

## Aktuelle Gleason-Score Befunde kennen und verstehen

### Einleitung

Die Aggressivität eines Tumors nach seiner Diagnose richtig einzuschätzen ist eine wichtige Aufgabe der Pathologen, um die weitere Therapieplanung zu ermöglichen. Die Abschätzung der Aggressivität durch Bewertung von mikroskopisch sichtbaren Kriterien der Architektur von Geweben und Zellen durch den Pathologen wird als Tumorgradierung bezeichnet. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat für die meisten Tumoren eine Aufteilung zur Bewertung der Aggressivität (u.a. der Wachstumsgeschwindigkeit) eingeführt, welches gut differenzierte (sogenannte G1) mit niedriger, mittelgradig differenzierte (sogenannte G2) mit mittlerer und wenig differenzierte (sogenannte G3) mit hoher Malignität (Bösartigkeit) unterscheidet.

### Geschichte und Beschreibung des Gleason-Gradings

Gegen Mitte der sechziger Jahre wurde durch Donald Gleason ein relativ einfaches Gradierungssystem geschaffen, welches bewusst die Vielgestaltigkeit dieses Tumors berücksichtigt. In einer Handskizze beschrieb er die Übergänge der Tumorentdifferenzierung, von hochdifferenzierten, reifen und daher biologisch vermutlich harmloseren Tumordrüsen bis hin zu sehr aggressiven, entdifferenzierten Tumoranteilen. Er teilte die Strukturänderungen in fünf Stufen ein, die er als *Gleasonmuster* bezeichnete. Seine Idee war, dass sich jeder Tumor durch Kombination des häufigsten und des zweithäufigsten Musters bewerten lasse, diese Summe wird als *Gleason-Score* bezeichnet. Die arithmetische Darstellung Gleason-Muster 1 + 2 bedeutet, dass in diesem Tumor das Gleason-Muster 1 am häufigsten ist und das Muster 2 am zweithäufigsten. Es zeigte sich schnell, dass dieses sogenannte Gleason-Grading eine starke prognostische Kraft hat und es setzte sich dann ab den achtziger Jahren zunächst in den USA, später auch in Europa immer weiter durch, bis die Weltgesundheitsorganisation (WHO) es im Jahre 2004 zum globalen Standard erklärte. Die weltweit einheitliche Anwendung eines Gradierungssystems ist für die Durchführung und Bewertung von Studien zur Therapie und somit für den medizinischen Fortschritt eine Grundvoraussetzung.

