

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Diagnostische Maßnahmen

Reissigl A, Hruby W, Pfarl G

Urban M, Susani M

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2010; 17 (Sonderheft

2) (Ausgabe für Österreich), 21-37

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

ARBEITSGRUPPE 3: DIAGNOSTISCHE MASSNAHMEN

Diagnostische Maßnahmen

A. Reissigl, W. Hruby, G. Pfarl, M. Urban, M. Susani

■ Einleitung

Die wesentlichsten diagnostischen Untersuchungsmethoden zur Entdeckung eines Prostatakarzinoms (PCa) sind die digital-rektale Untersuchung (DRU), das prostataspezifische Antigen (PSA) und der transrektale Ultraschall (TRUS) [1, EBM IIa]. Die Diagnose hängt letztendlich von der Präsenz eines Adenokarzinoms in operativ entferntem Prostatagewebe, -gewebszylindern oder in seltenen Fällen auch in Aspirationszytologien ab. Die histopathologische Beurteilung liefert zudem auch eine wesentliche Information hinsichtlich des Tumorgradings. Von den 3 oben genannten diagnostischen Möglichkeiten zur Entdeckung von PCa haben sich die DRU und das PSA als die sinnvollsten Erkennungsmethoden herauskristallisiert. Der TRUS zeigt seine potenzielle Rolle in der Verbesserung und Genauigkeit von Prostatabiopsien.

■ Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Der Großteil der PCa ist in der peripheren Zone lokalisiert und kann mittels DRU entdeckt werden, sofern das Volumen > 0,2 ml beträgt. Ein suspekter rektaler Tastbefund ist eine absolute Indikation zur Prostatabiopsie. Bei ca. 18 % aller Patienten wird das Karzinom nur anhand einer suspekten Tastuntersuchung gefunden, unabhängig vom PSA-Wert [2]. Das Risiko, aufgrund einer suspekten DRU ein Karzinom zu entdecken, hängt in hohem Maße vom PSA-Wert ab (Tab. 1) [3–4].

■ Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Die Bestimmung von PSA hat die Diagnostik des PCa revolutioniert [5]. PSA ist eine kallikreinähnliche Serinprotease und wird fast ausschließlich von Prostataepithelzellen gebildet. PSA ist organ-, aber nicht unbedingt krebsspezifisch, und die Serumkonzentrationen können

nicht nur beim Vorliegen eines PCa, sondern auch bei benignen oder entzündlichen Veränderungen der Prostata erhöht sein. Eine erhöhte PSA-Serumkonzentration als einzelne Variable gilt als besserer Prostatakrebsvorhersagewert als eine suspekte Veränderung bei DRU oder TRUS [6].

Derzeit sind mehrere verschiedene kommerzielle Testsysteme zur Messung von Serum-PSA erhältlich, aber es existiert kein allgemein gültiger internationaler Standard [7].

PSA-Schwellenwert (PSA-Cutoff)

Die Forderung, den PSA-Wert als Indikation zur Prostatabiopsie zu sehen, wurde in den frühen 1990er-Jahren anhand von Screening-Untersuchungen gestellt [8, EBM IIa]. Die Karzinomdeckungsrate im PSA-Bereich zwischen 4 und 10 ng/ml liegt bei 20–30 %. Dem weit verbreiteten PSA-Schwellenwert von 4 ng/ml stehen die von Oeterling et al. eingeführten altersabhängigen PSA-Schwellenwerte gegenüber. Dabei wurden die PSA-Werte in einer Population gesunder Männer ohne klinische Evidenz von PCa alterskorreliert dargestellt [9, EBM IIa] (Tab. 2).

Darüber hinaus gibt es Studien mit noch geringeren PSA-Schwellenwerten und einer relativ hohen PCa-Detektionsrate [10]. Diese Erkenntnisse haben das nach wie vor ungelöste Problem der möglichen hohen Prävalenz an insignifikanten PCa

neuerlich thematisiert [11]. Langzeitdaten, die eine Empfehlung zum optimalen PSA-Grenzwert liefern, sind derzeit noch nicht verfügbar.

Von den möglichen Modifikationen der PSA-Serumkonzentration (PSA-Velocity, molekulare PSA-Formen v. a. %f-PSA, PSA-Dichte, PSA-Dichte der Transitionalzone und PSA-Verdoppelungszeit), die zu einer Spezifitätsverbesserung von PSA führen, haben sich in der Praxis die 2 erstgenannten als die sinnvollsten erwiesen.

PSA-Velocity

Die PSA-Velocity bedeutet einen PSA-Anstieg innerhalb eines definierten Zeitraums. Bei einer Velocity > 0,75 ng/ml/Jahr besteht hoher Verdacht auf Vorliegen eines Karzinoms [12, EBM IIb; 13]. Im PSA-Bereich < 4 ng/ml hat eine Velocity von > 0,75 ng/ml/Jahr eine Sensitivität von 79 % und eine Spezifität von 66 %. Im PSA-Bereich > 4 ng/ml wird eine Sensitivität von 63 % und eine Spezifität von 62 % angegeben [14, EBM IIa].

Im PSA-Bereich > 4 ng/ml bedeutet eine Velocity von < 0,75 ng/ml schon häufig ein hohes Karzinomrisiko. Während eines Beobachtungszeitraums von 10 Jahren wiesen Kontrollpersonen ohne PCa eine PSA-Velocity von 0,03 ng/ml/Jahr auf; Patienten mit PCa hatten einen PSA-Anstieg von 2,19 ng/ml (10 Jahre vor Diagnose) auf 6,09 ng/ml zum Zeitpunkt der positiven Biopsie (entspricht einer PSA-Velocity von 0,409 ng/ml/Jahr).

Tabelle 1: Risikostratifizierung: suspekter DRU und PSA-Wert

PSA-Wert (ng/ml)	PPV für PCa
0–1	2,8–5 %
1–2,5	10,5–14 %
2,5–4	22–30 %
4–10	41 %
> 10	69 %

PPV = positiv prädiktiver Wert; PSA = prostataspezifisches Antigen; PCa = Prostatakarzinom

Tabelle 2: PCa-Risiko in Relation zu niedrigen PSA-Werten

PSA-Wert (ng/ml)	PCa-Risiko
0–0,5	6,6 %
0,6–1	10,1 %
1,1–2	17,0 %
2,1–3	23,9 %
3,1–4	26,9 %

PSA = prostataspezifisches Antigen; PCa = Prostatakarzinom

Die Velocity korrelierte mit dem Gleason-Score [15, EBM IIa; 16, EBM IIb].

Um Faktoren wie intraindividuelle Schwankungen und Assayvariabilitäten minimieren zu können, sollten die einzelnen PSA-Abnahmen nicht zu kurz hintereinander erfolgen. Als aussagekräftig für eine korrekte PSA-Velocity-Bestimmung gelten 3 Werte über einen Zeitraum von 2 Jahren [17, 18, EBM IIa].

PSA-Ratio (%f-PSA)

Die PSA-Ratio beschreibt das Verhältnis von freiem PSA (f-PSA) zum Gesamt-PSA (t-PSA). Üblicherweise wird der prozentuelle Anteil von f-PSA (%f-PSA) an t-PSA angegeben.

Um eine 95%-Sensitivität zu erreichen (im t-PSA-Bereich 2,5–10 ng/ml), muss im Altersbereich der 50–59-Jährigen der Cut-off für das %f-PSA bei 20 % angesetzt werden. Im Altersbereich 60–69 ist der Cut-off bei 26 %, und bei 70–75-Jährigen bei 28 % anzusetzen.

Unabhängig von Patientenalter oder Prostatagröße wird ein %f-PSA-Cut-off < 25 % (t-PSA 4–10) bei palpatorisch unauffälliger Prostata empfohlen [19, 20, EBM IIa].

Die Literatur gibt für unterschiedliche t-PSA-Werte unterschiedliche Cut-offs für das %f-PSA an: Im t-PSA-Bereich 2,1–4 ergibt ein Cut-off < 17 % eine Sensitivität von 91,7 % und eine Spezifität von 72 % [21, EBM IIb]; im t-PSA-Bereich 3–4 bei einem Cut-off < 19 % eine Sensitivität von 90 % [22, EBM IIb]. Im t-PSA-Bereich 2,5–10 ng/ml und einem %f-PSA-Cut-off < 22 % können 30 % aller negativen Biopsien vermieden und gleichzeitig noch 98 % aller Karzinome entdeckt werden [23, EBM IIa].

Im t-PSA-Bereich < 10 ng/ml und einem %f-PSA-Cut-off von 23,6 % betragen die Sensitivitäten und Spezifitäten zwischen Patienten mit Hyperplasie vs. Karzinompatienten 84 vs. 49 % [4, EBM IIa].

PSA-Variabilität

Die physiologische Variabilität des PSA beträgt ca. 20 % bei Männern > 50 Jahre und einem PSA von 0,1–20 ng/ml. Verschiedenste Einflüsse können zu falsch positiv hohen PSA-Werten führen, die anamnestisch erhoben werden müssen, bevor aus einem solchen Wert eine klinische Konsequenz gezogen werden darf.

Dies bedeutet, dass eine Affektion der Drüsen vorliegt, über deren Art nur anhand des PSA-Werts jedoch keine Aussage möglich ist. Mechanische Irritationen der Drüsen (Katheterismus, Prostata Massage und -biopsie, Harnverhalten, Urethrozystoskopie und operative Eingriffe auf transurethralem Wege) sind ebenso wie entzündliche Erkrankungen und Prostatainfarkte für PSA-Erhöhungen verantwortlich. Die häufigste Fehlerquelle sind sexuelle Aktivitäten, insbesondere die Ejakulation 3–4 Tage vor Blutabnahme. Sie können zu pathologisch erhöhten PSA-Werten führen, die zu einer Fehleinschätzung der realen Situation führen können. Interferenzen mit verschiedenen Pharmaka (Purin-, Indol-Guanidinderivate, Vitamin C, Ca, Mg, Se, Cisplatin) sind möglich. Intra- und Interassayvarianzen können unterschiedliche und damit schwer interpretierbare PSA-Werte nach sich ziehen. Die Prostatagröße ist nur bedingt (durch den BPH-Anteil und das Alter des Patienten) für erhöhtes PSA verantwortlich. PSA ist zwar mit dem Volumen direkt korreliert, aber unterschiedliche Anteile von Epithel (als Bildungsstätte des PSA) und Stroma führen dazu, dass eine standardisierte Angabe des PSA-Werts bezogen auf das Volumen der Drüsen nicht möglich ist. Erniedrigte PSA-Werte (um ca. 50 %) findet man bei kontinuierlicher Gabe von Finasterid und Dutasterid, NSAR senken um etwa 10 %.

■ Biomarker

Neben den PSA-Derivaten, die marginale Verbesserungen hinsichtlich der Spezifität schaffen, gilt unser zukünftiges Interesse verschiedenen Serum- und Urinmarkern, die möglicherweise die Spezifität zur Entdeckung von PCa verbessern.

Molekulare PSA-Isoformen

Speziell die strukturelle Zusammensetzung von freiem Serum-PSA zeigt eine unterschiedliche Expression aus hyperplastischem oder karzinogenem Gewebe. Die dazu publizierten Daten zeigen, dass bei Patienten mit einem PSA zwischen 2 und 10 die Precursor-Isoform von PSA (pPSA) und das Verhältnis von pPSA zu fPSA (%pPSA) möglicherweise die diagnostische Aussagekraft von pPSA und %fPSA verbessert.

Bedingt durch die geringe Datenlage kann aber die Verwendung von pPSA in der täglichen Praxis nicht empfohlen werden.

Weitere Biomarker wie Prostatastammzell-Antigen, frühes Prostatakrebs-Antigen, Hepsin, humanes Kallikrein-2 (hK2) und PCa-Gen 3 werden derzeit in Validierungsstudien untersucht. Erste Eindrücke zeigen, dass hK2 und das Verhältnis von hK2 zum freien PSA (%hK2) additiv zum Gesamt-PSA im Bereich zwischen 4 und 10 eine Spezifitätsverbesserung erreichen könnte.

PCA3

Ist ein neuer spezifischer molekular-genetischer Urintest und inzwischen kommerziell erhältlich. PCA3 ist ein Gen, das ausschließlich in Prostatagewebe exprimiert wird. In maligne entarteten Prostatazellen wird PCA3 60–100-fach exprimiert. Erste Publikationen zeigen eine Diagnoseverbesserung additiv zum Serum-PSA und möglicherweise auch eine Spezifitätsverbesserung gegenüber %fPSA in der Vorhersage von Reprorstabiopsieergebnissen [25, 26].

■ Prostatabiopsie

Es gibt derzeit kein bildgebendes Verfahren zur exakten Diagnostik des PCa bis auf die TRUS im Rahmen der Prostatagewebeprobe.

Die ultraschallgezielte transrektale 18G-Stanzbiopsie ist heute die Standardmethode zur Gewinnung von Prostatastanzzyllindern, verbunden mit einem geringen Komplikationsrisiko, sofern eine antibiotische Prophylaxe gewährleistet ist [27, 28].

Zielgerichtete Biopsien können im Fall eines suspekten Tastbefunds auch in Kombination mit einem hohen PSA-Wert verwendet werden. Gezielte Biopsien, unterstützt von Kontrastmittel-unterstütztem Dopplerultraschall, bieten eine vergleichbare Detektionsrate wie die systematischen Biopsietechniken [29], zeigen aber ihre ganze Potenz bei Rebiopsien vor allem aufgrund der geringeren Anzahl an Biopsien im Vergleich mit der systematisierten Biopsietechnik [30].

Die Sextantenbiopsie, wie von Hodge et al. beschrieben, war lange Zeit der Standard in der Biopsietechnik [31].

