

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Präkanzeröse Läsionen der Prostata

Susani M

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2006; 13 (Sonderheft

1) (Ausgabe für Österreich), 9-11

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

PRÄKANZERÖSE LÄSIONEN DER PROSTATA

Die folgende Übersicht setzt sich mit dem Stellenwert präkanzeröser Läsionen der Prostata wie dem hereditären Prostatakarzinom, der atypischen kleinazinären Proliferation und der hochgradigen intraepithelialen Neoplasie auseinander.

DAS HEREDITÄRE PROSTATAKARZINOM

Die Vermutung, daß das Prostatakarzinom unter anderem vererbbar ist, existiert schon seit einigen Jahrzehnten. Bereits 1956 wurde eine Korrelation zwischen der Entstehung des Prostatakarzinoms und einer positiven Familienanamnese publiziert. 1992 zeigte Cater im „Proceedings of the National Academy of Sciences“, daß das Prostatakarzinom nach den Regeln der Mendelschen Vererbungslehre weitergegeben wird. Eine entsprechende Prädisposition hat somit einen nicht unbedeutenden Einfluß auf eine mögliche Entwicklung des Prostatakarzinoms. Das hereditäre Prostatakarzinom wird in der Literatur folgendermaßen definiert: 3 Erkrankungen in der Kernfamilie oder eine Erkrankung 3 aufeinander folgender Generationen in väterlicher oder mütterlicher Linie oder 2 Krankheitsfälle in der Familie vor dem 55. Lebensjahr. Die Inzidenz des hereditären Prostatakarzinoms wird in der Literatur mit 3–5 % angegeben. Ein Mann ohne familiäre Vorbelastung weist im Vergleich dazu ein 8 %iges Erkrankungsrisiko auf; mit einem an Prostatakrebs erkrankten, über 60jährigen Vater, steigt das Risiko auf 12 % und mit einem unter 60jährigen, am PCa erkrankten Vater auf 20 %. Drei bis vier betroffene Verwandte erhöhen das Erkrankungsrisiko auf etwa 40 % (Tab. 1).

Diese Daten veranlaßten die Suche nach einem Suszeptibilitätsgen. Ein Patient mit

familiärer Vorbelastung könnte bei Nicht-Vorliegen des Gens eher beruhigt, andererseits bei Vorliegen engmaschiger kontrolliert werden. Weiters wäre die Entdeckung eines entsprechenden Gens bzw. einer Mutation von großer wissenschaftlicher Bedeutung in Hinblick auf frühe pathogenetische Mechanismen in der Entwicklung des Prostatakarzinoms und zukünftiger Therapieentwicklungen.

Bei familiär vorbelasteten Patienten wurde im Bereich des Chromosoms 1 der Genlocus HPCL-1 (Human Prostate Cancer Locus 1) mit einem entsprechenden Gen, dem RNase-L-Gen, gefunden. Diesbezügliche Untersuchungen am AKH Wien konnten bei 35 ausgewählten Patienten jedoch keine Genmutation nachweisen. Der Genlocus HPCX am X-Chromosom erwies sich ebenso wenig als Suszeptibilitätsgen. Weiters entwickeln Frauen mit einer Mutation der Gene BRC-1 oder BRC-2 in hohem Prozentsatz ein Mammakarzinom, auch Männer mit dieser Genmutation weisen ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom auf. Doch auch diese Genveränderung konnte bei Männern mit familiärer Vorbelastung nicht in überdurchschnittlichem Ausmaß gefunden werden. Ein vermehrtes Augenmerk wird momentan auf die Trinukleotid-Sequenz hinter dem Androgenrezeptor gelegt. Afro-Amerikaner, die ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms haben, weisen generell kürzere Trinukleotid-Sequenzen auf als weiße Amerikaner. Ob dieser Unterschied von Bedeutung ist, werden zukünftige Untersuchungen zeigen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die hereditäre Belastung den stärksten Risikofaktor für das Prostatakarzinom darstellt. Ein singuläres Suszeptibilitätsgen wurde noch nicht gefunden. Möglicherweise sind die genetischen Faktoren viel komplexer, als daß sie nur ein Gen betreffen.

ATYPICAL SMALL ACINAR PROLIFERATION (ASAP)

Der Begriff atypische kleinazinäre Proliferation, suspekt aber nicht diagnostisch für ein Karzinom, entspricht der englischen „Atypical small acinar proliferation“ (ASAP). Die atypische kleinazinäre Proliferation stellt keine Diagnose dar, sie ist keine Erkrankung, sie ist vielmehr eine Bezeichnung für eine Struktur, die der Pathologe weder als gutartig noch als bösartig einzustufen vermag. Bevor jedoch eine atypische kleinazinäre Proliferation befundet wird, sollte mit allen Mitteln versucht werden, eine Zuordnung der Veränderung zu benignen oder malignen zu erreichen, wozu einige Möglichkeiten, basierend auf immunhistochemischen Untersuchungen, existieren.

Das Enzym Alpha-Methyl-CoA-Racemase AMACR (P504S) wird in malignen Zellen stärker exprimiert als in benignen Zellen, in welchen das Enzym nur in Ausnahmefällen zu finden ist und stellt somit einen bedeutenden Marker zur Unterscheidung dar. Der Goldstandard zur Differenzierung einer gutartigen von einer bösartigen Läsion ist jedoch der Nachweis von Basalzellen. Diese sind entweder mit den Zytokeratin-Antikörpern CK5/6, CKHMW (34ßE12) oder mit dem Tumorsuppressorgen-p63, das ausschließlich die Kerne der Basalzellen anfärbt, nachzuweisen. Der PSA-Nachweis wird relativ selten verwendet. Proliferationen, die PSA-negativ sind, sollten jedoch keinesfalls als Karzinom befundet werden. Mit Hilfe dieser Möglichkeiten können viele unklare Läsionen als benignen oder malignen eingestuft werden. Zur Diagnose ASAP führen die Existenz von zu wenigen Drüsen in einem Herd, ein zu kleiner Herd oder ein am Ende abbrechender Zylinder, weiters mangelnde histologische Details aufgrund von Einrissen des Gewebes, fehlende Malignitätskriterien bei hochausreifenden Karzinomen, der Verlust des Focus in Folgeschritten, die Unmöglichkeit des Basalzellnachweises und atrophe Veränderungen oder Entzündungen mit reaktiven Kernatypien (Abb. 1 u. 2). Nach dem Erstbefund einer ASAP werden in Folgebiopsien bei etwa 35 % der Patienten Karzinome entdeckt. Der Befund einer ASAP sollte somit, auch wenn diese Proliferation keine Präkanzerose im eigentlichen Sinn darstellt, Anlaß für eine Rebiopsie sein.

Tabelle 1: Risiko für die Entstehung eines PCa. (mod. nach Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. J Urol 2002; 168: 906–13).

Familienanamnese	Rel. Risiko	Absol. Risiko %
Negative	1	8
Betr. Vater älter als 60 Jahre	1,5	12
1 betroffener Bruder ≥ 60 J.	2	1
Betr. Vater < 60 J.	2,5	20
1 betroffener Bruder < 60 J.	3	25
2 betr. männl. Verwandter	4	30
3 oder mehr betr. männl. Verw.	5	35–40

Abbildung 1: Diagnose: Prostatakarzinom (einzelne, wenige Drüsen). Oben links: HE-Schnitt: einige, wenige suspekten Drüsen, keine Basalzellen, entrundete Kerne, Nukleolen, granuläres Sekret in den Drüsen. Oben rechts: Racemasenachweis: positiv. Unten links: PSA-Färbung: positiv. Unten rechts: Basalzellnachweis: negativ.

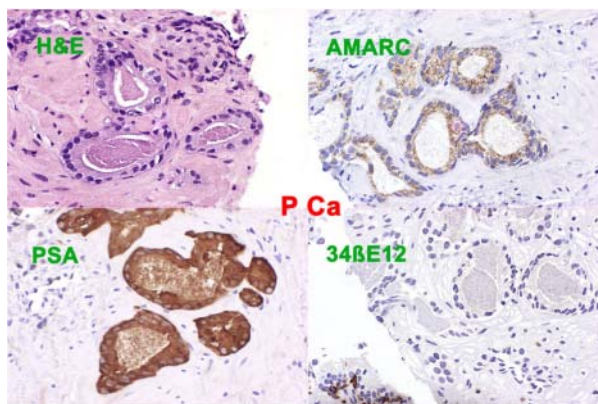
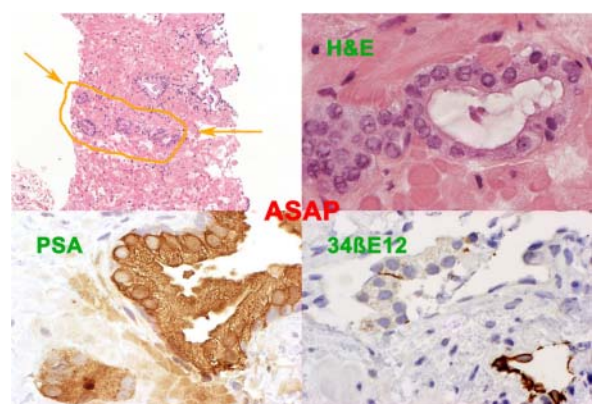


Abbildung 2: Befund: ASAP. Oben links: HE-Schnitt: einige, wenige suspekten Drüsen. Oben rechts: HE-Schnitt 400-fache Vergrößerung: deutlich Nukleolen, Basalzellen nicht sicher vorhanden. Unten links: PSA-Färbung: einige basale Zellen ausgespart als Hinweis für Basalzellen. Unten rechts: Basalzellverlust nicht eindeutig.



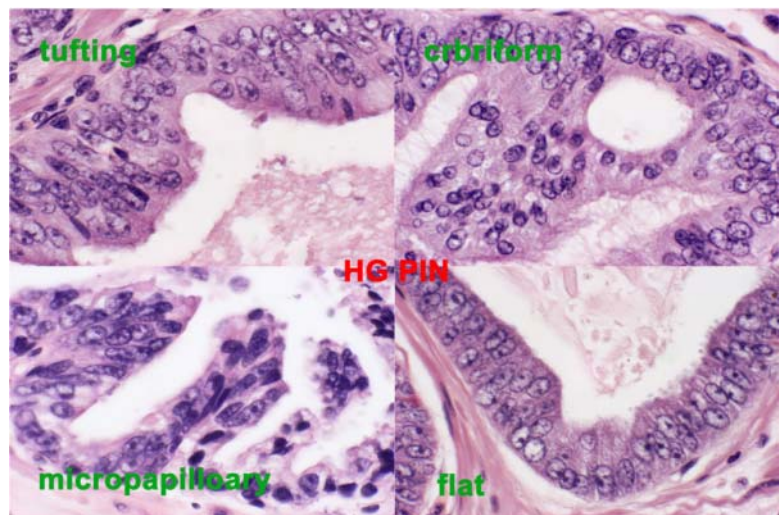
HOCHGRADIGE PROSTATISCHE INTRAEPITHELIALE NEOPLASIE (HG-PIN)

Die hochgradige prostatiche intraepitheliale Neoplasie ist die Vorläuferläsion des Prostatakarzinoms und in ihrer Wertigkeit dem Adenom des Dickdarms gleichzusetzen. Seit Ende der 1980er Jahre unterscheidet man, nach einer ursprünglich dreistufigen Unterteilung, nur mehr zwischen Low Grade PIN und High Grade PIN, wobei die Low Grade PIN nicht befundet wird. Die morphologischen Kriterien für die Diagnose High Grade PIN sind vergrößerte, hyperchromatische und entrundete Zellkerne, Nukleolen in über 10 % der Zellkerne und ein dunkles Zytoplasma. Die architektonischen Muster einer HG-PIN sind das „tufting pattern“, die cribriforme, die mikropapilläre und die flache Form (Abb. 3). Für die Prognose haben die verschiedenen Ausprägungsformen keine Relevanz. Die prostatiche intraepitheliale Neoplasie führt nicht zum Basalzellverlust und sie hat keinen Einfluss auf den PSA-Spiegel. Die HG-PIN kommt in etwa 16 % aller Nadelbiopsien vor, Ende der 1980er-Jahre wiesen noch 35–44 % der Patienten in Folgebiopsien innerhalb von 2 Jahren ein Karzinom auf, 10 Jahre später nur mehr 21 %. Die Ursache für

die Abnahme der positiven Folgebiopsien liegt einerseits in der geänderten Indikationsstellung, andererseits in der Optimierung der Biopsieverfahren. War damals noch die Sextantenbiopsie Standard, so liegt heute die durchschnittliche Anzahl der Biopsien bei 10 bis 12 Stanzen.

Daten aus dem eigenem Material zeigen die aus Tabelle 2 ersichtlichen Ergebnisse an 623 Biopsien (die Biopsien wurden von einem einzigen Urologen durchgeführt und von einem Pathologen befundet).

Abbildung 3: Verschiedene architektonische Typen der hochgradigen prostatiche intraepithelialen Neoplasie.



KONKLUSION

- Die hereditäre Suszeptibilität stellt den stärksten Risikofaktor für das Prostatakarzinom dar.
- Die atypische kleinazinäre Proliferation stellt keine Diagnose dar, sie ist keine Erkrankung, sie ist vielmehr eine Bezeichnung für eine Struktur, die der Pathologe weder als gutartig noch als bösartig einzustufen vermag. In Folgebiopsien werden bei etwa 35 % der Patienten Karzinome entdeckt, so daß dem Befund ASAP eine Rebiopsie möglichst bald anzuschließen ist.
- Die prostatistische intraepitheliale Neoplasie ist die Vorläuferläsion des Prostatakarzinoms. Sie hat einen hohen prädiktiven Wert für das Auftreten eines Karzinoms in Folgebiopsien.

Literatur:

Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G. [Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate.] Acta Genet Stat Med 1956–1957; 6: 304–5.

Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. J Urol 2002; 168: 906–13.

Schaid DJ. The complex genetic epidemiology of prostate cancer. Hum Mol Genet 2004; 13: R103–21.

Iczkowski KA, Cheng L, Qian J, Shanks J, Gadaleanu V, Bostwick DG, Ramnani DM. ASAP is a valid diagnosis. Atypical small acinar proliferation. Hum Pathol 1999; 30: 1403–4.

Fadare O, Wang S, Mariappan MR. Practice patterns of clinicians following isolated diagnoses of atypical small acinar proliferation on prostate biopsy specimens. Arch Pathol Lab Med 2004; 128: 557–60.



Univ.-Prof. Dr. Martin Susani

Geboren 1952 in Lilienfeld, Niederösterreich. Medizinstudium an der Universität Wien, Promotion zum Dr. med. 1976. 1982 Facharzt f. Pathologie, 1985 Facharzt für Zytologie. 1976–1982 Pathologisch-Bakteriologisches Institut, Allgemeine Poliklinik, Wien. 1983–1988 Oberarzt Pathologisch-Bakteriologisches Institut, Allgemeine Poliklinik. Seit 1988 Abteilung für Klinische Pathologie, Medizinische Universität Wien. 1991–1998 Stellvertretender Leiter der Abt. f. Ultrastruktur-Pathologie und Zellbiologie. 1995 Habilitation, a.o. Univ.-Professor, Abteilung für Klinische Pathologie Medizinische Universität Wien. Seit 2000 Stellvertretender Leiter der Abt. f. Klinische Pathologie der Medizinischen Universität Wien. Leiter der Uropathologischen Arbeitsgruppe.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Martin Susani
Klinisches Institut für Pathologie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-mail: martin.susani@meduniwien.ac.at

Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. Am J Surg Pathol 2005; 29: 1201–7.

Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, Siroky M, Stilmant M. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. J Urol 1995; 154: 1295–9.

Bostwick DG, Qian J, Frankel K. The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. J Urol 1995; 154: 1791–4.

Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Mod Pathol 2004; 17: 360–79.

Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. Am J Surg Pathol 2005; 29: 1201–7.

Tabelle 2: 623 Biopsien (die Biopsien wurden von einem einzigen Urologen durchgeführt und von einem Pathologen befundet).

209 Karzinome	33,6 %
82 HG-PIN ohne Karzinom	13,2 %
Karzinom nach HG-PIN in Rebiopsie	18,8 %
9 ASAP ohne Karzinomnachweis	1,5 %
Karzinom nach ASAP in Rebiopsie	44,0 %

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)