

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

Diagnostische Kriterien des Prostatakarzinoms

Zusammenfassung

Die histologische Diagnose des Prostatakarzinoms basiert auf einer Kombination histoarchitektonischer und zytologischer Kriterien. Die gestörte Histoarchitektur erkennt man in der Übersicht und ergibt sich aus der Form und Lage der Tumordrüsen in Bezug zu vorbestehenden duktilo-azinären Strukturen. Pathologische Sekretionen (eosinophiles Sekret, Kristalloide, luminale, basophile Schleimbildung) sind immer suspekt, aber selbst nicht beweisend für ein Karzinom. Zytologische Kriterien (Kerngröße, Hyperchromasie, Nukleolen, Zytoplasmaveränderungen) müssen stets im Vergleich zu vorbestehenden benignen Drüsen evaluiert werden. Die diagnostisch wichtigen prominenten Nukleolen sind für die Diagnose eines Prostatakarzinoms weder absolut notwendig noch beweisend. Ein obligates, ebenfalls nicht beweisendes Kriterium ist das Fehlen der Basalzellschicht. Der immunhistochemische Befund mit basalzellspezifischen Zytokeratinen muß in jedem Fall kritisch beurteilt werden und kann eine Krebsdiagnose bestenfalls bestätigen oder (bei positivem Nachweis von Basalzellen) sicher ausschließen. In der vorliegenden Übersichtsarbeit werden die verschiedenen diagnostischen Kriterien zusammengetragen und ihre Wertigkeit für die Routinediagnostik evaluiert. Darüber hinaus werden diagnostische Kriterien seltener Varianten des Prostatakarzinoms und therapieinduzierter Veränderungen besprochen.

Schlüsselwörter

Prostatakarzinom · Diagnostische Kriterien

Die verbesserte klinische Diagnostik des Prostatakarzinoms durch PSA-Screening und ultraschallgesteuerte Sextantenbiopsien stellt auch die diagnostische Pathologie vor immer neue Herausforderungen. Es geht in der Prostatapathologie schon lange nicht mehr darum, klinisch zweifelsfreie maligne Befunde histopathologisch zu bestätigen, sondern subklinische Stadien des Prostatakarzinoms (PCA) stanzbiop-

tisch zu diagnostizieren oder den klinischen Verdacht auf ein PCA zu entkräften. Der Pathologe wird auch in Zukunft immer häufiger mit Stanzbiopsien konfrontiert werden, die nur winzige Karzinomausläufer enthalten. Ungeachtet der verschiedenen und kontrovers diskutierten Therapiekonzepte („watchfull waiting“, Androgenentzug, Prostatektomie, TUR, Radiotherapie) ist es unsere Aufgabe, den Urologen und ihren Patienten unzweifelhaft mitzuteilen, ob ein PCA vorliegt oder nicht. Diagnostische Unsicherheiten und Fehlinterpretationen resultieren in vielen Fällen aus der mangelnden Qualität der Schnittpräparate. Bei zweifelsfreien, eindeutigen Fällen beeinträchtigen Färbe- und Fixierungsartefakte in der Regel weniger die Diagnose, sondern ein exaktes Grading. Wenn es aber darum geht, initiale oder randständig erfaßte Karzinomherde zu diagnostizieren, ist ein qualitativ hochwertiger HE-Schnitt die Voraussetzung. Wichtige diagnostische Kriterien (wie z.B. Nukleolen, Kerngrößen, tinktorielle Eigenschaften des Zytoplasmas) sind nur bei optimalen HE-Schnitten evaluierbar. Da immer häufiger Patienten mit normalem Tastbefund und mit nur leicht erhöhtem PSA-Wert gestanzt werden, empfiehlt es sich, die Stanzbiopsien prinzipiell aufzustufen und einige Leerschnitte für immunhistochemische Färbungen zu asservieren.

Die Begutachtung von Stanzbiopsien erfordert Erfahrungen über die verschiedenen Wachstumsformen des PCAs und ihre Differentialdiagnose (Tabelle 1) [1–6]. In Stanzbiopsien, aber

Tabelle 1
Wachstumsformen des Prostatakarzinoms und Differentialdiagnose

1. Mikroazinäre („small acinar“) Karzinome:

- atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH)
- benigne mikroglanduläre Proliferationen (BMP)
- postatrophe Hyperplasie (PAH)
- Basalzellhyperplasie (BZH)
- sklerosierende Adenose (SA)
- Verumontanum – Mukosahyperplasie (VMH)
- Cowper’sche Drüsen
- Samenblasenepithel
- nephrogene Reste, mesonephroide Hyperplasie

2. Duktale („large acinar“) Karzinome:

- floride, glanduläre Hyperplasie
- HGPIN-flat, „tufting pattern“
- Samenblasenepithel

3. Mikrozystische Karzinome:

- zystische Atrophie

4. Papilläre Karzinome:

- HGPIN papillär

5. Kribriforme Karzinome:

- kribriforme, hellzellige Hyperplasie
- kribriforme Basalzellhyperplasie
- HGPIN, kribriform

6. Solide Karzinome:

- granulomatöse Prostatitis
- Urothelkarzinome

PD. Dr. H. Bonkhoff

Institut für Pathologie,
Abteilung Allgemeine und Spezielle Pathologie,
Universität des Saarlandes, D-66421 Homburg

H. Bonkhoff · K. Remberger

Diagnostic criteria of prostate cancer

Summary

The histological diagnosis of prostate cancer relies on a combination of structural and cytological findings. Structural features are assessed at low power magnification. Malignant glands are recognised by their abnormal size, shape and location in relation to the surrounding benign glandular structures. The presence of pathological intraluminal secretions (pink amorphous secretions, crystalloids, blue-tinged mucinous secretions) is always suspicious, but not diagnostic for prostate cancer. Cytological criteria including nuclear and nucleolar enlargement, hyperchromasia and cytoplasmic changes have to be evaluated in comparison with the cytological features of surrounding benign glands. The presence of prominent nucleoli is neither diagnostic for malignancy nor represents an absolute requirement for the diagnosis of prostate cancer. The basal cell layer is absent in invasive adenocarcinoma, an important feature that has to be evaluated with care since benign glands may also lack detectable basal cells. The immunohistochemical demonstration of basal cells with high molecular weight cytokeratins excludes invasive cancer. This article reviews the histological criteria for the diagnosis of prostate cancer, including variants of common adenocarcinoma and therapy-induced changes.

Key words

Prostate cancer · Diagnostic criteria · Histological features

Übersicht

auch im TUR-Material sind die mikroazinären Karzinome am häufigsten vertreten und bereiten erfahrungsgemäß die größten diagnostischen und differentialdiagnostischen Schwierigkeiten. Die Diagnose des PCA basiert auf einer Kombination von histoarchitektonischen und zytologischen Merkmalen. Keines der in Tabelle 2 aufgeführten Kriterien ist für sich allein beweisend für das Vorliegen eines Karzinoms, was die

diagnostischen Schwierigkeiten im Biopsiematerial verdeutlicht [6]. Die Beurteilung der Histoarchitektur der Drüsenformationen in der Übersicht ist ganz entscheidend für die richtige Diagnose, insbesondere auch in den Fällen, in denen nur winzige Tumorausläufer randständig erfaßt sind [3, 4]. Benigne Drüsenproliferationen in der Prostata entstehen durch Aussprossung aus vorbestehenden dukto-azinären Struktu-

Tabelle 2

Diagnostische Kriterien mikroazinärer Prostatakarzinome

Histoarchitektonische Kriterien (Übersicht)

1. Lage der Drüsen

- einreihige mikroazinäre Proliferationen zwischen vorbestehenden (nicht-dysplastischen) dukto-azinären Strukturen (wichtiges Kriterium)
- erheblicher Kalibersprung zwischen vorbestehenden Drüsen und mikroazinären Proliferationen (wichtiges Kriterium)
- mikroazinäre Proliferationen ohne erkennbare vorbestehende (zweireihige) Drüsen

2. Gestörte Epithel-Stroma-Relation (Stromainvasion)

- Längsachsen benachbarter mikroazinärer Proliferationen orientieren sich in ganz unterschiedlichen Richtungen und bilden z.T. Winkel von 90°.
- Formanomalien mit langgestreckten, gezackten, spitzwinkligen, rechteckigen, dreieckigen, komplex verzweigten und anastomosierenden Drüsenformationen

3. Lage der Kerne

- alle Kerne liegen basal und bilden eine durchgehende Reihe (starrer Aspekt der Drüsen in der Übersicht)

4. Pathologische Sekretprodukte

- rosarotes, eosinophiles Sekret
- Kristalloide
- luminale, basophile Schleimbildung (wichtiges Kriterium)

5. Ausschluß benigner glandulärer Proliferationen

- AAH, BMP: Kontinuität zu vorbestehenden (nicht-dysplastischen) Drüsen
- Basalzellhyperplasie: mehrreihig; zellreiche Stromakomponente
- postatrophe Hyperplasie: Kontinuität zu atrophischen Drüsen; lobulärer Aspekt
- sklerosierende Adenose: zellreiche und sklerotische Stromakomponente, myoepitheliale Differenzierung (α -Aktin, S-100)

Zytologische Kriterien (mittlere und starke Vergrößerung)

