

H. Bonkhoff · K. Remberger · Institut für Pathologie, Abteilung Allgemeine und Spezielle Pathologie, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Morphogenese der benignen Prostatahyperplasie und des Prostatakarzinoms

Zusammenfassung

Die Prostata ist das einzige Organ des Menschen, das physiologischerweise mit zunehmendem Alter an Größe zunimmt. In kaum einem anderen Organ entstehen so viele Karzinome wie in der Prostata. Trotz der wachsenden klinischen Bedeutung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) und des Prostatakarzinoms (PCA) ist die Pathogenese dieser wichtigen Erkrankungen bis heute unzureichend geklärt. Dies beruht nicht zuletzt auf der komplexen Zusammensetzung der Prostata aus mehreren anatomischen Zonen und funktionell unterschiedlichen Kompartimenten, in denen durch hormonelle Einflüsse ganz unterschiedliche Formen des gestörten Wachstums in Gang gesetzt werden. In der vorliegenden Übersicht werden neue Konzepte über die Morphogenese benigner und maligner Prostataveränderungen zusammengefasst. Es gibt zunehmend Hinweise, daß die Basalzelle als potentielle Stammzelle eine zentrale Rolle in der Entstehung der glandulären Hyperplasie und des Prostatakarzinoms spielt. Die prostatiche intraepitheliale Neoplasie „high grade“ (HGPIN), wird heute als der wichtigste prä maligne Vorläufer des klinisch relevanten Prostatakarzinoms angesehen. Die HGPIN-Läsion zeigt typische prä maligne Differenzierungs- und Proliferationsstörungen, die mit einer abnormen Expression von Wachstumsfaktorrezeptoren, Onkogen- und Tumorsuppressorgenprodukten und genetischen Instabilitäten einhergehen. Bei der Stromainvasion verlieren die transformierten Zellen ihre Basalzeldifferenzierung und bilden eine neue Basalmembran – ähnliche Matrix aus. Das gewöhnliche Prostatakarzinom besteht überwiegend aus exokrin differenzierten Tumorzellen, die selbst in hormonrefraktären Tumorstadien Androgen-rezeptiv bleiben. Die endokrin differenzierten Tumorzellen entstehen auf dem Weg einer bidirektionalen Differenzierung aus dem exokrinen Tumorzelltyp und gehören zu den Androgen-insensitiven Zellpopulationen des Prostatakarzinoms. Das Phänomen der endokrinen Differenzierung im gewöhnlichen Prostatakarzinom spiegelt die Pluripotenz ihrer Stammzelle wieder.

zellen, die selbst in hormonrefraktären Tumorstadien Androgen-rezeptiv bleiben. Die endokrin differenzierten Tumorzellen entstehen auf dem Weg einer bidirektionalen Differenzierung aus dem exokrinen Tumorzelltyp und gehören zu den Androgen-insensitiven Zellpopulationen des Prostatakarzinoms. Das Phänomen der endokrinen Differenzierung im gewöhnlichen Prostatakarzinom spiegelt die Pluripotenz ihrer Stammzelle wieder.

Schlüsselwörter

Morphogenese · Prostatahyperplasie · Prostatakarzinom · Stammzellmodell

Die ungeklärte Morphogenese der benignen Prostatahyperplasie und des Prostatakarzinoms ist eng mit dem komplexen anatomischen und histologischen Aufbau der Prostata verknüpft. Zunächst werden einige Grundtatsachen der normalen Anatomie und Histologie der Prostata besprochen, die nicht nur für das Verständnis der Histogenese, sondern auch für die Routinediagnostik relevant sind.

Zonale Gliederung der Prostata

Die prostatiche Urethra gliedert sich in 2 gleichlange Anteile (proximales und distales Urethrasegment), die im Bereich des Colliculus seminalis (Verumontanum) einen Winkel von 35 Grad bilden. In Beziehung zur prostatichen

Urethra kann man nach McNeal [1] 3 unterschiedliche anatomische Regionen in der Prostata unterscheiden (Abb. 1, Tabelle 1). Die *zentrale Zone* macht etwa 25% des glandulären Prostataparenchyms aus und bildet eine konusförmige Zone zwischen Blasen ausgang, Ductus ejaculatorii und proximalem Urethrasegment. Die zentrale Zone erinnert histologisch an die Samenblase und besteht aus großen Drüsen und Gangstrukturen mit einem kompakten muskulären Stroma. Das Epithel der zentralen Zone ist komplex aufgebaut mit papillären und kribriformen Proliferationen, z.T. basophilem Zytoplasma, leicht verschobener Kern-Plasma-Relation und kann deshalb leicht mit der prostatichen intraepithelialen Neoplasie (PIN) verwechselt werden. Klinisch ist die zentrale Zone stumm. Nur etwa 5% der PCA und 10% aller PIN-Läsionen sollen primär in der zentralen Zone entstehen. Stanzbiopsien, die überwiegend Gewebe aus der zentralen Zone enthalten, sind deshalb nicht als repräsentativ zu werten. Die *Transitionalzone* umfaßt das periurethrale Drüsenparenchym im Bereich des proximalen Urethrasegmentes und liegt überwiegend vor der Urethra (anterozentrale Zone). In der Transitionalzone entstehen die meisten Formen der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Der Home'sche Mittellappen resultiert aus

PD. Dr. H. Bonkhoff
Institut für Pathologie,
Abteilung Allgemeine und Spezielle Pathologie,
Universität des Saarlandes, D-66421 Homburg

Morphogenesis of benign prostatic hyperplasia and prostate carcinoma

Summary

Enlargement of the prostate is an age-related, physiological process that is unique in human tissue. The prostate gland is the most common site of neoplastic disorders in men. Despite the growing impact of the various prostate diseases in terms of morbidity and mortality, the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer remains poorly understood. This reflects the complex composition of the gland with different anatomic, cellular and functional compartments that are differentially involved in benign and malignant disease processes. The present review summarizes new concepts on the morphogenesis of normal and abnormal growth in the human prostate. There is increasing evidence that prostatic stem cells are located in the basal cell layer that is basically involved in normal growth and the development of glandular hyperplasia and prostate cancer. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia is considered the most likely precursor of clinically important cancer of the peripheral zone. Severe differentiation and proliferation abnormalities occur during malignant transformation of the prostatic epithelium. These premalignant changes are associated with abnormal expression of growth factor receptors, oncogene and suppressor gene products and genetic instability. During the process of stromal invasion the transformed cells lose their basal cell phenotype and produce basement membrane-like matrices. Common prostate cancer is mainly composed of exocrine cell types that remain androgen-responsive even in hormone-independent disease. The frequent occurrence of neuroendocrine differentiation in common prostate cancer reflects the differentiation potency of its stem cells. The endocrine phenotype derives from exocrine tumor cells via intermediate (amphicrine) cell types. Neuroendocrine tumor cells consistently lack the nuclear androgen receptor and represent an androgen-insensitive cell population in prostate cancer.

