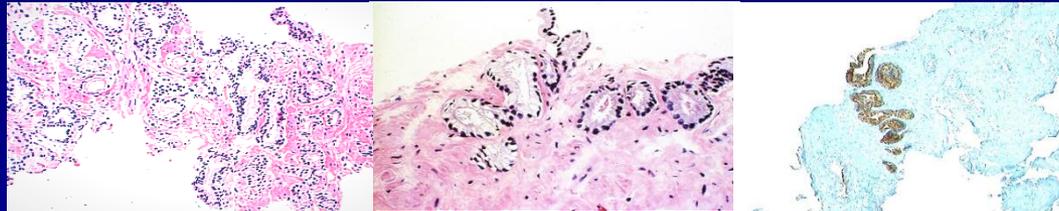




Diagnostische Kriterien des glandulären Prostatakarzinoms

Die histologische Diagnose des gewöhnlichen glandulären Prostatakarzinoms basiert auf der Kombination histoarchitektonischer, zytologischer und ggf. immunhistochemischer Kriterien





Diagnostische Kriterien des glandulären Prostatakarzinoms

1. gestörte Histoarchitektur
2. pathologische Sekretprodukte
3. Zytoplasmaveränderungen
(z.B. amphophiles Zytoplasma)
4. Kernveränderungen
Kerngröße, Hyperchromasie
Nukleolen (nicht obligat)



Diagnostische Kriterien des glandulären Prostatakarzinoms

5. Immunhistochemische Kriterien

- fehlende Basalzeldifferenzierung in der Immunhistochemie (obligat)
- Expression von P504-s, ERG (nicht obligat)

6. Perineuralscheideninvasion (PNI) (seltenes, aber beweisendes Kriterium)



Diagnostische Kriterien des glandulären Prostatakarzinoms

7. Kollagene Mikroknötchen (seltenes, aber beweisendes Kriterium)
8. Glomeruloide Proliferationen (seltenes, aber beweisendes Kriterium)
9. Ausschluss benigner mikroazinärer Läsionen (AAH, BZH, Atrophie, etc.)



Diagnostische Kriterien des glandulären Prostatakarzinoms

1. gestörte Histoarchitektur:

- d.h. abnorme Form und Lage der Drüsen und andere Abweichungen von einer erhaltenen Histoarchitektur
- erkennt man am besten in der Übersicht



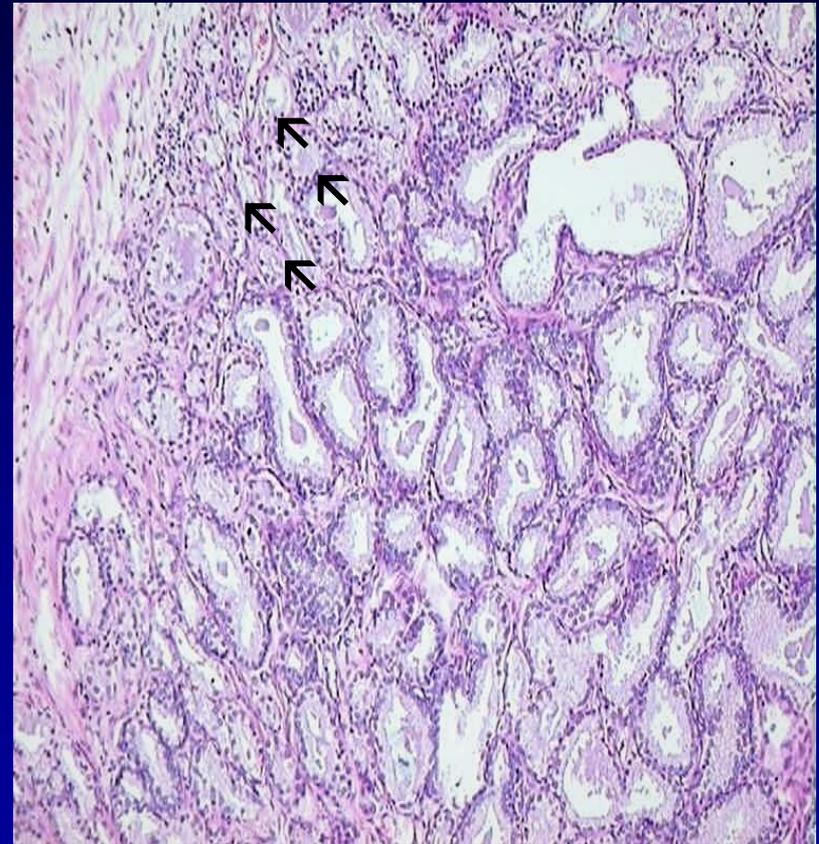
Erhaltene Histoarchitektur

Lobuläre Aspekt in der Übersicht

Kontinuität (→) mit vorbestehenden
zweireihigen Drüsen

keine großen Kalibersprünge zwischen
benachbarten Drüsen

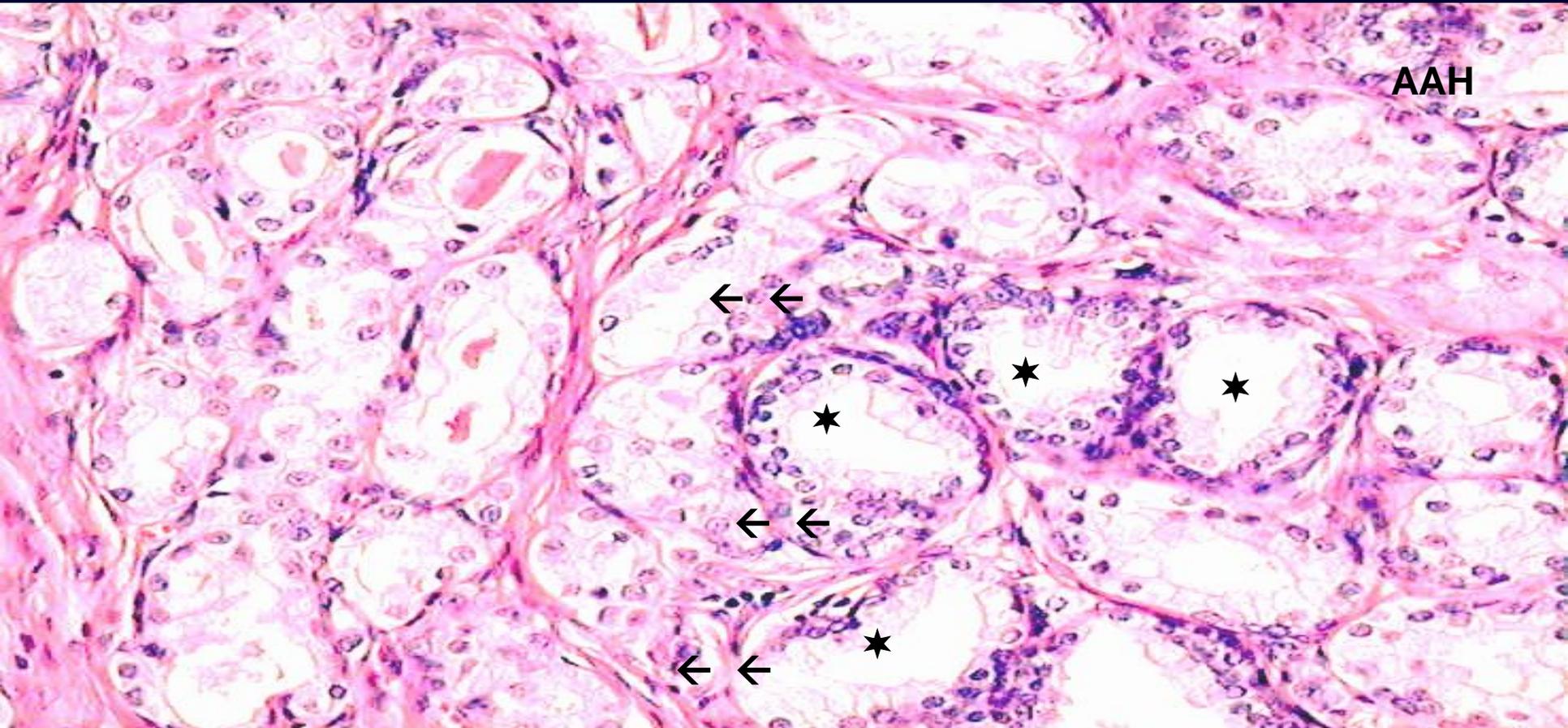
Die zweireihigen Drüsen unterscheiden
sich nicht in Form und Lage von den
einreihigen Drüsen



Atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH)



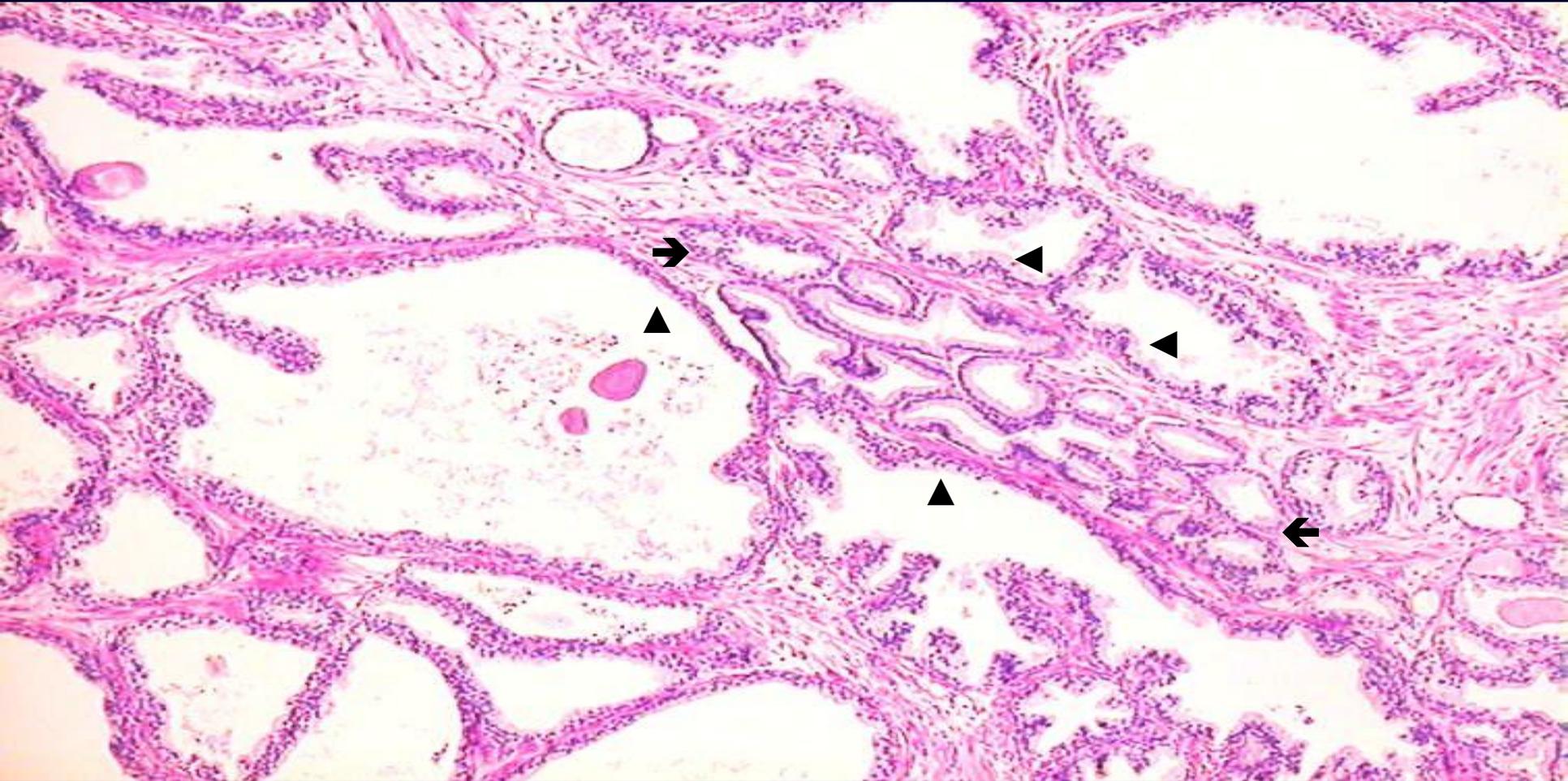
Erhaltene Histoarchitektur



Die suspekten Drüsen unterscheiden sich histologisch und zytologisch nicht von den zweireihigen (benigen) Drüsen ★.
Es besteht eine gewisse Kontinuität (→→) und keine Unterschiede in der Form und Lage der Drüsen.



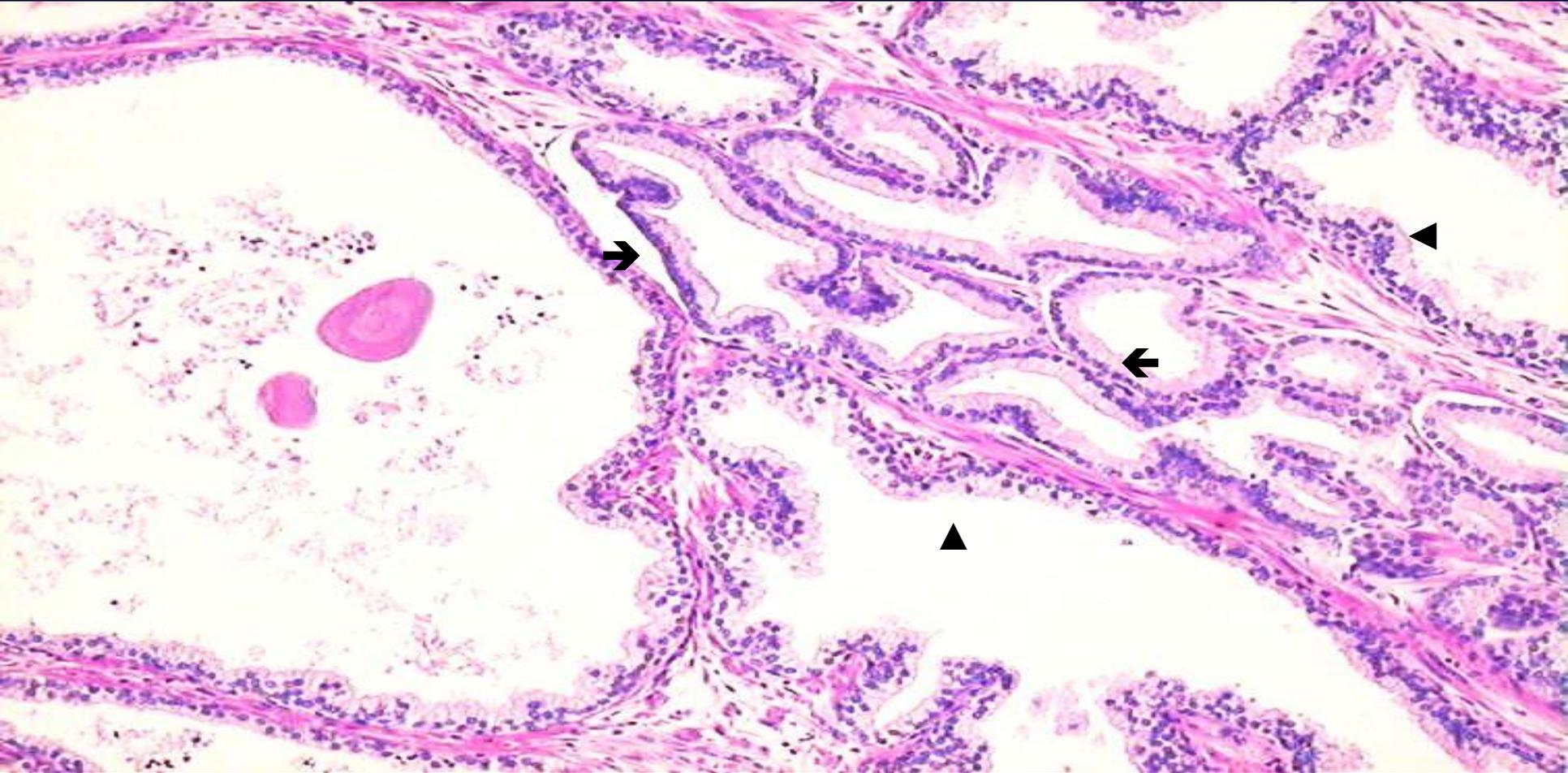
Gestörte Histoarchitektur



Es besteht ein erheblicher Kalibersprung (keine Kontinuität) zwischen den benignen Drüsen (▲) und den Tumordrüsen →



Gestörte Histoarchitektur

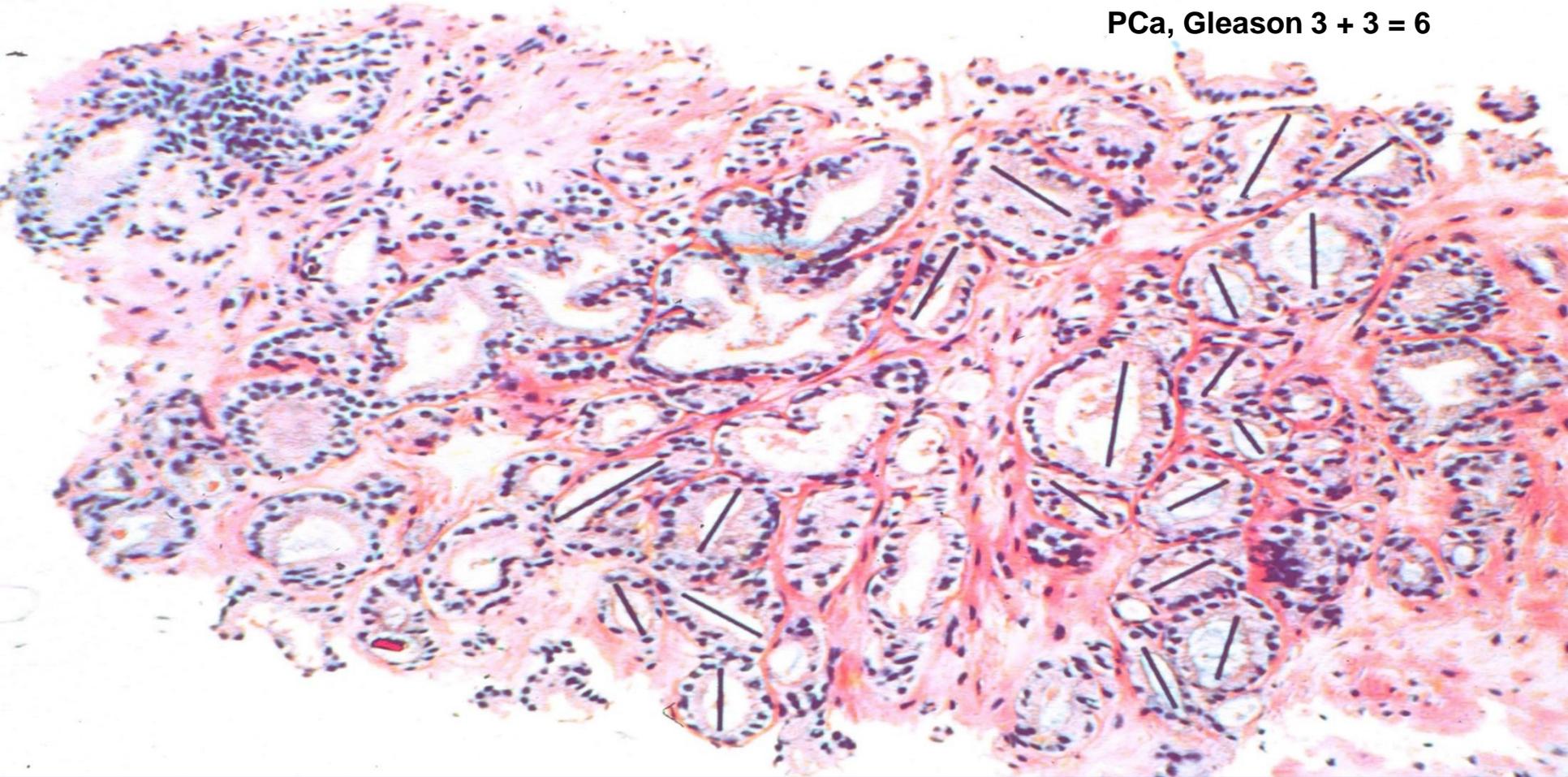


In den benignen Drüsen liegen die Kerne unregelmäßig verteilt (▲); in den Tumordrüsen bilden die Kerne eine starre Linie (→)



Gestörte Histoarchitektur

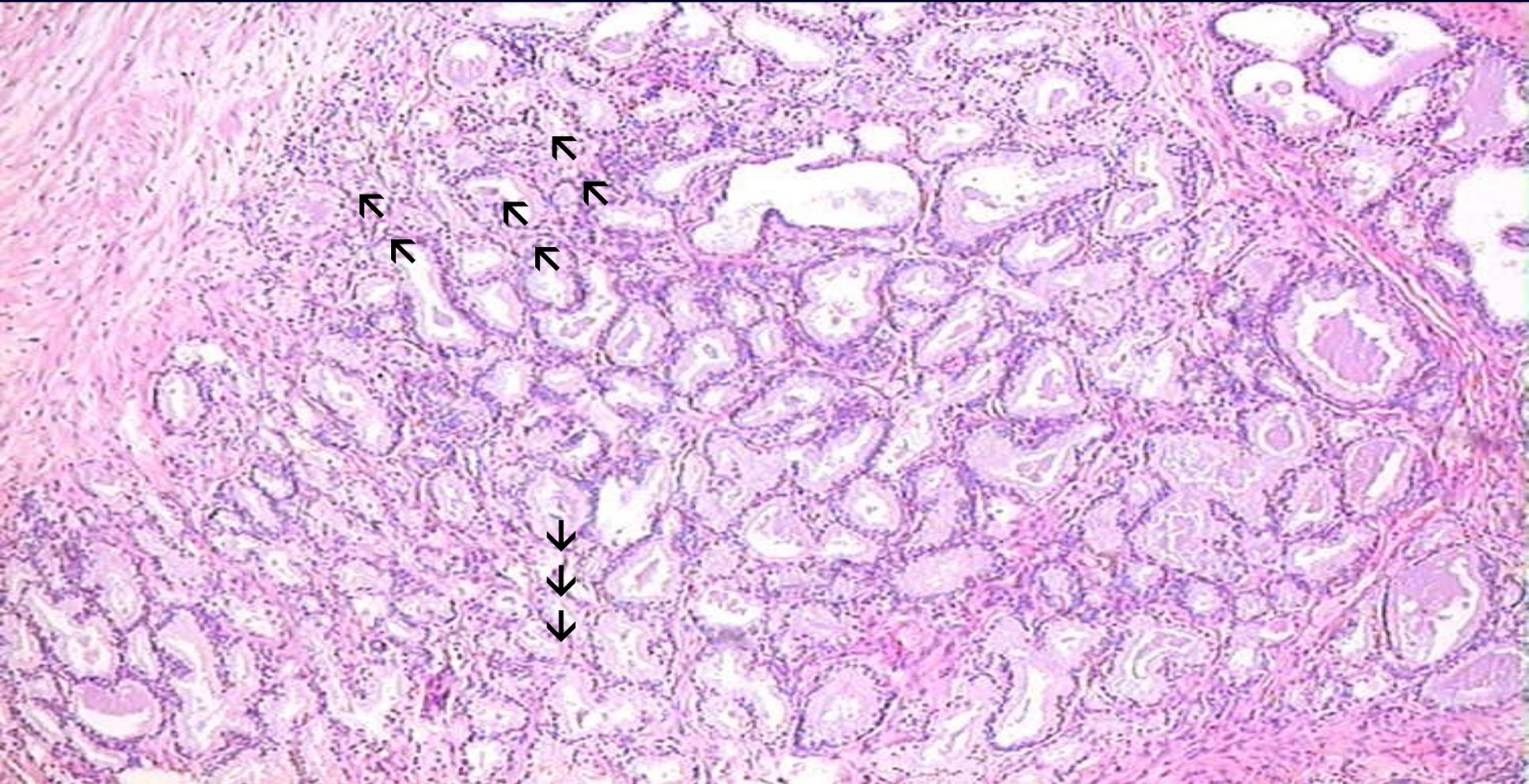
PCa, Gleason 3 + 3 = 6



Die Längsachsen benachbarter Tumordrüsen orientieren sich in unterschiedlichen Richtungen und bilden teils rechte Winkel.



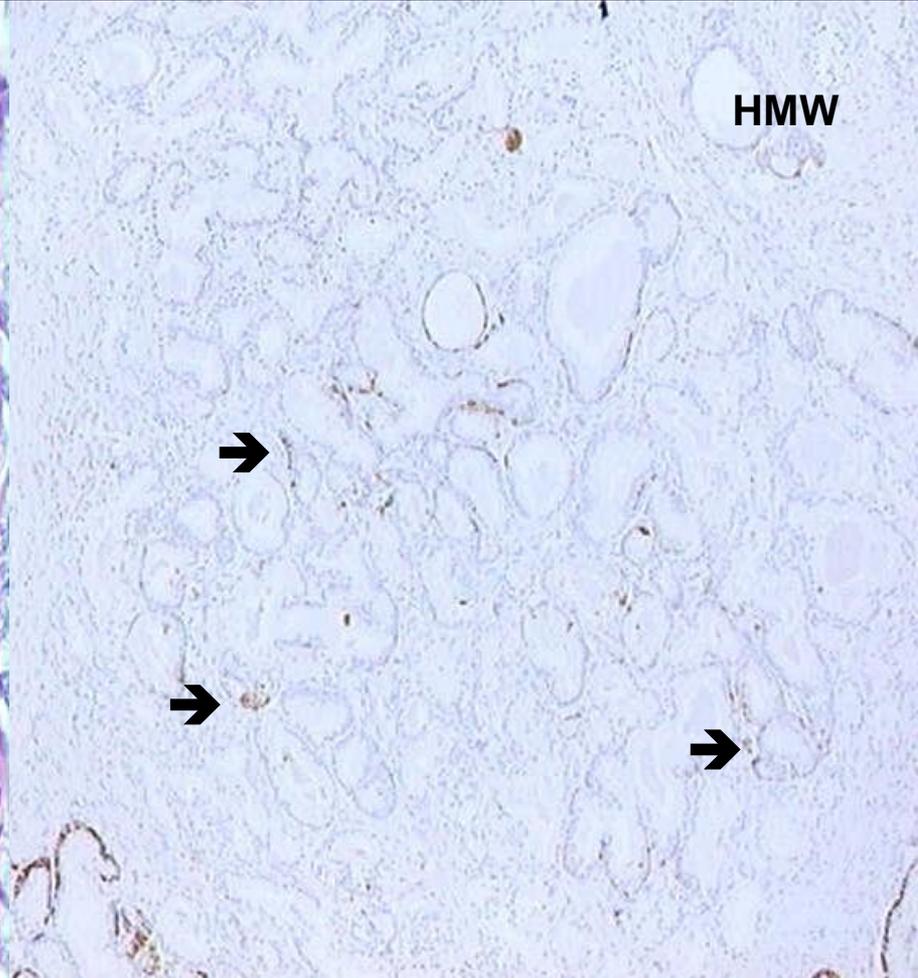
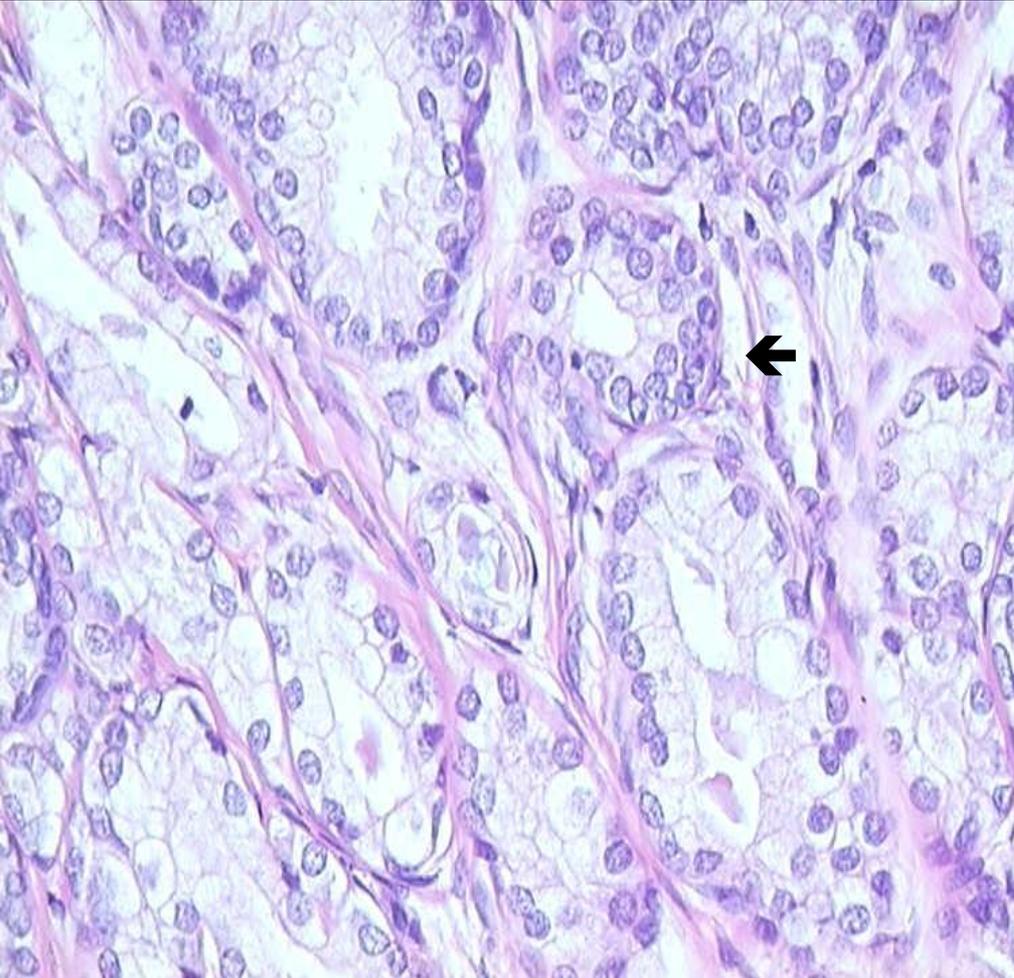
Erhaltene Histoarchitektur



Noduläre Läsion, *Kontinuität mit vorbestehenden, zweireihigen Drüsen (→) und zellreiches (hyperplastisches) Stroma*



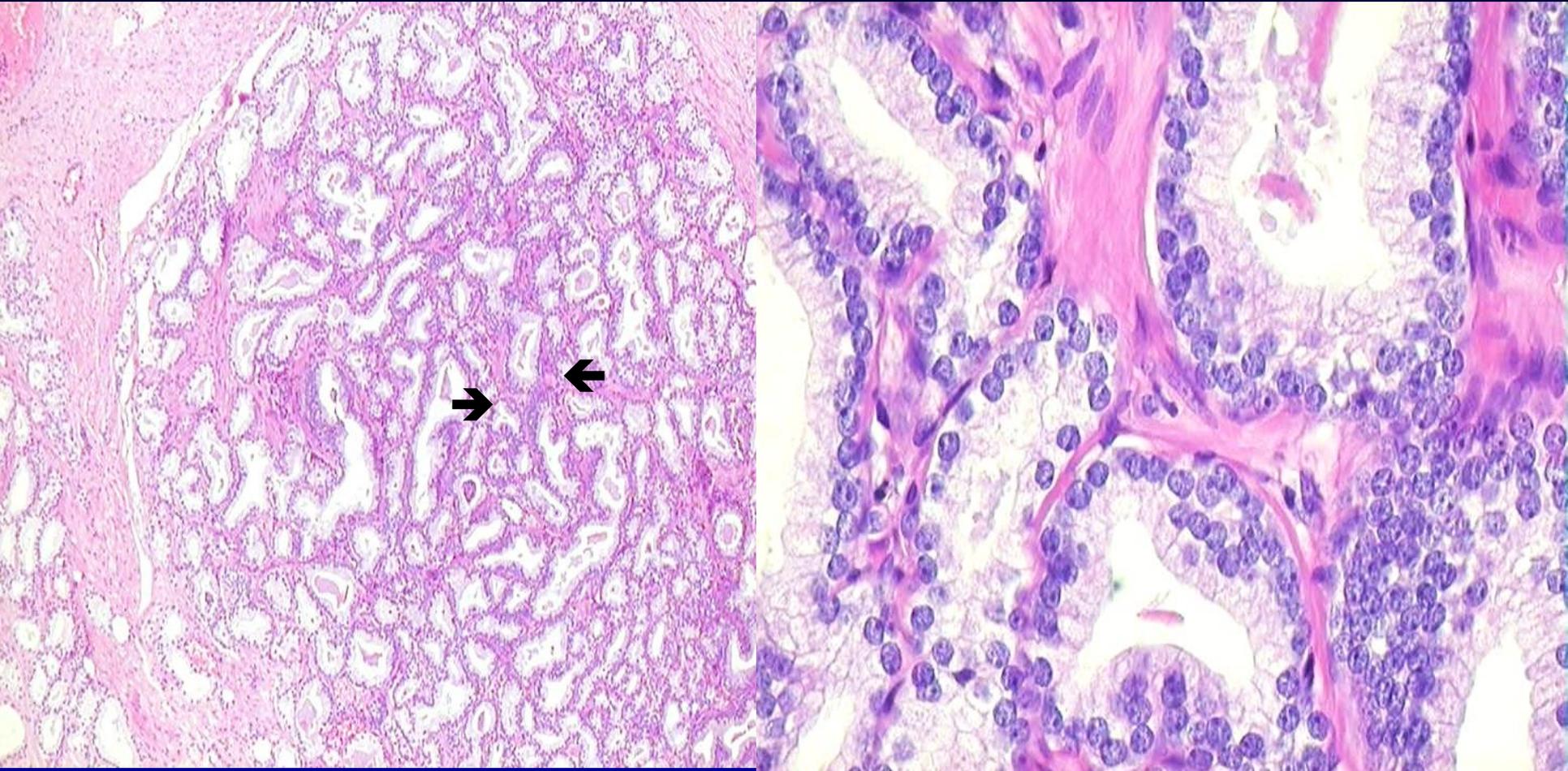
AAH



Immunohistochemisch sind in der Läsion fokal vorbestehenden, zweireihigen Drüsen (→) nachweisbar. Diese unterscheiden sich zytologisch nicht von den übrigen einreihigen Drüsen