6. Fehlende Basalzellschicht – lichtmikroskopisch und immunhistochemisch (34 β E12) (obligates Kriterium)

7. Kerngröße und Chromatingehalt: Vergleich mit vorbestehenden (nicht-dysplastischen) Drüsen, (wichtiges Kriterium).

8. Prominente Nukleolen (>1,5 μ m): Wichtiges Kriterium, fehlt in 25% der Fälle!

9. Amphophiles – rauchblaues Zytoplasma: Vergleich mit vorbestehenden Drüsen, (wichtiges Kriterium)

10. Mitosen – selten

Andere Kriterien

11. Nervenscheideninvasion: – in Stanzbiopsien selten. Diagnostisch, wenn die Tumordrüse den Nerv umschließt

12. Collagenous micronodules: sehr seltenes, aber beweisendes Kriterium für das Vorliegen eines PCA.

13. Assoziation mit HGPIN: relativ seltenes, aber wichtiges Kriterium; Bestätigung der Diagnose durch den Nachweis basalzellspezifischer Zytokeratine

ren und weisen deshalb in der Übersicht einen organoiden lobulären Aspekt auf. Mikroazinäre Proliferationen, die eine Kontinuität zu vorbestehenden, nicht-dysplastischen Drüsen- und Gangstrukturen aufweisen, sind prinzipiell als benigne einzustufen [3]. Das PCA induziert bei der Stromainvasion gewöhnlich keine entzündliche oder lichtmikroskopisch auffällige desmoplastische Stromareaktion. Infiltratives Wachstum ist deshalb nicht an Veränderungen des Stromas erkennbar. Darüber hinaus bildet das PCA bei der Stromainvasion eine Basalmembran aus, was in vielen Fällen eine scheinbar normale Epithel-Stroma-Beziehung vortäuscht und die Beurteilung der Dignität erschwert. Invasives Tumorstadium erkennt man anhand der gestörten Histoarchitektur, die im wesentlichen in der Übersicht bei schwacher Vergrößerung sichtbar wird [3, 4, 6].

Histoarchitektonische Kriterien

Die folgenden histoarchitektonischen Störungen können bei mikroazinären Prostatakarzinomen beobachtet werden:

- Einreihige mikroazinäre Proliferationen zwischen vorbestehenden, deutlich größeren duktilo-azinären Strukturen stellen das wichtigste diagnostische Kriterium des PCA in der Übersicht dar. Es besteht keine Kontinuität zwischen vorbestehenden und karzinomatösen Drüsen (großer Kalibersprung) (Abb. 1a,b).
- Mikroazinäre Proliferationen, die histomorphologisch keine vorbestehenden (zweireihige) Drüsen erkennen lassen, sind immer suspekt und sollten immunhistochemisch mit basalzellspezifischen Zytokeratinen abgeklärt werden.
- Die Längsachsen benachbarter Tumordrüsen orientieren sich in unterschiedliche Richtungen, ändern sich abrupt und bilden z.T. rechte Winkel zueinander aus (Abb. 1c). Bei benignen mikroazinären Proliferationen ändern sich die Längsachsen benachbarter Drüsen nicht signifikant und haben die Tendenz zu konfluieren.
- Tumordrüsen zeigen z.T. erhebliche Formanomalien (z.B. langgestreckte, gezackte, spitz auslaufende, rechteckige und komplex verzweigte und anastomosierende Drüsenformationen) (Abb. 1c,j, 2c).

- Die Kerne von Tumordrüsen bilden basal, in Kontakt zur Basalmembran, eine durchgehende Reihe, was einen starren Aspekt der Drüsen vermittelt (Abb. 1). Bei benignen mikrogländulären Proliferationen haben die Kerne einen unterschiedlichen Abstand zur Basalmembran und bilden gewöhnlich keine durchgehende Reihe aus.

Suspekte mikroazinäre Läsionen, die nur annähernd die Histoarchitektur der atypischen adenomatösen Hyperplasie (AAH), der postatrophen Hyperplasie (PAH) oder anderer benigner mikrogländulärer Proliferationen erkennen lassen (Tabelle 1), müssen stets zurückhaltend beurteilt und entsprechend mit basalzellspezifischen Zytokeratinen immunhistochemisch abgeklärt werden.

Pathologische luminalen Sekretprodukte

Pathologische luminalen Sekretionen sind immer suspekt, aber selbst nicht beweisend für ein PCA [3, 6]. Rosarote, blaß-eosinophile Sekrete finden sich häufig in Low-grade PCA (Abb. 1d,f), kommen aber auch in normalen und hyperplastischen Drüsen vor. Kristalloide (Abb. 1j) sind stark eosinophile, nadelartige Strukturen, die man nur sehr selten in nicht suspekten, benignen Drüsen antrifft. Sie finden sich häufig und z.T. ausgedehnt im Low-grade PCA, kommen aber auch fokal in etwa 15% der AAH vor. Eine luminalen, basophile Schleimbildung (blaß-blau in der HE-Färbung und PAS-Alcian-positiv) in einreihigen Drüsen ist hochgradig verdächtig auf ein Prostatakarzinom (Abb. 1e). Luminalen Mucine kommen in der AAH, sklerosierenden Adenose und Basalzellhyperplasien nur selten vor.

Zytologische Kriterien

Zytologische Veränderungen (Basalzeldifferenzierung, Kerngröße, Chromatingehalt, Nukleolen, Farbe des Zytoplasmas) sind wesentlich von der Schnittqualität abhängig und müssen stets mit der Zytologie angrenzender benigner Drüsen- und Gangstrukturen verglichen werden.

- *Fehlende Basalzeldifferenzierung:* Invasive PCA dürfen lichtmikrosko-

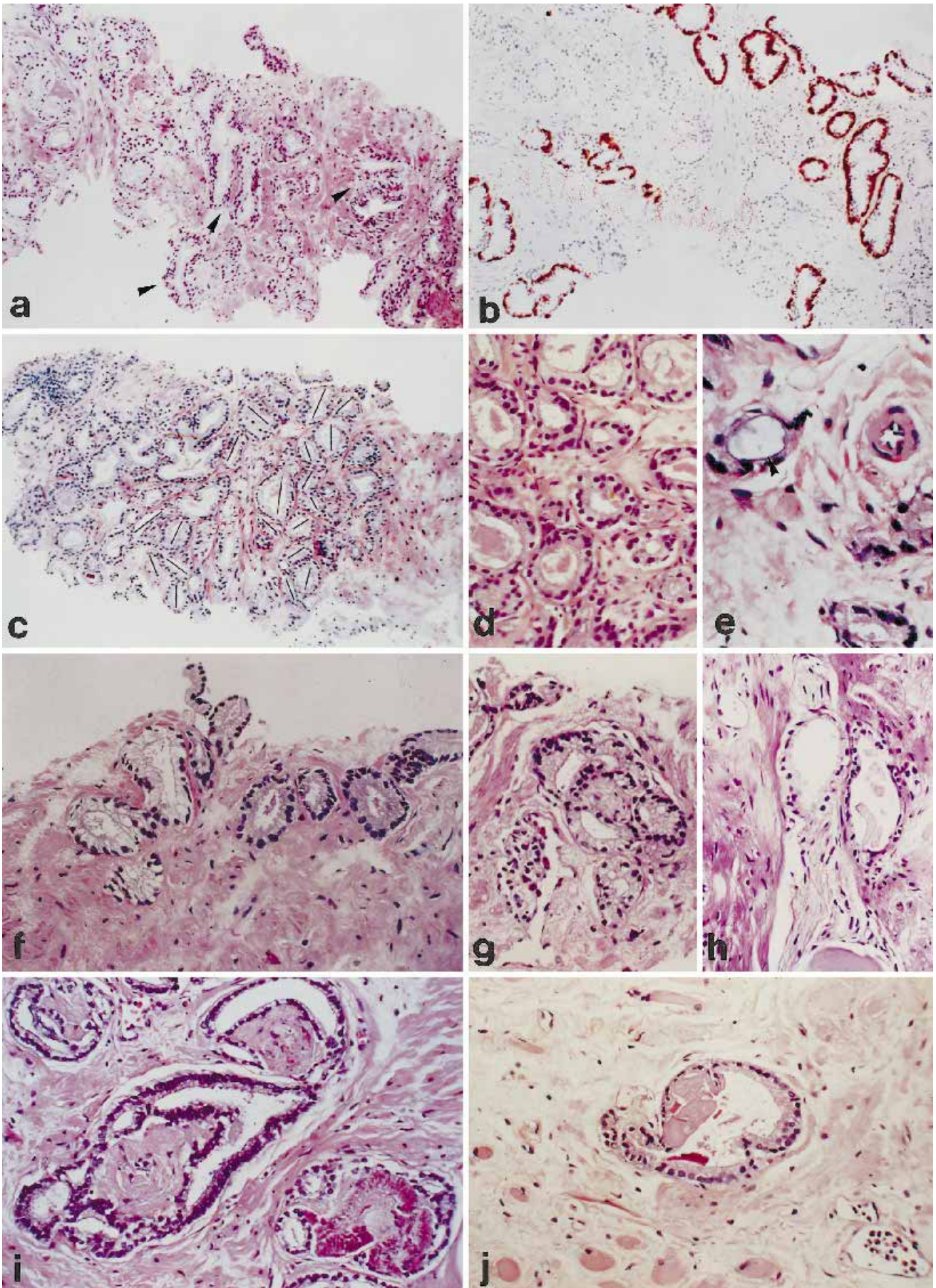
pisch und immunhistochemisch keine Basalzellschicht aufweisen (Abb. 1b). Die fehlende Basalzeldifferenzierung ist aber für sich allein nicht beweisend für ein PCA. Basalzellen haben gewöhnlich einen zigarrenförmigen Kern, während angrenzende Stromazellen spitz auslaufende, hyperchromatische Kerne besitzen. Dennoch ist die Unterscheidung zwischen beiden Zelltypen lichtmikroskopisch nicht immer möglich. Dies gilt besonders bei sehr dicht liegenden, mikroazinären Drüsenproliferationen. Der positive immunhistochemische Nachweis einer Basalzellschicht mit hochmolekularen Zytokeratinen (z.B. 34ßE12) schließt in jedem Fall ein invasives PCA aus. Viel problematischer ist dagegen die Beurteilung eines negativen immunhistochemischen Befundes. Hierbei müssen die folgenden Tatsachen berücksichtigt werden:

- a) Die immunhistochemische Darstellung von basalzellspezifischen Zytokeratinen hängt von der Schnittdicke, Fixierung und dem Gewebe ab. Stanzbiopsien sollten in der Regel mit Pronase vorbehandelt werden. Für TUR-Material oder Großflächenschnitte empfiehlt sich eine Mikrowellenvorbehandlung. Entscheidend für die Bewertung eines immunhistochemischen Befundes ist die interne Kontrolle an zweifelsfreien benignen Drüsen- und Gangstrukturen.
- b) Selbst unter optimalen Färbebedingungen können auch benigne Drüsen und mikrogländuläre Proliferationen (z.B. AAH) immunhistochemisch keine Basalzellschicht aufweisen.

Trotz dieser Einschränkung hat die immunhistochemische Darstellung basalzellspezifischer Zytokeratine für die histologische Diagnostik folgende Bedeutung:

- a) Ausschluß eines invasiven PCA durch den immunhistochemischen Nachweis einer Basalzellschicht.
- b) Bestätigung eines malignen Befundes im Falle von suspekten Läsionen, die die wichtigsten histoarchitektonischen und zytologischen Kriterien des Prostatakarzinoms bereits erfüllen (Abb. 1b).
- c) Darstellung von vorbestehenden Drüsen- und Gangstrukturen. Werden z.B. innerhalb einer suspekten mikroazinären Läsion immunhistochemisch

Übersicht



vorbestehende Drüsen nachgewiesen, die eine Kontinuität zu den verdächtigen Proliferationen aufweisen, dann spricht der Befund eindeutig gegen ein Karzinom.

- **Kerngröße und Chromatingehalt** sind relative, aber sehr wichtige Kriterien, die man nur im Vergleich mit benachbarten benignen Drüsen beurteilen kann (Abb. 1f). Es gibt wenige PCA, die gegenüber ihrer Umgebung keine vergrößerten oder hyperchromatischen Kerne aufweisen. Eventuelle Färbe- und Fixierungsartefakte wirken sich gleichmäßig auf Tumordrüsen und vorbestehende Strukturen aus, so daß der direkte Vergleich selbst bei nicht optimaler Schnittqualität in vielen Fällen immer noch möglich ist. Suspekte mikroazinäre Proliferationen, die im Vergleich mit benachbarten, vorbestehenden Strukturen keine wesentlichen Veränderungen der Kerngröße und des Chromatingehalts aufweisen, sind zurückhaltend zu beurteilen.

- **Sichtbare oder prominente Nukleolen** ($>1\ \mu\text{m}$) sind ein häufiger und charakteristischer Befund bei PCA. Dennoch sind in etwa 25% der Fälle, die zweifelsfrei in Stanzbiopsien diagnostiziert werden, keine prominenten Nukleolen nachweisbar [3, 6]. Viele dieser Fälle dürften auf eine unzureichende Schnittqualität (z.B. zu dicke Schnitte, mangelnde Fixierung, insuffiziente Färbemethoden) zurückzuführen sein. Dar-

Abb. 1a-j ◀ **Diagnostische Kriterien des Prostatakarzinoms. Einreihige, mikroazinäre Drüsen zwischen vorbestehenden Drüsen (Pfeile) ohne direkte Kontinuität (Gleason-3-Pattern) (a). Die fehlende Expression von basalzellspezifischen Zytokeratinen bestätigt die Diagnose eines Prostatakarzinoms (b). Gestörte Epithel-Stroma-Beziehung: Die Längsachsen benachbarter Drüsen orientieren sich in unterschiedliche Richtungen (c). Pathologische, luminale Sekretionen: Eosinophiles Sekret (d), luminale Schleimbildung (Pfeil) (e), Kristalloide (j). Zytologische Kriterien: Vergrößerte, hyperchromatische Kerne und amphophiles Zytoplasma im Vergleich zu vorbestehenden, benignen Drüsen (f). In f sind 3 benigne, hellzellige Drüsen nachweisbar. Nervenscheideninvasionen (g); h zeigt eine sog. benigne Nervenscheideninvasion. Noduläre Kollagenablagerungen („collagenous micronodules“) (i). Die Drüse in j erfüllt alle diagnostischen Kriterien eines Prostatakarzinoms (abnorme Drüsenform, fehlende Basalzellen, pathologische, luminale Sekretion, vergrößerte und hyperchromatische Kerne). Vergr.: a,b,c ($\times 100$), d-j ($\times 200$)**

über hinaus gibt es eine Reihe von mikroazinären Läsionen, die prominente Nukleolen ($>1,5\ \mu\text{m}$) aufweisen können (z.B. AAH, PAH, sklerosierende Adenose, Basalzellhyperplasie). Somit sind prominente Nukleolen für die Karzinomdiagnose weder zwingend notwendig, noch beweisend. Der Nukleolenbefund muß daher stets in Zusammenhang mit anderen diagnostischen Kriterien gesehen werden [3, 6].

- **Zytoplasmaveränderungen:** Viele mikroazinäre Prostatakarzinome, die in Biopsien diagnostiziert werden, weisen deutliche Veränderungen des Zytoplasmas auf. Dieses wichtige Kriterium ist ebenfalls abhängig von der Schnittqualität und kann deshalb nur im direkten Vergleich mit benachbarten, benignen Drüsen beurteilt werden. Mikroazinäre PCA haben sehr häufig ein rauchblaues (amphophiles) Zytoplasma, das sich meist schon in der Übersicht durch seine dunklere Farbe von den benignen hellzelligen Drüsen deutlich abhebt (Abb. 1f).

- **Mitosen:** Niedermaligne PCA haben eine geringe Proliferationsaktivität und weisen deshalb in Stanzbiopsien bei herdförmig erfaßten Tumordrüsen nur selten Mitosen auf. In benignen mikroglandulären Proliferationen (z.B. AAH, PAH etc.) finden sich dagegen noch seltener Kernteilungsfiguren. Werden in suspekten mikroazinären Drüsen Mito-

sen nachgewiesen, dann ist das ein zusätzlicher Hinweis, daß ein Prostatakarzinom vorliegt. Erfahrungsgemäß ist aber der Nachweis von Mitosen allein nur in seltenen Fällen ausschlaggebend für die Diagnose eines PCA.

Andere Kriterien

- **Nervenscheideninvasionen** werden relativ selten in Stanzbiopsien nachgewiesen (unter 5% der Fälle). Sog. benigne Nervenscheideninvasionen (wie etwa in der chronischen Pankreatitis) gibt es auch in der Prostata (Abb. 1h)! Beweisend für ein Prostatakarzinom sind nur die Fälle, in denen die Tumordrüsen den Nerv vollständig umgeben [1]. Diese echte Nervenscheideninvasion ist ein relativ seltenes, aber wichtiges Kriterium (Abb. 1g).

- **Noduläre Kollagenablagerungen** („collagenous micronodules“) sind umschriebene, knotige und stark eosinophile und fibrilläre Kollagenablagerungen in Kontakt mit Drüsenepithelien [7] (Abb. 1i). Diese Veränderungen findet man v.a. in schleimbildenden PCA (sog. muzinöse Fibroplasie) und wurden bislang nur in PCA beobachtet. Dieser seltene Befund (weniger als 1% aller Stanzbiopsien) ist beweisend für ein Prostatakarzinom [7].

