

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus dem Institut für Pathologie
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. Guido Sauter

Inzidenz und klinische Signifikanz von kleinen atypischen Drüsenproliferaten (ASAP)
in den Prostatastanziopsien

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Humanmedizin

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Natella Goloviants
aus Duschanbe, Tadschikistan

Hamburg 2011

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 29.6.2011

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. G.Sauter

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof Dr. M.Graefen

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof.Dr. H. Heinzer

Meiner Mutter Elena Goloviants
und
meinen Großeltern Nikolai und Anna Iskowskikh

Inhaltsverzeichnis

I Arbeitshypothese und Fragestellung	1
II Einleitung	2
1 Prostata.....	2
2 Prostatakarzinom.....	3
2.1 Epidemiologie.....	3
2.2 Risikofaktoren.....	5
2.3 Klinik.....	7
2.4 Therapie.....	8
2.4.1 Das organbegrenzte Prostatakarzinom (Frühstadium).....	8
2.4.2 Das metastasierte Prostatakarzinom.....	9
2.5 Diagnostik.....	11
3 Prostatistische-Intraepitheliale-Neoplasie (PIN) Atypische mikroazinäre Proliferation (ASAP).....	19
3.1 Prostatistische-Intraepitheliale-Neoplasie (PIN).....	19
3.2 Atypische mikroazinäre Proliferation (ASAP).....	21
3.3 PIN + ASAP.....	22
III Material und Methoden	24
1 Prostatastanzbiopsie am UKE.....	24
2 Nachbeurteilung.....	25
3 Statistik.....	25
IV Resultate	26
1 Patienten.....	26
2 Zahl der Entnahmeorte pro Stanzserie.....	26
3 ASAP-Häufigkeit 1995 bis 2007.....	29
4 Detaillierte Beschreibung der ASAP-Fälle.....	32
5 Bedeutung des Alters.....	33
6 Prognosen.....	34
6.1 Prognose nach ASAP-Nachweis.....	34
6.2 Prognostische Bedeutung der Zahl der ASAP-Lokalisationen (ASAP-befallene Entnahmeorte).....	35
6.3 Prognostische Bedeutung des Alters bei Patienten mit ASAP- Nachweis.....	36
7 Nachbeurteilung von ausgewählten histologischen Präparaten.....	38
V Diskussion	44
VI Zusammenfassung	50
VII Abkürzungsverzeichnis	52
VIII Literaturverzeichnis	53
IX Danksagung	60
X Lebenslauf	61
XI Eidesstattliche Erklärung	62

I Arbeitshypothese und Fragestellung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung des Mannes in den westlichen Ländern. Am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf werden jährliche mehrere Tausend Prostatapräparate untersucht.

Die histologischen Diagnosen unterteilen sich in Prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN), kleine atypische Drüsenproliferate (ASAP= atypical small acinar proliferation), Prostatakarzinom und benignes Prostatagewebe.

Das besondere Augenmerk dieser Dissertation soll der Diagnose ASAP gelten. ASAP erscheint in der Literatur Anfang der 1990er Jahre. Seitdem sind kontroverse Meinungen in Bezug auf ASAP entstanden. Die Experten streiten sich über die Notwendigkeit dieser Bezeichnung und die klinische Relevanz, die aus der Diagnose gezogen wird.

Diese Dissertation soll klären, wie oft die Diagnose ASAP im Zeitraum von 1995 bis 2007 beim Patientenkollektiv des Uniklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) gestellt worden ist. Es wird dabei insbesondere die Frage gestellt, welche prognostische Bedeutung die Diagnose ASAP im UKE besitzt.

I Einleitung

1 Prostata

Die Prostata ist eine exokrine Drüse, die der Basis der Blase anliegt und dort die Urethra umgibt. Nach dorsal hat die Prostata eine Begrenzung zum Rektum. Von dort aus ist die Prostata etwa 4 cm oberhalb des Afters als derbes, kastaniengroßes Gebilde tastbar (Abbildung 1). Die Aufgabe der Prostata besteht darin ein Sekret abzugeben. Das schwach saure Sekret (pH 6,4) ist ein Bestandteil des Ejakulats, neben dem der Bläschendrüse (Glandula vesiculosa) und der Bulbourethraldrüse (Glandula bulbourethralis). Mit fast 30% Anteil hat das Sekret der Prostata den zweitgrößten Anteil im Ejakulat, neben dem der Bläschendrüse (70%). Die Bestandteile des Sekrets sind zahlreiche Proteasen, vor allem saure Phosphatase. Spermin unterstützt die Spermatozoen in ihrer Beweglichkeit und verflüssigt das Ejakulat. (5)

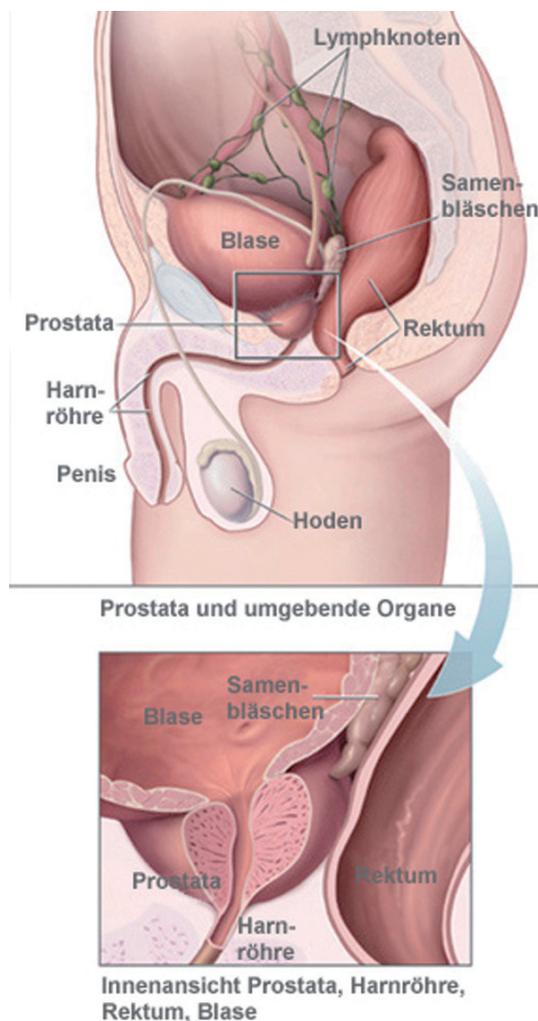


Abbildung 1: Anatomie des Mannes (82)

2 Prostatakarzinom

2.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor bei Männern in westlichen Gesellschaften und die zweit- bzw. dritthäufigste krebsbedingte Todesursache. Es ist eine bösartige Tumorerkrankung, die vom Drüsengewebe der Prostata ausgeht.

Das Prostatakarzinom (ICD-10: C61) betrifft ca. 20% aller Krebsneuerkrankungen des Mannes, gefolgt von Darm- und Lungenkrebs (16 % bzw. 15%). Nach einer Statistik des Robert Koch-Instituts werden in Deutschland derzeit jährlich über 58.000 Prostatakarzinome diagnostiziert (75). Die Inzidenz beträgt etwa 120 pro 100.000 Männer über alle Altersklassen hinweg. Altersstandartisiert nach Europastandard beträgt sie knapp 100 pro 100.000 (76). Bei über 75- Jährigen steigt die Neuerkrankungsrate auf über 800 Fälle pro 100.000 Männer an (76). Es wird erwartet, dass sich der Anteil der Bevölkerung an über 60 Jährigen bis zum Jahr 2050 auf 28 Millionen Männer verdoppelt (37%) und sich damit auch der Anteil der Prostatakarzinomerkrankten verdoppeln wird (77).

Die Untersuchung des altersspezifischen Erkrankungsalters ergibt, dass bei unter 50 Jährigen kaum Prostatakarzinome beobachtet werden. Fast 90 % aller Erkrankten sind älter als 60 Jahre. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 70 Jahren, mit einem Erkrankungsgipfel bei 75-79 Jahren (76). Weltweit ist die altersspezifische Inzidenzrate unterschiedlich (77).

In Europa zeigt sich ein Nord-Süd Gefälle. Für Schweden liegen Inzidenzen von 90,9 Erkrankte pro 100.000 Männer vor, für Spanien werden 35,9 Erkrankte pro 100.000 Männer angegeben. Die weltweit höchste beschriebene Inzidenz findet sich in den USA 124,8 pro 100.000, insbesondere bei afroamerikanischen Männern 185,4 pro 100.000 (77).

10% aller Krebstodesfälle bei Männern sind auf das Prostatakarzinom zurückzuführen, es liegt damit nach Lungen- und Darmkrebs an dritter Stelle (76). Bei der Betrachtung aller Todesfälle steht das Prostatakarzinom an siebter Stelle (77). Jährlich sterben in Deutschland 12.000 Männer an einem Prostatakarzinom, davon sind etwa 96 % älter als 60 Jahre (76,77). Nach Schätzung der Dachdokumentation Krebs am Robert Koch-Institut für das Jahr 2002 liegt die Sterberate bei etwa 24 Todesfällen pro 100.000 Männer. Die Sterberate steigt mit dem Alter an; das mittlere Sterbealter liegt bei etwa 78 Jahren (76).

In Deutschland ist seit 1970 ein geringfügiger Anstieg der Inzidenzrate zu beobachten. Die Mortalität dagegen ist auf einem relativ konstanten Niveau verblieben. Insbesondere steigt der Anteil früher Stadien (77). Die mögliche Ursache für den Anstieg der Inzidenz ist auf die Einführung des Bluttestes auf Prostata-Spezifischen-Antigen (PSA) zurückzuführen (77,76).

Autopsie-Studien haben gezeigt, dass ein großer Anteil der Prostatakarzinome bei den 70-80 jährigen Männern, zu Lebenszeiten, unentdeckt bleibt. Es wird etwa bei ein bis zwei Dritteln aller Verstorbenen ohne vergangene klinische Symptomatik ein Prostatakarzinom gefunden. Für 85 Jährige Männer liegt dieser Anteil bei bis zu 85% (76).

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Prostatakarzinompatienten beträgt derzeit etwa 87%. Dabei hat sich die Überlebensrate in den letzten Jahrzehnten immer weiter verbessert. In den 1970er Jahren betrug die 5-Jahres-Überlebensrate noch 60% (75,76).

2.2 Risikofaktoren

Alter

Das ansteigende Alter stellt den haltbarsten Risikofaktor für das Prostatakarzinom dar. 90% der erkrankten Männer sind über 60 Jahre alt. Die Neuerkrankungsrate steigt mit zunehmendem Alter erheblich an. (76, 77, 78)

Familiäre Disposition

Untersuchungen haben ergeben, dass das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken verdoppelt ist, wenn ein Verwandter ersten Grades an einem Prostatakarzinom erkrankt ist. Eine fünf- bis elffache Risikoerhöhung liegt vor, wenn mehrere Verwandte ersten Grades erkrankt sind. (70, 77)

Neben den genannten Risikofaktoren gibt es eine Reihe von Faktoren, die mit dem Auftreten eines Prostatakarzinoms assoziiert sind. Keine der folgenden Assoziationen wurden von der Leitliniengruppe als überzeugend oder klinisch hinreichend relevant angesehen, um daraus ein Statement oder eine Empfehlung ableiten zu können. (77)

Hormone

Hormoneller Einfluss durch Androgene kann eine Rolle bei den Risikofaktoren für ein Prostatakarzinom spielen. Die Tumorzellen sind auf die Stimulation durch Testosteron angewiesen. (78, 80)

Ethnische Herkunft

Afroamerikaner haben die höchste Inzidenzrate, gefolgt von Lateinamerikanern und der weißen Bevölkerung. Am niedrigsten ist die Inzidenzrate bei asiatischen Männern. Die Ursachen sind unklar. (30, 78)

Geographische Herkunft

Die Gebiete mit den meisten Prostatakarzinomen sind Nordamerika und Nordeuropa (ASRW=Altersstandardisierte Rate nach Weltstandard 40/100.000). Im asiatischen Raum ist die Inzidenzrate deutlich geringer (ASRW 0,5/100.000). Die Ursachen für diese Tatsache sind unklar. (76,78)

Ernährungsgewohnheiten

Epidemiologische Untersuchungen zum Prostatakarzinom zeigen, dass bei asiatischen Männern, die in die USA ausgewandert sind, in der 2. Generation in der gleichen Häufigkeit ein Prostatakarzinom nachgewiesen wird wie bei weißen amerikanischen Männern. Bis jetzt wurden diesbezüglich keine genetischen oder hormonellen Unterschiede beschrieben, deswegen ist dieses Phänomen am ehesten auf Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen.

Bei Männern, die viel rotes Fleisch und fetthaltige Milchprodukte essen, besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit ein Prostatakarzinom zu bekommen. Diese Männer neigen auch dazu weniger Obst und Gemüse zu essen. Die Wissenschaftler sind sich nicht einig, welches dieser Verhaltensmuster entscheidend für die Krankheitsentstehung ist.
(76,78)

2.3 Klinik

Das Prostatakarzinom im Frühstadium ist asymptomatisch. Da die meisten Prostatakarzinome heute im Rahmen einer Prostatakarzinomvorsorge gefunden werden, bleiben diese in der Regel bis zu dieser Untersuchung unbemerkt. Beschwerden treten meist erst dann auf, wenn der Tumor erheblich an Größe zugenommen hat und die Harnröhre in ihrer Funktion als Harnableiter behindert wird.

Es tritt vermehrt eine Störung der Miktion ein, die sich durch einen verzögerten Beginn, einen schwächeren Harnstrahl, Nachtropfen oder eine Unterbrechung des Harnstrahls während der Miktion äußert. Oft wird die Blase nicht richtig geleert. Der Restharn löst irritative Symptomatik mit Nykturie, Pollakisurie, Dysurie oder Algurie aus. Die Ejakulation kann vermindert und schmerzhaft sein. Selten tritt eine Hämaturie oder Hämatospermie auf. Erektionsstörungen treten auf, wenn die Nerven durch den Druck der vergrößerten Prostata geschädigt werden.

Prostatakarzinome in fortgeschrittenen Stadien metastasieren am häufigsten in die Knochen. Es treten Schmerzen in der Wirbelsäule und im Becken auf. Wenn die Metastasen den Knochen stark durchsetzt haben, treten pathologische Frakturen auf. (79)

2.4 Therapie

Beim Prostatakarzinom kommen folgende Behandlungsmethoden in Frage:

- Operation
- Strahlentherapie
- Hormontherapie
- Chemotherapie
- „Aktive Überwachung“

Welche Therapiemaßnahme am besten geeignet ist, hängt davon ab, ob das Karzinom noch auf das Organ beschränkt ist oder, ob die Organgrenzen bereits überschritten wurden und das Karzinom bereits Metastasen gestreut hat (79). Im Hinblick auf die Lebenserwartung sind in dem Therapiekonzept außerdem das Alter des Patienten, sein allgemeiner Gesundheitszustand und mögliche Begleiterkrankungen zu berücksichtigen (76).

2.4.1 Das organbegrenzte Prostatakarzinom (Frühstadium)

Die Operation

Die Indikation zur radikalen Prostatektomie wird gestellt, wenn die präoperativen Befunde ein organbegrenzttes Wachstum wahrscheinlich erscheinen lassen und eine mindestens zehnjährige Lebenserwartung besteht.

Während der radikalen Prostatektomie wird die Prostata komplett zusammen mit Samenblase und Samenleiter entfernt. Die benachbarten Lymphknoten werden auch ausgeräumt. Es wird sich während der Operation darum bemüht, den Erhalt der für die Erektion und Harnkontinenz notwendigen Nerven zu erhalten.

Es wird hauptsächlich eine offene Operationstechnik eingesetzt. Seit Ende der 1990er Jahre wird in größeren Zentren auch eine minimalinvasive „laparoskopische radikale Prostatektomie“ durchgeführt.

Die Nebenwirkungen der Operation können Impotenz, Harninkontinenz und Harnröhrenenge sein. (76)

Die Bestrahlung

Als Alternative zur Operation ist eine Strahlentherapie möglich. Sie kommt insbesondere dann in Frage, wenn ein operativer Eingriff aus gesundheitlichen Gründen oder aufgrund fortgeschrittenen Alters nicht durchgeführt werden kann oder nicht erwünscht ist. (79)

Die Bestrahlung kann von außen durch externe 3D-Konformationsbestrahlung oder von innen durch die so genannte Brachytherapie erfolgen. Dabei wird strahlendes Material ultraschallgesteuert ins Prostatagewebe eingebracht. Der Vorteil einer Brachytherapie ist, dass vergleichsweise höhere Strahlendosen eingesetzt werden, ohne dabei das benachbarte Gewebe wesentlich zu schädigen. Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind Impotenz, Darmprobleme und Probleme beim Wasserlassen. (76)

„Aktive Überwachung“ = “watchful waiting”

Diese Strategie wird bei Patienten jenseits des 75. Lebensjahrs bevorzugt. Es basiert auf dem biologischen Phänomen, dass das Prostatakarzinom im höheren Alter vergleichsweise langsam wächst. Eine Therapie wird erst dann eingeleitet, wenn das Prostatakarzinom Symptome zeigt. Auch kleinere Tumore können auf diese Weise beobachtet werden.

Als Grundlage der Überwachung dienen regelmäßige Messungen des PSA-Wertes, Digital-Rektale-Untersuchung der Prostata und die Entnahme von Gewebeproben aus der Prostata (Biopsie). (76, 79, 80)

2.4.2 Das metastasierte ProstatakarzinomDie Hormontherapie

Bei praktisch allen Patienten mit einem Prostatakarzinom wachsen die Tumorzellen hormonabhängig. Das männliche Geschlechtshormon Testosteron und verwandte Hormone aus der Androgen-Gruppe stimulieren ihr Wachstum. (80)

Die Hormontherapie ist deswegen eher eine Hormonentzugstherapie. Sie wird bei Patienten eingesetzt, deren Krankheitsgeschehen bereits die Organgrenzen überschritten hat oder sogar metastasiert hat. (76, 78)

Die Hormonentzugstherapie wird heute medikamentös durchgeführt. Die Entfernung der Hoden ist ebenfalls möglich. (80)

Die Nebenwirkungen, ein Beispiel wären Hitzewallungen, ähneln den Symptomen der Wechseljahre bei Frauen. Die sexuelle Aktivität kann auf lange Sicht gemindert werden. Die Therapie ist nicht riskant, aber auch nicht heilend und wird daher unter palliativen Aspekten eingesetzt. Die Wirksamkeit dieser Hormonentzugstherapie ist limitiert, da die Tumorzellen auf den Entzug irgendwann nicht mehr reagieren. (76, 80)

Bestrahlung

Die Bestrahlung wird in palliativer Indikation angewendet. Sie wird alleine oder in Kombination mit der Hormontherapie durchgeführt. Die Bestrahlung sollte, so die europäische Leitlinie von 2007, bei Männern mit größeren Tumoren konventionell von außen erfolgen, also nicht mittels einer Brachytherapie. Auch Metastasen können bestrahlt werden. (76, 80)

Chemotherapie

Diese Therapieform ist nicht die Therapie der ersten Wahl. Die Chemotherapie wird eingeleitet, wenn das Prostatakarzinom nicht mehr auf die Hormontherapie anspricht, also hormonrefraktär wird. Die Hormonrefraktion zeigt sich durch Anstieg des PSA-Wertes unter Hormonentzugstherapie. (76, 80) Mit Taxanen konnte kürzlich eine geringe Verbesserung der Lebenserwartung erzielt werden. Taxane (Extrakt der Eibenrinde) sind

naturally occurring cytostatics, which were initially used in the treatment of breast and bronchial carcinoma. In the treatment of prostate carcinoma, a combination therapy with prednisone and docetaxel (Taxotere) is used. This extends the median survival time by two to two and a half months. (83)

2.5 Diagnostik

Die frühe Diagnosestellung und die darauf folgende Therapie sind beim Prostatakarzinom genauso wichtig wie bei allen anderen malignen Erkrankungen. Studien haben gezeigt, dass ein früh erkanntes Prostatakarzinom, das noch keine Symptome aufzeigt, besser behandelbar ist als die Karzinome, die bereits symptomatisch geworden sind und metastasiert haben. (72)

Ziel der Diagnostik bzw. der Früherkennungsdiagnostik soll sein, organbegrenzte aggressive Tumore bei asymptomatischen Männern mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn bis fünfzehn Jahren zu entdecken. (77)

Folgende diagnostische Maßnahmen können ergriffen werden:

- Bestimmung des PSA-Wertes im Blut
- Digital-Rektale-Untersuchung (DRU)
- Transrektaler Ultraschall (TRUS)
- Skelettszintigraphie
- PCA3
- Biopsie

Bestimmung des PSA-Wertes im Blut

Das Prostata-Spezifische Antigen (PSA) ist ein organspezifischer Marker aber kein Tumormarker für das Prostatakarzinom (8). Das PSA wird von den Epithelzellen der Prostata sezerniert und ist ein physiologischer Bestandteil des Ejakulats. Unter normalen Bedingungen wird das PSA als ein Propeptid in die Lumina der Prostata Drüsen sezerniert. Im Lumen wird das Propeptid umgewandelt und das aktive PSA entsteht. Das PSA hat, als eine Serinprotease, die Funktion, die Samenflüssigkeit zu verflüssigen. Ein Teil des PSA gelangt in den Blutkreislauf. Im Serum kann das PSA gebunden oder frei vorliegen.

Die Tumorzellen des Prostatakarzinoms sezernieren ebenfalls PSA. (81)

Das Serum-PSA kann aufgrund einer Reihe von Gründen erhöht sein. Neben medikamentösen Einflüssen (Finasteride, „luteinising hormone releasing hormone“ (LHRH)-Analoge und Antiandrogene) können auch andere prostatistische Erkrankungen (akute/chronische Prostatitis, benigne Prostatahyperplasie (BPH), und Harnverhaltung) und Manipulationen an der Prostata (Digital-Rektale Untersuchung, Probeentnahme) den Wert verändern. (8)

Um das Karzinomrisiko bei bestimmten PSA-Werten darzustellen, habe ich anhand der zwischen 1997 und 2009 herausgegebenen Publikationen Tabellen zusammengefasst (Tabellen 1-4).