Key words

Morphogenesis · Benign prostatic hyperplasia · Prostate carcinoma · Stem cell modell

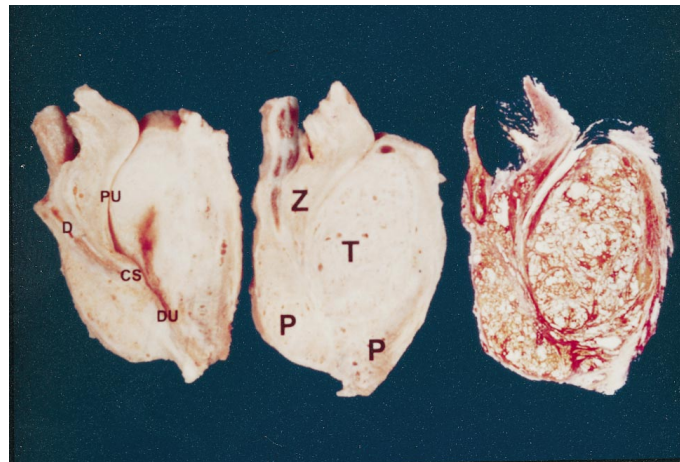


Abb. 1 ▲ Zonale Gliederung der Prostata. Autopsieprostata eines 63jährigen Mannes mit benigner Prostatahyperplasie. Z, zentrale Zone; P, periphere Zone; T, Transitionalzone; D, Ductus ejaculatorius; PU proximales Urethrasegment; DU, distales Urethrasegment; CS, Colliculus seminalis

einer Hyperplasie periurethraler Drüsen, die hinter dem proximalen Urethrasegment gelegen sind. Schätzungsweise 20% aller PCA entstehen in der Transitionalzone und entsprechen überwiegend den inzidenten Karzinomen. Die *periphere (posterolaterale) Zone* bildet die Hauptmasse der Prostata (70%), umfaßt die Hinter- und Seitenlappen, die Apexregion und umschließt hufeisenförmig die Transitionalzone. In der peripheren Zone entstehen 70 bis 80% der PCA und der PIN-Läsionen. Hyperplasien sind außer der postatropen Hyperplasie selten. Die duktuloazinären Strukturen der Transitionalzone und der peripheren Zone unterscheiden sich histologisch nicht wesentlich voneinander. Im Gegensatz zur zentralen Zone ist das sekretorische Epithel hell und enthält kleine und runde Kerne. Das fibromuskuläre Stroma ist in der Transitionalzone kompakt und zellreich, in der peripheren Zone locker und weniger zellreich. Transurethrale Prostataresektionen (TUR) erfassen überwiegend Gewebe aus der Transitionalzone und selten Samenblasenanteile oder Gewebe aus der zentralen und peripheren Zone. In Stanzbiopsien dagegen findet man überwiegend Gewebe aus der peripheren Zone und seltener Samenblasenanteile oder Gewebe aus der zentralen Zone. Stanzbiopsien im Bereich der Apexregion können auch Gewebe aus der Transitionalzone enthalten.

Die Prostatakapsel besteht aus komprimiertem fibromuskulärem Prosta-

tastroma, z.T. mit quergestreiften Muskelbündeln, und ist histologisch nicht einheitlich definiert. Im Bereich des neurovaskulären Bündels, der Apexregion und des Blasenausganges fehlt sogar eine eindeutige Kapsel, was einerseits die extraprostatiche Ausdehnung des PCA begünstigt (*Loci minoris resistentiae*), andererseits die Beurteilung, inwieweit ein Tumor bereits die Organgrenzen überschritten hat, erheblich erschwert oder unmöglich macht [1].

Das Prostataepithel

Das Prostataepithel besteht aus 3 Zelltypen, die sich grundlegend in ihrer hormonellen Regulation und Markerexpression unterscheiden (Abb. 2). Das sekretorische Epithel ist Androgen-abhängig und exprimiert dementsprechend stark den Androgenrezeptor (AR). Die Basalzelle ist in ihrer Funktion Androgen-unabhängig, bleibt nach Androgenentzug erhalten und exprimiert z.T. Oestrogen- und Progesteronrezeptoren [2]. Nur der sekretorische Zelltyp enthält das Prostata-spezifische Antigen (PSA) und die Saure Prostataphosphatase (SPP). Die Basalzelle ist negativ für diese Marker und exprimiert hochmolekulare Zytokeratine (Clon 34ßE12), die in der Prostata spezifisch für diesen Zelltyp sind. Der dritte Phänotyp des Prostataepithels zeigt eine neuroendokrine Differenzierung, die man mit Chromogranin A und anderen endokrinen Markern nachweisen kann (Abb. 1). Die endokrinen Zellen kommen disse-

Übersicht

Tabelle 1

Zonale Gliederung der Prostata, Embryologie, Anatomie und Pathologie

	Zentrale Zone	Transitionalzone	Periphere Zone
Embryonaler Ursprung	Wolf-Gang	Sinus urogenitalis	Sinus urogenitalis
Volumenanteile (normale Prostata)	25%	5%	70%
Anatomie			
Bezug zur Urethra	Proximales Segment (PS)	Proximales Segment (PS)	Distales Segment (DS)
Lagebeziehung	Konus zwischen PS und Ductus ejaculatorius	antero-zentral (PS), periurethral (PS)	postero-lateral, apikal
Epithel	komplex, dunkelzellig	einfach, hellzellig	einfach, hellzellig
Stroma	kompakt (muskulär)	kompakt (fibro-muskulär)	locker
Pathologie			
Benigne Prostatahyperplasie und Varianten	sehr selten	häufig	selten
Atrophie u. postatrophe Hyperplasie	sehr selten	selten	häufig
Prostatische intraepitheliale Neoplasie	5%	20%	75%
Prostatakarzinome	5%	25%	70%
Tissue sampling			
Transurethrale Resektionen	selten	häufig	selten
Stanzbiopsien	selten	selten	häufig

