

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Zelldifferenzierung in Prostata-Carcinomen

H. Kastendieck, E. Altenähr und P. Burchardt

Pathologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. G. Seifert) und
Urologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. H. Klosterhalfen)
der Universität Hamburg

Eingegangen am 17. Juli 1973

Electron-Microscope Studies on Differentiation of Cells in Prostatic Carcinomas

Summary. 20 confirmed human prostatic carcinomas of various histological types were studied by electron microscopy. As a result of the ultrastructural findings it was possible to define characteristic cell types which are normally present in prostatic carcinomas irrespective of their histological differentiation. As these cell types are frequently situated side by side, the prostatic carcinoma acquires a characteristic variegated appearance. Three main cell types can be distinguished. 1. A cell with a pale, euchromatic, round nucleus, very prominent nucleolus, and a narrow layer of bright cytoplasm with few organelles. This cell shows no secretory activity and has to be classified as a poorly differentiated or embryonic cell. It may be assumed that these cells have a high proliferative activity. 2. A cell with dark, pleomorphic, heterochromatic nucleus and a broad layer of dark cytoplasm containing numerous organelles. This cell type is apparently functionally stimulated and active. The disproportionate increase and arrangement of the organelles, however, makes it morphologically atypical: These alterations seem to result from an irregular process of enzyme synthesis and secretion. 3. A vacuolated cell: this cell has a dark, pyknotic nucleus and a broad layer of subtotally vacuolated cytoplasm. Probably it refers to a nonfunctional, hypersecretory and degenerative tumour cell. Transitional cell forms are not unusual. Sometimes carcinoma cells are visible in tumourous glands, and are so highly developed and well differentiated that the ultrastructural findings by themselves give no answer in the question of malignancy.

Basal cells were seen in five of the carcinomas investigated, mainly in tumours with cribriform or solid patterns. The cytoplasm of these cells shows few organelles. Bundles of cytoplasmatic filaments are often present. It is uncertain whether these cells are of myoepithelial type.

The knowledge of the described cell variants will be of clinicopathological importance if therapeutic effects on prostatic carcinoma are estimated cytomorphologically at the ultrastructural level.

Einleitung

Die Diagnostik des Prostata-Carcinoms beruht nach wie vor auf histologischen Kriterien. Es lassen sich hoch- und wenig differenzierte Adeno-Carcinome, solide, cribriforme und anaplastische Carcinome der Prostata unterteilen. Bekanntmaßen ist das Prostata-Carcinom im Einzelfall nur selten einheitlich differenziert.

Erste elektronenmikroskopische Untersuchungen an Prostata-Carcinomen wurden von Takayasu und Yamaguchi (1962) angestellt. Ziel dieser und anderer Arbeiten war es, die Unterschiede zwischen normaler Prostata, adenomatöser Proliferation und dem Prostata-Carcinom auf submikroskopischer Ebene aufzuzeigen. Weiterhin wurde versucht, dem jeweiligen histologischen Tumortyp elektronenmikroskopisch eine kennzeichnende Zelldifferenzierung zuzuordnen (Bran-

des u. Mitarb., 1964; Fisher und Jeffrey, 1965; Kirchheim und Bacon, 1968, 1969). Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist es, allgemein charakteristische cytomorphologische Merkmale für das Prostata-Carcinom herauszuarbeiten. Die Kenntnis dieser Merkmale ist notwendig, um in nachfolgenden Untersuchungen Therapieeffekte an der Tumorzelle beurteilen zu können.

Material und Methode

Es wurden 20 gesicherte Prostata-Carcinome, 2 Prostataadenome und 1 normale Prostata (35 J. alter Mann) untersucht. Das Material wurde mittels transrectaler Stanzbiopsie gewonnen. An verschiedenen Stellen wurden aus jedem Tumor 3 Biopsiezylinder entnommen. Nach sofortiger Zerkleinerung wurde das Material mit 3%igem Glutaraldehyd in Cacodylatpuffer für 2 h fixiert. Dann wurde das Gewebe 12 h in 0,1 M Cacodylatpuffer ausgewaschen und anschließend mit gepuffertem 2%igem OsO₄ für 2 h nachfixiert (2 Teile 2% OsO₄, 1 Teil Cacodylatpuffer). Nach Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe wurde in Epon 812 eingebettet. Die für die elektronenmikroskopische Untersuchung geeigneten Tumorbezirke wurden in Toluidinblau gefärbten Semidiünnabschnitten (1 μ dicken Schnitten) aufgesucht. Die Feinschnitte wurden mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert. Mikrotom: Om-U/2 der Fa. Reichert, Elektronenmikroskope: Zeiss EM 9, Siemens Elmiskop I, Philips EM 300.

Befunde

a) Histologische Befunde

Unter den 20 untersuchten Prostata-Carcinomen finden sich hoch- und wenig differenzierte Adeno-Carcinome, cribriforme und solide Carcinome. Dabei ist das einzelne Carcinom nicht immer einheitlich differenziert. Das Nebeneinander unterschiedlich differenzierter Tumorbezirke stellt sich auch in Semidiünnabschnittpräparaten dar. Unabhängig von dem histologischen Ausreifungsgrad sind sowohl in drüsigen als auch in soliden Tumorabschnitten regelmäßig wiederkehrende Zellen erkennbar (Abb. 1). So lassen sich bereits lichtmikroskopisch vor allem am Semidiünnabschnitt vier Zellformen differenzieren: 1. Zelle mit hellem Kern; 2. Zelle mit dunklem Kern; 3. Vacuolierte Zelle; 4. Basal stehende Zelle, vorwiegend in soliden oder cribriformen Carcinombezirken anzutreffen.

b) Elektronenmikroskopische Befunde

Diese im Semidiünnabschnitt zu sehenden unterschiedlichen Zellen im Prostata-Carcinom lassen sich auch ultrastrukturell als definierbare Zellformen darstellen und sollen im folgenden näher charakterisiert werden.

1. *Zelle mit hellem Kern* (Abb. 2). Diese im allgemeinen polygonale Zellform zeichnet sich durch einen großen Kern aus. Dieser ist zumeist rund; sein helles, euchromatisches Karyoplasma weist einen oder auch zwei sehr prominente Nucleoli auf, deren Struktur oftmals etwas wabig aufgelockert ist („Schwamnnucleolus“). Das Randchromatin ist spärlich entwickelt, der perinukleäre Spalt nicht erweitert. Das dieser Zelle zugeordnete Cytoplasma ist relativ schmal. In dem hellen und oft homogen wirkendem Grundplasma finden sich neben zahlreichen freien Ribosomen einige kleine Mitochondrien und in ihrer Nachbarschaft rauhes endoplasmatisches Reticulum sowie schmale Golgi-Komplexe. Vereinzelt sind kleine Vacuolen und osmiophile Tröpfchen zu sehen. Sekretvacuolen fehlen. Die Abgrenzung zur Nachbarzelle erfolgt durch im allgemeinen geradlinig verlaufende

