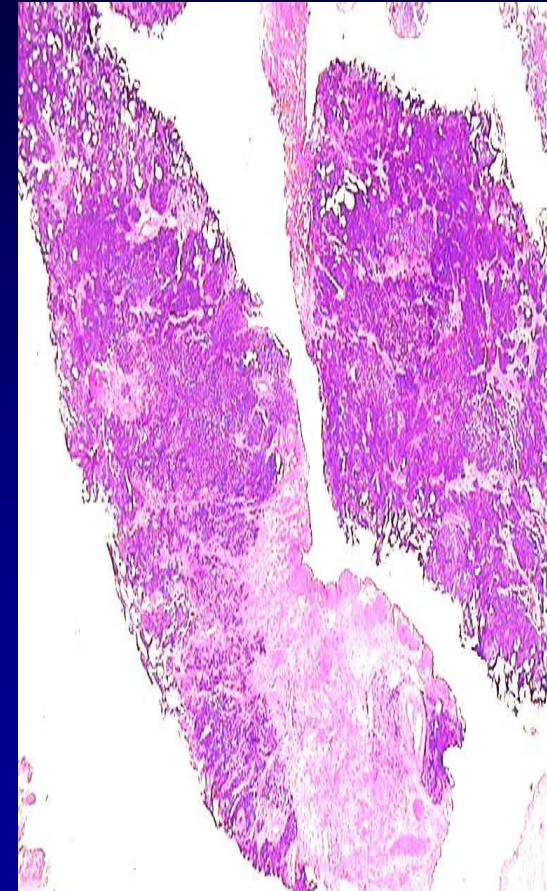
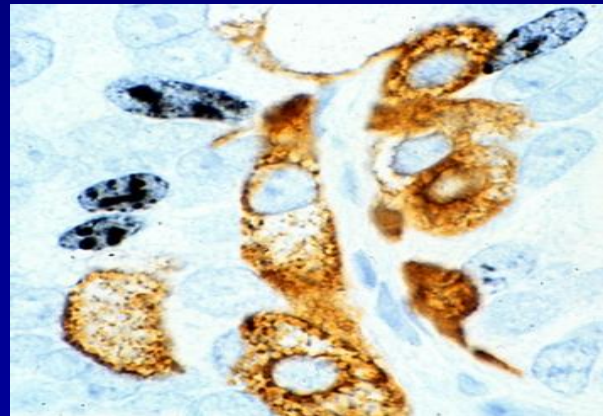
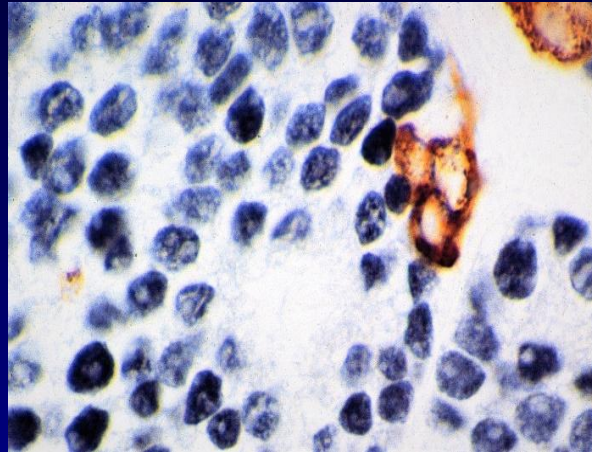
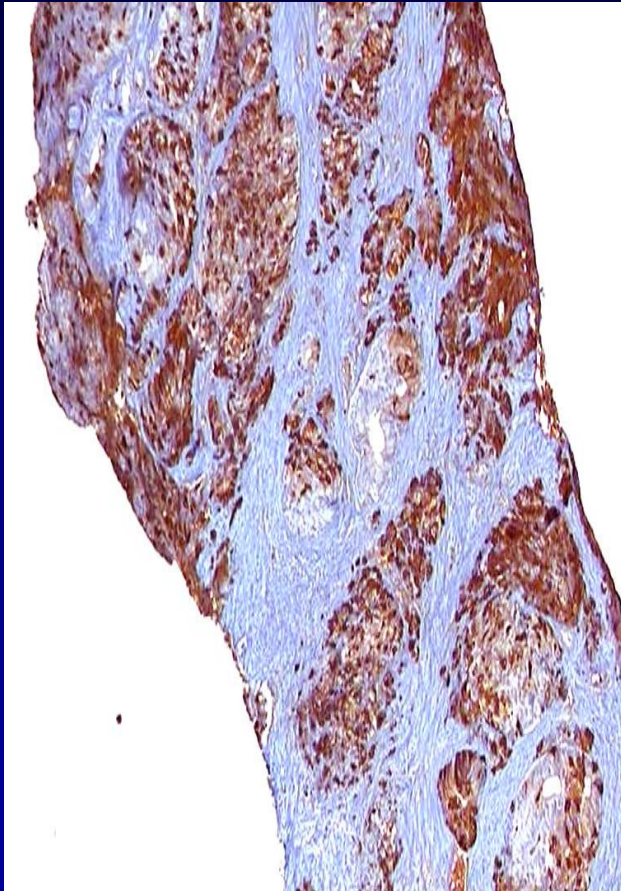




Prostatakarzinome mit neuroendokriner Differenzierung





Neuroendokrine (NE) Karzinome der Prostata

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

- **PCa* mit NE Differenzierung**
- **PCa* mit Panethzell- ähnlicher Differenzierung**
- **(Karzinoid- ähnliche PCa*)**

* Adenokarzinome der Prostata



Neuroendokrine (NE) Karzinome der Prostata

	Markerprofile
<ul style="list-style-type: none">• Kleinzellige NE Karzinome<ul style="list-style-type: none">- oat cell type- intermediate cell type	PSA/AR –
<ul style="list-style-type: none">• Großzellige NE Karzinome	PSA/AR –
<ul style="list-style-type: none">• Mischformen: NE (klein- oder großzellige) PCa mit glanduläre PCa- Komponente →	PSA/AR +
<ul style="list-style-type: none">• Echte Karzinoide (hochdifferenzierte neuroendokrine Tumoren)	PSA/AR –
<ul style="list-style-type: none">• PCa* mit NE Differenzierung	PSA/AR +
<ul style="list-style-type: none">• PCa* mit Panethzell- ähnlicher Differenzierung	PSA/AR +
<ul style="list-style-type: none">• Karzinoid- ähnliche PCa*	PSA/AR +

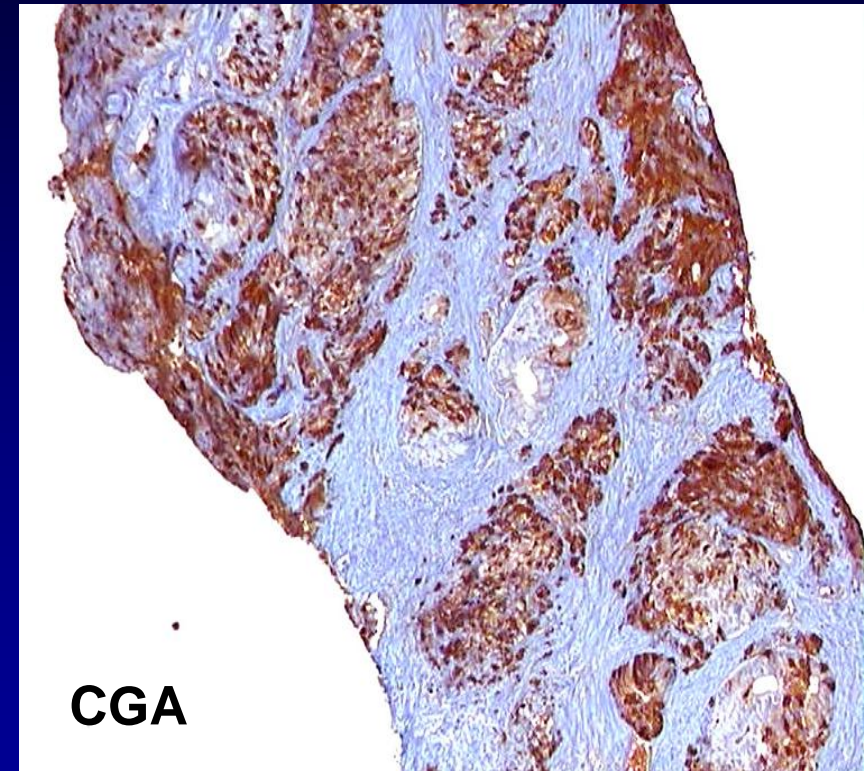
* Adenokarzinome der Prostata

PSA: Prostataspezifisches Antigen
AR: Androgenrezeptor



Adenokarzinome der Prostata (PCa) mit neuroendokrine Differenzierung

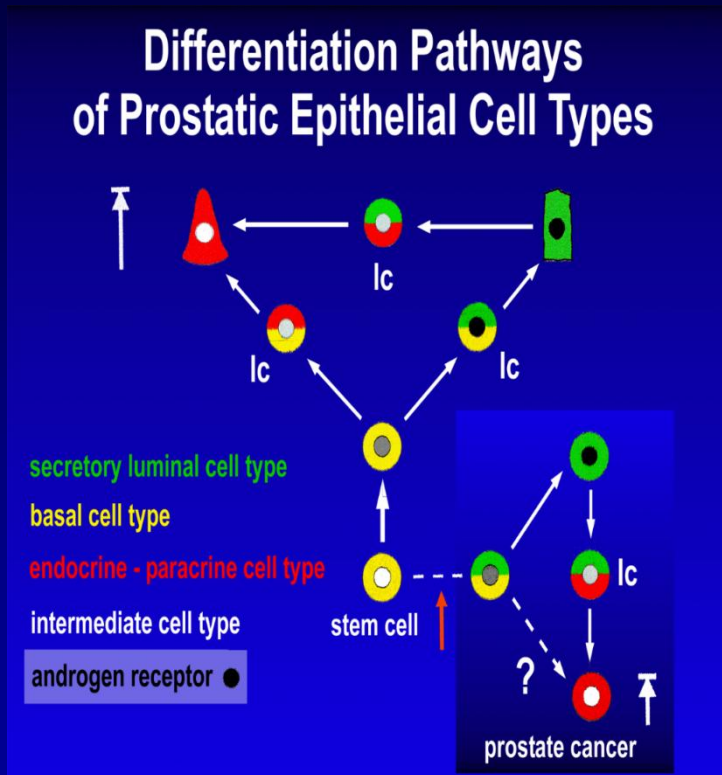
- Etwa 10% der gering differenzierten PCa zeigt immunhistochemisch eine signifikante NE Differenzierung
- NE Marker: Chromogranin A (CGA), Synaptophysin, CD56
- Die NE Differenzierung kann unter Androgenentzug oder Bestrahlung zunehmen
- In seltenen Fällen Übergänge in kleinzellige oder großzellige NE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



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



Woher stammen die neuroendokrinen Tumorzellen?