miniert im Prostataepithel vor und sezernieren eine Reihe von neurosekretorischen Substanzen, insbesondere Serotonin. Der sekretorische Zelltyp bildet die Hauptmasse des normalen bzw. hyperplastischen Prostataepithels und der PIN-Läsion. Die Basalzelle beteiligt sich aus morphologischer Sicht nicht an der glandulären Hyperplasie oder an prä-malignen Veränderungen (PIN). Die Basalzellhyperplasie ist ein Zufallsbefund im TUR-Material, führt aber in der Regel nicht zu den klinischen Symptomen der BPH. Auch in der PIN-Läsion bleibt die Basalzellschicht strikt einreihig. Die gewöhnlichen Prostatakarzinome bestehen überwiegend aus exo-

krinen Tumorzellen, die phänotypisch mit dem sekretorischen Zelltyp weitgehend identisch sind, zeigen aber keine Basalzellendifferenzierung. Man ist deshalb heute allgemein der Auffassung, daß das Prostatakarzinom nicht aus der Basalzelle, sondern aus transformierten sekretorischen Zellen entsteht [2, 3]. Dennoch gibt es zunehmend Hinweise, daß die Basalzelle eine Schlüsselrolle in der normalen Epithelregeneration und in der Entstehung der glandulären Hyperplasie und des Prostatakarzinoms einnimmt [4, 5].

Die potentielle Stammzellfunktion der Basalzelle

Neuere Befunde zeigen, daß zwischen den verschiedenen Zelltypen des Prostataepithels morphogenetische Beziehungen bestehen [6]. Die größte Differenzierungspotenz innerhalb dieses Zellsystems haben die Basalzellen, aus denen alle Zelltypen des Prostataepithels über intermediäre Differenzierungsformen entstehen [6]. Das Proliferationskompartiment des normalen und hyperplastischen Prostataepithels liegt in der Basalzellschicht [7]. Etwa 70% der proliferierenden (MiB1-positiven) Epithelzellen exprimieren Basalzell-spezifische Zytokeratine und sind somit phänotypisch Basalzellen. Die restlichen 30% der proliferierenden Zellen befinden sich im sekretorischen Epithel [7]. Endokrine Zellen entsprechen terminal differenzierten und postmitotischen Zellpopulationen [8]. Der programmierte Zelltod wird im Prostataepithel Androgen-abhängig reguliert und findet ausschließlich im sekretorischen Epithel statt. Das mitochondriale Onkoprotein Bcl-2, ein potenter Suppressor des programmierten Zelltods, wird in der normalen und hyperplastischen Prostata ausschließlich in Basalzellen exprimiert, wo es offensichtlich das Proliferationskompartiment vor dem programmierten Zelltod schützt

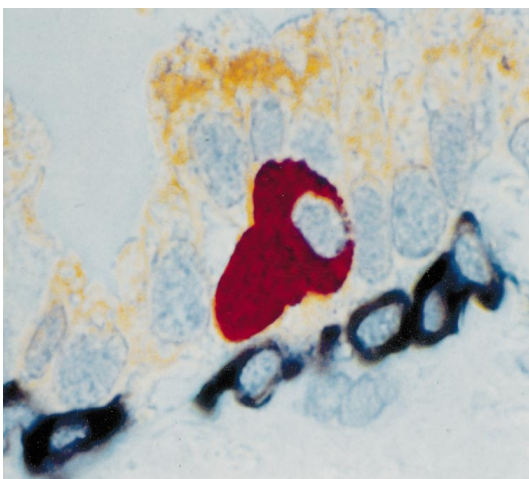


Abb.2 ◀ Prostataepithel. Simultane Darstellung von basalzellspezifischen Zytokeratinen (Basalzelltyp), PSA (sekretorischer Zelltyp) und Chromogranin A (endokriner Zelltyp), 1000fach

Stammzellmodell für das Prostataepithel

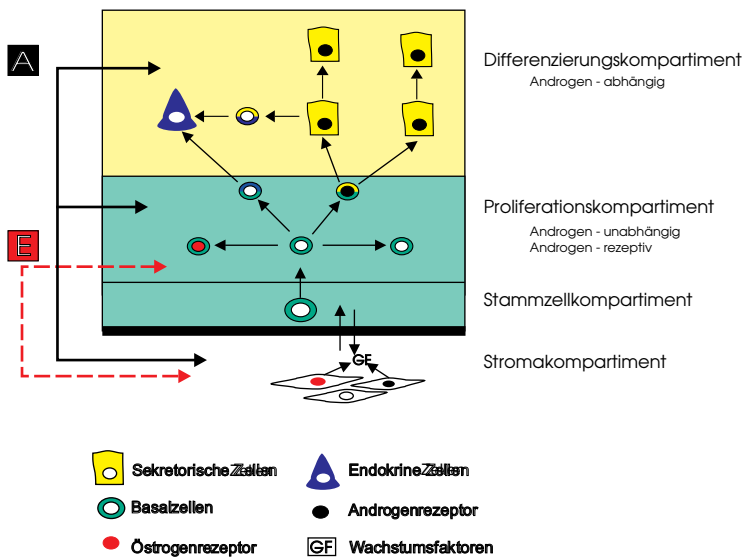


Abb. 3 ▲ Funktionelle Kompartimente des Prostataepithels. Schematische Darstellung grundlegender Differenzierungs- und Proliferationsvorgänge im Prostataepithel

[9]. Im sekretorischen Epithel wird Bcl-2 nicht exprimiert. Diese Zellen sterben nach terminaler Differenzierung ab und werden durch regenerierende Basalzellen ersetzt. Die Gesamtheit dieser Befunde spricht eindeutig für das Konzept, daß sich die Prostatastammzellen in der Basalzellschicht befinden [4, 5].

Hormonelle Regulation der Basalzellen

Die Basalzellschicht ist in ihrer Funktion Androgen-unabhängig und wird nach Oestrogengabe oder Androgenentzug hyperplastisch [2]. Neuere Befunde zeigen, daß auch zirkulierende Androgene an der Regulation der Basalzellen beteiligt sind. Die Basalzellschicht enthält nämlich nicht nur den AR, sondern exprimiert auch vorzugsweise die 5- α -Reduktase 2 [10, 11]. Durch dieses Schlüsselenzym im Androgenstoffwechsel entsteht in der Zielzelle das biologisch aktive Dihydrotestosteron (DHT), das mit hoher Affinität an den Rezeptor bindet. Es liegt nahe, daß bestimmte Basalzellpopulationen auf zirkulierende Androgene reagieren können und die androgene Stimulation einen Differenzierungswandel zum sekretorischen Zelltyp auslöst. Neben den Androgenen und Oestrogen sind auch nichtsteroidale Wachstumsfaktoren an der Regulation der Basalzellschicht beteiligt. Der

epidermale Wachstumsfaktor EGF ist ein potentes Mitogen für Prostataepithelien in vitro. In der humanen Prostata wird EGF vorzugsweise im sekretorischen Epithel gebildet, während die Basalzellschicht den entsprechenden Rezeptor (EGFR) exprimiert [3]. Andere Wachstumsfaktoren (z.B. Insulin-like growth factor 1 und nerve growth factor) dürften ebenfalls an der Regulation der Proliferation in der Basalzellschicht beteiligt sein, zumal die Basalzellen über die entsprechenden Rezeptoren verfügen [3].