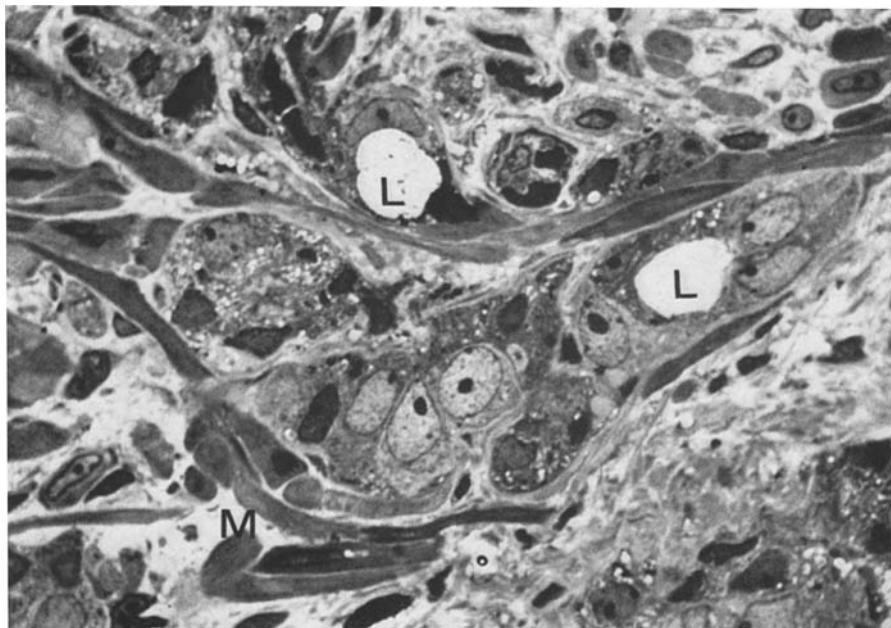


Abb. 1. Niedrig differenziertes Adeno-Carcinom der Prostata mit Invasion des fibromuskulären Stomas. Mischbild von Tumorzellen mit hellem, ovalem Kern bzw. dunklem, länglich polymorpchem Kern. Cytoplasma der Zellen mit dunklem Kern unterschiedlich stark vacuoliert. *M* Muskelzellen, *L* Lumen. Semidünnsschnitt; Toluidinblau; Vergr. 800fach

Zellmembranen, die gelegentlich kleine Desmosomen aufweisen. Diese Zellform ist in soliden Tumorzellverbänden zahlenmäßig gehäuft anzutreffen, kommt aber auch ebenso in drüsigen Partien vor. Falls diese Zelle an der Auskleidung eines Drüsenacinus beteiligt ist, zeigt ihre Oberfläche keine oder nur rudimentäre Mikrovilli.

2. Zelle mit dunklem Kern (Abb. 3, 5). Eine zweite, in Prostata-Carcinomen regelmäßige wiederkehrende Zellform ist gekennzeichnet durch einen dunklen, polymorphen Kern. Dieser ist unregelmäßig geformt, zuweilen stark gelappt und kleiner als die zuvor beschriebene Kernform. Das dunkle Karyoplasma weist vermehrt Heterochromatin auf. Der Nucleolus ist ebenfalls prominent, aber nicht so deutlich schwammartig aufgelockert. Das randliche Kernchromatin ist schollig verdichtet, der perinukleäre Spalt ungleichmäßig ausgeweitet. Gelegentlich ist eine Kommunikation zwischen perinuklearem Spalt und Cisternen des endoplasmatischen Reticulum nachweisbar (Abb. 4c).

Das Cytoplasma dieser Zelle ist relativ breit und sehr organellenreich (Abbildung 3, 5). Im dunkel imponierenden Grundplasma sind zahlreiche große, runde oder ovale Mitochondrien mit einer homogenen, dunklen Matrix zu sehen, die cristae mitochondriales sind vorwiegend lamellar angeordnet. Die oft in Gruppen zusammengelagerten Mitochondrien werden von dem häufig dilatierten endoplasmatischen Reticulum kanalartig umgeben, wobei nur die der Mitochondrienoberfläche zugewandte Membran des endoplasmatischen

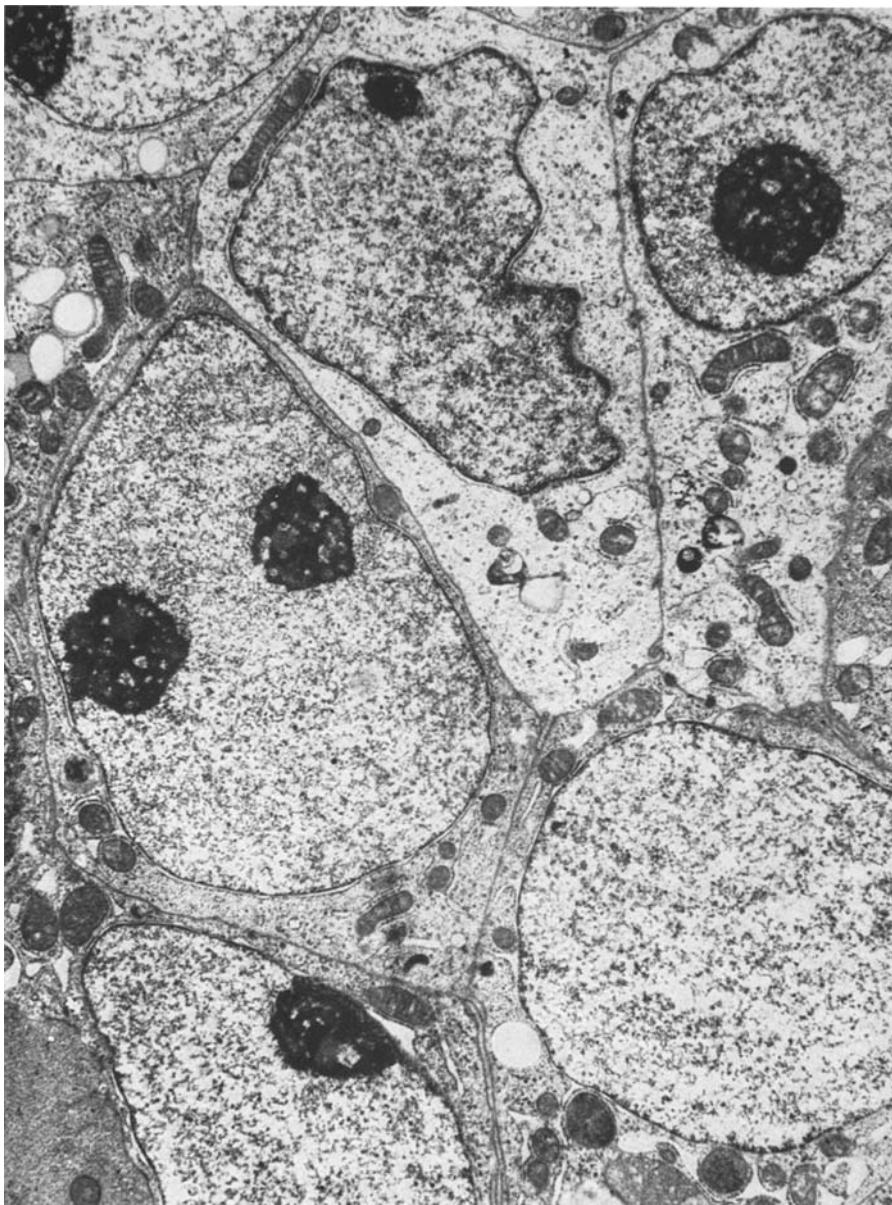


Abb. 2. Solider Zellverband aus einem Prostata-Carcinom: Gruppe heller Tumorzellen mit hellen, euchromatischen, ovalen bis runden Kernen und prominenten, schwammartig aufgelockerteren, teils mehrfachen Nucleolen. Cytoplasma schmal und organellenarm. Vergr. 7800fach

Reticulum mit Ribosomen besetzt ist (Abb. 4 b). Charakteristisch für das Cytoplasma dieser Zellform ist weiterhin ein mächtig entwickelter Golgi-Apparat, der multifokal anzutreffen ist und keinerlei geordnete Lagebeziehung zum Kern auf-

