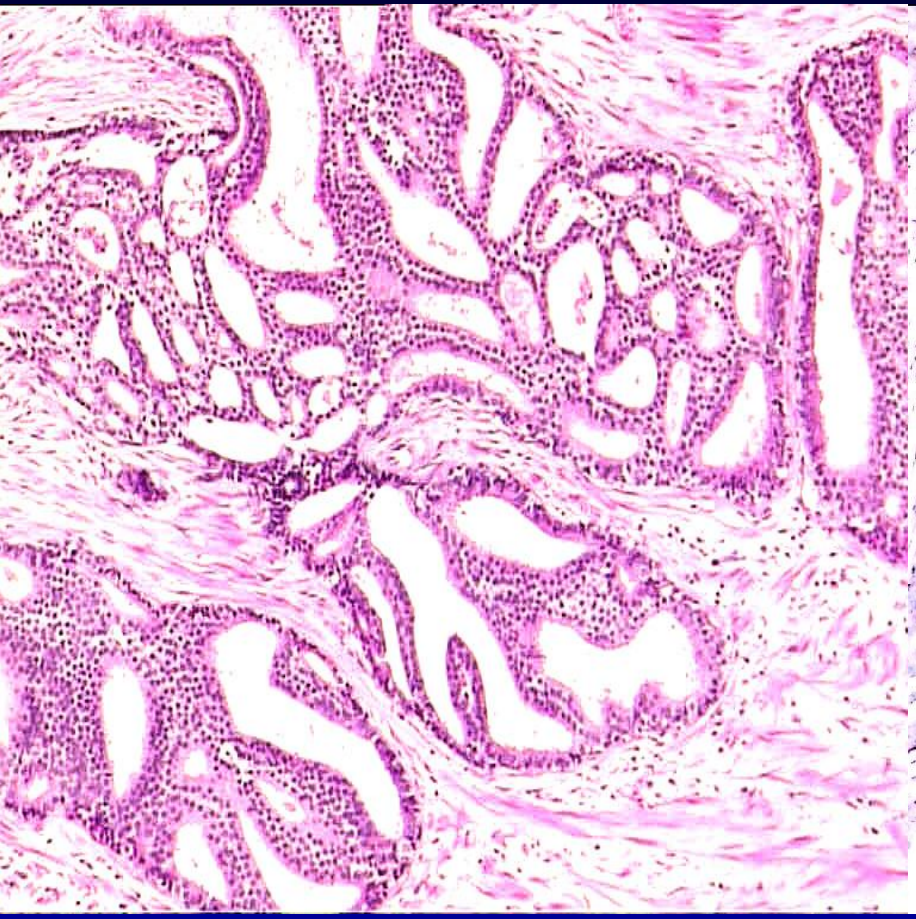
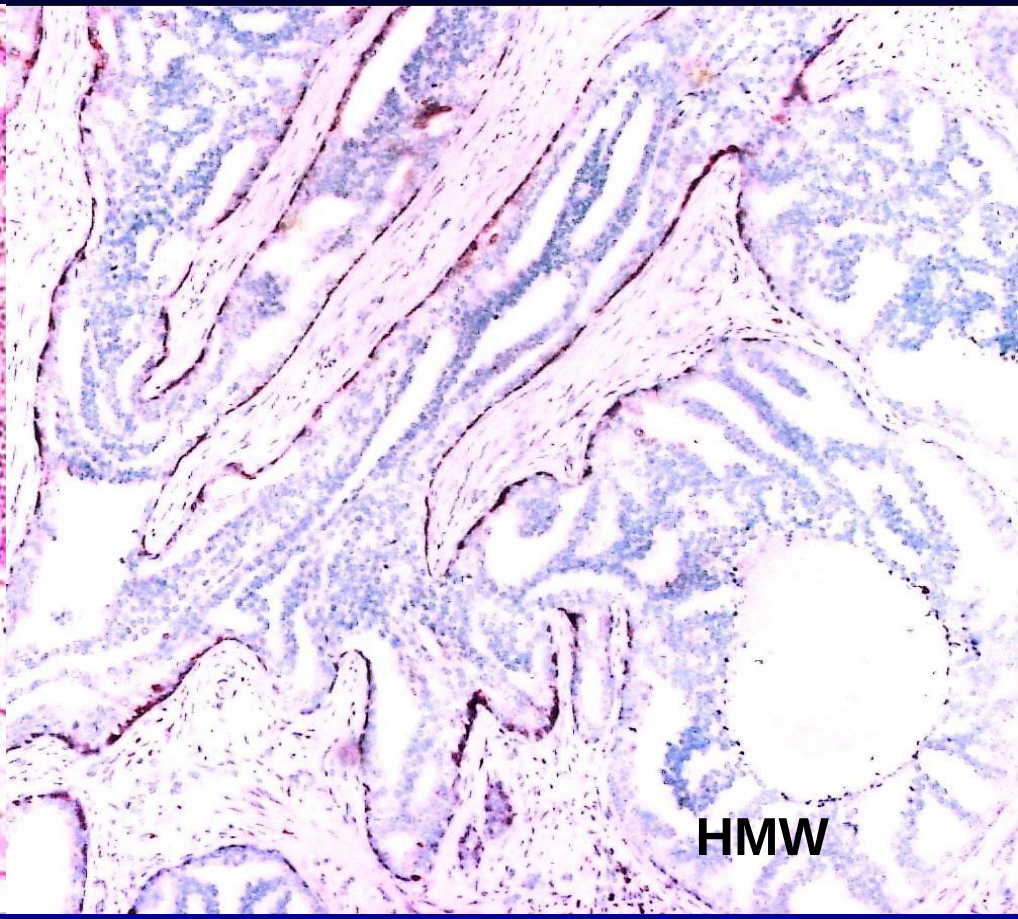
Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

Intraduktale Prostatakarzinome (IDPCa)





Eine aggressive Form des Prostatakarzinoms

Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

Intraduktale Prostatakarzinome (IDPCa)

Nach dem ursprünglichen Konzept von David Bostwick über die Bedeutung der prostatischen intraepithelialen Neoplasie (PIN) als möglicher Vorläufer des PCa reichte das Spektrum der PIN von low grade PIN über high grade PIN (HGPIN) bis in zum IDPCa. Die Folge war, dass die Existenz dieser Entität jahrelang vehement bestritten und das IDPCa nicht diagnostiziert wurde. Selbst potentiell letal verlaufende Karzinome wurden unter den Begriff HGPIN subsumiert, wenn diese noch im Gangsystem der Prostata nachweisbaren waren:

- **HGPIN vom Siegelringzelltyp**
- **HGPIN vom kleinzellig- neuroendokrinen Typ**
- **HGPIN vom kribriformen Typ mit Komedonekrosen**

John McNeil hatte bereits 1996 die Histopathologie und die klinische Bedeutung des IDPCa ausführlich dokumentiert.
Seit 1998 wurde die Differenzialdiagnose IDPCa/ HGPIN immer wieder in IAP (Internationale Academy of Pathology, German Division) Fortbildungen ausführlich thematisiert (Bonkhoff , Der Pathologe, 1998, 2006)

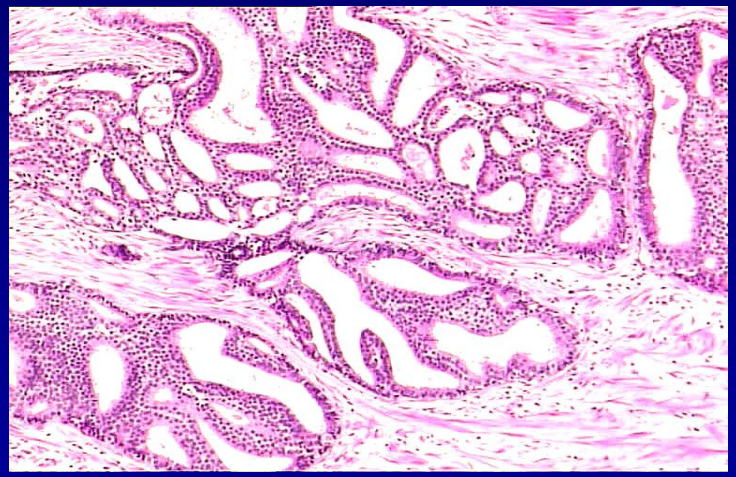
Erst 2016 hat die WHO dann endlich das IDPCa als Entität anerkannt

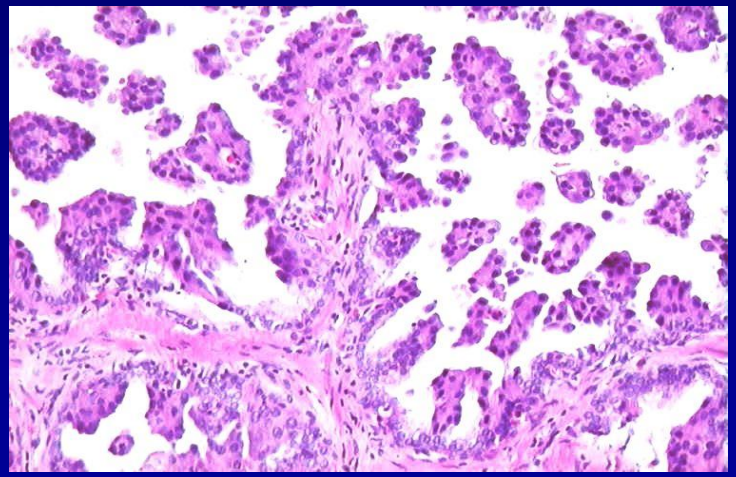
Das sind zwanzig verlorene Jahre !

Intraduktale Prostatakarzinome (IDPCa)

Inzidenz des IDPCa in den verschieden Risikogruppen des PCa

- **Low risk PCa: 2%**
- **Intermediate risk PCa: 23%**
- **High risk PCa: 36%**
- **Metastatic PCa: 56%**



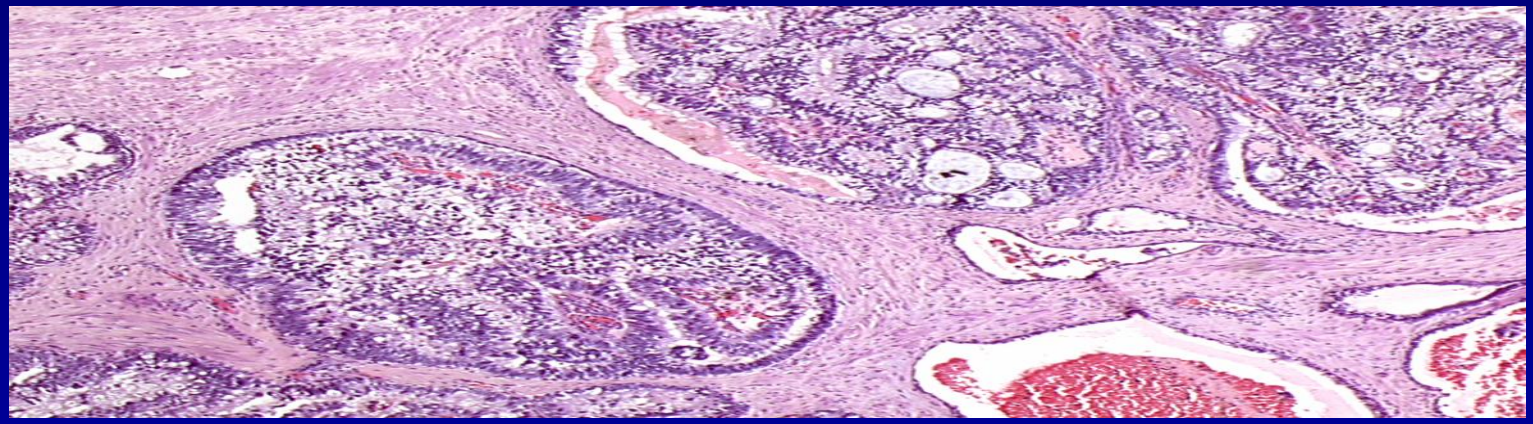


Intraduktale Prostatakarzinome (IDPCa)

Das IDPCa ist meistens mit invasiven PCa vom Typ Gleason Grad 4 und 5 assoziiert
Die Assoziation mit Gleason Grad 3 ist selten

IDPCa ohne invasive Anteile in der Stanzbiopsie

- **Extrem selten (0.1- 0.3% der Stanzbiopsien)**
- **In diesen selten Fällen finden sich in der Prostatektomie IDPCa ohne invasive Anteile nur in 10%**



Seltener Fall eines IDPCa ohne invasive Anteile in der Prostatektomie

IDPCa und Grading

- **IDPCa entsprechen Gleason Grad 4 oder Gleason Grad 5 (bei soliden Muster oder Komedonekrosen)**
- **Es besteht zurzeit keinen Konsens über die Graduierung des IDPCa**
  - **Contra: es gibt selten IDPCa ohne invasive Komponente oder IDPCa mit invasiver Komponente vom Typ Gleason Grad 3 in der Prostatektomie**
  - **Pro: Die Nichtgraduierung des IDPCa in der Stanzbiopsie birgt die Gefahr der Untergraduierung und einer falschen Risikoabschätzung**

Das kribriforme Muster prognostiziert ein Upgrading und Upstaging in der Prostatektomie. Komedonekrosen sind ein diagnostisches Kriterium des Gleason Grades 5. Beide Parameter sind häufig mit dem IDPCa assoziiert und würden bei Nichtgraduierung des IDPCa für die Risikobewertung entfallen

IDPCa
Molekularpathologie

Genetische Instabilität – LOH (loss of heterozygosity)