Neben der Zahl der Prostatakarzinomfälle bei bestimmten PSA-Werten, werden in den Tabellen die Zahl der untersuchten Männer, das Alter der untersuchten Männer bzw. das Durchschnittsalter und das Land, in dem die Untersuchungen durchgeführt wurden, zusammengefasst.

Im Groben lassen sich die Untersuchungen auf den europäischen, asiatischen und auf den nordamerikanischen Kontinent einschränken. Die untersuchten Männer hatten im Durchschnitt ein Alter von über 60 Jahren.

Die Tabellen sind aufgeteilt. Tabelle 1 fasst die Untersuchungen zusammen, die sich umfassend mit den PSA-Werten auseinandergesetzt haben. Es werden hier systematisch Karzinomrisiken für PSA-Werte ab 0 ng/ml und mehr ermittelt. Tabelle 3 befasst sich nur mit den Karzinomrisiken für niedrige PSA-Werte, also bis 4ng/ml. In der Tabelle 2 sind Karzinomrisiken zusammengestellt für PSA-Werte ab 2 bzw. 4 ng/ml und mehr.

Insgesamt ist festzustellen, dass das Prostatakarzinomrisiko mit steigendem PSA-Wert ansteigt (Tabelle 1). Während die Werte von 0-0,9 ng/ml noch sehr geringes Krebsrisiko aufweisen, steigt dieses ab 1 ng/ml wesentlich an. (6, 67, 37) Dennoch ist die Zahl der entdeckten Karzinome in PSA-Klassen unter 4 ng/ml vergleichsweise gering. Die Zahlen steigen sehr stark an bei einem PSA-Wert von über 10 ng/ml. (60, 6, 67, 37, 54, 26)

Die Karzinomhäufigkeiten unter den Gruppen 2ng/ml bis 4 ng/ml pendeln sich zwischen 7,2% und 28,6 % ein (15, 38, 56, 60, 37, 26, 41). Im Durchschnitt liegt der Wert bei 21,2%.

Unter den Gruppen ab 4 ng/ml bis 10ng/ml werden Karzinomrisiken angegeben, die von 12,3% bis 92% schwanken (60, 67, 37, 54, 26, 14, 13, 7, 45, 56, 41, 11, 42, 38, 47, 74, 69, 61, 25), im Durchschnitt sind das 31,4%.

Bei über 10 ng/ml werden Prostatakarzinome in bis zu 83,7% der Fälle entdeckt (61, 6, 67, 37, 26, 14, 13, 7, 45, 48, 54, 47), was einen Durchschnitt von 56,19% bildet.

Ein Durchschnitt für die Gruppen ab 20 ng/ml PSA (60, 26, 41, 74, 31) lässt sich auf rund 84% Prostatakarzinome ermitteln. Recker et al (61) gibt bereits ab 20 ng/ml eine 100% ige Quote an Prostatakarzinomen an.

Hugosson et al (31) haben bei 100 ng/ml zu 100% Prostatakarzinome festgestellt. Außerdem wird in dieser Studie angegeben, dass ab über 4 ng/ml 50% der Karzinome bereits palpabel waren und ab 20 ng/ml positive Tastbefunde bei über 75 % bestanden.

Niedrige PSA-Werte bis 4,0 ng/ml (Tabelle 3) weisen eine relativ geringe Anzahl von Prostatakarzinomfällen auf. Die Maximalwerte liegen hier in der Gruppe der PSA-Werte ab 3,0 ng/ml (20-39%) (59, 71,73). Der Durchschnitt liegt bei 28,6%.

Tabelle 1:
Prostatakarzinomrisiko und PSA-Wert (PSA-Werte ab 0 ng/ml bis >10ng/ml)

Quelle	Land (Publikations-Jahr)	Anzahl (N) Untersuchter Männer	Alter (Durchschnitt)	PSA-Werte (ng/ml)	Ermittelte CA-Fälle %
Recker et al (60)	Schweiz (1998)	333	50-80	< 2	1,3
				2,1-4	10,3
				4,1-10	19,3
				10,1-20	18,2
				> 20	80,5
Aus et al (6)	Schweden (2005)	5855	50-66	0,00-0,49	0
				0,50-0,99	0,9
				1,00-1,49	4,7
				1,50-1,99	12,3
				2,00-2,49	21,4
				2,50-2,99	25,2
				3,00-3,99	33,3
				4,00-6,99	38,9
7,00-9,99	50,0				
≥10,00	76,8				
Schröder et al (67)	Niederlande (2007)	9779	55-74	0,0-0,9	2,2
				1,0-1,9	8,8
				2,0-2,9	14
				3,0-3,9	25
				4,0-9,9	24
				≥ 10,0	56
Ito et al (37)	Japan (2001)	8595	50-94	0,0-0,9	6
				1,0-1,9	10,7
				2,0-4,0	26,2
				4,1-10,0	36,9
				≥ 10,1	20,2
Okihara et al (54)	Japan (2004)	214	52-85 (62)	0,0-3,99	20
				4,0-10,0	34,5
				> 10	83,7
Ghafoori et al (26)	Iran (2009)	330	43-90 (67,6)	< 4	19,4
				≥2 und < 4	20,7
				≥4 und <10	21,5
				≥10	50,9
				≥10und<10	29,5
				≥20	68,4
				≥2 und <10	21,3
≥2und<20	24,1				

Tabelle 2:
 Prostatakarzinomrisiko und PSA-Wert (PSA-Werte > 2ng/ml bis >10 ng/ml)

Quelle	Land (Publikations- Jahr)	Anzahl (N) Untersuchter Männer	Alter (Durchschnitt)	PSA-Werte (ng/ml)	Ermittelte CA-Fälle %
Catalona et al (14)	US (1991)	1653		4,0- 9,9	22
				≥ 10,0	67
Brawer et al (13)	US (1992)	187		4,1-10	22
				> 10	9
Babaian et al (7)	US (1993)	436		≤ 4	10,6
				>4 ≤ 10	45,8
				> 10	70,3
Mettlin et al (45)	US & EU (1999)	1709	36-90 (65,9)	2-4	25,2
				2-6	35,8
				2-10	37,1
				4-10	46,3
Partin et al (56)	US (2003)	828		0,0-3,99	20
				4,0-10,0	34,5
				> 10	83,7
Martin et al (41)	US (2004)	137	(61,1)	>2,5	7,1
				2,5-4,0	28,6
				4,0-10	38
				10-20	42,9
				>20	80
Bratslavsky et al (11)	US (2007)	292		2,5-4,0	40
				4,1-10,0	44
Maeda et al (42)	Japan (1998)	70	52-87 (68,5)	2,5-20,0	51,4
				4,1-10,0	32,6
Kobayashi et al (38)	Japan (2005)	315	46-79 (67,1)	2,0-4,0	23,3
				4,1-10,0	26,6
				≥ 10,1	67,2
Miyakubo et al (47)	Japan (2009)	257	62-89	4,1-10,0	42,5
				10,1-20,0	63,7
Moon et al (48)	Korea (1999)	67	48-78 (65,5)	>4,1	32,8
				>5,0	37,3
				>6,0	41,0
				>7,0	40,6
				>8,0	45,5
				>9,0	53,3
Yeniyol et al (74)	Türkei (2001)	194		4-10	12,3
				10-20	15,6
Sözen et al (69)	Türkei (2001)	408	39-75 (64)	2,5-20	18,9
				2,5-10	15,3
				4-10	15,5
Hugosson et al (31)	Schweden (2003)	5853	50-66	0-1,0	-
				≥ 1,0-2,0	-
				≥ 2,0-3,0	-
				≥ 3,0-4,0	14,7
				≥ 4,0-5,0	16,4
				≥ 5,0-10,0	25,8
				≥ 10,0-20,0	57,5
				≥ 20,0-100	75
				≥ 100	100
Fillela et al (25)	Spanien (2004)	72		>4	92
				>10	35,5
Recker (61)	Schweiz 2006	4832		0-0,9	-
				1-1,9	-
				2-2,9	-
				3-3,9	20,8
				4-9,9	23,3
				10-19,9	56,3
				> 20	100

Tabelle 3:
 Prostatakarzinomrisiko und PSA-Wert (PSA-Werte bis 4 ng/ml)

Quelle	Land (Publikations-Jahr)	Anzahl (N) Untersuchter Männer	Alter (Durchschnitt)	PSA-Werte (ng/ml)	Ermittelte CA-Fälle %
Colberg et al (15)	US (1993)	121	50-80	2,9-4,0	7,2
Yamamoto et al (73)	Japan (2001)	129	44-75	0,0-0,9 1,0-1,9 2,0-2,9 3,0-4,0	2,2 0 20,6 39,1
Thompson et al (71)	US (2004)	2950	55-74	≤0,5 0,6-1,0 1,1-2,0 2,1-3,0 3,1-4,0	6,6 10,1 17,0 23,9 26,9
Raaijmakers et al (59)	Japan (2001)	883	55-74	2,0-2,4 2,5-2,9 2,0-2,9 3,0-3,4 3,5-3,9 3,0-3,9	15,1 16,5 15,7 20,3 19,1 19,8

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der PSA-Wert alleine einen relativ geringen Aus-sagewert über den Bestand eines Prostatakarzinoms hat und nie alleine zu Diagnosestel-lung genutzt werden kann. Eine Ergänzung durch eine Digital-Rektale Untersuchung (DRU) und eine Biopsie sollte die Diagnose sichern.

Zwei weitere Studien (53, 41) haben die PSA-Werte von DRU positiven und DRU nega-tiven Männern verglichen (Tabelle 4). Es ist ersichtlich, dass 7-16% der Männer, deren Digital-Rektale Untersuchung positiv ausfällt, PSA-Werte unter 4 ng/ml aufweisen. Bei höheren PSA-Werten sind die Männer mit positiven DRU mehr als doppelt so oft von einem Prostatakarzinom betroffen als DRU negative Männer.

Tabelle 4:
 PSA-Werte für DRU positive und DRU negative Befunde und Propstatakarzinomris

Quelle	PSA ng/ml	DRU negative mit CA %	DRU positiv mit CA %
Okegawa et al (53)	0-4	-	15,6
	4-6	11,3	22,7
	6-8	14,1	40
	8-10	24,5	42,9
	> 10	26,9	66,7
Luboldt et al (41)	2,1-4,0	-	6,9
	4,1-10,0	9,8	46,2
	10,1-20,0	18,2	47,1

Fest steht, dass rasch ansteigende Werte des PSA im Verlauf auf ein Prostatakarzinom hinweisen können (8). Die Deutsche Gesellschaft für Urologie empfiehlt ein PSA-Wert von < 2 ng/ml in einem Intervall von 2 Jahren oder individuell in einem längeren Intervall zu kontrollieren. Bei Werten darüber sollte ein Untersuchungsintervall von 1 Jahr eingehalten werden. (77)

Es wird derzeit empfohlen bei einem Schwellenwert von 4,0 ng/mL eine Biopsie vorzunehmen. (8, 77)

Zur Verbesserung der diagnostischen Sicherheit werden PSA-Isoformen wie die f/tPSA-Ratio und das cPSA sowie PSA-Normierungen auf Alter und Prostatavolumen untersucht. Diese haben sich bis heute nicht für den routinemäßigen Einsatz der Prostatakarzinomdiagnostik etabliert. (8)

Digital-Rektale Untersuchung (DRU)

Die DRU ist ein kostengünstiges Untersuchungsverfahren und wird seit 1971 in der Prostatafrüherkennung eingesetzt. Der Untersucher tastet rektal die Prostata auf Unebenheiten der Oberfläche und auf Verhärtungen ab. Der Nachteil bei der DRU ist, dass die meisten Karzinome, vor allem die kleineren, unentdeckt bleiben und die tastbaren Befunde oft bereits die Organgrenzen überschritten haben. Aus diesen Gründen wird das Abtasten der Prostata über den Enddarm als Ergänzung zum PSA-Test gesehen und ist als alleinige Untersuchung im Früherkennungstest nicht als entscheidend angesehen. (77, 8)

Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Beim Transrektalen Ultraschall wird der Schallkopf durch den Anus ins Rektum eingeführt. Dabei werden Prostata und die umliegenden Strukturen sichtbar gemacht. Die Darstellung der Tumore ist mit dem TRUS nicht immer möglich, so dass bei dieser Diagnostikmethode eine sichere Diagnosestellung nicht gegeben ist. Allerdings ist TRUS ein wichtiger Bestandteil in der Biopsiegewinnung. Via Ultraschall kann eine systematische Gewinnung der Stanzzyylinder und mögliche Punktion verdächtiger Areale erfolgen. (79, 8, 80)

Skelettszintigraphie

Mit Hilfe der Skelettszintigraphie lässt sich feststellen, ob der Tumor bereits die Knochen befallen hat. Dazu werden geringe Mengen einer radioaktiven Substanz in die Blutbahn gespritzt, die sich besonders in stark durchbluteten Gebieten anreichert und damit die Tumore sichtbar macht. Eine Kamera, die die radioaktive Strahlung registriert, ortet metastaseverdächtige Bereiche. (79)

PCA3

PCA3 ist ein Messenger-RNA Molekül, das in den Krebszellen des Prostatakarzinoms in sehr viel höherer Konzentration vorliegt als in den gesunden Zellen. Diesen Marker kann man im Urin messen.

Nach Abtasten der Prostata werden Zellen der Prostata und mögliche Tumorzellen im Urin freigesetzt, wo sie dann Nachgewiesen werden können.

Der PCA3-Test gibt auch keine hundertprozentige Garantie dafür, dass ein Prostatakarzinom vorliegt. Studien lenken aber darauf hin, dass die Spezifität dieses Testes höher sein könnte als die des PSA-Testes. Vorteilhaft ist, dass der Wert des PCA3 in der Regel nicht von der Prostatagröße beeinflusst ist. (43, 51, 19)

Biopsie

Am Ende der Diagnostikkette steht die Biopsie. Selbst wenn alle bisher genannten Untersuchungsmethoden deutliche Hinweise auf ein Karzinom erbracht haben, bestätigt sich nur bei drei von vier Männern nach einer Biopsie die Krebsdiagnose. (80)

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie empfiehlt eine Biopsie, wenn mindestens eins der folgenden Kriterien vorliegt:

- kontrollierter PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml bei der ersten Früherkennungsuntersuchung
- karzinomverdächtiger Tastbefund bei der Digitalen-Rektalen Untersuchung
- auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens und unter Berücksichtigung der individuellen Variabilität). (77)

Um Infektionen bei der Biopsiegewinnung zu vermeiden werden Patienten vor einer Probeentnahme prophylaktisch antibiotisch behandelt.

Schmerzen werden vermieden indem 1-2 % Lidokaininjektion periprostatisch gegeben wird. (80, 8, 68)

Unter Ultraschallsicht werden der Weg der Nadel kontrolliert und Einstiche ausgeführt (80). In der Regel werden mehrere Gewebeproben aus verschiedenen Stellen beider Prostatalappen entnommen. Ein festes Schema wird empfohlen. Die gewonnenen Prostatastanzzylinder sollten aus den Regionen (APEX, MITTE und BASIS) entnommen werden. Genauso muss die Entnahme-Zone der Prostata (laterale periphere, mittlere periphere und transitionale Zone) angegeben werden. (21)

Wenn bei der Tastuntersuchung oder der Ultraschalluntersuchung Veränderungen aufgefallen sind, werden diese Bereiche zusätzlich gezielt biopsiert. Je größer die Anzahl der Proben ist, desto höher wird die diagnostische Sicherheit, vor allem bei einer stark vergrößerten

Prostata. In der Regel werden 10-12 Stanzzyylinder als ausreichend angesehen. (80, 77, 8)
Die Gewebeproben werden von erfahrenen Pathologen mikroskopisch und molekularbiologisch untersucht. Ist anhand der Gewebeprobe keine eindeutige Diagnosestellung möglich, muss eine Wiederholung der Biopsie in Betracht gezogen werden. Vor allem, wenn die auffälligen Befunde weiterhin bestehen bleiben und der PSA-Wert weiter ansteigt, raten die Experten nach einer bestimmten Wartezeit zu einer erneuten Biopsie. Die Empfehlung der Deutschen Urologengesellschaft besagt, dass eine erneute Stanzbiopsie innerhalb der nächsten sechs Monate durchzuführen ist, wenn folgende Befundkonstellationen bestehen

- ausgedehnte High-Grade PIN (Nachweis in mindestens 4 Gewebeproben)
- Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP)
- suspekter PSA-Wert bzw. PSA-Verlauf. (77)

Da es keine standardisierte Empfehlung gibt, wird bei einem erneuten negativen Biopsiefund individuell entschieden, ob eine wiederholte Biopsiegewinnung nötig ist. Alle Nutzen, Risiken und Konsequenzen müssen abgestimmt werden.

Die Komplikationen einer Biopsie können, neben Infektionen und Schmerzen, vor allem urethrale und rektale Blutungen sowie eine Hämatospermie sein. (8, 68)

3 Prostatistische-Intraepitheliale-Neoplasie (PIN) Atypische mikroazinäre Proliferation (ASAP)

Wie bereits im Unterkapitel Biopsie erwähnt, kommen öfter Stanzzyylinder zustande, die von Pathologen nicht eindeutig als Karzinom beurteilt werden. Dabei handelt es sich um die schon seit längerem bekannte prostatistische-intraepitheliale-Neoplasie (PIN) und um die etwas jüngere Beschreibung der atypischen mikroazinären Proliferation (ASAP= „atypical small acinar proliferation“)

3.1 Prostatistische-Intraepitheliale-Neoplasie

Der Begriff PIN wird heute als Synonym für die ursprüngliche Beschreibung des Zustandes HGPIN (High-Grade-PIN) benutzt (10). Ursprünglich wurden zwei PIN Zustände beschrieben, HGPIN und LGPIN (Low-Grade-PIN). Unter Pathologen ist es mittlerweile nicht mehr üblich, die Diagnose LGPIN zu stellen. Auch Experten können LGPIN oft nicht sicher von der normalen Morphologie unterscheiden. Außerdem haben Studien bewiesen, dass vom HGPIN eine höhere Wahrscheinlichkeit ausgeht ein Prostatakarzinom zu entwickeln, als vom LGPIN. Eine Diagnose LGPIN würde nur unnötige Wiederholungen der Biopsien nach sich ziehen, die für den Patienten keinen Nutzen tragen. (10, 23)

Die einzige mögliche diagnostische Maßnahme PIN zu entdecken ist die Entnahme einer Stanzbiopsie. Die PIN-Läsionen können nicht via Ultraschall entdeckt werden und erhöhen nicht signifikant den PSA-Wert (10).

Diagnostische Kriterien

PIN weist architektonisch benigne Prostatadrüsen und Gänge, die mit atypischen Zellen durchsetzt sind. Diese atypischen Strukturen weisen morphologische, histochemische, immunohistochemische sowie genetische Eigenschaften, die den Zellen des Prostatakarzinoms ähneln, auf. Die Zellen haben einen vergrößerten Kern und Nukleolus. Es gibt vier unterschiedliche PIN Muster: „tufting“ (Abbildung 2), „mikropapillär“ (Abbildung 3), „cribriform“ (Abbildung 4) und „flat“ (Abbildung 5). Die meisten Proben weisen gemischte Befunde auf. Hauptsächlich findet man allerdings die Histologie vom „tufting“ Typ vor (97%). Eine klinische Relevanz dieser unterschiedlichen Strukturen ist nicht bekannt. (10)

Inzidenz

In der Literatur werden unterschiedliche Inzidenzraten berichtet. In der Zeit von 1995-2005 werden in Studien Inzidenzraten ermittelt, die sich von 0 bis 24,6 % ausdehnen. Die durchschnittliche Inzidenzrate die ermittelt wurde beträgt 7,7% (Median 5,2%). (10, 23)

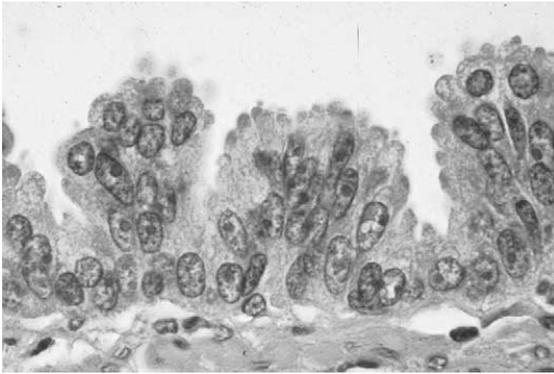


Abbildung 2: PIN in "tufting-Formation": kleine Ansammlung von Zellen, die in das Lumen der Drüsengänge hineinragen. In der Peripherie ist eine ausgeprägte Basalzellschicht (10)

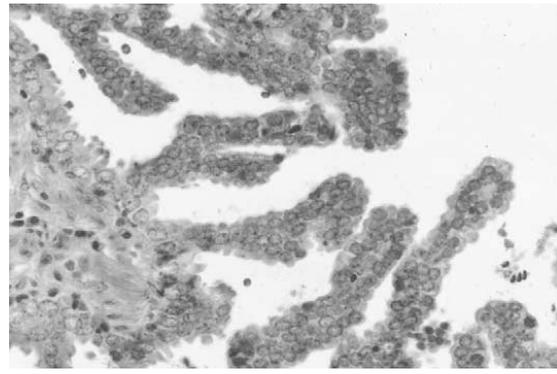


Abbildung 3: "mikropapillärer" PIN-Typ: papillenartige Auswüchse des Epithels in das Lumen der Drüsengänge (10)

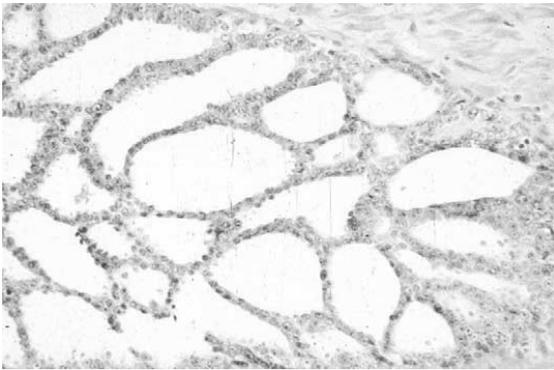


Abbildung 4: PIN in der "cribriformen-Formatron" (10)

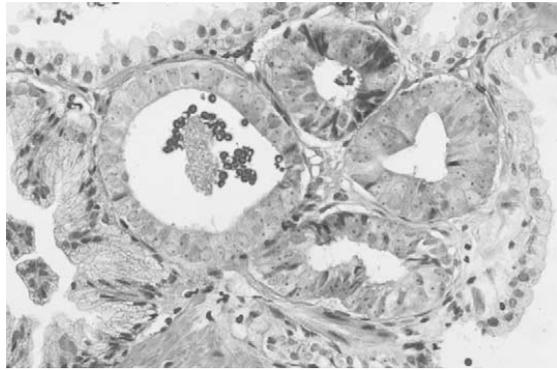


Abbildung 5: PIN in der "Flatt-Formation" (10)

Risiko für die Entstehung eines Prostatakarzinoms

Das Risiko, nach einer initialen Diagnose HGPIN ein Prostatakarzinom zu entwickeln, beträgt im Durchschnitt 31,5% (Median 24,1%, Studien von 1991-2007).