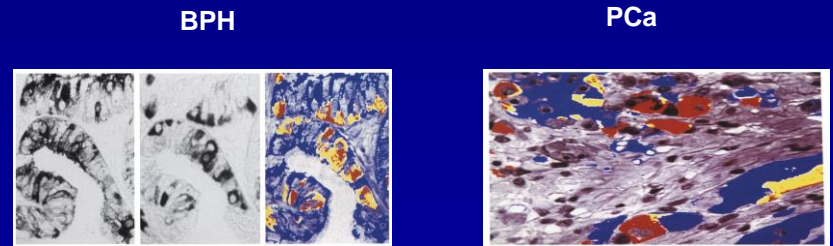


Bonkhoff H. The Prostate Supplement ,1998

Die endokrinen Zellen des Prostataepithels entstehen über intermediäre Zelltypen (IC) aus pluripotenten Stammzellen, die in der Basalzellschicht des Prostataepithels lokalisiert sind.

Eine signifikante NE Differenzierung findet sich meistens in aggressiven PCa oder entsteht im Rahmen der Tumorprogression. Dabei stammen die NE Tumorzellen aus exokrinen (PSA und AR positiven) Tumorzellen oder aus pluripotenten PCa Stammzellen.

Die entsprechenden intermediären Differenzierungsformen (IC) lassen sich in der humanen Prostata und im PCa nachweisen



Gelb zeigt Zellen die sowohl PSA (blau) und CGA (rot) exprimieren



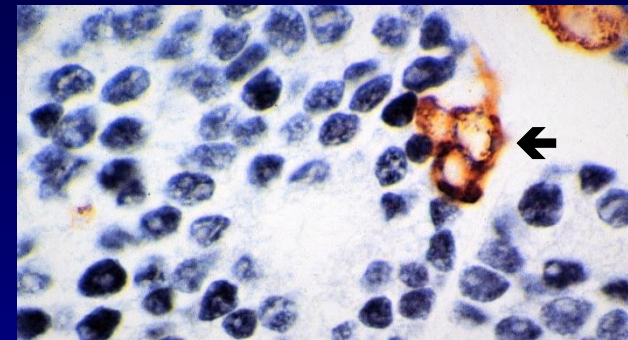
Biologie der neuroendokrinen Tumorzellen

Den NE Tumorzellen des PCa fehlt der Androgenrezeptor (AR)

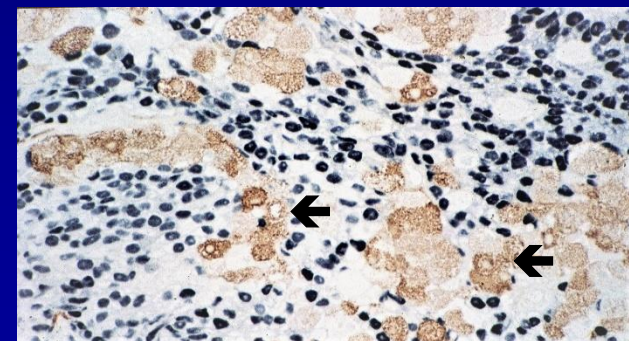
Die NE Tumorzellen sind die einzigen bislang bekannten androgeninsensitiven Zellpopulationen des PCa

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

Unbehandeltes PCa Gleason 4+4 = 8



Kastrationsresistentes PCa





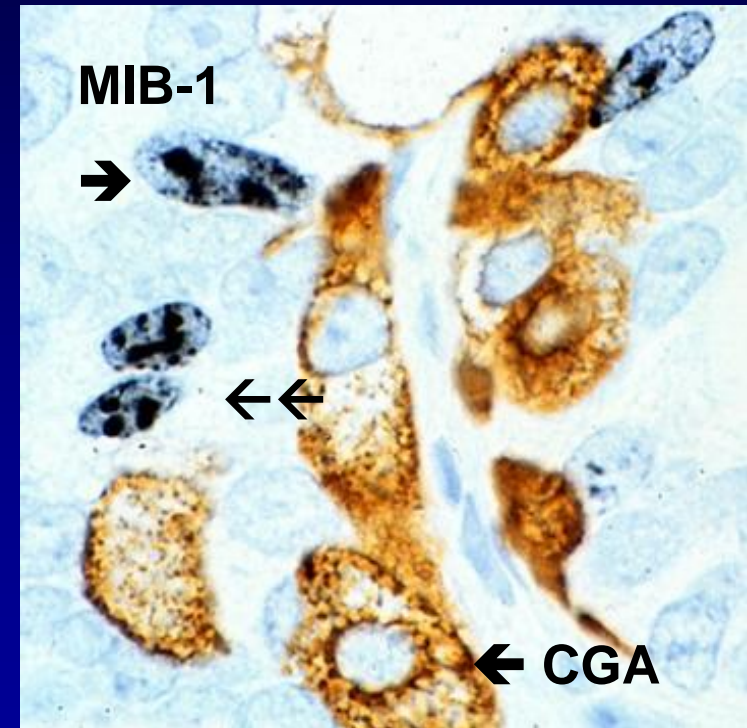
Biologie der neuroendokrinen Tumorzellen

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



Bonkhoff et al Prostate 19(2):91-8, 1991

Bonkhoff et al. Hum Pathol 26:167-170, 1995

Proliferationsmarker MIB-1 →

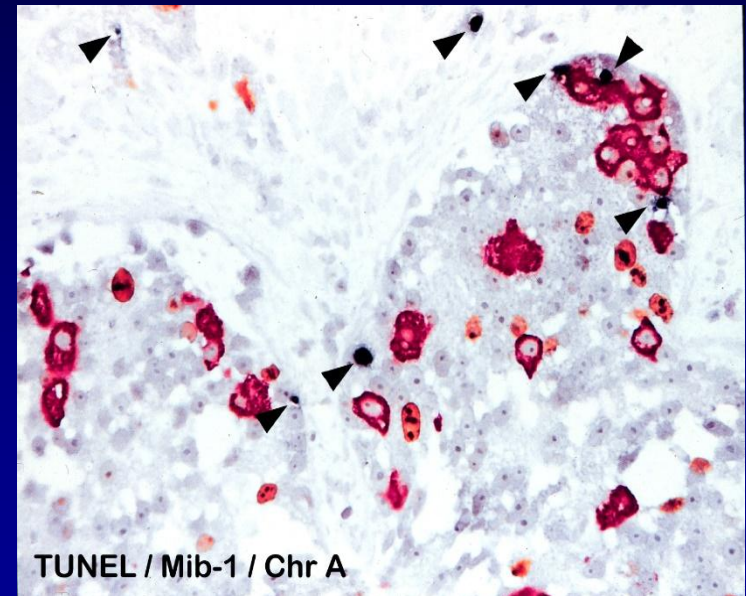


Biologie der neuroendokrinen Tumorzellen

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

Bonkhoff et al. Virchows Arch 434(1):71-73, 1999

Fixemer T, Remberger K, Bonkhoff H. Prostate 53:118-23, 2002



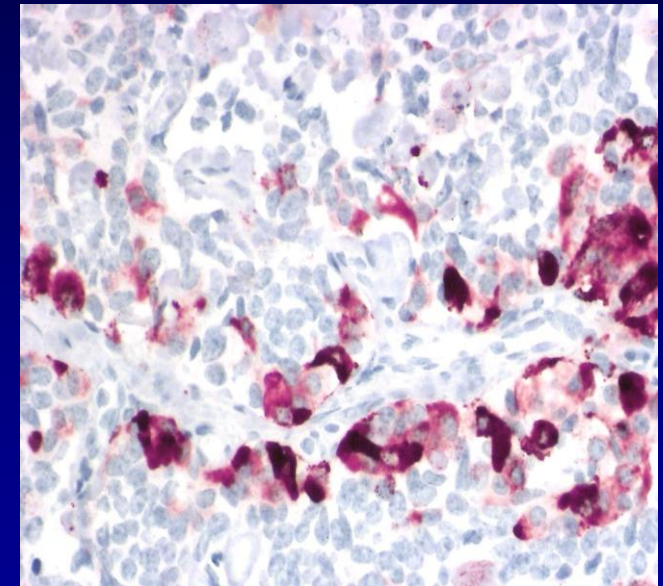
Biologie der neuroendokrinen Tumorzellen