Gleason 6 (3+3)	0 %
HGPIN	9 %
Gleason 8 (4+4)	29 %
IDC-P	60 %

IDPCa sind genetisch aggressive Karzinome

IDPCa
Molekularpathologie

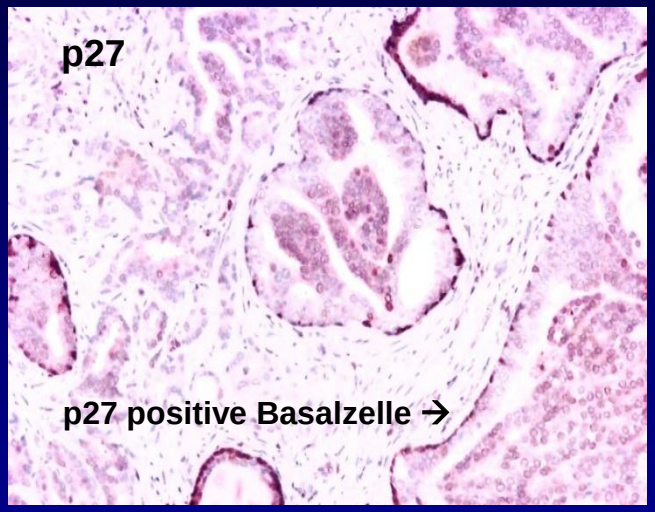
Verlust von PTEN (Tumorsuppressorgen)

- → **Verlust von p27**
- → **Verlust der Proliferationskontrolle**
- → **Aggressive Tumorerkrankung**
- → **Therapieresistenz**

Verlust von anderen Tumorsuppressorgenen (CDH1, BCAR1)

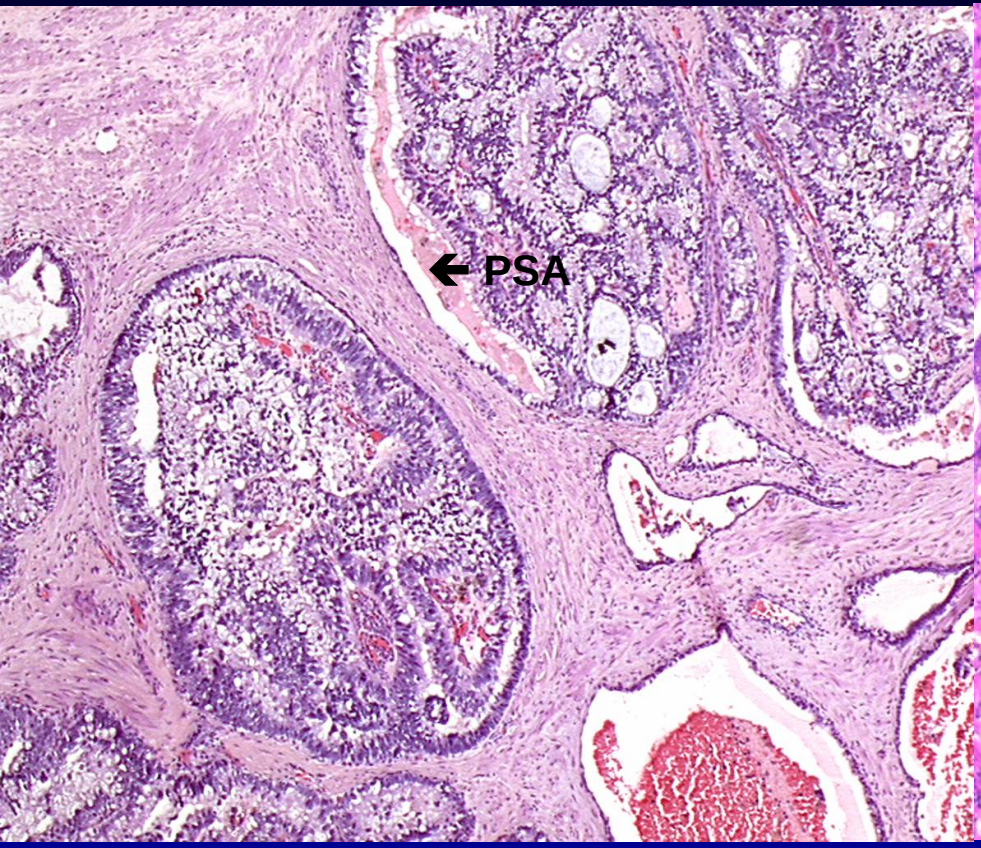
BRCA2 Mutationen

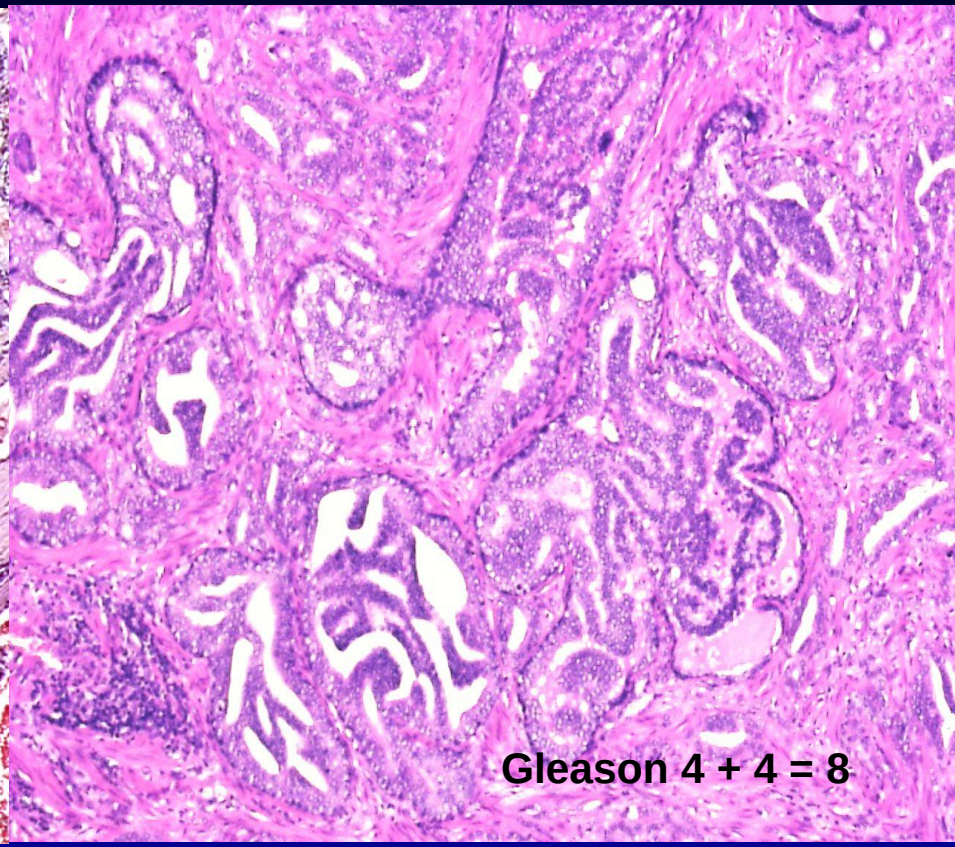
Amplifikation von Onkogenen (Myc)



IDPCa mit vollständigem Verlust von p27

IDPCa





Prostatakarzinome mit intraduktaler Tumorausbreitung haben typischerweise relativ niedrige PSA Werte. Eine mögliche Erklärung ist, dass das produzierte PSA in den Urin abgegeben wird

Das Ausmaß der intraduktalen Tumorausbreitung in der Prostatektomie korreliert mit

- hohen Gleason Grad
- hohen Tumorvolumen
- R1- Status
- pT3b
- pN1
- PSA- Rezidiv

John McNeal

† 3.11. 2005

Yemoto, McNeal , 1996

Häufigkeit des IDPCa in der Prostatektomie ist abhängig vom Tumorvolumen

- 10% bei TV < 2 ccm
- 30% bei TV 2- 4 ccm
- 45% bei TV > 4 ccm

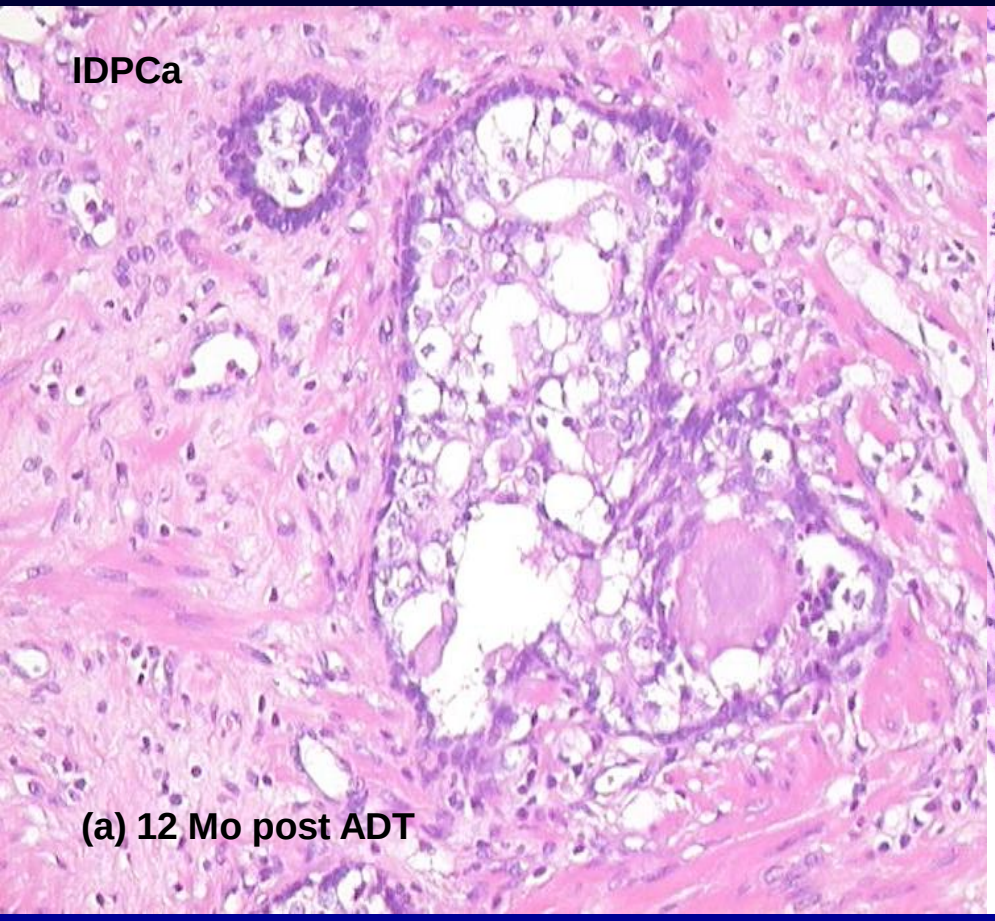
Tumorvolumen (TV)

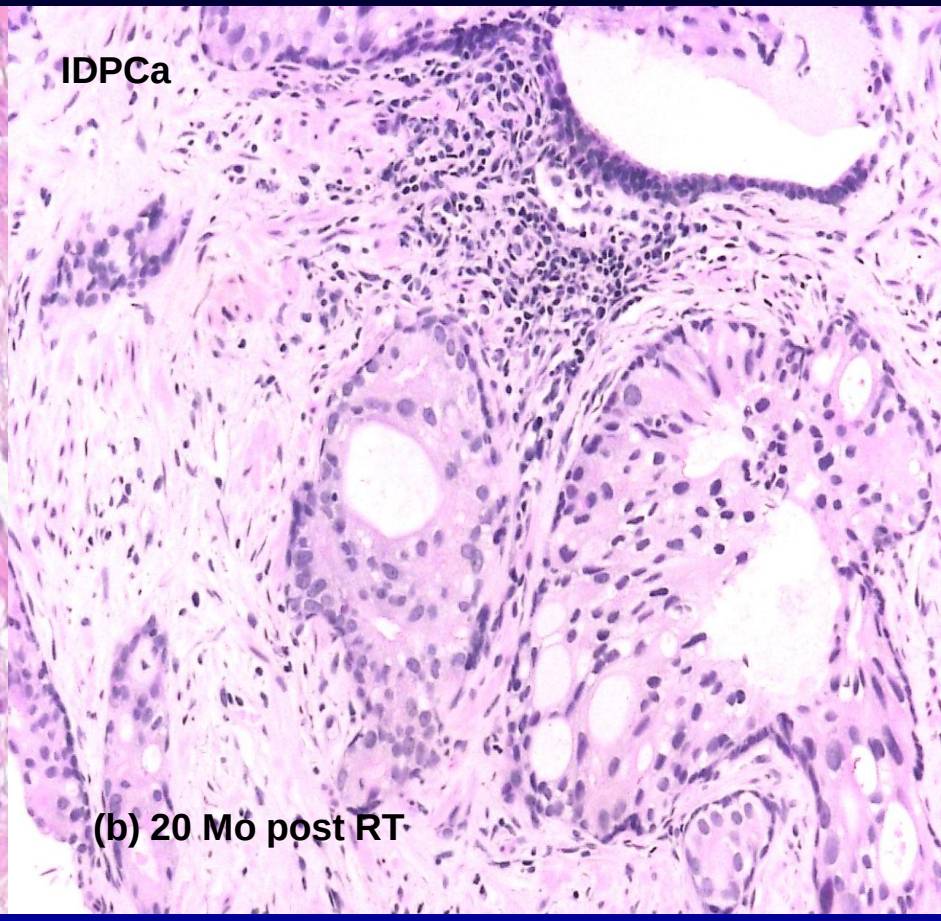
John McNeal

† 3.11. 2005

Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

IDPCa als Risikofaktor für die Androgen- und Strahlenresistenz





IDPCa zeigen nach Androgenentzug (a) und externer Bestrahlung (b) kaum regressive Veränderungen

IDPCa und Strahlenresistenz

Die Diagnose IDPCa in der Stanzbiopsie ist ein unabhängiger Marker für

- **Frührezidive (<30 Monate)**
- **Metastasen**

unter oder nach externer Radiatio

250 Patienten mit intermediärem und hohem Risiko
20% IDC-P in der Biopsie
(van der Kwast, Bolla et al. , Eur J Cancer 2012)

Bei IDPCa in der Biopsie eröffnet die Prostatektomie mit erweiterter Lymphadenektomie höhere Heilungschancen als die Bestrahlung

IDPCa

Die Diagnose IDPCa in der Stanzbiopsie

- prognostiziert ein Upgrading und Upstaging in der Prostatektomie
- Risikofaktor für Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose
- Risikofaktor für Frührezidive und Metastasen unter oder nach Radiation

Eine Nichtgraduierung des IDPCa birgt die Gefahr einer Untergraduierung bzw. falschen Risikoabschätzung.

