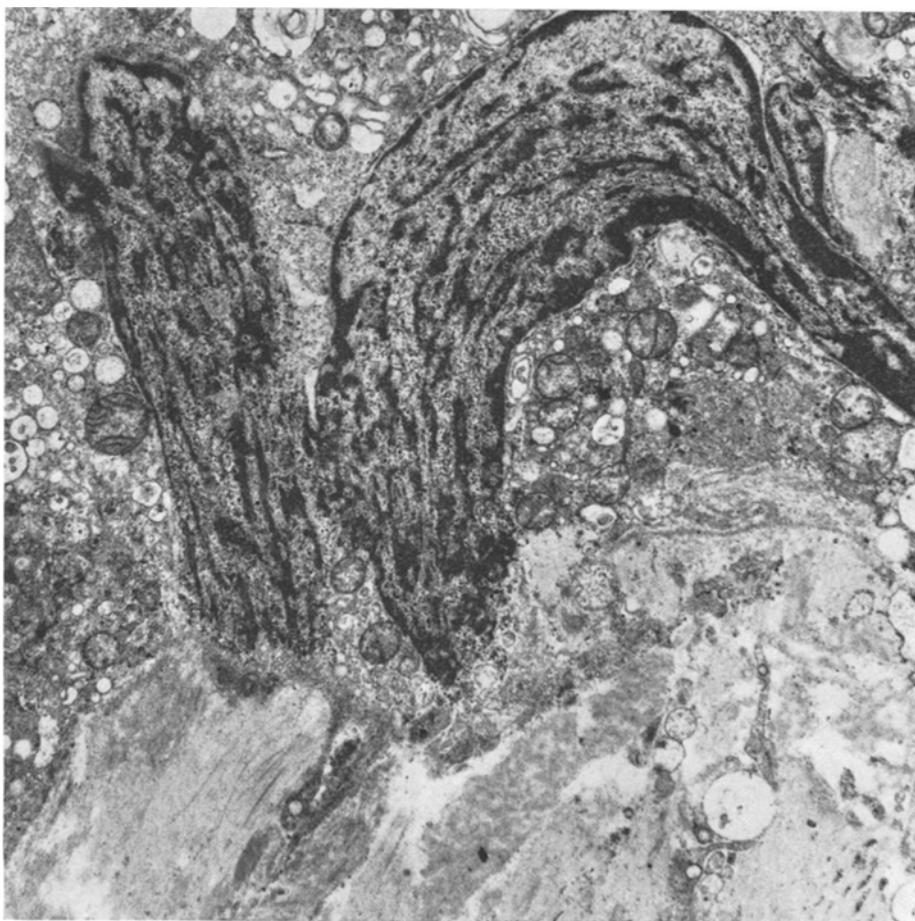


Abb. 3. Tumorzelle mit bizarrem geformtem Kern und partieller Protrusion von Kern und Cytoplasma in das angrenzende Stroma. Vergr. 11300fach

membran flächenhaft abgehoben wird (Abb. 7a). Andere große Vacuolen sind mit feinen Granula angefüllt (Abb. 8). Von den cytoplasmatischen Organellen zeigen die Mitochondrien und das rauhe endoplasmatische Reticulum die deutlichsten Alterationen (Abb. 5). Die Mitochondrien sind hydropisch geschwollen, runden sich ab, ihre Matrix erscheint aufgehellt, die Cristastruktur ist oft weitgehend zerstört. Das rauhe endoplasmatische Reticulum ist sackartig dilatiert und zeigt eine zunehmende Degranulierung der membrangebundenen Ribosomen. Es kommt zur Ausbildung mittelgroßer, membranumgrenzter Vacuolen mit schließlich vollständiger Ribosomenablösung.

Gelegentlich findet man weitere cytoplasmatische Alterationen: eine Atrophie des Golgiapparates, vermehrte Ablagerungen von Lipidtröpfchen, Myelinfiguren oder Anhäufungen von Autophagolysosomen. Die lateralen Zellgrenzmembranen weisen bis auf eine etwas verstärkte Schlängelung keine Besonderheiten auf. Der

