

Keine Metastasenförderung durch Biopsien

Ekkehard Grundmann

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster
(Direktor: Professor Dr. med. Ekkehard Grundmann)

Für die zuverlässige Diagnose eines bösartigen Tumors ist die histologische Begutachtung unabdingbar. Das histologische „grading“ ist richtungweisend für die Therapie und gibt Anhaltspunkte für die Prognose des Tumorpatienten. Unter Bezug auf Angaben über die Streuung von Tumorzellen durch Biopsien wird neuerdings (wieder) angegeben, daß Biopsien zur Auslösung von Metastasen führen und damit das Schicksal der Patienten ungünstig beeinflussen können. Ausführliche Studien aus den letzten 15 Jahren widerlegen diese Ansicht. Der Metastasierungsprozess, der in drei Schritten verläuft, hat seine kritische Phase im dritten Schritt, nämlich im Wachstum der Tumorzellen in dem ihnen fremden Organ. Die Wechselwirkungen zwischen den Tumorzellen und dem neuen Wirtsgewebe sind noch weitgehend unbekannt. Hier liegt aber der Schlüssel zum Metastasierungsproblem. Eine Warnung vor Probeexzisionen und Probepunktionen bei bösartigen Tumoren ist beim jetzigen Kenntnisstand ungerechtfertigt und verunsichert Ärzte und Patienten.

Die Diagnose eines bösartigen Tumors gilt in der Regel erst dann als sicher, wenn das histologische Begutachtungsergebnis vorliegt. Die Zuverlässigkeit der Histologie übertrifft hier alle anderen Methoden. Zusätzlich liefert das histologische Bild die Grundlage für die Malignitätsgraduierung mit prognostischen und therapeutischen Konsequenzen. Anaplastische Tumoren haben eine schlechtere Prognose als reifzellige Karzinome. Kleinzellige Bronchialkarzinome werden anders behandelt als verhornende Plattenepithelkarzinome des Bronchus, ein Ewing-Sarkom des Knochens anders als ein Fibrosarkom, um nur zwei Beispiele zu nennen. Grundlage jeder kontrollierten klinischen Therapiestudie bösartiger Erkrankungen ist die exakte prätherapeutische Dokumentation des „grading“ (durch Histologie) und „staging“ (entsprechend der TNM-Klassifikation).

Der Idealzustand, den Primärtumor in toto zu entfernen, ist selten, am häufigsten noch bei Hauttumoren. In der Regel ist man auf die Probeexzision oder Probepunktion angewiesen, auf die Biopsie. Unter Bezug auf teils alte, teils neuere Angaben über die Streuung von Tumorzellen durch Biopsien wird neuerdings (wieder) angegeben, daß Biopsien – zumindest in der heute üblichen Weise – gefährlich, ja Kunstfehler seien. „Demnach kann heute kein Zweifel mehr daran bestehen, daß

sowohl eine Probeexzision als auch eine Tumorpunktion zur Auslösung einer Metastasierung führen und damit das Schicksal des Patienten ungünstig beeinflussen kann“ (17)*.

Eine solche Feststellung bedarf dringend der Überprüfung. Werden doch täglich in der ganzen Welt Hunderttausende von Probebiopsien vorgenommen.

Gehen wir schrittweise vor:

1. Die Metastasierung erfolgt im wesentlichen in drei Phasen (Abbildung 1):

1.1. Einschwemmung von Tumorzellen in Lymphe oder/und Blut,

1.2. Transport in Lymphe oder/und Blut,

1.3. Wachstum der Tumorzellen in einem anderen Organ.

Zu 1.1.: Krebszellen haben an ihren Oberflächen zytolytische Enzyme, die sie befähigen, Nachbarzellen abzutöten und in Lymphgefäße und Blutgefäße einzubrechen. Bösartige Tumoren bilden oft ein besonders stark verzweigtes Gefäßnetz, welches zum Beispiel bei den Knochentumoren als diagnostisches Kriterium herangezogen wird. Das Eindringen von Tumorzellen in die

*) Die in Klammern stehenden Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis des Sonderdrucks.

