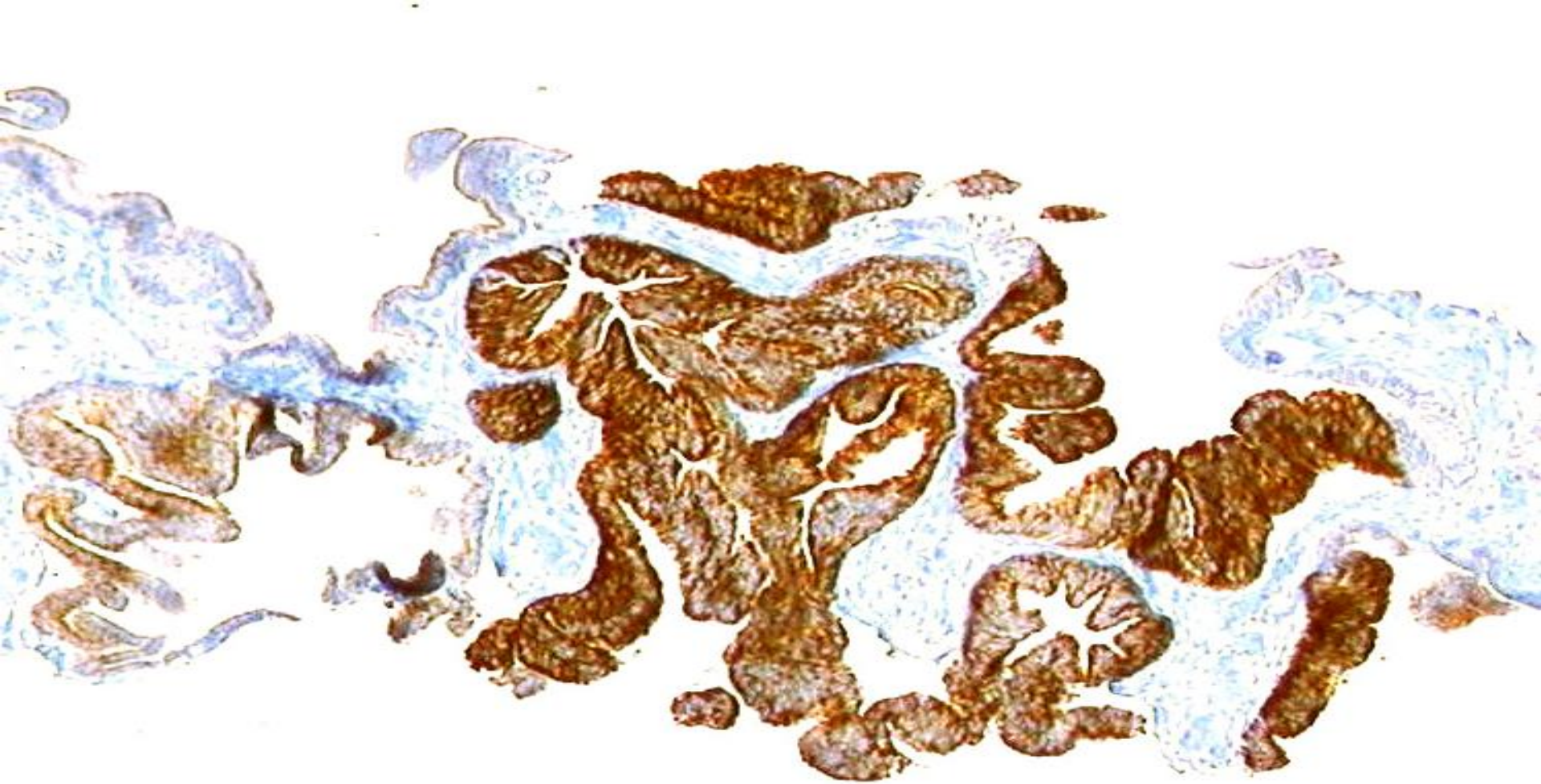
Prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN)



Prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN)

John McNeal
† 3. November 2005

1986 beschreibt John McNeal die intraduktale Dysplasie als eine prämaligne Läsion der Prostata

David Bostwick

1987 führt David Bostwick den Begriff der „Prostatatischen intraepithelialen Neoplasie (PIN)“ ein, subsumiert aber alle intraduktalen Prostatakarzinome unter den Begriff HGPIN

HGPIN

- **Anerkannter Vorläufer des PCa**
- **Entsteht > 10 Jahre vor dem PCa**
- **Fakultative und nicht obligate Präkanzerose**

- **Klinisch stumm, d.h. HGPIN verursacht**

  - **keine PSA Erhöhung**
  - **keinen suspekten Tast- , US- oder MRT- Befund**

Zellen der HGPIN haben Zugang zum Urin und können somit einen pathologischen PCA-3 Test auslösen

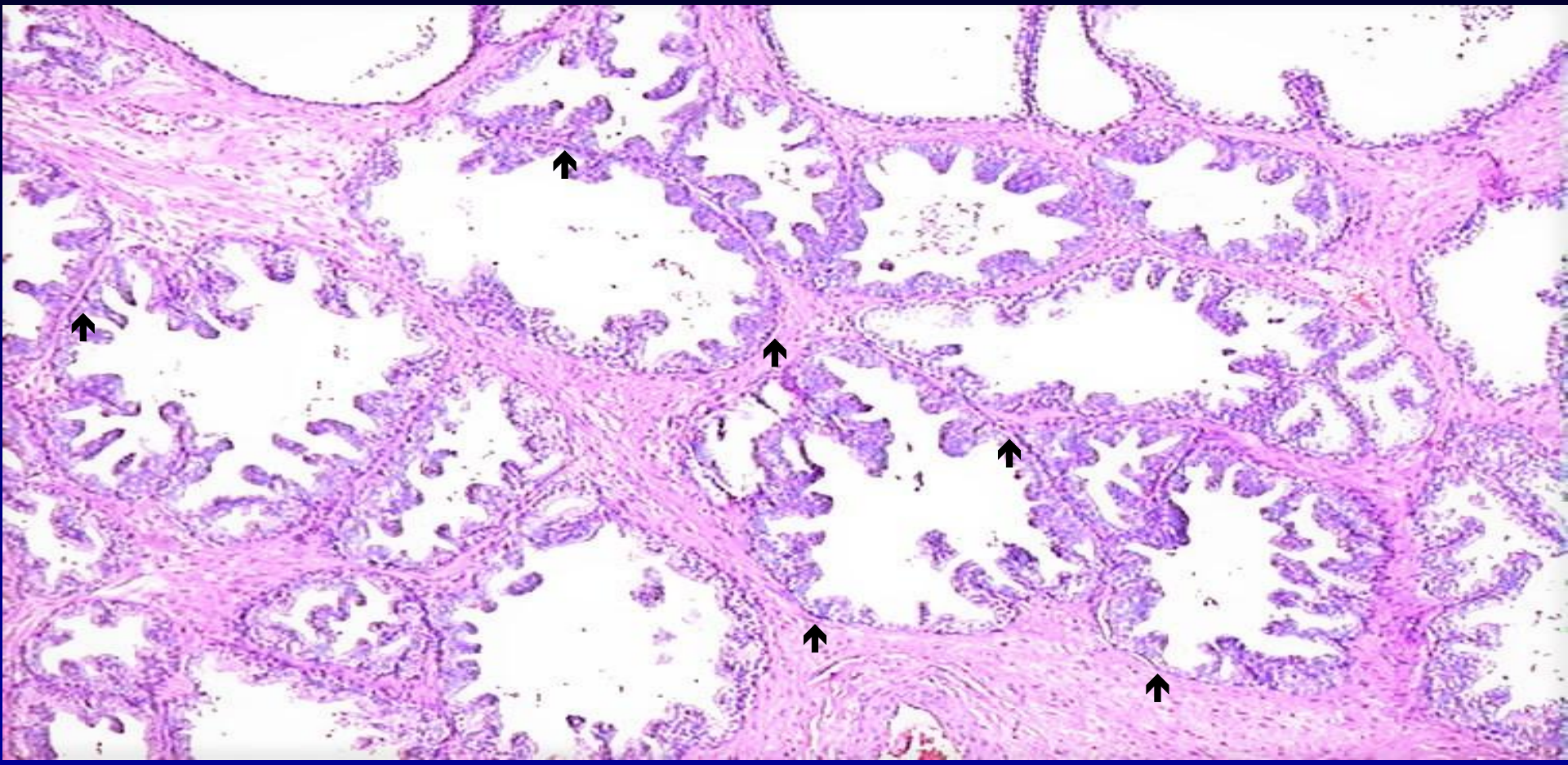
Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

PIN und Prostatakarzinom

Zonale Verteilung und Häufigkeit der Diagnosen im Biopsiematerial

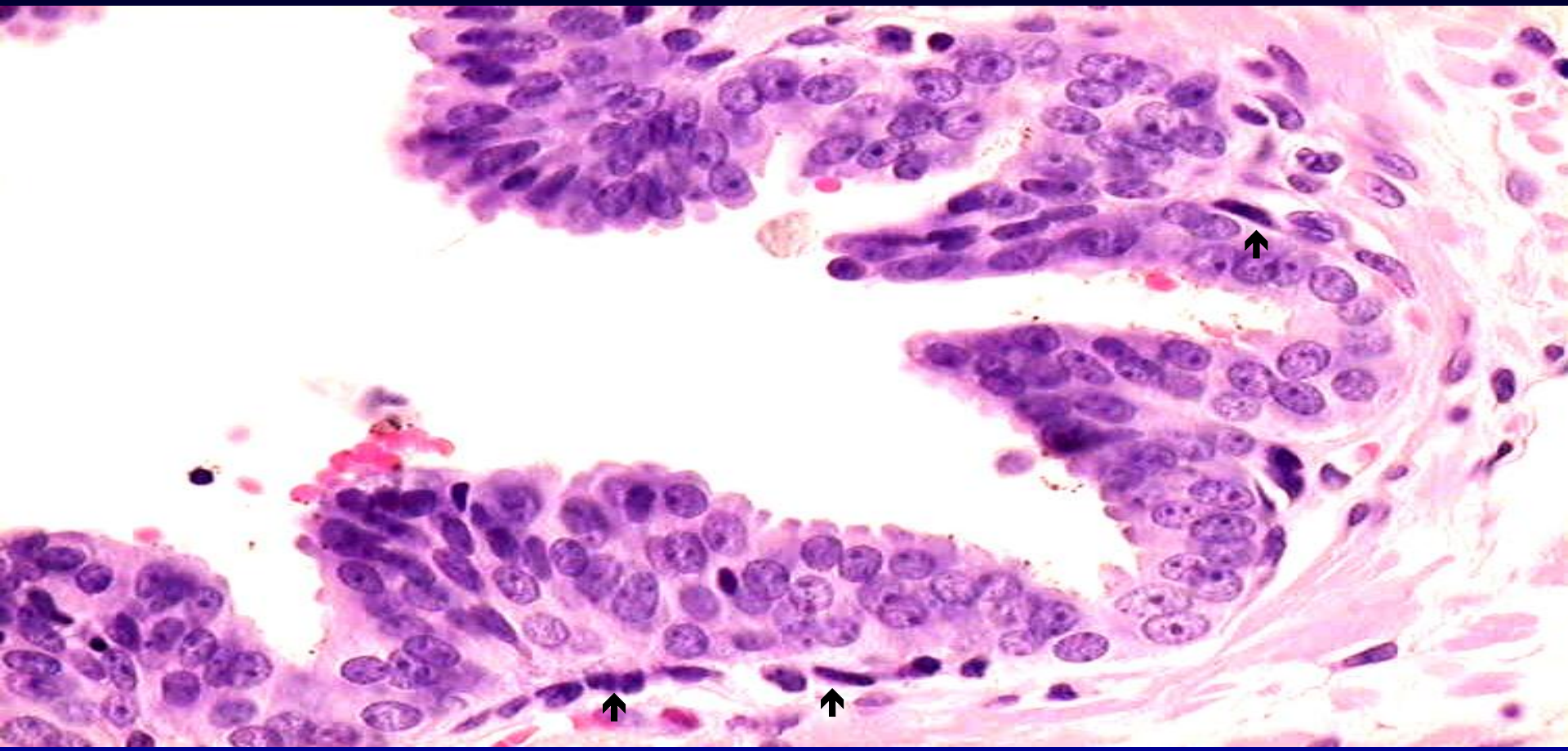
	HGPIN	PCa
Periphere Zone	75 %	70 %
Transitionalzone	20 %	25 %
Zentrale Zone	5 %	5 %
Stanzbiopsie	< 5%- 30 %	variabel
TUR	< 5 %	bis 20 %

HGPIN erkennt man in der Übersicht



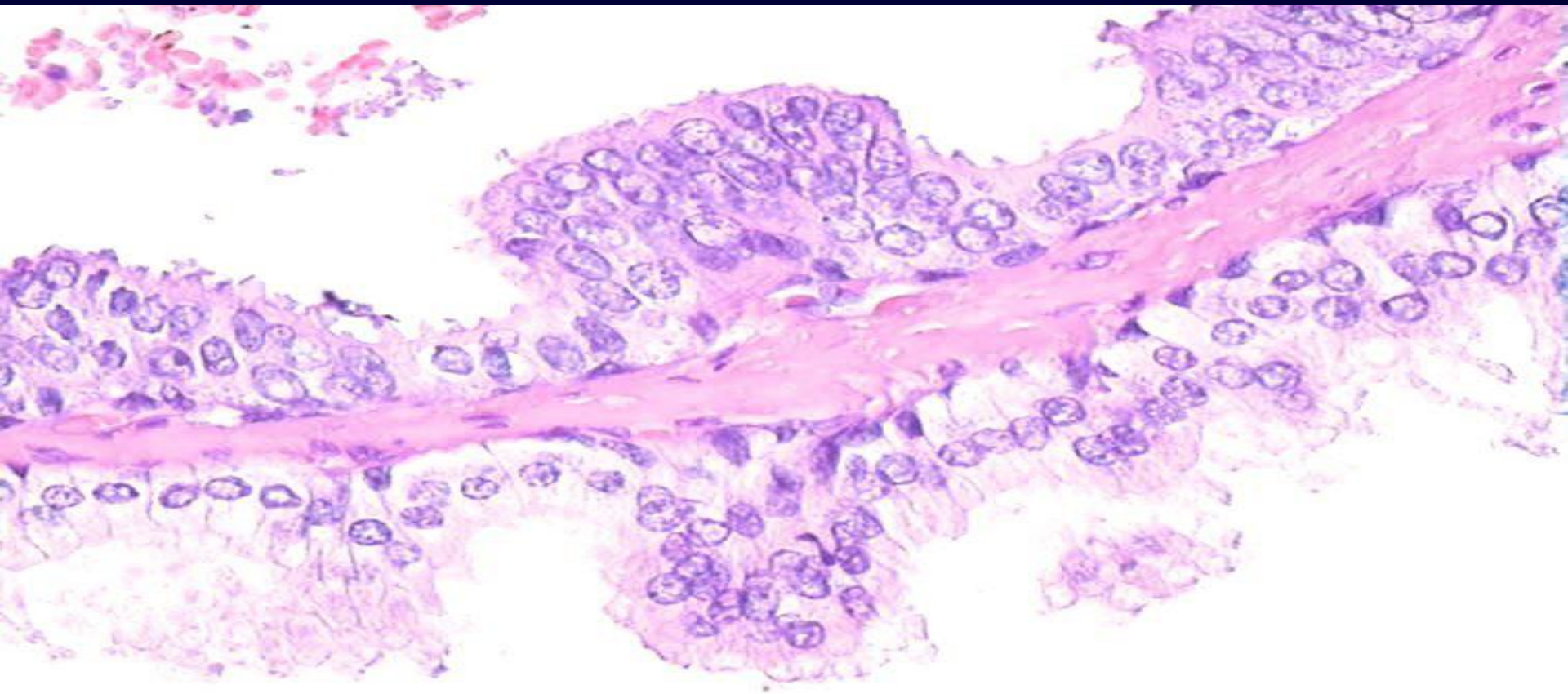
Vorbestehende Drüsen- und Gangstrukturen mit dunklem Epithel (verschobene Kern- Plasma- Relation) und deutlich abgrenzbare Basalzellschicht (sog. blaue Band ➔)