Stammzellmodell

Aufgrund der vorliegenden Befunde kann man im Prostataepithel 2 funktionelle Kompartimente unterscheiden [4, 5] (Abb. 3). Das Differenzierungskompartment ist Androgen-abhängig und entspricht dem sekretorischen Epithel. Das Proliferationskompartment befindet sich in der Basalzellschicht, die Androgen-unabhängig wächst, aber Androgen-rezeptive Zellen enthält. Die Wachstumsrate der Basalzellschicht wird durch eine Reihe von Wachstumsfaktoren [EGF, IGF₁, NGF] und den Apoptose-Suppressor-Bcl-2 reguliert. Die Basalzellschicht enthält eine kleine Stammzellpopulation, aus der alle Zelltypen des Prostataepithels über intermediäre Differenzierungsformen entstehen. Dieser Differenzierungsprozeß wird am ehesten durch ein hormonelles Gleichgewicht zwischen zirkulierenden Androgenen und Oestrogenen reguliert. Oestrogene blockieren den Differenzierungswandel von Basalzelle zur sekretorischen Zelle und führen somit zur Basalzellhyperplasie. Androgene induzieren den Differenzierungswandel zum sekretorischen Zelltyp. Die Regenerationsrate des sekretorischen Epithels aus der Basalzellschicht wird somit ganz entscheidend durch die Anzahl Androgen-rezeptiver Basalzellen im Proliferationskompartment bestimmt. Eine Zunahme Androgen-rezeptiver Basalzellen führt daher zwangsläufig zu einer überschießenden Regeneration des sekretorischen Epi-

Pathogenese der Prostatahyperplasie

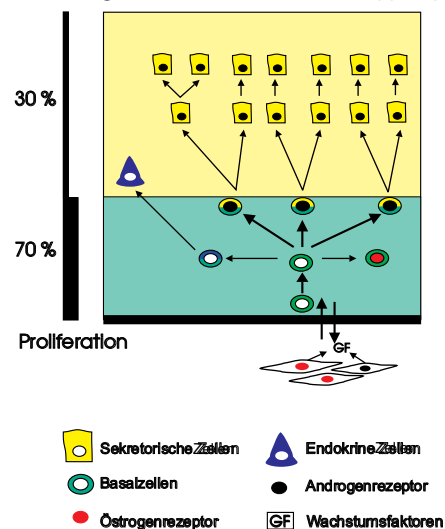


Abb. 4 ◀ Differenzierungsstörungen bei der Entstehung der glandulären Hyperplasie. Eine gesteigerte Androgenrezeptivität der Basalzellen im Proliferationskompartment beschleunigt den Differenzierungswandel zum sekretorischen Zelltyp und führt zur glandulären Hyperplasie

Pathogenese des Prostatakarzinoms

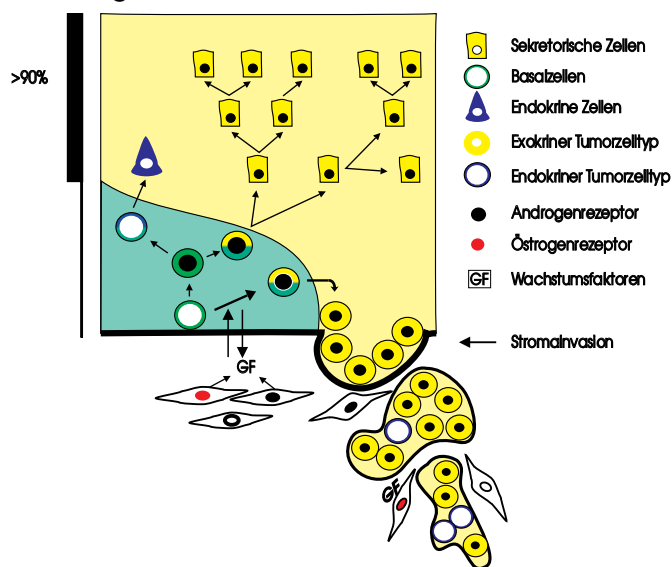


Abb. 5 ▲ Differenzierungs- und Proliferationsstörungen bei der Entstehung des Prostatakarzinoms. Bei der malignen Transformation des Prostataepithels kehrt sich die Proliferationszone um und verlagert sich in das Differenzierungskompartment. Transformierte Stammzellen nehmen sekretorische Eigenschaften an und bilden bei der Stromainvasion eine neue Tumor-assoziierte Basalmembran. Der sekretorische (exokrine) Tumorzelltyp ist potentiell Androgen-rezeptiv und stellt den häufigsten Zelltyp im gewöhnlichen Prostatakarzinom dar. Die endokrinen Tumorzellen entstehen aus dem exokrinen Tumorzelltyp über intermediäre Differenzierungen und sind primär Androgen-insensitiv

thels und zur glandulären Hyperplasie. Die BPH entsteht durch ein hormonelles Ungleichgewicht zwischen zirkulierenden Androgenen und Oestrogenen, das mit einem relativen Androgenmangel mit zunehmenden Alter einhergeht (Abb. 4). Die erste Manifestation dieser hormonellen Dysregulation ist die Stromahyperplasie, die möglicherweise über stromale Wachstumsfaktoren die glanduläre Hyperplasie induziert. Da im Tierexperiment die AR-Expression durch die Höhe des Androgenspiegels autoreguliert wird, ist anzunehmen, daß auch beim Mensch der relative Androgenmangel zu einer Überexpression des AR im Proliferationskompartiment (Basalzellschicht) führt und somit den Differenzierungswandel zum sekretorischen Zelltyp beschleunigt, was in der Hyperplasie des sekretorischen Epithels resultiert (Abb. 4). In diesem Prozeß spielt die Basalzelle als potentielle Stammzelle eine Schlüsselrolle. Dieser Zelltyp ist nicht nur das Target einer multihormonellen Regulation, sondern ist auch diversen stromalen Einflüssen ausgesetzt [4, 5].