In den früheren 1990er Jahren wurden in den meisten Studien Wahrscheinlichkeiten von rund 50 % ermittelt, nach einem HGPIN in der Folgebiopsie ein Prostatakarzinom zu entdecken. In Studien, die im Jahre 2000 und später erschienen sind, sinkt das durchschnittliche Risiko auf 23%.

Zum Vergleich beträgt die Wahrscheinlichkeit ein Prostatakarzinom zu entdecken nach einem initial benignen Befund in der Folgebiopsie im Durchschnitt 18,7% (Studien 1995-2005). Weitere Studien haben zwischen den Risiken keine signifikanten Unterschiede ermitteln können. (23)

Fest steht, dass das Vorkommen von PIN zusammen mit einem Karzinom in mehr als 87% der Fälle identifiziert wird und eine Entdeckung von PIN eine Wiederholung der Biopsie berechtigterweise nach sich ziehen soll. Das in der Literatur angegebene Intervall zur Kontrollbiopsie liegt zwischen sechs und zwölf Monaten. (77)

3.2 Atypische mikroazinäre Proliferation (ASAP)

Es gibt eine Reihe von Begriffen, die als Synonym für ASAP verwendet werden. Montironi et al (50) haben diese Begriffe zusammengefasst:

- Atypical focus suspicious but not diagnostic of malignancy
- Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy(ASAP)
- Atypical glands suspicious for carcinoma (ATYP)
- Atypical prostatic glandular proliferation
- Atypical glands suspicious for cancer
- Atypical focus suspicious for carcinoma
- Focus suspicious for malignancy
- Focal glandular atypia (FGA)
- Small atypical glands
- Atypical hyperplasia
- Atypia or atypical
- Borderline lesion
- Atypical focus
- Uncertain (Unsicher)

ASAP heißt nichts anderes als dass der Pathologe etwas „Verdächtiges“ sieht, ohne mit Gewissheit Prostatakarzinom diagnostizieren zu können. Es ist wichtig, ASAP und PIN nicht gleichzusetzen, wie im Folgenden erläutert wird.

Inzidenz

Gemäß der Literatur haben Studien aus den Jahren 1995 bis 2009 Inzidenzraten für ASAP zwischen 0,2% und 18,7% ermittelt (Tabelle 5). Die Durchschnittsinzidenzrate liegt dabei bei 4,3% (Median = 3). Der Vergleich der Werte für Inzidenzraten aus den 1990er und der 2000er Jahre zeigt eine rückläufige Tendenz von 6,5 (1995-1999) auf 4,6 (2001-2009) auf.

Die rückläufige Tendenz ist möglicherweise damit zu erklären, dass immer exaktere Diagnostikkriterien für ASAP und bessere immunhistochemische Verfahren entwickelt werden. Andererseits ist eine sehr große Schwankung in den Inzidenzraten zu beobachten (0,2-18,7). Die Kriterien zur Diagnosestellung sind offenbar nicht für alle Pathologen gleich. Es gibt Daten in der Literatur von Iczkowski et al (33), die zeigen, dass die Pathologen in ihrer Diagnosestellung eine gewisse Variabilität aufweisen.

Es wurden Ergebnisse von zwei Pathologengruppen aus UroCore und der Mayo-Clinik verglichen. Eine Übereinstimmung wurde in nur 63% der Fälle festgestellt. Ein weiterer Grund für die teilweise unterschiedlichen Werte kann die Technik der Biopsiegewinnung sein. Aboussaly et al (1) haben in ihrer Untersuchung das Patientenkollektiv in

zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe wurde auf traditionelle Art und Weise gestanzt, während sich die zweite Gruppe einem ausgedehnteren Verfahren unterzog. Die Ergebnisse zeigen, dass die Rate von ASAP mit Hilfe des ausgedehnten Verfahrens niedriger ist als die Rate nach dem traditionellen Verfahren.

Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms

In den 25 Studien (Tabelle 5), die zwischen den Jahren 1995 und 2009 veröffentlicht wurden, wird ein Durchschnittsrisiko, ein Prostatakarzinom nach einer anfänglichen Diagnose ASAP zu entwickeln, von rund 41% (Median = 40) ermittelt. Studien, deren Risikowerte über dem Gesamtdurchschnittswert liegen, weisen oft ein kleines Patientenkollektiv auf (18, 55, 46, 4). In der Studie von Brausi et al (12) wurden 25 Patienten nach der ASAP Diagnose prostatektomiert. Das Ergebnis ist, dass in allen 25 Prostaten ein Prostatakarzinom nachgewiesen wurde.

Ein Unterschied zwischen den Entdeckungsraten für Prostatakarzinome nach ASAP in den 1990er und den 2000er Jahren ist nicht signifikant, 42% vs. 41%.

Aus der Literatur ist ein eindeutiges Risiko für die Entstehung eines Prostatakarzinoms nach der ersten ASAP-Diagnose ersichtlich. Im Vergleich mit dem Risiko von PIN (31,5%, Median 24,1 (23)) ist das von ASAP mit 40 % deutlich höher.

Es wird in den Publikationen dringend empfohlen eine Re-Biopsie 3-6 Monate nach der ASAP Diagnose durchzuführen (33, 16, 50). Die Re-Biopsie sollte in denselben Bereichen entnommen werden wie die erste Biopsie. Es sollten auch Gewebeproben aus anderen Orten entnommen werden und vor allem auch von der Gegenseite, denn ein Prostatakarzinom kann sich im gesamten Organ unabhängig von den initialen ASAP-Herden entwickeln. (50)

3.3 PIN+ASAP

Schlesinger et al (66) geben an, dass von den 132 ASAP Fällen 41% mit PIN assoziiert waren. Das Risiko der Entstehung eines Prostatakarzinoms im Verlauf, nach der Entdeckung von PIN+ASAP, liegt in einer Studie von Kronz et al (39) bei 46%. Andere Studien ermittelten Risiken von 41-75% (3,9,26). Ein Risiko im Durchschnitt wird mit 41% (65) angegeben und ist damit dem Risiko von ASAP alleine (40%) sehr nah.

Tabelle 5:
Inzidenz und Prostatakarzinomrisiko nach ASAP

Quelle	Publikations-Jahr	1. Biopsie ASAP/N (%)	2. Biopsie CA/ASAP	CA/ASAP %
Ellis et al (22)	1995	17/100 (0,2)	5/17	29
Iczkowski et al (32)	1997	33	15/33	45
Cheville et al (18)	1997	48/1009 (4,8)	15/25	60
Hoedemaeker et al (29)	1998	43 /1824 (2,4)	15/39	39
Renshaw et al (62)	1998	64/343 (18,7)	20/59	34
Iczkowski et al (33)	1998	295	112/295	38
Chan et al (16)	1999	200	45/92	49
O'dowd et al (52)	2000	3269/132426 (2,5)	529/1321	40
Park et al (55)	2001	45	23/45	51
Borboroglu et al (9)	2001	53/1391 (3,8)	23/48	48
Mian et al (46)	2002	10/89 (11)	7/10	70
Iczkowski et al (36)	2002	227/7081 (3,2)	51/129	40
Schlesinger et al (65)	2003	49	18/49	37
Postma et al (58)	2004	108/4117 (2,6)	35/96	37
		50/1840 (2,7)	8/47	17
Heranz et al (28)	2004	117/2925 (4)	35/75	47
Brausi et al (12)	2004	71/1327 (5,3)	9/23 (25/25RP)	39 (100)
Fadare et al (24)	2004	55/1964 (2,8)	9/24	38
Scattoni et al (63)	2005	127/3350 (4)	39/110	35
Leite et al (40)	2005	26/ 1420 (1,8)	7/16	44
Schlesinger et al (66)	2005	78/336 (2,3)	29/78	37
Moore et al (49)	2005	72/1188 (6)	19/53	36
Girasole et al (27)	2006	858/40966(2)	93/223	42
Schoenfield et al (64)	2007	5/ 100 (5)	1/4	25
Amin et al (4)	2007	57/2265 (2,5)	13/22	59
Aboussaly et al (1)	2008	237/4139 (17,5)	23/57	40
Ploussard et al (57)	2009	23/2006 (1,1)	7/17	41
Durchschnittswerte		Inzidenz (%)	Summe	CA Risiko %
Median		5615/212206 (3)	449/1126	40
		3,2		40

(RP= radikale Prostatektomie)

III Material und Methode

1 Prostata-Stanzbiopsien am UKE

In der Zeitspanne von 1995 bis 2007 wurden am UKE mehr als 90.000 Prostatagewebeproben untersucht. Dabei finden sich radikale Prostatektomien, Prostatabiopsien und transurethrale Prostataresektate sowie auch zahlreiche Schnellschnitte von Prostatakarzinompatienten. Im Rahmen mehrerer spezifischer Projekte wurden die gesamten Daten zusammen mit mehreren Forschern und Doktoranden digitalisiert, wobei sämtliche potentiell relevante Pathologiebefunde registriert wurden.

Von den Stanzbiopsien wurden die Identifikationsnummer des Patienten und die Stanznummer, das Datum der Stanzbiopsie, die Anzahl der entnommenen Stanzen, deren Entnahmeort und die Anzahl der befallenen Stanzen erfasst.

Bei der Lokalisation wurde zunächst die betroffene Seite der Prostata benannt (rechts, links). Jede Seite wurde in Untergruppen eingeteilt (apikal, Mitte, basal, Basis medial). Des Weiteren wurden die Längen der einzelnen Stanzzyylinder in Millimetern dokumentiert. Alle Stanzzyylinder wurden von Oberärzten beurteilt. Die Diagnose wurde für jeden einzelnen Entnahmeort gestellt. Die Diagnosen beschränkten sich auf tumorfreie Gewebe, PIN (HGPN), ASAP, Prostatakarzinom oder Sonstige.

Insgesamt wurden in der genannten Zeitspanne 98172 Prostatastanzbiopsien von 12587 Patienten registriert. Dabei war bei insgesamt 26745 (27,2%) der untersuchten Stanzbiopsien ein Karzinom diagnostiziert worden, bei 15689 (16,0%) ein PIN, bei 40484 (41,2%) tumorfreies Prostatagewebe und bei 15254 (15,5%) Stanzen ein sog. atypische azinäre Drüsenproliferation (ASAP). Insgesamt wurde die Diagnose ASAP bei 421 Patienten gestellt. Bei 363 Patienten (86%) mit einer ASAP waren isolierte Befunde, bei 58 (16 %) gleichzeitig eine Prostatistische Intraepitheliale Neoplasie (high grade PIN) diagnostiziert worden. Bei 292 Patienten war die ASAP in der ersten Biopsie nachgewiesen worden, bei 55 Patienten erst in der zweiten und bei 10 von 363 erst in der dritten Biopsie. Bei 7 von 363 Patienten wurde ASAP nach mehr als 4 Biopsien entdeckt.

Weitere Verlaufsbiopsien nach ASAP-Diagnose lagen von 104 Patienten vor, wobei bei 42 der Patienten in der ersten Verlaufsbiopsie ein Karzinom diagnostiziert worden war.

2 Nachbeurteilung

Von ausgewählten Präparaten wurden die Schnitte retrospektiv aus dem Archiv entnommen und von einem erfahrenen Uropathologen (Prof. Guido Sauter) nachbeurteilt. Dabei wurden die initial mit ASAP befundenen Biopsien aufgrund der existierenden Schnitte (HE und evtl. immunhistochemische Zusatzuntersuchungen) in folgende Kategorien unterteilt:

- normales Prostatagewebe ohne Tumorverdacht
- HGPIN
- ASAP
- ASAP mit hochgradigem Karzinomverdacht
- Karzinom

Zur besseren Einordnung der Bedeutung morphologischer Kriterien bei der Diagnose ASAP wurden 66 der 104 ASAP-Biopsien, von denen follow up-Biopsien zur Verfügung standen nachbeurteilt.

Nachbeurteilt wurden 32 Präparate, bei denen in der Folgebiopsie ein Karzinom diagnostiziert worden war sowie 34 Präparate, bei denen in der Folgebiopsie kein Karzinom diagnostiziert werden konnte.

3 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde die Software JMP 8.0 (SAS Institute Inc, NC, USA) verwendet. Für den Vergleich verschiedener Kategorien wie z.B. Diagnosen vor und nach Review durch einen Pathologen wurde ein Mehrfeldertest durchgeführt und der Chi-Quadrat-Test (Likelihood) angewendet, um statistische Zusammenhänge zu identifizieren.

IV Resultate

1 Patienten

Insgesamt wurden 15190 Biopsiestanzserien mit jeweils 1-32 Entnahmeorten (insgesamt 98172) von 12587 Patienten gefunden. Von allen Patienten zeigten 5641 (44,8%) einen Normalbefund (d.h. kein Karzinom, keine ASAP und kein PIN), 6144 (48,8%) ein Karzinom, 469 (3,7%) eine high grade-PIN (aber gleichzeitig kein Karzinom in der gleichen Stanzserie), 292 (2,3%) eine ASAP (aber kein Karzinom in der gleichen Stanzserie) und 41 (0,3%) ASAP und PIN (aber kein Karzinom in der gleichen Stanzserie). Von allen Prostatastanzbiopsien zeigten 40484 (41,2%) einen Normalbefund (d.h. kein Karzinom, keine ASAP und kein PIN), 26745 (27,2%) ein Karzinom, 15689 (16,0%) eine high grade-PIN (aber gleichzeitig kein Karzinom in der gleichen Stanzserie), 15254 (15,5%) eine ASAP (aber kein Karzinom in der gleichen Stanzserie).

2 Zahl der Entnahmeorte pro Stanzserie

Von unseren 15190 registrierten Prostatastanzserien wurden 6 bzw. 8 verschiedene Entnahmeorte getrennt untersucht. Am häufigsten (40,2% aller Stanzserien) wurden gleichzeitig 8 Entnahmeorte untersucht. In Abbildung 6 ist die Zahl der Entnahmeorte pro Stanzserie graphisch dargestellt. Für weitere statistische Untersuchungen wurden die Stanzserien je nach Zahl der getrennt untersuchten Entnahmeorte in vier Gruppen eingeteilt (<6 Entnahmeorte, 6-7 Entnahmeorte, 8-9 Entnahmeorte, ≥ 10 Entnahmeorte). Die Häufigkeit von Karzinomen, PIN, ASAP sowie ASAP und PIN ist aufgeschlüsselt nach der Zahl der Entnahmeorte pro Stanzserie in Abbildung 7 dargestellt. Die Darstellung zeigt, dass die Häufigkeit des Nachweises von ASAP und PIN mit der Zahl der untersuchten Entnahmeorte ansteigt. Tabelle 6 zeigt die Häufigkeiten eines ASAP-Nachweises im Vergleich zu PIN, PIN/ASAP und Karzinom-Diagnosen. Die Zahl der gefundenen ASAP-Herde pro Stanzserie ist im Vergleich zur Zahl der untersuchten Entnahmeorte in Abbildung 8 dargestellt. Auch hier zeigt sich, dass die Zahl der gefundenen ASAP-Herde mit der Zahl der Entnahmeorte ansteigt.

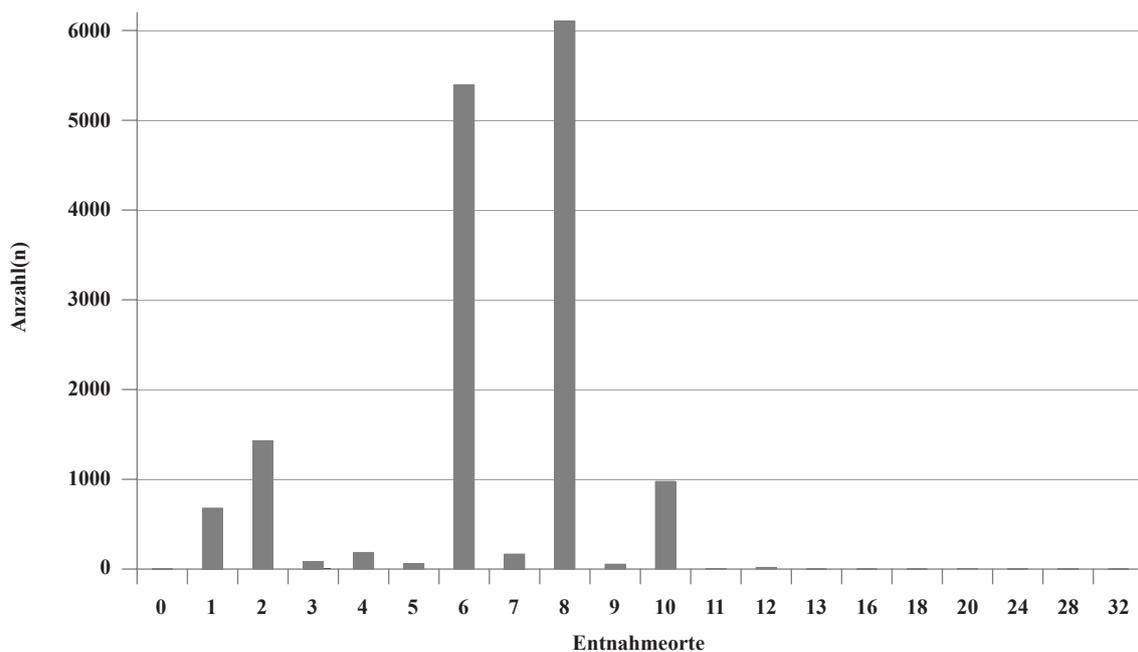


Abbildung 6: Anzahl der Entnahmeorte pro Stanzserie

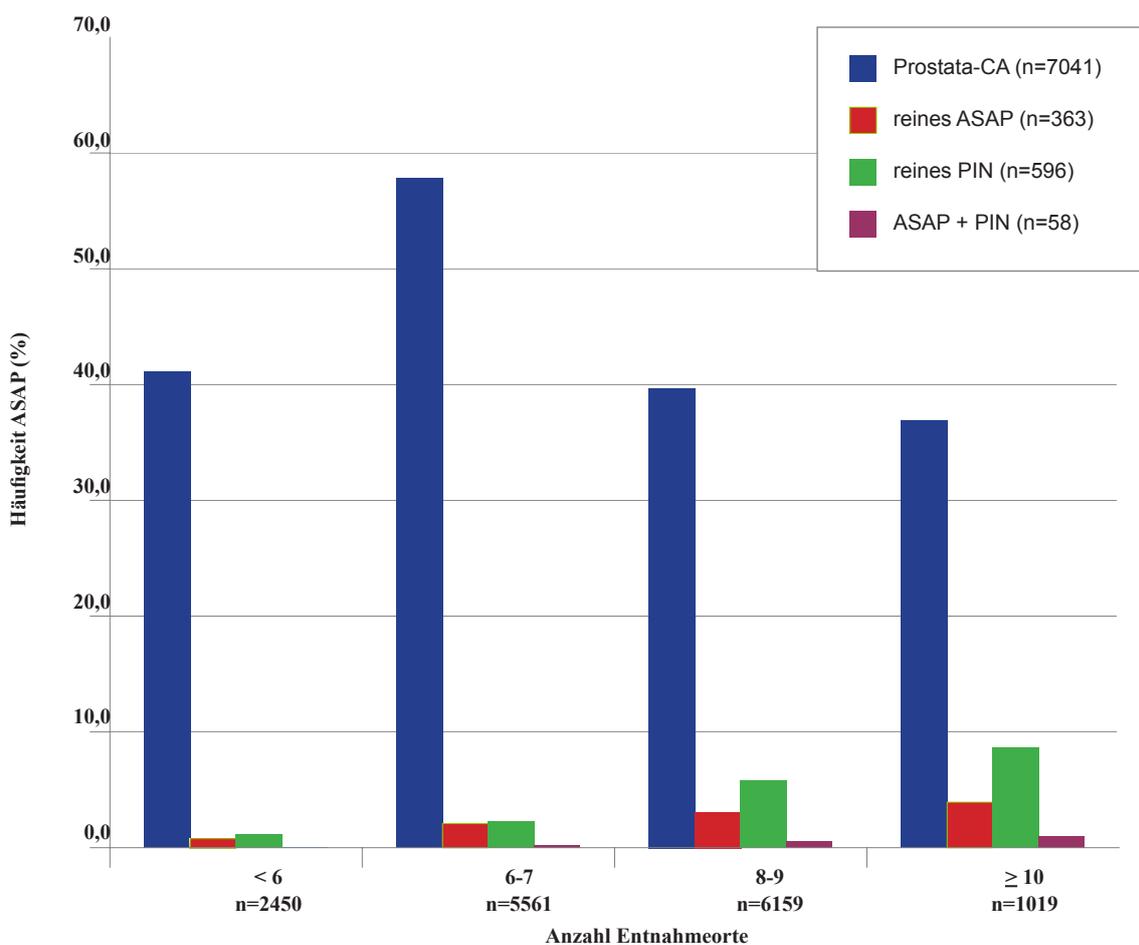


Abbildung 7: Häufigkeit von PIN, ASAP, ASAP+PIN, sowie Prostata-CA versus Zahl der Entnahmeorte pro Stanzserie