Bei den seltenen isolierten IDPCa ohne invasive Komponente oder mit

Gleason Grade 3 PCa sollte ein „sampling error“ ausgeschlossen werden: z.B. durch Rebiopsie unter pMRT Kontrolle.

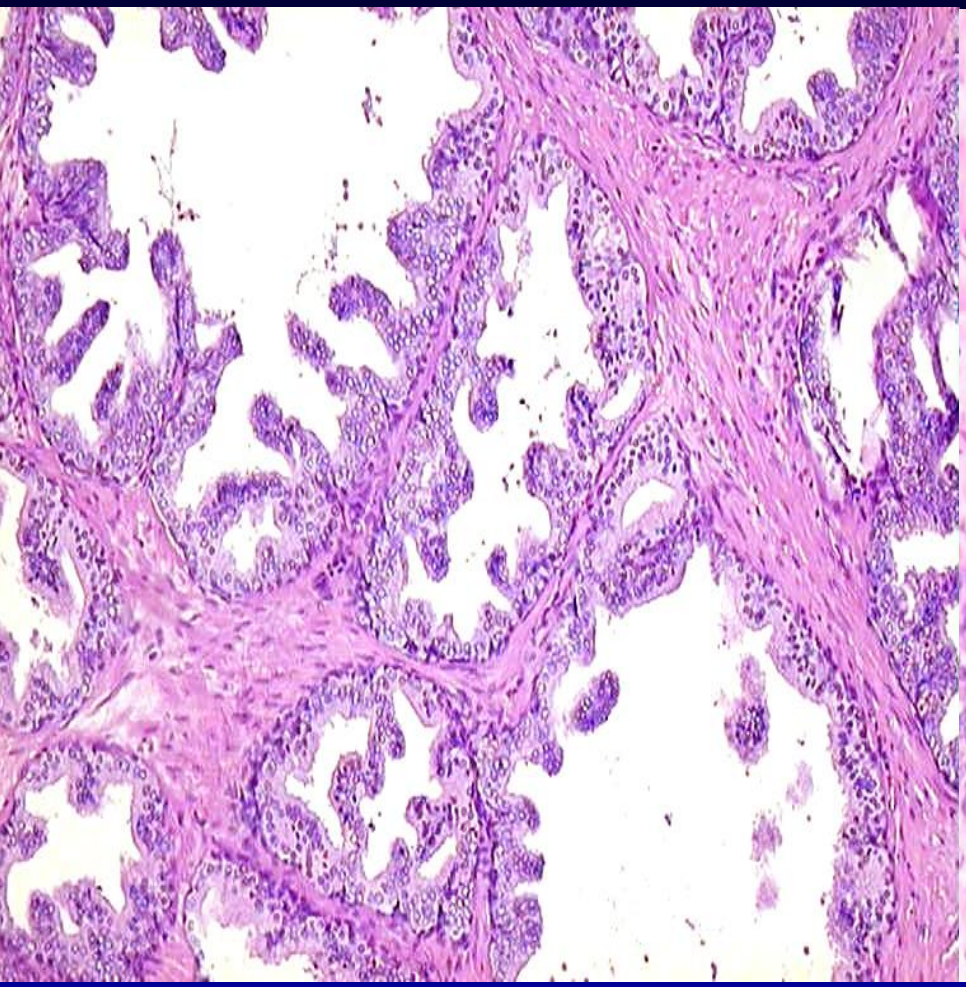
60% der IDPCa persistieren nach Androgenentzug und Chemotherapie.

Relativ niedrige PSA Werte sind typisch für diesen Tumortyp.

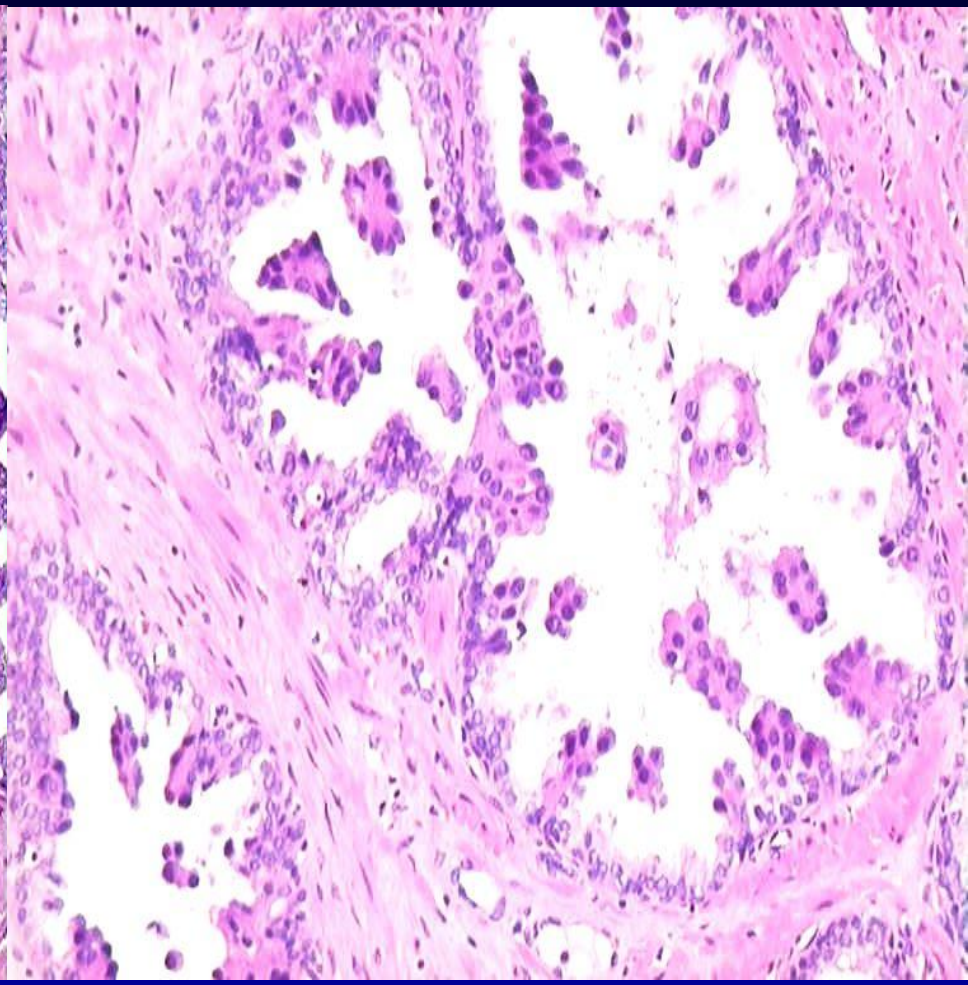
IDPCa ist ein Ausschlusskriterium für active surveillance.

Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

Differenzialdiagnose: HGPIN/ IDPCa



HGPIN papilläre Muster



IDPCa mikropapilläre Muster

Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

Diagnostische Kriterien

	IDPCa	HGPIN
• Basalzellen (34ßE12, p63)	+++	+++
• Zytologisch maligne Zellen	+++	+++
• Intraluminale Brückenbildung	+++	-
• Solide Muster	+	-
• Dichte kribriforme Muster	+++	-
• Lockere kribriforme Muster	++	-
• Komplexe papilläre Muster	+	-
• Komplexe mikropapilläre Muster	+	-
• Komedonekrosen	++	-
• Kerngröße (> 6x normale Kerne)	+	-
• Zwei Zellpopulationen	++	-

Häufigkeit: +++ bis – (negativ)