Prä-maligne Differenzierungs- und Proliferationsstörungen

Die *prostatistische intraepitheliale Neoplasie*, „high grade“ (HGPIN) ist der wichtigste prä-maligne Vorläufer des gewöhnlichen Prostatakarzinoms [12]. Die maligne Transformation des Prostataepithels entsteht meistens in nicht-hyperplastischen duktuloazinären Strukturen der peripheren Zone. Nur 5% bzw. 20% der HGPIN-Läsionen finden sich in der zentralen Zone und in der Transitionalzone. Autopsiestudien weisen darauf hin, daß die maligne Transformation des Prostataepithels in der 2. und 3. Dekade beginnt, mit zunehmendem Alter quantitativ zunimmt und durchschnittlich 10 Jahre oder mehr vor dem Karzinom als HGPIN-Läsion manifest ist [12]. Definitionsgemäß zeigen HGPIN Kernveränderungen, wie sie gewöhnlich nur im gering differenzierten PCA beobachtet werden. Bei Tumoren, die aus HGPIN entstehen, dürfte es sich deshalb bereits schon initial um „high grade“ und klinisch relevante Karzinome handeln. Die klinische Bedeutung von HGPIN liegt in der hohen prädiktiven Aussagekraft über das Vorliegen eines Karzinoms. Wird in einer tumorfrei-

en Stanzbiopsie HGPIN diagnostiziert, dann findet man in mehr als 35% der Fälle ein Prostatakarzinom in der nachfolgenden Biopsie [12].

Die HGPIN-Läsion zeigt gegenüber dem normalen Prostataepithel eine typische prä-maligne Proliferationsstörung [7]. Weniger als 10% der proliferierenden Zellen finden sich im ehemaligen Proliferationskompartiment (Basalzellschicht). Die Proliferationszone verlagert sich nach luminal in das Differenzierungskompartment (sekretorisches Epithel). Ähnliche Proliferationsstörungen werden auch bei der malignen Transformation des Kolon-epithels oder anderer typischer Wechselgewebe beobachtet. Mit der Proliferationszone verlagert sich in HGPIN auch die Expression von Bcl-2 von basal nach luminal. Der programmierte Zelltod wird jetzt im gesamten Prostataepithel blockiert, was schwere Differenzierungsstörungen nach sich zieht [9]. Die dysplastischen Zellen werden durch die Bcl-2-Überexpression am Absterben gehindert und können somit im Laufe der Zeit genetische Instabilitäten akkumulieren. Diese abnorme Bcl-2-Expression findet sich in 20% aller HGPIN-Läsionen und korreliert signifikant mit dem AR-Status [9]. HGPIN mit Überexpression von Bcl-2 zeigen eine fehlende oder schwache AR-Expression und sind möglicherweise bereits resistent gegenüber dem Androgen-abhängigen programmierten Zelltod. Klinische Studien dokumentieren, daß ein kleiner Teil der HGPIN-Läsionen nach neoadjuvanter, präoperativer Androgenblockade persistiert und deshalb Androgen-unabhängig wächst [12].

Bei der malignen Transformation der Prostata akquiriert das Prostataepithel eine Reihe von genetischen Instabilitäten. Die häufigsten bislang beschriebenen numerischen chromosomalen Veränderungen betreffen einen Zugewinn der Chromosomen 8, 7 und 10 [12]. Eine Reihe von Wachstumsfaktorrezeptoren (erbB-2, erbB-3), Onkogenprodukte (c-met, Bcl-2) und Tumorsuppressorgenprodukte (nm23-H1), die im normalen Prostataepithel vorzugsweise in der Basalzellschicht lokalisiert sind, werden im sekretorischen (dysplastischen) Epithel der HGPIN-Läsion und im Prostatakarzinom überexprimiert [14]. Die verminderte Expression von Differenzierungsmarkern (PSA, SPP,

Tabelle 2

Gegenüberstellung antero-zentraler und postero-lateraler Prostatakarzinome

	Antero-zentrale Karzinome	Postero-laterale Karzinome
Häufigkeit	25%	70%
Ursprung	Transitionalzone	periphere Zone
Diagnose		
TUR	meist (80%)	sehr selten
Stanze	sehr selten	meist
Wachstumsmuster	mikroazinär – hellzellig	mikroazinär – amphophil kribriform, solid
Gleason Score	meist ≤ 6	meist ≥ 7
Grading	low grade	high grade
Tumolvolumen	meist klein	variabel
Aneuploidie	5%	30%
Proliferationsaktivität	gering	variabel
Tumorstadium		
pT1a, pT1b	80% (inzidenten Karzinom)	extrem selten
pT3a, pT3b	10%	45%
pT3c	sehr selten	20%
Metastasierungsrisiko	sehr gering	variabel
Präkanzerose	unbekannt AAH? PIN?	HGPIN

Chromogranin A) in der PIN-Läsion gegenüber benignen Prostataepithelien spiegelt Differenzierungsstörungen bei der malignen Transformation wider. Glykosylierte Tumorantigene (Ulex europeus, TAC-72, Levis- γ -Antigen) werden sowohl in HGPIN als auch im PCA überexprimiert [14]. Alle diese Befunde dokumentieren die enge Beziehung zwischen HGPIN und dem invasiven Prostatakarzinom und unterstreichen die Bedeutung von HGPIN als die wichtigste Präkanzerose in der Prostata.

Viel umstrittener dagegen ist die Bedeutung der *atypischen adenomatösen Hyperplasie* (AAH) als prämaligne Läsion [15]. Die AAH umfaßt mikroglanduläre Proliferationen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit dem mikroazinären PCA aufweisen, aber stets innerhalb oder in Assoziation mit einer benignen glandulären Hyperplasie entstehen. Die Hauptlokalisation der AAH ist die Transitionalzone und die Apexregion. Meist findet man die AAH deshalb im TUR-Material (bis zu 20% der Fälle). In Stanzbiopsien wird die AAH selten diagnostiziert (<1%). Wenn die AAH tatsächlich eine prämaligne Potenz besitzt, dann ist sie ein möglicher Vorläufer des antero-zentralen Karzinoms der Transitionalzone. Für diese Hypothese sprechen eine Reihe von Argumenten [16]:

- Die AAH erfüllt einige (aber nicht alle) diagnostische Kriterien des hellzelligen mikroazinären PCA der Transitionalzone.
- Die Inzidenz der AAH in tumorfreien Autopsie-Prostatae beträgt 15% und ist doppelt so hoch in Autopsieprostatea mit latenten Prostatakarzinomen (30%).
- AAH und das anterozentrale PCA entstehen in der gleichen Prostatazone.
- Die Proliferationsindizes und AgNOR-Befunde in der AAH liegen quantitativ zwischen den Werten der glandulären Hyperplasie und der hochdifferenzierten PCA.