Tabelle 6:

Häufigkeit von PIN, ASAP, ASAP+PIN, sowie Prostata-CA versus Zahl der Entnahmeorte pro Stanzserie

Entnahmeorte (n)	Prostata-Ca %	Reines ASAP %	Reines PIN %	ASAP+PIN %	gesamt (n)
<6	41,1	0,8	1,1	0,0	2450
6-7	57,8	2,1	2,2	0,2	5561
8-9	39,7	3,1	5,8	0,6	6159
≥10	36,9	3,9	8,6	1,0	1019
gesamt (n)	7041	363	596	58	15189

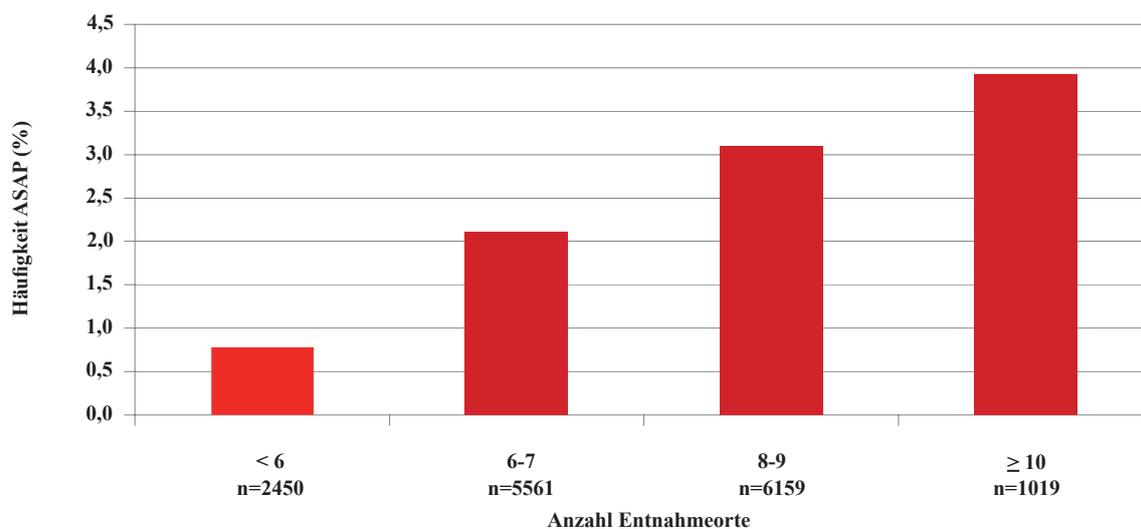


Abbildung 8: Häufigkeit von ASAP und Zahl der Entnahmeorte

3 ASAP-Häufigkeit 1995 bis 2007

Abbildung 9 (Tabelle 7) zeigt, dass der Anteil von Stanzen mit Nachweis einer ASAP im Laufe der Zeit geringgradig angestiegen ist. Diese Zunahme ist deutlich geringgradiger als die Zunahme von PIN-Nachweisen im gleichen Zeitraum. Die separate Betrachtung der Häufigkeitsentwicklung von ASAP, PIN und Karzinomnachweis über die Zeit in Stanzserien mit mehr als 8 Stanzen (Abbildung 10/Tabelle 8) und in Entnahmeserien mit weniger als 8 verschiedenen Entnahmeorten (Abbildung 10/Tabelle 8) macht deutlich, dass die Detektionsrate von ASAP und PIN von der Zahl der untersuchten Entnahmeorte abhängt. Darüber hinaus ist die Diagnostik aber auch sensitiver geworden. Auch innerhalb von Gruppen mit der gleichen Zahl von Entnahmeorten steigt die Häufigkeit von ASAP.

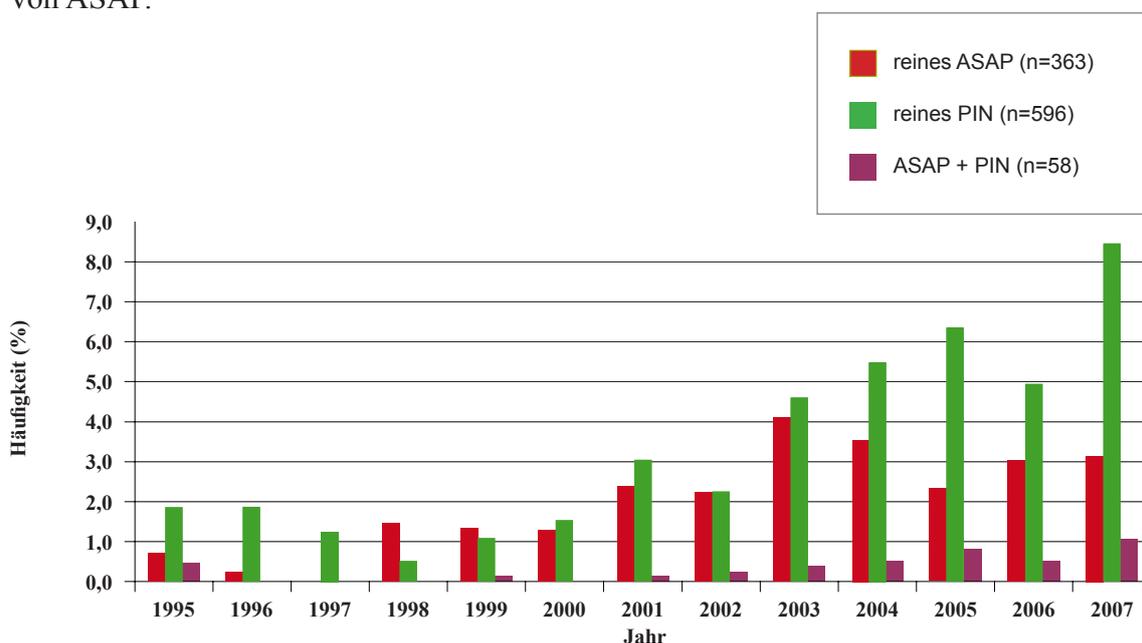


Abbildung 9: Anteil von Stanzen mit ASAP, PIN, ASAP+PIN

Tabelle 7:
Häufigkeit der Diagnosen von ASAP, PIN und ASAP+PIN in den Jahren 1995-2007

Jahr	Stanzserien (n)	ASAP %	PIN %	ASAP+PIN %
1995	431	0,7	1,9	0,5
1996	426	0,2	1,9	0,0
1997	797	0,0	1,3	0,0
1998	964	1,5	0,5	0,0
1999	821	1,3	1,1	0,1
2000	1236	1,3	1,5	0,0
2001	1506	2,4	3,1	0,1
2002	1297	2,2	2,2	0,2
2003	1606	4,1	4,6	0,4
2004	1578	3,5	5,5	0,5
2005	1245	2,3	6,3	0,8
2006	1578	3,0	4,9	0,5
2007	1703	3,2	8,5	1,1
gesamt (n)	15188	363	596	58

Tabelle 8:
Vergleich der Häufigkeitsentwicklung von Prostatakarzinom-, ASAP-, PIN-,
 ASAP+PIN-Diagnosen über die Jahre 1995-2007 in Bezug auf die Anzahl der Entnah-
 meorte

Jahr	Stanzserien (n)	Entnahmeorte	Ca %	ASAP %	PIN %	ASAP+PIN %
1995 bis 2000	3242	<8	48,3	0,9	1,0	0,1
	179	8	34,6	0,0	3,9	0,0
	18	>8	38,9	0,0	0,0	0,0
2000 bis 2005	3242	<8	49,3	2,2	2,5	0,1
	179	8	37,0	3,2	4,4	0,4
	18	>8	39,1	4,0	5,4	0,0
2005 bis 2007	1484	<8	69,9	2,2	2,6	0,3
	2263	8	44,2	3,0	8,2	0,9
	779	>8	36,5	3,7	9,9	1,4
gesamt (n)	15188		7040	363	596	58

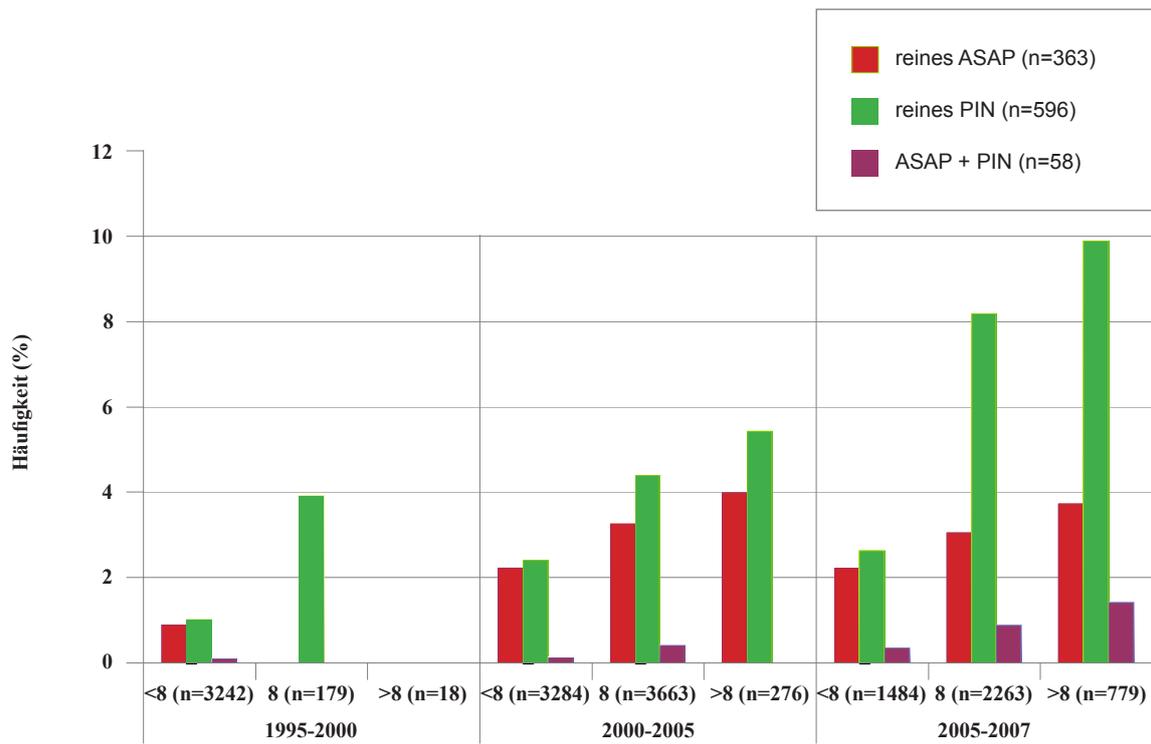


Abbildung 10: Häufigkeit von ASAP-, PIN- und ASAP+PIN-Diagnosen über die Jahre und die Anzahl der Entnahmeorte

4 Detaillierte Beschreibung der ASAP-Fälle

Insgesamt wurden in unserem Patientenkollektiv in 363 von 15190 Stanzserien eine ASAP gefunden (2,4%). Die Häufigkeit des ASAP-Nachweises lag in Erstbiopsien (292 von 12587/ 2,3%) etwas niedriger als in Zweitbiopsien. In 55 von 2050 Zweitbiopsien (2,7%) wurde eine ASAP gefunden. Diese Zahl war in Drittbiopsien ähnlich. Hier wurde eine ASAP in 10 von 432 Drittbiopsien (2,3%) gefunden. Die Häufigkeit des ASAP-Nachweises und die Ausdehnung der jeweils gefundenen ASAP (Nachweis in 1, 2, 3 oder mind. 4 verschiedenen Entnahmeorten) ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9:

Häufigkeit von ASAP der Stanzserien in initialen und späteren Biopsien Anzahl ASAP-positiv

Anzahl ASAP-positiv	1. Bx (n)	2. Bx (n)	3. Bx (n)	4. Bx (n)	5. Bx (n)
1	264	50	10	4	2
2	25	5	0	0	0
3	3	0	0	0	0
gesamt (n)	292	55	10	4	2

5 Bedeutung des Alters

Die Häufigkeit des Nachweises von ASAP, Karzinomen und PIN+ASAP in verschiedenen Altersgruppen ist in Tabelle 10, Abbildung 11 dargestellt. Die Darstellung zeigt, dass die Häufigkeit von ASAP mit dem Alter nicht ansteigt, im Gegensatz zur Situation bei Karzinomen.

Tabelle 10:
Anzahl von ASAP-, PIN-, PIN+ASAP- und Karzinom-Diagnosen in Altersgruppen

Alter	n	Prostat-CA (%)	PIN (%)	ASAP (%)	PIN+ASAP (%)
<60	2853	46,8	3,3	2,3	0,5
60-65	3074	48,5	3,8	2,2	0,4
65-70	3261	49,3	4,3	2,9	0,3
≥70	3393	50,4	3,4	1,9	0,1
gesamt (n)	12581	6143	468	292	41

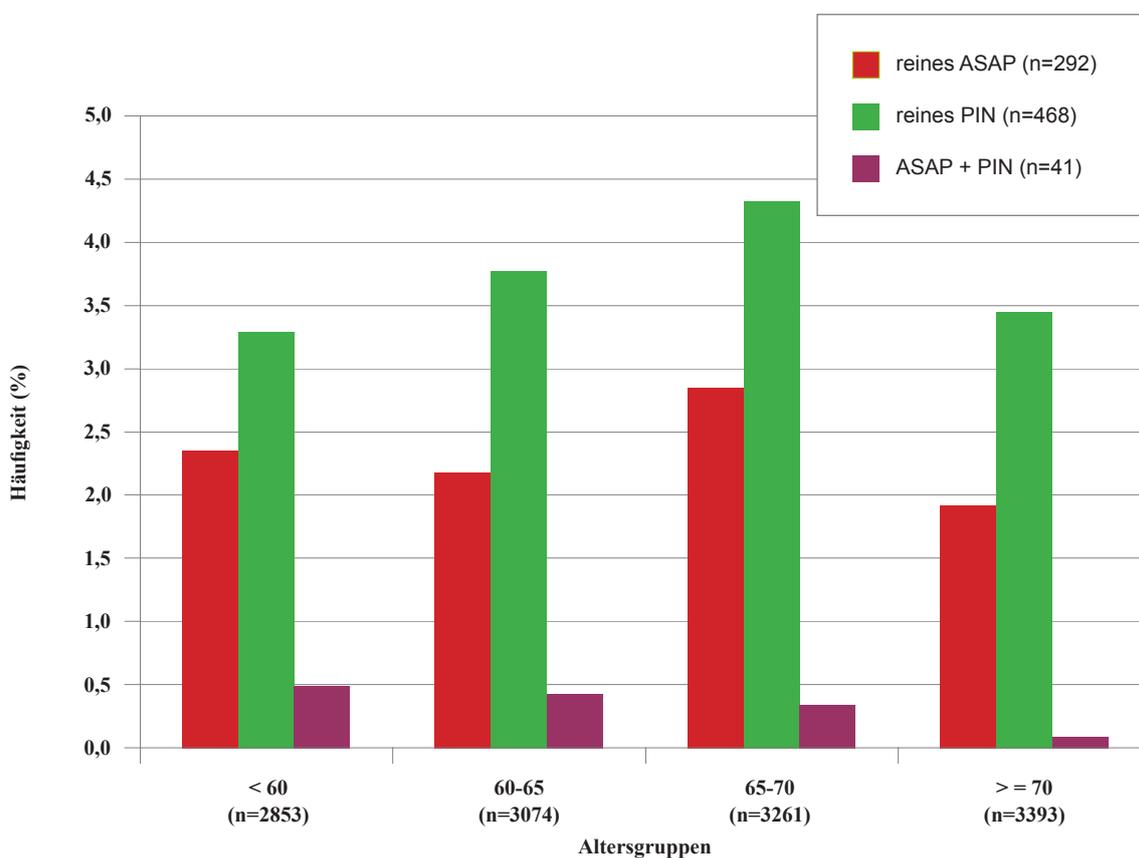


Abbildung 11: Häufigkeit von ASAP-, PIN- und PIN+ASAP-Diagnosen in Altersgruppen.

6 Prognose

6.1 Prognose nach ASAP-Nachweis

Die für alle Betroffenen entscheidende Frage nach dem Nachweis einer ASAP in einer Prostatastanzbiopsie ist die Prognose dieser Patienten bezüglich ihres Risikos, bereits ein Karzinom in sich zu tragen oder später an einem Karzinom zu erkranken. Um die Prognose von ASAP-Patienten abschätzen zu können wurden insgesamt 104 Patienten weiter ausgewertet, von denen nach dem Nachweis einer ASAP in mindestens einem Entnahmeort einer Stanzbiopsie im späteren Verlauf weitere Prostatastanzbiopsien zur Untersuchung kamen. Das für diese Untersuchung zur Verfügung stehende Patientenkollektiv umfasste 104 Patienten mit einer Verlaufsbiopsie nach ASAP, 10 Patienten mit zwei Verlaufsbiopsien nach ASAP, 4 Patienten mit drei Verlaufsbiopsien nach ASAP und 1 Patient mit 5 Verlaufsbiopsien nach ASAP. Bei insgesamt signifikantem Karzinomrisiko von Patienten, welche für eine Prostatastanzbiopsie ausgewählt werden, muss für eine Untersuchung der Prognose nach ASAP-Nachweis ein adäquates Kontrollkollektiv zur Verfügung stehen. Als Kontrollkollektiv dienten 1344 Patienten, welche in der ersten Biopsie einen Normalbefund (kein Karzinom, kein PIN, kein ASAP) und mindestens eine Verlaufsbiopsie aufwiesen. Bei diesen Patienten fand sich in der ersten Verlaufsbiopsie weiterhin ein Normalbefund bei 1010 Patienten (75,1%), ein PIN bei 58 Patienten (4,3%), eine ASAP (mit oder ohne PIN) bei 38 Patienten (2,8%) und ein Karzinom bei 238 Patienten (17,7%). Bei 104 Patienten mit ASAP fand sich in der ersten Verlaufsbiopsie bei 45 Patienten (43,3%) ein Normalbefund, bei 10 Patienten (9,6%) wiederum eine ASAP, bei 7 Patienten (6,7%) eine PIN (mit oder ohne ASAP) und bei 42 Patienten (40,4%) ein Karzinom. Der Vergleich von Patienten mit initialen Normalbefund und Patienten mit einem ersten ASAP in einer Biopsie ist in Abbildung 12 dargestellt. Insgesamt 25 Patienten unseres ASAP-Kollektivs hatten im weiteren Verlauf eine dritte Biopsie, welche am Institut für Pathologie am UKE zur Untersuchung gelangte. 10 dieser Patienten wurden in der Zweitbiopsie eine ASAP nachgewiesen. Von diesen hatten 2 (50%) in der Drittbiopsie einen Normalbefund, 1 (25%) wiederum eine ASAP (mit oder ohne PIN), 0 (0%) eine alleinige PIN und 1 (25%) ein Karzinom. 11 Patienten mit einem Normalbefund in der Zweitbiopsie (nach ASAP in der Erstbiopsie) hatten in der dritten Biopsie 5 (45,5%) einen Normalbefund, 2 (18,2%) eine alleinige PIN, 1 (9,1%) eine ASAP (mit oder ohne PIN) und 3 Patienten (27,3%) ein Karzinom. Interessant ist nun die Frage, ob sich innerhalb der Gruppe der Patienten mit ASAP-Nachweis in der Erstbiopsie besondere Risikokonstellationen identifizieren lassen. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wird deshalb weiter geklärt, ob die Lokalisation der ASAP bzw. die Ausdehnung der ASAP eine prognostische Bedeutung zukommt.