HGPIN



Obligat ist der Nachweis von Nukleolen und von Basalzellen (➔)

Low grade PIN

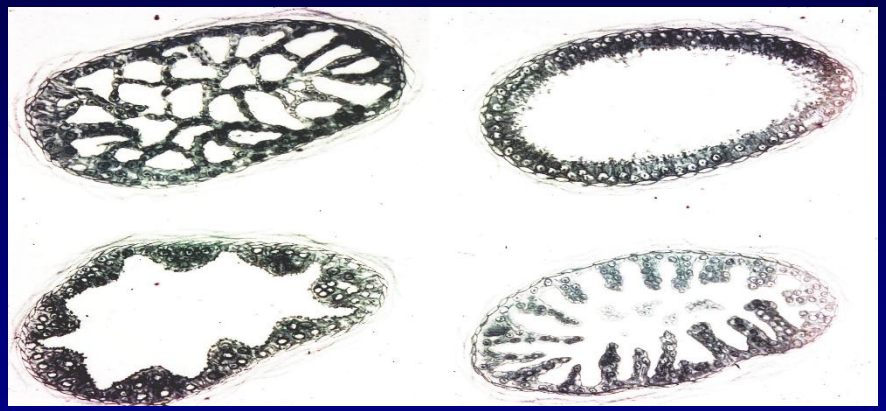


Bei low grade PIN (LGPIN) findet man eine verschobene Kern- Plasma- Relation (nuclear crowding), aber keine eindeutigen Nukleolen. Der Befund ist schlecht reproduzierbar und für die Routinediagnostik nicht relevant

Wachstumsmuster der HGPIN

David Bostwick beschrieb ursprünglich vier Wachstumsmuster

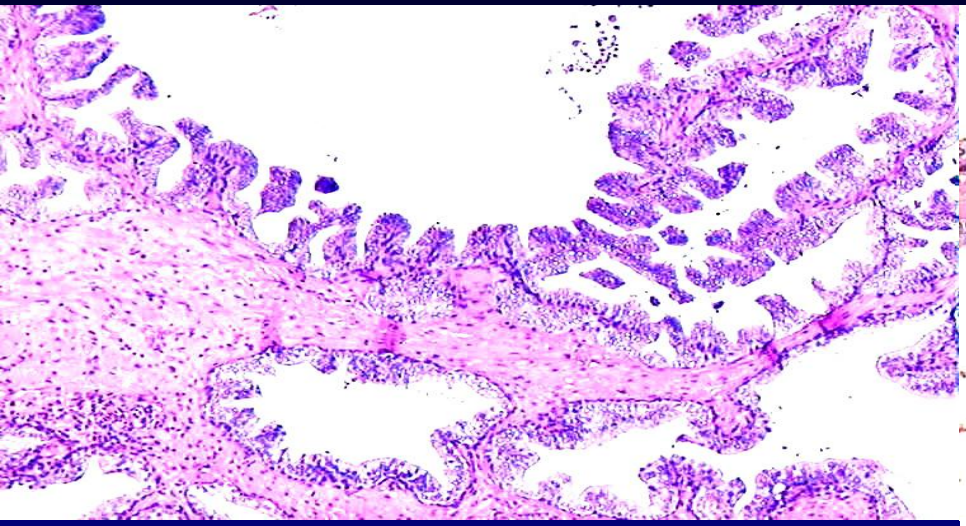
- **kribriform**
- **flach**
- **„tufting“**
- **papillär**

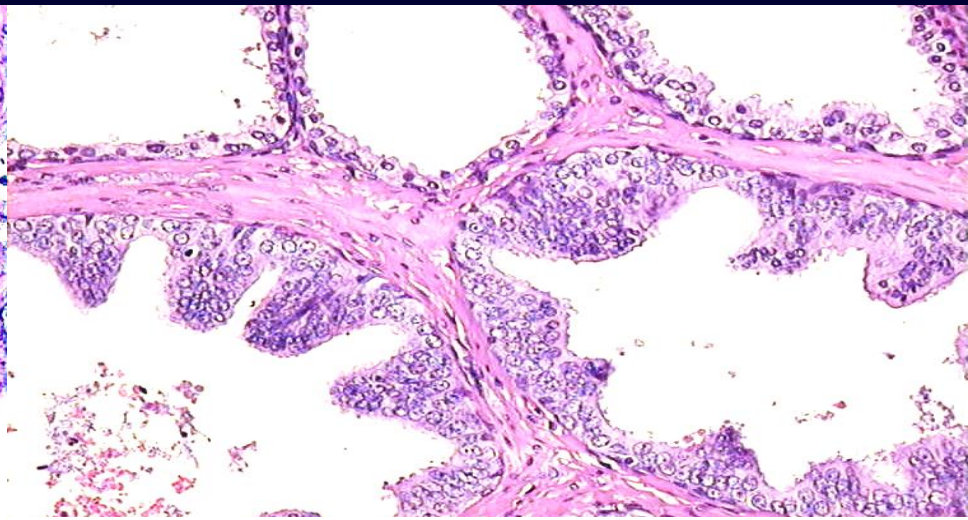


Die meisten kribriformen intraduktalen Neoplasie werden heute als intraduktale PCa klassifiziert !

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

Wachstumsmuster der HGPIN

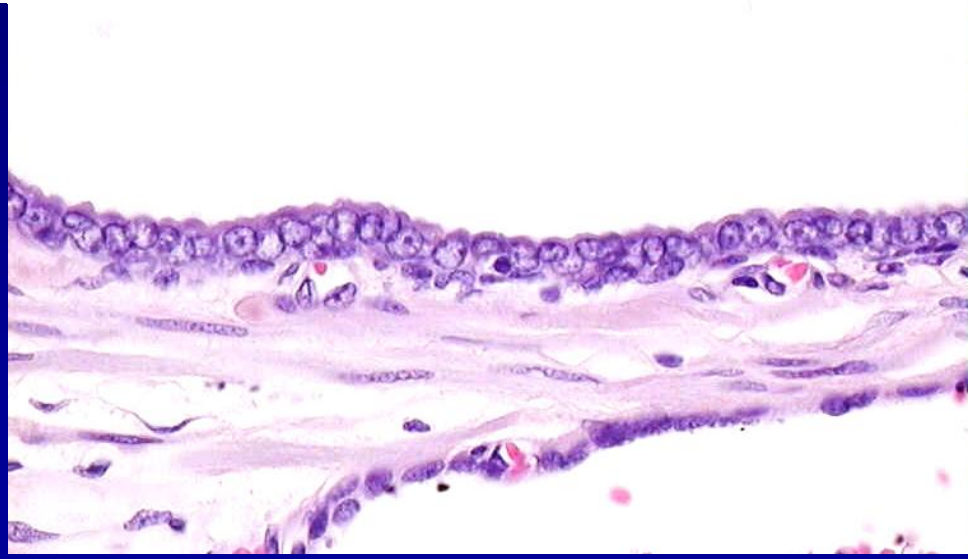




Wachstumsmuster

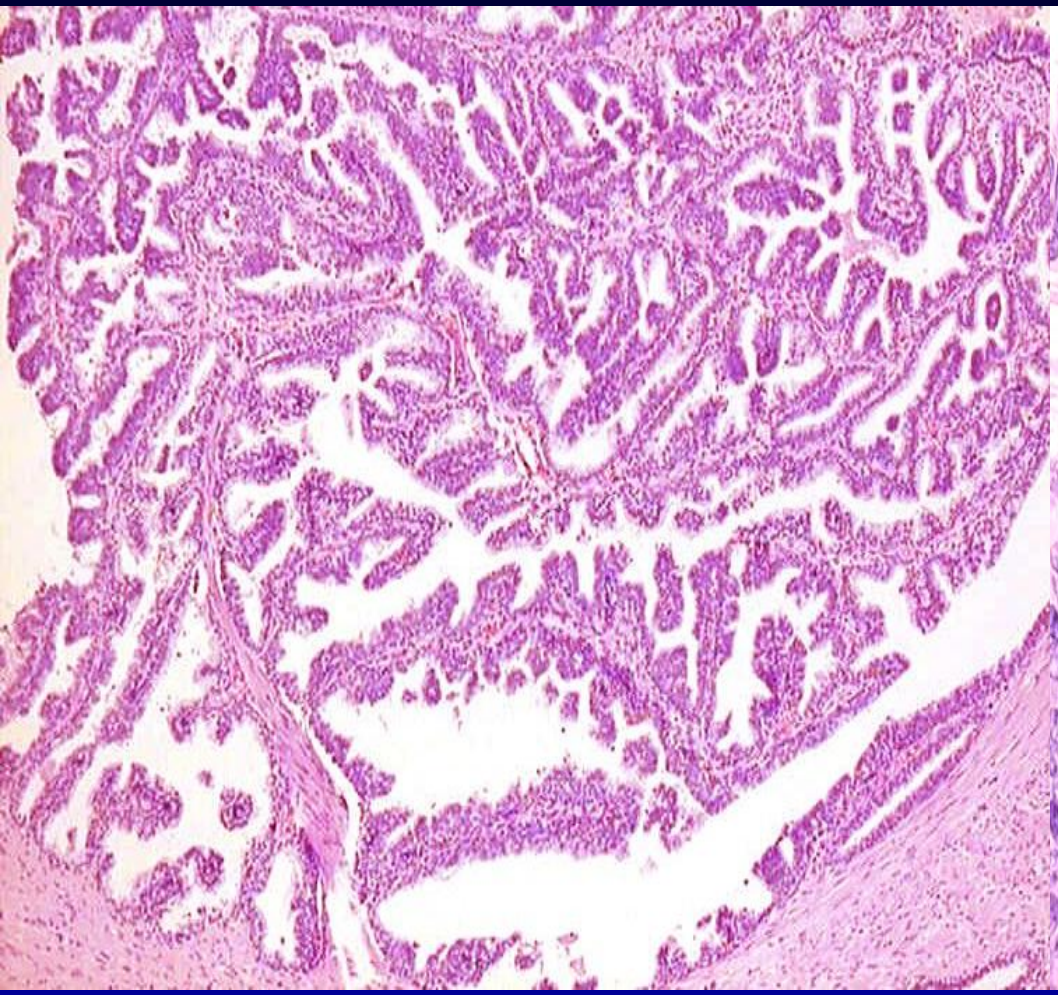
- **papillär**
- **„tufting“**
- **flach**

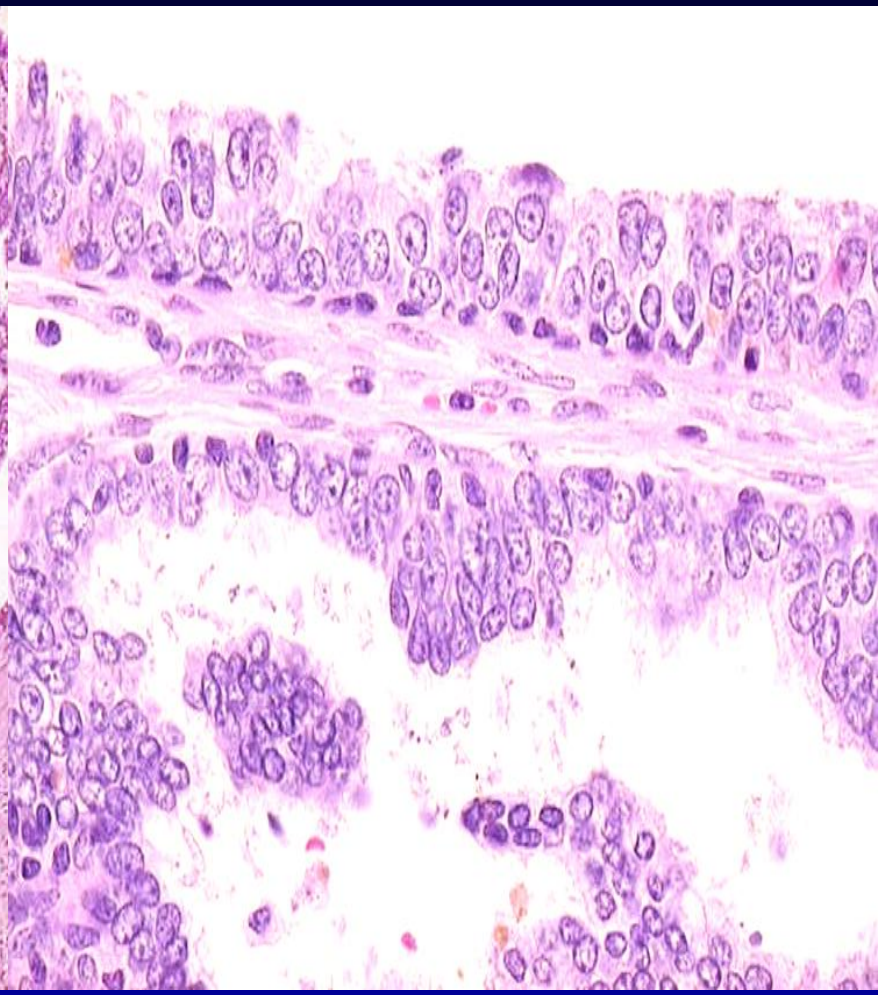
Echte kribriforme Muster sind ein Ausschlusskriterium !



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

HGPIN in der benignen Prostatahyperplasie

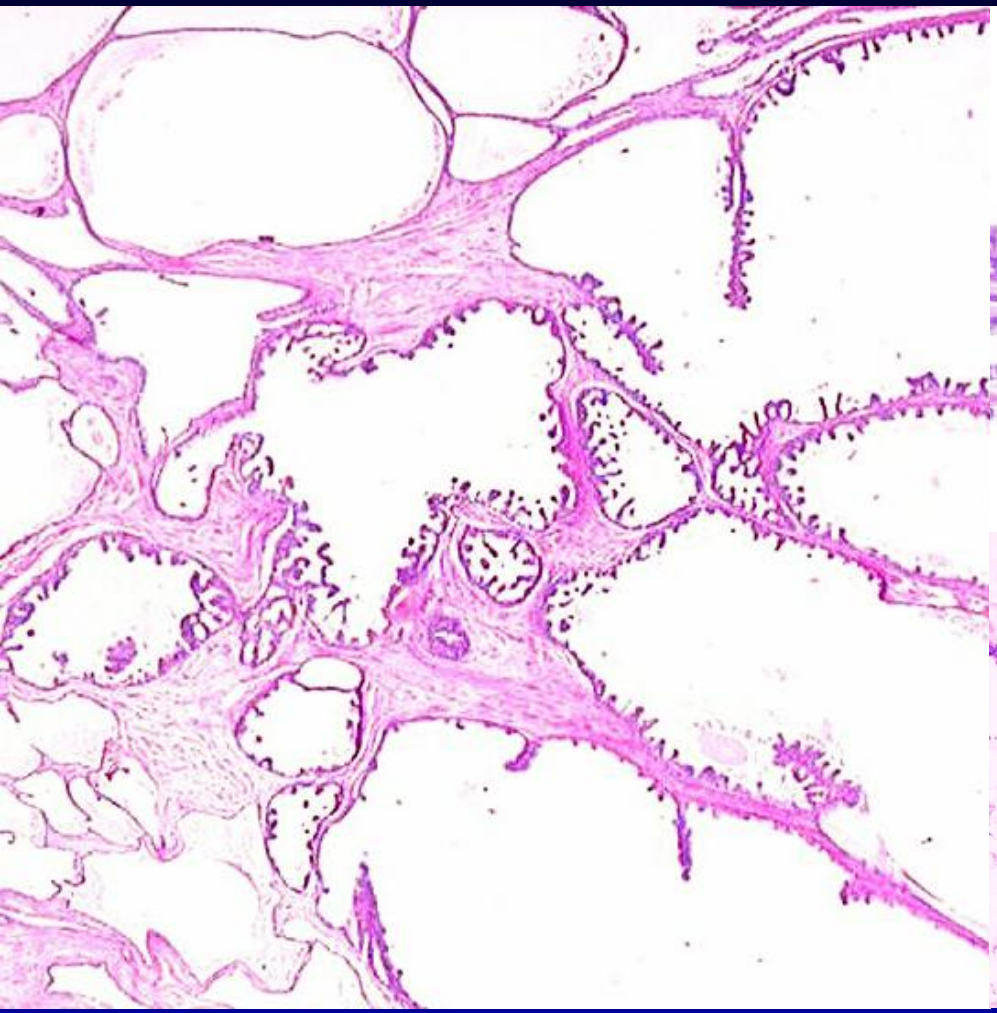


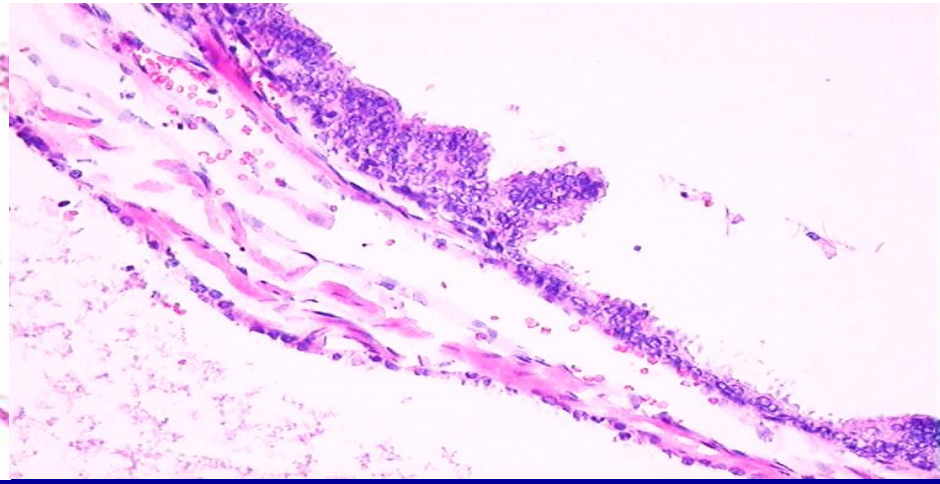


In der Transitionalzone ist HGPIN eher selten

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

HGPIN in der Atrophie





In der Atrophie der peripheren Zone wird HGPIN nur selten diagnostiziert

Diagnostische Kriterien

schwache Vergrößerung (Übersicht)