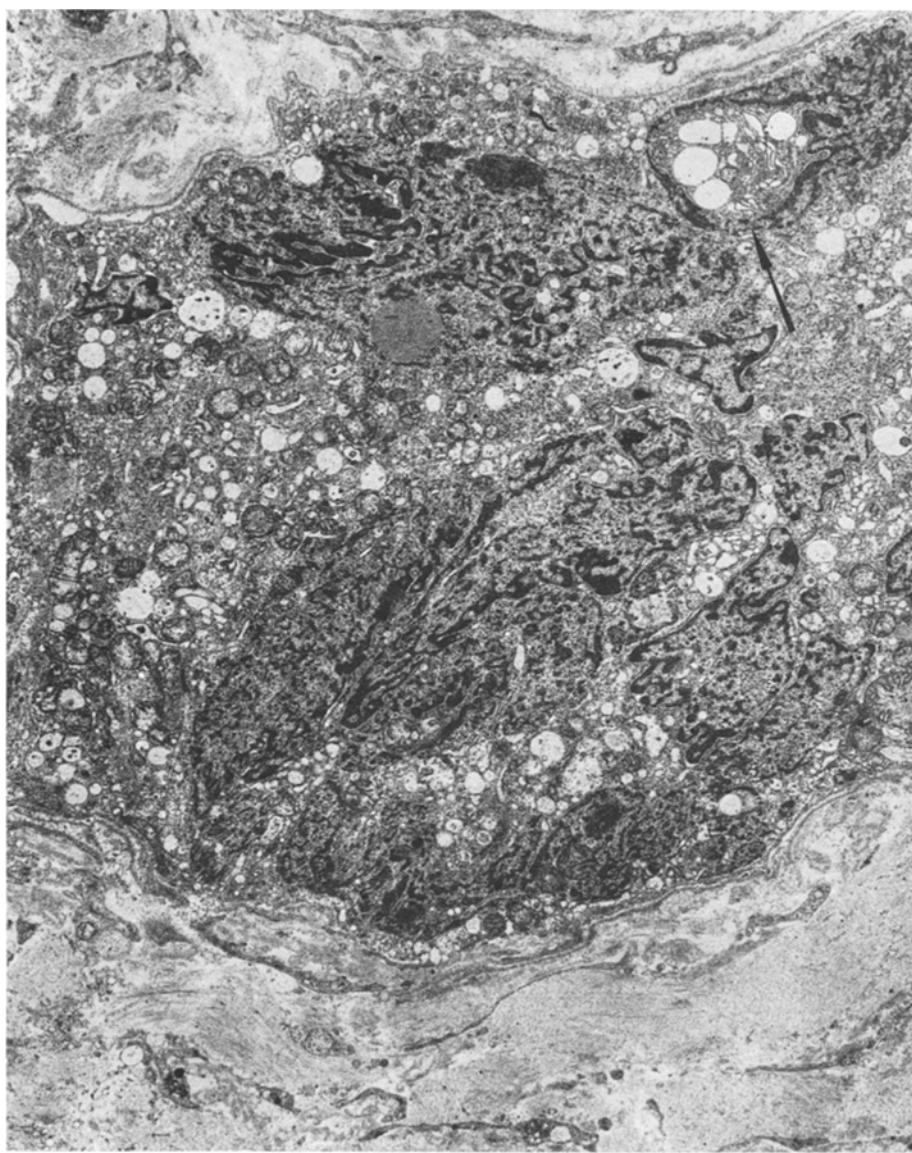


Abb. 4. Heterochromatinreiche, stark gelappte Kerne innerhalb einer Tumorzellgruppe mit Kernsegmentierung. Cytoplasma insgesamt noch gut erhalten. → „Kerneinschluß“. Vergr. 6200fach

Intercellularspalt ist schmal. Dagegen ist an der Zellbasis oft eine umfangreiche Auflösung des Plasmalemm — insbesondere in der Nähe vacuolärer Cytoplasmazonen — festzustellen (Abb. 6).

Auf die auffällige Abhebung der *Basalmembran* von den Tumorzellen mit Ausbildung einer unterschiedlich breiten, optisch leeren Zwischenzone wurde

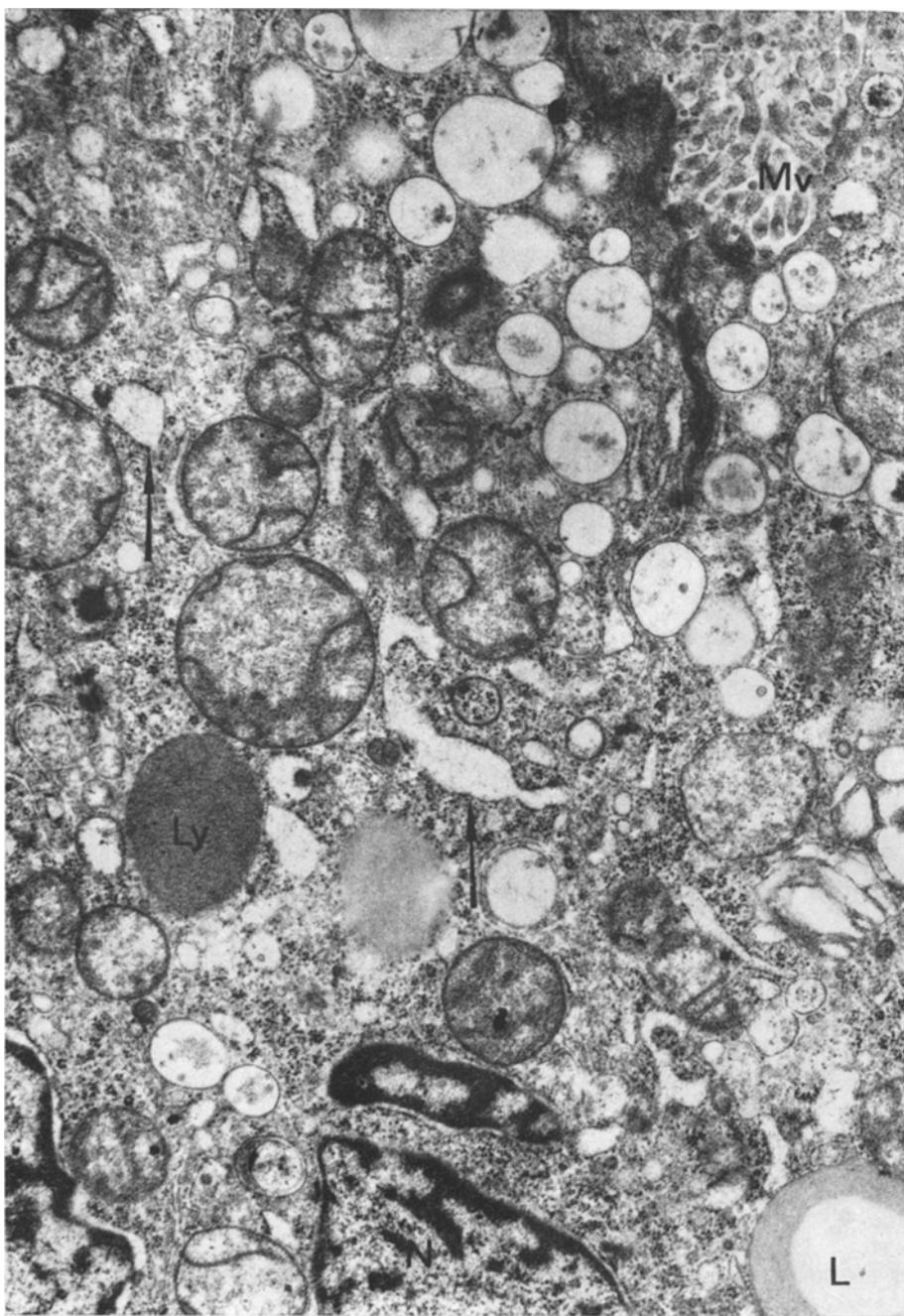


Abb. 5. Frühe cytoplasmatische Degenerationsvorgänge nach Therapie: Hydropische Schwel lung und Cristolyse der Mitochondrien. Dilatation des rauhen endoplasmatischen Reticulum (→) mit Ribosomenablösung. *L* Lipidtröpfchen; *Ly* Lysosom; *Mv* Mikrovilli; *N* Kern. Vergr. 20000fach