Lymph- oder/und Gefäßbahnen erfolgt sehr häufig, wobei die Metastasierung in Form eines „Kaskadenprozesses“ abläuft (7): in einem ersten Schritt werden Geschwulstzellen vom Primärtumor zum sogenannten „Generalisationsort“ verschleppt, und in einem zweiten Schritt werden andere Organe befallen. Bei gründlicher Untersuchung der Lungen oder auch der Nieren (Abbildung 2) bei an bösartigen Geschwülsten Verstorbenen findet man in einer großen Zahl von Fällen mikroskopisch kapilläre Tumorembole (4), ohne daß eine periphere Metastasierung bei diesen Fällen nachweisbar ist. Tumorzellkomplexe lassen sich auch in größeren Blutgefäßen oft nachweisen (Abbildung 3), während der Wertheimschen Radikaloperation im Cavum uteri und in den Tuben in 19,5 Prozent aller Fälle (3). – Solche Beobachtungen weisen darauf hin, daß die Ausschwemmung von Tumorzellen aus bösartigen Geschwülsten häufig erfolgt, zumindest viel häufiger als das Angehen von Metastasen.

Zu 1.2.: Während des Transportes in der Lymphe gelangen die Tumorzellen von einem regionären Lymphknoten zum anderen, also in immunologisch aktive Gewebe. Daß das Immunsystem bei bösartigen Tumoren in der Lage ist, Tumorzellen zu zerstören, ist heute unbestritten, unabhängig von der Frage, ob die „surveillance-Theorie“ von Burnet in der ursprünglichen Form richtig ist oder nicht. – Im strömenden Blut sind Tumorzellen zytolytischen Einflüssen der verschiedensten Art ausgesetzt.

Zu 1.3.: Der wichtigste Schritt ist das Haftenbleiben von Tumorzellen an der Endothelinnenwand mit nachfolgender Infiltration (Abbildung 1). Elektronenmikroskopisch finden sich Blutplättchen an der Oberfläche frisch anhaftender Tumorzellen (9), vielfach auch Fibrin. Antikoagulantien können dementsprechend die Häufigkeit von Metastasen reduzieren (11). Diese lokale Blutgerinnung schützt wahrscheinlich die Tumorzellen vor den unspezifischen

Lyseattacken des Blutes und gibt zugleich die Matrix für die Aggression und Zerstörung der Gefäßwand durch die spezifischen Aktivitäten der Zelloberfläche (14). Der wichtigste Faktor für die Frage, ob in ein

Organ gelangte Tumorzellen zu einer Metastase auswachsen, ist das spezifische Milieu im Gewebe. Die Wechselwirkungen zwischen den Tumorzellen und dem Wirtsgewebe sind noch weitgehend unbekannt. Die Tatsache, daß zum Beispiel Milz, Pankreas und Skelettmuskulatur selten von hämatogenen Metastasen befallen werden im Gegensatz etwa zu Lungen, Leber und Knochen, ist nur durch solche spezifischen Milieubedingungen verständlich.

2. Die lokale Durchblutungsintensität scheint kein Maß für die Metastasierungsgefährdung zu sein. Zwei Beispiele seien genannt: Das hochmaligne Glioblastoma multiforme enthält ausgedehnte Blutseen und ist sehr stark vaskularisiert – periphere Metastasen kommen nicht vor. Das primäre Leberkarzinom zeichnet sich ebenfalls durch einen hohen Gefäßreichtum aus – periphere Metastasen treten meist erst spät in Erscheinung. Szirrhöse Mammakarzinome oder anaplastische Prostatakarzinome, Tumoren mit einer nur sehr geringen Vaskularisation, metastasieren dagegen sehr früh und sehr intensiv.