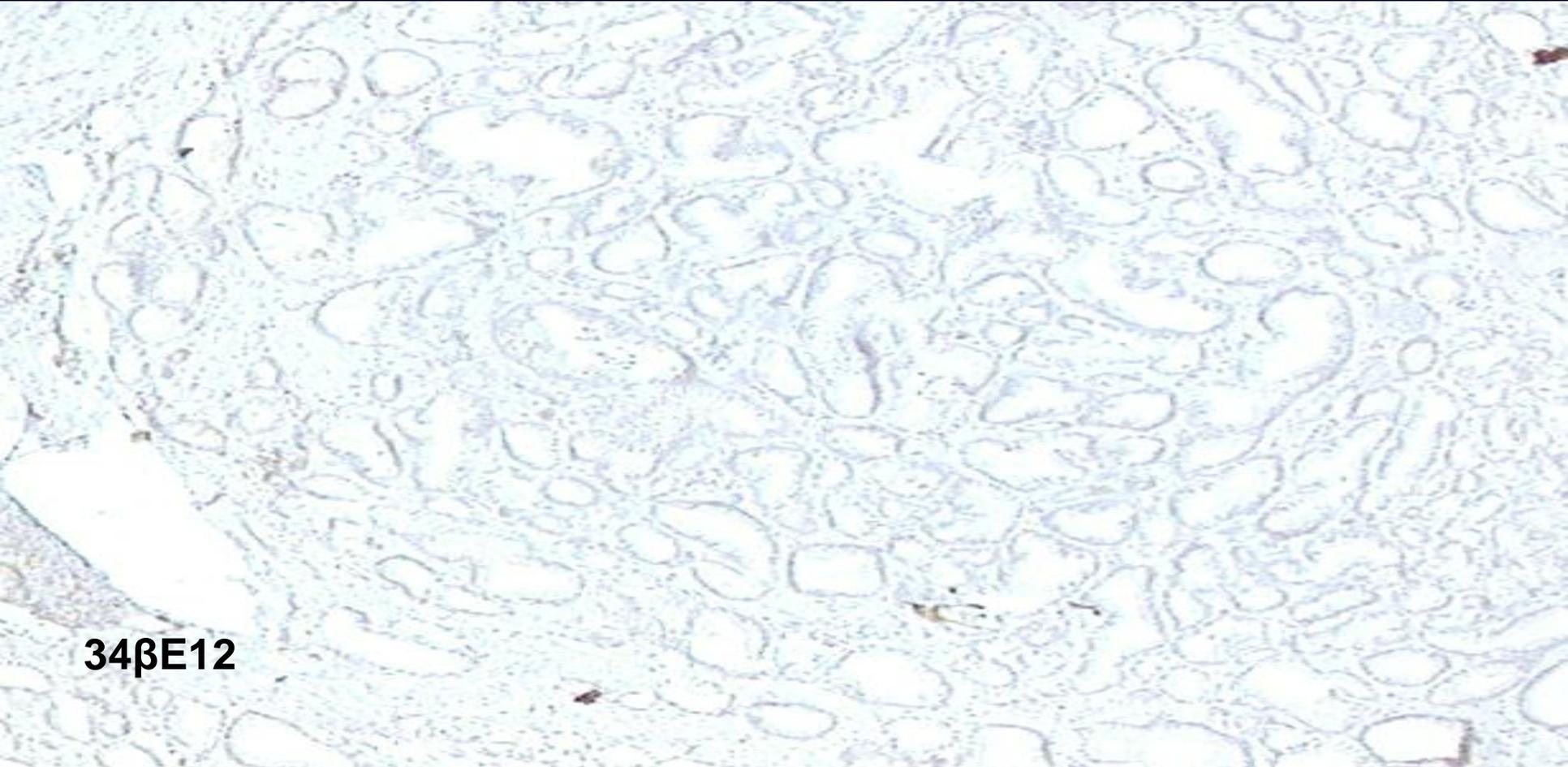
Gestörte Histoarchitektur



PCa (AAH- like). Bereits im Zentrum erkennt man Drüsen ohne Basalzellen und mit Nukleolen



Gleason Muster 2

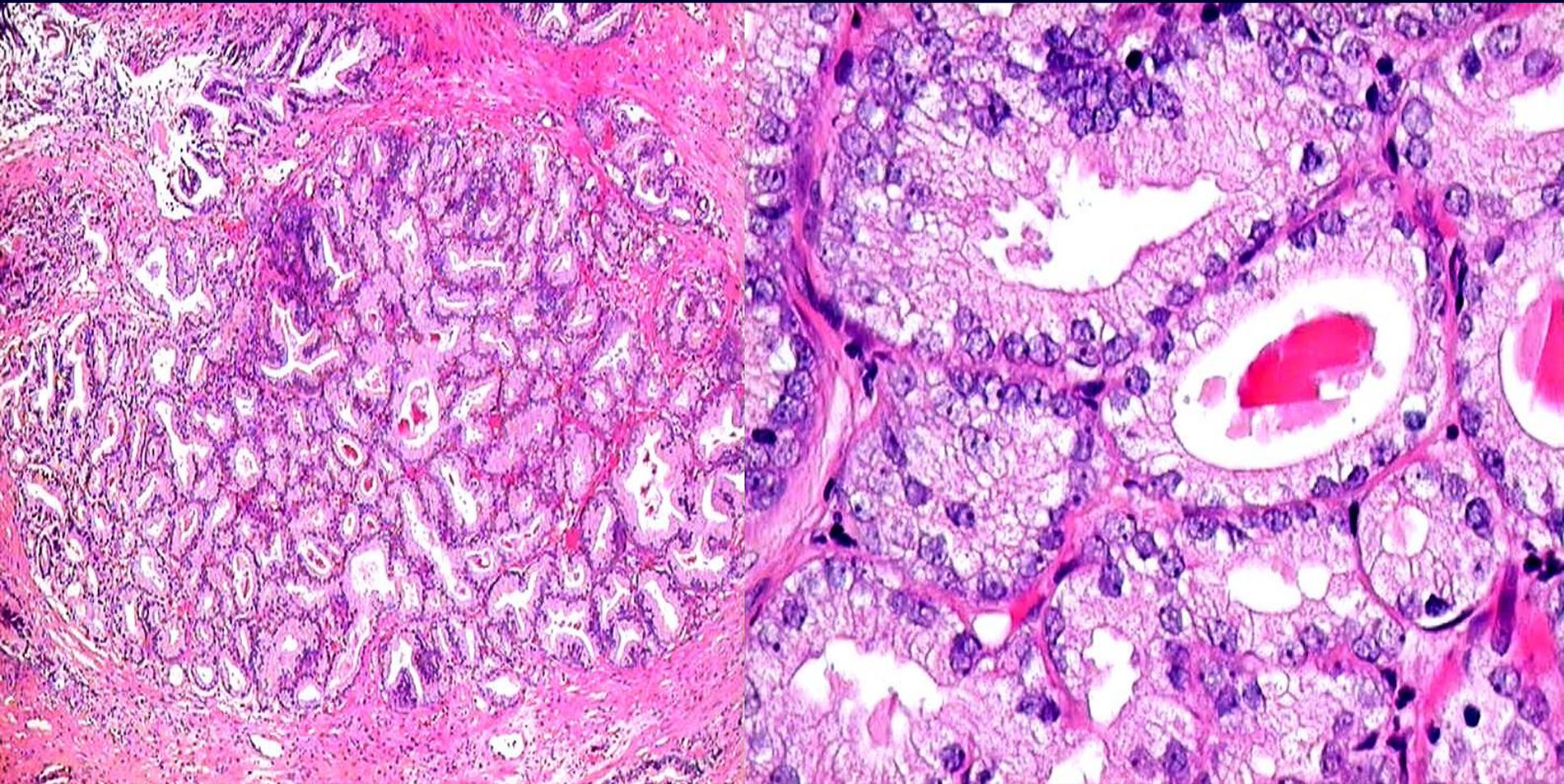


34βE12

PCa (AAH- like). Die Immunhistochemie bestätigt die Diagnose eines PCa



Gestörte Histoarchitektur



PCa (AAH- like). Bereits im Zentrum erkennt man Drüsen ohne Basalzellen und mit Nukleolen



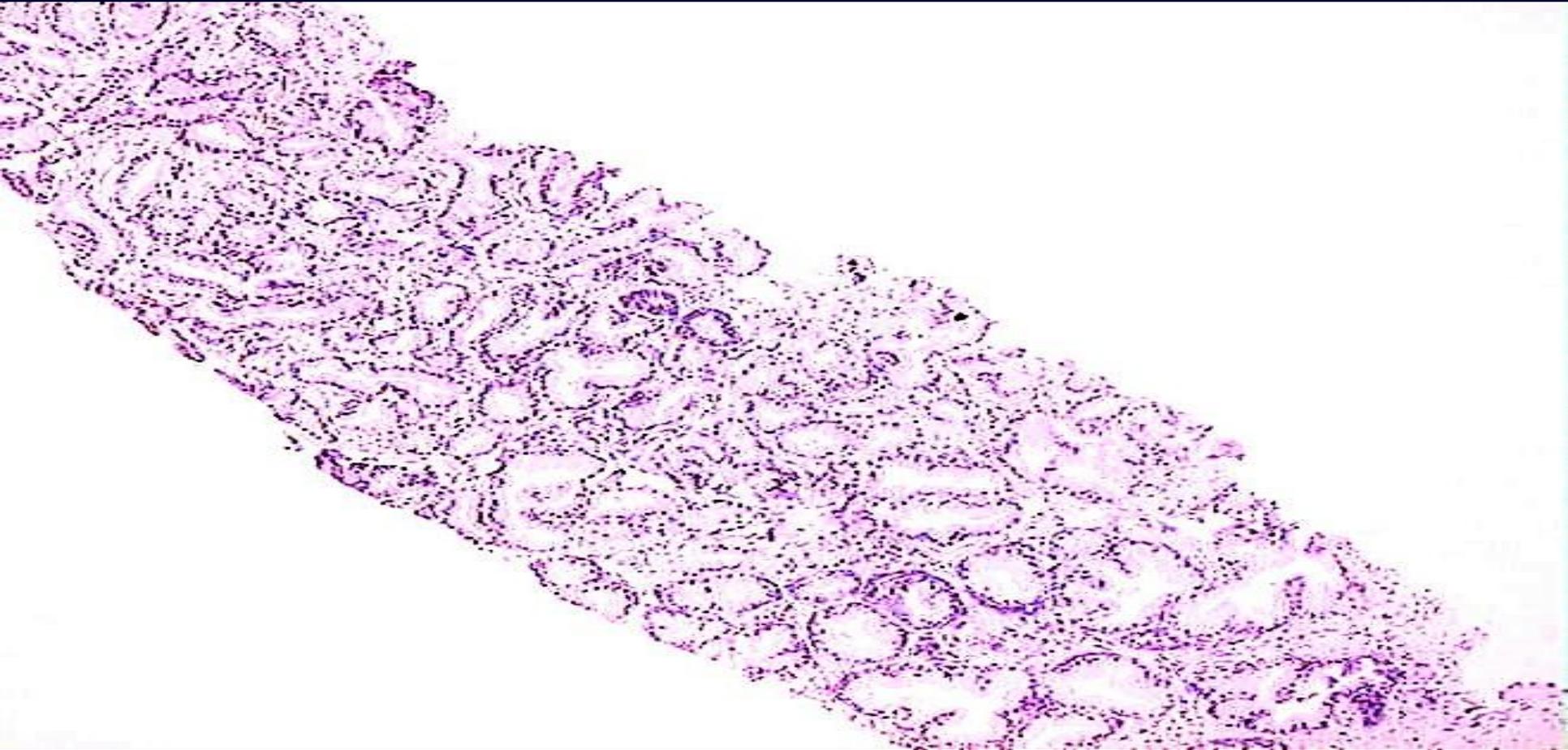
Gleason Muster 1



PCa (AAH- like). Die Immunhistochemie bestätigt die Diagnose eines PCa

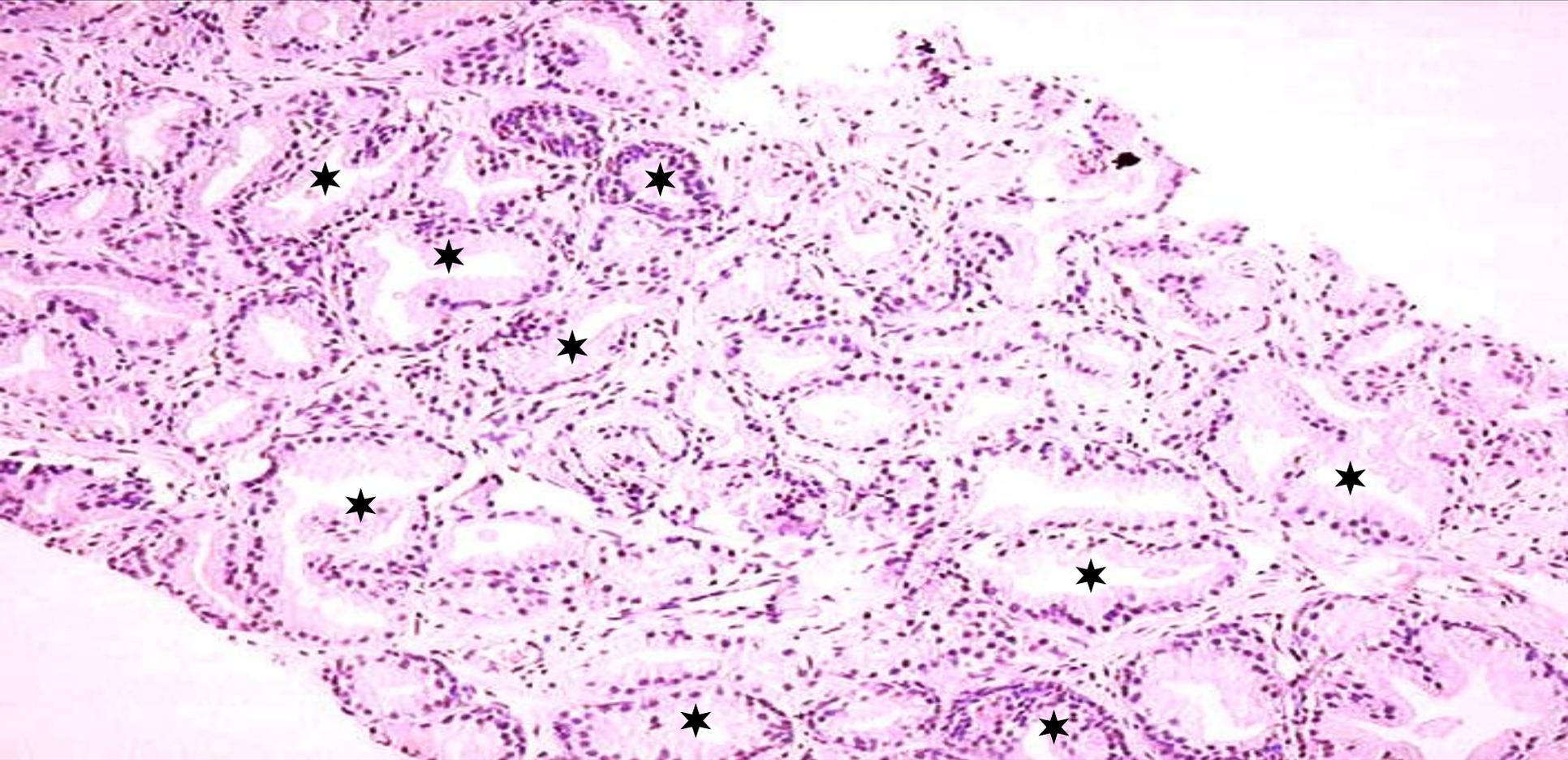


Gleason Muster 3





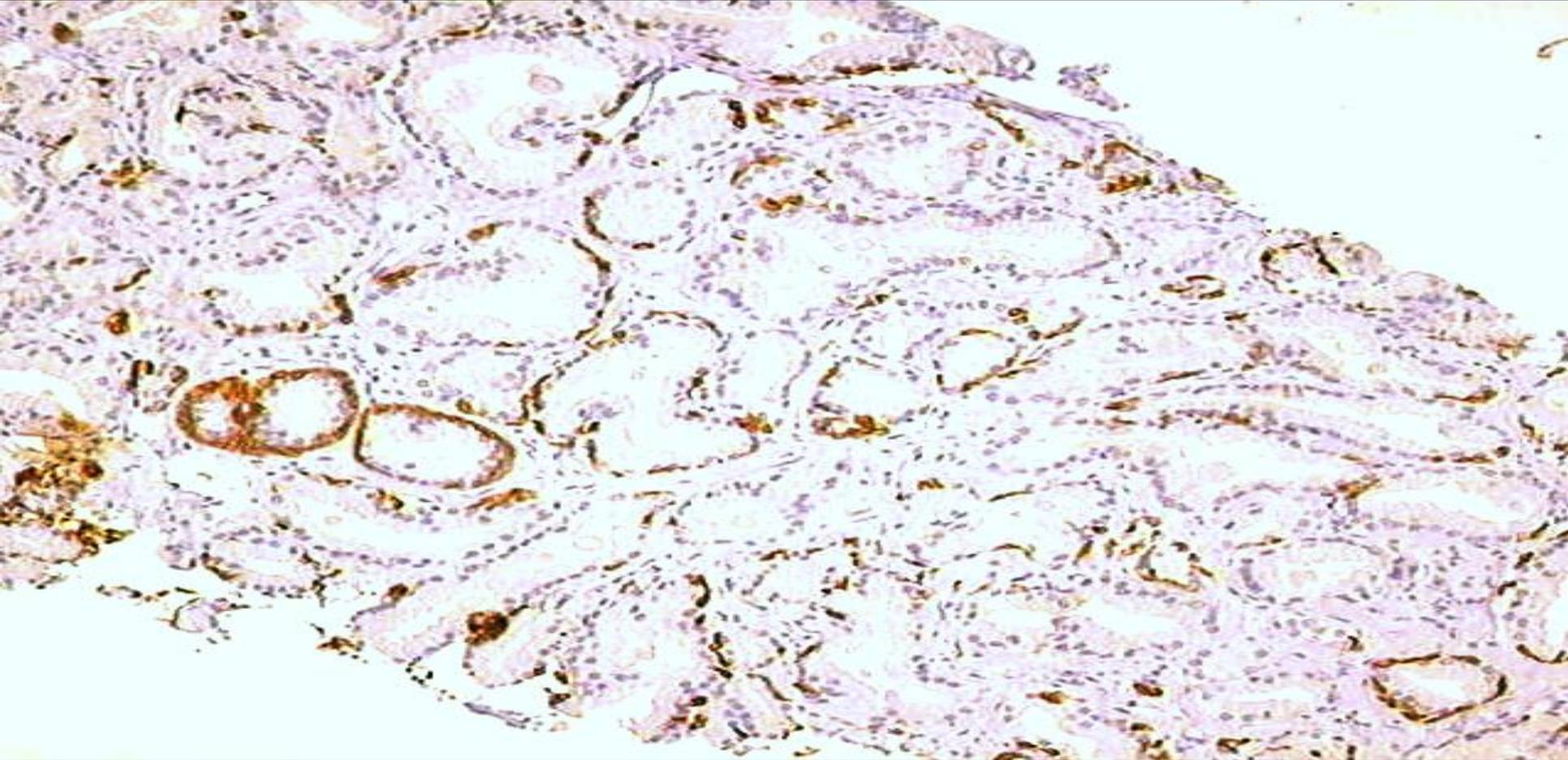
Erhaltene Histoarchitektur



Wo sind die vorbestehenden, zweireihigen Drüsen (★) ? Die übrigen Drüsen unterscheiden sich nicht wesentlich von den zweireihigen Drüsen



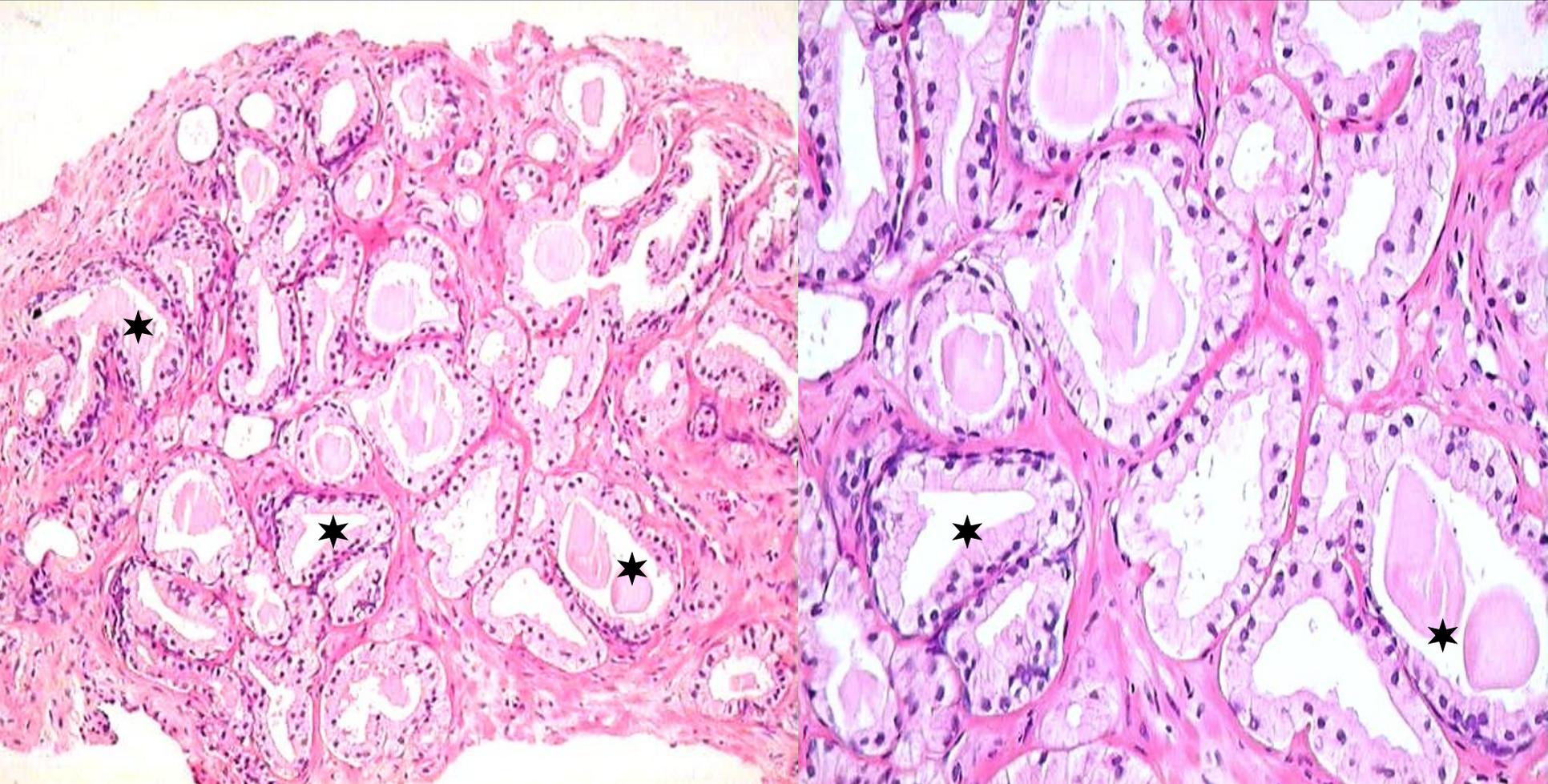
Gleason Muster 3



Die Immunhistochemie schließt die Diagnose eines PCa aus



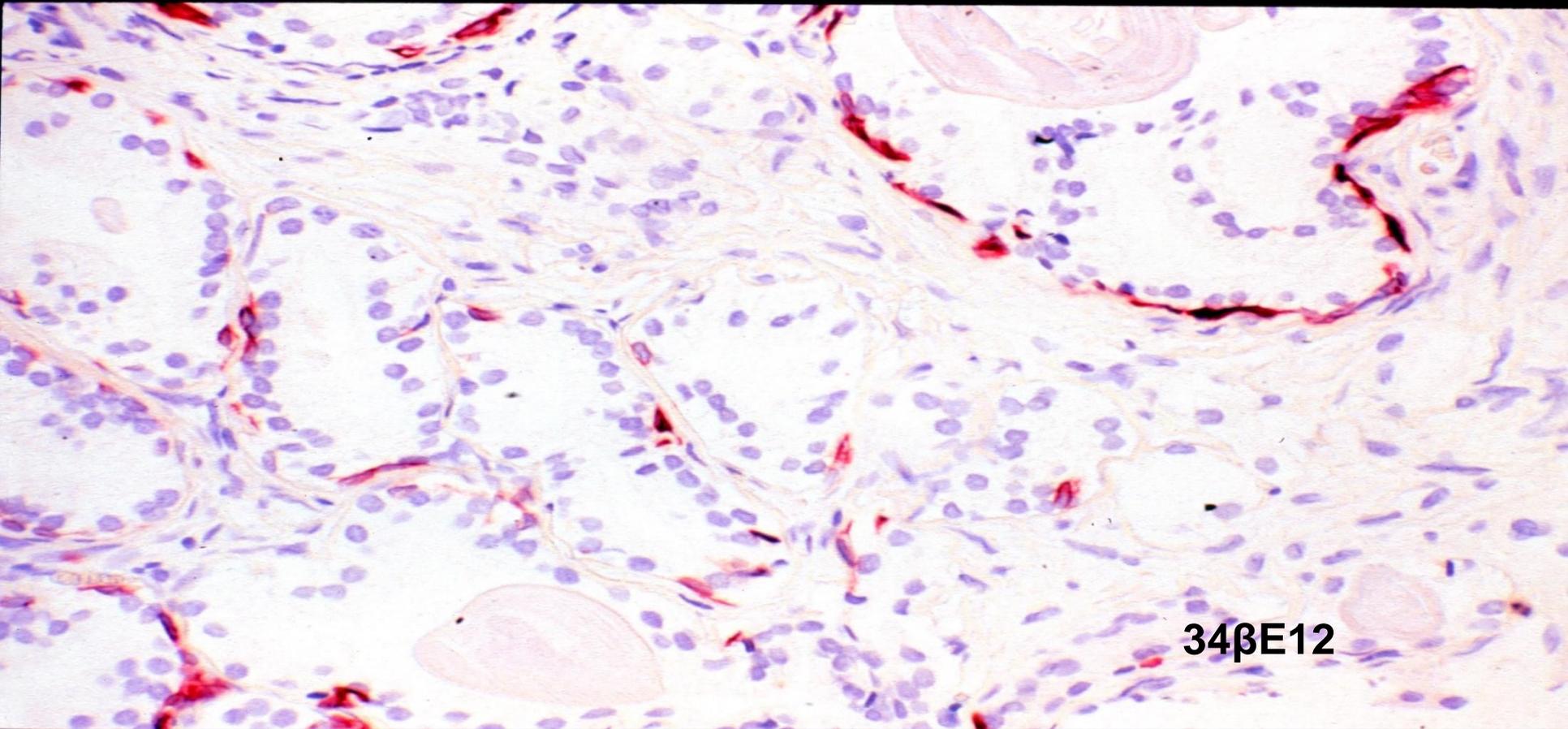
Erhaltene Histoarchitektur



Wo sind die *vorbestehenden, zweireihigen Drüsen* (★) ? Die *übrigen Drüsen unterscheiden sich nicht wesentlich von den zweireihigen Düssen*



Erhaltene Histoarchitektur

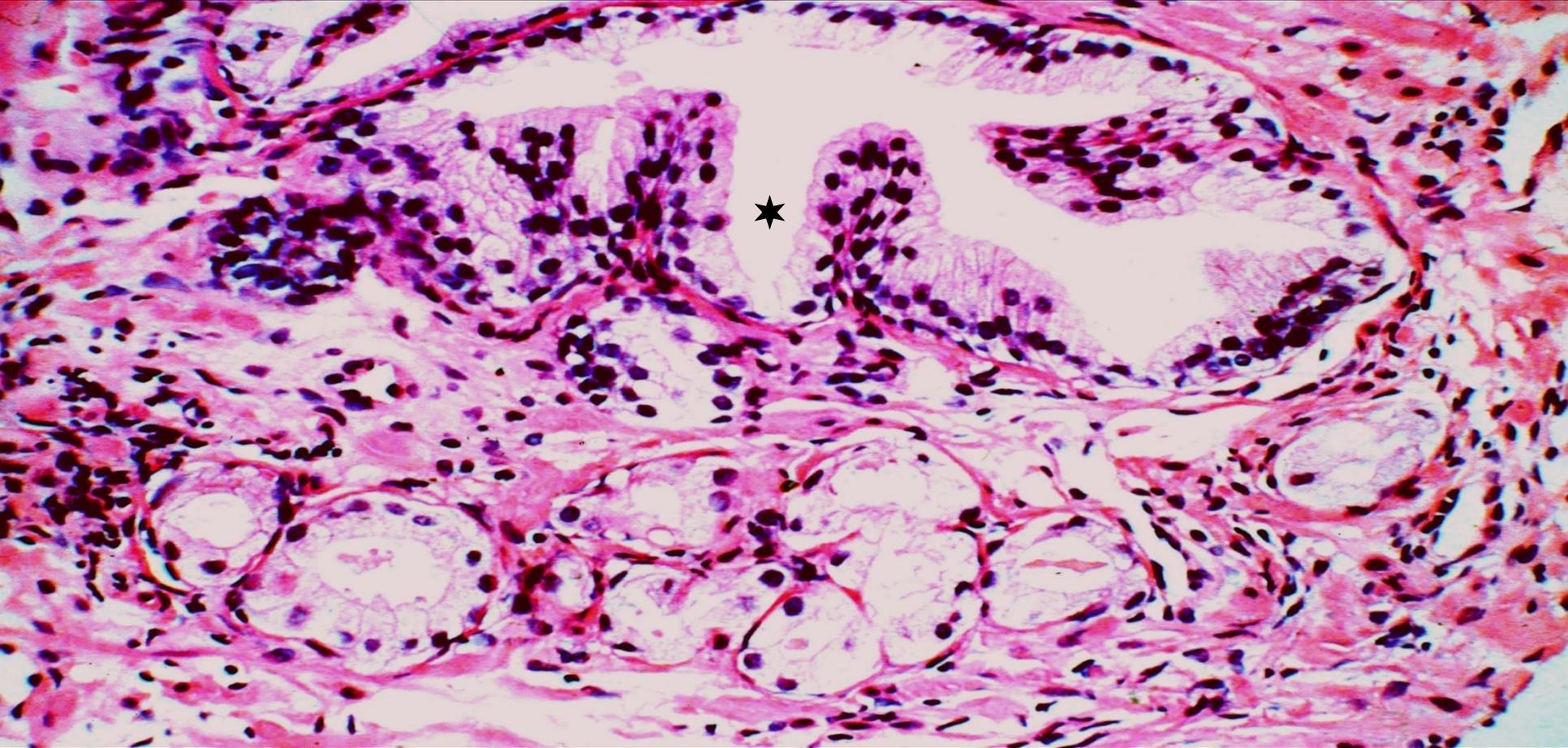


34 β E12

Die Immunhistochemie schließt die Diagnose eines PCa aus



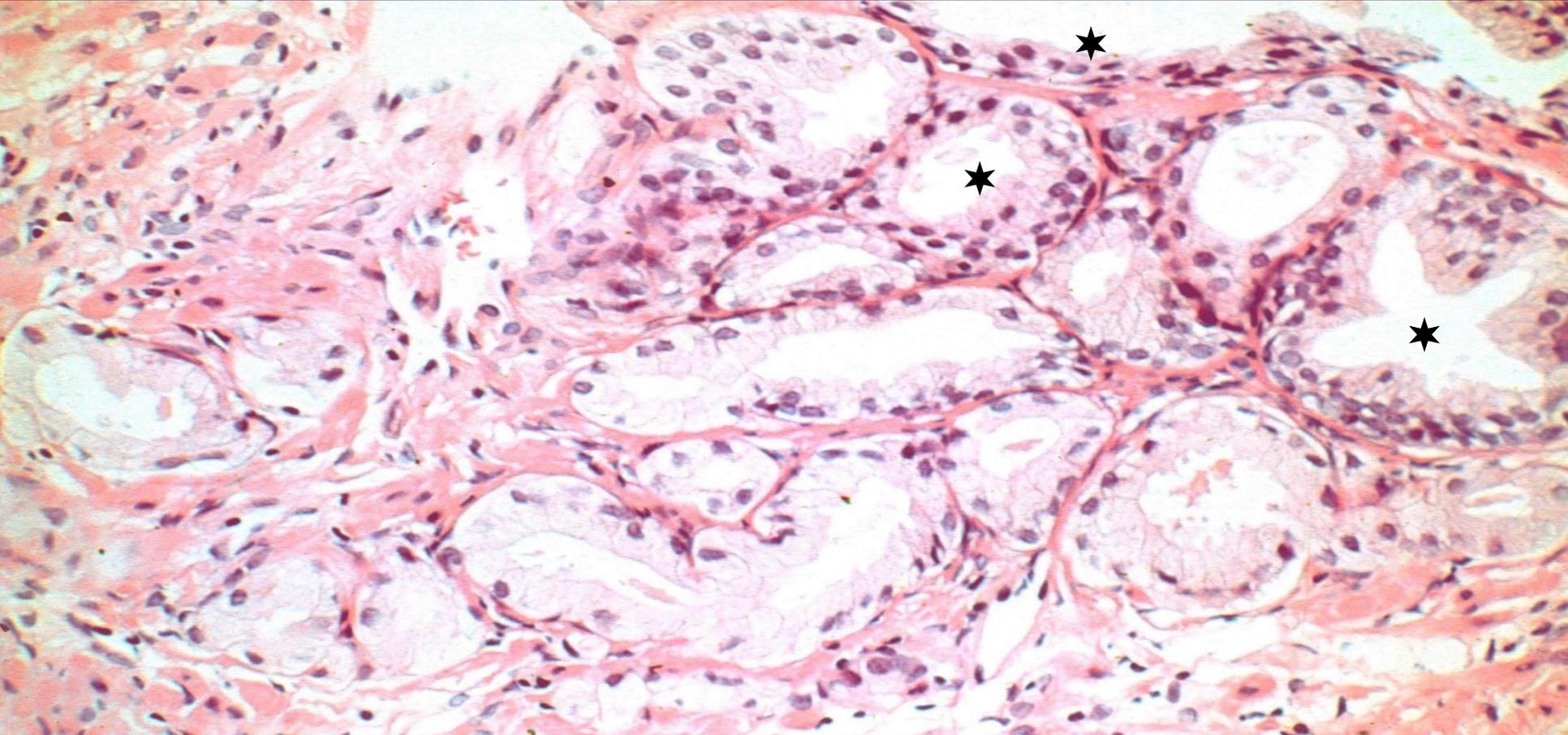
Gleason Muster 3



Suspekte Läsion: erheblicher Kalibersprung zwischen vorbestehenden Drüsen (*) und den mikroazinären Drüsen



