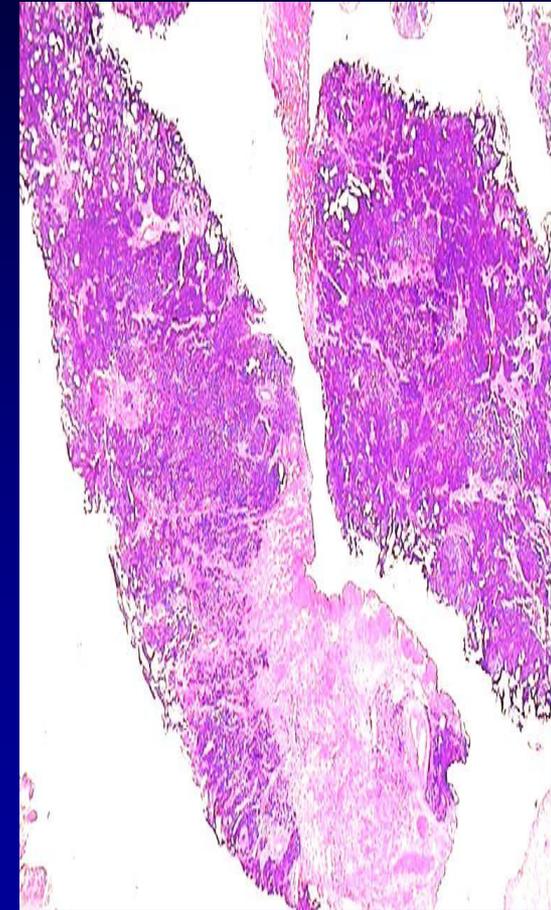
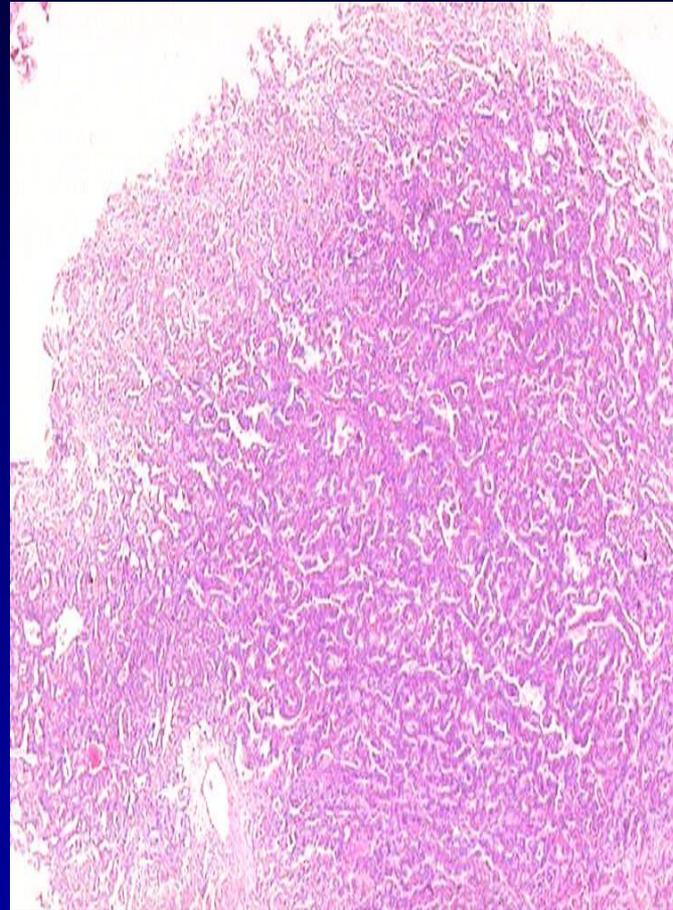
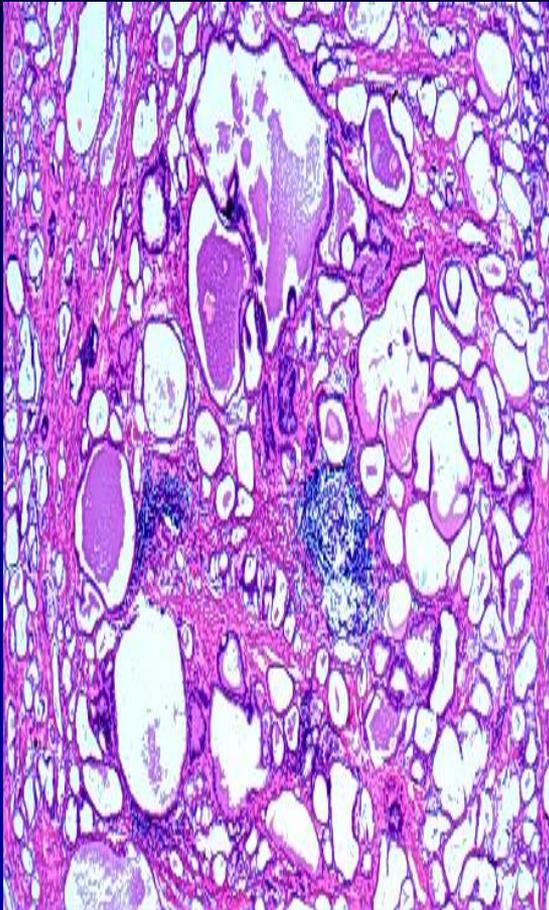




Varianten des Prostatakarzinoms





Varianten des Prostatakarzinoms

- **Foamy gland Prostatakarzinome ***
- **Pseudohyperplastische Prostatakarzinome ***
- **Atrophische Prostatakarzinome ***
- **Mikrozystische Prostatakarzinome ***
- **Muzinöse Prostatakarzinome**

* Differentialdiagnostisch schwierige Prostatakarzinome

- **Duktale (endometroide) Prostatakarzinome ✦**
- **Adenosquamöse Prostatakarzinome ✦**
- **Sarkomatoide Prostatakarzinome ✦**
- **Siegelringzellkarzinome ✦**
- **Neuroendokrine (kleinzellige, großzellige) Karzinome ✦**

✦ Varianten des PCa mit prognostischer Bedeutung



Diagnostisch schwierige Prostatakarzinome

- Prostatakarzinome vom foamy gland Typ
DD: benigne hellzellige Läsionen
- Atrophische Prostatakarzinome
DD: Atrophie
- Pseudohyperplastische Prostatakarzinome
DD: Glanduläre Hyperplasie

Diese Varianten können in der Stanzbiopsie leicht übersehen werden, insbesondere wenn sie nur herdförmig erfasst werden



Prostatakarzinome vom foamy gland Typ

Meistens in Assoziation mit gewöhnlichen PCa

- In der Stanzbiopsien (17%)
- In der Prostatektomie (13%- 23%)

Die reine Form ist selten



Prostatakarzinome vom foamy gland Typ

Diagnostische Kriterien

Wachstumsmuster

- azinär
- papillär
- kribriform
- intraduktal
- solide



Prostatakarzinome vom foamy gland Typ

Diagnostische Kriterien

- zytoplasmareiche Tumorzellen
- schaumiges Zytoplasma *
- distinkte Zellmembran
- relativ kleine kondensierte und pyknotische Kerne *
- keine prominente Nukleolen
- Polarisierung der Kerne *

AMACR positiv in nur 68%- 92%

ERG positiv in 42%

* wichtige Kriterien



Prostatakarzinome vom foamy gland Typ

Stanzbiopsie

Gleason Score 6 – 7 in >90%

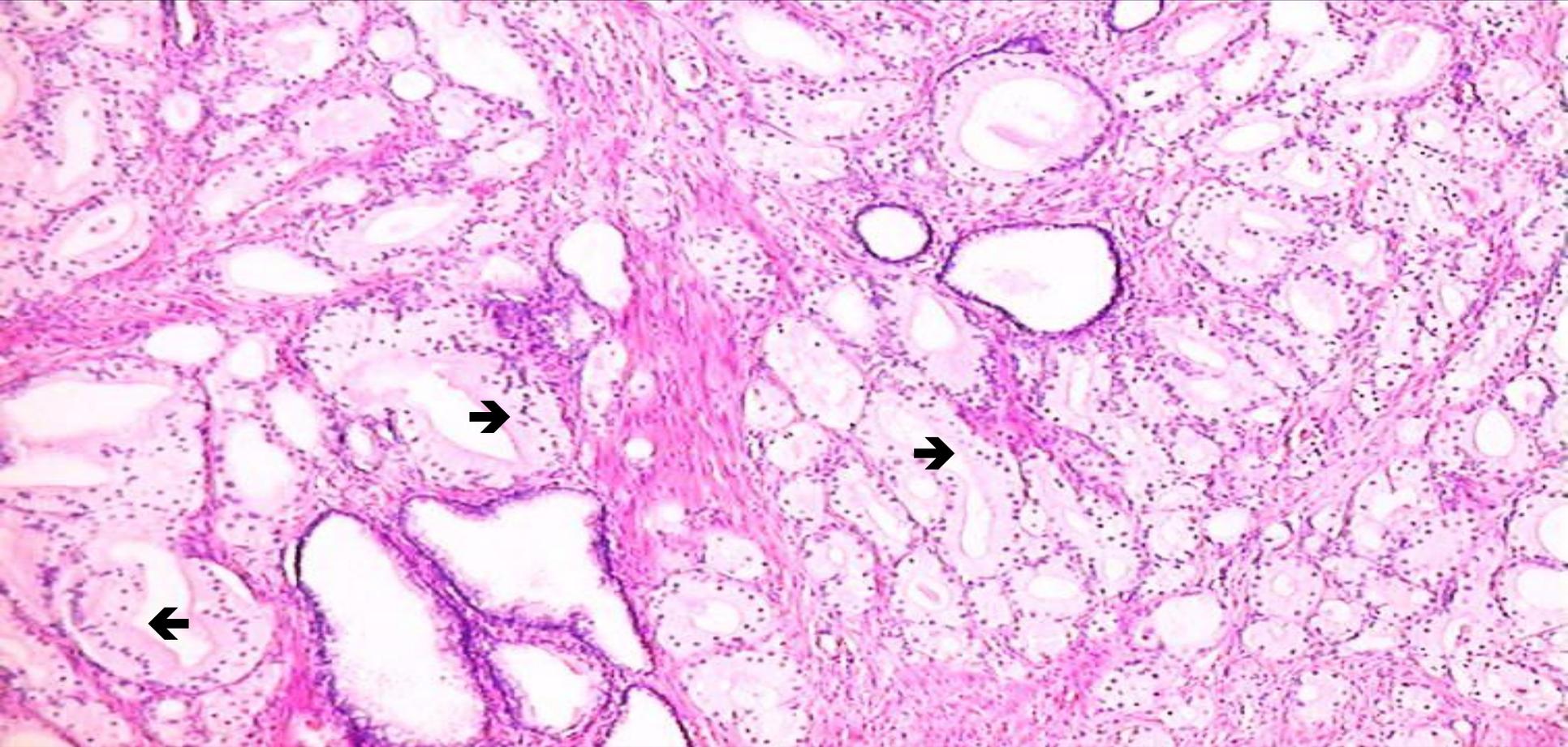
Prostatektomie

Häufigste Gleason score ist 7 (intermediäres Risiko)

Ähnliche Prognose wie gewöhnliche PCa mit gleichem Gleason Grad und Tumolvolumen



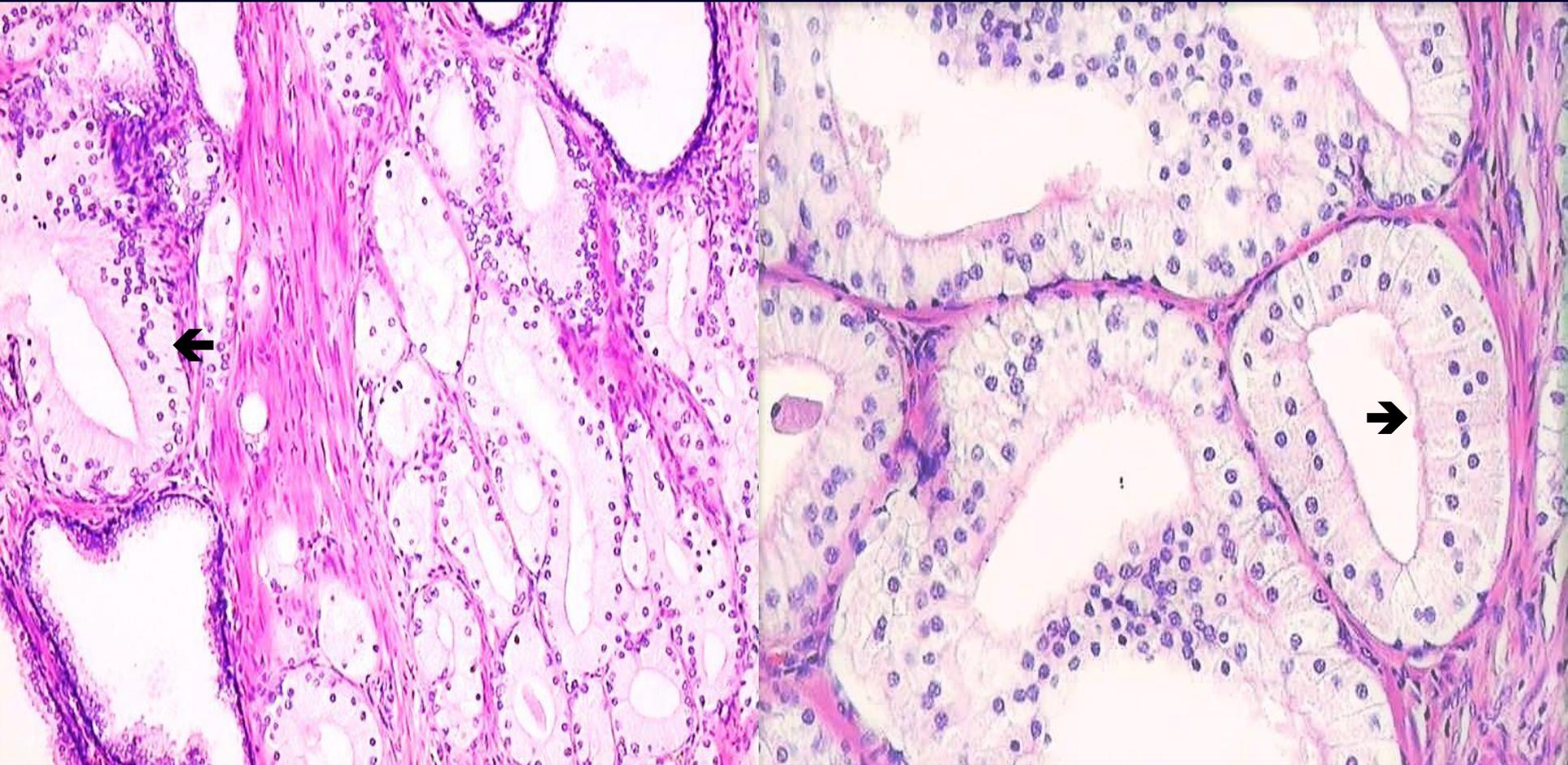
Prostatakarzinom vom foamy gland Typ



Hellzelliges PCa, Gleason 3 + 3 = 6. Auffällig ist bereits in der Übersicht die Polarisierung/ Aufreihung der Kerne →



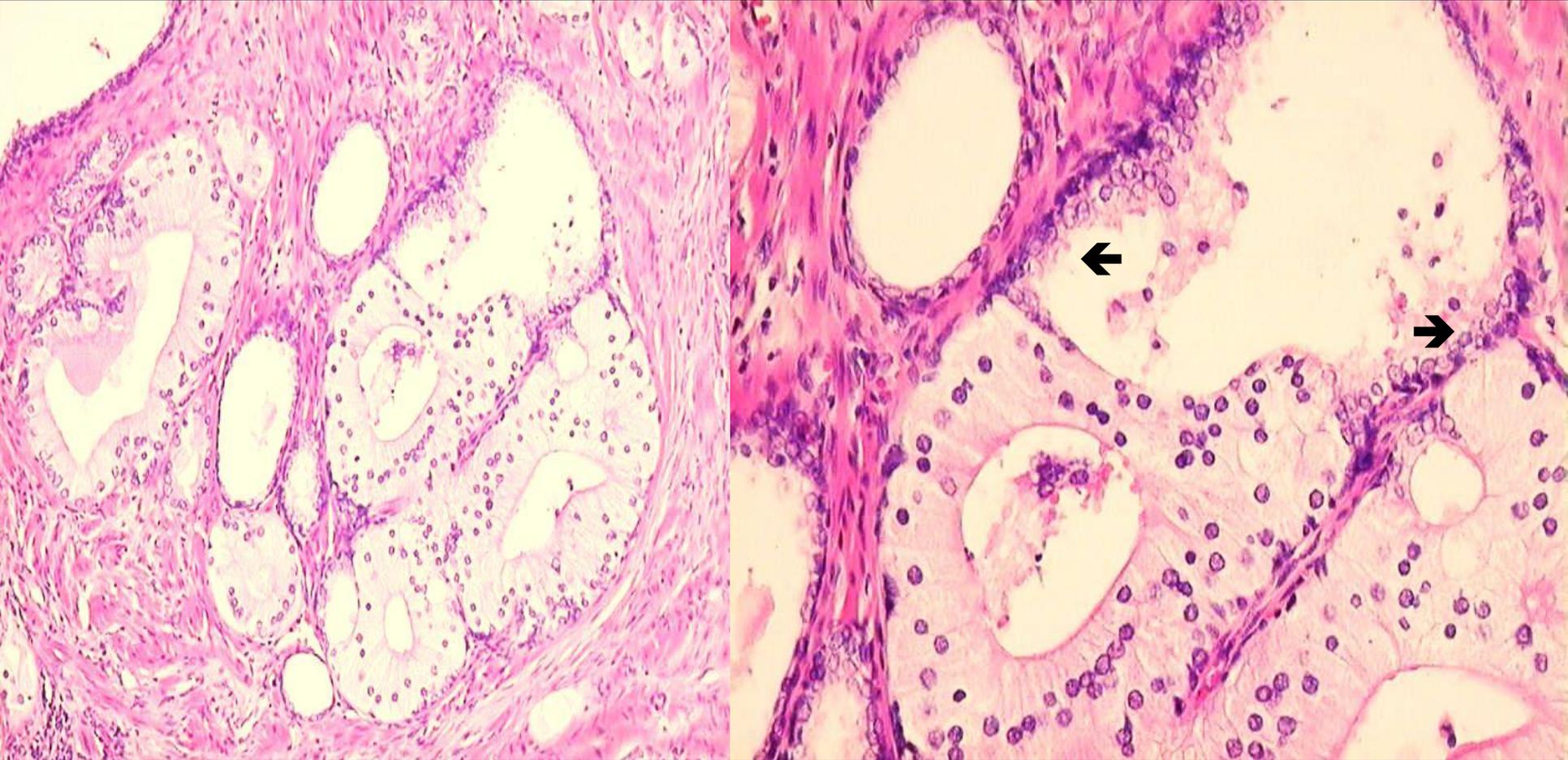
Prostatakarzinom vom foamy gland Typ



Typisch sind das schaumige Zytoplasma, die Polarisierung/ Aufreihung der Kerne (→) und die eher pyknotischen Kerne ohne auffälligen Nukleolenbefund



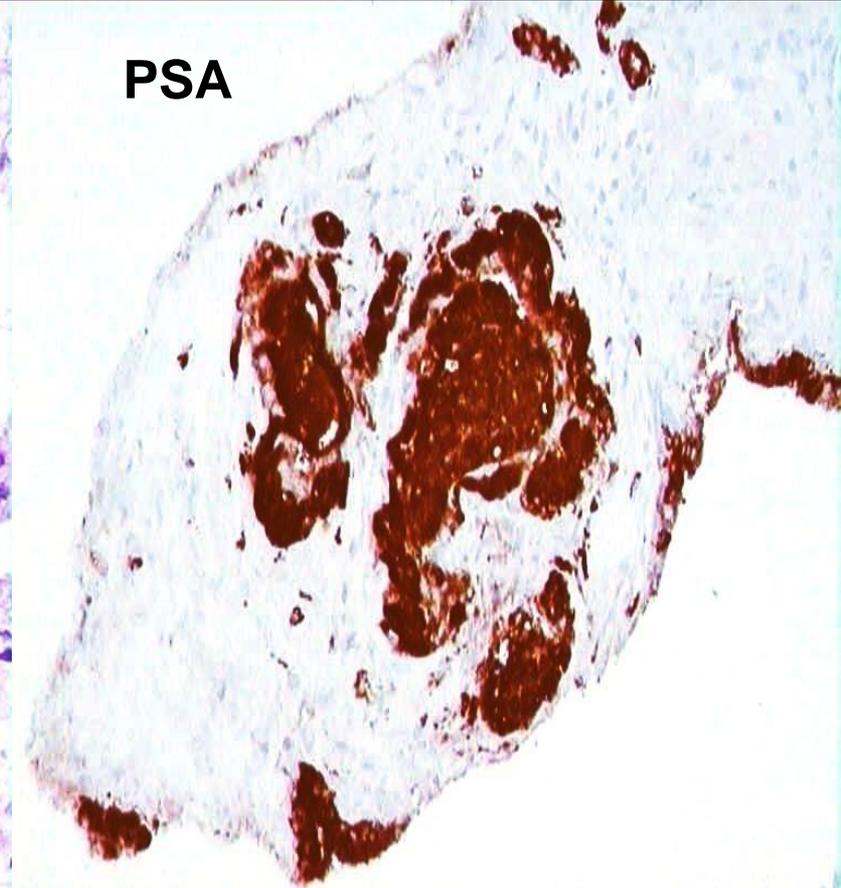
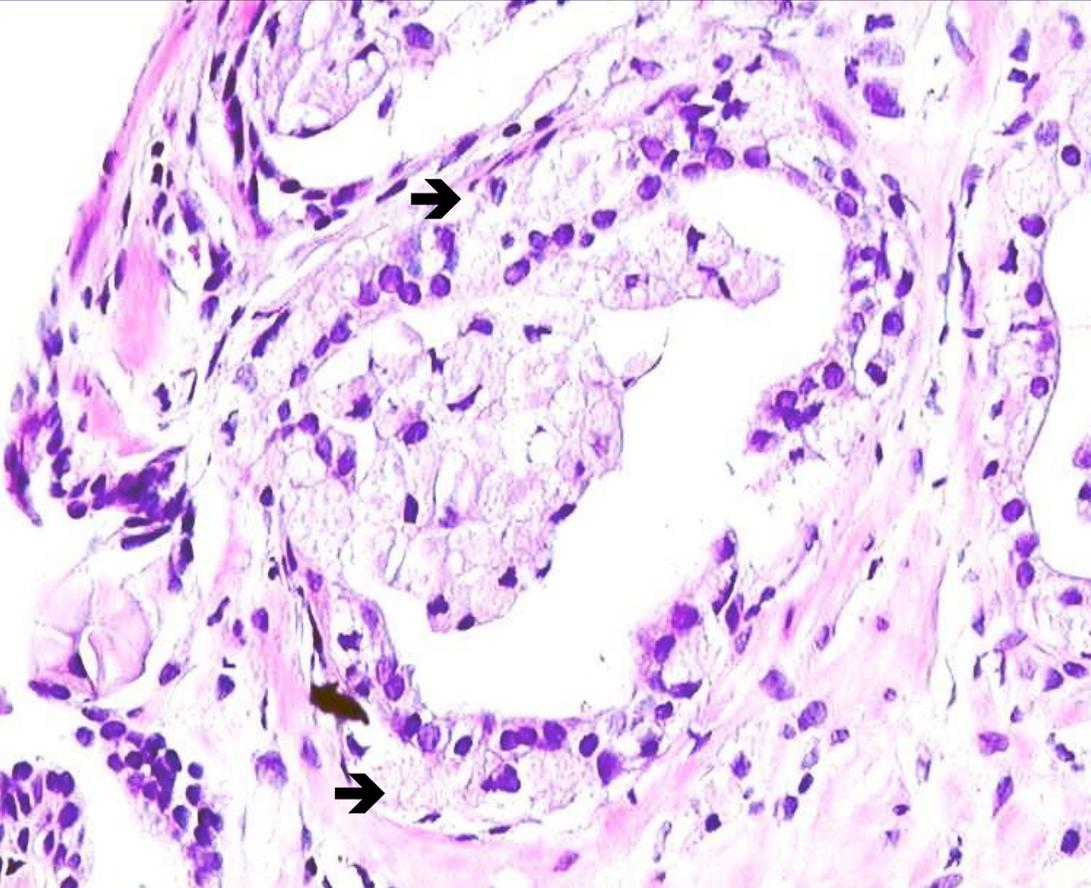
Prostatakarzinom vom foamy gland Typ



Intraglanduläre Tumorausläufer. Beachte den Unterschied zwischen den Kernen in den normalen und neoplastischen Drüsen (benigne Drüse →)



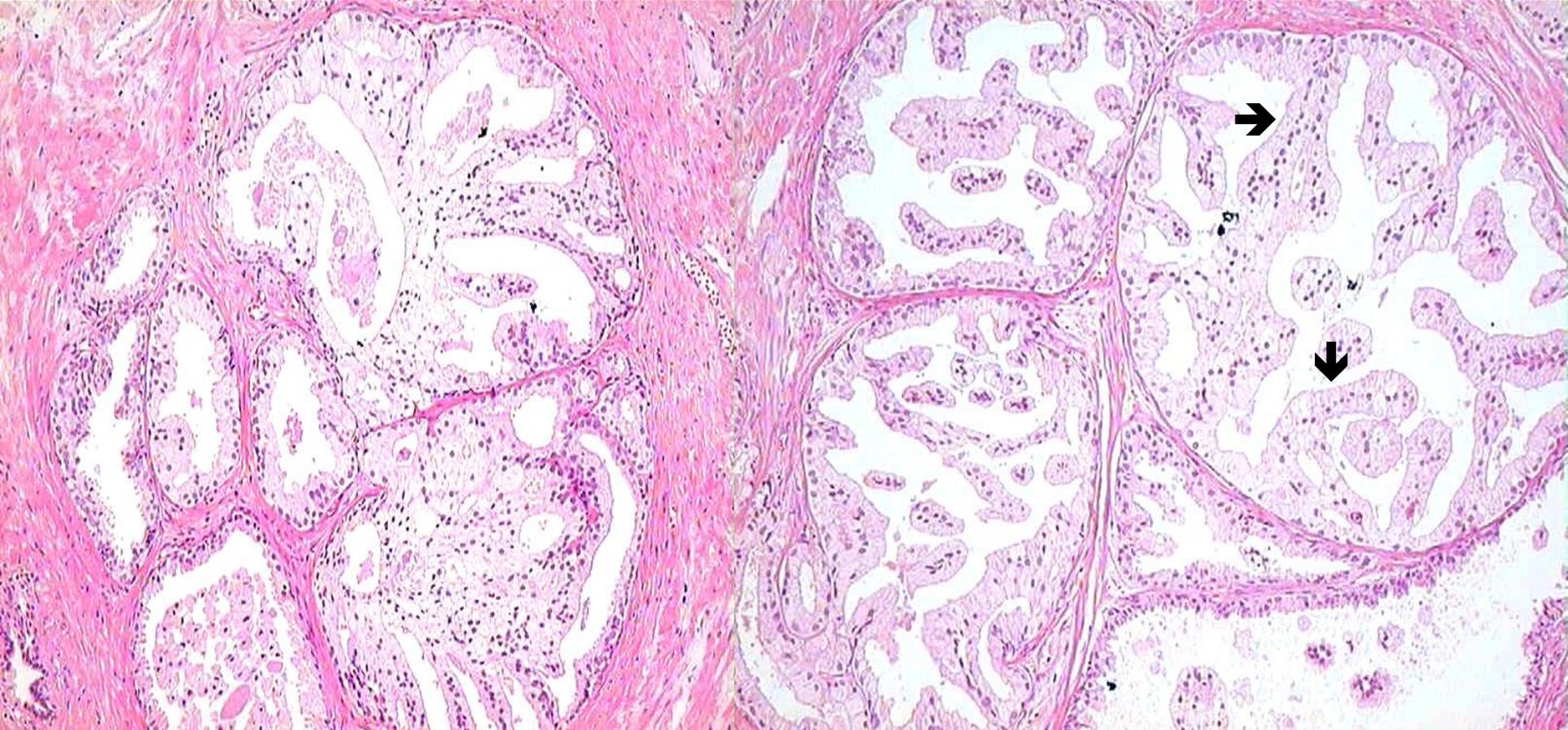
Intraduktales Prostatakarzinom vom foamy gland Typ



DD: xanthomatöse Prostatitis. Keine entzündliche Infiltrate, pagetoide Tumorzellausbreitung (→) und PSA Positivität



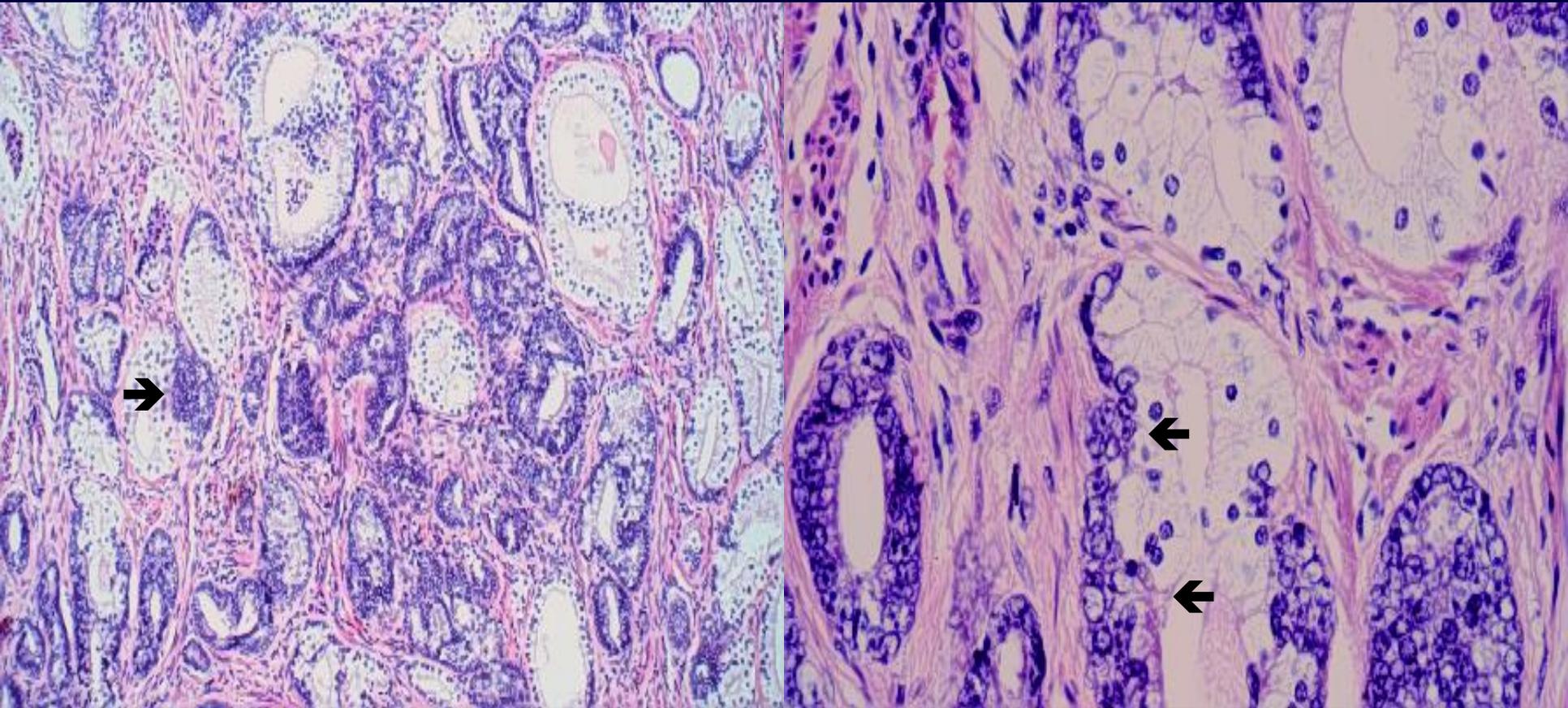
Intraduktales Prostatakarzinom vom foamy gland Typ



Kribriforme Muster, intraglanduläre Brückenbildung und Polarisierung/ Aufreihung der Kerne (→) sind die entscheidenden Kriterien zur Abgrenzung gegenüber einer glandulären Hyperplasie



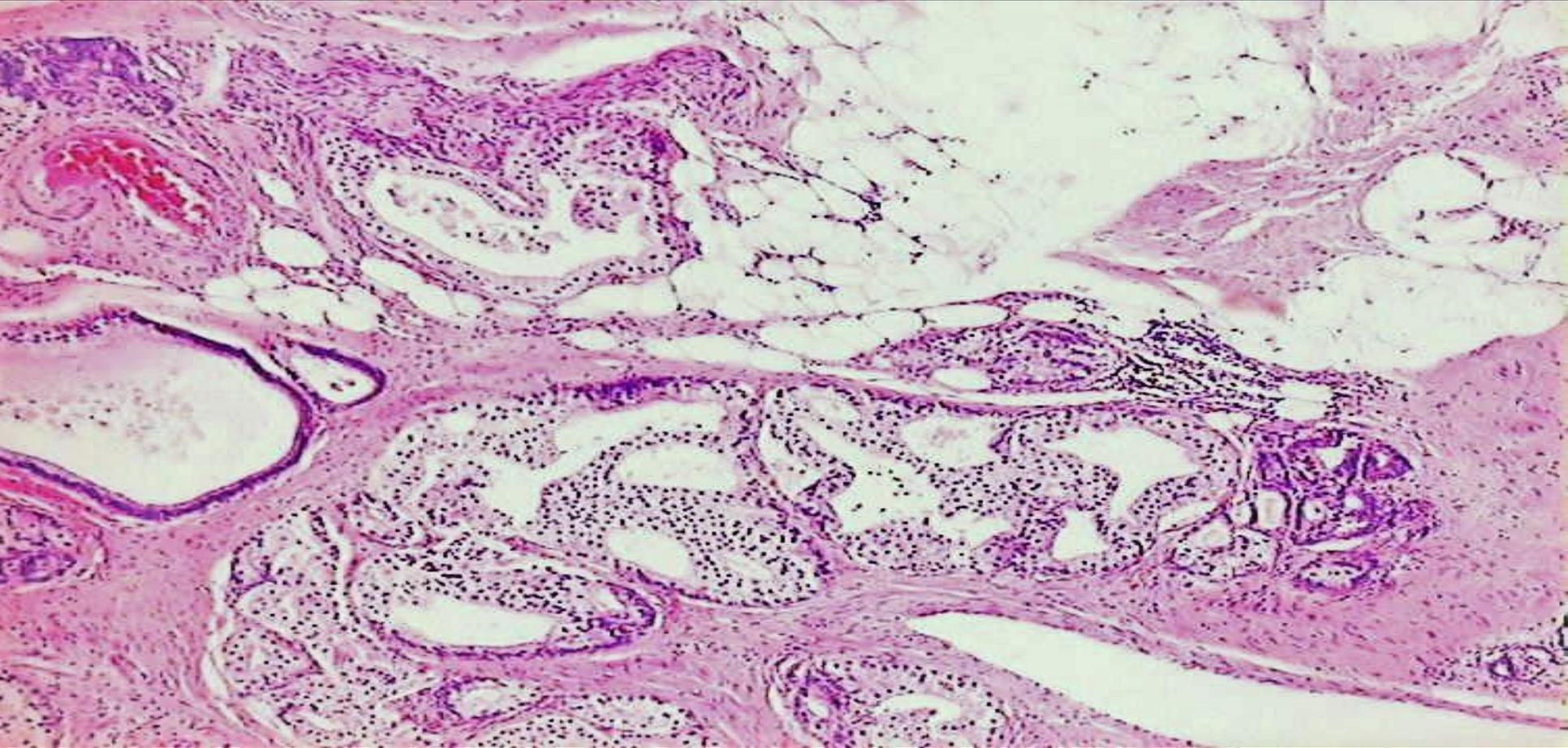
Prostatakarzinom vom foamy gland Typ



Abrupter Übergang eines zytologisch low grade PCa in ein high grade PCa (→). Derartige Befunde finden sich beim PCa nur bei diesem Tumorzelltyp.