- **Assoziation mit der prostatichen intraepithelialen Neoplasie, „high grade“**

Tabelle 3

Veränderungen, die gegen ein mikroazinäres Prostatakarzinom sprechen

1. Entzündung:

- Störung der Histoarchitektur benigner Drüsenproliferationen
- reaktive Kernveränderungen
- Basalzellhyperplasie

2. Mehrreihigkeit des Epithels:

- ohne signifikante Kernveränderungen (z.B. BZH)
- mit signifikanten Kernveränderungen (z.B. HGPIN)

3. Kontinuität zu vorbestehenden benignen Drüsen (z.B. AAH, BMP)

4. Zellreiches (hyperplastisches) oder sklerotisches Stroma (z.B. BZH, SA)

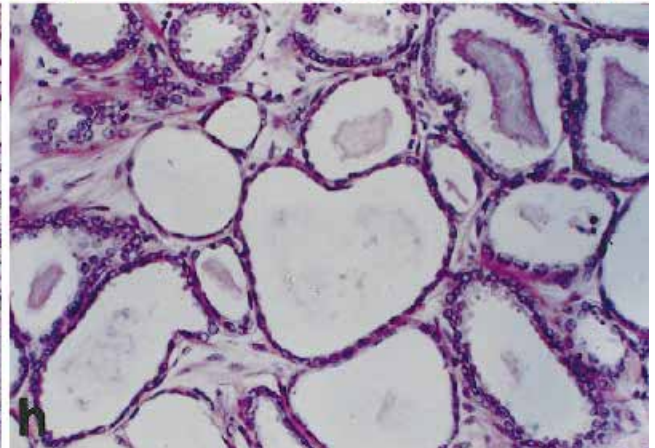
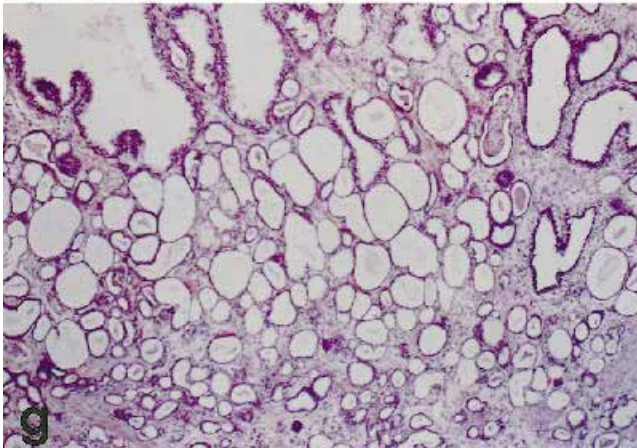
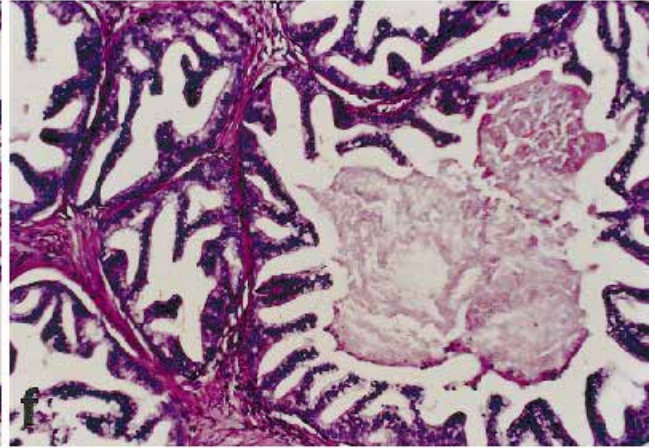
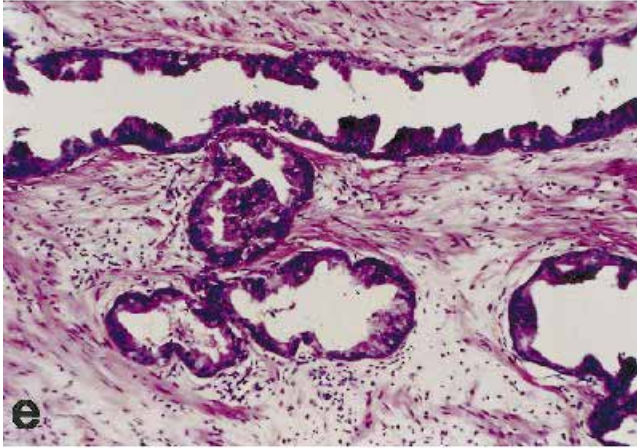
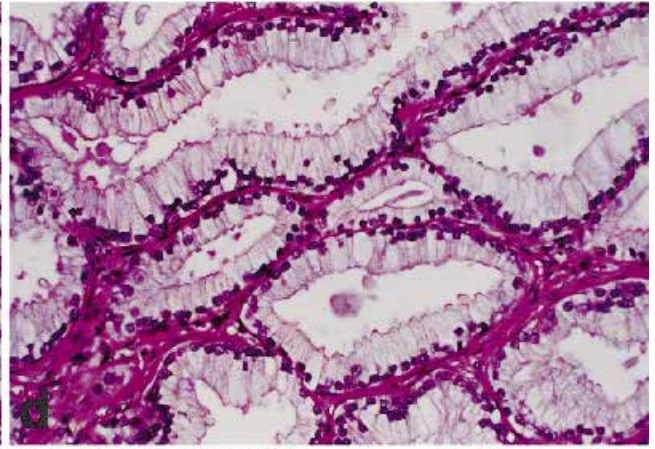
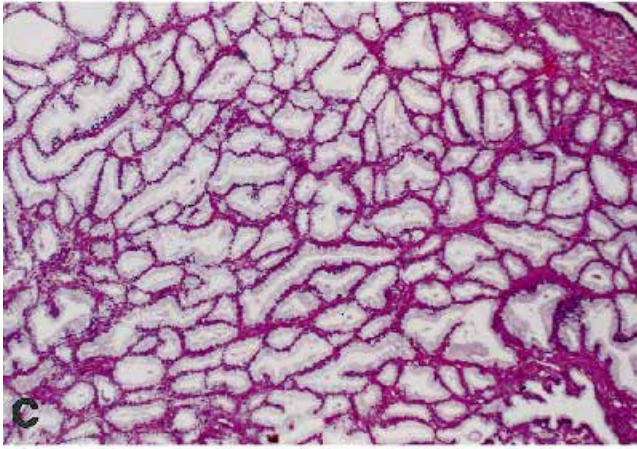
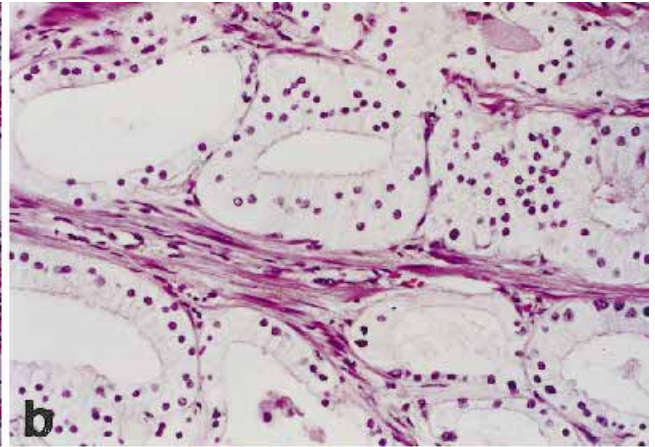
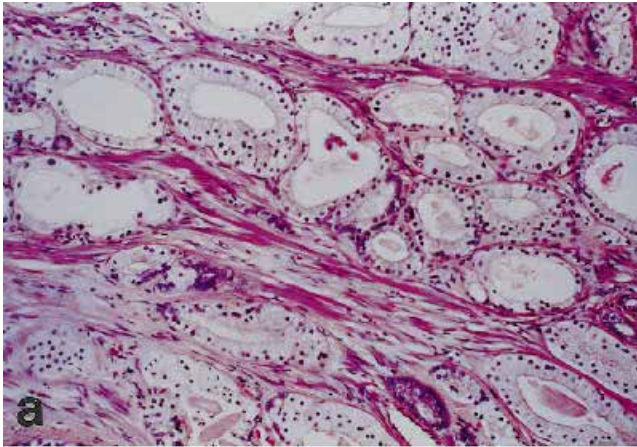
5. Keine pathologische Sekretprodukte

6. Keine signifikante Unterschiede zu benachbarten benignen Drüsen bezüglich

- tinktoriellen Eigenschaften des Zytoplasmas
- Kerngröße und Chromatingehalt
- Nukleolen