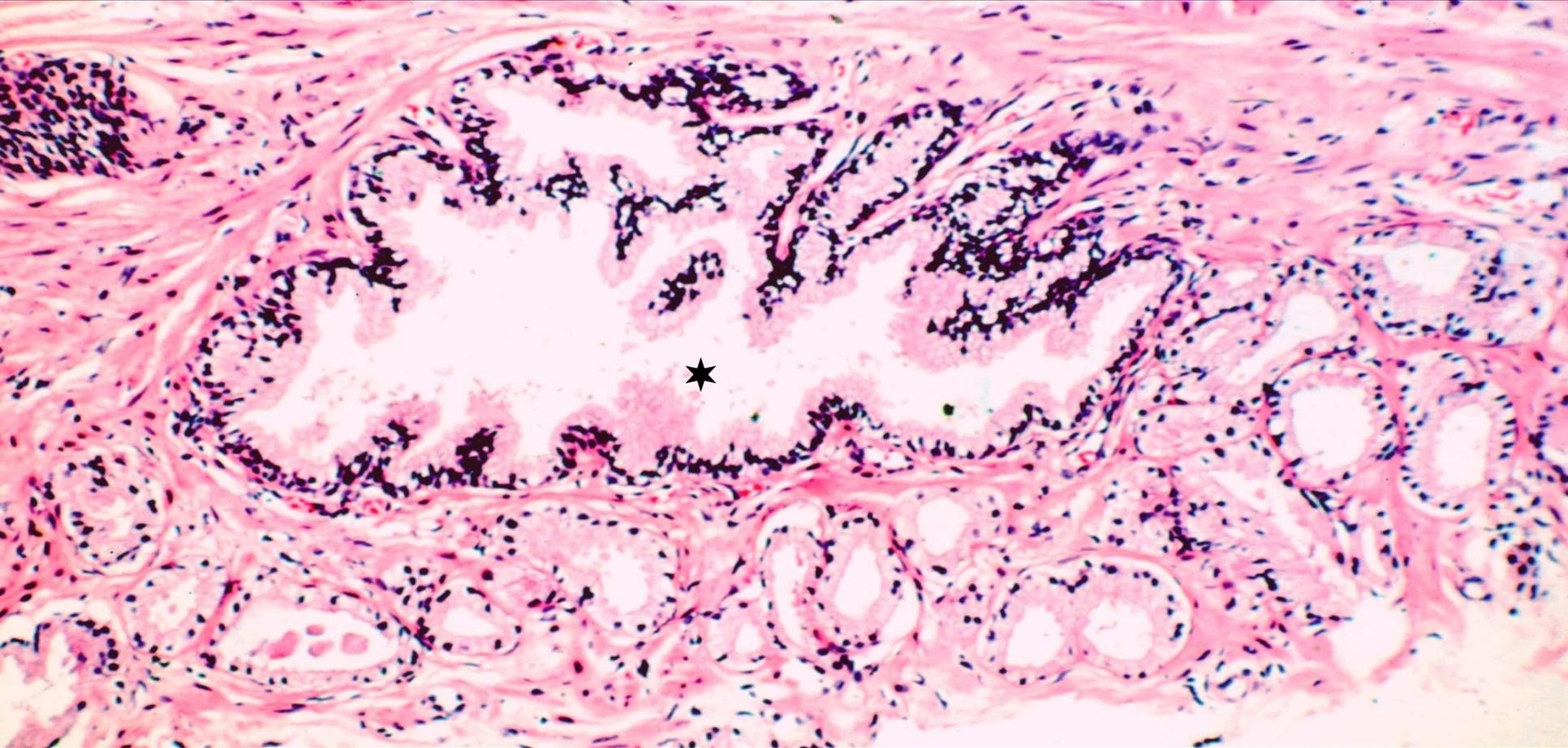
Erhaltene Histoarchitektur



Auf tieferen Schnittstufen: Kontinuität zwischen vorbestehenden Drüsen (★) und den mikroazinären Drüsen, somit kein PCa



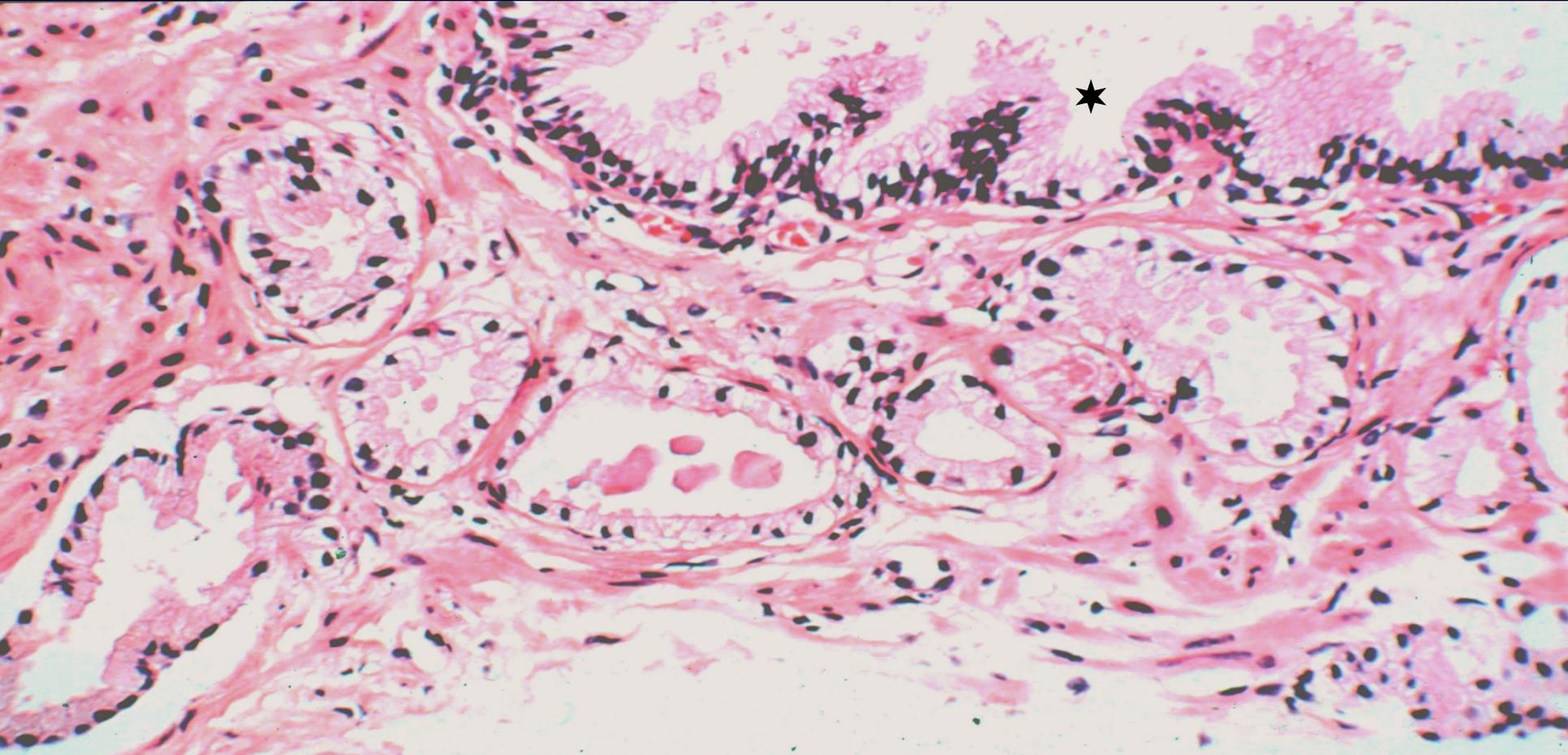
Gleason Muster 3



Suspekte Läsion: erheblicher Kalibersprung zwischen vorbestehenden Drüsen (*) und den suspekten mikroazinären Drüsen



Gestörte Histoarchitektur



Auch auf tieferen Schnittstufen keine Kontinuität zwischen vorbestehenden Drüsen (*) und den suspekten mikroazinären Drüsen, → PCa (durch IHC bestätigt)



Diagnostische Kriterien

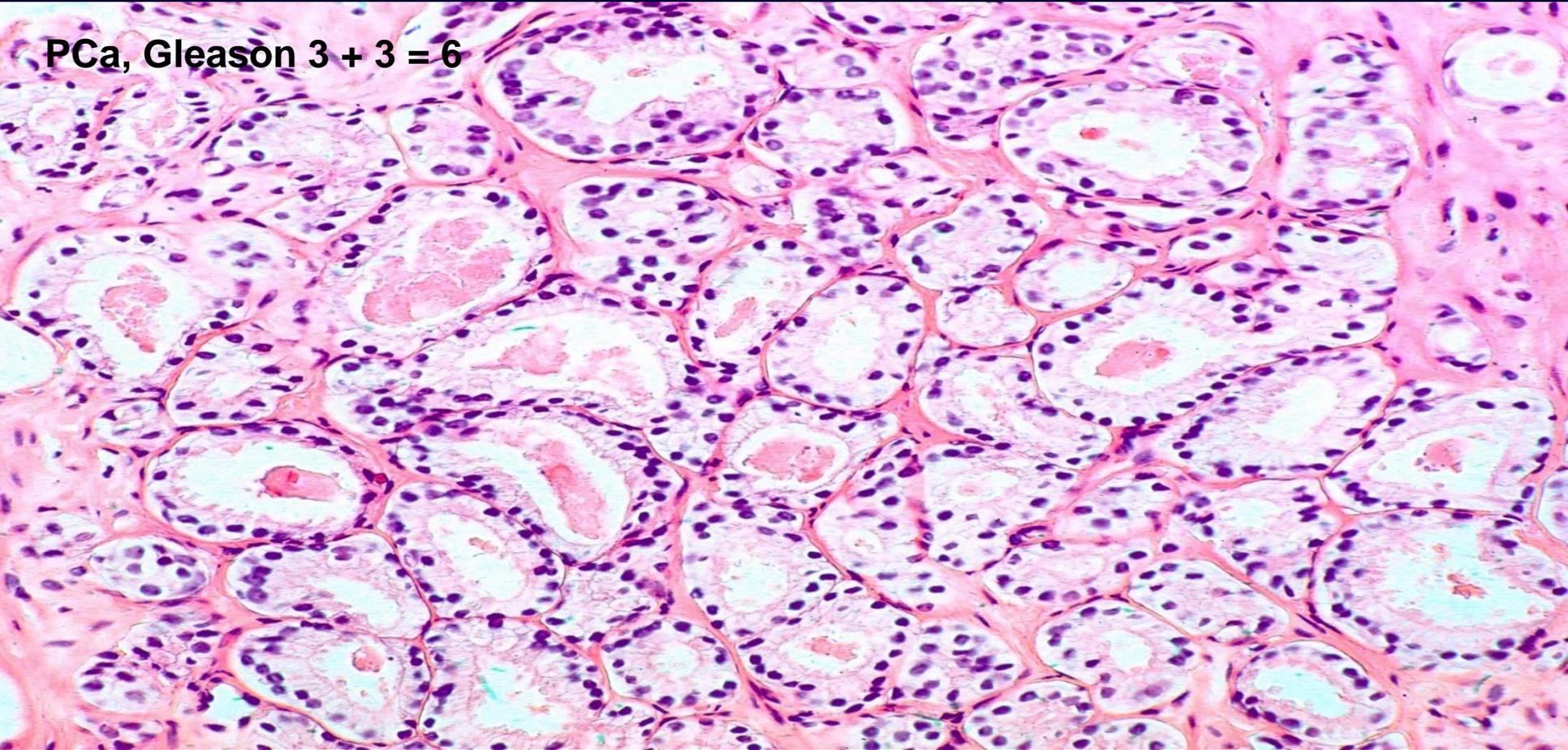
2. Pathologische Sekretprodukte (häufig, nicht obligat)

- Kristalloide
- eosinophiles Sekret
- luminale Schleimbildung



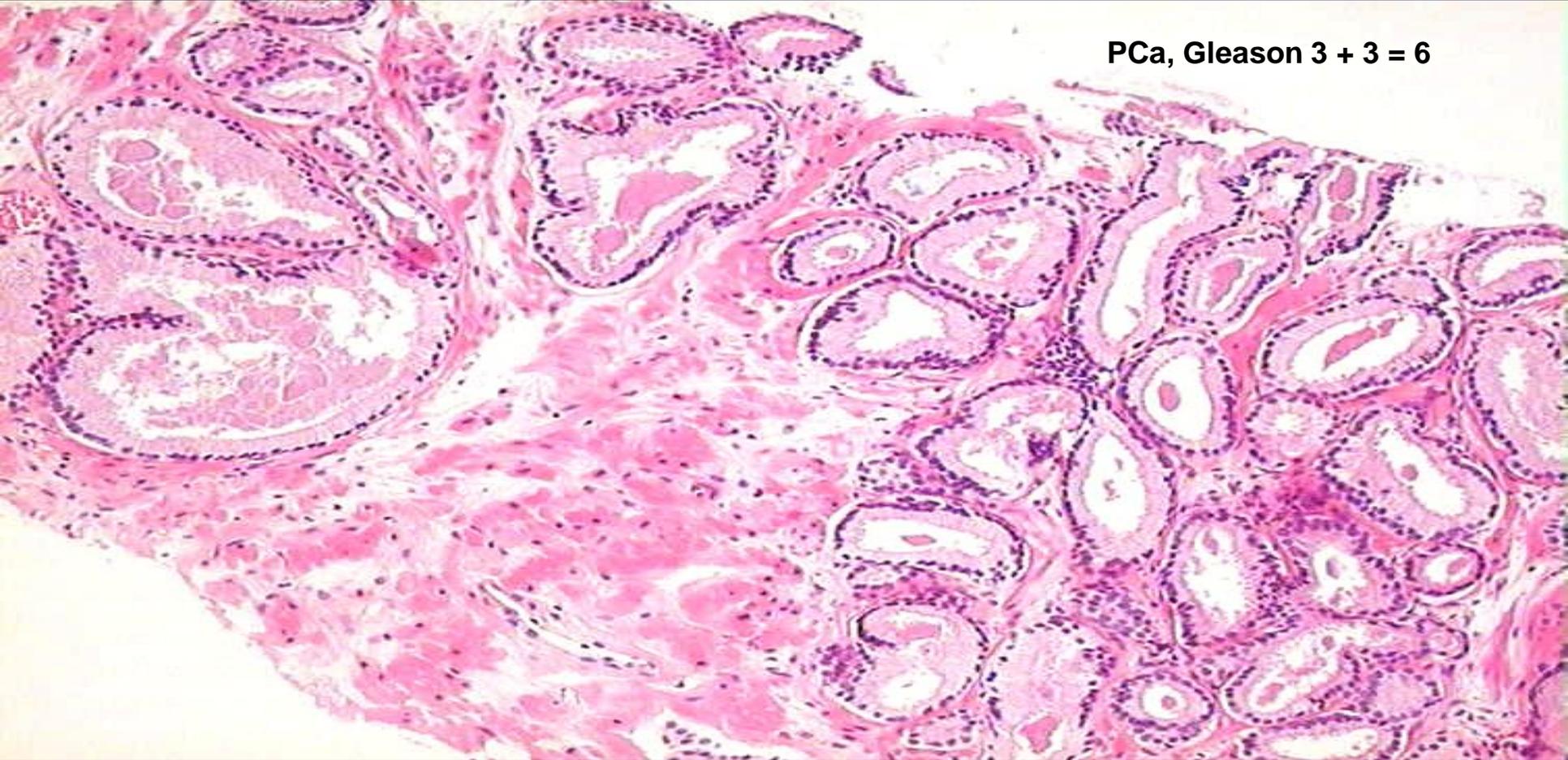
Eosinophiles Sekret

PCa, Gleason 3 + 3 = 6





Eosinophiles Sekret



PCa, Gleason 3 + 3 = 6



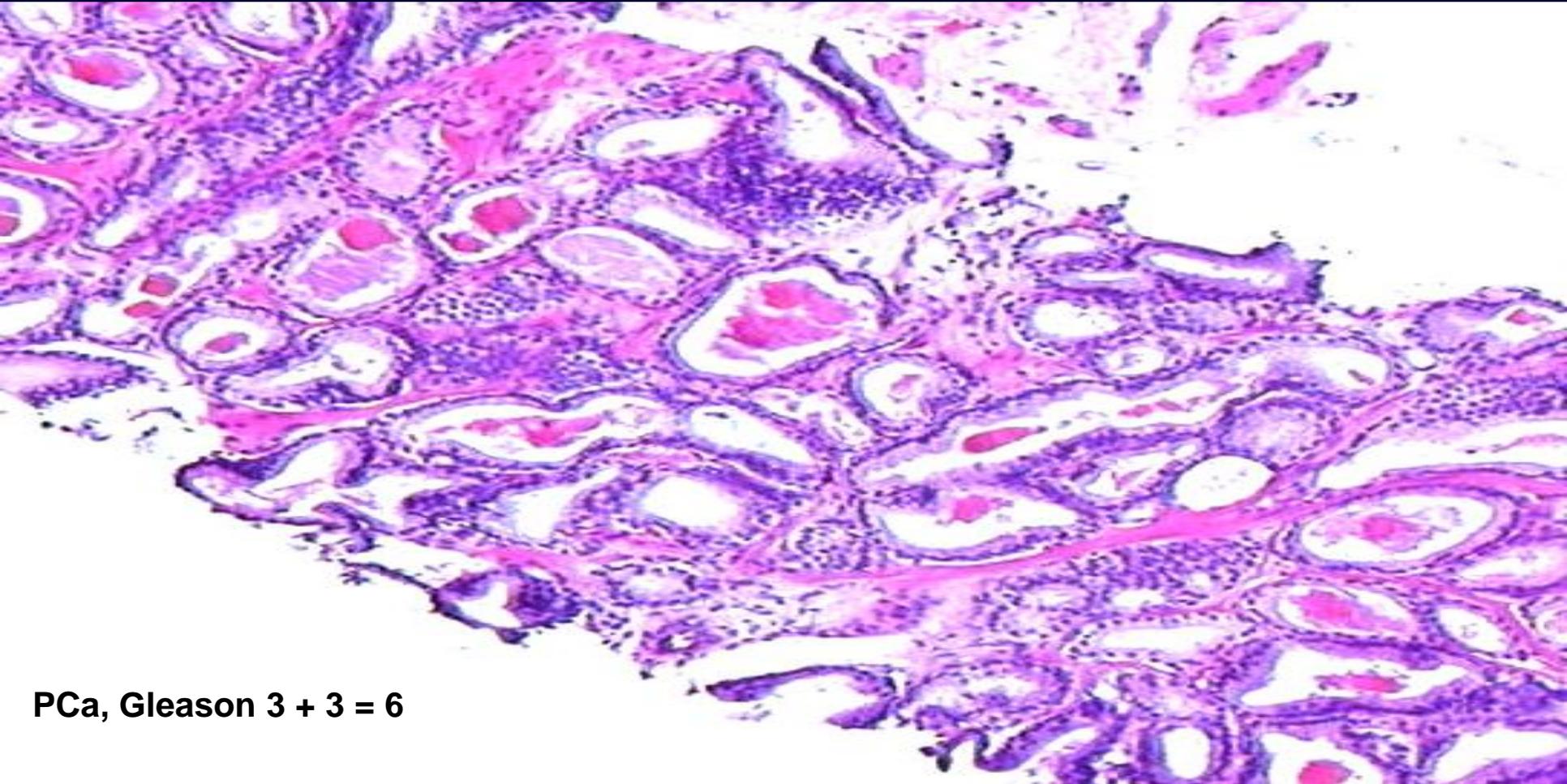
Kristalloide



PCa, Gleason 3 + 3 = 6



Eosinophiles Sekret und Kristalloide

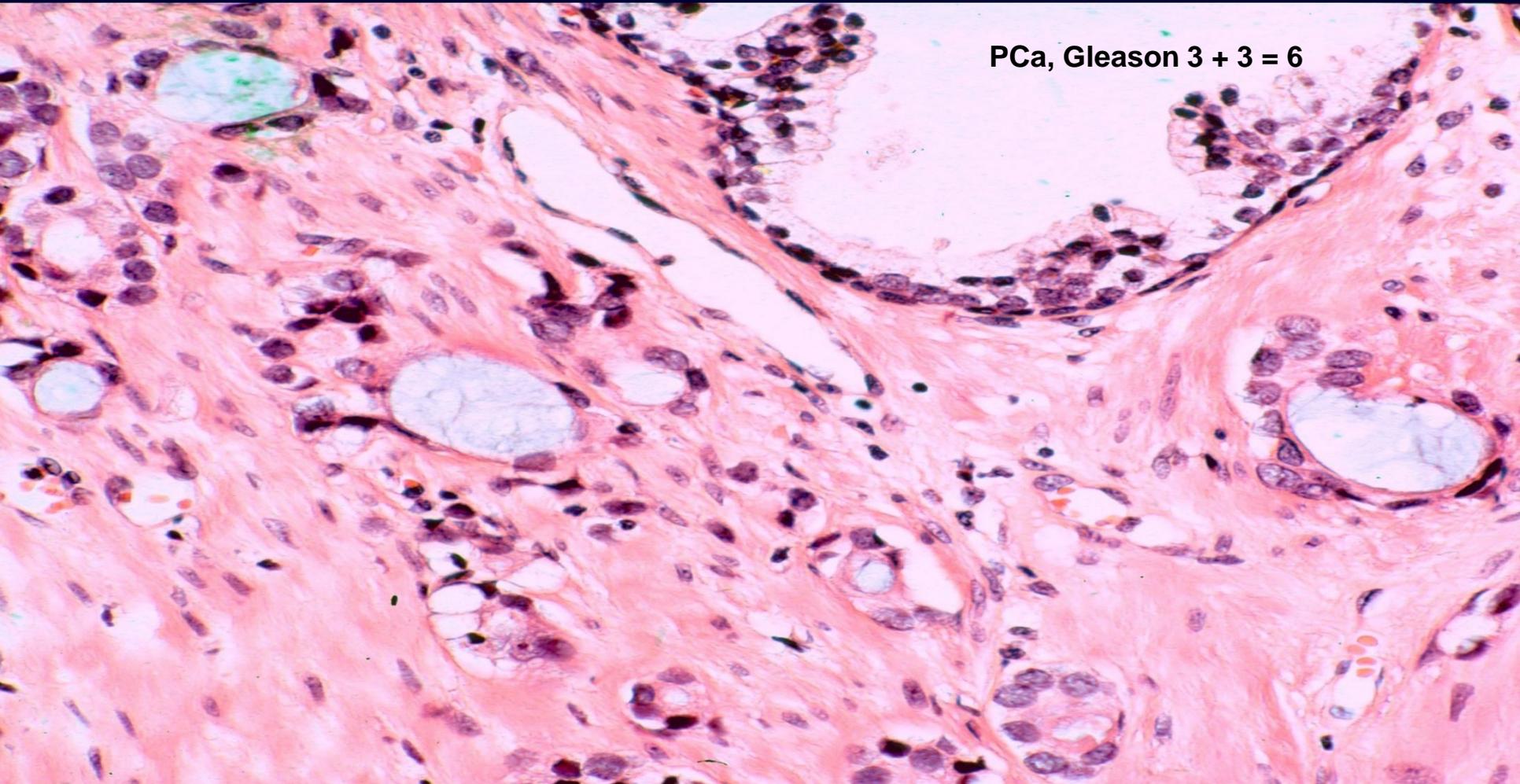


PCa, Gleason 3 + 3 = 6



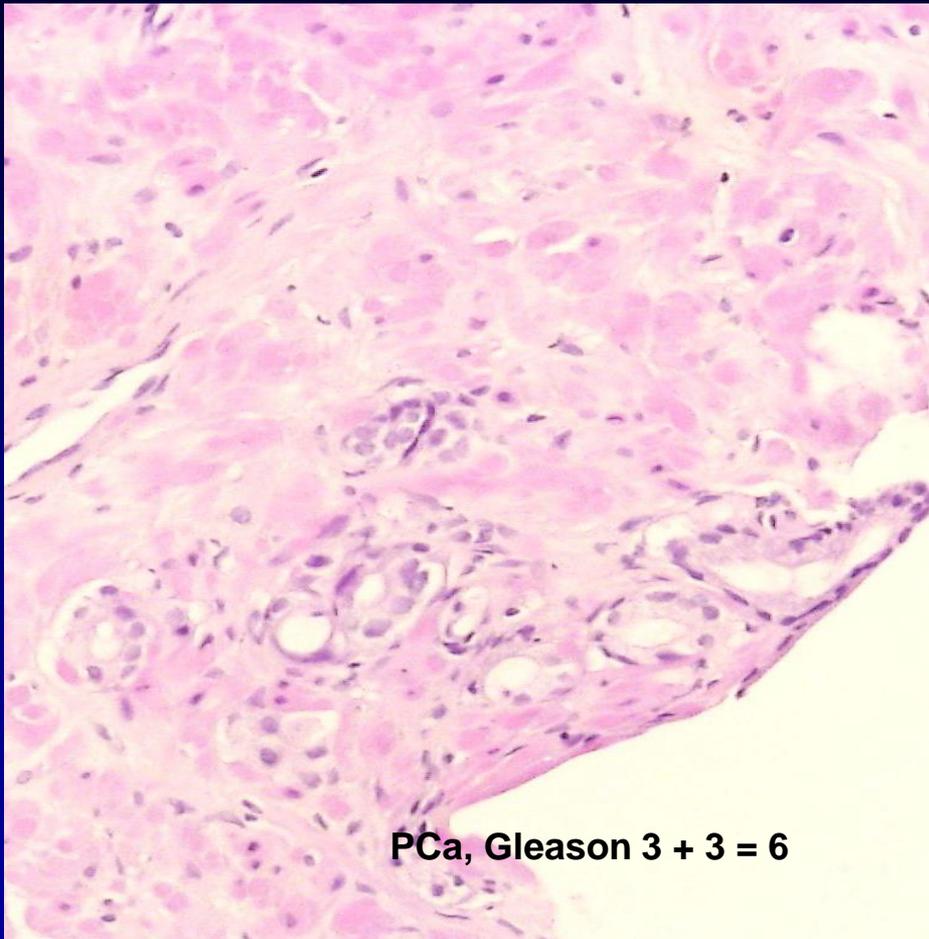
Luminaler (blauer) Schleim

PCa, Gleason 3 + 3 = 6

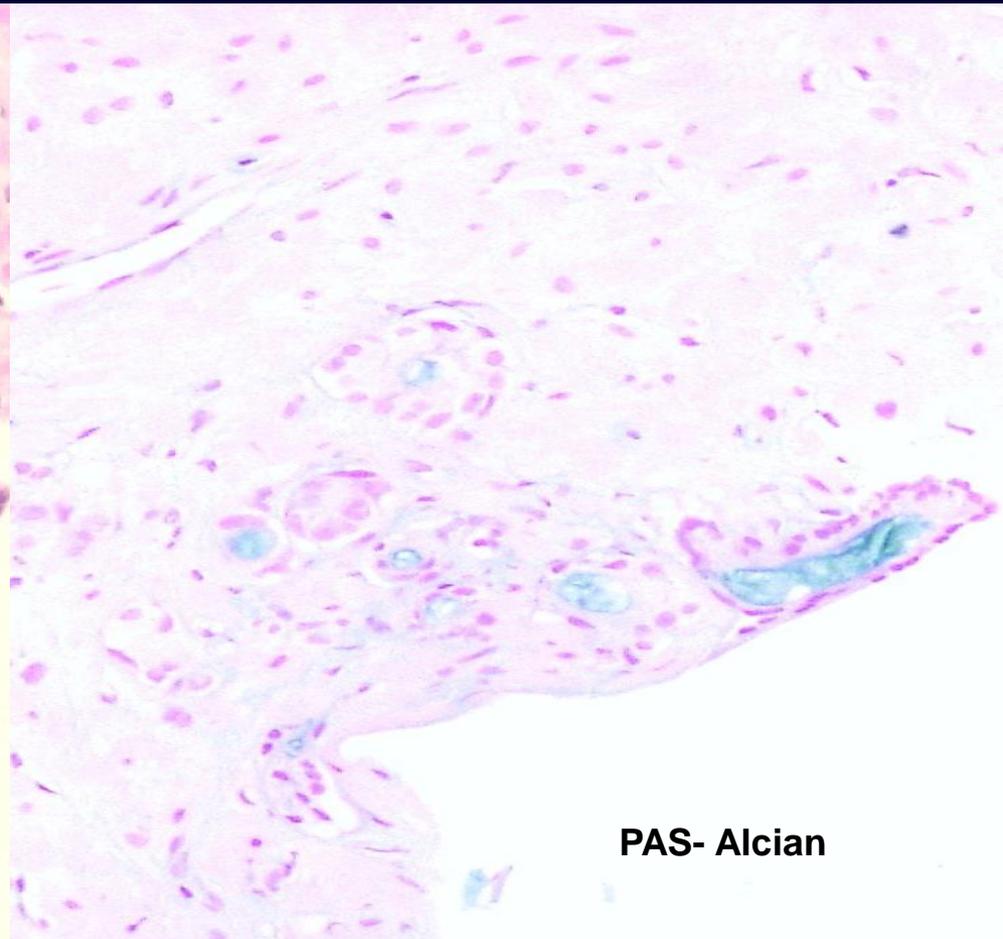




Luminaler Schleim



PCa, Gleason 3 + 3 = 6



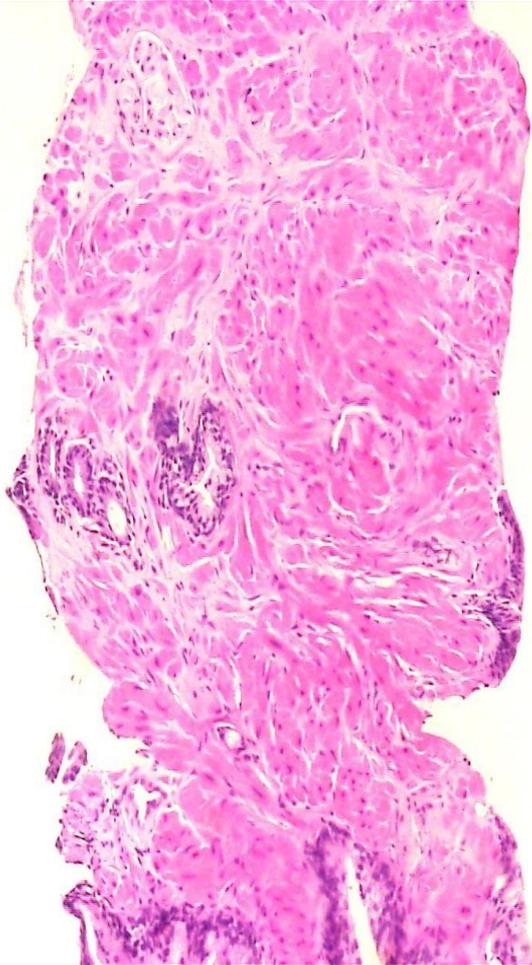
PAS- Alcian

In der PAS- Alcian lässt sich der luminaler Schleim besser darstellen als im H&E Schnitt

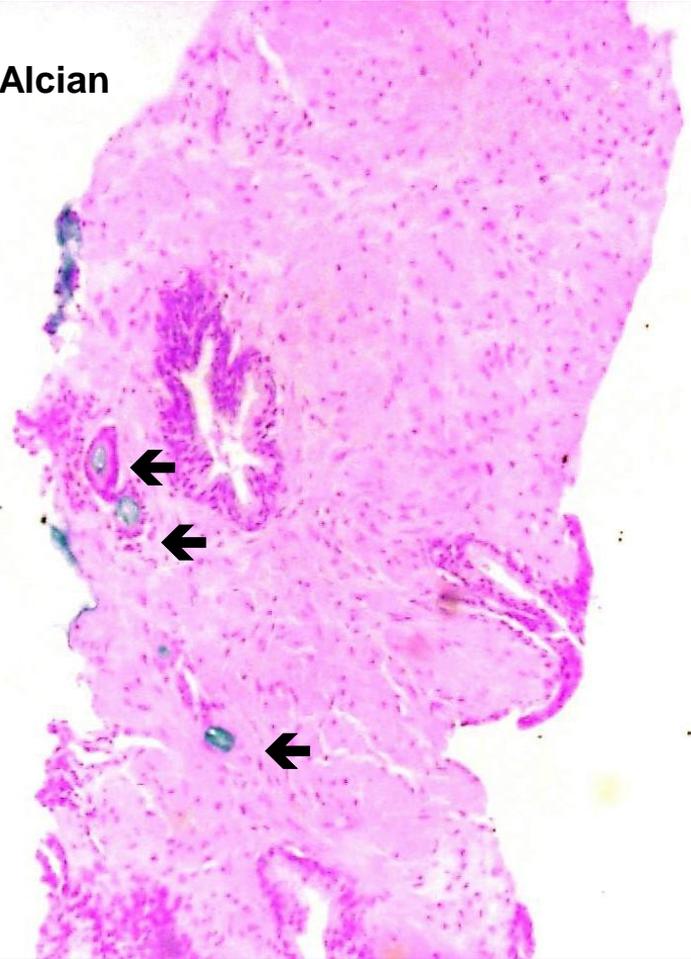


Luminaler Schleim

H&E



PAS- Alcian



Prostatakarzinom, übersehen im H&E Schnitt und detektiert in der PAS- Alcian



Diagnostische Kriterien

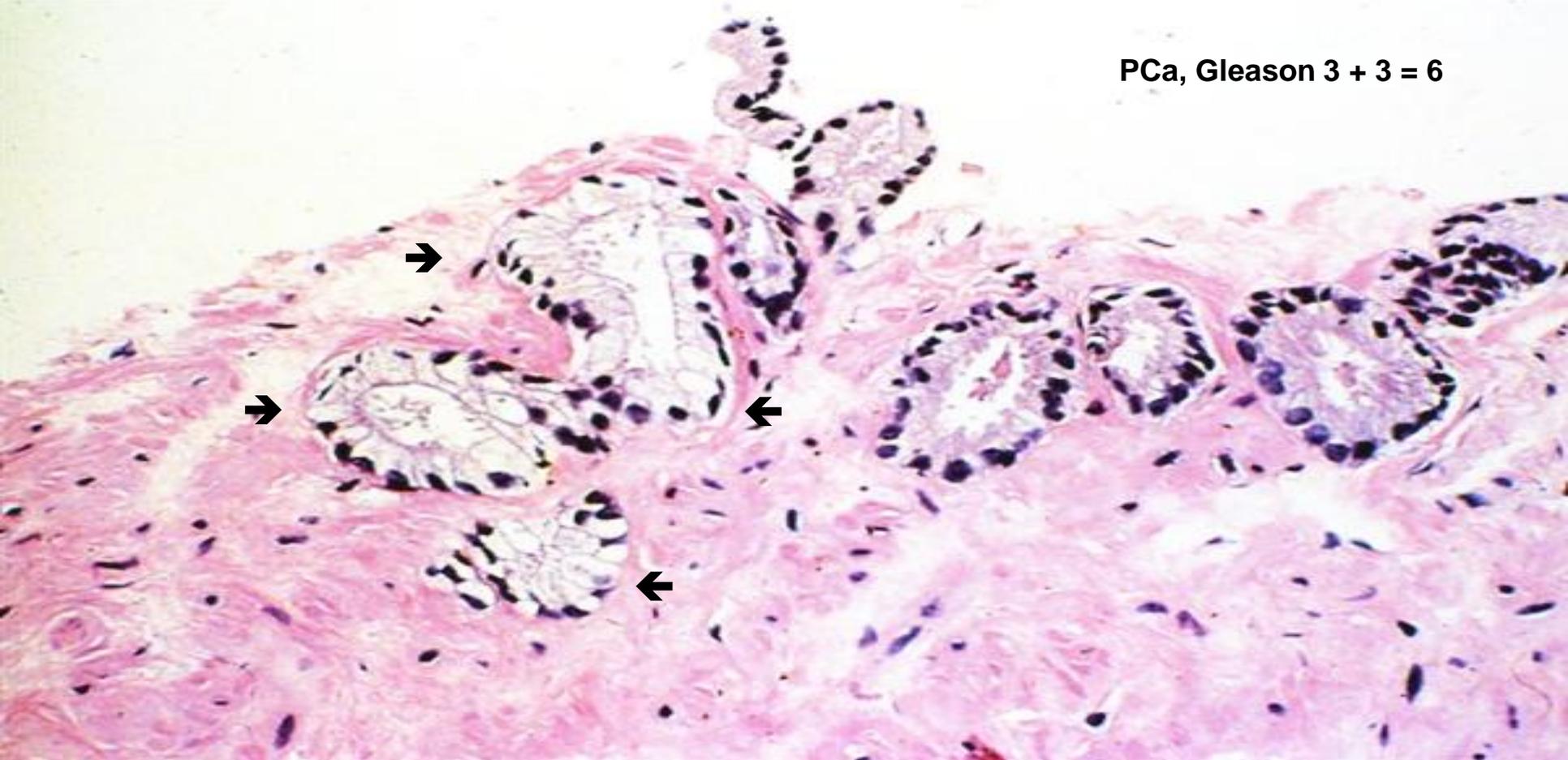
3. Amphophiles - rauchblaues Zytoplasma
(im Vergleich mit vorbestehenden Drüsen)

wichtiges Kriterium



Amphophiles Zytoplasma

PCa, Gleason 3 + 3 = 6



Prostatakarzinom mit rauchblauem Zytoplasma im Vergleich mit benignen (hellzelligen) Drüsen (→)