3. Trotzdem könnte die bei der Biopsie unumgängliche Eröffnung von Blutgefäßen gerade bei den zuletzt genannten Tumoren die Metastasierungsrate begünstigen. Unter dem Einfluß der vor allem in den 60er Jahren mitgeteilten Zellausschwemmungen nach Biopsien (13, 15) wurden klinische Untersuchungen über die Häufigkeit von Metastasen nach Probeexzisionen und Feinnadelbiopsien vorgenommen. Berg und Robbins (5) verglichen die Zehn-Jahres-Überlebensrate von 370 Patientinnen mit Mammakarzinom nach Aspirationsbiopsie und fanden keine Hinweise auf eine erhöhte Metastasierungsrate. Soderstrom (20) untersuchte mehrere Tausende von Fällen nach Feinnadelbiopsien an verschiedenen Stellen. In keinem Falle konnte eine Steigerung der Metastasenrate festgestellt werden. In 858 Fällen von Mammakarzinom, die durch Feinnadelbiopsie diagnostiziert worden waren, fanden Franzen und Zajicek

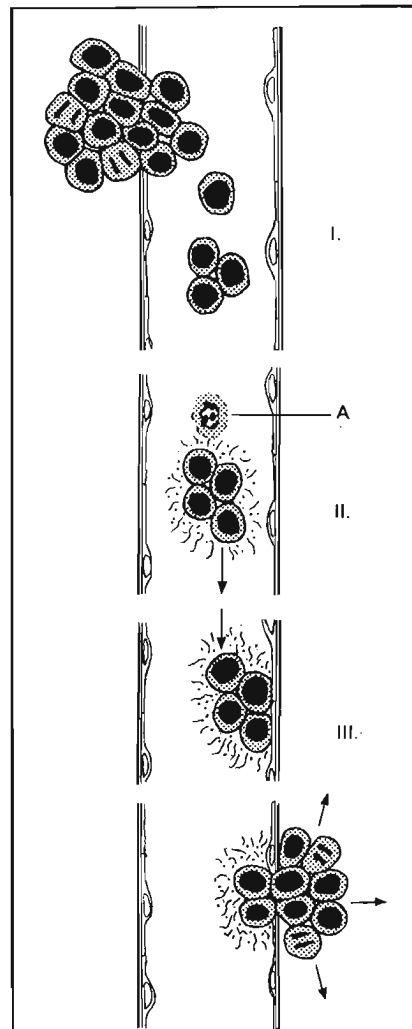


Abbildung 1: Die drei Metastasierungsstadien eines bösartigen Tumors. I. Einwachsen des Tumors in ein Blut- oder Lymphgefäß und Ablösung der Tumorzellen. II. Verschleppung der Tumorzellen, einzelne Tumorzellen werden aufgelöst (A). III. Anhaften der Tumorzellen an der Gefäßwand und destruierende Infiltration (Aus: Einführung in die Allgemeine Pathologie. Hrsg.: E. Grundmann. 2. Aufl. 1979, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/New York)

Biopsische Tumordiagnostik

(12) keine klinischen Hinweise einer Absiedlung. Zajicek (21) hat über 469 Patienten mit Prostatakarzinom berichtet, bei denen 5 Jahre nach der Biopsie keine Tumordissemination eingetreten war. Nur in einem Fall wurde eine lokale Metastase im Rektum beobachtet. In seinem Krankengut hatten allerdings 10 Prozent der Patienten, *die nicht biopsiert wurden*, bei der Obduktion eine Metastasierung im Rektumbereich. Kline und Mitarb. (16) folgern aus solchen Beobachtungen, daß eine Absiedlung von Tumorzellen während der Aspirationsbiopsie wohl möglich ist, daß diese aber auf das Schicksal des Patienten keinen Einfluß ausübt. Zum gleichen Ergebnis kommen Boquoi und Kreuzer (6) nach ihren Beobachtungen an mehr als 3000 Feinnadelbiopsien der Mamma. In einer Langzeitüberlebensstudie hat Abramson (1) an dem Krankengut des Walter Reed Army Medical Center in Washington an mehr als 1400 Mammabiopsien seit 1950 festgestellt, daß selbst eine um mehrere Tage oder Wochen nach einer Probeexzision verzögerte Mastektomie zu keiner signifikanten Reduktion der Zehn-Jahres-Überlebensrate führt.

