

Teil I: Prostatastanzbiopsie ohne Tumornachweis

Diagnose: falsch-negativ

H. BONKHOFF

Eine Prostatastanzbiopsie, in der keine malignen Zellen gefunden wurden, gibt leider nicht automatisch Entwarnung für ein Prostatakarzinom. Fehler bei der Entnahme, aber auch ungenügende Informationen aus dem Labor können zu falsch-negativen Testergebnissen führen.

Der histopathologische Stanzbefund ist für die Früherkennung, Diagnose und stadiengerechte Therapie des Prostatakarzinoms von zentraler Bedeutung. Zunächst wird eine definitive Aussage darüber erwartet, ob ein Prostatakarzinom vorliegt oder nicht. Konnte kein Karzinom gefunden werden, dann stehen folgende Fragen im Vordergrund:

- ▶ Finden sich in den Stanzbiopsien andere Ursachen für den pathologischen PSA-Wert beziehungsweise einen suspekten Tast- oder Ultraschallbefund?
- ▶ Welches Risiko hat der Patient (HG-PIN)?
- ▶ Macht der Stanzbefund eine Rebiopsie erforderlich?

Wie lässt sich die Detektionsrate verbessern?

Ein generelles Problem bei der Aufarbeitung von Prostatastanzbiopsien ist, dass durch die Deformierung und Fragmentierung der Stanzzyylinder bei der konventionellen Fixierung ein nicht unwesentlicher Teil des Stanzmaterials beim Schneideprozess für die histologische Untersuchung verloren geht. Zu beachten sind ferner die so genannten Bröckeln, die im Einsendegefäß übersehen werden. Nicht selten finden sich darin Karzinome. Durch die „Improved-preembedding-Methode“ kann der Materialverlust verringert werden: Die frisch entnommenen Stanzbiopsien werden auf einem Schaumstoffschwamm gestreckt, anschließend mit einem zweiten Schaumstoffschwamm

bedeckt und dann erst in Formalin fixiert. Dieses einfache Verfahren reduziert Krümmungs- und Fragmentierungsartefakte und gewährleistet eine optimale Ausrichtung und damit ein vollständiges Erfassen der Stanzzyylinder beim Schneideprozess (s. Abb. S. 44).

- ▶ Prostatastanzen sollten prinzipiell aufgestuft werden (25 %, 50 %, 75 %), wobei immer auf eine hohe Schnitt- und Färbequalität geachtet werden sollte.
- ▶ Beim Aufstufen der Stanzbiopsien sollten grundsätzlich zwei Leerschnitte für eventuelle immunhistochemische Untersuchungen asserviert werden.

Pathologischer PSA-Wert oder suspekter Tast-/Ultraschallbefund

Es gibt eine Reihe von benignen Stanzbefunden beziehungsweise Veränderungen, die einen erhöhten PSA-Wert oder einen suspekten rektalen Tastbefund hervorrufen beziehungsweise erklären können (Tab. 1 und 2). Im Vordergrund stehen hier häufig entzündliche Veränderungen der Prostata, die oft asymptomatisch ablaufen und Zufallsbefunde in Stanzbiopsien darstellen. PSA-relevant sind all die Formen der Prostatitis, die das Prostataepithel zerstören. Nicht selten sind auch Fälle mit stark erhöhten PSA-Werten (> 10 ng/ml) und ausgedehnter Prostatitis zu finden. Ähnliches gilt bei suspektem Tastbefund. Verschiedene benigne Prostataveränderungen können bei der rektalen Untersuchung einen malignen Befund vortäuschen (Tab. 2, S. 42). An erster Stelle sind hier – neben der

granulomatösen Prostatitis – die verschiedenen Formen der Atrophie zu nennen. Atrophische Läsionen entstehen typischerweise in den kapselnahen Abschnitten der peripheren Zone und sind bei entsprechender Ausdehnung von einem Karzinom palpatorisch nicht zu unterscheiden. Die Atrophie kann darüber hinaus auch echoarme Ultraschallveränderungen hervorrufen. Wenn größere Herde einer Atrophie in Stanzbiopsien