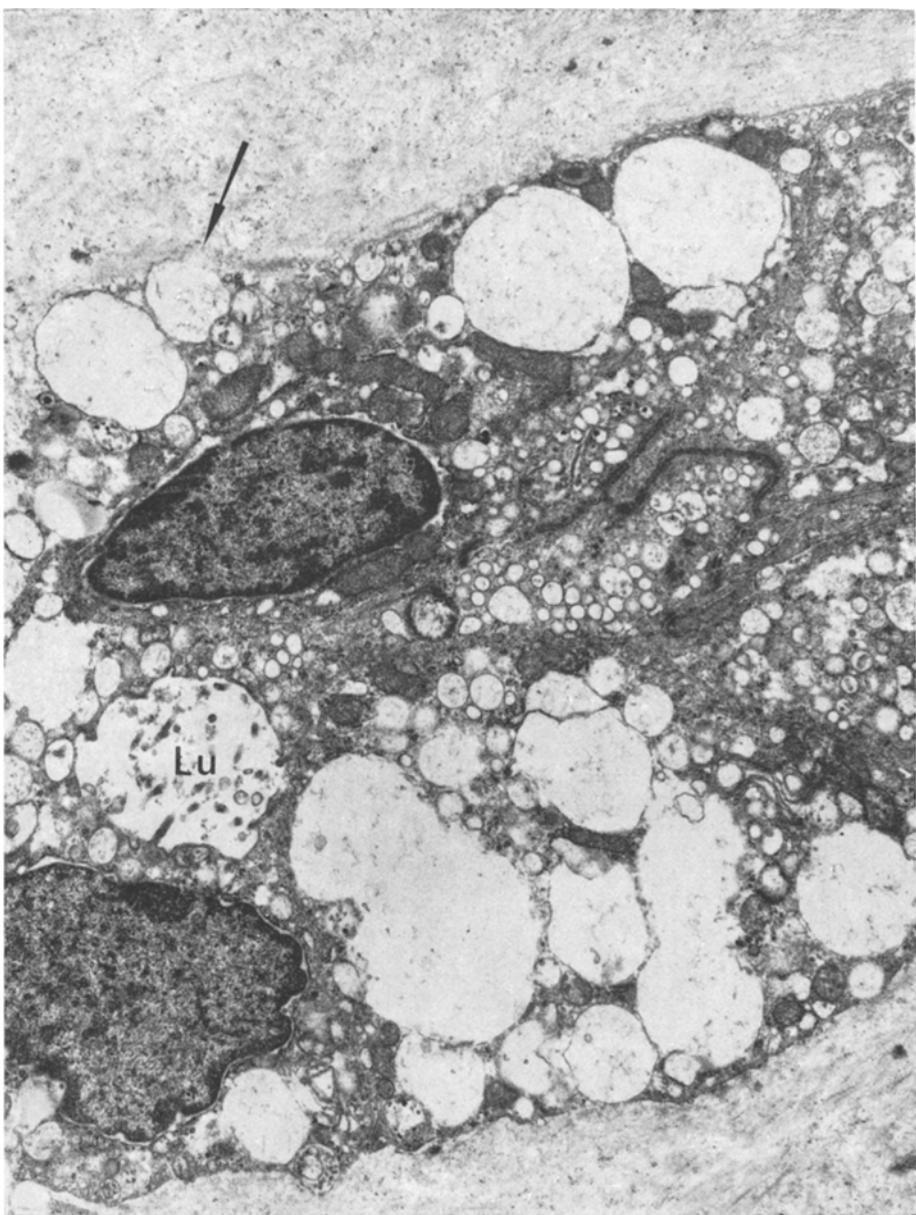


Abb. 6. Vorwiegend großvakuoläre Degeneration des Tumorzellcytoplasmas. Konfluenz der Vacuolen. Partieller Verlust des Plasmalemms (→) und der Basalmembran. *Lu* Lumen.  
Vergr. 10800fach

bereits hingewiesen. Zuweilen ist die Basalmembran deutlich verbreitert (Abb. 7 c). Es finden sich auch Aufsplitterungen (Abb. 7 b) und häufig Basalmembranaufbrüche (Abb. 7 c). Sind sie umschrieben, sieht man Vorstülpungen des Cytoplasmas

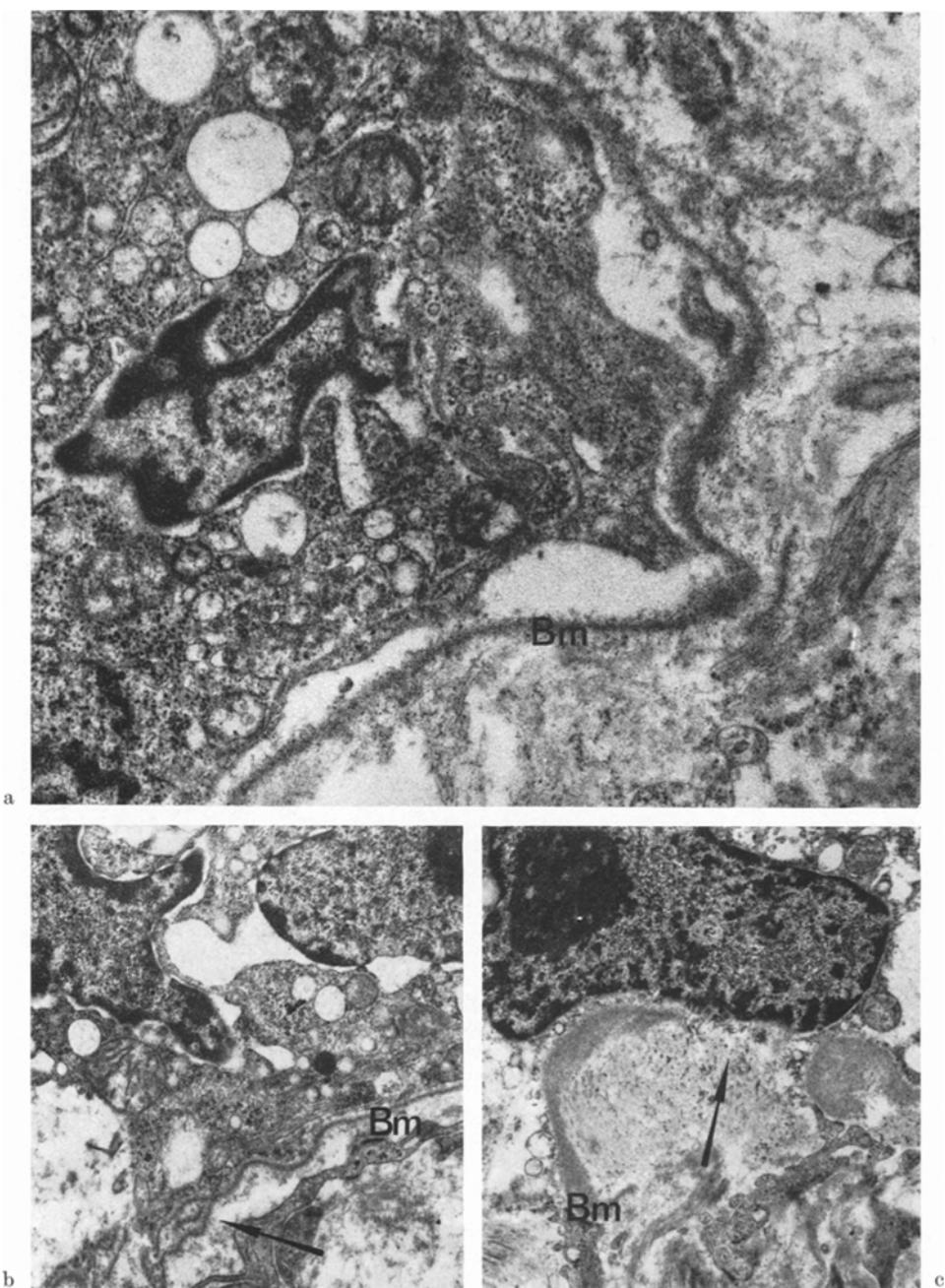


Abb. 7. (a) Unregelmäßige Abhebung der intakten Basalmembran (*Bm*) vom Tumorzelleib. Ödematöse Auflockerung des Stomas. Vergr. 21500fach. (b) Aufsplitterung der Basalmembran (*Bm*; →). Ödem des angrenzenden Cytoplasmas der Tumorzelle. Erweiterung des perinukleären Spaltes. Vergr. 12300fach. (c) Verbreiterung und fokaler Aufbruch der Basalmembran (*Bm*) und des Cytoplasmas. Kern in unmittelbarem Kontakt zum Stroma (→). Vergr. 7300fach

