

Neue Entwicklungen
in der pathologischen Diagnostik
des Prostatakarzinoms

Helmut Bonkhoff

2005

Inhalt

Neue Entwicklungen in der pathologischen Diagnostik des Prostatakarzinoms	3
Entkräftung des klinischen Verdachtes auf ein Prostatakarzinom	4
Unklare Befunde in Prostatastanzbiopsien	5
Bedeutung der Präkanzerosen für die Krebsfrüherkennung	6
Neue diagnostische Marker für die Krebsfrüherkennung.....	6
Bedeutung des Gleason Grading für die Prognose und die Wahl der Therapie	8
Standardisierte Aufarbeitung und Befundung	9
Urologe.....	9
Pathologe	10
Potenznerhaltende Prostatektomie.....	11
Postoperatives Staging und Grading des Prostatkarzinoms.....	12
Prognostische Marker und molekulares Staging des Prostatakarzinoms	14
Marker der Androgenresistenz	16
Genetische Tests für die Früherkennung	18
Fazit	19
Glossar	21

Neue Entwicklungen in der pathologischen Diagnostik des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom stellt ein signifikantes gesundheitspolitisches Problem dar. Jeder dritte Mann über 50 Jahre trägt in seiner Prostata ein histologisch zweifelsfreies Karzinom. Die meisten dieser Tumoren treten aber klinisch nie in Erscheinung und werden erst nach dem Tode anlässlich einer Obduktion entdeckt. Die Inzidenz dieser latenten und klinisch letztlich unbedeutenden Karzinome ist weltweit gleich und zeigt keine regionalen Unterschiede. Ganz anders verhält es sich mit dem zu Lebzeiten diagnostizierten Prostatakarzinom. In den westlichen Industrieländern steht das Prostatakarzinom mittlerweile hinter dem Bronchialkarzinom an zweiter Stelle der männlichen Krebsmortalität. Im gesamten asiatischen Raum ist die Inzidenz des klinisch manifesten Prostatakarzinoms gering, was sicherlich auf die unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen ist. Über die Hälfte der klinischen Prostatakarzinome befindet sich zum Zeitpunkt der Diagnose in einem lokal fortgeschrittenen oder systemischen Stadium, in dem eine kurative Therapie nicht mehr möglich ist. Das organbegrenzte Karzinom ist dagegen durch die Prostatektomie oder Bestrahlung heilbar. Die Detektion des Prostatakarzinoms in einem asymptomatischen Frühstadium hat deshalb höchste Priorität. Für die Früherkennung ist der rektale Tastbefund nicht mehr ausreichend. Weitaus sensitiver ist die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum. Eine PSA-Erhöhung über den altersgewichteten Grenzwert hinaus macht eine stanzbiopsische-Abklärung erforderlich bei der heute die ultraschallgestützte Sextantenbiopsie als Standard gilt. Erst die histologische Untersuchung der Stanzbiopsien durch den Pathologen erlaubt dann eine definitive Diagnose und die Entscheidung über die Dignität des für die PSA-Erhöhung verantwortlichen Krankheitsprozesses in der Prostata.

Die zunehmende Bereitschaft der männlichen Bevölkerung, die Krebsfrüherkennung für das Prostatakarzinom in Form der PSA-Bestimmung in Anspruch zu nehmen, stellt die diagnostische Pathologie vor immer neue Herausforderungen. In der Prostatapathologie geht es schon lange nicht mehr darum, klinisch eindeutige Befunde zu bestätigen, sondern subklinische Stadien des Prostatakarzinoms zu diagnostizieren und dem Kliniker Parameter an die Hand zu geben, die ihm erlauben, seinen Patienten adäquat zu therapieren.

Im Rahmen der primären Diagnostik stehen die folgenden Fragen im Vordergrund:

- liegt ein Prostatakarzinom vor oder nicht? Wenn nein, finden sich in den Stanzbiopsien andere Ursachen für den pathologischen PSA-Wert oder einen suspekten Tastbefund?
- macht der Stanzbefund eine Rebiopsie erforderlich?
- welche Konsequenzen ergeben sich aus einem positiven Stanzbefund im Hinblick auf die verschiedenen therapeutischen Optionen bei Prostatakarzinompatienten (watchfull waiting, radikale oder nervschonende (potenzerhaltende) Prostatektomie, externe Bestrahlung, Brachytherapie, Androgenentzug, etc..) ?
- welche prognostische Parameter und therapeutische Konsequenzen ergeben sich aus dem postoperativen Grading und Staging?

Es ist die Aufgabe des Pathologen in seinem Befundbericht alle die Informationen mitzuteilen, die dem Urologen erlauben, die entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen im Sinne einer optimalen Krankenversorgung einzuleiten.

Entkräftung des klinischen Verdachtes auf ein Prostatakarzinom

Der klinische Verdacht auf ein Prostatakarzinom basiert heute überwiegend auf einem erhöhten PSA-Wert und seltener auf einem suspekten Tast- oder Ultraschallbefund. Beide Parameter sind aber keineswegs beweisend für das Vorliegen eines Karzinoms. Es gibt eine Reihe von benignen Stanzbefunden bzw. Veränderungen, die einen erhöhten PSA-Wert oder einen suspekten rektalen Befund hervorrufen bzw. erklären können (Tabelle 1 und 2). Im Vordergrund stehen hier die häufigen entzündlichen Veränderungen der Prostata, die je nach Ausdehnung und Intensität erhebliche PSA- Erhöhungen verursachen können, ohne dass ein Prostatakarzinom vorliegt. PSA-Werte >10 ng/ml sind bei ausgedehnten Formen der Prostatitis keine Seltenheit, vor allem, wenn der entzündliche Prozess das Prostataepithel zerstört. Ein erfahrener Uropathologe ist durchaus in der Lage abzuschätzen, ob sich in tumorfreien Stanzbiopsien ein adäquates morphologisches Korrelat für den klinisch angegebenen PSA-Wert findet oder nicht. Voraussetzung ist natürlich, dass ihm der Urologe den PSA-Wert auch mitteilt. Durch eine PSA-Verlaufskontrolle nach antibiotischer Therapie kann dann geklärt werden, in welchen Umfang die PSA-Erhöhung tatsächlich entzündlich bedingt ist. Es ist noch anzumerken, dass viele dieser entzündlichen Erkrankungen der Prostata asymptomatisch verlaufen und erst in der Stanzbiopsie entdeckt werden.

Ähnlich verhält es sich mit dem suspekten Tastbefund. Eine Reihe von benignen Prostataveränderungen kann bei der rektalen Untersuchung einen malignen Befund vortäuschen (Tabelle 2). An erster Stelle ist hier, neben der granulomatösen Prostatitis, die postatrophische Hyperplasie zu nennen. Diese Läsion entsteht typischerweise in den kapselnahen Abschnitten der peripheren Zone und ist bei entsprechender Ausdehnung von einem Karzinom palpatorisch nicht zu unterscheiden. Wenn größere Herde einer postatrophischen Hyperplasie in Stanzbiopsien erfasst werden, dann ist dies durchaus ein adäquates Korrelat für einen suspekten Tastbefund. Eine PSA-Erhöhung erklärt diese Läsion jedoch nicht.

In der modernen Diagnostik des Prostatakarzinoms ist ein histopathologischer Befund, der lediglich den fehlenden Nachweis eines Tumors mitteilt, nicht mehr ausreichend. Gefordert wird eine epikritische Stellungnahme bezüglich der Repräsentativität des Materials in Bezug auf den klinischen Befund, damit der Urologe das weitere Procedere mit seinem Patienten besprechen kann. Wenn sich in Stanzbiopsien für die klinisch angegebenen PSA-Werte oder für den Tastbefund kein adäquates morphologisches Korrelat findet, ist eine Rebiopsie erforderlich.

Tabelle 1**Morphologische Korrelate für einen suspekten Tastbefund
in Stanzbiopsien**

- **postatrophische Hyperplasie**
- **granulomatöse Prostatitis**
- **Prostatainfarkt**
- **postinflammatorische Atrophie**
- **postinflammatorische Fibrosklerose**

Tabelle 2**Morphologische Korrelate für einen pathologischen PSA-Wert in
Stanzbiopsien**

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

* *Zerstörung des Prostataepithels*

** *die Formel (Prostatavolumen X 0,006) ergibt den PSA- Wert, der auf die glanduläre Hyperplasie zurückzuführen ist*

Unklare Befunde in Prostatastanzbiopsien

Die diagnostische Schwierigkeit in der Histopathologie des Prostatakarzinoms nimmt in dem Masse rapide zu, je weniger Tumorgewebe in den Stanzbiopsien erfasst ist. Für eine sichere Krebsdiagnose werden in der Regel mindestens sechs bis acht Drüsenazini gefordert, die histoarchitektonische und zytologische Kriterien eines Karzinoms erfüllen. Freilich ist die diagnostische Sicherheit individuell sehr unterschiedlich und hängt von der persönlichen Erfahrung und Entscheidungsfreudigkeit des untersuchenden Pathologen ab. Im Einzelfall genügt für eine Karzinomdiagnose der Nachweis einer einzigen Drüse, die alle diagnostischen Kriterien eines Karzinoms erfüllt.

Aus der diagnostischen Unsicherheit bei herdförmig erfassten Karzinomherden entstand der Begriff *ASAP* (atypical small acinar proliferation). Darunter versteht man eine atypische mikroazinäre Läsion, die zwar verdächtig, aber nicht beweisend für ein Prostatakarzinom ist. Für den Urologen bedeutet *ASAP* die Rebiopsie; unter Pathologen ist dieser Begriff nicht unumstritten, denn *ASAP* umschreibt nichts anderes als eine diagnostische Unsicherheit unter dem Deckmantel einer Diagnose. In vielen Fällen kann eine derartige, zunächst nicht mit Sicherheit einzuordnende Läsion durch eine referenzpathologische Zweitbegutachtung eindeutig als benigne oder maligne eingestuft werden. Falls die Dignität auch durch den Referenzpathologen, nicht eindeutig geklärt werden kann, dann erfordert der Befund eine Rebiopsie. Empfohlen werden drei Stanzentnahmen im Bereich der ursprünglichen Lokalisation der *ASAP* und zwei weitere Biopsien aus den angrenzenden Regionen. Bedauerlicherweise werden etwa 40% der Patienten mit einer *ASAP* in der Erstbiopsie nicht rebiopsiert.

Viele Fehldiagnosen und falsch-negative Befunde in der Prostatapathologie beruhen auf einer schlechten Schnittqualität oder Fixationsartefakten, denen auch der Referenzpathologe manchmal hilflos gegenübersteht. Zur Verbesserung der Qualität der Prostatadiagnostik werden von der internationalen Akademie für Pathologie, deutsche Sektion, regelmäßig Tutorials angeboten, in denen die diagnostischen Kriterien geschult und die aktuellen Standards vermittelt werden.

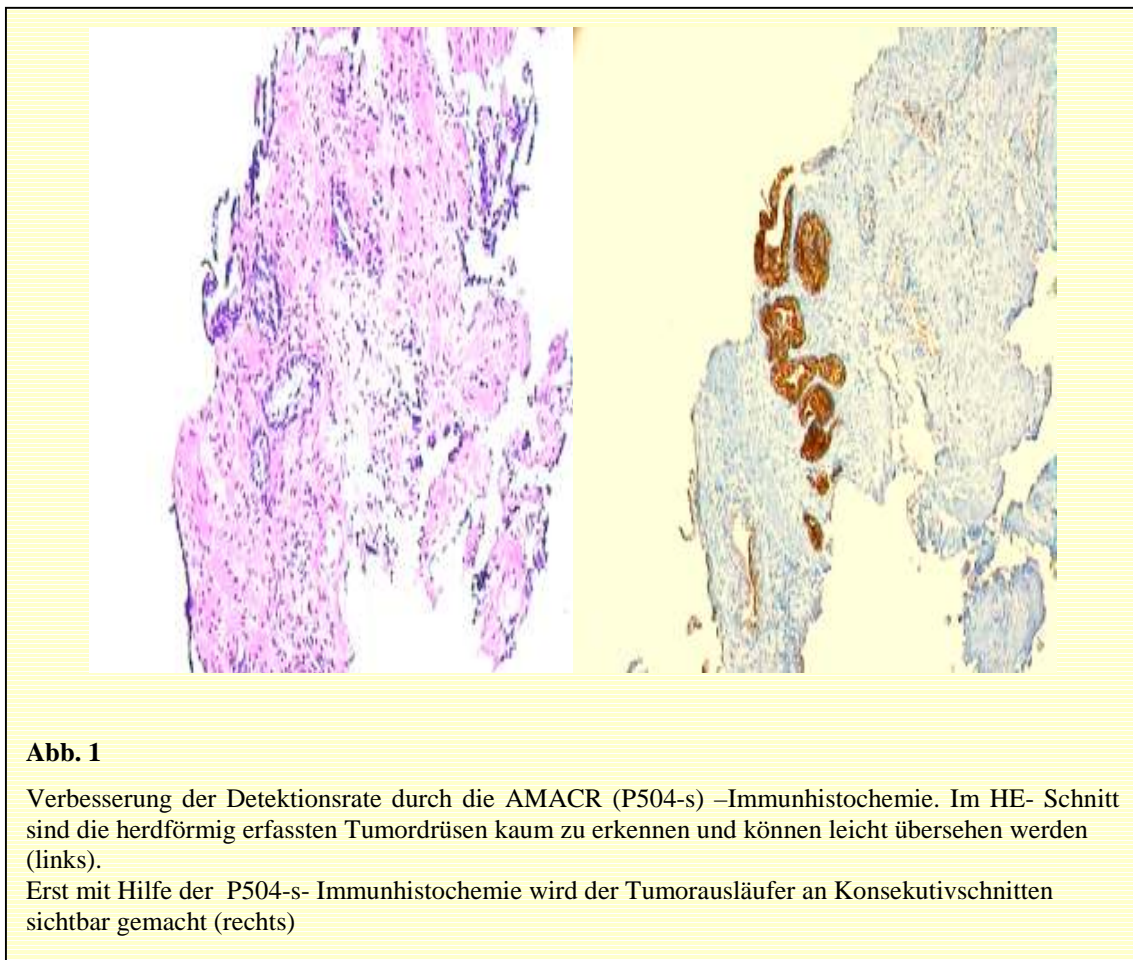
Bedeutung der Präkanzerosen für die Krebsfrüherkennung

Die high grade prostatiche intraepitheliale Neoplasie (HGPIN) gilt heute als der wichtigste Vorläufer des klinisch relevanten Prostatakarzinoms, entzieht sich aber zur Zeit jeglicher klinischen Diagnostik. Der rektale Tastbefund und Ultraschallveränderungen sind uncharakteristisch. HGPIN erklärt auch per se keine Erhöhung des PSA-Wertes. Die Biopsie bleibt somit die einzige Methode, diese prämaligen Prostataveränderungen zu diagnostizieren. Die klinische Relevanz von HGPIN liegt in ihrer großen Bedeutung als Indikator für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. In 35 - 100% der Fälle werden in den nachfolgenden Biopsien zweifelsfreie Karzinome gefunden. Die Diagnose „HGPIN“ in einer tumorfreien Stanzbiopsie muss deshalb, insbesondere bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren, weiter stanzbiopsisch abgeklärt werden. Weder das Alter des Patienten noch der PSA-Wert haben eine derart hohe prädiktive Aussagekraft für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms wie HGPIN. Trotz ihrer zentralen Bedeutung für die Tumorentstehung in der Prostata rechtfertigt die Diagnose „HGPIN“ keine prophylaktische Prostatektomie, denn diese prämaligen Prostataveränderungen sind potentiell rückbildungsfähig. Die in der Literatur angegebene Häufigkeit von HGPIN in tumorfreien Stanzbiopsien schwankt zwischen 1% und 30%. Diese Spannweite verdeutlicht die diagnostische Schwierigkeit dieser Läsion. Die häufigsten Differentialdiagnosen sind die Basalzellhyperplasie und das Prostataepithel der zentralen Zone. In anerkannten Referenzzentren liegt die Inzidenz von HGPIN in tumorfreien Stanzbiopsien deutlich unter 15%. Für Institute und Praxen mit großem urologischem Einsendergut muss dieser Wert als Standard für die interne Qualitätskontrolle gelten

Neue diagnostische Marker für die Krebsfrüherkennung

Die α -methylacyl-CoA Racemase (AMACR, P504-s) ist ein relativ neuer, Androgen-unabhängiger Marker, der in den meisten prämaligen Prostataveränderungen (HGPIN) und Prostatakarzinomen wechselnd ausgedehnt und z.T. stark exprimiert wird. Dieser immunhistochemische Marker ist aber keinesfalls Prostatakarzinom-spezifisch. Zu den P504-s positiven Tumoren gehören Kolon-, Nieren-, Leberzell-, und Urothelkarzinome. Vereinzelt sind auch histologisch benigne Prostatadrüsen oder atypische mikroazinäre Proliferationen (z.B. atypischen adenomatösen Hyperplasie) P504s positiv. Ein positiver immunhistochemischer Befund ist somit alleine nicht

beweisend für ein Prostatakarzinom und kann, mit der Gefahr einer Überinterpretation, Fehldiagnose oder einer unnötigen Rebiopsie, zu einer erheblichen Verunsicherung führen. Trotz dieser Einschränkungen und der potentiellen Gefahren, die dieser Marker birgt, ist P504-s ein wichtiges Hilfsmittel in der histo- pathologischen Prostatadiagnostik. Werden in unverdächtigen Stanzbiopsien der P504-s Test routinemäßig durchgeführt, dann findet sich in einem nicht unbeträchtlichen Teil der Fälle winzige Prostatakarzinomausläufer oder HGPIN Läsionen, die selbst der erfahrene Uropathologe im konventionellen HE- Schnitt übersehen hat (Abb.1). AMACR (P504-s) ist somit ein Marker, der bei kritischer Interpretation der Befunde die pathologische Prostatadiagnostik verbessert und zur Früherkennung des Prostatakarzinoms beiträgt.



Eine neue Klasse von Marker zielt auf die Erfassung von prämaligen Prostataveränderungen, die unterhalb der Detektionsgrenze der Lichtmikroskopie liegen. Zu diesen Marker gehört EPCA, ein Gen, das nicht nur in der HGPIN und im Prostatakarzinom, sondern auch im histologisch unauffälligen Drüsenparenchym von Prostatakarzinompatienten überexprimiert wird. Das Interessante an diesem Marker ist jedoch, dass EPCA im Prostataepithel von sicher tumorfreien Prostatae von Organspender keine oder nur schwache Expression aufweist. Demzufolge erfasst EPCA frühe prämalige Prostataveränderungen, die lichtmikroskopisch noch nicht manifest sind. Ein potentieller Anwendungsbereich des EPCA Test ist die tumorfreie Prostatanzbiopsie. Der immunhistochemische Nachweis einer starken Expression von EPCA in benignen Prostatadrüsen ist Ausdruck einer Felderkrankung und eines erhöhten Krebsrisiko. Werden bei derartigen Patienten

Rebiopsien durchgeführt, dann finden sich in einen hohen Prozentsatz histologisch zweifelsfreie Prostatakarzinome. Nach den bislang veröffentlichten Daten liegt die Sensitivität und Spezifität des EPCA Test bei 84% bzw. 85%.

Bedeutung des Gleason Grading für die Prognose und die Wahl der Therapie

Bei klinisch organbegrenzten Prostatakarzinomen stehen heute neben der konventionellen radikalen Prostatektomie eine Reihe von anderen therapeutischen Optionen (watchfull waiting, nervschonende Prostatektomie, externe Bestrahlung, Brachytherapie, Hormonblockade) zur Verfügung, wobei der Gleason Grad als Selektionskriterium immer mehr in den Vordergrund rückt. Für die Bestimmung des Malignitätsgrades des Prostatakarzinoms gibt es, neben dem Gleason Grad, eine Reihe von anderen gut validierten Graduierungssystemen, die in ihrer prognostischen Bedeutung und Reproduzierbarkeit durchaus mit dem Gleason Grading vergleichbar sind. Der wesentliche Vorteil des Gleason Grading gegenüber den anderen bekannten Graduierungssystemen liegt jedoch zweifelsohne in seiner weiten internationalen Verbreitung und Akzeptanz. Nahezu alle prognostisch relevanten und für die Therapieentscheidung maßgeblichen Parameter bei Prostatakarzinompatienten orientieren sich heute am Gleason Grad. Für die histopathologische Diagnose des Prostatakarzinoms ist deshalb die Graduierung nach Gleason unerlässlich und kann durch andere Gradingssysteme bestenfalls ergänzt, jedoch nicht ersetzt werden. Eine Reihe von Studien belegt die Bedeutung des Gleason- Grading als einer der wichtigsten Prognosefaktoren beim Prostatakarzinom.

Der Gleason Grad korreliert u.a. mit:

- dem präoperativen PSA
- dem pT- Stadium und Tumolvolumen
- dem Lymphknotenstatus
- anderen Prognosefaktoren, z.B. Ploidiestatus, Angiogenese, ect.
- der Rezidiv- und Überlebensrate

Ein generelles Problem bei der Graduierung von Prostatakarzinomen ist die Reproduzierbarkeit. Die exakte Reproduzierbarkeit des Gleason Score ist im internationalen Vergleich unbefriedigend und liegt je nach Studie zwischen 36% und 78%. Eine Verbesserung dieser Situation lässt sich nur durch eine gezielte Fortbildung erwarten. Entsprechende Schulungsprogramme sind im Internet frei zugänglich (www.prostapath.de; www.pathology.jhu.edu/prostate) und können für die eigene Evaluierung genutzt werden.

Die Verlässlichkeit und prognostische Aussagekraft des Gleason Grading ist wesentlich abhängig von der persönlichen Erfahrung des untersuchenden Pathologen. Der häufigste und schwerwiegendste Gradingfehler ist die Untergraduierung in Stanzbiopsien. Herdförmig erfasste Tumorausläufer werden häufig als Gleason Grad 1 oder 2 fehl interpretiert. Der Gleason Grad 3 bzw. Gleason Score 3+3=6 ist der niedrigste Grad oder Score, den man verlässlich in Stanzbiopsien diagnostizieren kann. Ein weiteres Problem ist, dass die prognostische Bedeutung der Drüsenfusion (Gleason Grad 4) nicht erkannt wird. Die daraus resultierende Untergraduierung kann zu einer nicht stadiengerechten Therapieentscheidung führen. Gerade von den Betroffenen und Selbsthilfegruppen wird die Einholung einer Zweitmeinung gefordert, wenn der Gleason Grad maßgeblich die Wahl der Therapie entscheidet.

Standardisierte Aufarbeitung und Befundung

Die Aussagekraft eines Stanzbefundes für das weitere klinische Procedere (z.B. Rebiopsie, Wahl der Therapie) ist nicht nur abhängig von der Treffsicherheit des Urologen und der diagnostischen Erfahrung des Pathologen, sondern auch von der Art wie das Material entnommen, aufgearbeitet und befundet wird. Von Seiten des Urologen und des Pathologen sollten deshalb einige Standards berücksichtigt werden:

Urologe

- systematische, standardisierte und Ultraschall- gestützte Biopsieentnahme durch den Urologen
- Prostatastanzbiopsien sollten immer in Form einer Sextanten -, Oktantenbiopsie oder mehr Biopsien aus festgelegten Regionen beider Prostatahälften entnommen werden (apikal, medial, lateral, basal; links. und rechts)
- zusätzlich sollten palpatorisch oder sonographisch auffällige Regionen biopsiert werden.
- dem Pathologen muss die klinische (Verdachts-) Diagnose, der PSA-Wert, ggf. der PSA-Quotient, das Prostatavolumen und die Lokalisation des suspekten Tastbefundes mitgeteilt werden.
- die Prostatastanzen sollten sofort in ausreichend konzentriertem (4%) Formalin fixiert werden. Bedingt durch eine Deformierung und Fragmentierung der Stanzzyylinder gehen bei der konventionellen Fixierung bis zu 30- 40% des Stanzmaterials beim Schneidprozess für die histologische Untersuchung verloren. Es empfiehlt sich daher eine vorherige Orientierung und Strecken der Prostatastanzen auf einem geeigneten Trägermaterial (z.B. Schaumstoff), um eine optimale Ausrichtung und damit ein vollständiges Erfassen der Stanzzyylinder beim Schneidprozess zu gewährleisten (improved preembedding method). Durch dieses Verfahren kann der Materialverlust beim Schneiden des Paraffinblocks reduziert und die Detektionsrate erhöht werden (Abb.2)
- jede Stanzbiopsie sollte nach ihrer Lokalisation gekennzeichnet werden. Dies erlaubt im Falle eines unklaren Befundes (z.B. ASAP) die gezielte Rebiopsie.

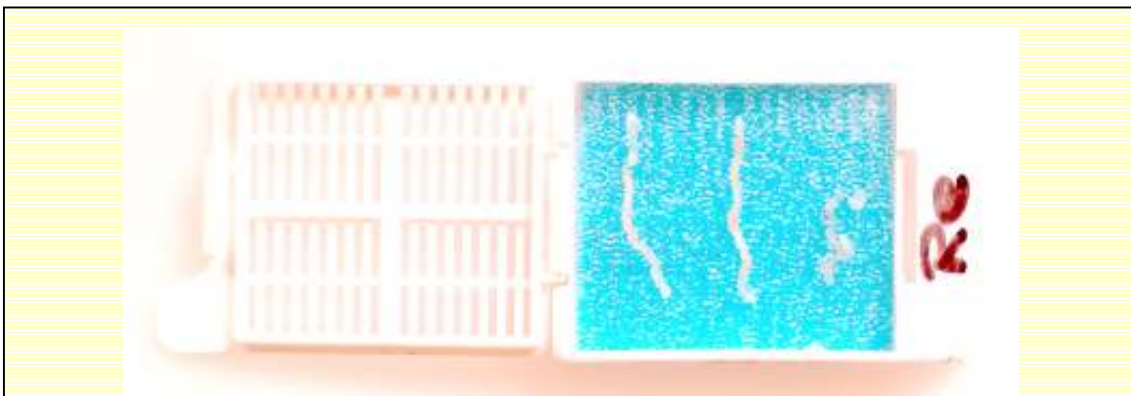


Abb. 2:

Improved pre- embedding Methode. Die frisch entnommenen Stanzen werden vom Urologen auf eine Schaumstoffunterlage gebracht und gestreckt. Anschließend werden die positionierten Stanzen mit einem weiteren Schaumstoffschwamm bedeckt. Die verschlossenen Histokassetten (rechts und links) werden in einem mit Formalin gefüllten Versandgefäß gebracht. Mit diesem einfachen Verfahren reduziert man Deformierungsartefakte bei der Fixierung, vermindert den Materialverlust beim Schneidprozess und erhöht somit die Detektionsrate.

Pathologe

- Prostatastanzen sollten prinzipiell aufgestuft werden (-25%,50%,75%-), wobei immer auf eine hohe Schnitt – und Färbequalität geachtet werden sollte. Die Asservierung von sialinisierten Leerschnitten für eventuelle immunhistochemische Untersuchungen ist gerade in Grenzfällen ausschlaggebend für die richtige Diagnose
- standardisierte Befundung durch den Pathologen unter Einschluss der folgenden Angaben:

Tumorfreie Prostatastanzbiopsie

- Aufführung aller benignen Prostataläsionen, die zu einer PSA Erhöhung oder einem suspekten Tastbefund führen oder beitragen können (Abb. 1 und 2).
- Aussagen über die Repräsentativität der Stanzbiopsien
- epikritische Wertung inwieweit sich bezüglich des klinisch angegebenen PSA-Wertes oder Tastbefundes ein ausreichendes morphologisches Korrelat findet oder nicht
- Empfehlung zur Rebiopsie - (Tabelle 3) - ja oder nein

Tabelle 3

Empfehlung zur Rebiopsie

- **die Stanzbiopsien sind nicht repräsentativ**
- **kein ausreichendes morphologisches Korrelat für den klinisch angegebenen PSA-Wert bzw. Tastbefund**
- **ASAP**
- **HGPIN**

Prostatastanzbiopsie mit Tumornachweis

- Tumorlokalisierung (Apex, lateral, medial, basal, rechts und links)
- Tumorausdehnung in mm und % pro Stanze, rechts, links und gesamt
- primäre, sekundäre und ggf. tertiären Gleason- Grad und Gleason Score pro Stanzbiopsie
- prozentuelle Anteil der primären Gleason Grade 4 und 5
- Nachweis von Nervenscheideninvasionen-(Lokalisation und Ausdehnung)
- Hinweise auf eine extraprostatistische Tumorausdehnung - ja oder nein –
- Aufführung aller benignen Prostataläsionen, die zu einer PSA Erhöhung oder einem suspekten Tastbefund führen oder beitragen können (Abb. 1 und 2) und ggf. epikritische Stellungnahme

Bei den verschiedenen Therapiemodalitäten bei Prostatakarzinompatienten sind die oben aufgeführten Informationen unerlässlich für eine optimale Patientenselektion und entsprechen den Richtlinien des College of American Pathologists (CAP)

Potenzserhaltende Prostatektomie

Das organbegrenzte Prostatakarzinom kann durch die radikale Prostatektomie geheilt werden. Was dennoch viele Männer davor abschreckt, die Krebsvorsorge in Anspruch zu nehmen, hängt wohl damit zusammen, dass man nach dieser Operation definitiv impotent ist. Viele Patienten (und ihre Partnerinnen) sehen darin eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität. Die nervschonende Prostatektomie bietet diesen Patienten eine Alternative. Diese Operation ist allerdings aus onkologischer Sicht nur dann vertretbar, wenn man präoperativ eine extraprostatiche Tumorausdehnung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen kann. Zu den klinischen Selektionskriterien gehören ein PSA-Wert unter 10 ng/ml und ein klinisch organbegrenzter Tumor. Wie bereits oben dargestellt, können sowohl die Höhe des PSA-Wertes, als auch der Tastbefund durch konkurrierende, benigne Prostataerkrankungen erheblich verfälscht werden. Nicht selten sind Fälle mit stark erhöhtem PSA (>10) und einer ausgedehnten Prostatitis sowie nur randständig erfassten Tumordrüsen in einer Stanzbiopsie. In solchen Fällen ist der PSA-Wert eher Ausdruck der Entzündung und weniger eines zufällig erfassten Karzinoms. Gerade im Hinblick auf eine geplante Nervschonung ist es wichtig, im pathologische Befundbericht alle benigne Veränderungen aufzunehmen, die per se zu einer PSA-Erhöhung oder zu einem suspekten Tastbefund führen können (Tabelle 1 und 2) und ihren Anteil an der PSA-Erhöhung bzw. Tastbefund epikritisch zu werten. Mit dieser Information kann der Urologe seine klinischen Parametern relativieren und die Selektionskriterien mehr individuell auf die gegebene Situation bei seinem Patienten abstimmen.

Die wichtigsten Selektionskriterien für die Indikation zur nerverschonenden Prostatektomie entnimmt der Urologe allerdings aus den histopathologischen Eigenschaften des in der Stanzbiopsie erfassten und diagnostizierten Karzinoms. Dazu gehören das erfasste Tumolvolumen, der Gleason Score und der Nachweis von Nervenscheideninvasionen. Sind in drei ipsilateralen Stanzbiopsien weniger als 15% der Stanzfläche von Tumor befallen, dann beträgt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines ipsilaterale organbegrenzten Tumor 95%, wenn gleichzeitig auch weniger als 15% der gesamten sechs Stanzen tumorinfiltriert sind. Bei einer solchen Befundkonstellation wäre also eine einseitige Nervschonung aus onkologischer Sicht durchaus vertretbar.

Ein weiterer wichtiger Parameter ist der Anteil der erfassten dedifferenzierten, also high-grade Tumorformationen. Um die Indikation für eine nervsparende Prostatektomie zu rechtfertigen, sollten die primären Gleason Grade 4 und 5 in nicht mehr als in einer Stanzbiopsie vertreten sein und in jedem Fall weniger als 10% des erfassten Tumolvolumens ausmachen.

Die Nervenscheideninvasion, d.h. der Einbruch von Tumorgewebe in perineurale Spalträume, gilt als eine weitere, relative Kontraindikation für die Nervschonung, obwohl viele organ-begrenzte Karzinome Nervenscheideninvasionen aufweisen, die dann auch durchaus in Stanzbiopsien erfasst werden können. Der Befund einer Nervenscheideninvasion in Stanzbiopsien sollte deshalb immer im Kontext mit dem erfassten Tumolvolumen und dem Gleason-Score bewertet werden.

Das große Problem beim präoperativen Staging des Prostatakarzinoms ist der „Sampling-Error“, d.h. der biologische relevante Tumorherd wird in den Stanzbiopsien nicht erfasst. Dieser Sampling-error lässt sich auch in Zukunft nicht vermeiden, kann aber besser eingeschätzt werden, wenn die klinischen Parameter (PSA, T-Stadium, Prostatavolumen) eng mit dem pathologischen Stanzbefund korreliert werden. Dies erfordert eine enge Kooperation zwischen Urologen und Pathologen mit ständiger Diskussion im Rahmen uropathologischer Fallkonferenzen. Im Hinblick auf die onkologische Sicherheit, die insbesondere im Rahmen einer nervschonenden Operation gewährleistet sein muss, kann man nur empfehlen, dass diese Operation nur in Zentren durchgeführt wird, in denen die entsprechenden diagnostischen Voraussetzungen sowohl auf Seiten der Urologie als auch der Pathologie gegeben sind.

Postoperatives Staging und Grading des Prostatakarzinoms

Die Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates durch den Pathologen liefert dem Urologen und seinen Patienten die wichtigsten Parameter für das weitere therapeutische Vorgehen und für die Prognose überhaupt. Organbegrenzten Tumoren (\leq pT2c) mit einem Gleason-Score < 7 und negativen Schnitträndern (Margins) haben sehr hohe Heilungsraten. Alle organüberschreitenden Tumoren (\geq pT3a, b, pN1) und Tumoren mit einem Gleason-Score ≥ 7 mit positiven Margins haben ein hohes Progressionsrisiko und bedürfen einer weiteren Therapie. Unabdingbare Voraussetzung für ein exaktes Staging und Grading ist allerdings die optimale Aufarbeitung des Operationspräparates. Das Prostatakarzinom ist makroskopisch nicht eindeutig abgrenzbar, so dass bei einer lediglich partiellen Einbettung und histopathologischen Untersuchung des Operationspräparates relevante Tumorherde übersehen werden und das Grading und Staging dadurch verfälscht werden. Verlässliche Aussagen über die Tumorausbreitung und -differenzierung lassen sich nur dann machen, wenn das Präparat vollständig und standardisiert eingebettet wird. Dies resultiert in einer Vielzahl von Schnittpräparaten für jede radikale Prostatektomie und in einem erheblichen Aufwand, der in keinster Weise adäquat vergütet wird. Im Interesse des Patienten sollte jedoch die vollständige Einbettung dem partiellen Sampling vorgezogen werden.

Neben dem Grading und Staging sind das Tumolvolumen und der Marginstatus wichtige Prognosefaktoren. Positive Margins liegen vor, wenn Tumorverbände die tuschemarkierten Absetzungsränder des Operationspräparates erreichen, und werden mit dem Symbol R1 (histologisch Resttumor) gekennzeichnet. Der R1-Befund ist allerdings nicht gleichbedeutend oder beweisend für ein kapselüberschreitendes Tumorwachstum bzw. für ein pT3a - Stadium! Dies gilt insbesondere an den Stellen, wo die Prostatakapsel histologisch nicht eindeutig definiert ist (z.B. Apex, anteriore Stromalager, neurovaskuläre Bündel). Der Marginstatus hat bei Patienten mit einer eindeutigen extraprostatatischen Tumorausdehnung (ECP) bezüglich des PSA- Rezidives eine signifikante prognostische Bedeutung. Es gibt allerdings zurzeit keinen Konsens über die Notwendigkeit einer postoperativen Strahlentherapie im Stadium pT2 bei positiven Margins. Dies muss noch in prospektiven randomisierten Studien ermittelt werden. Solange dies noch nicht abschließend geklärt ist, sollte man gerade bei organbegrenzten Prostatakarzinomen (pT2) mit dem Begriff R-1 Resektion vorsichtig umgehen, weil dieser Befund u. U. therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen kann. Viele organbegrenzte Prostatakarzinome zeigen fokale positive Margins und bedürfen nicht unbedingt einer adjuvanten Therapie in Form einer Bestrahlung. Ob eine echte R-1 Situation vorliegt muss im Einzelfall sehr kritisch geprüft werden. Fokal positive Margins in einem organbegrenzten, Gleason- Score 6 Tumor sind prognostisch ganz anders zu werten als ausgedehnte positive Margins in einem high grade Karzinom. Im ersten Fall würden wir unkommentiert nie von einer R-1 Resektion sprechen, weil dieser Tumor keiner adjuvanten Bestrahlung bedarf. Im zweiten Fall liegt jedoch sicher eine R-1 Resektion vor, die eine adjuvante Therapie nötig macht. Andererseits gibt es Prostatakarzinome, die auch bei einer R-0 Resektion ein erhöhtes Rezidivrisiko besitzen, z.B. wenn unmittelbar am Margin mehrere Nervenscheideninvasionen nachweisbar sind.

Im Befundbericht sollte prinzipiell der Marginstatus ausführlich dokumentiert und kommentiert werden. Dazu gehören:

- **die Ausdehnung des Befundes (fokal oder ausgedehnt, ggf. Größenangabe)**
- **die Lokalisation (Apex, Basis, etc.)**
- **pT- Stadium (pT2, pT3a, pT3b) am Margin**
- **primäre Gleason Grad am Margin**
- **Nervenscheideninvasionen am Margin**

Eine epikritische Wertung bezüglich des R-Status und des individuellen Progressionsrisikos hilft dem Urologen bei seiner Entscheidung über eine eventuelle adjuvante Strahlentherapie.

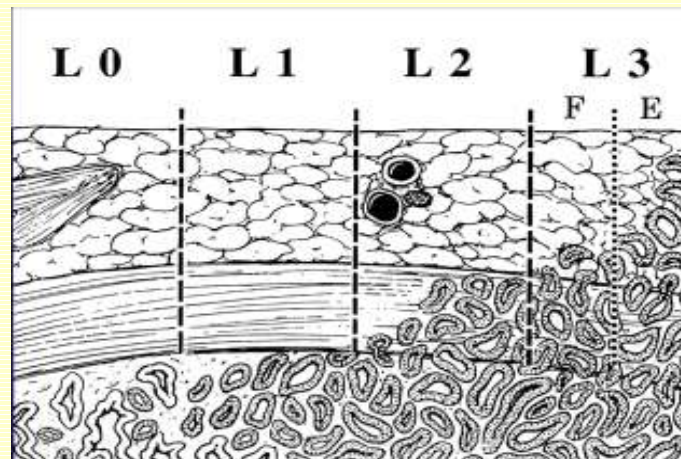
Neben den vier klassischen Prognosefaktoren (PSA, pTNM, Gleason Score, Margins) gibt es eine Reihe von neuen Risikofaktoren für das PSA- Rezidiv. Dazu gehören

- der prozentuelle Anteil der primären Gleason Grade 4 und 5
- der Volumenanteil der intraduktalen Tumorausdehnung
- die Tiefe und Breite der Kapselinfiltration
- der Durchmesser der Nervenscheideninvasion

Der prozentuelle Anteil der primären Gleason Grade 4 und 5 und das Ausmaß der intraduktalen Tumorausdehnung sind unabhängige Risikofaktoren für das PSA- Rezidiv. Dabei ist darauf zu achten, dass die intraduktale Ausdehnung des Prostatakarzinoms nicht unter dem Begriff HGPIN subsumiert wird. Wie bereits oben erwähnt ist HGPIN ein potentiell rückbildungsfähiger Vorläufer des Prostatakarzinoms. Das intraduktale Prostatakarzinom ist dagegen ein high grade Tumor. Das Ausmaß der intraduktalen Tumorausbreitung korreliert mit anderen wichtigen Prognosefaktoren (hoher Gleason Grad, Samenblaseninfiltration) und ist ein unabhängiger Risikofaktoren für das PSA- Rezidiv.

Das Rezidiv- und Progressionsrisiko des Prostatakarzinoms hängt entscheidend auch davon ab wie ausgedehnt der Tumor die Organkapsel infiltriert oder durchbrochen hat (Abb.3). Bei Prostatakarzinomen, die die Organkapsel noch nicht infiltriert haben (L0, L1), sind selbst bei großen Tumorumfängen und geringer Differenzierung (Gleason Score ≥ 7) keine PSA- Rezidive innerhalb der ersten fünf Jahre zu erwarten. Organbegrenzte Karzinome mit Kapselinfiltration verhalten sich dagegen prognostisch schlechter (L2). Hier sind PSA- Rezidive innerhalb der ersten fünf Jahre in etwa 15% der Fälle zu erwarten. Im pT3- Stadium ist es wichtig zwischen der fokalen und der ausgedehnten extraprostatatischen Tumorausbreitung zu unterscheiden. Die Tumoren mit einer fokalen extraprostatatischen Ausdehnung verhalten sich prognostisch ähnlich wie die organbegrenzten (pT2) Tumoren im Level 2. Erst bei der eindeutigen oder ausgedehnten extraprostatatischen Tumorausdehnung verschlechtert sich die Prognose deutlich.

Diese Kriterien werden in der aktuellen TNM- Klassifikation nicht berücksichtigt, haben aber dennoch eine prognostische Bedeutung. Im Stadium L0 und L1 treten selbst bei großen (bis 6.26 cm) und gering differenzierte Tumoren (Gleason- Score 7 und 8) keine Lymphknotenmetastasen oder PSA- Rezidive auf, während im Stadium L2 in immerhin 3% Lymphknotenmetastasen nachweisbar und PSA- Rezidive innerhalb von fünf Jahren in ca. 15% der Fälle zu erwarten sind. Bei organüberschreitenden Prostatakarzinomen (pT3) ist es prognostisch wichtig zwischen der fokalen (L3F) und der eindeutigen (L3E) extraprostatatischen Tumorausbreitung zu unterscheiden. Tumoren im Stadium L3F verhalten sich prognostisch ähnlich wie die organbegrenzten, L2- Tumoren. Erst bei einer eindeutigen extraprostatatischen Tumorausdehnung (L3E) verschlechtert sich die Prognose.

**Abb. 3:**

Substaging des Prostatakarzinoms. Das Metastasierungs- bzw. Rezidivrisiko des Prostatakarzinoms hängt u.a. von seinem Bezug zur Organkapsel ab. Prinzipiell lassen sich für das organbegrenzte Prostatakarzinom drei Level unterscheiden:

- L0: der Tumor reicht nicht über das normale Drüsenfeld hinaus
- L1: der Tumor reicht über das normale Drüsenfeld hinaus, erreicht aber nicht die Organkapsel
- L2: der Tumor infiltriert die Organkapsel ohne diese zu durchbrechen oder reicht an die Organgrenzen an den Stellen, wo eine Kapsel fehlt (Apex, anteriore Stromalager, Blasenaustritt)

Prognostische Marker und molekulares Staging des Prostatakarzinoms

Das klinische Spektrum des Prostatakarzinoms umfasst eine breite Palette reichend von den unbedeutenden Tumoren, die keiner Therapie bedürfen, bis hin zu den aggressiven und letalen Verlaufsformen. Trotz der etablierten klinischen und pathologischen Parameter besteht nach wie vor ein großer Bedarf nach neuen Prognosefaktoren, die den individuellen Krankheitsverlauf besser vorhersehen. Dazu gehört eine Reihe von Marker, die in Abhängigkeit von der klinischen Konstellation, des pathologischen Befundes und den therapeutischen Optionen zusätzliche Informationen liefern können:

- MIB-1 (Proliferationsmarker): cut-off 5% oder 10% positive Zellen
- P 27 (Zellzyklusinhibitor): cut-off 50% positive Zellen
- Bcl-2 (Apoptosensupressor): cut-off Foci mit >20% positive Zellen
- P53: (Oncogen): cut-off positiv oder negativ
- Chromogranin A (neuroendokrine Differenzierung): cut-off Foci mit >20% positive Zellen
- MUC1/ AZGP1
- EZH2/ E- cadherin
- Östrogenrezeptoren
- Progesteronrezeptoren
- Ploidiestatus: diploid, tetraploid, aneuploid

Zellzyklus- und Apoptosen- Regulatoren und andere Marker. Neben den klassischen Prognosefaktoren (Gleason Grad, Tumolvolumen, pT- Stadium, Marginstatus und PSA-Wert) gewinnen zunehmend immunhistochemische Marker an Bedeutung, die zur individuellen Abschätzung der Prognose oder des Ansprechens auf eine bestimmte Therapie herangezogen werden. Dem Einsatz dieser Marker in Stanzbiopsien oder Prostatektomiepräparaten unterliegen unterschiedliche Fragestellungen:

In **Prostatastanzbiopsien** geht es im Wesentlichen um die Präzisierung des prätherapeutischen Staging im Hinblick auf die Wahl der Therapie (z.B. Prostatektomie vs Radiatio). Mehrere Studien belegen, dass der MIB-1-Index (>3.5%), BCL-2 und P53 neben den klassischen Prognosefaktoren unabhängige prognostischer Marker für das PSA- Rezidiv nach Radiatio darstellen. Bei Unstimmigkeiten im Grading oder echten Grenzfällen (z.B. Gleason Grad 3 versus 4) kann der MIB-1-Index (5%) hilfreich sein, um festzulegen, ob ein intermediärer Malignitätsgrad oder ein high grade Tumor vorliegt. Der Nachweis einer neuroendokrinen Differenzierung mit Chromogranin A empfiehlt sich dann, wenn die Option auf eine primäre Bestrahlung oder eine Hormontherapie besteht. Falls sich mit Chromogranin A eine multifokale oder bedeutende neuroendokrine Differenzierung nachweisen lässt, sollte Chromogranin A mit in das Panel der Serummarker aufgenommen, um den Verlauf bzw. den Erfolg der Therapie zu objektivieren. Das gleiche gilt für die Prostatakarzinome mit relativ niedrigen PSA Werten, bei denen zwischen dem erfassten Tumolvolumen und dem Gleason Grad einerseits und der Höhe des PSA Wertes andererseits eine auffällige Diskrepanz besteht. Bei gering differenzierten Prostatakarzinomen mit niedrigen PSA Werten ist PSA kein verlässlicher Marker für die Prognose und den Verlauf der Erkrankung.

In der **Prostatektomie** geht es mehr um die Abschätzung des PSA- Rezidivrisikos im Hinblick auf die Dringlichkeit einer adjuvanten Therapie. Dabei können die folgenden Marker zum Einsatz kommen.

Der Zyklin- abhängiger Kinaseinhibitor P27, der den Eintritt von Zellen in den Zellzyklus verhindert, ist bei einer verminderten Expression (<50%) ein unabhängiger Marker für das PSA- Rezidiv und das Überleben nach RP.

Hohe Expressionsraten von MIB-1 (>10%) sind vor allem bei Überexpression von BCL-2 ein unabhängiger Marker für ein PSA- Rezidiv und das Überleben nach RP. Niedrige MIB-1-Indices (<10%) sind bei fehlender Expression von BCL-2 prognostisch eher günstig. Bei Prostatakarzinomen mit einem hohen Rezidiv- und Progressionsrisiko (pT3b, Gleason >7) sollte geprüft werden, ob eine signifikante neuroendokrine Differenzierung vorliegt (s.u.).

Mit Hilfe der neuen Microarray Technologie wurden unter Tausenden von Genen charakteristische Genexpressionsmuster im Prostatakarzinom entdeckt, die mit den verschiedenen klinischen Krankheitsverläufen korrelieren. Die Überexpression von MUC1 z.B. ist charakteristisch für den aggressiven Tumortyp, während die Expression von AZPG1 mit einer deutlich besseren Prognose einhergeht. Der MUC1- und AZPG1- Status im Tumorgewebe des Patienten ist, unabhängig von den klassischen Prognosefaktoren (Gleason Grad, Tumorstadium und präoperative PSA- Wert), ein aussagekräftiger Risikofaktor für das Tumorrezidiv. Nach radikaler Prostatektomie lassen sich nach ersten Untersuchungen durch die Kombination beider Marker drei klinische Verläufe mit einem geringen, intermediären und hohen Rezidivrisiko beschreiben. Eine ähnlich prognostische Bedeutung hat das Markerpaar EZH2/E-cadherin. Patienten mit hohen Expressionsraten des Transkriptionsfaktors EZH2 haben bei gleichzeitigem Verlust von E-cadherin ein hohes Rezidivrisiko.

Marker der Androgenresistenz

Eines der größten Probleme in der Klinik des Prostatakarzinoms ist nach wie vor die Entstehung der Androgenresistenz. Dies ist ein multifaktorieller Krankheitsprozess, in dem der Androgenrezeptor im Vordergrund steht. In etwa 30% der Androgen-insensitiven Prostatakarzinome liegt das Androgenrezeptorgen in mehrfacher Kopie vor. Diese Genamplifikation führt zur Ausbildung eines hypersensitiven AR, der unter Androgenentzug residuelle Androgene für das Tumorstadium nutzen kann. Patienten, bei denen mit der FISH Technik derartige AR Amplifikationen im Tumorgewebe nachweisbar sind, profitieren von einer totalen Androgenblockade. Ein anderer Marker für die Androgenresistenz ist die neuroendokrine Differenzierung, die man mit Chromogranin A (ChrA) im Serum und im Tumorgewebe nachweisen kann. Den ChrA positiven Prostatakarzinomzellen fehlt konstitutionell der Androgenrezeptor und sind somit in allen Stadien der Erkrankung Androgen-insensitiv (Abb4). Aneuploide Prostatakarzinome sind ebenfalls hormonunabhängig und haben eine schlechtere Prognose als peridiploide Tumoren. Der Ploidiestatus korreliert oft, aber nicht immer mit dem Gleason Grad und liefert deshalb im Einzelfall zusätzliche prognostische Informationen. Weitere Marker, die typischerweise erst im Androgen-insensitiven Tumorstadium überexprimiert werden sind P53, Bcl-2, EGF-R1 und EGF-R2 (HER2/neu). HER2/neu z.B. ist in der Lage den Androgenrezeptor auch in Abwesenheit von Androgenen zu transaktivieren. Der Nachweis einer starken Expression von HER2/neu in einem Prostatakarzinom spricht somit dafür, dass dem Tumor Mittel zur Verfügung stehen, die ihm erlauben auch unter Androgenentzug den Androgenrezeptor weiterhin für sein Wachstum zu nutzen.

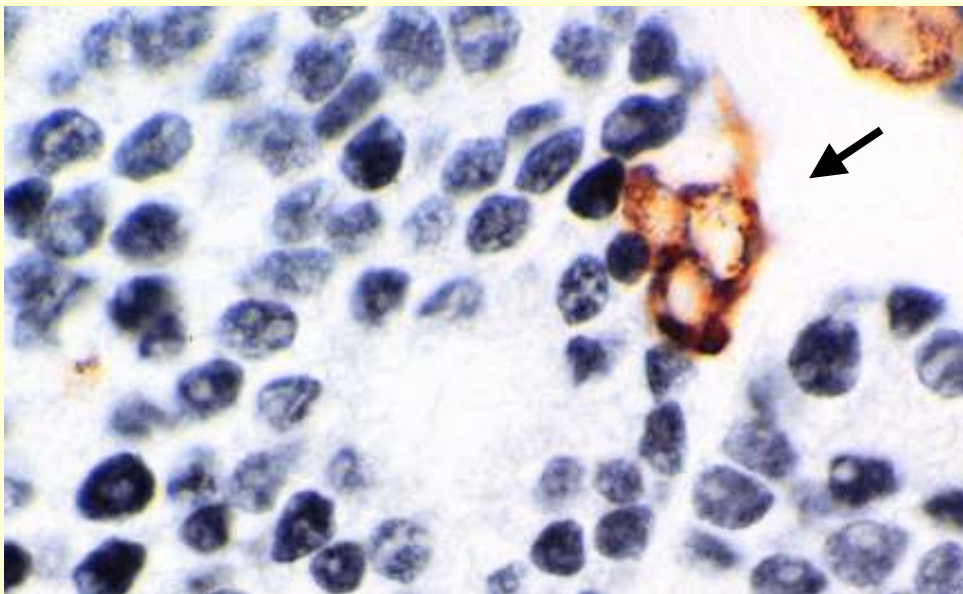
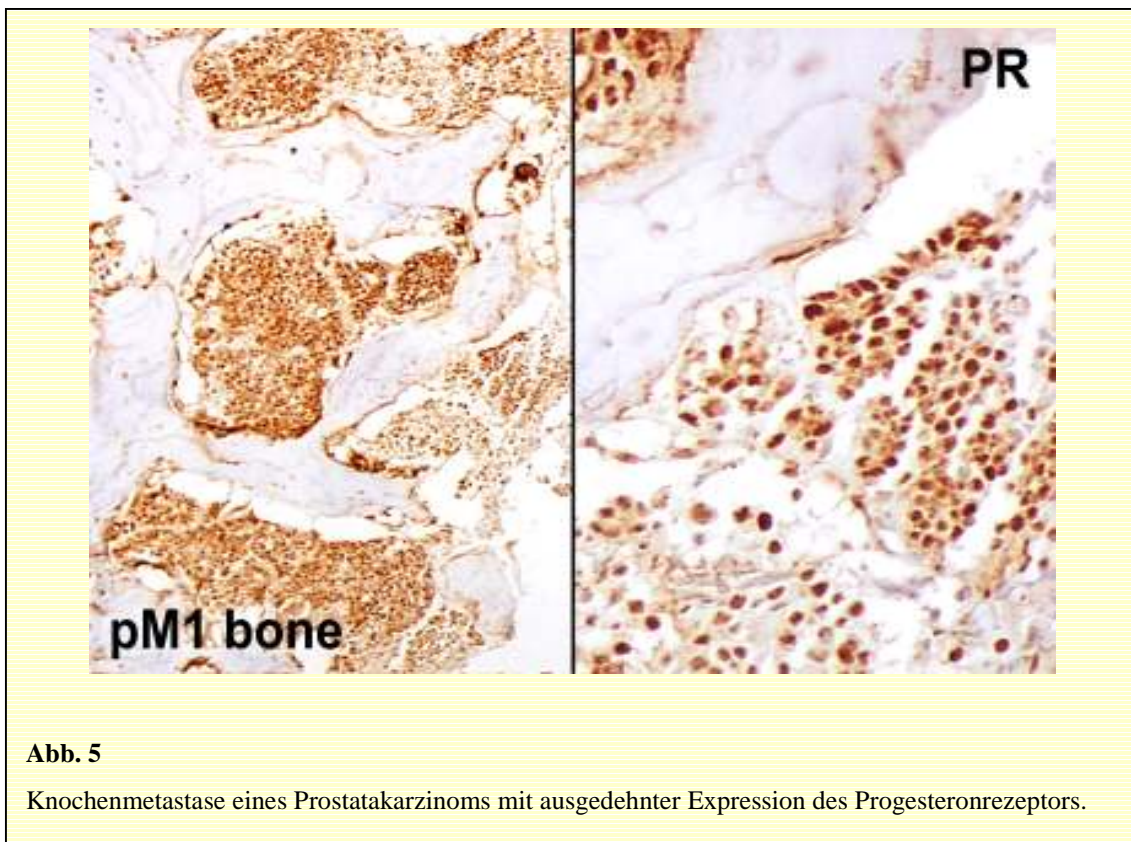


Abb. 4

Unbehandeltes Prostatakarzinom mit ausgedehnter Expression des Androgenrezeptors (schwarz). Lediglich den neuroendokrinen (Chromogranin A-positiven) Tumorzellen fehlt der Androgenrezeptor auf Proteinebene (Pfeil). Diese neuroendokrinen Tumorzellen sind somit Androgen-insensitiv.

Die Untersuchung dieser Marker in primären Prostatakarzinomen liefert somit zusätzliche Informationen über die Aggressivität und eine eventuelle Androgenresistenz eines bestimmten Tumors. Entsprechende monoklonale Antikörper gegen diese Substanzen wie z.B. Cetuximab (EGF-R1), Herzeptin (HER2/neu), Bevacizumab (VEGF-R) sind zurzeit Gegenstand gentherapeutischer Studien in der klinische Erprobung.

Es gibt auch Hinweise, dass Östrogene und ihre Rezeptoren an der Entstehung der Androgenresistenz beteiligt sind. Im Gegensatz zum Mammakarzinom und anderer Östrogen-abhängiger Tumoren ist die Expression des klassischen Östrogenrezeptors α (ER α) im Prostatakarzinom ein spätes Ereignis in der Tumorprogression und ist in der Regel erst in Metastasen und Androgen-insensitiven Prostatakarzinomen nachweisbar. Wenn dieser neu entdeckte Rezeptor im fortgeschrittenen Prostatakarzinom funktionell aktiv and therapeutisch beeinflussbar ist, dann müsste man erwarten, dass in diesen Tumoren auch ER α – regulierte Gene exprimiert werden. Ein solches Gen ist der Progesteronrezeptor (PR), eines der wichtigsten Marker für das Ansprechen des Mammakarzinoms auf eine Antiöstrogentherapie. In den metastasierten und Androgen-insensitiven Prostatakarzinomen ist eine signifikante Expression des PR in ca. 30% der Fälle nachweisbar, was dafür spricht, dass diese Tumoren Östrogene und Progesterone (Gestagene) für ihr Wachstum nutzen (Abb. 5). Experimentelle Studien belegen bereits die Effizienz von Antiöstrogenen und Antigestagenen in Androgen-insensitiven Prostatakarzinomzelllinien. Klinische Studien für diesen neuen therapeutischen Ansatz stehen jedoch noch aus.



Genetische Tests für die Früherkennung

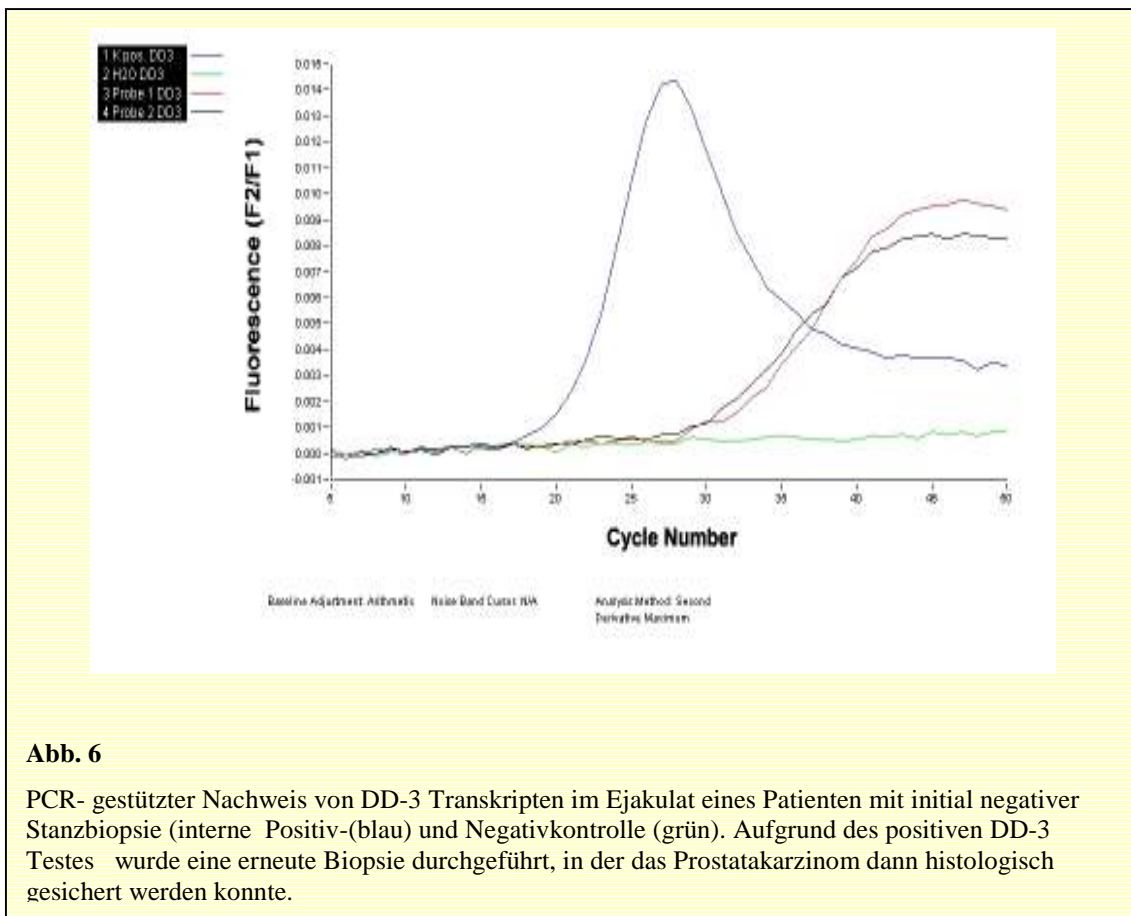
Die Prognose des Prostatakarzinoms kann langfristig erst dann verbessert werden, wenn es gelingt, diesen Tumor in einem organbegrenzten Stadium zu diagnostizieren. Die PSA- Diagnostik hat trotz ihrer mangelnden Spezifität für das Prostatakarzinom zu einer signifikanten Stadienverschiebung zu Gunsten der Detektion von organbegrenzten Tumoren geführt. Neue Studien zeigen, dass das Prostatakarzinom bereits im Frühstadium charakteristische und Tumor- spezifische Veränderungen aufweist, die man diagnostisch nutzen kann. Dazu gehört die Hypermethylierung des Promotors von GSTP1 (Glutathion-S- Transferase P1), ein Detoxifikationenzym, das das Prostataepithel vor Genomschäden schützt und im Rahmen der malignen Transformation der Prostata durch Hypermethylierung inaktiviert wird. Eine weitere frühe und hoch spezifische Veränderung ist die Überexpression von DD-3, der bislang spezifischste Marker für das Prostatakarzinom. Beide Tests (GSTP-1, DD-3) können mit Hilfe der PCR-Technologie sowohl in Geweben (z.B. Lymphknoten, Knochenmark, etc.) als auch in Körperflüssigkeiten (Urin, Blut, Sperma) durchgeführt werden. Die bislang publizierten Daten zeigen eine hohe Sensitivität und Spezifität dieser Testverfahren für die Detektion des Prostatakarzinoms (Tabelle 4). Eine Zielgruppe für derartige Tests sind Hochrisikopatienten mit persistierendem klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom nach negativen Stanzbiopsien sowie Patienten mit einer HGPIN oder ASAP (Abb.5). Ein positiver genetischer Test im Urin nach Prostatamassage oder im Ejakulat macht in jedem Fall eine ausgedehnte Rebiopsie für die histologische Bestätigung und Graduierung des Karzinoms erforderlich. Wie bei anderen Testverfahren auch schließt ein negativer Befund ein Karzinom nicht zwangsläufig aus (sampling error).

Ein weiterer Anwendungsbereich der PCR- gestützten Diagnostik ist die Früherkennung des Tumorrezidiv nach Prostatektomie mit Hilfe einer gezielten (CT- gestützten) Feinnadelpunktion des Prostatabettes oder eines verdächtigen Lymphknotens. Ein positiver GSTP-1 oder DD-3 Test im aspirierten Material erlaubt die Detektion von Resttumor oder Lymphknotenmetastasen und eröffnet die Möglichkeit einer frühzeitigen und Stadien- adaptierten Therapie. Der Nachweis von disseminierten Tumorzellen in pathologisch als tumorfrei beschriebenen Lymphknoten (pN0) kann hilfreich sein, zwischen einem Lokalrezidiv und einer systemischen Erkrankung zu unterscheiden.

Die PCR- gestützte Diagnostik eröffnet somit neue Möglichkeiten der Früherkennung. Die neuen molekularbiologischen Techniken werden zwar nicht die konventionelle histopathologische Diagnostik ersetzen, aber sinnvoll ergänzen können.

Tabelle 4
Sensitivität und Spezifität der GSTP-1 Hypermethylierung für die Detektion des Prostatakarzinoms

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Prostatagewebe	94	100
Urin	36-76	98
Urin nach Prostatamassage	74	98
Prostatasekret	86	100
Serum	72	100
Ejakulat	50	100



Fazit

Der histopathologische Befund ist für die Früherkennung, Diagnose und stadiengerechte Therapie des Prostatakarzinoms von zentraler Bedeutung. Erst durch die konsequente Nutzung aller histopathologischen Faktoren, die Intensivierung der interdisziplinären Zusammenarbeit in Form von Qualitätszirkeln und die entsprechende Fortbildung in den jeweiligen Fachgesellschaften kann die Prostatadiagnostik langfristig verbessert werden, um der großen gesundheits-politischen Herausforderung von Prostataerkrankungen in Zukunft gerecht zu werden. Die Etablierung von modernen molekularbiologischen Techniken in die pathologische Routinediagnostik eröffnet darüber hinaus neue Möglichkeiten der Früherkennung und einer mehr individuellen Therapie.

Literatur beim Verfasser

Professor Dr.med.Helmut Bonkhoff

Facharztpraxis für Pathologie

***12203 Berlin
Tietzenweg 129
Postfach 450211
12172 Berlin***

Tel. 030/ 84317882

E-Mail: info@prostapath.de

Homepage: www.prostapath.de

Schlüsselwörter: Prostatakarzinom, Pathologie, Diagnostik, prä- und postoperatives Staging, potenzenerhaltende Prostatektomie, molekulares Staging, Prognosefaktoren.

Glossar

- **Apoptose:** programmierte Zelltod
- **Apikal:** Spitze, dem Beckenboden zugewandte Seite der Prostata
- **Basal:** Basis, der Harnblase zugewandte Seite der Prostata
- **BCG:** gängige Immuntherapie bei oberflächlichen Harnblasentumoren
- **Dignität:** Gutartigkeit (benigne) oder Bösartigkeit (maligne) eines Tumors
- **Extraprostatisch:** außerhalb der Organgrenze der Prostata
- **Genamplifikation:** ein Gen liegt in mehrfacher Kopie vor
- **HE- Schnitt:** konventionelle Färbung in der Histopathologie (Hämatoxilin/ Eosin)
- **Immunhistochemie:** Darstellung eines Proteins im Gewebe oder Zelle mit einem spezifischen Antikörper
- **Intraduktale Prostatakarzinome:** breiten sich vorzugsweise im Gangsystem der Prostata aus
- **Margin:** mit Tusche markierte Absetzungsänder des Operationspräparates
- **Neuroendokrin:** Eigenschaft von Zellen Hormone zu bilden, die lokal oder systemisch wirken können
- **Nervenscheideninvasion:** in die Prostata strahlen von außen zahlreiche Nerven ein. Das Prostatakarzinom nutzt diese Nervenäste als Leitschiene, um die Organgrenze zu durchbrechen
- **Ploidie:** ist ein Maß für den DNA- Gehalt von Zellen und wird durch die optische Dichte der Zellkerne gemessen. Normale Zellen haben einen doppelten Chromosomensatz und werden als diploid (2c) bezeichnet. Diploide oder tetraploide (4c) Tumorzellen haben somit den gleichen oder den doppelten (4c) DNA- Gehalt im Vergleich zu normalen Referenzzellen. Aneuploide Tumorzellen zeigen gegenüber normalen Referenzzellen eine ungerade Zunahme des DNA- Gehaltes, z.B. 3c
- **Präkanzerose/ prämaligne:** maligne Transformation des Prostataepithels, Vorläufer des Prostatakarzinoms
- **PCR:** Verfahren zum Nachweis einer bestimmten Gensequenz
- **Rebiopsie:** erneute stanzbiopsische Abklärung
- **Radiatio:** Bestrahlung
- **Sextanten- Oktantenbiopsie:** sechs oder acht Biopsien aus definierten Bereichen der Prostata
- **Staging:** Feststellung des Tumorstadiums durch TNM
- **TNM:** Lokale Tumorausdehnung (T), Lymphknotenstatus (N), Fernmetastasen (M)
- **Watchfull waiting:** abwartende, kontrollierte Haltung im Hinblick auf die Therapie