4. In Einzelfällen treten im Stichkanal nach Feinnadelbiopsie Krebszellwucherungen auf. Subkutane Pleurametastasen nach Pleurapunktionen sind bislang 4mal beobachtet worden (2); niemand wird ausrechnen können, wie häufig Pleurapunktionen bei tumorbedingten Pleuraergüssen vorgenommen worden sind. Nach 1264 Aspirationsbiopsien von Lungentumoren entwickelte sich nur in einem Fall ein metastatischer Tumor an der Stelle der Biopsie (19). Boquoi und Kreuzer (6) beobachteten unter mehr als 3000 Feinnadelbiopsien der Mamma einen Fall mit Tumorwachstum im Stichkanal. In der Prostata sah Dhom (10) unter etwa 10 000 Fällen von Prostatakarzinomen 2 unterschiedliche Abheilungsbilder des Stichkanales: einmal die Epithelialisierung mit normalem Epithel, zum anderen eine narbige Ausheilung. Krebsgewebe wurde von Dhom (10) in diesem Kanal nie gefunden. Nach Punktionen

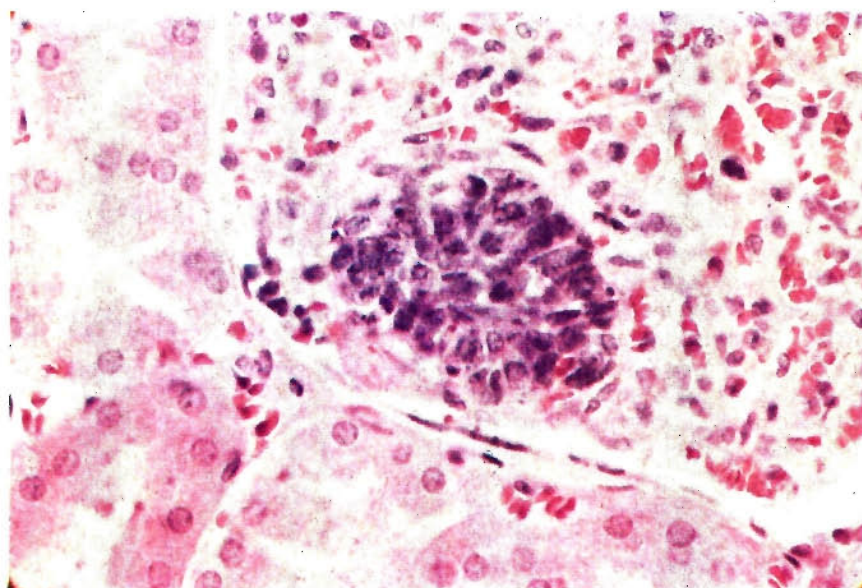
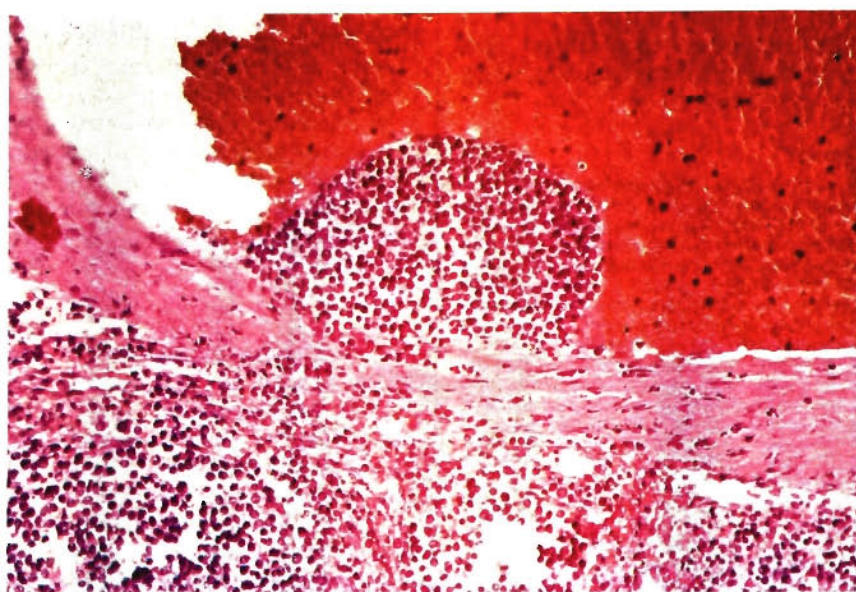