Diagnostische Kriterien

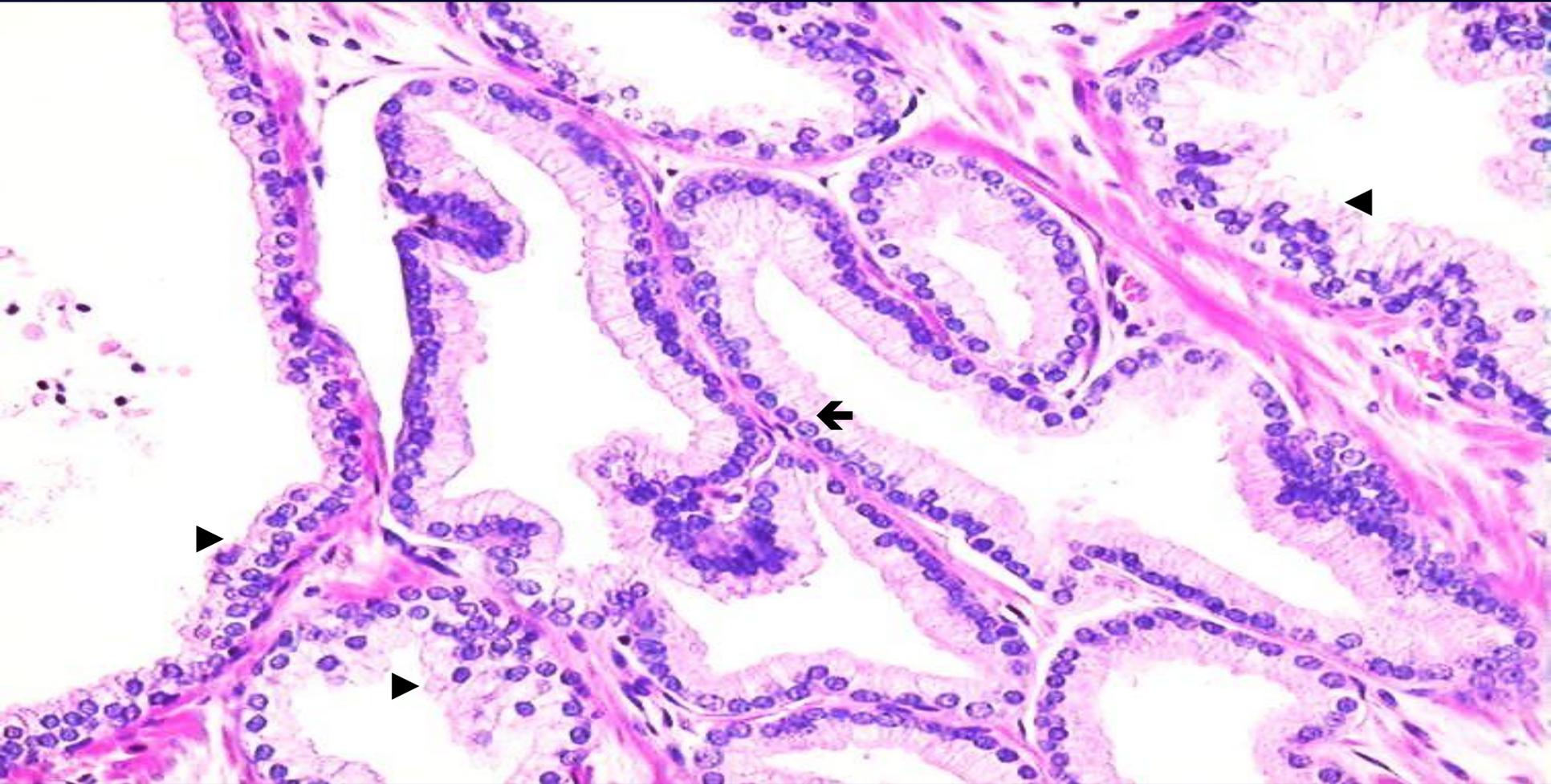
4. Kernveränderungen

- Kerngröße, Chromatingehalt
- Starre Kernreihe
- Prominente Nukleolen (>1,5 µm)

wichtiges Kriterium

fehlt aber in 25% der Fälle

- Wichtig ist der Vergleich mit vorbestehenden, benignen Drüsen



In den benignen Drüsen liegen die Kerne unregelmäßig verteilt (▲); in den Tumordrüsen bilden die Kerne eine starre Linie →)



Nukleolen

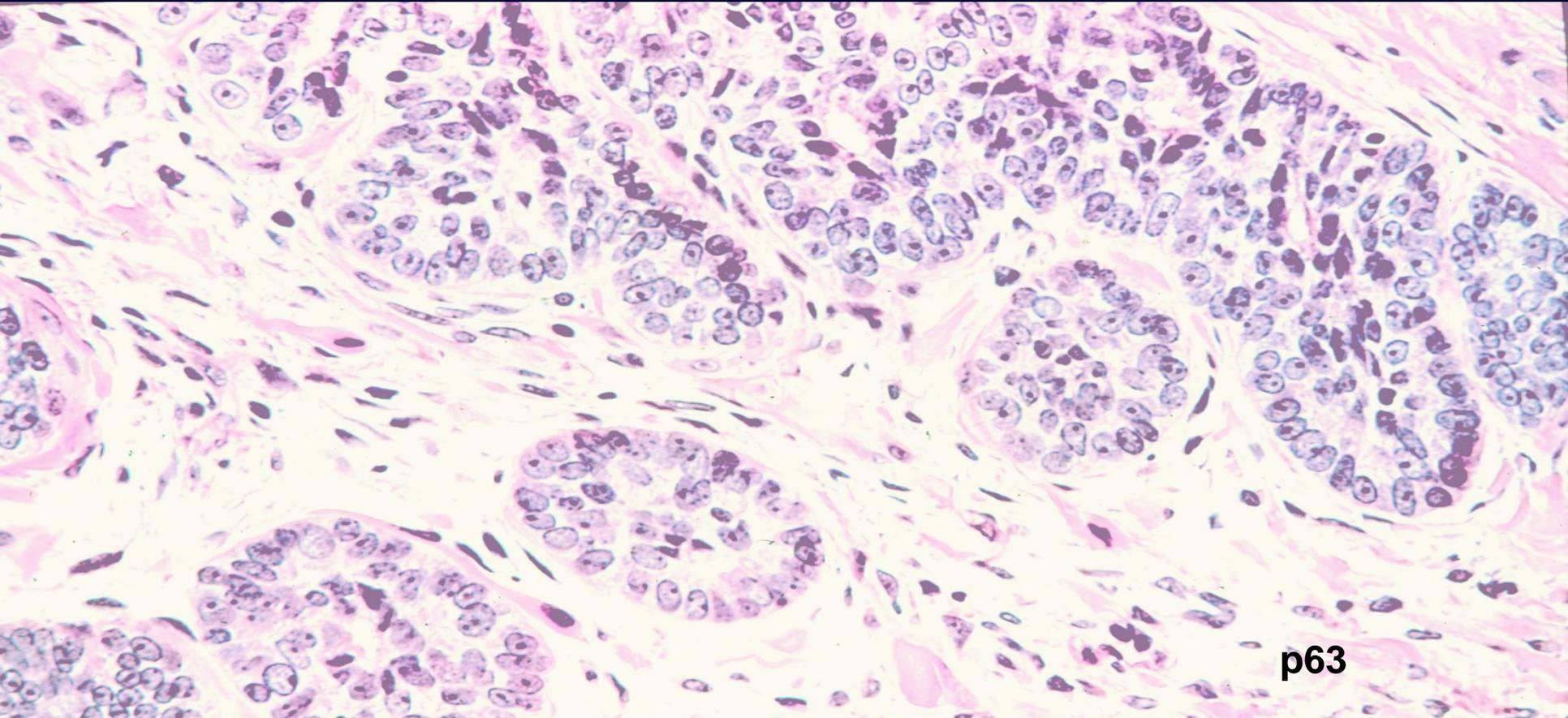
Atrophisches PCa

PCa, Gleason 3 + 3 = 6

Nukleolen sind ein wichtiges Kriterium, das aber in 25% kleiner PCa Infiltrate nicht nachweisbar ist



Nukleolen



Atypische Basalzellhyperplasie mit prominenten Nukleolen

Nukleolen sind kein beweisendes Kriterium für das PCa



Diagnostische Kriterien

5. Immunhistochemische Kriterien

- fehlende Basalzeldifferenzierung
(Basalzellmarker) → obligat
- Expression von AMACR (P504-S) und ERG
→ wichtiges Kriterium, aber nicht obligat



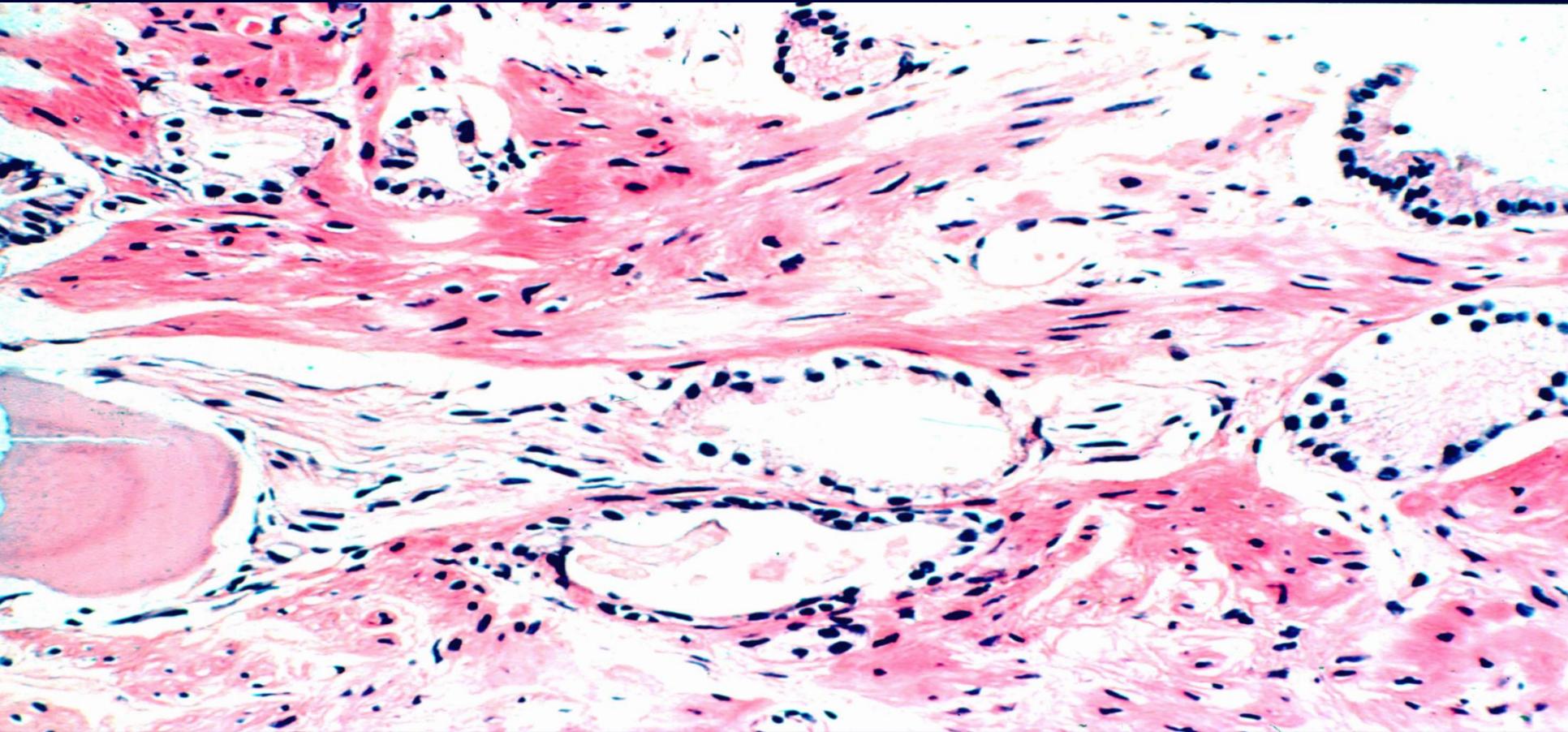
Diagnostische Kriterien

6. Perineuralscheideninvasion (PNI)

- diagnostisch, nur wenn die Tumordrüsen den Nerv umschließen



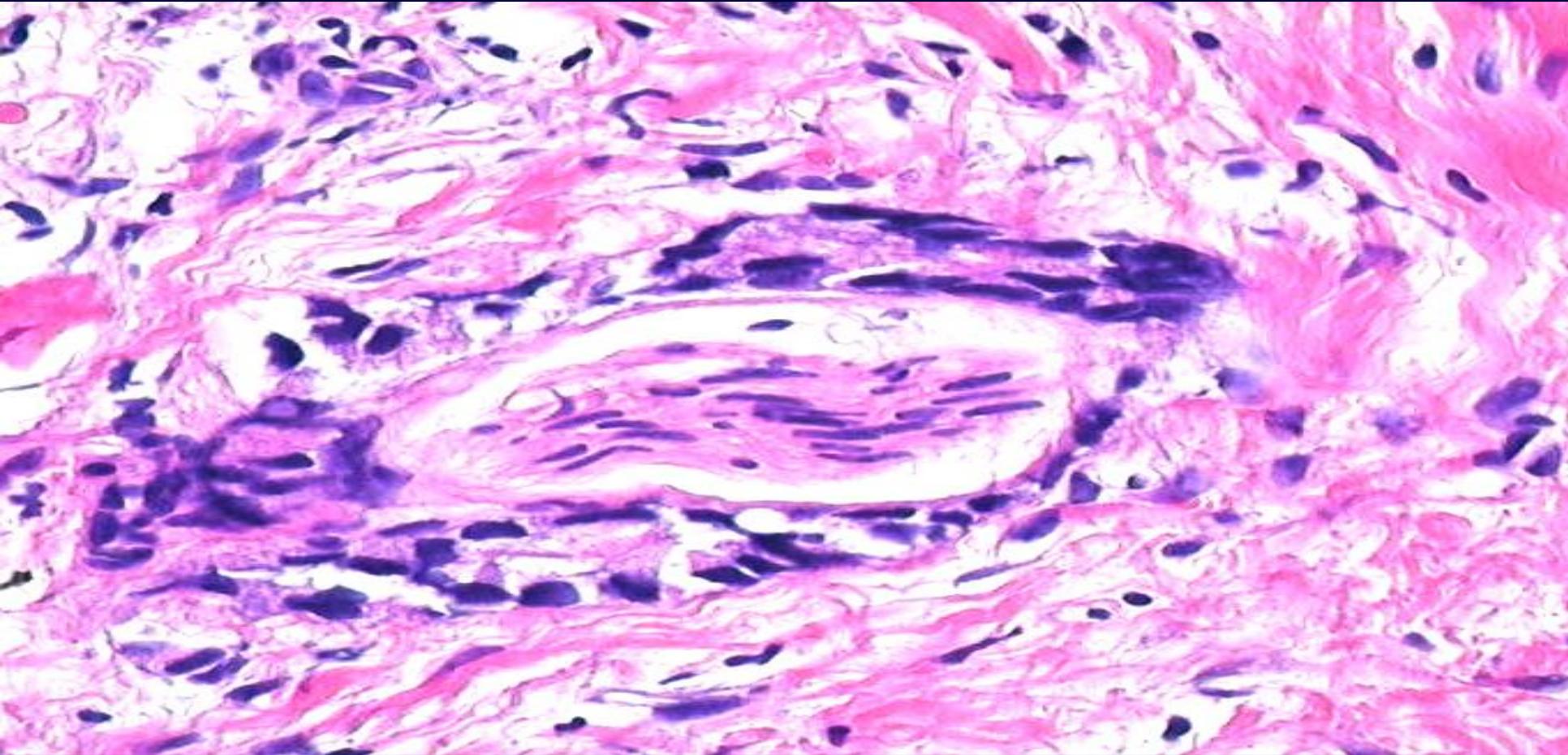
Sog. benigne PNI



Benigenen Drüsen liegen am Nerv ohne diesen zu umschließen; keine echte PNI



Zirkumferenzielle PNI



Die zirkumferenzielle PNI ist ein beweisendes Kriterium



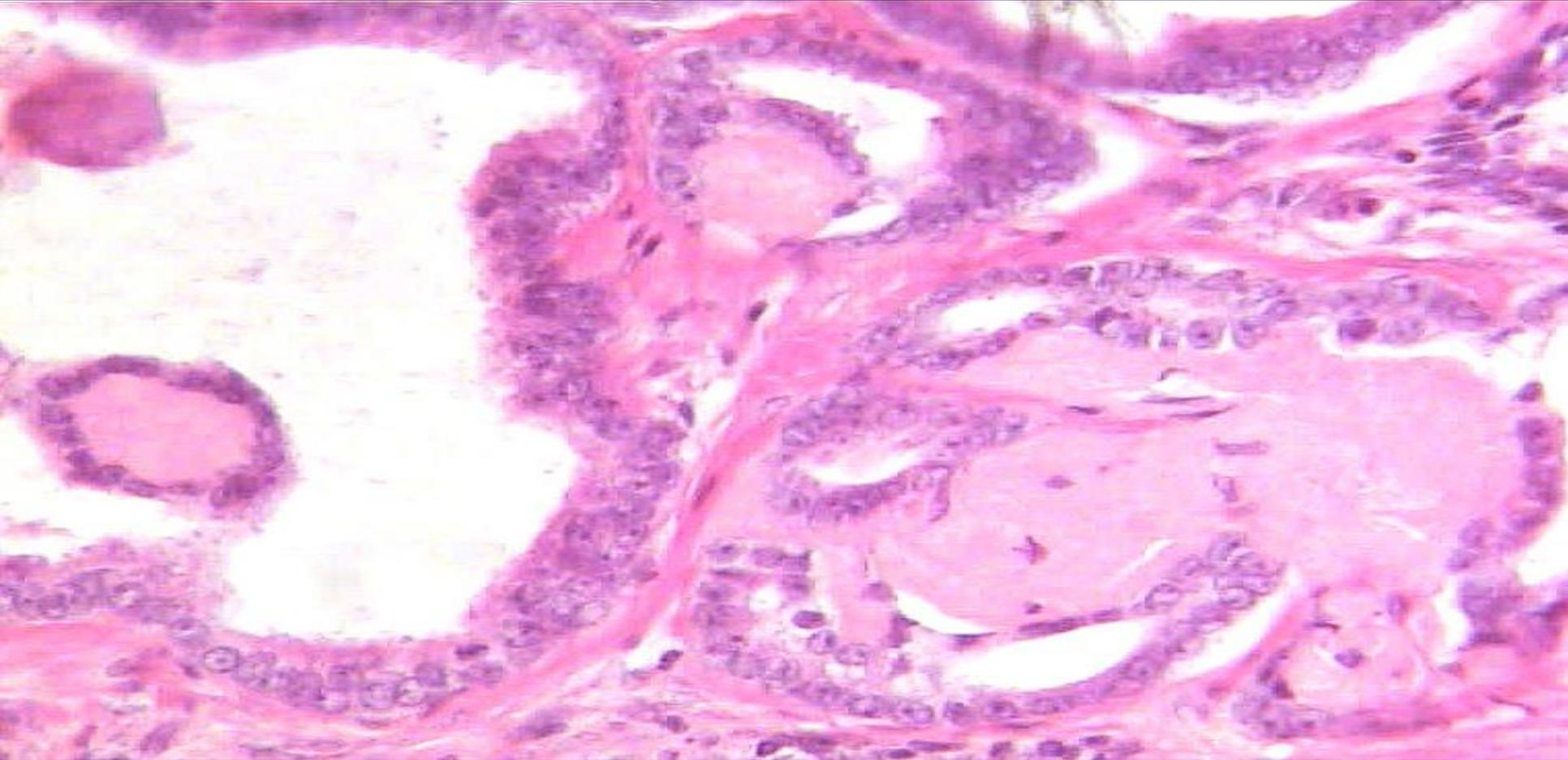
Diagnostische Kriterien

7. kollagene Mikroknötchen, muzinöse Fibroplasie

- seltenes, aber beweisendes Kriterium für das Vorliegen eines PCa
- DD: Amyloidose der Samenblase oder Ductus ejaculatorius

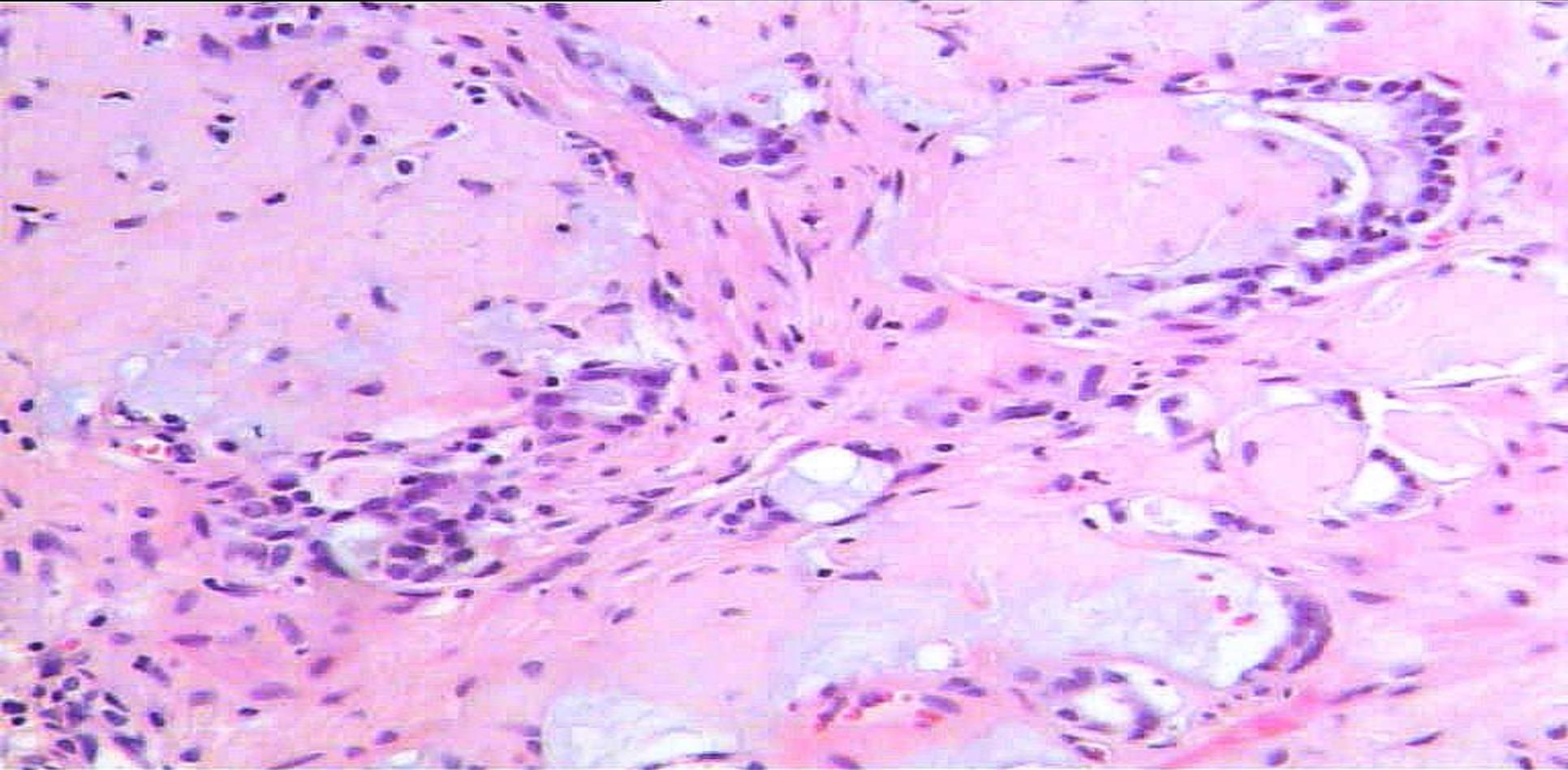


Kollagene Mikroknötchen



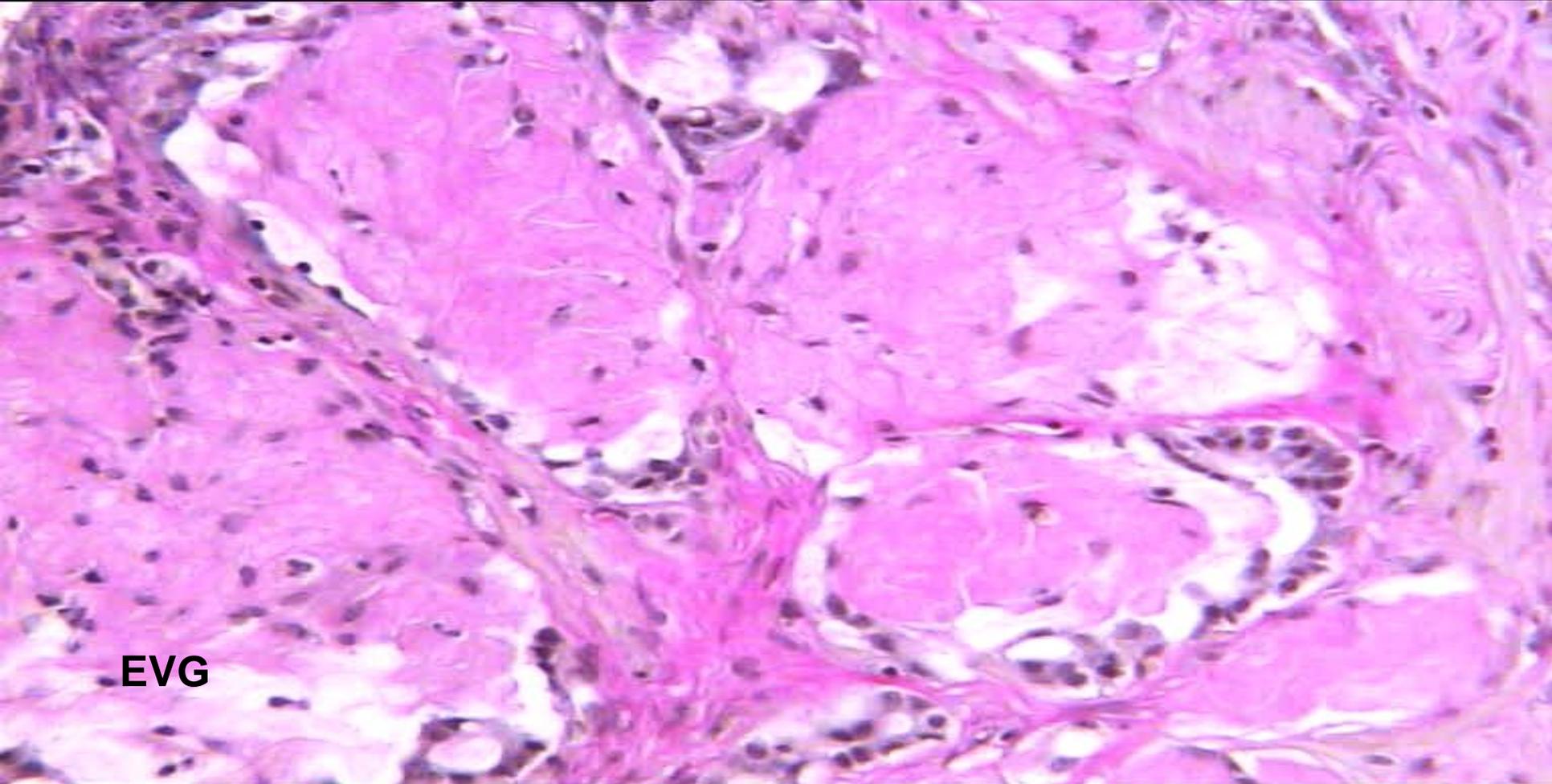


Muzinöse Fibroplasie





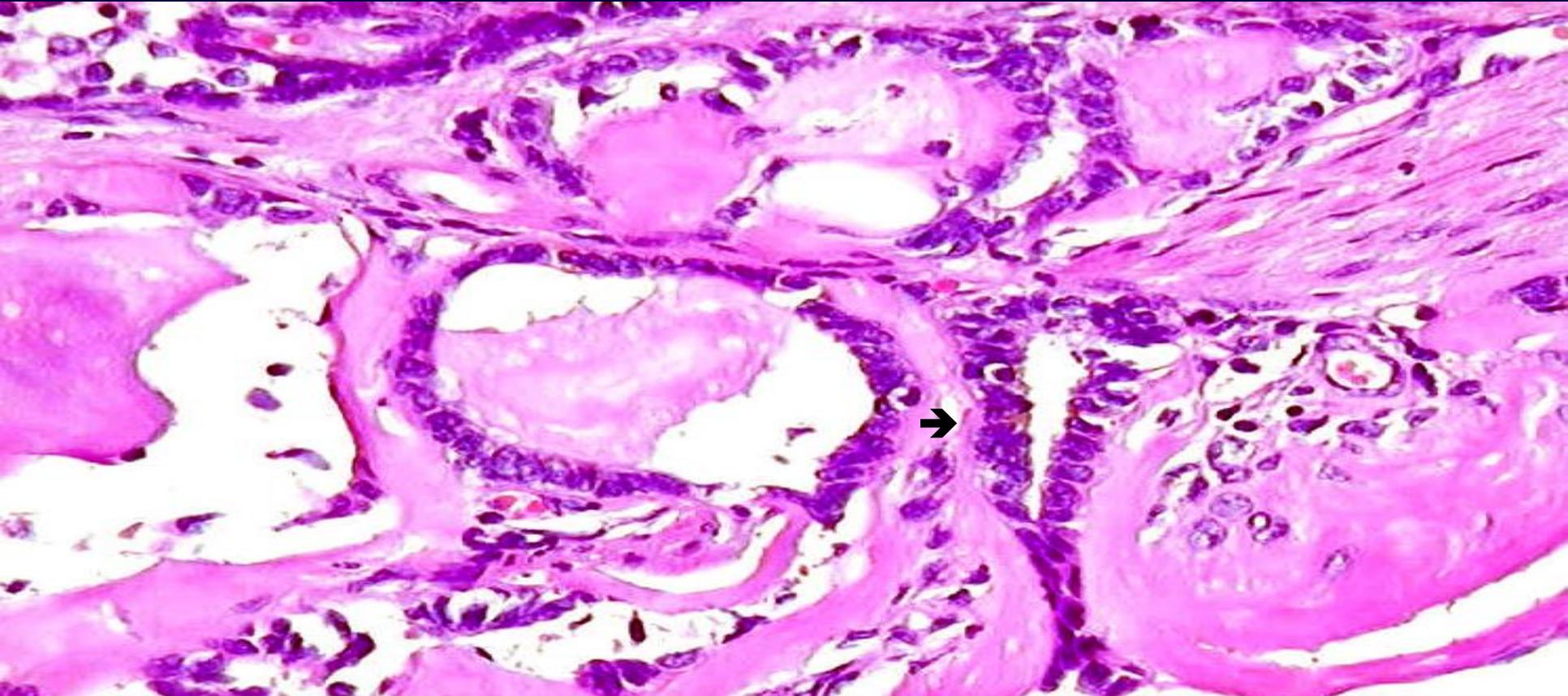
Kollagene Mikroknötchen in der EVG



EVG



Amyloidose Ductus ejaculatorius, Samenblase



Pigmentiertes Epithel →



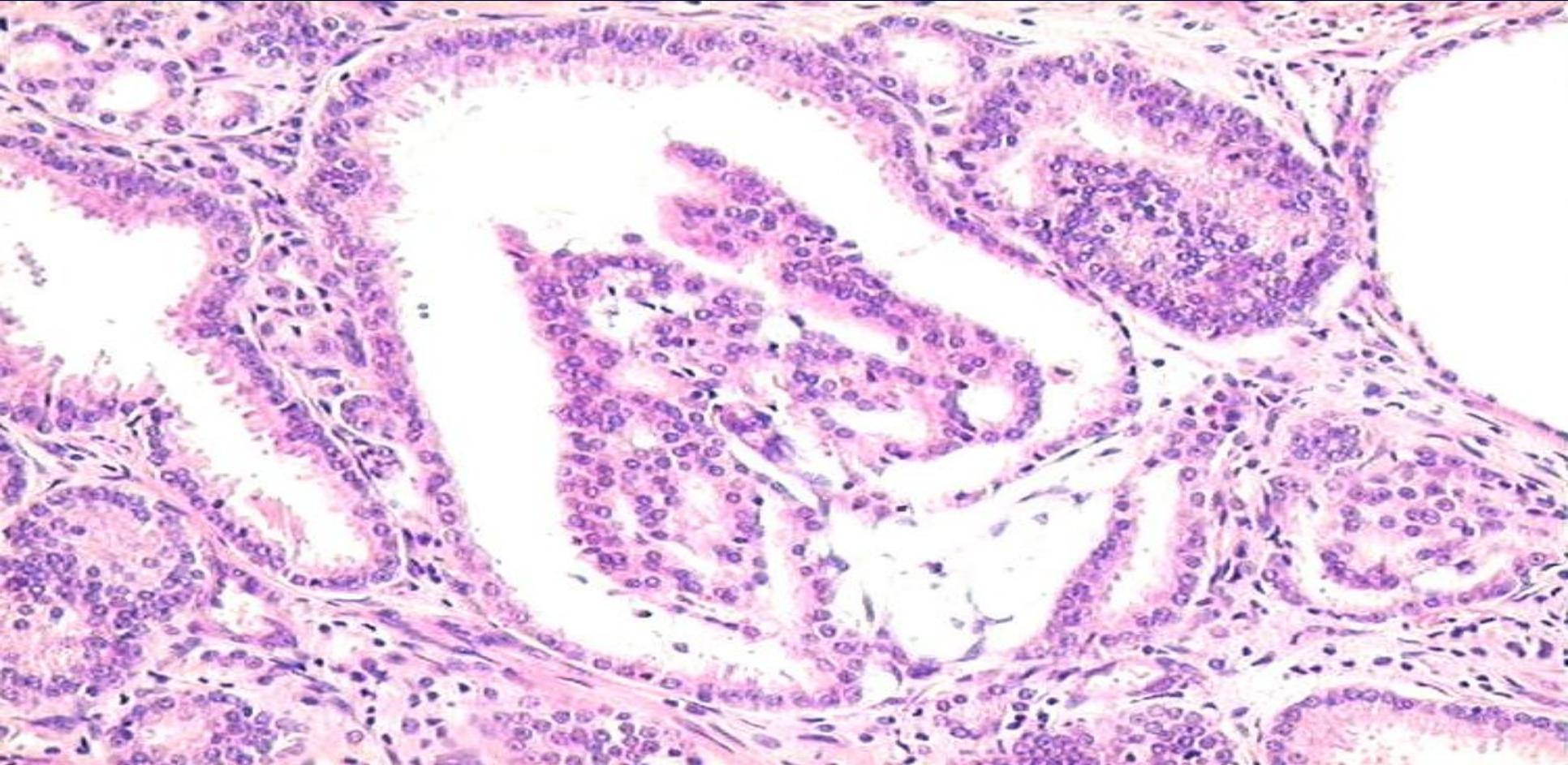
Diagnostische Kriterien

8. Glomeruloide Proliferationen

- eher seltenes, aber beweisendes Kriterium für das Vorliegen eines PCa
- Glomeruloide Muster entsprechen dem Gleason Grad 4