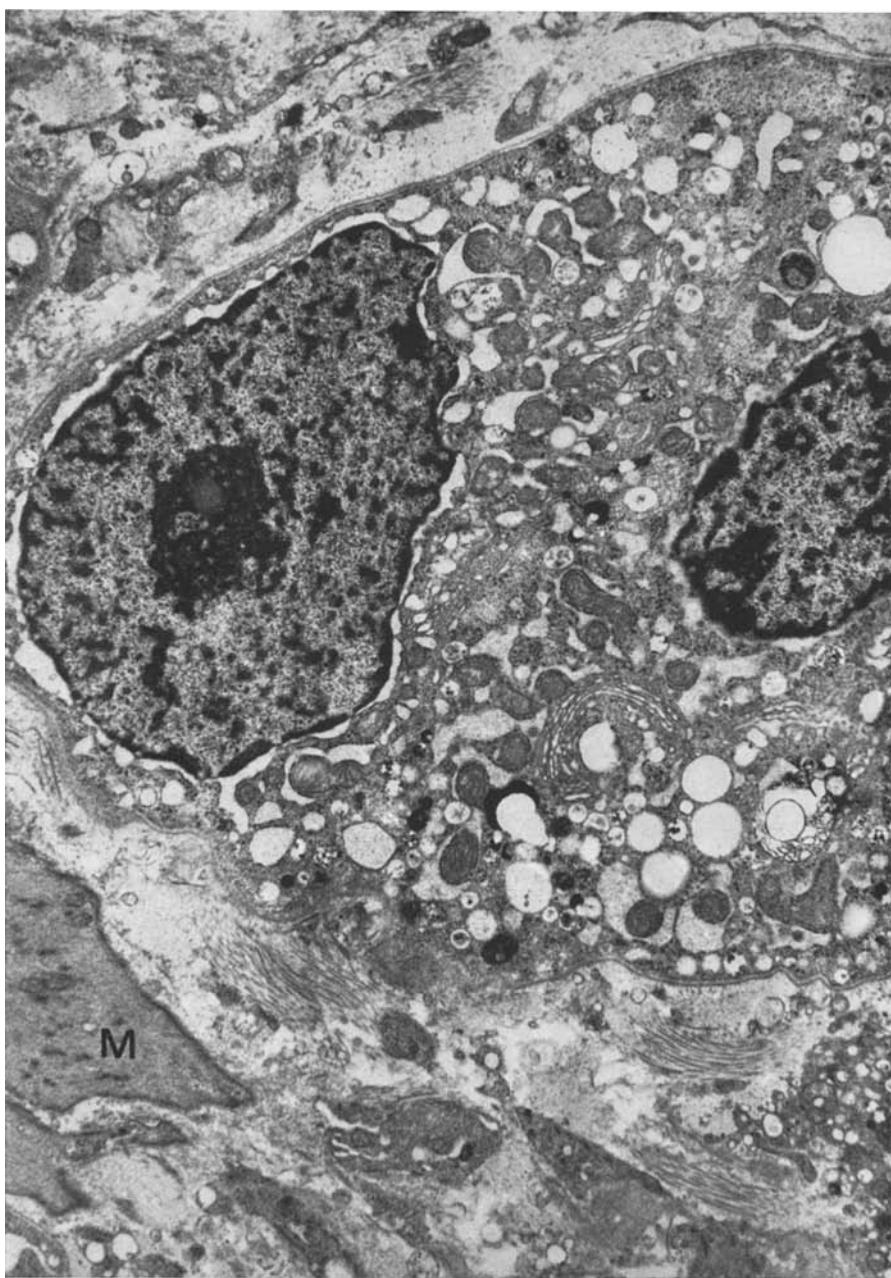


Abb. 3. Im Stroma gelegener Tumorabschnitt aus dunklen Carcinomzellen. Dunkler, heterochromatinreicher Zellkern. Organellenreiches Cytoplasma mit zahlreichen großen Mitochondrien, dispersen Golgi-Feldern und einzelnen Vacuolen. Dilatation des perinucleären Spaltes und des endoplasmatischen Reticulums. M glatte Muskelzelle. Vergr. 7400fach

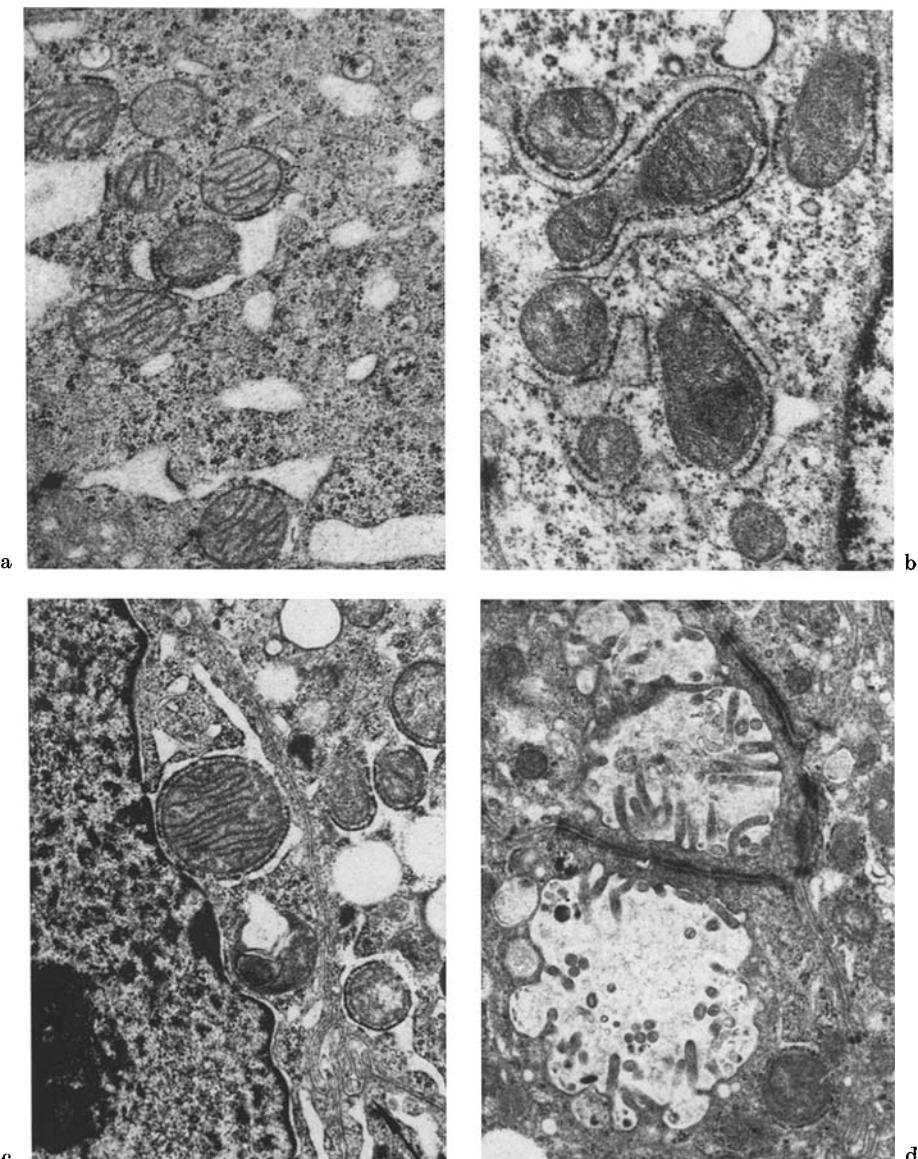


Abb. 4a—d. Cytoplasmadifferenzierung der dunklen Carcinomzellen: a Dilatation des rauhen endoplasmatischen Reticulums. Im Grundplasma zahlreiche freie Ribosomen. Runde Mitochondrien mit geordneter Cristastruktur. Vergr. 16800fach. b Gruppe von Mitochondrien, umgeben von kanalartig verlaufendem endoplasmatischen Reticulum. Ribosomenanordnung auf die den Mitochondrien zugewandte Membran des endoplasmatischen Reticulum beschränkt. Vergr. 20800fach. c Großes Mitochondrium in unmittelbarer Nachbarschaft des Zellkernes. Kommunikation des umgebenden endoplasmatischen Reticulum mit dem perinukleären Spalt. Fingerförmige Verzahnung der Zellgrenzmembranen (\nearrow). N Zellkern. Vergr. 13000fach. d Intracytoplasmatische Lumina mit zahlreichen Mikrovilli. Kettenartige Aufreihung von Desmosomen. Vergr. 12600fach