Abbildung 2: Krebszellemboli im Glomerulus bei einem nichtmetastasierenden Dickdarmkarzinom eines 61jährigen Patienten

Abbildung 3: Einwachsen eines Ewing-Sarkoms in eine Vene. Klinisch keine Metastasierung nachweisbar. Siebenjähriges Mädchen seit vier Jahren nach Amputation ohne Rezidiv oder Metastasen (Chemotherapie abgelehnt)



von Nierenkarzinomen liegt bislang eine Beobachtung über eine Absiedlung von Tumorzellen im Stichkanal vor (8); die Autoren bezeichnen diese Beobachtung als erstmalig und als extrem selten.

5. Eine Vielzahl eingreifender, technisch komplizierter, diagnostischer Methoden ist mit möglichen Risiken verbunden. Es ist eine der wichtigsten Aufgaben des Arztes, positive Ergebnisse und mögliche negative

Folgen seines Vorgehens abzuwägen, um die für den Patienten optimalen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen festlegen zu können. Bei dem begründeten Verdacht auf einen malignen Prozeß hat die histologische Sicherung der Diagnose im noch kurablen Stadium der Erkrankung vitale Bedeutung.

Nach den vorstehend mitgeteilten Beobachtungen ist die Entscheidung bei der hier angeschnittenen

Frage eindeutig: obwohl Tumorzeilen durch eine Biopsie (Probeexzision oder Feinnadelpunktion) in Lymphe und/oder Blut gelangen können, steigert dies nicht das Risiko einer Metastasierung. Die Wichtigkeit dieser Frage und die Notwendigkeit einer steten Kontrolle sind offensichtlich. Ebenso eindeutig ist aber auch, daß die Vorteile, ja die Notwendigkeit einer biopsischen Tumordiagnostik die nur in sehr seltenen Fällen nachweisbaren schädigenden Einwirkungen in den meisten Fällen rechtfertigen. Die nicht stichhaltige Warnung vor Probeexzisionen und Probepunktionen verunsichert Ärzte und Patienten in unverantwortlicher Weise. Nicht die Durchführung, sondern die Unterlassung einer Biopsie ist als ärztlicher Kunstfehler anzusehen (18). Vorbestrahlung des Tumorfeldes kann die histologische Diagnose oder zumindest das exakte „grading“ unmöglich machen und ist daher abzulehnen.

Literatur

Abramson, D. J.: Delayed mastectomy after outpatient breast biopsy, *Amer. J. Surgery* **132** (1976) 596–602 – Altrock, H.; Renziehausen, K.: Untersuchungen zur kanalikulären Tumorzellausbreitung beim Zervixkarzinom, *Zbl. Gynäk.* **97** (1975) 33–37 – Boquoi, E.; Kreuzer, G.: Die Stellung der Feinnadelbiopsie im Rahmen der modernen Mammadiagnostik, *Arch. Geschwulstforsch.* **47** (1977) 616–623 – Bross, I. D. J.; Blumenson, L. E.: Metastatic sites that produce generalized cancer: identification and kinetics of generalizing sites, in: *Fundamental Aspects of Metastasis*, ed. L. Weiss, North Holland Publ. Comp., Amsterdam/Oxford/New York **1976**, p. 359 – Dhom, G.: Interview zum Thema: Prostata: Wird das Karzinom durch die Untersuchung tatsächlich wild? *Medical Tribune* **1978**, Nr. 46 S. 28 – Fisher, B., Fisher, E. R.: Metastasis revisited, in: *Fundamental Aspects of Metastasis*, ed. L. Weiss: North Holland Publ. Comp., Amsterdam/Oxford/New York, **1976**, p. 427 – Krokowsky, E.: Was leistet die Prostatakrebsvorsorge?, *Therapiewoche* **28** (1978) 9893–9908 – Nagel, R.: Vorsteherdrüsenkrebs, *Dtsch. Ärztebl.* **31** (1977) 1951–1953 – Sinner, W. N., Zajicek, J.: Implantation metastasis after percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy, *Acta Radiol. Diagnosis* **17** (1976) 473–480 – Zajicek, J.: Fortbildungsveranstaltung des Tumorzentrums München, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms, München, **1978** (Vollständiges Lit.-Verzeichnis in Sonderdrucken beim Verf.)

Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. Ekkehard Grundmann
Direktor
des Pathologischen Instituts
der Universität
Westring 17
4400 Münster (Westfalen)

Frühdiagnose und Therapie des Prostatakarzinoms in Frage gestellt?

Carl Erich Alken

Über allen sachlichen und kritischen Diskussionen in der Medizin stand bisher als Leitmotiv ein unbestrittener Grundsatz: Alle Krankheiten können im Frühstadium mit mehr Aussicht auf Heilung behandelt werden als im Spätstadium. Die in der Öffentlichkeit geführten Angriffe gegen die Früherkennung und Frühbehandlung des Prostatakarzinoms haben dieses erfahrungsgemäß vor allem in der Onkologie gültige Gesetz außer acht gelassen. Um der Patientenverunsicherung entgegenzutreten, die durch diese, sich nachweisbar vor allem durch Unsachlichkeit auszeichnenden Angriffe entstanden ist, wird sich ein vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer programmierter Arbeitskreis mit den bisherigen Ergebnissen der Vorsorgeuntersuchung, mit den dabei aufgetauchten Problemen und mit der Kritik an den bisherigen Maßnahmen befassen. Weiter ist beim Bundesministerium für Forschung und Technologie ein Forschungsprogramm mit Schwerpunkt onkologische Therapiekontrolle angelaufen, in das die Behandlung des Prostatakarzinoms einbezogen ist.

Die Vorsorgeuntersuchung des Mannes auf maligne Hauttumoren, Karzinome des Urogenitalsystems, des Penis, der Hoden, der Prostata, der Blase, der Nieren (Hämaturie) und des tiefen Rektumkarzinoms ist eine mehrwertige, gesundheitspolitische Maßnahme und als solche vom Gesetzgeber in der Reichsversicherungsordnung festgelegt. In einem Arbeitsgang können sieben Organkarzinome erfaßt werden.

Beim Prostatakarzinom sind die epidemiologischen, kausalpathologischen und histologischen Grundlagen sowie die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen komplex und nicht simplifizierbar.

Wer sie kritisch analysieren will, muß um die jahrzehntelange Entwicklung in Diagnostik und Therapie dieses speziellen Fachgebietes wissen, über eigene klinische Erfahrungen

verfügen und im Sinne einer kontrollierten Langzeitstudie ein großes Patientenkollektiv übersehen, um Erfolg und Mißerfolg beurteilen zu können, insbesondere, wenn klinisch/operative Fragestellungen im Raum stehen. Er sollte sachbezogene Hypothesen durch eigene wissenschaftliche Arbeiten belegen können, in diesem Falle über das Prostatakarzinom und nicht nur über Melanom, Seminom, Sarkom, Bronchial-, Mammakarzinom usw. Im Vergleich mit diesen Tumoren nimmt das Prostatakarzinom eine Sonderstellung ein. Die Entwicklung seiner Klinik verläuft chronologisch in drei Phasen, die der Autor noch persönlich erlebt hat.

1. Phase: etwa bis 1945 völliger therapeutischer Nihilismus. Das Krankengut bestand aus Spät- und Endfällen, bei denen nur verlängerte Sterbehilfe mit Analgetika und Opia-