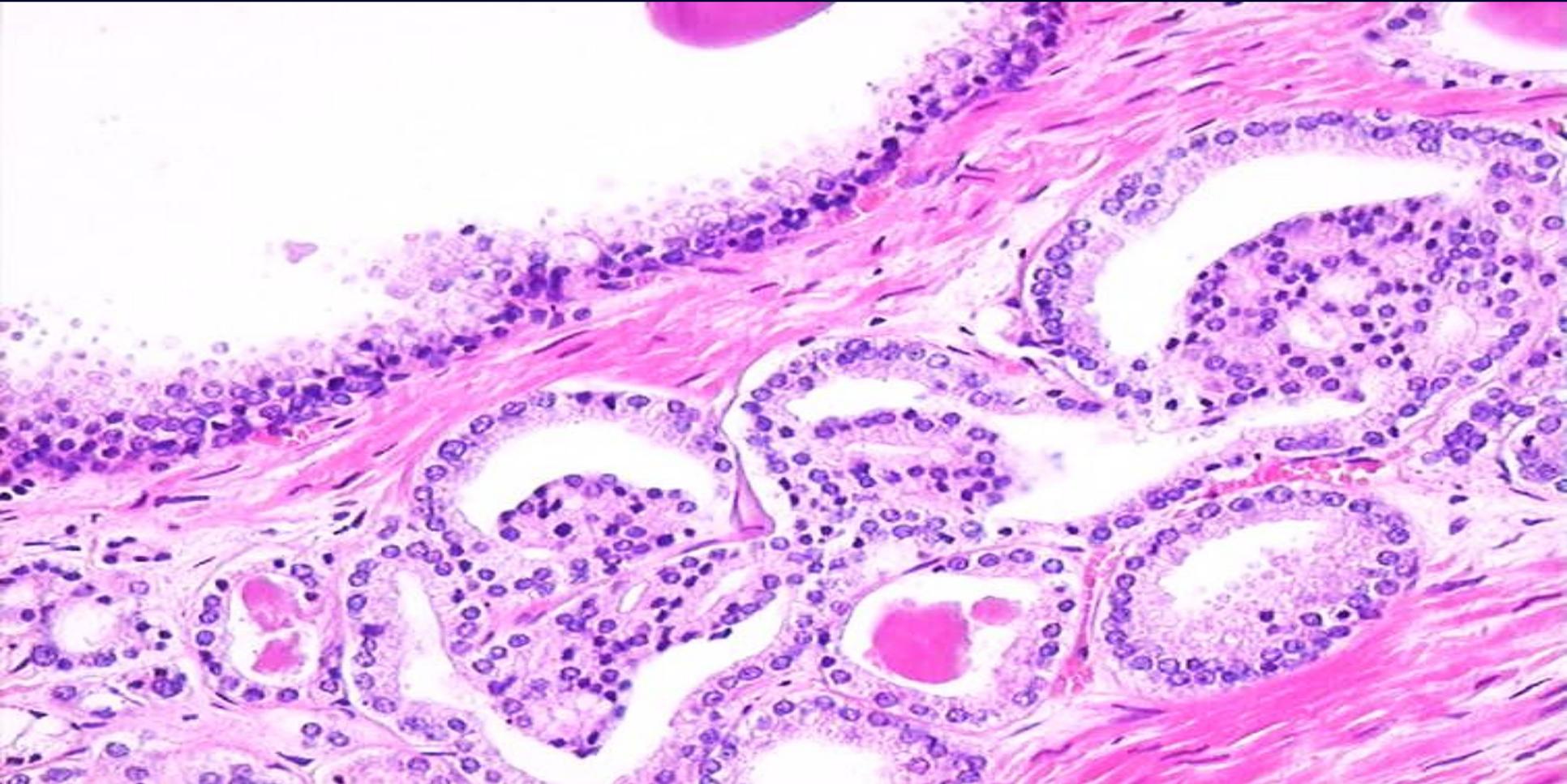
Glomeruloide Muster



Diese karikieren ein Glomerulum und sind Vorstufen kribriformer Muster



Glomeruloide Muster





Diagnostische Kriterien

9. Ausschluss benigner mikroazinärer Läsionen

Stanzbiopsie

- Atrophie
- Basalzellhyperplasie
- Benigne mikroazinäre Läsionen

TUR

- AAH
- Basalzellhyperplasie

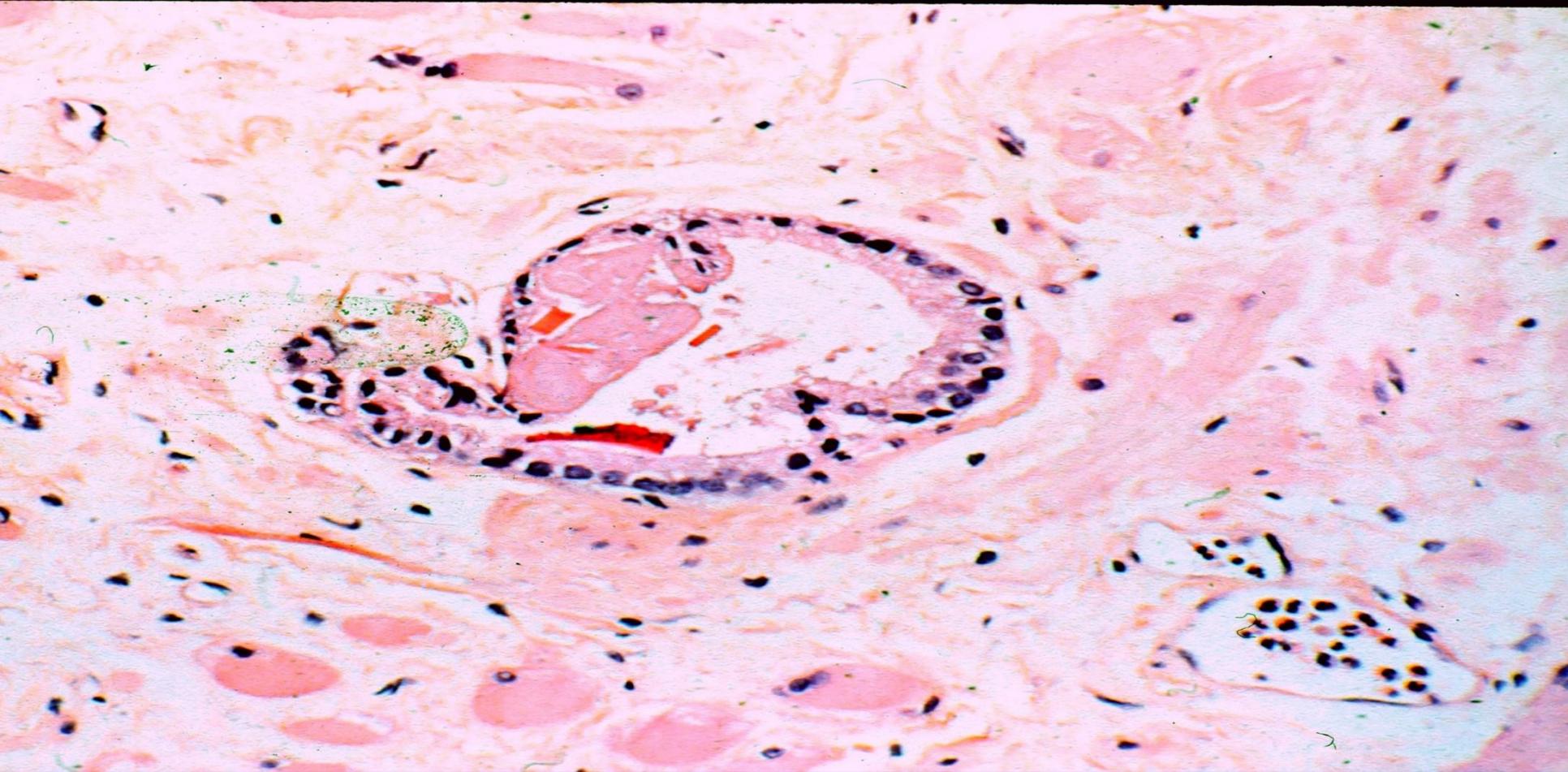
Siehe Beitrag: Differentialdiagnose des PCa



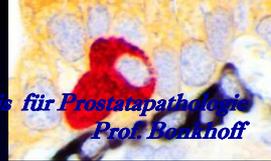
Wo liegt die diagnostische Schwelle für die Diagnose des PCa?

ist abhängig von :

- Diagnostischen Sicherheit und Erfahrung des Pathologen
- Qualität des H&E- Schnittes
- Qualität der IHC
- Anzahl der erfassten Tumordrüsen



Eine Drüse, die quasi alle Kriterien eines PCa erfüllen. Bei einer Drüse ist jedoch eine 100%ige diagnostische Sicherheit nicht gegeben



ASAP **atypical small acinar proliferation**

- verdächtig, aber nicht beweisend für ein Prostatakarzinom
- Häufigkeit: <5% der Stanzbiopsien (in Referenzzentren)
- High risk Läsion: 30-50% PCa in der Folgebiopsie

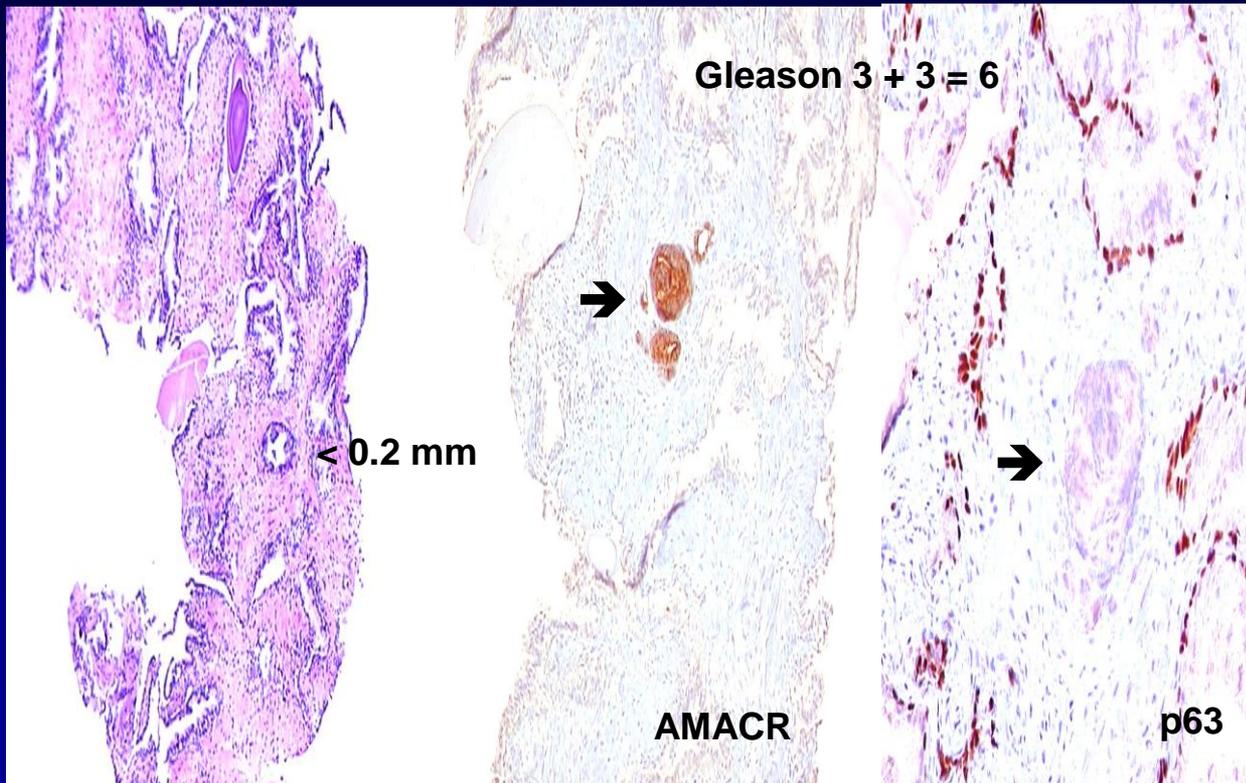
→ →

- evtl. Referenzpathologie / Zweitmeinung
- Rebiopsie: 3x gleiche Lokalisation + 2x angrenzende Regionen

ASAP ist eine diagnostische Unsicherheit!



In den meisten Fällen kann man sich festlegen, wenn der Befund immunhistochemisch abgeklärt werden kann



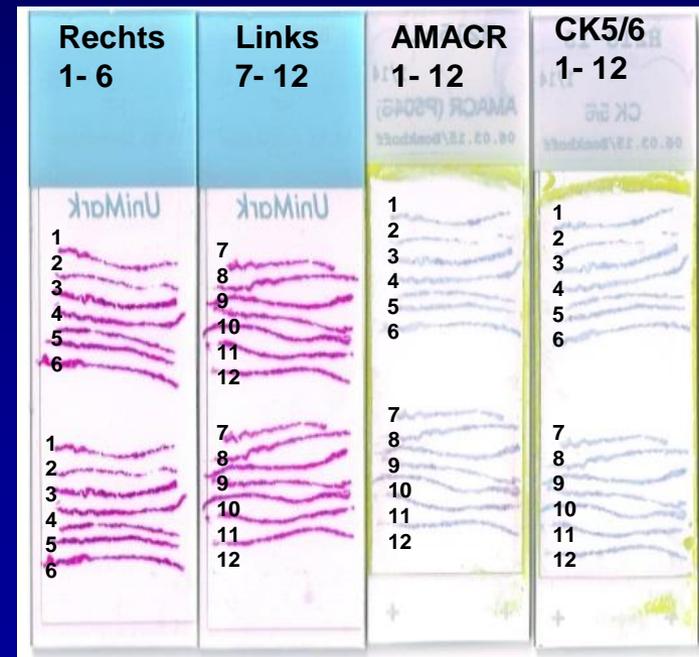
Bei derartigen Mikroläsionen steht einem die Immunhistochemie (IHC) aber nur dann zur Verfügung, wenn für jede Stanzbiopsie routinemäßig zwei Leerschnitte für die IHC bereitgestellt werden. Durch eine Multicore Einbettung ließe sich der Aufwand und die Kosten erheblich reduzieren.



Seitengetrennte Multicore- Einbettung

- Stanzbiopsien werden seitengetreunt in zwei Paraffinblöcke eingebettet (rechts 1- 6 und links 7-12)
- Pro Block werden routinemäßig 2- 3 Leerschnitte für die Immunhistochemie bereitgestellt

Mit diesem Verfahren können die meisten Mikroläsionen bei Bedarf mit nur zwei immunhistochemischen Färbungen abgeklärt werden





Kriterien, die gegen ein Prostatakarzinom sprechen

1. Entzündung

- Störung der Histoarchitektur
- Basalzellhyperplasie
- reaktive Kernveränderungen

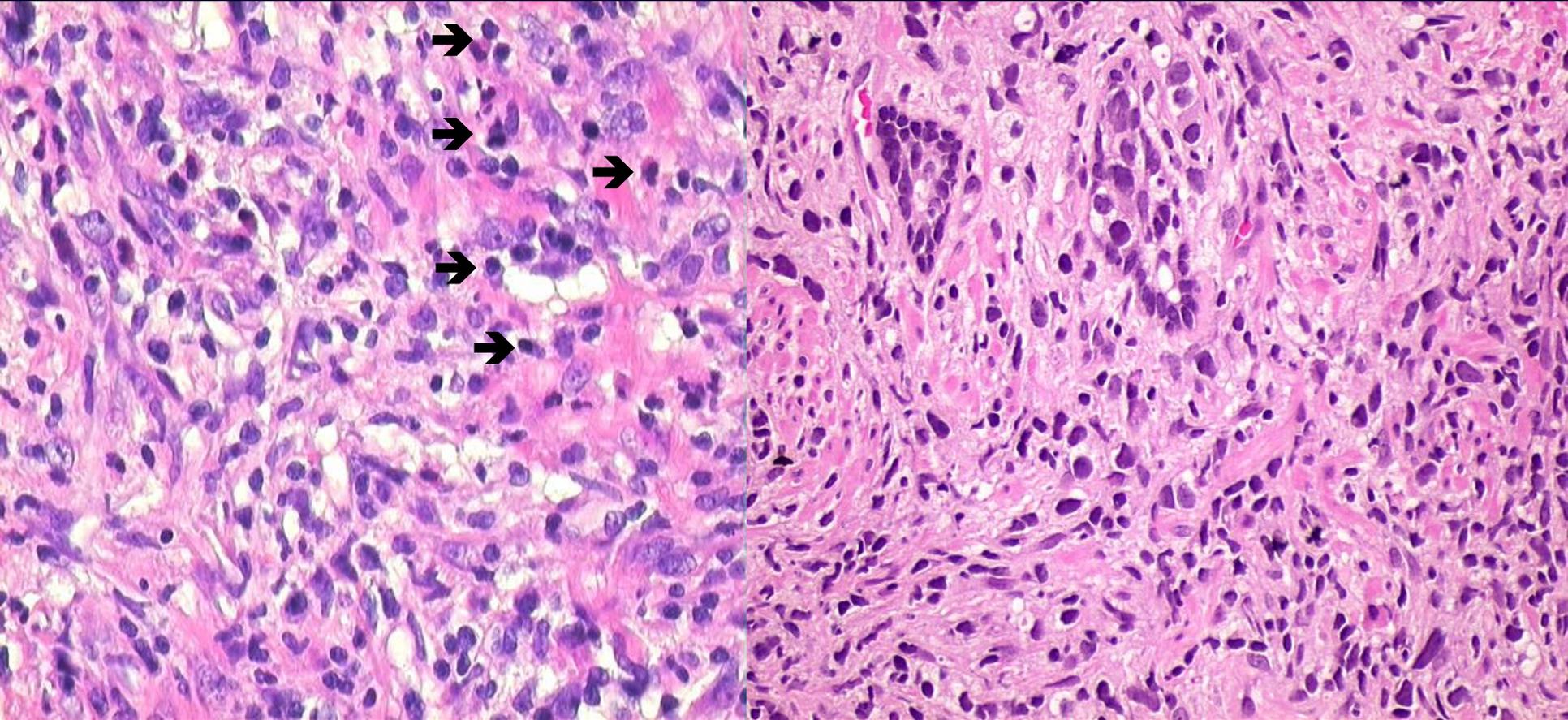
Das gewöhnliche PCa zeigt keine entzündliche Stromareaktion

Eine entzündliche Stromareaktion spricht primär gegen ein PCa



Granulomatöse Prostatitis

PCa, Gleason 5 + 5 = 10



Granulomatöse Prostatitis mit zahlreichen Plasmazellen →

Keine Plasmazellen oder Eosinophile



Kriterien, die gegen ein Prostatakarzinom sprechen

2. Zellreiches (hyperplastisches) Stroma spricht eher für

- Basalzellhyperplasie
- Atypische adenomatöse Hyperplasie
- Sklerosierende Adenose

Hyperplastische Prostataläsionen haben typischerweise ein zellreiches (hyperplastisches) Stroma

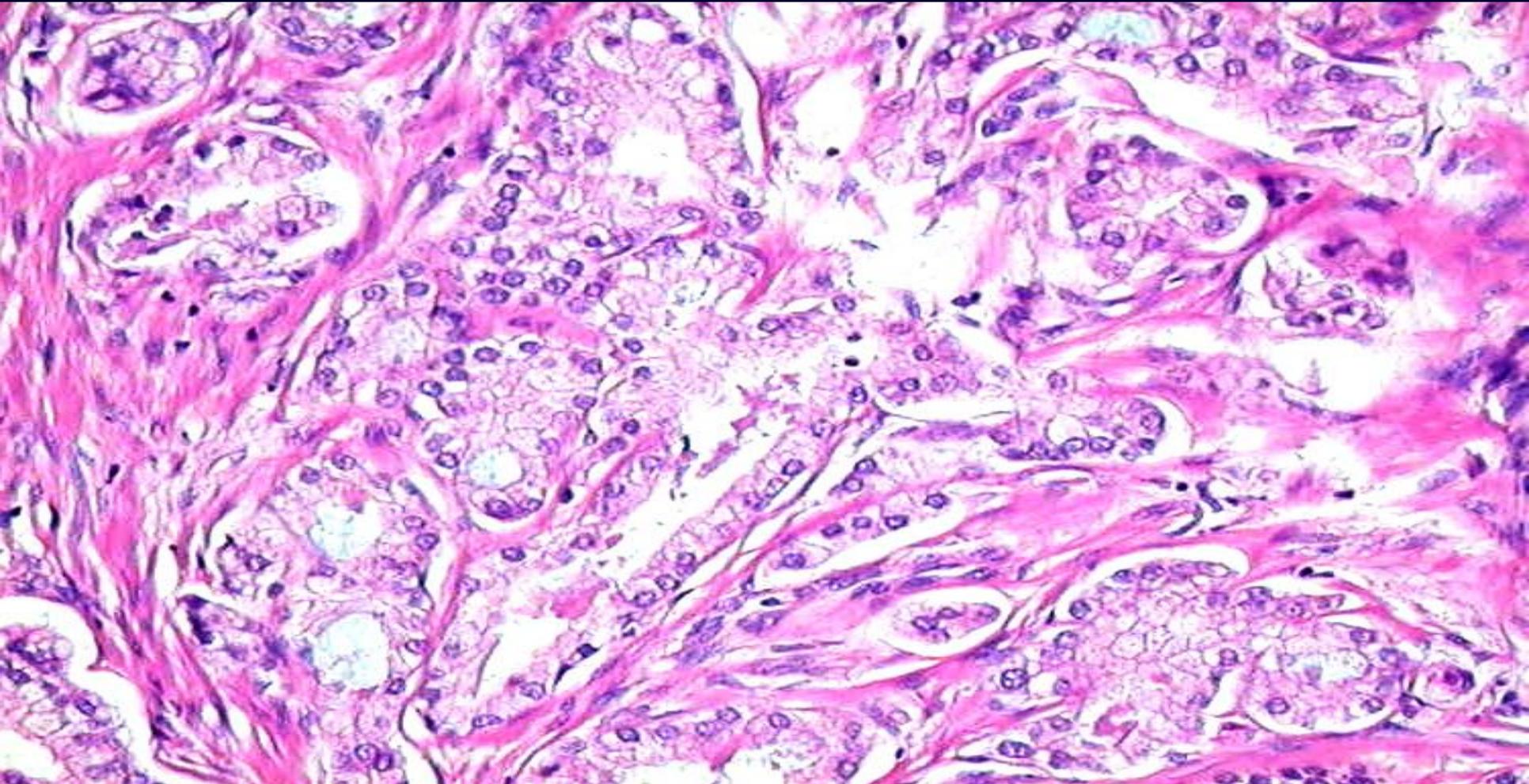


Was heißt „zellreiches“ Stroma?

- **relativer Begriff**
- **wichtig ist der Vergleich innerhalb und außerhalb der suspekten Läsion**
- **Epithel- Stroma- Grenze ist unscharf und verwischt**
- **Basalzellen lassen sich von Stromazellen schlecht abgrenzen**



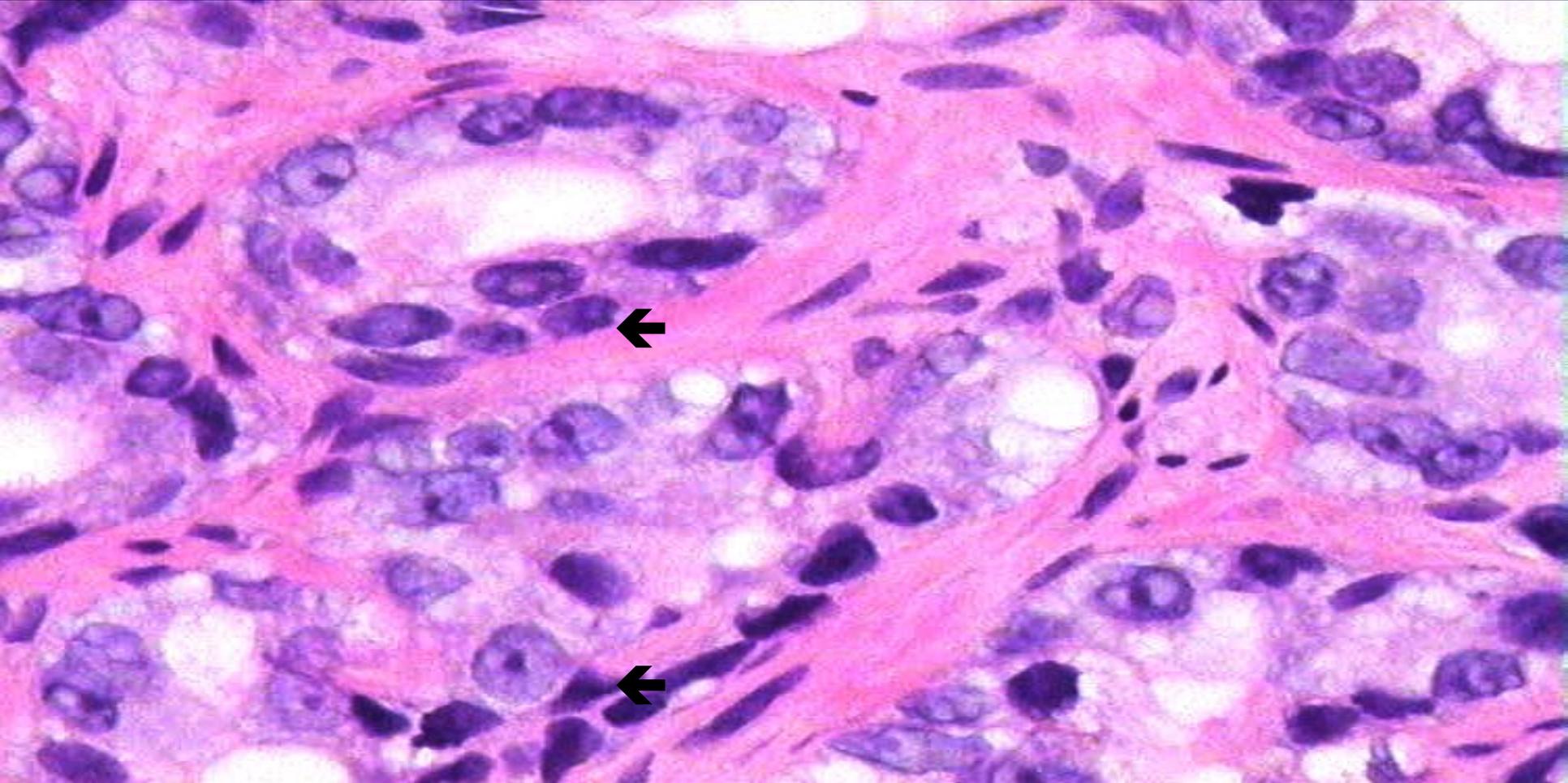
AAH



Auffällig ist das zellreiche Stroma und die unscharfe Epithel- Stroma- Grenze



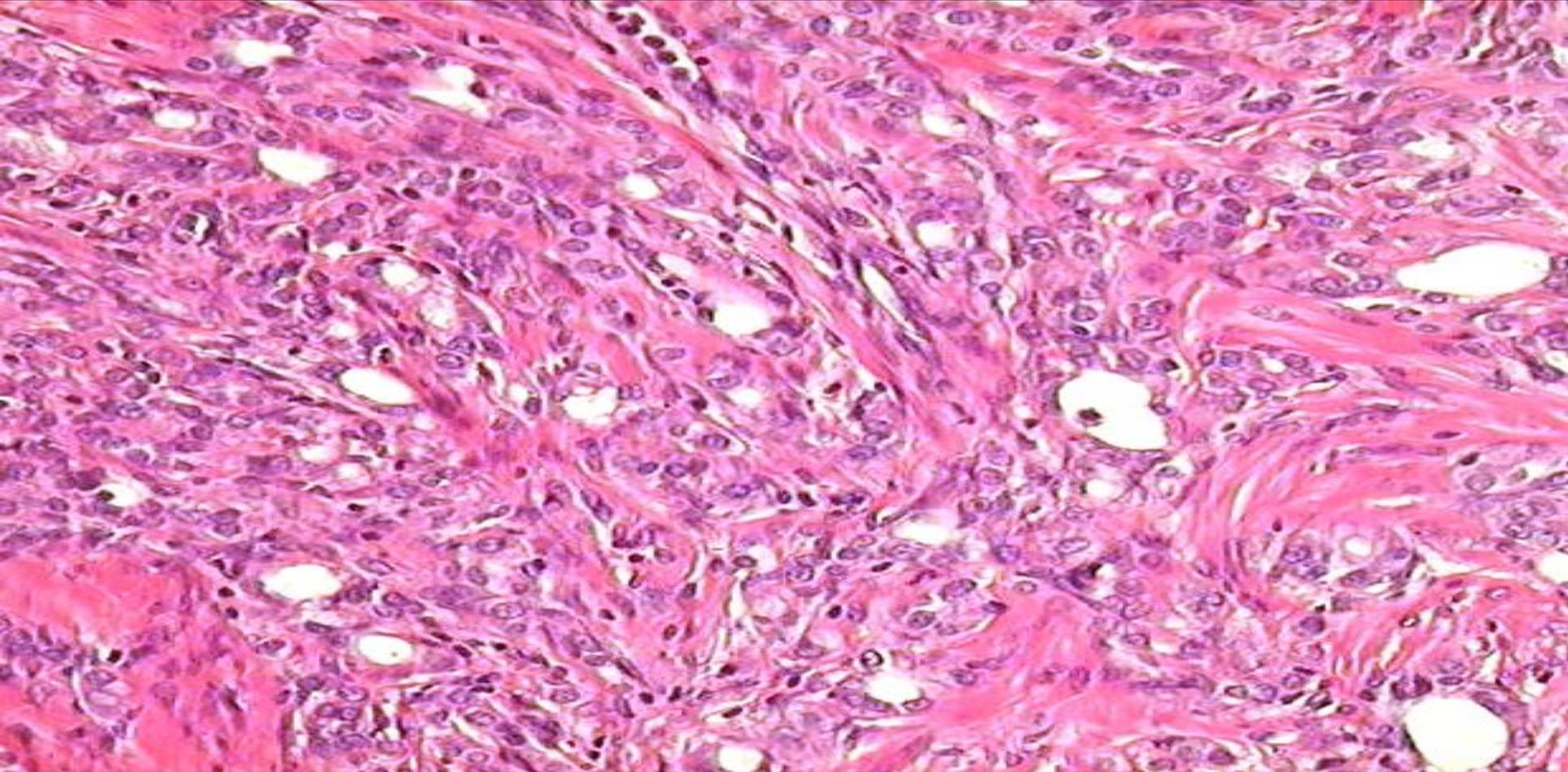
Atypische Basalzellhyperplasie



Unscharfe Epithel- Stroma- Grenze; Basalzellen (→) lassen sich von Stromazellen schlecht abgrenzen



Sklerosierende Adenose



Auffällig ist das zellreiche und sklerosierte Stroma mit unscharfer Epithel- Stroma- Grenze