Prostatakarzinom vom foamy gland Typ



Extraprostatische Tumorausbreitung



Pseudohyperplastische Prostatakarzinome

Relativ selten

- Stanzbiopsien: 2%
 - TUR: 3%
 - Prostatektomie: 11%
-
- Ähnlichkeit mit der floriden glandulären Hyperplasie
 - Lokalisation in der antero- zentralen und peripheren Zone
 - Gleason 3 + 3 = 6
 - Ähnliche Prognose wie gewöhnliche PCa mit dem gleichen Grad und Tumolvolumen



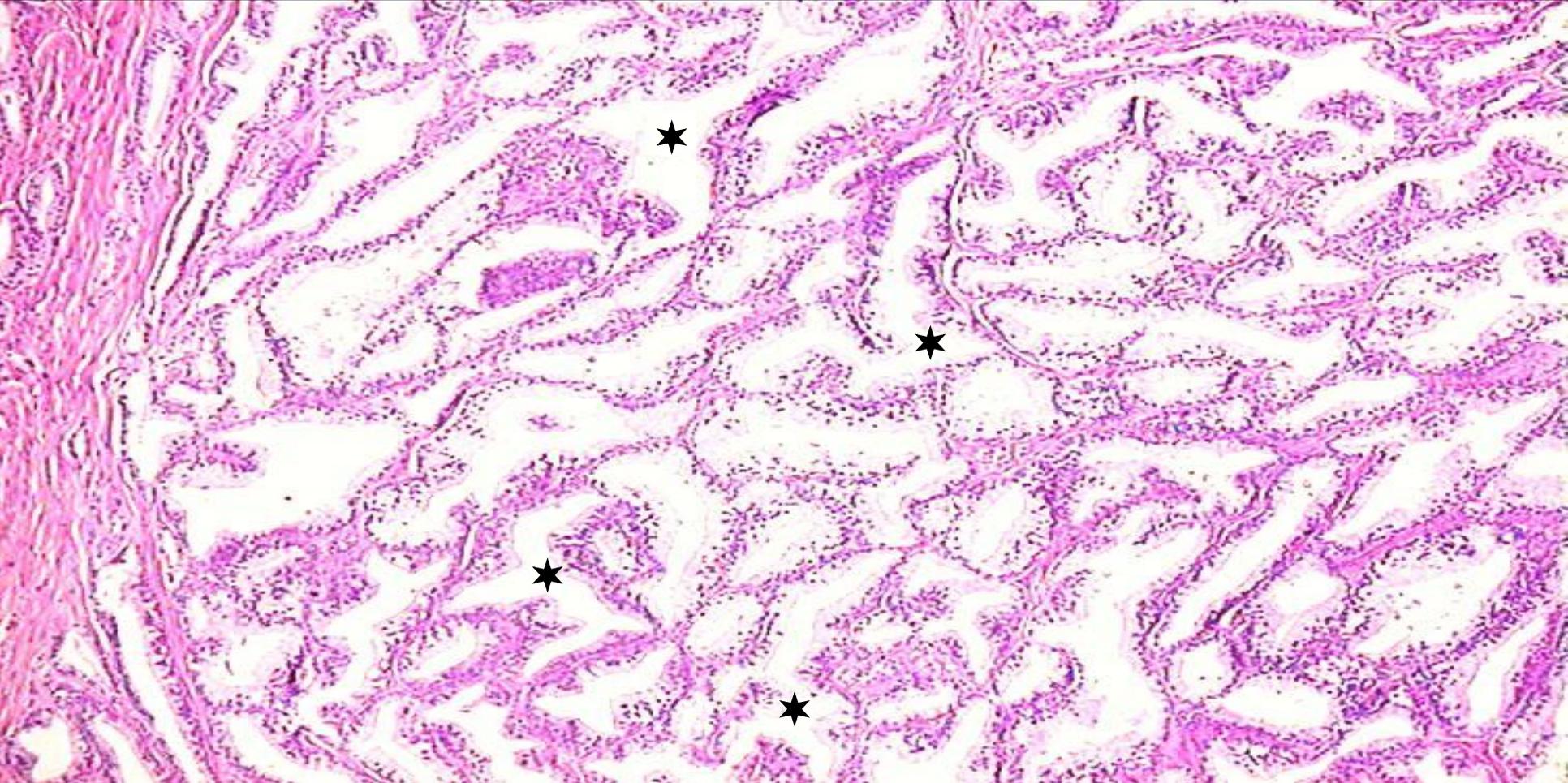
Pseudohyperplastische Prostatakarzinome

- nodulär – unscharf begrenzte Läsionen
- komplex verzweigte Drüsen *
- abnorme Drüsenformen *
- pathologische Sekrete
- Polarisierung der Kerne
- prominente Nukleolen *
- → Immunhistochemie
cave: AMACR positiv in nur 70%- 83%

* wichtige Kriterien



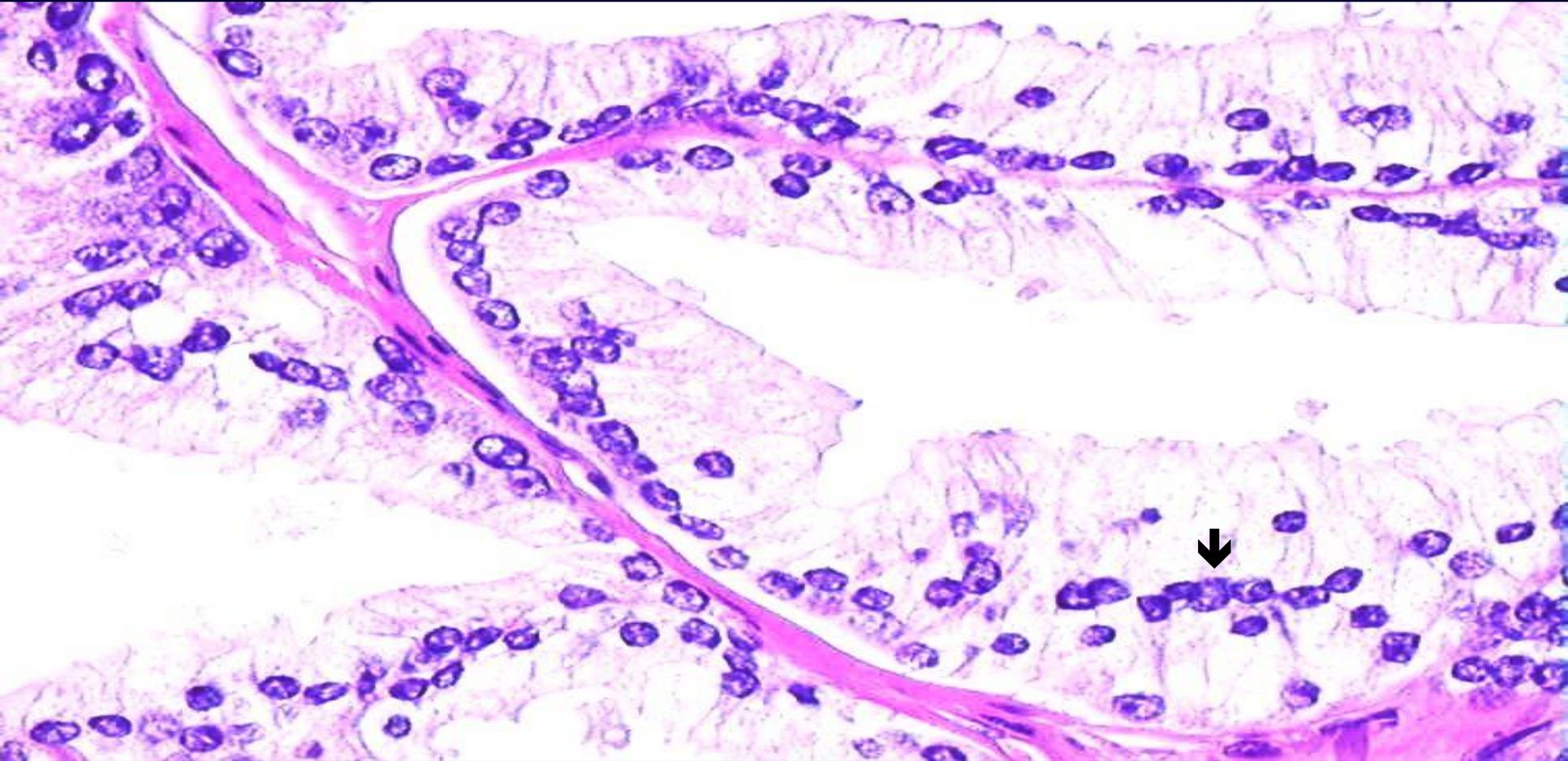
Pseudohyperplastisches Prostatakarzinom



Noduläre Läsion (BPH-ähnlich). Auffällig ist hier lediglich die atypische Form einzelner Drüsen (★)



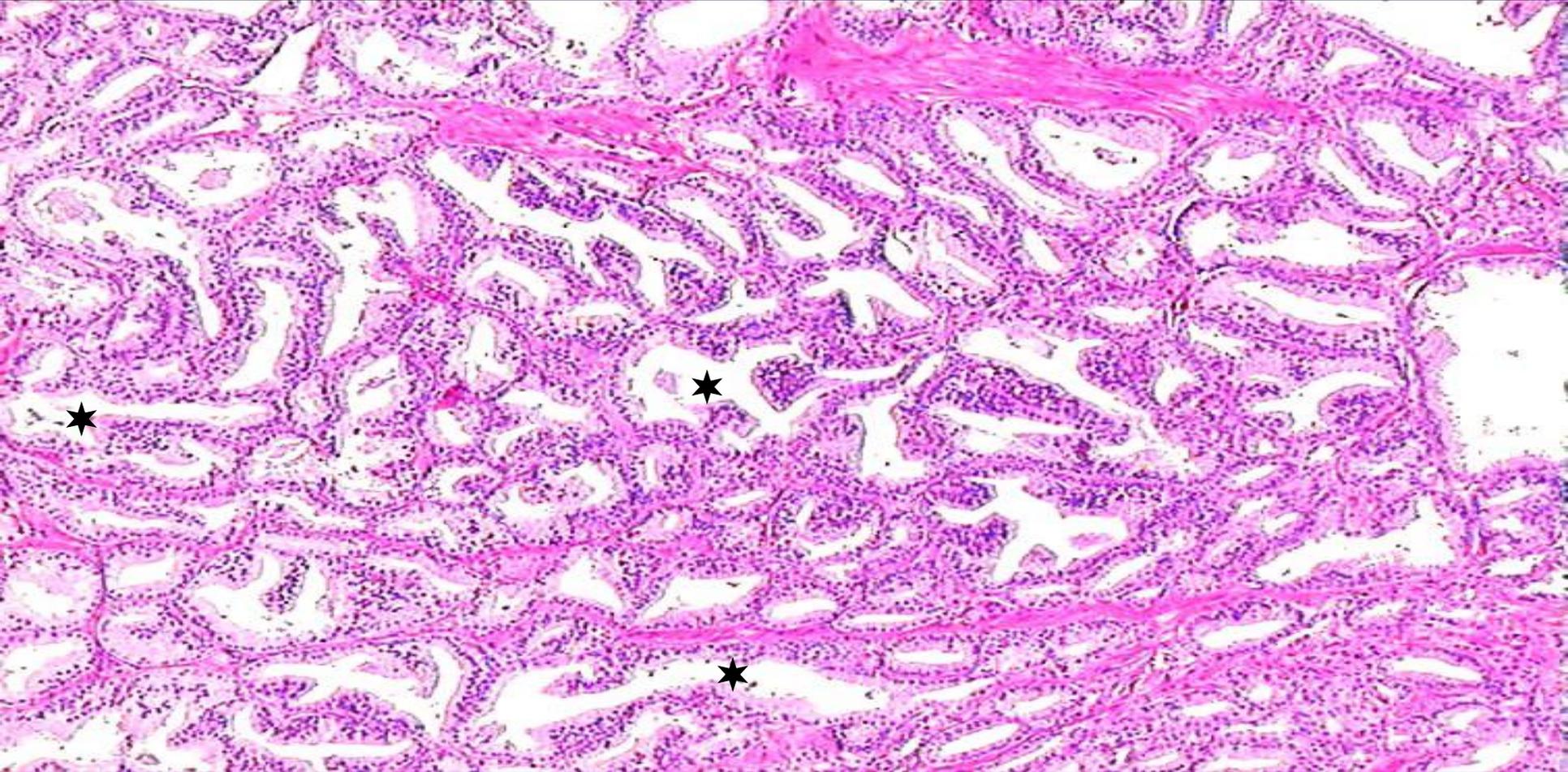
Pseudohyperplastisches Prostatakarzinom



Auffällig sind die Polarisierung/ Aufreihung der Kerne (→) und die Nukleolen



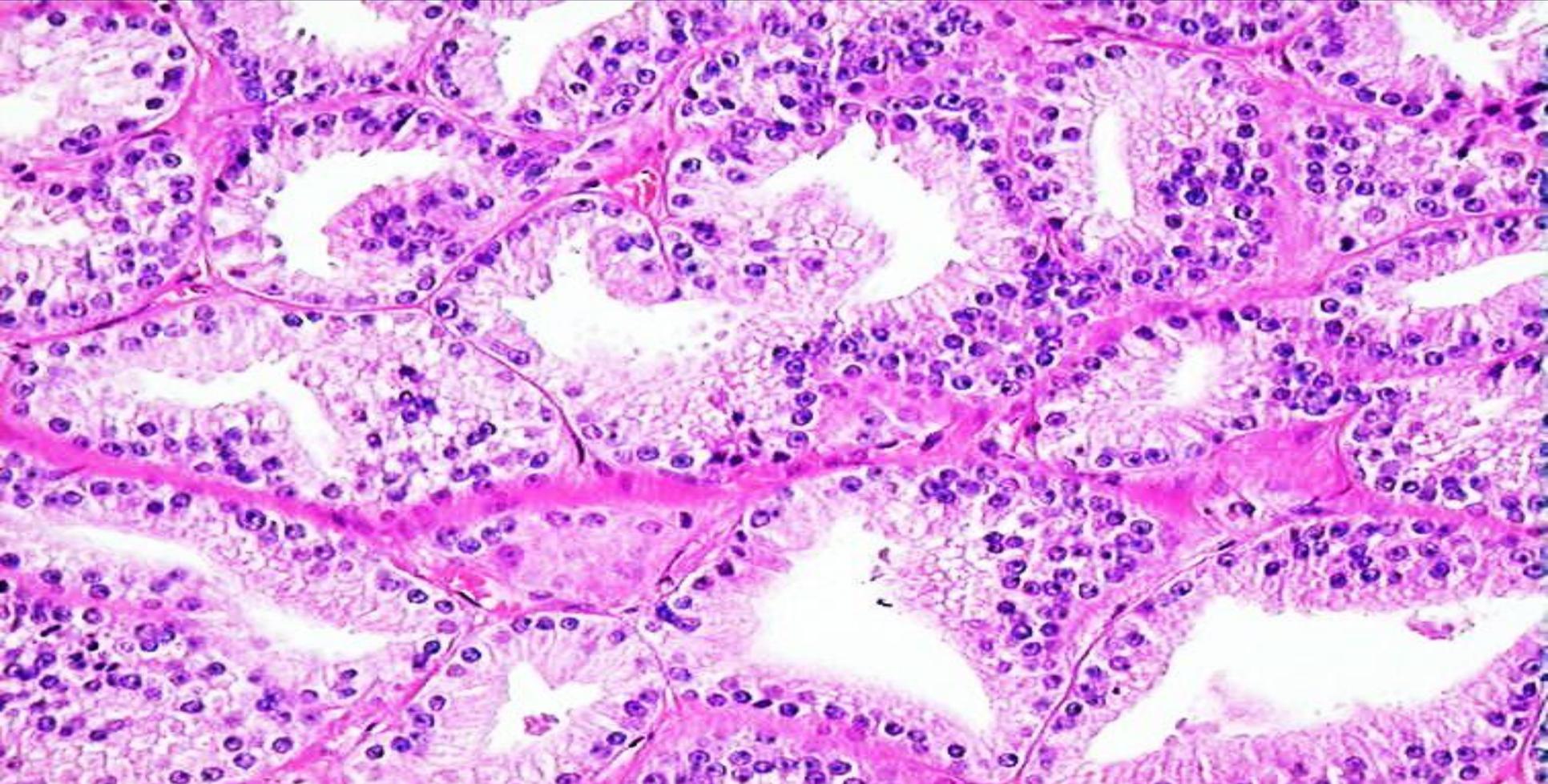
Pseudohyperplastisches Prostatakarzinom



BPH- ähnliche Läsion: Auffällig sind hier der nicht mehr noduläre Aspekt und die atypische Form einzelner Drüsen (★)



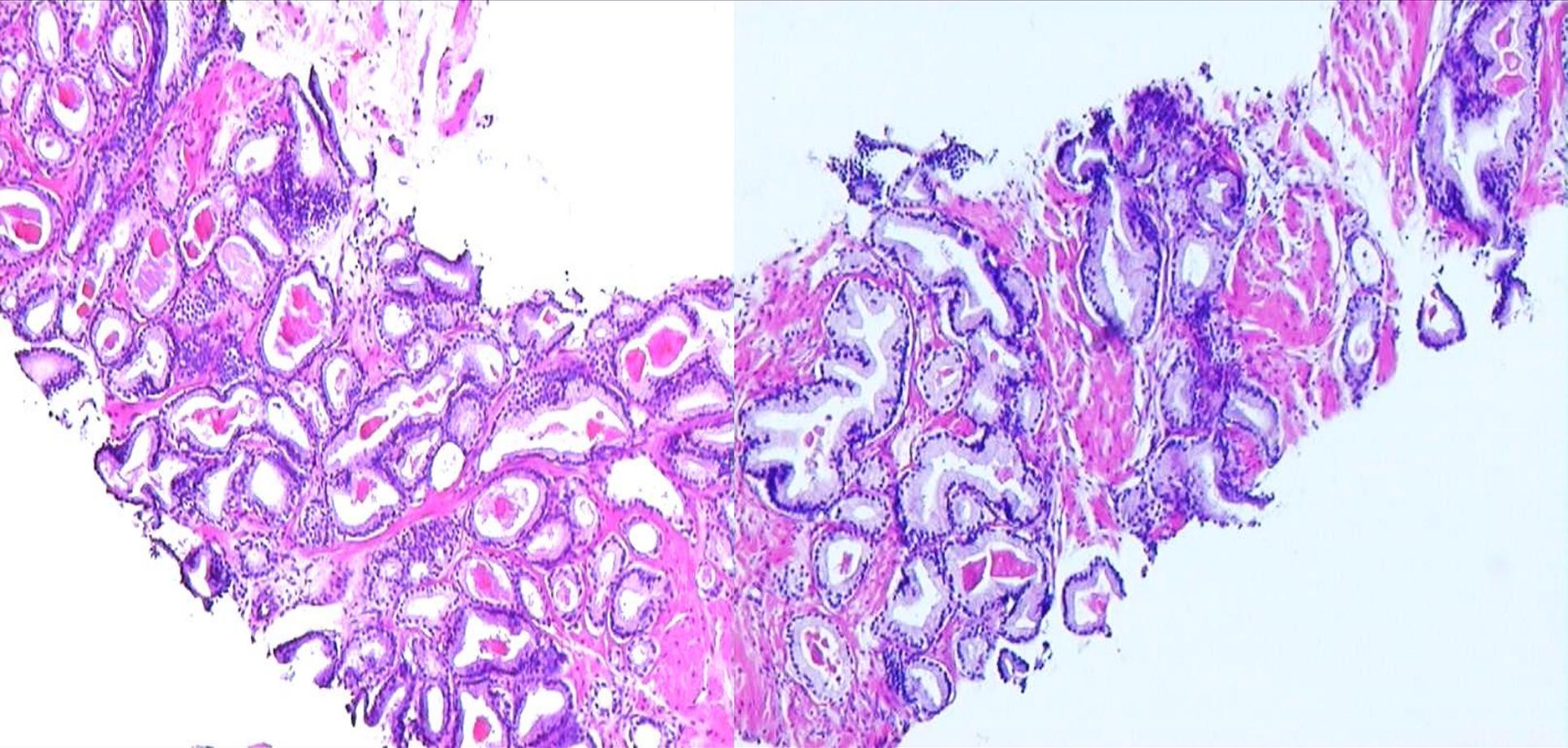
Pseudohyperplastisches Prostatakarzinom



Der Nukleolenbefund ist eindeutig



Pseudohyperplastische Prostatakarzinome



In der Stanzbiopsie können diese Tumoren leicht übersehen werden.
Auffällig sind Kristalloide und die teils atypische Form der Drüsen



Atrophische Prostatakarzinome

Relativ selten

- Stanzbiopsien: 2%
- TUR: extrem selten
- Prostatektomie: 16%

Meistens assoziiert mit gewöhnlichen PCa

- PCa mit atrophischen Anteilen sind überwiegend Gleason 3 + 3
- In 13% Gleason Grad 4 in der nicht atrophischen Komponente



Atrophische Prostatakarzinome

karikieren die verschiedenen Formen der Atrophie.

Die wichtigsten DD Kriterien sind:

- der lobuläre Aspekt der Atrophie in der Übersicht fehlt
- keine Atrophie- typischen Stroma- Veränderungen (Sklerose, Entzündung)
- auffällige Nukleolen

Dabei muss der immunhistochemische Befund kritisch bewertet werden



Atrophische Prostatakarzinome

Immunhistochemie

Verschiedene Formen der Atrophie

- AMACR positiv: 10%- 80%
- Basalzellmarker partiell negativ: 6%- 23%
- ERG negativ: 100%

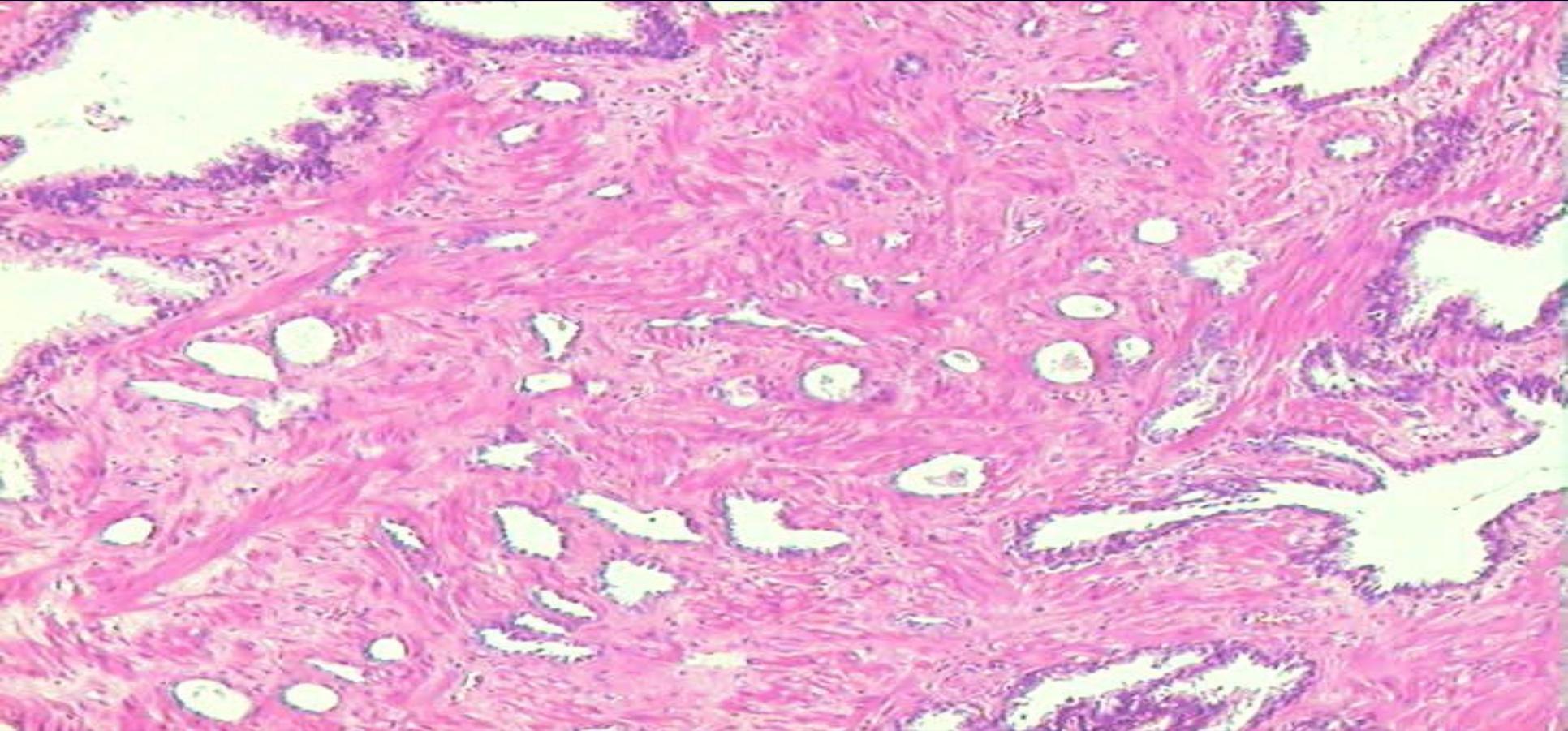
Atrophische Prostatakarzinom

- AMACR positiv: in nur 70%
- Basalzellmarker negativ: 100%
- ERG negativ: 50%

AMACR ist kein guter Marker; ERG ist besser (aber nur in 50% positiv). Der komplette Verlust der Basalzellmarker in der gesamten atrophischen Läsion ist das wichtigste immunhistochemische Kriterium



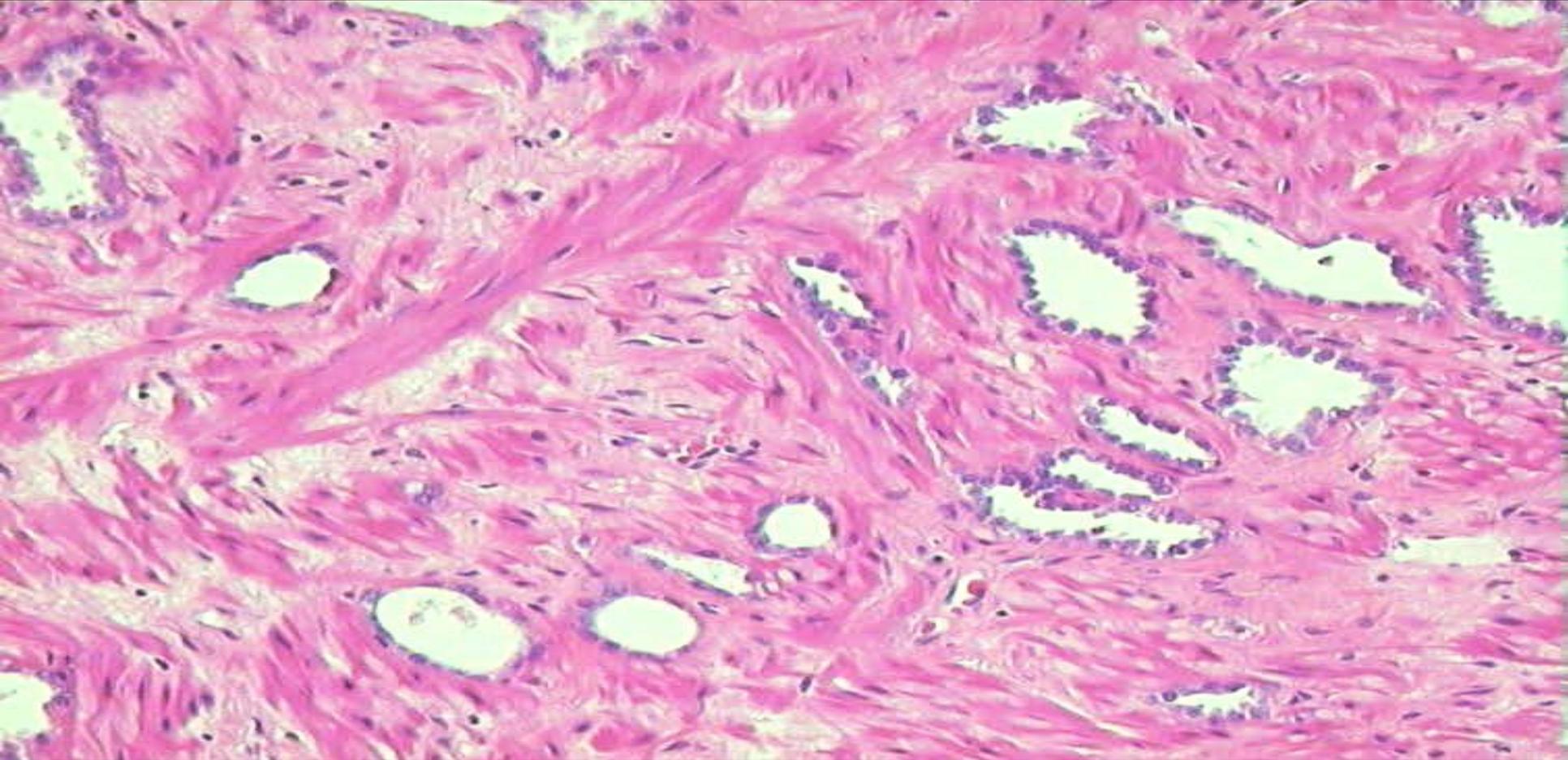
Atrophisches Prostatakarzinom



Der lobuläre Aspekt der Atrophie in der Übersicht fehlt



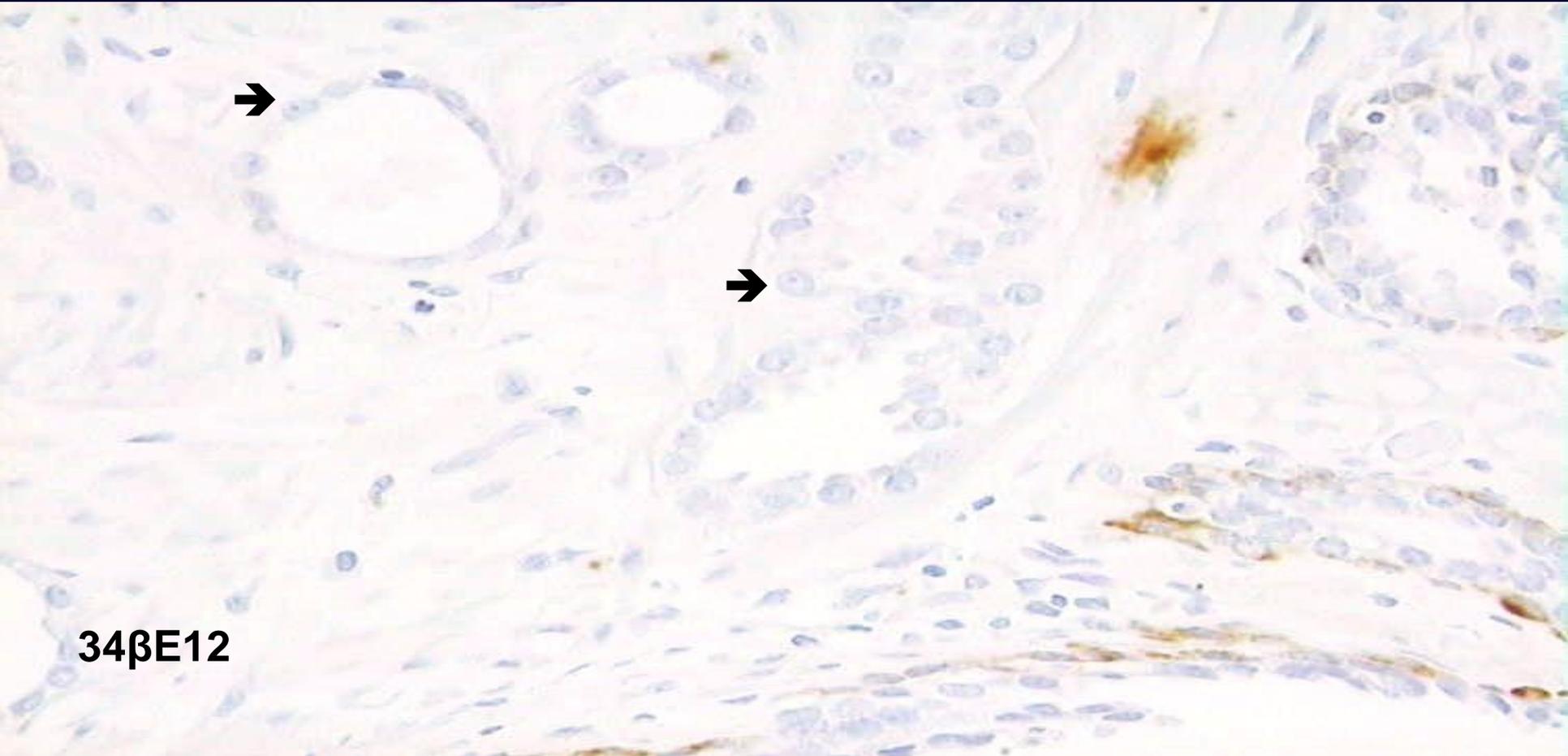
Atrophisches Prostatakarzinom



Keine Atrophie- typischen Stromaveränderungen (periglanduläre Fibrose, Entzündung)



Atrophisches Prostatakarzinom



34βE12

Immunhistochemisch keine Basalzellen in der gesamten Läsion. Beachte die Nukleolen im Immunpräparat (→)



Mikrozystische Prostatakarzinome

Fast immer assoziiert mit gewöhnlichen PCa

- 11% der PCa in der Prostatektomie enthalten mikrozystische Anteile
- PCa mit mikrozystischen Anteilen sind überwiegend Gleason Grad 3
- In 36% Gleason Grad 4 in der nicht mikrozystischen Komponente

Differentialdiagnose

- Zystische Hyperplasie in der Transitionalzone
- Zystische Atrophie in der peripheren Zone



Mikrozystische Prostatakarzinome

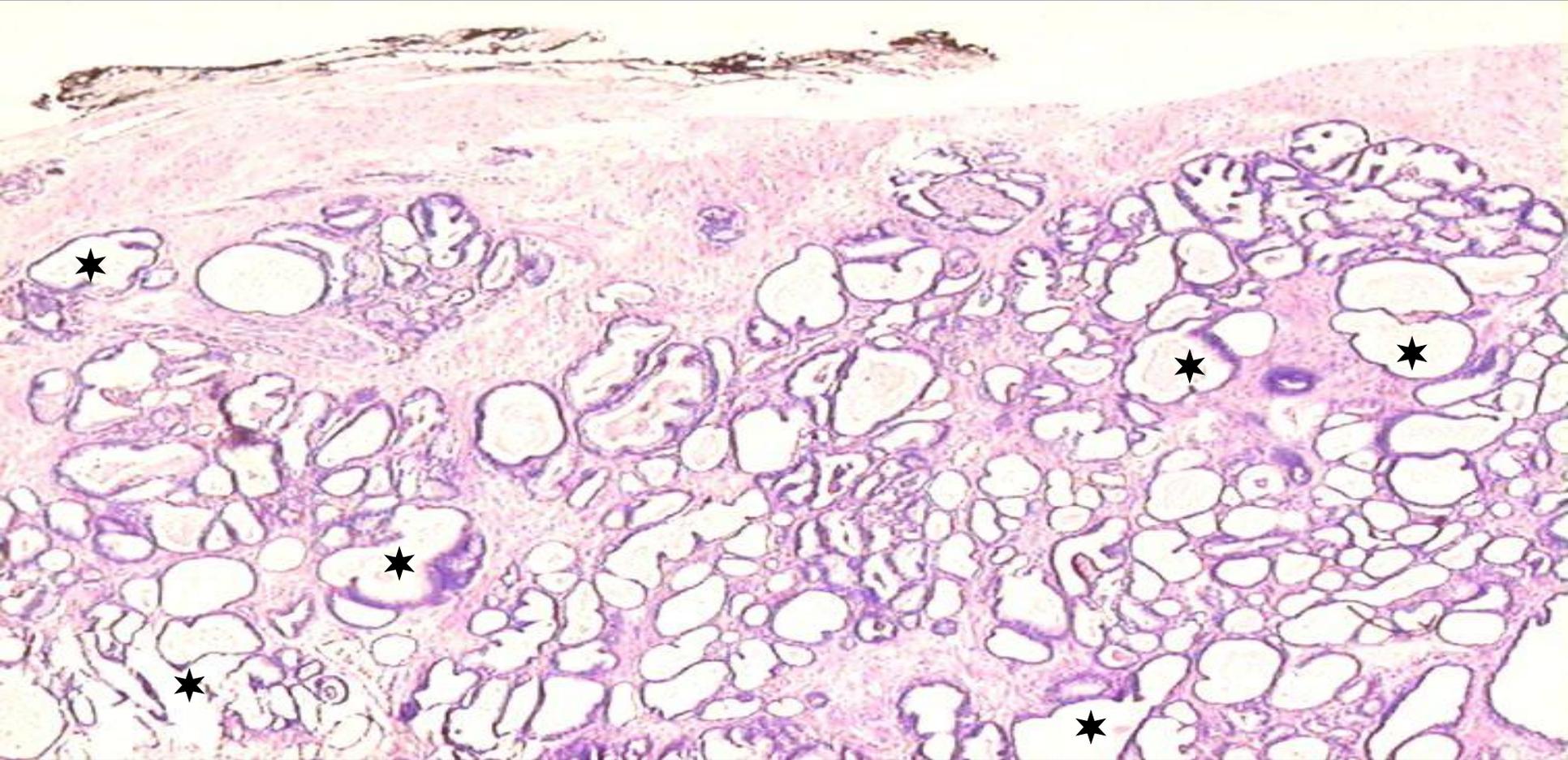
karikieren die verschiedenen Formen der zystischen Atrophie und der zystischen Hyperplasie.