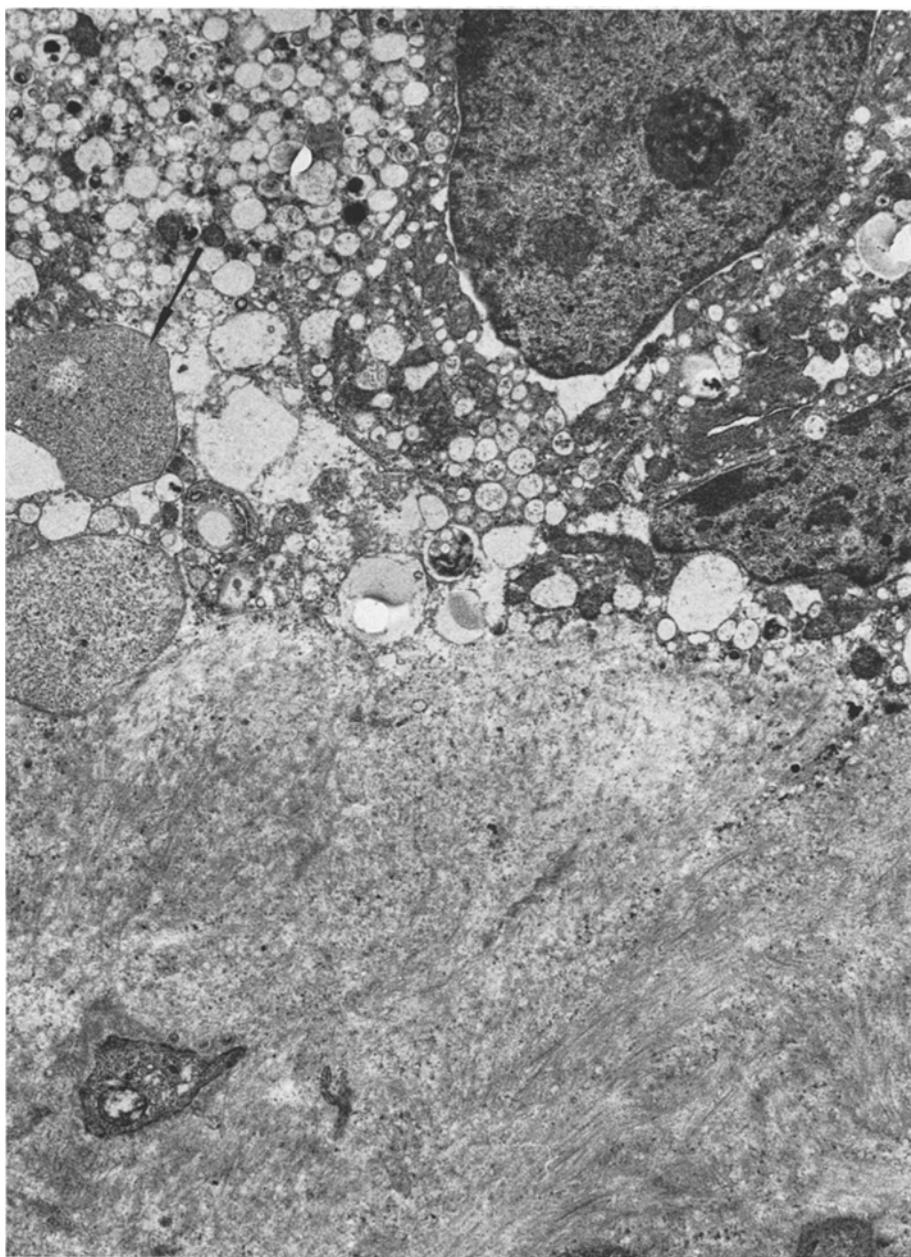


Abb. 8. Grenzbereich von Tumor und Faserstroma. Auflösung des Plasmalemm und der Basalmembran. Vakuolisierung und fokale Degradation (→). Hyalinisierung der Kollagenfasern. Vergr. 14600fach

und bei Ruptur des Plasmalemm Ausschleusungen von Zellmaterial in das Stroma. Typisch sind über längere Strecken ausgebildete Basalmembrandefekte, oft kombiniert mit Auflösungen des Plasmalemm (Abb. 8). Hier geht dann die Ab-