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 Somatostatinrezeptors



Prostatakarzinome mit Panethzell- artiger Differenzierung

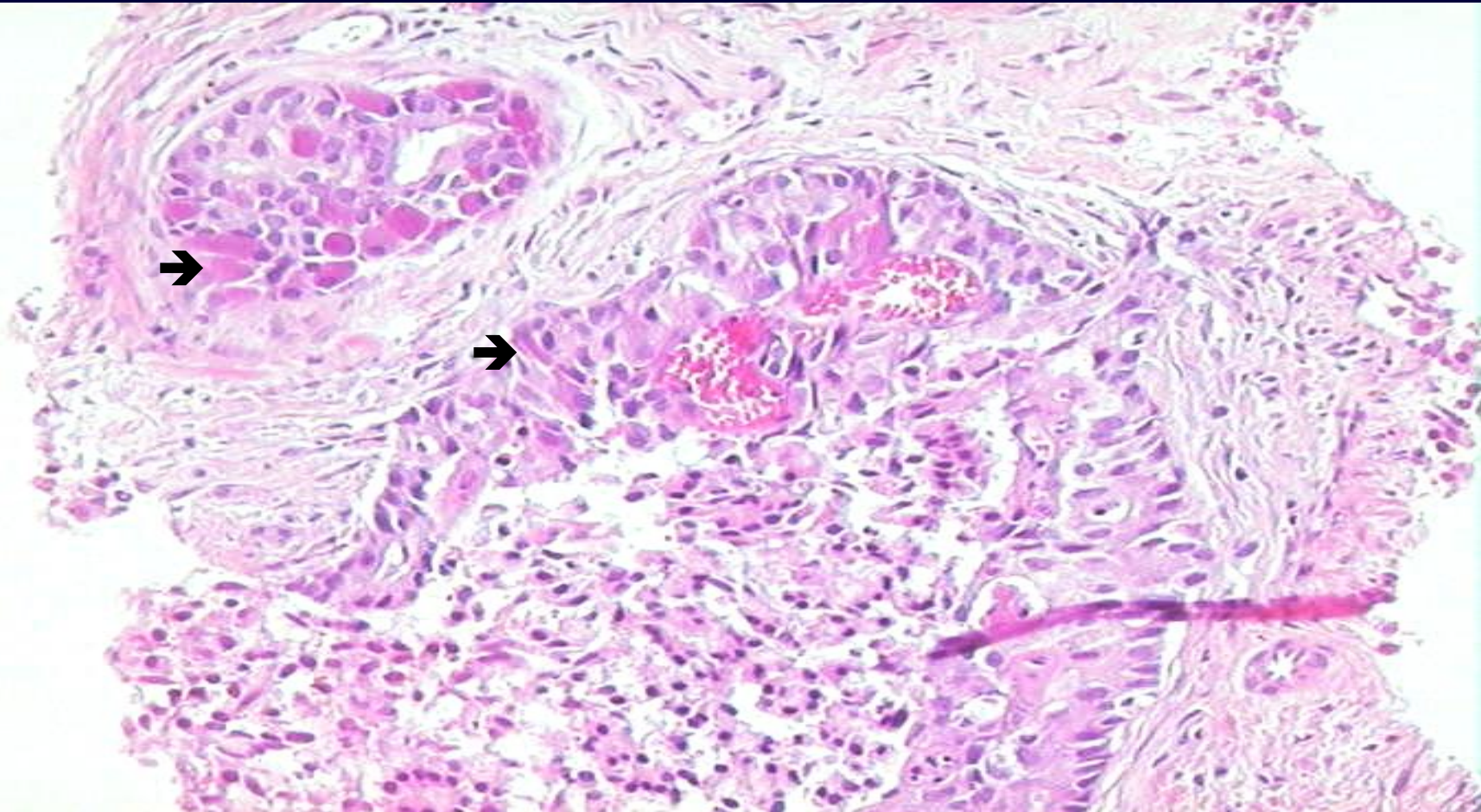
- Die Panethzell- ähnliche Metaplasie ist eine Sonderform der neuroendokrinen Differenzierung, die meistens fokal in gewöhnlichen PCa vorkommt
- Diese Tumorzellen mit eosinophilen Granula sind PSA negativ und GGA positiv
- Man findet sie meistens fokal in Gleason Grad 3, 4 und 5 PCa

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

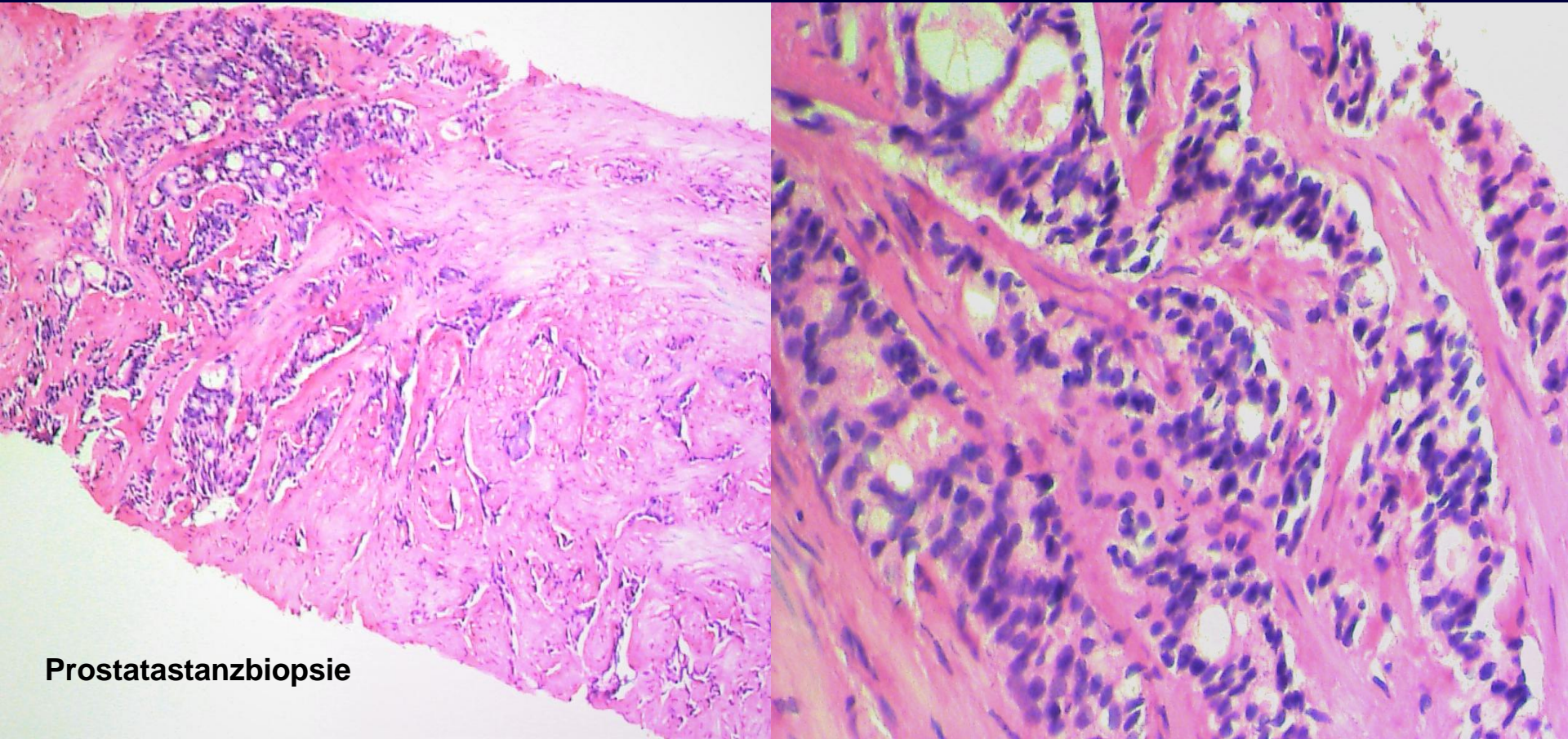
Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor

- **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

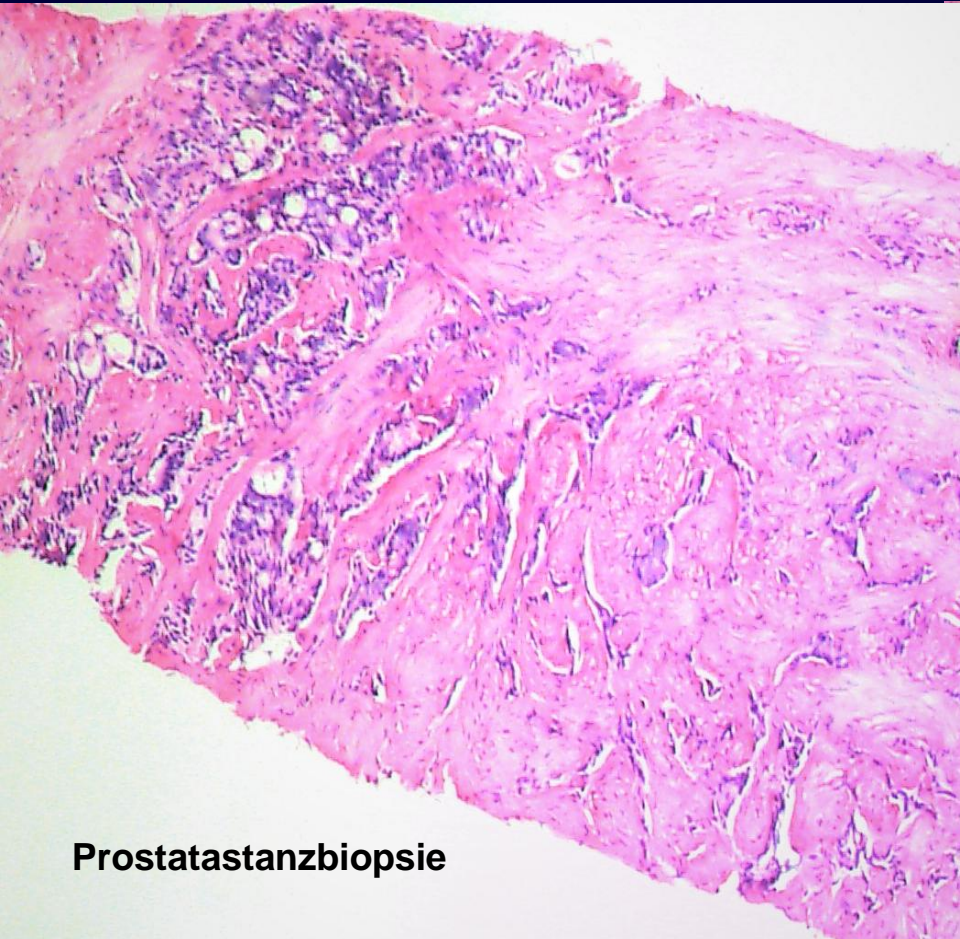


Prostatastanziopsie

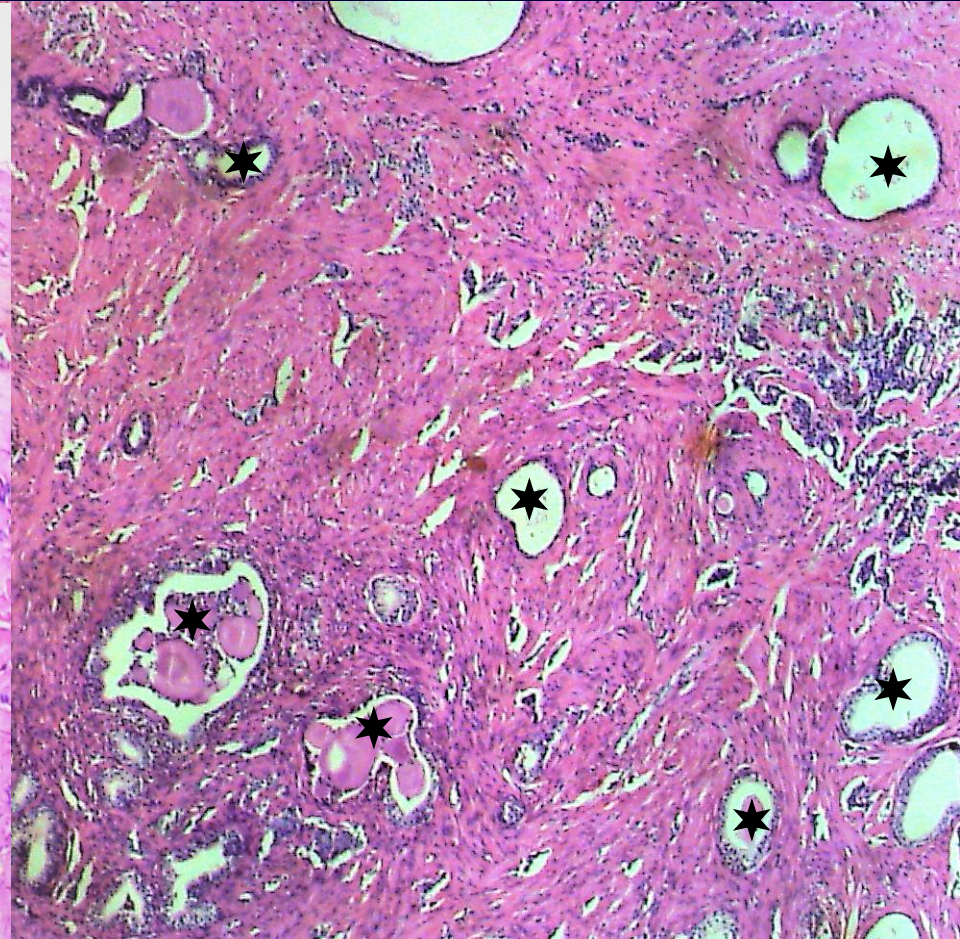
Tumor aus adenoiden Strukturen, Strängen und Nester mit monotonen Kernen und fibrosiertem Stroma.
Keine Nukleolen, keine Mitosen.



Karzinoid der Prostata



Prostatastanziopsie



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

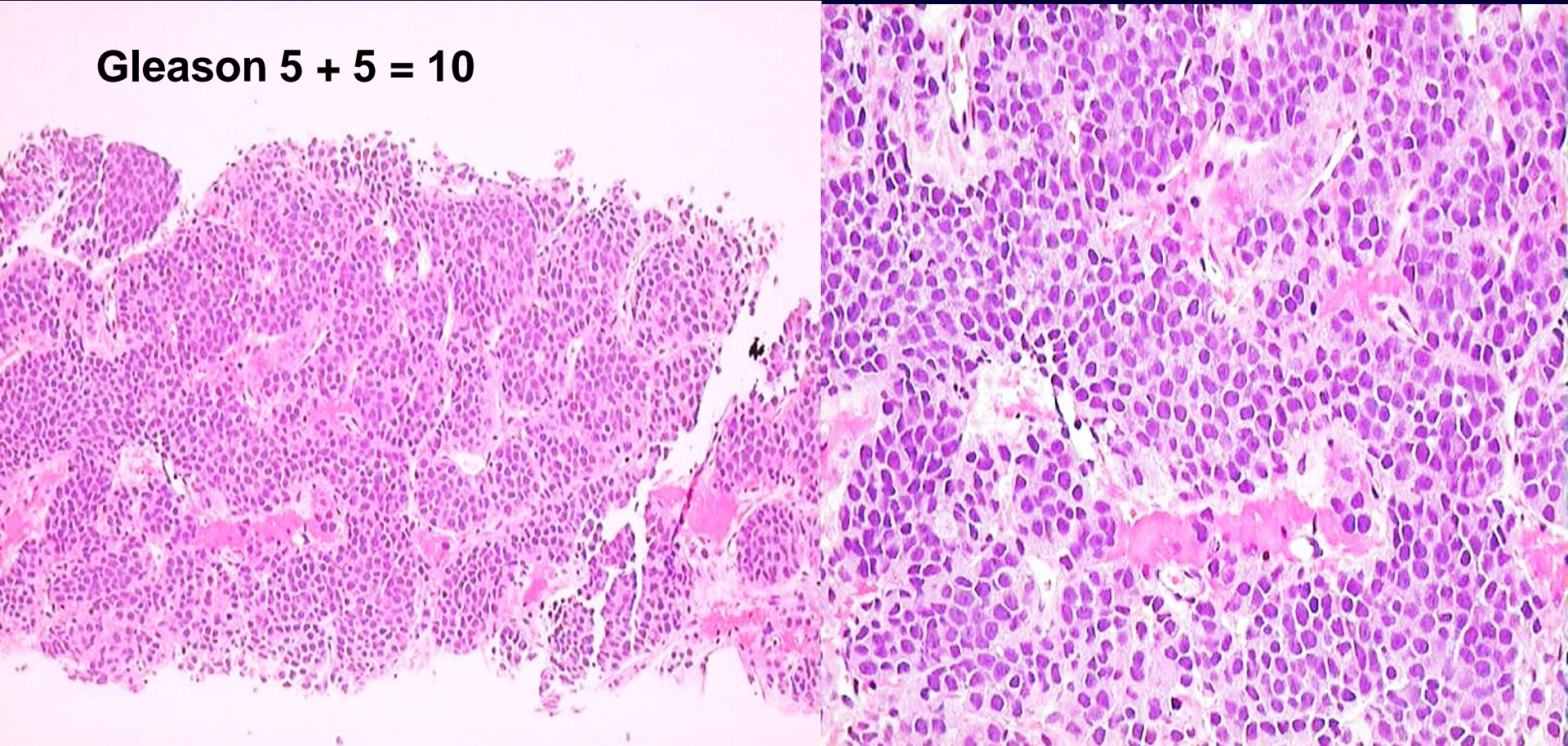
- **PSA/AR positiv**
- **Neuroendokrine Marker sind negativ**

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



Karzinoid- ähnliches Prostatakarzinom

Gleason 5 + 5 = 10

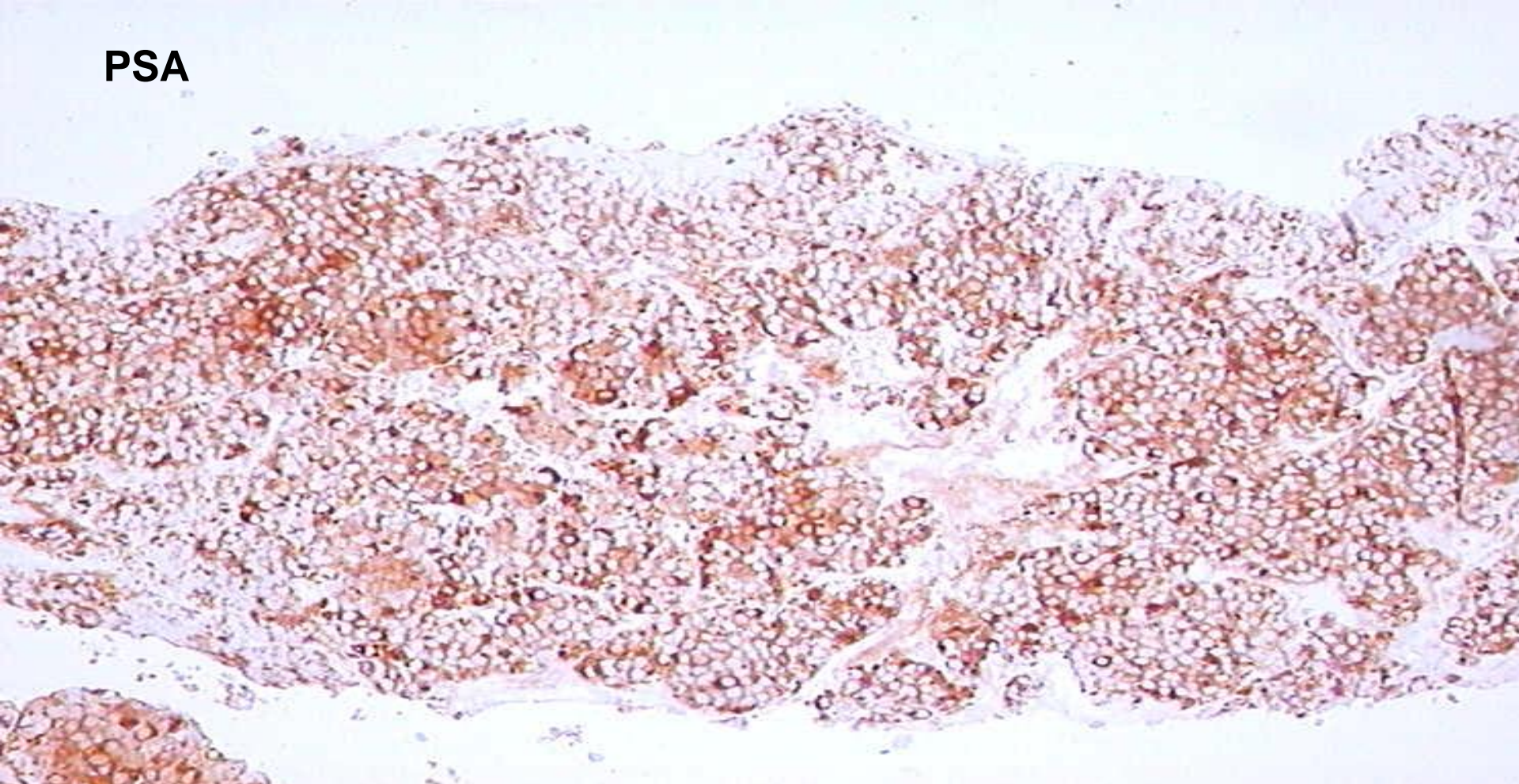


Nester und Stränge. Uniforme Kerne



Karzinoid- ähnliches Prostatakarzinom

PSA



Der Tumor ist PSA positiv und CGA negativ



Karzinoid- ähnliche Prostatakarzinome mit Panethzell- ähnlicher Differenzierung

haben Ähnlichkeiten mit dem Karzinoid

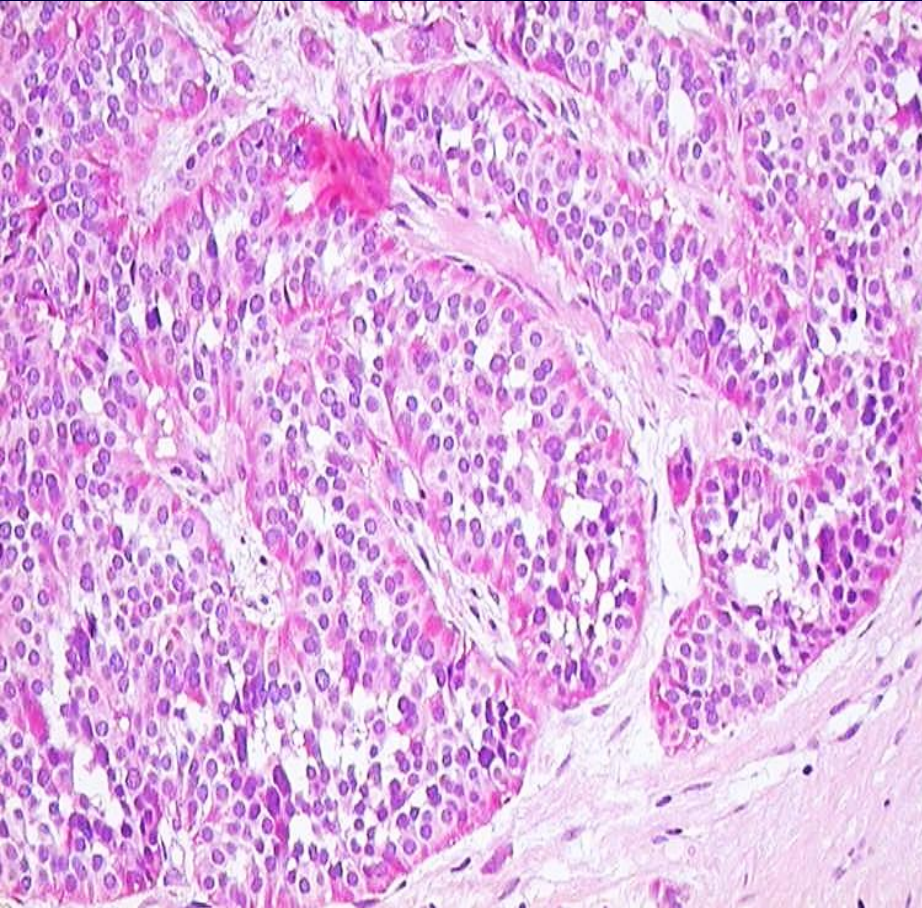
- **Nester, Stränge mit uniformen Kernen und mit Panethzell- ähnlicher Metaplasie**
- **CGA +/- PSA -**

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 + glanduläre 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% glanduläre Komponente (PCa): PSA/AR
+



Kleinzellige neuroendokrine (NE) Karzinome der Prostata

Typisches klinisches Szenario

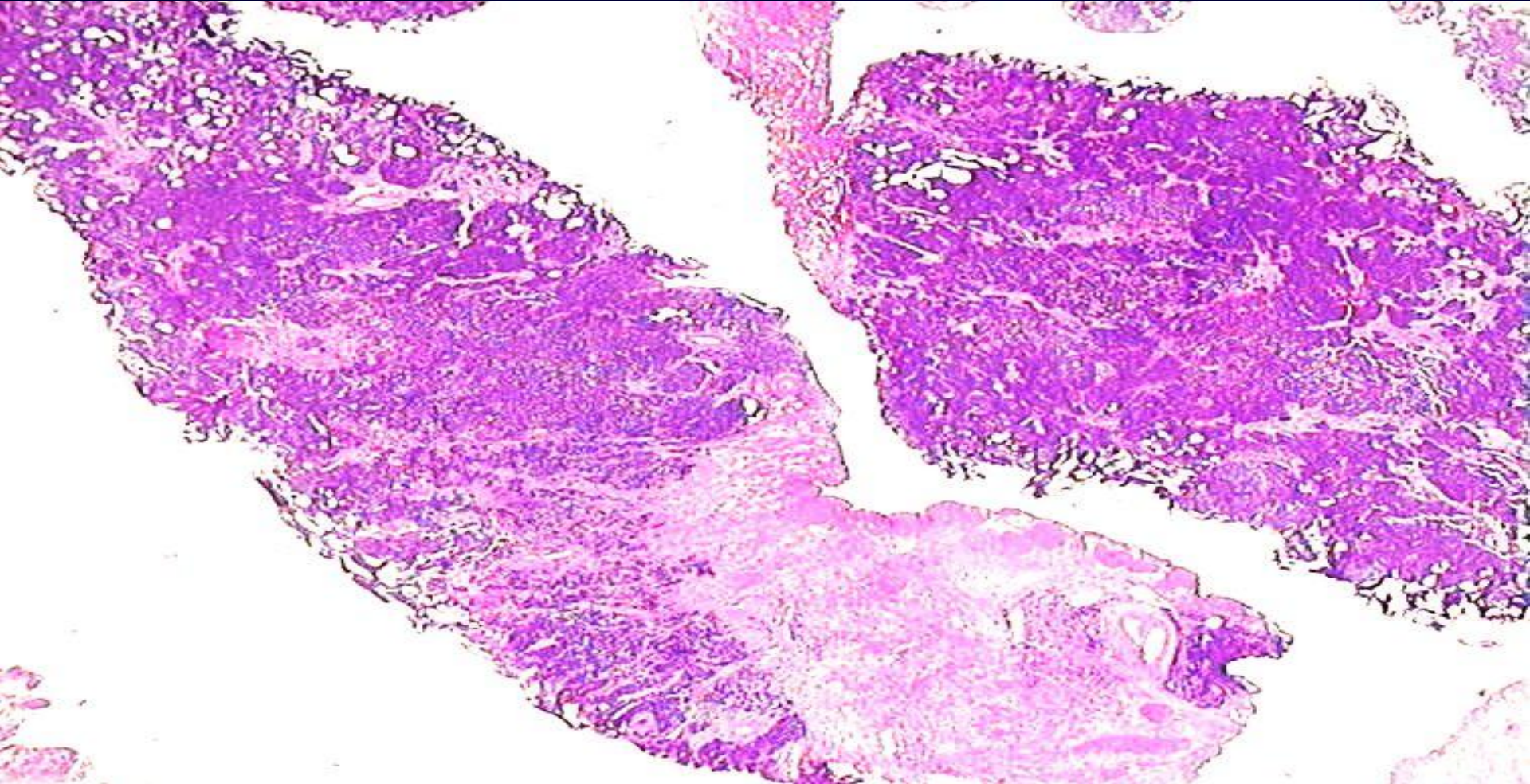
**PCa unter Androgenentzug mit
ungewöhnlicher Metastasierung**

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

und das bei geringer PSA Erhöhung und hohen CGA Serumwerten



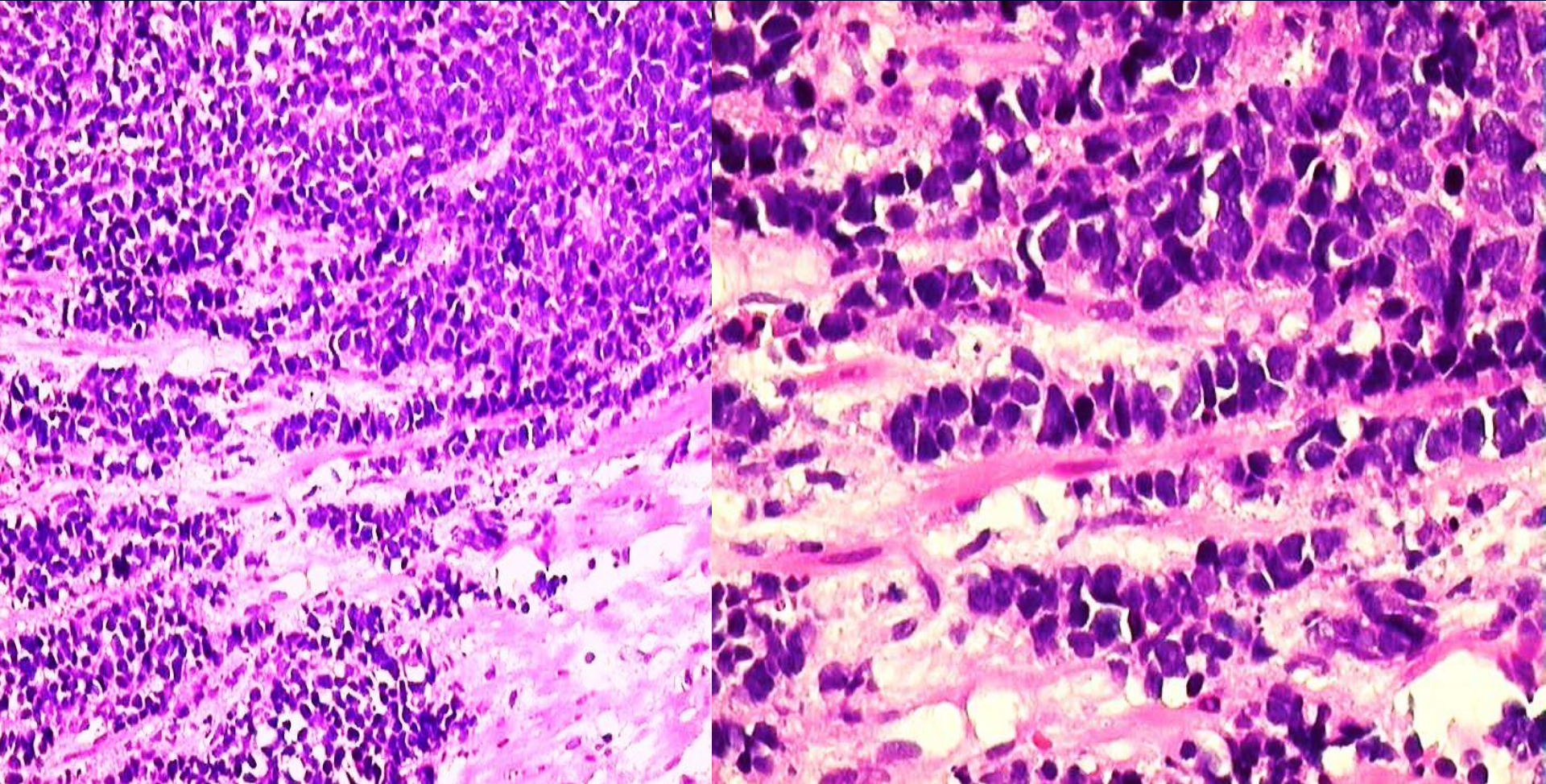
Kleinzelliges neuroendokrines (NE) Karzinom der Prostata



TUR mit einem undifferenzierten kleinzelligen Tumor



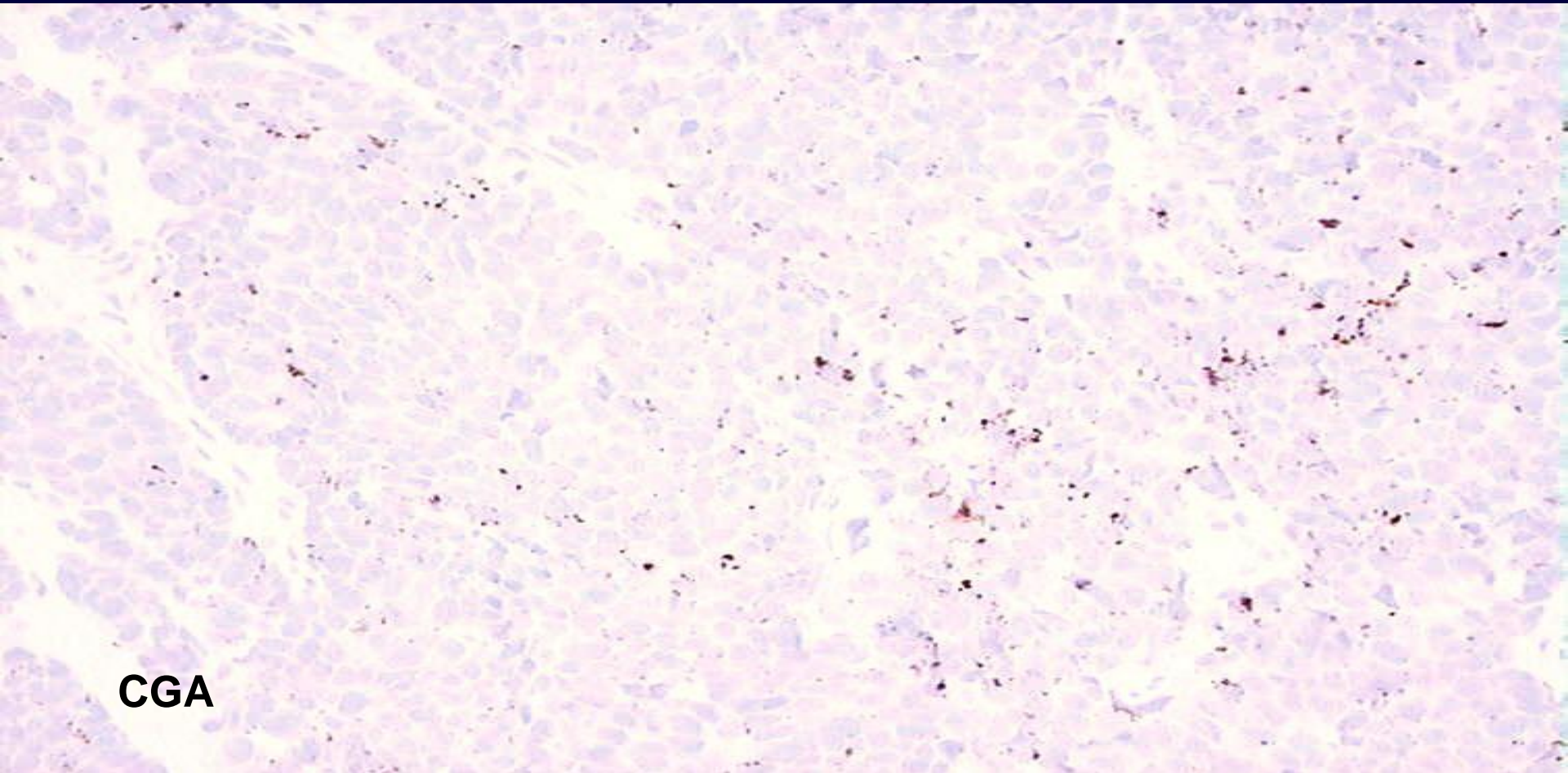
Kleinzelliges neuroendokrines (NE) Karzinom der Prostata



Tumorzellen mit stark hyperchromatischen Kernen ohne Nukleolen und kaum abgrenzbarem Zytoplasma



Kleinzelliges neuroendokrines (NE) Karzinom der Prostata

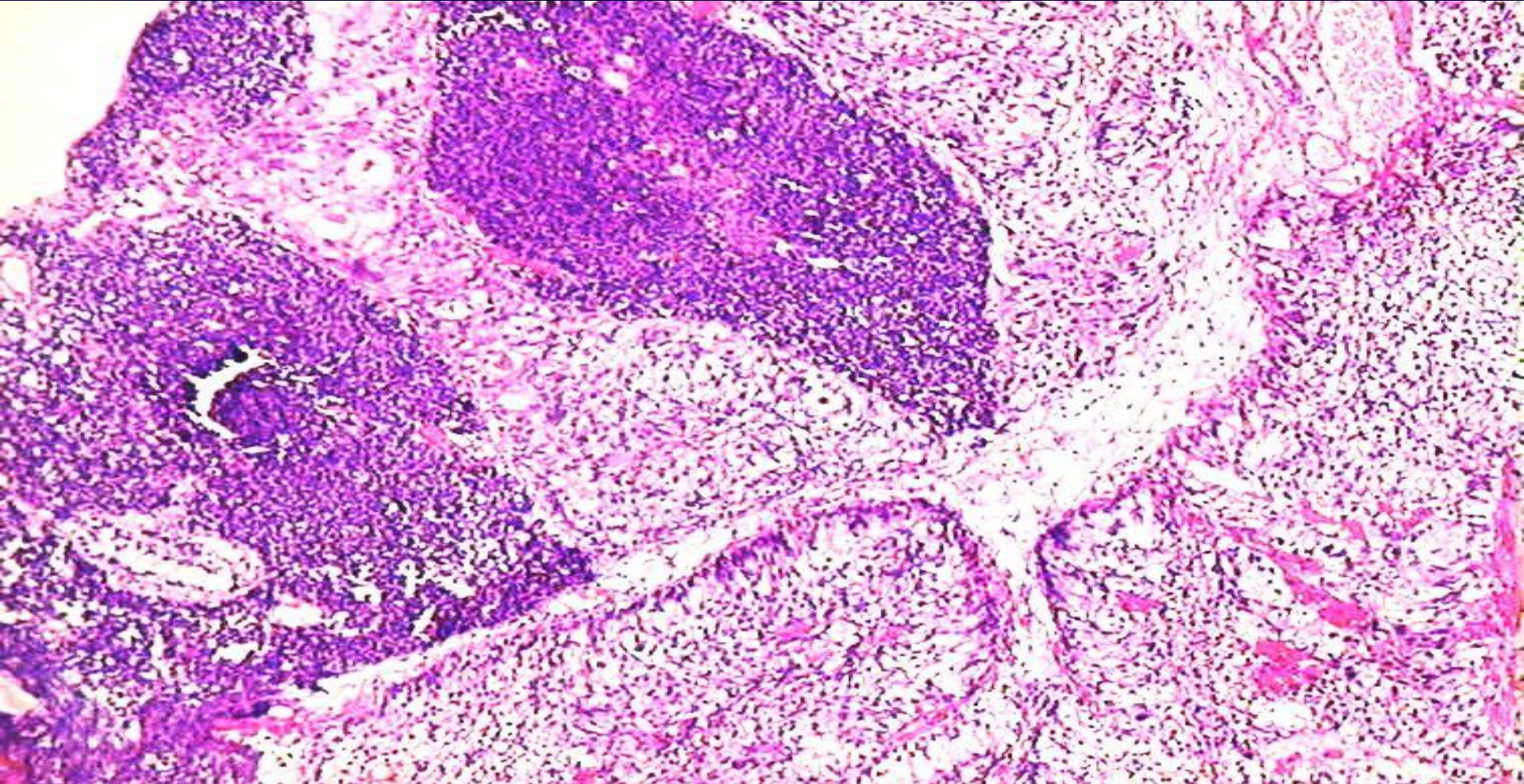


CGA

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



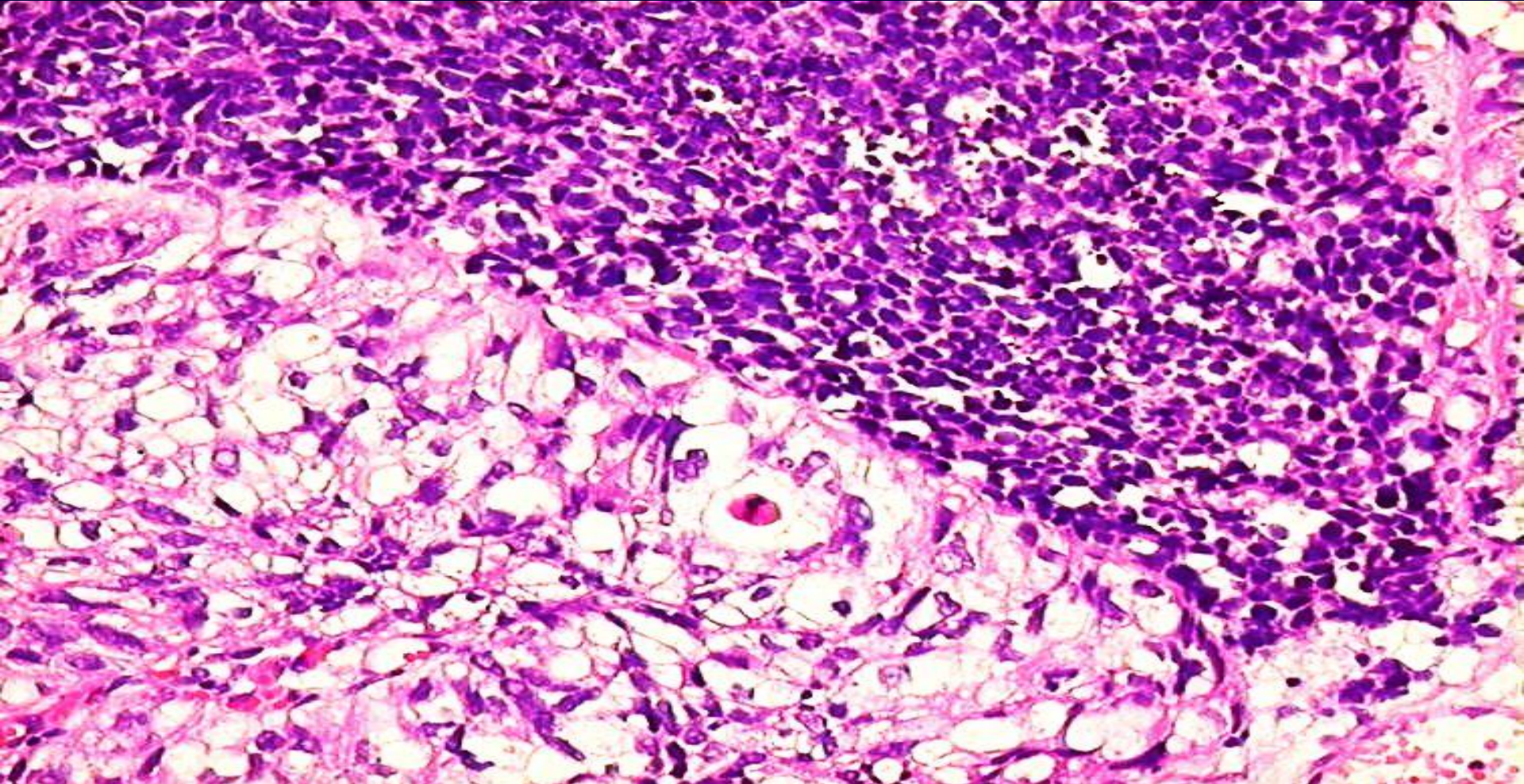
Biphasisches kleinzelliges NE Karzinom der Prostata mit glandulärer Komponente



Beide Komponenten sind scharf voneinander getrennt



Biphasisches kleinzelliges NE Karzinom der Prostata mit glandulärer Komponente

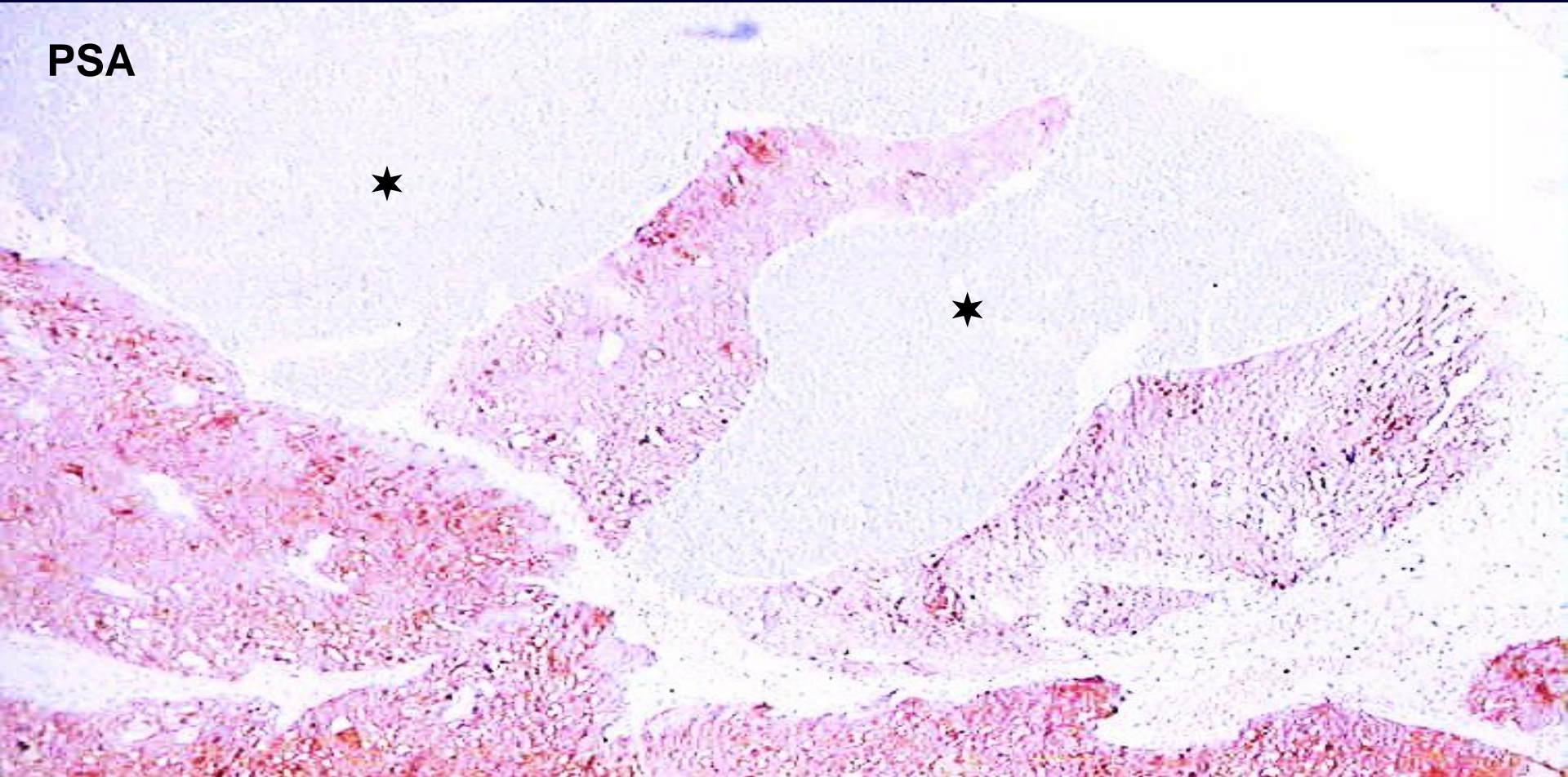


Hellzellige glanduläre und kleinzellige NE Komponente



Biphasisches kleinzelliges NE Karzinom der Prostata mit glandulärer Komponente

PSA



PSA ist positiv in der hellzelligen glandulären Komponente und negativ in den kleinzelligen NE Anteilen (★)



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

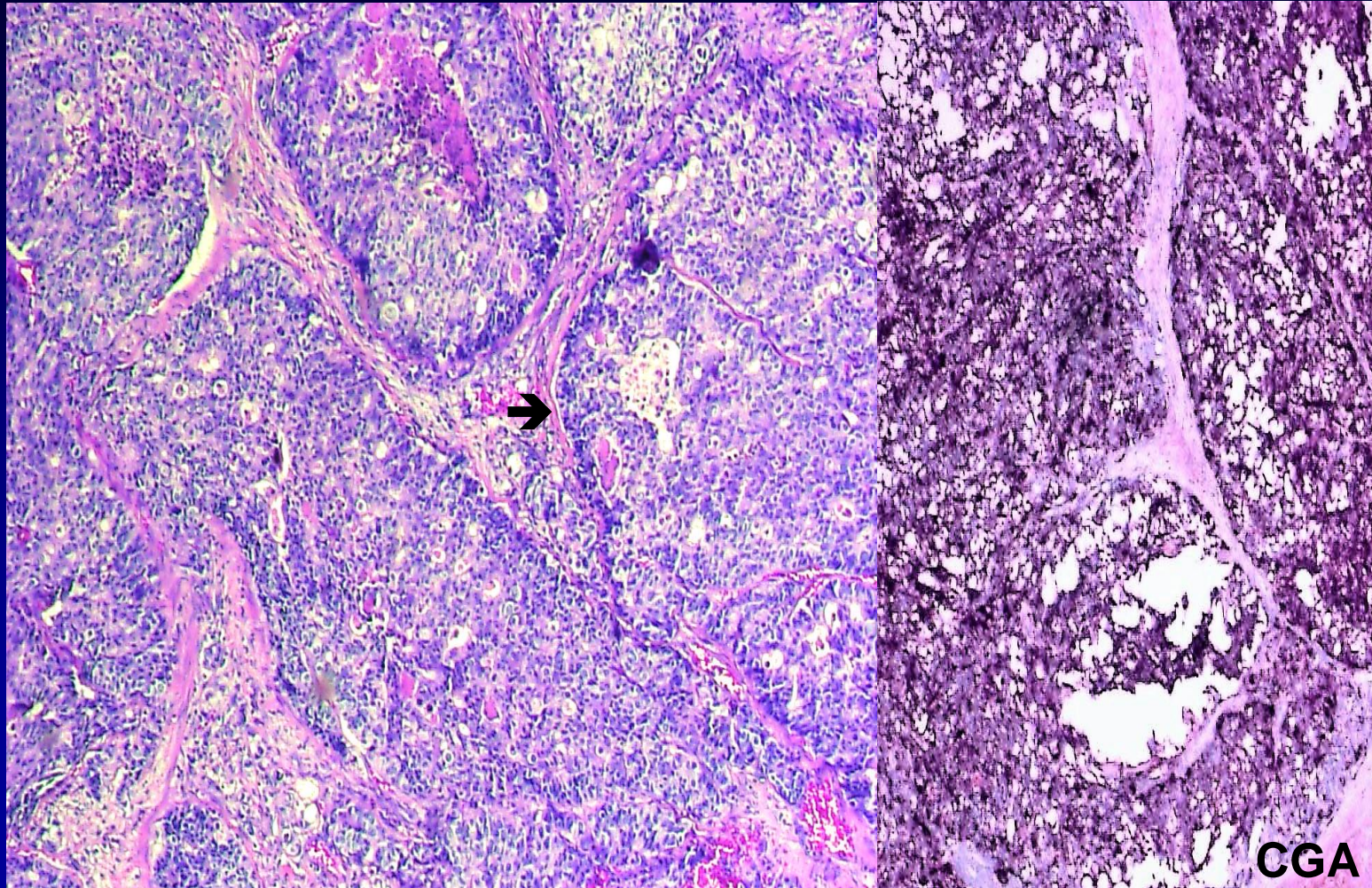
Große solide Nester (mit Nekrosen) und Stränge. Breiter Zytoplasmasaum, periphere Palisadenstellung der Kerne, Rosetten, große Kerne mit prominenten Nukleolen

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

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



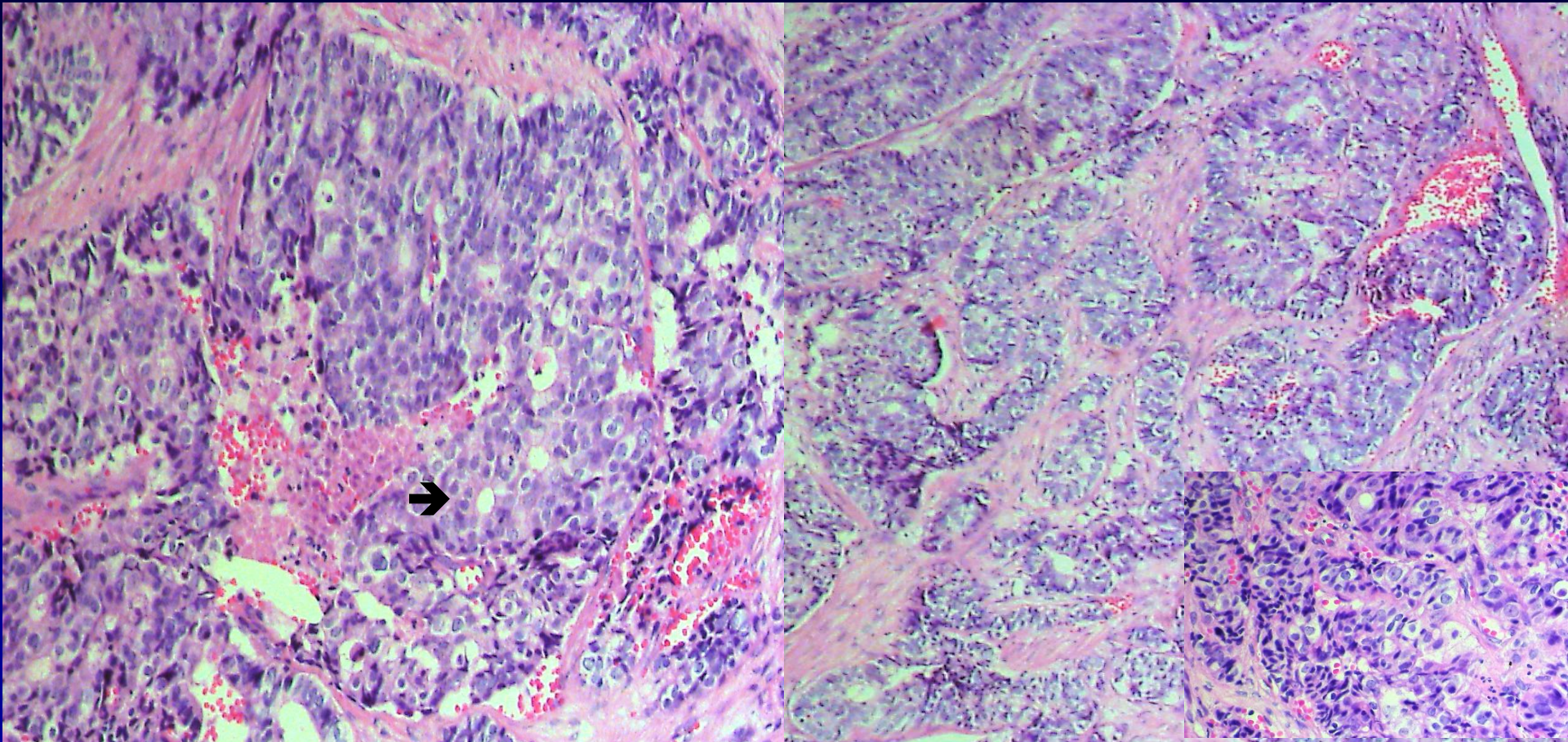
Großzelliges neuroendokrines (NE) Karzinome der Prostata



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



Literaturauswahl

- 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. Neuroendocrine cells in benign and malignant prostate tissue: Morphogenesis, proliferation, and androgen receptor status. *The Prostate Supplement* (1998) 8:18–22
- Bonkhoff H. Neuroendocrine differentiation in human prostate cancer. Morphogenesis, proliferation and androgen receptor status. *Arch Oncol* . (2001) 12 Suppl 2,141-144
- Bonkhoff H. Fixemer T. Neuroendokrine Differenzierung im Prostatakarzinom. Ein Marker für die Androgen- und Strahlenresistenz. *Pathologe* (2005), 26:453–460



Prostatakarzinome mit neuroendokriner Differenzierung