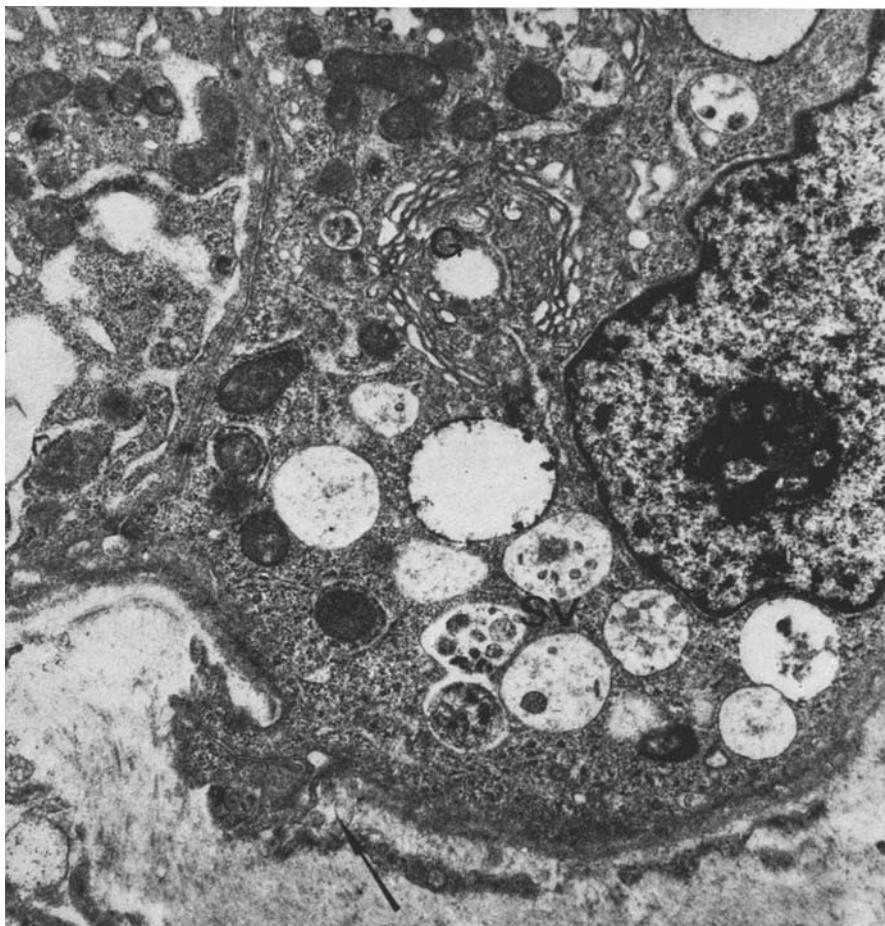


Abb. 5. Dunkle Carcinomzelle: Im Cytoplasma ein großer Golgi-Apparat, zahlreiche Mitochondrien sowie stromanahe gelegene sekretorische Vacuolen. Infiltration des Stomas durch pseudopodienartige Cytoplasmaausstülpung unter Durchbrechung der Basalmembran (↗).

G Golgi-Apparat, SV sekretorische Vacuolen. Vergr. 14600fach

weist (Abb. 3). Freie Ribosomen sind zahlreich und oft rosettenartig zusammengelagert (Abb. 4a). In unterschiedlicher Zahl finden sich Sekretvacuolen mit winzigen Vesikeln und Granula im Innern sowie optisch leere Vacuolen und Lipidtröpfchen. Lysosomen und multivesiculäre Körperchen sind selten. Fingerförmig verschlungene Zellmembranen grenzen die Zelle von der Nachbarschaft ab. Kettenartig aneinandergereihte Desmosomen erinnern an das Bild eines Schlußleistennetzes (Abb. 4d).

Diese Zellform überwiegt zahlenmäßig in drüsigen Tumorabschnitten; sie ist aber auch regelmäßig in soliden Bezirken und in schmalen, sich infiltrativ ausbreitenden Tumorzellsträngen zu sehen. Gelegentlich kann eine intracytoplasmatische Lumenbildung beobachtet werden (Abb. 4d). In adenoiden Tumorbezirken

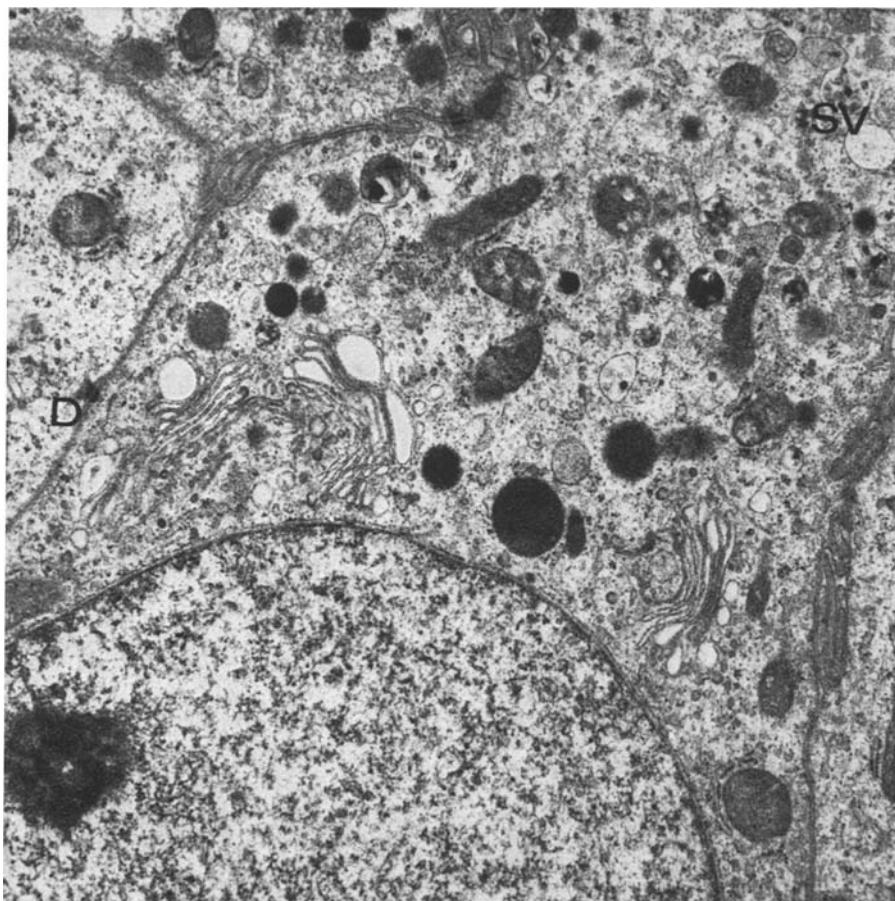


Abb. 6. Übergangsform zwischen heller und dunkler Tumorzelle: runder, heller, euchromatischer Zellkern; Cytoplasma organellenreich mit großem Golgi-Apparat, Mitochondrien sowie elektronendichten Körperchen und Sekretvacuolen. D Desmosomen, SV Sekretvacuolen.

Vergr. 14500fach

trägt die dem Lumen zugewandte Oberfläche der Zelle zahlreiche, unterschiedlich große und unregelmäßige Mikrovilli. Sekretvacuolen werden kaum in das Lumen ausgestoßen, dagegen sind sie oft in lumenfernen und stromanahen Cytoplasmaanteilen angehäuft (Abb. 5). Pseudopodienartige Cytoplasmaausstülpungen in das umgebende Stroma mit Durchbrechen der Basalmembran sind recht oft anzutreffen (Abb. 5).

Diese beiden Zellformen stellen die Grundtypen in Prostata-Carcinomen dar. Man findet sie oft direkt nebeneinander liegend, wie sie das Lumen einer Carcinomdrüse auskleiden oder solide Tumorzellkomplexe formieren.