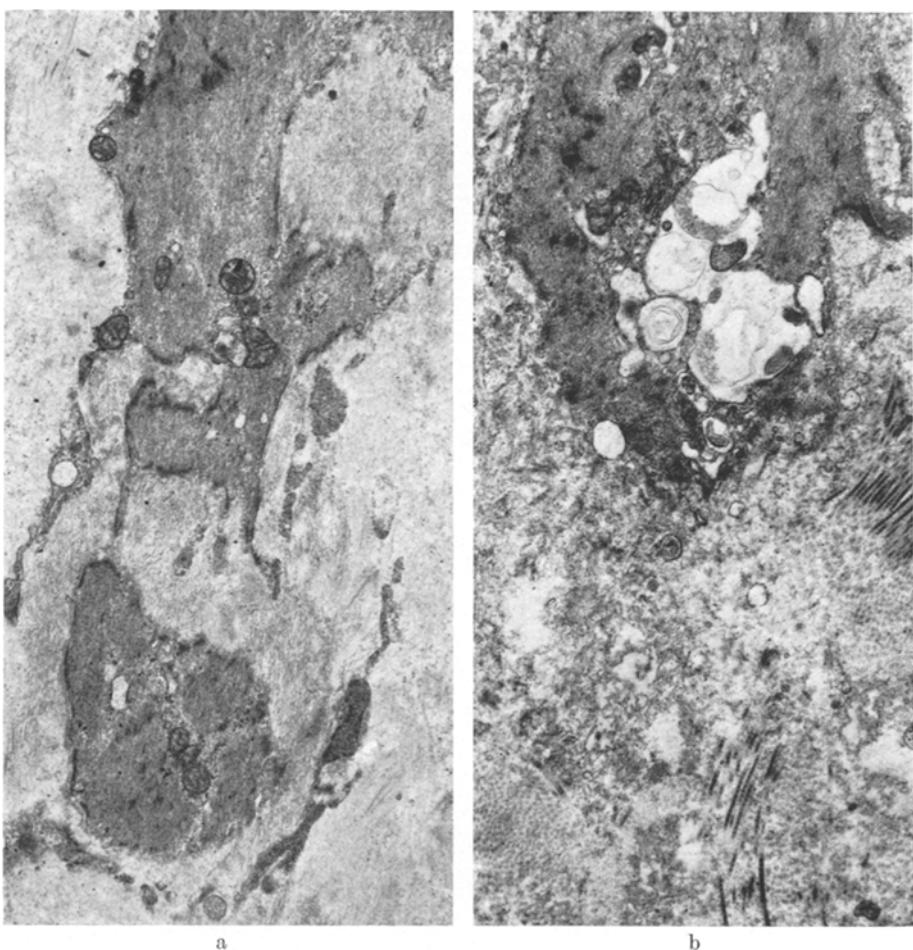


Abb. 9a und b. Degenerative Stromaveränderungen: Dissoziation und Fragmentation der glatten Muskelzelle (a) sowie vacuolige Degeneration des Sarkoplasmas (b). Hyalinisierung des kollagenen Bindegewebes (a) sowie unregelmäßige Auflockerung und Verquellung der Kollagenfasern. Vergr. (a) 9600fach, (b) 11200fach

grenzbarkeit von Tumorzelle und Stroma vollständig verloren und Tumorzellbestandteile ergießen sich in das Stroma.

Nach kombinierter Hormon- und Strahlentherapie zeigt auch das *fibromuskuläre Organstroma* im Bereich des Prostatacarcinoms deutliche Veränderungen. Das Kollagen ist erheblich vermehrt (Abb. 1). Darüber hinaus sieht man häufig eine Aufhebung der geordneten Struktur, wobei die Kollagenfaserbündel unregelmäßig aufgesplittert und regellos liegende Elementarfibrillen zu beobachten sind (Abb. 2, 8, 9). Bei schwächeren Vergrößerungen wirken diese Stromabezirke homogen. Die glatte *Muskulatur*, die normalerweise in Bündeln angeordnet ist, ist stark dissoziiert (Abb. 2). Die einzelnen Muskelzellen werden von dem vermehrten Bindegewebe auseinandergedrängt und sind zudem nicht selten fragmentiert (Abb. 9a).

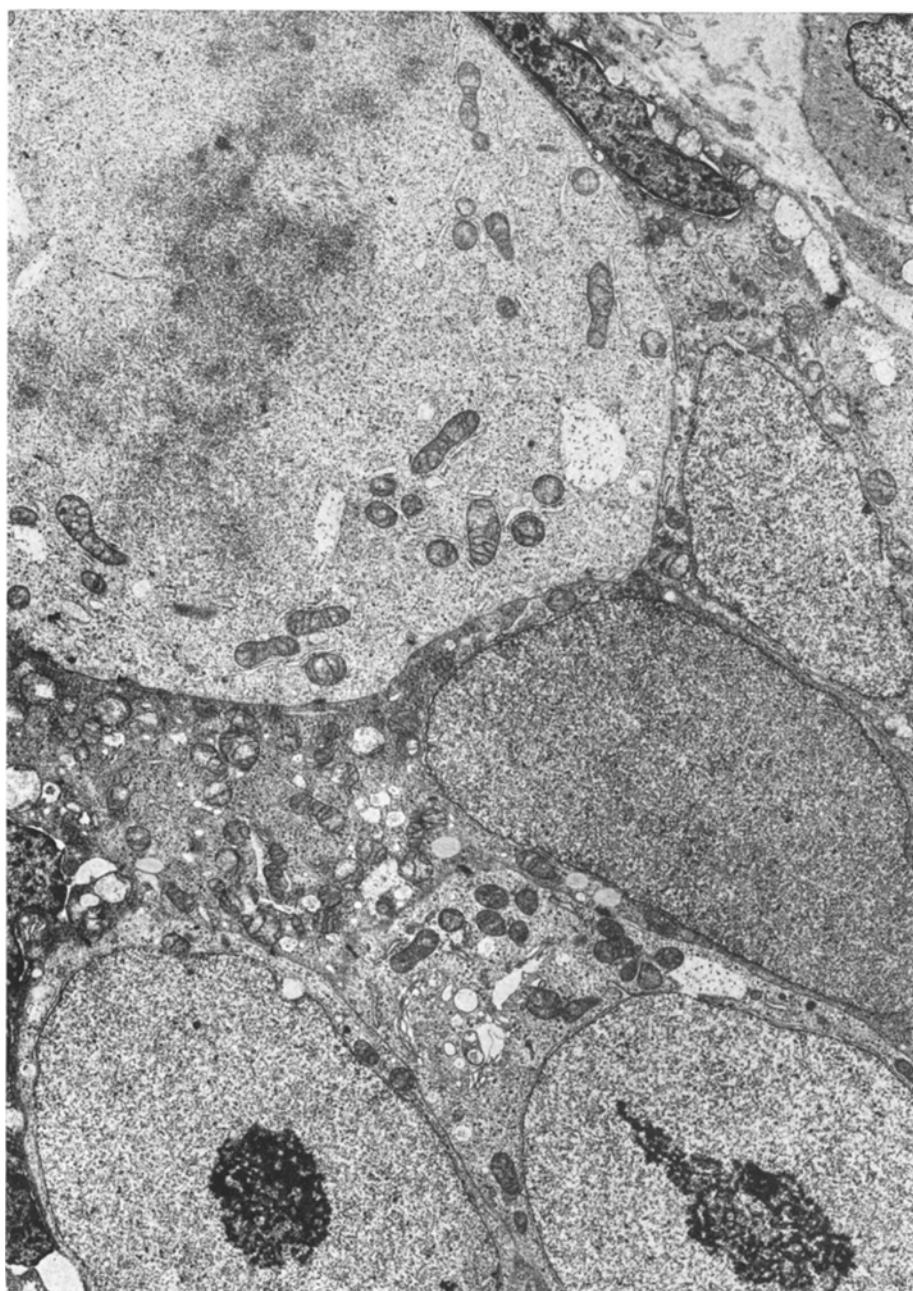


Abb. 10. Tumorzellverband nach Therapie, bestehend aus Zellen mit hellem, euchromatischem Kern und relativ schmalem Cytoplasma. Kern und Cytoplasma ohne degenerative Veränderungen. Li. oben: Mitose. Vergr. 5600fach

Andere Muskelzellen besitzen eine unregelmäßige Oberflächenkontur und zeigen Auflösungen der Fibrillen sowie vakuoläre Cytoplasmaumwandlungen (Abb. 9 b). Im übrigen finden sich im Organstroma wandverdickte *Blutgefäße* mit Endothellschwellung. Die größeren und kleineren Nervenfaserbündel zeigen keine morphologisch erkennbaren Veränderungen.