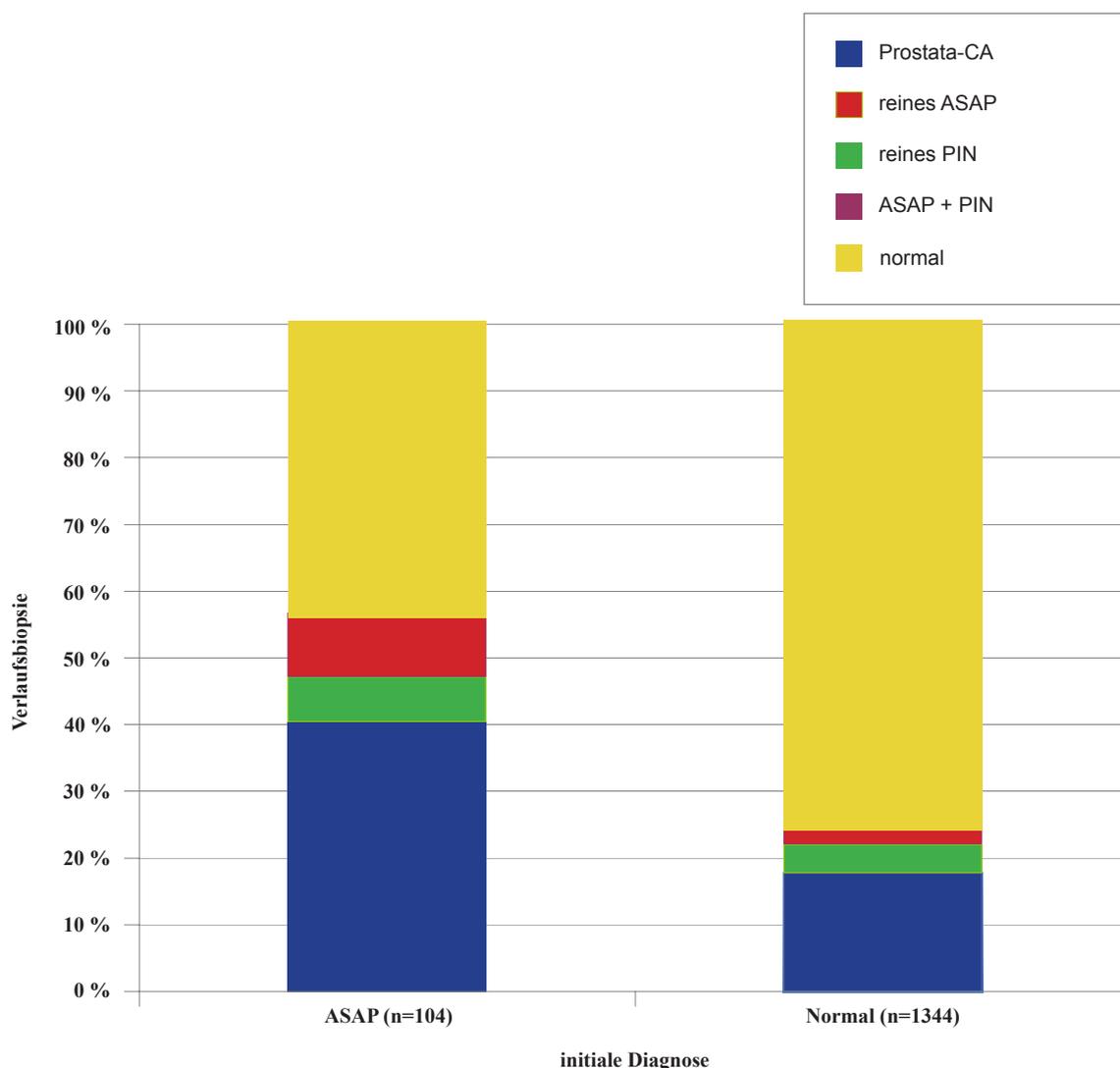


Abbildung 12: Verlaufsdignose bei Patienten mit ASAP und Normalbefund

6.2 Prognostische Bedeutung der Zahl der ASAP-Lokalisationen (ASAP-befallene Entnahmeorte)

Von den 104 Patienten mit ASAP, von denen weitere Verlaufsbiospien am Institut für Pathologie des UKE untersucht worden sind, hatten in der ersten Biopsie 94 Patienten (90,4%) einen befallenen Entnahmeort, 9 Patienten (8,7%) zwei befallene Entnahmeorte und 1 Patient (1,0%) drei befallene Entnahmeorte. Die Befunde dieser Patienten in der Verlaufsbiospie sind aufgeschlüsselt auf die Zahl der ASAP-befallenen Entnahmeorte in der Erstbiopsie in Abbildung 13 dargestellt. Die statistische Analyse zeigte jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zahl der Entnahmeorte und einem erhöhten Karzinomrisiko ($p=0,1987$).

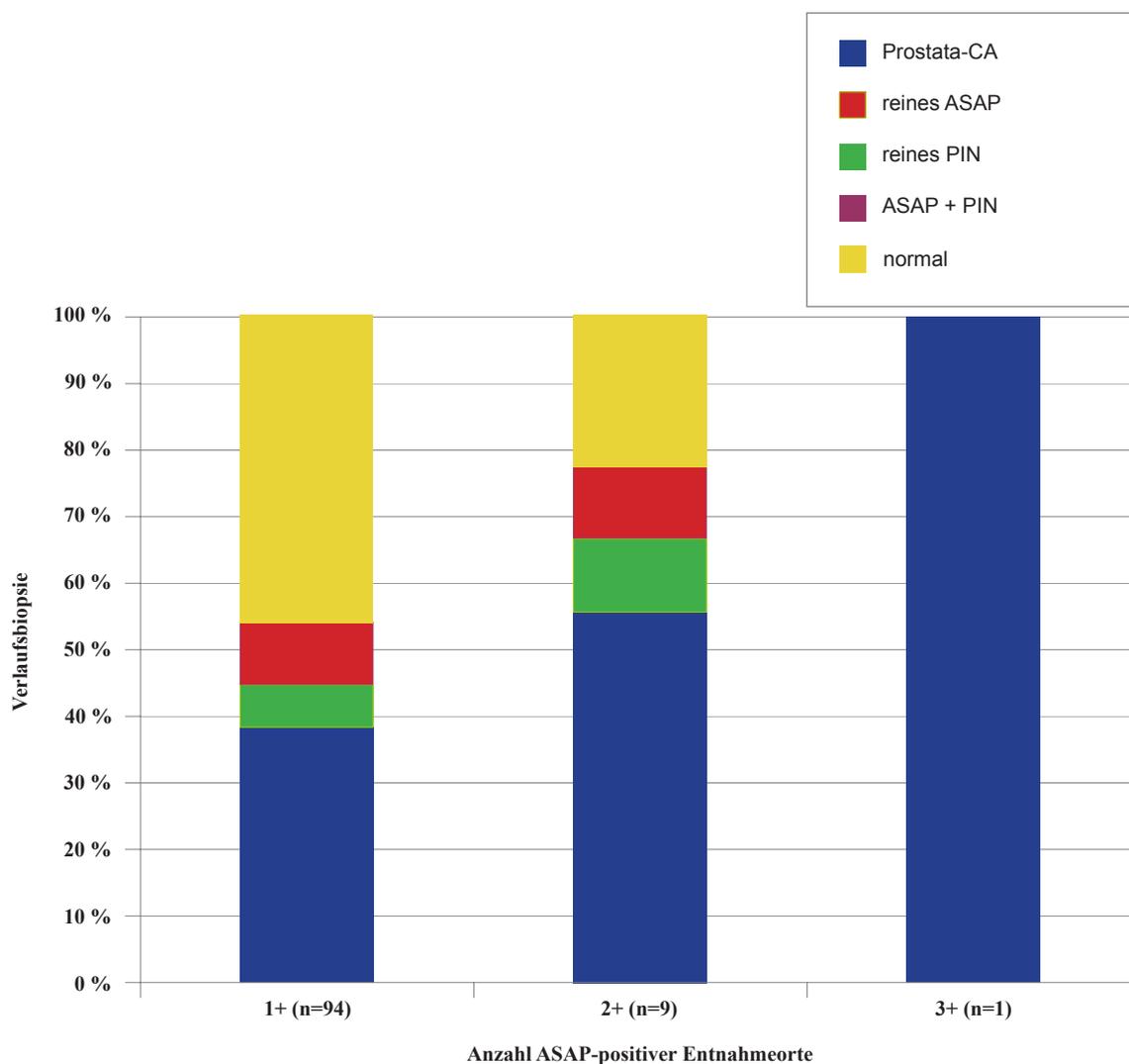


Abbildung 13: Zahl der ASAP-befallenen Entnahmeorte der Erstbiopsie im Vergleich zur Diagnose der Verlaufsbiose.

6.3. Prognostische Bedeutung des Alters bei Patienten mit ASAP-Nachweis

Die 104 Patienten mit ASAP-Nachweis in der Erstbiopsie wurden nach dem Alter bei PIN-Diagnose in drei Gruppen eingeteilt: Patienten jünger als 60 Jahre, 60 – 70jährige Patienten, Patienten älter als 70 Jahre. Der Vergleich der Nachweise von PIN, ASAP, ASAP und PIN und Karzinomen in der Verlaufsbiose Patienten unterschiedlicher Altersgruppen ist in Abbildung 14 dargestellt. Dabei zeigt sich, dass die Karzinomwahrscheinlichkeit mit dem Alter geringgradig aber nicht signifikant ansteigt ($p=0,4131$).

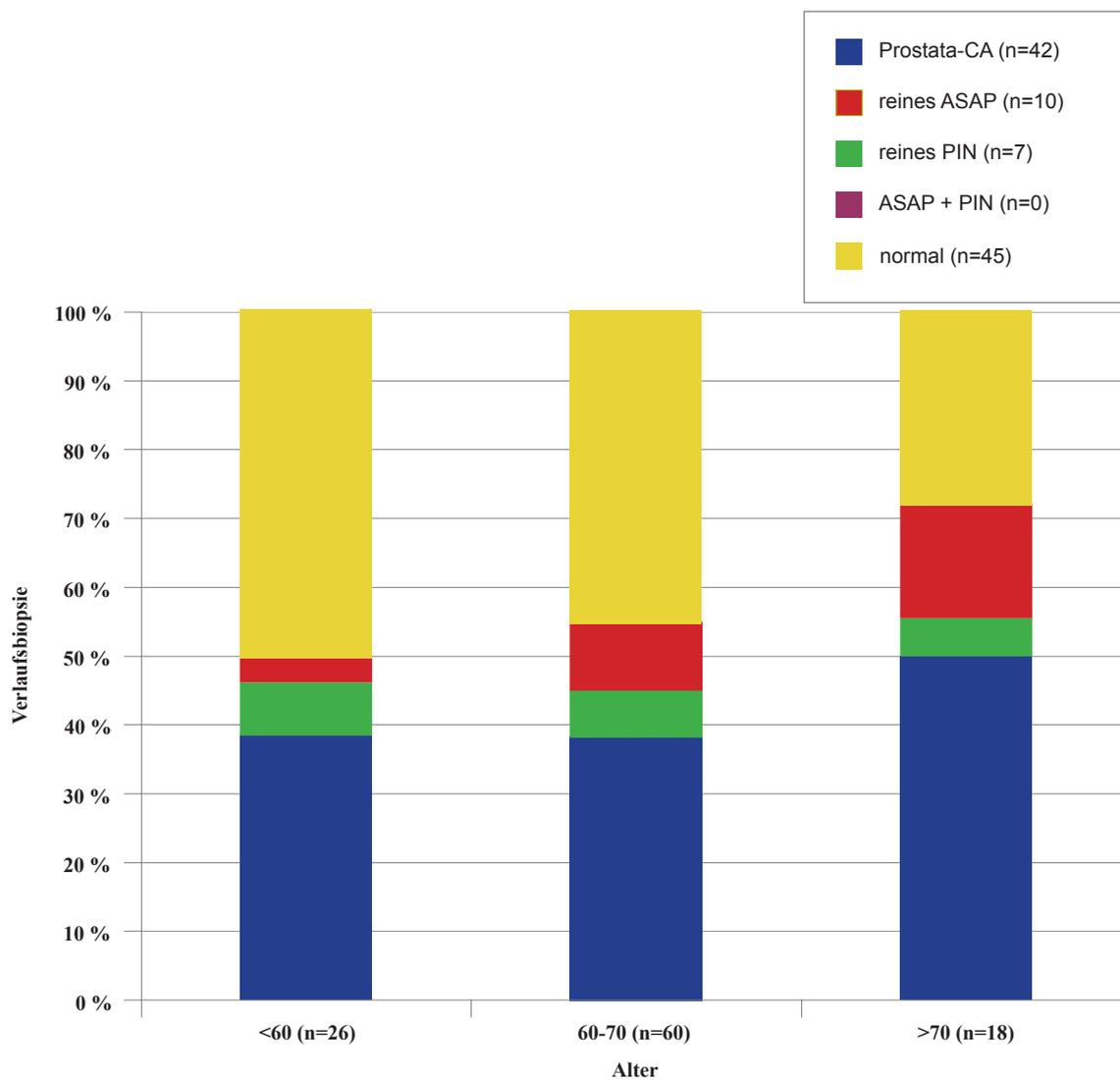


Abbildung 14: Prognostische Bedeutung des Alters für PIN-, ASAP-, PIN+ASAP- und Karzinom-Diagnosen in der Verlaufsbiose

7 Nachbeurteilung von ausgewählten histologischen Präparaten

Die Befunde unseres pathologischen Reviews sind in Tabelle 11 (ASAP mit Karzinom in der Folgebiopsie) und in Tabelle 12 (ASAP ohne Karzinomnachweis in der Folgebiopsie) dargestellt. Insgesamt konnte bei 15 von 66 (23%) danach untersuchten Biopsien eine eindeutige Diagnose gestellt werden, wobei diese bei 5 (7,6%) Normalbefund hieß, bei 10 (15%) Karzinom. Dabei war der Unterschied zwischen der Gruppe mit karzinomhaltigen Verlaufsbiopsien (8 von 32 (25%) Karzinome) und der Gruppe der Patienten mit karzinomfreien Nachbiopsien (2 von 34 (6%) Karzinome) signifikant ($p=0,026$). Bei 29 (44%) Biopsien wurde die Diagnose ASAP mit hochgradigem Karzinomverdacht (ASAP+) und bei 21 (32%) Biopsien die Diagnose ASAP gestellt. Eine Biopsie (1,5%) wurde als HGPIN nachbeurteilt. Dabei gab es einen deutlichen Unterschied zwischen der Gruppe mit karzinomhaltigen Verlaufsbiopsien (8 von 32 (25%) Karzinome) und der Gruppe mit karzinomfreien Nachbiopsien (2 von 34 (6%) Karzinome). Die Folgebiopsien unserer Patienten wurden nicht systematisch nachbeurteilt. Ein exemplarisch komplett nachbeurteilter Fall aus der Gruppe der ASAP mit negativer Verlaufsbiopsie zeigte allerdings in der ASAP-Biopsie einen von Prof. Sauter als eindeutiges Karzinom beurteilten Herd. In den 8 Stanzbiopsien der Folgebiopsie (welche ebenfalls alle negativ beurteilt wurden) fanden sich zwei weitere kleine Karzinomherde, welche bei der ursprünglichen Diagnose übersehen worden waren. Die Befunde dieses Falles sind in Abbildung 15 (ursprüngliches ASAP) und Abbildung 16 (Karzinom in der Folgebiopsie) dargestellt.

Tabelle 11:
Auswertung der Nachbeurteilung von ASAP mit Karzinom in der Nachfolgebiopsie

Erstdiagnose (n)	Nachfolgebiopsie (n)	Nachbeurteilung ASAP	Anzahl (n)
ASAP (32)	Karzinom (32)	Karzinom	8
		HGPIN	1
		ASAP+*	13
		ASAP**	8
		Normal	2

*ASAP+: ASAP mit hochgradigem Karzinomverdacht

**ASAP: ASAP mit geringem Karzinomverdacht

Tabelle 12:
Auswertung der Nachbeurteilung von ASAP mit Normalbefund in der Nachfolgebiopsie

Erstdiagnose (n)	Nachfolgebiopsie (n)	Nachbeurteilung ASAP	Anzahl (n)
ASAP (34)	Normalbefund (34)	Karzinom	2***
		ASAP+*	16****
		ASAP**	13
		Normal	3

*ASAP+: ASAP mit hochgradigem Karzinomverdacht

**ASAP: ASAP mit geringem Karzinomverdacht

*** In der Rebiopsie wurden bei einem Fall nur 2 Paraffinblöcke mit jeweils 4 Stenzen angefertigt.

****Zwei der ASAP+ zeigen in der Re-Befundung der Nachfolgebiopsie ein Karzinom.

Beispiele von ASAPs welche im Review-Prozess als Karzinom interpretiert wurden sind in den Abbildungen 17 und 18 dargestellt. Beispiele von auch in der Nachbeurteilung als ASAP qualifizierten Befunden sind in den Abbildungen 19 und 20 zu sehen. Die Abbildungen 21 und 22 zeigen Beispiele von ASAPs, welche bei der Nachbeurteilung als tumorfrei und ohne Karzinomverdacht interpretiert wurden. Es handelt sich dabei im Wesentlichen um den Befund einer partiellen Atrophie (Abbildung 22) bzw. einer atypischen adenomatösen Hypoplasie (Abbildung 21).

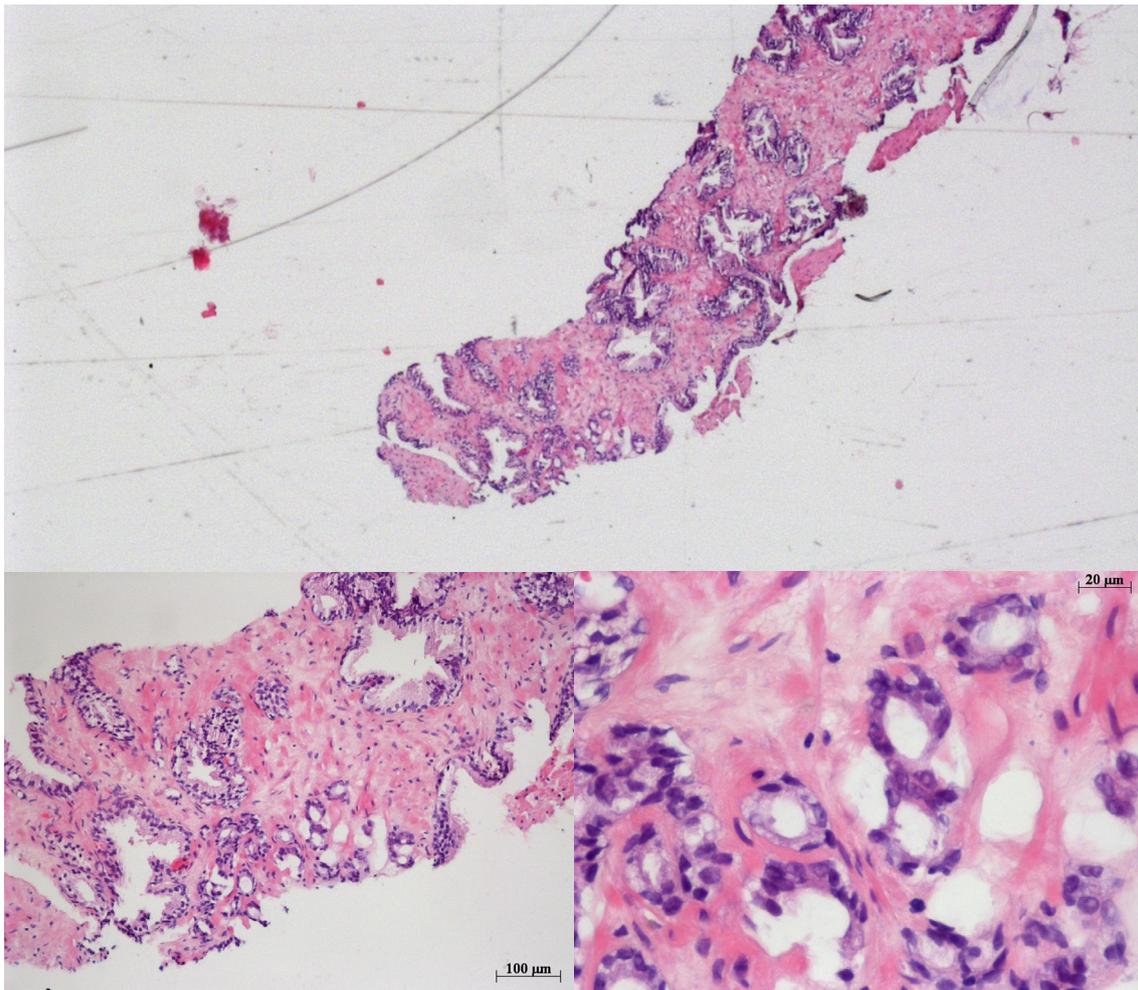


Abbildung 15: Ursprüngliche Diagnose ASAP, nach Review kleine CA-Herde gesehen.