Im allgemeinen gelingt die cytomorphologische Abgrenzung dieser beiden Zellformen gut, dennoch sind *Übergangsformen* gewöhnlich darstellbar (Abb. 6). In diesen Übergangszellen findet man einen eher euchromatischen, hellen Kern. Das

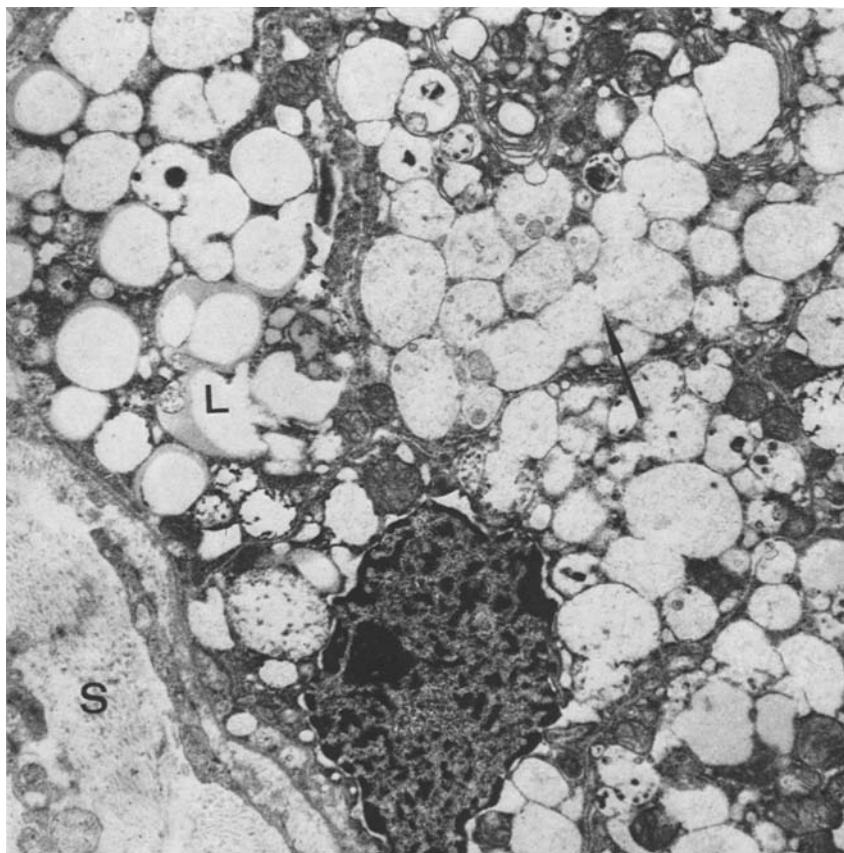


Abb. 7. Vacuolierte Carcinomzelle: dunkler, chromatindichter Zellkern; im Cytoplasma dicht gelagerte, teilweise konfluierende Vacuolen (\nearrow); einzelne Lipidtröpfchen. L Lipidtröpfchen, S Stroma. Vergr. 8100fach

Cytoplasma ist recht breit entwickelt und zeigt einen gegenüber der hellen Zelle vermehrten Organellengehalt.

3. *Vacuolierte Zelle* (Abb. 7). Eine weitere, hervorzuhebende Zellform in Prostata-Carcinomen ist eine Zelle, welche einen dunklen, sehr chromatindichten, kleineren Kern besitzt, der etwa dem Kern der dunklen Zellform entspricht. Das Cytoplasma dieser Zelle ist breit und fast vollständig vacuoliert, wobei die Vacuolen unterschiedlich groß, gelegentlich auch konfluieren. Zum großen Teil sind sie optisch leer, manchmal entsprechen sie normalen Sekretvacuolen; außerdem sind einzelne Lipidtröpfchen zu sehen. Im Regelfall findet sich diese Zelle in Tumorverbänden, die histologisch solide oder cribriform aufgebaut sind. Falls diese Zelle eine Beziehung zum Lumen hat, sind Sekretionsvorgänge nicht erkennbar.

4. *Basale Zelle* (Abb. 8). In 5 der untersuchten Carcinome konnten basalständige Zellen beobachtet werden, welche keilförmig zwischen den Tumorzellen

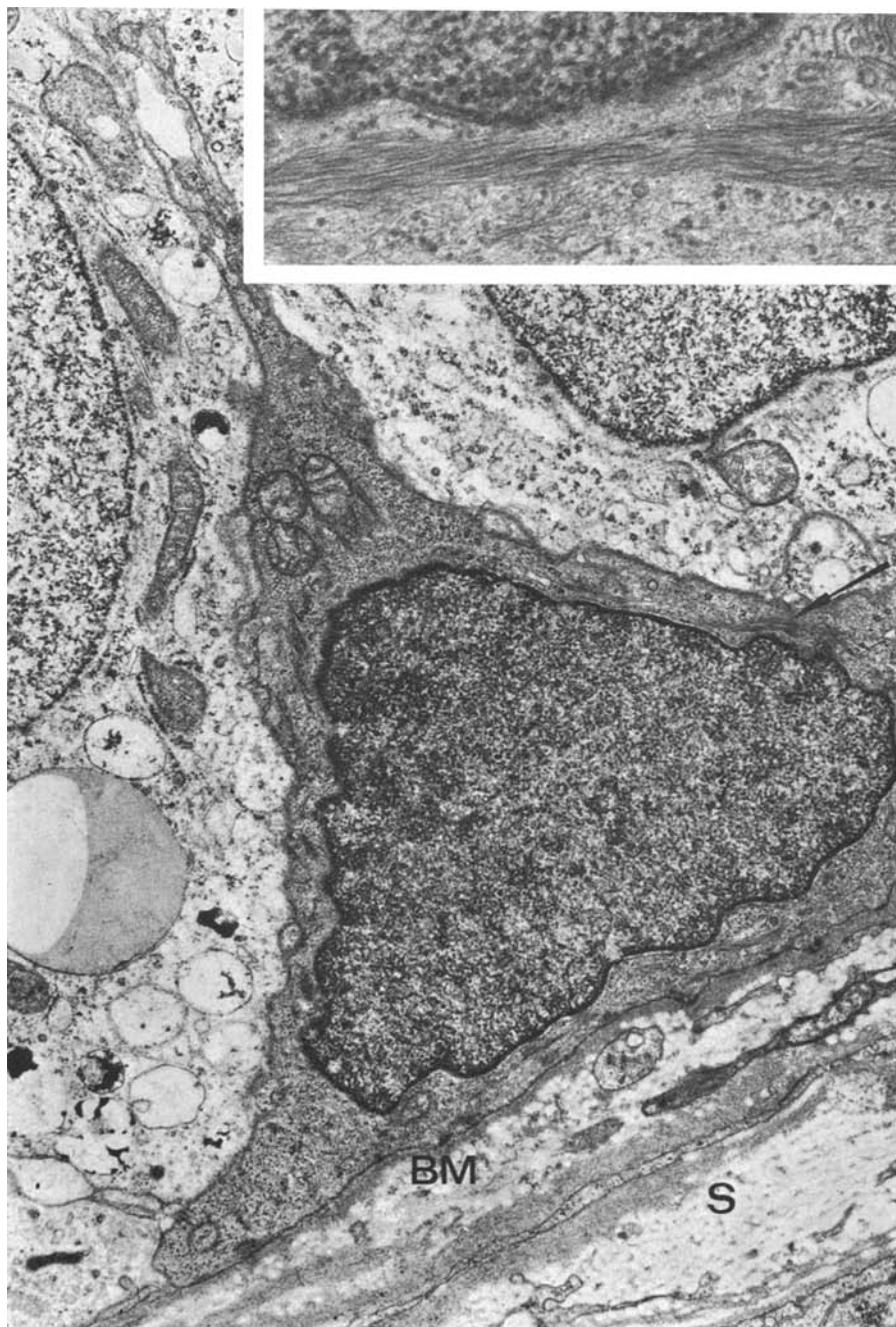


Abb. 8. Ausschnitt aus einem soliden Tumorzellkomplex. Basal stehende, keilförmige Zelle mit dunklem Cytoplasma und intracytoplasmatischen Filamenten (\nearrow). Kern homogen, dunkel, der Zellform angepaßt. BM Basalmembran, S Stroma. Vergr. 13400fach. Inset: Paranuklear gelagerte Bündel von parallel angeordneten Cytoplasmafilamenten. Vergr. 45700fach