Bonkhoff et a. The Prostate, 2013

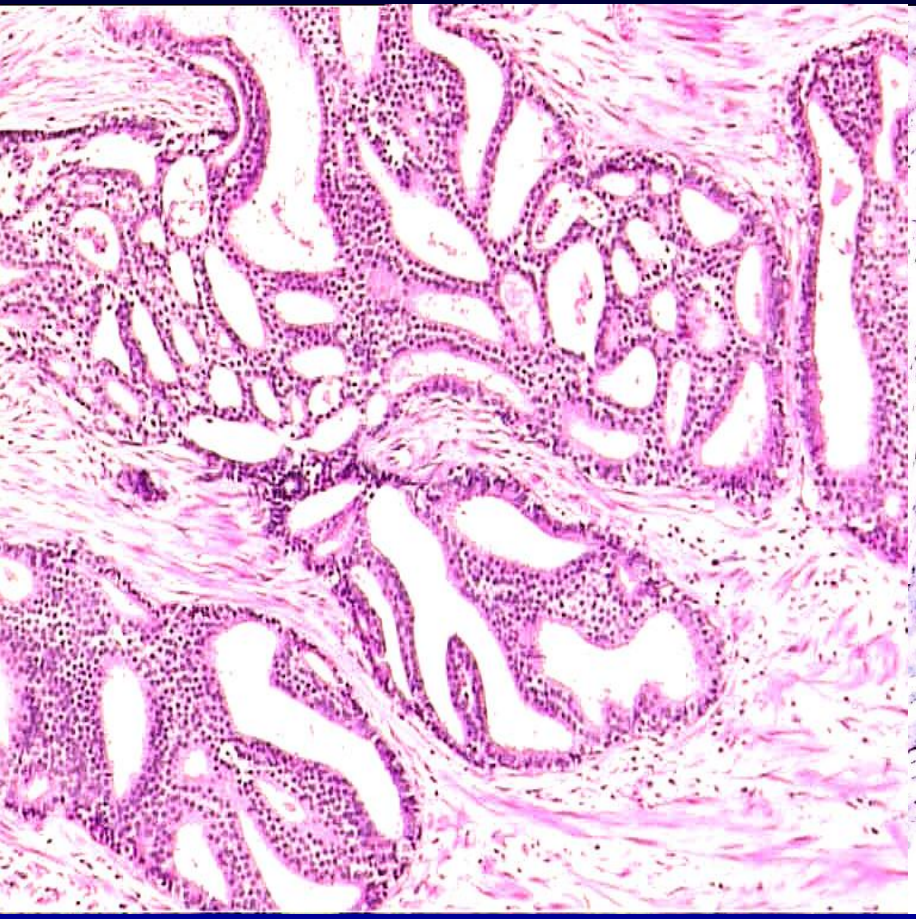
Immunhistochemie

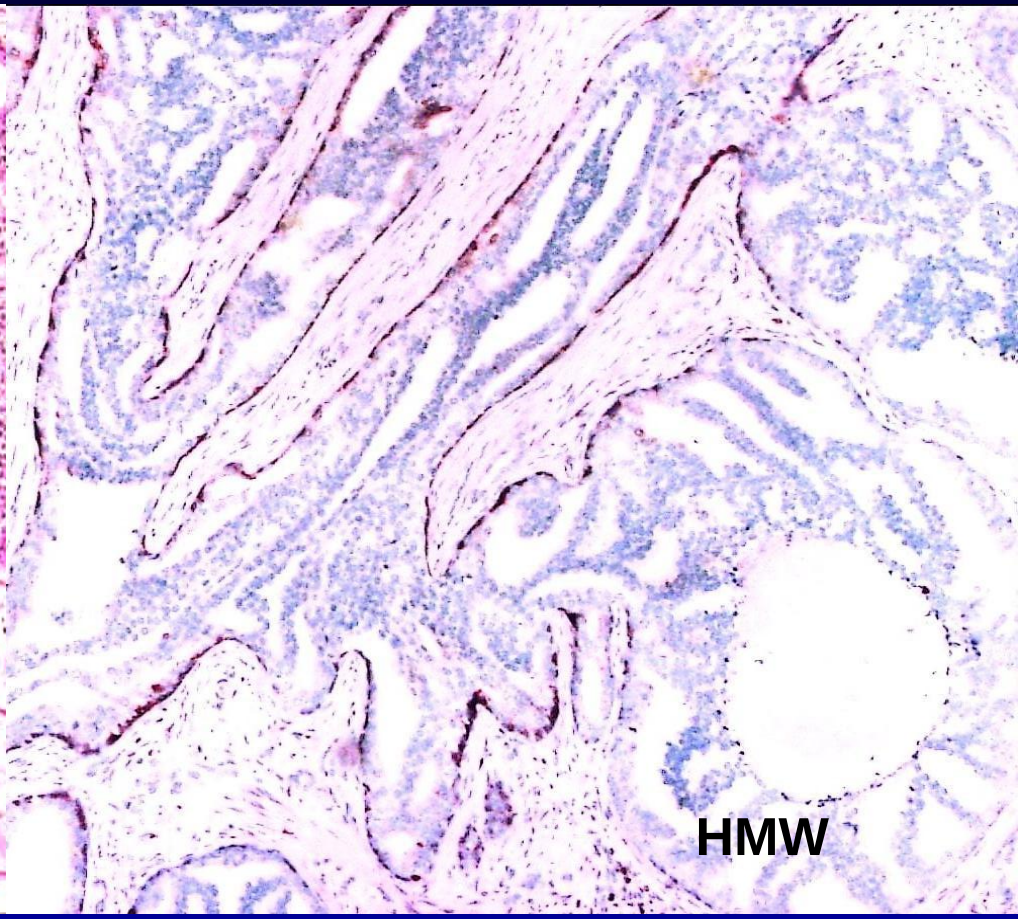
IDPCa : PTEN -, ERG oft positiv

HGPIN : PTEN +, ERG oft negativ

Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

IDPCa
Kribriforme Muster

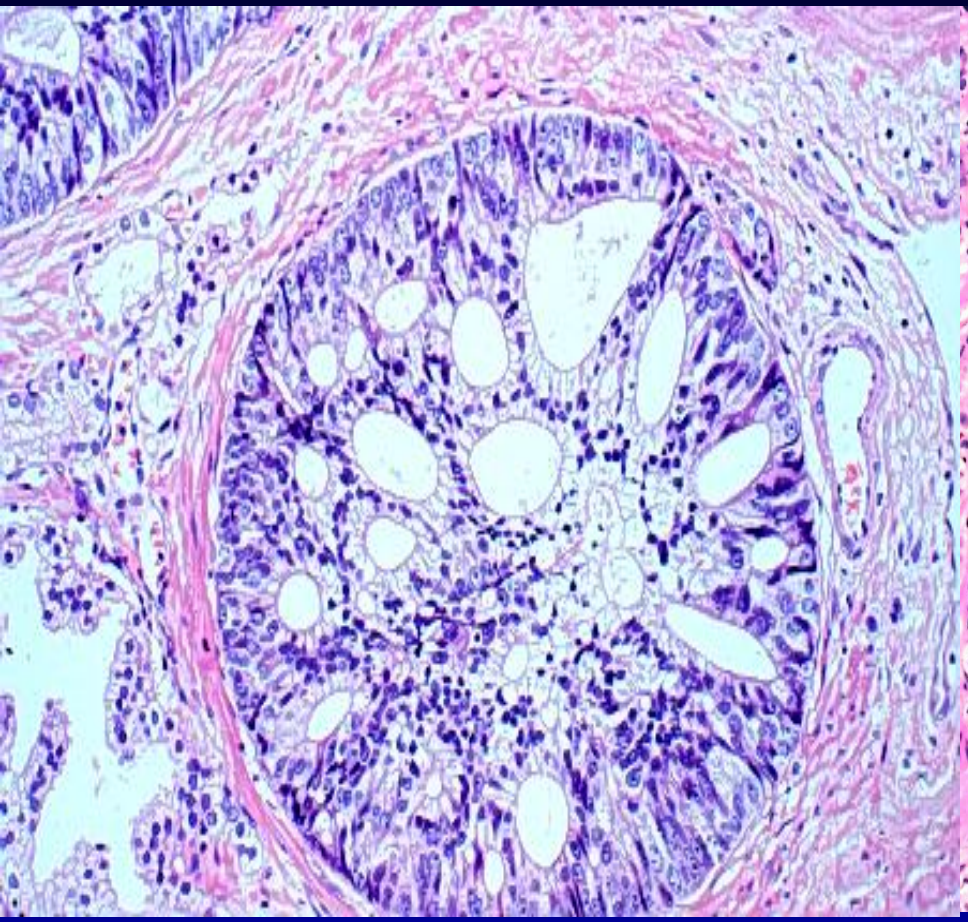




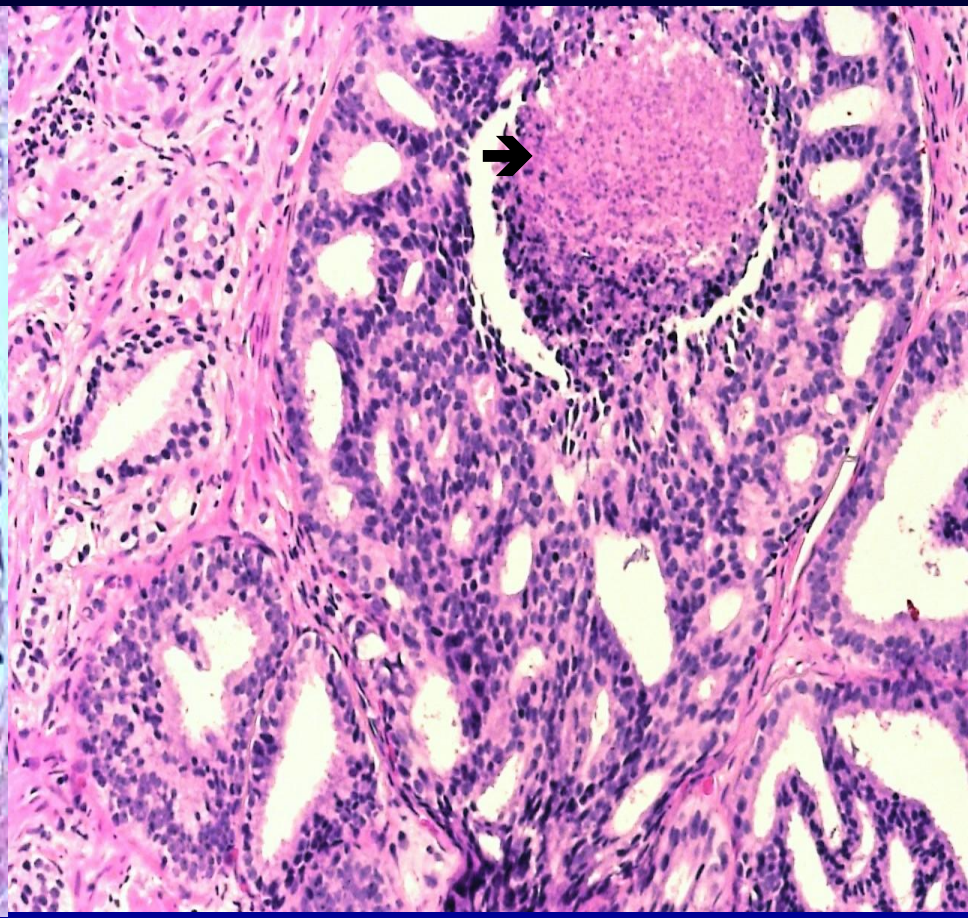
Lockere kribriforme Muster und intraglanduläre Brücken

Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

IDPCa
Kribriforme Muster



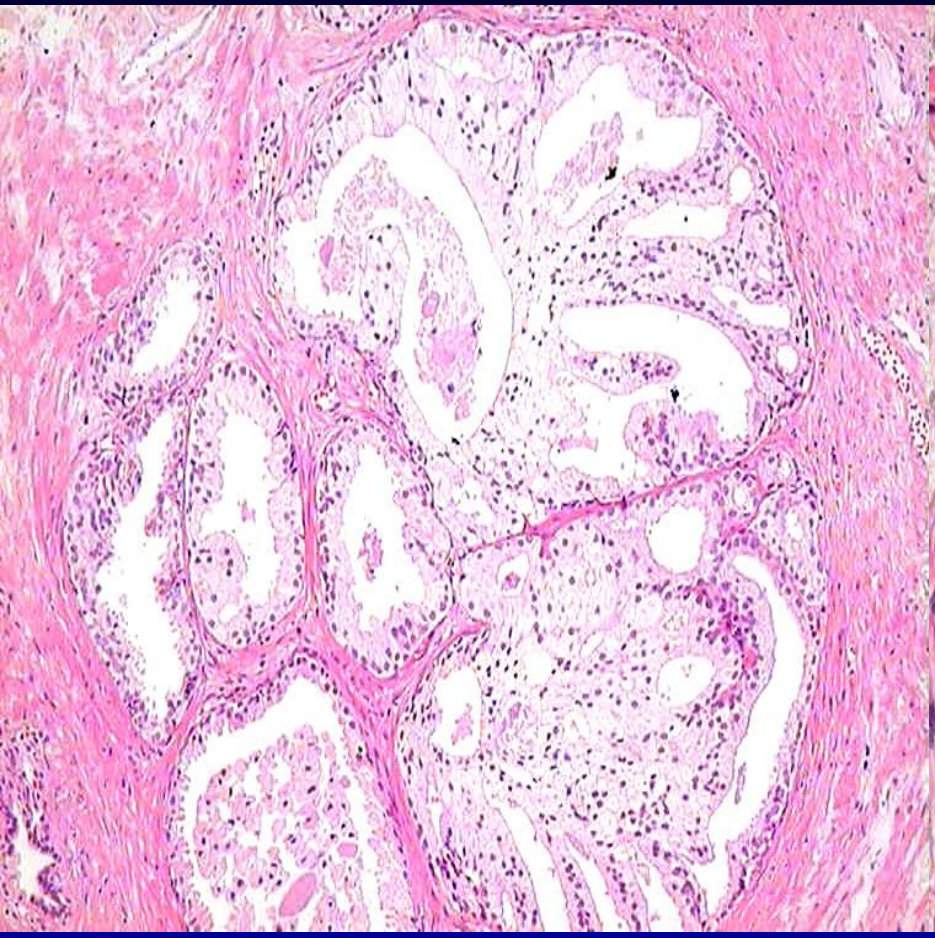
Dichte kribriforme Muster mit ausgestanzten Lumina



mit Komedonekrosen ➔ Gleason Grad 5

Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

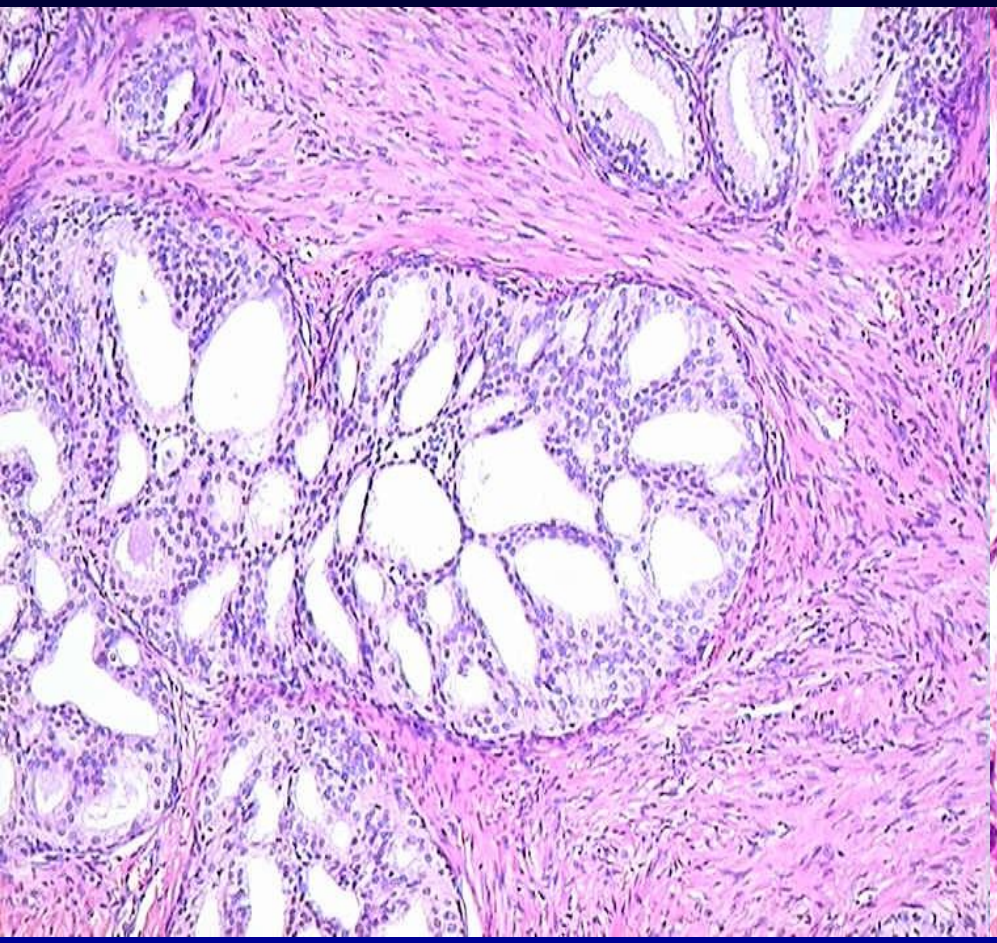
IPCPa
Kribriforme Muster

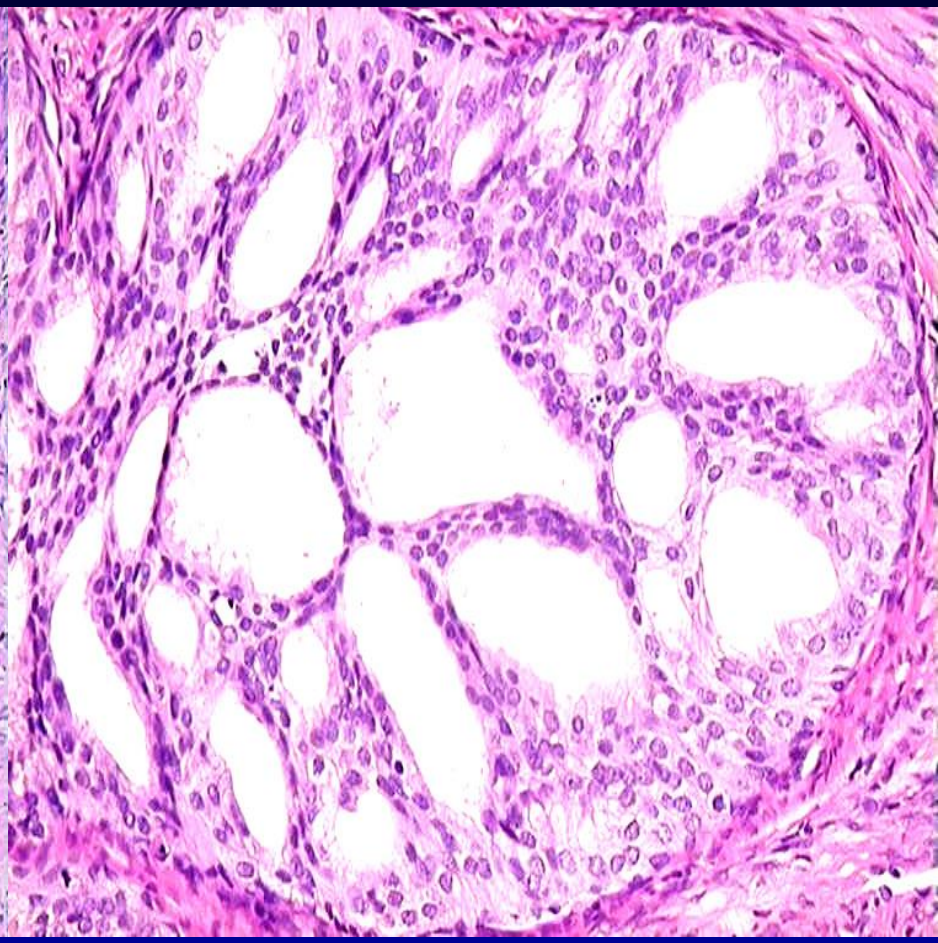


Lockere kribriforme Muster und intraglanduläre Brücken. Auffällig ist die Polarisierung und Aufreihung der Kerne

Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

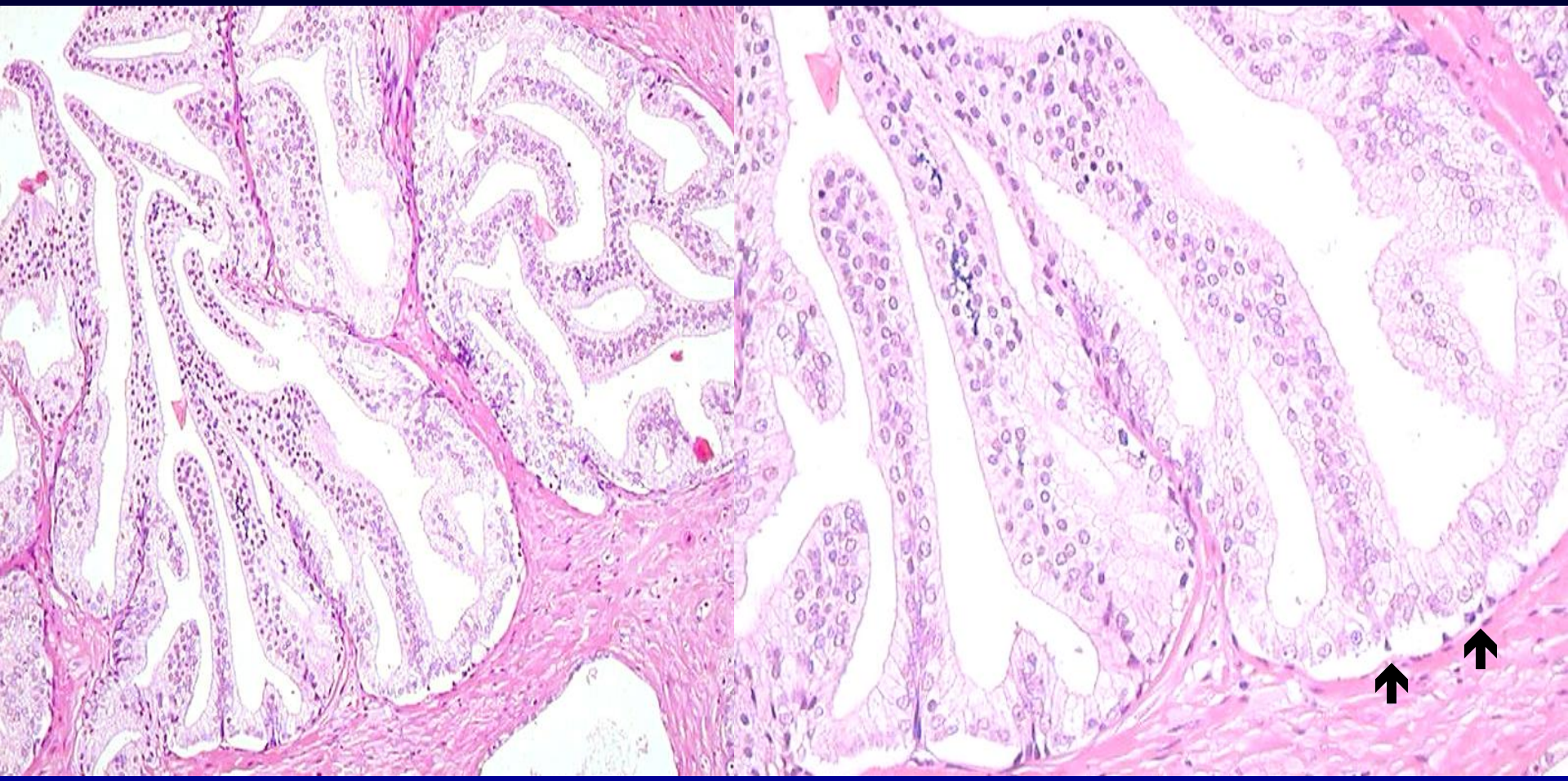
Differenzialdiagnose
Kribriforme Hyperplasie





DD Kriterien: Zellreiches hyperplastisches Stroma. Die Kerne sind unregelmäßig verteilt. Keine Polarisierung und Aufreihung der Kerne!

Villo- papilläre Muster

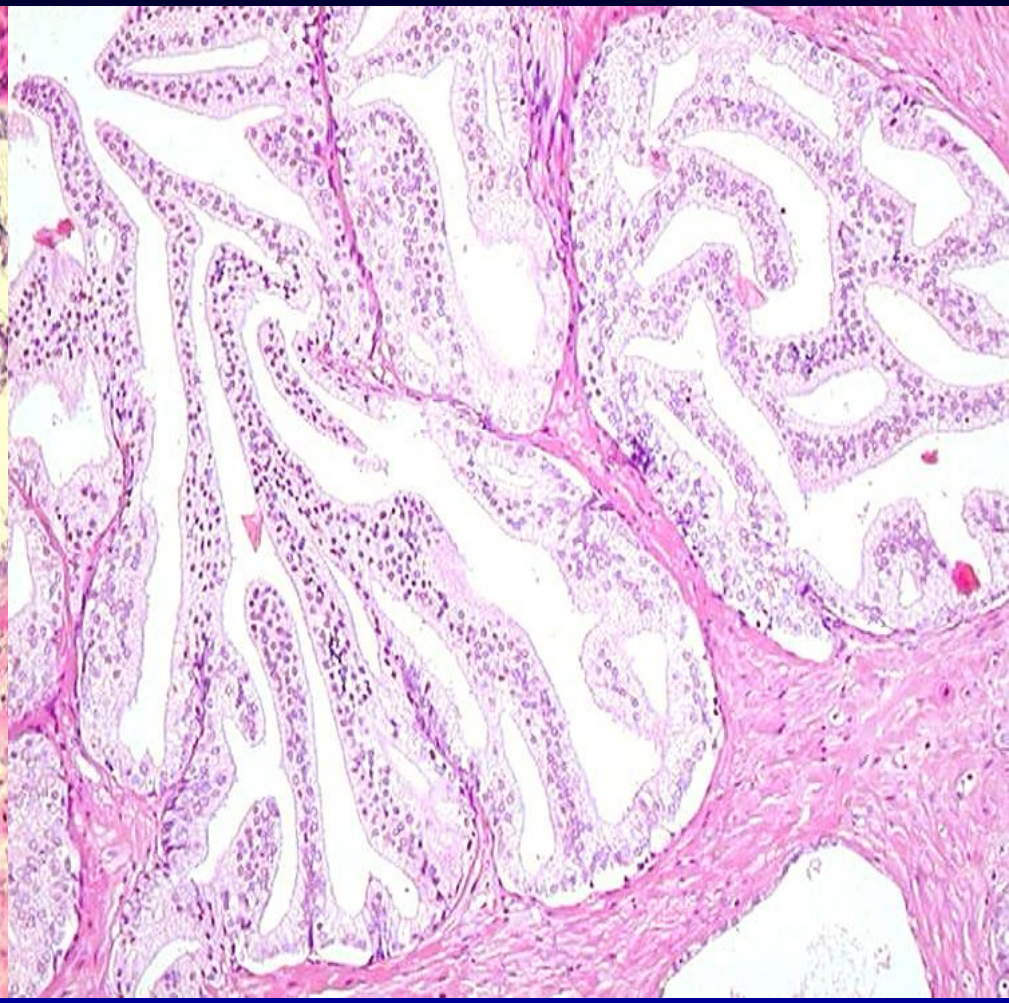


Villo- papilläre Muster und intraglanduläre Brücken. Auffällig ist die Polarisierung und Aufreihung der Kerne. Die Basalzellschicht ist nur noch herdförmig nachweisbar ➔

Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

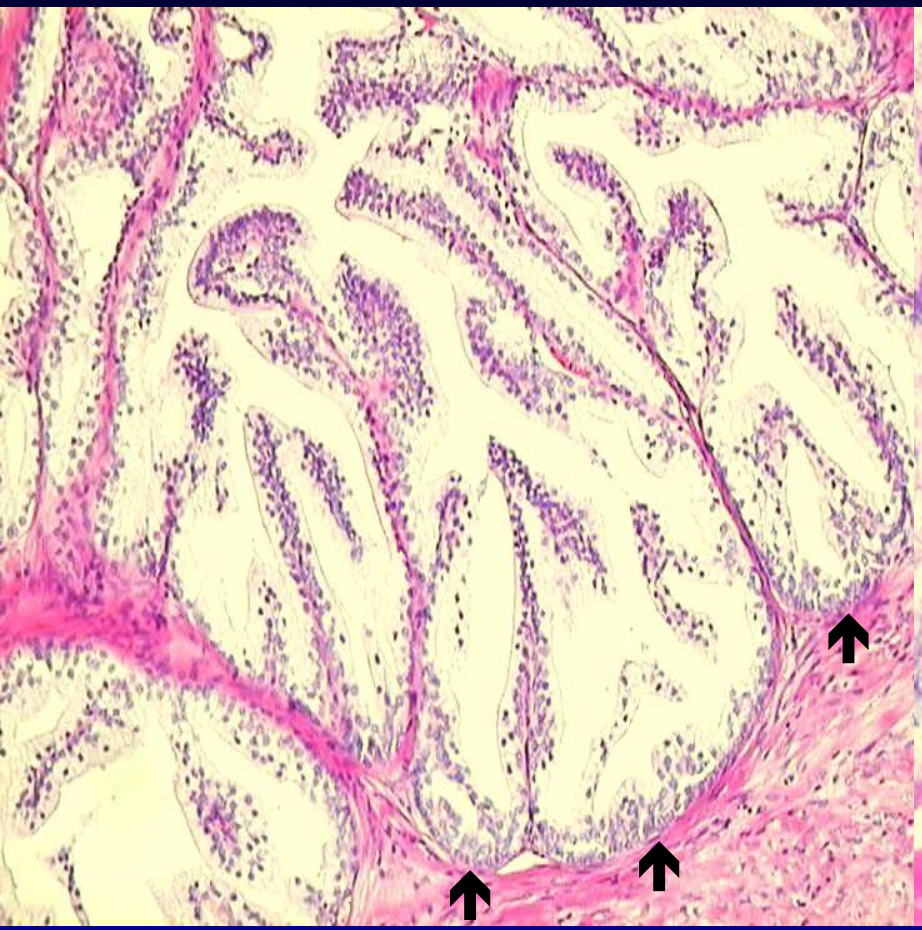
Differentialdiagnose
Villo- papilläre Muster

