UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus dem Institut für Pathologie
Direktor Prof. Dr. Guido Sauter

Nukleäre p53-Akkumulation und Marker der genetischen Instabilität beim Prostatakarzinom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Annika Miriam Passow-Drolet
aus Hamburg

Hamburg 2010

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am 17.01.2011

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen

Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Guido Sauter

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. Hans Heinzer

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Prof. Dr. Klaus Pantel

Meinen lieben Eltern in großer Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis…….. 4

1. Arbeitshypothese und Fragestellung…… 8

2. Das Prostatakarzinom …….. 9

2.1. Epidemiologie …… 9

2.2. Entwicklung des Prostatakarzinoms ……... 10

2.2.1. Klinisch-pathologische Karzinogenese ……... 10

2.2.2. Auf molekularer Ebene ……. 13

2.2.2.1. Chromosomale Alterationen …….. 14

2.2.2.2. Einige der betroffenen Gene und deren Bedeutung 14

2.2.2.2.1. HPC …….. 14

2.2.2.2.2. GSTP1-Methylierung ……..……. 15

2.2.2.2.3. 8p21-Verlust ……. 16

2.2.2.2.4. AMACR …….. 16

2.2.2.2.5. 10q-Verlust ……..…... 17

2.2.2.2.6. 13q-Verlust ……..…… 18

2.2.2.2.7. RASSF1A-Methylierung ……. 18

2.2.2.2.8. p27-Inaktivierung …… 19

2.2.2.2.9. PSCA-Hochregulation ……. 19

2.2.2.2.10. E-cadherin-Funktionsverlust …….…. 19

2.2.2.2.11. Androgenrezeptor …….. 20

2.3. Klinische Einteilung des Prostatakarzinoms …… 21

2.3.1. TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms …….. 21

2.3.2. Gleason-Score und –Grading ……. 22

2.4. Diagnostik: Digital-rektale Untersuchung, PSA und Biopsie …….. 23

2.5. Therapie …… 25

2.5.1. Lokal begrenztes Prostatakarzinom …… 25

2.5.1.1. Operative Therapie ……. 25

2.5.1.2. Strahlentherapie …….. 25

2.5.1.3. Zusätzliche antiandrogene Behandlung ……. 26

2.5.2. Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Prostatakarzinom 27

2.5.3. Hormonrefraktäres Prostatakarzinom …… 27
2.5.4. Nachsorge …….. 29
2.6. Risikofaktoren …….. 29
2.6.1. Familienanamnese ……. 29
2.6.2. Hormone …… 29
2.6.3. Herkunft und Ethnie …….. 30
2.6.4. Alterungsprozess und oxidativer Stress ……. 30
2.6.5. Ernährung …….. 30
2.6.5.1. Fette …… 30
2.6.5.2. Vitamin A …… 31
2.6.5.3. Vitamin C …… 29
2.6.5.4. Vitamin D ……..…….. 31
2.6.5.5. Vitamin E …… 31
2.6.5.6. Zink ……..…… 31
2.6.5.7. Selen ……..…….. 32
2.6.5.8. Alkohol ……...…… 32
2.6.5.9. Rauchen …….. 32
2.6.5.10. Gemüse der Kreuzblütlerfamilie …….. 32
2.6.5.11. Lycopin ……..…… 32

3. p53, c-MYC, EGFR und HER2 ……..... 33
3.1. p53 …… 33
3.1.1. p53-Definition …… 33
3.1.2. p53 und das Prostatakarzinom in der Literatur …….. 34
3.1.2.1. p53 und PIN …… 35
3.1.2.2. p53 und das primäre Prostatakarzinom …….. 36
3.1.2.3. p53 in Metastasen des Prostatakarzinoms …….. 40
3.1.2.4. p53 beim hormonrefraktären Prostatakarzinom …. 43
3.1.2.5. Literaturzusammenfassung und Fazit für diese Arbeit …… 44
3.2. HER2 ……...……. 45
3.3. EGFR …… 46
3.4. c-MYC …….. 48
3.5. Fragestellung ……..…….. 49