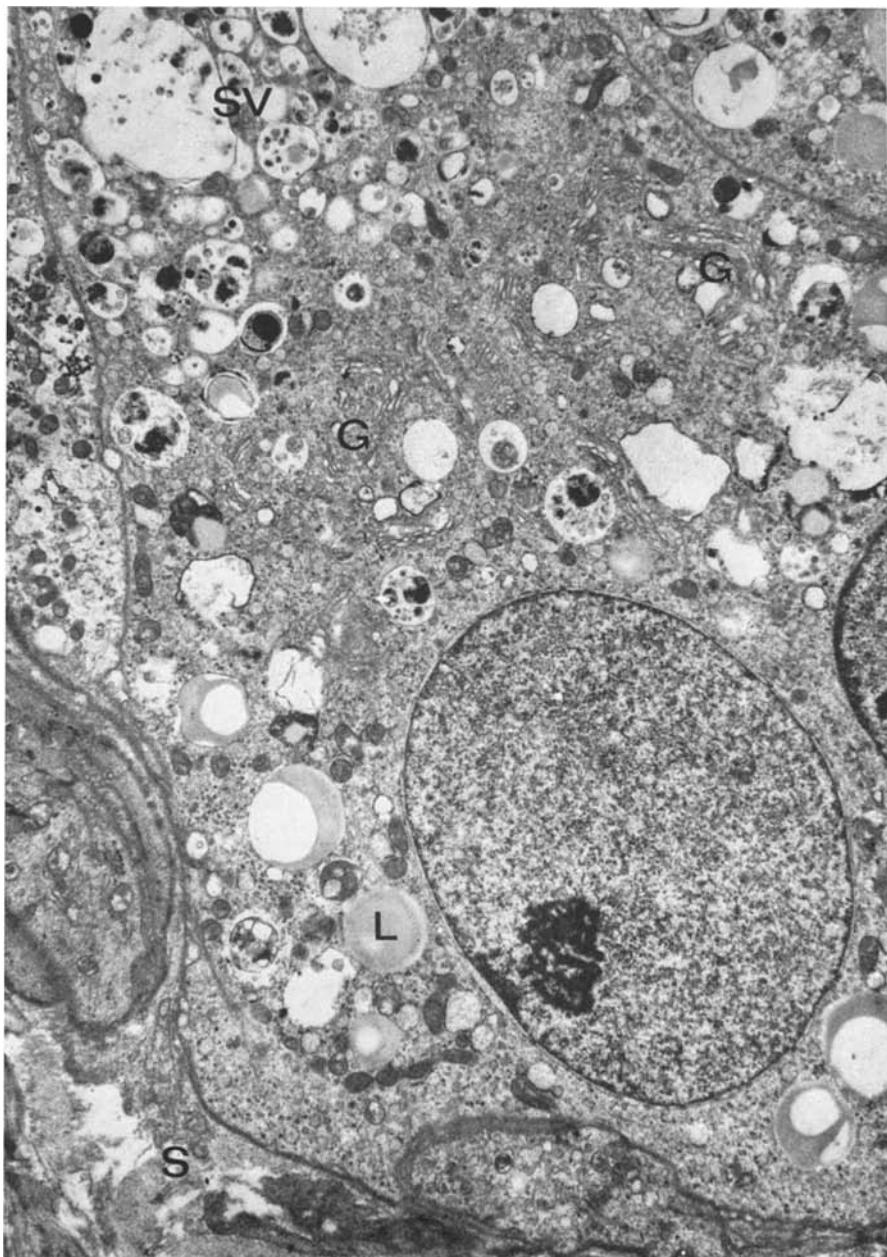


Abb. 9. Ausschnitt aus einem hochdifferenzierten Tumoracinus: Zylindrische Zelle mit basal stehendem, euchromatischem Kern und polar angeordneten Organellen. *G* Golgi-App., *SV* sekretorische Vacuolen, *L* Lipidtröpfchen, *S* Stroma. Vergr. 7500fach

vorwiegend solider oder cribriformer Verbände liegen. Der mittelgroße Kern dieser Zellen ist wie die Zelle geformt; das Karyoplasma ist fein verteilt und mäßig dunkel, ein prominenter Nucleolus ist ungewöhnlich. Das Cytoplasma ist mäßig

breit; die Dichte des Grundplasma entspricht der des Kernes. Zeichen einer sekretorischen Aktivität fehlen. Neben einigen Mitochondrien, einem spärlich entwickeltem Golgi-Apparat und sehr wenigen kleinen Vacuolen findet man im Cytoplasma zahlreiche freie Ribosomen und parallel angeordnete, oft in Bündeln zusammengelagerte feine Filamente; diese können sich über die ganze Längsachse der Zelle erstrecken. Die Zellmembranen zu den Nachbarzellen weisen einen geschlungenen Verlauf auf; es bilden sich fingerförmige Einfaltungen. Außerdem sind interzelluläre Spalträume und kleine Desmosomen zu sehen.

5. *Hochdifferenzierte Tumorzelle* (Abb. 9). Außer den grundlegenden Zellformen und den anderen beschriebenen Zellen finden sich in Prostata-Carcinomen gelegentlich Drüsen, die sowohl licht- als auch elektronenmikroskopisch aus hochdifferenzierten sekretbildenden Zellen aufgebaut sind. Sie sind kubisch bis zylindrisch geformt. Die Kerne sind rund, hell, euchromatisch, haben keinen prominenten Nucleolus und stehen basal. Die polare Differenzierung des Cytoplasmas mit supranukleären Golgi-Apparat und apikalen Sekretvacuolen ist erhalten. Atypien von seiten des Kernes oder des Cytoplasmas sind nicht erkennbar.

Diskussion

Sowohl licht- als auch elektronenmikroskopisch findet man in Prostata-Carcinomen gelegentlich Drüsenacini, deren Zellen einen derart hohen strukturellen Ausreifungsgrad erreichen, daß eine Abgrenzung von normalen oder adenomatös proliferierten Drüsen ultrastrukturell nicht möglich ist (Takayasu und Yamaguchi, 1962; Brandes u. Mitarb., 1964; Fisher und Jeffrey, 1965; Mao u. Mitarb., 1966; Kirchheim und Bacon, 1968, 1969). Für die Carcinomdiagnose sind daher zusätzliche Kriterien wie z. B. atypische Lagerung der Drüsen und infiltratives Wachstum erforderlich.

In der überwiegenden Mehrzahl können in Prostata-Carcinomen jedoch Zellen definiert werden, die sich in ihrem ultrastrukturellen Bild von nichtmaligen Zellen abheben und in ihrer Gesamtheit die Diagnose Carcinom und damit die Unterscheidung von gutartigen Veränderungen erlauben. Mao u. Mitarb. (1966) beschrieben bei ihrer elektronenmikroskopischen Studie über das Prostata-Carcinom verschiedene strukturierte Carcinomzellen. Wir fanden bei unseren elektronenmikroskopischen Untersuchungen im wesentlichen drei cytomorphologisch differente Zellformen in den Prostata-Carcinomen.

1. In der *Zelle mit hellem Kern* ist das *Cytoplasma homogen* und organellenarm. Die cytoplasmatischen Funktionsstrukturen, insbesondere die der *Enzymsynthese* und Sekretbildung, sind nicht oder nur *gering* entwickelt. Die Zelle kann daher als funktionell unreif und wenig differenziert oder embryonal interpretiert werden. Dies schließt jedoch eine hohe Proliferationsaktivität nicht aus; dafür spricht zum einen der euchromatische, große Kern mit prominentem *Schwammnucleolus* (Altmann und Müller, 1973), zum anderen das in dieser Zelle nur spärlich entwickelte granulierte endoplasmatische Reticulum und die demgegenüber zahlreichen freien Ribosomen (Howatson und Ham, 1955). Auch ist diese Zellform in soliden Tumorzellkomplexen besonders häufig anzutreffen.