1. Vorbestehende Drüsen- und Gänge (erhaltene Histoarchitektur)

2. Basophiles (dunkles) Epithel (verschobene Kern/ Plasma- Relation, nuclear crowding)

3. Wachstumsmuster (papillär, tufting, flach)

Diagnostische Kriterien

schwache Vergrößerung (Übersicht)

4. Umgebendes Stroma

   locker, wenig zellreich, nicht- hyperplastisch: häufig
   zellreich, hyperplastisch in nodulären Drüsenfeldern: selten

5. Einreihige Basalzellschicht (blaues Band)

Diagnostische Kriterien

stärkere Vergrößerung

6. Kernveränderungen

- **Anisonukleose**
- **verschobene Kern/ Plasma- Relation (nuclear crowding)**
- **kondensiertes, verklumptes Chromatin**

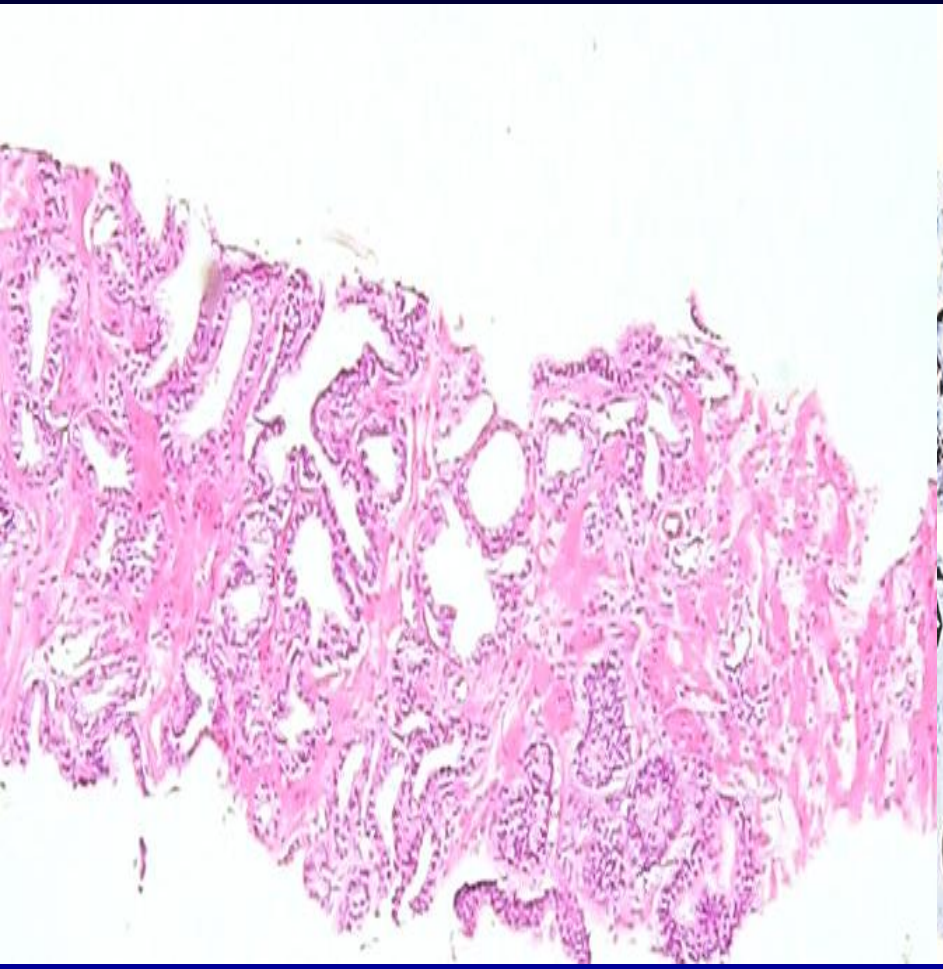
7. Nukleolen (obligates Kriterium)

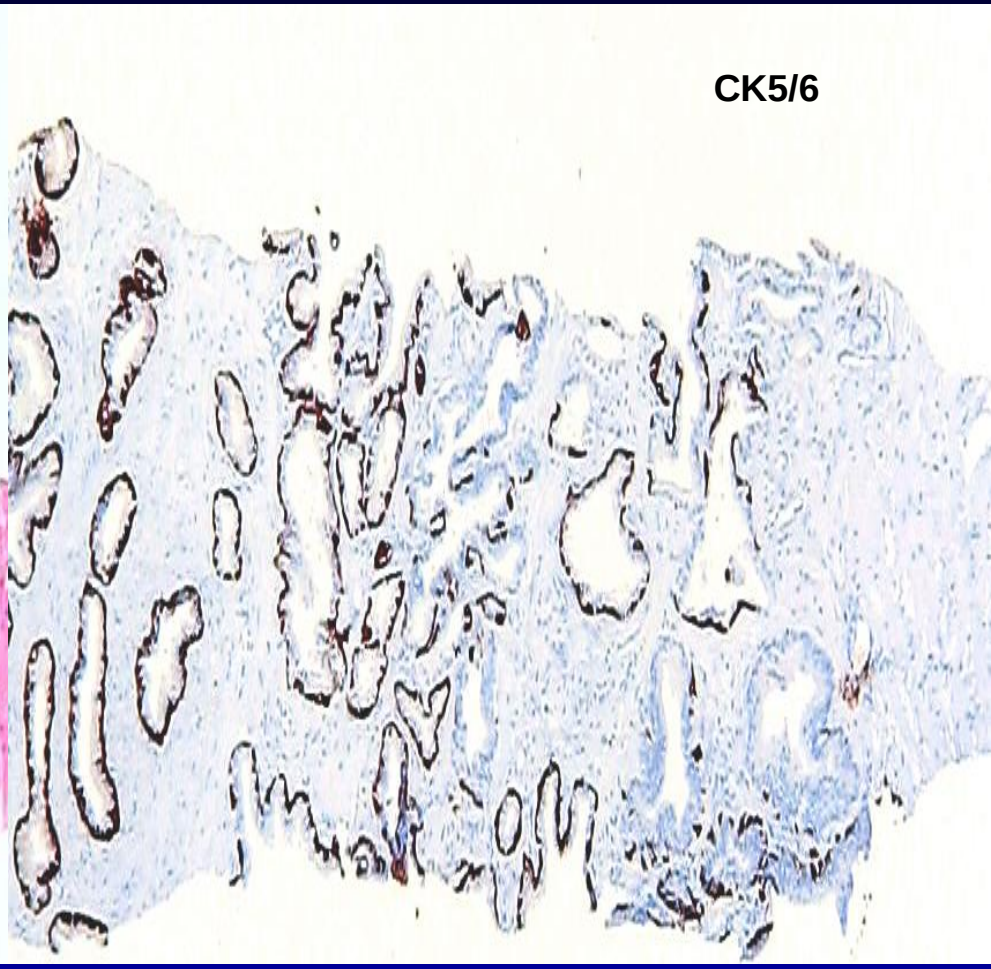
8. Basalzellschicht: einreihig, fragmentiert (Basalzellmarker)

9. Expression von AMACR (nicht obligat)

10. Expression von ERG (etwa 20% aller HGPIN)

HGPIN
Immunhistochemie





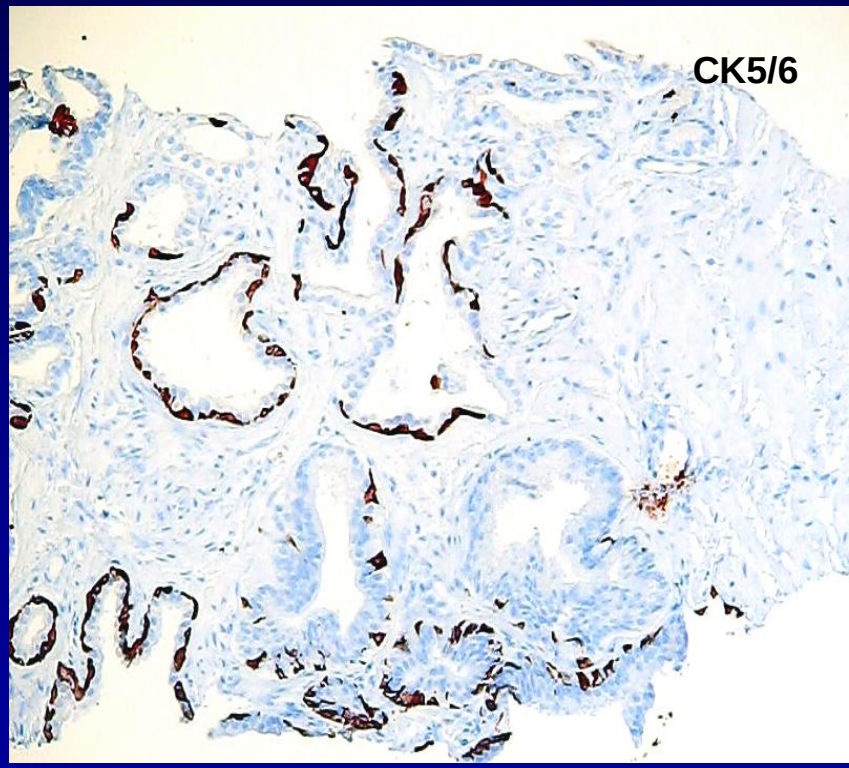
Der Nachweis von Basalzellen ist ein obligates Kriterium

HGPIN
Immunhistochemie

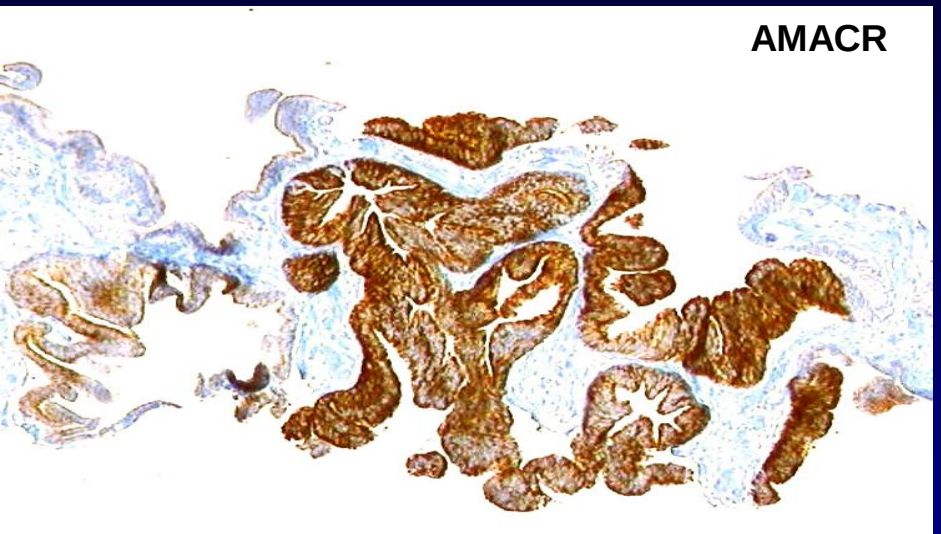
Die Diagnose HGPIN gelingt am besten im Immunpräparat mit Basalzellmarker

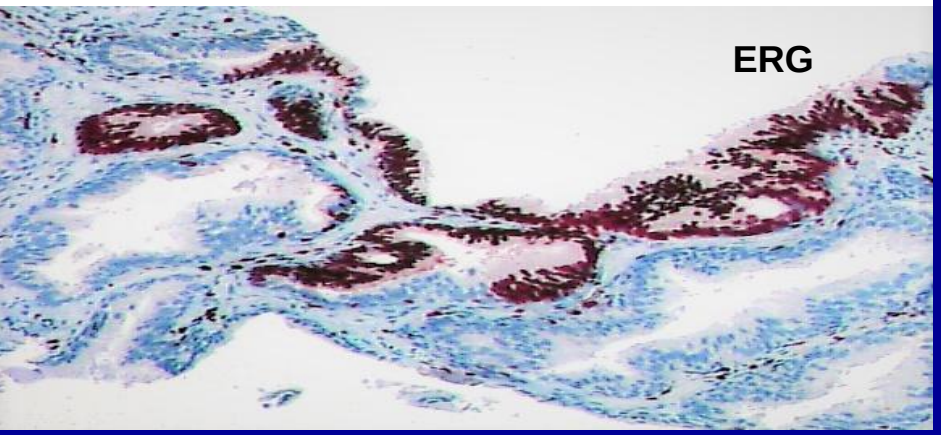
Nukleolen sind im Immunpräparat besser sichtbar als im H&E Schnitt

Der Nukleolenbefund lässt sich zweifelsfrei den sekretorischen Zellen zuordnen



HGPIN
Immunhistochemie





AMACR

- **ist ein Detektionsmarker**
- **erhöht die Detektionsrate von HGPIN**
- **hat keine prognostische Bedeutung**

ERG

- **ist ein prognostischer Marker (siehe unten)**

HGPIN
Risikofaktoren

1. Anzahl der Stanzbiopsien
2. Qualität der Stanzbiopsien
3. Diskrepanz zw. Stanzbefund und Höhe des PSA Wertes

   (→ sampling error?)