4. Material und Methoden …… 51
4.1. Patientengut und Material …… 51
4.2. Methoden …… 52
4.2.1. Tissue-Micro-Array …… 52
4.2.2. Immunhistochemie …… 53
4.2.3. Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung …… 56
4.3. Statistik …… 57

5. Ergebnisse …… 58
5.1. p53-Immunhistochemie …… 58
5.2. Andere Biomarker (Parameter der genetischen Instabilität) …… 61
5.2.1. HER2 …… 61
5.2.1.1. HER2-Immunhistochemie …… 61
5.2.1.2. HER2-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung …… 62
5.2.2. EGFR-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung …… 63
5.2.3. c-MYC-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung …… 63
5.2.4. p53 und Parameter der genetischen Instabilität …… 64

6. Diskussion …… 66
6.1. Technik …… 66
6.1.1. Tissue-Micro-Array …… 66
6.1.2. Immunhistochemie zum Nachweis des p53-Proteins …… 67
6.2. p53 …… 68
6.3. p53 und die anderen untersuchten Marker …… 70
6.4. HER2 …… 73
6.5. EGFR …… 74
6.6. c-MYC …… 76

7. Zusammenfassung …… 78

8. Bildanhang …… 80

9. Abkürzungsverzeichnis …… 81

10. Literatur- und Quellenverzeichnis ……..... 82

11. Danksagung ……..... 133

12. Lebenslauf ……... 134

13. Eidesstattliche Erklärung ……..... 134

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Das Prostatakarzinom stellt für Männer das häufigste Karzinom und die dritthäufigste Krebstodesursache dar. Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms werden durch eine Reihe von dysregulierten Onkogenen und Tumorsuppressorgenen gesteuert. Eines der am meisten untersuchten Tumorsuppressorgene ist p53, welches gemäß Literatur in ca. vier bis 60 Prozent der Prostatakarzinome inaktiviert ist. Eine Inaktivierung des p53-Gens führt zu Instabilität der DNA mit der Gefahr einer Tumorprogression durch sekundäre Veränderungen anderer Onkogene und Tumorsuppressorgene und eine gestörte Kontrolle des Zellwachstums.

Die große Spanne der publizierten Häufigkeiten von p53-Veränderungen beim Prostatakarzinom spiegelt die Unsicherheiten in der immunhistochemischen p53-Analyse wider. In einer vorausgegangenen Arbeit der UKE-Arbeitsgruppe wurden bereits p53-Alterationen in mehr als 2000 unbehandelten Primärtumoren untersucht, wobei die immunhistochemischen Daten durch die Sequenzierung von beinahe 100 Tumoren validiert worden war [336]. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die effektive Prävalenz von p53-Alterationen in unbehandelten Prostatakarzinom-Primärtumoren zwischen drei und acht Prozent liegt [336]. Unklar bleibt die Häufigkeit dieser Veränderungen in Prostatakarzinomvorstufen (prostatische intraepitheliale Neoplasie) und insbesondere in den fortgeschrittenen Tumorstadien, vor allem in Metastasen und hormonrefraktären Karzinomen. Um zu klären, ob die Häufigkeit von p53-Veränderungen in Frühstadien und fortgeschrittenen hormonrefraktären Tumoren von der Prävalenz in unbehandelten Primärtumoren abweicht, sollen in der vorliegenden Studie Präparate von prostatischer intraepithelialer Neoplasie (High grade PIN) sowie von metastasierten bzw. hormonrefraktären Karzinomen zusammen gesucht werden und immunhistochemisch mit dem gleichen Färbeprotokoll wie in der früheren Studie untersucht werden. Dadurch soll geklärt werden, inwieweit p53-Veränderungen in der Progression des Prostatakarzinoms eine Rolle spielen. In einem zweiten Schritt soll die Frage untersucht werden, ob sich Anhaltspunkte dafür ergeben, dass p53-inaktivierte Prostatakarzinome eine gesteigerte genetische Instabilität aufweisen. Zu diesem Zweck sollen bereits vorliegende Daten zu anderen krebsassoziierten Biomarkern (HER2, EGFR, c-MYC) im Hinblick auf eine Assoziation mit p53-Veränderungen analysiert werden.