7. Mikroazinäre Läsionen mit braunem Pigment (z.B. Samenblasenepithel)

Übersicht



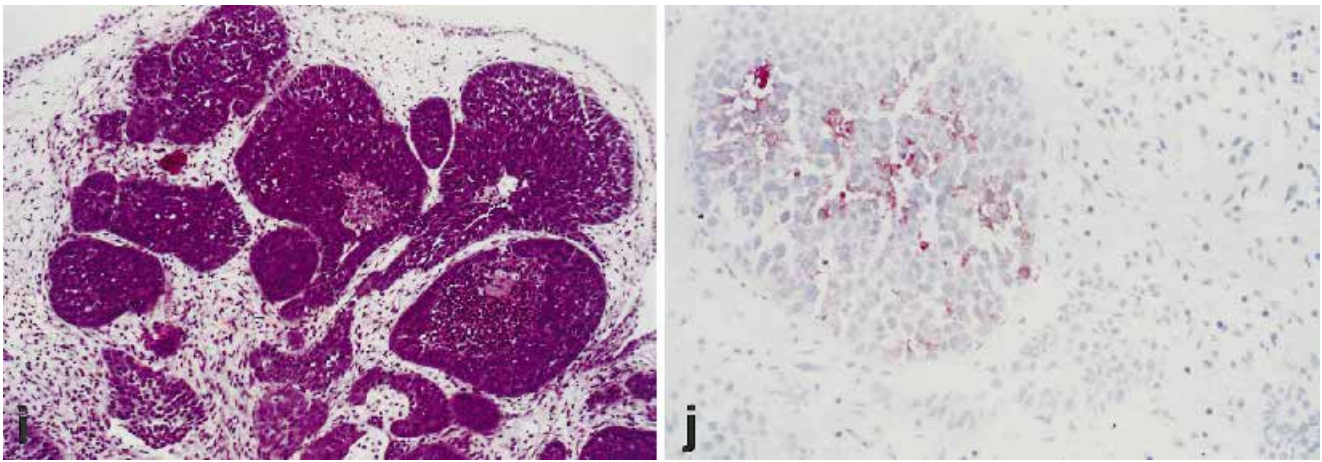


Abb. 2a-j ◀ Sonderformen des Prostatakarzinoms. „Foamy gland carcinoma“ (a,b). Typisch für diesen Tumor sind große zytoplasmareiche Zellen mit hellem, xanthomatösem Zytoplasma ohne gesteigerte Kernatypie. Sehr häufig findet sich eine Polarisierung der Kerne (b). „Large acinar adenocarcinoma“ (c,d). Dieser Tumortyp erinnert an die floride, glanduläre Hyperplasie. Die Differentialdiagnose ergibt sich aus der atypischen Form der Drüsen (komplex verzweigte und anastomosierende Drüsenformationen) und dem vollständigen Fehlen von Basalzellen. Vereinzelt sind prominente Nukleolen nachweisbar (d). Duktale Prostatakarzinome (e,f) können vorbestehende Drüsen- und Gangstrukturen nachahmen und müssen von HGPIN-Läsionen abgegrenzt werden. Die atypische Form und Lage der duktaalen Strukturen und das vollständige Fehlen von Basalzellen schließt eine HGPIN-Läsion aus. Nekrotisches, luminales Zellmaterial ist immer verdächtig auf ein Prostatakarzinom (f). Mikrozystisches Prostatakarzinom (g,h). Atypische, zystisch-atrophische Drüsenformationen zwischen vorbestehenden Prostatadrüsen mit pathologischen, luminalen Sekretprodukten. Eine Basalzellschicht ist weder lichtmikroskopisch noch immunhistochemisch nachweisbar; z.T. finden sich prominente Nukleolen (h). Urothelartiges Prostatakarzinom (i,j). Solides, undifferenziertes Karzinom, das histologisch an ein Urothelkarzinom erinnert. Das Urothel der prostatistischen Urethra zeigt keine dysplastischen Veränderungen (i). Immunhistochemisch exprimiert der Tumor PSA (j). Vergr.: a (×100), b (×200), c (×40), d (×200), e (×100), f (×100), g (×40), h (×200), i (×100), j (×200)

(HGPIN): Suspekte mikroglanduläre Proliferationen in der Nachbarschaft vorbestehender duktulo-azinärer Strukturen mit mittelschweren bis schweren Kernatypien (HGPIN) sind immer verdächtig auf ein PCA. Diese Befundkonstellation sollte stets immunhistochemisch abgeklärt werden. Der immunhistochemische Nachweis von basalzellspezifischen Zytokeratinen zeigt eine strikt einreihige Basalzellschicht in der HGPIN-Läsion und das Fehlen von Basalzellen in den mikroazinären Proliferationen des PCA.

Veränderungen, die gegen ein Prostatakarzinom sprechen

Es gibt eine Reihe von Veränderungen, die zwar nicht absolut gegen ein PCA sprechen, aber doch ungewöhnlich für ein PCA sind (Tabelle 3).

- **Entzündung:** Gewöhnlich induzieren PCA keine entzündliche Stromareaktion. Andererseits können entzündliche Veränderungen die Histoarchitektur

benigner mikroglandulärer Läsionen empfindlich stören und darüber hinaus zu reaktiven Kernveränderungen führen. Suspekte mikroglanduläre Proliferationen in unmittelbarer Nachbarschaft entzündlicher Stromaveränderungen sollten deshalb stets kritisch beurteilt und im Zweifelsfall immunhistochemisch mit basalzellspezifischen Zytokeratinen abgeklärt werden.

- **Mehrreihigkeit des Drüsenepithels:** Mikroazinäre PCA können (z.T. schnittbedingt) ein mehrreihiges Drüsenepithel aufweisen. Bei suspekten, mehrreihigen Drüsenproliferationen, die keine signifikanten Kernveränderungen (z.B. prominente Nukleolen) oder keine gestörte Histoarchitektur erkennen lassen, sollte man stets immunhistochemisch mit basalzellspezifischen Zytokeratinen eine Basalzellhyperplasie oder eine HGPIN-Läsion ausschließen.

- **Kontinuität zu vorbestehenden, benignen Drüsen.** Suspekte mikroazinäre Proliferationen, die eine direkte oder

nur scheinbare Kontinuität zu vorbestehenden, nicht-dysplastischen duktulo-azinären Strukturen aufweisen, sollten immunhistochemisch abgeklärt werden. Dies gilt insbesondere für mikroglanduläre Proliferationen, die im Vergleich zu den vorbestehenden Drüsen keine signifikanten Kalibersprünge oder deutliche zytologische Veränderungen erkennen lassen.

- **Zellreiches (hyperplastisches) oder sklerotisch verändertes Stroma:** Gewöhnlich induziert das PCA keine hyperplastische oder sklerotische Stromareaktion. Bei suspekten mikroazinären Proliferationen, die sich in einem zellreichen Stroma befinden, sollte man stets eine Basalzellhyperplasie ausschließen. Die sklerosierende Adenose zeigt darüber hinaus eine sklerotische Stromakomponente und eine myoepitheliale Differenzierung (α -Aktin- und S-100-positiv).

- **Fehlen pathologischer Sekretprodukte:** Suspekte mikroglanduläre Proliferationen ohne pathologische Sekretprodukte (basophile Schleimbildung, Kristalloide, rosarotes Sekret) sollten immunhistochemisch abgeklärt werden, wenn nur der geringste Zweifel an ihrer Dignität besteht.

- **Fehlen signifikanter zytologischer Unterschiede gegenüber benachbarten benignen Drüsen:** Weisen suspekte mikroglanduläre Läsionen keine signifikanten Unterschiede bezüglich tinktorieller Eigenschaften des Zytoplasmas, Kerngröße, Chromatingehalt oder Nukleolengröße gegenüber benachbarten benignen Drüsen auf, dann muß die Dignität dieser Drüsenproliferationen sehr kritisch beurteilt werden. Der im-

munhistochemische Nachweis einer Basalzeldifferenzierung schließt ein PCA dann in jedem Falle aus.

• **Mikroazinäre Läsionen mit braunem Pigment:** Mikroazinäre PCA können auch Lipofuszinpigment enthalten. Dieser seltene Befund muß jedoch stets differentialdiagnostisch gegenüber Ductus ejaculatorius und Samenblasenepithel abgegrenzt werden. Diese anatomischen Strukturen können nahezu alle Wachstumsformen des PCA nachahmen (mikroazinär, duktal, papillär, kribriform). Im Gegensatz zum PCA zeigen Ductus ejaculatorius und das Samenblasenepithel degenerative Kernveränderungen (große polymorphe, hyperchromatische Kerne, verklumptes Chromatin, Fehlen prominenter Nukleolen und Mitosen) und enthalten darüber hinaus reichlich Lipofuszinpigment. Im Zweifelsfall hilft die Immunhistochemie. Das Samenblasenepithel und Ductus ejaculatorius sind PSA-negativ [1].

Minimalkriterien für die Diagnose eines Prostatakarzinoms

Die diagnostische Schwelle, ab wann man ein PCA sicher diagnostizieren kann, ist individuell sehr unterschiedlich und hängt von der Entscheidungssicherheit des Untersuchers und v.a. von der Qualität des HE-Schnittes ab. Die Minimalkriterien ergeben sich aus einer Kombination der folgenden 6 wichtigsten diagnostischen Merkmale:

- Gestörte Histoarchitektur (z.B. einreihige Drüsen zwischen vorbestehenden, zweireihigen Drüsen mit erheblichem Kalibersprung);
- pathologische Sekretprodukte (Kristalloide, luminaler Schleim);
- Zytoplasmaveränderungen (amphophiles Zytoplasma);
- Kernveränderungen (Kerngröße, Hyperchromasie, Nukleolen);
- fehlende Basalzellschicht (obligat);
- Ausschluß benignen mikroazinärer Proliferationen (z.B. AAH, BZH, PAH etc.)