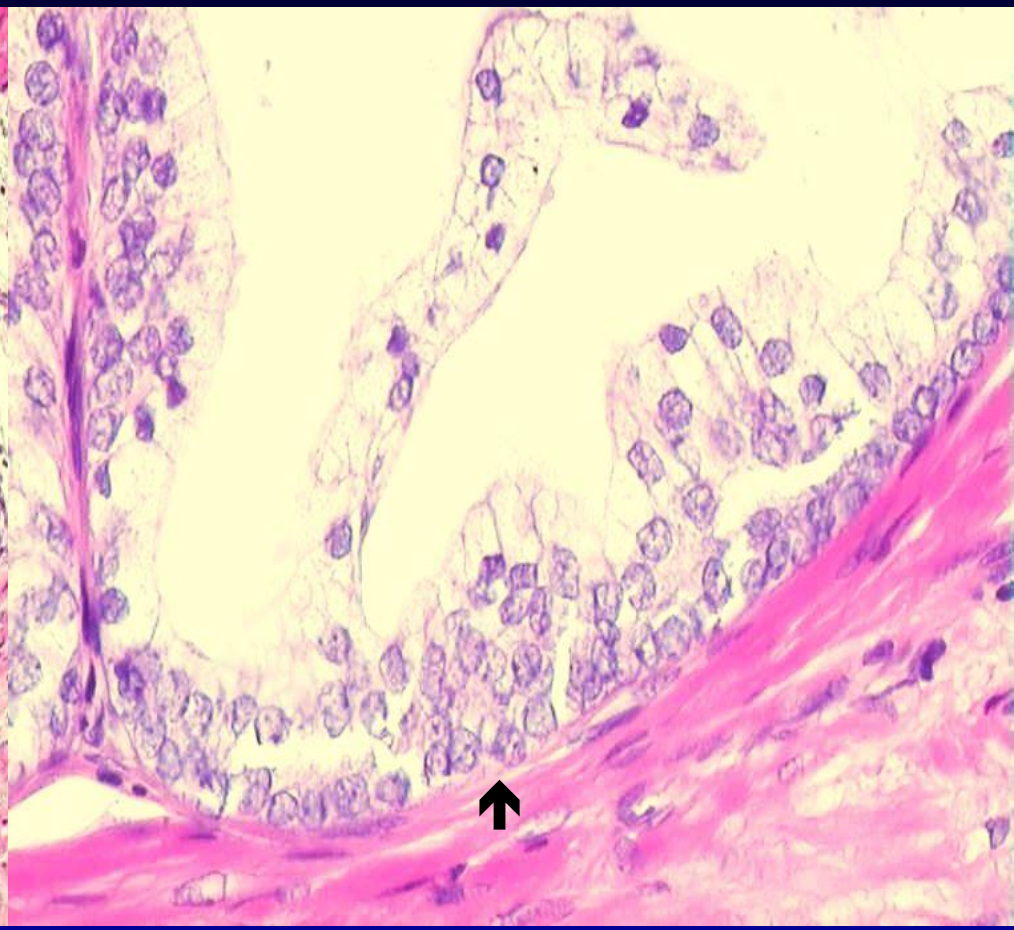
Floride glanduläre Hyperplasie



IDPCa

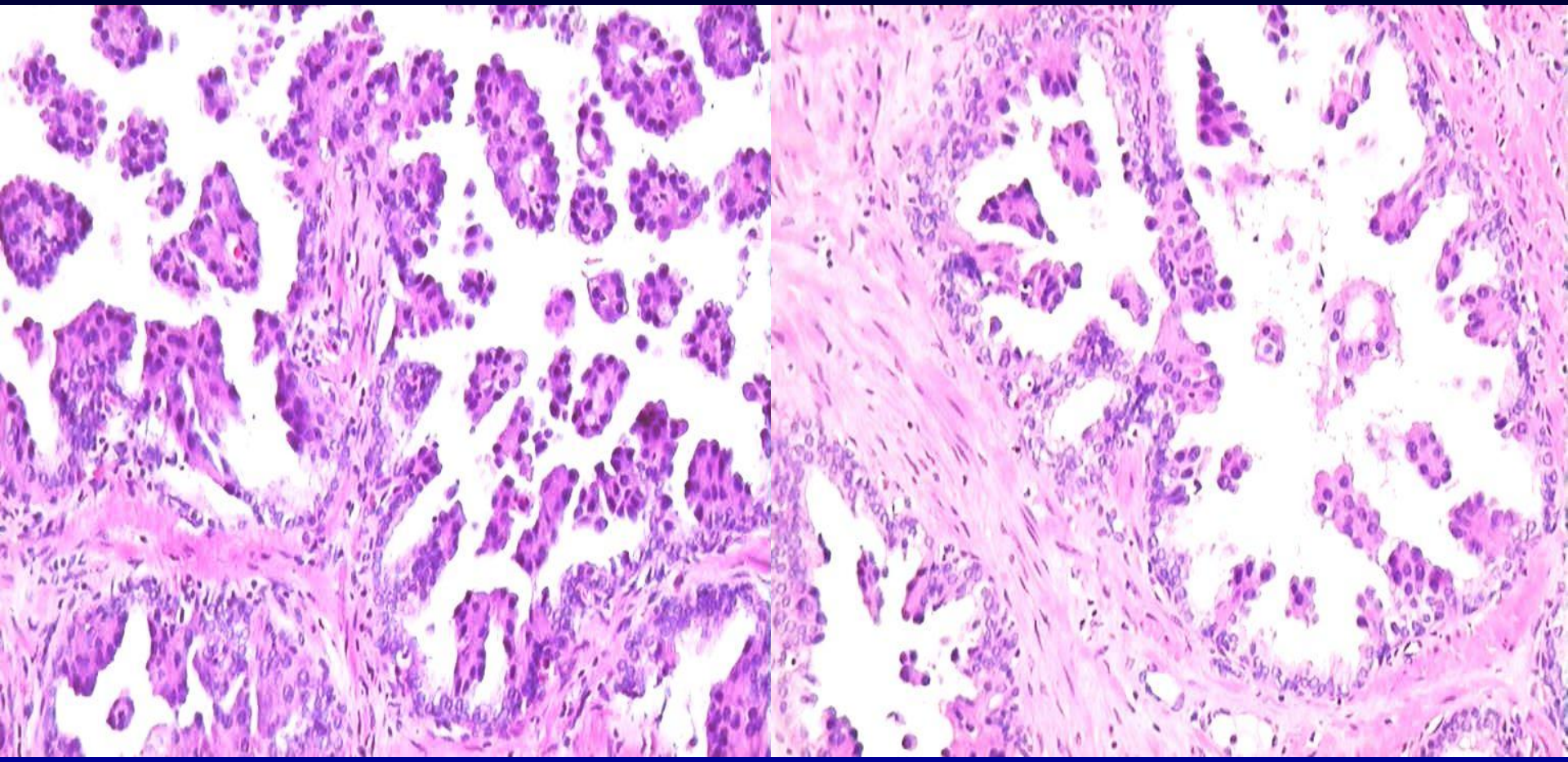
Differentialdiagnose
Floride glanduläre Hyperplasie





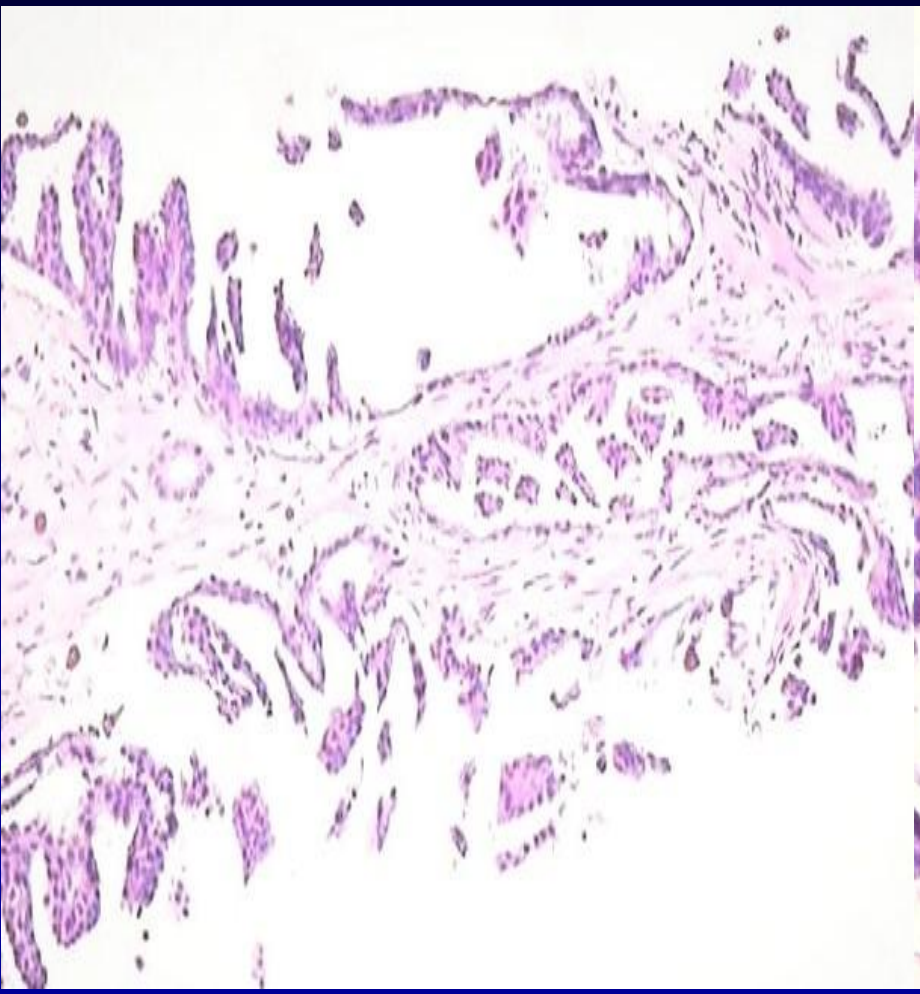
DD Kriterien: Die Kerne sind unregelmäßig verteilt. Keine Polarisierung und Aufreihung der Kerne! Die Basalzellschicht ist nicht rarefiziert, sondern teils mehrreihig ➔

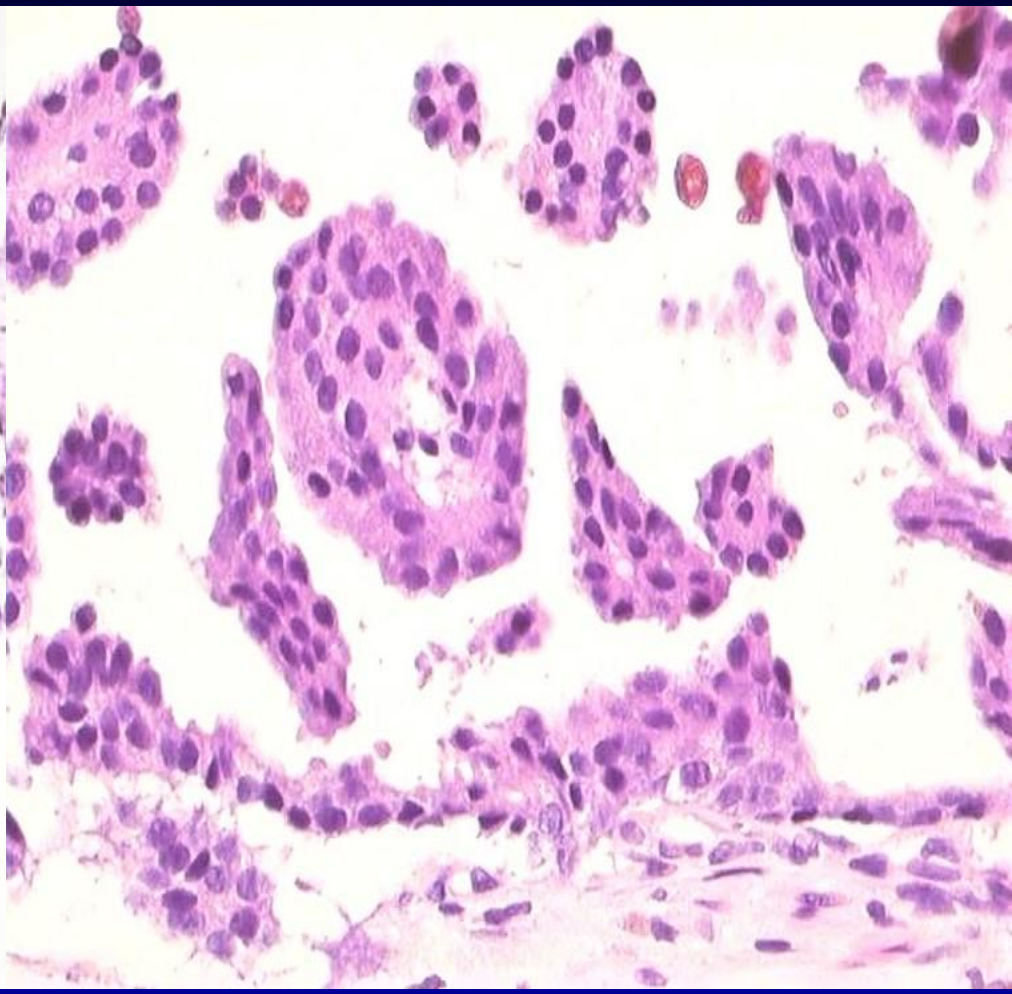
Mikropapilläre Muster



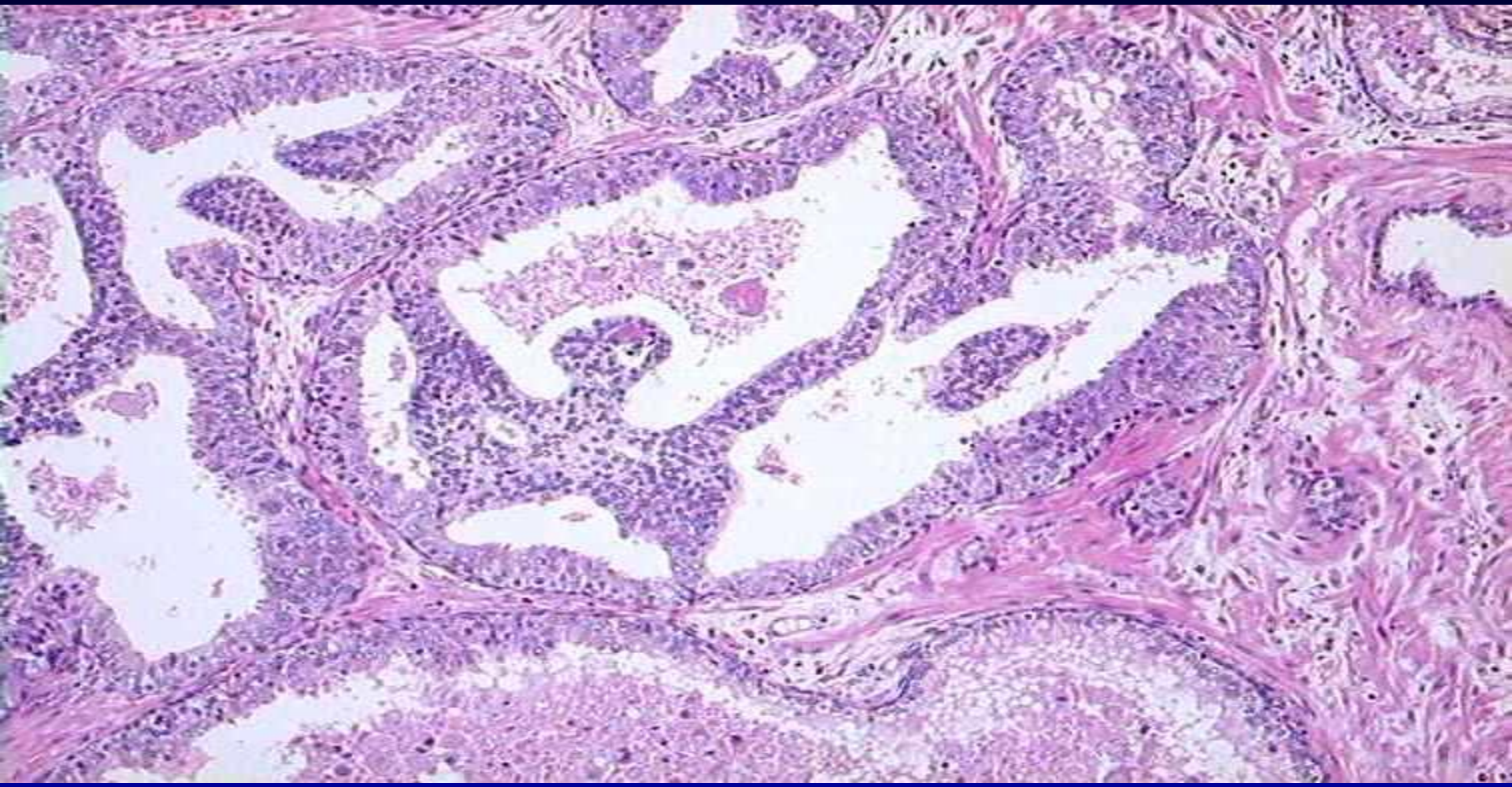
Mikropapilläre Muster mit exzentrische Kernlage (ähnlich wie bei serösen Ovarialkarzinomen)