Kriterien, die gegen ein Prostatakarzinom sprechen

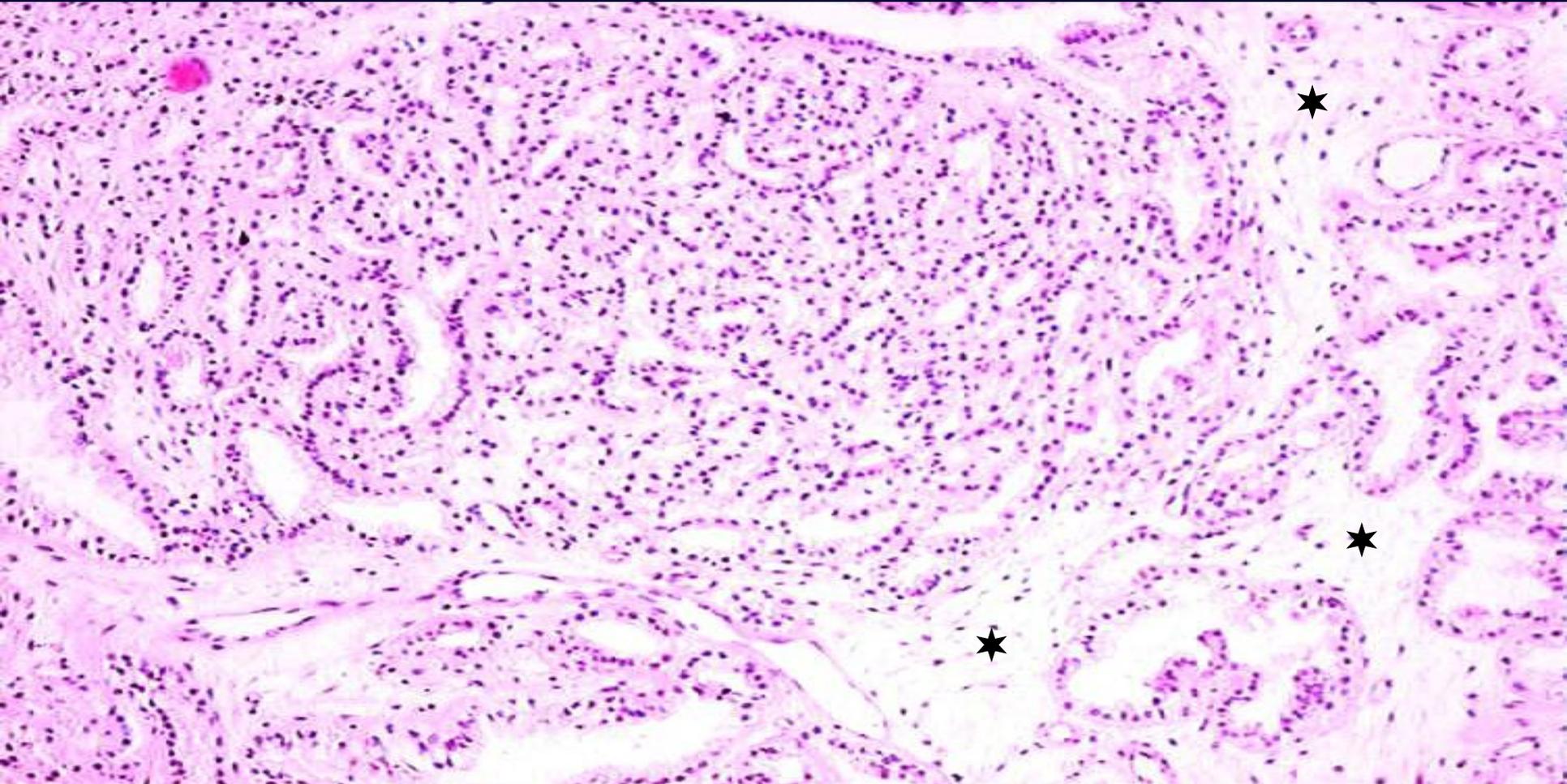
3. Ödematöses Stroma

- Nephrogene Metaplasie/ Adenom
- Infarkttrandbereich

Ein ödematöses Stroma spricht gegen ein unbehandeltes Prostatakarzinom



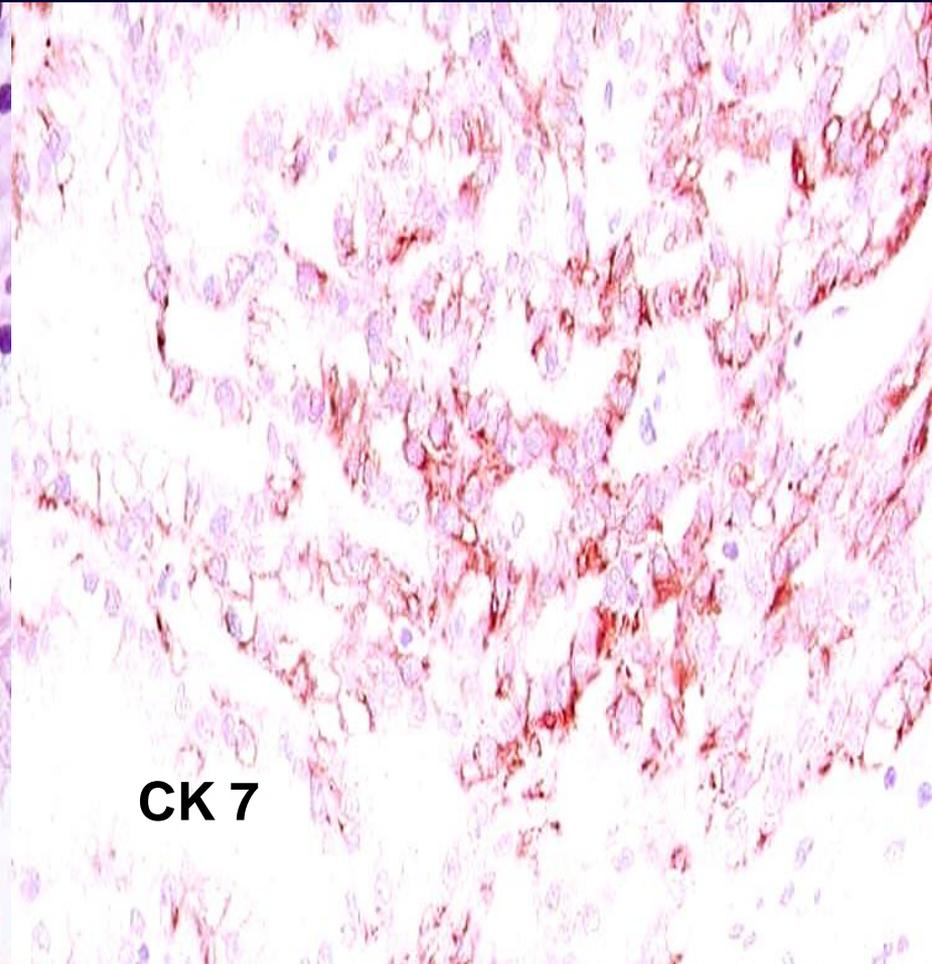
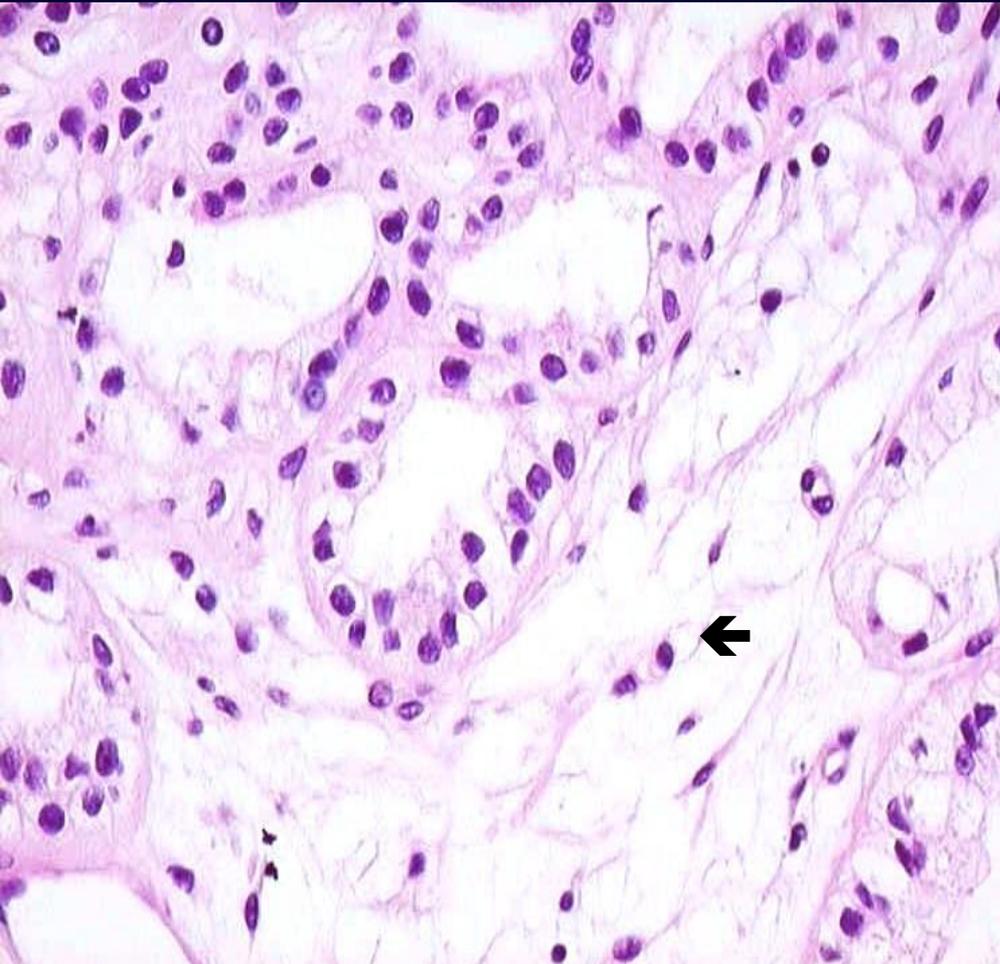
Nephrogene Metaplasie/ Adenom



Gleason Grad 4 Muster mit fusionierten Drüsen. Auffällig ist das Stromaödem ★



Nephrogene Metaplasie/ Adenom



Beachte: Stromaödem → , blande Zytologie, CK7 +, PSA/ AR -



Nephrogene Metaplasie/Adenom

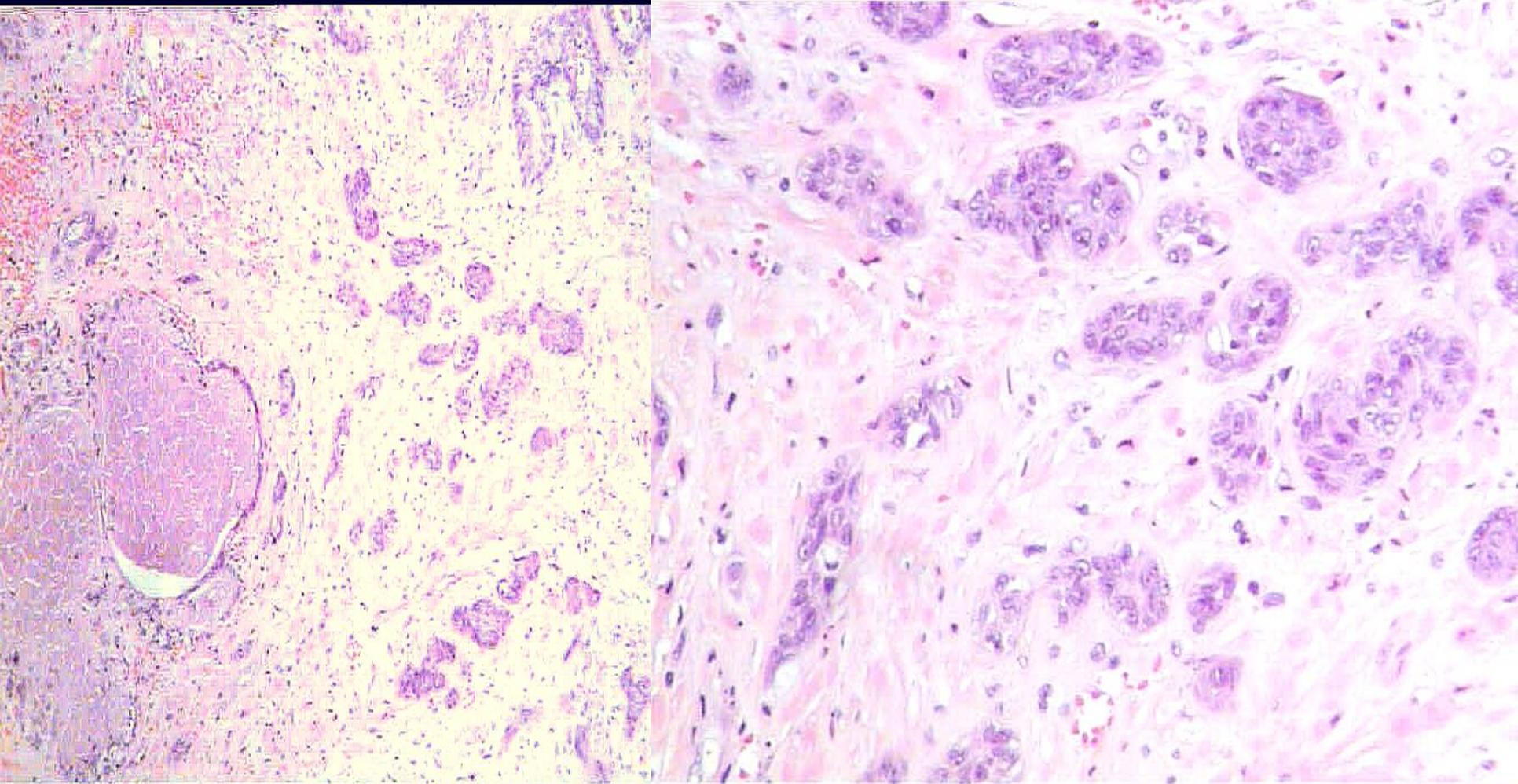
Cave! P504-s positiv, 34 β E12, p63 negativ

AR/PSA negativ

CK7 positiv



Prostatainfarkt: Randbereich



Atypische Basalzellhyperplasie mit Nukleolen und Stromaödem

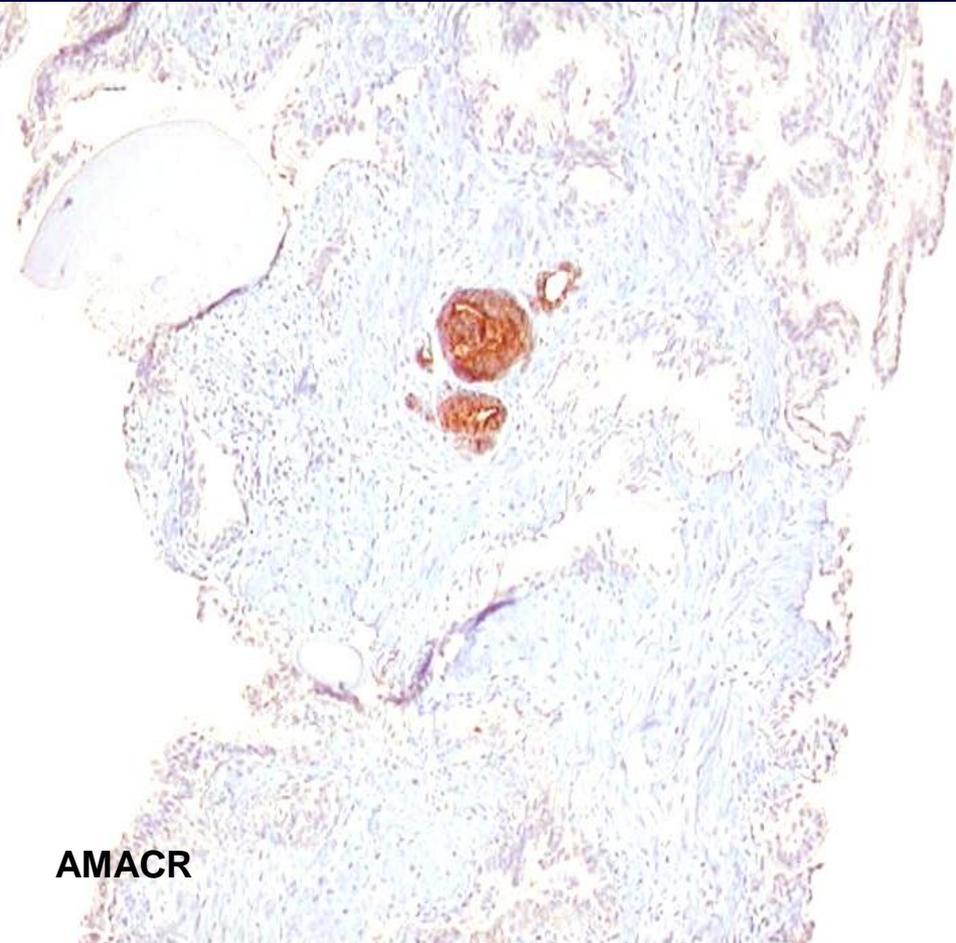


Kriterien, die gegen ein Prostatakarzinom sprechen

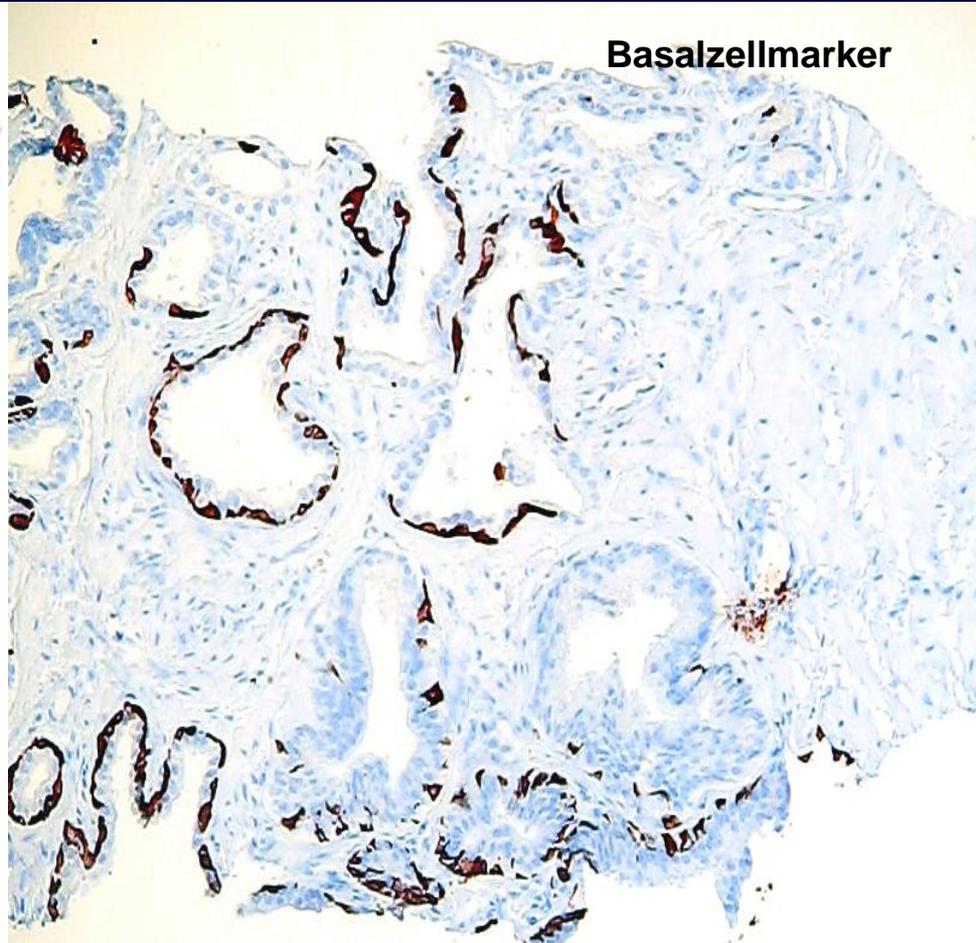
4. Noduläre Läsionen mit zellreiches Stroma
→ BZH, AAH, Sklerosierende Adenose
5. Fehlen pathologischer Sekrete
6. Fehlen signifikanter Kernveränderungen im Vergleich zu den angrenzenden benignen Drüsen



Rolle der Immunhistochemie



AMACR



Basalzellmarker



Basalzellmarker

- 34 β E12 (HMW)
- p63 (nukleärer Stammzellmarker)
- CK 5/6

- CK 7 (nicht spezifisch)

Sensitivität: p63 > 34 β E12, CK5/6 ?

- p63 ist nicht spezifisch !

Prostatakarzinome mit aberranter p63 Expression:

- meistens Gleason 3 + 3 =6
- p63 positiv im gesamten Tumorepithel
- HMW, CK5/6 sind negativ



Basalzellmarker

Interne Positivkontrolle

- **Eindeutige (= starke) Immunreaktion in Basalzellen von benignen Drüsen**
- **diagnostisch nicht verwertbar:**
schwache oder fehlende Immunreaktion in Basalzellen von benignen Drüsen in der Nachbarschaft suspekter Drüsen

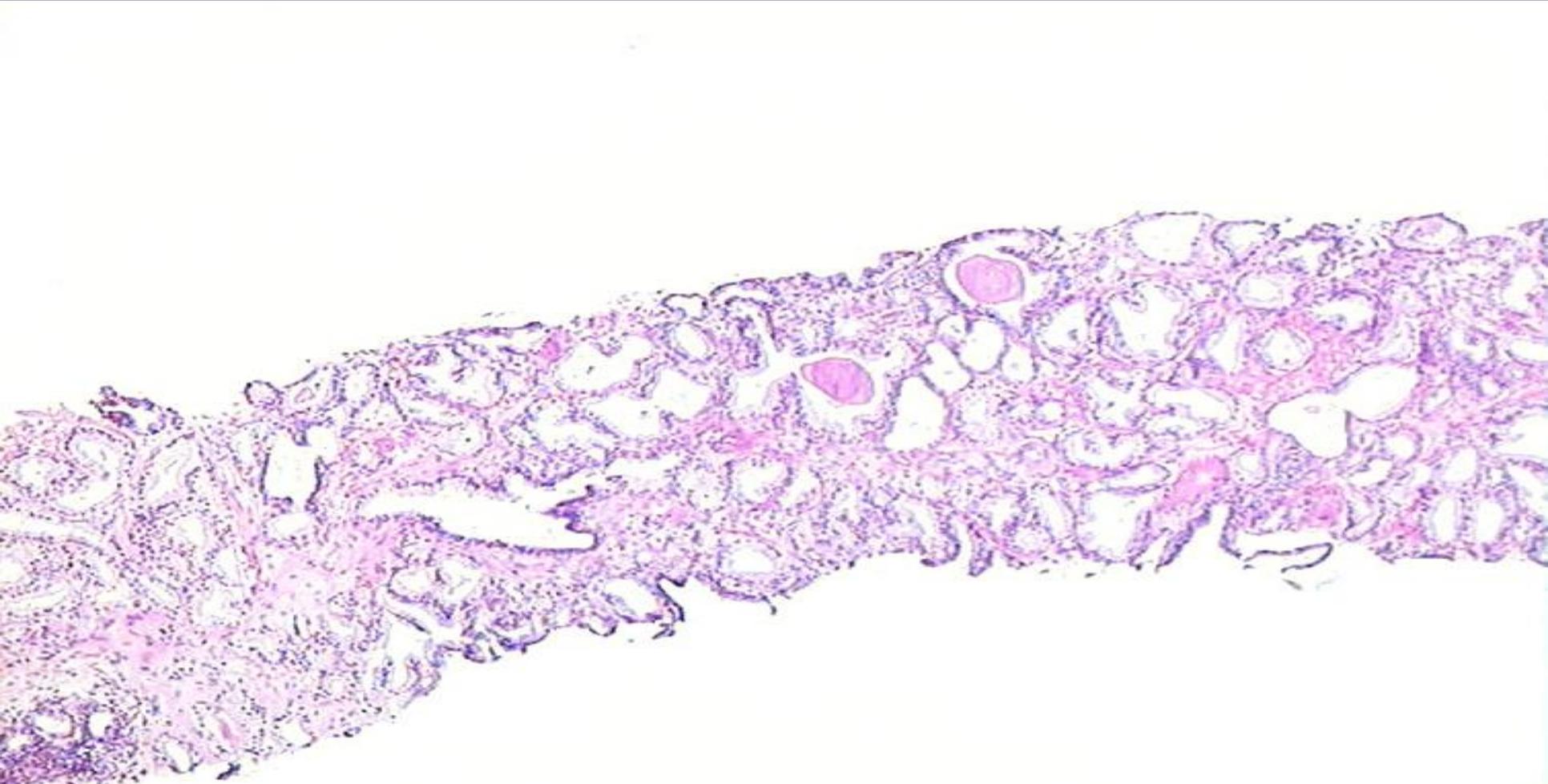


Bedeutung der Basalzellmarker

1. Darstellung der vorbestehenden Strukturen erlaubt
 - bessere Beurteilung der Histoarchitektur
 - Vergleich der Zytologie zwischen vorbestehenden Strukturen und suspekten mikroazinären Drüsen



Bedeutung der Basalzellmarker

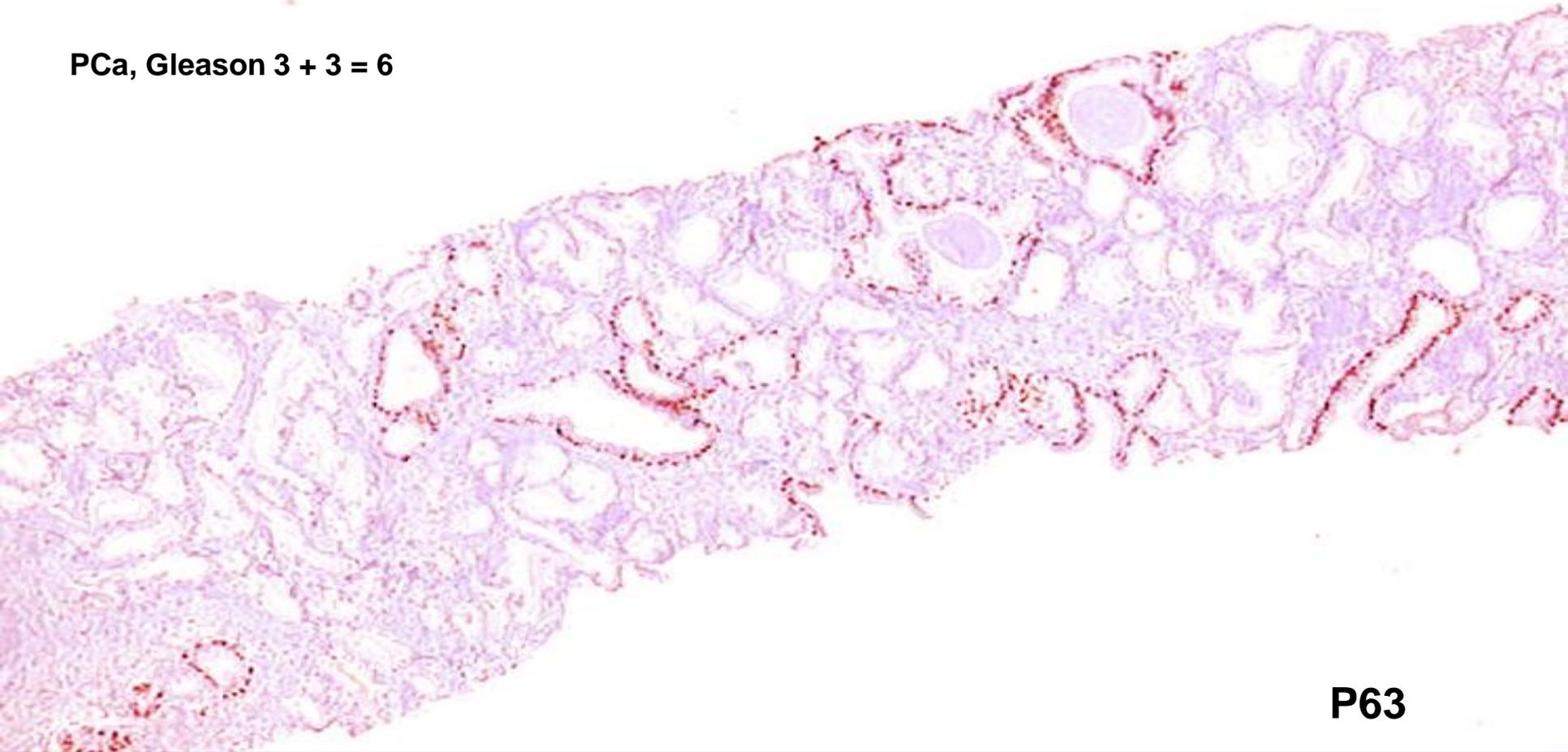


Die entscheidende Frage nach der Dignität diese Läsion lautet: wo befinden sich die vorbestehende (zweireihigen) Drüsen?



Gestörte Histoarchitektur

PCa, Gleason 3 + 3 = 6



P63

Es besteht keine Kontinuität zwischen den vorbestehende (zweireihigen) Drüsen und den einreihige Drüsen, d. h. Infiltration zwischen den vorbestehende (zweireihigen) Drüsen



Bedeutung der Basalzellmarker

2. Bestätigung der Diagnose eines Prostatakarzinoms

- wenn die Läsion bereits die Kriterien eines PCa erfüllt
- Der fehlende Nachweis von Basalzellmarker ist alleine nicht beweisend für ein PCa (z. B. im Randbereich einer AAH)



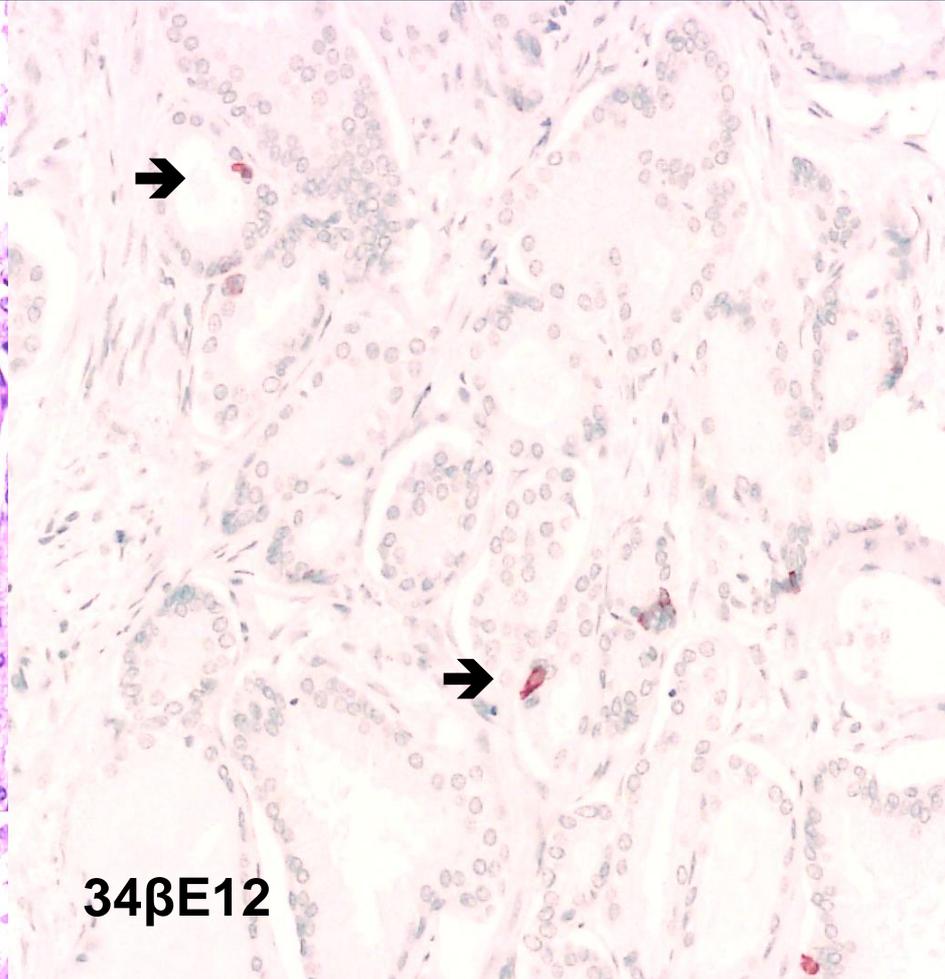
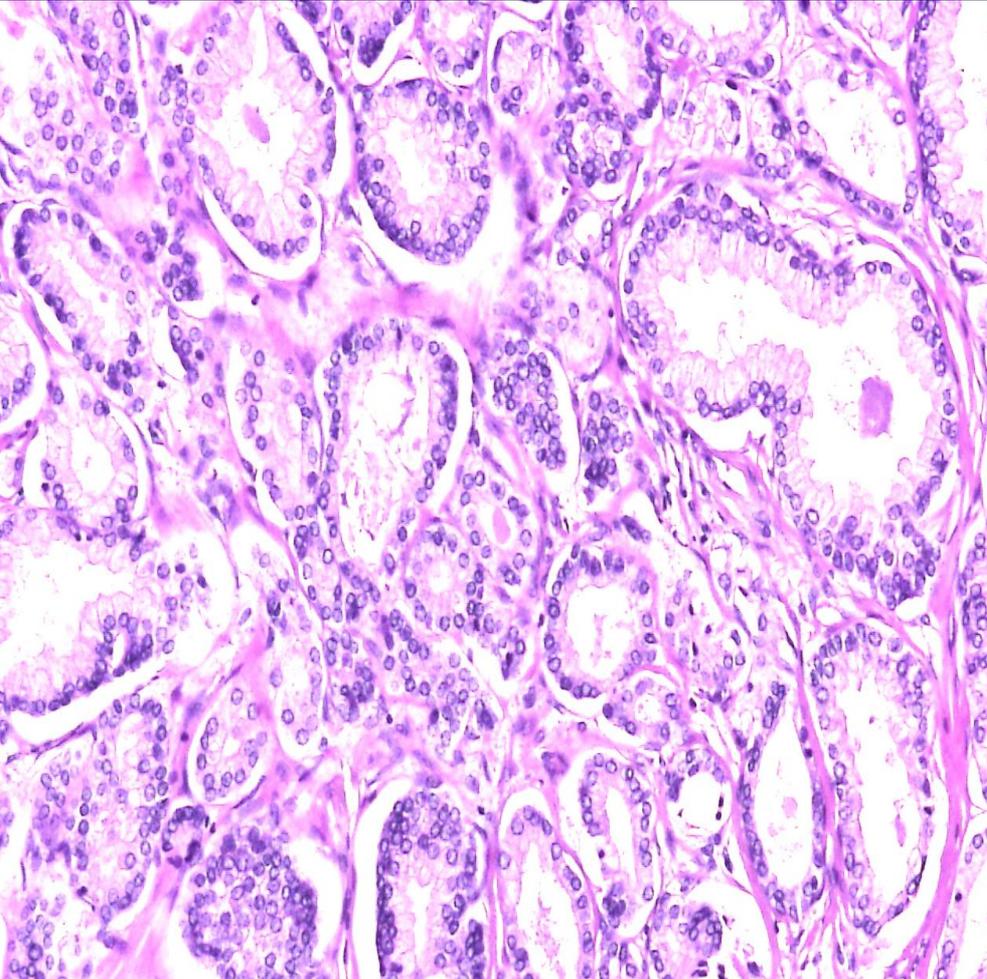
Bedeutung der Basalzellmarker