Die wichtigsten DD Kriterien sind:

- der lobuläre Aspekt der Atrophie in der Übersicht fehlt
- der noduläre Aspekt der zystischen Hyperplasie in der Übersicht fehlt
- atypische zystische Drüsenformen
- eingedickte Sekret, luminale Schleim
- starre Kernreihe
- auffällige Nukleolen
- AMACR ist meistens positiv



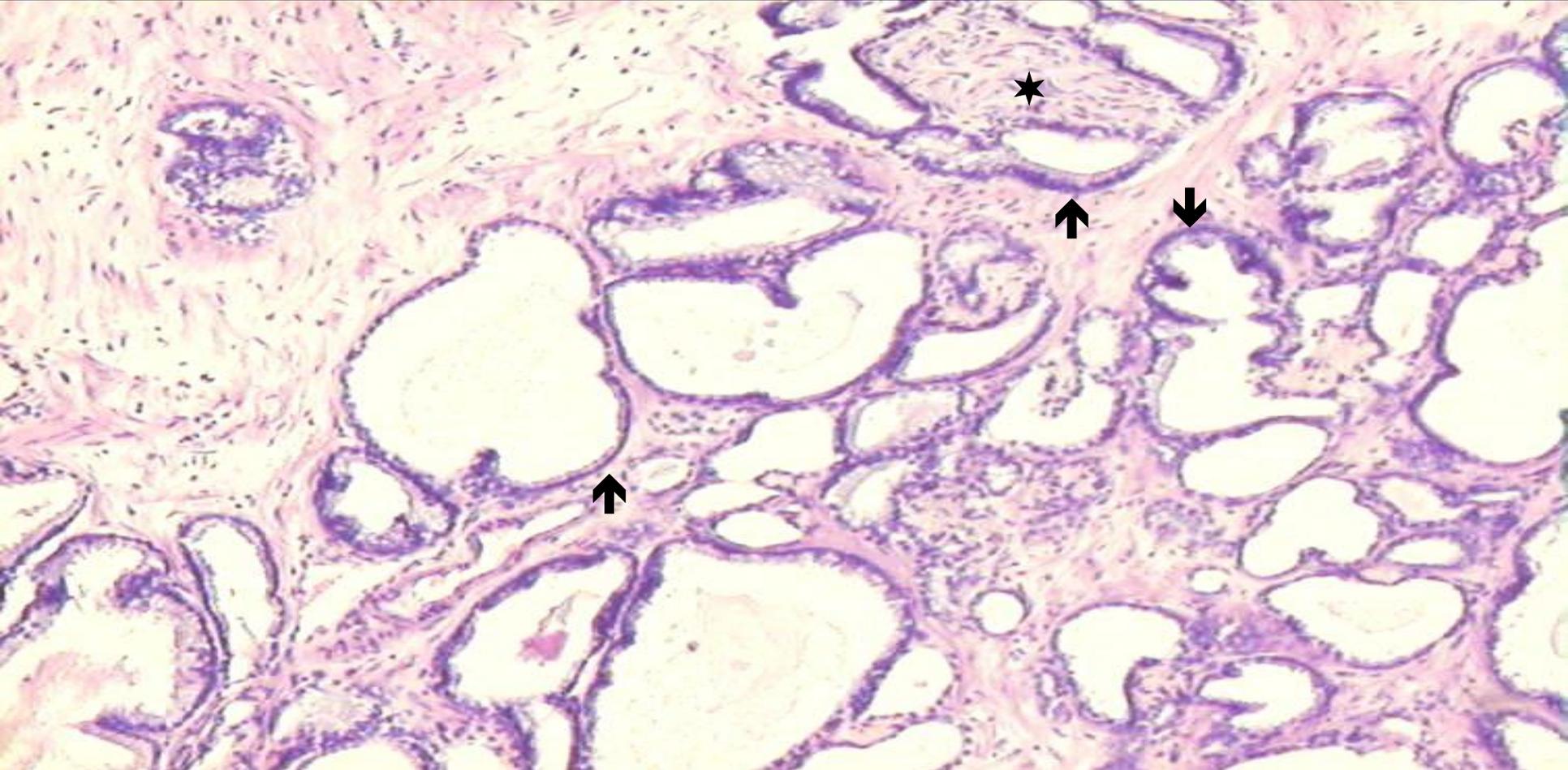
Mikrozystisches Prostatakarzinom



Die lobuläre Histoarchitektur der Atrophie fehlt. Auffällig sind die atypische Formen der atrophischen Drüsen (★)



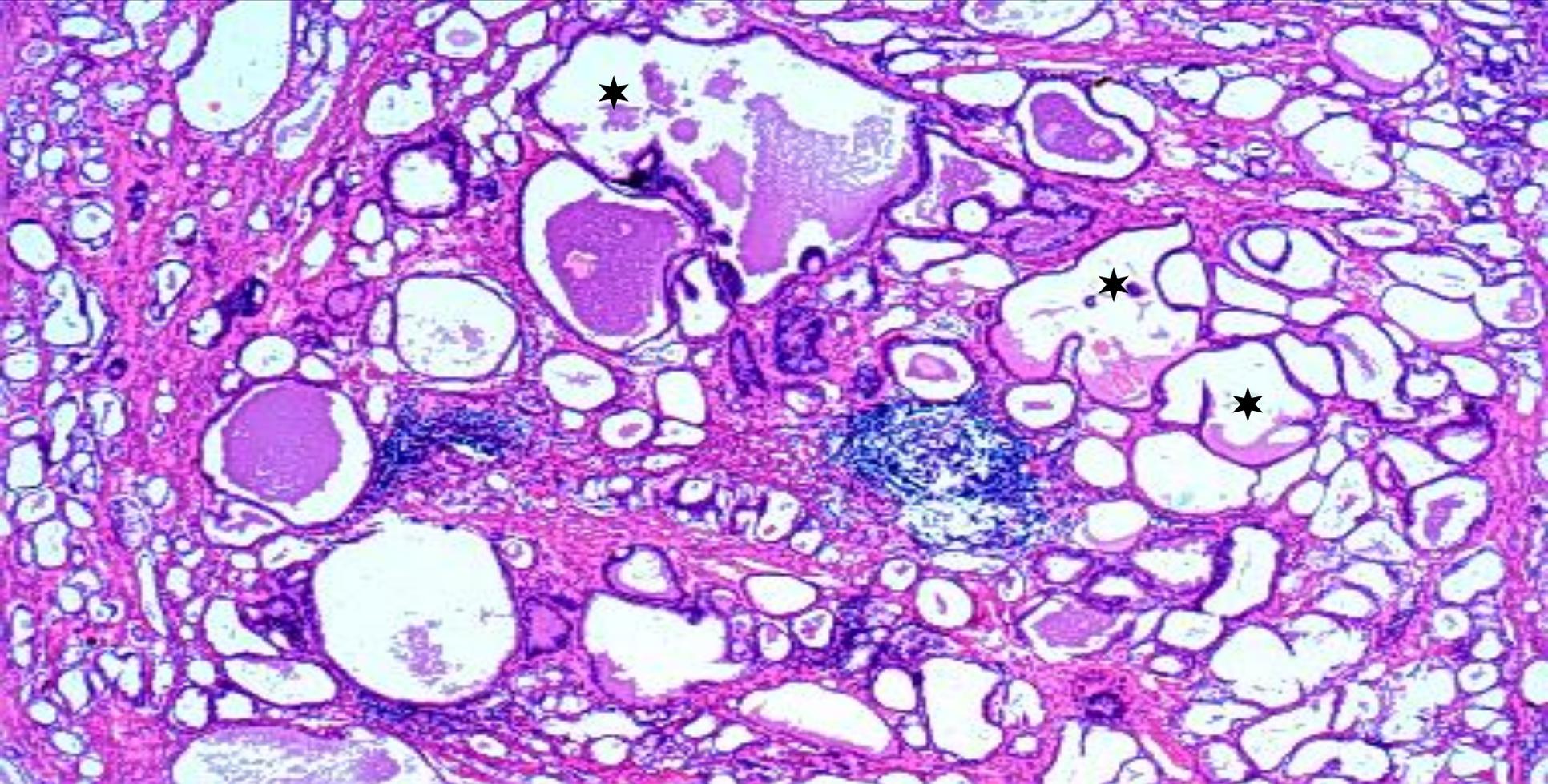
Mikrozystisches Prostatakarzinom



Beachte die atypische Formen der atrophischen Drüsen, die starre Kernreihe (→) und die Nervenscheideninvasion (★)



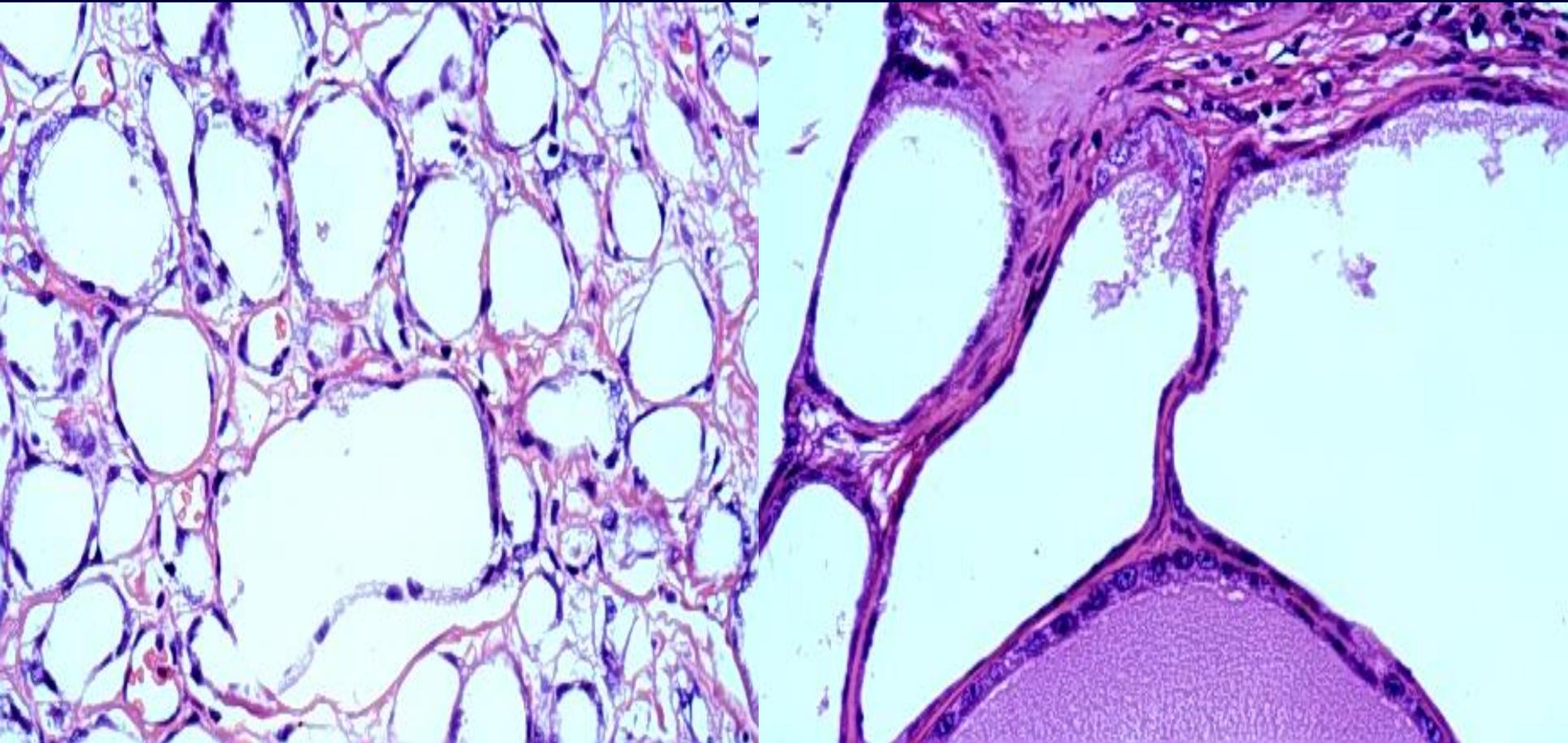
Mikrozystisches Prostatakarzinom



Zystische Läsion ohne die lobuläre oder noduläre Histoarchitektur der Atrophie bzw. zystischen Hyperplasie. Auffällig sind die atypische Formen der atrophischen Drüsen (★) und das eingedickte Sekret.



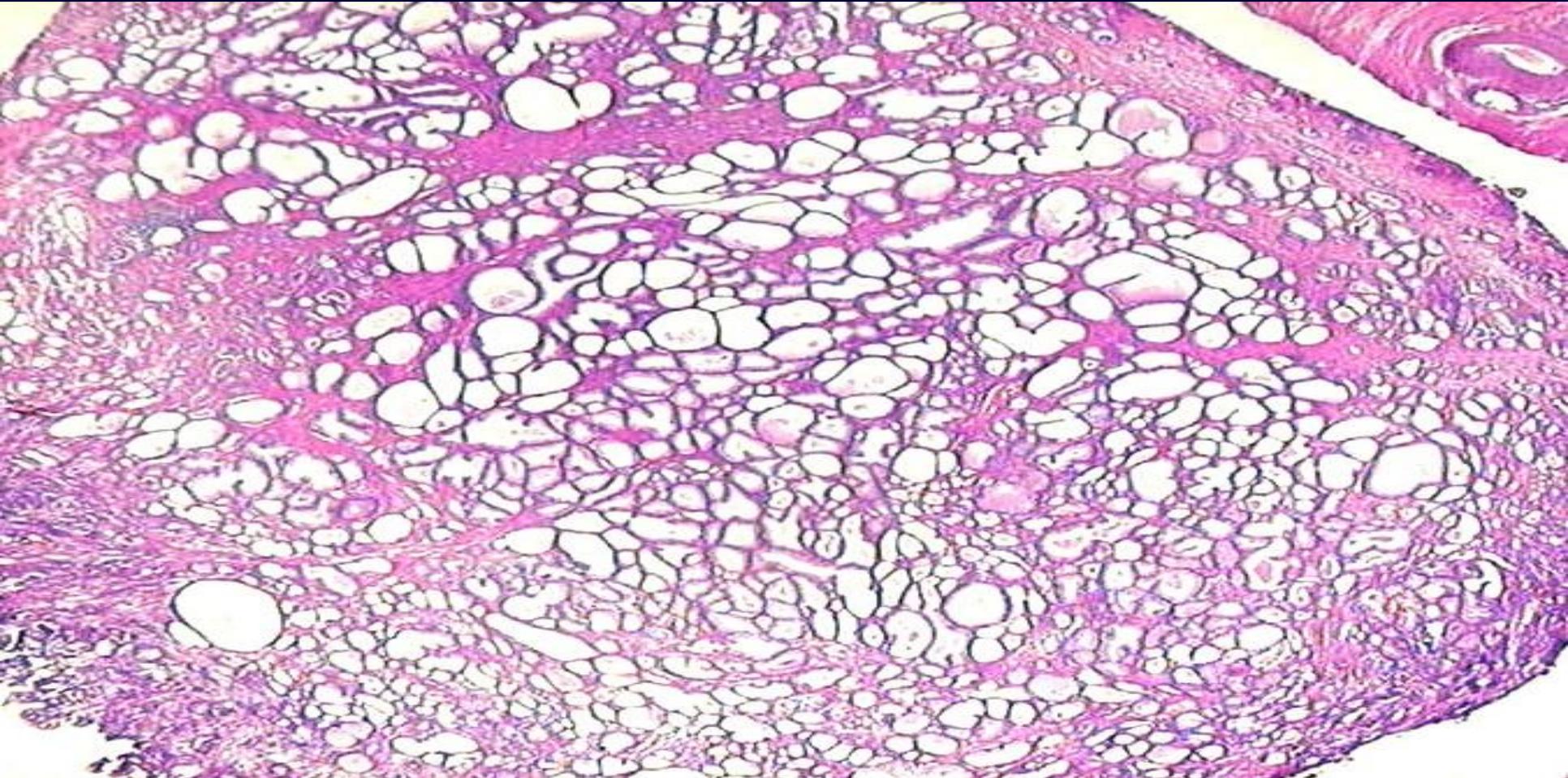
Mikrozystische Prostatakarzinome



Die Kerne sind hyperchromatisch und enthalte Nukleolen



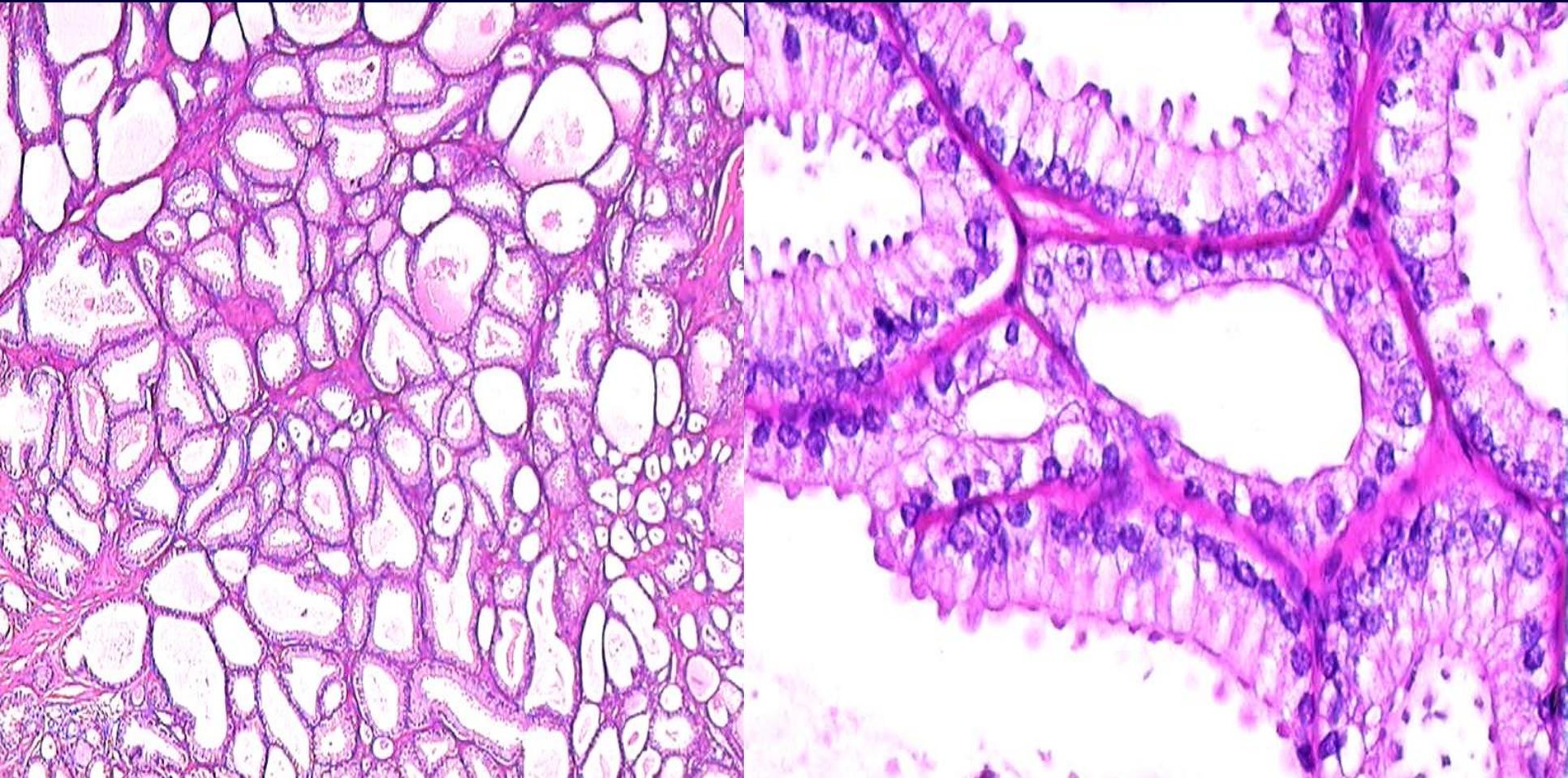
Mikrozystisches Prostatakarzinom



Zystische Läsion ohne den nodulären Aspekt der zystischen Hyperplasie.



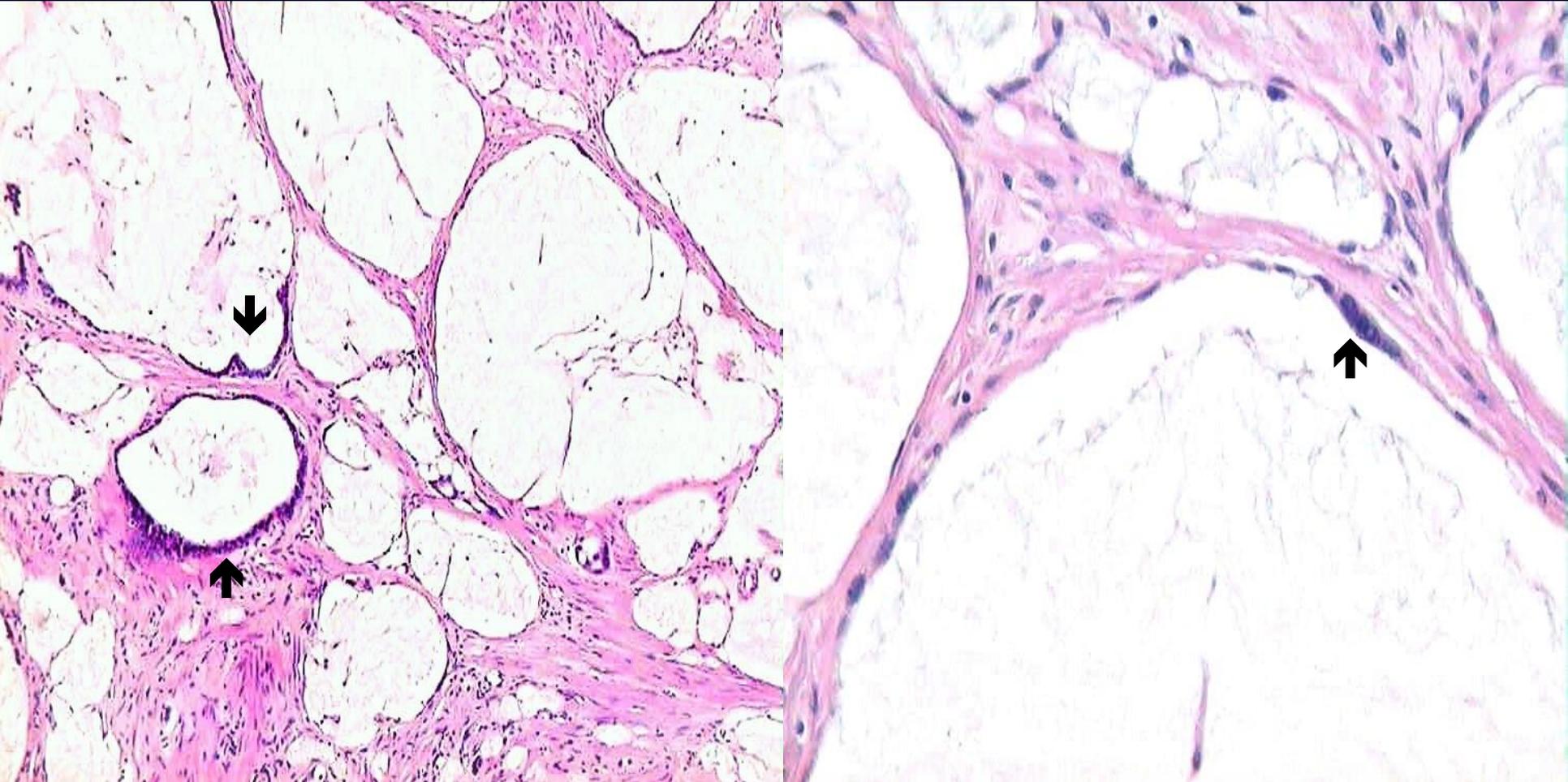
Mikrozystisches Prostatakarzinom



Auffällig sind das Nebeneinander großer und kleiner zystischer Drüsen, die atypische Form der Drüsen und die Nukleolen



Mikrozystisches Prostatakarzinom



Ausgeprägte zystisch- atrophische Veränderungen mit nur noch herdförmig nachweisbaren zellulären Atypien →



Muzinöse Prostatakarzinome

- selten (0.4%)
- ausgedehnte luminale und extrazelluläre Verschleimung
- > 25 % des Tumors sollten muzinös differenziert sein
- Diagnose in der Biopsie: PCa mit muzinöser Komponente

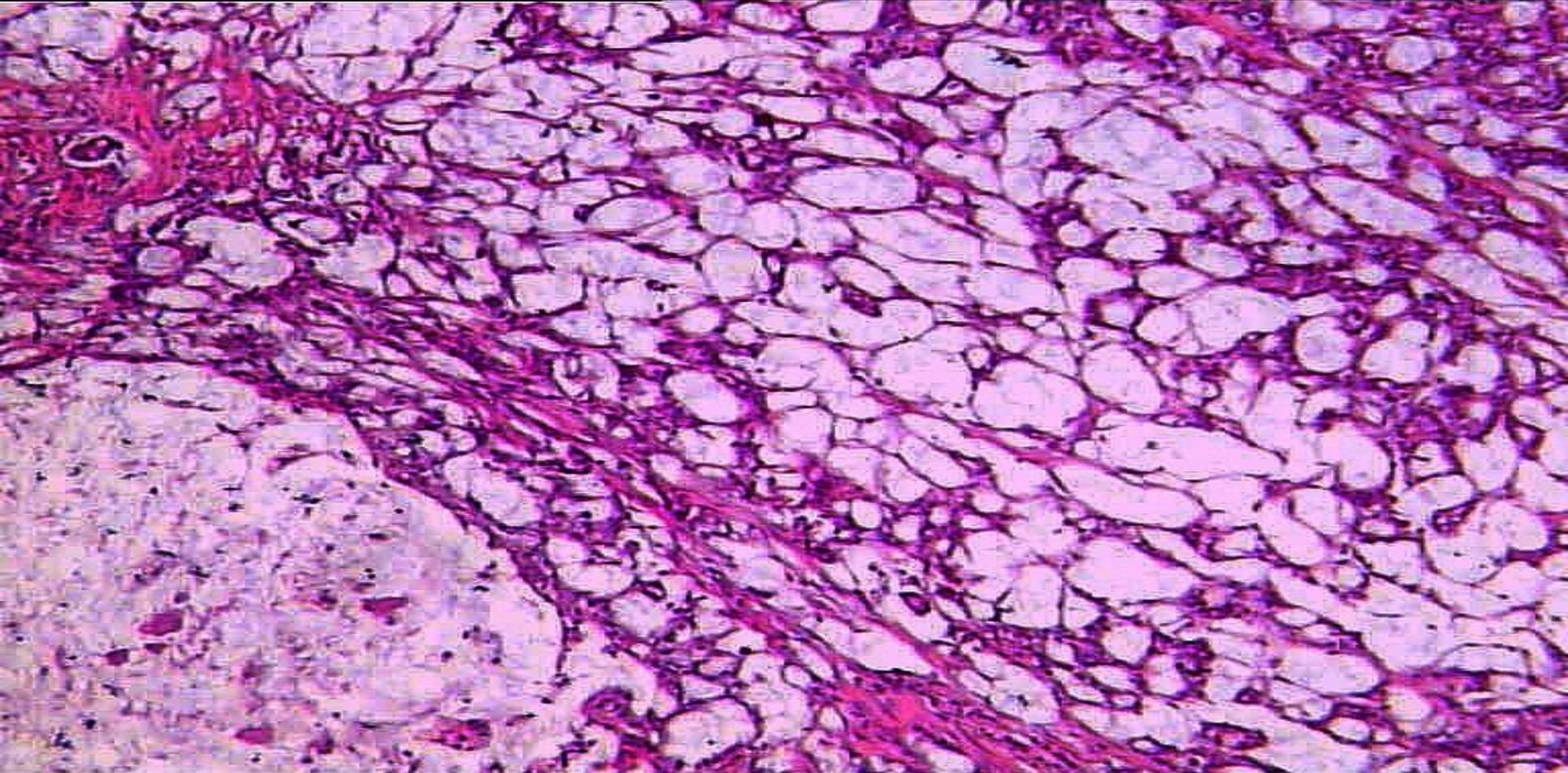
- früher Gleason Grad 4
- heute Gleason Grad 3, außer wenn kribriforme Muster

- PSA/ AR + → DD- Kolonkarzinom (auch CDX2 positiv)
→ DD- Adenokarzinom der Harnblase

keine schlechtere Prognose als PCa ohne extrazelluläre Verschleimung



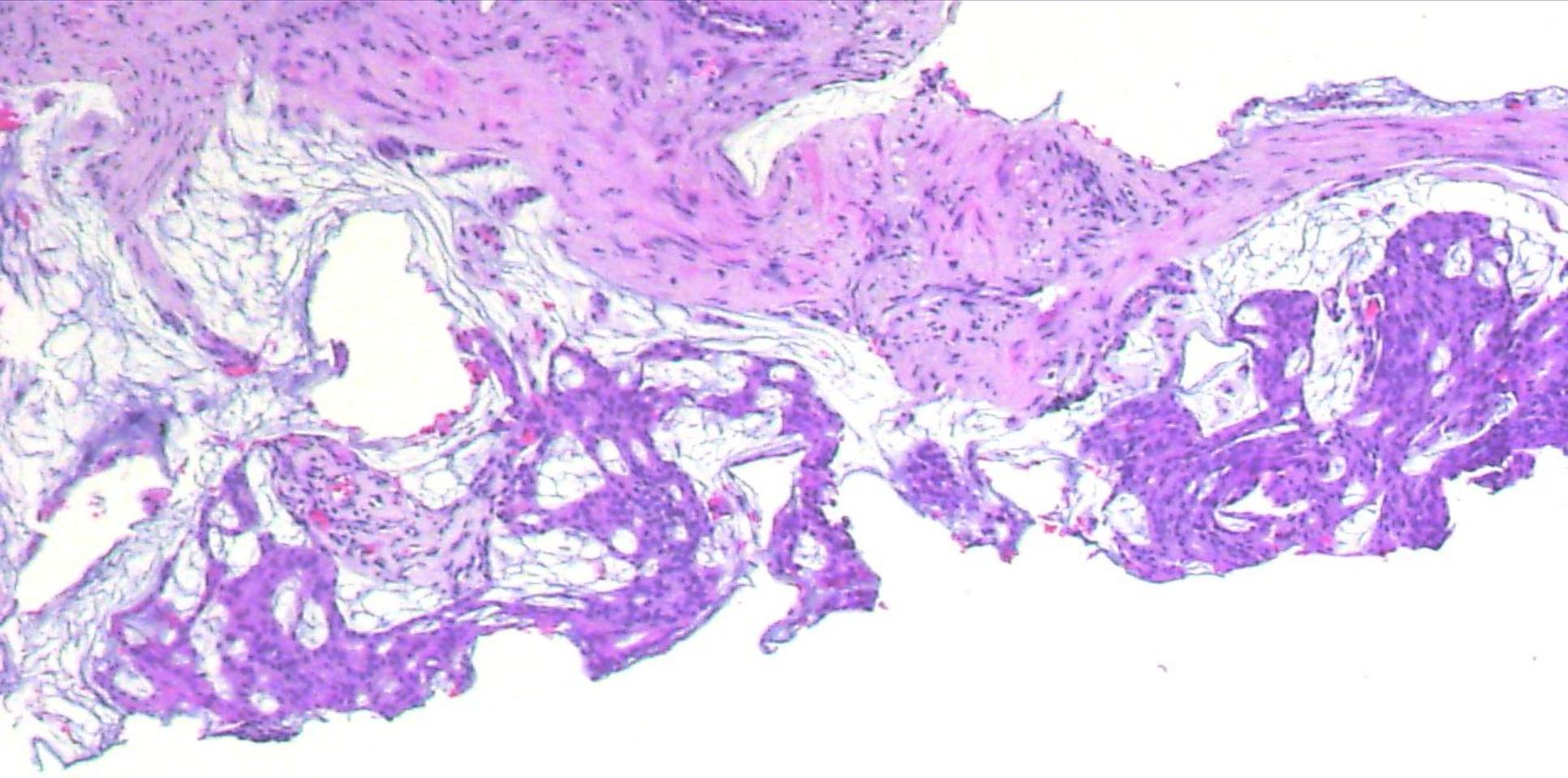
Muzinöses Prostatakarzinom



Ausgeprägte luminaire und extrazelluläre Verschleimung, hier mit mikrozystischer Komponente



Muzinöses Prostatakarzinom



Ausgeprägte extrazelluläre Verschleimung und kribriforme Muster → Gleason 4 + 4 = 8



Varianten des Prostatakarzinoms mit prognostischer Bedeutung

Duktale (endometroide) Prostatakarzinome

Adenosquamöse Prostatakarzinome

Sarkomatoide Prostatakarzinome

Siegelringzellkarzinome

Neuroendokrine (kleinzellige, großzellige) Karzinome



Duktale (endometroide) Prostatakarzinome 3% aller PCa

Die Klinik ist abhängig von der Lokalisation des Tumors

Peripher → wie banales PCa

Zentral, periurethral (typische Klinik)

- » Hämaturie
- » Obstruktion
- » PSA subnormal (PSA → Urin)
- » exophytischer Tumor der Urethra (Höhe Verumontanum)
- » klinisch eher Urothelkarzinom der prostatistischen Urethra

Häufiger tastbar und häufiger Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose als gewöhnliche PCa

Metastasen: Knochen, Lunge (Hoden, Penis)



Duktale (endometroide) Prostatakarzinome

Wachstumsmuster

duktal, papillär (häufig)	Gleason Grad 4
duktal, kribriform (häufig)	Gleason Grad 4
PIN- like	Gleason Grad 3
solide	Gleason Grad 5



Duktale (endometroide) Prostatakarzinome

Zytologie

mehrröhriges, zylinderförmiges (endometrioides) Epithel
zentrale Makronukleoli

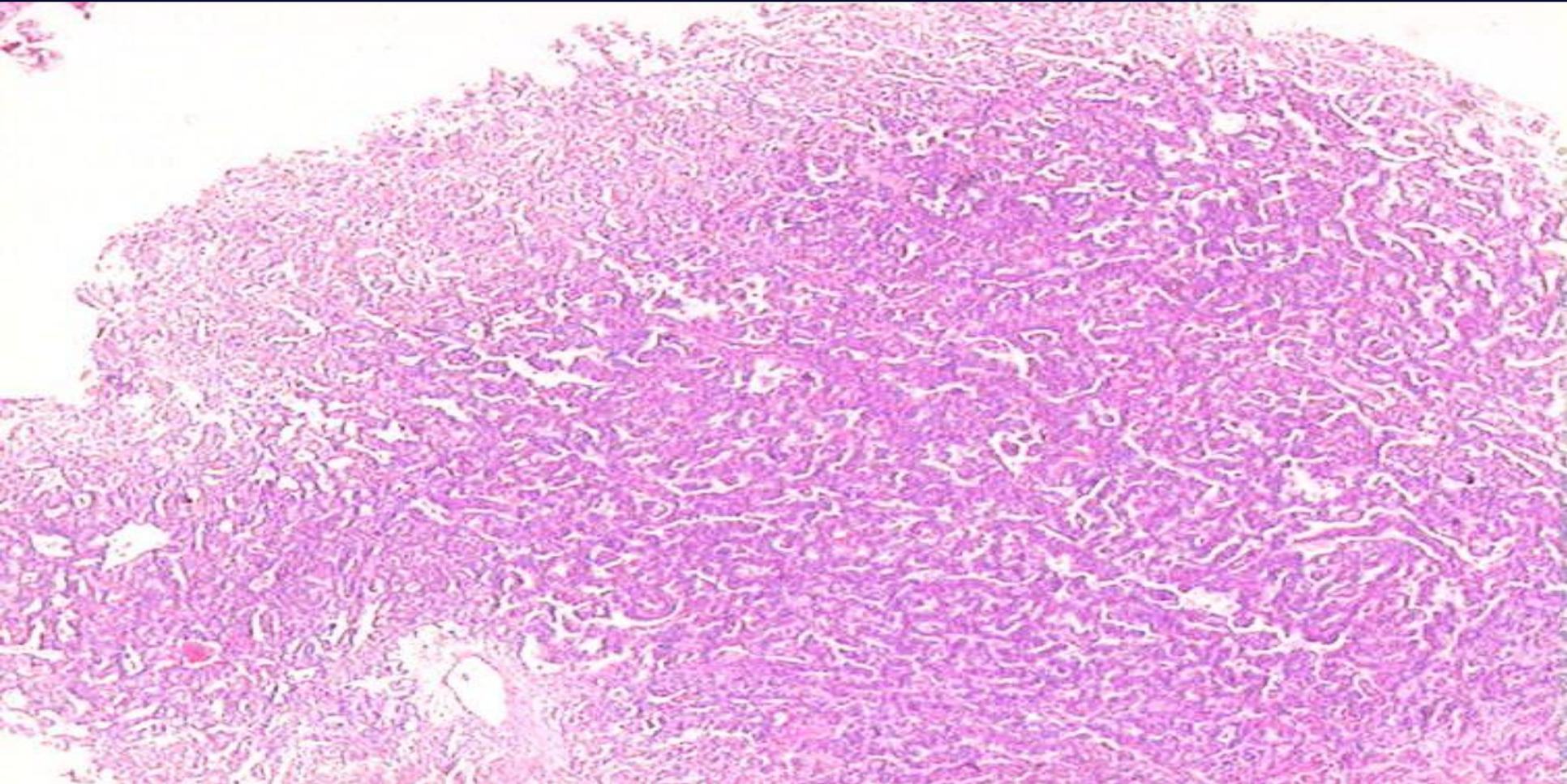
selten sind Becherzellen und extrazelluläre Verschleimung

Immunhistochemie

PSA, AR positiv



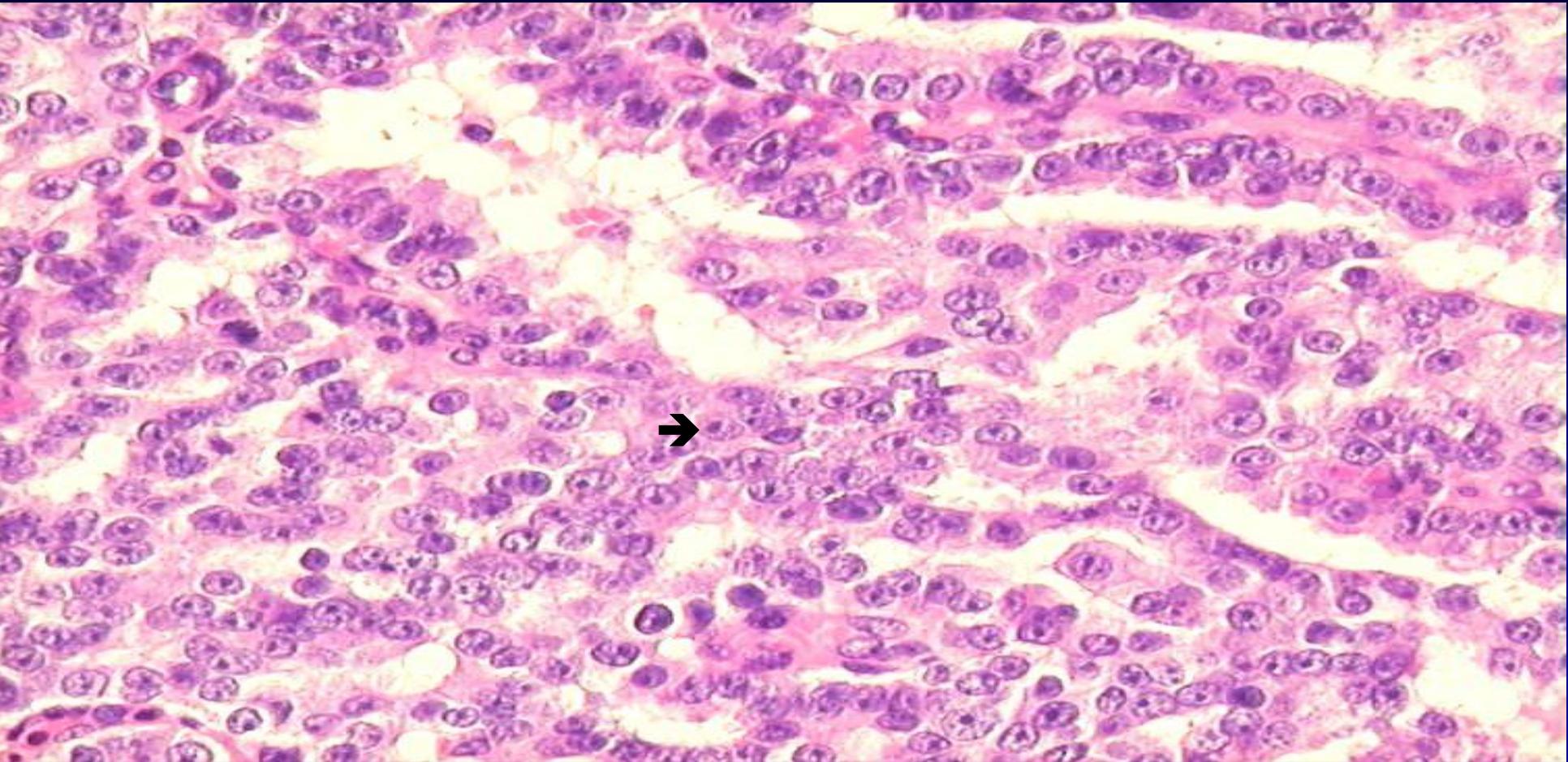
Duktales (endometrioides) Prostatakarzinom