Mikropapilläre Muster

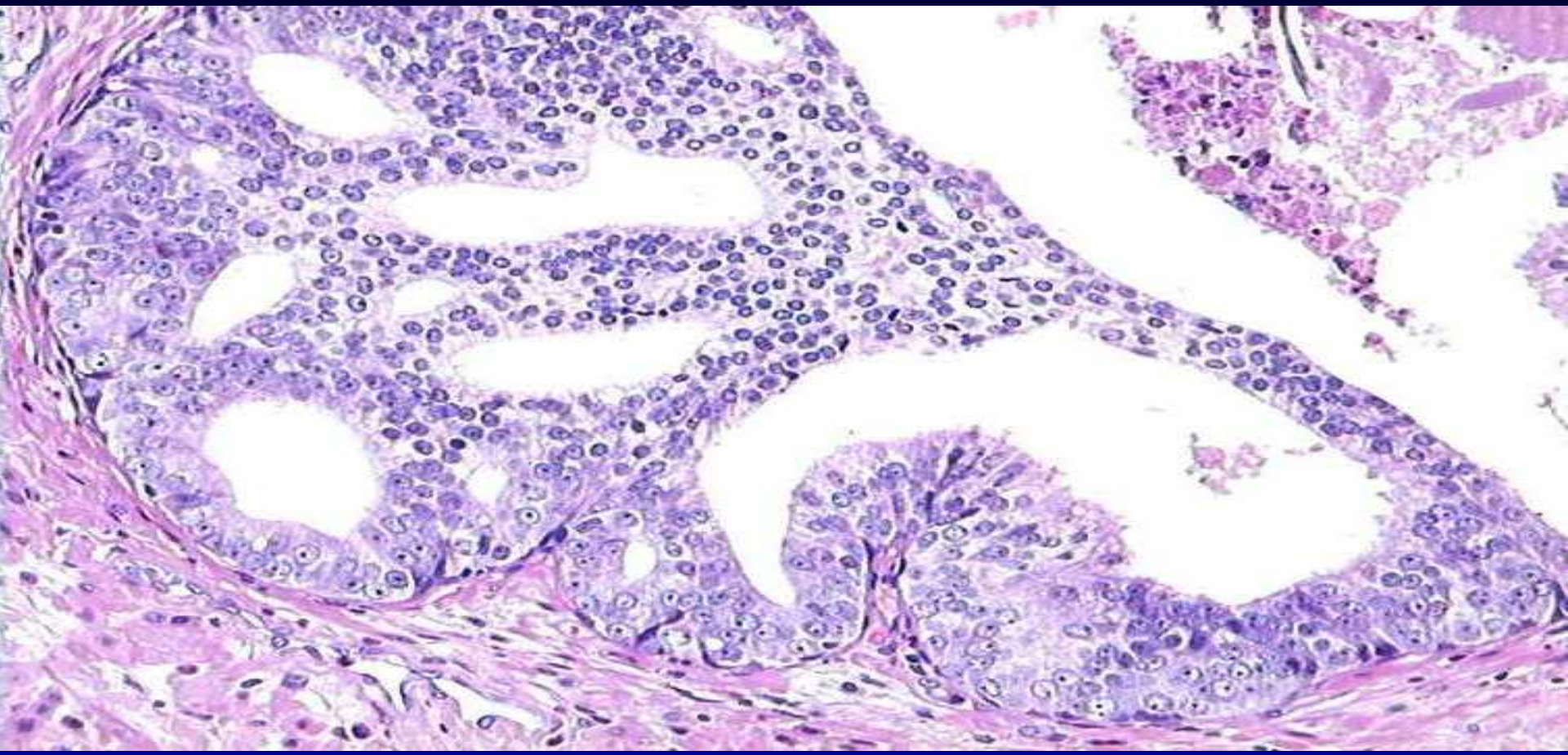




Intraglanduläre Brückenbildung

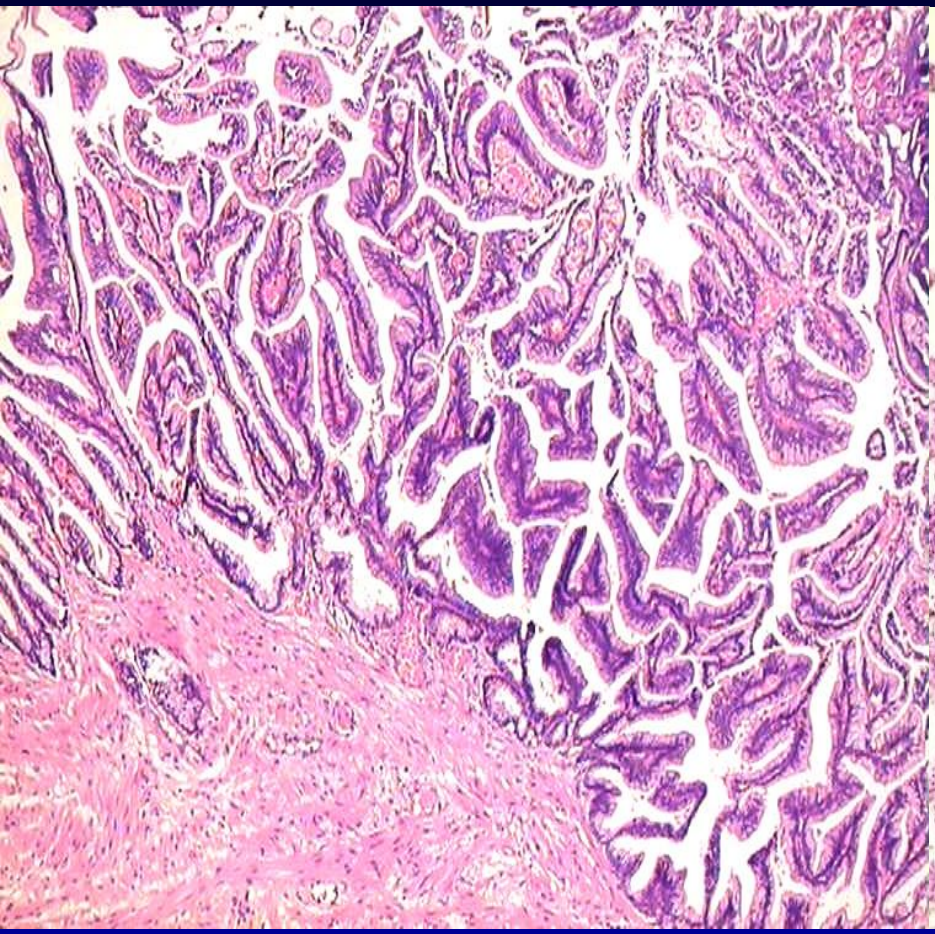


Muster der zwei Zelltypen



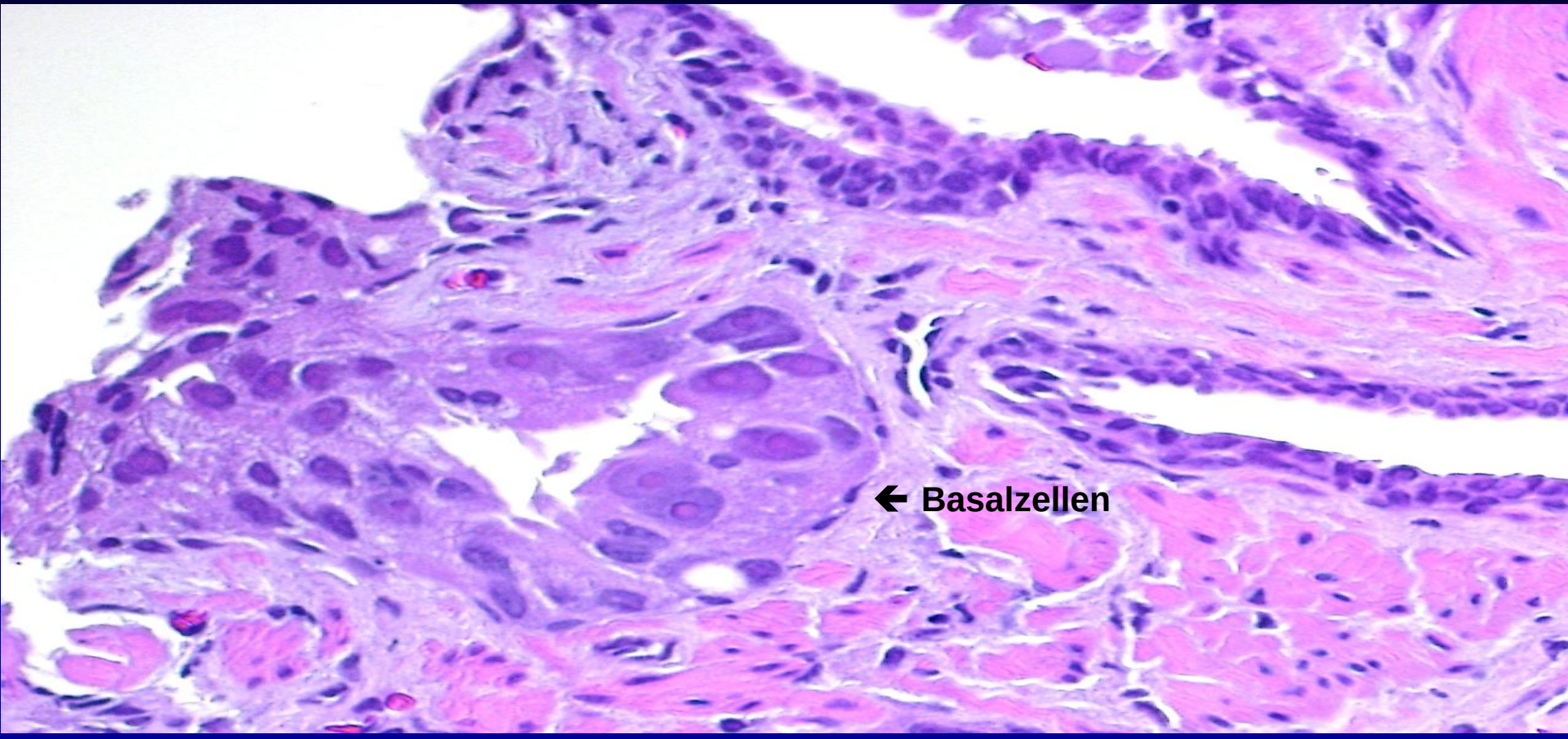
Das neoplastische Epithel besteht aus zwei Zellrassen: Basale Schicht mit Nukleolen wie bei HGPIN mit Übergang in eine luminale Schicht mit pyknotischen Kernen