2. Das Prostatakarzinom

2.1. Epidemiologie

Insgesamt starben in Deutschland im Jahre 2007 391.139 Männer. Die häufigsten Todesursachen davon waren Erkrankungen des Kreislaufsystems (38,5 %), Krebs (29,0 %), Erkrankungen der Atmungsorgane (7,7 %), Erkrankungen der Verdauungsorgane (5,4 %), Unfälle (4,9 %) und andere Ursachen (14,6 %).

Am häufigsten handelte es sich bei den Krebstodesursachen um Krebs der Lunge (26 %), gefolgt von Dick- und Enddarmkrebs (11,3 %) und an dritter Stelle Prostatakrebs (11,7 %) [21].

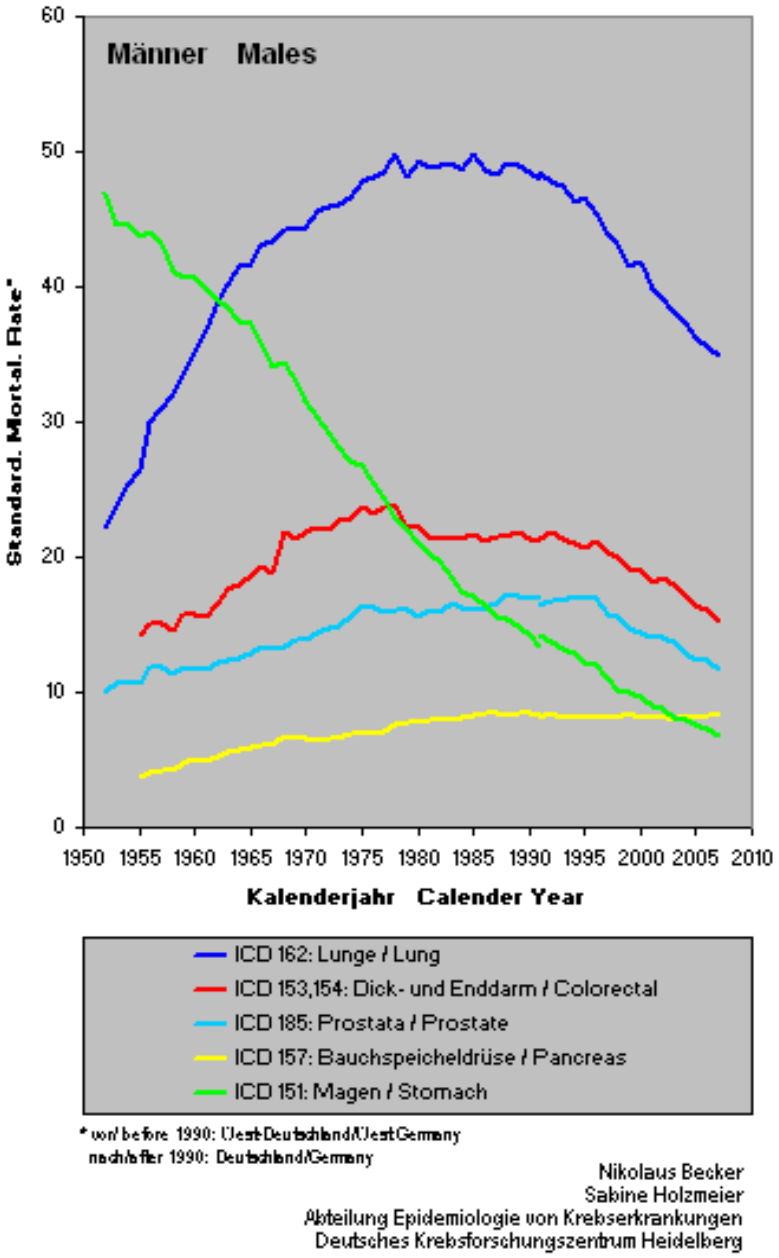


Abb. 1: Die fünf häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland für Männer von 1950 bis 2007 [21]