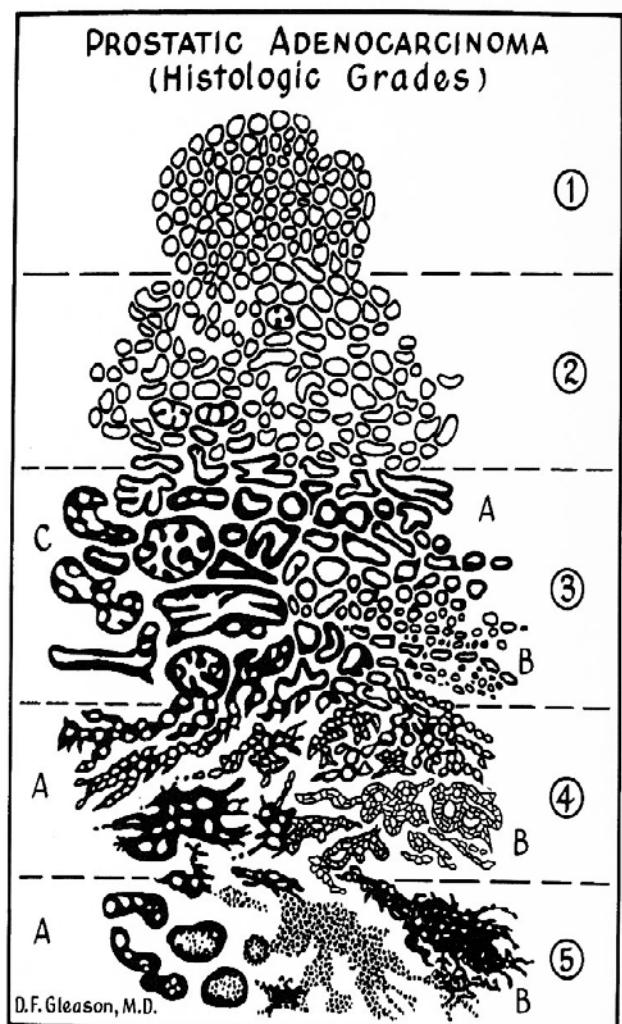
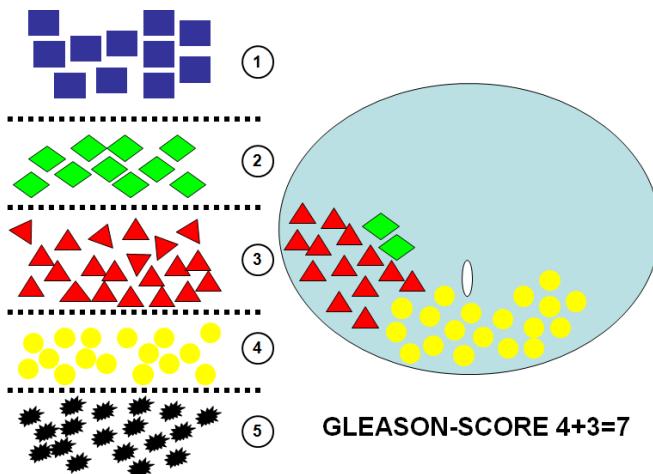
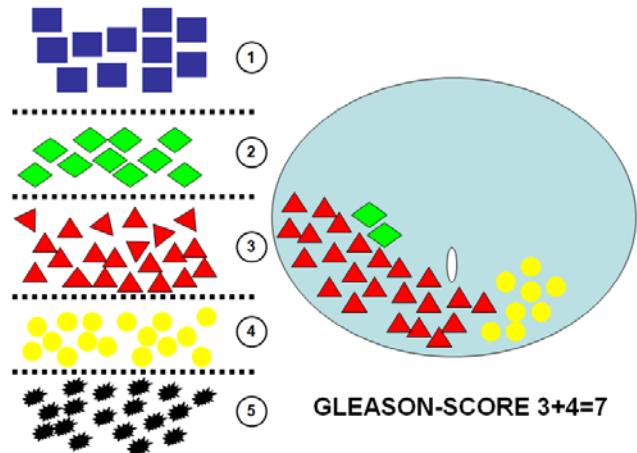


Figure 11-1. Histologic patterns of prostatic adenocarcinoma. Standardized drawing for Gleason grading system. (From Gleason DF: Classification of prostatic carcinoma. Cancer Chemother Rev 50:125-128, 1966.)

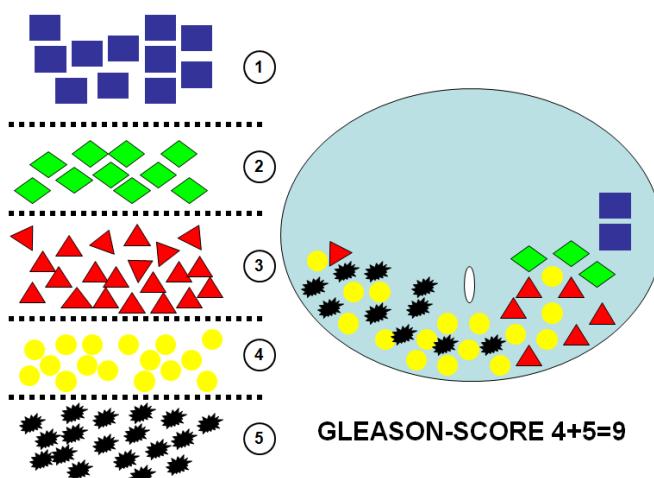
## Beispiele der Anwendung des Gleason-Gradings

In dieser schematischen Skizze eines Prostataquerschnittes sehen wir, dass der Tumor überwiegend aus roten Dreiecken besteht und am zweithäufigsten aus gelben Kreisen (siehe Legende links), daraus resultiert ein Gleason-Score von  $3+4=7$ .