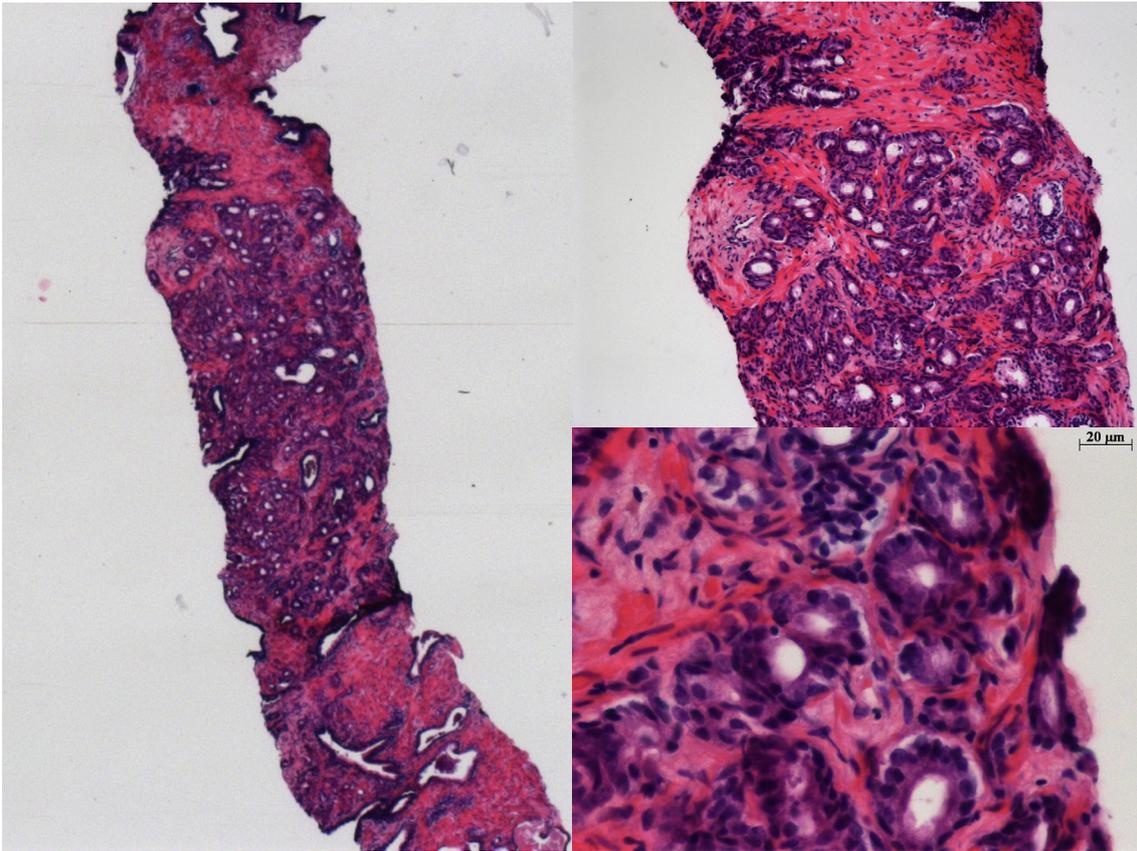


Abbildung 16: Karzinom in der Folgebipsie

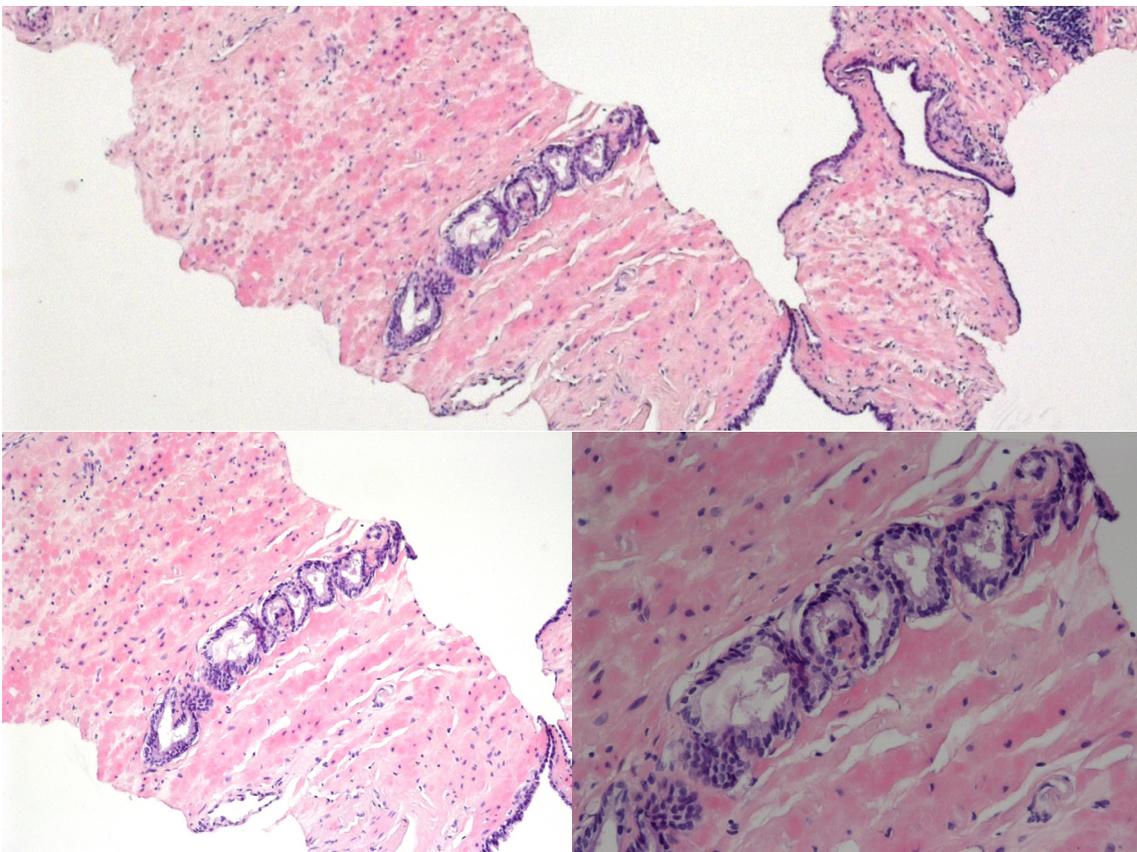


Abbildung 17: ASAP welches im Review-Prozess als Prostata-CA interpretiert worden ist.

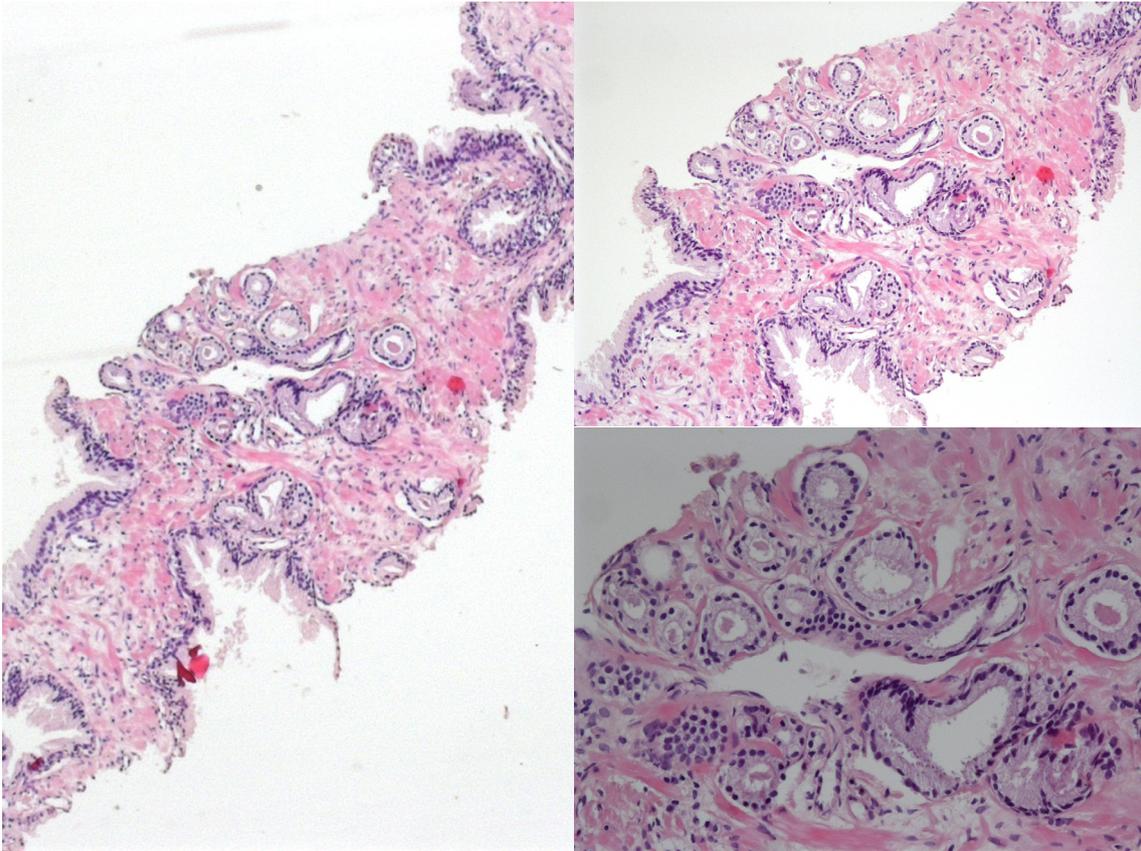


Abbildung 18: ASAP welches im Review-Prozess als Prostata-CA interpretiert worden ist.

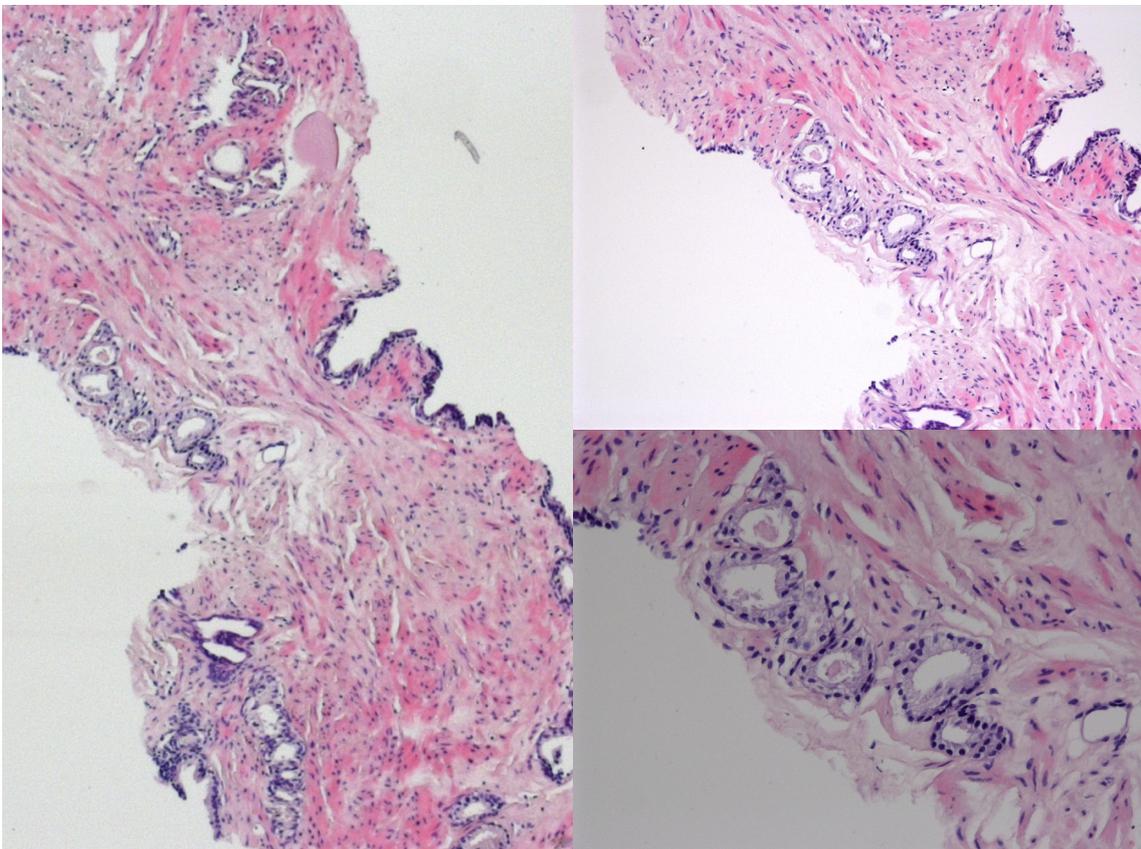


Abbildung 19: ASAP welches im Review-Prozess als ASAP interpretiert worden ist.

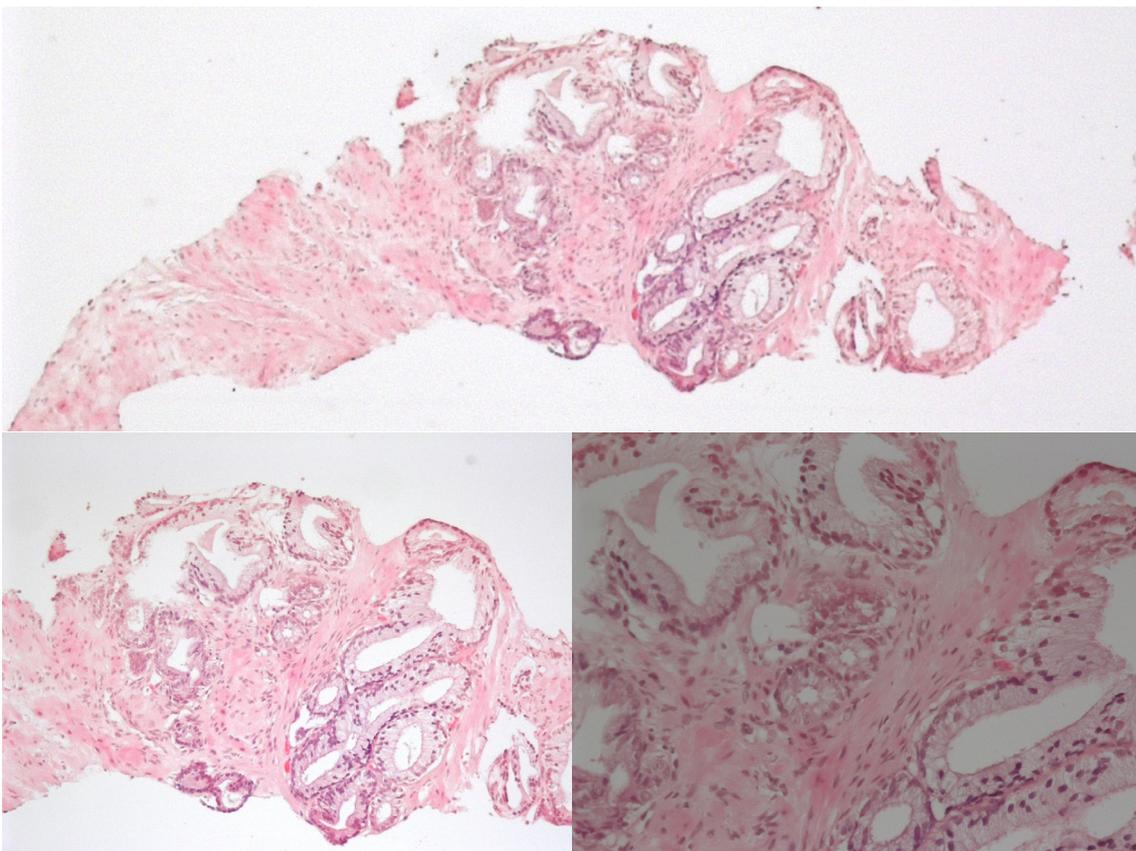


Abbildung 20: ASAP welches im Review-Prozess als ASAP interpretiert worden ist.

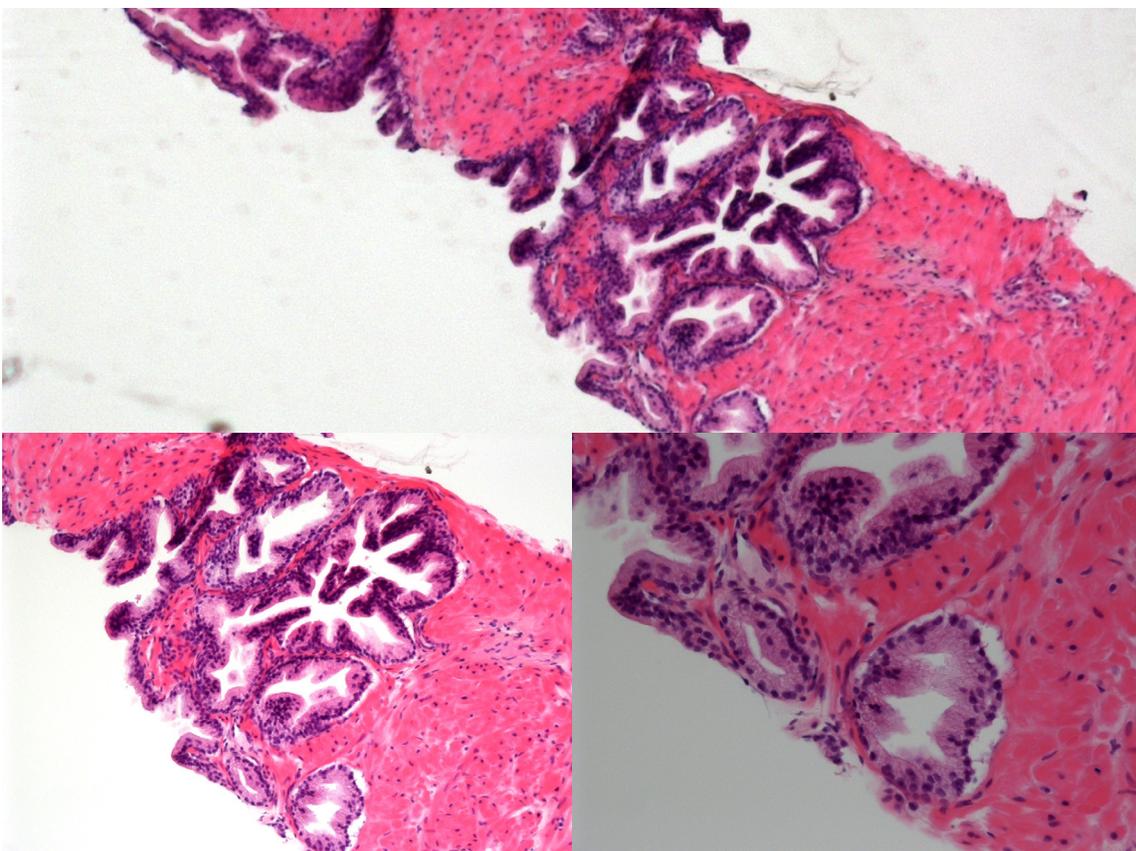


Abbildung 21: tumorfrei, Adenomatöse Hypoplasie

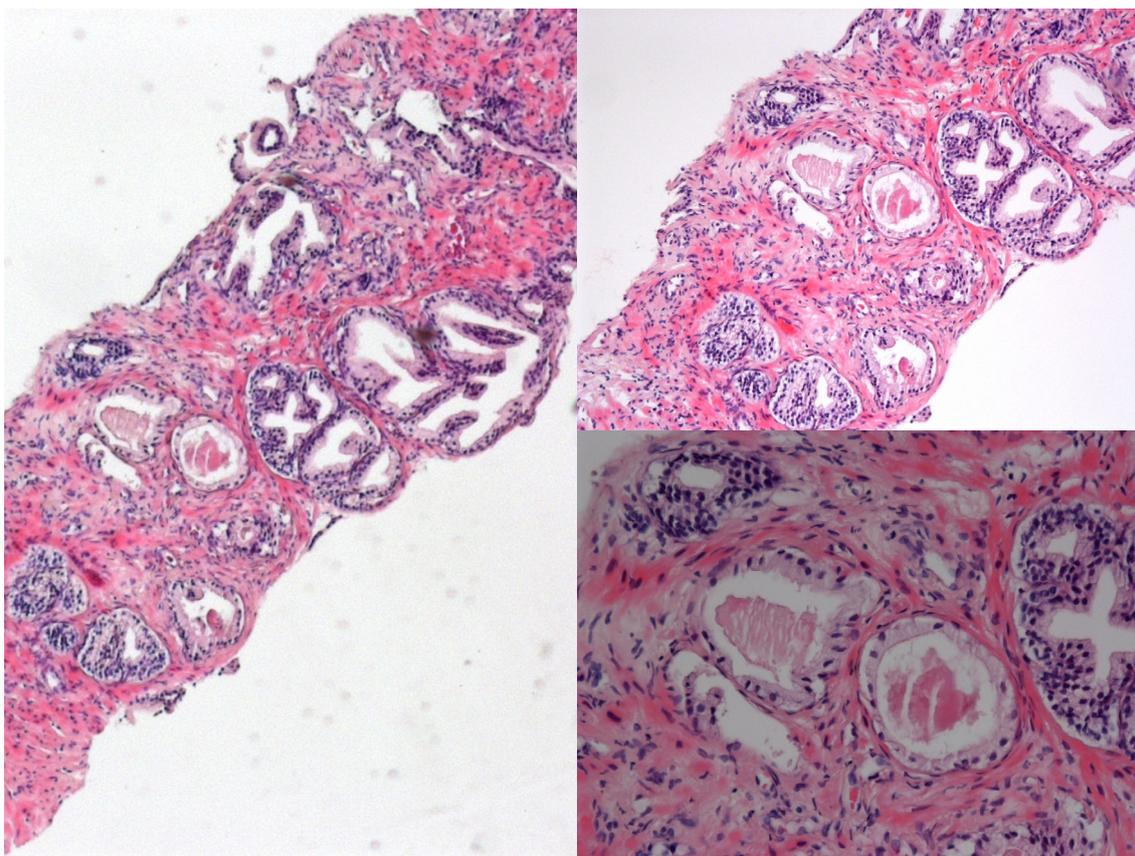


Abbildung 22: tumorfrei, partielle Atrophie

Die Gründe, welche bei der ursprünglichen Diagnose eine eindeutige Karzinom- bzw. Normal- bzw. PIN-Diagnose unmöglich gemacht haben dürfte sind in Tabelle 13 dargestellt. Unterschieden werden die Kategorien Erfahrungsmangel, Befund auf Stufen-Schnitten nicht mehr nachweisbar und ungenügende Qualität der Immunhistochemie.

Tabelle 13:
Verteilung der Ursachen für suboptimale Diagnose

Diagnose nach Nachbeurteilung	Ursache für suboptimale Diagnose	Anzahl (n)
Karzinom (10)	Erfahrungsmangel	6
	IHC-Versager	4
	Stufen-Schnitt suboptimal	1
ASAP+ (28)	Erfahrungsmangel	1
	IHC-Versager	24
	Stufen-Schnitt suboptimal	3
Normal (5)	Erfahrungsmangel	5
	IHC-Versager	0
	Stufen-Schnitt suboptimal	0

V Diskussion

Der Begriff ASAP (atypical small acinar proliferation = ASAP) wurde erstmals von Iczkowski et al 1997 (32) vorgeschlagen. Der Begriff ASAP steht nicht für eine bestimmte Entität sondern reflektiert eine diagnostische Unsicherheit. Der Pathologe hält eine Veränderung für karzinomverdächtig, kann aber keine sichere Diagnose stellen. Die Kategorie ASAP beinhaltet gemäß der Literatur ganz verschiedene Läsionen wie z.B. high Grade-PIN, benigne Krebsnachahmer, reaktive Atypien sowie kleine Karzinomanteile, die für eine sichere Diagnose nicht hinreichend eindeutige Kriterien darstellen.