Es handelt sich bei dem Prostatakarzinom um eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Es tritt sehr selten vor dem 50. Lebensjahr auf [35, 285], die meisten Fälle finden sich bei Männern zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr (75 % der Fälle) [312].

Angesichts der stetig steigenden Lebenserwartung in Deutschland und einer Verschiebung der Bevölkerungspyramide mit starkem Zuwachs der über 60-Jährigen (**Abb. 2, im Anhang**) zeichnet sich insgesamt eine steigende Prävalenz und daher klinische Relevanz des Prostatakarzinoms ab.

2.2. Entwicklung des Prostatakarzinoms

2.2.1. Klinisch-pathologische Karzinogenese

Bei 98 % der primären malignen Prostatatumoren handelt es sich um Adenokarzinome, daher beschäftigt sich diese Arbeit nur mit diesem Typ Prostatakarzinom. Die restlichen 2 % entfallen auf seltene Karzinome wie muzinöses und intraduktal-papilläres Karzinom, Karzinoid und kleinzelliges Karzinom, Transitionalkarzinom, adenoid-zystisches Karzinom und Plattenepithelkarzinom [309, 312].

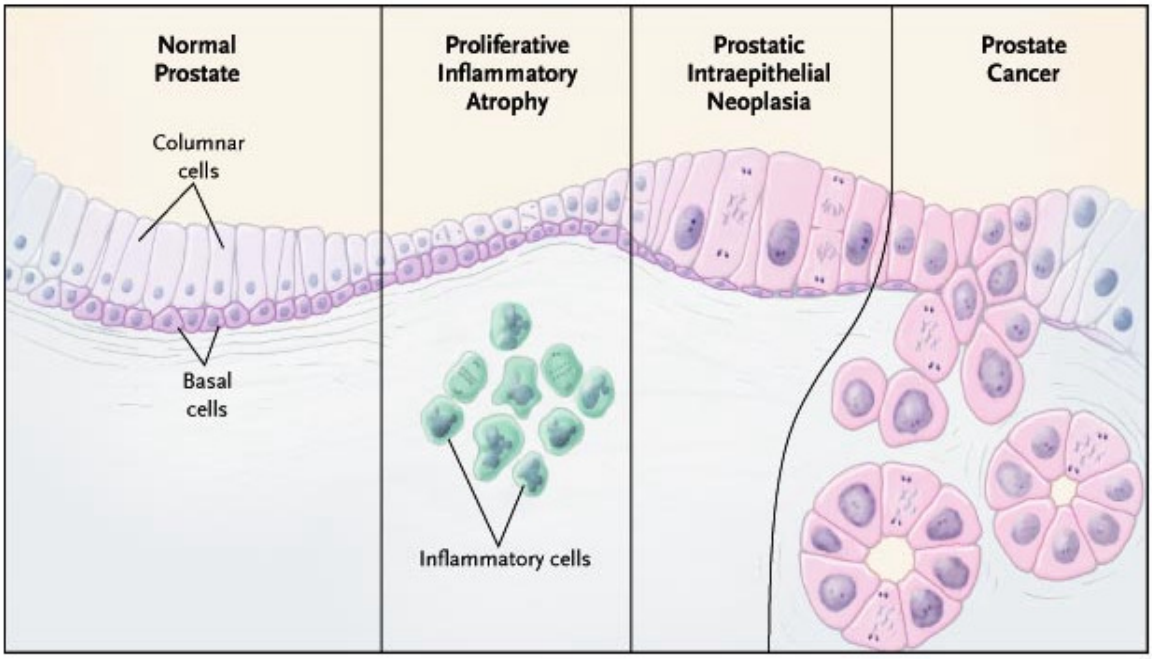


Abb. 3: Die Karzinogenese des Prostatakarzinoms [262]