Im Gegensatz zur HGPIN-Läsion weist aber die AAH keine typische prämaligne Proliferationsstörung auf [7]. Wie im normalen oder hyperplastischen Prostataepithel befindet sich die Proliferationszone in der Basalzellschicht. Auch die Expression von Bcl-2 bleibt in der AAH strikt auf die Basalzellschicht begrenzt. Dementsprechend zeigt die AAH keine prämaligen Proliferations- und Differenzierungsstörungen. Die biologische und klinische Bedeutung der AAH ist bis heute nicht geklärt und ist selbst unter Experten sehr umstritten. Das Gefährliche an der AAH ist zweifelsohne nicht ihre prämaligne Potenz, sondern

daß diese Läsion im Biopsiematerial als PCA fehlinterpretiert wird.

Im Hinblick auf die Krebsentstehung in der Prostata ist es zweckmäßig, zwischen antero-zentralen und postero-lateralen Karzinomen zu unterscheiden (Tabelle 2) [17]. Es gibt einen internationalen Konsens über die zentrale Bedeutung der HGPIN-Läsion als Vorläufer des posterolateralen Karzinoms [15]. Dies sind meist klinisch relevante Karzinome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad. Über die Tumorentstehung in der Transitionalzone gibt es keinen Konsens. Sie ist auch in den meisten Fällen morphologisch nicht faßbar. Nur etwa 20% der HGPIN-Läsionen entstehen primär in der Transitionalzone. Die eher seltenen antero-zentralen Karzinome intermediären oder hohen Malignitätsgrades dürften aus HGPIN-Läsionen der Transitionalzone hervorgehen. Die meisten Tumoren der Transitionalzone sind mikroazinäre, hellzellige Karzinome niedrigen Malignitätsgrades. Einige dieser Tumoren dürften aus der AAH entstehen, obwohl der direkte Übergang von der AAH in das invasive Karzinom nur selten beobachtet wird. Für die meisten antero-zentralen Karzinome gibt es somit z.Z. keinen morphologisch faßbaren prämaligen Vorläufer. Die ungeklärte Histogenese dieser Tumoren muß bei der Beurteilung von mikroglandulären Proliferationen berücksichtigt werden. Zeigen suspekte mikroglanduläre Proliferationen eine eindeutige Kontinuität zu vorbestehenden benignen Drüsen, dann muß die Dignität stets zurückhaltend beurteilt werden, auch wenn diese mikroglandulären Proliferationen für sich allein einige Kriterien des Prostatakarzinoms erfüllen.

Pathogenese der Stromainvasion

Epithel-Stroma-Beziehungen beruhen auf Interaktionen zwischen Epithelzellen und der Basalmembran (BM) oder anderen Matrixbestandteilen. Die Basalzellschicht des Prostataepithels exprimiert eine Reihe von Adhäsionsmolekülen, die an die entsprechenden Liganden in der BM binden und somit die Polarität und Differenzierung der Epithelzellen aufrecht erhalten [18]. Invasiv wachsende Karzinome zerstören vorbe-

stehende BM und verlieren im Rahmen der Tumorprogression die Fähigkeit BM und entsprechende Adhäsionsmoleküle auszubilden. Dieser Vorgang geht Hand in Hand mit einem Differenzierungsverlust und einem gesteigerten Invasionsverhalten. Dieses allgemein akzeptierte Konzept gilt für die meisten epithelialen Tumoren, aber nicht für das Prostatakarzinom. Das gewöhnliche PCA bildet bei der Stromainvasion eine Tumor-assoziierte BM, an die die Tumorzellen mit spezifischen Oberflächenrezeptoren ($\alpha 6 \beta 1$, $\alpha 2 \beta 1$ Integrine) binden [18–20]. Dieser Vorgang ist unabhängig vom Differenzierungsgrad und bleibt in allen Stadien der Erkrankung erhalten. Darüber hinaus zeigen neuere In-situ-Hybridisierungsuntersuchungen, daß die Tumor-assoziierten BM im Prostatakarzinom nicht von Stromazellen, sondern von den Tumorzellen selbst gebildet werden und daß die Transkriptionsaktivität von BM-kodierenden Genen im Rahmen der Tumorprogression und Metastasierung zunimmt [21]. Alle diese Befunde dokumentieren die zentrale Bedeutung von Tumor-assoziierten BM für die Pathogenese der Stromainvasion und Metastasierung im Prostatakarzinom.

Ein entscheidender Schritt in der Progression präinvasiver Prostataläsionen in das invasive Karzinom ist der definitive Verlust der Basalzeldifferenzierung. Die Basalzellschicht in HGPIN-Läsionen exprimiert (wie benigne Prostataedrüsen) eine Reihe von Hemidesmosomen-assoziierten Proteine (BP 180, Laminin $\gamma 2$), Kollagen VII und die assoziierten $\alpha 6$, $\beta 4$ Integrine, die alleamt bei der Stromainvasion verlorengehen [22]. Es liegt nahe, daß diese Hemidesmosomen-assoziierten Adhäsionselemente eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung der Basalzeldifferenzierung im normalen Prostataepithel und in präinvasiven Prostataläsionen spielen.

Endokrine und exokrine Differenzierungen im Prostatakarzinom

Das gewöhnliche PCA besteht überwiegend aus exokrin differenzierten Tumorzellen, die phänotypisch Ähnlichkeiten mit dem sekretorischen Zelltyp aufweisen. Der zweite Phänotyp im PCA zeigt eine neuroendokrine

(NE) Differenzierung, die man mit Chromogranin A und anderen endokrinen Markern nachweisen kann. Fast alle gewöhnlichen Adenokarzinome der Prostata zeigen zumindestens fokal eine NE-Differenzierung. Nur in etwa 10% aller PCA ist der NE-Phänotyp quantitativ bedeutend [23]. Hierbei handelt es sich meist um gering differenzierte oder klinisch Androgen-insensitive Karzinome. Die Bedeutung der NE-Differenzierung als prognostischer Marker ist umstritten, obwohl neuere Studien an Hand großer Fallzahlen zeigen, daß die NE-Differenzierung ein wichtiger prognostischer Faktor sowohl nach totaler Prostataektomie als auch nach Strahlentherapie darstellt [24, 25].