Exophytischer polypöser Tumor im Bereich des Verumontanum



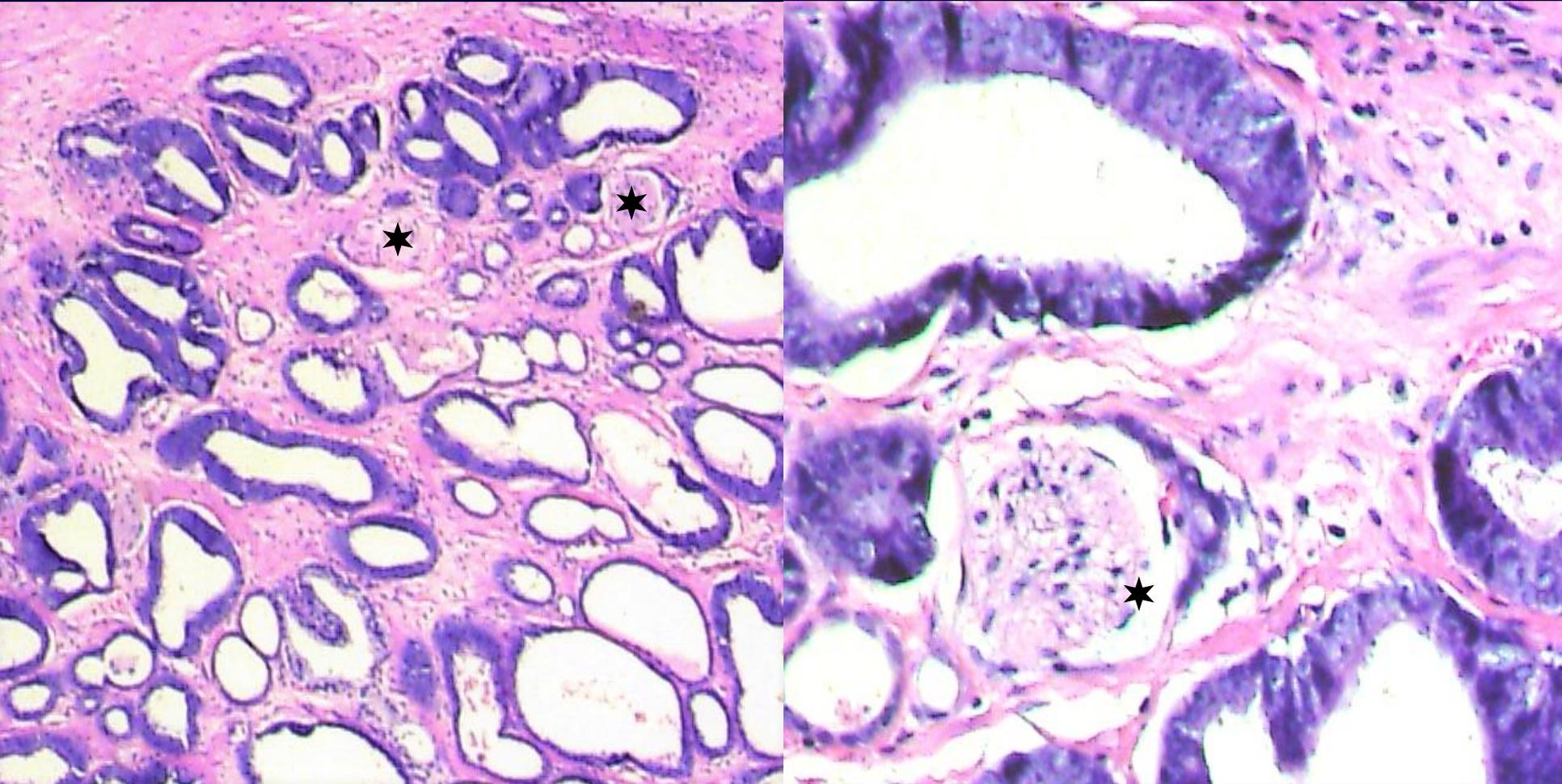
Duktales (endometrioides) Prostatakarzinom



Typisch sind zentrale Makronukleoli



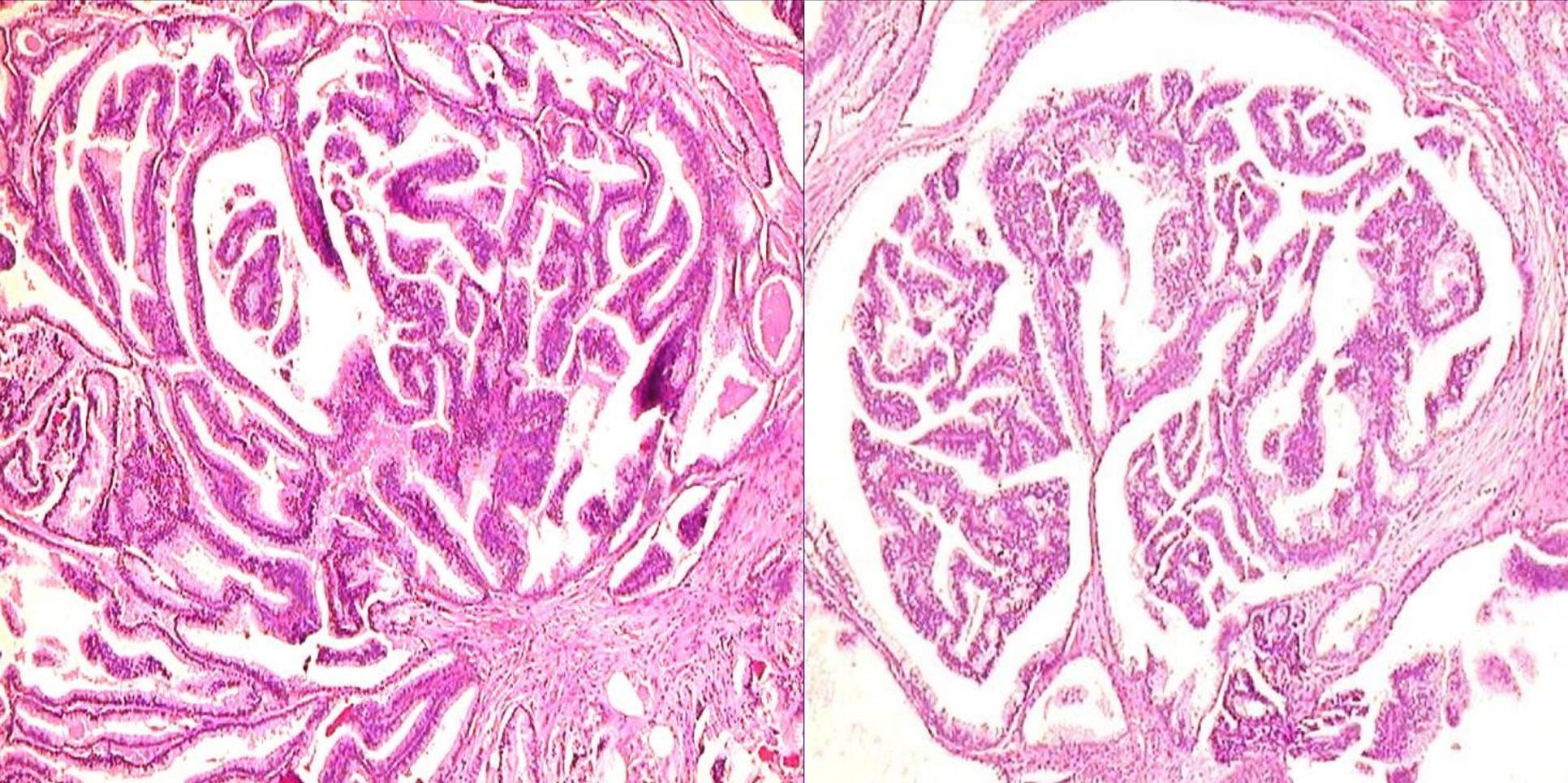
Duktales (PIN- ähnliches) Prostatakarzinom



Wurden früher dem Gleason Grad 4, heute jedoch dem Gleason Grad 3 zugeordnet. Beachte PNI (★).



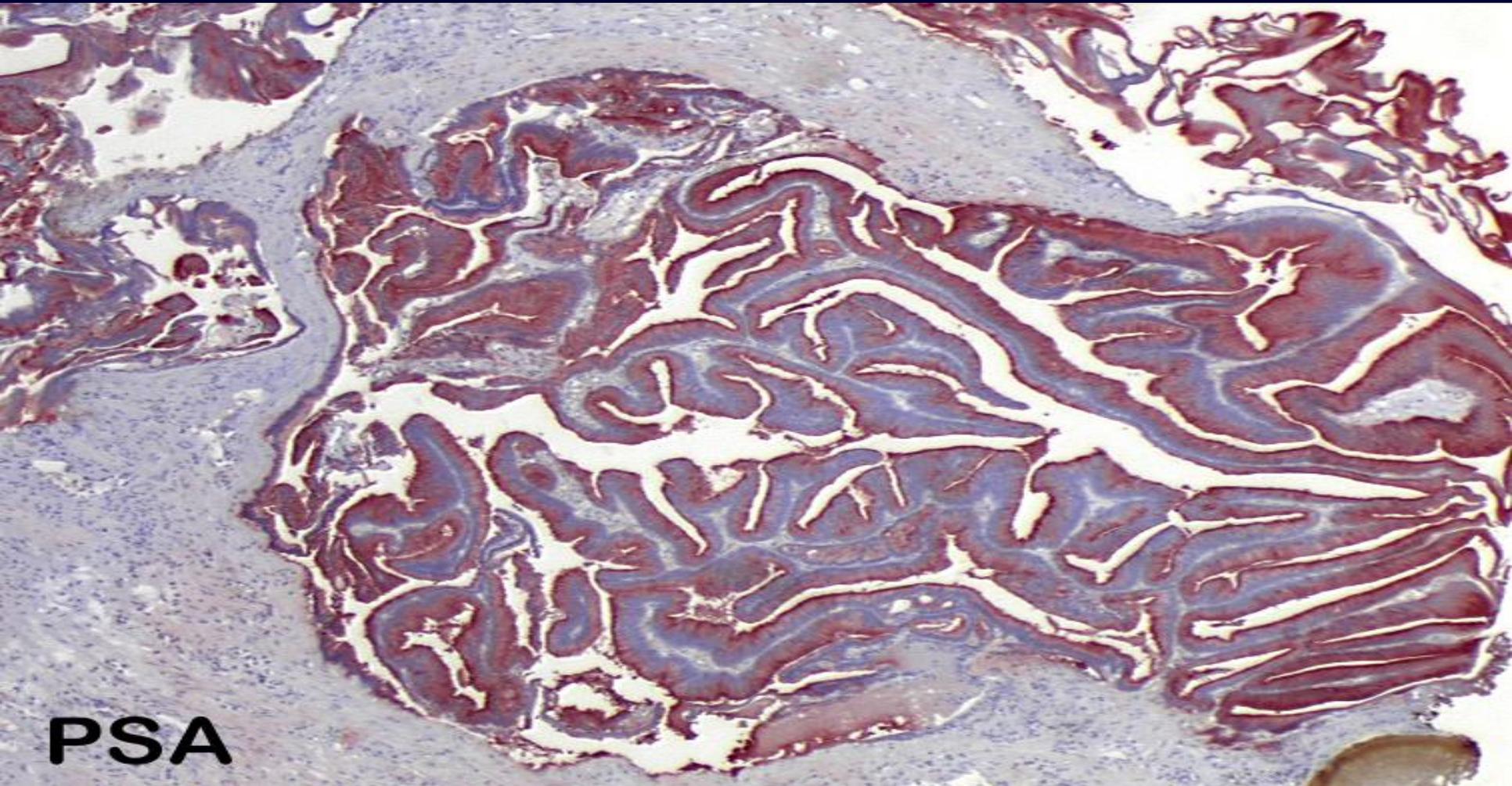
Duktale (endometroide) Prostatakarzinome



Duktal papilläre Muster, Gleason 4 + 4 = 8



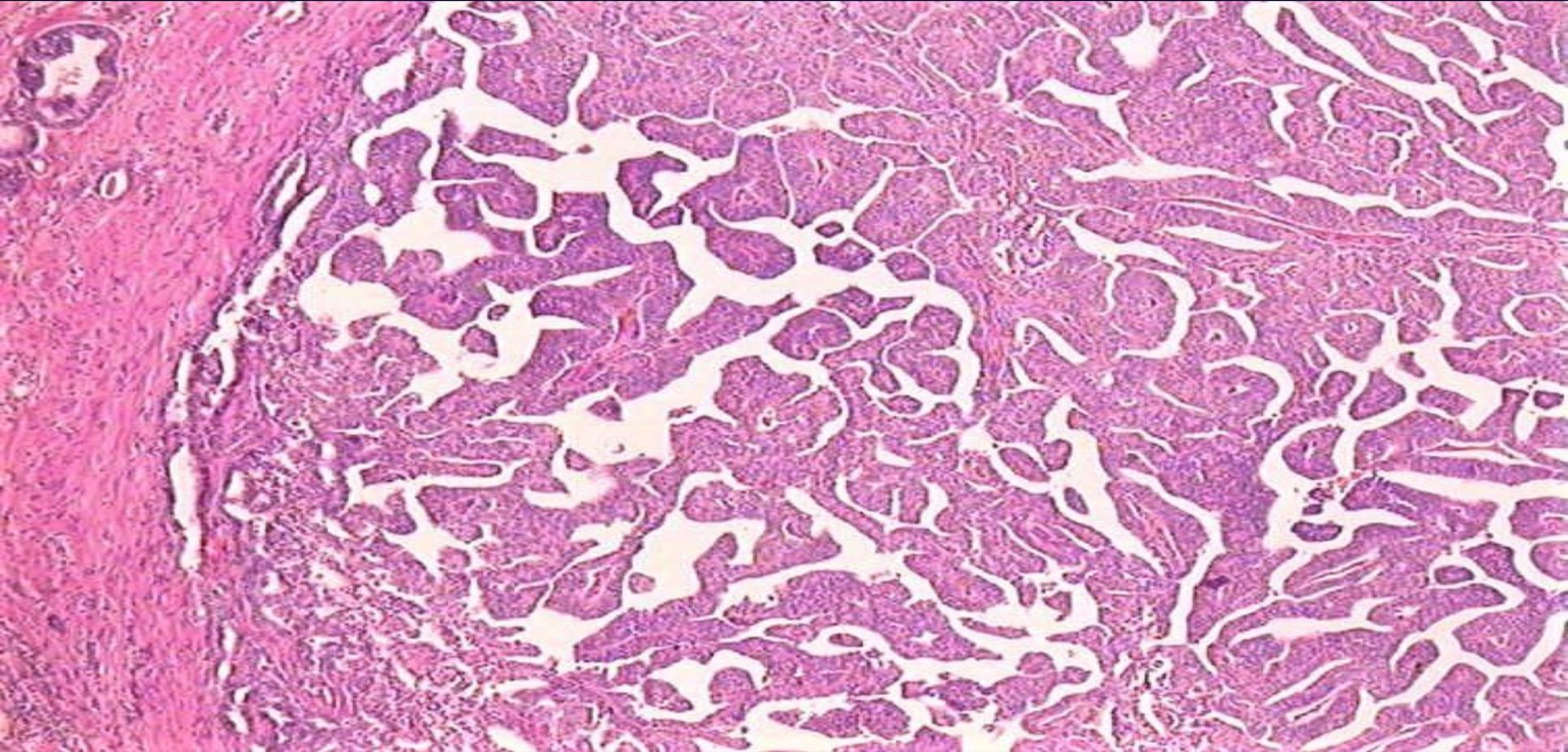
Duktales (endometrioides) Prostatakarzinom



PSA



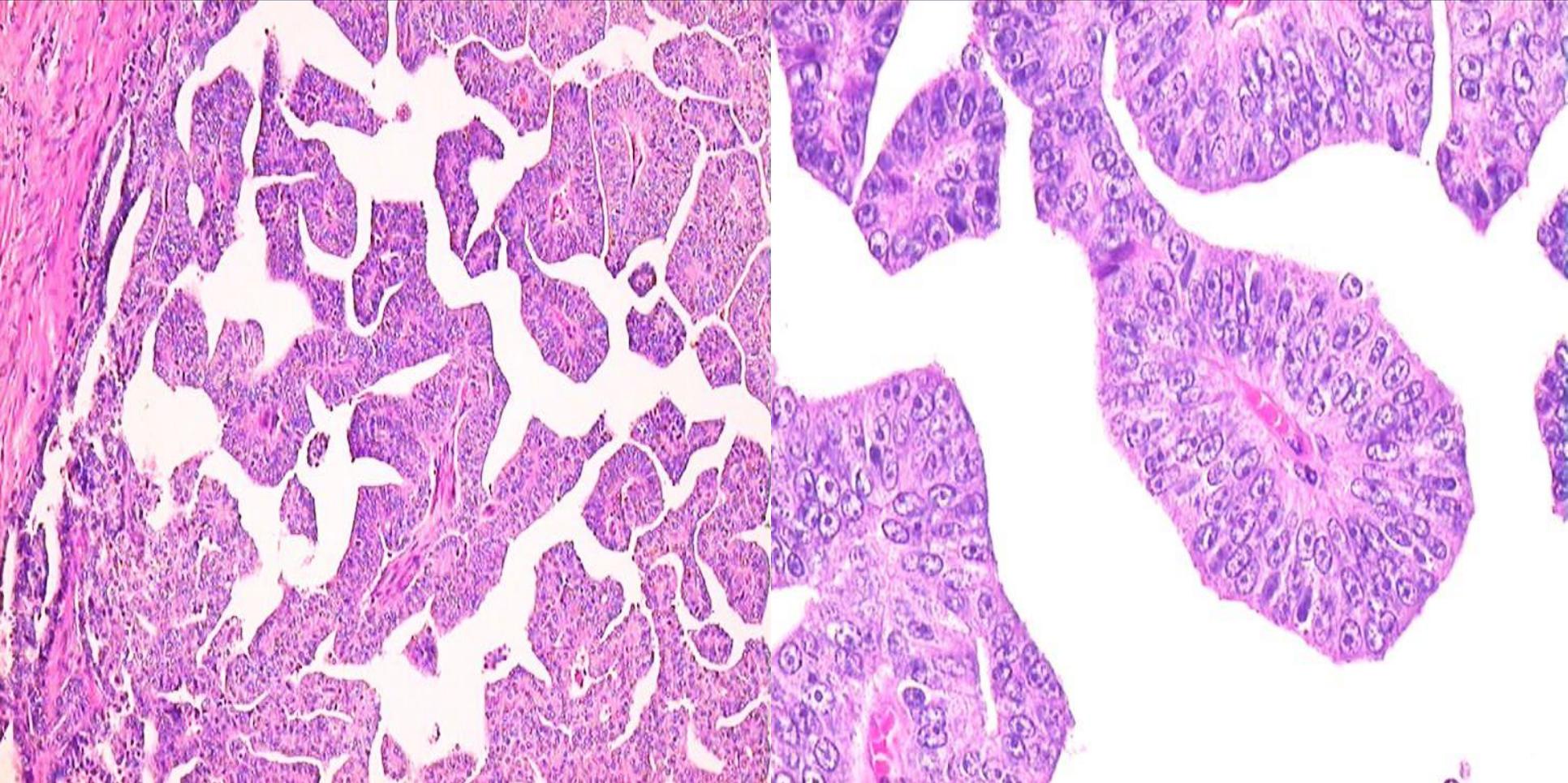
Duktales (endometrioides) Prostatakarzinom



Duktal papilläre Muster (Gleason 4 + 4 = 8)
DD: papilläre Urothelkarzinome



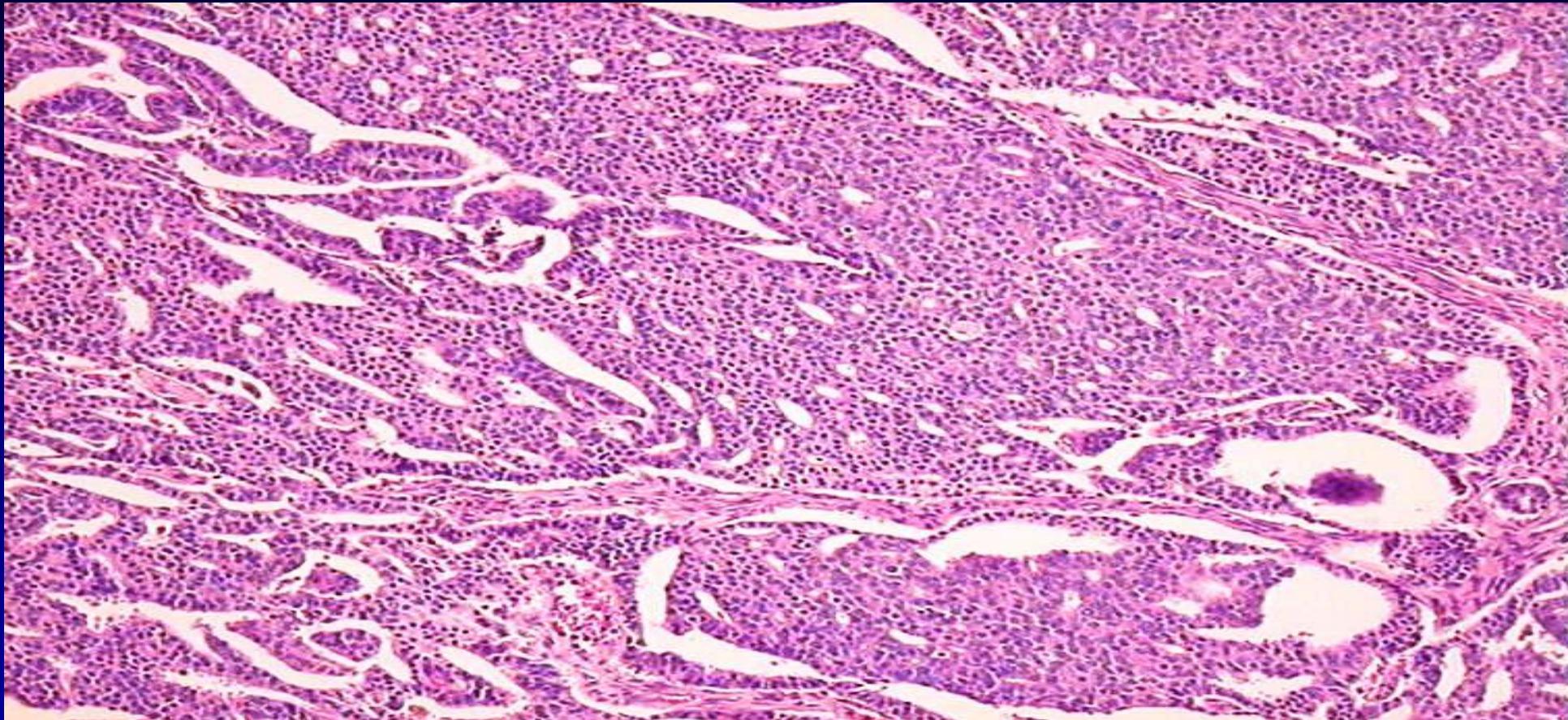
Duktales (endometrioides) Prostatakarzinom



Duktal papilläre Muster (Gleason 4 + 4 = 8)
DD: papilläre Urothelkarzinome: zentrale Makronukleoli



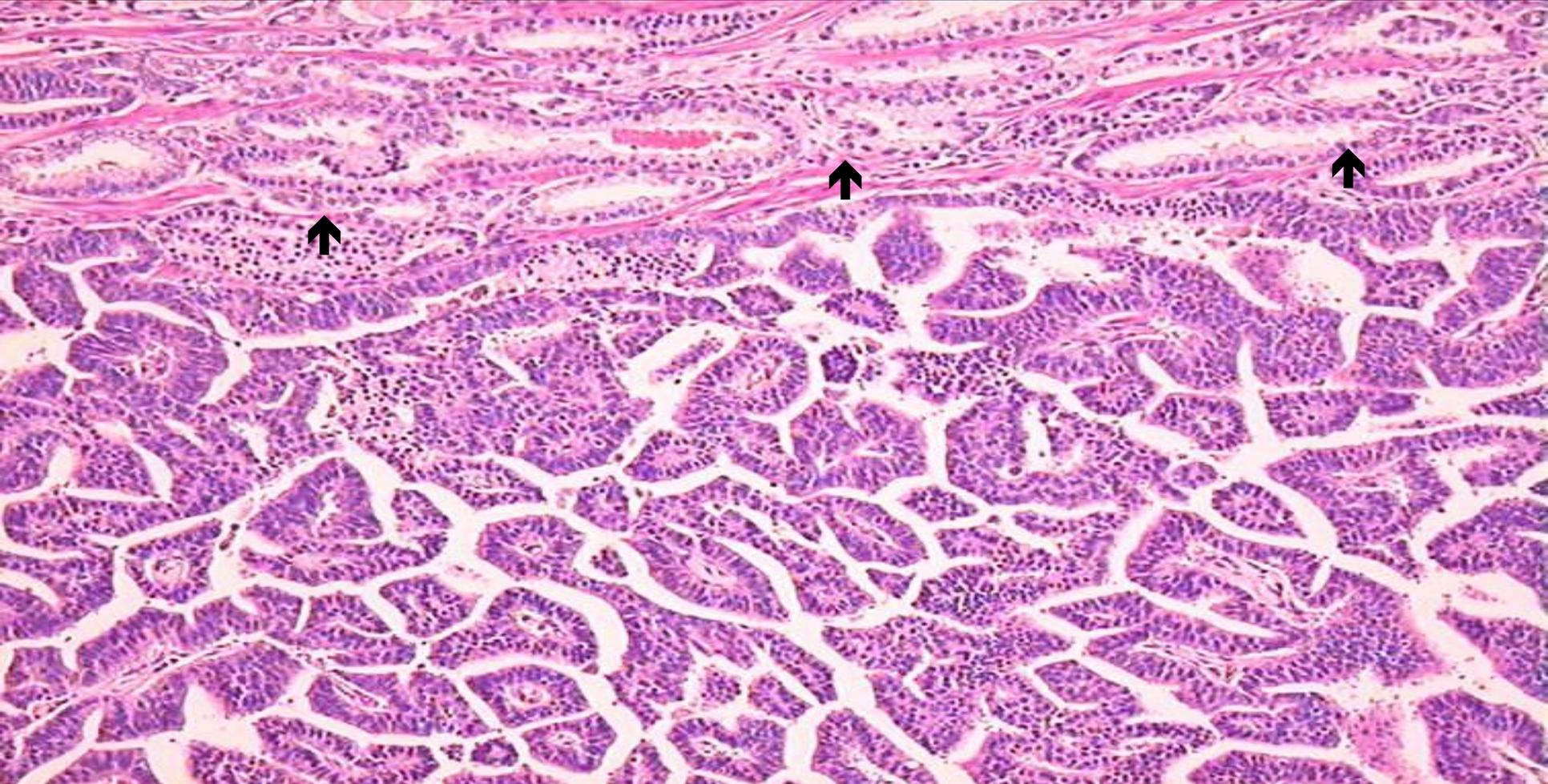
Duktales (endometrioides) Prostatakarzinom



Kribriforme Muster (Gleason 4 + 4 = 8)



Duktales (endometrioides) Prostatakarzinom



Häufige Assoziation mit gewöhnlichen azinären PCa →



Duktale (endometroide) Prostatakarzinome

Differentialdiagnose

**Urothelkarzinome → zentrale Makronukleoli fehlen
PSA/ AR negativ, p63, CK7 positiv**

villöse Adenome → PSA/ AR negativ

Kolonkarzinome → PSA/ AR negativ



Adenosquamöse Prostatakarzinome

- » selten (< 1%)
- » meist nach hormoneller Therapie (vor allem Östrogene) oder Bestrahlung
- » Latenzzeit: Monate bis Jahre nach Beginn der Therapie
- » Schistosomiasis (Einzelfallbeschreibungen)

sind gewöhnliche Prostatakarzinome (meistens Gleason Grad 4) mit

squamöser Differenzierung

Hornperlen

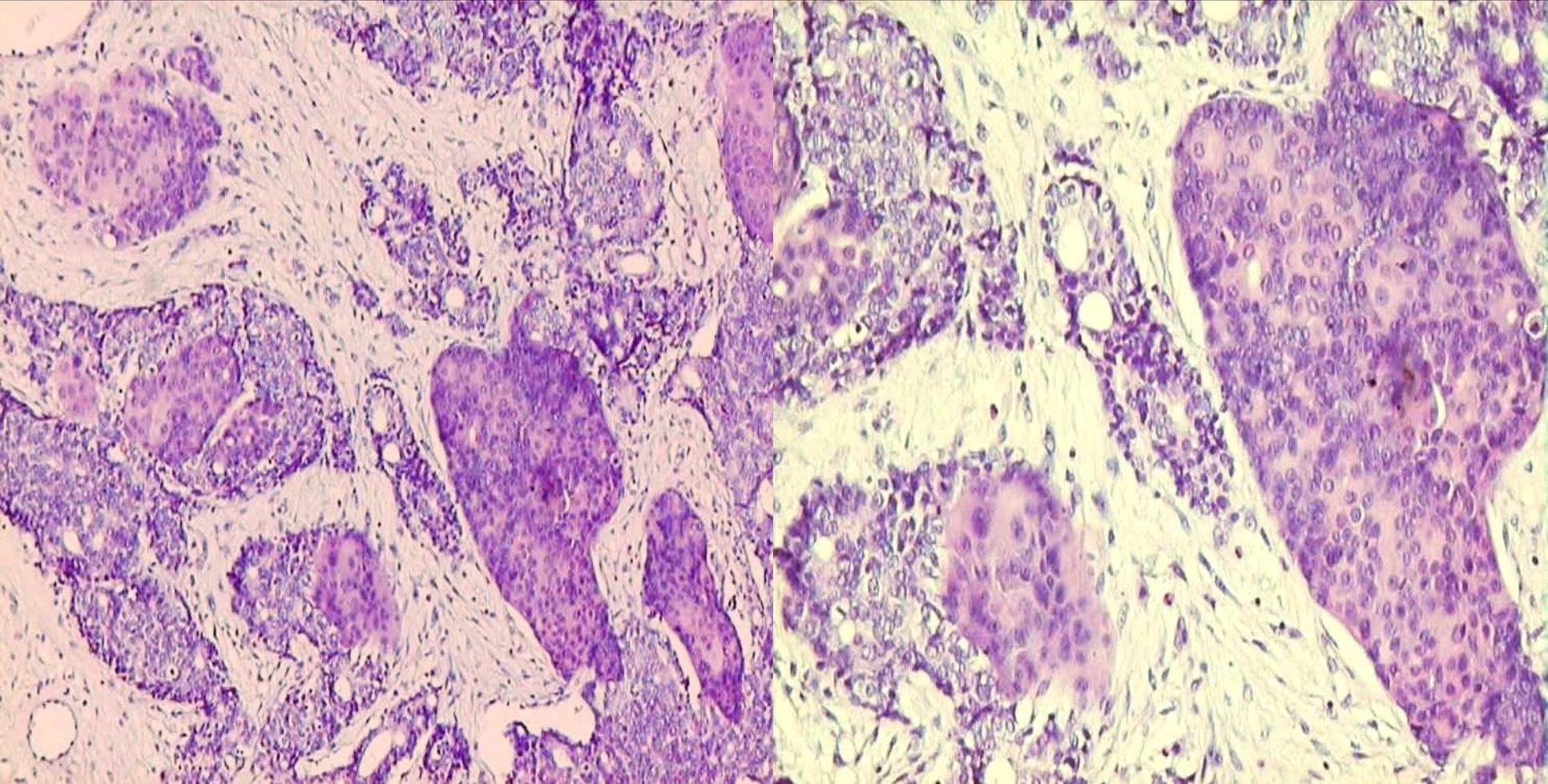
Interzellulärbrücken

PSA/AR negativ,

HMW, CK7 positiv



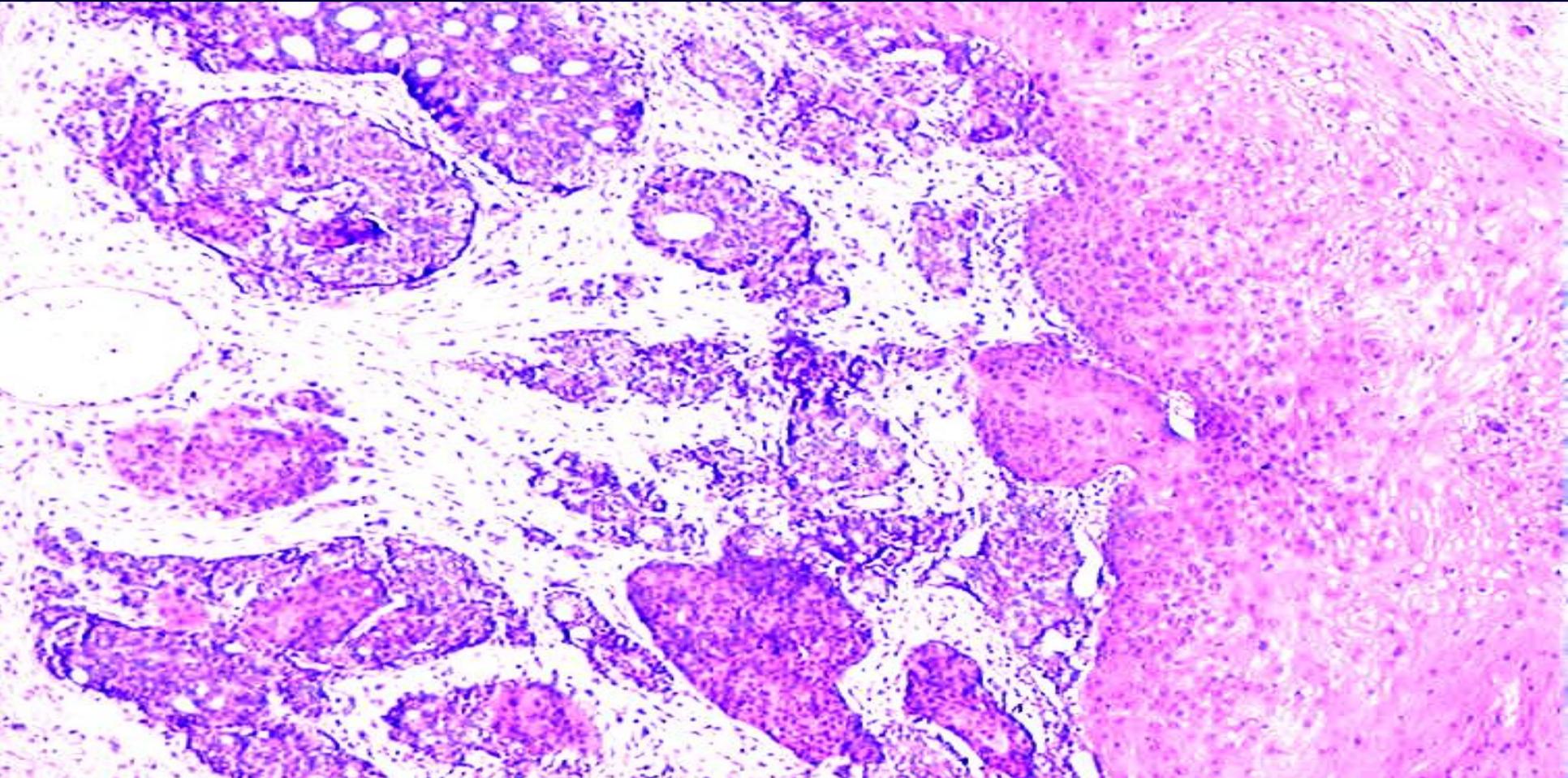
Adenosquamöses Prostatakarzinom



Kribriformes Adenokarzinom (Gleason Grad 4) mit squamöser Differenzierung



Adenosquamöses Prostatakarzinom



Kribriformes Adenokarzinom (Gleason Grad 4) mit squamöser Differenzierung



Plattenepithelkarzinome der Prostata

Assoziiert mit therapierten PCa (glanduläre Komponente ist nicht mehr nachweisbar)

Selten auch assoziiert mit Urothelkarzinomen der Prostata

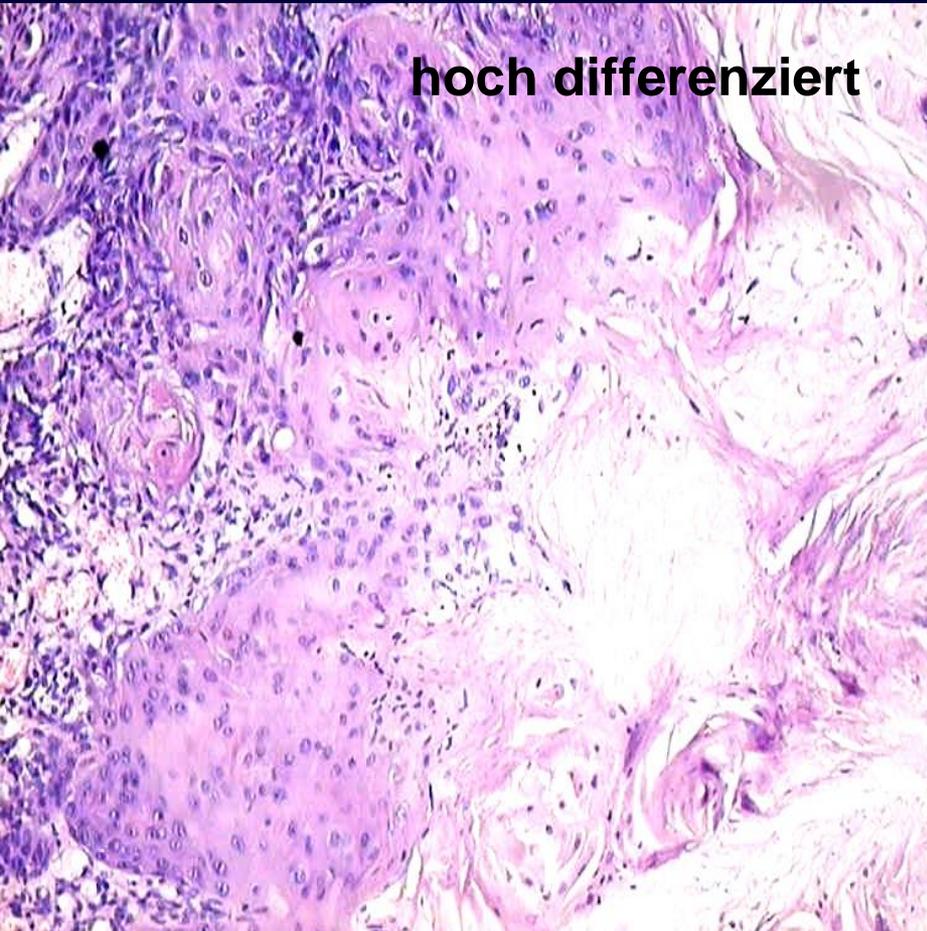
Kein Grading nach Gleason

Grading wie andere PEC (hoch, mäßig, gering differenziert)