2. Die *Zelle mit dunklem, polymorphem Kern* besitzt ein dunkles und *organellenreiches Cytoplasma*. Sie läßt eine sekretorische Funktion erkennen und erscheint

daher funktionell höher differenziert. Die dysproportionierte Vermehrung und die regellose Anordnung der Organellen mit Verlust der polaren Differenzierung lassen diese Zellform, die in drüsigen Tumorbezirken zahlenmäßig überwiegt, jedoch auch von dem Cytoplasma her als atypisch erkennen. Zwar sprechen die vermehrten und vergrößerten Mitochondrien für eine gesteigerte Stoffwechselaktivität. Es scheint aber ein Defekt im regulären Ablauf der Sekretproduktion vorzuliegen: Bei der Beurteilung des Ergastoplasma fällt auf, daß oftmals nur die den Mitochondrien zugekehrte Membran des endoplasmatischen Reticulum mit Ribosomen besetzt ist. Dies kann Ausdruck einer unspezifischen Schädigung sein (David, 1967), es könnte sich hierbei aber auch um einen relativen Mangel an membrangebundenen Ribosomen und damit um einen Synthesedefekt bei primär gesteigerter Stoffwechselaktivität handeln.

Zudem finden sich trotz eines mächtig entwickelten Golgi-Apparates typische Sekretvacuolen mit feingranulärem oder -vesikulärem Inhalt seltener als optisch leere Vacuolen. Die Degranulierung des endoplasmatischen Reticulum und die veränderten Sekretvacuolen ähneln den Beobachtungen, die Helminen und Ericsson (1972) an involutiv veränderten Prostatadrüsenzellen der Ratte nach Kastration erhoben haben. In gleicher Weise könnte man unsere Befunde an den Carcinomzellen durch einen relativen Testosteronmangel erklären, der zur Involution von funktionell stimulierten, hochaktiven Tumorzellen führt.

Daß ein *Defekt* in der vollständigen *Enzymsynthese* vorliegen muß, unterstreichen Untersuchungsergebnisse, wonach die saure Phosphatase in den Carcinomzellen gegenüber den normalen Drüsenzellen der Prostata vermindert ist (Butler u. Mitarb., 1959; Kirchheim u. Mitarb., 1964; Mann, 1963; Parkin u. Mitarb., 1964).

Trotz der sich am Organellenreichtum des Cytoplasma widerspiegelnden Stoffwechselaktivität entspricht der heterochromatinreiche Kern eher einem funktionsarmen Zustand (Altmann und Müller, 1973). Möglicherweise genügen jedoch schon wenige nucleäre Informationen zur Induktion des ungeordneten cytoplasmatischen Prozesses. Mao u. Mitarb. (1966) deuten die gelappte Oberfläche dieser dunklen, heterochromatischen Kerne als Ausdruck eines gesteigerten Informationsaustausches zwischen Kern und Cytoplasma, analog den Beschreibungen Fawcetts (1962) über die physiologische Bedeutung der Oberflächendifferenzierung von Zellen.

3. Als dritte Zellform in Prostata-Carcinomen stellt sich eine fast vollständig *vacuolierte Tumorzelle* mit dunklem, polymorphem, angedeutet pyknotischem Kern dar. Es könnte sich bei ihr um eine *sekretorisch transformierte Zelle* handeln, deren Defekt in einer Störung der Sekretabgabe liegt. Diese Zellform ist vorwiegend in lichtmikroskopisch soliden oder cribiformen Tumorabschnitten anzutreffen. Sie ist aufgrund ihrer Struktur als hypersekretorisch-degeneriert und letztlich als funktionslos zu beurteilen.

Diese genannten Zellformen bestimmen das cytomorphologische Bild des Prostata-Carcinoms. Zellen mit hellem Kern und organellenreicherem Cytoplasma stellen Übergangsformen dar und können auch Vacuolen enthalten. Das Vorkommen solcher Übergangsformen spricht dafür, daß es sich bei den beschriebenen Zellformen nicht um verschiedene, voneinander unabhängige Zellreihen handelt. Wir vermuten, daß die Zelle mit hellem Kern und organellenarmem Cytoplasma

eine proliferativ aktive, „embryonale“ Zellform darstellt. Ein Teil dieser Zellen dürfte hiernach dann ausreifen und sich entweder zu hochdifferenzierten Tumorzellen oder zu der Zellform mit dunklem Kern und organellenreichem, dysproportioniertem bzw. vacuolisiertem Cytoplasma entwickeln. Da bei sämtlichen in dieser Studie untersuchten Tumoren noch keine Therapie stattgefunden hatte, kommen Therapieeffekte als Ursache der beschriebenen Zellvarianten nicht in Betracht.

Gerade das direkte Nebeneinander von unterschiedlichen, hoch- und niedrig differenzierten Carcinomzellen sowohl in histologisch hoch- wie niedrig differenzierten Carcinomen ist kennzeichnend für das Prostata-Carcinom (Mao u. Mitarb., 1966). Sein morphologisches Erscheinungsbild ist das „bunte“ Zellmuster, wobei der zahlenmäßige Anteil der beschriebenen Tumorzellformen variiert. Daher kann den einzelnen histologischen Differenzierungsformen kein bestimmtes ultrastrukturelles Zellbild zugeordnet werden.

Weitere elektronenmikroskopisch erkennbare Malignitätsmerkmale sind die auch in anderen Malignomen zu beobachtende Kernpolymorphie sowie die großen, prominenten und teilweise mehrfachen Nucleolen (Ashworth u. Mitarb., 1960; Bernhard, 1958; Bernhard und Granboulan, 1963). Regelmäßige Befunde in Prostata-Carcinomzellen sind die quantitative Variabilität der Organellen, der Verlust der polaren Differenzierung mit oftmals stromanahe gelegenen Sekretvacuolen, die Störung der Sekretion sowie die Zeichen einer Stromainvasion mit Durchbrechen der Basalmembran durch pseudopodienartige Cytoplasmatausläufer (Brandes u. Mitarb., 1964; Fisher und Jeffrey, 1965; Mao u. Mitarb., 1966, Kirchheim und Bacon, 1968, 1969). Einen hochgradigen Polymorphismus der Mitochondrien (Fisher und Jeffrey, 1965; Mao u. Mitarb., 1966) konnten wir nicht beobachten, ebenfalls keine auffallende Vermehrung der Lipidtröpfchen gegenüber der Norm (Mao u. Mitarb., 1966). Glykogenablagerungen waren nicht zu sehen. Virusähnliche Partikel (Tannenbaum und Lattimer, 1970) konnten wir nicht nachweisen.

Die für Adeno-Carcinome im allgemeinen und für das infiltrativ wachsende Mamma-Carcinom (Goldenberg u. Mitarb., 1969) kennzeichnenden intracellulären Lumina sind auch in Prostata-Carcinomzellen nachzuweisen. Ob es sich dabei um echte intracelluläre Bildungen handelt, ist nicht entschieden (Caesar, 1973).

Die in drüsigen Carcinomabschnitten zu findenden Zellverbindungen mit kettenartig aneinandergereihten Desmosomen in den lumennahen Zellabschnitten entsprechen dem Typ der interzellulären Junctionen beim Mamma-Carcinom der Maus (Martínez-Palomo, 1970). Ob diese desmosomalen Bezirke im Gegensatz zu den Junctionen der nichtmalignen Drüsenzellen durchlässig sind (Martínez-Palomo, 1970), können wir nicht beantworten.