4. Multifokalität und Ausdehnung der HGPIN
5. HGPIN mit subtotalem Verlust der Basalzellschicht
6. TMPRSS2- ERG Status

Risikofaktor
Anzahl der Stanzbiopsien

- 6 fache Biopsie: 35- 50% PCa in Folgebiopsien
  → sampling error der Sextantenbiopsie

- 12 fache Biopsie : <5% PCa in Folgebiopsien (< 12 Mo)
  → geringer sampling error der 12 fachen Biopsie

- 12 fache Biopsie : 25% PCa in Folgebiopsien (36 Mo)
  → Zeitfaktor

Risikofaktor
Korrelation mit dem PSA Wert

- **HGPIN in einer Stanzbiopsie mit einer PSA relevanten Prostatitis, die alleine schon die Höhe des PSA Wertes erklären könnte**

  → eher kein hohes Risiko

- **HGPIN in einer Stanzbiopsie ohne PSA relevanten Prostatitis oder in einer nicht repräsentativen Stanzbiopsie. Der Stanzbefund erklärt nicht die Höhe des PSA Wertes (sampling error?)**

  → hohes Risiko

Risikofaktor
Multifokalität/ Ausdehnung der HGPIN

- **Fokale HGPIN in einer oder wenigen Stanzbiopsien**

  → kein hohes Risiko

- **Multifokale HGPIN in mehreren Stanzbiopsien**

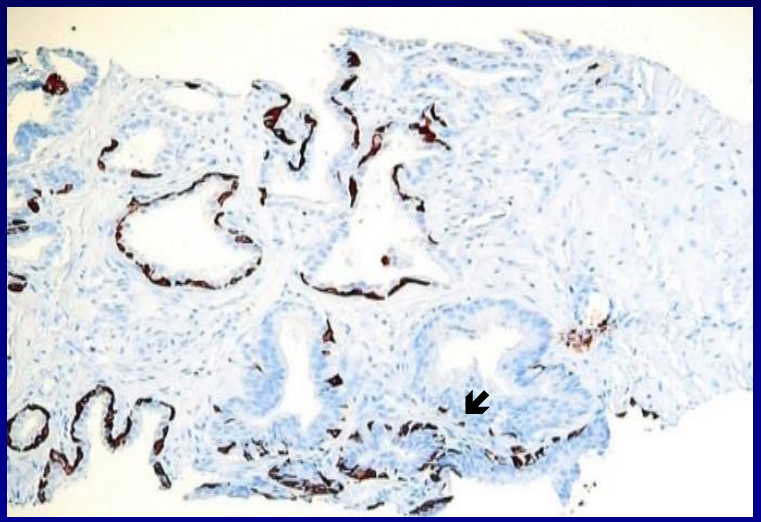
  → hohes Risiko → „random“ - Rebiopsie

- **Ausgedehnte HGPIN in der Stanzbiopsie x**

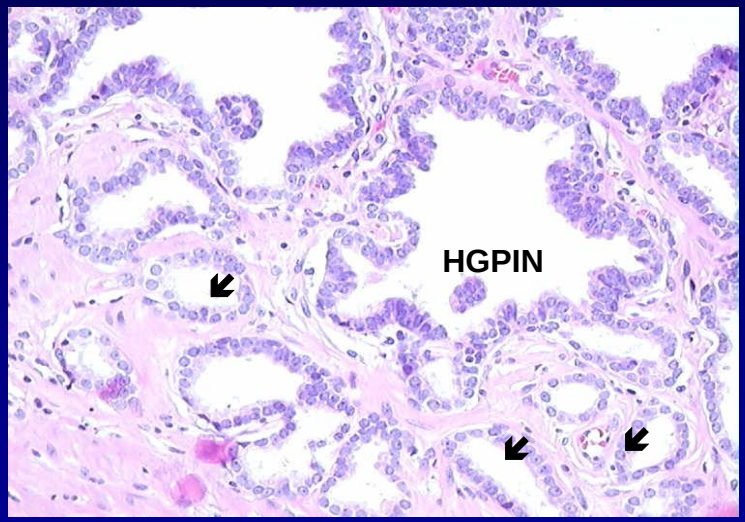
  → hohes Risiko in x → Rebiopsie unter Fokussierung der Lokalisation x

Risikofaktor
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

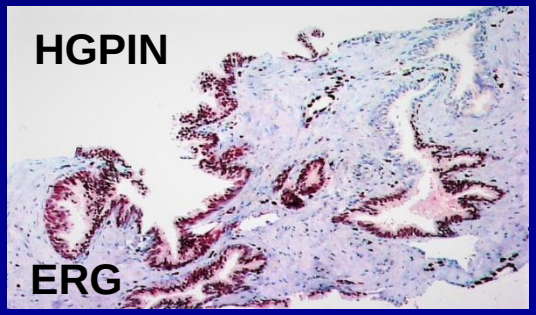


HGPIN mit Übergang in ein beginnend invasiv wachsendes Prostatakarzinom (➔). Bei einem derartigen mikroinvasiven PCa kann man aber nicht ausschließen, dass die Läsion durch die Stanzbiopsie vollständig entfernt wurde.

Risikofaktor
TMPRSS2- ERG Status

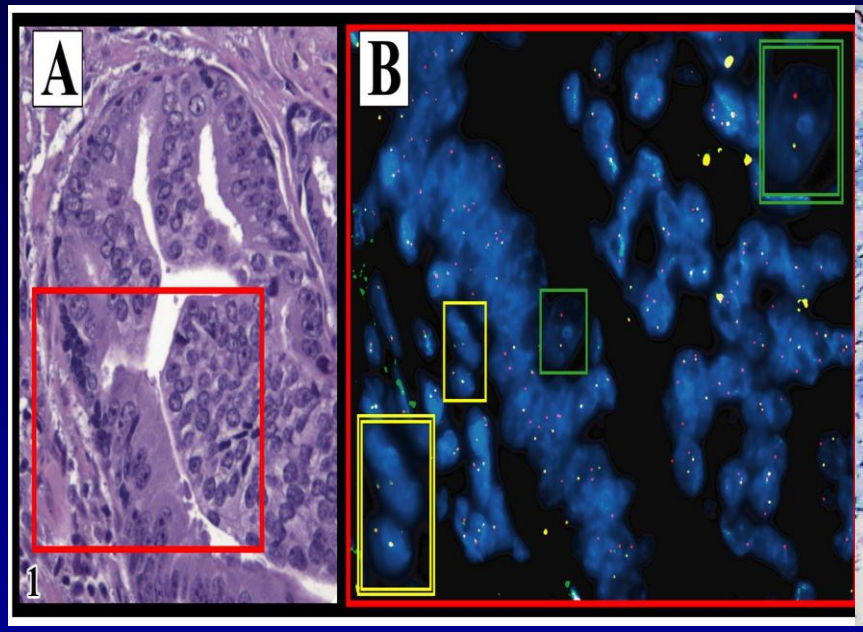
- **TMPRSS2- ERG Genfusion ist die häufigste chromosomale Aberration des Prostatakarzinoms und seiner Vorläufer (HGPIN)**

- **Etwa 50% aller Prostatakarzinome und etwa 20% aller HGPIN sind Träger der TMPRSS2- ERG Genfusion**

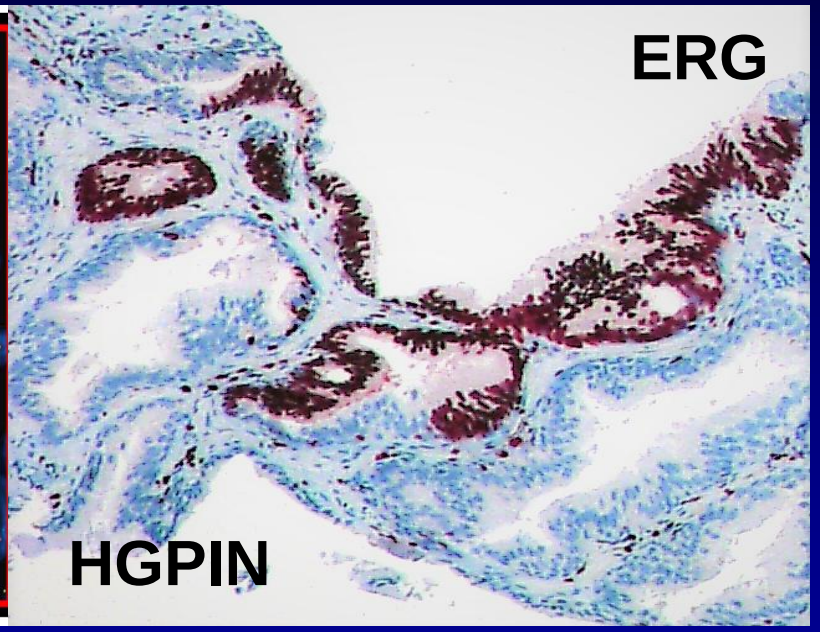


Detektion der TMPRSS2- ERG Genfusion

FISH



Immunhistochemie



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

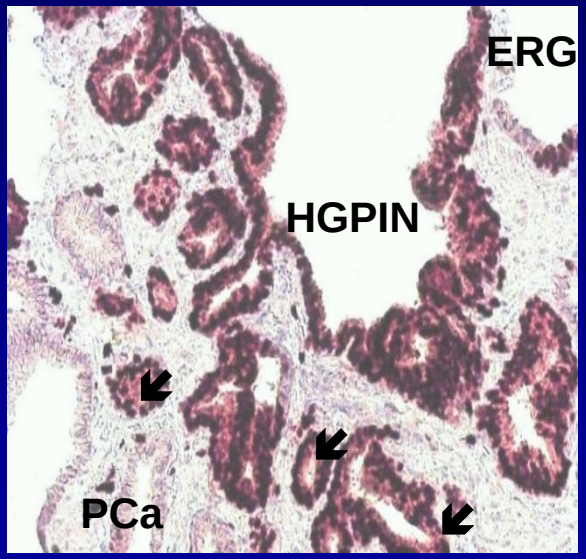
Risikofaktor
TMPRSS2- ERG Status

- **Etwa 20% aller HGPIN sind ERG positive und somit Träger der TMPRRS2- ERG Genfusion**

- **ERG positive HGPIN finden sich meistens in der Nachbarschaft von Prostatakarzinomen mit positivem TMPRSS2- 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 (➔)



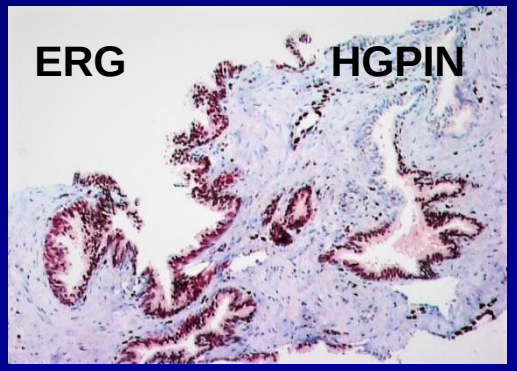
Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

Risikofaktor
TMPRSS2- ERG Status

- **ERG positive HGPIN in der Stanzbiopsie sind Hochrisiko- und Indikationsläsionen für das Vorliegen eines PCa mit positivem TMPRSS2- 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

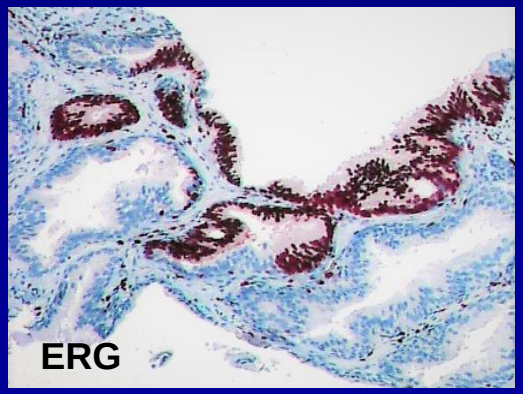


Wir untersuchen den ERG Status routinemäßig bei allen multifokalen oder ausdehnten HGPIN

HGPIN mit hohem Risiko

1. HGPIN in der Sextantenbiopsie
2. HGPIN in nicht repräsentativen Stanzbiopsien
3. Diskrepanz zw. Stanzbefund und Höhe des PSA Wertes
   (→ sampling error?)

4. Multifokale und ausgedehnte HGPIN
5. HGPIN mit subtotalem Verlust der Basalzellschicht
6. TMPRSS2- ERG positive HGPIN



HGPIN
Differentialdiagnose

- **Benigne Läsionen**
  - **Samenblase/ Ductus ejaculatorius**
  - **Zentrale Zone**
  - **Entzündung**
  - **Basalzellhyperplasie**
- **Mikroinvasive Prostatakarzinome aus HGPIN**
- **Invasive Prostatakarzinome**
- **Intraduktale Prostatakarzinome (IDPCa)**

Samenblase, Ductus ejaculatorius

- degenerative Kernveränderungen
- polyploide, bizarre und stark hyperchromatische Kerne
- Kerneinschlüsse
- Lipofuszinpigment (pigmentiertes Epithel)
- Kompaktes glattmuskuläres Stroma
- PSA negativ
- ! AMACR schwach bis mäßig stark positiv

In der Stanzbiopsie kann man zwischen Samenblase und Ductus ejaculatorius nicht unterscheiden !

Samenblase, Ductus ejaculatorius

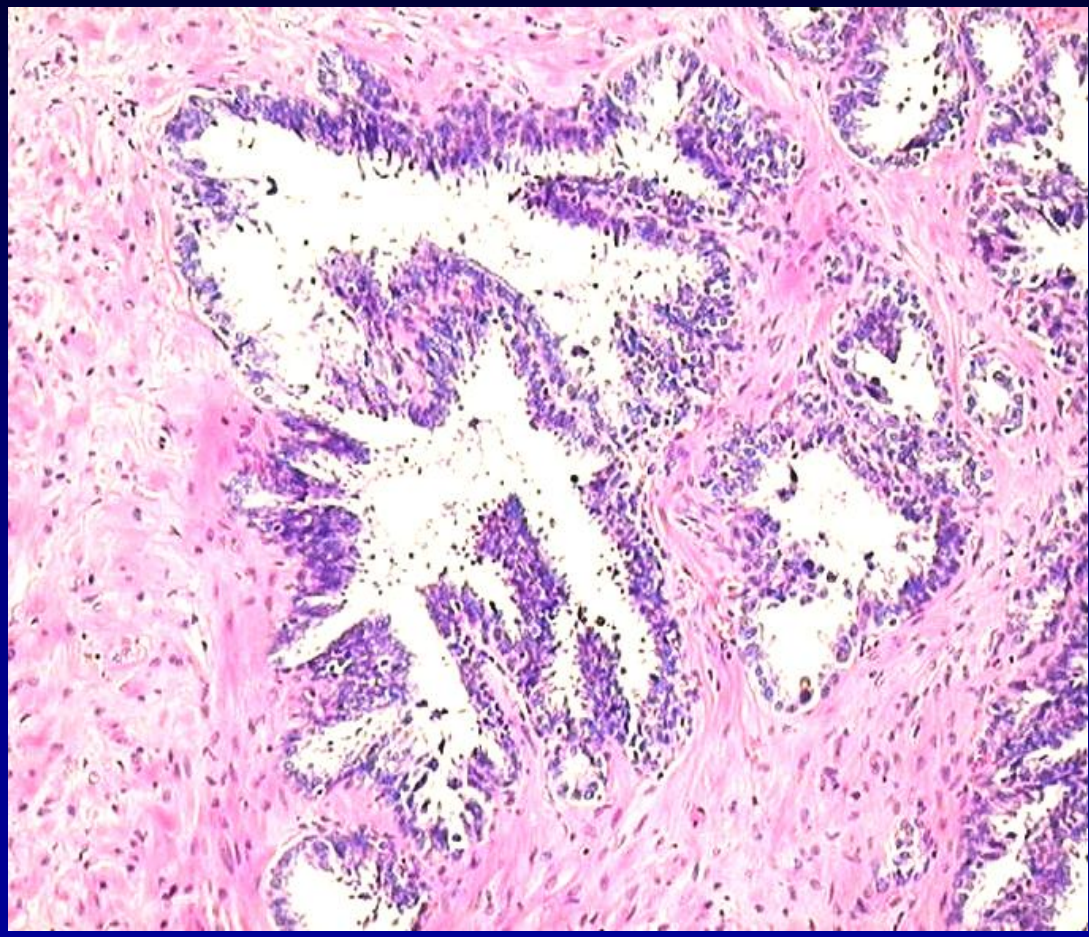
PIN- artige Läsion mit dunklem Epithel und nuclear crowding

Kriterien:

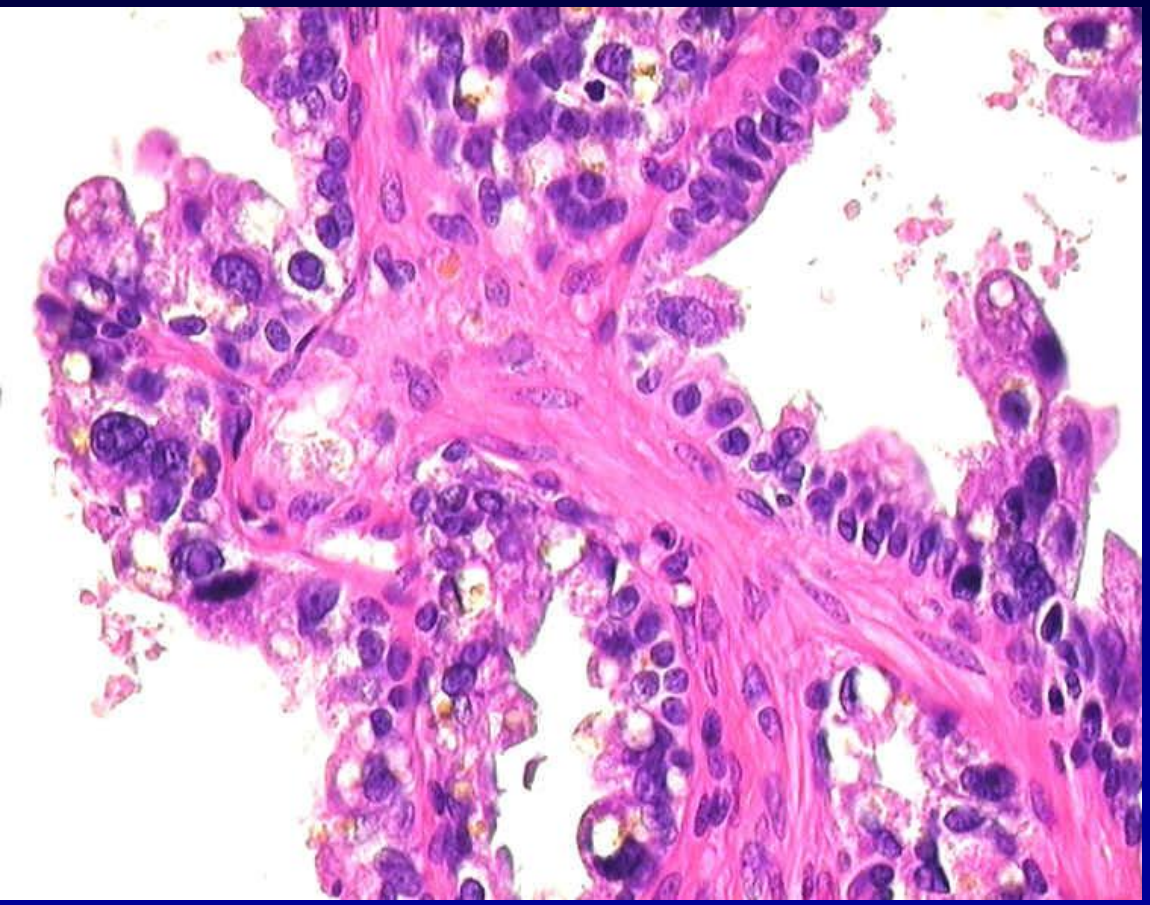
Pigmentiertes Epithel

Blaues Band fehlt

Kompaktes glattmuskuläres Stroma



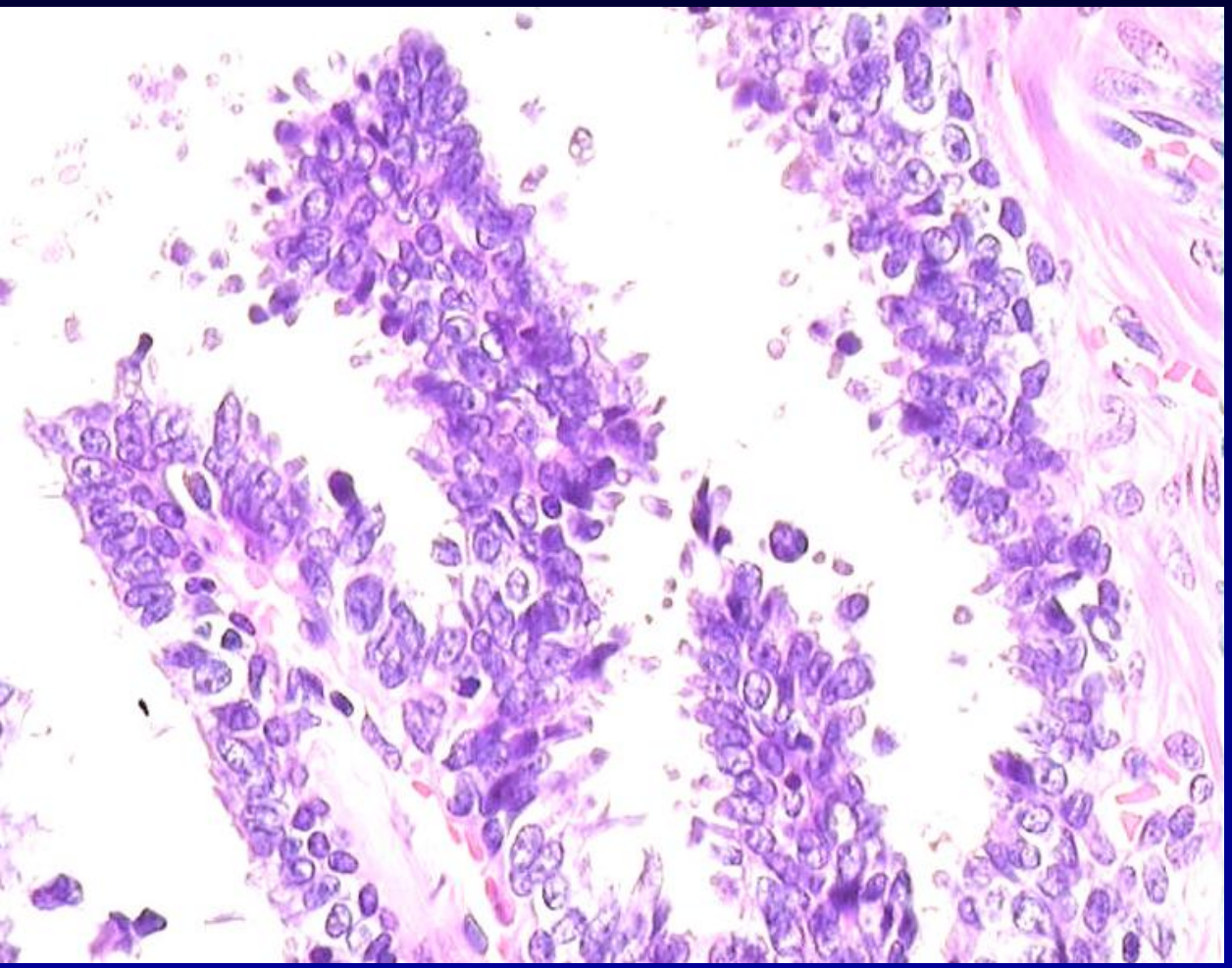
Samenblase, Ductus ejaculatorius



- Lipofuchsinpigment
- Polyploide Kerne
- Kerneinschlüsse

Keine prominenten Nukleolen

Samenblase, Ductus ejaculatorius

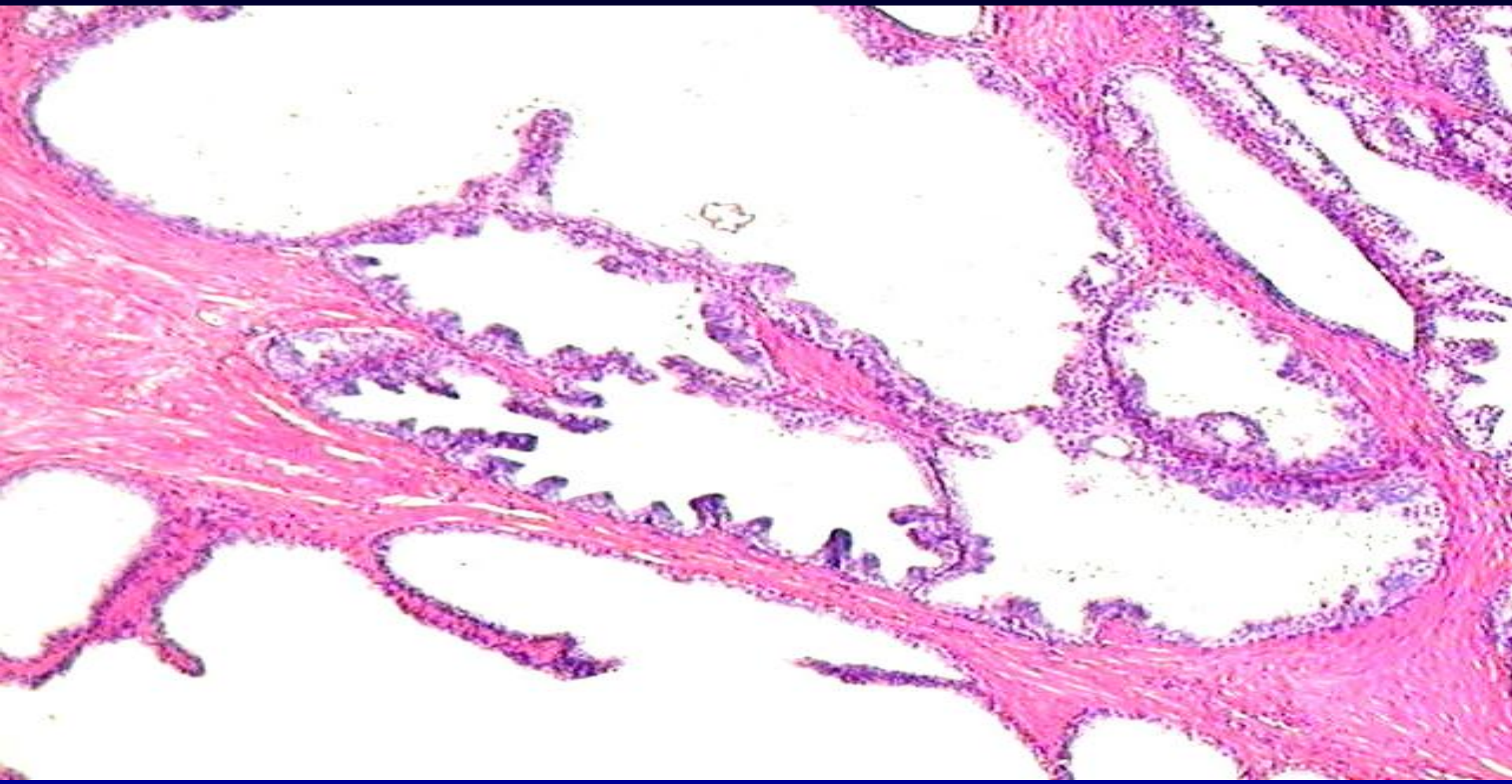


Abgeschilferte apoptotische Kerne

Keine distinkte Basalzellschicht

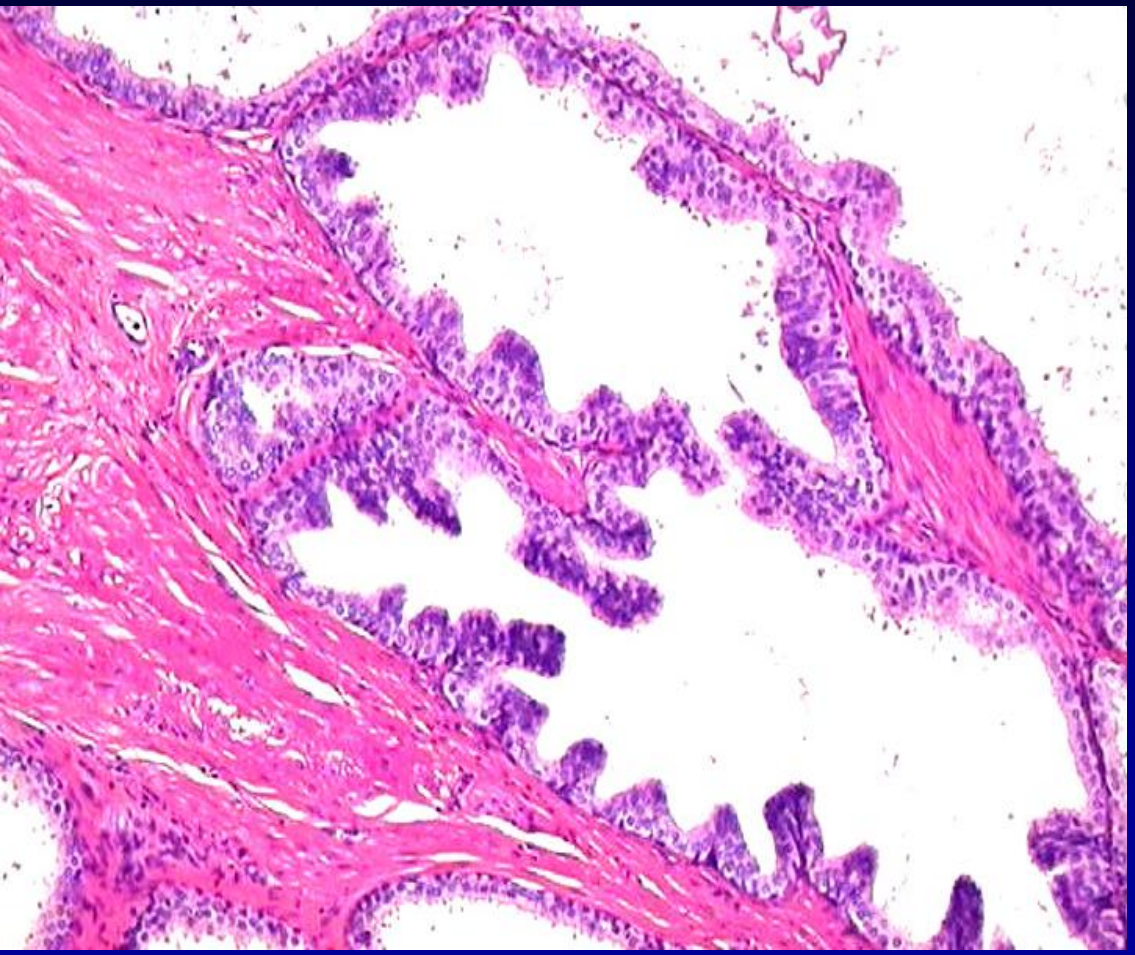
Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

Zentrale Zone



Die zentralen Zone ist eine wichtige und häufige DD der HGPIN

Zentrale Zone

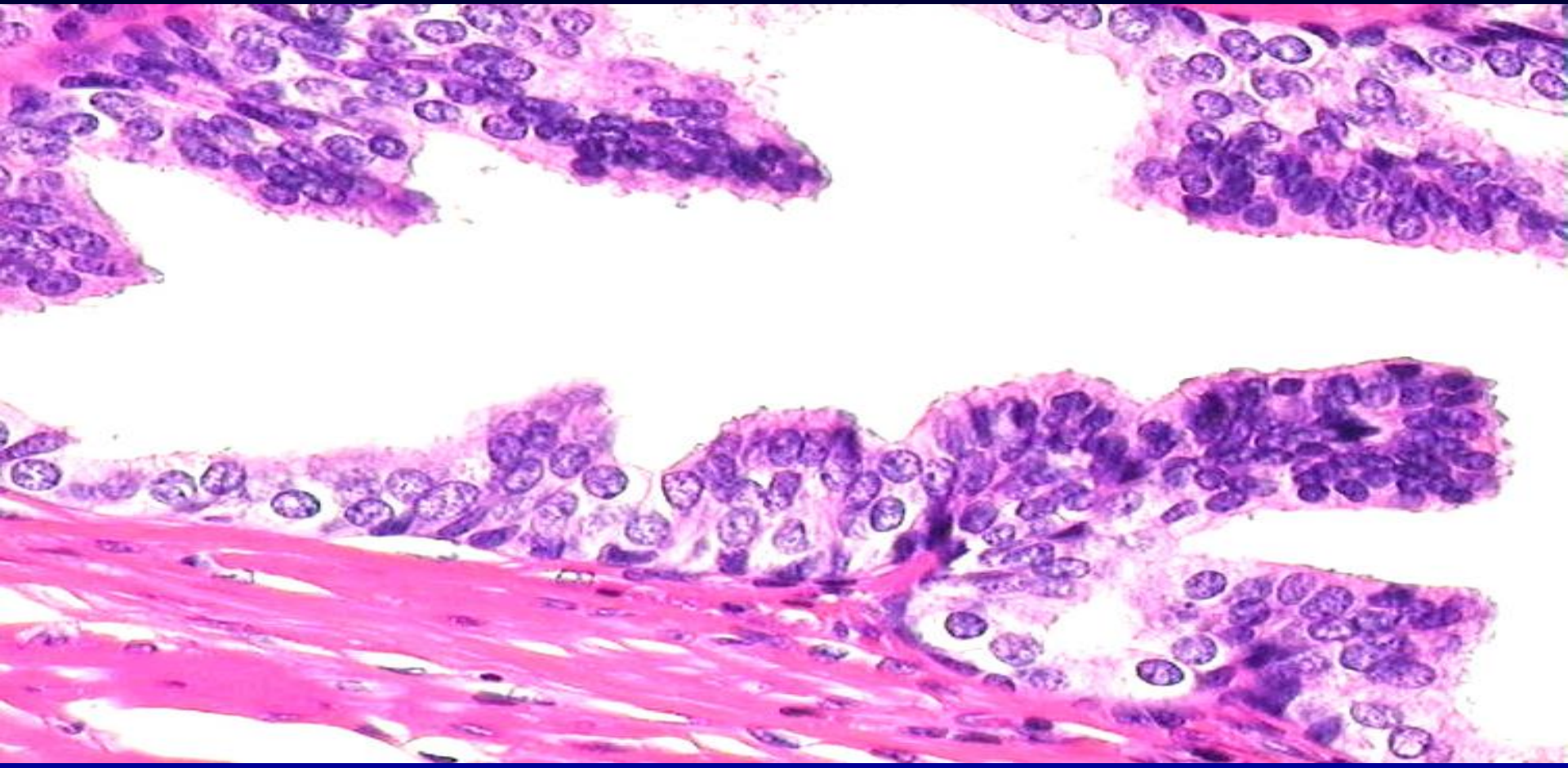


PIN- artige Läsion mit dunklem Epithel und nuclear crowding

Wichtiges Kriterium:

Kompaktes glattmuskuläres Stroma

Zentrale Zone



Kein auffälliger Nukleolenbefund

Differentialdiagnose HGPIN/ Zentrale Zone

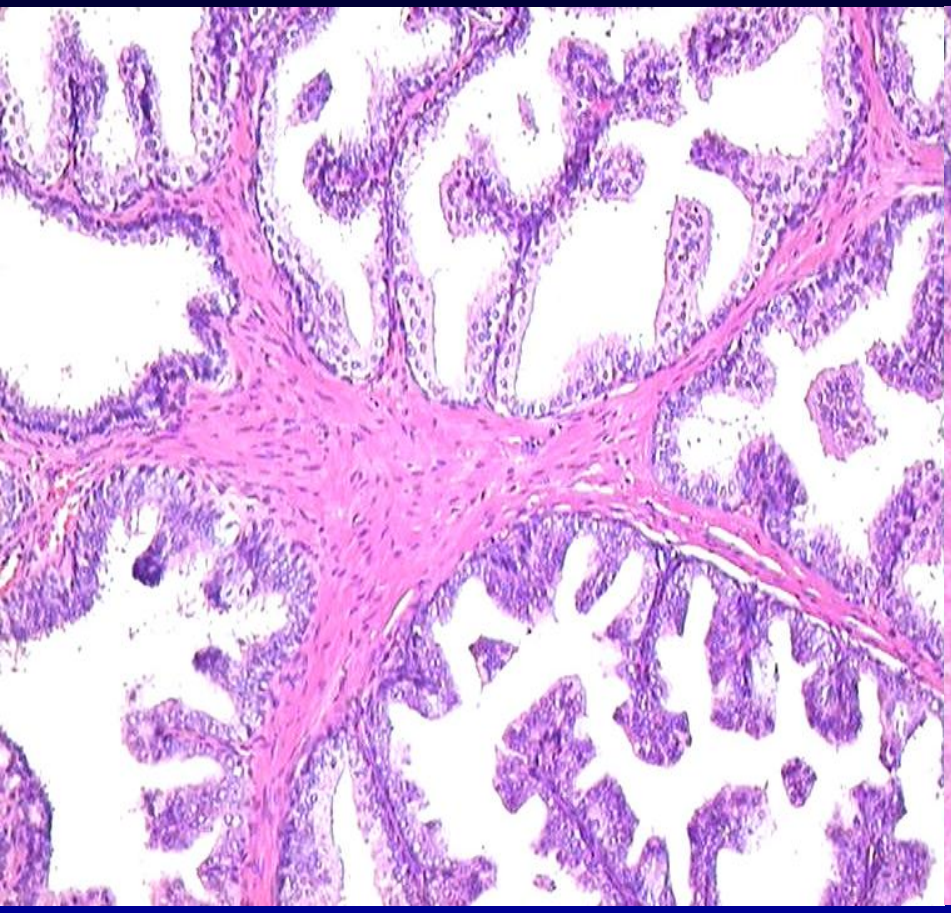
überlappende Kriterien

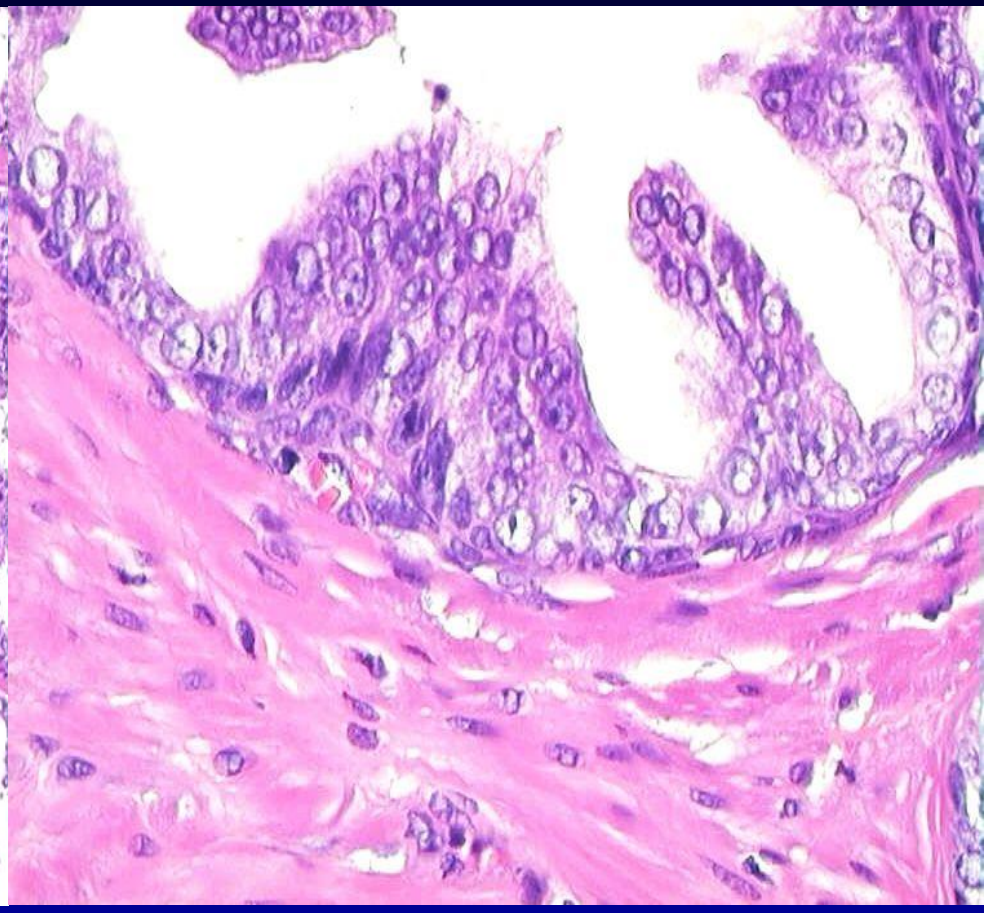
- mittelgroße bis große Gänge mit dunklem (basophilem) Aspekt
- komplexe (papillär- kribriforme) Epithelproliferationen
- vergrößerte Kerne
- verschobene Kern/ Plasma- Relation (nuclear crowding)

Zentrale Zone

- kompaktes, glattmuskuläres Stroma
- Lipopigment
- keine auffälligen Nukleolen
- durchgehende, nicht- fragmentierte Basalzellschicht (Immunhistochemie)
- AMACR negativ oder schwach positiv !

Zentrale Zone





In der zentralen Zone findet man nur selten HGPIN

Differentialdiagnose

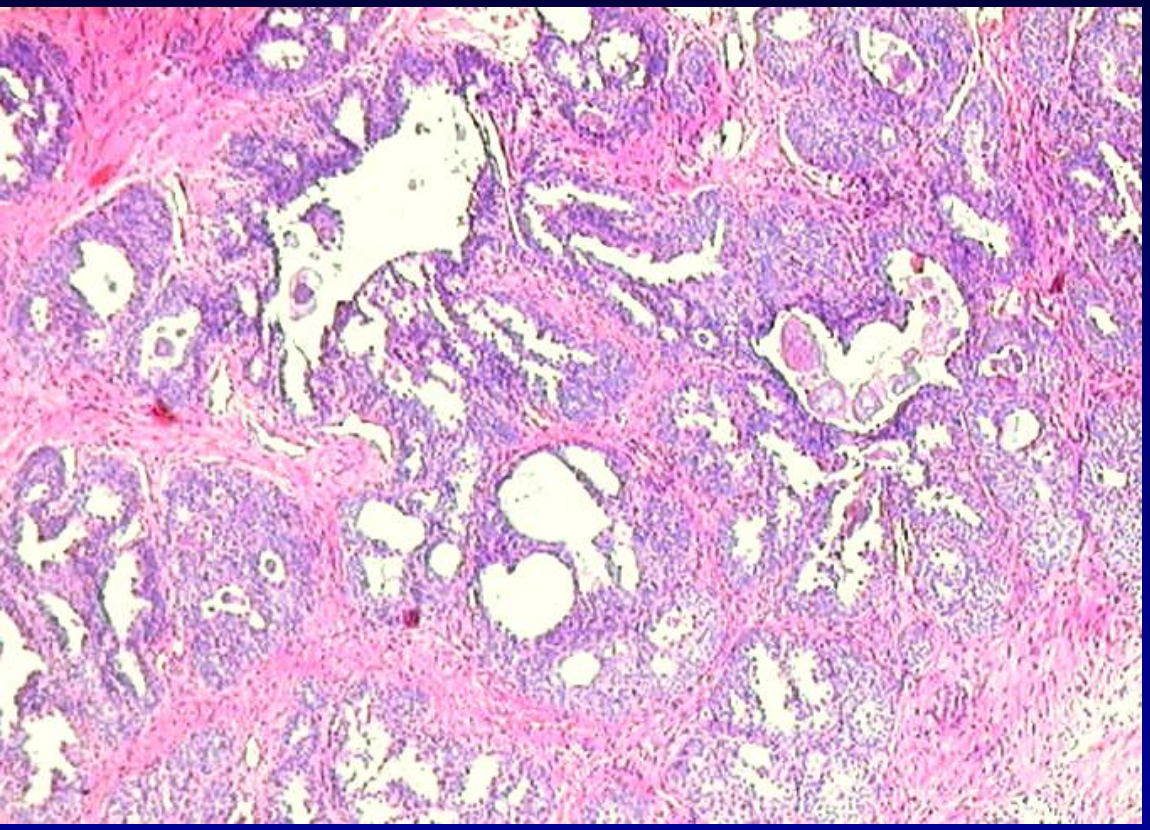
Entzündung

- entzündlich infiltriertes Stroma
- reaktive Kernveränderungen
- Basalzellschicht nicht strikt einreihig (Basalzellmarker)
- Basalzellhyperplasie

HGPIN zeigt typischerweise keine entzündliche Stromareaktion

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

Differentialdiagnose Basalzellhyperplasie



PIN- artige Läsion mit dunklem Epithel und nuclear crowding

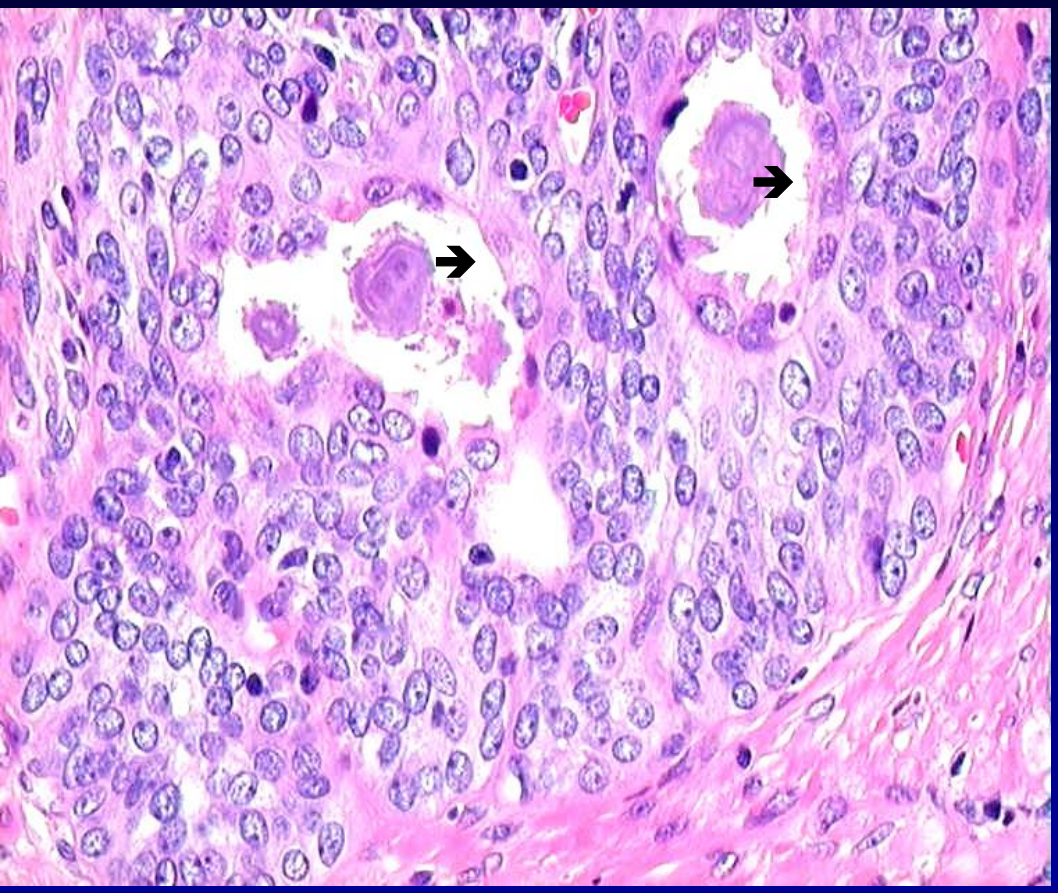
Kriterien:

Zellreiches hyperplastisches Stroma

Blaues Band fehlt

Die Basalzellhyperplasie ist eine wichtige und häufige DD der HGPIN

Differentialdiagnose Basalzellhyperplasie



PIN- artige Läsion mit nuclear crowding und Nukleolen

Kriterien:

Einreihige Basalzellschicht fehlt

Residuale sekretorische Zellschicht ➔

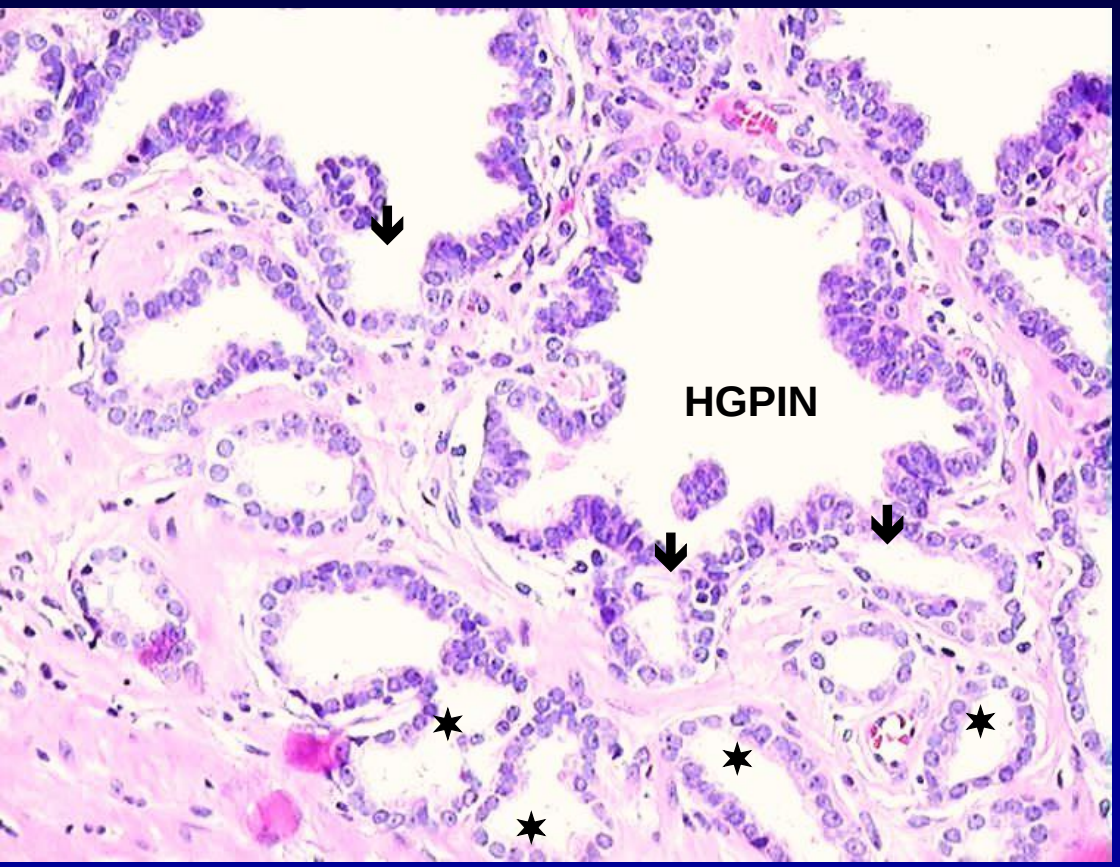
Mehrreihige Basalzellschicht (HMW)

Der Nukleolenbefund ist den Basalzellen zuzuordnen !