Komplexe papilläre Muster



Duktale (früher endometroide) Prostatakarzinome mit komplexen papillären Muster

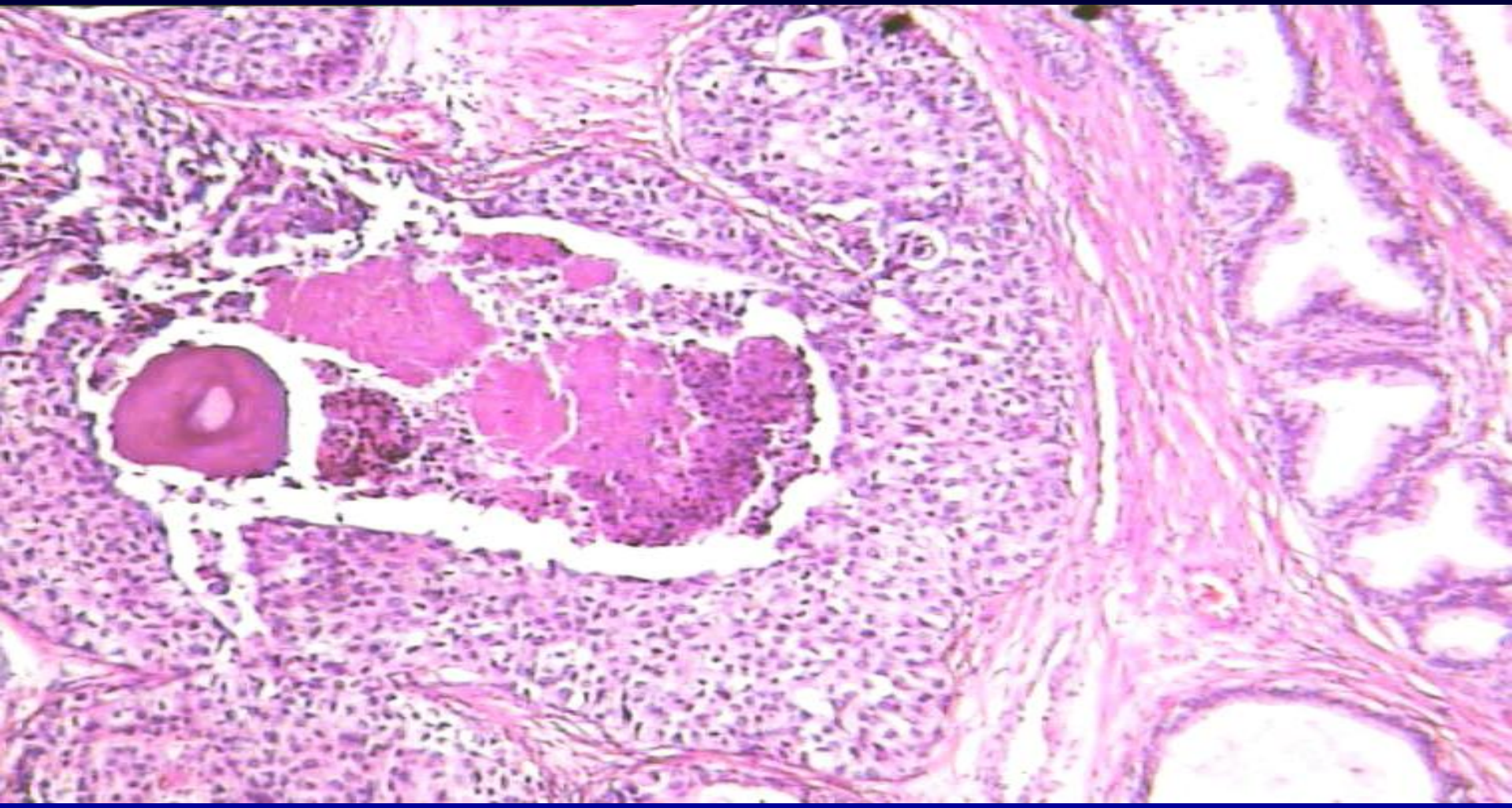
Schwere Kernanaplasie



Nach Jonathan Epstein gehören intraepitheliale Neoplasien, deren Kerne > 6x größer als die in benignen Drüsen sind, zum Spektrum des IDPCa.

Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

Differentialdiagnose
IDPCa
Intraduktale Urothelkarzinome der Prostata



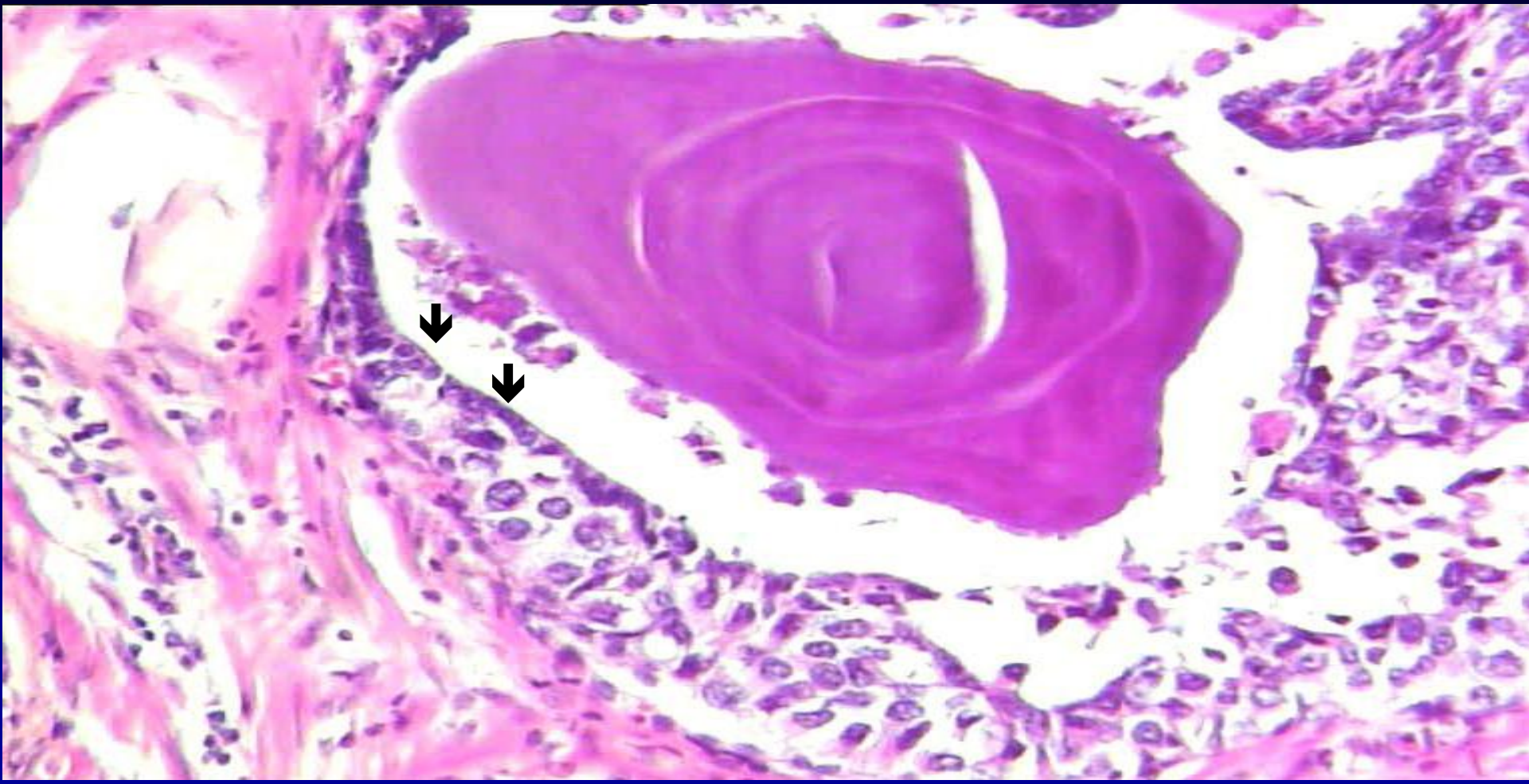
Differentialdiagnose
IDPCa

intraduktale Urothelkarzinome der Prostata

- Komedonekrosen
- zytoplasmareiche, eosinophile Tumorzellen
- gesteigerte Kernanaplasie und Mitoserate
- pagetoide Tumorzellausbreitung

Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

Intraduktales Urothelkarzinom der Prostata



Pagetoide Tumorzellausbreitung im Prostataepithel ➔

Differentialdiagnose
IDPCa

Intraduktale Urothelkarzinome der Prostata

- PSA und SPP negativ
- CK 7 und CK 20 positiv

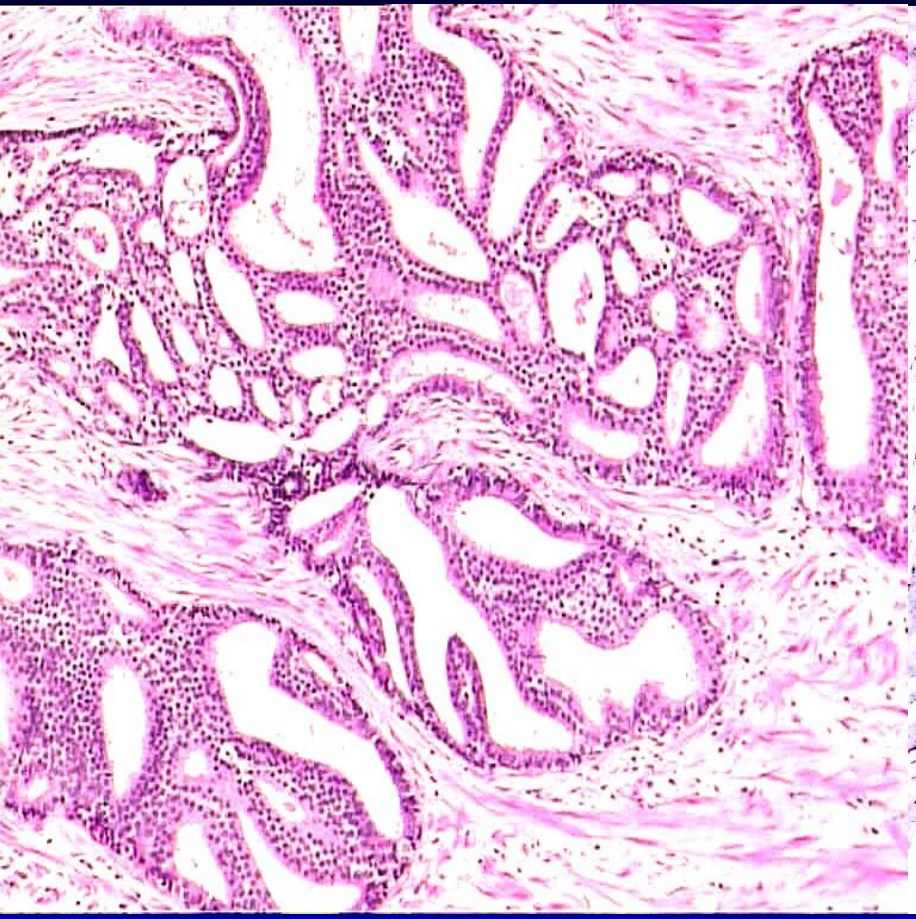
- 34βE12, P63 (50% positiv)
- AR negativ

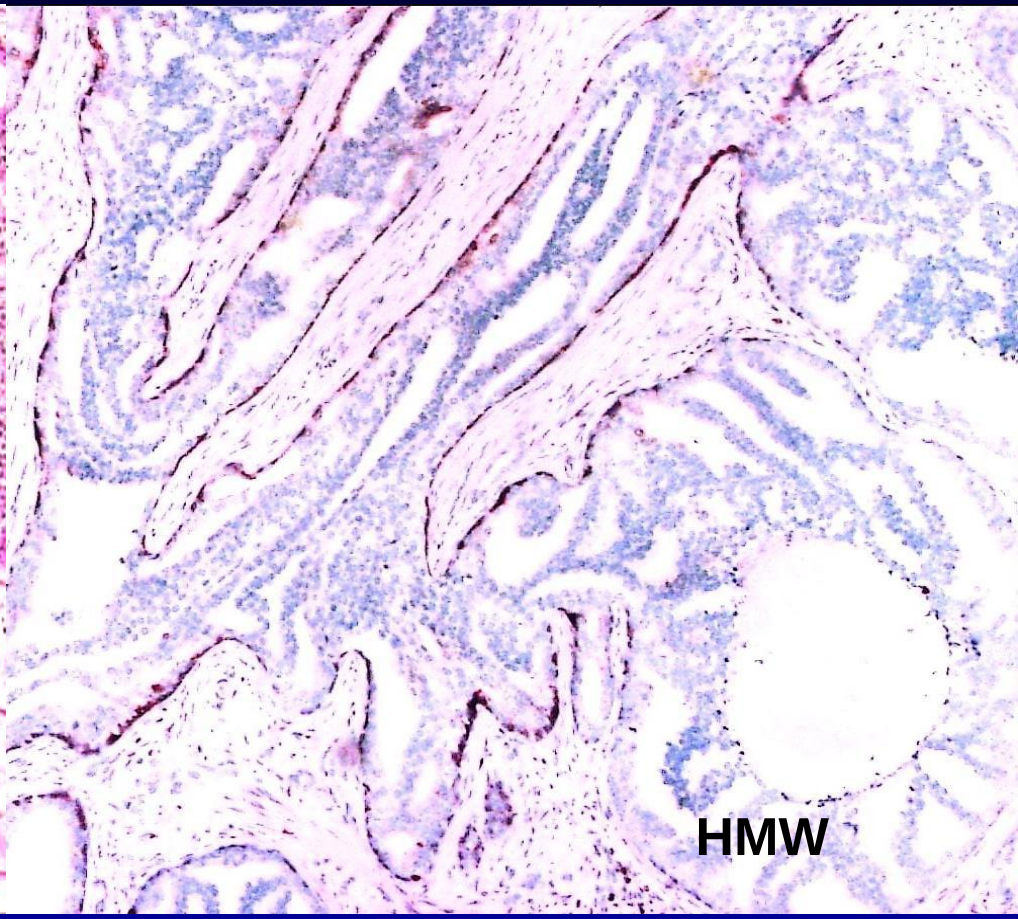
Literaturauswahl

- Porter LH et al. Systematic review links the prevalence of intraductal carcinoma of the prostate to prostate cancer risk categories. Eur Urol. 72 (2017), 492-495
- Cohen R et al. A Proposal on the identification, histologic reporting, and implications of intraductal prostatic carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:1103–1109
- Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: histologic features and clinical significance. Modern Pathology (2006) 19, 1528–1535
- Van der Kwast T et al. Biopsy diagnosis of intraductal carcinoma is prognostic in intermediate and high risk prostate cancer patients treated by radiotherapy. Eur J Cancer (2012); 48(9):1318–1325.
- Bonkhoff H et al. Intraductal carcinoma of the prostate: Precursor or aggressive phenotype of prostate cancer? Prostate (2013) 73(4):442-448
- Bonkhoff H, Remberger K. Diagnostische Kriterien und Differentialdiagnose der prostatischen intraepithelialen Neoplasie. Pathologe (1998), 19:33–41

Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

Intraduktale Prostatakarzinome (IDPCa)





Eine aggressive Form des Prostatakarzinoms