3. Ausschluss eines Prostatakarzinoms

- **Nachweis einer Basalzelle schließt ein invasives PCa aus**
z.B. innerhalb einer suspekten mikroazinären Läsion



Suspekte mikroazinäre Läsion

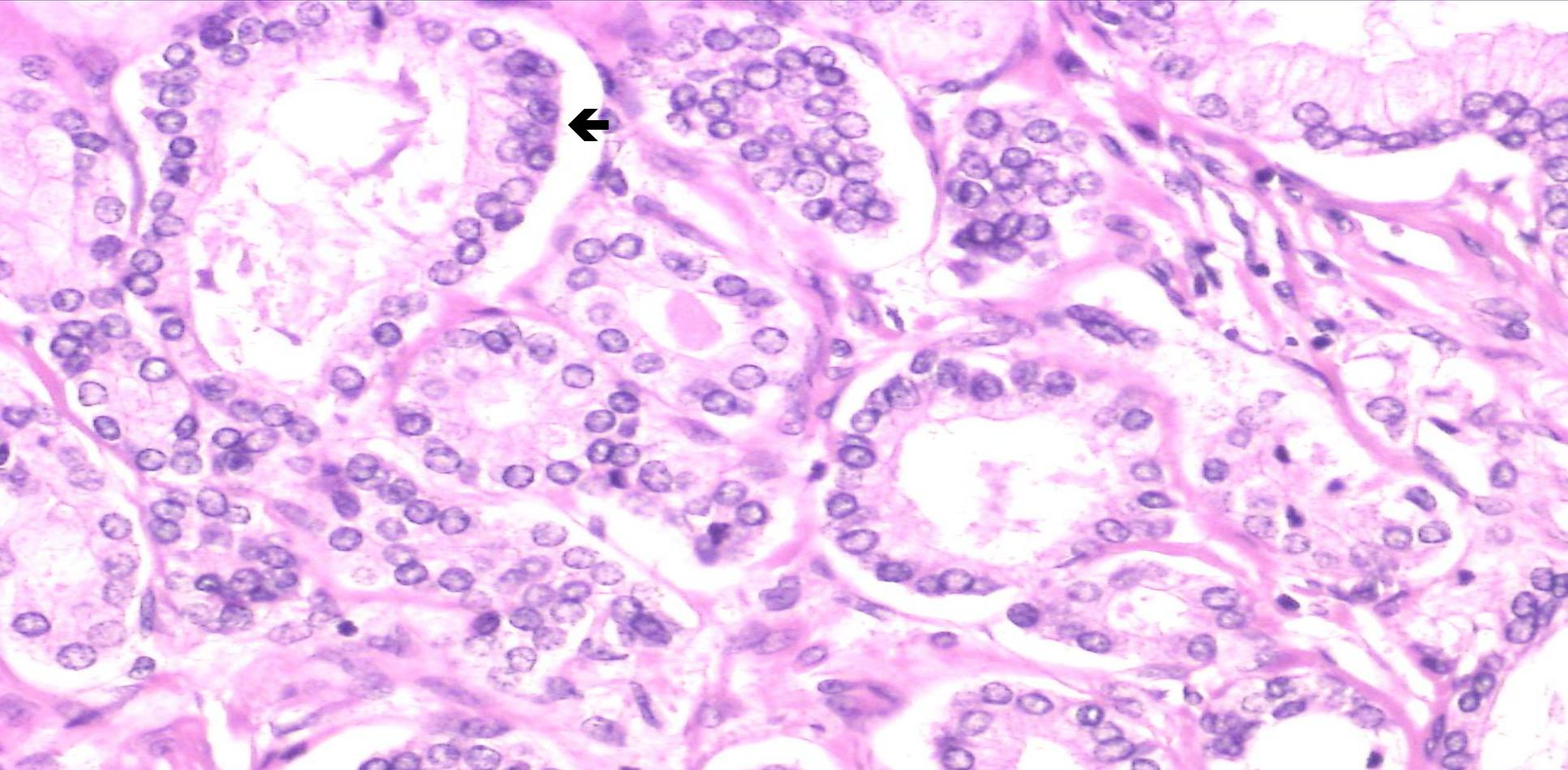


34βE12

Fokal sind noch Basalzellen nachweisbar. Die zweireihigen Drüsen (→) unterscheiden histologisch und zytologisch nicht von den übrigen, einreihigen Drüsen, somit kein PCa



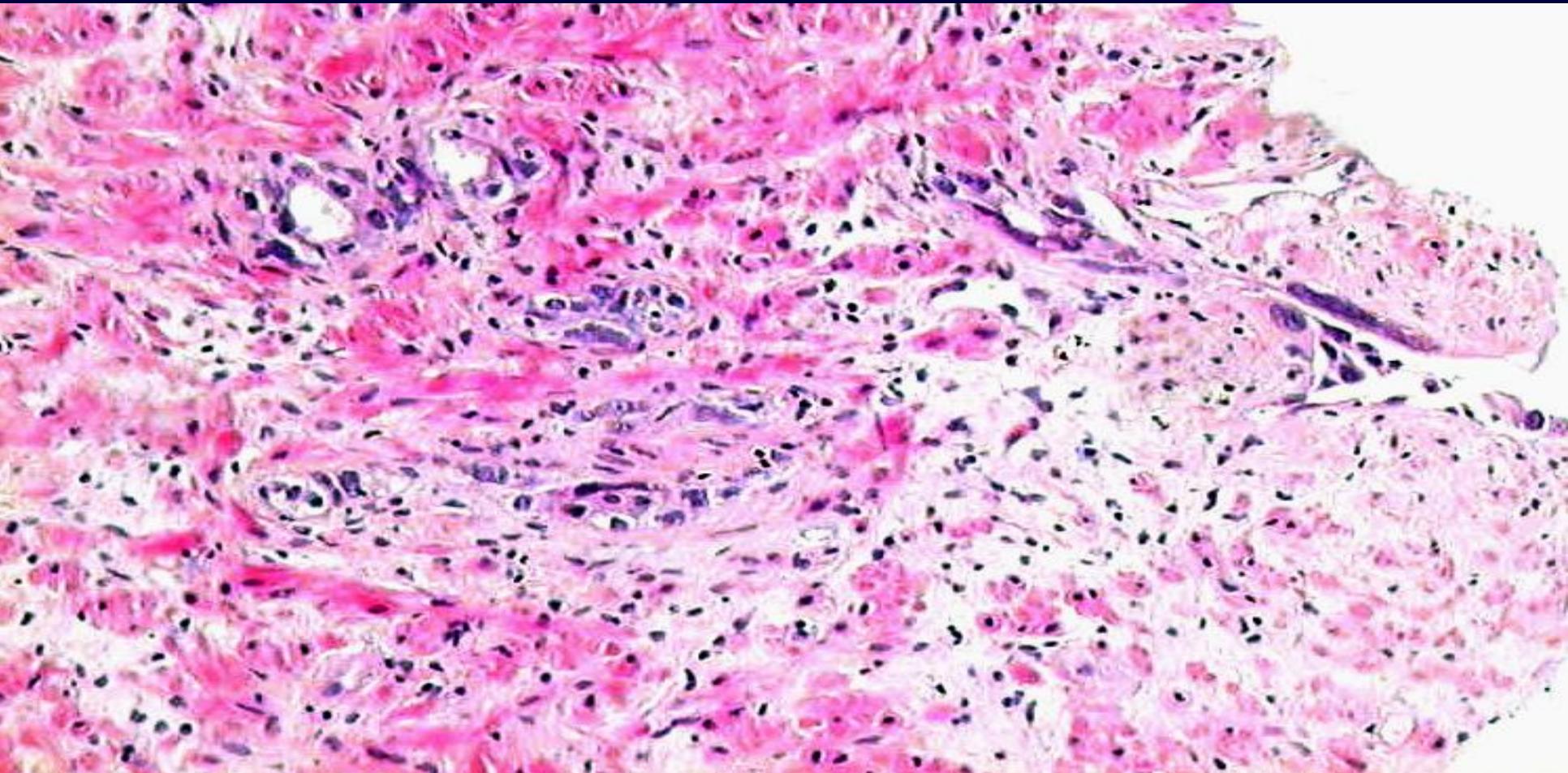
Suspekte mikroazinäre Läsion



Fokal sind noch Basalzellen (→) nachweisbar. Die zweireihigen Drüsen unterscheiden sich zytologisch nicht von den einreihigen Drüsen, somit kein PCa

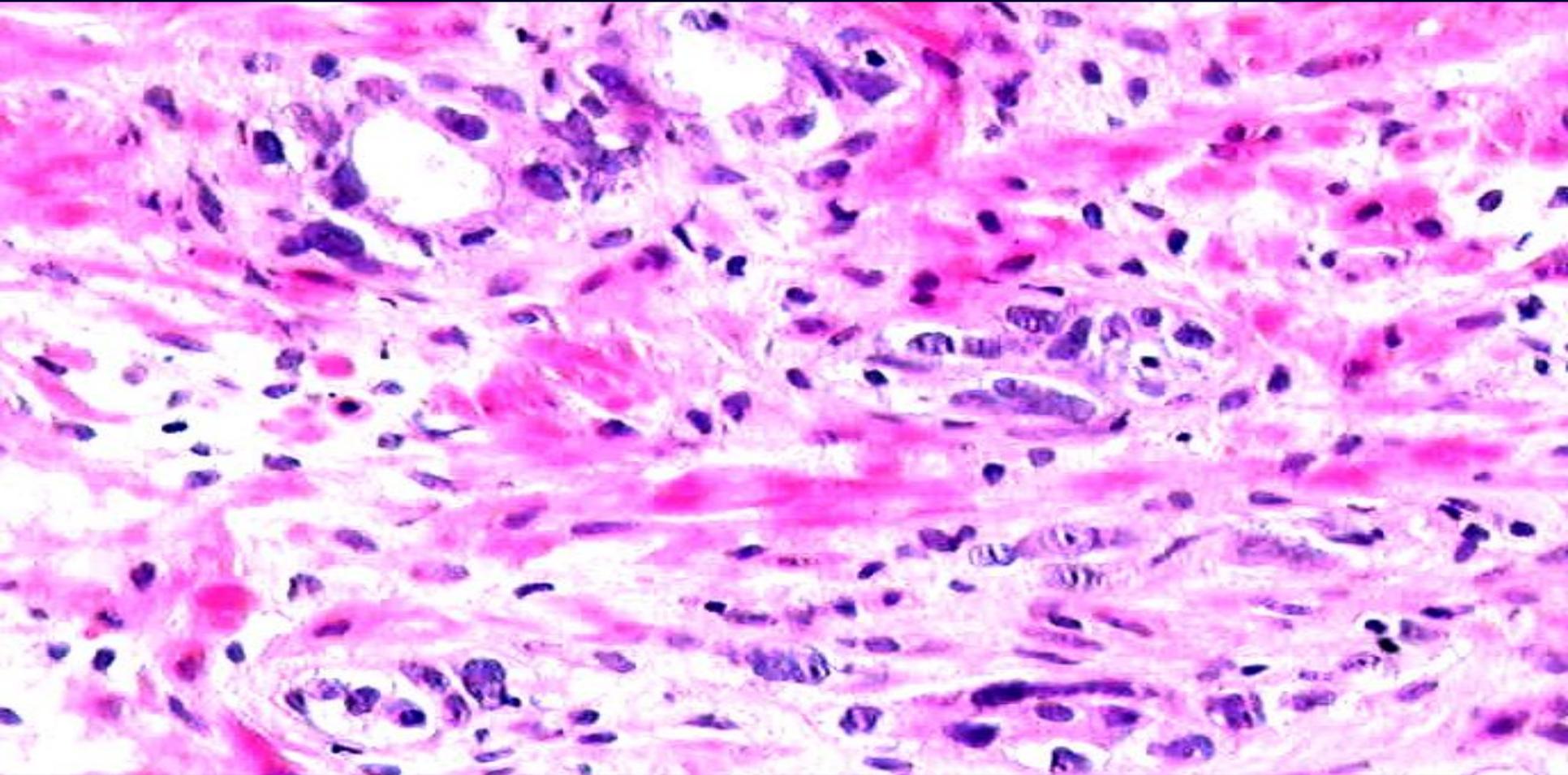


Pseudokarzinomatöse atrophische Läsionen nach Bestrahlung



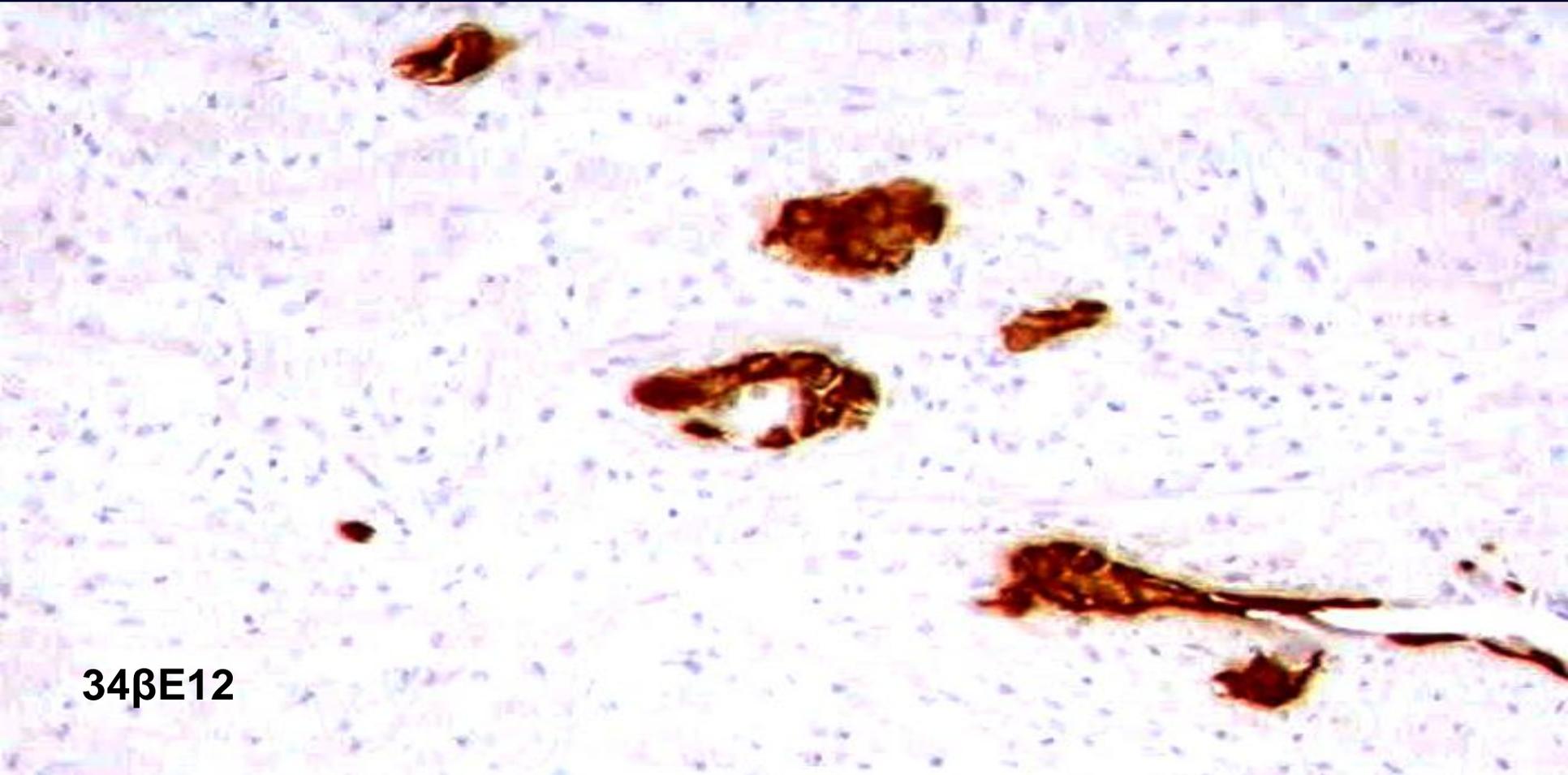


Strahleninduzierte Atrophie





Strahleninduzierte Atrophie



34 β E12

Ohne Basalzellmarker sollte man eine bestrahlte Prostata nicht befunden



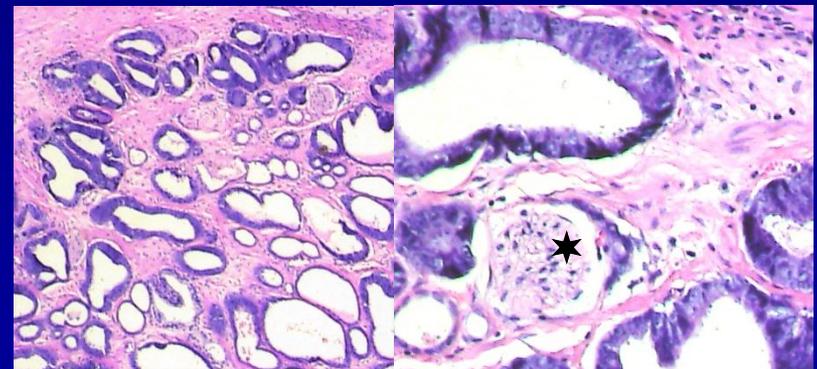
Bedeutung der Basalzellmarker

4. Diagnose – HGPIN -

Diagnostische Kriterien von HGPIN

- dunkles Epithel in der Übersicht
- einreihige, teils fragmentierte Basalzellschicht
- prominente Nukleolen im sekretorischen Epithel
(besser Beurteilung des Nukleolenbefundes im Immunschnitt)

Es gibt duktale (PIN- like) PCa, die man von HGPIN ohne Basalzellmarker nicht unterscheiden kann !

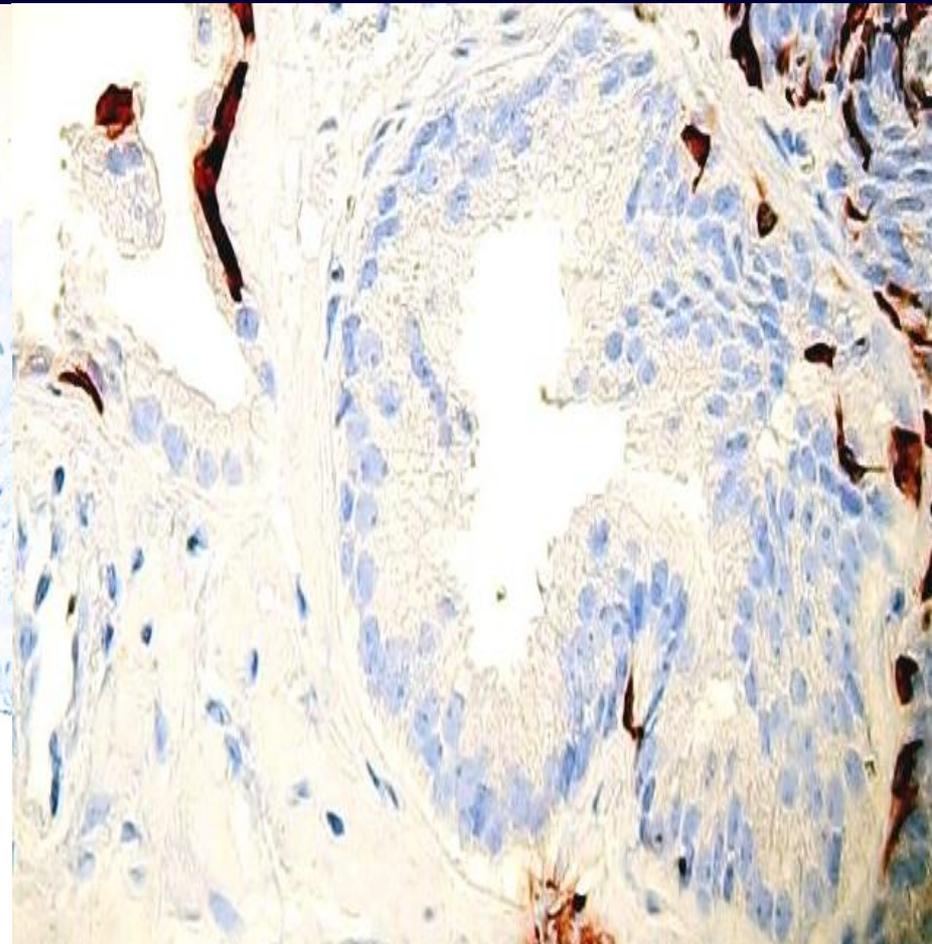
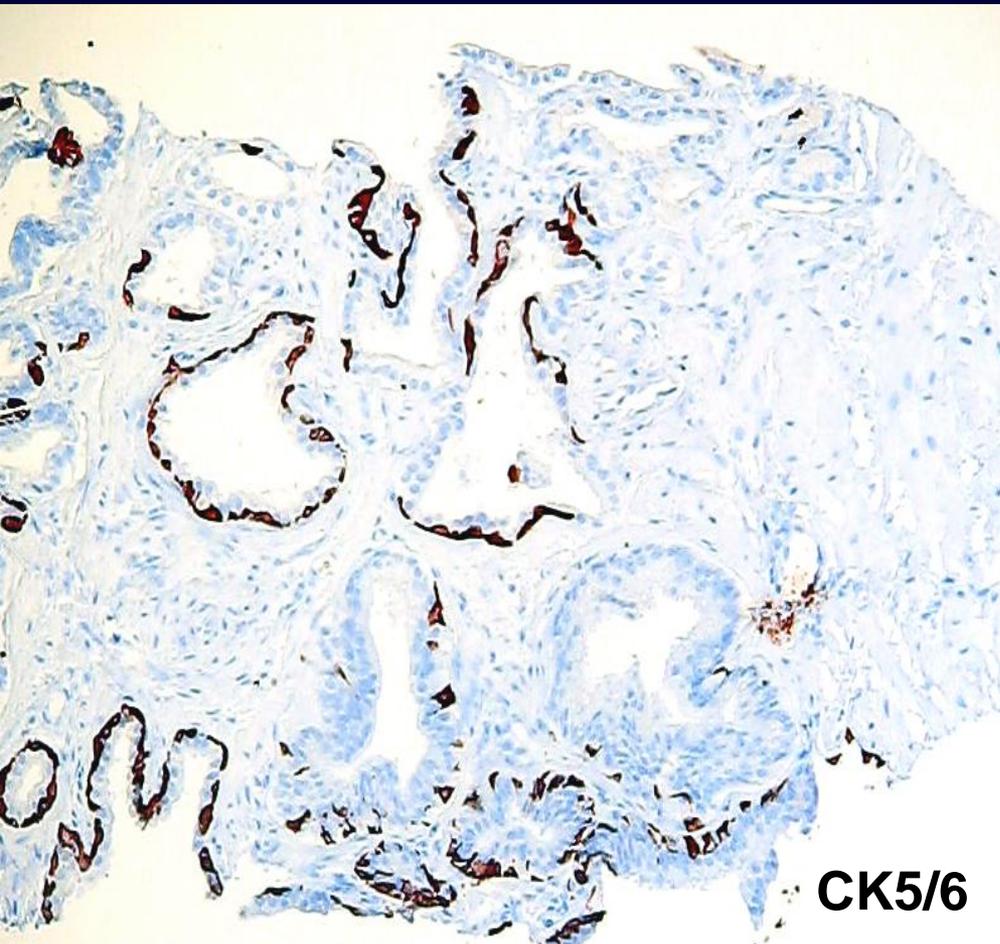


Invasives duktales PCa mit PNI (★)



Bedeutung der Basalzellmarker

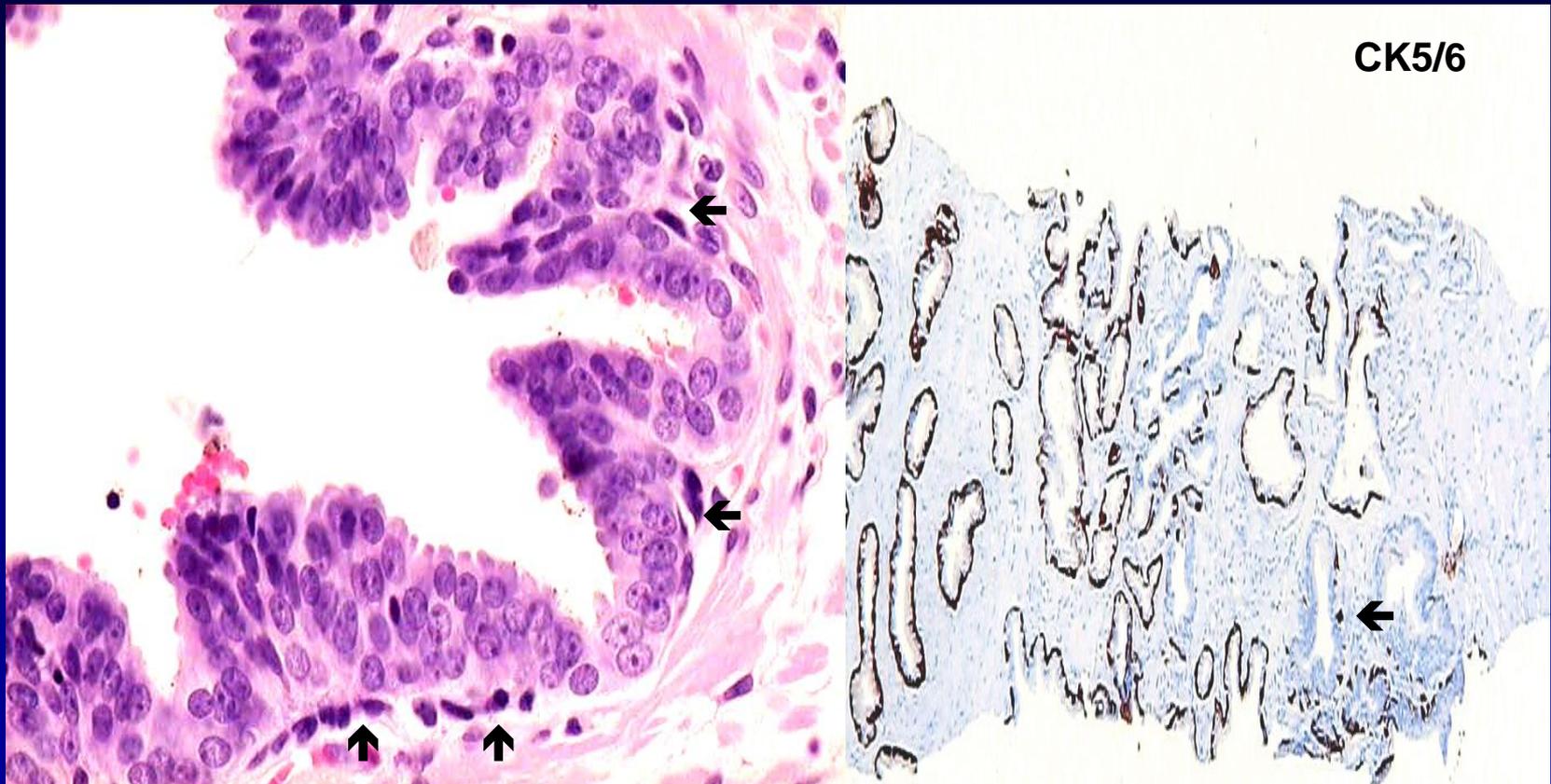
4. Diagnose – HGPIN -



Der Nukleolenbefund lässt sich im Immunpräparat besser beurteilen als im H&E Schnitt



High grade prostatic intraepithelial Neoplasie (HGPIN)

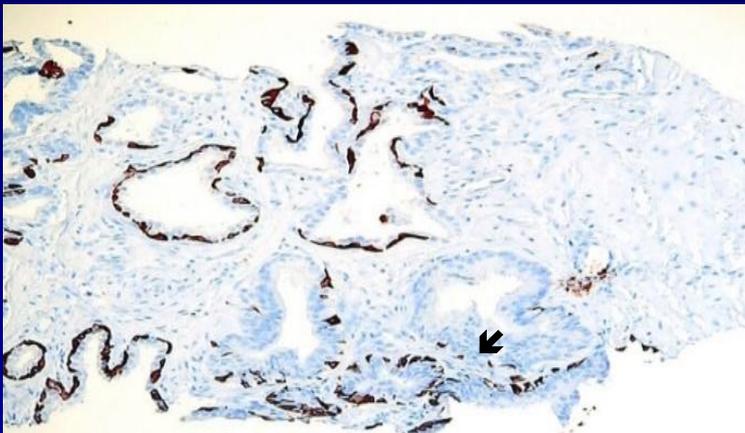


Der Nachweis einer Basalzellschicht (→) ist obligat

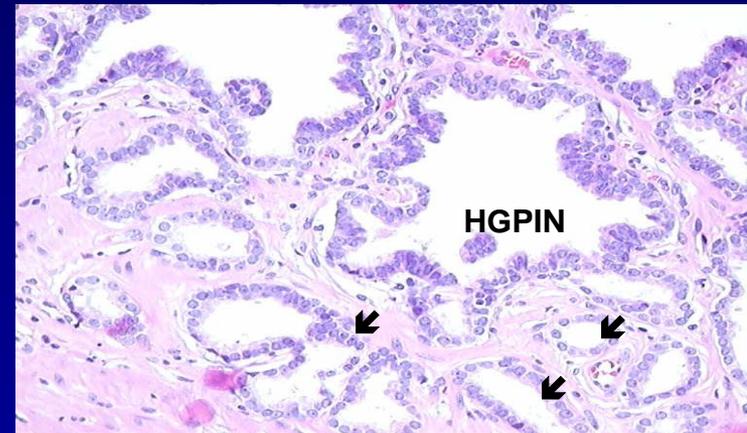


Subtotaler Verlust der Basalzellschicht

- HGPIN haben immunhistochemisch noch Basalzellen, invasiv wachsende Prostatakarzinome dagegen nicht
- HGPIN mit fast vollständigem Verlust der Basalzellschicht sind high risk Läsionen



HGPIN mit nur noch vier residualen Basalzellen. Bei definitivem Verlust der Basalzellen kann man den Übergang in beginnend invasiv wachsende Tumordrüsen nicht mehr ausschließen



HGPIN mit Übergang in ein beginnend invasiv wachsendes Prostatakarzinom (→). Bei einem derartigen mikroinvasiven PCa kann man aber nicht ausschließen, dass die Läsion durch die Stanzbiopsie vollständig entfernt wurde.