Die Abbildung zeigt von links nach rechts: zunächst normales Epithel der Prostata mit hochprismatischen Zellen („Columnar Cells“) und Basalzellen („Basal cells“), daneben die proliferative inflammatorische Atrophie („Proliferative Inflammatory Atrophy“, PIA) mit verkleinerten, atrophischen Epithelzellen. Weiter rechts sieht man die prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN) mit erhöhter Anzahl von Mitosen und vergrößerten Zellkernen dargestellt. Ganz rechts ist der Durchbruch der malignen Zellen durch

die Basalmembran und ihr infiltrierendes Wachstum dargestellt - man spricht von einem Prostatakarzinom.

Es wird vermutet, dass chronische oder rezidivierende Entzündungen der Prostata eine Rolle für die Karzinomentwicklung spielen [85, 116, 138]. Hierdurch entstehende o.g. atrophische Läsionen der Prostata (PIA); diese werden seit 1999 als Vorstufe der sogenannten intraepithelialen Neoplasie der Prostata und des Prostatakarzinoms vermutet [81, 293, 315, 342]. Die entzündlich-atrophischen Zellgebiete (PIA) scheinen vorwiegend in der Peripherie der Prostata aufzutreten, wo auch das Prostatakarzinom am häufigsten zu finden ist [81, 102, 315].

Prämaligne Vorläufer werden unter dem Begriff „Prostatische intraepitheliale Neoplasie“ (PIN) zusammengefasst. Es gibt „low grade PIN“ (LGPIN) und „high grade PIN“ (HGPIN), wobei LGPIN eine mögliche Vorstufe der HGPIN darstellt. Für die klinische Diagnostik scheint nur HGPIN wichtig zu sein, weshalb sich die Forschung primär darauf konzentriert. PIN ist eine häufige „Erkrankung“, die klinisch bislang nicht erfassbar ist und erst in der Stanzbiopsie diagnostiziert werden kann. HGPIN verursacht keine PSA-Erhöhung und erzeugt keinen suspekten Ultraschall- oder Tastbefund. Sie entsteht typischerweise in der peripheren Zone und ist ein Vorläufer der Prostatakarzinome der Kategorie Gleason ≥ 6. Als möglicher Vorläufer der hochdifferenzierten Prostatakarzinome (Gleason 2-5) wurde früher auch die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) angesehen [25]. PIA, HGPIN und das Prostatakarzinom enthalten z.T. ähnliche somatische Genveränderungen [342]. HGPIN stellt eine prämaligne Vorstufe dar, aus der sich mit der Zeit ein Prostatakarzinom entwickelt. Sie enthält progressive Veränderungen von Phänotyp und Genotyp, wodurch sie dem Prostatakarzinom ähnlicher ist als dem normalen Prostataepithel [25].

Die Anzahl der Prostatabiopsien in den USA beträgt ca. 1.300.000 jährlich. Dabei werden 198.500 neue Prostatakarzinomfälle entdeckt; das Auftreten isolierter HGPIN beträgt ca. 9 % der Biopsien, was 115.000 neuen Fällen von HGPIN ohne Prostatakarzinom entspricht, die jährlich diagnostiziert werden [33, 127, 361].

Es wird ein steigendes Volumen der HGPIN mit zunehmendem Alter beschrieben [295].