Differentialdiagnose
Mikroinvasive Prostatakarzinome aus HGPIN

- **HGPIN mit Übergang in ein mikroinvasives PCa**
- **progressiver und definitiver Verlust der Basalzelldifferenzierung**
- **Gleiche TMPSSR2- ERG Status in HGPIN und mikroinvasiven Tumordrüsen**

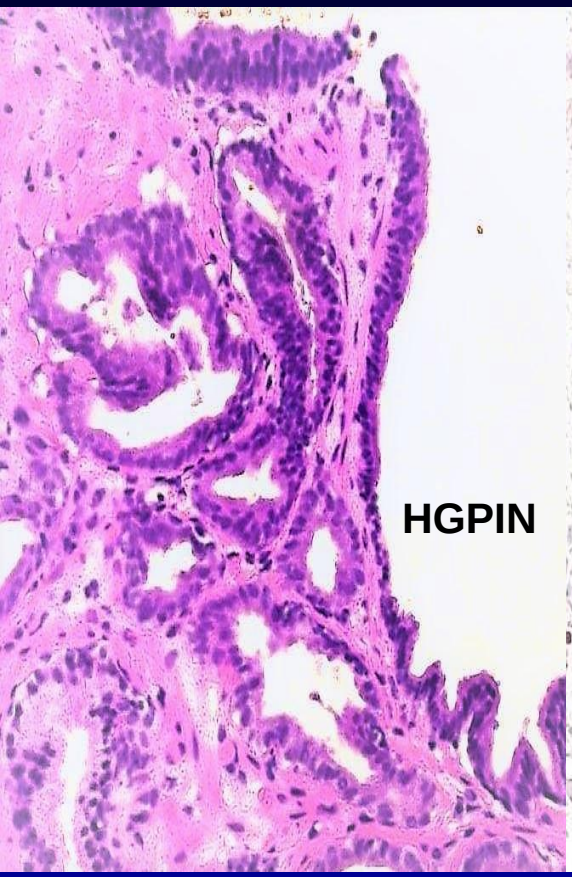
Mikroinvasives Prostatakarzinom aus HGPIN

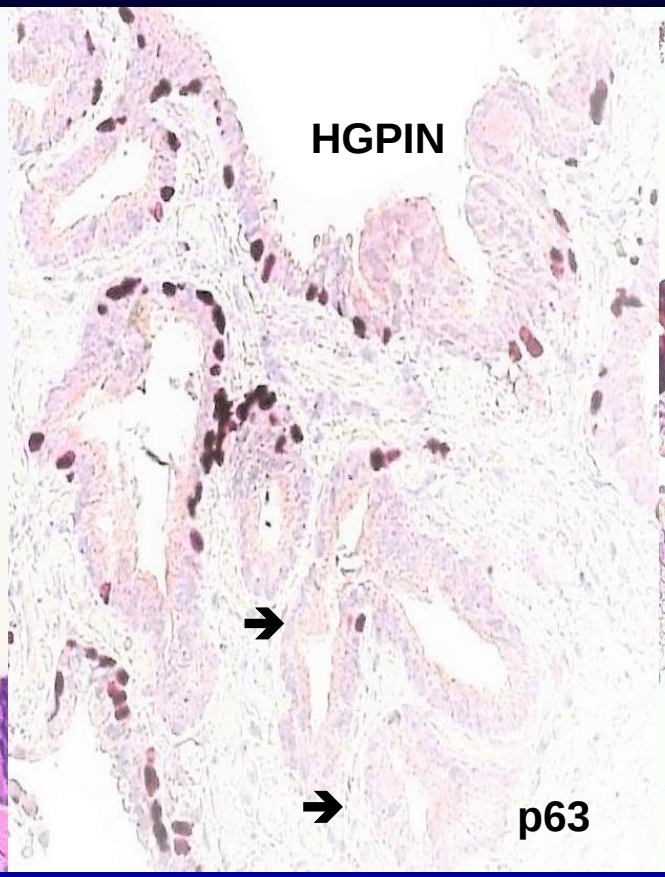


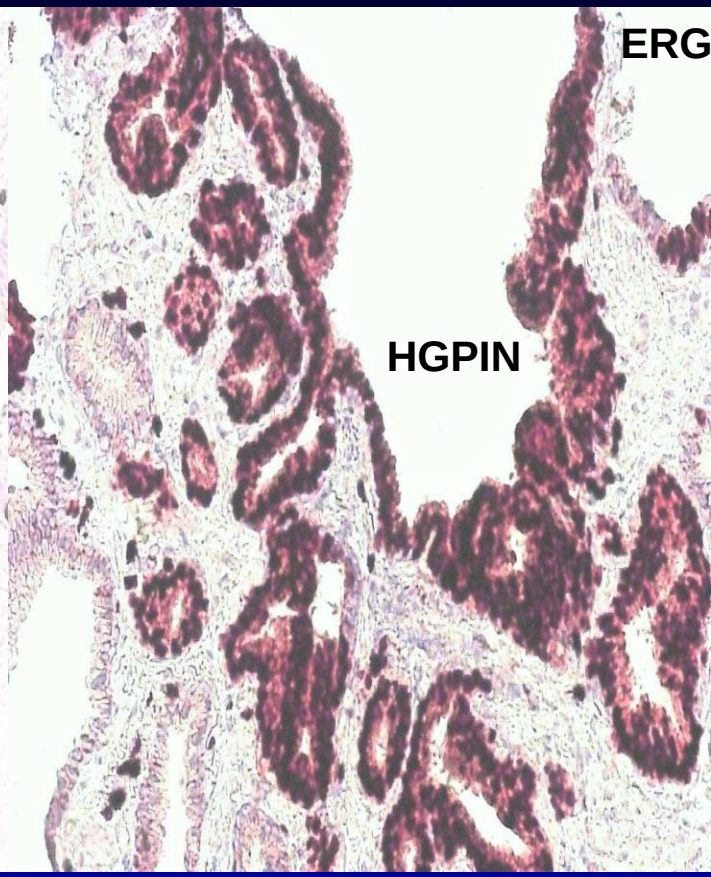
HGPIN mit Drüsenaussprossungen (➔) und Übergang in ein beginnend invasiv wachsendes Prostatakarzinom (✶)

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

Mikroinvasives Prostatakarzinom aus HGPIN







HGPIN mit progressivem und definitivem Verlust der Basalzellen (p63). Identischer ERG Status in beiden Läsionen

Mikroinvasive Prostatakarzinome aus HGPIN

Tumordrüsen in direkte Kontinuität mit HGPIN sollten stets immunhistochemisch abgeklärt werden, um ein mikroinvasives PCa ausschließen zu können

Bei einem mikroinvasiven PCa aus HGPIN kann man prinzipiell nicht ausschließen, dass die Läsion vollständig durch die Stanzbiopsie entfernt wurde

Der Befund rechtfertig deshalb keine therapeutischen, sondern weitere diagnostische Maßnahmen

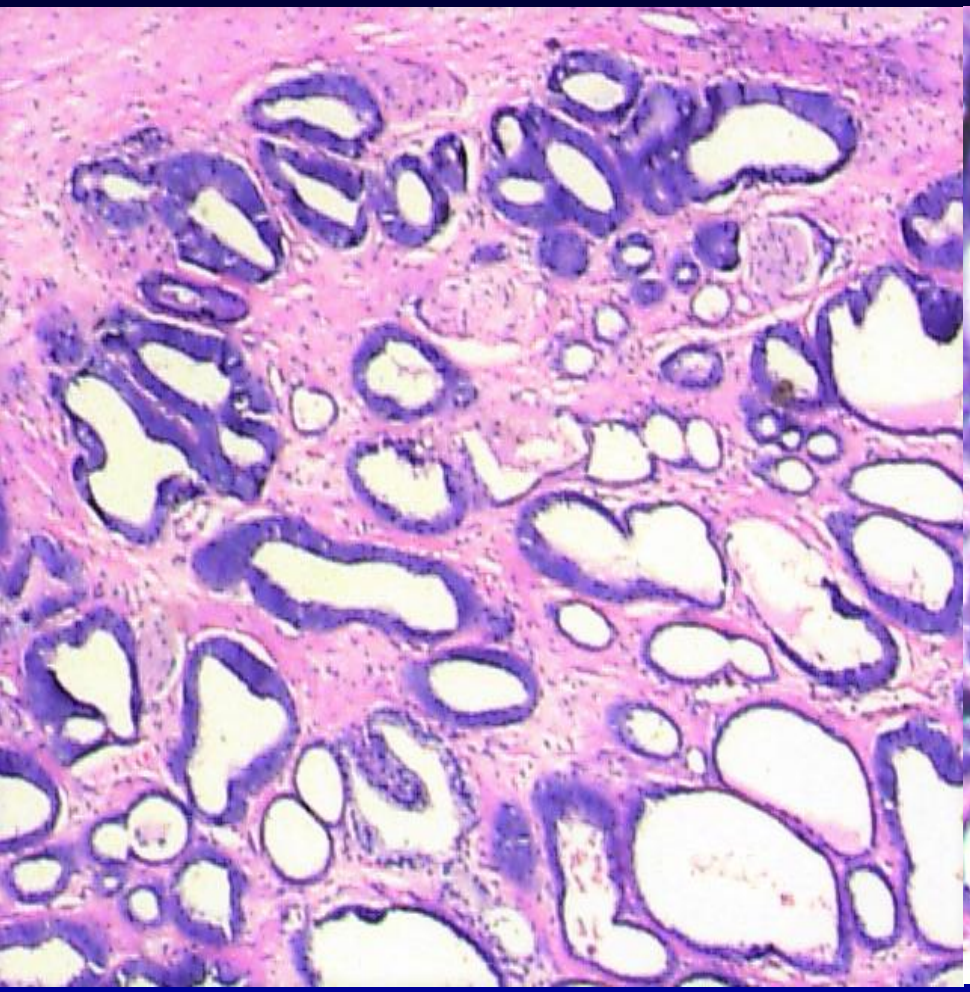
Differentialdiagnose
invasive Prostatakarzinome

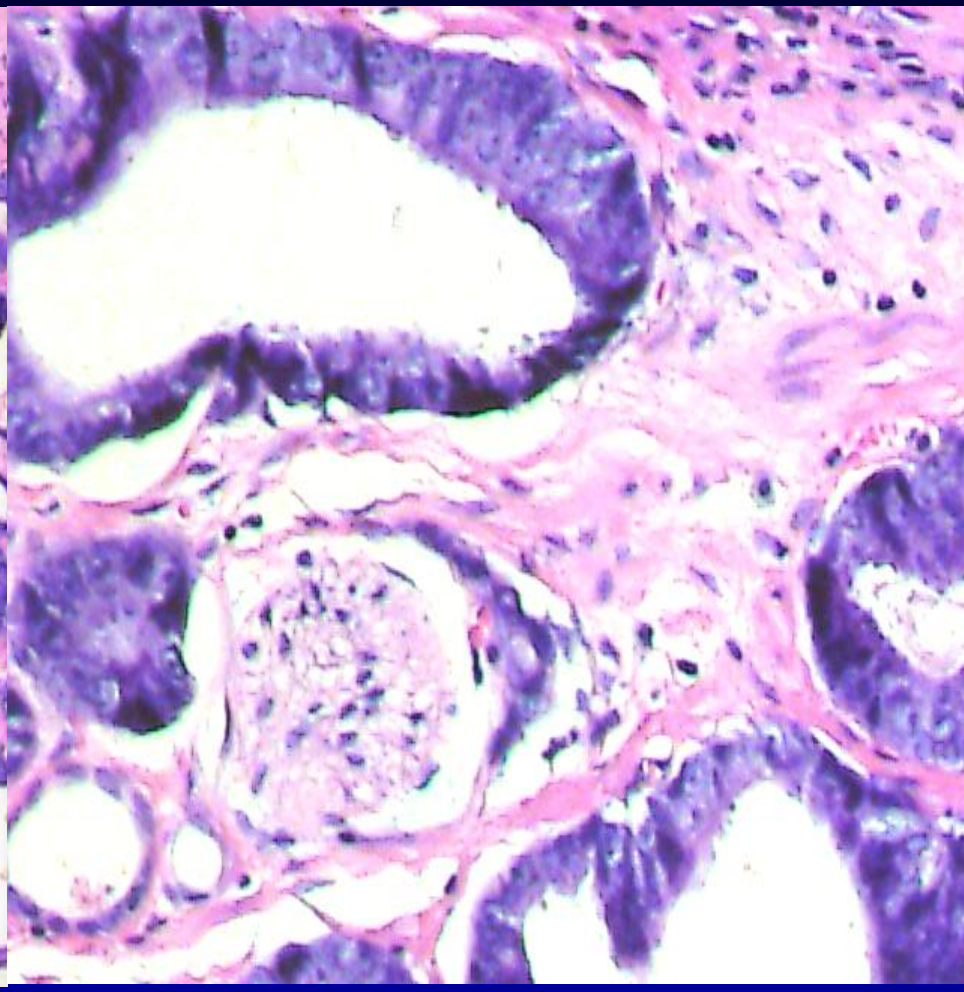
Formen des duktalen Prostatakarzinoms kann man mit HGPIN verwechseln, vor allem wenn diese nur herdförmig in der Biopsie erfasst wurden

Der immunhistochemische Nachweis von nur einer Basalzelle schließt ein invasives PCa aus. Differentialdiagnostisch kommt dann auch ein intraduktales Prostatakarzinom in Betracht