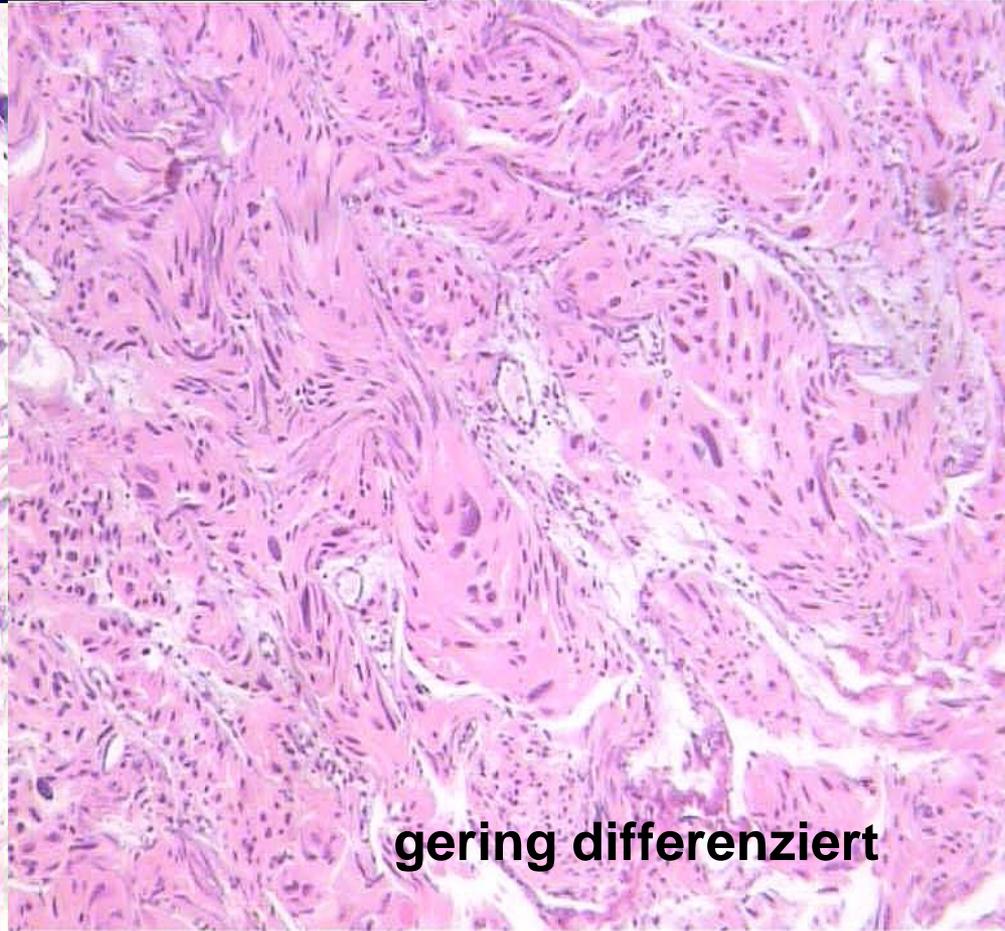
Mediane ÜLR: 6- 12 Monate



Plattenepithelkarzinome der Prostata



hoch differenziert



gering differenziert



Sarkomatoide Karzinome und Karzinosarkome der Prostata

- » **selten**
- » **50% nach Radiatio oder Hormontherapie**
(Latenzzeit: 6 Monate- 16 Jahre, 7 Jahre im Durchschnitt)
- » **lokal hoch aggressive Tumore**
- » **schlechte Prognose (mediane ÜLR: 3 Jahre)**



Sarkomatoide Karzinome und Karzinosarkome der Prostata

Biphasische Tumoren mit epithelialer und sarkomatöser Komponente

Epitheliale Komponente: Glandulär (meist Gleason Grad 4),
selten auch squamöse oder kleinzellige Komponente

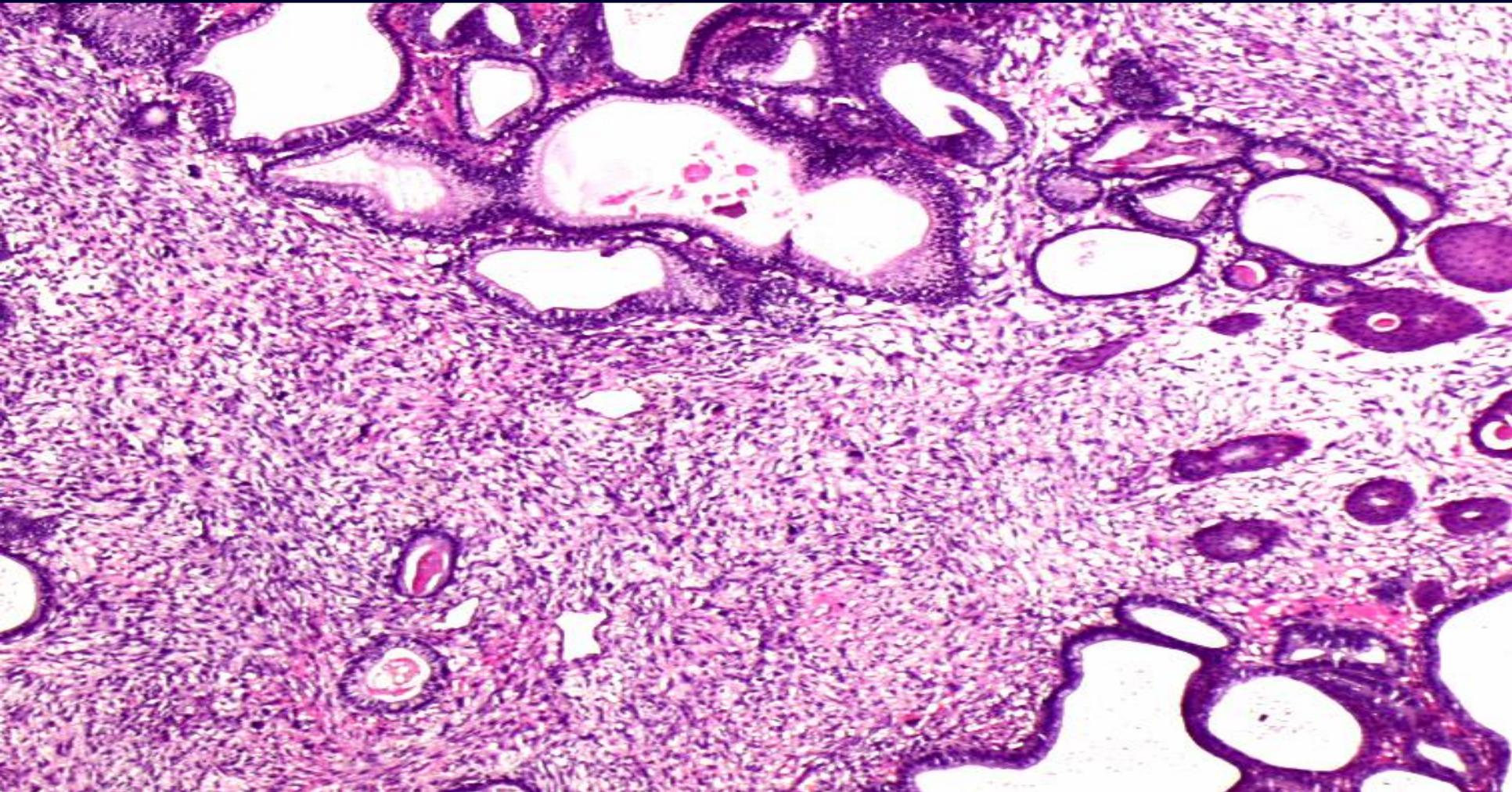
Sarkomatöse Komponente:

- undifferenziert, spindelzellig (→ **Sarkomatoide PCa**)
CK +/-, Vimentin +
Gleason Grad 5
- differenziert mit heterologer Differenzierung (→ **Karzinosarkom**)
(Chondro-, Osteo-, Lipo-., Leiomyo- Rhabdomyo- etc.)

S-100 (chondro), Aktin (Leiomyo), etc



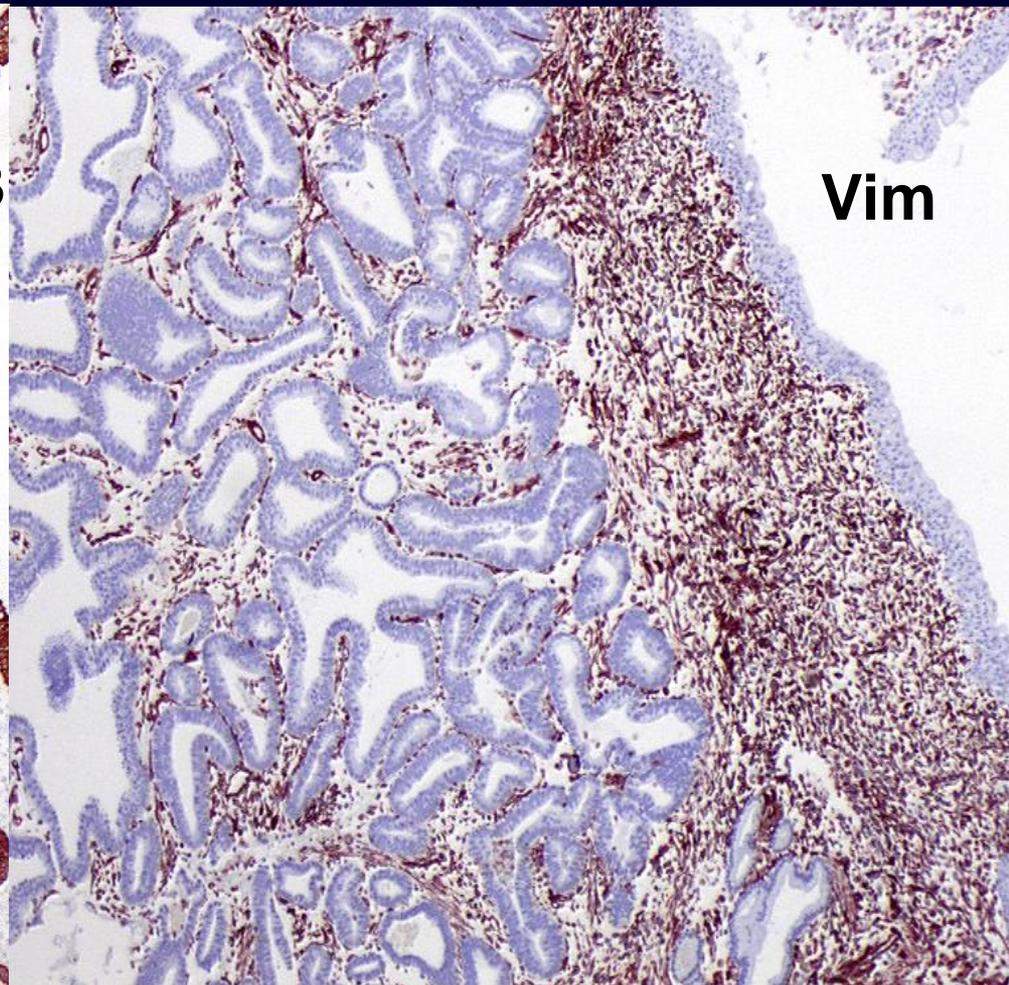
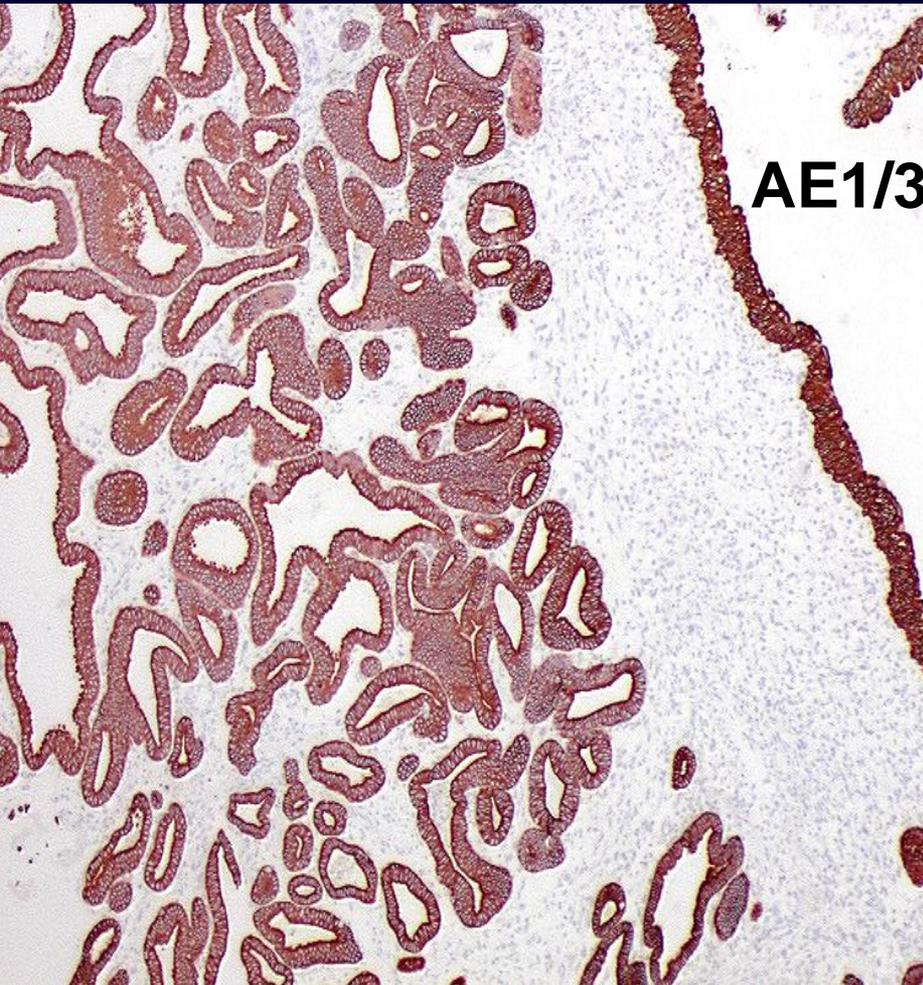
Karzinosarkom



Biphasischer Tumor mit glandulärer (endometrioider) und stromaler Komponente



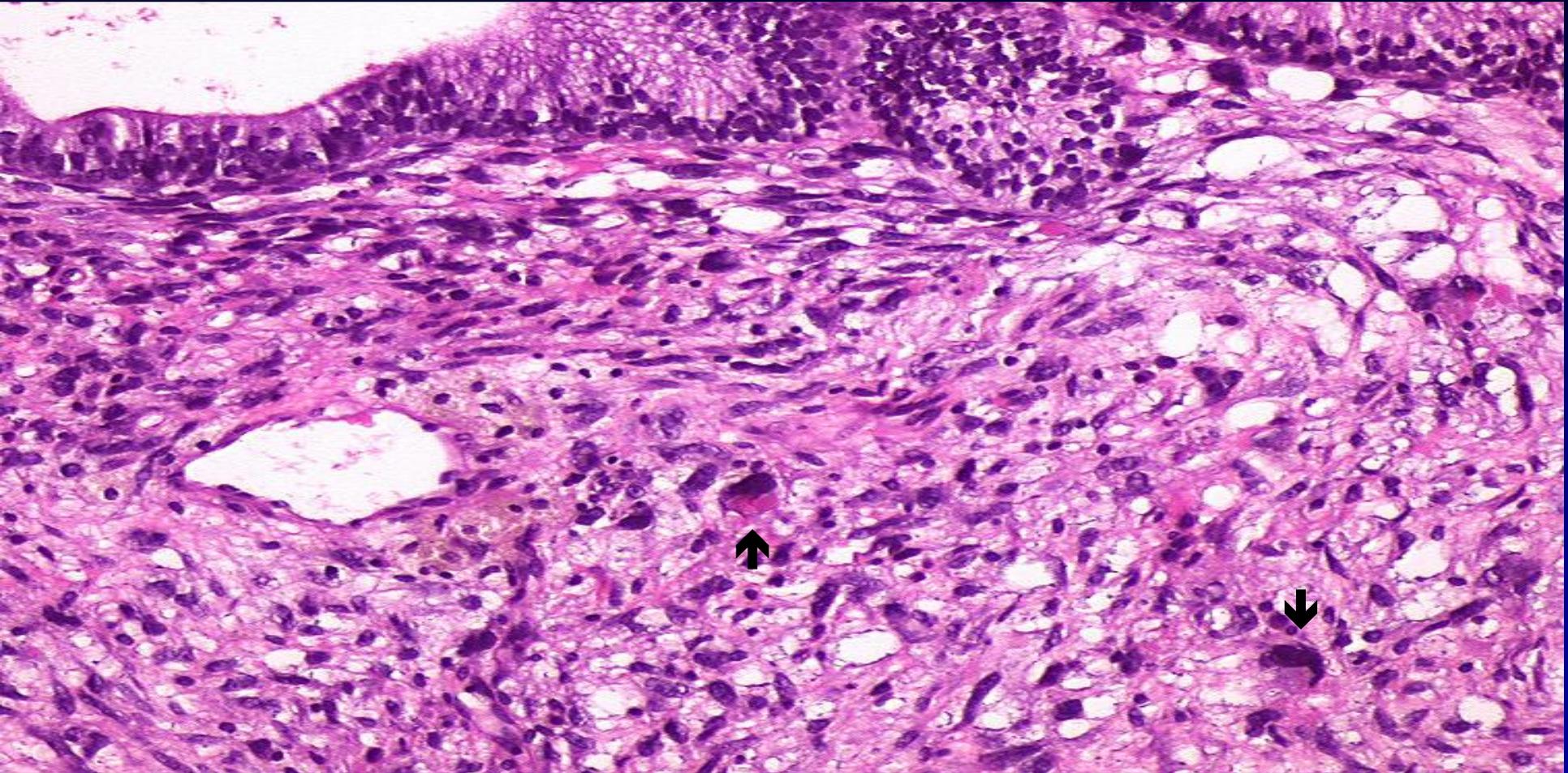
Karzinosarkom



Biphasischer Tumor mit komplementärer AE1/3- Vimentin Immunreaktion



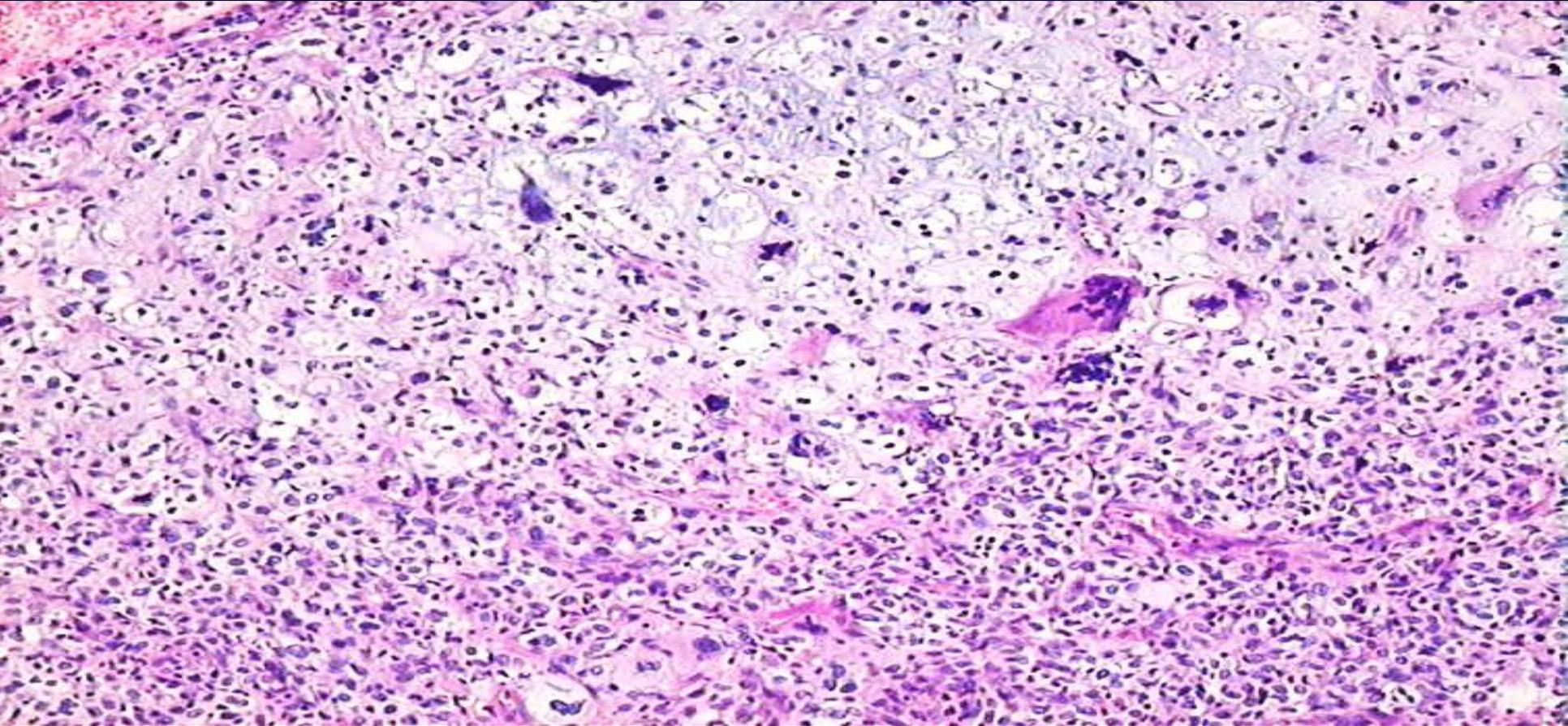
Karzinosarkom



Sarkomatöse Komponente mit rhabdomyomatöser Differenzierung →



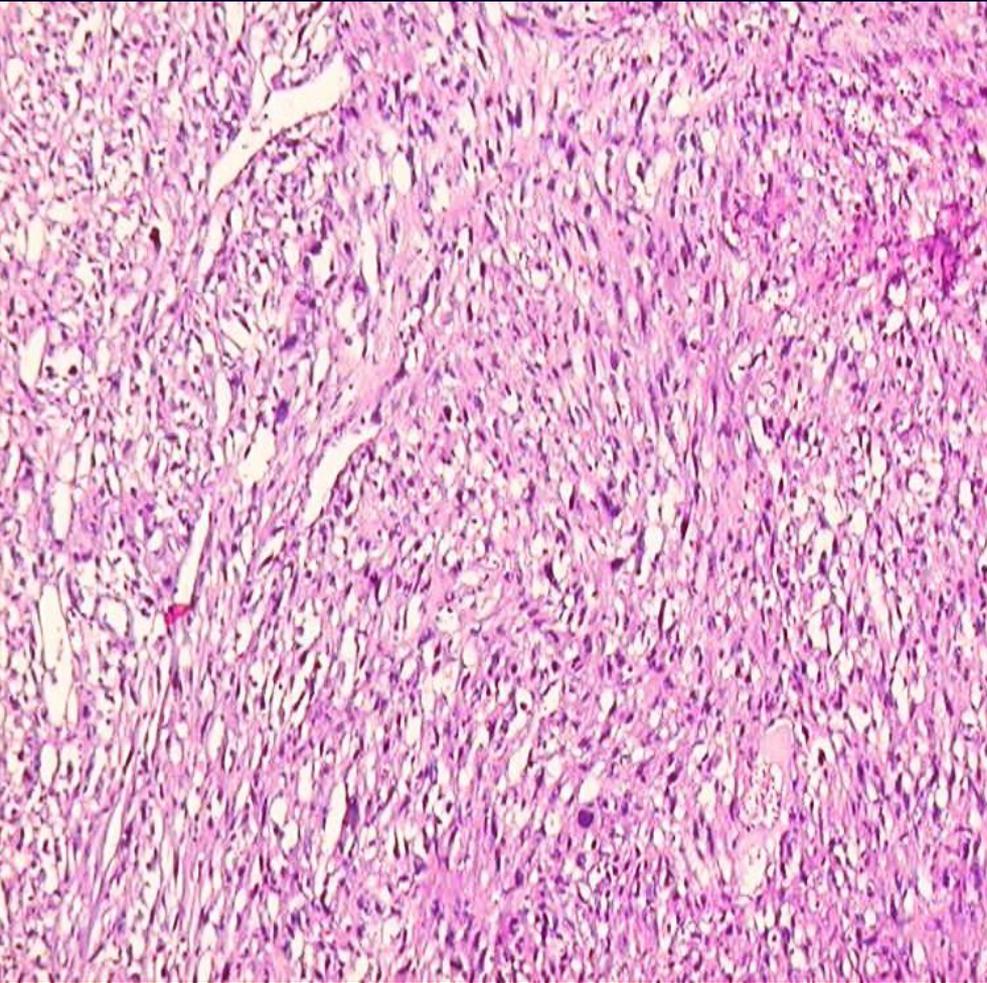
Karzinosarkom



Sarkomatöse Komponente mit chondromatoider Differenzierung



Sarkomatoide Prostatakarzinome



Differentialdiagnose

Stromasarkom der Prostata

- 50% sind < 50Jahre
- Muster: storiform, epitheloid, fibromatös, pattern- less
- teils benigne Drüseneinschlüsse
- CD34 +
- Progesteronrezeptor +
- CD 117 -

Undifferenzierte sarkomatöse Komponente



Siegelringzellkarzinome der Prostata

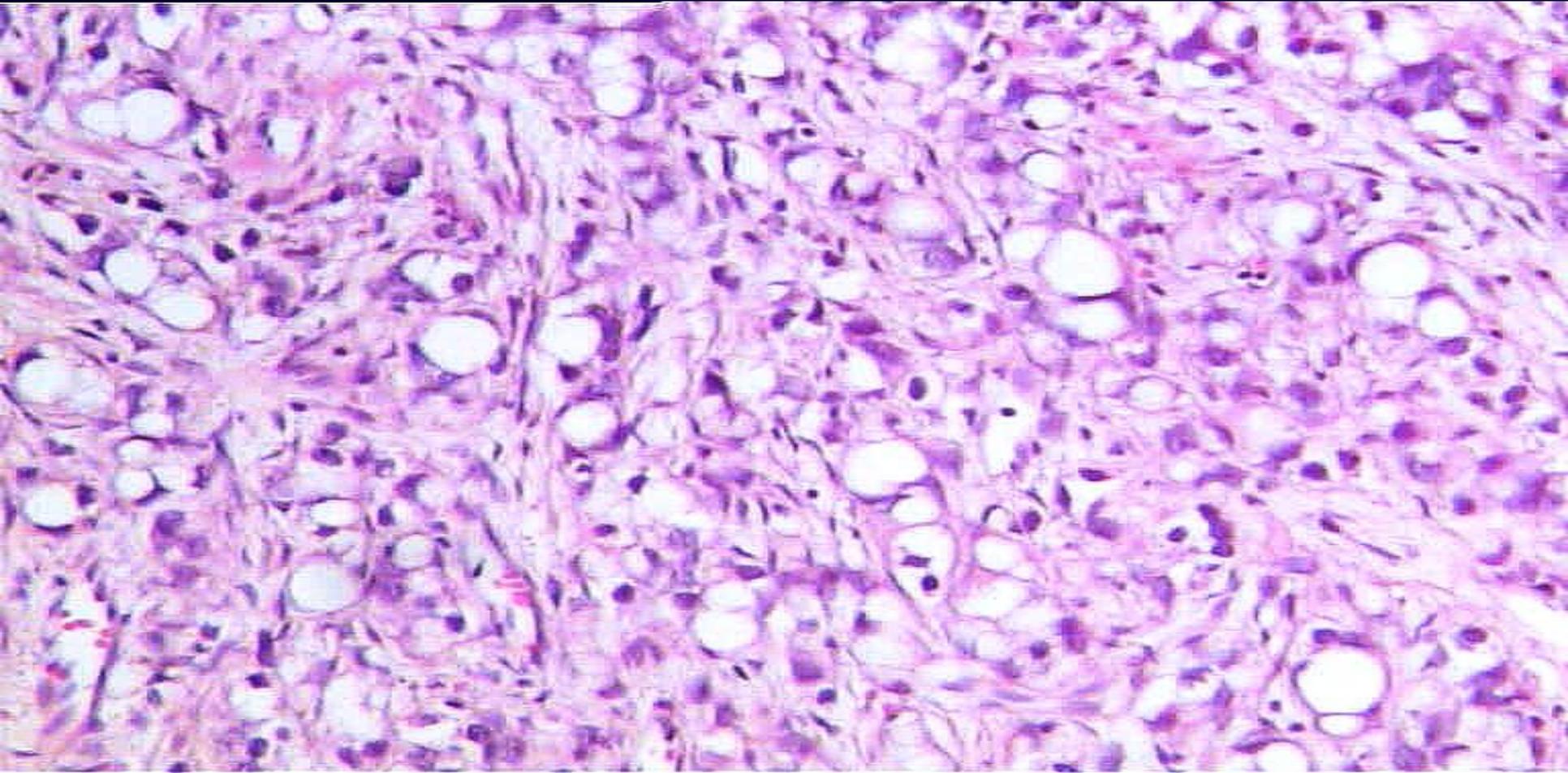
- selten
- Siegelringzellen (sollten > 25 % des Tumors ausmachen)
- PAS meistens negativ → **Siegelringzell- ähnliches Prostatakarzinom**
- Gleason Grad 5
- meistens lokal fortgeschritten
- schlechte Prognose: mediane ÜLR: 28 Monate
- PSA +, AR + → DD- Magenkarzinommetastase

Siegelringzellen können in Nesten oder als Einzelzellen auftreten

Die Siegelringzellmorphologie ist ein diagnostisches Kriterium des Gleason Grades 5, das man nicht selten auch fokal in Gleason Grad 4 PCa antrifft !



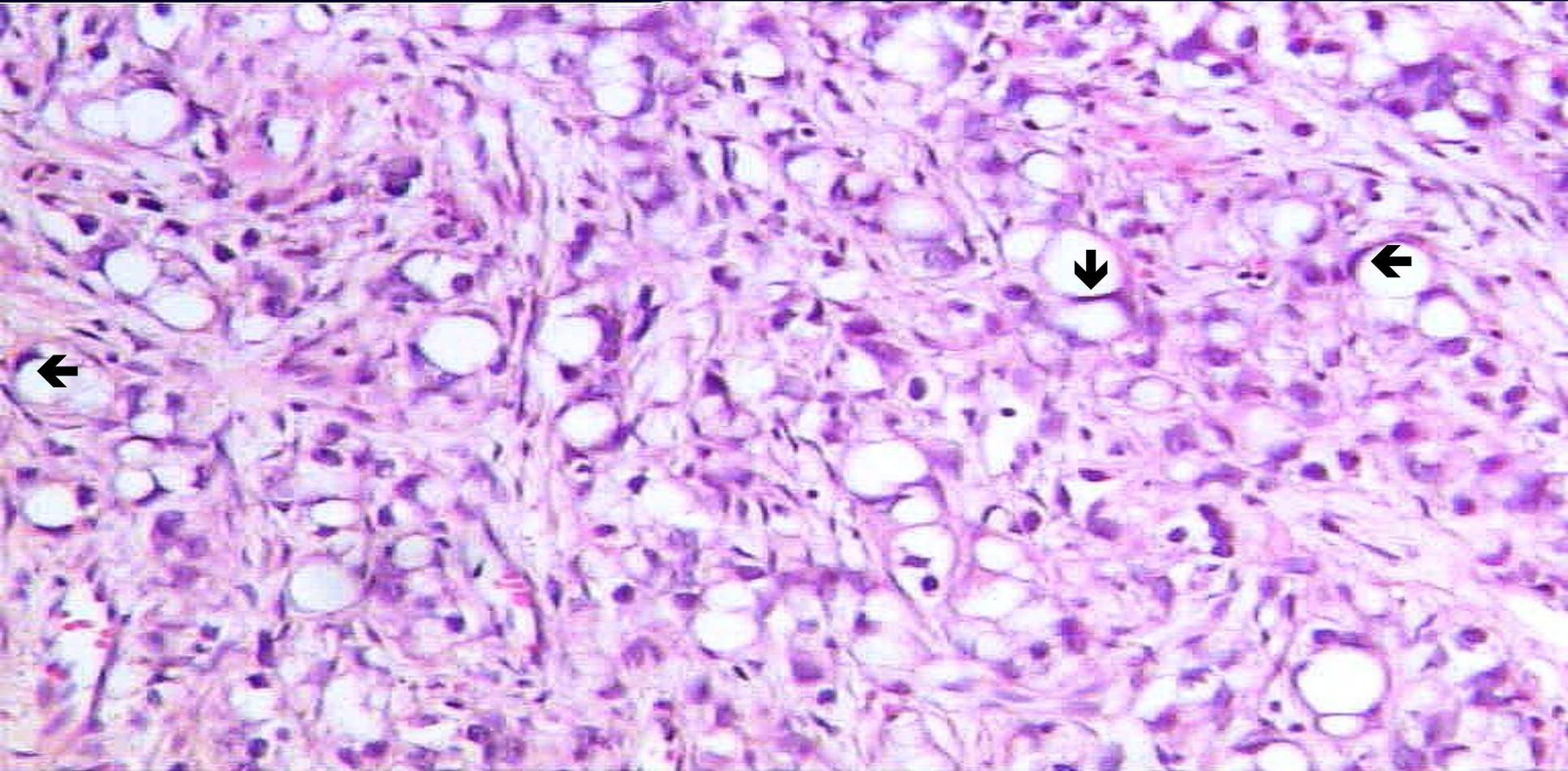
Siegelringzellkarzinom der Prostata



Typische Siegelringzellmorphologie. Die PAS Reaktion ist jedoch fast immer negativ, sodass man besser von einem Siegelringzell- ähnlichen PCa sprechen sollte



Siegelringzellkarzinom der Prostata

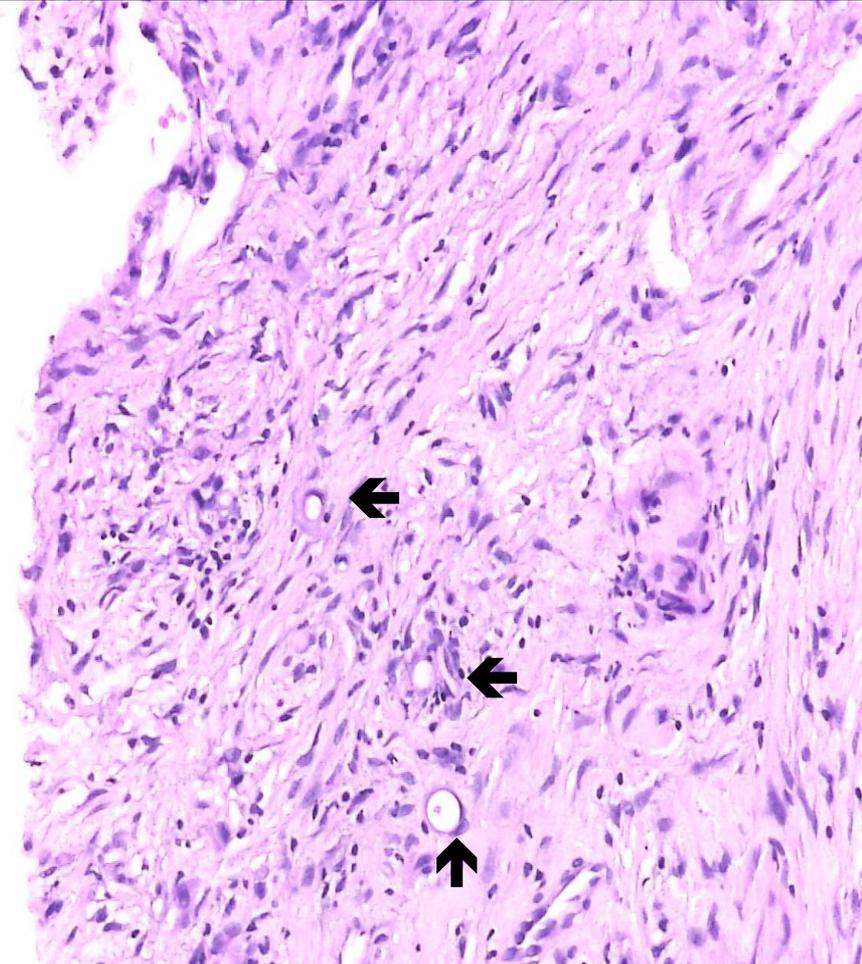


Gering differenzierte PCa enthalten nicht selten intrazytoplasmatische Vakuolen; echte Siegelringzellen besitzen aber einen peripheren sichelförmigen Kern →



Metastase Siegelringzellkarzinom des Magens

Prostatatastanzbiopsie

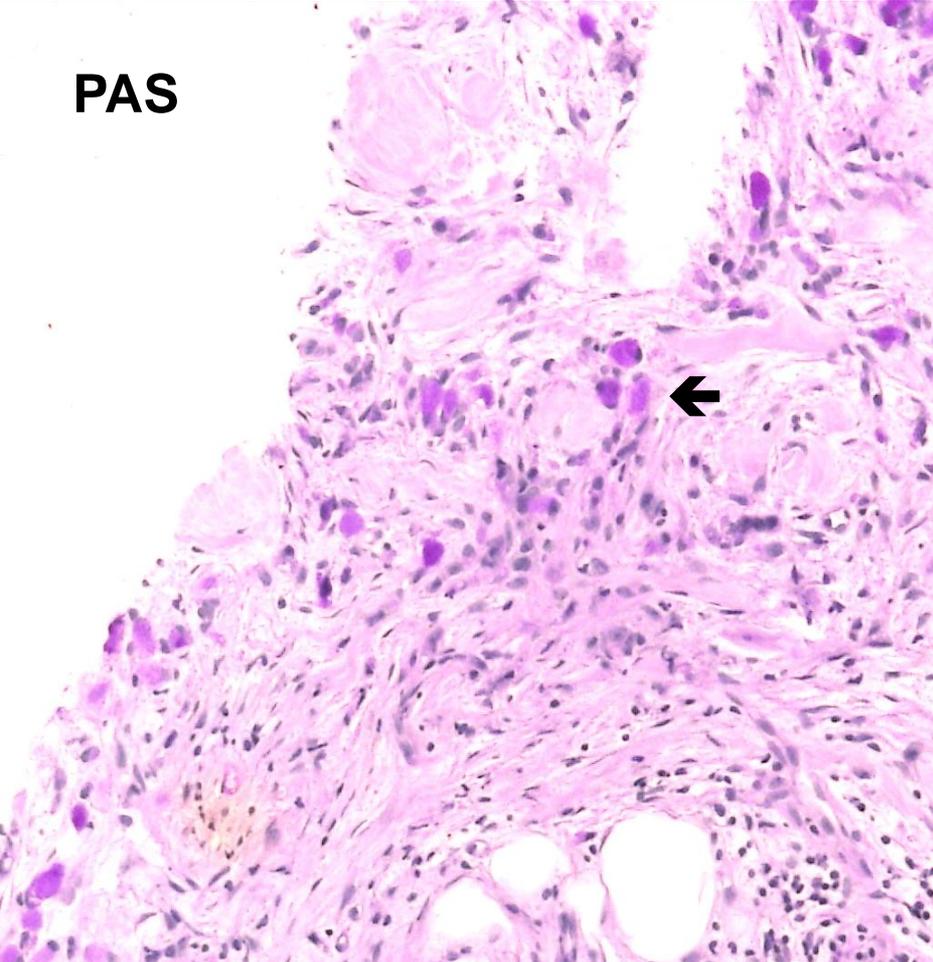


„Entzündlicher Pseudotumor“ mit disseminierten Siegelringzellen →

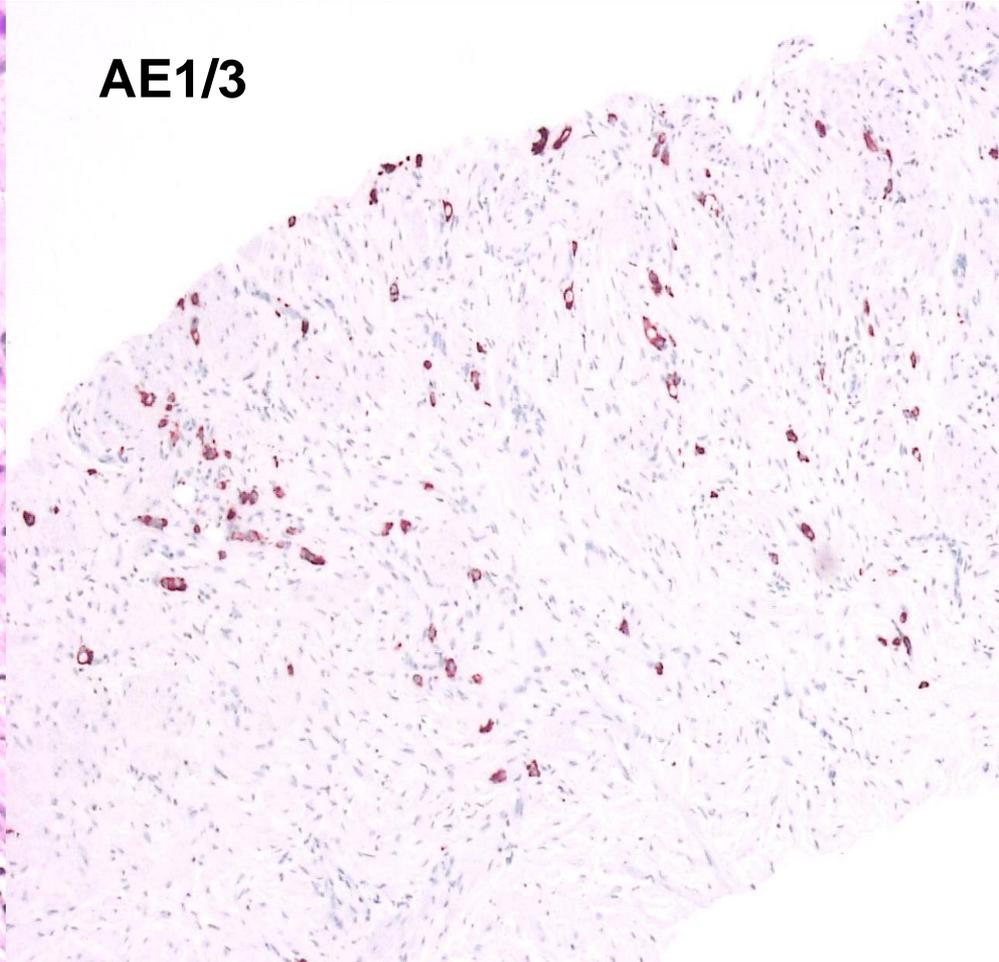


Metastase Siegelringzellkarzinom des Magens

PAS



AE1/3



PAS positive Siegelringzellen (→) sprechen gegen ein Siegelringzellkarzinom der Prostata