Zwischen exokrinen und endokrinen Tumorzellen bestehen grundsätzliche Unterschiede. Das Proliferationskompartiment des Prostatakarzinoms setzt sich ausschließlich aus exokrinen Tumorzellen zusammen. Der endokrine Phänotyp gehört dagegen nicht zur Proliferationsfraktion [8]. Zellkinetische Untersuchungen zeigen, daß der NE-Phänotyp nur in der Go-Phase des Zellzyklus exprimiert wird und beim Eintritt in den Zellzyklus verlorengeht [8]. Es gibt keinerlei Hinweise, daß sich endokrine Tumorzellen im Prostatakarzinom aus transformierten endokrinen Zellen der PIN-Läsion ableiten. Vielmehr entsteht der NE-Phänotyp über den Weg einer bidirektionalen Differenzierung aus exokrinen Tumorzellen im Rahmen der Tumorprogression [5, 6]. Die endokrinen Tumorzellen im Prostatakarzinom bilden eine Reihe von Peptidhormonen (z.B. Serotonin, „Parathyroid hormone related peptide“, Bombesin), die die Proliferationsaktivität von Prostatakarzinomzellen in vitro beeinflussen können [23]. Morphologische Studien dokumentieren darüber hinaus eine enge topographische Beziehung zwischen dem neuroendokrinen Phänotyp und einer gesteigerten Proliferationsaktivität in angrenzenden, exokrin differenzierten Tumorzellen [26]. Diese Befunde sprechen für die Hypothese, daß NE-Tumorzellen die Proliferationsaktivität lokal über einen parakrinen Regulationsmechanismus steuern können [26].

Die wichtigste Bedeutung der NE-Differenzierung im PCA liegt allerdings in der Androgenresistenz des NE-Phä-

notyps. Den endokrin differenzierten (Chromogranin A-positiven) Tumorzellen fehlt konstant der AR [27]. Der endokrine Tumorzelltyp ist deshalb primär Androgen-insensitiv. Demgegenüber exprimieren exokrine Tumorzellen, selbst im klinisch Androgen-insensitiven Tumorstadium, ausgedehnt den AR [27]. Der exokrine Phänotyp ist somit potentiell Androgen-rezeptiv, obwohl die immunhistochemische Rezeptoranalyse keine sichere Rückschlüsse auf einen intakten AR-Mechanismus erlaubt. Dennoch zeigen neuere Studien, daß Prostatakarzinome nach Androgenentzug auch die 5- α -Reduktase Isoenzyme 1 und 2 überexprimieren [11]. Somit besteht die paradoxe Situation, daß klinisch Androgen-insensitive PCA nicht nur den Androgenrezeptor besitzen, sondern auch entsprechende Enzyme bilden, um das biologisch aktive DHT intrazellulär akkumulieren zu können [11].

Stammzellkonzept für die Entstehung des Prostatakarzinoms

Bei der malignen Transformation des Prostataepithels (HGPIN) verlagert sich die Proliferationsaktivität aus dem Proliferationskompartiment (Basalzellschicht) in das Differenzierungskompartiment (sekretorisches Epithel) (Abb. 4). Diese typische prä-maligne Proliferationsstörung geht möglicherweise auf eine Überexpression von Wachstumsfaktorrezeptoren (z.B. erbB-2, erbB-3) im sekretorischen Epithel zurück [3, 14]. Mit der Proliferationszone verlagert sich auch die Expression von Bcl-2 von basal nach luminal, was den programmierten Zelltod im Differenzierungskompartiment blockiert und möglicherweise die genetische Instabilität des dysplastischen Epithels erhöht [9]. Dieser abnorme Bcl-2-Mechanismus ist in etwa 20% der HGPIN-Läsionen nachweisbar und beruht pathogenetisch auf einer verminderten Androgenrezeptivität des dysplastischen Prostataepithels [9]. Die häufigsten bislang beschriebenen numerischen chromosomalen Veränderungen in der HGPIN-Läsion betreffen eine Zunahme der Chromosomen 7, 8 und 10, deren biologische Bedeutung für die Tumorentstehung und -progression bislang nicht bekannt sind [13].

Nach dem oben näher charakterisierten Stammzellmodell entsteht das Prostatakarzinom nicht aus dem sekretorischen Epithel, sondern aus transformierten Stammzellen in der Basalzellschicht [4, 5]. Diese Zellen verlieren (möglicherweise bedingt durch den Verlust von Hemidesmosomen-assoziierten Adhäsionsmolekülen) ihren basalzellspezifischen Phänotyp und akquirieren exokrine Eigenschaften. Bei der Stromainvasion bilden die nunmehr exokrin differenzierten Zellen eine neue Basalmembran-ähnliche Matrix, die ihnen einen Weg durch die Grundsubstanz ebnet [18–20]. Die Ausbildung einer Basalmembran ist somit eine notwendige Voraussetzung für den Prozeß der Stromainvasion und Metastasierung im PCA. Die erhöhte Transkriptionsaktivität BM-kodierender Gene im gering differenzierten und metastasierten PCA weist daraufhin, daß eine gesteigerte Biosynthese von Basalmembran-komponenten die Invasions- und Metastasierungspotenz von Tumorzellen begünstigt [21].

Das gewöhnliche Prostatakarzinom besteht überwiegend aus exokrin differenzierten Tumorzellen. Dieser Zelltyp exprimiert selbst im therapieresistenten Tumorstadium den AR und die 5- α -Reduktase 1 und 2 und erfüllt somit alle Voraussetzungen, auf zirkulierende Androgene reagieren zu können. Mutationen des Androgenrezeptorgens in therapierten und klinisch Androgen-insensitiven Karzinomen sind relativ häufig und finden sich v.a. in den Exons 5 bis 7 des AR-Gens [28, 29]. Die funktionelle Bedeutung dieser Mutationen für die Entstehung der klinischen Androgenresistenz ist allerdings bis heute nicht geklärt [29]. Die Überexpression des AR-Proteins in therapieresistenten Karzinomen wird z.T. auf eine AR-Genamplifikation zurückgeführt, die ebenfalls relativ häufig (30%) in Rezidivtumoren nachweisbar ist [30].

Das Phänomen der NE-Differenzierung im Prostatakarzinom erklärt sich aus der Pluripotenz seiner Stammzellen [4]. Der NE-Phänotyp entsteht im Rahmen der Tumorprogression über intermediäre Differenzierungsformen aus exokrinen Tumorzellen [6, 8].