Es sei betont, daß die beschriebenen Veränderungen an Carcinomzellen und am fibromuskulären Stroma keineswegs einheitlich sind und von Tumor zu Tumor, ja von Tumorzelle zu Tumorzelle in Art und Ausmaß stark variieren können. So ist es nicht ungewöhnlich, daß innerhalb eines Tumorzellkomplexes neben Zellen mit deutlich veränderten Cytoplasma- und Kernstrukturen auch helle Tumorzellen liegen, die cytomorphologisch keine Zeichen der Degeneration aufweisen (Abb. 10): Sie besitzen einen großen, runden, euchromatischen Kern mit prominentem, teilweise schwammartig aufgelockertem Nukleolus; der perinukleäre Spalt ist schmal. Das Cytoplasma ist nicht sehr breit, enthält kleine Mitochondrien von regelrechter Gestalt, schmale Schläuche des rauen endoplasmatischen Reticulum und zahlreiche freie Ribosomen. Anzeichen für eine sekretorische Funktion sind nicht zu sehen. Gelegentlich finden sich auch Mitosen (Abb. 10).

### Diskussion

Die Untersuchungen über histologische Veränderungen im Prostatacarcinom nach Oestrogentherapie (Schenken u. Mitarb., 1942; Fergusson und Franks, 1953; Franks, 1960; Hohbach, 1973) bzw. Strahlentherapie (Hohbach, 1973; Tsuya u. Mitarb., 1974) haben gezeigt, daß eine regressive Tumorumwandlung einsetzt. Dabei sind die *lichtmikroskopischen Befunde* bei beiden Therapieformen prinzipiell ähnlich (Hohbach, 1973). Die Art der therapiebedingten Tumorzeilschädigungen bzw. das celluläre Substrat des Therapieeffektes kann lichtmikroskopisch jedoch nicht vollständig aufgeschlüsselt werden.

Unsere *elektronenmikroskopischen Untersuchungen* zeigen, daß die degenerativen Veränderungen gleichermaßen Tumorzellen und fibromuskuläres Organstroma betreffen. Dabei sind sie wegen des unterschiedlichen Ausprägungsgrades innerhalb eines einzigen Tumors und sogar zwischen den verschiedenen Kompartimenten einer Tumorzelle vorwiegend qualitativ zu bewerten.

Die Umwandlungsformen der geschädigten *Tumorzellkerne* stehen morphologisch im Vordergrund. Starke Lappung und vielfache Segmentierung der Zellkerne mit Bildung von „Kerneinschlüssen“ und bizarren Riesenkernen sowie auch das Abtropfen von Kernmaterial in den blasig erweiterten Kernspalt und — bei rupturierten Membranen — oft sogar in das Stroma hinein sind Phänomene, die für eine strahlenverursachte nukleäre Schädigung typisch sind (Fasske und Theumann, 1963; Scherer und Stender, 1963; Berdjis, 1971). Sie sind in derartiger Form nach alleiniger antiandrogener Therapie des Prostatacarcinoms nicht zu beobachten (Takayasu und Okada, 1967; Hohbach, 1973; Burchardt, 1975). Die für einen Straheneffekt am Zellkern als charakteristisch geltenden Karyolyse und Karyorrhexis sind elektronenmikroskopisch nicht besonders darstellbar, da es sich bei beiden Vorgängen um ein Zerbrechen und einen Zerfall des Kernes handelt, wobei im Cytoplasma immer noch einzelne nucleäre Bruchstücke nachzuweisen sind (David, 1970).

Die degenerativen Cytoplasmaveränderungen der Prostatacarcinomzellen mit seenartiger Vakuolisierung, hydropischer Mitochondrienschwellung, Dilatation des rauen endoplasmatischen Reticulum und Ablösung der membrangebundenen Ribosomen sind unspezifischer Natur und entsprechen einer durch verschiedene Noxen auslösbarer Zelldegeneration (Sandritter und Beneke, 1974). Sie sind auch in strahlengeschädigten Zellen anderer Gewebe zu sehen (Scherer und Stender, 1963; Lierse und Franke, 1965; Berdjis, 1971). In menschlichen Prostatacarcinomen (Burchardt, 1975) und in Prostatadrüsen von Tieren (Helminen und Ericsson, 1971) findet man diese degenerativen Cytoplasmaumwandlungen bereits nach Kastration. Nach zusätzlicher Bestrahlung und medikamentöser Hormontherapie sind sie jedoch quantitativ stärker ausgeprägt. Das kann einerseits auf der inzwischen längeren Therapiedauer beruhen; andererseits kommen dafür aber auch insbesondere die strahlentypischen Membranveränderungen in Betracht. Fokale Aufbrüche von Plasmalemm und Basalmembran hatten wir bereits an unbeeinflußten Prostatacarcinomzellen (Kastendieck u. Mitarb., 1973), flächenhafte Membrandefekte auch an der Destruktionszone infiltrierender Tumorzellen beschrieben (Kastendieck u. Mitarb., 1974). Die jetzt beobachteten Veränderungen mit unregelmäßigen Aufbrüchen und breitflächigen Auflösungen von Plasmalemm und Basalmembran der Carcinomzellen gehen aber über die Befunde bei unbehandelten Prostatacarcinomen und nach alleiniger Kastration beträchtlich hinaus. Nach den Untersuchungen Bergeders (1963) sind die Zellmembranen wahrscheinlich als unmittelbarer oder zumindest früher Reaktionsort des Strahlenschadens anzusehen. Die Bestrahlung hat daher einen erheblichen Anteil an der Permeabilitätssteigerung der Tumorzellmembranen, was in der hydropischen Schwellung des Cytoplasmas zum Ausdruck kommt.

Die übrigen Organellenveränderungen in den Carcinomzellen wie z.B. das Auftreten von Myelinfiguren oder Autophagolysosomen sind demgegenüber eher unbedeutend. Die Drosselung einer Synthesetätigkeit, die ja im Rahmen der Zellschädigung zu erwarten ist, wird auch an der zuweilen deutlich erkennbaren Atrophie des Golgiapparates sichtbar (Helminen und Ericsson, 1972; Sandritter und Beneke, 1974).