Die Diagnose „atypische Drüsenschläuche“ wird meistens unter folgenden Umständen gestellt:

- Atrophe Drüsen, die einige, aber nicht alle Karzinomkriterien erfüllen
- Atypische Drüsen am Rand eines Zylinders
- Atypische Drüsen im Bereich von mechanischen Artefakten (z.B. an der Präparatsspitze)
- Atypische Drüsen im Bereich einer ausgeprägten Entzündung
- Krebsverdächtige Wuchsform beim Fehlen von zytologischen Malignitätskriterien
- Wenige Drüsen mit fehlenden Basalzellen aber auch Fehlen von eindeutigen Malignitätskriterien
- Kleine zusammengelagerte Aggregate benigner „blasser“ Drüsen

Die Häufigkeit von ASAP beträgt in der Literatur ca. 3%, wobei der Wert zwischen 0,2 und 18,7 % schwankt (Tabelle 5). Wir haben im Rahmen unserer Arbeit im UKE eine Häufigkeit von 2,3% ermittelt, was im unteren Bereich der Daten aus der Literatur liegt. Immerhin stieg die Zahl in unserer Kohorte mit der Zahl der Stenzen pro Patient zwischen 2,3% und 2,7% (Tabelle 9) an.

Es ist offensichtlich, dass der Anteil „ASAP-Diagnosen“ wesentlich von der Erfahrung der involvierten Pathologen sowie von deren Spezialisierung und von der Sensitivität der Diagnostikverfahren abhängt. In Studien, in denen von Allgemeinpathologen gestellte ASAP-Diagnosen von erfahrenen Uropathologen nach beurteilt wurden, kam es in 5-14% der Fälle zur Diagnose einer benignen Läsion bzw. in 5-18% der Fälle zur Diagnose eines Karzinoms. (23, 32, 62, 33)

In einer Studie von Iczkowski et al (33) wurden retrospektiv 376 Patienten nach beurteilt, die von 1991 bis 1995 biopsiert wurden. Von diesen 376 Patienten wurden 295 Patienten mit der Diagnose ASAP für die Studie herausgesucht. Auch dieses Patientenkollektiv erhielt mindestens eine weitere Prostatastanzbiopsie im Verlauf. Die 295 ASAP-Diagnosen wurden von zwei Pathologengruppen nach beurteilt, den Pathologen der Mayo

Clinik und denen der UroCor. Die Studie unterteilt die ASAP-Diagnosen in drei Kategorien. ASAPB (B = benigne), ASAPS (S = suspicious for malignancy = verdächtig für eine Malignität), ASAPH (H = highly suspicious for malignancy = hochverdächtig für eine Malignität). Die 295 Fälle werden von den Pathologen der Mayo Clinic aufgeteilt: 21% ASAPB, 30% ASAPS und 49% ASAPH. Die Pathologen des UroCor stimmen in der Diagnosestellung für ASAPB in 74% der Fälle, für ASAPS in 50% der Fälle und für ASAPH in 67% der Fälle mit der Diagnose der Mayo Clinic überein. Insgesamt haben von den 295 Fällen 185 (63%) eine identische Diagnose erhalten. Dies unterstreicht die Subjektivität der Arbeit von Pathologen in diesem sensiblen Bereich.

Chan und Epstein (17) untersuchten 684 Biopsien, die in anderen Institutionen als Atypische Veränderungen diagnostiziert wurden. In 45% der ASAP Fälle wurde eine Karzinomdiagnose und in 16% eine definitiv benigne Diagnose gestellt.

Es zeigt sich, dass die Fälle, die initial als ASAP interpretiert werden, in der Nachbeurteilung durch erfahrene Uropathologen zu einem großen Anteil als Karzinom beurteilt werden.

Auch unsere eigene Untersuchung macht deutlich, dass spezifische uropathologische Expertise die Häufigkeit von ASAP-Diagnosen reduziert. Bei 8% von 66 nachbeurteilten ASAP wurde eine definitiv benigne und in 15% eine definitive Karzinomdiagnose an den vorhandenen Schnitten gestellt (Tabellen 11 und 12). Dabei war der Unterschied zwischen der Gruppe mit karzinomhaltigen Verlaufsbiopsien (25% Karzinome in der Nachbeurteilung) und der Gruppe der Patienten mit karzinomfreien Nachbiopsien (6% Karzinome in der Nachbeurteilung) deutlich.

Die eigenen Daten machen aber auch deutlich, dass neben der Erfahrung des Pathologen auch die technische Verarbeitung der Präparate für eindeutige Prostatadiagnosen von entscheidender Bedeutung ist. Bei 5 von 10 Fällen mit hochsuspekten karzinomverdächtigen Drüsen wurde die Läsion auf den für die immunhistochemische Analyse angefertigten tieferen Stufenschnitten nicht mehr gesehen, oder die Qualität der immunhistochemischen Untersuchung war für eine weitere Diagnosestellung ungenügend (Tabelle 13). Das heute am Institut für Pathologie des UKE vollzogene Verfahren zur Untersuchung von Stanzbiopsien verläuft aufgrund derartiger Erfahrungen wie folgt: In formalinhaltigen Röhrchen eingesandte Stanzen werden während der Einbettung in flüssiges Paraffin sorgfältig lang ausgestreckt und unter Anwendung eines „Stempels“ sanft auf die Kapseloberfläche angedrückt.

Eine parallele Anordnung der längs ausgerichteten Biopsien erleichtert die systematische Beurteilung der Stanzen deutlich.

Um evtl. notwendige immunhistochemische Untersuchungen durchzuführen werden für jede Stanze immer die folgenden Schnitte angefertigt:

- Stufe 1: Ein „oberflächlicher“ HE-gefärbter Schnitt, welcher 2 Serienschnitte des oder der Zylinder aufweist
- Stufe 2: Zwei Leerschnitte mit je 1-2 Serienschnitten auf zwei verschiedenen Objektträgern
- Stufe 3: Ein „tiefer“ HE-gefärbter Schnitt, welcher wiederum 2 Serienschnitte des oder der Zylinder aufweist
- Stufe 4: Im Falle eines unklaren Befundes werden zunächst die 2 beiseite gelegten Leerschnitte mit den Antikörpern AMACR und 34BE12 gefärbt

Sollten diese Färbungen nicht zu einer Klarheit führen und der Verlauf der bisherigen Stufenschnitte darauf hindeuten, dass die Läsion auf weiteren Stufenschnitten zumindest nicht deutlich kleiner wird, werden zusätzliche neue Stufenschnitte angefertigt und wie folgt gefärbt:

- Stufe 5: AMACR
- Stufe 6: 34BE12
- Stufe 7: p63
- Stufe 8: HE
- Stufe 9: 34BE12
- Stufe 10: p63
- Stufe 11: HE
- Stufen 12 bis 14: weitere Leerschnitte.

Nicht zuletzt angesichts der insgesamt eher großen Ausdehnung vieler früherer ASAPs unseres eigenen Kollektivs muss zwingend davon ausgegangen werden, dass ein hoher Prozentsatz dieser Fälle mit dem heute am UKE praktizierten Verfahren geklärt worden wäre.

Insgesamt ist also in 10 der 66 (6,6%) nachuntersuchten ASAP eine Karzinomdiagnose gestellt worden (Tabellen 11,12). Bei 5 (50%) war eine sichere Diagnose wegen schlechter Qualität der Immunhistochemie nicht möglich. Es darf davon ausgegangen werden, dass mit der heute üblichen Technik mind. 50% dieser Fälle als Karzinome hätten diagnostiziert werden können. In anderen Fällen wurde eine sichere Karzinomdiagnose aus Erfahrungsmangel verpasst.

Der in unserem Kollektiv zufällig identifizierte Fall eines in der Initialbiopsie als ASAP beurteilten Karzinoms, bei dem in der Folgebiopsie zwei kleine Karzinomherde ebenfalls verpasst worden waren, illustriert die Tatsache, dass das Nichtstellen einer eindeutigen Karzinomdiagnose ebenfalls eine für den Patienten fatale Angelegenheit sein kann, da auch in der Folgebiopsie keine Garantie dafür besteht, dass das Karzinom auch gefunden wird.

Insgesamt sprechen die Daten unserer ASAP-Nachuntersuchung deutlich zugunsten der derzeit am UKE praktizierten Spezialisierung in der Pathologie.

Die Bedeutung eines maximalen Aufwands bei der Prostatadiagnostik wird auch durch die Tatsache verdeutlicht, dass einige in der Nachbeurteilung als sichere Karzinome interpretierten Fälle auch in der Gruppe von ASAPs mit später negativer Verlaufsbiopsie zu finden waren. Das heißt, dass einige Karzinome in der ersten Biopsie nicht korrekt diagnostiziert worden waren und dass danach das Karzinom in der Rebiopsie nicht mehr getroffen wurde. Die „gesunden Rebiopsien“ wurden in dieser Studie nicht systematisch nachbeurteilt. In einem exemplarisch durchgemusterten Fall waren allerdings in 2 von 8 Entnahmeorten der als „tumorfrei“ befundenen Nachbiopsie kleine Karzinominfiltrate sichtbar. Weitere Nachbiopsien gibt es von diesem Patienten – zumindest am UKE nicht. Auch dieses Beispiel verdeutlicht die Tatsache, dass eine Diagnostik von Prostatastanzen durch „Allgemeinpathologen“ nicht im Interesse des Patienten liegt.

Die Zusammenfassung der Daten publizierter Studien zeigen ein Prostatakarzinomrisiko von ca. 40 % bei Patienten, bei denen vorher ein ASAP diagnostiziert wurde (Tabelle 5). Dabei variieren die Werte zwischen 17% und 70%. Diese Daten sprechen dafür, dass zumindest bei Patienten, bei denen eine aktive Therapie erwogen wird, eine zeitnahe Rebiopsie bei ASAP notwendig ist. Klinische Parameter scheinen bei der Entscheidung, ob eine Rebiopsie vorzunehmen ist, keine Rolle zu spielen. 9 von 10 Studien (35, 49, 58, 38, 24, 32, 33, 16, 52), bei denen die Frage gestellt wurde, ob der Serum-PSA-Wert für das Karzinomrisiko bei ASAP eine Rolle spielt, ergaben diesbezüglich ein negatives Resultat. Borboroglu et al (9) haben eine Studie durchgeführt, deren Aufgabe es war, Parameter herauszuarbeiten, die hilfreich für die Entscheidung wären, wann eine wiederholte Biopsie nach der Diagnose PIN oder ASAP durchzuführen ist. Borboroglu et al fanden in ihrer Studie einen Einfluss des PSA-Wertes, genau genommen der PSA Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-velocity). Es wurden drei PSA-Messungen innerhalb eines Jahres nach der Biopsiegewinnung durchgeführt, eine vor der initialen Biopsiegewinnung und eine danach. Im Schnitt war der Abstand zwischen der ersten Messung und der letzten $1,2 + 0,4$ Jahr. Bei einem PSA-Anstieg von im Schnitt $0,75$ ng/ml pro Jahr oder mehr, hatten 31 von 41 Patienten (76%) in der Verlaufsbiopsie ein Karzinom entwickelt. Von Patienten, deren PSA-Anstieg weniger als $0,75$ ng/ml pro Jahr betrug, entwickelten nur 27% ein Karzinom. Borboroglu et al empfehlen in ihrer Studie den PSA-Wert alle 6 Monate zu kontrollieren und bei einem Anstieg von bis zu $0,75$ ng/ml pro Jahr eine Rebiopsie durchzuführen.

Verschiedene Autoren haben vorgeschlagen die Kategorie ASAP zu unterteilen in eine Gruppe von „ASAP, vermutlich gutartig“ und „ASAP, vermutlich bösartig“. (28, 32, 33) Iczkowski et al (28, 32) haben die Unterteilung in ASAPB (B = benigne), ASAPS (S = suspicious for malignancy = malignitätsverdächtig) und ASAPH (H = highly suspicious for malignancy = hochmalignitätsverdächtig) vorgenommen und festgestellt, dass die Karzinomwahrscheinlichkeit sowohl bei ASAPB wie bei ASAPS und ASAPH sich um ca. 40% einpendelt.

Da auch bei „ASAP, vermutlich gutartig“ ein deutlich erhöhtes Karzinomrisiko vorliegt, empfehlen andere Autoren diese Unterscheidung nur in Ausnahmefällen vorzunehmen (20, 33, 63). Scattoni et al (63) stellten fest, dass eine Unterscheidung von ASAPB und ASAPH keine klinischen Konsequenzen nach sich zieht.

Gerade bei der Diagnose ASAP ist es sinnvoll zu wissen, an welcher Stelle eine ASAP-Diagnose gestellt wurde. Die Chance bei der Rebiopsie ein Karzinom zu diagnostizieren ist am Ort der initialen Biopsie deutlich höher als beispielsweise auf der Gegenseite. Verschiedene Studien haben die Chance, im gleichen Sextantenbereich ein Karzinom zu finden in welchem vorher ein ASAP diagnostiziert worden war, um 50% angegeben (48 bis 57%) (55, 33, 35, 2). Bei sehr detaillierten Studien von Park et al (55) und Allen et al (2) wurde die Lokalisation von Karzinomen nach einer initialen ASAP-Diagnose untersucht. Park et al (55) untersuchten 45 Männer, die Atypien in der Erstdiagnose aufwiesen. Von den 45 Männern hatten 51% in der Folgebiopsie ein Karzinom. Exemplarisch wurden 7 Patienten herausgesucht um die Lokalisation von ASAP mit der des Karzinoms übereinzustimmen. Alle dieser 7 Patienten hatten ASAP im linken Prostatalappen. 5 von 7 (71%) Fällen waren auf den linken Lappen begrenzt. 4 von 5 (80%) Patienten hatten die Karzinomherde in derselben Region wie die entdeckten ASAPs, 1 von 5 (20%) zumindest im angrenzenden Gebiet im linken Prostatalappen. Nur 2 von 7 (29%) waren im rechten Lappen lokalisiert.

Allen et al (2) untersuchten 149 Patienten. Bei 124 von 149 war die Lokalisation der ASAP bekannt. 45% (54 Patienten) der Fälle entwickelten im Verlauf ein Karzinom, davon hatten 46 Fälle initiale Atypien, auf einen Prostatalappen begrenzt. Bei den restlichen 8 Fällen waren die Atypien initial auf beide Prostatalappen verteilt. Die genaue Betrachtung der 46 Fälle, deren Atypien nur auf einen Lappen begrenzt waren, zeigt, dass in Verlauf 49% der Karzinome auf demselben Prostatalappen entstanden sind, von denen 85% in unmittelbarer Nachbarschaft lokalisiert waren. Auf der kontralateralen Seite bzw. den Regionen, die von der initialen Atypie weiter entfernt lagen, lag die Karzinomwahrscheinlichkeit bei 15%.

Aufgrund dieser Befunde wurde vorgeschlagen, im Falle von atypischen Drüsenschläuchen in einer Biopsie den befallenen Prostataabschnitt besonders ausgedehnt mit nachfolgenden Biopsien zu untersuchen und die ausgedehnte Untersuchung auch auf die

unmittelbar benachbarten Prostataabschnitte auszudehnen, während die übrigen Prostataabschnitte weniger ausgedehnt untersucht werden sollen (55, 2).

Nicht alle Urologen sind sich über die Bedeutung der ASAP-Diagnose im Klaren. In einer Studie von Park et al (55) wurde gezeigt, dass Urologen Patienten mit High Grade-PIN im Schnitt nach 10,6 Monaten erneut biopsierten, während die Diagnose ASAP eine Rebiopsie im Schnitt erst nach 23,8 Monaten hervorrief (55). Dieses Verhalten ist falsch, denn praktisch alle aktuellen Studien zeigen, dass das Krebsrisiko nach ASAP deutlich höher ist als nach PIN. Entsprechende Studien sind in Tabelle 5 dargestellt. Das Risiko eines Karzinomnachweises bei ASAP liegt bei ca. 40%. Auch in unserem Hamburger Kollektiv wurden 104 Patienten mit der ASAP-Diagnose, welche in den Jahren 1995 bis 2007 gestellt worden war, rebiopsiert. Bei 42 Patienten (40,4%) wurde in der ersten Verlaufsbiopsie ein Karzinom diagnostiziert (Abbildung 12).

Die häufige Unterschätzung der Bedeutung einer ASAP ist auch durch Studien reflektiert, die zeigen, dass nur bei gut 50% der Fälle mit ASAP eine Rebiopsie vorgenommen wird (32, 18, 24, 36, 62, 23). Eine Studie zeigte, dass selbst wenn eine Nachfolgebopsie vom Pathologen explizit vorgeschlagen worden war nur 60% der Patienten tatsächlich eine Rebiopsie erhielten. In einer anderen Studie hatte der Rebiopsie-Vorschlag des Pathologen gar keinen Einfluss (18, 42).

Diese Befunde sprechen gegen die Verwendung des Begriffs ASAP, welche allerdings von ca. der Hälfte der Uropathologen regelmäßig verwendet wird (20, 23). Die UKE-Pathologie bevorzugt im Falle atypischer Drüsen folgendes Vorgehen: Die Diagnose lautet „Kleiner Herd atypischer Drüsenschläuche“.

Zusammengefasst zeigen die Resultate dieser Studie, dass die Diagnose ASAP mit einem deutlichen Karzinomrisiko in der Folgebiopsie assoziiert ist (ca. 40%). Gleichzeitig wird deutlich, dass eine Rebiopsie nach ASAP existierende Karzinome nicht in jedem Fall zur Darstellung bringt. Pathologen müssen sich darüber im Klaren sein, dass die Diagnose ASAP auch im Falle einer baldigen Nachbiopsie nicht immer dazu führt, dass existierende Karzinome auch nachgewiesen werden. Es ist deswegen von größter Bedeutung, die Diagnose ASAP wenn immer möglich zu vermeiden und bereits bei der ersten Biopsie zu einer klaren Diagnose (Karzinom oder nicht Karzinom) zu gelangen. Unsere Befunde machen deutlich, dass dies durch eine hohe Spezialisierung und Erfahrung des befundenden Pathologen bei gleichzeitiger technischer Exzellenz am ehesten gewährleistet werden kann.

VI Zusammenfassung

Prostatakarzinome werden in praktisch 100% der Fälle durch Prostatastanzbiopsien diagnostiziert. Stanzbiopsien werden dann vorgenommen, wenn der PSA-Level über einen bestimmten Grenzwert liegt (z.B. 4µg/ml) oder einen auffallend raschen Anstieg aufweist. Die überwiegende Mehrzahl der Prostatabiopsien führt zu einem klaren Befund (Karzinom, kein Karzinom). Nur in ca. 2-5% der Fälle kommt es zu einem fraglichen Befund, welcher typischerweise als atypisches azinäres Proliferat (Atypical small acinar proliferation, ASAP) bezeichnet wird. Die Kategorie ASAP ist für Patienten und Urologen gleichermaßen unbefriedigend und führt meist zu einer zeitnahen Rebiopsie. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Bedeutung der Diagnose ASAP im Patientengut des Instituts für Pathologie des UKE zu klären und insbesondere der Frage nachzugehen, ob eine verbesserte Diagnostik die Zahl der ASAP-Fälle zugunsten von mehr eindeutigen Karzinom- oder Normaldiagnosen verringern könnte. Zu diesem Zweck wurden zusammen mit anderen Doktoranden zunächst das gesamte Prostatastanzbiopsiearchiv des UKE in einer Datenbank erfasst. Unter 15190 Prostatabiopsiestanzserien wurde in den Jahren 1995 bis 2007 insgesamt 363-mal die Diagnose ASAP gestellt. Diese Biopsien wurden für die Doktorarbeit verwendet. Die Häufigkeit von ASAP stieg mit der Zahl der Entnahmeorte (Stanzen) pro Biopsieserie an, von 0,8% von 2450 Biopsien mit weniger als 6 Entnahmeorten zu 3,9% von 1019 Biopsien mit mehr als 10 Entnahmeorten. Dementsprechend bestand (bei Tendenz zur Untersuchung mehrerer Entnahmeorte) in den letzten Jahren auch eine Zunahme der ASAP-Häufigkeit im Laufe der Zeit. 1,5% der 7478 Biopsien von 1995 bis 2002 hatten eine Diagnose ASAP, aber immerhin 3% von 7710 Biopsien von 2003 bis 2007. Die Diagnose ASAP war in allen Lokalisationen ungefähr gleich häufig anzutreffen und stieg nicht signifikant mit einem höheren Patientenalter an. Bei insgesamt 104 Patienten war es im weiteren Verlauf zu einer Folgebiopsie gekommen, wobei ein Karzinom in 40,4% der Fälle gefunden wurde. Insgesamt 66 dieser 104 Biopsien wurden histologisch nachbeurteilt. Nachbeurteilt wurden 32 Präparate, bei denen in der Folgebiopsie ein Karzinom diagnostiziert worden war und 34 Präparate, bei denen in der Folgebiopsie kein Karzinom diagnostiziert werden konnte. Insgesamt konnte bei diesen 66 danach untersuchten Biopsien eine eindeutige Diagnose gestellt werden, wobei diese bei 5 Normalbefund hieß und bei 10 Karzinom. Dabei war der Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit karzinomhaltigen Verlaufsbiospien (8 Karzinome von 32 (25%)) und der Gruppe mit karzinomfreien Nachbiopsien (2 Karzinome von 34 (6%)) signifikant ($p=0,026$).