Generell werden für die Karzinomdiagnose in der Stanzbiopsie mindestens 3 bis 4 Tumordrüsen gefordert [1]. In Sonderfällen genügt auch eine Drüse, die alle oder die meisten Kriterien eines Karzinoms gleichzeitig erfüllt (Abb. 1j). Ent-

scheidend für die richtige Diagnose ist der Vergleich der Histoarchitektur und der Zytologie suspekter Drüsenformationen mit benachbarten, benignen duktulo-azinären Strukturen. Falsch-positive Befunde resultieren meistens aus der Nichtbeachtung der Kriterien e) und f). Die meisten falsch-negativen Befunde entstehen dadurch, daß die Kriterien a), b) und c) nicht erkannt oder daß prominente Nukleolen als ein obligates Kriterium angesehen werden. Diagnostische Unsicherheiten können dann entstehen, wenn nicht alle diagnostischen Kriterien erfüllt sind; z.B. die Kriterien d), e) und f) sind nicht sicher beurteilbar oder nicht vollständig ausgeprägt. Für diese unsicheren Fälle wurde vor kurzem eine neue diagnostische Kategorie geschaffen, die sog. atypischen mikroazinären Proliferationen („atypical small acinar proliferation“, ASAP) [1]. Präliminäre Untersuchungen zeigen, daß in etwa 60% dieser Fälle ein zweifelsfreies PCA in der Folgebiopsie diagnostiziert wird. Es liegt nahe, daß viele dieser Fälle primär schon PCA waren, aufgrund des Fehlens wichtiger diagnostischer Kriterien aber nicht diagnostiziert werden konnten. In renommierten konsiliarischen Referenzzentren (z.B. Mayo-Clinic) liegt die Häufigkeit der ASAP bei etwa 2% aller Stanzbiopsien [1]. Bei diesen unklaren Fällen bewährt sich immer, wenn man Leerschnitte (oder ggf. Paraffinblöcke) zur Verfügung hat, um die Läsion immunhistochemisch abzuklären oder konsiliarisch Rat einholen zu können.

Diagnostische Kriterien nicht-mikroazinärer („non small acinar“) Prostatakarzinome

Die diagnostischen Kriterien papillärer und kribriformer PCA werden wegen ihrer schwierigen differentialdiagnostischen Abgrenzung im Zusammenhang mit den HGPIN-Läsionen besprochen. Die folgenden Varianten des Prostatakarzinoms können in Stanzbiopsien z.T. erhebliche diagnostische Schwierigkeiten bereiten.

Hellzellige Prostatakarzinome mit xanthomatösem Zytoplasma („foamygland carcinoma“)

Diese eher seltene Variante des PCA weist wie das gewöhnliche mikroazinäre

re Karzinom eine gestörte Histoarchitektur auf (Tabelle 2), zeigt aber gewöhnlich keine signifikanten Kernveränderungen [8] (Abb. 2a,b). Die Diagnose ist in der Stanzbiopsie deshalb äußerst schwierig und beruht – neben der gestörten Histoarchitektur – auf charakteristischen Veränderungen des Zytoplasmas. Der Tumor wächst in mikroazinären und mittelgroßen Drüsenformationen, seltener in kribriformen oder papillären Verbänden und kann sich z.T. auch intraduktal ausbreiten. Charakteristisch für diesen Tumortyp sind große zytoplasmareiche Zellen mit distinkten Zellgrenzen und einem hellen und schaumigen (xanthomatösen) Zytoplasma. Häufig enthalten die Drüsenlumina ein amorphes, rosarotes Sekret. Die Kerne sind in der Regel nicht vergrößert, zeigen aber häufig eine Polarisierung. Prominente Nukleolen sind nur selten nachweisbar (Abb. 2b). Wegen der fehlenden Kernatypien werden diese Karzinome in Stanzbiopsien als Grad-I-Tumoren eingestuft, sind aber im Prostatektomiepräparat auffällig häufig mit gewöhnlichen, gering differenzierten und kapselüberschreitenden Prostatakarzinomen assoziiert [8].

Large-acinar-Adenokarzinome (LAA)

Die Tumorformationen haben etwa die Größe normaler oder hyperplastischer Prostata-drüsen. Im Hinblick auf die Differentialdiagnose lassen sich mehrere Wachstumsmuster beschreiben [4]. Large-acinar-Karzinome können das Wachstumsmuster einer floriden glandulären Hyperplasie nachahmen (Abb. 2c,d). Der Tumor besteht aus komplex verzweigten und anastomosierten Drüsenformationen mit einem hochprismatischen, mehrreihigen Epithel oder einem einreihigen Epithel mit basaler Kernlage. Im Gegensatz zur glandulären Hyperplasie ist die Histoarchitektur gestört (Tabelle 2), eine Basalzeldifferenzierung fehlt, und die Drüsenlumina enthalten ein pathologisches Sekret. Eine weitere Form des LAA ist das duktales Adenokarzinom (Abb. 2e,f). Dieser Tumortyp gehört zum morphologischen Spektrum der früher als endometroid bezeichneten Karzinome und ahmt kleine und mittelgroße Prostatagänge nach [3, 4]. Das Epithel ist hochprismatisch, mehrreihig, basophil und erinnert an die

HGPIN-Läsion. Die Differentialdiagnose ergibt sich aus der gestörten Histoarchitektur (nicht-vorbestehende duktale Strukturen mit Formanomalien) und lichtmikroskopisch oder immunhistochemisch fehlender Basalzellschicht (Abb. 2e,f).

Eine Sonderform des LAA ist das sog. mikrozystische PCA (Abb. 2 g,h), das die zystische Atrophie imitiert und deshalb in der Stanzbiopsie leicht übersehen wird [4]. Dieser Tumor besteht aus unterschiedlich großen, zystisch erweiterten Drüsen, die in der Übersicht an die zystische Atrophie erinnern. Im Gegensatz zur zystischen Atrophie zeigt dieser Tumor häufig pathologische luminale Sekretprodukte (eosinophiles, basophiles Sekret, Schleim). Die Histoarchitektur ist z.T. nur geringfügig gestört (Nebeneinander zystischer Drüsen unterschiedlicher Größe und Form; zystische Drüsen zwischen normalen, vorbestehenden Strukturen) (Abb. 2g,h). Das Tumorepithel ist einreihig, teils hochprismatisch mit apokriner Sekretion oder kubisch-atrophisch. Die zystische Atrophie dagegen weist in der Regel kein hochprismatisches, sekretorisch aktives Epithel auf. Atrophische Drüsen besitzen kleine, hyperchromatische und kondensierte Kerne. Mikrozystische Karzinome haben leicht vergrößerte Kerne mit z.T. prominenten Nukleolen. Der Nukleolenbefund kann allerdings nur herdförmig ausgeprägt sein, so daß einzelne Tumordrüsen von atrophischen Drüsen kaum zu unterscheiden sind. Atrophische Drüsenformationen, die in den Stanzbiopsien oder im TUR-Material ein pathologisches, luminales Sekret aufweisen, müssen stets kritisch beurteilt werden. Der immunhistochemische Nachweis einer Basalzellschicht schließt ein mikrozystisches Karzinom in jedem Fall aus.

Solid-anaplastische Prostatakarzinome

Das solid-anaplastische PCA bereitet in der Stanzbiopsie meist keine diagnostischen Schwierigkeiten. In der Regel sind auch der klinische Tastbefund und der PSA-Wert eindeutig positiv. In den meisten Fällen zeigen solid-anaplastische PCA zumindest herdförmig eine angedeutete drüsige Differenzierung oder enthalten kribriiforme Anteile, so daß die Diagnose eines primären Ade-

nokarzinoms der Prostata auch ohne den immunhistochemischen Nachweis von PSA und SPP möglich ist. Adenokarzinome der Harnblase mit Infiltration der Prostata per continuitatem, die primär in Prostatastanzbiopsien diagnostiziert werden, sind extrem selten und erinnern histologisch eher an kolorektale Karzinome und sind darüber hinaus PSA- und SPP-negativ. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten können auftreten, wenn solid anaplastische Karzinome lichtmikroskopisch keine eindeutige drüsige Differenzierung erkennen lassen. In diesen Fällen müssen 2 wichtige Differentialdiagnosen berücksichtigt werden: Die granulomatöse Prostatitis und das Urothelkarzinom der Prostata.

Ausgeprägte Formen der granulomatösen Prostatitis erklären durchaus einen eindeutigen, malignen Tastbefund und können auch zu einer signifikanten Erhöhung des PSA-Wertes führen. Andererseits gibt es solid-anaplastische Prostatakarzinome, die (z.T. bedingt durch Fixierungs- und Färbefaktoren) keine signifikanten Kernveränderungen aufweisen und somit sehr schwer von einer granulomatösen Entzündung zu unterscheiden sind. In diesen seltenen, nicht eindeutigen Fällen empfiehlt sich stets die immunhistochemische Abklärung mit panepithelialen Zytokeratinen, PSA und CD68.