Neuerdings wurde diese Technik durch mehr lateral orientierte Sextantenbiopsien oder sogar Techniken mit 8–12-Biopsien ersetzt, um die Karzinomdetektionsrate zu verbessern [32, 33]. Stanzylinder, die auf diesem Weg gewonnen werden, inkludieren den posterolateralen Bereich der peripheren Zone (Prädilektionsstelle für das frühe PCa). Die Anzahl der Biopsien zur optimalen PCa-Entdeckung wird nach wie vor kontroversiell gesehen. Mehrere Studien zeigen, dass mit der Zunahme vor allem von lateralen Biopsien die Detektionsrate an PCa steigt. Eskew et al. konnten z. B. zeigen, dass das 5-Regionenbiopsieprotokoll mit 13–18 Prostatastanzen verglichen mit der Standard-Sextantenbiopsie die Detektionsrate um 35 % erhöht [34].

Weitere Studien konnten klar aufzeigen, dass die Transitionalzonenbiopsie keine Indikation für die Primärbioptie darstellt, wohl aber bei Rebiopsien in Betracht gezogen werden kann [35, 36].

Ergibt die Erstbiopsie ein negatives Resultat, werden Rebiopsien empfohlen. Die Indikationen dafür sind ein primär sehr hoher, persistierender hoher sowie steigender PSA-Wert, suspekter Tastbefund, eine prostatistische intraepitheliale Neoplasie (HG-PIN) oder „atypical small acinar proliferation“ (ASAP). Im Falle einer Zweitbiopsie, vergleichbar mit der Primärtechnik, wurden Detektionsraten von 10–35 % berichtet [37, 38]. Bei HG-PIN und ASAP ist der optimale Zeitpunkt zur Rebiopsie nicht klar definiert. Letztendlich ist der Einfluss vom Ausmaß des histologischen Befunds als auch des persistierenden Verdachts auf ein PCa (hohes oder stark steigendes PSA, suspekter Tastbefund, Familienanamnese) abhängig. Je später die Rebiopsie erfolgt, desto höher ist die Detektionsrate [39].

Bei weiter bestehendem Karzinomverdacht trotz vorangegangener negativer Biopsie sollten andere Rebiopsietechniken in Erwägung gezogen werden, wie z. B. die Saturations- oder die kontrastmittelunterstützte Power-Doppler-Biopsie [29, 30, 40, 41, EBM IIa].

Obwohl in der Erstbiopsie bereits multiple Biopsiezylinder gewonnen werden, können in der Rebiopsie (bei deutlicher Steigerung der Biopsiezylinder und/oder verdächtiger Areale in der Po-

wer-Doppler-Sonographie) bis zu 38 % mehr PCa entdeckt werden [30, 37].

Durch Zunahme an extensiveren Biopsieschemata und -sitzungen ergibt sich die klare Notwendigkeit für eine suffiziente Analgesie. Die Verwendung eines periprostatistischen Lokalanästhesieblocks bietet neben hoher Effizienz und leichter Applikation eine niedrige Komplikationsrate. Viele Studien konnten Effizienz, verglichen mit Placebo oder intrarektalem lokalanästhetischem Gel, zeigen [42–44].

■ PCa-Screening (PSA-basiert)

Screening ist definiert als Untersuchung asymptomatischer Personen auf das Vorliegen einer Erkrankung. Die Ziele eines jeden Screening-Programms, und somit auch des Karzinom-Screenings, sind primär effektivere Behandlung von kurablen Frühstadien und Endpunkt der Senkung der PCa-Mortalität unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Lebensqualität. In ähnlicher Weise wie die Screening-Tests müssen auch die Komplikationsraten der anschließenden Therapien für einen Kranken akzeptabel sein.

Die Trends zur PCa-Mortalitätsveränderung zeigen sich von Land zu Land unterschiedlich. Eine Reduktion der Sterblichkeitsrate wurde zuletzt in den USA und Österreich (Tirol-Projekt), aber auch in Frankreich und Großbritannien beobachtet [45, 46].

Der Mortalitätsrückgang in den USA wurde mehrfach der aggressiven Screening-Politik zugeordnet. Eine nichtrandomisierte Screening-Studie in Tirol unterstützt die Hypothese, dass das Screening zur Reduktion der PCa-Mortalität effektiv sein kann [46]. Eine weitere Studie, von Labrie et al. aus Quebec (Kanada), bestätigt den Rückgang an Prostatasterblichkeit bei Männern, die aktiv gescreent wurden [47]. Demgegenüber stehen Studien aus Seattle und Connecticut (USA), die keine Mortalitätsreduktion durch PSA-Screening sehen [48, 49].

Generell ist die Wertigkeit des PSA-Screenings zur Frühentdeckung des PCa nach wie vor nicht sicher geklärt. Die beiden aktuellen großen randomisierten Studien aus den USA und Europa wie „Prostate,

Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial“ und „European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer“ (ERSPC) zeigen divergierende Ergebnisse, wobei in der europäischen Studie PSA-basiertes Screening die PCa-Sterblichkeitsrate um > 20 % senken konnte. Im Vergleich dazu konnte in der amerikanischen Studie kein signifikanter Unterschied in der Prostatakrebssterblichkeitsrate zwischen beiden Studiengruppen festgestellt werden. Wichtig ist dabei zu erwähnen, dass die amerikanische Studie im Vergleich zur europäischen einen kürzeren Beobachtungszeitraum zeigt sowie bei Teilen der Studienpopulation bereits früher PSA-Bestimmungen durchgeführt wurden. Diese Unterschiede bedeuten einen nicht unerheblichen Bias dieser Studie [50, 51].

■ Stellenwert der neuen bildgebenden Verfahren in Diagnose und Therapie des PCa

Obwohl die T2-gewichtete MR-Bildgebung mittlerweile weit verbreitet in der prätherapeutischen Diagnostik des PCa zum Einsatz kommt, gibt es hier Limitationen hinsichtlich unzureichender Sensitivität und Spezifität bei der Detektion und Lokalisation von Karzinomen. Um die diagnostische Performance der MRT zu verbessern, wurden verschiedene Zusatzverfahren entwickelt. Dazu zählen neben der zusätzlichen Anwendung einer Endorektal- in Kombination mit einer Body-Phased-Array-Spule die dynamische kontrastmittelverstärkte und die diffusionsgewichtete MRT sowie die MR-Spektroskopie der Prostata. Die wesentlichen Vorteile dieser neuen Verfahren liegen in der höheren Tumordetektionsrate der Primärdiagnostik, akkuraterem Tumorstaging, verbesserter Operations- und Bestrahlungsplanung sowie in der Nachsorge.

MR-Standarduntersuchung beim PCa

Die Standarduntersuchung wird gewöhnlich nativ mit einer Kombination einer endorektal platzierten Spule und Oberflächenspule am Becken bei einer Feldstärke von 1,5–3 Tesla durchgeführt. Nach einer axialen Übersichtssequenz des Beckens mit einer schnellen T1-gewichteten Spinechorequenz werden in axialer, koronarer und sagit-

taler Schnittebene in Dünnschnitttechnik T2-gewichtete schnelle Spinechosequenzen ohne Fettunterdrückung angefertigt [52–55]. Die Grundlage für die Detektion von Karzinomen in der Prostata stellt der hohe Weichteilkontrast der MRT dar, wodurch in T2-gewichteten Bildern die zonale Anatomie der Prostata dargestellt werden kann. Die periphere Zone hat T2-gewichtet eine hohe Signalintensität, wogegen die Zentral- und Transitionalzone ein niedriges Signal aufweisen. In der peripheren Zone lässt sich das PCa als hypointenses Areal abgrenzen. In der Zentral- und Transitionalzone ist die Sensitivität allerdings deutlich eingeschränkt, da sowohl Karzinome als auch normales Gewebe ein niedriges Signal in der T2-Gewichtung aufweisen. Andererseits können auch viele benigne Veränderungen wie unspezifische Entzündungen, postpunktionelle Hämorrhagien, Hormontherapie (HT) und Fibrosen nach Radiatio als Areale niedriger Signalintensität in der peripheren Zone imponieren. Aus diesem Grund sollte nach Prostatabiopsie ein Zeitraum von 4–6 Wochen bis zur MR-Bildgebung abgewartet werden, da durch den antikoagulatorischen Effekt des überschüssigen Citrats nach Biopsie Blutabbauprodukte länger verbleiben und ein Karzinom durch ihr niedriges Signal vortäuschen oder maskieren können. Die in der Literatur berichtete Sensitivität und Spezifität der T2-gewichteten Bildgebung mit Endorektalspule weisen eine hohe Variabilität auf. Die Sensitivität in der Detektion des PCa rangiert zwischen 77 und 91 %, die Spezifität zwischen 27 und 61 % [56, 57]. Ohne Einsatz einer Endorektalspule sinken Sensitivität und Spezifität auf 45 bzw. 73 % [58]. Im lokalen Staging des PCa hat die endorektale MRT die höchste Treffsicherheit aller diagnostischen Verfahren [59]. Für die Stadieneinteilung beim gesicherten PCa variieren die Angaben für die Treffsicherheit allerdings zwischen 50 und 92 %, sodass der Stellenwert der MRT in der Stadieneinteilung nach wie vor diskutiert wird. Unumstritten ist jedoch, dass die Treffsicherheit der MRT im lokalen Staging durch Hardwareverbesserungen mit höheren Feldstärken und besseren Gradientensystemen in den vergangenen Jahren zugenommen hat. Es liegen bis dato noch keine Studien vor, die eine signifikante Beeinflussung des therapeutischen Vorge-

hens und letztlich des Therapieerfolgs durch ein vorhergehendes Staging durch MRT belegen.

Dynamische Kontrastmittel-verstärkte MRT

Die theoretische Grundlage dieser Technik basiert auf der Tumorangio-genese. Durch genetische Mutationen kommt es in Karzinomen zur Produktion und Freisetzung angiogenetischer Faktoren wie dem vaskulären Permeabilitäts- oder dem endothelialen Wachstumsfaktor. Dadurch nimmt die Gefäßanzahl zu und die Gefäßwände weisen eine erhöhte Permeabilität auf. Weiters ist der interstitielle Raum in maligne entartetem Gewebe erweitert, wodurch zwischen Plasma und Interstitium ein größerer Unterschied in der Kontrastmittelkonzentration entsteht. Diese Umstände führen zu unterschiedlichem Kontrastmittelanreicherungsverhalten zwischen gesundem und erkranktem Gewebe [60, 61]. In zahlreichen experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die Werte der Kontrastmittelanreicherung wie mittlere Transitzeit, Blutfluss, Permeabilität und interstitielles Volumen in Tumorgewebe signifikant höher sind als in normalem Gewebe [62, 63]. Diese allgemeinen Beobachtungen lassen sich auch auf das PCa übertragen. Dabei wird die Signalintensität auf T1-gewichteten Sequenzen mit einer schnellen Gradientenechosequenz in kurzen Zeitintervallen und maximal 30 Sek. wiederholt gemessen. Aus diesen Daten können verschiedene Perfusionsparameter wie Anstiegsgeschwindigkeit während der Anflutungsphase des Kontrastmittels, maximale Signalintensität oder Auswaschraten abgeleitet werden. Es konnte gezeigt werden, dass die maximale Signalintensität der sensitivsten Perfusionsparameter für die Karzinomdetektion in der zentralen und peripheren Zone ist, während die Kontrastmittelanflutung in der peripheren Zone signifikant sensitiver und spezifischer ist als die alleinige T2-gewichtete Bildgebung (96 % Sensitivität und 97 % Spezifität auf parametrischen Bildern vs. 75 und 53 % auf T2-gewichteten Bildern) [58, 64]. Manche Parameter wie Auswaschraten und Tumorpermeabilität können Aufschluss über die Effektivität einer HT geben. So weist eine Studie auf eine markante Verminderung der Tumorpermeabilität und auf ein verändertes Auswaschverhalten nach antiandrogen-

Therapie hin [65]. Der Vorteil der dynamischen Kontrastmittelgestützten MRT liegt in der direkten Darstellung der Tumervaskularisation mit dadurch verbesserter Abgrenzbarkeit von Tumorgewebe, was wiederum die Treffsicherheit der Stanzbiopsie erhöht, exakteres lokales Staging ermöglicht und die Genauigkeit der Verlaufskontrollen verbessert. Eine rezente Studie konnte eine Verbesserung der Bestimmung des extrakapsulären Wachstums durch Kombination nativer und hochauflösender dynamischer MRT aufzeigen [66]. Limitierende Faktoren sind die unzureichende Darstellung der Transitionszone bei Karzinompatienten mit zusätzlicher benignen Prostatahyperplasie. Auch gibt es weder einen Konsensus über das Akquisitionsschema noch über die optimalen Perfusionsparameter zur Differenzierung zwischen krankem und gesundem Gewebe.

Diffusionsgewichtete MRT

Diffusion ist der Prozess der thermisch induzierten, zufälligen Molekularbewegung. Die Diffusionseigenschaften unterschiedlicher Gewebe werden durch den Gehalt an freiem interstitiellem Wasser und die Permeabilität bestimmt. Im Allgemeinen weist Tumorgewebe aufgrund der hohen Zelldichte und den vermehrten intra- und interzellulären Membranen eine eingeschränkte Diffusion auf [67, 68]. Beim PCa wird die reguläre Drüsenarchitektur unterbrochen und durch dicht gepackte Tumorzellen und fibrotisches Stroma ersetzt. Durch diese Veränderungen wird die Beweglichkeit der Wassermoleküle behindert, woraus eine eingeschränkte Diffusion und reduzierte ADC-Werte im Tumorgewebe resultieren. Trotz der signifikanten Unterschiede in den mittleren ADC-Werten zwischen Tumor- und normalem Gewebe kann die individuelle Variabilität die Treffsicherheit der ADC-Messung bei der Detektion und Lokalisation des PCa verringern [69–71]. Der additive Einsatz der diffusionsgewichteten T2-Bildgebung steigert die Treffsicherheit in der Tumordetektion signifikant gegenüber der alleinigen T2-gewichteten Technik [72]. Weitere Vorteile der diffusionsgewichteten MRT sind die kurzen Akquisitionszeiten und die hohe Kontrastauflösung zwischen Tumor- und gesundem Gewebe. Limitierend sind bei der Diffusionswichtung die geringe Ortauslösung und die

Möglichkeit der Entstehung von Feldinhomogenitäten durch Blutabbauprodukte eines postpunktionellen Hämatoms.

MR-Spektroskopie

Die MR-Spektroskopie liefert Informationen zum Metabolismus von Prostatagewebe, indem die relativen Konzentrationen der chemischen Bestandteile dargestellt werden. Die Drüsenzellen der Prostata besitzen die Fähigkeit, Citrat zu produzieren und in die Drüsenausführungsgänge zu sezernieren. Gesundes Prostatagewebe erhält somit eine hohe Konzentration an Citrat. Mit zunehmender maligner Entartung verlieren die Prostatazellen diese Fähigkeit. Der citratproduzierende Metabolismus wandelt sich in einen citratoxidierenden Tumormetabolismus um – das Citrat wird verbraucht. Gleichzeitig wird durch den erhöhten Phospholipidumsatz in den Zellmembranen des proliferierenden Gewebes der Cholinanteil erhöht. Letzteres bildet einen wesentlichen Bestandteil der intakten Zellmembran. Mithilfe der MR-Spektroskopie gelingt es, diese metabolischen Veränderungen semiquantitativ zu messen. Für jedes Volumenelement innerhalb des Prostatagewebes wird die Intensität für Citrat und Cholin wiedergegeben. Da sich der Kreatinpeak im Spektrum sehr nahe am Cholinpeak befindet, wird aus praktischen Gründen das Verhältnis Cholin + Kreatinin/Citrat für die Auswertung gebildet. Beim PCa kommt es durch die Erhöhung des Cholinpeaks bei gleichzeitiger Senkung des Citratpeaks zu einer Erhöhung des genannten Quotienten. Ein Quotient gilt als suspekt, wenn er über der 2-fachen Standardabweichung des normalen Durchschnittswerts für ein Voxel der peripheren Zone liegt [73]. Ein hochgradiger Verdacht auf maligne Entartung besteht bei Voxel mit einer > 3-fachen Erhöhung der durchschnittlichen Standardabweichung des Quotienten [74]. Es besteht allerdings noch kein Konsens über jenes Metabolitenverhältnis, welches exakt das Vorhandensein eines Karzinoms belegt. Auch dürfte eine interindividuelle Variabilität der Spektralanalyse bestehen. Dass der kombinierte Einsatz der MR-Spektroskopie und -Bildgebung die Detektionsrate erhöht sowie die Lokalisationsdiagnostik und Tumorummetrie in der peripheren Zone verbessert, gilt mittlerweile als erwiesen. In der Kar-

zinomdetektion wurde für die kombinierte Technik eine Sensitivität und Spezifität von 91 und 95 % gegenüber 77 und 81 %, bzw. 46 und 61 % für die alleinige MRT und 63 und 75 % für die alleinige MR-Spektroskopie demonstriert [57]. Aufgrund des metabolischen Musters ist die MR-Spektroskopie in der Lage, zwischen einer Prostatitis oder Fibrose und einem PCa zu unterscheiden. Die Kombination der volumetrischen Daten der MR-Spektroskopie und der T2-gewichteten MRT kann zu einer verbesserten Beurteilung einer extrakapsulären Tumorausdehnung beitragen [75]. Weitere Studien konnten aufzeigen, dass bei Patienten mit erhöhtem PSA-Wert und vorangegangener negativer TRUS-Biopsie die endorektale MR-Spektroskopie zu einer verbesserten Treffsicherheit der Biopsie führen kann [76]. Gleichzeitig mit einem steigenden Gleason-Score wurde auch eine erhöhte Cholin-Citrat-Ratio verzeichnet, was als Hinweis auf den möglichen Nutzen der MR-Spektroskopie in der noninvasiven Abschätzung der Aggressivität eines Tumors gewertet werden kann [77]. Der konventionellen MRT ist die MR-Spektroskopie auch in der Erkennung des Karzinoms in der Transitionszone überlegen, wobei die große Variationsbreite der Metaboliten-Ratio dazu führen, dass gerade in der Transitionszone eine Überschneidung der Quotienten von gesundem und erkranktem Gewebe vorliegen kann [78]. Nachteilig sind bei dieser Methode die langen Akquisitionszeiten, eine mögliche Variabilität der Ergebnisse in Abhängigkeit von der Nachverarbeitung und vom Shimming sowie die fehlende Darstellung der periprostatistischen Anatomie. Auch kann eine vorangegangene Biopsie durch eine spektrale Degradation die Beurteilbarkeit unmöglich machen, weswegen zwischen Biopsie und Untersuchungszeitpunkt zumindest 8 Wochen liegen sollten. Für das lokale Staging brachte die kombinierte MRT und MR-Spektroskopie bislang keine eindeutigen Vorteile. Der aus der Charakterisierung von Gehirntumoren in Zusammenhang mit der MR-Spektroskopie stammende Begriff der „virtuellen Biopsie“, welcher auf die Möglichkeit der noninvasiven Gewebecharakterisierung verweist, kann derzeit noch nicht auf die MR-Spektroskopie der Prostata übertragen werden. Zu viele technischen Hürden und die relativ limitierte

Anzahl aussagekräftiger Studien sind die Ursache für diesen Umstand. Mit den Fortschritten der MR-Technologie und der zunehmenden Expertise wird der MR-Spektroskopie aber in naher Zukunft sowohl in der prätherapeutischen Evaluation, im Therapiemonitoring als auch in der Verlaufskontrolle eine entscheidende Rolle zukommen.

■ Nuklearmedizinische Bildgebung

Seitens der Nuklearmedizin liegen für folgende bildgebende Methoden Daten für die Diagnostik des PCa und seiner Metastasen vor:

I. Gammakamera

- Knochenszintigraphie mit Tc-99m-markierten Polyphosphonaten (= „normaler Knochenscan“): planar, Ganzkörper, tomographisch (SPECT)
- Immunszintigraphie: Proscint® (nicht in Österreich)

II. Positronenemissionstomographie

- Cholin-PET (verschiedene Derivate, verschiedene Isotope)
- Azetat-PET (verschiedene Isotope)
- F-18-Na-Fluorid-PET

Konventionelle Knochenszintigraphie und Na-F-18-PET stellen Knochenmetastasen indirekt über deren Aktivierung des Knochenstoffwechsels dar, die anderen in Österreich zugänglichen Methoden stellen verschiedene Aspekte des Tumorstoffwechsels dar.

Die immunszintigraphische Darstellung von Oberflächenmarkern (Proscint) wird in Österreich nicht verwendet.

Cholin- und Azetat-PET stellen zwar unterschiedliche Aspekte des Tumorstoffwechsels dar, scheinen derzeit aber diagnostisch vergleichbare Ergebnisse zu liefern [79]. In PET-Zentren mit angeschlossenem Zyklotron ist der Einsatz kurzlebiger C-11-Markierungen möglich. An anderen Stellen stehen nur F-18-markierte Substanzen zur Verfügung. FDG-PET hat derzeit keine Indikation in der Routinediagnostik.

Prinzipiell ist der Vorteil nuklearmedizinischer Methoden, dass sie als Suchtest große Körpervolumina in einem Durchgang ohne kumulative Strahlenexposition darstellen können. Nachteilig

lig ist, dass die dargestellten Stoffwechselveränderungen nicht 100 % spezifisch für Prostatagewebe sind.

Identifikation des Primums in der Primärdiagnostik

Auch wenn mehrere Arbeiten eine quantitative Unterscheidung zwischen benignen und malignen Veränderungen der Prostata mittels Azetat- und Cholin-PET postulierten [80–82], so ist die Trennschärfe (Sensitivität 45–85 %) im Einzelfall mit den vorhandenen Methoden nicht so hoch, dass diese Untersuchung derzeit als Routinediagnostik zu empfehlen ist [83]. Hinsichtlich der Spezifität sind PET und MR vermutlich vergleichbar [84].

Mögliche Indikationen sind Image-guided-Rebiopsien bei Hochrisikopatienten mit frustranen Erstbiopsien [85]. Noch experimentell sind erste Daten, dass Cholin-PET die Aggressivität des Tumors besser abschätzen kann als der Gleason-Score in der präoperativen Biopsie [86]. Proscint®-SPECT hat in Österreich keine Bedeutung und scheint nach ersten Daten der PET auch unterlegen [87].

■ Staging

Die Evaluierung einer möglichen Ausbreitung von PCa bezieht sich auf lokales (T-) oder systemisches (N-, M-) Staging.

T-Staging

Die Bestimmung des lokalen Tumorstadiums, d. h., die Unterscheidung zwischen intra- und extrakapsulärer Ausbreitung, ist für die Therapieplanung unerlässlich. Die digital-rektale Untersuchung (DRU) ist hierfür kein geeigneter Untersuchungstest, wie in mehreren Publikationen gezeigt wurde [88].

Ebenso zeigt das prostataspezifische Antigen (PSA) eine limitierte Aussagekraft zur Bestimmung des pathologischen Stagings [89–91]. Eine Kombination von Serum-PSA, Gleason-Score aus der Biopsie und klinischem T-Stadium zeigt eine bessere Aussagekraft zur Bestimmung des pathologischen Stadiums als einzelne Parameter [92].

Der transrektale Ultraschall (TRUS) kann in einzelnen Fällen eine extrakapsuläre Ausbreitung zeigen, insge-

samt ist er jedoch zu unexakt, um diese Untersuchungsmethode für ein Routine-staging empfehlen zu können. Etwa 60 % aller pT3-Tumoren werden mit TRUS nicht entdeckt. Somit lässt sich keine ausreichende Differenzierung zwischen T2- und T3-Tumoren mittels TRUS erreichen [93–95].

Sowohl Computertomographie (CT), als auch Magnetresonanztomographie (MRT) zeugen inzwischen von einem hohen technischen Standard, ihre Effizienz beim lokalen Staging ist jedoch limitiert. Vergleicht man einzelne radiologische Verfahren, so zeigt die endorektale MRT die höchste Treffsicherheit im lokalen Staging des PCa. Sowohl bei der Untersuchung zwischen lokal begrenztem und fortgeschrittenem PCa mit extrakapsulärer Ausdehnung von > 1 mm, als auch bei der Beurteilung der Samenblaseninfiltration kann durch die MRT die Treffsicherheit erhöht werden [96]. Eine mögliche Effizienzsteigerung könnte die Kombination nativer und hochauflösender dynamischer MRT zeigen [97]. Der Vorteil der dynamischen kontrastmittelgestützten MRT liegt in der direkten Darstellung der Tumervaskularisation mit der dadurch verbesserten Abgrenzbarkeit von Tumorgewebe, was wiederum ein exakteres Staging ermöglichen könnte.

Eine zusätzliche Neuerung stellt die MR-Spektroskopie dar, die Informationen zum Metabolismus von Prostatagewebe liefert, in dem die relativen Konzentrationen der chemischen Bestandteile dargestellt werden [98]. Die Kombination der volumetrischen Daten der MR-Spektroskopie und der T2-gewichteten MRT kann zu einer verbesserten Beurteilung einer extrakapsulären Tumorausdehnung beitragen [99].

Die neuen MR-Techniken jenseits der konventionellen T2-gewichteten Bildgebungen sind wertvolle Informationen zum Lokalstaging. Nach wie vor bestehen aber zahlreiche Limitationen, es liegen keine großen randomisierten Vergleichsstudien zu den einzelnen Techniken vor und somit gibt es keine verbindlichen Empfehlungen über den Routineeinsatz vom Staging von PCa.

Lymphknoten- (N-) Staging

Lymphknotenstaging sollte nur dann durchgeführt werden, wenn die Ergeb-

nisse einen direkten Einfluss auf die therapeutische Entscheidung haben. Normalerweise gilt das für Patienten, wo ein potenziell kurativer Ansatz vorhanden ist. Hohe PSA-Werte, klinisches Stadium T2b–T3, schlechte Tumordifferenzierung und perineurale Tumordinvasion sind mit einem höheren Risiko zur Entwicklung von Lymphknotenmetastasen assoziiert [100, 101]. PSA allein ist nicht hilfreich in der Vorhersage möglicher Lymphknotenmetastasen.

Nomogramme (z. B. Partin-Tabellen) sind hilfreich, um Patienten mit einem geringen Risiko für Lymphknotenmetastasen zu verifizieren. Möglicherweise könnte man bei diesen Patienten mit einem PSA < 20, Stadium ≤ T2a und einem Gleason-Score ≤ 6 auf Lymphknotenstaging-Untersuchungen verzichten [92].

Der goldene Standard beim Lymphknotenstaging ist die operative Lymphadenektomie, entweder offen oder laparoskopisch. Dabei muss erwähnt werden, dass aktuelle Studien mit einer etwas ausgedehnteren Lymphadenektomie zeigen konnten, dass die Fossa obturatoria als klassisches Lymphadenektomiegebiet nicht immer das erste metastatische Gebiet für Lymphknoten darstellt [102, 103]. In diesem Zusammenhang sei auch die Sentinel-node (SLN-) Biopsie erwähnt. Trotz noch wenig standardisierter Technik kann die SLN-Biopsie zeigen, dass der Lymphabstrom in etwa der Hälfte aller Fälle in Lymphknoten geht, die außerhalb der standardmäßig entfernten Lymphknotenstationen der Fossa obturatoria liegen (Evidenz-Level A). Auf dieser Basis wurde die SLN-Biopsie bei Hochrisikopatienten zusätzlich zur standardmäßigen Lymphadenektomie empfohlen (Evidenz-Level C). Beim Patienten mit geringem Risiko wurde die SLN-Biopsie empfohlen, da dadurch eine höhere Frequenz von Metastasen entdeckt werden konnte, als dies aufgrund der Partin-Tabellen oder der Bildgebung einschließlich der F-18-Cholin-PET zu erwarten gewesen wäre (Evidenz-Level B). Eine prospektive randomisierte multizentrische Vergleichsstudie, die zeigt, dass eine negative SLN-Biopsie eine ausgedehnte Lymphknotendissektion ersparen kann, liegt noch nicht vor. Somit kann die Anwendung der SLN-Bi-

opsie derzeit routinemäßig nicht empfohlen werden.

Sowohl CT als auch MRT zeigen limitierte Aussagekraft basierend auf einer geringen Sensibilität, die zwischen 0 und 70 % variiert [104–106]. Die kombinierte Verwendung von Endorektal-MRT und MR-Spektroskopie hat nur einen positiven Vorhersagewert von 50 %.

Lymphknotenstaging mittels Positronen-Emissionstomographie (Cholin-, oder Azetat-PET) ist besser als die CT [107], doch nach der derzeitigen Datenlage nur für einzelne Patienten und nicht in der Routinediagnostik anzuwenden.

Fernmetastasen- (M-) Staging

Das Achsenskelett ist in 85 % der Patienten, die an PCa versterben, befallen. Die Präsenz und das Ausmaß von Knochenmetastasen stehen in direktem Zusammenhang mit der Prognose des einzelnen Patienten. Erhöhte alkalische Phosphatase spiegelt die Präsenz von Knochenmetastasen in 70 % der betroffenen Patienten wider. Darüber hinaus können diese Zahlen bis 98 % gesteigert werden, wenn die alkalische Phosphatase zusammen mit dem PSA gemessen wird. Die konventionelle Knochenszintigraphie (alternativ: F-18-Na-Fluorid-PET) ist die sensitivste Suchmethode, um Knochenmetastasen nachzuweisen. Es besteht eine enge Korrelation zwischen PSA-Spiegel und der Wahrscheinlichkeit von nachweisbaren Knochenmetastasen mittels konventioneller Knochenszintigraphie (Cut-off < 10–20) [108]. Die höchste Sensitivität wird für die Hybridbildgebung F-18-PET/CT, gefolgt von F-18-PET, der Tc-99m-Knochen-SPECT und schließlich dem konventionellen planaren Ganzkörperscan angegeben [109].

Cholin- und Azetat-PET identifizieren Knochenmetastasen vermutlich mit ähnlich hoher Treffsicherheit wie die konventionelle Knochenszintigraphie [110].

Von den uns zur Verfügung stehenden Markern (Serummarker) im prätherapeutischen Staging ist derzeit das PSA nach wie vor der zuverlässigste Serummarker. Ein Serum-PSA > 100 ng/ml ist nachgewiesen bester Indikator für das Vorliegen einer metastatischen Erkrankung mit einem positiven Vorhersagewert

von 100 % [111]. Darüber hinaus konnte mittels PSA die Anzahl an Knochenszintigraphien in der Prädiagnostik reduziert werden. Dieses gilt für asymptotische Patienten mit PSA-Werten < 20 ng/ml mit gut oder mittelgradig differenzierten Tumoren.

■ Testverfahren und Scores zur Diagnose- und Therapieentscheidung

Um eine abgesicherte diagnostische und/oder therapeutische Entscheidung treffen zu können, sollten gewisse Parameter berücksichtigt werden: durchschnittliche Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, Multimorbidität, Grad der Selbstständigkeit, Tumorstadium und potenzielle Benefit-Risiko-Ratio-Balance der Behandlung. Zur Feststellung dieser Parameter stehen uns verschiedene Testverfahren-Scores zur Verfügung.

Barthel-Index

Der Index hält fest, welche Aufgaben der Patient wirklich durchführen kann. Hauptziel ist es, den Grad der Unabhängigkeit in den Basisaktivitäten des täglichen Lebens zu dokumentieren. Beurteilt werden (Range: 0–100 Punkte):

- Essen
- Harnkontrolle
- Stuhlkontrolle
- Benutzung der Toilette

- Körperpflege, persönliche Hygiene
- Selbstständiges Baden/Duschen
- An/Auskleiden
- Transfer von Bett zum Rollstuhl und Zurückgehen
- Gehen/Fortbewegen auf Flurebene oder Fahren mit einem Rollstuhl
- Treppen auf/absteigen

Die Validität des Barthel-Index wurde in zahlreichen Tests nachgewiesen und besitzt eine gewisse prädiktive Wertigkeit für die Vorhersage therapeutischer Verläufe [112].

Charlson-Score

Der Charlson-Score beurteilt die Komorbidität des Patienten. Er gilt in der Onkologie als die wahrscheinlich am besten untersuchte Komorbiditätsklassifikation. Der Score unterscheidet 19 unterschiedliche Krankheitszustände, denen 4 verschiedene Gewichtungen zugeordnet werden (Tab. 3). Der Charlson-Score ist jener Punktwert, der die Summe der Einzelerkrankungen eines Patienten abbildet. Die Vorzüge des Scores sind die klaren Beschreibungen der Erkrankungen, die einfache, auch vom Patienten leicht zuführende Anwendung und die breite Akzeptanz [113].

www.medalreg.com/qhc/medal/ch1/1-13/01-13-01-ver9.php3

Tabelle 3: Krankheiten und Gewichtung im Charlson-Score

Krankheitsbild	Gewichtung bei Vorliegen der Erkrankung als Prädiktor für den Therapieerfolg
Herzinfarkt	1
Kongestives Herzversagen	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
Zerebrovasukläre Erkrankung	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkusleiden	1
Milde Lebererkrankung	1
Diabetes	1
Hemiplegie	2
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mit Endorganschäden	2
Tumor	2
Leukämie	2
Lymphom	2
Moderate bis schwere Lebererkrankung	3
Metastasierender solider Tumor	6
Aids	6

■ Pathologie des PCa – Biopsiebefundung

Die Diagnose eines PCa wird histologisch am Gewebe des Patienten gestellt. Das Gewebe zur Diagnose wird im Rahmen einer Biopsie entnommen. Bei > 95 % aller diagnostizierten Karzinome handelt es sich um ein azinäres, so genanntes „gewöhnliches“ PCa, das in seiner Ausprägung und Differenzierung sehr unterschiedlich sein kann. Um diesen Tumor richtig einschätzen und die aus der Diagnose resultierenden bestmöglichen therapeutischen Maßnahmen richtig treffen zu können, müssen alle Informationen aus der Biopsie maximal genutzt werden. Die Anforderungen eines Biopsiebefunds haben sich in den vergangenen Jahren beträchtlich geändert. Im Folgenden sollen jene Informationen besprochen werden, die aus einer Prostatabiopsie erhoben werden können und welche im Befund dokumentiert werden sollten [114–116].

Menge des untersuchten Materials

Die Prostata wird üblicherweise systematisch nach standardisierten Schemata biopsiert. Zur Beurteilung, ob das durch die Biopsie geforderte Material repräsentativ ist, muss die Länge jedes Biopsiezylinders aus bestimmten Lokalisationen festgehalten werden. Daraus lässt sich der Umfang des gesamten Materials einschätzen und auch feststellen, ob durch den Biopsiedurchgang ausreichend repräsentatives Material gewonnen werden konnte [117].

Histologische Klassifizierung und Grading

Das PCa hat bezüglich seiner Aggressivität ein sehr unterschiedliches Verhalten. Es gibt Tumoren, die über lange Zeit latent bleiben, andere werden rasch progredient und metastasieren. Um eine prognostische Einschätzung eines Tumors treffen zu können, ist es notwendig, die große Gruppe der azinären PCa mittels Grading und Staging zu unterteilen. Alle Karzinome der Prostata müssen nach Gleason gradet werden. Das Gleason-Grading-System ist das einzig weltweit akzeptierte und wird als Referenz für alle weiteren therapeutischen Maßnahmen herangezogen; andere Grading-Systeme sind optional. Das Grading-System nach Gleason hat in den vergangenen Jahren eine Wandlung durch-

gemacht und unterscheidet sich deutlich von der ursprünglichen Version [114]. Früher wurden nur die 2 am häufigsten im Tumor vorhandenen Grade für die Erstellung des Gleason-Scores herangezogen. Dieses System führte dazu, dass nicht die am schlechtesten differenzierte Tumorkomponente in das Grading-System eingeflossen ist. Andere Grading-Systeme wie jenes der WHO haben das Grading nach dem am schlechtesten differenzierten Tumorabschnitt ausgerichtet. Die seit 2005 gültige Empfehlung für das Gleason-Grading der Internationalen Gesellschaft für Uropathologie (ISUP) hat sich insofern dem WHO-System angenähert, als es fordert, jeden einzelnen Biopsiezylinder einem Gleason-Grading zu unterziehen, was dazu führt, dass auch relativ kleine Tumorabschnitte, die schlecht differenziert sind, in das Grading aufgenommen werden. Eine Umfrage unter urologischen Onkologen hat ergeben, dass die Tendenz dahingehend zunimmt, für therapeutische Maßnahmen den schlechtesten Grad der Tumordifferenzierung heranzuziehen [118]. Die Zusammenfassung aller Biopsien zu einem Befund ist nur mehr optional, vielmehr sollte jede einzelne Biopsie aus verschiedenen Lokalisationen mit einem eigenen Gleason-Score versehen werden.

Wurden früher schlecht differenzierte Tumorabschnitte des Gleason-Grades (Muster) 4 oder 5, die eine Menge von < 5 % des Tumors eingenommen haben, nicht berücksichtigt, so sollen nun diese in Form eines tertiären Gleason-Grades in den Befund eingehen. Die Einbeziehung des tertiären Gleason-Grades soll so erfolgen, dass der aggressivste Grad mit dem zweithäufigsten Grad addiert und dann der Mittelwert errechnet wird, wobei der Mittelwert auf eine ganze Zahl aufgerundet wird [115, 116]. Der Prozentsatz an aggressiven Tumorabschnitten des Grades 4+5 muss im Befund angegeben werden. Die Angabe des tertiären Gleason-Grades, extra angeführt in Klammer, ist nur bei Prostatomiepräparaten sinnvoll, da eine Angabe wie z. B. Gleason-Grad 8 (4+4) tertiärer Gleason-Score 5 mit 4 % der gesamten Tumormasse nicht in prognostische Nomogramme eingegeben werden kann. Für einen solchen Tumor in der Biopsie gilt somit, dass der Gleason-Grad als 9 (4+5) angegeben wird.

Tumormenge

Von ganz entscheidender Bedeutung für die Prognose des PCa ist das Volumen des Tumors. Das Tumolvolumen ist aus der Biopsie nur eingeschränkt beurteilbar. Statistisch gesehen hat aber ein Biopsiedurchgang, der alle Biopsien positiv zeigt, üblicherweise einen Tumor zugrunde liegen, der eine schlechtere Prognose hat als ein Biopsiedurchgang, der lediglich einen umschriebenen kleinen Herd eines Karzinoms nachweist. Es muss daher die Ausdehnung des Karzinoms innerhalb des Biopsiematerials quantifiziert werden. Die Internationale Gesellschaft der Uropathologen empfiehlt dafür 2 Methoden: Die eine ist die Ausdehnung des Karzinoms innerhalb des individuellen Biopsiezylinders in Prozent anzugeben, oder eine Angabe in metrischen Maßen. Ist die Länge des Zylinders im Befund festgehalten, so lässt sich aus der prozentuellen Angabe auch ein metrisches Maß errechnen. Bevorzugt sollte man aber die Länge des Tumors im metrischen Maß angeben. Die Länge des Tumorbefalles wird auch in manchen Nomogrammen ausgewertet [119]. Eine Angabe, wie viele der gesamten Biopsiestellen vom Tumor infiltriert sind, sollte in der Zusammenfassung genannt werden.

Lokalisation des Tumors

Die genaue Lokalisation des Tumors innerhalb der Prostata ist nur eingeschränkt möglich. Üblicherweise werden die Prostatabiopsien nach anatomisch definierten Lokalisationen standardisiert vorgenommen. Die Lokalisation des Tumors hat prognostische Bedeutung. Ein Tumor an der Basis der Prostata geht mit höherer Wahrscheinlichkeit mit einer Invasion in die Samenblase einher und ist mit einer schlechteren Prognose verbunden. Darüber hinaus gibt es heute Alternativmethoden zur radikalen Therapie, bei denen eine Lokalisationsangabe nützlich ist [120, 121].

Extraprostatische Ausdehnung

In seltenen Fällen ist es möglich, aus der Biopsie eine extraprostatische Ausdehnung zu diagnostizieren. Dies ist möglich, wenn Tumorzellen innerhalb von extraprostatischem Fettgewebe gefunden werden. Eine Invasion der Samenblase in der Biopsie ist histologisch nur schwer zu verifizieren, aber in seltenen Fällen möglich. Die Ausdehnung außerhalb

der Prostata und das Einwachsen in die Samenblase lassen manchmal eine Diagnose eines Stadiums mindestens pT3 zu. Wenn diese Information auch nur selten aus der Biopsie ablesbar ist, so stellt sie in den wenigen Fällen doch ein Stadium dar, das für eine chirurgische Therapie nicht mehr ideal ist.

Tumorvorstufen

Die hochgradige prostatiche intraepitheliale Neoplasie (HG-PIN) ist eine Vorstufe des PCa. Sie hat eine sehr lange Latenzzeit, um in ein invasives Karzinom überzugehen. Findet man innerhalb einer Biopsie keinen invasiven Tumor, aber diese Art von Karzinomvorstufe, so besteht immer noch die Möglichkeit, dass ein invasiver Tumor vorhanden ist, der nicht getroffen wurde, da nahezu alle invasiven Karzinome der Prostata in Kombination mit einer HG-PIN auftreten. Die Häufigkeit, dass invasive Karzinome bei der Biopsie nicht aufgedeckt werden, nimmt mit der Zahl der pro Biopsiedurchgang entnommenen Zylinder ab, sodass die Häufigkeit eines aufgedeckten Karzinoms in den Folgebiopsien heute sehr gering ist, ähnlich der Aufdeckrate bei Erstbiopsien. Die Aufdeckrate von Karzinomen infolge von Biopsien bei Patienten mit sehr ausgedehnten Herden einer HG-PIN dürfte aber doch erhöht sein [122, 123].

Der Befund einer atypischen kleinazinären Proliferation (ASAP) bedeutet, dass der Pathologe einen suspekten Gewebsabschnitt sieht, den er nicht sicher als Karzinom oder als benigne Läsion einschätzen kann. Eine ASAP muss im Befund unbedingt erwähnt werden, da dieser eine Rebiopsie nach sich ziehen sollte, bei der in bis zu 60 % ein Karzinom nachgewiesen werden kann [124].

Das Vorhandensein von entzündlichen Veränderungen innerhalb des Drüsengewebes sollte berichtet werden, da einerseits eine behandlungsbedürftige Entzündung der Prostata vorliegen kann, andererseits die entzündlichen Infiltrate eine Erklärung für erhöhte PSA-Werte sein können. Das Vorliegen einer Atrophie in Kombination mit Entzündung wurde von manchen Autoren als eine Vorläuferläsion eines PCa eingeschätzt und sollte deswegen im Befund erwähnt werden, auch wenn sich daraus keine klinische Konsequenz ergibt [125].

Perineurale Invasion

Eine perineurale Invasion ist in Prostat-ektomiepräparaten nahezu in allen Fällen mit PCa nachweisbar. Die perineurale Invasion innerhalb der Prostata hat nach dem jetzigen Stand der Erfahrungen keine prognostische Bedeutung. Einzelne Untersuchungen haben aber gezeigt, dass jene Seite, wo eine perineurale Invasion bereits in der Biopsie gefunden wurde, häufiger eine extraprostatiche Ausbreitung des Tumors innerhalb des Prostatapfeilers aufweist. Die Angabe, dass eine perineurale Invasion in der Biopsie gefunden wurde, kann somit für den Operateur ein Hinweis sein, auf welcher Seite die Wahrscheinlichkeit einer extraprostatichen Ausbreitung des Tumors im Prostatapfeiler erhöht ist [126].

Immunhistochemische Untersuchungen [116, 127]

Die Diagnostik des PCa bedarf einer immunhistochemischen Untersuchung, wenn Tumorarten vorliegen, die im HE-Schnitt nicht klar als PCa durch eine histologische Betrachtung erkannt werden können. Beispielsweise sind großazinäre Karzinome ohne immunhistochemische Untersuchung schwer von einer hochgradig prostatichen intraepithelialen Neoplasie abzugrenzen. Auch für die Diagnose der atrophischen Form des PCa ist die immunhistochemische Untersuchung hilfreich.

Ein Befund einer ASAP sollte nur dann gestellt werden, wenn auch mittels immunhistochemischer Methoden eine sichere Einstufung der atypischen Gewebs-elemente als Karzinom nicht möglich ist. Zu diesem Zweck sind Antikörper notwendig, die Basalzellen nachweisen, z. B. 34 β E12, Antikörper gegen p63 und Zytokeratine 5/6 [127]. Von vielen wird auch der Nachweis des Karzinommarkers Alpha-Methylacyl-CoA-Racemase (AMACR)/P504S als nützlich empfunden.

In der Diagnostik von PCa-Metastasen und auch in der Typendiagnostik von Tumoren in der Prostata kann es hilfreich sein, prostatiche Marker für die Untersuchung heranzuziehen. Als solche wären zu erwähnen: prostatiche Antigen (PSA) und prostatiche saure Phosphatase (PSAP). Ein anderer Marker für Prostatazelllinien ist P501S. Auch kann der Nach-

weis des Androgenrezeptors helfen, ein PCa nachzuweisen. Der Nachweis mehrerer prostaticher Marker ist notwendig, da schlecht differenzierte PCa mit hohem Gleason-Score oft nur eine geringe Expression von PSA zeigen.

Prognostisch relevante molekulare und immunhistochemische Marker werden nach einem Konsensus des College of American Pathologists nur als Kategorie III eingestuft, was so viel bedeutet, dass sie noch nicht ausreichend untersucht sind, um ihren prognostischen Wert als bewiesen anzusehen. Deshalb wird hier darauf nicht näher eingegangen [128].

■ Seltene Sonderformen des PCa

Die Sonderformen des PCa sind eigenständige Tumorarten oder morphologische Varianten des azinären PCa. Zu den Sonderformen des PCa gehört das **duktale Karzinom**, es exprimiert prostatiche Marker. Üblicherweise wird diesem Tumor ein Gleason-Grad (pattern) 4 zugeordnet. Bei gleichem Stadium dürfte die Prognose ähnlich dem gewöhnlichen azinären PCa sein. Die Häufigkeit liegt bei 1 %. Das muzinöse Karzinom muss > 25 % des Tumolvolumens aus Schleimextravasaten bestehen, der Gleason-Grad (pattern) entspricht 4. Die Prognose dürfte gleich dem des azinären PCa, eventuell etwas besser sein. Es werden prostatiche Marker exprimiert. Die Häufigkeit liegt bei 0,2 %. Das **Siegelringzellkarzinom** der Prostata muss > 25 % Siegelringzellen in der gesamten Tumormasse aufweisen. Das Grading wird entsprechend der Architektur nach dem Gleason-System vorgenommen, meistens handelt es sich um Grad 4- oder 5-Tumoren. Der Tumor exprimiert prostatiche Marker. Die Prognose entspricht dem Gleason-Grading. Das **sarkomatoide Karzinom** der Prostata wird üblicherweise einem Gleason-Grad (pattern) 5 zugeordnet, die Prognose richtet sich nach dem aggressivsten Tumorteil und ist gekennzeichnet durch eine sehr rasche Progression. Ein Ansprechen auf die übliche hormonelle Therapie ist bei einem sarkomatoiden Karzinom nicht zu erwarten.

Die Gruppe der Basalzellkarzinome (adenoidzystisches Karzinom), der adenosquamösen, lymphoepithelialen, hochdifferenzierten neuroendokrinen und undifferenzierten neuroendokrinen Karzinome sowie der Urothelkarzinome der Prostata sollen nicht nach Gleason graduiert werden, da ein solches Grading ein Verhalten des Tumors wie bei einem üblichen PCa vortäuschen würde. Diese Art der Tumoren sprechen meistens nicht auf Hormonentzug an.

Die atrophische, die hyperplastische Variante des PCa und das so genannte „Foamy-gland“-Karzinom sind morphologische Spielarten eines üblichen azinären PCa. Es ist zu erwarten, dass sie auf die üblichen therapeutischen Maßnahmen wie ein azinäres Karzinom ansprechen. Insgesamt liegt die Häufigkeit der Sonderformen bei knapp < 5 %.

Bei den Sonderformen des PCa handelt es sich um eigenständige Tumorarten oder um morphologische Varianten des azinären PCa. Letztere verhalten sich in gleicher Art wie „gewöhnliche“ PCa, müssen aber aus Gründen der Differenzialdiagnose gegenüber anderen Tumoren als besondere Erscheinungsformen erkannt werden. Tabelle 4 listet die im Folgenden besprochenen Varianten auf.

Duktales Adenokarzinom der Prostata

Definition

Das duktales Adenokarzinom ist eine Sonderform des PCa, gekennzeichnet durch ein papilläres, teilweise kribri-formes Wachstumsmuster, oft mit zentralen komedoartigen Nekrosen. Dieser

Tumor bezieht die großen primären und kleineren sekundären Gänge mit ein [129]. Historisch wurde dieser Tumor als endometrioides Karzinom bezeichnet. In den 1980er- und 1990er-Jahren konnte aber bewiesen werden, dass der Tumor keinen Ursprung im Müllerschen Epithel hat, sondern sich aus dem Prostataepithel entwickelt [130].

Häufigkeit: 1 % aller PCa [129].

Klinik

Die Altersverteilung ist gleich wie beim gewöhnlichen PCa. Die DRU ist meistens unauffällig. Wegen der zentralen Lage des Tumors treten aber häufiger Harnabflussbehinderungen und eine Hämaturie auf. Die PSA-Werte sind üblicherweise etwas weniger erhöht als beim gewöhnlichen PCa. Ziele von Fernmetastasen sind Lunge, Leber und Knochen.

Histopathologie

Der Tumor hat einen duktales Bau, die Architektur ist papillär oder kribri-form mit soliden Nestern. Die Tumorzellen haben eine zylinderepitheliale Form und sind pseudostratifiziert. Das Zytoplasma ist klar oder amphophil. Die Zellkerne sind üblicherweise groß, rund, oval, einheitlich in ihrer Form und enthalten oft einen Makronukleolus. Der Tumor kann einheitlich als duktales Karzinom oder in Kombination mit einem gewöhnlichen PCa auftreten.

Gleason-Grading: 4.

Immunhistochemie

Die Tumorzellen färben sich mit PSA, Alpha-Methylacyl-CoA-Racemase (AMACR)/P504S und PSAP. Basalzell-

len können im Falle einer intraduktalen Ausbreitung noch vorhanden sein [130–132].

Differenzialdiagnose

Das duktales Adenokarzinom muss von Herden einer ausgedehnten hochgradigen intraepithelialen Neoplasie, einem einwachsenden oder metastatischen Kollarektalkarzinom und einem urothelialen Karzinom abgegrenzt werden.

Prognose

Wahrscheinlich ist die Prognose bei nach Grad und Stadium gleichen Tumoren ähnlich dem gewöhnlichen Karzinom. Das duktales Karzinom wird aber üblicherweise zu einem späteren Zeitpunkt entdeckt und liegt daher häufig in einem fortgeschrittenen Stadium vor, was in einer schlechteren 5-Jahres-Überlebensrate resultiert.

Muzinöses Adenokarzinom der Prostata

Definition

Mehr als 25 % des Tumorumfanges müssen Schleimextravasate zeigen.

Häufigkeit: 0,2 %.

Klinik

Es besteht kein klinischer Unterschied zwischen muzinösen und gewöhnlichen Karzinomen. Die Tumoren verursachen eine gleichartige PSA-Erhöhung, metastasieren in gleicher Art und sprechen auf HT an. Makroskopisch haben die Tumoren eine gelatinöse Schnittfläche.

Histopathologie

Histologisch präsentiert sich der Tumor mit Schleimseen innerhalb des Stromas, mit darin aufgeschwemmten Nestern oder Strängen von Tumorzellen, die Azini oder Tubuli ausbilden. Siegelringzellen können vereinzelt vorkommen. Üblicherweise findet sich kein intrazytoplasmatischer Schleim. Der Schleim ist vergleichsweise zum luminalen Schleim innerhalb von Drüsen häufig O-acetyliert.

Gleason-Grading: 4.

Immunhistochemie

Die Tumorzellen sind positiv für PSA und PSAP. Cd × 2 ist in 31 %, MUC2 in 100 % positiv.

Tabelle 4: Sonderformen des PCa

Duktales Adenokarzinom
Muzinöses Adenokarzinom
Siegelringzellkarzinom
Adenosquamöses Karzinom
Basalzellkarzinom (adenoidzystisches Karzinom)
Sarkomatoides Karzinom
Lymphoepitheliales Karzinom
Hochdifferenzierte neuroendokrine Tumoren
Undifferenziertes neuroendokrines Karzinom (kleinzelliges Karzinom)
Urothelkarzinom

Morphologisch abgegrenzte Varianten des azinären PCa

Atrophe Variante
Hyperplastische Variante (großazinäres Karzinom)
„Foamy-gland“-Karzinom (Karzinom mit schaumzelligem Zytoplasma)

PCa = Prostatakarzinom

Differenzialdiagnose

Eine luminale Schleimbildung ist in ca. 25 % der gewöhnlichen PCa vorhanden, dies ist aber nicht diagnostisch für ein muzinöses Karzinom. Wichtig ist eine Abgrenzung gegenüber schleimbildenden Karzinomen des Dickdarms und der Harnblase. Bei Patienten mit Hormonentzugstherapie können zurückgebliebene zellfreie Schleimseen ein muzinöses Karzinom vortäuschen.

Prognose

Ältere Untersuchungen vertreten die Meinung, dass der Tumor eine schlechtere Prognose als das gewöhnliche PCa hat [133], neuere Ergebnisse kommen zum Schluss, dass die Prognose gleich [134, 135], oder sogar gering besser ist [136].

Siegelringzellkarzinom der Prostata [129, 137]Definition

Die Klassifikation als Siegelringzellkarzinom ist jenen Tumoren vorbehalten, bei denen > 25 % Siegelringzellen vorkommen. Die 25 % wurden als Grenze vom AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) und der WHO publiziert. Oft kann man Siegelringzellen in Kombination mit gewöhnlichen PCa antreffen.

Häufigkeit

Die Häufigkeit des Siegelringzellkarzinoms der Prostata ist verschwindend gering.

Klinik

Siegelringzellkarzinome in der Prostata werden typisch im sehr weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die Serum-PSA-Werte sind stark erhöht. Andere spezifische klinische Symptome des Siegelringzellkarzinoms existieren nicht.

Histopathologie

Es bestehen keine speziellen makroskopischen Eigenschaften. Die Siegelringzellen sind in Verbänden und kleinen Nestern angeordnet und können als Einzelzellen im Stroma liegend vorkommen. Die individuellen Zellen sind durch eine zytoplasmatische Vakuole charakterisiert, die den Kern verdrängt. Sehr häufig repräsentieren diese Vakuolen intrazytoplasmatische Lumina. Die Schleimfärbungen sind nur in einer geringen Anzahl der Zellen positiv und dann üblicherweise von schwacher In-

tensität. Die beschriebenen Vakuolen enthalten häufig Lipide [138].

Gleason-Grading

Das Gleason-Grading wird üblicherweise nach dem Arrangement der Zellen vorgenommen, wobei Siegelringzellkarzinome größtenteils dem Grad 5 oder 4 entsprechen.

Immunhistochemie

Die Siegelringzellen färben sich konstant für prostataspezifisches Antigen, prostataspezifische saure Phosphatase und Panzytokerin.

Differenzialdiagnose

Siegelringzellen können durch vakuolisierte Lymphozyten oder durch benigne vakuolisierte Stromazellen vorgetäuscht werden. Mittels immunhistochemischer Untersuchungen ist die Differenzialdiagnose aber üblicherweise leicht zu stellen. Auszuschließen ist immer eine Metastase [137].

Prognose [139]

Siegelringzellkarzinome in der Prostata sind hoch aggressive Tumoren.

Adenosquamöses Karzinom und PlattenepithelkarzinomDefinition [140]

Ein Plattenepithelkarzinom wird diagnostiziert, wenn kein Zweifel an einer plattenepithelialen Differenzierung und Malignität besteht und eine beigemengte konventionelle Karzinomkomponente fehlt, wenn keine Vorgeschichte einer Vorbehandlung mittels Radio- oder Hormontherapie vorliegt und beim Patienten kein Plattenepithelkarzinom anderer Lokalisation besteht.

Vom adenosquamösen Karzinom spricht man, wenn eindeutig eine Plattenepithelkarzinomkomponente in Kombination mit einem gewöhnlichen PCa vorliegt.

Häufigkeit

Adenosquamöse und reine Plattenepithelkarzinome in der Prostata sind außerordentlich selten.

Klinik

Die Patienten fallen oft durch Harnabflussstörungen mit begleitender Hämaturie auf, oder durch Symptome, die von Metastasen herrühren. Der Altersgipfel liegt in der 6. und 7. Dekade. Bei Fällen

mit reinem Plattenepithelkarzinom sind die PSA-Werte nicht erhöht. Die Knochenmetastasen sind oft osteoblastisch.

Histopathologie [141, 142]

Reine Plattenepithelkarzinome sind von jenen mit einer beigemengten herkömmlichen Adenokarzinomkomponente der Prostata abzugrenzen und als adenosquamöses Karzinom zu befunden.

Gleason-Grading

Reine Plattenepithelkarzinome der Prostata können nicht nach Gleason graduiert werden.

Immunhistochemie

Die Plattenepithelkomponente des Tumors ist für Prostatazelllinien spezifischer Antigene negativ, die Adenokarzinomkomponente färbt sich mit PSA und PSAP.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch muss immer an ein urotheliales Karzinom gedacht werden, welches entweder direkt in der Prostata entspringen kann oder sich von der Blase und den harnableitenden Wegen in die Prostata hinein ausbreitet. Häufig kommen Plattenepithelmetaplasien nach Strahlen- oder Hormonbehandlung eines herkömmlichen PCa vor. Es muss in die differenzialdiagnostische Überlegung miteinbezogen werden, dass PCa und urotheliale Karzinome oft gleichzeitig vorkommen. Differenzialdiagnosen gegenüber benignen Veränderungen sind ausgedehnte Plattenepithelmetaplasien bei HT und in der Nähe von Prostatainfarkten.

Prognose

Sowohl reine Plattenepithelkarzinome als auch adenosquamöse Karzinome der Prostata haben ein sehr aggressives Verhalten. Der Großteil der Patienten verstirbt innerhalb von 2 Jahren nach der Diagnosestellung. Die bevorzugte Therapie solcher Tumoren sollte chirurgisch sein. Hormon-, Chemo- sowie Strahlentherapie sind ineffektiv.

Basalzellkarzinom (adenoidzystisches Karzinom) [143]Definition

Der Name des Basalzellkarzinoms bezeichnet den Zellursprung dieses Tumors. Immunhistochemische Untersuchungen haben gezeigt, dass der Tumor

von den Basalzellen der Prostata ausgeht. Es gibt Hinweise, dass Stammzellen unter den Basalzellen fähig sind, sich zu diesem Tumor zu entwickeln.

Häufigkeit

Der Tumor ist sehr selten; in der Literatur wurde von etwa 80 Fällen berichtet.

Klinik

Das Patientenalter variiert zwischen 28 und 83 Jahren, der Altersgipfel liegt in der 6. und 7. Dekade. Die Patienten haben meistens eine Harnabflussstörung. Die PSA-Werte sind üblicherweise normal.

Histopathologie [144]

Das histologisch architektonische Spektrum des Tumors ist weit gestreut von typischen Baszellproliferationen bis zum adenoidzystischen Wachstumsmuster. Das invasive Baszellkarzinom kann von einer Baszell-prostatischen intraepithelialen Neoplasie begleitet sein. Der Tumor zeigt ein invasives Wachstum ins Stroma und verursacht üblicherweise eine desmoplastische Reaktion. Dadurch wirkt der Tumor scharf begrenzt. Es kommen Nekrosen sowie eine Invasion ins Perineurium vor. Die individuellen Zellen können große Kerne mit schmalen Zytoplasma aufweisen. Die Zellen nehmen teilweise eine spindelige Form an, ihre Enden sind oft abgelenkt.

Gleason-Grading

Ein Grading nach Gleason wird für diese Art von Tumoren nicht empfohlen.

Immunhistochemie [145]

Die Herkunft des Tumors ist durch eine positive immunhistochemische Reaktion für 34BE12, Zytokeratin 7 und p63 dokumentierbar – alles Antigene, die hochspezifisch für Basalzellen sind. Färbungen auf PSA und PSAP fallen negativ aus. Die Tumoren sind in > 90 % positiv für bcl-2, der mittlere Wert für Ki67-positive Zellkerne beträgt 23 %. Der Tumor exprimiert stark HER-2/neu.

Differenzialdiagnose

Der Tumor muss differenzialdiagnostisch gegen ein gewöhnliches PCa abgegrenzt werden.

Prognose

Präzise Überlebensdaten sind in der Literatur nicht dokumentiert, bei den hoch-

ausreifenden Formen geht man von einem niedrigen Malignitätsgrad aus.

Sarkomatoides Karzinom [146, 147]

Definition

Sarkomatoides Karzinome bestehen aus einer Mischung von epithelial- und mesenchymal-differenzierten malignen Tumorkomponenten. Einige Autoren verwenden den Begriff „Karzinomsarkom“ nur, wenn heterologe Sarkomelemente vorliegen, und „sarkomatoides Karzinom“, wenn solche heterologen Differenzierungen nicht vorhanden sind. Diese Unterscheidung ist rein morphologisch und spiegelt sich nicht in einem unterschiedlichen biologischen Verhalten wider.

Häufigkeit

Karzinomsarkome sind sehr selten, kommen aber immer wieder in der Prostata vor.

Klinik

Die Patienten sind üblicherweise von höherem Alter und haben oft eine Vorgeschichte mit Strahlentherapie. Die Tumoren verursachen Harnabflussstörungen, die häufige transurethrale Resektionen notwendig machen. Die PSA-Werte sind üblicherweise niedriger, als das Tumolvolumen erwarten ließe.

Histopathologie

Es findet sich eine Mischung aus epithelialen und mesenchymalen Zellelementen. Die epitheliale Tumorkomponente ist üblicherweise von hohem Malignitätsgrad und vom azinären Tumorzelltyp. Die mesenchymale Komponente besteht meistens aus einem schlecht differenzierten Spindelzellsarkom, oft ohne spezielle Differenzierung. Heterogene Zellelemente wie Osteosarkom und Chondrosarkombestandteile wurden am häufigsten beschrieben. Der Tumor wird meistens als Gleason-Grad 5 eingestuft, wobei die mesenchymale Tumorkomponente einem Grad 5 entspricht, die epitheliale dem jeweiligen Wachstums- und Architekturmuster.

Immunhistochemie

Die epitheliale Tumorkomponente exprimiert PSA und PSAP sowie Zytokeratine. Die Spindelzellkomponente ist nur selten PSA- und PSAP-positiv.

Differenzialdiagnose

Die wichtigste Differenzialdiagnose ist ein primäres prostatitisches Sarkom, bei Erwachsenen sind das meistens Leiomyosarkome, die durch ein typisches immunhistochemisches Profil diagnostiziert werden können. Sie überwachen üblicherweise die epithelialen Strukturen. Eine weitere differenzialdiagnostische Abgrenzung ist gegen inflammatorische Pseudotumoren notwendig, die heute meist als inflammatorische myofibroblastische Tumoren bezeichnet werden. Auch postoperative Spindelzellknoten können einen malignen Tumor vortäuschen.

Prognose

Diese Art der Tumoren ist mit einer sehr schlechten Prognose verbunden, üblicherweise gehen sie in einen unkontrollierbaren organüberschreitenden Tumor über, der die Organe des kleinen Beckens infiltriert. Die Überlebensrate nach 7 Jahren liegt bei 14 %.

Lymphoepitheliale Karzinome [148]

Definition

Der Tumor hat ein ähnliches Aussehen wie lymphoepitheliale Karzinome des Nasen-Rachen-Raums. Eine Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus muss nachgewiesen werden [149].

Häufigkeit

Der Tumor ist extrem selten, es wurden nur Einzelfälle beschrieben.

Klinik

Relevante klinische Daten fehlen. In einem Fall wurde eine Kombination mit einem jugendlichen azinären Karzinom der Prostata beschrieben.

Histopathologie

Es handelt sich um Tumorzellen in soliden Nestern mit unscharfen Zellgrenzen und reichlich lymphozytären Zellelementen, die dazwischen liegen.

Gleason-Grading

Ein Gleason-Grading ist für diesen Tumor nicht angebracht.

Immunhistochemie

Der Zytokeratin-Nachweis ist positiv. Diagnostisch ist der Nachweis von Epstein-Barr-Virus assoziierter Ribonucleinsäure (EBER).

Hochdifferenzierter neuroendokriner Tumor (Karzinoid) [150, 151]

Definition

Die diagnostischen Kriterien erfordern eine entsprechende Immunhistochemie zum Nachweis einer neuroendokrinen Differenzierung und das Fehlen eines gewöhnlichen PCa.

Häufigkeit

Reine Karzinoide der Prostata sind selten.

Klinik

Die meisten Patienten mit reinem Karzinoid der Prostata befinden sich in der 7. Dekade. Sie präsentieren sich mit einer Vielfalt von Symptomen wie Dysurie, Hämaturie, Rückenschmerzen und Harnabflussstörungen. Karzinoidsyndrome wurden bisher nicht berichtet. Im Rahmen eines MEN-Syndroms IIb können auch Kinder Karzinoide in der Prostata entwickeln.

Histopathologie

Der Tumor hat das typische Erscheinungsbild eines Karzinoids mit soliden Nestern, die glanduläre oder trabekuläre Strukturen ausbilden können. Am Rand der Nester finden sich basaloide Zellen mit roter zytoplasmatischer Granula.

Gleason-Grading

Ein Gleason-Grading kommt für Karzinoide nicht zur Anwendung.

Immunhistochemie [152]

Die Tumoren exprimieren Chromogranin B, Zytokeratine und in variablem Ausmaß Secretogranin II, Chromogranin A, Synaptophysin und Serotonin. Sie sind negativ für PSA.

Differenzialdiagnose

Reine Karzinoide müssen von azinären Karzinomen der Prostata abgegrenzt werden, die eine neuroendokrine Komponente aufweisen.

Prognose

Hochdifferenzierte neuroendokrine Tumoren (Karzinoid) sind die am wenigsten malignen Varianten neuroendokriner Tumoren in der Prostata. Daten aus der Literatur über die Prognose reiner Karzinoide fehlen. Es sind aber Fälle mit Metastasierung dokumentiert.

Undifferenziertes neuroendokrines Karzinom [153]

Definition

Ein Drittel der undifferenzierten neuroendokrinen Karzinome der Prostata treten in Begleitung von gewöhnlichen PCa auf. Häufig werden die Tumoren primär als gewöhnliche Adenokarzinome diagnostiziert und entwickeln sich in der Folge zu hochgradigen neuroendokrinen Karzinomen. Dies geschieht häufig nach Hormon-, Strahlen- oder Chemotherapie. Selten können auch großzellige neuroendokrine Karzinome auftreten. 90 % der Tumoren treten bei Patienten ≥ 50 Jahren auf. Die Symptome sind ähnlich wie bei Patienten mit gewöhnlichem Adenokarzinom. 10 % der Patienten haben ein paraneoplastisches Syndrom wie z. B. Cushing-Syndrom oder erhöhte ACTH-Werte, Hyperkalzämien oder eine erhöhte ADH-Sekretion und Hyperglukagonämie.

Die Serum-PSA-Werte können sehr unterschiedlich sein, bei reinen undifferenzierten neuroendokrinen Karzinomen kann der PSA-Wert normal sein.

Histopathologie [154]

Der Tumor baut sich aus kleinen, dicht gelagerten Zellen auf. Die Zellkerne haben keine sichtbaren Nukleolen und kaum sichtbares Zytoplasma, ähnlich wie in der Lunge oder anderen Organen. Typisch sind landkartenartige Nekrosen. In den neuroendokrin differenzierten Tumorabschnitten sind PSA und PSAP negativ.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist der Tumor von einem „Desmoplastic small round cell tumor“ und gegen hochmaligne Lymphome abzugrenzen. Eine Metastase eines kleinzelligen Karzinoms mit Primum in einem anderen Organ muss immer ausgeschlossen werden.

Prognose

86 % der Patienten sterben innerhalb von 12 Monaten nach Diagnosestellung.

Urothelkarzinom der Prostata [129, 155, 156]

Definition

Primäre urotheliale Karzinome der Prostata wurden in den 1960er-Jahren erst-

mals beschrieben. Sie entstehen in den distalen Prostatagängen.

Häufigkeit

Die Tumoren sind selten, exakte Häufigkeitsangaben sind daher nicht möglich.

Klinik

Die Patienten fallen meistens durch Harnabflussstörungen und Hämaturie auf. Wie häufig diese Symptome von erhöhten PSA-Werten begleitet sind, ist unbekannt.

Histopathologie

Die Tumoren sitzen üblicherweise zentral in der Prostata und liegen in der periurethralen Region. Selten breiten sich die Tumoren über die Prostatkapsel hinaus aus. Histologisch fallen häufig intraduktale Komponenten einer hochgradigen urothelialen intraepithelialen Neoplasie auf (Carcinoma in situ), oft kommen zentrale Nekrosen vor. Mitosen sind häufig, die zytologischen Atypien sind stark ausgeprägt.

Eine Ausbreitung maligner Zellen bis in die Prostatagänge ist häufig zu beobachten. Daneben finden sich deutlich invasive Tumorverbände, die in das Stroma der Prostata eindringen, eine begleitende desmoplastische Komponente ist typisch.

Gleason-Grading

Ein Gleason-Grading kommt auf urotheliale Karzinome in der Prostata nicht zur Anwendung.

Immunhistochemie

Die immunhistochemische Untersuchung beruht auf einer Kombination von Zytokeratinen und Antigenen, die prostatazellspezifisch sind, wie PSA, PSAP, Zytokeratin (CK) 7, CK20, 34 β E12, CK5/6 und Thrombomodulin.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch müssen urotheliale Karzinome der Prostata von Karzinomen abgegrenzt werden, die sich von den harnableitenden Wegen in die Prostata ausbreiten, dies kann entweder kanalikulär oder durch direktes Einwachsen geschehen. Die Differenzialdiagnose kann nur gemeinsam mit erweiterten klinischen Untersuchungen und multiplen Biopsieentnahmen gestellt werden.

Prognose

Das urotheliale Karzinom ist gekennzeichnet durch die Komplikationen der lokalen Ausbreitung im kleinen Becken. Metastasen treten primär in pelvinen Lymphknoten, Lunge und Knochen auf, sie sind typischerweise osteolytisch. Das Risiko einer Metastasierung ist gegeben, wenn der Tumor in das Prostatastroma invasiv vorwächst.

Atrophische Variante des PCa [157, 159]Definition

Dies ist ein gewöhnliches PCa mit spezieller Morphologie, die eine Atrophie vortäuscht. Die Tücke dieser Form liegt darin, nicht als Atrophie missgedeutet zu werden.

Häufigkeit

Über die Häufigkeit dieser Form gibt es keine verlässlichen Daten.

Klinik

Es besteht kein Unterschied zu herkömmlichen Formen des gewöhnlichen PCa.

Histopathologie

Der Tumor ähnelt einer Atrophie der Prostatastrüben. Das Zytoplasma der Zellen ist schmal, die Kerne haben aber ein hohes Ausmaß an Atypien und prominente Nukleolen. Wichtig ist, das infiltrative Wachstumsmuster der Drüsen zu erkennen.

Gleason-Grading

Die atrophe Form des PCa entspricht üblicherweise den Kriterien eines Grad 3.

Hyperplastische Variante des PCa [160, 161]Definition

Die Veränderung täuscht eine knotige Prostatahyperplasie vor.

Häufigkeit

Über die Häufigkeit gibt es keine Angaben.

Klinik

Die Art der Tumoren unterscheidet sich im klinischen Verlauf von den übrigen gewöhnlichen PCa.

Histopathologie

Es kommen dichtgedrängte großlumige Azini vor, mit luminalen Einstülpungen und papillären Abfaltungen. Die Zellen sind zylindrisch und haben ein breites Zytoplasma. Charakteristisch sind große Zellkerne mit prominenten Nukleolen. Die neoplastischen Azini haben keine Basalzellen mehr. Dieses Kriterium ist ausschlaggebend für die Diagnose.

Gleason-Grading

Diesen Tumoren werden Gleason-Grade 3 oder 4 zugeordnet.

Immunhistochemie

Die immunhistochemische Untersuchung zeigt Positivität für PSA, PSAP und AMACR. Der Nachweis von Basalzellen fällt mit allen spezifischen Antikörpern (CKHMW, CK5/6, p63) negativ aus.

Prognose

Die Prognose unterscheidet sich nicht von üblichen PCa.

„Foamy-gland“-Karzinom [162, 163]Definition

Dies ist eine Variante des gewöhnlichen PCa, charakterisiert durch große Zellen mit schaumigem Zytoplasma.

Häufigkeit

Über die Häufigkeit gibt es keine verlässlichen Angaben.

Klinik

Die Klinik des Karzinoms unterscheidet sich nicht von anderen gewöhnlichen PCa.

Histopathologie

Zellen sind groß, polygonal oder zylindrisch. Das Zytoplasma ist breit, hell und wirkt schaumig. Die Zellkerne besitzen prominente Nukleolen. In den Drüsenlumina liegt amorphes, rosa angefarbtes Material. Diese Variante des PCa kommt üblicherweise in Kombination mit dem herkömmlichen Karzinom vor.

Gleason-Grade: 3 oder 4.Immunhistochemie

Das immunhistochemische Profil ist identisch zum normalen PCa.

Prognose

Verlässliche prognostische Daten liegen nicht vor. Sie dürften sich aber nicht von jenen eines normalen PCa unterscheiden.

Zusätzlich gibt es noch verschiedene morphologische Spielformen des gewöhnlichen PCa, die alle durch Einzelbeschreibungen dokumentiert sind. Als Beispiel seien eine onkozytäre Variante, ein Karzinom mit Riesenzellen, ein PIN-artiges Karzinom, das meines Erachtens große Überschneidungen zum hyperplastischen PCa hat, ein klarzelliges (hypernephroides) Nierenzellkarzinom und PCa mit fokalen chorealen Riesenzellen angeführt. Wegen der extremen Seltenheit solcher Varianten gibt es darüber keine prognostischen Informationen.

Genomics

Es wird auf Kapitel 1 verwiesen.

Literatur:

- Gerber GS, Chodak GW. Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 329–35.
- Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, de Kernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993; 42: 365–74 (EBM IIa).
- Carvalho GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999; 161: 835–9.
- Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/ml. *Urology* 1999; 54: 708–13.
- Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162: 293–306.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, de Kernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate-specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer: results of a multicentre clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283–90.
- Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996; 7: 3–16.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156–61 (EBM IIa).
- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860–4 (EBM IIa).
- Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, Volgger H, Studen M, Klocker H, Bartsch G. Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1322–55.
- Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid H-P. Localized prostate cancer. Relationship of tumour volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; 71 (Suppl 3): 933–8.

12. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 2215–20 (EBM IIb).
13. Brawer MK. Prostate-specific antigen: current status. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 264–81.
14. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change of serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994; 152: 1163–7 (EBM IIa).
15. Berger AP, Deibl M, Strasak A, Bektic J, Pelzer AE, Klocker H, Steiner H, Fritsche G, Bartsch G, Horninger W. Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with form those without prostate cancer. *Urology* 2007; 69: 314–8 (EBM IIa).
16. Fang J, Metter EJ, Landis P, Carter HB. PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml. *Urology* 2002; 59: 889–93 (EBM IIb).
17. Carter HB, Pearson JD, Wacławiw Z, Metter EJ, Chan DW, Guess HA, Walsh PC. PSA variability in men without prostate cancer: effect of sampling intervals on PSA velocity. *Urology* 1995; 45: 591–6 (EBM IIa).
18. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 333–8 (EBM IIa).
19. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flangian RC, Patel A, Richie JP, de Kernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KH, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1542–7 (EBM IIa).
20. Chen YT, Luderer AA, Thiel RP, Carlson G, Cuny CL, Soriano TF. Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology* 1996; 47: 518–24 (EBM IIa).
21. Egawa S, Soh S, Ohori M, Uchida T, Gohji K, Fujii A, Kuwano S, Koshiha K. The ratio of free to total serum prostate-specific antigen and its use in differential diagnosis of prostate carcinoma in Japan. *Cancer* 1997; 79: 90–8 (EBM IIb).
22. Vashi AR, Wojno KJ, Henricks W, England BA, Vessella RL, Lange PH, Wright GL Jr, Schellhammer PF, Weigand RA, Olson RM, Dowell BL, Borden KK, Oesterling JE. Determination of the "reflex range" and appropriate cutpoints for prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using AxSYM system. *Urology* 1997; 49: 19–27 (EBM IIb).
23. Reissigl A, Horninger W, Fink K, Klocker H, Bartsch G. Prostate carcinoma screening in the county of Tyrol, Austria: experience and results. *Cancer* 1997; 80: 1818–29 (EBM IIa).
24. Vogl M, Müller MM, Höltl W. Clinical usefulness of percentage of free serum prostate-specific antigen. *Clin Chim Acta* 1997; 258: 79–90 (EBM IIa).
25. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 179, 1587–92.
26. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008; 54: 1081–8.
27. Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate-risk factor and antibiotic prophylaxis. *Br J Urol* 1996; 77: 851–5.
28. Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvin GB. Multiple transrectal ultrasound-guided biopsies – true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol* 1993; 71: 460–3.
29. Frauscher F, Klausner A, Volgger H, Halpern EJ, Pallwein L, Steiner H, Schuster A, Horninger W, Rogatsch H, Bartsch G. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol* 2002; 167: 1648–52.
30. Wiunig C, Pointner J, Obwexer S, Meyer-Venter R, Remzi M, Frauscher F, Reissigl A. Comparison of contrast-enhanced targeted repeat biopsy in patients with low PSA (2 to 4 ng/ml) and low prostate volume versus 10-core laterally based biopsy strategy. *J Urol* 2006; 157: 464.
31. Hodge JJ, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided sextant core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71–4.
32. Stamey TA. Making the most out of six systemic sextant biopsies. *Urology* 1995; 45: 2–12.
33. Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Lodding P, Pihl CG, Pileblad E. Outcome of laterally directed sextant biopsies of the prostate in screened males aged 50–66 years. Implications for sampling order. *Eur Urol* 2001; 139: 655–60.
34. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systemic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 157: 199–202.
35. Morote J, Lopez P, Encabo G, de Torres I. Value of routine transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided sextant biopsies for the first time. *Eur Urol* 1999; 35: 294–7.
36. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol* 1997; 157: 204–6.
37. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol* 2002; 168: 500–3.
38. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Baccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4; when should we stop? *J Urol* 2001; 166: 1679–83.
39. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patients care. *J Urol* 2006; 175: 820–34.
40. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, Schlomm T, Huland H, Karakiewicz PI. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006; 50: 498–505 (EBM IIa).
41. Rabets JC, Jones JS, Patel A, Zippe CD. Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. *J Urol* 2004; 172: 94–7 (EBM IIa).
42. Lynn NN, Collins GN, Brown SC, O'Reilly PH. Periprostatic nerve block gives better analgesia for prostatic biopsy. *BJU Int* 2002; 90: 424–6.
43. Seymour H, Perry MJ, Lee-Elliot C, Dundas D, Patel U. Pain after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: the advantages of periprostatic local anesthesia. *BJU Int* 2001; 88: 540–4.
44. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anesthesia nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy. A prospective randomized trial. *Eur Urol* 2002; 41: 508–14.
45. Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the "PSA-ERA". *Int J Cancer* 2001; 92: 893–8.
46. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schönitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P; Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001; 58: 417–24.
47. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Lévesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1991; 38: 83–91.
48. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stamford JL, Stukel TA, Walker Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002; 325: 740.
49. Conato J, Wells CK, Horwitz FI, Peduzzi P. The effectiveness of screening for prostate cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 38–43.
50. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *NEJM* 2009; 360: 1310–9.
51. Schröder F, Hugosson J, Roobol M, Teuvo LJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *NEJM* 2009; 360: 1320–8.
52. Schnall MD, Lenikinski RE, Pollak HM, Imai Y, Kressel HY. Prostate: MR imaging with an endorectal surface coil. *Radiology* 1989; 172: 570–4.
53. Quinn SF, Franzini DA, Demlow TA, et al. MRI of prostate cancer with an endorectal surface coil technique: correlation with whole mount specimens. *Radiology* 1994; 190: 323–7.
54. Perotti M, Kaufmann RP, Jennings TA, et al. Endo-rectal coil magnetic resonance imaging in clinically localized prostate cancer: is it accurate? *J Urol* 1996; 156: 106–9.
55. Claus FG, Hricak H, Hattery RR. Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and H1 MR spectroscopy. *Radiographics* 2004; 24 (Suppl 1): S167–S180.
56. Hricak H, White S, Vigneron D, et al. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. *Radiology* 2004; 193: 703–9.
57. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging – clinicopathologic study. *Radiology* 1999; 213: 473–80.
58. Kim JK, Hong SS, Choi YJ, et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: usefulness for prostate cancer detection and localization. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22: 639–46.
59. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002; 12: 294–302.
60. Delorme S, Knopp MV. Non-invasive vascular imaging: assessing tumor vascularity. *Eur Radiol* 1998; 8: 517–27.
61. Yamashita Y, Baba T, Baba Y, et al. Dynamic-contrast enhanced MR imaging of uterine cervical cancer: pharmacokinetic analysis with histopathologic correlation and its importance in predicting the outcome of radiation therapy. *Radiology* 2000; 216: 803–9.
62. Buckley DL, Roberts C, Parker GJ, Logue JP, Hutchinson CE. Prostate cancer: evaluation of vascular characteristics with dynamic contrast-enhanced T1 weighted MR imaging – initial experience. *Radiology* 2004; 233: 709–15.
63. Brix G, Semmler W, Port R, Schad LR, Layer G, Lorenz WJ. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 12: 621–8.
64. Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003; 229: 248–54.
65. Padhani AR, MacVicar AD, Gapinski CJ, et al. Effects of androgen deprivation on prostatic morphology and vascular permeability evaluated with MR imaging. *Radiology* 2001; 218: 365–74.
66. Bloch BN, Furman-Haran E, Helbic TH, Lenikinski RE, Degani H, Kratzik C, Susani M, Haitel A, Jaromi S, Ngo L, Rofsky NM. Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial resolution dynamic contrast enhanced and T2-weighted MR imaging: initial results. *Radiology* 2007; 245: 176–85.
67. Tien RD, Felsberg GJ, Friedman H, Brown M, MacFall J. MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar puls sequences. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 671–7.
68. Eis M, Els T, Hoehn-Berlage M. High-resolution quantitative relaxation and diffusion MRI of three different experimental tumors in rat. *Magn Reson Med* 1995; 34: 835–44.
69. Sato C, Naganawa S, Nakamura T, et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21: 258–62.
70. Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16: 196–200.
71. Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 654–61.
72. Shimufusa R, Fujimoto H, Akamata H, et al. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 149–53.
73. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Three-dimensional H-1 spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24–0.7 cm³) spatial resolution. *Radiology* 1996; 198: 795–805.
74. Males RG, Vigneron DB, Star-Lack J, et al. clinical application of BASING and spectral/spatial water and lipid suppression pulses for prostate cancer staging and localization by in vivo 3D 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 2000; 43: 17–20.
75. Yu KK, Scheidler J, Hricak H, et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR-imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1999; 213: 481–8.
76. Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, Oliveira EM, Figueiredo E. Prostatic biopsies directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience. *Radiology* 2005; 236: 903–10.
77. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, et al. Correlation of proton MR spectroscopy imaging with Gleason score based on resection pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005; 234: 804–14.

78. Zakian KL, Eberhardt S, Hricak H, et al. Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at ¹HMR spectroscopic imaging – initial results. *Radiology* 2003; 229: 241–7.
79. Kotzerke J, Volkmer BG, Glatting G, van den Hoff J, Gschwend JE, Messer P, Reske SN, Neumaier B. Intraindividual comparison of [¹¹C]acetate and [¹¹C]choline PET for detection of metastases of prostate cancer. *Nuklearmedizin* 2003; 42: 25–30.
80. Reske SN, Blumstein NM, Neumaier B, Gottfried HW, Finsterbusch F, Kocot D, Möller P, Glatting G, Perner S. Imaging prostate cancer with ¹¹C-choline PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47: 1249–54.
81. Scher B, Seitz M, Albinger W, Tiling R, Scherr M, Becker HC, Souvatzoglou M, Gildehaus FJ, Wester HJ, Dresel S. Value of ¹¹C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 45–53.
82. Nanni C, Castellucci P, Farsad M, Rubello D, Fanti S. ¹¹C/¹⁸F-choline PET or ¹¹C/¹⁸F-acetate PET in prostate cancer: may a choice be recommended? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1704–5.
83. Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, Nanni C, Corti B, Martorana G, Canini R, Grigioni W, Boschi S, Marengo M, Pettinato C, Salizzoni E, Monetti N, Franchi R, Fanti S. Detection and localization of prostate cancer: correlation of (¹¹C)-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med* 2005; 46: 1642–9.
84. Testa C, Schiavina R, Lodi R, Salizzoni E, Corti B, Farsad M, Kurhanewicz J, Manfredi F, Brunocilla E, Tonon C, Monetti N, Castellucci P, Fanti S, Coe M, Grigioni WF, Martorana G, Canini R, Barbiroli B. Prostate cancer: sextant localization with MR imaging, MR spectroscopy, and ¹¹C-choline PET/CT. *Radiology* 2007; 244: 797–806.
85. Igerc I, Kohlfürst S, Gallowitsch HJ, Matschnig S, Kresnik E, Gomez-Segovia I, Lind P. The value of ¹⁸F-choline PET/CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 976–83.
86. Piert M, Park H, Khan A, Hussain H, Meyer C, Shah R, Wood D. Molecular imaging of primary prostate cancer identifies high-risk disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35 (Suppl 2): S156.
87. Rao A, Reddy EK, Holzbeierlein J, et al. Comparing Prostatecint(TM) to ¹¹C acetate PET/CT in detecting recurrent prostate cancer. Program and abstracts of the Radiological Society of North America 93rd Scientific Assembly and Annual Meeting; November 25–30, 2007; Chicago, Illinois.
88. Spigelmann SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986; 136: 1228–30.
89. Hudson MA, Bahson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989; 142: 1011–7.
90. Lange PH, Ercole DJ, Lightner DJ, Fralex EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989; 141: 873–9.
91. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143: 747–52.
92. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the millennium. *Urology* 2001; 58: 843–8.
93. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol* 1990; 31: 597–600.
94. Oyen RH. Imaging modalities in diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. *Innovations & Management*. Springer-Verlag, Berlin, 1996.
95. Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukass S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994; 73: 65–9.
96. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, et al. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002; 12: 294–302.
97. Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, Lenkinski RE. Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging: initial results. *Radiology* 2007; 145: 176–85.
98. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, et al. Three-dimensional H-1 spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24–0.7 cm²) spatial resolution. *Radiology* 1996; 198: 795–805.
99. Yu KK, Scheidler J, Hricak H, et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR-imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1999; 213: 481–8.
100. Stone NN, Stock RG, Parikh D, et al. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998; 160: 1722–6.
101. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, et al. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 33–9.
102. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002; 167: 1681–6.
103. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002; 168: 514–8.
104. May F, Treumann T, Dettmar P, et al. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2001; 87: 66–9.
105. Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Schulmann V. CAT scanning in staging of prostatic cancer. *Urology* 1981; 18: 305–8.
106. Hricak H, Dooms GC, Jeffrey RB, Avallone A, et al. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT and MR imaging. *Radiology* 1987; 162: 331–6.
107. deJong IJ, Prium J, Elsinger PH, et al. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by ¹¹C-Choline PET. *J Nucl Med* 2003; 44: 331–5.
108. Abuzalouf S, Dyes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004; 171: 2122–7.
109. Even-Sapir E, Metzger U, Mishani E, et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: ^{99m}Tc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, ¹⁸F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47: 287–97.
110. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, et al. Detection of bone metastases in patient with prostate cancer by F-18 fluorocholine and F-18 fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1766–74.
111. Rana A, Karamanis K, Lucas MG, Chisholm GD. Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1992; 69: 277–81.
112. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J* 1965; 14: 56–61.
113. Charlson M, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373–83.
114. Epstein JI, Allsbrook WC JR, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228–42.
115. Lopez-Beltran A, Mikuz G, Luque RJ, et al. Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma. *Virchows Arch* 2006; 448: 111.
116. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005; 216: 20–33.
117. Häggarth L, Busch C, Norberg M, et al. Prediction of the volume of large prostate cancers by multiple core biopsies. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39: 380–6.
118. Rubin MA, Bismar TA, Curtis S, et al. Prostate needle biopsy reporting: how are the surgical members of the Society of Urologic Oncology using pathology reports to guide treatment of prostate cancer patients? *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 946–52.
119. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 715–7.
120. Zhou M, Epstein JI. The reporting of prostate cancer on needle biopsy: prognostic and therapeutic implications and the utility of diagnostic markers. *Pathology* 2003; 35: 472–9.
121. Naya Y, Slaton JW, Troncoso P, et al. Tumor length and location of cancer on biopsy predict for side specific extraprostatic cancer extension. *J Urol* 2004; 171: 1093–7.
122. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006; 175: 820–34.
123. Herawi M, Kahane H, Cavallo C, et al. Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. *J Urol* 2006; 175: 121–4.
124. Bostwick DG, Meiers I. Atypical small acinar proliferation in the prostate: clinical significance in 2006. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 952.
125. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 256–69.
126. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 2003; 97: 1884–93.
127. Sheridan T, Herawi M, Epstein JI, et al. The role of P501S and PSA in the diagnosis of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1351–5.
128. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 995–1000.
129. Grignon DJ. Unusual subtypes of prostate cancer. *Mod Pathol* 2004; 17: 316–27.
130. Leite KR, Mitteldorf CA, Srougi M, et al. Cdx2, cytokeratin 20, thyroid transcription factor 1, and prostate-specific antigen expression in unusual subtypes of prostate cancer. *Ann Diagn Pathol* 2008; 12: 260–6.
131. Samarasinghe H, Delahunt B. Ductal adenocarcinoma of the prostate: current opinion and controversies. *Anal Quant Cytol Histol* 2008; 30: 237–46.
132. Tavora F, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasialike ductal adenocarcinoma of the prostate: a clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1060–7.
133. Saito S, Iwaki H. Mucin-producing carcinoma of the prostate: review of 88 cases. *Urology* 1999; 54: 141–4.
134. Lane BR, Magi-Galluzzi C, Reuther AM, Levin HS, Zhou M, Klein EA. Mucinous adenocarcinoma of the prostate does not confer poor prognosis. *Urology* 2006; 68: 825–30.
135. Osunkoya AO, Carter HB, Epstein JI. A clinicopathologic study of preoperative and postoperative findings with minute Gleason 3+3=6 cancer at radical prostatectomy. *Urology* 2008; 72: 638–40.
136. Osunkoya AO, Nielsen ME, Epstein JI. Prognosis of mucinous adenocarcinoma of the prostate treated by radical prostatectomy: a study of 47 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 468–72.
137. Kendall A, Corbishley CM, Pandha HS. Signet ring cell carcinoma in the prostate. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16: 105–7.
138. Ro JY, el-Naggar A, Ayala AG, Mody DR, Ordóñez NG. Signet-ring-cell carcinoma of the prostate. Electron-microscopic and immunohistochemical studies of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 453–60.
139. Gumus EB, Yilmaz B, Miroglu C. Prostate mucinous adenocarcinoma with signet ring cell. *Int J Urol* 2003; 10: 239–41.
140. Parwani AV, Kronz JD, Genega EM, Gaudin P, Chang S, Epstein JI. Prostate carcinoma with squamous differentiation: an analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 651–7.
141. Gattuso P, Carson HJ, Candel A, Castelli MJ. Adenosquamous carcinoma of the prostate. *Hum Pathol* 1995; 26: 123–6.
142. Egilmez T, Bal N, Guvel S, Kilinc F, Ozkardes H. Adenosquamous carcinoma of the prostate. *Int J Urol* 2005; 12: 319–21.
143. Begnami MD, Quezado M, Pinto P, Linehan WM, Merino M. Adenoid cystic/basal cell carcinoma of the prostate: review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 637–40.
144. Ali TZ, Epstein JI. Basal cell carcinoma of the prostate: a clinicopathologic study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 697–705.

145. Iczkowski KA, Montironi R. Adenoid cystic/basal cell carcinoma of the prostate strongly expresses HER-2/neu. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1327–30.
146. Hansel DE, Epstein JI. Sarcomatoid carcinoma of the prostate: a study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1316–21.
147. Dundore PA, Chevillat JC, Nascimento AG, Farrow GM, Bostwick DG. Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases. *Cancer* 1995; 76: 1035–42.
148. Randolph TL, Amin MB, Ro JY, Ayala AG. Histologic variants of adenocarcinoma and other carcinomas of prostate: pathologic criteria and clinical significance. *Mod Pathol* 1997; 10: 612–29.
149. Restelli M, Grinstein S, Gattuso P, Preciado MV, Brunzini MA, Zarate J, Mosquera JM, Gould VE. Immunolocalization of the Epstein-Barr nuclear antigen-1 in conjunctival squamous carcinomas and dysplasias. *Hum Pathol* 2005; 36: 325–9.
150. Murali R, Kneale K, Lalak N, Delprado W. Carcinoid tumors of the urinary tract and prostate. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1693–706.
151. Zarkovic A, Masters J, Carpenter L. Primary carcinoid tumour of the prostate. *Pathology* 2005; 37: 184–6.
152. Adolf K, Wagner L, Bergh A, Stattin P, et al. Secretogogin is a new neuroendocrine marker in the human prostate. *Prostate* 2007; 67: 472–84.
153. Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 65–71.
154. Yao JL, Madeb R, Bourne P, Lei J, Yang X, Tickoo S, Liu Z, Tan D, Cheng L, Hatem F, Huang J, Anthony di Sant' Agnese P. Small cell carcinoma of the prostate: an immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 705–12.
155. Goebbels R, Amberger L, Wernert N, Dhom G. Urothelial carcinoma of the prostate. *Appl Pathol* 1985; 3: 242–54.
156. Palou J, Baniel J, Klotz L, Wood D, Cookson M, Lerner S, Horie S, Schoenberg M, Angulo J, Bassi P. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology* 2007; 69 (Suppl 1): 50–61.
157. Cina SJ, Epstein JI. Adenocarcinoma of the prostate with atrophic features. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 289–95.
158. Kaleem Z, Swanson PE, Vollmer RT, Humphrey PA. Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: a study of 202 consecutive completely embedded radical prostatectomy specimens. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 695–703.
159. Arinola MA, Epstein JI. Utility of immunohistochemistry for alpha-methylacyl-CoA racemase in distinguishing atrophic prostate cancer from benign atrophy. *Hum Pathol* 2004; 35: 1272–8.
160. Humphrey PA, Kaleem Z, Swanson PE, Vollmer RT. Pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1239–46.
161. Arista-Nasr J, Martinez-Benitez B, Valdes S, Hernandez M, Bornstein-Quevedo L. Pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma in transurethral resections of the prostate. *Pathol Oncol Res* 2003; 9: 232–5.
162. Schindler S, Usman MI, Yokoo H. Foamy gland carcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 616–8.
163. Zhao J, Epstein JI. High-grade foamy gland prostatic adenocarcinoma on biopsy or transurethral resection: a morphologic study of 55 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 583–90.

Korrespondenzadresse:*Prim. Doz. Dr. Andreas Reissigl**Abteilung für Urologie**Landeskrankenhaus Bregenz**A-6900 Bregenz, Carl-Pedenz-Straße 2**E-Mail: andreas.reissigl@lkhb.at*

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](#)