Als vierte Zellform fanden wir im Unterschied zu anderen Untersuchern (Fisher und Jeffrey, 1965; Mao u. Mitarb., 1966; Kirchheim und Bacon, 1968, 1969) in 5 unserer zweifelsfreien Carcinomfälle *basale Zellen*, die keilförmig zwischen den Tumorzellen gelagert sind und deren Cytoplasma Bündel feiner Filamente enthält. Ob es sich bei diesen Zellen, die vorzugsweise in histologisch cribriformenten oder soliden Tumorbezirken anzutreffen sind, um myoepitheliale Zellen handelt, möchten wir nicht entscheiden. Mao und Angrist (1966) haben ultrastrukturell entsprechende Zellen in gutartigen Prostatadrüsen beschrieben; sie bezeichnen sie als Basalzellen und lehnen ihre Deutung als myoepitheliale Zellen ab. Sie messen

ihnen die Fähigkeit zu, sich zu Drüsenzellen zu entwickeln; außerdem sollen sie bei dem Stofftransport zwischen Stroma und Drüsenzellen beteiligt sein.

Da es unserer Meinung nach die spezifische Prostata-Carcinomzelle nicht gibt, ist die Carcinomdiagnostik an die Beurteilung von Zellverbänden gebunden und somit hauptsächlich histologischen Kriterien unterworfen. Das Stadium der malignen Transformation von Prostatadrüsenzellen dürfte elektronenmikroskopisch kaum beweiskräftig darstellbar sein. Aus diesem Grunde kann diese Untersuchungsmethode auch keine diagnostische Unterstützung bei der Abgrenzung benigner Veränderungen von ganz hoch differenzierten malignen Tumorabschnitten vermitteln (Caesar, 1973).

Lichtmikroskopisch wurden mehrfach Versuche unternommen, durch ein „grading“ die maligne Potenz der Prostata-Carcinome zu bestimmen. Dabei wurde sowohl die gewebliche als auch die celluläre Differenzierung bzw. Anaplasie zugrunde gelegt (Gleason, 1966; Mostofi, 1971). Unsere Befunde ergeben, daß in allen histologischen Differenzierungsformen des Prostata-Carcinoms ein Mischbild ultrastrukturell verschiedener Zellformen vorliegt und einem geweblichen Differenzierungstyp ein bestimmter Zelltyp nicht zugeordnet werden kann. Die jeweilige maligne Potenz der einzelnen beschriebenen Zellformen läßt sich aus unseren Untersuchungen noch nicht ersehen. Ohnehin dürfte für die Prognose eines Prostata-Carcinoms in erster Linie der Infiltrationsgrad in die Umgebung entscheidend sein (Melicow, 1966).

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungsergebnisse von Prostata-Carcinomen sind besonders dann von klinisch-pathologischem Interesse, wenn Therapieveränderungen beurteilt werden sollen. Nur bei Kenntnis der Zellformen in Prostata-Carcinomen lassen sich durch Kastration, Hormonbehandlung oder Strahlentherapie induzierte cytomorphologische Veränderungen erfassen. Somit ist es denkbar, anhand von Kontrolluntersuchungen nach Therapie schon sehr frühzeitig auf ultrastruktureller Basis Therapieeffekte erkennen und den Therapieerfolg abwägen zu können.

Literatur

- Altmann, H. W., Müller, H. A.: Karyologische Aspekte der Zytologie. 57. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, im Druck. Stuttgart: G. Fischer 1973
- Ashworth, C. T., Luibel, F. J., Sanders, E.: Fine structure of nuclei in certain human malignant neoplasms. Amer. J. clin. Path. **34**, 9—20 (1960)
- Bernhard, W.: Electron microscopy of tumor cells and tumor viruses. Cancer Res. **18**, 491—509 (1958)
- Bernhard, W., Granboulan, N.: The fine structure of the cancer cell nucleus. Exper. Cell Res. **9**, (suppl.), 19—53 (1963)
- Brandes, D., Kirchheim, D., Scott, W. W.: Ultrastructure of the human prostate: normal and neoplastic. Lab. Invest. **13**, 1541—1560 (1964)
- Butler, J., Braunstein, H., Freiman, D. G., Gall, E. A.: Incidence, distribution, and enzymatic activity of carcinoma of the prostate gland. Arch. Path. **68**, 243—251 (1959)
- Caesar, R.: Die Bedeutung der Ultrastruktur für die Tumordiagnostik. 57. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, im Druck. Stuttgart: G. Fischer 1973
- David, H.: Elektronenmikroskopische Organopathologie. Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit 1967
- Fawcett, D. W.: Physiologically significant specializations of cell surface. Circulation **26**, 1105—1125 (1962)
- Fisher, E. R., Jeffrey, W.: Ultrastructure of human normal and neoplastic prostate. With comments relative to prostatic effects of hormonal stimulation in the rabbit. Amer. J. clin. Path. **44**, 119—134 (1965)
- Gleason, D. F.: Classification of prostatic carcinoma. Cancer Chemother. Rep. **50**, 125 (1966)

- Goldenberg, V. E., Goldenberg, N. S., Sommers, S. C.: Comparative ultrastructure of atypical ductal hyperplasia, intraductal carcinoma, and infiltrating ductal carcinoma of the breast. *Cancer (Philad.)* **24**, 1152—1169 (1969)
- Helminen, H. J., Ericsson, J. L. E.: Ultrastructural studies on prostatic involution in the rat. Changes in the secretory pathways. *J. Ultrastruct. Res.* **40**, 152—166 (1972)
- Howatson, A. F., Ham, A. W.: Electron microscope study of sections of two rat liver tumors. *Cancer Res.* **15**, 62—69 (1955)
- Kirchheim, D., Bacon, R. L.: Normale Prostata, Prostatahypertrophie und Prostata-Carcinom. *Urologe* **7**, 292—305 (1968)
- Kirchheim, D., Bacon, R. L.: Ultrastructural studies of carcinoma of the human prostate gland. *Invest. Urol.* **6**, 611—630 (1969)
- Kirchheim, D., Györkey, F., Brandes, D., Scott, W. W.: Histochemistry of the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate gland. *Invest. Urol.* **1**, 403—421 (1964)
- Luft, J. H.: Improvements in epoxy resin embedding methods. *J. biophys. biochem. Cytol.* **9**, 409—414 (1961)
- Mann, T.: Biochemistry of the prostate gland and its secretion. In: *Biology of the prostate and related tissues*. Nat. Cancer Inst. Monogr. **12**, 235—251 (1963)
- Mao, P., Angrist, A.: The fine structure of the basal cell of human prostate. *Lab. Invest.* **15**, 1768—1782 (1966)
- Mao, P., Nakao, K., Angrist, A.: Human prostatic carcinoma: an electron microscopic study. *Cancer Res.* **26**, 955—973 (1966)
- Martínez-Palomo, A.: Ultrastructural modifications of intercellular junctions in some epithelial tumors. *Lab. Invest.* **22**, 605—614 (1970)
- Melicow, M. M.: Cancer of the prostate: concepts and guide lines in histological diagnosis. *J. Urol. (Baltimore)* **95**, 791—800 (1966)
- Mostofi, F. K.: Pathology of cancer of prostate. *Life Sci. Monogr.* **1**, 41—59 (1971)
- Parkin, L., Bylsma, G., Torre, A. V., Drew, D., Madden, R. J.: Acid phosphatase in carcinoma of prostate in man. *J. Histochem. Cytochem.* **12**, 288—292 (1964)
- Takayasu, H., Yamaguchi, Y.: An electron microscopic study of the prostatic cancer cell. *J. Urol. (Baltimore)* **87**, 935—940 (1962)
- Tannenbaum, M., Lattimer, J. K.: Similar virus-like particles found in cancers of the prostate and breast. *J. Urol. (Baltimore)* **103**, 471—475 (1970)

Dr. Hartwig Kastendieck
Priv.-Doz. Dr. Eberhard Altenähr
Pathologisches Institut
Dr. Peter Burchardt
Urologische Klinik
Universität Hamburg
D-2000 Hamburg 20
Martinistr. 52
Bundesrepublik Deutschland