Tabelle 1
Morphologische Korrelate in Stanzbiopsien bei pathologischem PSA-Wert

- Prostatitis*
- unspezifisch
- granulomatös
- iatrogen (BCG-induziert)
- glanduläre Hyperplasie (bei großem Prostatavolumen**)
- Prostatainfarkt*

* Zerstörung des Prostataepithels

** die Formel (Prostatavolumen $\times 0,066$) ergibt den PSA-Wert, der auf die glanduläre Hyperplasie zurückzuführen ist



© Archiv

erfasst wurden, ist dies durchaus ein adäquates Korrelat für einen suspekten Tast- oder Ultraschallbefund. Eine PSA-Erhö- hung erklärt die Atrophie jedoch nicht.

Ein erfahrener Uropathologe ist in der Lage abzuschätzen, ob sich in tumor- freien Stanzbiopsien adäquate Korrelate für den klinischen Befund finden oder nicht. Voraussetzung ist natürlich, dass ihm der Urologe die entsprechenden kli- nischen Daten auch mitteilt (s. Kasten).

Unklare Befunde in Stanzbiopsien

Je weniger Tumorgewebe in den Stanz- biopsien erfasst ist, desto schwieriger ist die histopathologische Diagnose des Prostatakarzinoms. Für eine sichere Krebsdiagnose werden in der Regel min- destens vier bis acht Drüsenazini gefor- dert, die histoarchitektonische und zyto- logische Kriterien eines Karzinoms erfül- len. Die diagnostische Sicherheit ist in- dividuell sehr unterschiedlich und hängt von der persönlichen Erfahrung und Entscheidungsfreudigkeit des untersu- chenden Pathologen ab. Im Einzelfall genügt für eine Karzinomdiagnose der Nachweis einer einzigen Drüse, die alle diagnostischen Kriterien eines Karzinoms erfüllt. Aus dieser diagnostischen Unsi- cherheit entstand der Begriff ASAP (aty- pical small acinar proliferation). Darun- ter sind atypische mikroazinäre Läsionen zu verstehen, die zwar verdächtig, aber nicht beweisend für ein Prostatakarzi- nom sind. Für den Urologen bedeutet ASAP die Rebiopsie; unter den Patholo- gen ist dieser Begriff nicht unumstritten, denn ASAP umschreibt nichts anderes als eine diagnostische Unsicherheit unter dem Deckmantel einer Diagnose. In vie- len Fällen kann eine derartige, zunächst nicht mit Sicherheit einzuordnende Lä- sion durch eine referenzpathologische Zweitbegutachtung eindeutig als benigne

Wichtige Informationen für den histopathologischen Befundbericht

Das sollten Sie dem Pathologen mitteilen:

- PSA-Wert, PSA-Verlauf
- % freies PSA
- Prostatavolumen
- Lokalisation der Stanzbiopsien (apikal, medial, lateral, basal etc., rechts, links)
- Lokalisation des suspekten Tast- oder Ultraschallbefunds

Das sollte der Pathologe Ihnen mitteilen:

In einem histopathologischen Befundbericht einer tumorfreien Prostatastanzbiopsie sollten folgende Informationen enthalten sein:

- Aufführung aller benignen Prostataläsionen, die zu einer PSA-Erhöhung oder einem suspekten Tastbefund führen oder beitragen können (vgl. Tab. 1 und 2)
- Aussagen über die Repräsentativität der Stanzbiopsien: Kapselgewebe oder altersent- sprechendes Prostataparenchym erklären nicht den klinischen Befund, der zur Indikati- on einer Stanzbiopsie geführt hat.
- epikritische Wertung, inwieweit sich bezüglich des klinisch angegebenen PSA-Werts oder eines suspekten Tast- oder Ultraschallbefunds ein ausreichendes morphologisches Korrelat findet oder nicht
- Empfehlung zur Rebiopsie – ja oder nein

Empfehlung zur Rebiopsie, wenn

- Stanzmaterial nicht repräsentativ
- keine ausreichenden Korrelate für den PSA-Wert oder PSA-Verlauf
- keine ausreichenden Korrelate für den suspekten Tast- oder Ultraschallbefund
- ASAP
- HGPIN

oder maligne eingestuft werden. In an- erkannten Referenzzentren wird ASAP in weniger als 5% der Stanzbiopsien diag- nostiziert.