Die Unterscheidung zwischen solid-anaplastischen PCA und einem gering differenzierten Urothelkarzinom ist von klinischer Bedeutung, weil diese Tumoren unterschiedlich therapiert werden. Solid-anaplastische Karzinome, die in Stanzbiopsien keine drüsige oder kribriiforme Differenzierungen erkennen lassen, sollten deshalb stets immunhistochemisch untersucht werden [3]. Dabei muß bedacht werden, daß gering differenzierte PCA ihre spezifischen Marker (PSA und SPP) verlieren können. Ein negativer immunhistochemischer Befund in einer Stanzbiopsie schließt deshalb ein PCA nicht zwingend aus. In jedem Fall sollten beide Prostatamarker (PSA und SPP) untersucht werden. PCA sind gewöhnlich Ck7- und Ck20-negativ und exprimieren den Androgenrezeptor (AR). Urothelkarzinome haben eine inverse Markerkonstellation und sind in jedem Fall PSA-, SPP- und AR-negativ. Gering differenzierte Urothelkarzinome unter-

scheiden sich vom solid-anaplastischen PCA gewöhnlich durch eine stärkere Kernpolymorphie, ein mehr eosinophiles Zytoplasma und eine überwiegend intraduktales Ausbreitung in vorbestehenden Prostatagängen [3]. Es gibt seltene Fälle urothelartiger PCA, die von gering differenzierten Urothelkarzinomen histomorphologisch kaum zu unterscheiden sind, aber immunhistochemisch z.T. PSA und SPP exprimieren (Abb. 2i,j). Wir haben Fälle gesehen, die ausgedehnt PSA- und Ck7-positiv waren. Diese Tumoren entstehen offensichtlich am Übergang zwischen Urothel und Prostataepithel und haben deshalb urotheliale und prostataspezifische Eigenschaften. In diesen histogenetisch unklaren Fällen ist im Hinblick auf die Therapie der immunhistochemische Nachweis des Androgenrezeptors ausschlaggebend. Bei positivem Rezeptorstatus sollte der Tumor wie ein gewöhnliches PCA behandelt werden.

Diagnostische Kriterien des Prostatakarzinoms nach Androgenentzug

Der Androgenentzug durch Orchiektomie, Oestrogenbehandlung oder totale Androgenblockade mit LH-RH Analogen (z.B. Leuprolide) und Anti-Androgenen (z.B. Flutamide) gehört zur Standardtherapie lokal fortgeschrittener und metastasierter Prostatakarzinome. In einigen Zentren wird zur Reduktion des Tumolvolumens („downstaging“) präoperativ eine totale Androgenblockade durchgeführt [9, 10]. Der Pathologe sieht hormonell therapierte Prostatakarzinome v.a. in palliativen transurethralen Resektionen, ggf. auch in totalen Prostatektomien und nur selten in Stanzbiopsien. Der Androgenentzug bewirkt im benignen Prostataparenchym eine Reihe von Veränderungen, die meistens keine größeren differentialdiagnostischen Schwierigkeiten bereiten: Atrophie des sekretorischen Epithels mit kondensierten Kernen, hellzelliges Zytoplasma, prominente Basalzellschicht, Plattenepithelmetaplasie und ein scheinbar hyperplastisches (zellreiches) Stroma, was auf einen Schrumpfungsfakt der Stromazellen zurückzuführen ist. Lediglich die häufig nach Androgenentzug auftretende Basalzellhyperplasie muß vom Prostatakarzinom abgegrenzt werden

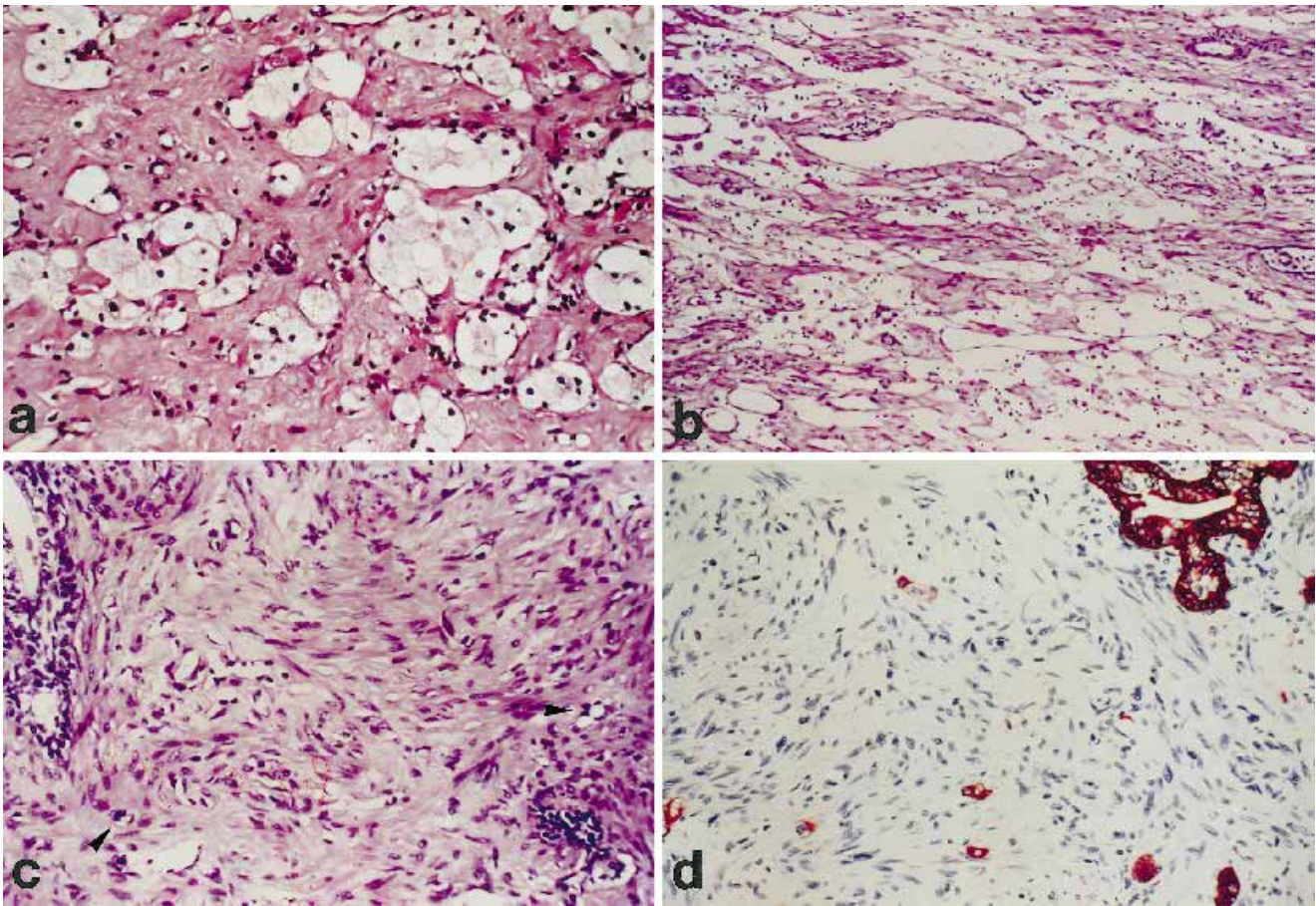


Abb. 3a–d ▲ Prostatakarzinome nach totaler Androgenblockade. Hellzelliger Tumor mit Verlust der drüsigen Differenzierung, zytoplasmareichen Zellen und kleinen kondensierten Kernen (a). Zystisch-regressiv verändertes Prostatakarzinom mit pseudovaskulärem Aspekt und kaum erkennbarem Tumorepithel, das sich z.T. nur mit Hilfe der Immunhistochemie identifizieren lässt (b). Vorbestehende Prostataadrüsen mit Basalzellhyperplasie (c). Im hyperplastischen Stroma finden sich einzelne vergrößerte und hyperchromatische Kerne (Pfeile). Immunhistochemisch lassen sich mit panepithelialen Zytokeratinen (AE 1/3) regressiv veränderte Tumorzellen nachweisen (d). Vergr.: a ($\times 200$), b ($\times 100$), c ($\times 200$), d ($\times 200$)

(Die differentialdiagnostischen Kriterien werden an anderer Stelle besprochen).

Im Prostatakarzinom bewirkt der Androgenentzug z.T. ausgeprägte regressive Veränderungen, die differentialdiagnostisch erhebliche Schwierigkeiten bereiten können [9, 10]. Der Androgenentzug kann im gewöhnlichen Prostatakarzinom zu den folgenden Veränderungen führen:

Verlust der drüsigen Differenzierung

Hormonell therapierte Prostatakarzinome wachsen oft in schmalsträngigen, soliden Verbänden aus zytoplasmareichen, ballonierten Zellen mit hellem und vakuolisiertem Zytoplasma (Abb. 3a). Zum Teil finden sich nur noch einzelne Tumorzellen, die man mit Ma-

krophagen oder Schaumzellen verwechseln kann. Der Verlust der drüsigen Differenzierung führt zwangsläufig zu einem höheren Gleason-grade (Gleason-Pattern 4 oder 5). Die biologische und prognostische Bedeutung dieser scheinbaren Dedifferenzierung nach Androgenentzug ist unklar. Das Grading nach Gleason von hormonell therapierten Prostatakarzinomen hat jedenfalls keine prognostische Bedeutung und sollte nicht verwendet werden.

Mikrozystische Veränderungen

In ausgeprägt regressiv veränderten Prostatakarzinomen finden sich häufig mikrozystische Strukturen (z.T. mit einem pseudovaskulären Muster) mit kaum erkennbarem Tumorepithel (Abb. 3b). In der Übersicht imponieren

diese Veränderungen als fibrosiertes Fettgewebe, angiomatöse Läsionen oder werden (z.T. bedingt durch Kauterisationsartefakte) übersehen. Mit panepithelialen Zytokeratinen (AE1/3) und dem Glykoprotein A-80 [11] lassen sich diese mikrozystischen Veränderungen eindeutig als regressiv veränderte Karzinome identifizieren.