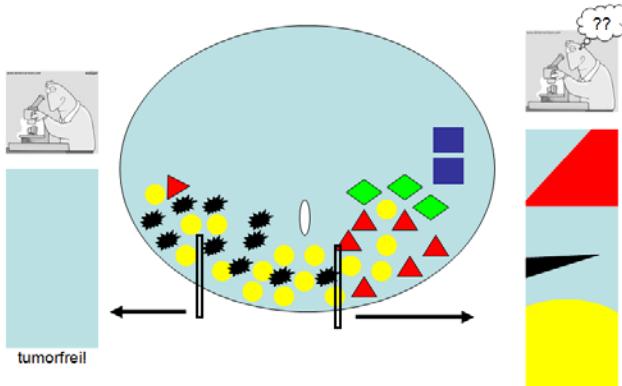


Überwiegt hingegen die aggressive Tumorkomponente des Gleason-Musters 4, wird diese in der Formel vorangestellt, auch wenn die Summe gleich bleibt. In Deutschland wird der Gleason-Score 3+4 gerne als 7a vom Gleason-Score 4+3=7b abgegrenzt.

Dieses Beispiel illustriert die häufige Vielgestaltigkeit (auch Heterogenität genannt) bei der die Tumormuster keinesfalls räumlich geordnet voneinander getrennt sind, sondern recht bunt durcheinander gemischt vorliegen können. Auch zeigen sich kleinere Anteile besser differenzierter Muster, die aber dennoch bisher nicht in die Gradierung eingingen.



## Gleason-Scores an Stanzbiopsien



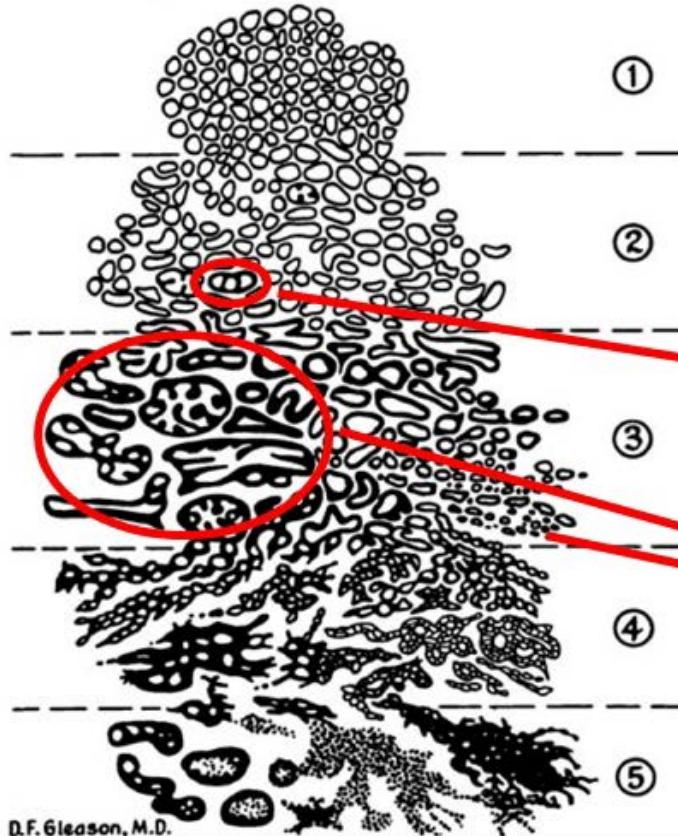
Diese Tumorheterogenität erklärt auch die Probleme, einen Tumor anhand von Stanzbiopsien repräsentativ zu bewerten (sogenannter "sampling bias"). Dabei kann es beispielsweise zu fälschlich Tumor-negativen Biopsien (links im Bild) kommen. Auch erlauben sehr kleine Anteile der erfassten Tumoren möglicherweise nicht, nach dem klassischen Schema von Donald Gleason eingeordnet zu werden, da dieses an größeren Resektaten und nicht an Stanzbiopsien etabliert wurden.