Neuroendokrine (NE) Karzinome der Prostata

- **Kleinzellige (NE) Karzinome** **PSA/AR –**
 - oat cell type
 - intermediate cell type
- **Großzellige (NE) Karzinome** **PSA/AR –**
- **Mischformen: NE (klein- oder großzellige) PCa mit glanduläre PCa- Komponente**
- **Echte Karzinoide** **PSA/AR –**
(hochdifferenzierte neuroendokrine Tumoren)

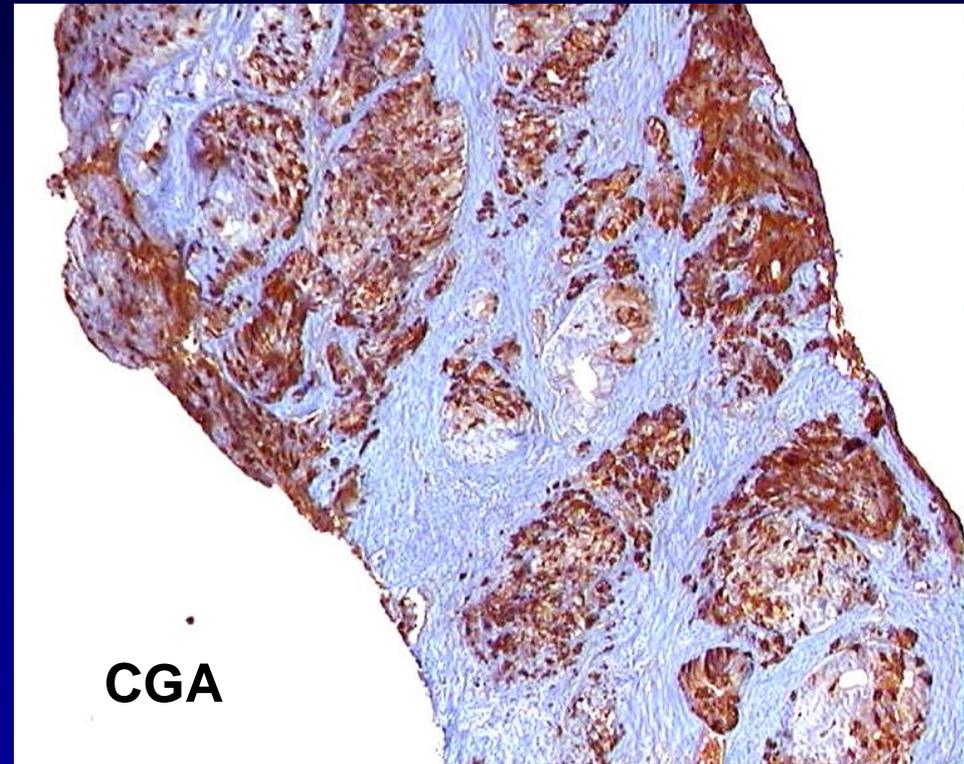
- **PCa* mit NE Differenzierung** **PSA/AR +**
- **PCa* mit Panethzell- ähnlicher Differenzierung** **PSA/AR +**
- **Karzinoid- ähnliche PCa*** **PSA/AR +**

* Adenokarzinome der Prostata



Adenokarzinome (PCa) mit neuroendokrine Differenzierung

- Etwa 10% der gering differenzierten PCa zeigt immunhistochemisch eine signifikante NE Differenzierung
- NE Marker: Chromogranin A (CGA), Synaptophysin, CD56
- Die NE Differenzierung kann unter Androgenentzug oder Bestrahlung zunehmen
- In seltenen Fällen Übergänge in kleinzellige oder großzellige NE Karzinome unter Androgenentzug



Gewöhnliches PCa (Gleason 4 + 4 = 8) mit ausgedehnter NE Differenzierung

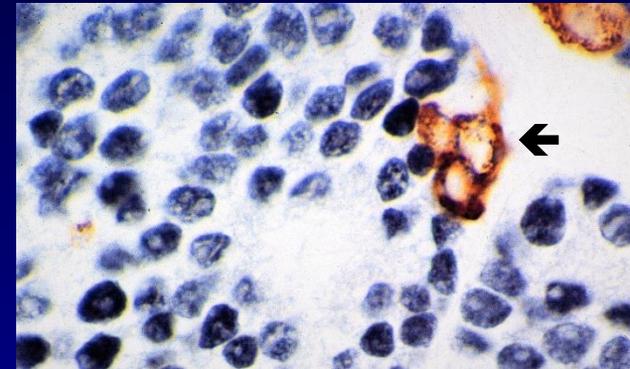


Biologie der neuroendokrinen Tumorzellen

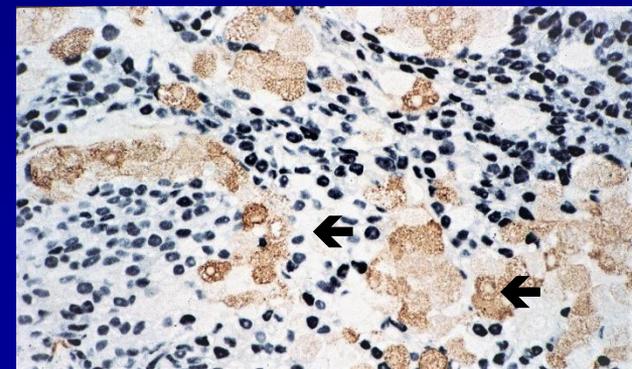
Den NE Tumorzellen des PCa fehlt der Androgenrezeptor (AR)

Die NE Tumorzellen sind die einzigen bislang bekannten androgeninsensitiven Zellpopulationen des PCa

Unbehandeltes PCa Gleason 4+4 = 8



Kastrationsresistentes PCa



Den NE (CGA positiven →) Tumorzellen fehlt der AR (schwarz)



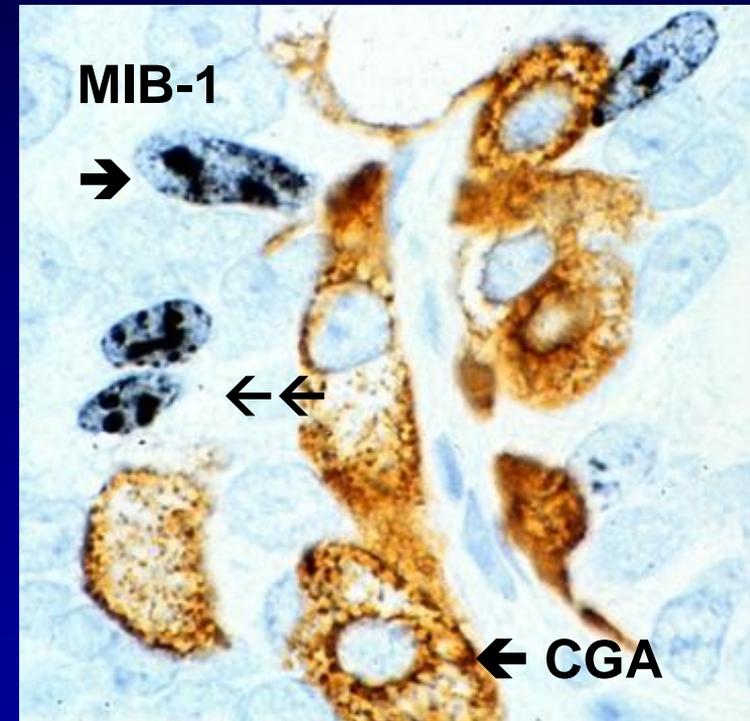
Biologie der neuroendokrinen Tumorzellen

Die NE Tumorzellen des PCa zeigen keine Proliferationsaktivität und sind somit G0 Zellen, die prinzipiell schlechter auf die Bestrahlung ansprechen als Tumorzellen im Zellzyklus

Die NE Tumorzellen bilden aber ein Reihe NE Wachstumsfaktoren, die die Proliferationsaktivität benachbarter Tumorzellen parakrin steuern (→→):

- Serotonin
- Bombesin
- PTH- related peptide
- TSH- like peptide
- Calcitonin
- Calcitonin gene related peptide

PCa Gleason 4 + 4 = 8



Proliferationsmarker MIB-1 →

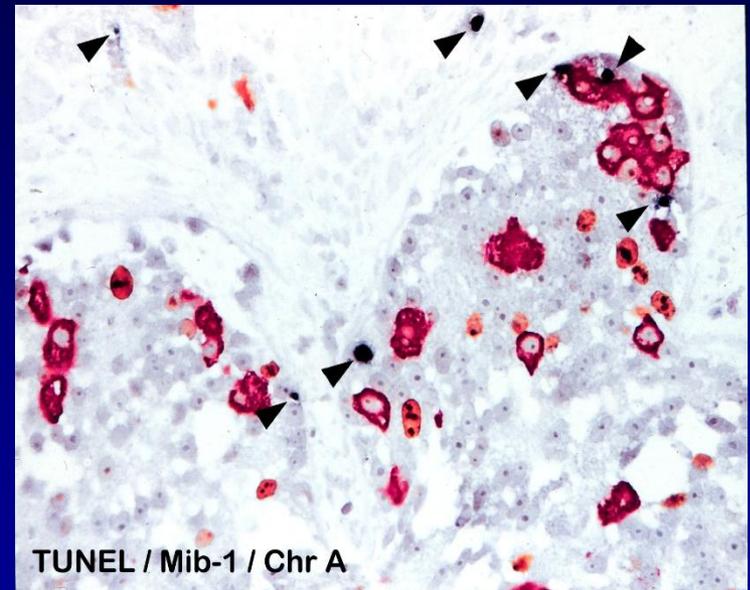


Biologie der neuroendokrinen Tumorzellen

Die NE Tumorzellen des PCa gehen selbst unter Androgenentzug nicht in die Apoptose und sind somit potentiell unsterblich.

Der programmierte Zelltod findet im PCa nur in den nicht NE differenzierten Tumorzellen statt

Kastrationsresistentes PCa



Der programmierte Zelltod (detektiert durch die TUNEL Methode ►) ist in den NE Tumorzellen des PCa nicht nachweisbar



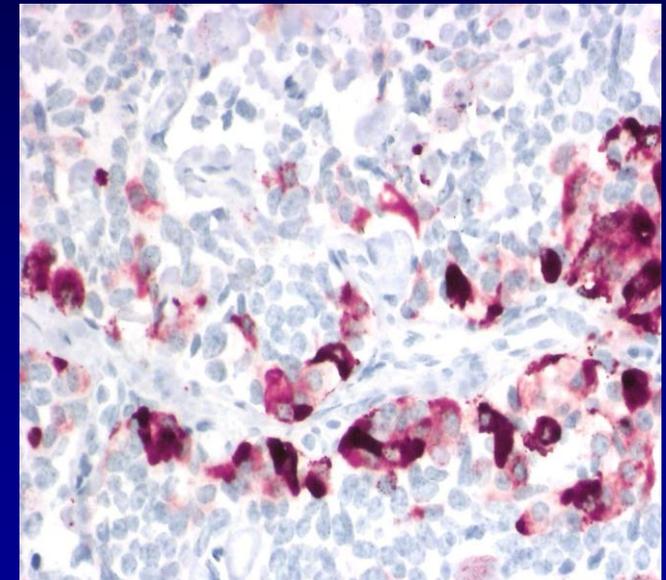
Biologie der neuroendokrinen Tumorzellen

Die NE Tumorzellen sind androgeninsensitive und potentiell unsterbliche Zellpopulationen, die die Tumorzellproliferation parakrin unter Androgenentzug aufrecht erhalten

Ein mögliches therapeutisches Target der NE Tumorzellen ist der Somatostatinrezeptor

Somatostatin – Analoga (Lanreotide®)

- blockieren Somatostatin- R auf den NE Tumorzellen (lokal)
- ▼ IGF Synthese (systemisch)



NE Tumorzellen mit Expression des Somatostatinrezeptor



Prostatakarzinome mit Panethzell- artiger Differenzierung

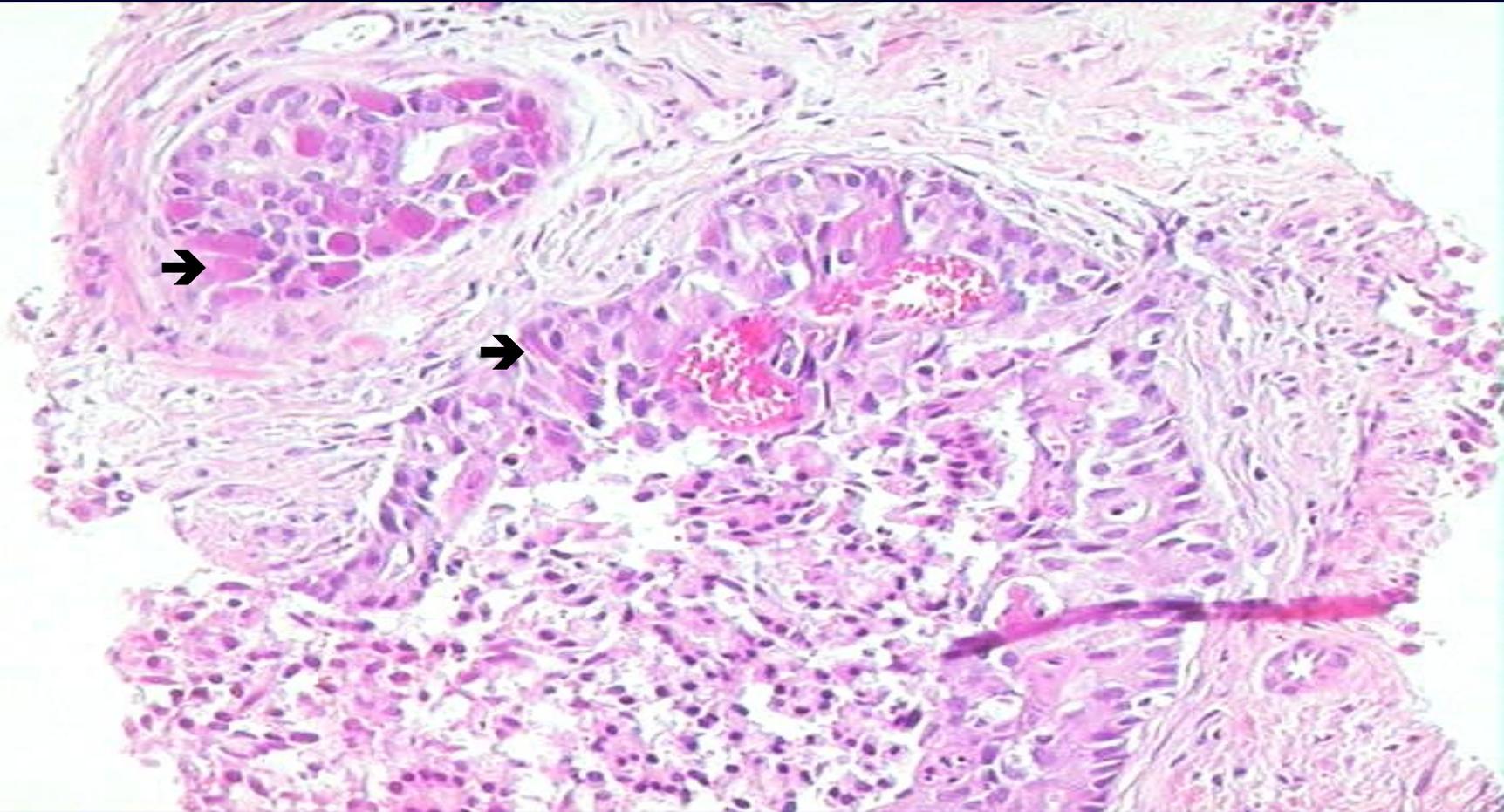
- Die Panethzell- ähnliche Metaplasie ist eine Sonderform der neuroendokrinen Differenzierung, die meistens fokal in gewöhnlichen PCa vorkommt
- Diese Zellen mit eosinophilen Granula sind PSA negativ und GGA positiv
- Man findet sie meistens fokal in Gleason Grad 3, 4 und 5 PCa

Über die Biologie der NE Tumorzellen mit Panethzell- artiger Metaplasie ist wenig bekannt

- Inwieweit diese Tumorzellen die gleichen biologischen Eigenschaften besitzen wie die der gewöhnlichen NE Tumorzellen (siehe oben) ist unbekannt
- Prognostische Bedeutung ist unklar



Prostatakarzinom mit Panethzell- artige Differenzierung



Duktales PCa (Gleason Grad 4) mit Panethzell- ähnlicher Metaplasie →



Karzinoide der Prostata

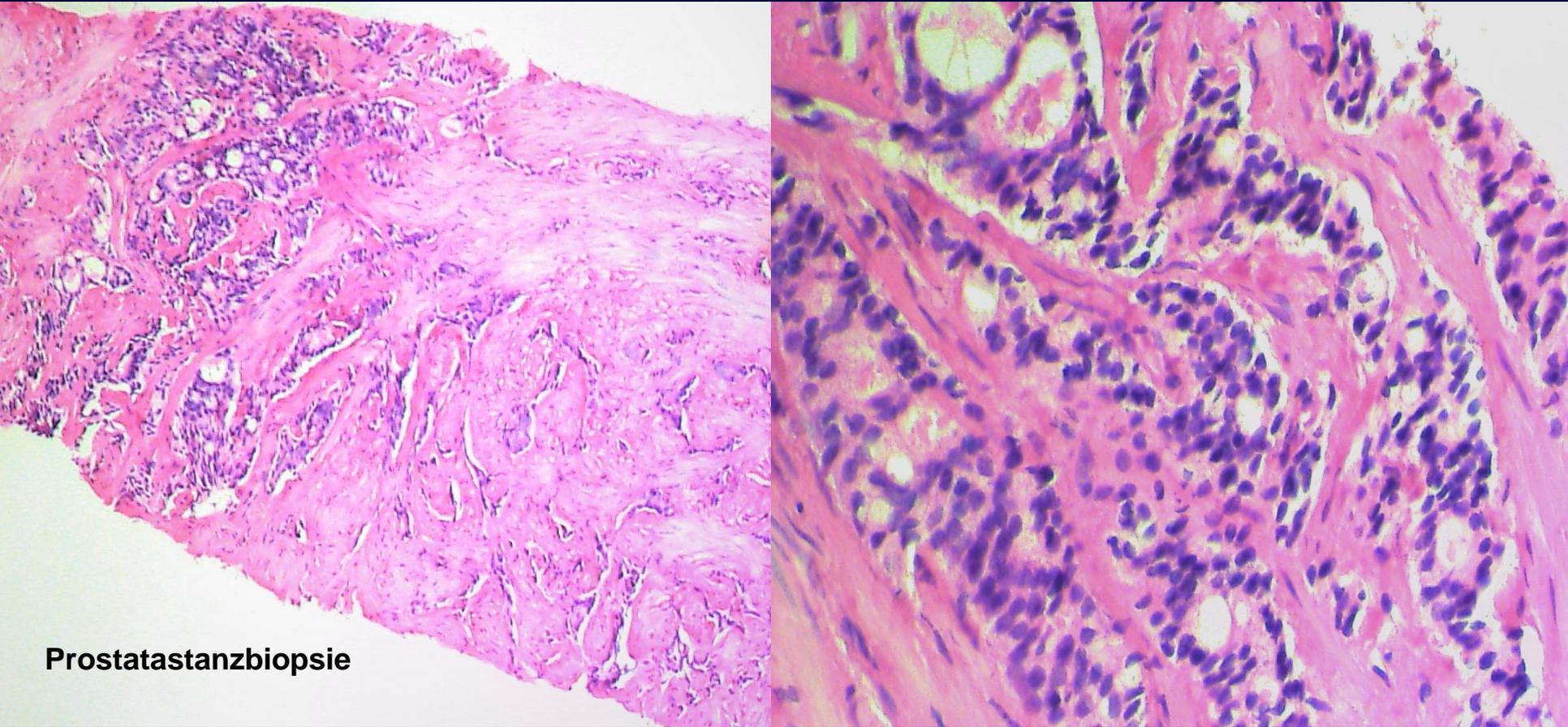
Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor

- **Extrem selten**
- **Die Diagnose erfordert folgende Kriterien:**
 - **Nester, Stränge, uniforme Kerne (Salz und Pfeffer- Muster)**
 - **keine Assoziation mit dem PCa**
 - **im Prostataparenchym gelegen**
 - **CGA positiv/ PSA negativ**

Nach dieser Definition gibt es nur fünf beschriebene Fälle in der Literatur



Karzinoid der Prostata

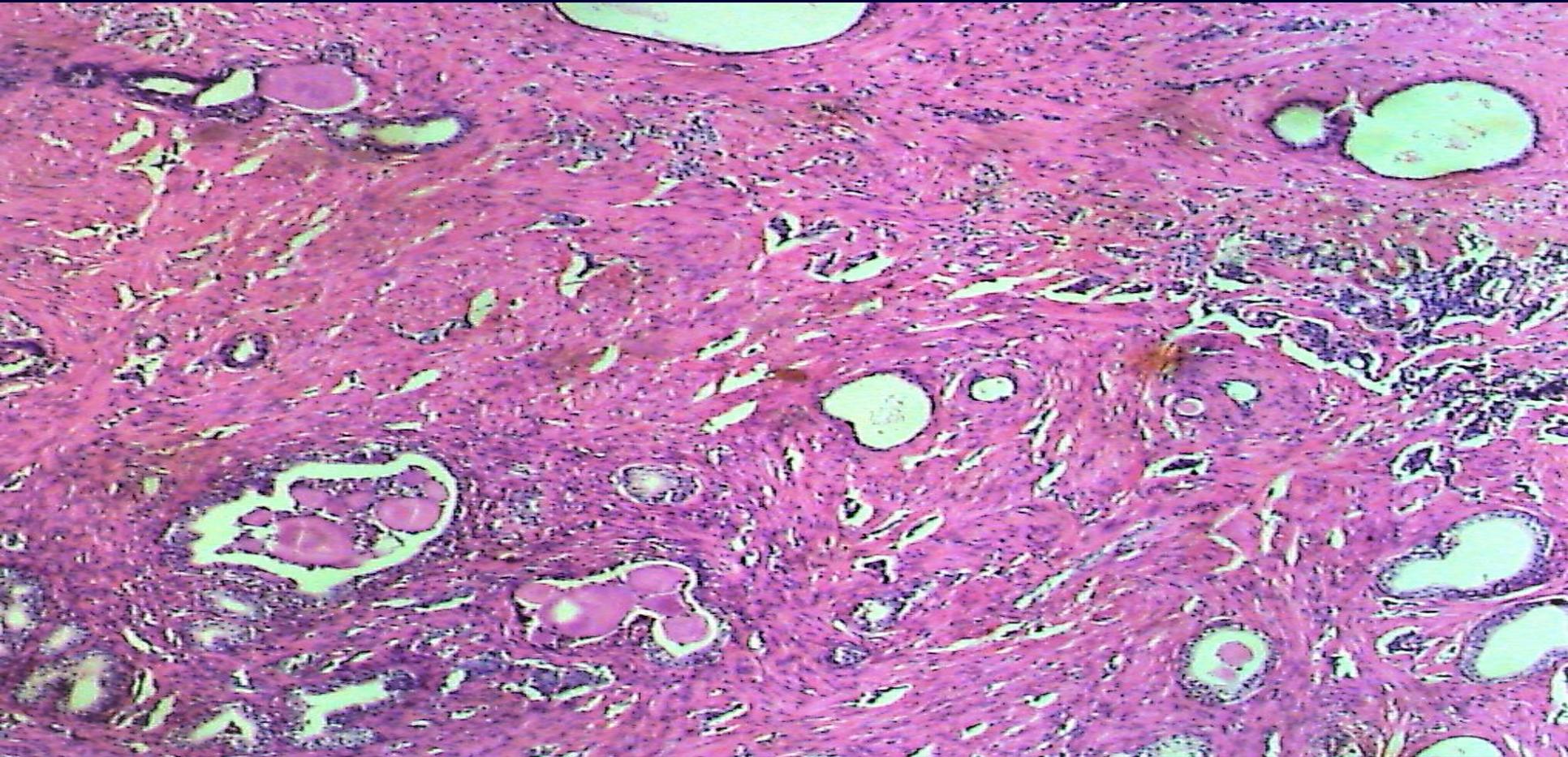


Prostatastanziopsie

Tumor aus adenoiden Strukturen, Strängen und Nester mit monotonen Kernen und fibrosiertem Stroma.
Keine Nukleolen, keine Mitosen.



Karzinoid der Prostata



Gleicher Tumor in der Prostatektomie assoziiert mit benignen Prostatadrüsen. Der Tumor ist scharf begrenzt und misst 1.5 cm



Karzinoid- ähnliche Prostatakarzinome ohne NE Differenzierung

**haben Ähnlichkeiten mit dem Karzinoid
(Nester und Stränge mit uniformen Kernen)**

Differenzialdiagnose

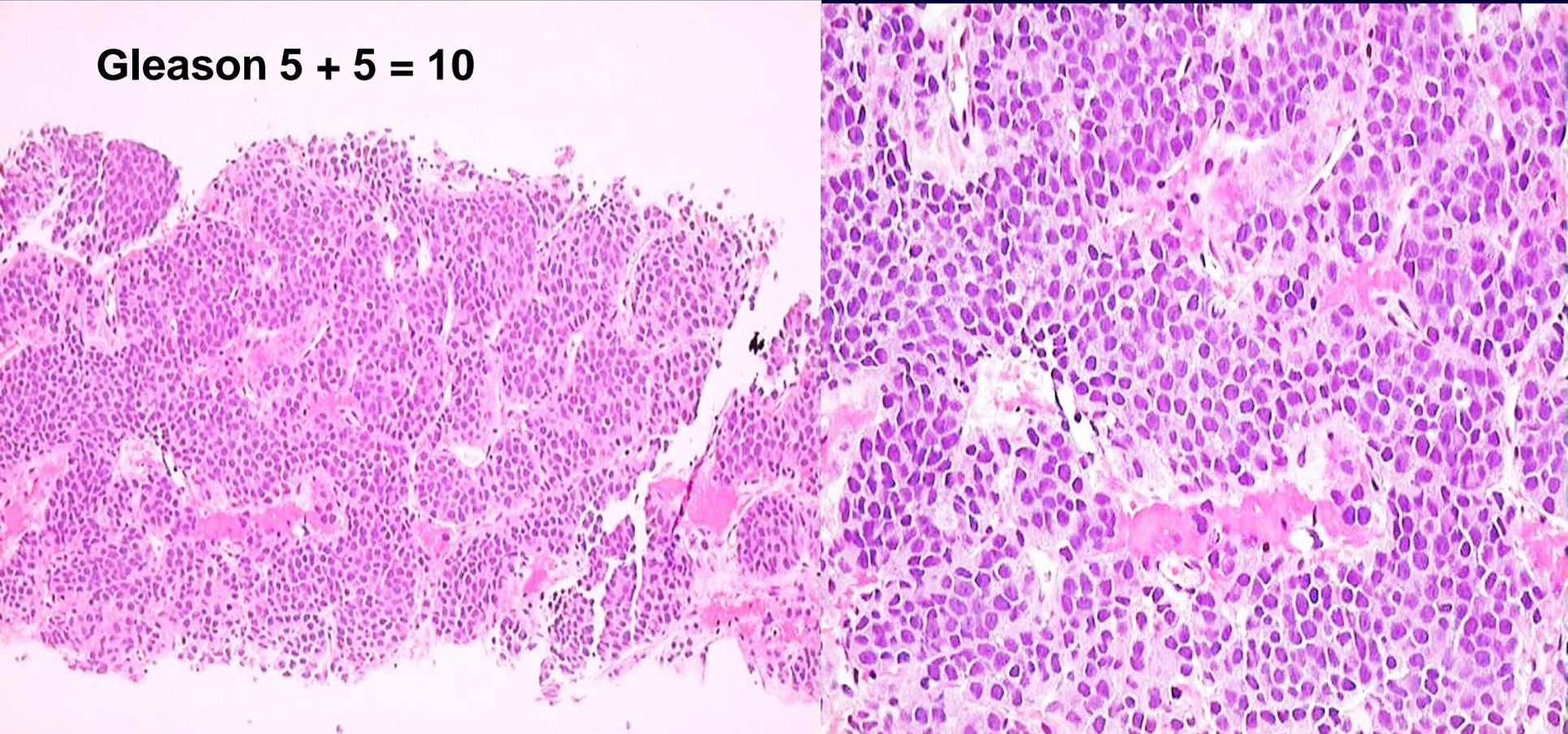
- **PSA/AR positiv**
- **Neuroendokrine Marker sind negativ**

Diese Tumoren verhalten sich wie gewöhnliche PCa mit dem gleichen Gleason Grad



Karzinoid- ähnliches Prostatakarzinom

Gleason 5 + 5 = 10

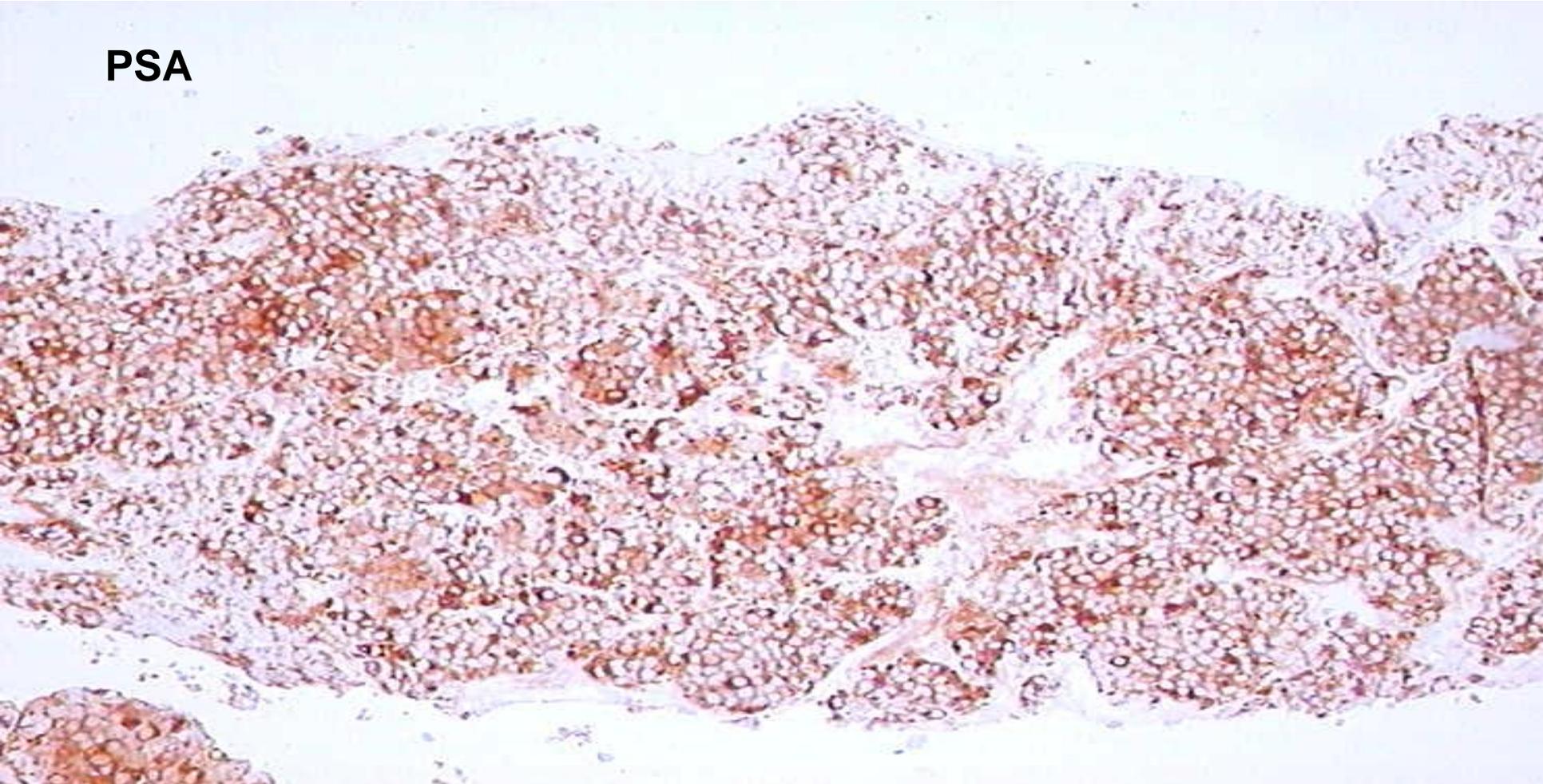


Nester und Stränge. Uniforme Kerne



Karzinoid- ähnliches Prostatakarzinom

PSA



Der Tumor ist PSA positiv und CGA negativ



Karzinoid- ähnliche Prostatakarzinome mit Panethzell- ähnlicher Differenzierung

haben Ähnlichkeiten mit dem Karzinoid

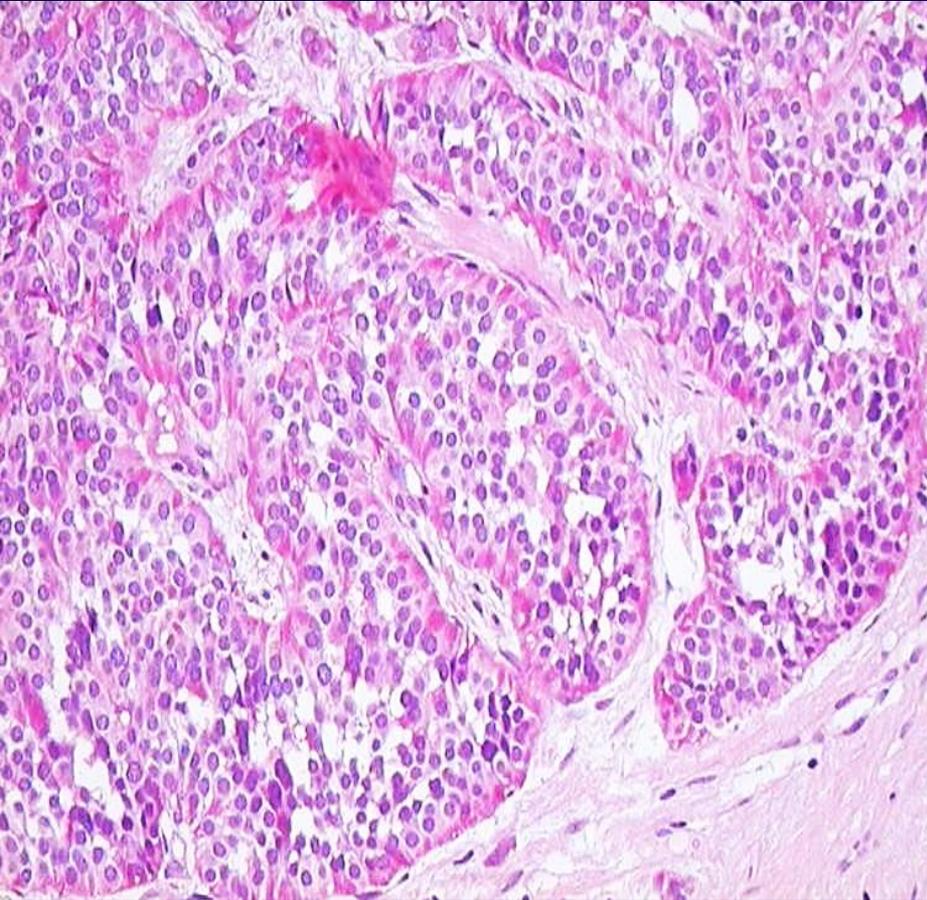
- **Nester, Stränge mit uniformen Kernen und mit Panethzell- ähnlicher Metaplasie**
- **CGA +/- PSA -**

DD: Assoziation mit einem gewöhnlichen PCa (PSA/AR +)

Die soliden Nester und Stränge mit Panethzell- ähnlicher Metaplasie entsprechen stricto sensu dem Gleason Grad 5, verhalten sich aber klinisch offensichtlich nicht derart aggressiv. Es wird daher empfohlen, solide Nester und Stränge mit Panethzell- ähnlicher Metaplasie noch unter den Gleason Grad 4 zu subsumieren



Karzinoid- ähnliches Prostatakarzinom mit Panethzell-ähnlicher Differenzierung



Der Tumorabschnitt hat Ähnlichkeiten mit einem Karzinoid (Nester, Stränge, uniformes Kernbild), ist aber Teil eines gewöhnlichen PCa ohne NE Differenzierung

Karzinoid- ähnliche PCa mit Panethzell- ähnlicher Differenzierung sollten nicht dem Gleason Grad 5, sondern dem Gleason Grad 4 zugeordnet werden