Zytologische Veränderungen

Der Androgenentzug führt in der Regel zu charakteristischen Kern- und Zytoplasmaveränderungen. Regressiv veränderte Prostatakarzinome haben kleine, kondensierte, stark kondensierte Kerne mit kaum sichtbaren oder fehlenden Nukleolen. Die Tumorzellen sind hellzellig, vakuolisiert, z.T. balloniert und können distinkte Zellmembranen aufweisen. Somit haben wichtige zytologische Kriterien des Prostatakarzinoms nach Androgenentzug keine Bedeutung mehr.

Stromaveränderungen

Der Androgenentzug führt durch die Schrumpfung der Stromazellen zu ei-

nem scheinbar hyperplastischen (zellreichen) Stroma und zu fibromyxoiden Stromaveränderungen. Einzelne regressiv veränderte Tumorzellen können bei derartigen Stromaveränderungen übersehen werden, sind aber immunhistochemisch mit panepithelialen Zytokeratinen oder Glykoprotein A-80 eindeutig nachweisbar (Abb. 3c,d).

Verlust von PSA und SPP

Regressiv veränderte Prostatakarzinome können vollständig oder partiell negativ für PSA und SPP sein. Für die Identifizierung von Tumorzellen sind panepitheliale Zytokeratine und Glykoprotein A-80 geeigneter als die Prostata-spezifischen Marker PSA und SPP.

Bedeutung der Immunhistochemie

Regressiv veränderte Prostatakarzinome können ggf. nur mit Hilfe der Immunhistochemie diagnostiziert werden. Hierbei können die folgenden Marker eingesetzt werden:

- **Basalzellspezifische Zytokeratine (34βE12):** negativ in PCA, z.T. positiv in benignen Drüsenproliferationen;
- **Panepitheliale Zytokeratine (AE1/3), Glykoprotein A-80:** Identifizierung von stark regressiv veränderten Tumorzellen (Abb. 3d);
- **S-100:** Identifizierung von Nervenscheideninvasionen;
- **PSA/SPP:** fokal positiv oder negativ;
- **Androgenrezeptor (AR):** Viele hormontherapierte Prostatakarzinome exprimieren stark den Androgenrezeptor!

Differentialdiagnose

Therapierte Prostatakarzinome müssen von einer Reihe von hellzelligen Prostataläsionen abgegrenzt werden [1, 2]:

- **Ganglionäre Strukturen und Paragangliome:** Chromogranin A-positiv, PSA/SPP-, Zytokeratine und AR-negativ;

- **Cowper'sche Drüsen:** SPP negativ, PSA negativ oder fokal positiv, myoepitheliale Differenzierung (α-Aktin-, S-100 positiv. Mit Verstärkermethoden sind Cowper-Drüsen PSA und Ulex europaeus positiv;
- **Basalzellhyperplasie mit hellem Zytoplasma:** basalzellspezifische Zytokeratine (34βE12)-positiv, PSA-positiv nur in apikalen sekretorischen Zellen;
- **atypische adenomatöse Hyperplasie:** Kontinuität zu vorbestehenden Drüsen, basalzellspezifische Zytokeratine fokal positiv;
- **kribriforme, hellzellige Hyperplasie:** nodulär-organoid; basalzellspezifische Zytokeratine positiv;
- **xanthomatöse Entzündung:** Zytokeratine negativ, CD68 positiv;
- **mesonephroide Reste, mesonephroide Hyperplasie:** Basalzellspezifische Zytokeratine oder Ck7 positiv, PSA negativ;
- **sklerosierende Adenose:** myoepitheliale Differenzierung (α-Aktin- und S-100 positiv).

Diagnostische Kriterien des bestrahlten Prostatakarzinoms

Prostatakarzinome, die nach Bestrahlung persistieren, weisen in der Regel den gleichen histologischen Aspekt wie vor der Therapie auf und bereiten deshalb in Stanzbiopsien keine größeren differentialdiagnostischen Schwierigkeiten [12–14]. Regressive Veränderungen nach Strahlentherapie umfassen einen Verlust der glandulären Differenzierung, Zytoplasmaveränderungen (hellzellig, vakuolisiert, balloniert) und kondensierte, pyknotische, teils bizarre Kerne mit Nukleolenverlust. In etwa 30% der Fälle haben bestrahlte Prostatakarzinome einen höheren Gleason-Score (Gleason-Pattern 4 und 5) als vor der Bestrahlung. Die prognostische Bedeutung dieser scheinbaren Dedifferenzierung ist unklar. Wie bei den hormonell therapierten Prostatakarzinomen hat das Gleason-Grading bei bestrahlten Tumoren keine prognostische Bedeutung. Von klinischer Bedeutung ist eine Erhöhung des PSA-Wertes nach abgeschlossener Bestrahlung oder der Nachweis von Tumor in Stanzbiopsien, die mindestens 18 Monate nach der Therapie durchgeführt wurden. Die größten differentialdiagnostischen Schwierig-

keiten ergeben sich bei der Abgrenzung strahleninduzierter Veränderungen im benignen Prostatagewebe vom Prostatakarzinom. Schwere Strahlenschäden äußern sich in einer glandulären Atrophie sowie fibromyxoiden, entzündlichen Stromaveränderungen, die die Histoarchitektur benigner Drüsenproliferationen erheblich stören und ein PCA nachahmen können [12]. Zum Teil entstehen stark deformierte atrophe Drüsenformationen mit pseudoinfiltrativem Aspekt. Hinzu kommen erhebliche Kernatypien (z.B. vergrößerte, kondensierte und polymorphe Kerne mit z.T. prominenten Nukleolen) und eine luminal Schleimbildung. Derartige strahleninduzierte Veränderungen können ggf. nur mit Hilfe der Immunhistochemie vom Prostatakarzinom abgegrenzt werden. Der immunhistochemische Nachweis einer Basalzeldifferenzierung schließt in jedem Fall ein Prostatakarzinom aus. Stanzbiopsien von bestrahlten Prostatae sollten bei nicht eindeutigen, malignen Befunden stets immunhistochemisch abgeklärt werden.

Fazit für die Praxis

Für die Diagnose eines Prostatakarzinoms in der Stanzbiopsie sind histoarchitektonische und zytologische Kriterien gleichermaßen ausschlaggebend. Die Evaluierung dieser Kriterien erfolgt durch den direkten Vergleich mit vorbestehenden benignen Drüsen. Pathologische luminal Sekretionen sind immer verdächtig, aber nicht beweisend für ein Prostatakarzinom. Bei suspekten mikroazinären Läsionen müssen eine Reihe von benignen mikroglandulären Prostataveränderungen (z.B. postatrophe Hyperplasie, Basalzellhyperplasie) ausgeschlossen werden. Der immunhistochemische Nachweis einer Basalzellschicht schließt ein invasives Prostatakarzinom aus. Einige Varianten des Prostatakarzinoms (z.B. mikrozystische Karzinome, „foamy gland carcinoma“) können in Stanzbiopsien leicht übersehen werden. Die Diagnose und Differentialdiagnose therapiertester Prostatakarzinome ist z.T. nur mit Hilfe der Immunhistochemie möglich.

Literatur

1. Bostwick DG, Dundore PA (1997) **Biopsy pathology of the prostate.** Chapman & Hall Medical
2. Bostwick DG (1997) **Neoplasms of the prostate.** In: Bostwick DG, Eble JN (eds) Urologic surgical pathology. Mosby, St. Louis
3. Epstein JI (1996) **Prostate biopsy interpretation.** Lippincott-Raven, Philadelphia New York
4. Kovi J (1989) **Surgical pathology of prostate and seminal vesicles.** CRC, Boca Raton, FL
5. Kovi J (1985) **Microscopic differential diagnosis of small acinar adenocarcinoma of the prostate.** Pathol Ann Part 1:157–196
6. Epstein JI (1996) **The diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimens.** Cancer 78:350–356
7. Bostwick DG, Wollan P, Adlakhia K (1995) **Collagenous micronodules in prostate cancer: a specific but infrequent diagnostic finding.** Arch Pathol Lab Med 119:444–447
8. Nelson RS, Epstein JI (1996) **Prostatic carcinoma with abundant xanthomatous cytoplasm. Foamy gland carcinoma.** Am J Surg Pathol 20:419–426
9. Murphy WM, Soloway MS, Barrows GH (1991) **Pathologic changes associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer.** Cancer 68:821–828
10. Vaillancourt L, Tetu B, Fradet Y, Dupont A, Gomez J, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Candas B, Labrie F (1996) **Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma. A randomized study.** Am J Surg Pathol 20:86–93
11. Gould VE, Doljanskaia V, Gooch GT, Bostwick DG (1997) **Stability of the glycoprotein A-80 in prostatic carcinoma subsequent to androgen deprivation therapy.** Am J Surg Pathol 21:319–326
12. Bostwick DG, Egbert BM, Fajardo LF (1982) **Radiation injury of the normal and neoplastic prostate.** Am J Surg Pathol 6: 541–551
13. Siders DB, Lee F (1992) **Histologic changes of irradiated prostatic carcinoma diagnosed by transrectal ultrasound.** Hum Pathol 23:344–351
14. Wheeler JA, Zagars GK, Ayala AG (1993) **Dedifferentiation of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. Evidence for tumor progression.** Cancer 71:3783–3787

Übersicht