Eine Gesetzmäßigkeit im Schädigungsgrad der Organellsysteme innerhalb einer Tumorzelle existiert nicht. Kompartimente des Cytoplasmas können cytomorphologisch intakt sein, während andere vollständig degeneriert sind. So finden sich z.B. Komplexe mit stark geschädigten Mitochondrien neben Cytoplasmaarealen ein und derselben Zelle mit normal strukturierten Mitochondrien. Dieser Befund wurde auch von Parchwitz (1957) nach Strahlenschädigung von Zellen des Walker-Carcinoms erhoben.

Gibt es nach Hormon- und Strahlentherapie des Prostatacarcinoms bestimmte Beziehungen zwischen Kern- und Cytoplasmadegenerationen? Während wir sichtbare Cytoplasmaschädigungen immer zusammen mit degenerativen Kernumwandlungen beobachteten, ist der umgekehrte Fall keineswegs die Regel. So ist das Phänomen, daß erheblich alterierte Kernformen in Zellen liegen, die ein morphologisch weitgehend unauffälliges Cytoplasma besitzen, durchaus nicht ungewöhnlich. Nach der durchgeföhrten Therapie werden somit die Kernalterationen morphologisch offenbar früher faßbar als die Cytoplasmadegeneration. In der Literatur über strahlenbedingte Zellschäden ist es allerdings umstritten, ob

nun Zellkern oder Cytoplasma auf die Bestrahlung sensibler reagieren (Newcombe, 1966; Berdjis, 1971).

Die morphologischen Veränderungen am *fibromuskulären Organstroma* sind nach Therapie stark ausgeprägt. Sie bestehen im wesentlichen neben einer Bindegewebsproliferation in einer fokalen Auflösung und hyalinen Umwandlung des Kollagens. Die auseinander gedrängten glatten Muskelzellen zeigen degenerative Umwandlungen mit Vakuolisierung und Fragmentation. Die kennzeichnende Anlagerung der Prostatacarcinomzellen an die glatten Muskelzellen sowie deren Destruktion (Kastendieck u. Mitarb., 1974) sind infolge der Fibrosierung kaum noch zu sehen. Möglicherweise wird hierdurch das Infiltrationsverhalten des Tumors gehemmt. Auf jeden Fall bedeuten die strahlenbedingten Fibrose und Gefäßwandverdickung einschließlich Endothelschwellung (Cottier, 1966; Berdjis, 1971) eine Verschlechterung der nutritiven Situation für die dissozierten, oft nur kleinen Tumorzellgruppen speziell des Prostatacarcinoms. Wir glauben, daß die Strahlensensibilität des Prostatacarcinoms ihren Grund unter anderem darin hat, daß sich die gezeigte Stromafibrose in dem bereits primär stromareichen Organ Prostata entwickelt. Daß andere Adenocarcinome (z.B. des Magen-Darmtraktes) demgegenüber weitgehend strahlenresistent sind, führt Hess (1969) auf das Fehlen eines entsprechenden „Gegengewebes“ zurück. Außerdem darf nicht vergessen werden, daß Prostatacarcinome durchaus nicht immer differenzierte Adenocarcinome darstellen (Dhom, 1974).

Viele der nach kombinierter Hormon- und Strahlentherapie beschriebenen Veränderungen an Tumorzellen und Stroma sind typischer Ausdruck einer Strahlenschädigung oder gehen quantitativ über die Degeneration nach alleiniger Orchidektomie hinaus. Dennoch kann der Anteil der einzelnen Therapiemaßnahmen am Gesamteffekt nicht genau aufgeschlüsselt werden.

Neben eindeutig degenerativ veränderten Tumorzellen finden sich nach Therapie des Prostatacarcinoms jedoch auch solche, an denen ein Behandlungseffekt nicht sichtbar wird (Franks, 1960). Dabei handelt es sich um den Typ der „hellen“ Tumorzelle mit hellem, euchromatischem Kern und relativ organellenarmem Cytoplasma, wie er auch bereits vor Therapie im Prostatacarcinom vorkommt (Kastendieck u. Mitarb., 1973). Dies bedeutet jedoch nicht, daß sämtliche vor Therapie hellen Tumorzellen therapieresistent sind. So wurden an diesen schon nach Kastration degenerative Veränderungen beobachtet (Burchardt, 1975). Nach fortgeschrittener degenerativer Umwandlung infolge zusätzlicher Strahlen- und Hormontherapie ist dieser Zelltyp dann von anderen degenerierten Tumorzellen in seiner Herkunft cytomorphologisch nicht mehr abzugrenzen.

Es bleibt zu diskutieren, ob die nach durchgeführter Behandlung anzutreffenden hellen Tumorzellen stehengebliebene und damit therapeutisch nicht beeinflußbare Tumorzellen darstellen oder ob es sich um neugebildete „embryonale“ Zellformen handelt. Für die Frage nach dem weiteren Tumorverhalten ist dies auch von untergeordnetem Interesse. Der Nachweis der ungeschädigten Tumorzellen bedeutet auf jeden Fall, daß keine vollständige regressive Tumorumwandlung durch die therapeutischen Maßnahmen hervorgerufen werden konnte. Ein weiteres Wachstum dieser Zellen erscheint möglich, zumal wir auch nach Therapie in ihnen Mitosen beobachten konnten. Allerdings ist der Zeitraum zwischen Therapie und unserer Untersuchung zu kurz, um endgültige Rückschlüsse auf das zu-

künftige Verhalten der Tumorzellen ziehen zu können. Erst nach Langzeitbeobachtungen über mehrere Jahre, wie sie auch klinischerseits gefordert werden (Del Regato, 1967; Rubin, 1969; Carlton u. Mitarb., 1972; Ray u. Mitarb., 1973; Hilaris u. Mitarb., 1974), kann entschieden werden, ob der therapeutische Effekt dauerhaft ist und sich die Befunde von Tsuya u. Mitarb. (1974) bestätigen lassen, daß die kombinierte Hormon- und Strahlentherapie des Prostatacarcinoms zu einer Verbesserung der Überlebensrate führt.