Kleinzellige neuroendokrine (NE) Karzinome der Prostata

50% : primär (de novo)

- **davon 50% biphasisch (kleinzelliges + azinäres PCa)**

50% : sekundär nach Androgenentzug bei PCa

- **Latenzzeit: 1- 300 Monate (\pm 25 Monate)**

aggressiver klinischer Verlauf:

mediane ÜLR: 19 Monate

5 Jahre ÜLR: 15%



Kleinzellige neuroendokrine (NE) Karzinome der Prostata

- Stark hyperchromatische Kerne ohne Nukleolen
- Kaum abgrenzbares Zytoplasma
- Mitosen, Apoptosen
- Oat cell type
- Intermediate cell type: Kerne wenige dicht, kleine Nukleolen
 - CGA* +
 - Synaptophysin* +
 - CD56* +
 - PSA/AR -
 - TTF-1 + (> 50%)
 - HMW, p63 + (25%- 35%)

* Einer der drei NE Marker sollten positiv sein

50% azinäre Komponente (PCa) PSA/AR +



Kleinzellige neuroendokrine (NE) Karzinome der Prostata

Typisches klinisches Szenario

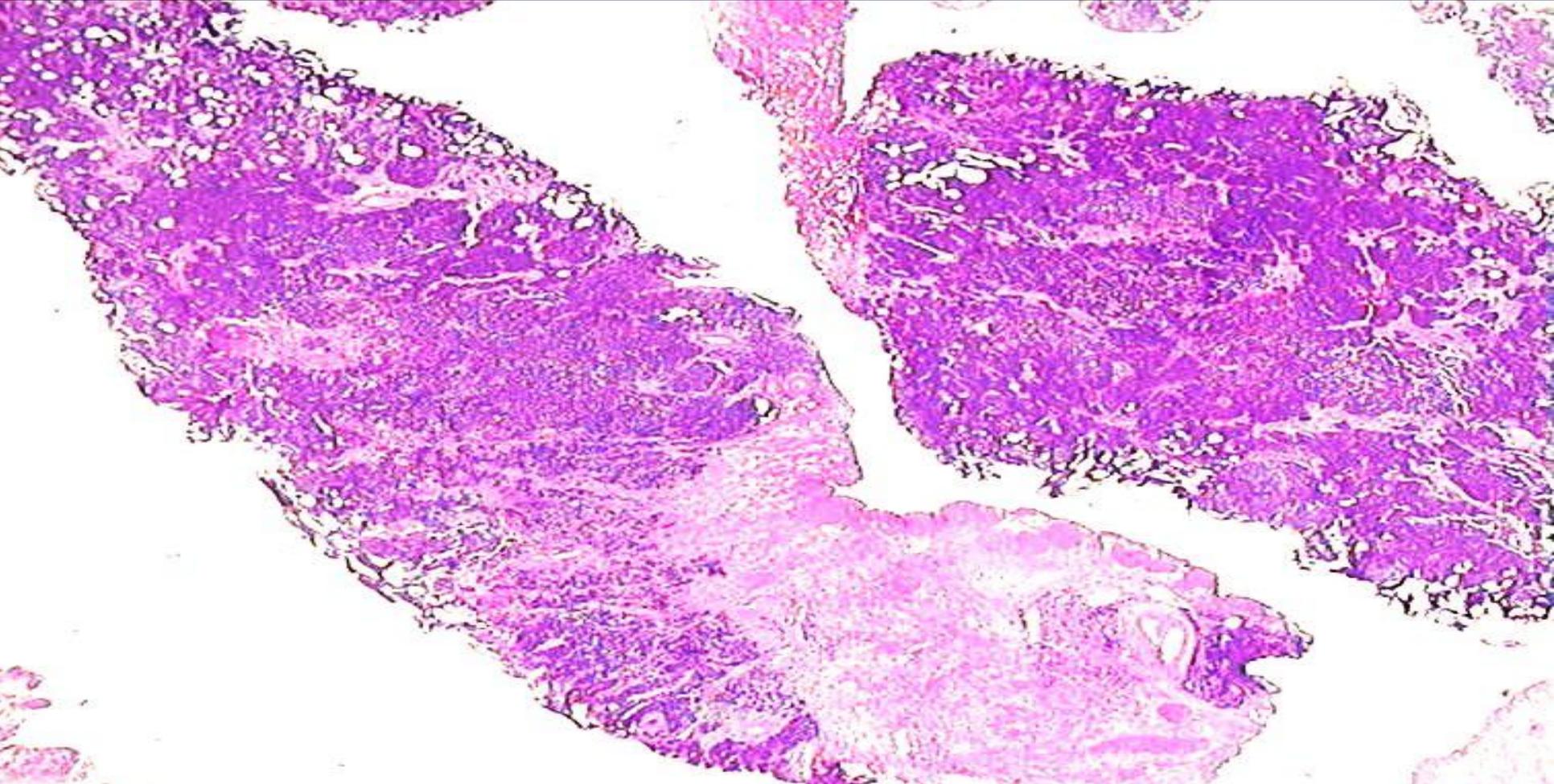
**PCa unter Androgenentzug mit
ungewöhnlicher Metastasierung**

- Osteolytische Knochenmetastasen**
- Weichteilmetastasen**
- Organmetastasen (Leber, Magen- Darm)**

und das bei geringer PSA Erhöhung und hohen CGA Serumwerten



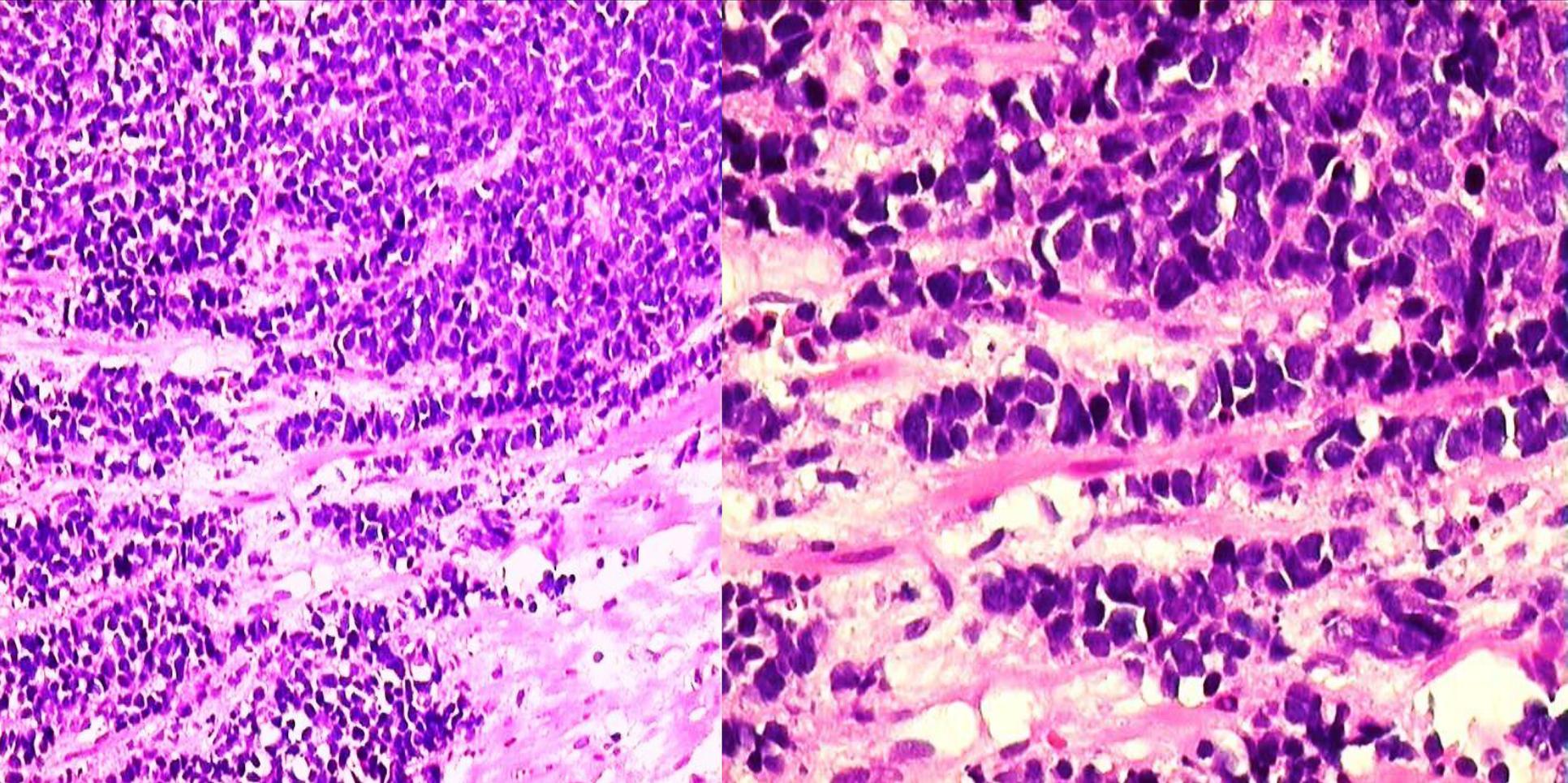
Kleinzelliges neuroendokrines (NE) Karzinom der Prostata



TUR mit einem undifferenzierten kleinzelligen Tumor



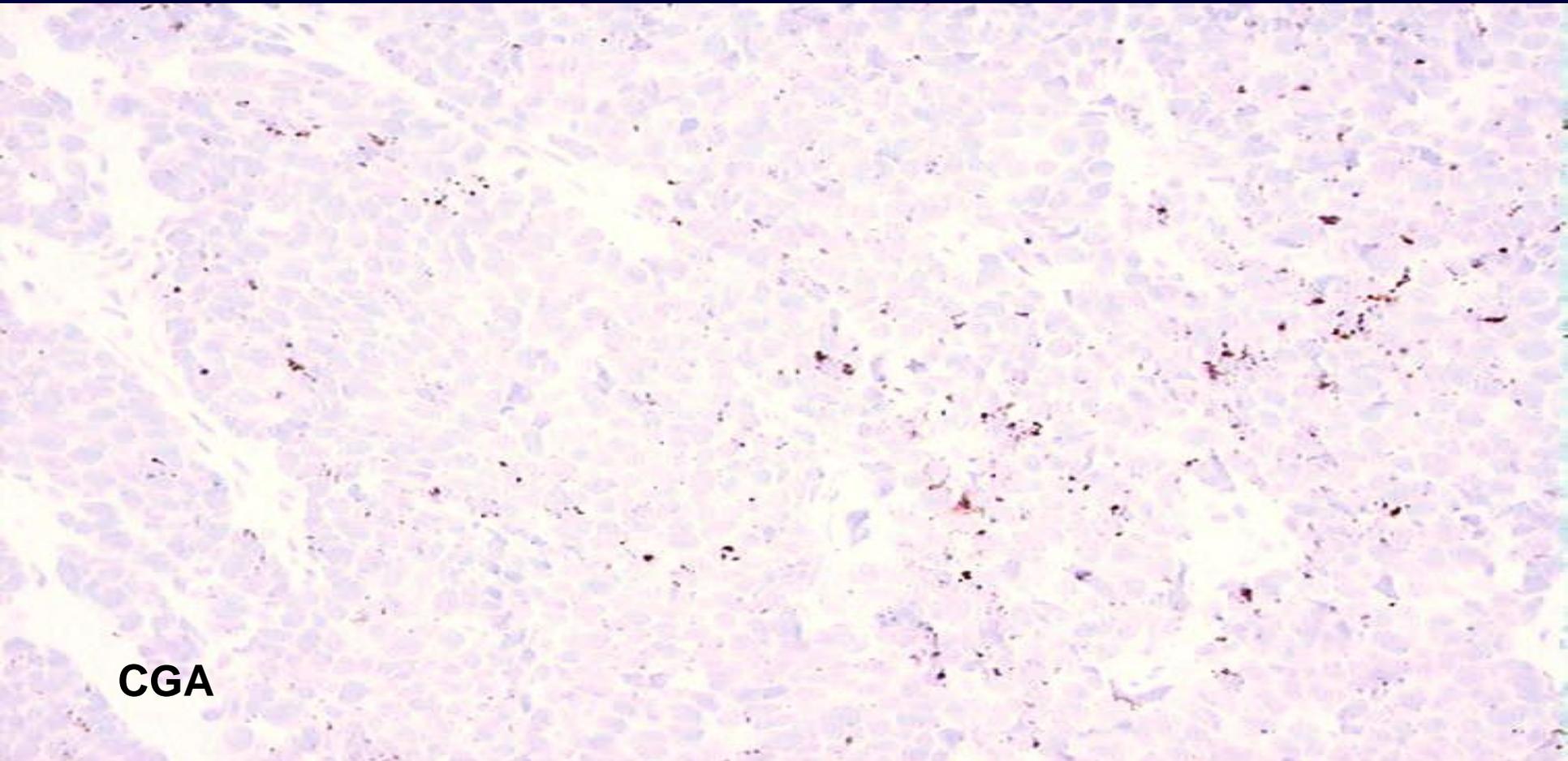
Kleinzelliges neuroendokrines (NE) Karzinom der Prostata



Tumorzellen mit stark hyperchromatischen Kernen ohne Nukleolen und kaum abgrenzbarem Zytoplasma



Kleinzelliges neuroendokrines (NE) Karzinom der Prostata

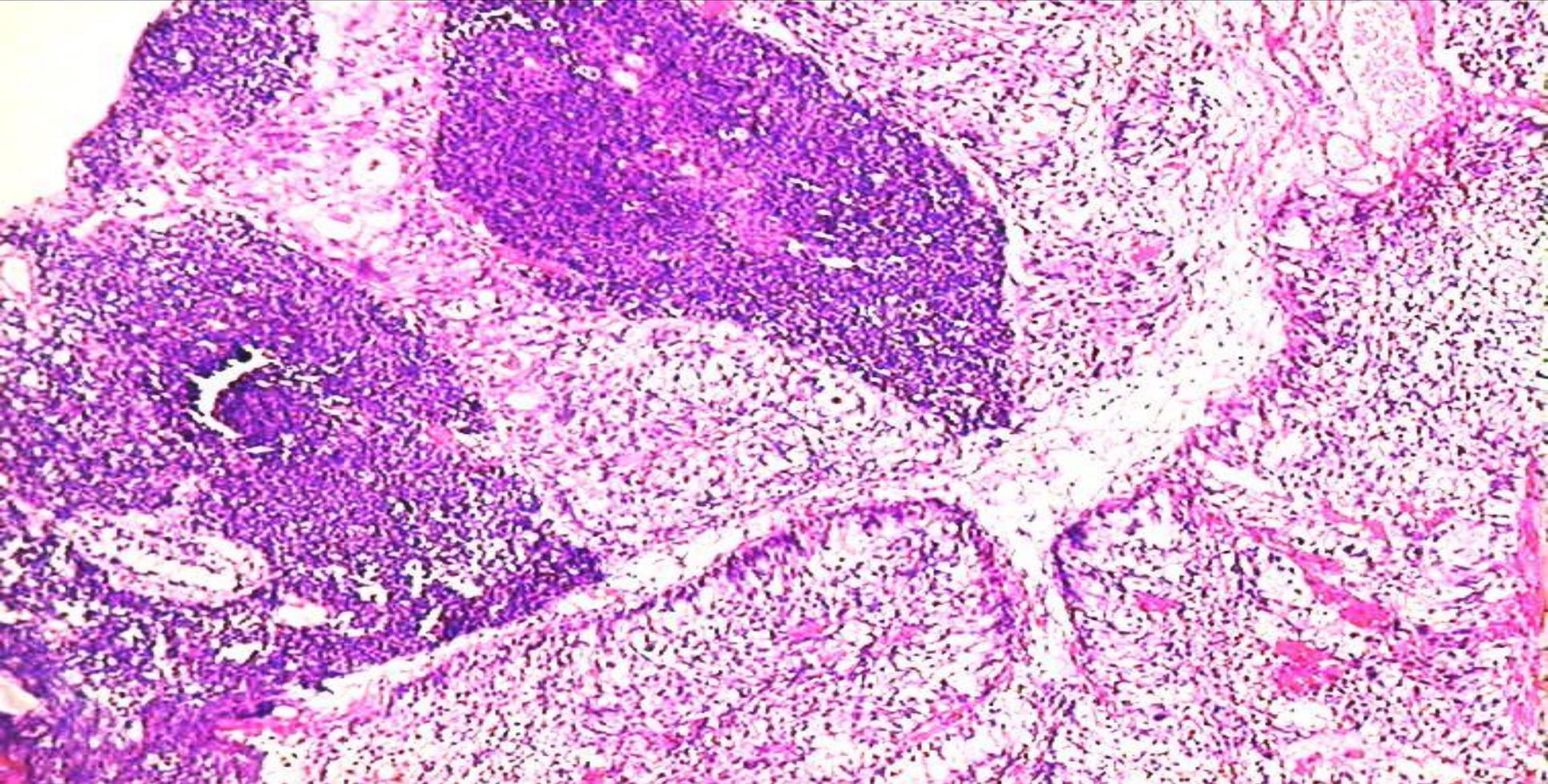


CGA

NE Marker zeigen typischerweise eine punktförmige (dot-like) Immunreaktion



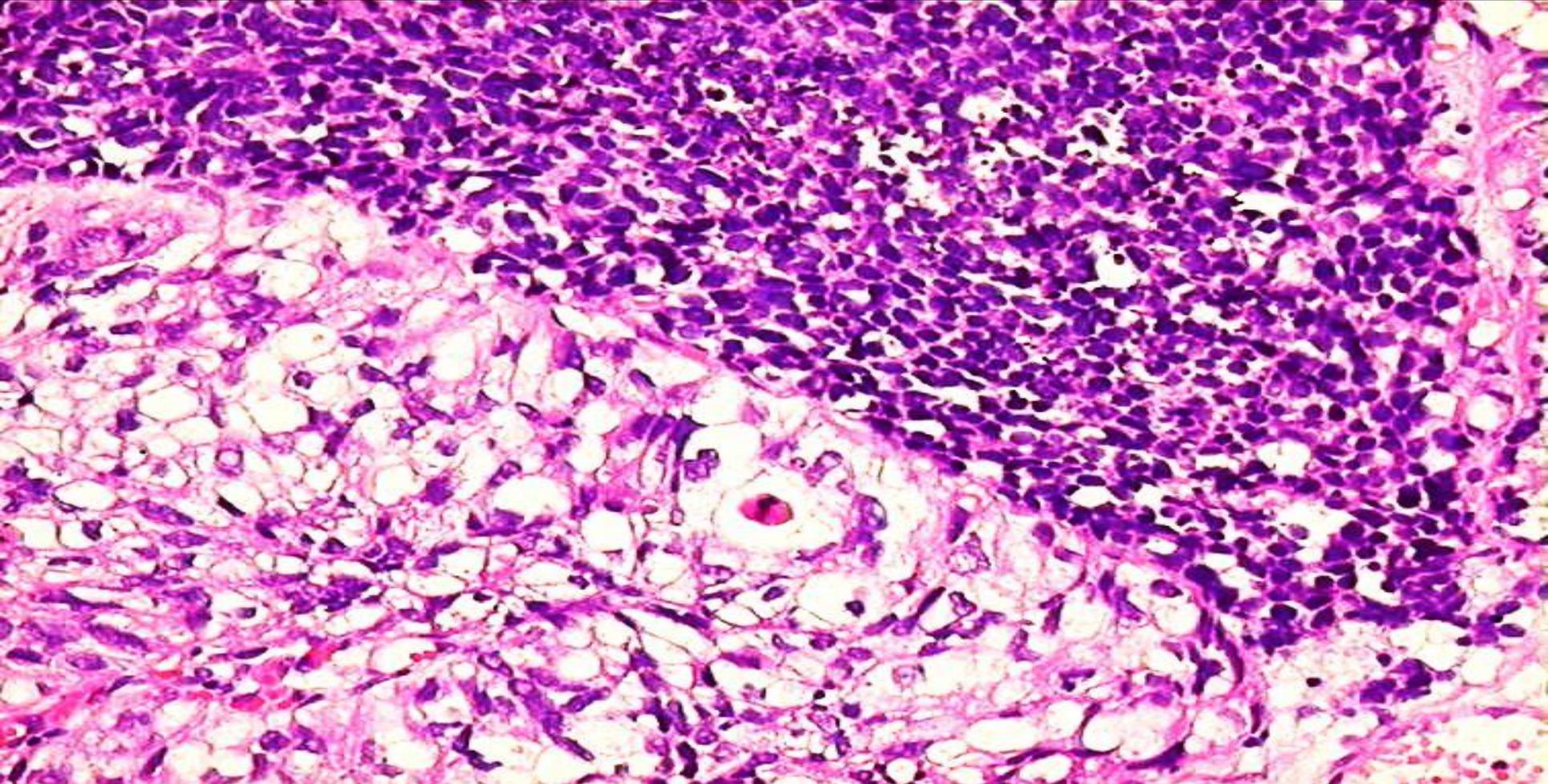
Biphasisches kleinzelliges NE Karzinom der Prostata mit glandulärer Komponente



Beide Komponenten sind scharf voneinander getrennt



Biphasisches kleinzelliges NE Karzinom der Prostata mit glandulärer Komponente

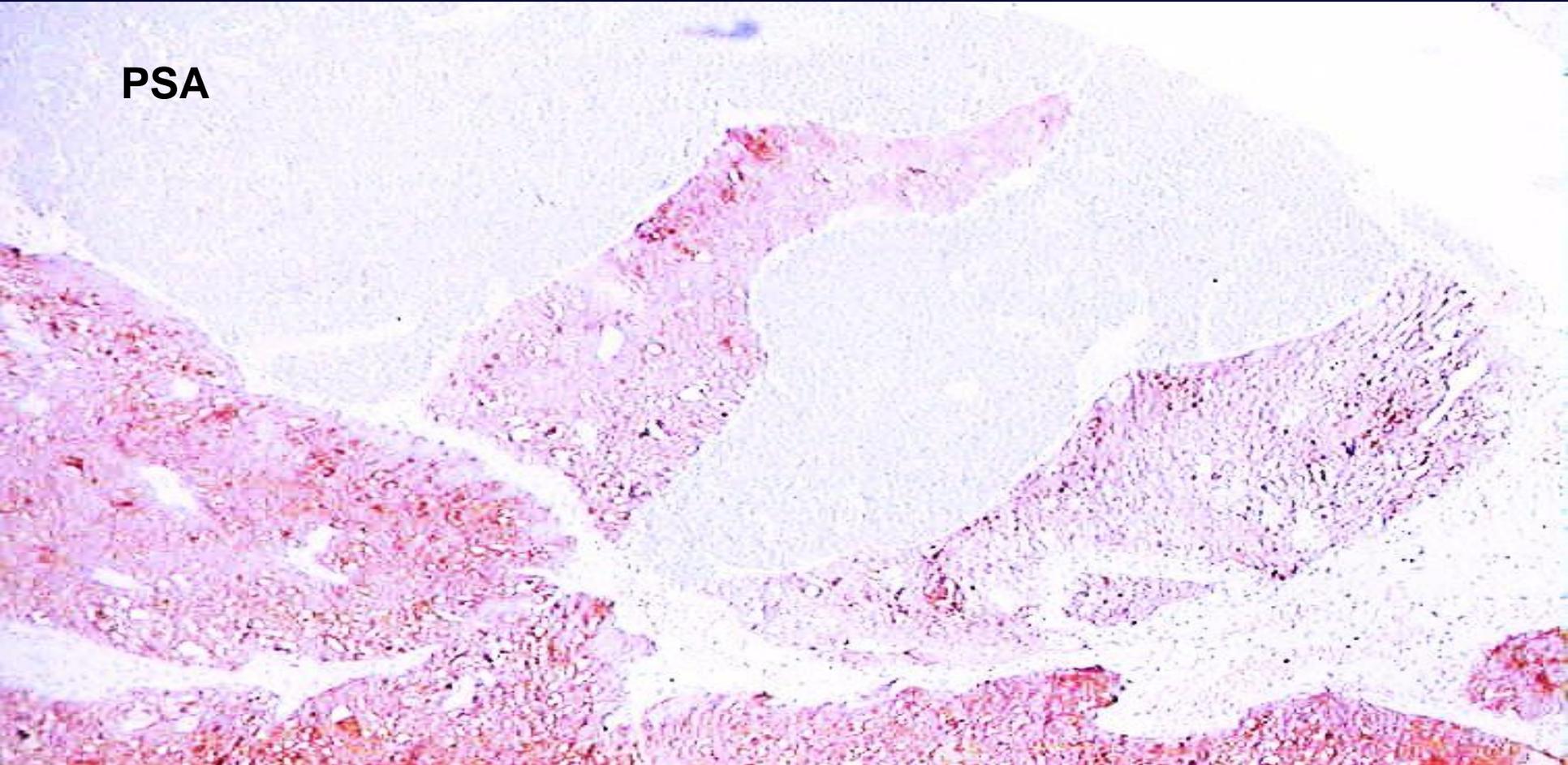


Hellzellige azinäre und kleinzellige NE Komponente



Biphasisches kleinzelliges NE Karzinom der Prostata mit glandulärer Komponente

PSA



PSA ist positiv in der hellzelligen azinären Komponente und negativ in dem kleinzelligen NE Anteil



Kleinzellige neuroendokrine (NE) Karzinome der Prostata

Differentialdiagnose

kleinzellige (NE) Karzinome der Harnblase
Metastasen (Lunge etc.)

- **Typische PCa Komponente (50%) : PSA/AR +**
- **Z. n. Androgenentzugstherapie**
- **Cave: TTF-1 Positivität: > 50% der kleinzelligen PCa sind positiv**
- **ERG: negativ (obwohl 50% der kleinzelligen PCa die TMPRSS2- ERG Fusion in der FISH aufweisen. Ein möglicher Grund für die ERG Negativität ist das Fehlen des Androgenrezeptors**
- **NKX3.1 (Androgen- regulierter Transkriptionsfaktor): negativ**



Großzellige neuroendokrine (NE) Karzinome der Prostata

Sehr selten (Einzelfallbeschreibungen)

- 6 von 7 Fällen waren sekundär nach längerem Androgenentzug bei PCa

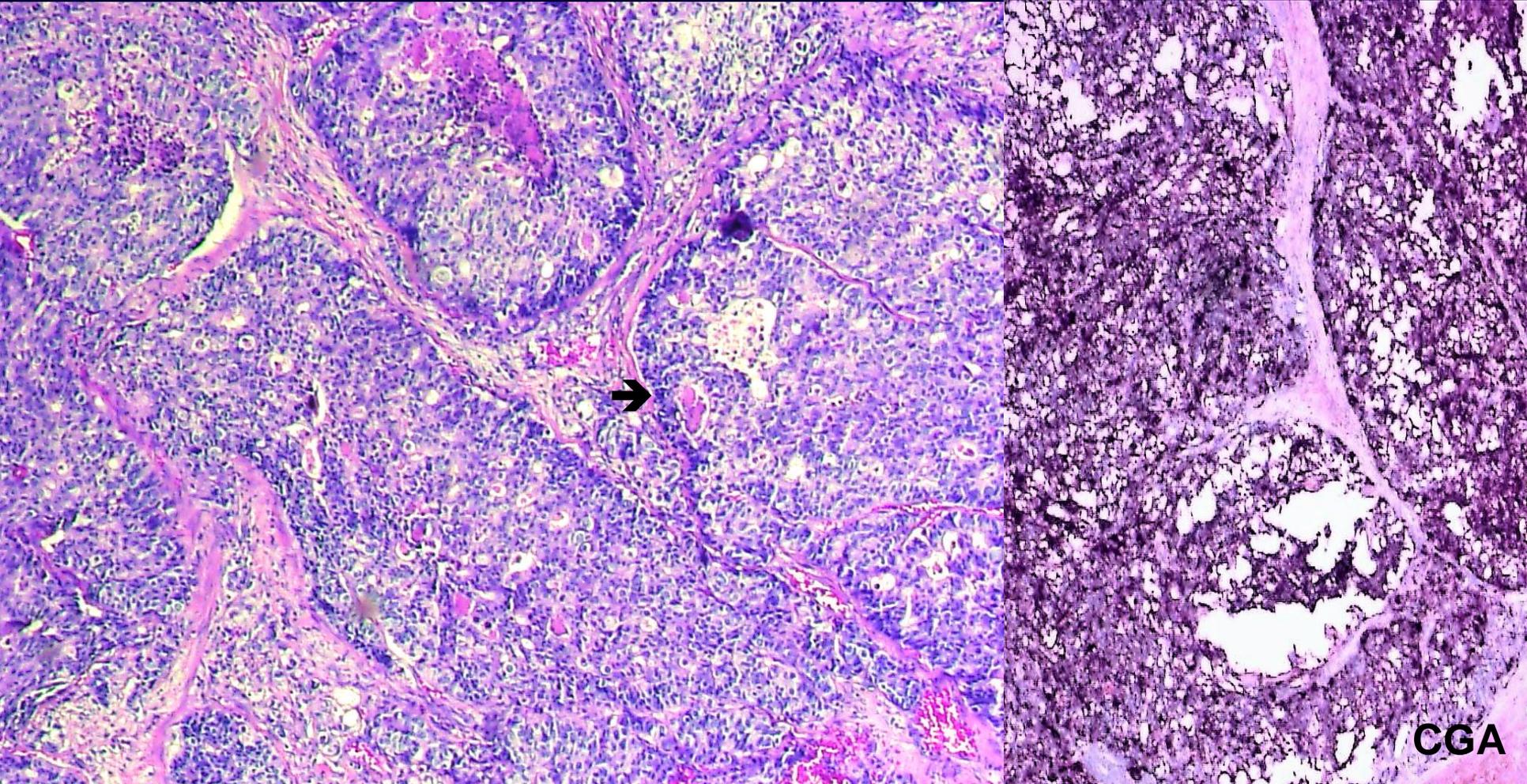
Große solide Nester (mit Nekrosen) und Stränge. Breiter Zytoplasmasaum, periphere Palisadenstellung der Kerne, große Kerne mit prominenten Nukleolen

**CGA, Synaptophysin, CD56 positiv, PSA/ AR negativ
MIB-1 > 50%**

**aggressiver klinischer Verlauf
mediane ÜLR: 19 Monate**



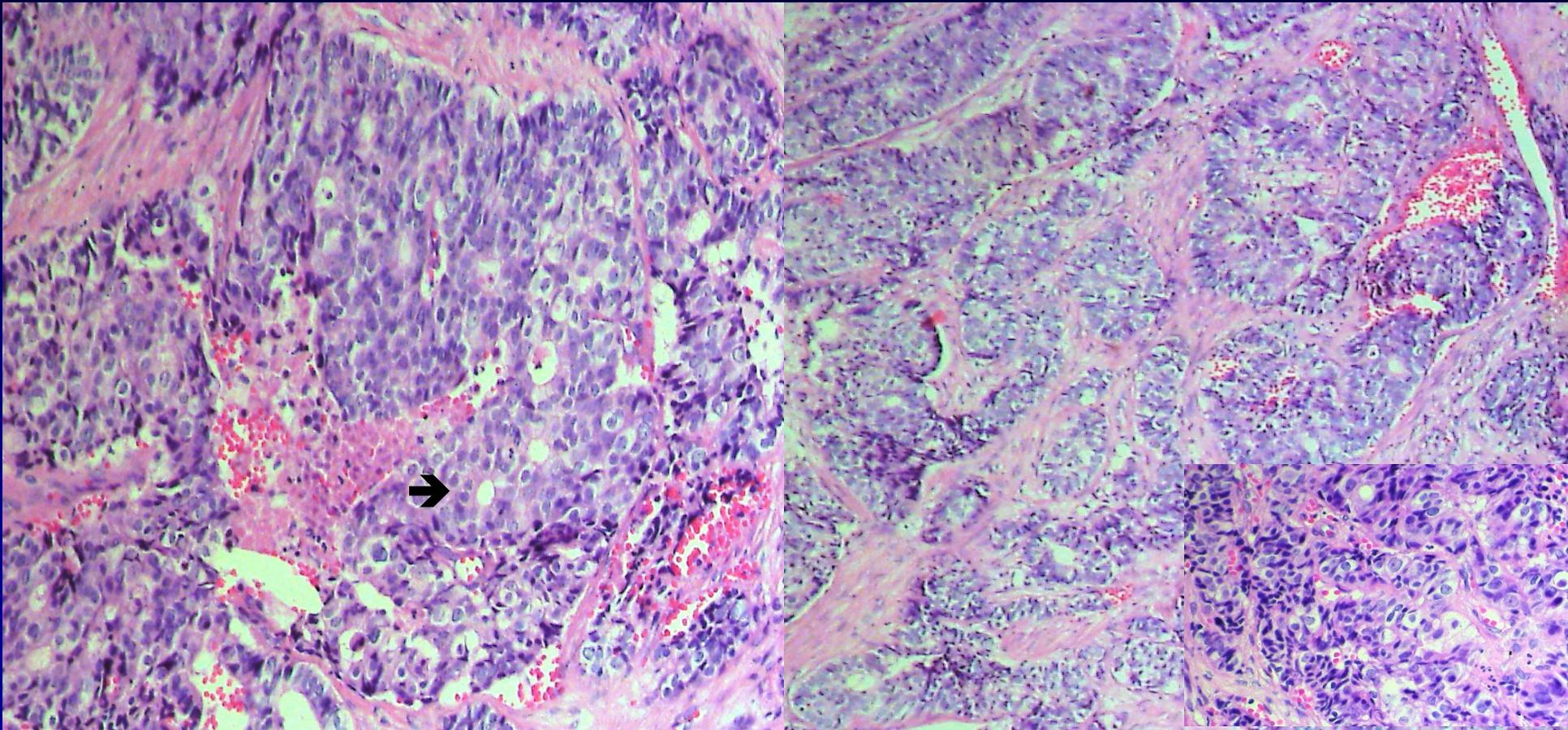
Großzelliges neuroendokrines (NE) Karzinome der Prostata



Solider großzelliger Tumor der Prostata mit Nekrosen, Palisadenstellung der Kerne (→) und Expression von Chromogranin A



Großzelliges neuroendokrines (NE) Karzinome der Prostata



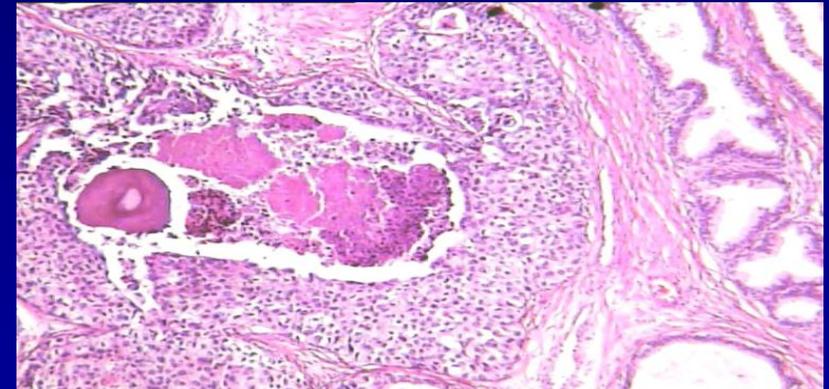
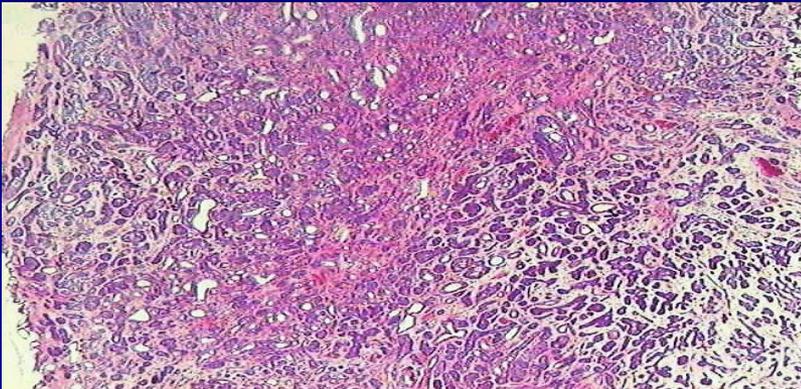
Organoide Strukturen mit Rosetten (→), Palisadenstellung der Kerne und großlaibigen Tumorzellen mit Nukleolen



Andere Tumoren der Prostata

Basalzelltumoren der Prostata

Urothelkarzinome der Prostata





Basalzellläsionen der Prostata

- Basalzellhyperplasien
- Basalzelladenome
(Basalzellmarker und PSA sind positiv)
- **Basaloide und adenoid- zystische Tumoren der Prostata**
- **Basalzellkarzinome** (beachte Malignitätskriterien)
(Basalzellmarker sind fokal positiv, PSA negativ)

extrem selten

wenig klinisch gut dokumentierte Fälle

potentiell maligne (Lokalrezidive, letaler Verlauf)



Basaloide und adenoid- zystische Tumoren der Prostata

Wachstumsmuster

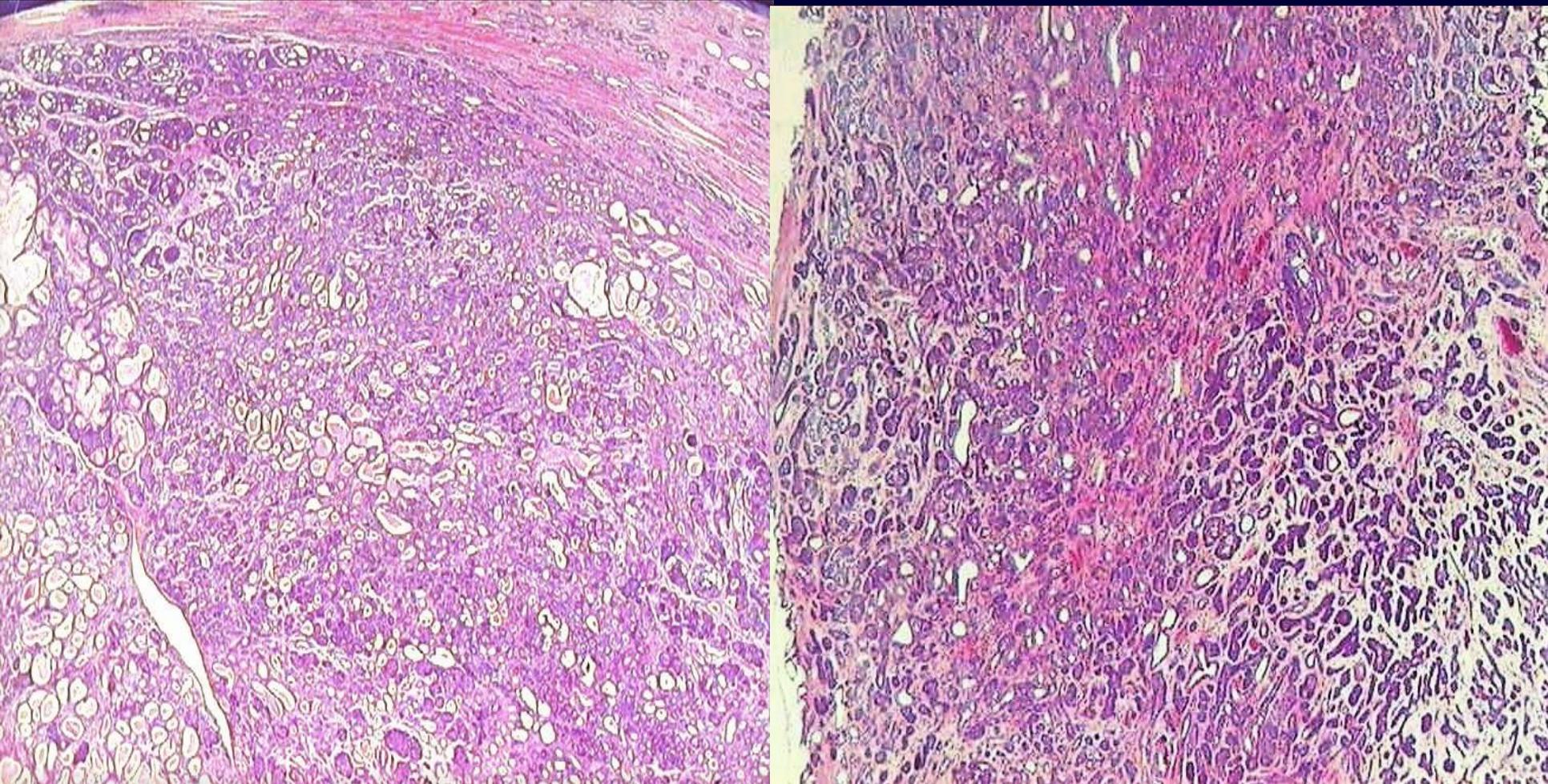
- infiltrativ
- basaloide Nester und Stränge
- solide
- adenoid- zystisch (Muzin, BM)

PSA: negativ!