Auch sehr kleinherdig erfasste entdifferenzierte Tumoranteile können im gesamten Organ einen deutlich größeren Raum annehmen, als die Biopsie andeutet. Daher ist es möglich, dass nach einer Entnahme der Prostata durch Operation (Prostatektomie) es zu höheren Gleason-Scores kommen kann, als in der Biopsie angenommen.

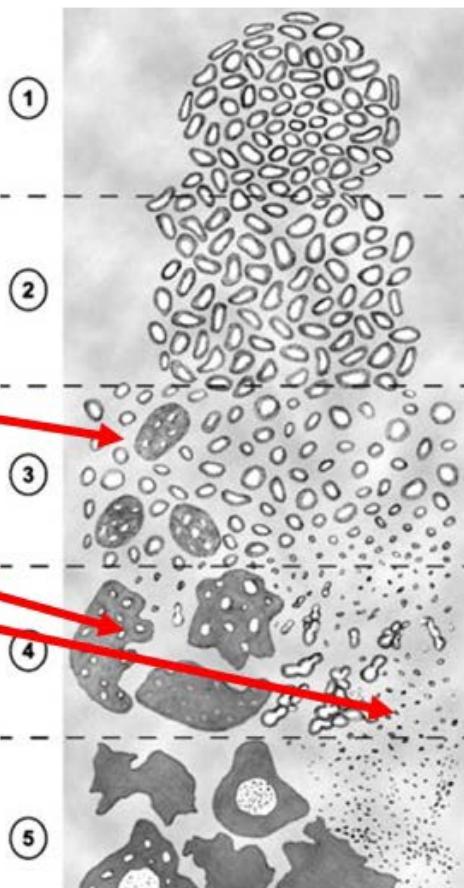
## Aktualisierung des Gleason-Gradings nach ISUP 2005

Seit der Einführung des Gleason-Scores 1966 hat sich in der Versorgung von Prostatakarzinompatienten sehr viel entwickelt. Mit der Verbreitung der diagnostischen Stanzbiopsie musste der Gleason-Score auf diese kleinen Gewebeproben adaptiert werden.

### „Klassisch“, 1966



### ISUP 2005



Dazu hielt die Internationale Gesellschaft für Uropathologie (ISUP) im Jahr 2005 eine Konsenskonferenz ab, in der die gängige Praxis als zusammenfassende Empfehlung formuliert wurde. Die wesentlichen Veränderungen sind in obiger Skizze erläutert. Das Grundprinzip einer Gradierung der Tumorentdifferenzierung in fünf Muster wurde beibehalten. Allerdings gibt es einige Verschiebungen innerhalb dieser Gruppen, die dem mittlerweile erfolgten Erkenntnisgewinn Rechnung tragen. So werden jetzt kleinere kribiforme (lateinisch = siebförmige) Tumoranteile in das Gleason-Muster 3 eingeordnet, während hingegen grössere (und dies sind die allermeisten) kribiforme Tumoranteile dem Gleason-Muster 4 zugeordnet wurden. Auch sogenannte schlecht geformte, aber noch als drüsig erkennbare Tumoranteile, die bislang im Gleason-Muster 3 dargestellt waren, wurden in das Gleason-Muster 4 verschoben. Es wurde auch festgelegt, dass in Stanzbiopsien die erforderlichen Kriterien für die Diagnose eines Gleason-Musters 1 oder 2 nicht beurteilbar sind und daher dafür ein Gleason-Muster 3 diagnostiziert werden soll. Dies bedeutet, dass nach ISUP 2005 der am besten differenzierte diagnostizierbare Tumor in der Stanzbiopsie mit einem Gleason-Score von  $3+3=6$  bezeichnet wird. Auch bei der Bewertung kleiner aber aggressiver Tumoranteile in der Stanzbiopsie gibt es Unterschiede. Das traditionelle Gleason-Grading beschränkte sich auf das Erst- und das Zweitmuster. Später wurden auch kleine, aber hochgradige Anteile als sogenanntes Drittmauster in die Diagnose eingeführt. So heißt zum Beispiel ein Gleason-Score von  $3+4=7$  (5), dass hier ein drittes Gleason-Muster 5 als untergeordnete Komponente vorliegt. Bei der ISUP Konsenskonferenz 2005 wurde festgelegt, dass bei Vorliegen dreier unterschiedlicher Muster das führende und das aggressivste Muster kombiniert werden soll und somit hier ein Gleason-Score von  $3+5=8$  resultiert. Ein anderes Beispiel: Es liegen vor – 50% Gleasonmuster 4, 40% Gleasonmuster 3 und 10% Gleasonmuster 5. Daraus resultiert ein klassischer Gleason-Score von  $4+3=7$  (5), oder aber nach ISUP 2005 ein Gleason-Score von  $4+5=9$ .

### Aktualisierung des Gleason-Gradings nach ISUP 2014

In den letzten zehn Jahren wurde offenbar, dass es einer weiteren Spezifizierung und Modifikation des Gradings bedarf. Diese Punkte wurden in der zweiten Konsenskonferenz zur Modifikation des Gleason-Gradings von der ISUP am 01. November 2014 in Chicago erörtert. Dazu gehört u.a. die Etablierung eines neuen, fünfstufigen prognostischen Gruppensystems für das Adenokarzinom der Prostata:

Prognosegruppe	Gleason-Score	Bemerkungen
Prognosegruppe 1	Gleason-Score 2-6	exzellente Prognose, praktisch nie Metastasen
Prognosegruppe 2	Gleason-Score $3+4=7a$	sehr gute Prognose, selten Metastasen
Prognosegruppe 3	Gleason-Score $4+3=7b$	mässig gute Prognose, bessere Abgrenzung von Gruppe 2
Prognosegruppe 4	Gleason-Score 8	bessere Prognose als die alte Gruppierung 8-10
Prognosegruppe 5	Gleason-Score 9-10	ernste Prognose

Die ISUP Empfehlung 2014 geht auch in die neue WHO-Empfehlung ein, die Anfang 2016 veröffentlicht werden wird.

## **Was muss ich als Patient bei der Beurteilung meines Gleason-Scores beachten?**

Wie bereits angesprochen gibt es einen unvermeidbaren Biopsiefehler (sampling-bias). Nach bisheriger Datenlage aufgrund konventioneller Biopsieserien wird die reale Tumoraggressivität in circa 20-30% der Fälle unterschätzt, weil die aggressiveren Tumoranteile nicht in der Stanze erfasst wurden.

Da der Gleason-Score kein automatisierter Laborwert ist sondern letztlich das Produkt menschlicher Bilderkennung darstellt, gibt es auch hier notwendigerweise kleinere Unterschiede in der Bewertung durch unterschiedliche Untersucher (sogenannte Interobserver-Variabilität). Dies kann therapierelevante Konsequenzen haben. Sofern eine besondere Diagnosesicherheit gewünscht ist, beispielsweise vor einer Entscheidung für eine abwartende Therapiestrategie (sogenannte "active surveillance") kann eine Zweitbegutachtung erwogen werden.

### **Herausgeber**

Thore Thiesler  
Institut für Pathologie  
Universitätsklinikum Bonn  
E-Mail: sekretariat.patho@ukb-bonn.de

Prof. Dr. med. Glen Kristiansen  
Direktor des Institutes für Pathologie  
Universitätsklinikum Bonn  
E-Mail: [sekretariat.patho@ukb-bonn.de](mailto:sekretariat.patho@ukb-bonn.de)

Josef Dietz, stellv. Vorstand im  
Landesverband Baden-Württemberg  
Arbeitskreis: Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom  
im Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe  
E-Mail: [info@prostata-shg.de](mailto:info@prostata-shg.de)

### **Literatur**

[S1 – Leitlinie Prostatakarzinom](#)  
[Anleitung Prostatakarzinom zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Prostatatumoren](#) - aktualisierte Version 3.0, Stand: Mai 2014 - Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.

S3 - Leitlinie Prostatakarzinom zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms - aktualisierte Version 3.1, Stand: Oktober 2014 – Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)

Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad L and the ISUP grading committee (2005) The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason Grading of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 29: 1228–1249

Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA And the Grading Committee. 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, submitted.