### Literatur

- Bagshaw, M. A.: Definitive radiotherapy in carcinoma of the prostate. *J. Amer. med. Ass.* **210**, 326—327 (1969)
- Bagshaw, M. A., Kaplan, H. S., Sagerman, S.H.: Linear accelerator supervoltage radiotherapy. VII. Carcinoma of the prostate. *Radiology* **85**, 121—129 (1965)
- Berdjis, Ch. C.: Pathology of irradiation. Baltimore: The Williams & Wilkins Company 1971
- Bergeder, H. D.: Strahlenwirkungen auf Einzelformationen der Zelle: Grenzflächen. In: Scherer, E., Stender, H.-St. (Hrsg.), Strahlenpathologie der Zelle. Stuttgart: G. Thieme 1963
- Burchardt, P.: Ultrastrukturelle Untersuchungen an Prostatakarzinomzellen vor und nach Kastration. Habilitationschrift Hamburg 1975
- Carlton, C. E., Jr., Dawoud, F., Hudgins, P., Scott, R., Jr.: Irradiation treatment of carcinoma of the prostate: a preliminary report based on 8 years of experience. *J. Urol. (Baltimore)* **108**, 924—927 (1972)
- Cottier, H.: Histopathologie der Wirkung ionisierender Strahlen auf höhere Organismen (Tier und Mensch). In: Zupfinger, E. (Hrsg.), Handbuch der Medizinischen Radiologie, Bd. II/2. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966
- David, H.: Zellschädigung und Dysfunktion. *Protoplasmatologia*, Bd. X/1. Wien-New York: Springer 1970
- Del Regato, J. A.: Radiotherapy in the conservative treatment of operable and locally inoperable carcinoma of the prostate. *Radiology* **88**, 761—766 (1967)
- Dhom, G.: Differentialdiagnostische Probleme des Prostatacarcinoms (Erfahrungen mit dem Prostatacarcinomregister). *Beitr. path. Anat.* **153**, 203—220 (1974)
- Dykhuijzen, R. F., Sargent, C. R., George, F. W. III., Kurahara, S. S.: The use of cobalt 60 teletherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J. Urol. (Baltimore)* **100**, 333—338 (1968)
- Fasske, E., Themann, H.: Strahlenwirkungen auf Einzelformationen der Zelle: Zellkern. In: Scherer, E., Stender, H.-St. (Hrsg.), Strahlenpathologie der Zelle. Stuttgart: G. Thieme 1963
- Fergusson, J. D., Franks, L. M.: The response of prostatic carcinoma to oestrogen treatment. *Brit. J. Surg.* **40**, 422—428 (1953)
- Flocks, R. H.: Radiation therapy for prostatic cancer. *J. Urol. (Baltimore)* **100**, 680—682 (1968)
- Franks, L. M.: Estrogen-treated prostatic cancer — The variation in responsiveness of tumor cells. *Cancer (Philad.)* **13**, 490—501 (1960)
- Grout, D. C., Grayhack, J. T., Moss, W., Holland, J. M.: Radiation therapy in the treatment of carcinoma of the prostate. *J. Urol. (Baltimore)* **105**, 411—414 (1971)
- Helminen, H. J., Ericsson, J. L. E.: Ultrastructural studies on prostatic involution in the rat. Mechanism of autophagy in epithelial cells, with special reference to the rough-surfaced endoplasmic reticulum. *J. Ultrastruct. Res.* **36**, 708—724 (1971)
- Helminen, H. J., Ericsson, J. L. E.: Ultrastructural studies on prostatic involution in the rat. Changes in the secretory pathways. *J. Ultrastruct. Res.* **40**, 152—166 (1972)
- Hess, F.: Die Strahlentherapie. In: Therapie maligner Tumoren, Hämoblastome und Hämoblastosen, Bd. III (Hrsg.: Holder, E., Meythaler, F., Du Mesnil de Rochemont, R.). Stuttgart: F. Enke 1969

- Hilaris, B. S., Whitmore, W. F., Jr., Batata, M. A., Grabstald, H.: Radiation therapy and pelvic node dissection in the management of cancer of the prostate. Amer. J. Roentgenol. **121**, 832—838 (1974)
- Hohbach, M.: Das histologische Verhalten des Prostatacarcinoms unter Oestrogenbehandlung und Bestrahlung. Verhandlungsber. Dtsch. Ges. Urol., 24. Tagung 1972, p. 311—316. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973
- Huggins, C., Stevens, R., Hodges, C. V.: Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch. Surg. **43**, 209—223 (1941)
- Kastendieck, H., Altenähr, E., Burchardt, P.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Zelldifferenzierung in Prostata-Carcinomen. Virchows Arch. Abt. A **361**, 241—256 (1973)
- Kastendieck, H., Altenähr, E., Burchardt, P.: Zur Ultrastruktur der Tumor-Stromabziehungen im Prostatacarcinom. Z. Krebsforsch. **81**, 85—100 (1974)
- Lierse, W., Franke, H. D.: Ultrastrukturelle Veränderungen am Gehirn des Meerschweinchens und der Ratte während der Latenzzeit der Strahlenreaktion. Fortschr. Röntgenstr. **112**, 152—168 (1970)
- Newcombe, H. B.: In: Handbuch der medizinischen Radiologie, Bd. II/1, Strahlenbiologie (Hrsg.: E. Zuppinger). Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966
- Parchwitz, H. K.: Morphologische Beobachtungen an extranukleären Zellbestandteilen des Walker-Karzinoms nach einzeitiger Röntgenbestrahlung. Strahlentherapie **104**, 21—28 (1957)
- Ray, G. R., Cassady, J. R., Bagshaw, M. A.: Definitive radiation therapy of carcinoma of the prostate. A report on 15 years of experience. Radiologie **106**, 407—418 (1973)
- Rubin, P.: Supervoltage radiation therapy—promise vs fulfillment. In: Cancer of the urogenital tract: prostate cancer. J. Amer. med. Ass. **210**, 322—335 (1969)
- Sandritter, W., Beneke, G.: Allgemeine Pathologie. Stuttgart-New York: F. K. Schattauer 1974
- Schenken, J. R., Burns, E. L., Kahle, P. J.: The effect of diethylstilbestrol dipropionate on carcinoma of the prostate gland. II. Cytologic changes following treatment. J. Urol. (Baltimore) **48**, 99—112 (1942)
- Scherer, E., Stender, H.-St.: Strahlenpathologie der Zelle. Beitrag zur Zyt- und Histopathologie der Strahlenwirkung. Stuttgart: G. Thieme 1963
- Takayasu, H., Okada, K.: An electron microscopic study of prostatic cancer cells after castration. Invest. Urol. **5**, 126—133 (1967)
- Tsuya, A., Kawai, T., Fukushima, S., Shida, K., Shimazaki, J., Matsumoto, K., Seto, T.: Radiotherapy combined with hormone therapy for prostate cancer. Strahlentherapie **148**, 24—34 (1974)
- Widmann, B. P.: Cancer of the prostate. The results of radium and roentgen-ray treatment. Radiology **22**, 153—159 (1934)
- Yagoda, A.: Non-hormonal cytotoxic agents in the treatment of prostatic adenocarcinoma. Cancer (Philad.) **32**, 1131—1140 (1973)

Dr. Hartwig Kastendieck  
 Priv.-Doz. Dr. Eberhard Altenähr  
 Pathologisches Institut  
 Priv.-Doz. Dr. Peter Burchardt  
 Urologische Klinik  
 Universität Hamburg  
 D-2000 Hamburg 20, Martinistr. 52  
 Bundesrepublik Deutschland