Bedeutung der Basalzellmarker

5. Differentialdiagnose – HGPIN -

HGPIN: einreihige, fragmentierte Basalzellschicht

PIN- ähnliche Läsionen

- Basalzellhyperplasie → mehrreihig
- Zentrale Zone → einreihig, durchgängig
- kribriforme Hyperplasie → einreihig, durchgängig bis mehrreihig

PIN- verdächtige Läsionen ohne sicher abgrenzbare Basalzellschicht sollten stets mit Basalzellmarker immunhistochemisch abgeklärt werden

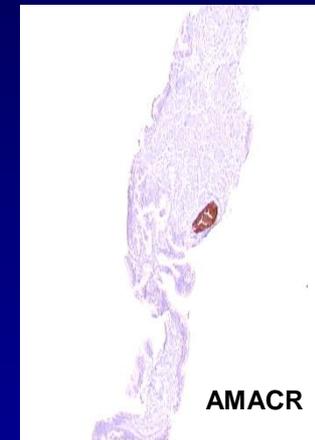


AMACR (P504-s) **Alpha-methylacyl-CoA Racemase**

**AMACR ist ein sensitiver, aber nicht spezifischer Marker
für HGPIN und das Prostatakarzinom**

AMACR positiv

Prostatakarzinome
Kolorektale Karzinome
Hepatozelluläre Karzinome
Nierenzellkarzinome
Urothelkarzinome





AMACR (P504-s)

Falsch- negative Befunde in

20% herdförmig erfasster PCa

35% foamy- gland PCa

35% atrophischer PCa

25% pseudohyperplastischer PCa

→ ein negativer Befund schließt ein PCa nicht aus



AMACR (P504-s)

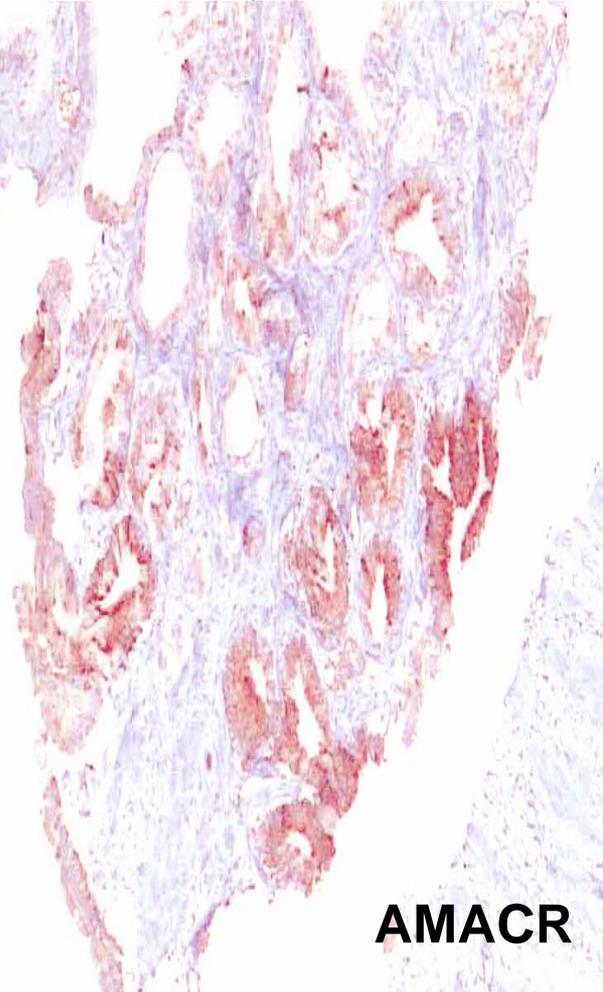
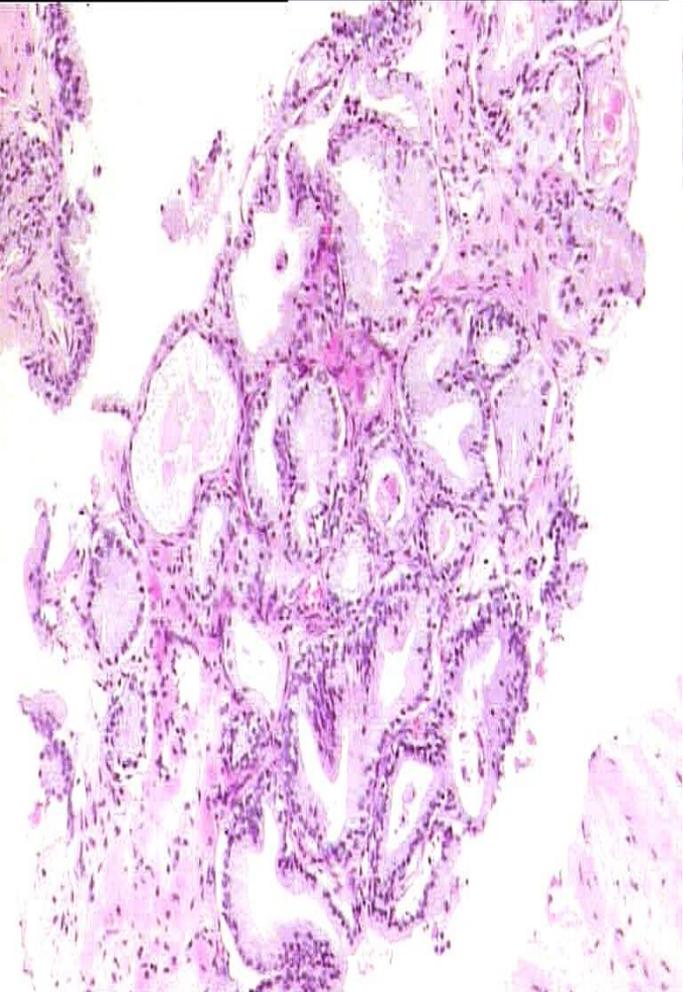
Falsch- positive Befunde

- **benigne Drüsen**
- **benigne mikroglanduläre Läsionen**
- **AAH**
- **Mesonephroide Hyperplasie**
- **Nephrogene Metaplasie**

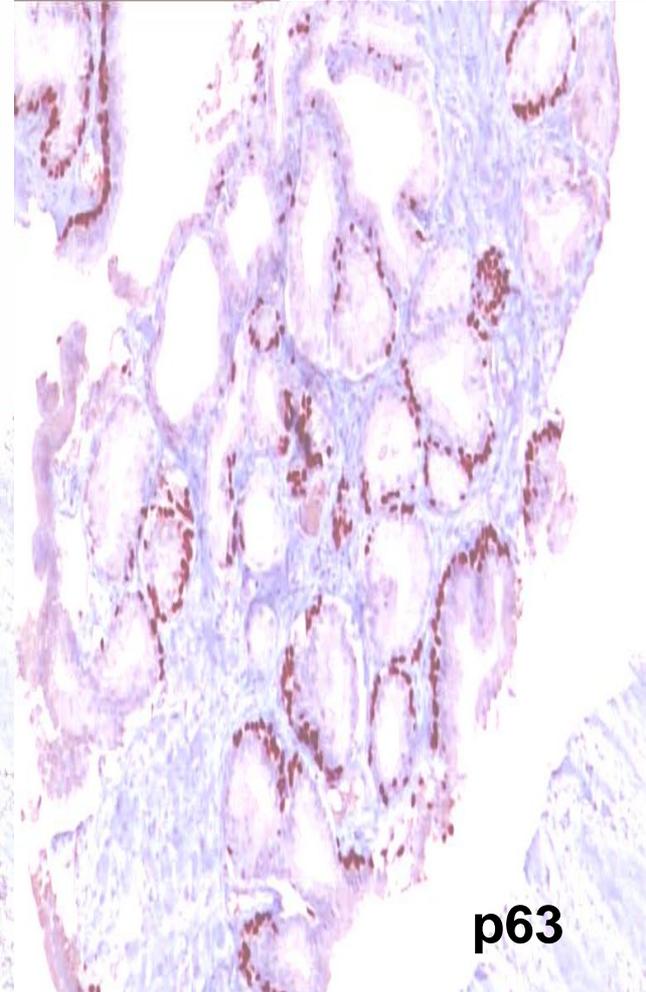
→ ein positiver Befund ist nicht beweisend für ein PCa



Benigne glanduläre Läsion mit Expression von AMACR



AMACR

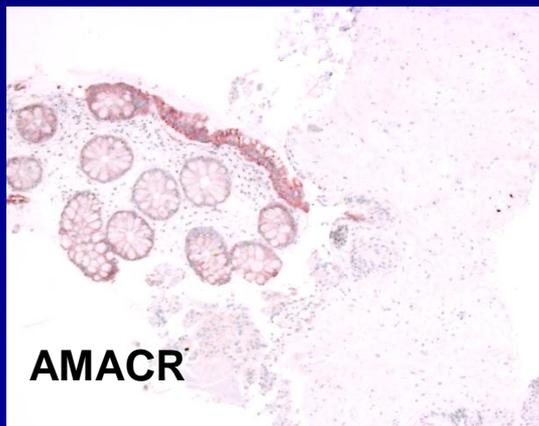


p63



AMACR Immunhistochemie Interne Positivkontrolle

- In der Prostatastanziobiopsie wird häufig Rektumschleimhaut erfasst, die mäßig stark AMACR positiv sein sollte
- diagnostisch nicht verwertbar:
schwache oder fehlende Immunreaktion in der Rektumschleimhaut





Wie häufig werden Mikrokarzinome in Stanzbiopsien übersehen?

The underdiagnosis of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy is one of the most frequent problems in prostate pathology.

Jonathan Epstein

Johns Hopkins Medical Institutions

Inzidenz unbekannt

Wenige Studien zu diesem Thema





Wie häufig werden Mikrokarzinome in Stanzbiopsien übersehen?

ERSPCA Screening Studie (Rotterdam)

- 196 Patienten mit „negativer“ Erstbiopsie und positiver Rebiopsie
 - Zweitbegutachtung der Erstbiopsie durch Referenzpathologie
 - 16 (8.2%) übersehene PCa
 - 19 (9.7%) übersehene ASAP
- in knapp 18% wurden relevante Befunde übersehen

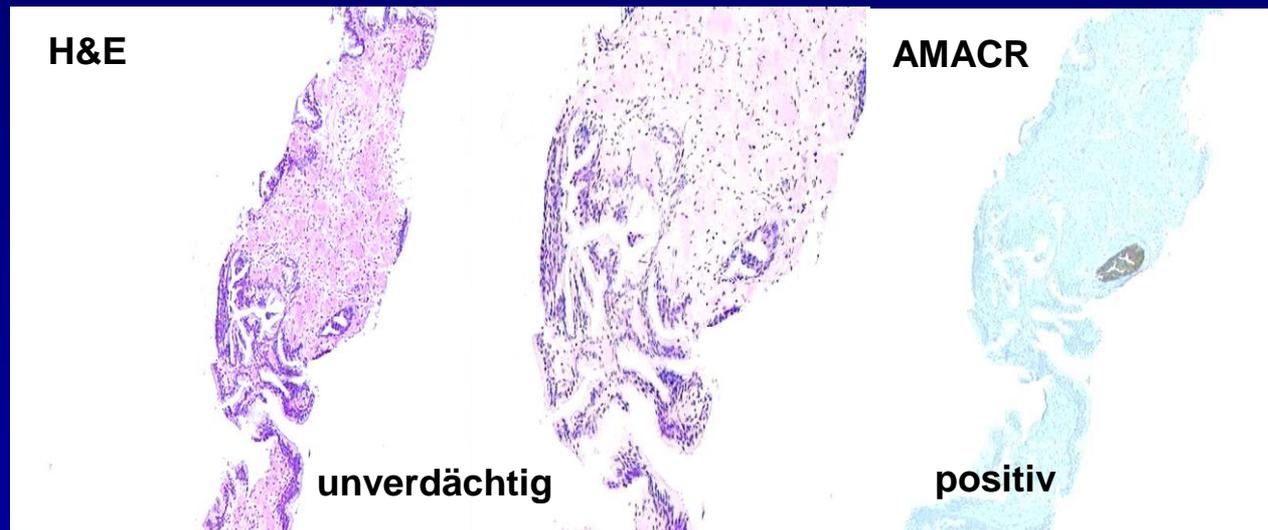


Wie kann man übersehene Karzinome in der Stanzbiopsie aufspüren?

AMACR Immunhistochemie

sehr hohe Sensitivität → idealer Detektionsmarker

nicht spezifisch → Basalzellmarker (HMW, p63) sind erforderlich





Wie kann man übersehene Karzinome in der Stanzbiopsie aufspüren?

AMACR Immunhistochemie als Screening Methode

Sehr aufwendig und teuer:

bei 12 unverdächtigen Stanzbiopsien bräuchte man 24 immunhistochemische Untersuchungen (AMACR, HMW) pro Patient

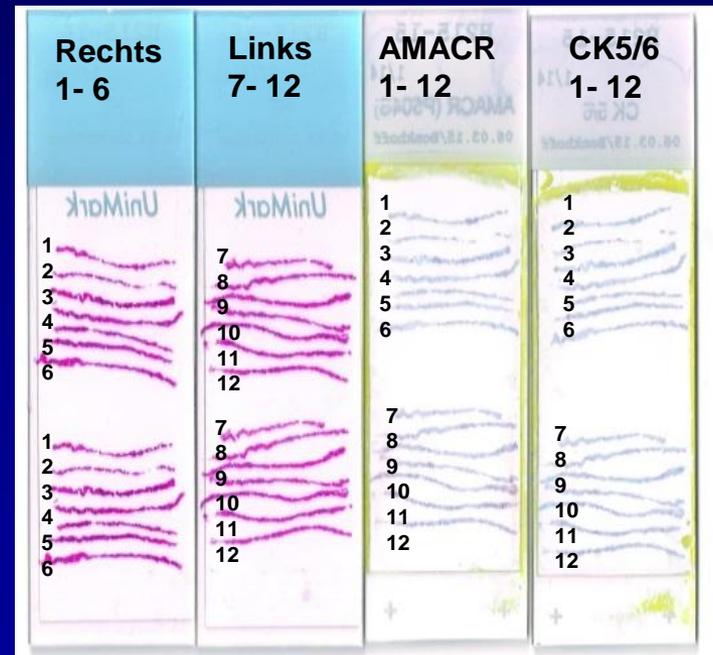
Durch eine Multicore Einbettung ließe sich der Aufwand und die Kosten erheblich reduzieren



Seitengetrennte Multicore- Einbettung

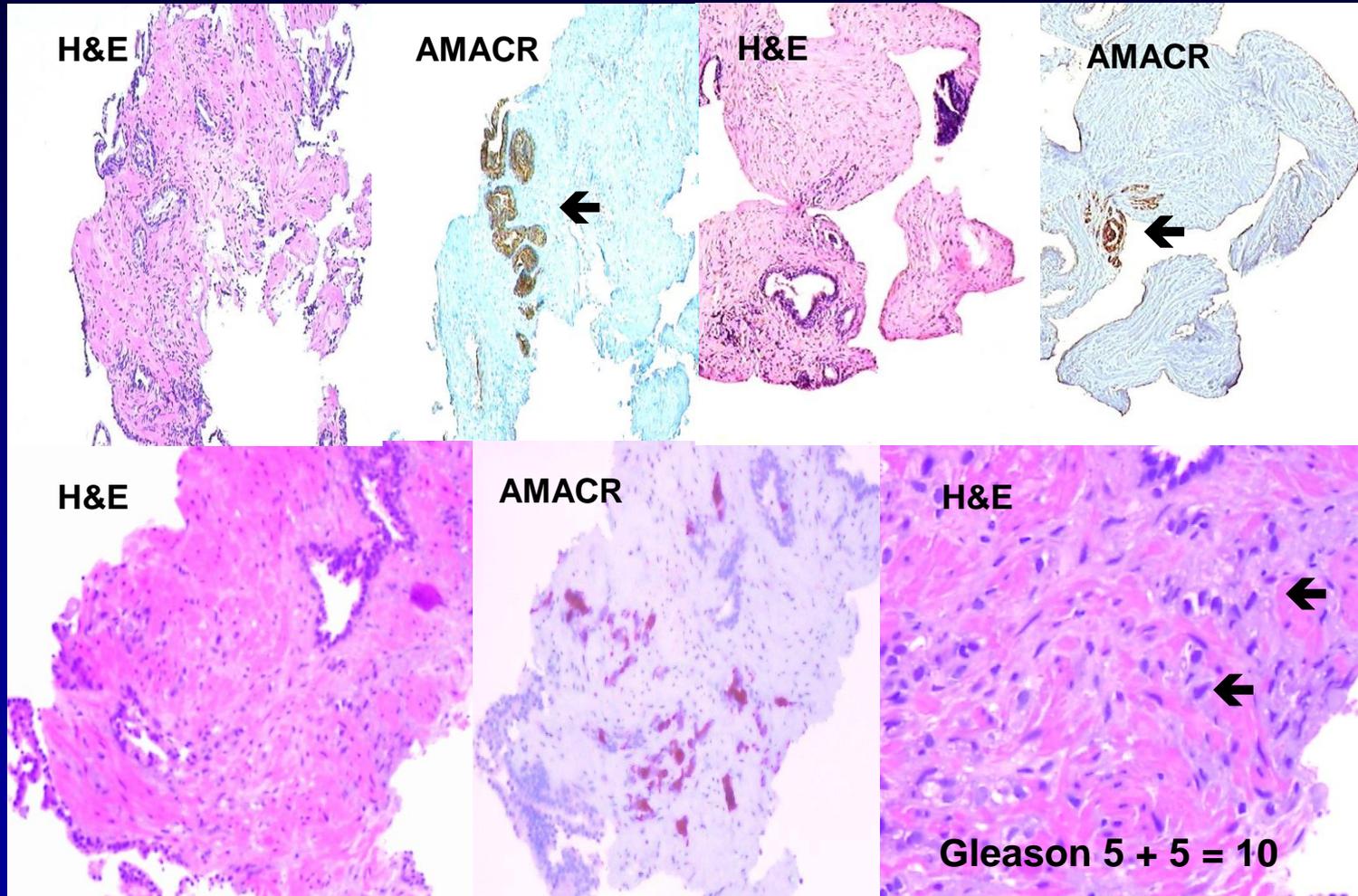
- Stanzbiopsien werden seitengetreunt in zwei Paraffinblöcke eingebettet (rechts 1- 6 und links 7-12)
- Pro Block werden routinemäßig 2- 3 Leerschnitte für die IHC bereitgestellt

Mit nur zwei Färbungen (AMACR und CK5/6) kann das gesamte Stanzmaterial immunhistochemisch untersucht werden





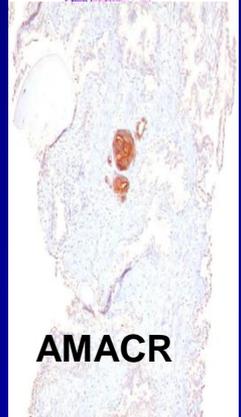
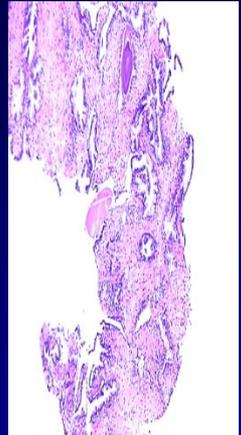
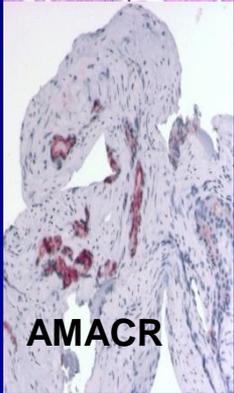
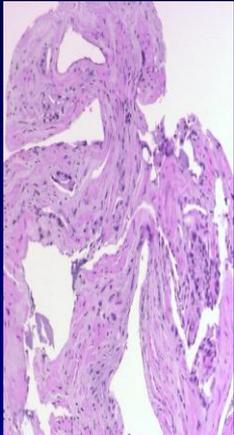
Beispiele übersehener und mit der Immunhistochemie entdeckter Prostatakarzinome





Übersehene Prostatakarzinome im H&E Schnitt

- Meist Mikrokarzinome: ± 0.5 mm
- Etwa 95% sind Gleason 3 + 3 = 6
- PCa ohne gestörte Histoarchitektur
- Atrophische PCa
- Pseudohyperplastische PCa
- Entzündlich überlagerte PCa
- Randständig erfasste und gequetschte PCa
- < fünf erfasste Tumordrüsen





Prospektive Studie
Prostatabiopsien (PB) von 1672 Patienten, incl.
- 1003 PB ohne Nachweis von PCa im H&E Schnitt
- 669 PCa mit Option auf Active surveillance (AS)

Übersehene PCa insgesamt

Übersehene PCa bei Patienten ohne PCa (a)

Übersehene ASAP (b)

Übersehene PCa bei Patienten mit AS Option

→ Keine Änderung in der AS Option

→ Verlust der AS Option (c)

**Übersehene klinisch relevante Läsionen
(a + b + c)**

| | |
|--------------------------|----------------------|
| PCaTot | 149:1672 (8.91%) |
| PB no cancer | 33:1003 (3.29%) |
| ASAP | 17:1003 (1.69%) |
| PCAS | 116:669 (17.34%) |
| • AS no change | 54:669 (8.07%) |
| • AS failure | 63:669 (9.42%) |
| CRL | 113:1672 (6.76%) |
| Gleason 6 (3 + 3) | 140:149 (94 %) |
| Gleason 7 (3 + 4) | 5:149 (3.35 %) |
| Gleason 8 (4 + 4) | 3:149 (2.01%) |
| Gleason \geq 9 (4 + 5) | 1:149 (0.7%) |
| Mean tumor extent | 0.43mm (0.2- 1.5 mm) |



Die Falsch- negativ Rate in der Prostatastanziobiopsie

- ist keine „quantité négligeable“, selbst in den Händen eines erfahrenen Prostatapathologen (9%)
- ist am höchsten bei Patienten mit bereits nachgewiesenen PCa (17%), wobei etwa 50% dieser Patienten durch den zusätzlichen PCa- Nachweis die Option auf AS eventuell verlieren
- ist klinisch relevant in etwa 7% der Patienten mit Biopsien ohne Tumornachweis oder mit potentiell insignifikanten PCa
- ist für HGPIN noch höher als die für das PCa, was in dieser Studie aber nicht berücksichtigt wurde

→ Die AMACR multicore Immunhistochemie verhindert effektiv falsch- negative Befunde in der Prostatastanziobiopsie



Wie lässt sich die Detektionsrate erhöhen?

1. Improved preembedding → ▲ 20% Detektionsrate
2. Multicore Einbettung ermöglicht multicore AMACR Immunhistochemie
3. Multicore AMACR/ Basalzellmarker Immunhistochemie
 - reduziert die Falsch- negativ- Rate auf $\pm 0\%$
 - kostengünstig (zwei Immun pro Patient)

Etwa 60% von 241 befragten europäischen Uropathologen nutzen routinemäßig die multicore Einbettung



Wann ist die multicore AMACR indiziert?

- Bei Prostatastanzbiopsien ohne PCa Nachweis im H&E Schnitt
- Bei Patienten mit nachgewiesenen Mikrokarzinomen mit der Option auf Active surveillance (AS)

Bei jeder Stanzbiopsie werden bei uns routinemäßig drei Blancos für die Immunhistochemie bereitgestellt:

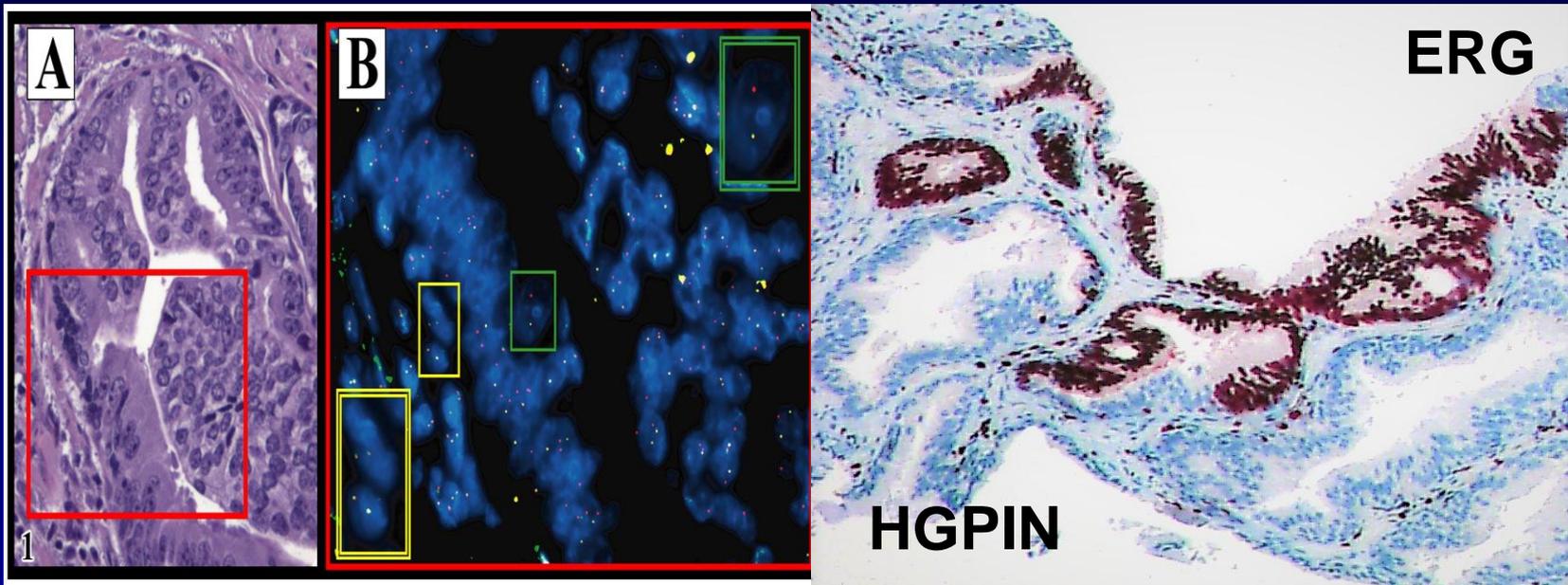
- zwei Blancos für die multicore AMACR/ Basalzellmarker Immun
- ein Blanco für die Reserve (z. B. für ERG zum Nachweis der TMRSS2- ERG Fusion)



Detektion der TMPRSS2- ERG Genfusion

FISH

Immunhistochemie



Die ERG Immunhistochemie detektiert mit hoher Sensitivität und Spezifität die TMPRSS2- ERG Genfusion; die FISH ist für die Routinediagnostik weniger geeignet

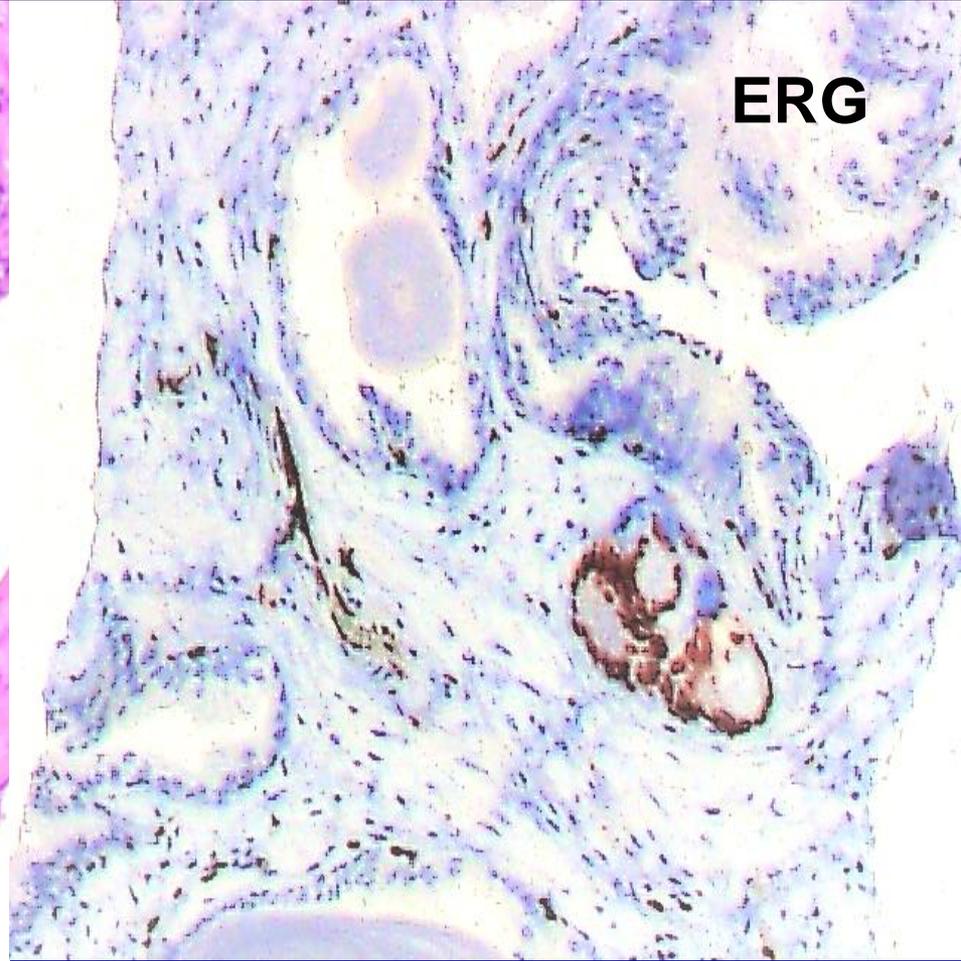
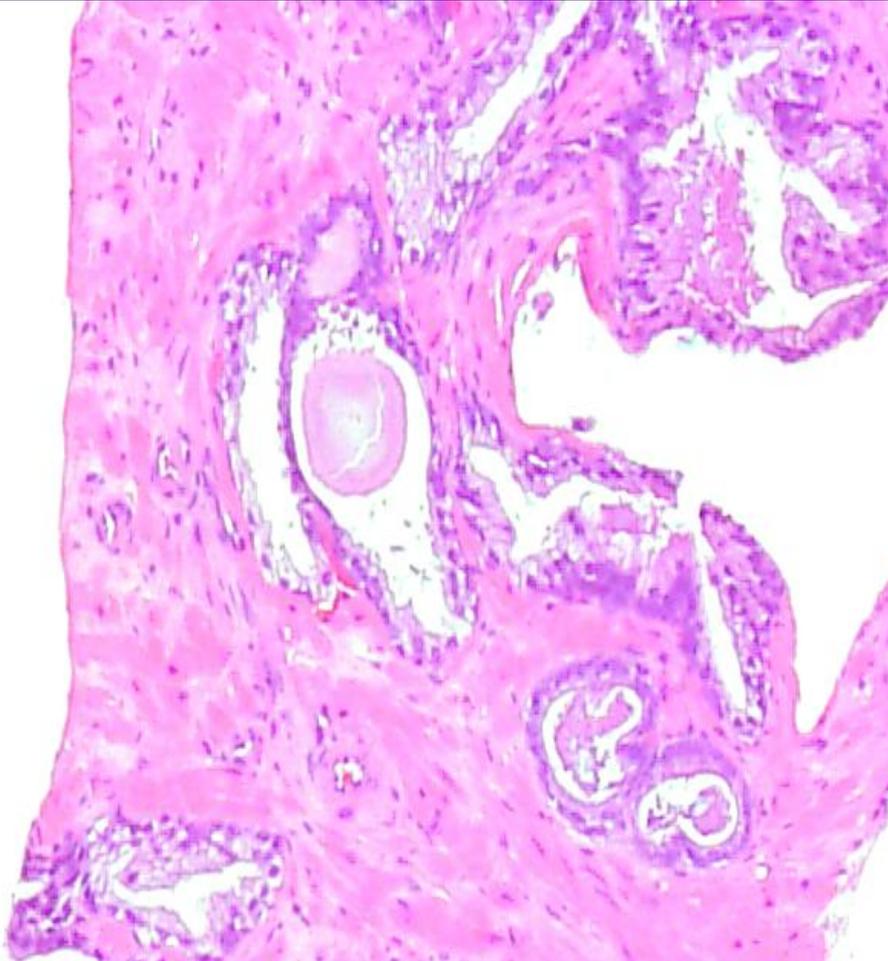


Bedeutung der ERG Immunhistochemie

- Die TMPRSS2- ERG Genfusion ist die häufigste chromosomale Aberration des Prostatakarzinoms und seiner Vorläufer (HGPIN)
- Etwa 50% aller Prostatakarzinome und etwa 20% aller HGPIN sind Träger der TMPRSS2-ERG Genfusion, die durch die ERG Immunhistochemie sicher erkannt wird
- ERG ist spezifischer für das PCa als AMACR, dafür aber weniger sensitiver, da nur etwa 50% aller PCa ERG positiv sind
- Bei einer suspekten Läsion verleiht eine ERG Positivität eine höhere diagnostische Sicherheit als die AMACR Positivität



ASAP?



Zwei Drüsen, die alle Kriterien eines PCa erfüllen



Bedeutung der ERG Immunhistochemie

- Besitzen PCa in benachbarten Stanzen den gleichen ERG Status, dann spricht der Befund dafür, dass diese genetisch identisch sind und dem gleichen Tumor angehören
- Bei gezielten, MRT- gesteuerten, Verlaufskontrollbiopsien bei Patienten unter active surveillance (AS) besteht eine hohe Übereinstimmung im ERG Status der erfassten PCa



Bedeutung der ERG Immunhistochemie

ERG positive PCa gelten als aggressiver als ERG negative PCa

- **Über 90% der TZ Karzinome, die eine bessere Prognose besitzen als PZ Karzinome, sind ERG negativ. ERG positive TZ Karzinome sind deutlich größer als ERG negative TZ Karzinome (700 mm² vs. 200 mm²)**
- **In active surveillance (AS) Studien haben ERG positive Prostatakarzinome ein höheres Progressionsrisiko als ERG negative PCa (Berg KD et al. Eur Urol. 2014, 66(5):851-60. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.058)**
- **ERG positive Prostatakarzinome sprechen deutlich schlechter auf eine Taxane-basierte Chemotherapie als ERG negative PCa an (Galletti G, et al. Nat Commun. 2014, 25;5:5548). Unter Docetaxel haben Patienten mit ERG positiven PCa deutlich kürzere Rezidiv- freie Intervalle und geringere Überlebensraten als Patienten mit ERG negative PCa (Song W et al. Oncotarget. 2016, 7(50):83735-83743)**

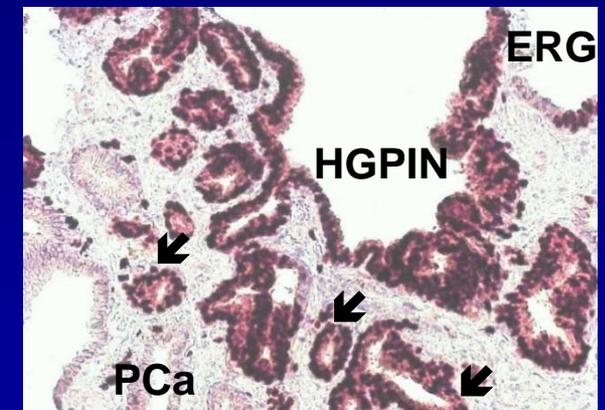


Bedeutung des ERG Status für die Risikoabschätzung bei HGPIN

- Etwa 20% aller HGPIN sind ERG positive und somit Träger der TMPRRS2- ERG Genfusion
- ERG positive HGPIN finden sich meistens in der Nachbarschaft von PCa mit positivem TMPRRS2- ERG Status

HGPIN mit Übergang in ein mikroinvasives Prostatakarzinom, Gleason 3 + 3 = 6

Der ERG Nachweis dokumentiert die genetische Identität von HGPIN und den invasiven Tumordrüsen (→)

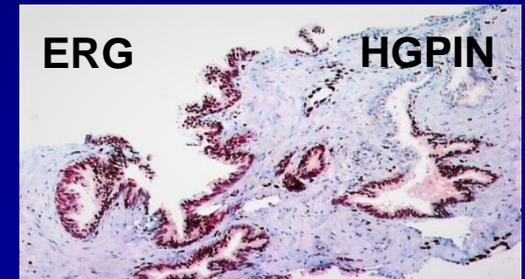




Bedeutung des ERG Status für die Risikoabschätzung bei HGPIN

- ERG positive HGPIN in der Stanzbiopsie sind Hochrisiko- und Indikationsläsionen für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms mit positivem TMPRRS2- ERG Status
- Bei der Rebiopsie sollten vor allem die Lokalisationen berücksichtigt werden, in denen die ERG positiven HGPIN nachgewiesen wurden

ERG positive HGPIN in der Fraktion 10 (Basis lateral links).
Empfohlen wird eine Rebiopsie unter Fokussierung der
Basis lateral links





Literaturauswahl

- Bonkhoff H, Remberger K. Diagnostische Kriterien des Prostatakarzinoms. *Pathologe* (1998), 19:21–32
- Bonkhoff H, Remberger K. Benigne mikroglanduläre Prostataläsionen. Diagnostische Kriterien und Differentialdiagnose. *Pathologe* (1998), 19:1– 11)
- Bonkhoff H. Differenzialdiagnose des Prostatakarzinoms. Rolle der Mustererkennung und der Immunhistochemie. *Pathologe* (2005), 26:405–421
- Epstein JI. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* (2014) 38(8)
- Falzarano SM et al. ERG rearrangement is present in a subset of transition zone prostatic tumors. *Mod Pathol* (2010), 23(11):1499-506.
- Santoni M. et al. Current histopathologic and molecular characterisations of prostate cancer: Towards individualised prognosis and therapies. *EU UROL* (2016) 69, 186- 190
- Bonkhoff H. Significance of prostate cancer missed on needle biopsy. Tools for retrieving missed cancer. *Prostate*. 2016, 76:369-375



Diagnostische Kriterien des glandulären Prostatakarzinoms