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

Invasives duktales (PIN- ähnliches) Prostatakarzinom

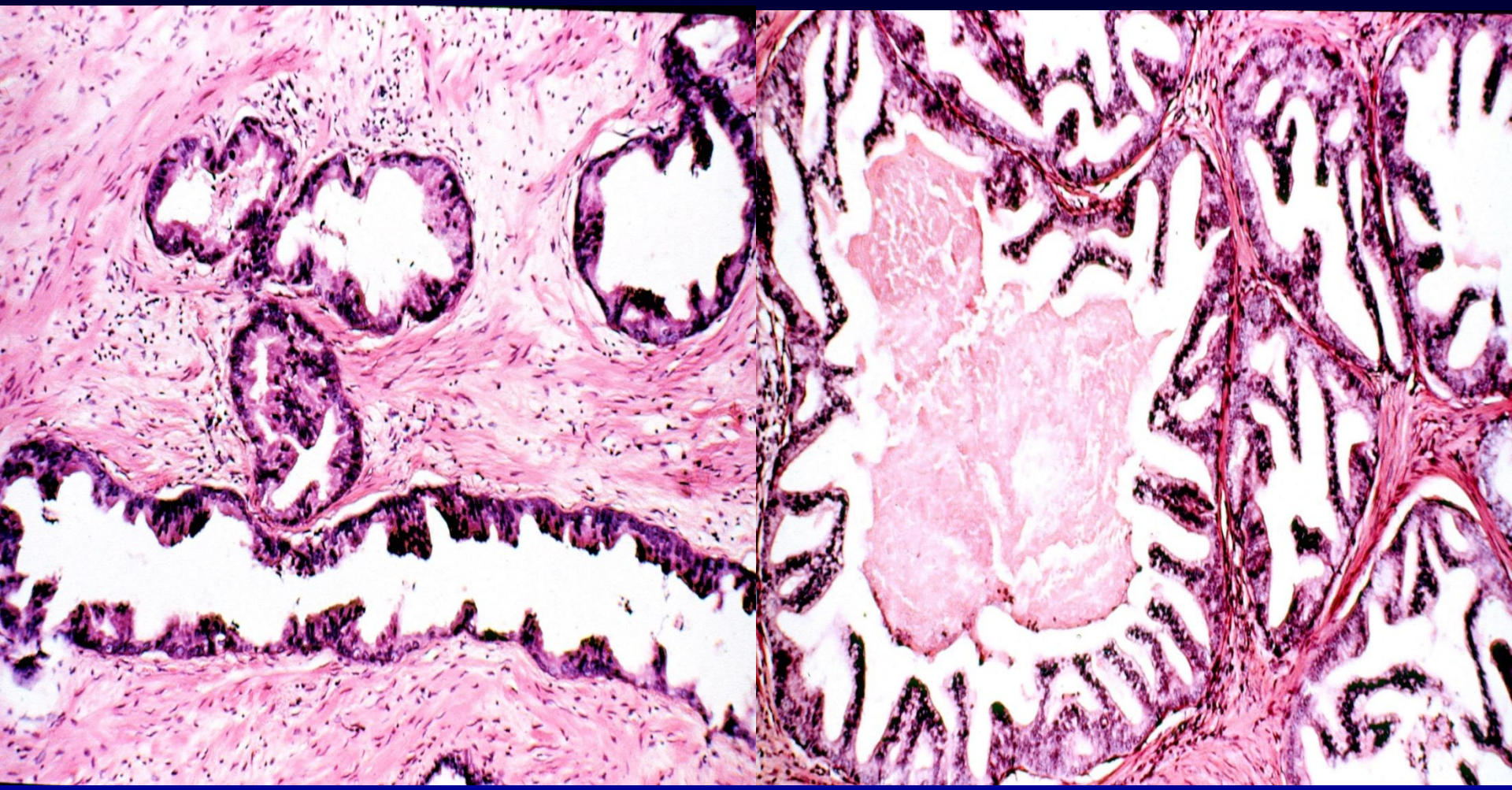




Bei duktalen neoplastischen Läsionen sollte man stets immunhistochemisch den Basalzellstatus bestimmen

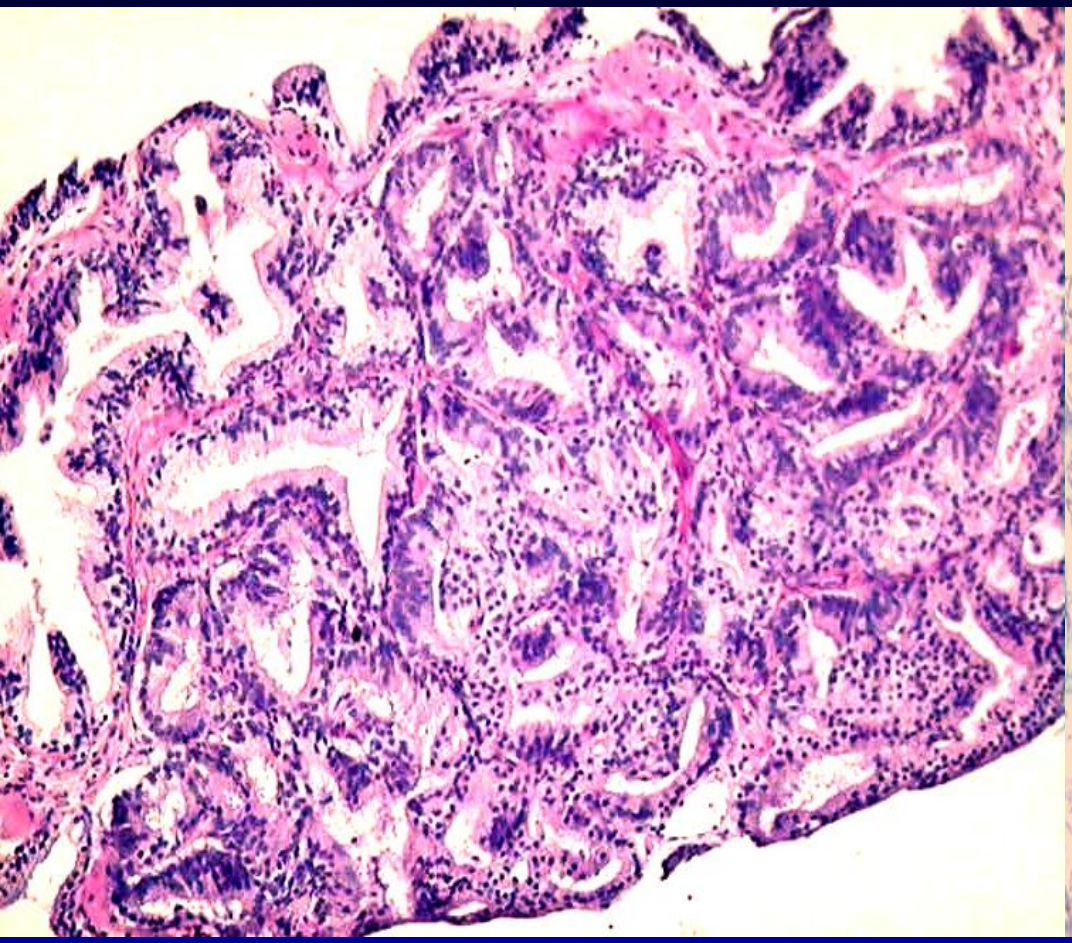
Praxis für Prostatapathologie
Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

Invasive duktale Prostatakarzinome



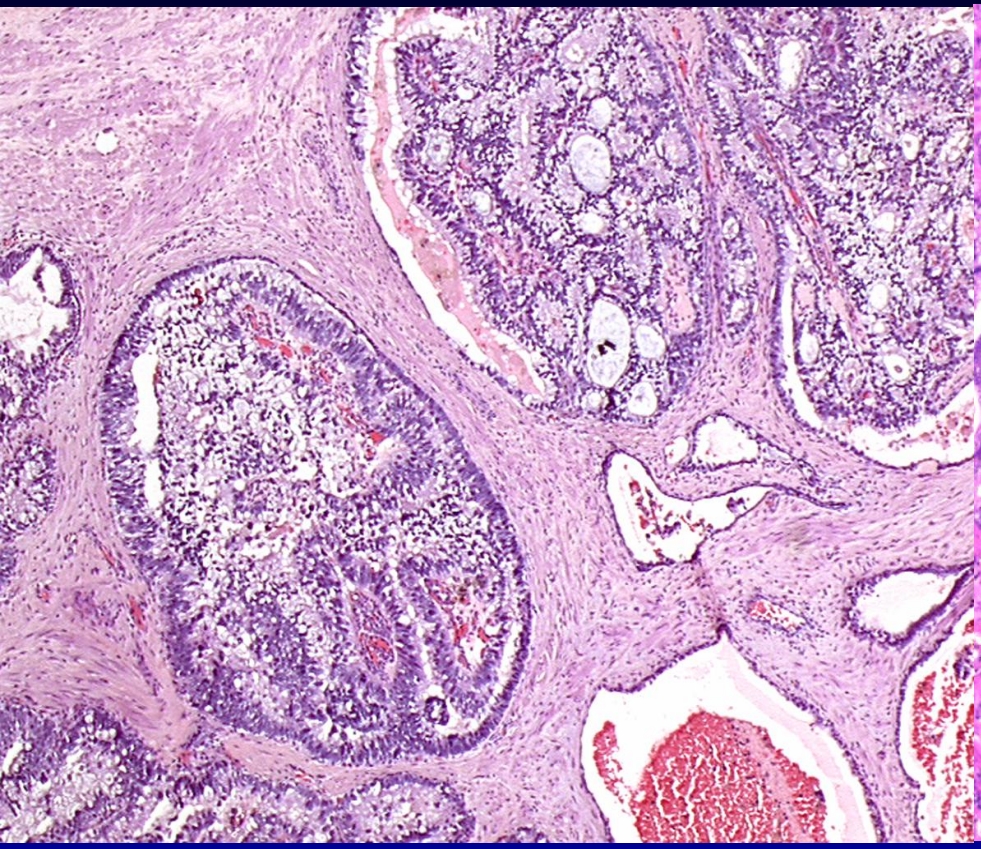
Die Basalzellschicht fehlt immunhistochemisch

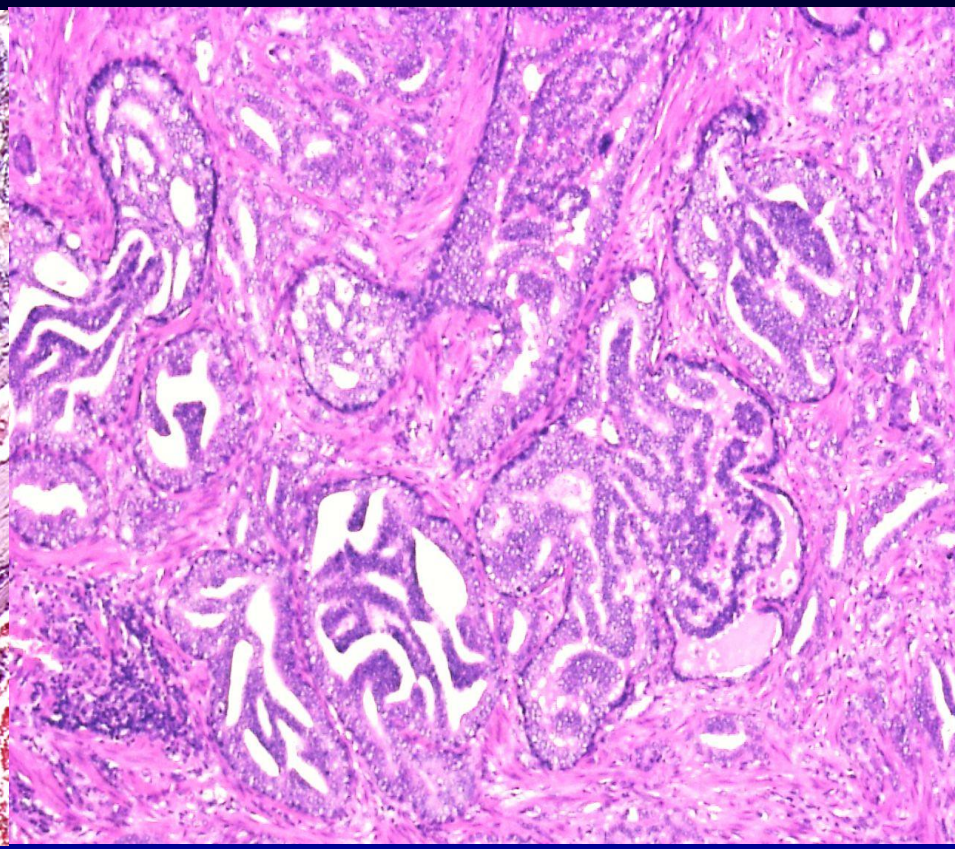
Invasives duktales Prostatakarzinom



Die Basalzellschicht fehlt immunhistochemisch

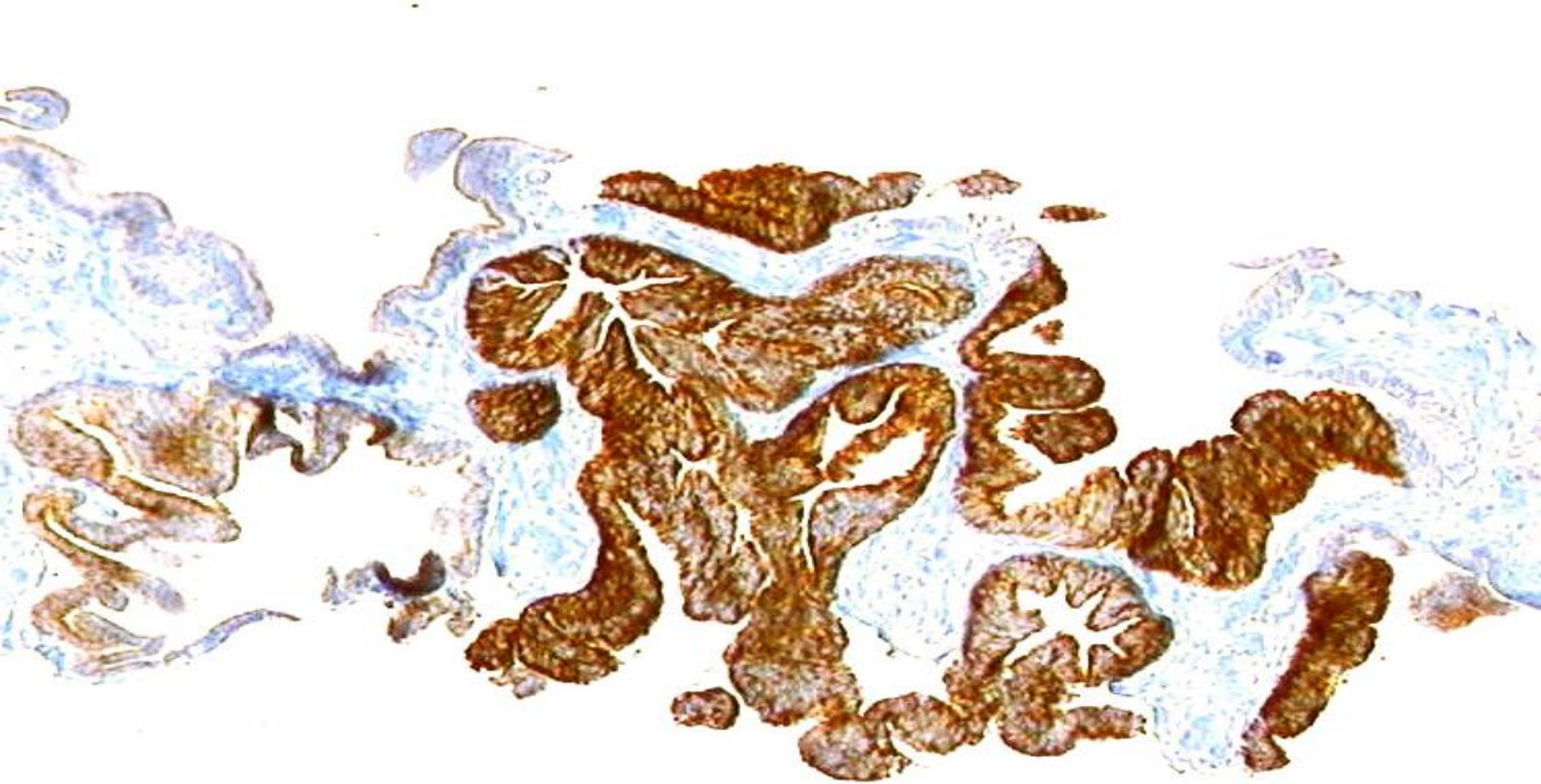
Differentialdiagnose
Intraduktale Prostatakarzinome (IDPCa)





Das IDPCa ist eine wichtige und lange kontrovers diskutierte Differentialdiagnose der HGPIN (siehe eigenes Kapitel)

Literaturauswahl

- Bonkhoff H, Remberger K. Diagnostische Kriterien und Differentialdiagnose der prostatischen intraepithelialen Neoplasie. Pathologe (1998), 19:33–41
- Bostwick DG ,Cheng L, Precursors of prostate cancer. Histopathology (2012), 60, 4–27.
- Egevad L et al. Current practice of diagnosis and reporting of prostatic intraepithelial neoplasia and glandular atypia among genitourinary pathologists. Mod Pathol (2006), 19(2):180-185

Prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN)