

Kleine suspekte Prostatäläsionen

Histologische und immunhistochemische Untersuchungen – Bericht aus dem uropathologischen Konsiliardienst

Im ersten Bericht aus dem Konsiliardienst für Uropathologie wurden die verschiedenen Formen des Prostatakarzinoms und die zur Differenzialdiagnose gehörenden Läsionen wie prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN), atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH), sklerosierende Adenose und Basalzellhyperplasie abgehandelt [15]. Arbeiten hinsichtlich der Wertigkeit der zumeist basalzellfreien atypischen mikroglandulären Proliferationen folgten später [2, 3, 9, 13, 15, 16, 17]. Voraussetzung war und ist auch noch heute ausreichendes Untersuchungsmaterial, das zur diagnostischen Analyse zur Verfügung steht.

Seit dem ersten Bericht hat nicht nur die Anzahl der biotischen Eingriffe an der Prostata massiv zugenommen, sondern auch die Zahl der Biopsien pro Patient. Sie ist von damals (1995) üblicherweise 2 (je Lappen eine Biopsie) auf mindestens 6 bzw. 12 Stanzungen angestiegen [14]. Im Rahmen dieser ausgeweiteten stanzbiotischen Diagnostik werden immer häufiger winzige, oft nur aus 2–3 Drüsen-schläuchen bestehende, suspekte Prostatäläsionen beschrieben. Deren Differenzialdiagnostik schwankt zwischen Karzinom, High-grade-PIN und atypischen mikroglandulären Proliferaten [2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17]. Von der Diagnose „Prostatakarzinom“, mit allen ihren therapeutischen Konsequenzen wird häufig Abstand genommen, da 2 oder 3 atypische Drüsen-schläuche für die Sicherheit der Diagnose als nicht ausreichend angesehen werden. Mit der Frage „halten Sie die Diagnose Prostatakarzinom anhand der Winzigkeit des

atypischen Befundes für sicher“ wird der Konsiliardienst für Uropathologie jeden Tag mehrfach konfrontiert [5, 6].

Seit Einführung der immunhistochemischen Analysen mit Basalzellenzytokeratinen und dem Tumormarker AMACR/P504S ist es möglich, einen Teil solcher winzigen Prostatäläsionen weiter aufzuklären [1, 7, 12, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30]. Aus diesem Grund wurden aus dem Untersuchungsgut des Konsiliardienstes 1041 Fälle aus dem Jahr 2003 für die Beantwortung der oben genannte Fragestellung ausgewertet.

Material und Methode

Von 1041 Patienten aus dem Untersuchungsjahr 2003 wurden 1021 Stanzbiopsien und 20 durch transurethrale Resektion

gewonnene Spanmaterialproben aus der Prostata nach üblicher 4%iger Formalinfixierung und Paraplasteinbettung zu Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Schnittpräparaten aufgearbeitet, extern befundet und aus dem gesamten Bundesgebiet zur konsiliarischen Begutachtung nach Singen geschickt (Abb. 1). Teilweise waren neben den HE-Schnitten auch immunhistologische Präparate mit einer Basalzellenfärbung, entweder CK 5/6, 34βE12 oder p63, beigefügt. Prinzipiell wurden jedoch im eigenen Labor neue HE-Schnitte angefertigt und, wenn notwendig, nach der ABC-Methode IHC-Reaktionen gegen Basalzellenzytokeratin Klon 34βE12 oder p63 und gegen α-Methyl-CoA-Razemase (AMACR/P504S) durchgeführt [24, 28].

Bei Anwendung der Basalzellenmarker waren normale Drüsenstrukturen die endo-

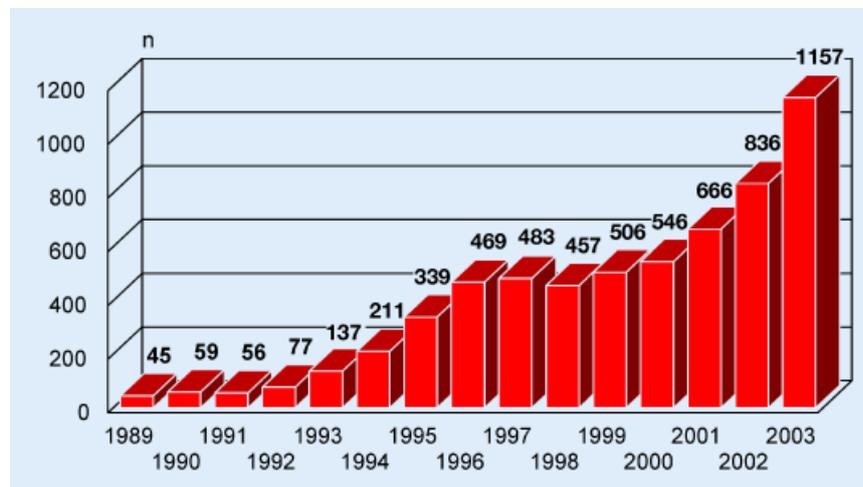


Abb. 1 ▲ Übersicht über die eingesandten uropathologischen Konsiliarfälle von 1989–2003

Tabelle 1

Einsenderdiagnosen (n=1041)		
Diagnosen	Anzahl n	Anteil [%]
Ohne Diagnose	166	15,9
Prostatakarzinom	407	39,2
Verdacht auf Karzinom	223	21,5
Suspekte Prostataläsionen/Atypische mikroglanduläre Proliferationen	172	16,5
High-grade-PIN	16	1,5
Atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH)	8	0,8
Unklar	19	1,8
Unauffällig	30	2,8

Tabelle 2

Diagnosen des Konsiliardienstes (n=1041)		
Diagnosen	Anzahl n	Anteil [%]
Adenokarzinom der Prostata	654	62,8
Suspekte Prostataläsion/Atypische mikroglanduläre Proliferationen	293	28,2
HGPIN	25	2,4
AAH	4	0,4
Unauffällig	65	6,2

Tabelle 3

Gleason-Grading (n=654)								
Score	3	4	5	6	7	8	9	10
Anzahl n	4	2	41	394	189	12	7	4
Anteil [%]	0,6	0,3	6,3	60,4	28,9	1,8	1,1	0,6

Tabelle 4

Anwendung von Basalzellenmarker CK 34βE12 oder p63		
	Anzahl n	Anteil [%]
Gesamt	873/1041	83,9
Negative Reaktion bei Prostatakarzinom	578/654	88,4
Positive Reaktion bei suspekten Läsionen	164/295	55,6
Negative Reaktion bei suspekten Läsionen	83/295	28,1
Positive Reaktion bei PIN	20/295	6,8
Negative Reaktion bei PIN	6/295	2,0
AAH	4/295	1,4
Unauffällig	18/295	6,1

Tabelle 5

AMACR/P504S-Reaktion						
Zytoplasmatische Färbeintensität von P504S	Prostatakarzinom		Atypie		HGPIN	
	Anzahl n	Anteil [%]	Anzahl n	Anteil [%]	Anzahl n	Anteil [%]
Stark +++	78	22,9	–	–	–	–
Mäßig ++	73	21,4	–	–	–	–
Schwach +	16	4,7	17	5,0	5	1,5
Negativ –	7	2,0	137	40,2	8	2,3

Durchgeführt an Prostatabiopsien mit Einsendediagnosen Verdacht auf Karzinom oder atypische mikroglanduläre Proliferationen und negativer p63- bzw. 34βE12-Basalzellenfärbung (n=341/1041, 32,8%)

gene Positivkontrolle. Bei der Reaktion mit P504S wurde die Kontrolle jeweils über einen externen Prostatakarzinomschnitt geführt. Bei den Basalzellenmarkern wurde die Expression zytoplasmatisch oder nukleär entweder als positiv oder negativ eingestuft. Die zytoplasmatischen Färbeintensitäten bei der P504S-Reaktion wurden mit stark (+++), mäßig (++), schwach (+) oder negativ (–) bewertet [30]. Die Karzinomdiagnose wurde gesichert, wenn der Basalzellenmarker negativ und die Expression von P504S stark bzw. mäßig ausgeprägt waren. Die so festgestellten Diagnosen wurden mit denen der Einsender verglichen und überprüft, in welchem Prozentsatz sie per HE-Schnitt oder durch zusätzliche IHC gesichert werden konnten.

In allen Fällen handelte es sich bei den suspekten atypischen Arealen in den Präparaten jeweils um kleinste Bezirke, im Mittel aus 2–5 Drüsen bestehend. Die Fragestellungen waren

1. Sicherung oder Ausschluss eines Prostatakarzinoms
Eine Bestätigung oder Änderung des Gradings nach Gleason waren nur vereinzelt möglich, da entsprechende Mitteilungen nicht erfolgten.
2. Wenn kein Karzinom gesichert werden konnte, entsprach die endgültige Diagnose in einem Teil der Fälle auch wieder basalzellfreien, aber P504S-negativen atypischen mikroglandulären Proliferationen oder suspekten Prostataläsionen.

Ergebnisse

Die eingesandten Diagnosen sind [Tabelle 1](#) zu entnehmen. In 166 Fällen wurde kei-

Pathologie 2005 · 26:398–404
DOI 10.1007/s00292-005-0787-9
© Springer Medizin Verlag 2005

B. Helpap

Kleine suspekte Prostataläsionen. Histologische und immunhistochemische Untersuchungen – Bericht aus dem uropathologischen Konsiliardienst

Zusammenfassung

Die Entnahme von Stanzbiopsien aus der Prostata und damit auch die Zahl von Diagnosen aus der Grauzone haben in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Letztere bereiten aber sowohl dem Urologen als auch dem Pathologen Probleme, da sie in den üblichen Diagnose- und Therapieschemen nicht enthalten sind. Um das kleine „2- oder 3-Drüsen-Karzinom“ als Diagnose zu sichern, wurden an 1041 Prostatafällen aus dem Konsiliardienst für Uropathologie die Diagnosen der Einsender mit den endgültigen Diagnosen verglichen. Dazu wurden neue, dünne HE-Schnitte angefertigt und, wenn die atypischen Drüsen noch vorhanden waren, auch immunhistochemische Analysen angeschlossen. In 61,6% konnte die Diagnose eines Adenokarzinoms histologisch gesichert werden. In der immunhistochemischen Kombination von nega-

tivem Ausfall der Basalzellenmarker und kräftiger Expression des Tumormarkers P504S aus der Einsendergruppe suspekter Befunde wurden die Diagnosen atypische mikroglanduläre Proliferationen oder Verdacht auf Karzinom gestellt. 99% der vordiagnostizierten Prostatakarzinome wurden bestätigt. 27,9% zusätzliche Prostatakarzinome aus der Grauzone „suspekt oder Verdacht auf“ konnten gesichert werden. Den betroffenen Patienten blieben damit mehrfache Kontrollbiopsien erspart, und sie konnten einer definitiven Therapie zugeführt werden.

Schlüsselwörter

Suspektes Prostataläsion · Grauzonendiagnose · Adenokarzinom · Basalzellenmarker · α -Methyl-CoA-Razemase (P504S)

Small suggestive lesions of the prostate. Histological and immunohistochemical analyses – Report of the uropathology consultation service

Abstract

Punch biopsies have been taken from the prostate with increasing frequency in recent years, with a resulting increase in the number of diagnoses made. To check the diagnosis of “small two- or three-gland carcinoma” we prepared new H&E sections and, when the atypical glands were no longer available, also performed immunohistochemical analyses in 1,041 cases referred to our uropathology consultation service, comparing the diagnoses supplied by the referring doctors with the final diagnoses. In 61.6% of these cases histology confirmed the diagnosis of adenocarcinoma of the prostate; the diagnosis recorded when the basal cell marker was absent and the tumour marker P504S was strong-

ly expressed was atypical microglandular proliferation or suspected carcinoma. Previous diagnoses of prostatic carcinoma were confirmed in 99% of cases. In this way we also confirmed a further 27.9% of cases of prostate carcinoma in the grey area of diagnoses endorsed “suggestive” or “suspected”. The patients concerned were thus spared multiple screening biopsies and were assigned for definitive treatment.

Keywords

Suggestive lesion of the prostate · Diagnosis in grey areas · Adenocarcinoma · Basal cell marker · Alpha methyl CoA-racemase (P504S)

ne Diagnose mitgeteilt. In 1,0% (11/1041) wurden extern Karzinome diagnostiziert, die nicht bestätigt werden konnten. Alle Prostatakarzinom-Erstdiagnosen ($n=407$) konnten bestätigt werden. In 223 Fällen wurde der Verdacht auf ein Karzinom ausgesprochen.

Die Diagnosen des Konsiliardiensts lauteten:

- Adenokarzinom der Prostata
Diese Diagnose wurde in 654/1041 Fällen gestellt (■ **Tabelle 2**). Die Verteilung des Gleason-Gradings ist Tabelle 3 zu entnehmen. Die Low-grade-Karzinome (Gleason-Scores 3–6) überwiegen mit 67,5%.
- Atypische mikroglanduläre Proliferate
Sie wurden in 28,2% der Fälle (293/1041) diagnostiziert (■ **Tabelle 2**), 28,1% davon waren basalzellfrei (Tabelle 4).
- High-grade-PIN-Drüsen
Sie fanden sich in 2,4% der Fälle.
- Unauffällige Befunde
Sie lagen in 6,2% der Fälle vor (■ **Tabelle 2**).

Kontrollbiopsien wurden bei den suspekten Drüsenläsionen empfohlen.

IHC-Reaktionen

Die Basalzellen wurden in 873/1041 (83,9%) Fällen dargestellt. Bei 578 von 654 Karzinomen lag eine negative Basalzellenreaktion mit p63 oder CK34 β E12 vor. Die atypischen mikroglandulären Proliferate oder auch suspekten Befunde ($n=247$) zeigten in 55,6% eine positive und in 28,1% eine negative Reaktion der angewandten Basalzellenmarker. 20 Fälle von HGPIN-Drüsen zeigten eine fragmentierte Basalzellenlage. In 6 Fällen fehlte diese. Die unauffälligen Drüsen wiesen eine geschlossene Basalzellenlage auf (■ **Tabelle 4**).

Der Nachweis des Tumormarkers AMACR/P504S konnte bei 559 von 1041 Fällen nicht durchgeführt werden. Entweder lag kein Blockmaterial vor oder – was am häufigsten der Fall war – die suspekten Drüsen waren in den ICH-Schnitten nicht mehr getroffen. An 341 eingesandten Fällen mit den Diagnosen „Verdacht auf Karzinom“ bzw. „atypischen mikroglandulären Proliferationen“ konnte die Färbintensität des Tumormarkers P504S überprüft werden. Von

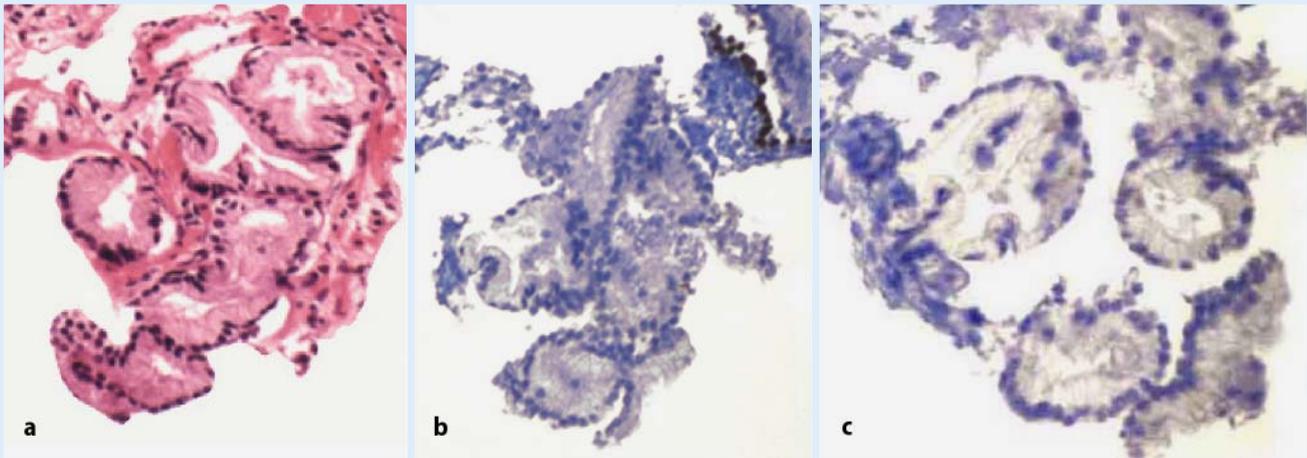


Abb. 2 ▲ Winziger Herd einer atypischen mikrogländulären Proliferation in einer Prostatastanzbiopsie mit Verdacht auf Prostatakarzinom, a HE-Färbung, b negative Reaktion der Drüsen mit dem Basalzellenmarker p63, verstärkt Verdacht auf Prostatakarzinom – aber: keine prominenten Nukleolen nachweisbar, IHC, ABC-Methode, c negativer Ausfall der P504S-Reaktion, IHC, ABC-Methode, endgültige Diagnose: kontrollbedürftige atypische basalzellfreie mikrogländuläre Proliferation in der Prostata

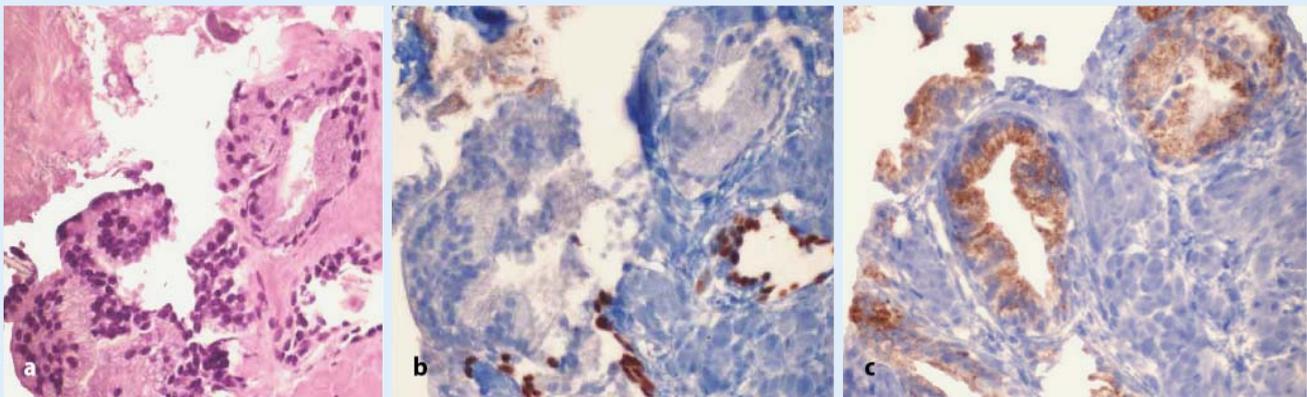


Abb. 3 ▲ Winzige atypische mikrogländuläre Proliferate in einer Stanzbiopsie aus der Prostata mit Verdacht auf Prostatakarzinom, a HE-Färbung, b negativer Ausfall der Basalzellenfärbung mit p63, positive endogene Kontrolle in normoglandulären Drüsen, IHC, ABC-Methode, c deutlich positiver Ausfall in den atypischen Drüsenepithelien durch den Tumormarker P504S, IHC, ABC-Methode, endgültige Diagnose: kleine Herde eines Adenokarzinoms der Prostata, Gleason 2+3

den Einsenderdiagnosen konnten 151/341 (44,3%) winzige Prostatakarzinome bei negativer Basalzellenreaktion durch starke bis mäßiggradige P504S-Expression gesichert werden. In 23 Fällen war die P504S-Anfärbbarkeit nicht ausreichend bzw. fehlte (■ Tabelle 5). Weitere 58 Adenokarzinome konnten aus den Einsenderdiagnose „Prostatakarzinom“ durch die immunhistochemische Kombination p63 und P504S gesichert bzw. bestätigt werden (■ Abb. 2, 3, 4).

Resümee

Zusammenfassend konnten aus der Gruppe mit der Einsenderdiagnose „Verdacht

auf Karzinom“ und den suspekten Prostataläsionen, eingeschlossen HGPIN und AAH ($n=419$), in 258 Fällen (61,6%) histologisch und z. T. mit immunhistochemischer Unterstützung (■ Tabelle 4, 5) Adenokarzinome der Prostata diagnostiziert werden. 293 Fälle von atypischen mikrogländulären Proliferaten oder suspekten Prostataläsionen wurden durch den Konsiliardienst bestätigt bzw. resultierten aus den Fällen mit Verdacht auf Karzinom. Bezogen auf alle Karzinome bzw. auf die Gesamtzahl waren dies 258/654 (39,5%) bzw. 258/1041 (27,9%) zusätzliche Karzinome. Ferner wurden im Konsiliardienst in 25 Fällen die Diagnose HGPIN und 4-mal die Diagnose

AAH gestellt. Von den Einsenderdiagnosen „unklar“ ($n=19$), „unauffällig“ ($n=30$) und „ohne Diagnose“ ($n=166$) blieben 65 unauffällige Fälle übrig, der Rest ging in der Diagnosegruppe „suspekt“ auf.

Diskussion

Der Vergleich der Diagnosen, die von den in den Konsiliardienst einsendenden Pathologen gestellt worden waren, mit denjenigen, die vom Konsiliardienst erstellt wurden, ergab, dass neben der Bestätigung von Karzinomdiagnosen und suspekten Prostataläsionen unter 1041 eingesandten Fällen 27,9% zusätzliche Karzi-

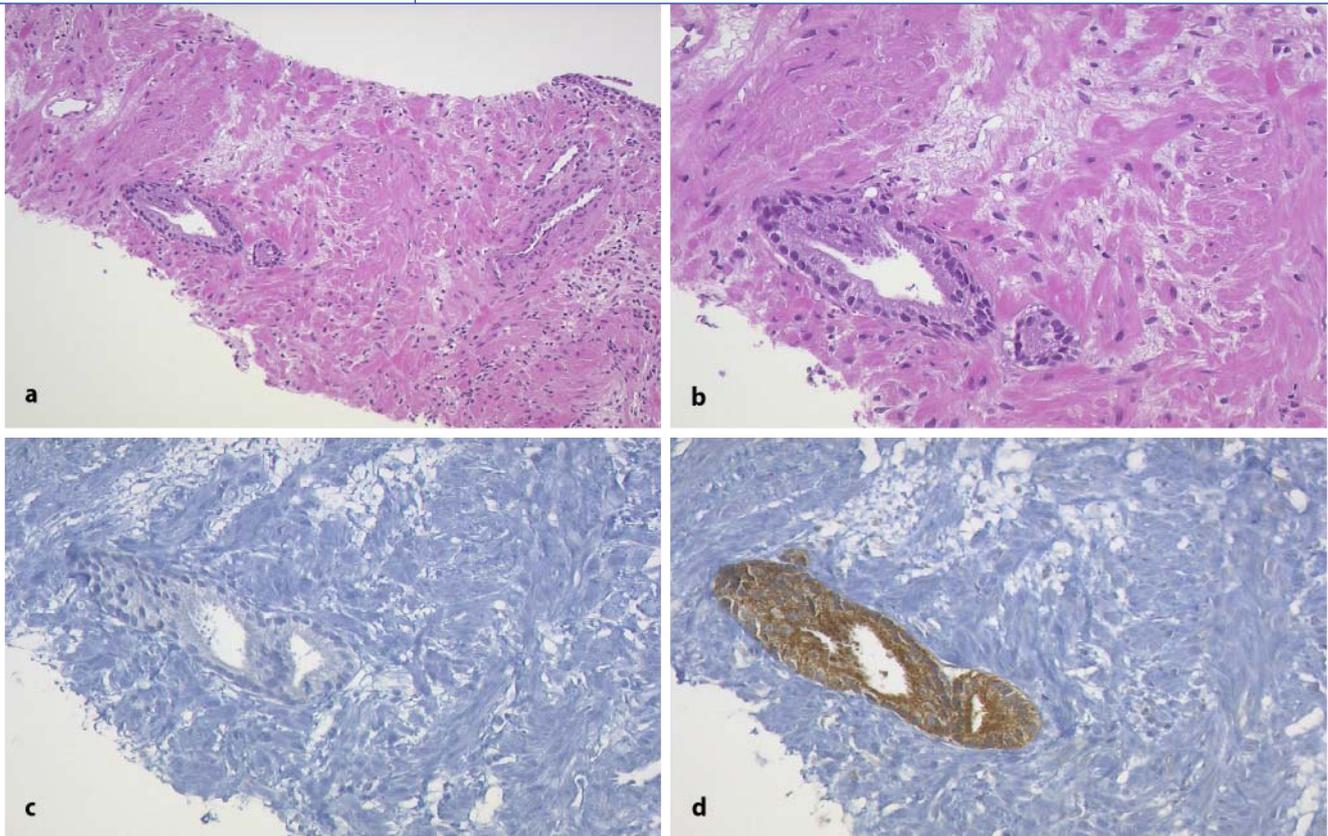


Abb. 4 ▲ **Winziger atypischer Drüsenkomplex in einer Prostatastanze, a HE-Färbung (Vergr.: 1:10), b stärkere Vergrößerung (1:20): kein sicherer Nachweis von Basalzellen, suspekter Befund mit Verdacht auf Karzinom, c basalzellenfreie Drüsen, p63-IHC, ABC-Methode, d kräftige, diffus zytoplasmatische Expression von P504S in den atypischen Drüsen, P504S-IHC, ABC-Methode, endgültige Diagnose: winziges so genanntes 2-Drüsen-Adenokarzinom der Prostata, Gleason 2+2**

nome entdeckt wurden. Diese wurden entweder nur durch die histologische Analyse oder mit Unterstützung von immunhistochemischen Untersuchungen wie der Bestimmung der Basalzellenlagen durch CK 34βE12 oder p63 oder durch den Einsatz des Tumormarkers P504S gefunden. In 1% der Fälle mussten die externen Karzinomdiagnosen in nicht tumoröse Läsionen umgewandelt werden. In keinem dieser Fälle war es zu entsprechenden therapeutischen Konsequenzen gekommen, da in den Primärbefunden darauf hingewiesen wurde, dass ein Nachbericht über den Konsiliardienst erfolgen werde.

Neben der Karzinomdiagnose standen an 2. und 3. Stelle der Häufigkeit die Einsendediagnosen „Verdacht auf Karzinom“ und „atypische mikroglanduläre Proliferationen“. In beiden Fällen handelte es sich um einzelne, sehr kleine, atypische Drüsen, bei denen unter Berücksichtigung der therapeutischen Konsequenzen bei der Diagnose „Adenokarzinom der Prostata“ die unverbindlichen Diagnosen suspekter Pro-

stataläsion oder Verdacht auf Karzinom gewählt wurden.

Die einleitend angeführte Frage, ob der Konsiliardienst für Uropathologie an diesen winzigen atypischen Drüsenformationen die Karzinomdiagnose sichern kann, wurde am häufigsten gestellt. Wenn diese winzigen atypischen Drüsenformationen bei niedriger mikroskopischer Vergrößerung unvermittelt inmitten eines leicht sklerosierten Stromas beobachtet oder fast angelehnt an große hyperplastische oder normoglanduläre Drüsenkomplexe gefunden wurden und in der HE-Färbung keine Basalzellen, aber prominente Nukleolen aufwiesen, wurde auch ohne Hinzuziehung immunhistologischer Techniken die Diagnose eines aus 2 oder 3 Drüsen bestehenden Adenokarzinoms der Prostata gestellt. Allerdings ist an 2–3 atypischen Drüsenhäuschen ein exaktes Grading nach Gleason [4] nicht immer möglich, dagegen reichen derart spärliche Drüsenkomplexe für das nukleäre Subgrading nach WHO aus [9]. Hier werden v. a. prominente zentral oder exzen-

trisch gelagerte Nukleolen als Parameter für die Malignität berücksichtigt. Diese diagnostischen Aussagen sind jedoch nur an einem sehr dünnen HE-gefärbten histologischen Schnitt möglich. Die Schwierigkeiten bei dieser angesprochenen HE-Diagnostik an den eingesandten Präparaten waren die hohen Schnittdicken und damit verbunden Überfärbungen der Kernstrukturen, sodass weder Nukleolen noch Differenzierungen zwischen atypisch sekretorischen und eventuellen Basalzellen möglich waren.

Aber nicht jede Karzinomdiagnose beruhte auf der reinen HE-Diagnostik, sondern es wurde, wie tabellarisch aufgezeigt, sehr häufig unter dem Einsatz von Basalzellenzytokeratin in Klon 34βE12 oder p63 immunhistochemisch der positive oder negative Nachweis von Basalzellen geführt. Vereinzelt wurden auch histologische Präparate mit Basalzellenfärbungen mitübersandt.

Dagegen konnte die Reaktion mit dem Tumormarker AMACR/P504S nur an etwa 1/3 der eingesandten Fälle durchgeführt werden. Entweder wurde kein Blockmateri-

al mitgeschickt oder in den angefertigten Nachschnitten waren die suspekten Drüsenareale nicht mehr getroffen. Die Analyse der mit P504S durchgeführten Untersuchungen hat aber gezeigt, dass – wie in der Literatur bereits beschrieben – winzige basalzellenfreie Drüsenläuche mit kräftiger oder mäßiggradiger Expression von P504S die Diagnose eines Adenokarzinoms der Prostata zulassen [30]. Im eigenen Routinematerial wird in gleicher Weise verfahren [12].

Der Wert von 27,9% an histologisch und immunhistochemisch festgestellten Adenokarzinomen aus der Gruppe der eingesandten Diagnosen mit Verdacht auf Karzinom oder suspekten Drüsen bzw. atypischen mikroglandulären Proliferaten entspricht Angaben aus internationalen, aber auch eigenen Studien, nach denen zwischen 25 und 50% Karzinome nach primärer histologischer Diagnose von atypischen mikroglandulären Proliferaten mit Hilfe des negativen Nachweises von Basalzellenzytokeratinen und des positiven Nachweises des Tumormarkers P504S gesichert werden können [12, 29, 30] (Übersicht Varma u. Jasani [27]). Das festgestellte zytoplasmatische Färbeverhalten von P504S entspricht ebenfalls den Angaben der Literatur [1, 7, 8, 12, 16, 18, 23, 30].

Fazit für die Praxis

Die Zunahme der Biopsiefrequenz an der Prostata von ursprünglich 1 oder 2 Biopsien (1 je Lappen) auf 6 bzw. 12 und maximal bis 72 Biopsien hat dazu geführt, dass immer häufiger winzige suspekta Prostatagewebeläsionen diagnostiziert werden. Hinter diesen suspekten Befunden verbirgt sich der Verdacht auf ein Karzinom oder atypische mikroglanduläre Proliferate, die oft nur aus 2–3 atypischen Drüsen bestehen. Aufgrund der Spärlichkeit der Drüsen wird – auch wenn die histologischen und zytologischen Aspekte für ein Karzinom sprechen – von der schwerwiegenden Diagnose eines sicheren Karzinoms mit nachfolgender therapeutischer Konsequenz z. B. einer radikalen Prostatektomie Abstand genommen, und es werden klinische oder auch biopsische Kontrollen empfohlen bzw. ein Konsiliardienst für Urologie in Anspruch genommen. Seit Einführung der Immunhistochemie mit dem negativen Nachweis von Ba-

salzellenmarkern p63 oder Zytokeratin in Klon 34βE12 und dem positiven Nachweis einer kräftigen zytoplasmatischen Expression des Tumormarkers P504S (α-Methylacyl-CoA-Racemase) ist die Diagnose eines Adenokarzinoms der Prostata auch an winzigen Drüsenherden zu sichern. Durch diese immunhistochemische Kombination lassen sich aus der Gruppe suspekter prostaticher Drüsenbefunde 1/3 zusätzliche Adenokarzinome sichern, die dann entsprechend therapiert werden können.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. B. Helpap

Institut für Pathologie,
Postfach 720, 78207 Singen
E-Mail: pathologie@hbh-kliniken.de

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

1. Beach R, Gown AM, Peralta-Venturina MN de et al. (2002) P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 376 18-gauge needle biopsies. *Am J Surg Pathol* 26: 1588–1596
2. Cheville JC, Reznicek MJ, Bostwick DG (1997) The focus of „atypical glands, suspicious for malignancy“ in prostatic needle biopsy specimens: incidence, histologic features, and clinical follow-up of cases diagnosed in a community practice. *Am J Clin Pathol* 108: 633–640
3. Dundore PA (1998) Atypical small acinar proliferations (ASAP) suspicious for malignancy in prostate needle biopsies. *J Urol Pathol* 8: 21–29
4. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (2004) Tumours of the urinary and male genital organs. Pathology and genetics. WHO classification of tumours. IARC Press, Lyon
5. Epstein J (1994) Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate of needle biopsy. *Hum Pathol* 26: 223–229
6. Epstein JI, Potter SR (2001) The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol* 166: 402–410
7. Evans AJ (2003) Alpha-methylacyl CoA racemase (P504S): overview and potential uses in diagnostic pathology as applied to prostate needle biopsies. *J Clin Pathol* 56: 892–897
8. Halushka MK, Kahane H, Epstein JI (2004) Negative 34βE12 staining in a small focus of atypical glands on prostate needle biopsy: a follow up study of 332 cases. *Hum Pathol* 35: 43–46
9. Helpap B (1993) Review of the morphology of prostatic carcinoma with special emphasis on subgrading and prognosis. *J Urol Pathol* 1: 3–20
10. Helpap B (1998) Differential diagnosis of glandular proliferations in the prostate. A conventional and immunohistochemical approach. *Virchows Arch* 433: 397–405

11. Helpap B (1999) Suspekta glanduläre Proliferationen in der Prostata. *Verh Dtsch Ges* 162–167
12. Helpap B (2004) Prostatic adenocarcinoma – still a diagnostic problem. *Verh Dtsch Ges Pathol* 88: 152–157
13. Helpap B, Köllermann J (1999) Atypical acinar proliferations of the prostate. *Pathol Res Pract* 195: 795–799
14. Helpap B, Sinicina I (2002) Diagnostische Maßnahmen zur Therapieplanung des Prostatakarzinoms. Informationsaustausch zwischen Patienten – Urologen – Pathologen. *Urologe B* 42: 121–127
15. Helpap B, Oehler U, Köllermann J (1996) Erfahrungen aus dem Konsiliardienst für Prostataerkrankungen. *Pathologie* 17: 417–424
16. Helpap B, Köllermann J, Oehler U (2001) Limiting the diagnosis of atypical small glandular proliferations in needle biopsies of the prostate by the use of immunohistochemistry. *J Pathol* 193: 350–353
17. Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS et al. (1998) Diagnosis of „suspicious for malignancy“ in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology* 51: 749–757
18. Jiang Z, Wu C-L, Woda BA et al. (2002) P504S/alpha-methylacyl-CoA racemase. A useful marker for diagnosis of small foci of prostatic carcinoma on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 26: 1169–1174
19. Jiang Z, Fanger GR, Woda BA et al. (2003) Expression of alpha-methylacyl-CoA racemase (P504S) in various malignant neoplasms and normal tissues: a study of 761 cases. *Hum Pathol* 34: 792–796
20. Jiang Z, Iczkowski KA, Woda BA, Tretiakova M, Yang XJ (2004) P504S immunostaining boosts diagnostic resolution of „suspicious“ foci in prostatic needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 121: 99–107
21. Jiang Z, Woda BA, Wu CL, Yang XJ (2004) Discovery and clinical application of a novel prostate cancer marker: alpha-methylacyl CoA racemase (P504S). *Am J Clin Pathol* 122: 275–289
22. Jiang Z, Wu CL, Woda BA (2004) Alpha-methylacyl-CoA racemase: a multi-institutional study of a new prostate cancer marker. *Histopathology* 45: 218–225
23. Magi-Galluzzi C, Luo J, Isaacs WB, Hicks JL, De Marzo AM, Epstein JI (2003) Alpha-methylacyl-CoA racemase. A variably sensitive immunohistochemical marker for the diagnosis of small prostate cancer foci on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 27: 1128–1133
24. Molinier V, Herve JM, Lugagne PM, Baglin AC (2004) P63 and P504S cocktail is useful in ambiguous lesions of the prostate. *Histopathology* 44: 403–404
25. Rubin MA, Zhou M, Dhanasekaran SM (2002) alpha-methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. *JAMA* 287: 1662–1670
26. Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA (2002) Comparison of the basal cell-specific markers, 34βE12, and p63 in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 26: 1161–1168
27. Varma M, Jasani B (2005) Diagnostic utility of immunohistochemistry in morphologically difficult prostate cancer: review of current literature. *Histopathology* 47: 1–16
28. Wojno KJ, Epstein JI (1995) The utility of basal cell-specific anticytokeratin antibody (34βE12) in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 19: 251–260
29. Zhou M, Chinnaiyan AM, Kleer CG, Lucas PC, Rubin MA (2002) Alpha-methylacyl-CoA racemase. A novel tumor marker over-expressed in several human cancers and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol* 26: 926–931
30. Zhou M, Aydin H, Kanane H, Epstein JI (2004) How often does alpha-methylacyl-CoA racemase contribute to resolving an atypical diagnosis on prostate needle biopsy beyond that provided by basal cell markers. *Am J Surg Pathol* 28: 239–243

H. und K. Bunte

Das Spektrum der Medizin

Stuttgart: Schattauer 2004, 1690 S., 2065 Abb., 50 Tab., (ISBN 3-7945-2374-1), geb., 99.00 EUR

Dies ist ein völlig außergewöhnliches Buch. Nicht nur wegen seines Umfangs, sondern weil Wissenschaftlichkeit es auszeichnet. Weiteste Biologie „Medizin eine Tochter“, Physik, Biochemie, Normale und vor allem Pathologische Physiologie durchziehen das ganze gigantische Werk. Die Rezension braucht mehr Zeilen als sonst üblich. Die Autoren stellen an sich selbst hohe Ansprüche und unterstellen sie auch dem Leser. Sie beschreiben die gesamte Medizin als einen Verbund von Systemen. Das Buch ist zweigeteilt. In einen ersten Teil, der die naturwissenschaftlichen Grundlagen der Medizin beschreibt und in den zweiten grösseren, die klinische Anwendung. Viele überwiegend selbstgefertigte, inhaltsverdichtende, farbige Abbildungen, Schemata, Tabellen und Kurven sind allen Kapiteln beigegeben, viele der farbigen, komponierten tragen originale Züge des Hauptautors. Allen Kapiteln nachgestellt ist ein Repetitorium und Glossar samt Nomenklatur. Es empfiehlt sich, die Glossarien jeweils als erstes zu lesen. Die Autoren besitzen ein ungeheures Wissen, wobei der Ältere der Beiden dominierend als souveräner Arzt und operativer Kliniker schreibt, der Jüngere als Naturwissenschaftler. 8 Jahre haben sie an diesem Buch gearbeitet. Psychosomatik am Rande ist nicht fremd, auch nicht Bezüge aus griechischer Mythologie, Philosophie, Latein- und Bibelkunde. Eine Reihe von Beratern, alle aus der Münsteraner Universität, ist eingangs aufgelistet. Ähnlich darin eine Reihe herangezogener Fachbücher. Eingangs steht eine Geschichte der Medizin. Evolution von der Geburt des Universums, von frühesten Lebewesen bis zu Homosapiens.

Chemische und biologische Evolution, Entstehung eines Biotopes. Biomathematik. Statistik. Zahlen aus klinischer Medizin. Kybernetische Steuerungen in allen Organsystemen. Allgemeine Biologie des Menschen. Allgemeine Pathologie und Pathobiologie. Große Durchdachtheit und neuartige Unterteilung nicht in Organe

sondern in Systeme, so in digestorisches System, hepatopankreatisches, kardiovaskuläres, respiratorisches, uropoetisches, lokomotorisches, zentralnervales bis zu Körperhüllen und Weichteilen. Jedes dieser Systeme erfährt eine ätiologische Unterteilung in seine Läsionen, so in jene der Transportsysteme, des Immunhaushaltes, des Gewebes, der Metabolik, des Zellenhaushaltes. Alle diese Läsionen erfahren weitere Unterteilung, alles dann zugeordnet in etablierte Krankheiten.

Die restlichen zwei Drittel dieses Riesenwerkes sind unterteilt in einzelne Bücher. Als erstes und zweites „Bücher der Zellen, Bausteine des Lebens“, „Alles Leben dieser Erde ist Zellfunktion“. Das dritte Buch beschreibt normale und pathologische Physiologie der Gewebe, diese von Epithelien bis Blut. Dann benigne und maligne Neubildungen, abschließend mit therapeutischer Tendenz zu „Benignisierung malignen Gewebes“. Buch IV bis XII, auf über 1000 Seiten und noch mehr Abbildungen bringt die Darstellung der gesamten klinischen Medizin. Es ist vorwiegend Pathophysiologie, gerafft und ergänzt durch Absätze zu Diagnostik und Therapie.

- Buch IV - Der Gesunde und der Kranke. Als Hauptabschnitt Definition chirurgischer Therapie.

- Buch V - „Das Immunsystem“. Von Abwehrsystemen, von Pathologie des Immunsystems, bis zu Organ- und Bluttransplantationen.

- Buch VI - „Steuerung der Lebensfunktionen, kybernetisch“.

- Buch VII - Das System der Nahrungsaufnahme und der Verdauung.

Nicht anders ist das Buch VIII, das der Leber, Galle, Bauchspeicheldrüse, Zwölffingerdarm, Milz in der vorerwähnten Weise und Qualität.

Das große Kapitel IX beschreibt „das kardiovaskuläre System - Herz- und Kreislauf“, internistisch wie operativ in Hochform dargestellt. Ähnlich Buch X, „Atmungsorgan, respiratorisches System“. Buch XI: „Die Nieren, ableitende Harnwege, das Uropoetische System“.

Buch XII: „System der Wasser-, Elektrolyt- und H-Ionenhomöostase“, abschließend 10 goldene Regeln für die Therapie.

Buch XIII/1-4: „Körperhüllen und Körperhöhlen“, Haut und Weichteile, incl. malignes Melanom und Erkrankungen der Brustdrüse, „Schädelhöhle, Wirbelsäule und zentrales Nervensystem“. Klare Neurochirurgie, Neurotraumatologie und Neurologie. Dann „Brusthöhle und Mittelfellraum, Thorax und Mediastinum“. Hüllen und Höhlen abschließend: Bauchhöhle und Retroperitoneum. Alle Begriffe genau definiert.

- Buch XIV: „Der Stütz- und Bewegungsapparat, das lokomotorische System“. Beeindruckend die strenge Systematik der Darstellung.

- Buch XV: „Das sensorische System, Sinnesorgane“. Es geht um Sehen, Hören, Sprechen, Riechen, Gleichgewicht, um Druck und Berührung, um Temperatur und Schmerz. Wichtige Erkrankungen und Verletzungen.

- Buch XVI: „Das zentrale Nervensystem, seine Erkrankungen incl. Psychiatrie“. Denken, Geist, Seele und Charakter, Ätiologie und Systematik der Erkrankungen.

Zum Schluss 89 Seiten Registratur. Gesamt-glossar, -Terminologie und - Sachverzeichnis, darin rückwärts die hohe Qualität dieses aussergewöhnlichen Buches überblickbar.

An wen wendet sich das literarische Riesenwerk? Im Grunde an alle anspruchsvollen Ärzte, vom Allgemeinarzt bis zu sämtlichen Facharztgruppen, etwas mehr noch an die Operierenden. Allen ist es ein hochstehendes Rekapitularium. Man muss es konzentriert lesen, abschnittsweise, ohne Verpflichtung alles zu lesen. Die gesamte Medizin hat man beisammen. Der engagierte klinische Student könnte damit fast alles bewerkstelligen. Biologen und andere Naturwissenschaftler kann es interessieren. Gebildeten Laien kann es Vorteile bringen, begabten Gymnasiasten frühe Einblicke. Es ist eine Anschaffung von Bestand. Das Buch verdient weite Verbreitung.

A. Sigel, Prof. em. (Erlangen)