Viele Fehldiagnosen oder falsch-ne- gativen Befunde bei der histopatholo- gischen Diagnose des Prostatakarzinoms beruhen auf einer schlechten Schnitt- qualität oder Fixierungsartefakten, de- nen auch der Referenzpathologe manch- mal hilflos gegenübersteht. Falls die Dignität einer suspekten Prostataläsion auch durch den Referenzpathologen nicht eindeutig geklärt werden kann, erfordert der Befund eine Rebiopsie. In 30–50% der Fälle findet sich nämlich in der Folgebiopsie ein zweifelsfreies Karzinom. Empfohlen werden drei Stanzbiopsien aus der Region, in der ASAP ursprünglich diagnostiziert wurde, sowie zwei weitere Stanzan aus den an- grenzenden Regionen. Bedauerlicher- weise wird ein Teil der Patienten mit einer ASAP in der Erstbiopsie nicht re- biopsiert!

HGPIN als Risikofaktor

Die high grade prostatiche intraepithe- liale Neoplasie (HGPIN) gilt heute als der wichtigste Vorläufer des klinisch re- levanten Prostatakarzinoms, entzieht sich aber zur Zeit jeglicher klinischen Diag- nostik. Der rektale Tastbefund und Ul- traschallveränderungen sind uncharak- teristisch. HGPIN erklärt auch per se keine Erhöhung des PSA-Werts. Die Biopsie bleibt somit die einzige Methode, diese prä-malignen Prostataverände- rungen zu diagnostizieren. Die klinische Relevanz von HGPIN liegt in ihrer gro- ßen Bedeutung als Indikator für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. In 35–50% der Fälle werden in den nach- folgenden Biopsien zweifelsfreie Karzi- nome gefunden. Die Diagnose „HGPIN“ in einer tumorfreien Stanzbiopsie muss deshalb – insbesondere bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren – weiter stanzbiopsisch abgeklärt werden. Finden sich in den Rebiopsien keine richtungsweisenden Befunde, soll-

Tabelle 2

Morphologische Korrelate in Stanzbiopsien bei suspektem Tastbefund

- Atrophie
- granulomatöse Prostatitis
- Prostatainfarkt
- (postinflammatorische) Fibrosklerose



Die frisch entnommenen Stanzungen werden vom Urologen auf eine Schaumstoffunterlage gemäß den seitlich angegebenen Lokalisationen gebracht und gestreckt (links). Anschließend werden die positionierten Stanzungen mit einem weiteren Schaumstoffschwamm bedeckt. Zum Verschicken werden die verschlossenen Histokassetten in einem mit Formalin gefüllten Versandgefäß verstaut (rechts). Mit diesem einfachen Verfahren reduziert man Deformierungsartefakte bei der Fixierung, vermindert den Materialverlust beim Schneideprozess und erhöht somit die Detektionsrate.

te das Stanzmaterial referenzpathologisch beurteilt werden.

Die in der Literatur angegebenen Häufigkeiten von HGPIN in tumorfreien Stanzbiopsien schwanken zwischen 1 % und 30 %. Diese erhebliche Spannbreite verdeutlicht die diagnostische Schwierigkeit und die breite Differenzialdiagnostik von HGPIN. Gerade in Stanzbiopsien gibt es viele falsch-positive und falsch-negative Befunde. Die Diagnose HGPIN sollte deshalb in Stanzbiopsien prinzipiell immunhistochemisch mit Basalzellenmarker und AMACR (P504-s) abgesichert werden.

Notwendigkeit und Dringlichkeit einer Rebiopsie nach der Diagnose HGPIN in Stanzbiopsien sind von mehreren Faktoren abhängig:

► **Alter und persönliche Lebenserwartung:** Liegt die Lebenserwartung unter zehn Jahren, ist eine Rebiopsie in der Regel nicht erforderlich.