Zusammengefasst zeigen die Resultate dieser Studie, dass die Diagnose ASAP mit einem deutlichen Karzinomrisiko in der Folgebiopsie assoziiert ist (ca. 40%). Gleichzeitig wird deutlich, dass eine Rebiopsie nach ASAP existierende Karzinome nicht in

jedem Fall zur Darstellung bringt. Pathologen müssen sich darüber im Klaren sein, dass die Diagnose ASAP auch im Falle einer baldigen Nachbiopsie nicht immer dazu führt, dass existierende Karzinome auch nachgewiesen werden. Es ist deswegen von größter Bedeutung, die Diagnose ASAP wenn immer möglich zu vermeiden und bereits bei der ersten Biopsie zu einer klaren Diagnose (Karzinom oder nicht Karzinom) zu gelangen. Unsere Befunde machen deutlich, dass dies durch eine hohe Spezialisierung und Erfahrung des befundenden Pathologen bei gleichzeitiger technischer Exzellenz am ehesten gewährleistet werden kann.

VII Abkürzungsverzeichnis

AMCR = Alpha-Methyl-Acyl-Coenzym-Razemase

ASAP = Atypical small acinar proliferation

ASAP+ = ASAP mit hohem Karzinomverdacht

ASAP+PIN = in einer Stanze sind sowohl ASAP wie auch PIN nachgewiesen

ASAPB = ASAP benigne

ASAPH = ASAP highly suspicious

ASAPS = ASAP suspicious for malignancy

ASRW = Altersstandartisierte Rate nach Weltstandard

BPH = Benigne Prostatahyperplasie

Bx = Biopsie

DRU = Digital-Rektale-Untersuchung

HE = Hämatoxylin-Eosin- Färbung

HGPIN = High-Grade-PIN

HMWCK = High Molecular Wight Cytoceratin

IHC = Immunhistochemie

PCa = Prostatakarzinom

PSA = Prostataspezifisches Antigen

UKE = Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

VIII Literaturverzeichnis

- 1) Aboussaly R, Tan N, Moussa A, Jones JS.;” Risk of prostate cancer after diagnosis of atypical glands suspicious for carcinoma on saturation and traditional biopsies J Urol. 2008 Sep; 180(3):911-4; discussion 914. Epub 2008 Jul 17.
- 2) Allen EA, Kahane H, Epstein JI; „Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnosis on initial prostate needle biopsy. “; Urology. 1998;52:803-807
- 3) Alsikafi NF, Brendler CB, Gerber GS, Yang XJ;“High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent atypia is associated with a higher incidence of cancer on subsequent needle biopsy than high-grade prostatic intraepithelial neoplasia alone.“; Urology. 2001 Feb;57(2):296-300.
- 4) Amin MM, Jeyaganth S, Fahmy N, Bégin L, Aronson S, Jacobson S, Tanguay S, Aprikian AG.; “Subsequent prostate cancer detection in patients with prostatic intraepithelial neoplasia or atypical small acinar proliferation”; Can Urol Assoc J. 2007 Sep;1(3):245-9
- 5) Aumüller G, Aust G, Doll A u.a.;Duale Reihe Anatomie(ISBN-10: 3131360410); Thieme, Stuttgart; Auflage: 1.(8. November 2006); 830-831.
- 6) Aus G, Damber JE, Khatami A, Lilja H, Stranne J, Hugosson J.;“Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate-specific antigen level: results of a prospective, randomized, population-based study“; Arch Intern Med. 2005 Sep 12;165(16):1857-61.
- 7) Babaian RJ, Dinney CP, Ramirez EI, Evans RB.;“ Diagnostic testing for prostate cancer detection: less is best.“; Urology. 1993 May;41(5):421-5.
- 8) C. Börgermann, H. Rübber: Früherkennung des Prostatakarzinoms. Dtsch Arztebl. (2006) 103(37):2399-2406.
- 9) Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling CL.;“Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. „; J Urol. 2001 Sep; 166(3):866-70.
- 10) David G. Bostwick, Junqi Qian, Cory Schlesinger ; „Contemporary pathology of prostate cancer „; Urol Clin N Am 30 (2003) 181–207
- 11) Bratslavsky G, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Voskoboynik D, Nazeer T, Mian BM.;“ PSA-related markers in the detection of prostate cancer and high-grade disease in the contemporary era with extended biopsy.“; Urol Oncol. 2008 Mar-Apr; 26(2):166-70. Epub 2007 Nov 26.
- 12) Brausi M, Castagnetti G, Dotti A, De Luca G, Olmi R, Cesinaro AM. “Immediate radical prostatectomy in patients with atypical small acinar proliferation. over treatment?”; J Urol. 2004 Sep;172(3):906-8; discussion 908-9.
- 13) Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH.;

- „Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen.“; J Urol. 1992 Mar;147(3 Pt 2):841-5. cancer“; Urology 1999;53: 351–355
- 17) Chan TY, Epstein JI; „Patient and urologist driven second opinion of prostate needle biopsies.“; J Urol. 2005;174:1390-1394
 - 18) Cheville JC, Reznicek MJ, Bostwick DG; ”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.” (Abstract); Am J Clin Pathol. 1997 dec; 108(6):633-40.
 - 19) Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, Ellis WJ, Marks LS, Fradet Y, Rittenhouse H, Groskopf J.: „PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome“ J. Urol 2008; 179: 1587–1592;
 - 20) Egevard L, Allsbrook WC, Jr, Epstein JI; „Current practice of diagnosis and reporting of prostate cancer on needle biopsy among genitourinary pathologists.“; Hum Pathol. 2006;37:292-297
 - 21) Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J.; „Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review.“; J Urol 2006;175(5):1605-12.
 - 22) Ellis, WJ, Brawer, MK.; “Repeat prostate needle biopsy: who needs it?” J Urol 1995 May; 153(5):1496-1498
 - 23) 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: 820-834
 - 24) Fadare O, Wang S, Mariappan MR.; “Practice patterns of clinicians following isolated diagnoses of atypical small acinar proliferation on prostate biopsy specimens.”; Arch Pathol Lab Med. 2004 may; 128(5):557-60.
 - 25) Filella X, Truan D, Alcover J, Gutierrez R, Molina R, Coca F, Ballesta AM.; “Complexed prostate-specific antigen for the detection of prostate cancer.“; Anticancer Res. 2004 Nov-Dec;24(6):4181-5.
 - 26) Ghafoori M, Varedi P, Hosseini SJ, Asgari M, Shakiba M.; “ Value of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in detection of prostate cancer in an Iranian population of men.“; Urol J. 2009 Summer;6(3):182-8.
 - 27) Girasole CR, Cookson MS, Putzi MJ, Chang SS, Smith JA Jr, Wells N, Oppenheimer JR, Shappell SB.; „Significance of atypical and suspicious small acinar proliferations, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implications for cancer detection and biopsy strategy.“; J Urol. 2006 Mar;175(3 Pt 1):929-33; discussion 933.
 - 28) Herranz Amo F, Verdú Tartajo F, Díez Cordero JM, Subirá Ríos D, Castaño González I, Moralejo Gárate M, Martínez Salamanca JI, Cabello Benavente R.; “Incidence and significance of “atypical acinar proliferation” in transrectal

- prostatic biopsies” (Abstract); *Actas Urol Esp.* 2004 jun;28(6):432-6.
- 29) Hoedemaeker RF, Kranse R, Rietbergen JB, Schröder, F.H., van der Kwast, T.H.; “evaluation of prostate needle biopsies in a population-based screening study the impact of borderline lesions”; *Cancer.* 1999 Jan 1;85(1):145-52..
- 30) R.M. Hoffman et al.: „Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. “ *J Natl Cancer Inst.*
- 31) Hugosson J, Aus G, Bergdahl S, Fernlund P, Frösing R, Lodding P, Pihl CG, Lilja H.; „Population-based screening for prostate cancer by measuring free and total serum prostate-specific antigen in Sweden.“; *BJU Int.* 2003 Dec;92 Suppl 2:39-43.
- 32) Iczkowski KA, Maclennan GT, Bostwick DG; “Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases.” *Am J Surg Pathol*, 1997 dec: 21 (12): 1489-9
- 33) Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS, Bassler IC, Kunnel BS, Orozco RE, and Bostwick DG; “Diagnosis of “suspicious for malignancy” in prostate biopsies: predictive value for cancer”; *Urology* 1998, 51:749–758.
- 34) Iczkowski KA, Cheng L, Qian J, Shanks J, Gadaleanu V, Bostwick DG, Ramnani DM; „ASAP is a valid diagnosis. Atypical small acinar proliferation. “; *Hum Pathol.* 1999 Dec; 30(12):1403-4.
- 35) Iczkowski KA, Bostwick DG.; „Criteria for biopsy diagnosis of minimal volume prostatic adenocarcinoma: analytic comparison with nondiagnostic but suspicious atypical small acinar proliferation.“; *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jan;124(1):98-107.
- 36) Iczkowski KA, Chen HM, Yang XJ, Beach RA.; “Prostate cancer diagnosed after initial biopsy with atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy is similar to cancer found on initial biopsy“; *Urology* 2002;60: 851–854
- 37) Ito K, Kubota Y, Yamamoto T, Suzuki K, Fukabori Y, Kurokawa K, Yamanaka H.;“ Long term follow-up of mass screening for prostate carcinoma in men with initial prostate specific antigen levels of 4.0 ng/ml or less.“; *Cancer.* 2001 Feb 15; 91(4):744-51.
- 38) Kobayashi T, Kamoto T, Nishizawa K, Mitsumori K, Ogura K, Ide Y.;“ Prostate-specific antigen (PSA) complexed to alpha 1-antichymotrypsin improves prostate cancer detection using total PSA in Japanese patients with total PSA levels of 2.0-4.0 ng/mL.“; *BJU Int.* 2005 Apr;95(6):761-5.
- 39) Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI; „High-Grade Prostatik Neoplasia with Adjacent Atypical Glands on Prostate Biopsy“; *Human Pathology*, 2001, April, Vol 32(4)389-395
- 40) Leite KR, Mitteldorf CA, Camara-Lopes LH.;“Repeat prostate biopsies

- following diagnoses of prostate intraepithelial neoplasia and atypical small gland proliferation.“ (Abstract); *Int Braz J Urol.* 2005 Mar-Apr; 31(2):131-6.
- 41) Luboldt HJ, Bex A, Swoboda A, Hüsing J, Rübber H; Early Detection Project Group of the German Urological Association.; „Early detection of prostate cancer in Germany: a study using digital rectal examination and 4.0 ng/ml prostate-specific antigen as cutoff.“; *Eur Urol.* 2001 Feb;39(2):131-7.
- 42) Maeda H, Arai Y, Okubo K, Aoki Y, Okada T, Maekawa S.;“ Value of the free to total prostate specific antigen ratio and prostate specific antigen density for detecting prostate cancer in Japanese patients.“ *Int J Urol.* 1998 Jul; 5(4):343-8.
- 43) Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM, Cancio AT, Desaulniers M, Ellis WJ, Rittenhouse H, Groskopf J.: “PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy” *Urology* 2007; 69: 532-535
- 44) Martin BJ, Finlay JA, Sterling K, Ward M, Lifsey D, Mercante D, Jainto JM, Martin L, Rayford W.;„Early detection of prostate cancer in African-American men through use of multiple biomarkers: human kallikrein 2 (hK2), prostate-specific antigen (PSA), and free PSA (fPSA).“; *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004;7(2):132-7.
- 45) Mettlin C, Chesley AE, Murphy GP, Bartsch G, Toi A, Bahnson R, Church P.; Association of free PSA percent, total PSA, age, and gland volume in the detection of prostate cancer.“; *Prostate.* 1999 May 15; 39(3):153-8.
- 46) Mian BM, Naya Y, Okihara K, Lopez FV, Troncoso P, Babaian RJ; “Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous negative extended multisite biopsy”; *Urology* 2002;60: 836–840
- 47) Miyakubo M, Ito K, Yamamoto T, Takechi H, Ohi M, Suzuki K.;“ Prostate-specific antigen: its usefulness in the era of multiple-core prostate biopsy.“; *Int J Urol.* 2009 Jun;16(6):561-5. Epub 2009 May 12.
- 48) Moon DG, Cheon J, Kim JJ, Yoon DK, Koh SK.;“ Prostate-specific antigen adjusted for the transition zone volume versus free-to-total prostate-specific antigen ratio in predicting prostate cancer.“; *Int J Urol.* 1999 Sep;6(9):455-62.
- 49) Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Mian BM.; Prognostik significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era”; *J Urol.* 2005 Jan;173(1):70-2
- 50) Montironi R, Scattoni V, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Bostwick DG, Montorsi F.; „Atypical Foci Suspicious but not Diagnostic of Malignancy in Prostate Needle Biopsies (Also Referred to as “Atypical Small Acinar Proliferation Suspicious for but not Diagnostic of Malignancy”)“; *Eur Urol.* 2006 Oct;50(4):666-74. Epub 2006 Aug 10.

- 51) Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, Davis JW, Troncoso P, Rittenhouse H, Babaian RJ: „PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: ...“ J Urol 2008; 179: 1804-1809.
- 52) O’ dowl GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW; „Analysis of repeat biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis.“; Urology 2000; 55:553
- 53) Okegawa T, Noda H, Nutahara K, Higashihara E.;, Comparisons of the various combinations of free, complexed, and total prostate-specific antigen for the detection of prostate cancer.“; Eur Urol. 2000 Oct;38(4):380-7.
- 54) Okihara K, Ukimura O, Nakamura T, Mizutani Y, Kawauchi A, Naya Y, Uchida M, Ogiwara T, Miki T.;“ Can complexed prostate specific antigen enhance prostate cancer detection in Japanese men?“; Eur Urol. 2004 Jul;46(1):57-64.
- 55) Park S, Shinohara K, Grossfeld GD, Carroll PR.; “Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy”; J Urol. 2001 may; 165(5):1409-14
- 56) Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, Horninger W, Taneja SS, Lepor H, Babaian R, Childs SJ, Stamey T, Fritsche HA, Sokoll L, Chan DW, Thiel RP, Cheli CD.;“Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial.“; J Urol. 2003 Nov;170(5):1787-91.
- 57) Ploussard G, Plennevaux G, Allory Y, Salomon L, Azoulay S, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, de la Taille A.;” High-grade prostatik intranepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation on initial 21-core extended biopsy scheme: incidence and implication for patient care”; World J Urol. 2009 Oct;27(5):587-92. Epub 2009 Apr 17.
- 58) Postma R, Roobol M, Schröder FH, Kwast TH; “Lesions predictive for prostatecancer in a screened population: first and second screening round findings”; The Prostate 61:260-266 (2004)
- 59) Raaijmakers R, Blijenberg BG, Finlay JA, Rittenhouse HG, Wildhagen MF, Roobol MJ, Schröder FH.;“ Prostate cancer detection in the prostate specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/ml: value of percent free prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness.“; J Urol. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2245-9.
- 60) Recker F, Kwiatkowski MK, Piironen T, Pettersson K, Goepel M, Tscholl R.;“ Free-to-total prostate-specific antigen (PSA) ratio improves the specificity for detecting prostate cancer in patients with prostatism and intermediate PSA levels.“; Br J Urol. 1998 Apr;81(4):532-8.
- 61) F. Recker; „Prostata-Spezifisches Antigen In der individuellen Krebsvorsorge und im Therapieverlauf“; Therapeutische Umschau. 63(2):135-41, 2006 Feb
- 62) Renshaw AA, Santis WF, Richie JP.; “Clinicopathological characteristics of

- prostatic adenocarcinoma in men with atypical prostate needle biopsies.”; *J Urol.* 1998 Jun; 159(6):2018-21
- 63) Scattoni V, Roscigno M, Freschi M, Briganti A, Fantini GV, Bertini R, Salonia A, Montorsi F, Rigatti P.; „Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies“ ; *Urology.* 2005 Nov;66 (5): 1043-7
- 64) Schoenfield L, Jones JS, Zippe CD, Reuther AM, Klein E, Zhou M, Magi-Galluzzi C; “The incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical glands suspicious for carcinoma on first-time saturation needle biopsy, and the subsequent risk of cancer.”; *BJU Int.* 2007 Apr;99(4):770-4. Epub 2007 Jan 16.
- 65) Schlesinger C, Bostwick DG;“Follow up of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small proliferation in a highly screened patient population”; *Mod Pathol.* 2003;16:169a
- 66) Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA.; „High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice.“; *Am J Surg Pathol.* 2005 Sep;29(9):1201-7.
- 67) Schröder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RC, Gosselaar C, Bangma CH, Roobol MJ.;“ Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics.”; *Eur Urol.* 2008 Mar;53(3):468-77. Epub 2007 Nov 5.
- 68) Shahrokh F Shariat, MD and Claus G Roehrborn, MD, FACS; „Using Biopsy to Detect Prostate Cancer“; *Rev Urol.* 2008 Fall; 10(4): 262–280.
- 69) Sözen S, Eskicorapci S, Küpeli B, Irkilata L, Altinel M, Ozer G, Uygur C, Alkibay T, Ozen H.;“ Complexed prostate specific antigen density is better than the other PSA derivatives for detection of prostate cancer in men with total PSA between 2.5 and 20 ng/ml: results of a prospective multicenter study.“; *Eur Urol.* 2005 Mar;47(3):302-7. Epub 2004 Dec 1.
- 70) Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC;”Family history and the risk of prostate cancer.” (Abstract); *Prostate.* 1990;17(4):337-47.;
- 71) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr.;“ Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter.“; *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2239-46.
- 72) Thompson IM, Ankerst DP; „Prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer“;; *CMAJ,* June 19, 2007, 176(13)
- 73) Yamamoto T, Ito K, Ohi M, Kubota Y, Suzuki K, Fukabori Y, Kurokawa K, Yamanaka H.;“ Diagnostic significance of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in men with prostate-specific antigen levels of 4 NG/ML or less.“; *Urology.* 2001 Dec; 58(6):994-8.

- 74) Yeniyol CO, Bozkaya G, Cavuolu A, Arslan M, Karaca B, Ayder AR.;“ The relation of prostate biopsy results and ratio of free to total PSA in patients with a total PSA between 4-20 ng/mL.“; *Int Urol Nephrol.* 2001; 33(3):503-6.
- 75) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. und das RKI (2008), *Krebs in Deutschland 2003 – 2004 Häufigkeiten und Trends.* 6. überarbeitete Auflage, Berlin, S.71-74
- 76) Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt, Heft 36 *Prostataerkrankungen*, Januar 2007 Berlin, ISBN 978-3-89606-177-5, S. 7-15
- 77) Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.; *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*; Version 1.00-September 2009, S.9-15, 18-30
- 78) American Cancer Society www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_2_2X_What_causes_prostate_cancer_36.asp?sitearea (besucht am 12.2.2010, 15.15h)
- 79) Deutsche Krebsgesellschaft: www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_prostatakrebs_symptome,108274.html (besucht am 12.2.2010, 14.00h)
- 80) Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum: http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/behandlung-abwarten.phpnach_welchem_Zeitraum (besucht am 12.2.2010, 14.30h)
- 81) Laborlexikon; <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/p/Prostata-spezifisches-Antigen.htm> (besucht am 12.2.2010, 16.00h)
- 82) Inkontinenz Selbsthilfe e.V: <http://inkontinenz-selbsthilfe.com/html/prostata.html> (besucht am 14.03.2010, 13.00h)
- 83) Meißner T; „Taxan-Therapie verlängert das Leben von Männern mit Prostata-Ca“; *Ärzte Zeitung.de* 12.07.2004: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/krebs/prostatakrebs/article/313907/taxan-therapie-verlaengert-leben-maennern-prostata-ca.html> (besucht am 14.03.2010, 13.30h)

IX Danksagung

Herzlicher Dank geht an meinen Doktorvater **Herrn Prof. Dr. med. Guido Sauter**, leitender Arzt des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, für die Bereitstellung des Themas, die Leitung und die direkte Betreuung der Dissertation. Seine grenzenlose Unterstützung und fachliche Kompetenz in der Urothologie haben diese Dissertation erst möglich gemacht. Prof. Sauter hat mir den Weg zur wissenschaftlichen Denk- und Arbeitsweise vermittelt.

Einen Dank möchte ich **Herrn Dr. rer. nat. P. Tennstedt** aussprechen, Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, der mit mir zusammen viele Stunden bei der Auswertung der Ergebnisse verbracht hat. Herr Tennstedt war stets bei Fragen und Problemen während der Auswertung der Ergebnisse für mich da. Ohne seine ausgezeichnete Arbeit wäre mir diese Dissertation nicht so gut gelungen.

Weiterhin möchte ich mich bedanken bei **Frau S. Minner**, Assistenzärztin des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, die mir bei der Fertigstellung der Fotos der ASAP-Schnitte behilflich war.

Ich bedanke mich bei Tobias Benz für seine Unterstützung beim Layouten der Arbeit.

Desweiteren möchte ich mich bei Dres. Volker und Maria Obenaus für ihre fachlich wertvollen Ratschläge bei der Erarbeitung dieser Dissertation bedanken.

Ein besonderer Dank geht an meinen Freund Martin Obenaus, für seine grenzenlose und liebevolle Unterstützung.

Ich danke meiner Mutter, Elena Goloviants und meinen Großeltern, Anna und Nikolai Iskowskikh, die stets für mich da sind.

X Lebenslauf

Name: Goloviants

Vorname: Natella

Geburtsdatum: 4 Februar 1982

Geburtsort: Duschanbe, Tadschikistan

Anschrift: Marienthaler Str. 92e, 20535 Hamburg

Schulbildung:

1988-1993 Grundschule in Duschanbe, Tadschikistan

1994-1995 Vorbereitungsklasse in der Grundschule Bandwikerstraße in Hamburg

1995-2003 Walddorfer Gymnasium in Hamburg

Hochschulausbildung:

Vom April 2004 bis Oktober 2004 Zahnmedizinstudium an der Universität Hamburg

Oktober 2004 Wechsel zum Humanmedizin an der Universität Hamburg

März 2007 1. Ärztliche Prüfung

Promotion:

seit Januar 2010: „Inzidenz und klinische Signifikanz von kleinen atypischen Drüsenproliferaten (ASAP) in den Prostatastanzbiopsien“, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Hamburg, 2011

Natella Goloviants

XI Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt habe oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe

Unterschrift:

Natella Goloviants