Basalzellmarker: fokal positiv



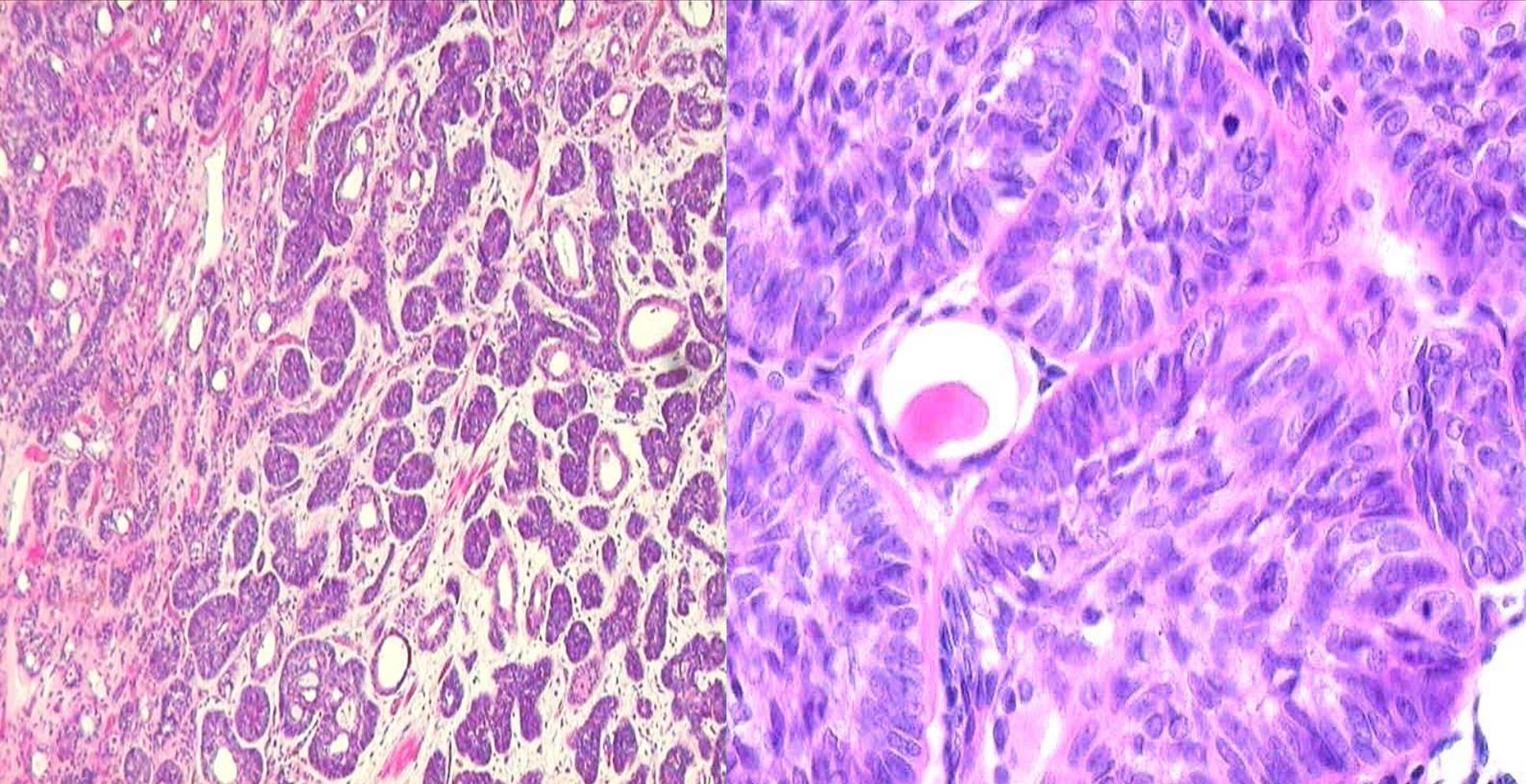
Basaloide und adenoid- zystischer Tumor der Prostata



Nodulärer Tumor aus basaloiden und adenoiden Strukturen



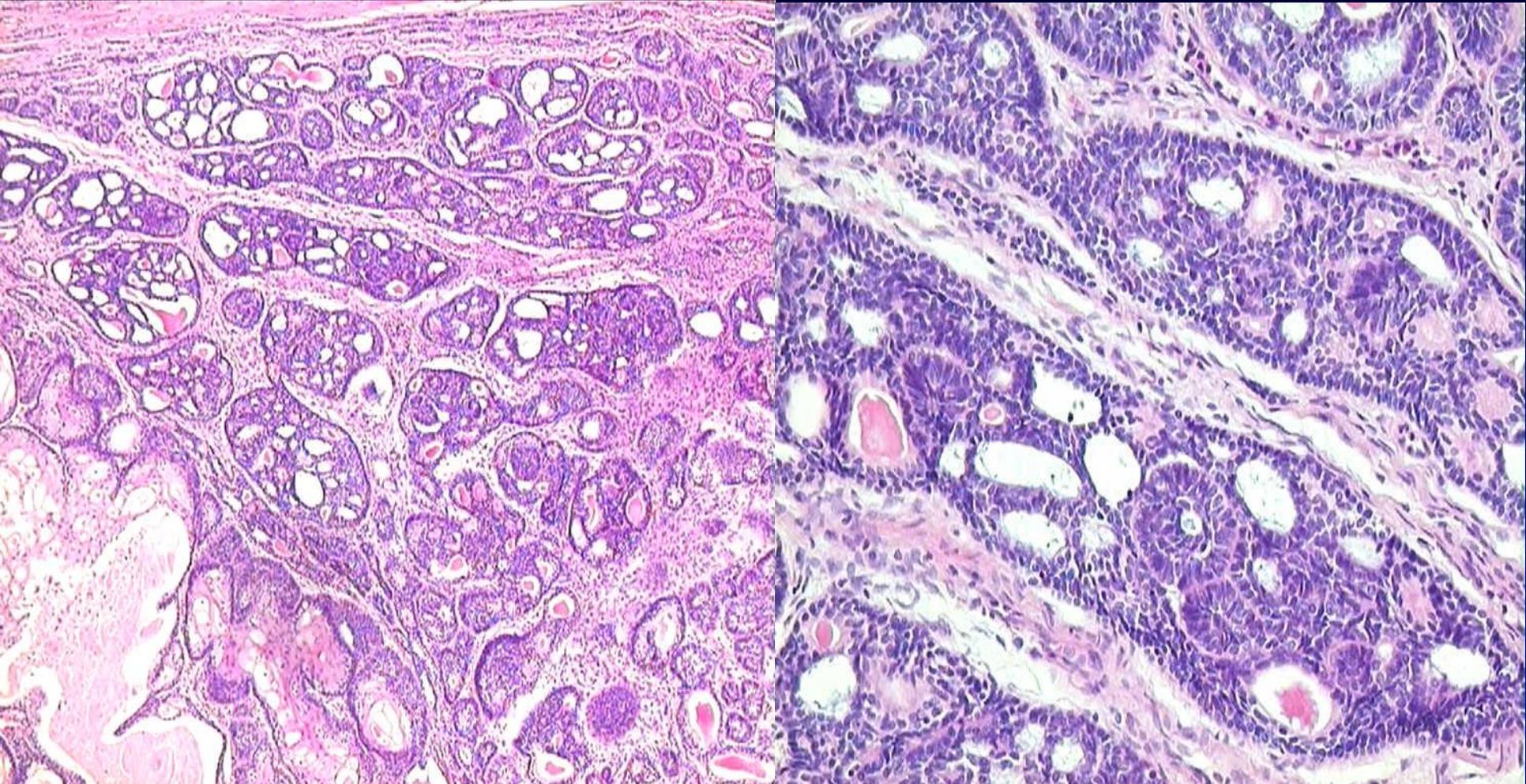
Basaloide und adenoid- zystischer Tumor der Prostata



Basaloide Nester mit deutlicher Basalmembran und radiär angeordneten Kernen



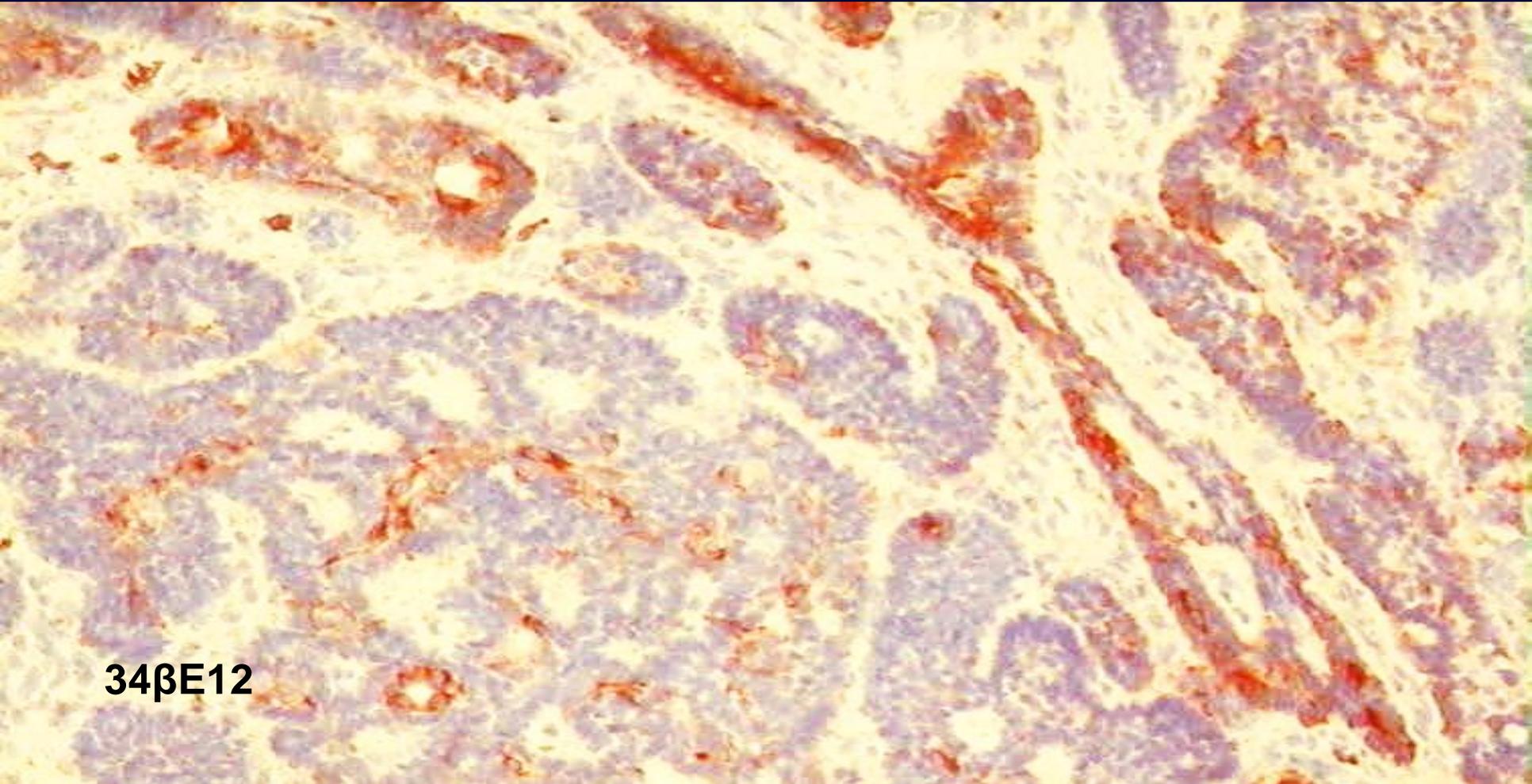
Basaloide und adenoid- zystischer Tumor der Prostata



Adenoid- zystische Wachstumsmuster und zellreiches Stroma



Basaloider und adenoid- zystischer Tumor der Prostata

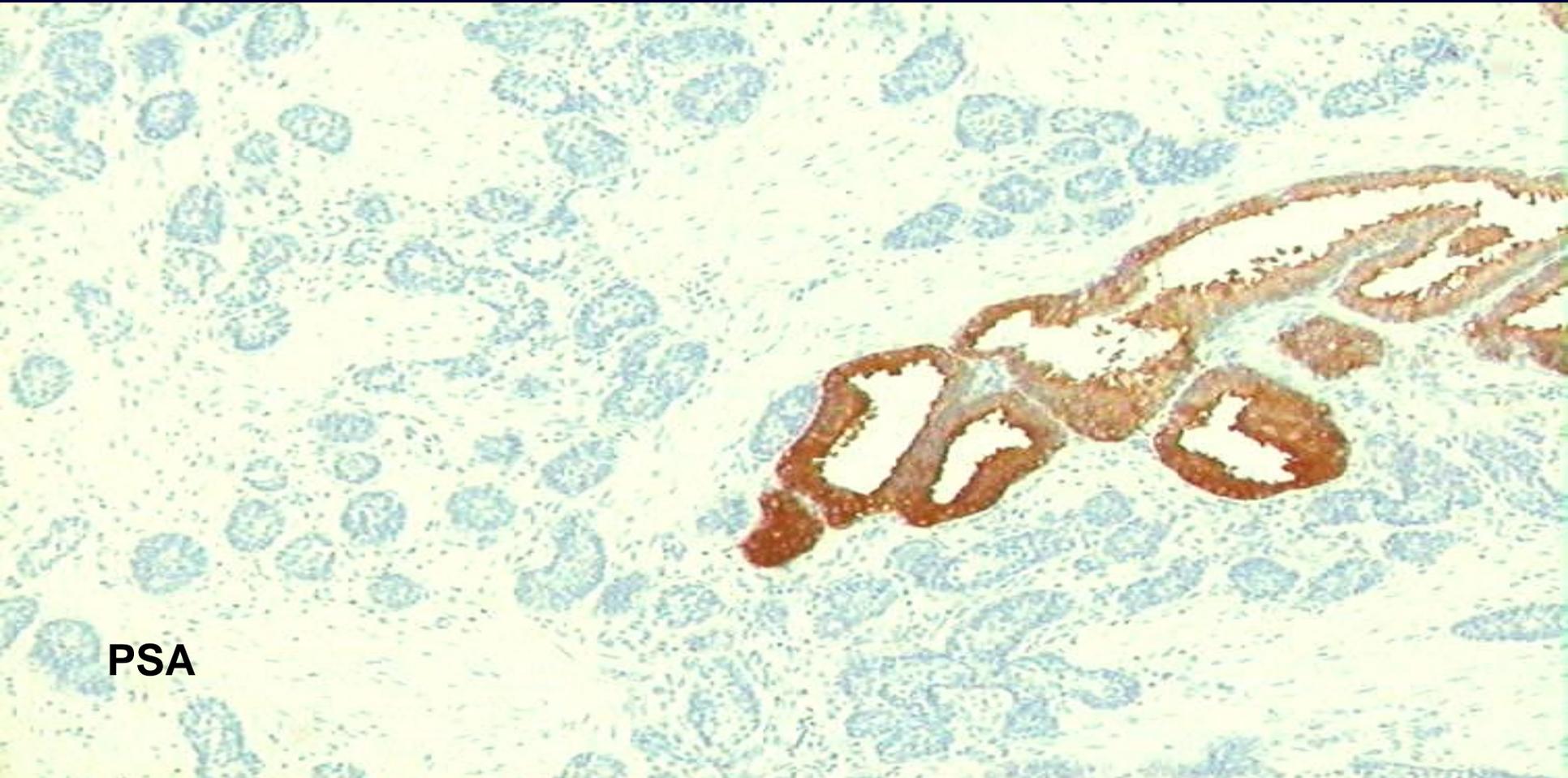


34 β E12

Basalzellmarker sind teils nur fokal positiv



Basaloider und adenoid- zystischer Tumor der Prostata



PSA

PSA ist komplett negativ



Basaloide und adenoid- zystische Tumoren

Malignitätskriterien

- große solide Nester mit zentralen Nekrosen
- extraprostatiche Tumorausdehnung
- Nervenscheideninvasionen
- Lymph- und Blutgefäßeinbrüche

Bei Fehlen dieser Kriterien sollte man die Diagnose eines Basalzellkarzinoms vermeiden



Basalzellkarzinom der Prostata (Stand 2015)

- **Neun klinisch dokumentierte Fälle
(Verlaufskontrolle 44 Monate)**
- **Vier Lokalrezidive, ein letaler Verlauf**
- **56% PTEN Verlust, 67% EGF-R Überexpression**
- **→ Basalzellkarzinome sind potentiell aggressive Tumore**



Urothelkarzinome der Prostata

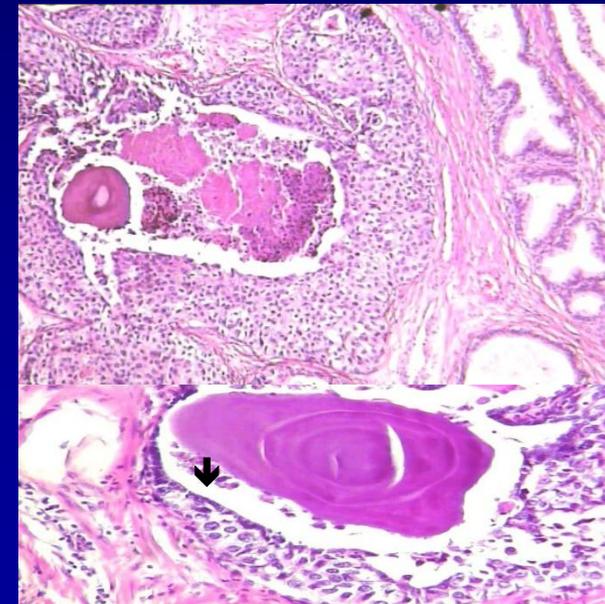
Etwa 1% aller Karzinome der Prostata

Intraduktale Urothelkarzinome

DD: intraduktale Prostatakarzinome (IDPCa)

Für ein Urothelkarzinom sprechen:

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





Urothelkarzinome der Prostata

Invasive Urothelkarzinome

DD: Gleason score 9-10 Prostatakarzinome

Für ein Urothelkarzinom sprechen:

- **zytoplasmareiche, eosinophile (angedeutet squamöse) Tumorzellen**
- **gesteigerte Kernanaplasie und Mitoserate**
- **desmoplastische und entzündliche Stromareaktion**

Für die Diagnose braucht man die IHC!

Mediane ÜLR: 17- 29 Monate



Urothelkarzinome der Prostata

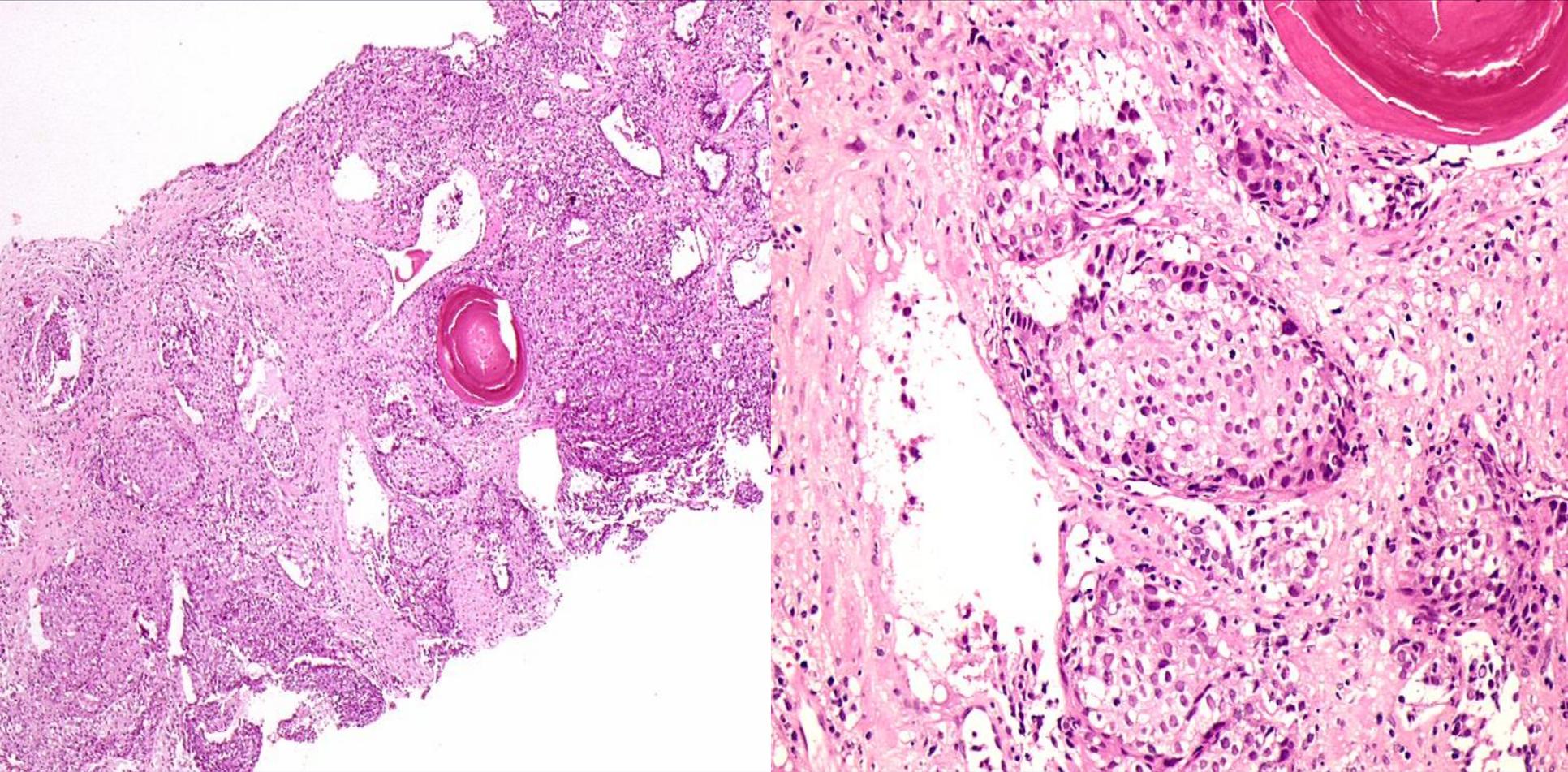
Immunhistochemische Kriterien

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

- **34βE12, p63 (50% positiv)**
- **PSA/AR negativ**
- **NKX3.1 negativ**



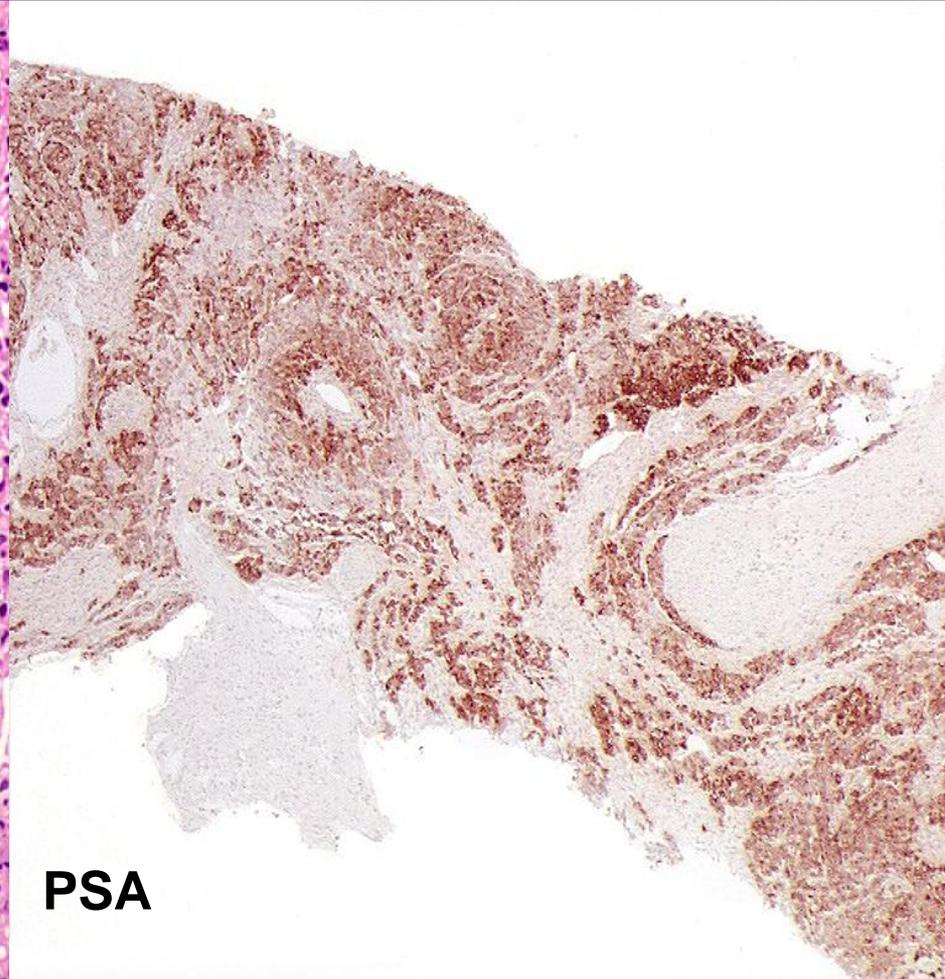
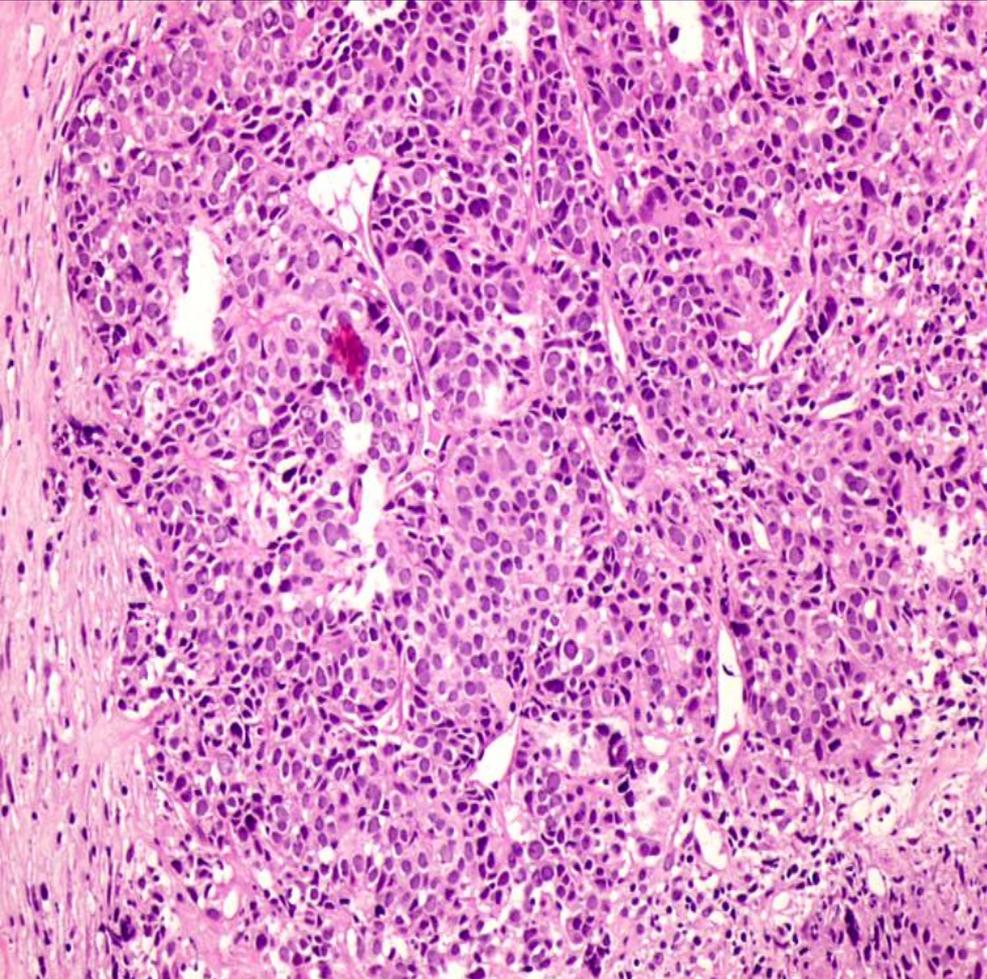
Urothelkarzinom oder PCa?



Solide Infiltrate mit eosinophilem Zytoplasma und angedeuteter squamöser Differenzierung



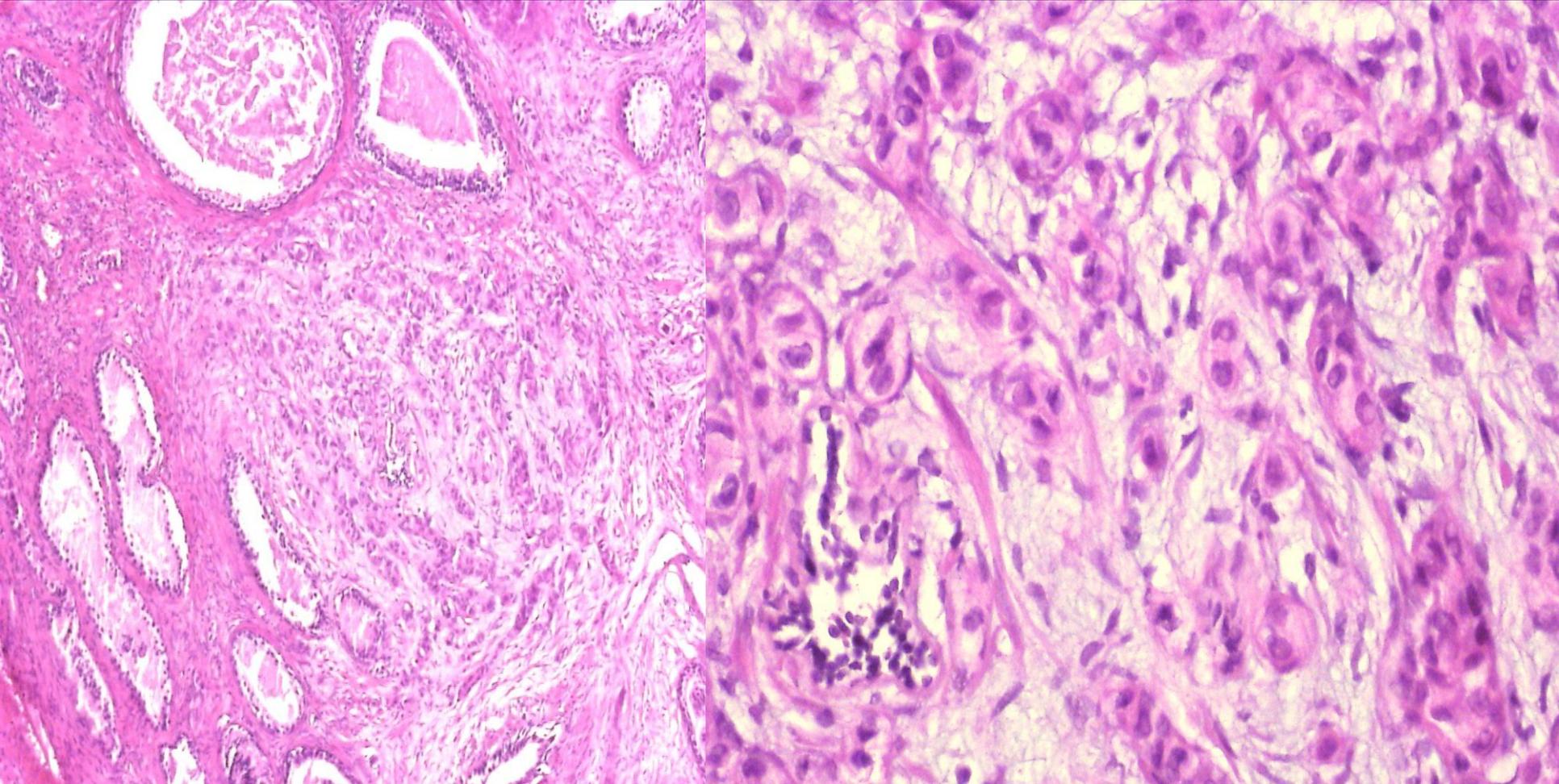
Prostatakarzinom, Gleason 5 + 5 = 10



Urothelkarzinom- ähnliches PCa mit Expression von PSA/AR



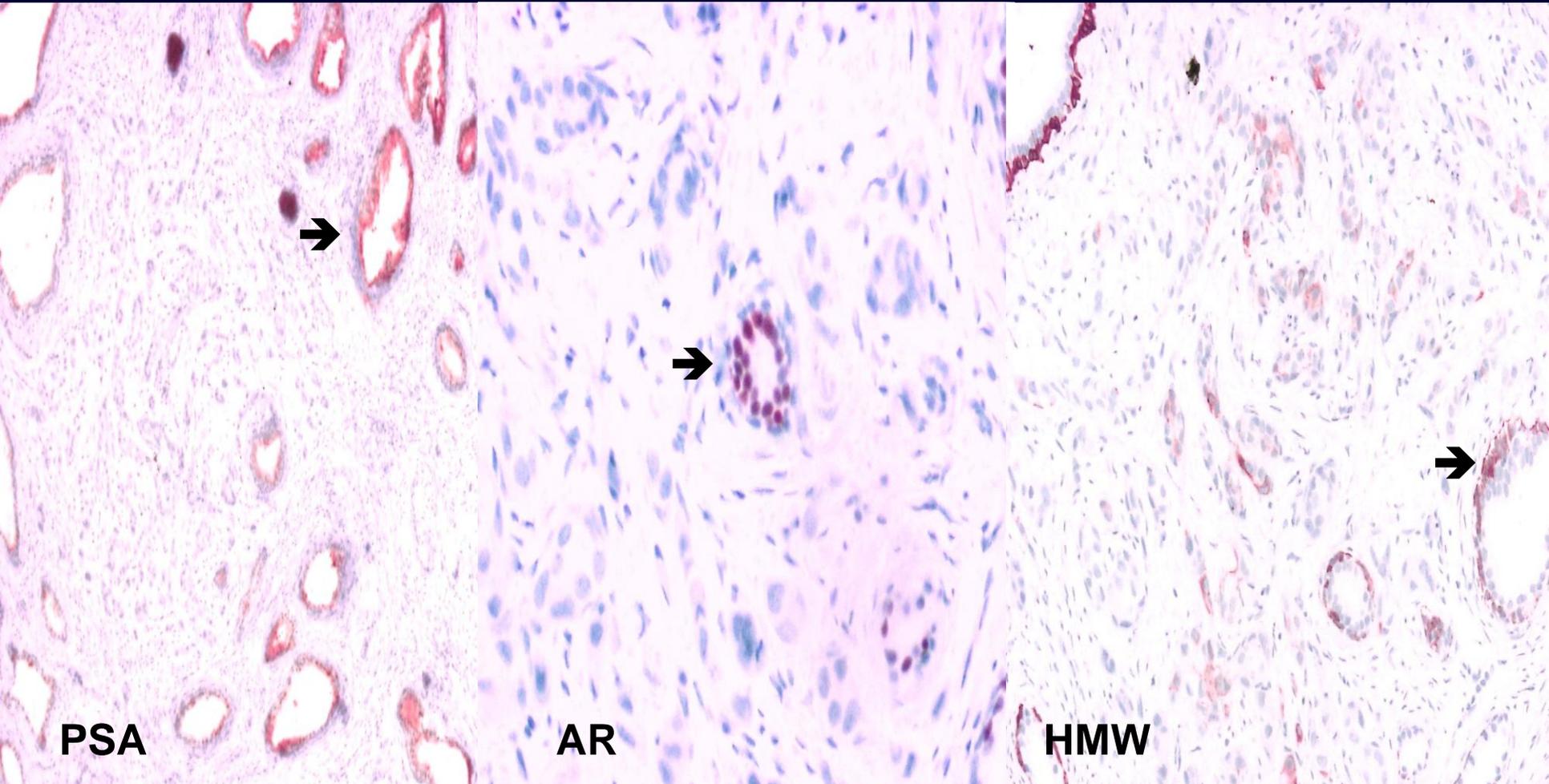
Urothelkarzinom, nested variant



Prostata mit Infiltraten aus Strängen und Nester mit relativ blanden Kernen ohne Nukleolen



Urothelkarzinom, nested variant



PSA und AR sind komplett negativ; HMW nur fokal positiv. Interne Positivkontrollen →



Literaturauswahl

- Humphrey PA. Variants of acinar adenocarcinoma of the prostate mimicking benign conditions. *Modern Pathology* (2018) 31, S64–S70
- Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology* (2012), 60, 59–74.
- Epstein JI et al. Proposed Morphologic Classification of Prostate Cancer With Neuroendocrine Differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38(6): 756–767.
- Fine SW. Neuroendocrine tumors of the prostate. *Modern Pathology* (2018) 31, 122–132
- Bonkhoff H. Fixemer T. Neuroendokrine Differenzierung im Prostatakarzinom. Ein Marker für die Androgen- und Strahlenresistenz. *Pathologe* (2005), 26:453–460
- Bonkhoff H. Neuroendocrine cells in benign and malignant prostate tissue: Morphogenesis, proliferation, and androgen receptor status. *The Prostate Supplement* (1998) 8:18–22



Varianten des Prostatakarzinoms