► **Anzahl der Stanzbiopsien:** Die Diagnose HGPIN in Sextantenbiopsien führt in den Rebiopsien zu höheren Detektionsraten als der Nachweis von HGPIN in Oktanten- oder mehr Biopsien.

► **Konkurrierende Prostataerkrankungen:** Finden sich in den Stanzbiopsien andere Prostataerkrankungen, die die Höhe des PSA-Werts hinreichend erklären können (Tab. 1), ist die Notwendigkeit einer Rebiopsie nach der

Diagnose HGPIN anders zu bewerten als in den Biopsien, die keine PSA-relevanten Veränderungen aufweisen.

► **Höhe und Anstiegsgeschwindigkeit des PSA-Werts**

Abgrenzung von IDPCA und HGPIN

Je nach Tumorgröße breiten sich 15–45 % der Prostatakarzinome im Gangsystem der Prostata aus (= intraduktales Prostatakarzinom, IDPCA). In gut dokumentierten, klinischen Studien zeigte McNeal, dass das Ausmaß der intraduktalen Tumorausbreitung mit einem hohen Gleason-Grad, der extraprostatatischen Tumorausbreitung, der Infiltration der Samenblasen, dem Marginstatus, dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen und dem PSA-Rezidiv korreliert. Die intraduktale Tumorausbreitung ist ferner ein Risikofaktor für die Androgen- und Strahlenresistenz. David Bostwick und andere Urologen subsumieren das intraduktales Prostatakarzinom unter dem Begriff „HGPIN“. Das führt dazu, dass das IDPCA von vielen Pathologen nicht diagnostiziert wird. Allein schon aus formalen Gründen dürfte es unzulässig sein, eine fakultative Präkanzerose (HGPIN) und ein potenziell aggressives Karzinom (IDPCA) in einen Topf zu werfen. Die Arbeitsgruppe um McNeal hat außerdem Daten publiziert, die eindeutig belegen, dass sich HGPIN und das IDPCA gene-

tisch unterscheiden und dass das IDPCA genetisch und prognostisch dem Gleason-Grad 4 + 4 = 8 zuzuordnen ist. Das IDPCA wird deshalb im Rahmen von Prostataseminaren der IAP (Internationale Akademie für Pathologie, Deutsche Sektion) als eigenständige Entität behandelt und sollte auch unter den deutschen Urologen propagiert werden.

Neue Marker zur Risikoabschätzung

Eine neue Klasse von Markern zur Risikoabschätzung in tumorfreien Prostatastanzbiopsien zielt auf die Erfassung von prämaligen Prostataveränderungen ab, die unterhalb der Detektionsgrenze der Lichtmikroskopie liegen. Zu diesen Markern gehört EPCA (early prostate cancer antigen). Es ist ein Gen, das nicht nur in der HGPIN und im Prostatakarzinom, sondern auch im histologisch unauffälligen Drüsenparenchym von Prostatakarzinompatienten überexprimiert wird, während das Prostataepithel von tumorfreien Prostatae keine oder nur schwache Expression aufweist. Demzufolge erfasst EPCA frühe prämalige Prostataveränderungen, die lichtmikroskopisch noch nicht manifest sind. Ein vielversprechender Anwendungsbereich des EPCA-Tests ist die tumorfreie Prostatastanzbiopsie. Der immunhistochemische Nachweis einer starken Expression von EPCA in benignen Prostatadrüsen ist Ausdruck einer Felderkrankung und birgt ein erhöhtes Krebsrisiko. Derartige Patienten bedürfen einer engmaschigen Kontrolle, gegebenenfalls mit weiterer bioptischer Abklärung. Nach den bislang veröffentlichten Daten liegt die Sensitivität und Spezifität des EPCA-Tests bei 84 % beziehungsweise 85 %.

Prof. Dr. med. Helmut Bonkhoff

Praxis für Pathologie,
 Tietzenweg 129, 12203 Berlin,
 E-Mail: info@prostapath.de
 www.prostapath.de

Fortsetzung folgt ...

In Ausgabe 5 der URO-NEWS folgt der zweite Teil: Prostatastanzbiopsie mit Tumornachweis