Es gibt zunehmend Hinweise, daß die NE-Differenzierung die Prognose von Prostatakarzinomen über mehrere Pathomechanismen beeinflussen kann [31]. Die endokrinen Tumorzellen befinden sich in der Go-Phase des Zellzyklus und dürften deshalb resistenter gegenüber Radio- und Chemotherapie als proliferierende (exokrine) Tumorzellen sein [8]. Durch die Produktion von wachstumsfördernden Substanzen (z.B. Serotonin, Parathyroid hormone related peptide, Bombesin) sind die NE-Tumorzellen in der Lage, die Proliferationsaktivität über einen Androgen-unabhängigen, parakrinen Regulationsmechanismus zu beeinflussen [31]. Die fehlende Expression des AR im NE-Phänotyp verdeutlicht darüber hinaus, daß die endokrinen Tumorzellen primär Androgen-insensitiv und therapieresistent sind [27]. Unter Berücksichtigung neuerer klinischer Studien, die die Bedeutung der NE-Differenzierung als prognostischen Marker aufzeigen [24, 25], dürfte der NE-Tumorzelltyp eine wichtige Rolle für die Tumorprogression und Therapieresistenz bei einem Teil der Prostatakarzinome spielen.

Literatur

1. Mc Neal JE (1989) **Normal histology of the prostate.** Am J Surg Pathol 12:619–633
2. Dhom G (1991) **Pathologie der Prostata.** In: Dörr W, Seifert G (Hrsg) Pathologie des männlichen Genitale, Bd 21. Spezielle pathologische Anatomie. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 455–642
3. Ware JL (1994) **Prostate cancer progression. Implications of histopathology.** Am J Pathol 145:983–993
4. Bonkhoff H, Remberger K (1996) **Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model.** Prostate 28:98–106
5. Bonkhoff H (1996) **Role of the basal cells in premalignant changes of the human prostate: a stem cell concept for the development of prostate cancer.** Eur Urol 30:201–205
6. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K (1994) **Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. Simultaneous demonstration of cell specific epithelial markers.** Hum Pathol 25:42–46
7. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K (1994) **The proliferative function of basal cells in the normal and hyperplastic human prostate.** Prostate 24:224–118
8. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K (1995) **Endocrine-paracrine cell types in the prostate and prostatic adenocarcinoma are postmitotic cells.** Hum Pathol 26:167–170
9. Bonkhoff H, Fixemer T, Remberger K (1997) **Relation between Bcl-2, cell proliferation and the androgen receptor status in prostate tissue and precursors of prostate cancer.** Prostate (in press)
10. Bonkhoff H, Remberger K (1993) **Widespread distribution of nuclear androgen receptors in the basal layer of the normal and hyperplastic human prostate.** Virchows Archiv [A] 422:35–38
11. Bonkhoff H, Stein U, Aumüller G, Remberger K (1996) **Differential expression of 5 α -reductase isoenzymes in the human prostate and prostatic carcinoma.** Prostate 29:261–267
12. Bostwick DG (1995) **High grade prostatic intraepithelial neoplasia. The most likely precursor of prostate cancer.** Cancer 75:1823–1836
13. Qian J, Jenkins RB, Bostwick DG (1996) **Potential markers of aggressiveness in prostatic intraepithelial neoplasia detected by fluorescence in situ hybridisation.** Eur Urol 30:177–184
14. Myers RB, Grizzle WE (1996) **Biomarker expression in prostatic intraepithelial neoplasia.** Eur Urol 30:153–166
15. Montironi R, Bostwick DG, Bonkhoff H, Cockett A, Helpap B, Troncoso P, Waters D (1996) **Origins of prostate cancer.** Cancer 78:362–365
16. Grignon DJ, Sakr WA (1996) **Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: a critical review.** Eur Urol 30:206–211
17. Bostwick DG (1997) **Neoplasms of the prostate.** In: Bostwick DG, Eble JN (eds) Urologic surgical pathology. Mosby-Year Book, St. Louis
18. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K (1993) **Differential expression of α -6 and α -2 very late antigen integrins in the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. Simultaneous demonstration of cell surface receptors and their extracellular ligands.** Hum Pathol 24:243–248
19. Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, Remberger K (1991) **Basement membranes in fetal, adult normal, hyperplastic and neoplastic human prostate.** Virchows Archiv [A] 418:375–381
20. Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, Remberger K (1992) **Distribution of basement membranes in primary and metastatic carcinomas of the prostate.** Hum Pathol 23:934–939
21. Pföhler C, Remberger K, Bonkhoff H (1996) **Expressionsanalyse von Laminin- und Typ IV Collagen-codierenden Genen in der Prostata und im Prostatakarzinom.** Verh Dtsch Ges Path 80:646

Übersicht

22. Nagle RB, Hao J, Knox JD, Dalkin BC, Clark V, Cress AE (1995) **Expression of hemidesmosomal and extracellular matrix proteins by normal and malignant human prostate tissue.** Am J Pathol 146: 1498–1507
23. Di Sant'Agnese PA (1992) **Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate: diagnostic, prognostic and therapeutic implications.** Cancer 70:254–268
24. Weinstein MH, Partin AW, Veltri RW, Epstein JI (1996) **Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: enhanced prediction of progression after radical prostatectomy.** Hum Pathol 27:683–687
25. Grignon D, Caplan R, Sakr W, Porter A, Dogen RLS, John M, Abrams R, Lawton C (1995) **Neuroendocrine (NE) differentiation as a prognostic indicator in locally advanced prostate cancer (PCa).** Lab Invest 72:76A
26. Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, Remberger K (1991) **Relation of endocrine-paracrine cells to cell proliferation in normal, hyperplastic and neoplastic human prostate.** Prostate 18:91–98
27. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K (1993) **Androgen receptor status in endocrine-paracrine cell types of the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate.** Virchows Archiv [A] 423:291–294
28. Gottlieb B, Trifiro M, Lumbroso R, Vasiliou DM, Pinsky L (1996) **The androgen receptor gene mutations database.** Nucl Acids Res 24: 151–154
29. Trapman J, Brinkmann AO (1996) **The androgen receptor in prostate cancer.** Pathol Res Pract 192:752–760
30. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, Tanner M, Keinänen R, Palmberg C, Palotie A, Tammela T, Isola J, Kallioniemi OP (1995) **In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer.** Nature Genet 9:401–406
31. Bonkhoff H (1997) **Neuroendocrine cells in benign and malignant prostate tissue. Morphogenesis, proliferation and androgen receptor status.** Prostate (in press)