Zur geographischen und ethnischen Verteilung lässt sich folgendes feststellen: Afroamerikaner weisen eine höhere Prävalenz von HGPIN auf als Kaukasier derselben Altersgruppe (50–60 Jährige, also die Dekade, die der Manifestation der meisten klinisch diagnostizierten Prostatakarzinoms vorausgeht) [319, 320, 322, 324], was auch die erhöhte Inzidenz von Prostatakarzinomen bei den 60- bis 70-Jährigen dieser Bevölkerungsgruppe widerspiegelt [323]. Afroamerikaner haben ebenfalls die höchste Inzidenz von HGPIN (ca. 50 % höher als bei Kaukasiern) [12, 111, 319, 320, 324]. Japaner aus Osaka hingegen haben eine signifikant niedrigere HGPIN-Inzidenz im Vergleich zu US-Amerikanern und auch die niedrigste Rate klinisch diagnostizierter Prostatakarzinome. Japaner mit HGPIN haben aber ebenfalls eine erhöhte Wahrscheinlichkeit ein Prostatakarzinom zu entwickeln, so dass HGPIN auch bei Asiaten eine Vorstufe des klinischen Prostatakarzinoms zu sein scheint [112, 323, 400].

Die kausale Verknüpfung von HGPIN mit dem Prostatakarzinom basiert auf der Tatsache, dass die Prävalenz von HGPIN und Prostatakarzinom mit zunehmendem Patientenalter steigt und dass das Auftreten von HGPIN dem Prostatakarzinom um weniger als 10 Jahre vorausgeht [317, 318, 320, 324]. Schweregrad und Häufigkeit des Auftretens von HGPIN sind bei Prostaten mit Karzinom deutlich ausgeprägter (73 % von 731 Proben) als bei Prostaten ohne Karzinom (32 % von 876 Proben) [30, 143, 294, 295]. Wird HGPIN in einer Sechsfach-Nadelbiopsie gefunden, beträgt das Risiko, in nachfolgenden Biopsien innerhalb von drei Jahren ein Karzinom zu finden, 50 % [28, 29, 31, 112, 268, 321].

PIN ist charakterisiert durch zelluläre Proliferation innerhalb vorbestehender Gänge und Azini. Dabei kommt es zu zytologischen Veränderungen, die Krebs nachahmen wie z.B. Vergrößerung des Nukleus und Nukleolus. Die Basalmembran ist bei PIN jedoch immer intakt. Es werden vier Haupttypen der HGPIN beschrieben: “tufting”, mikropapillär, kribriform und flach. Am häufigsten findet sich in Präparaten von radikalen Prostatektomien der “tufting“ Typ (in 97 % der Fälle), wobei meist mehrere Typen vorliegen. Bisher hat man keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Subtypen gefunden, so dass ihre Unterscheidung bislang nur von diagnostischem bzw. akademischem Wert ist [111, 320, 322, 324].

Urologen diskutieren, ob eine medikamentöse Behandlung von HGPIN sinnvoll ist, um das Prostatakarzinom-Risiko zu reduzieren bzw. eine operative Entfernung des Karzinoms zu vermeiden [252, 362].

Das histologische Bild des Prostatakarzinoms ist durch eine durchbrochene Basalmembran und invasives Wachstum gekennzeichnet [52]. Die Zellkerne sind hyperchromatisch und pleomorph. Je nachdem, wie stark die Anaplasie der Zellen und wie geordnet die Drüsenarchitektur ist, spricht man von einem hoch oder niedrig differenzierten Prostatakarzinom. Weitere Kriterien der Malignität sind prominente Nucleoli sowie atypische Mitosen. Zunächst wächst das Prostatakarzinom begrenzt und bleibt intrakapsulär, mit der Zeit durchbricht es die Kapsel und infiltriert u.a. die Samenbläschen (lokal invasives Prostatakarzinom). Zudem kommt es nach und nach zu einer Streuung, sowohl lymphogen als auch hämatogen (Fernmetastasen, z.B. im Knochen) (metastasiertes Prostatakarzinom) [312].

2.2.2. Auf molekularer Ebene

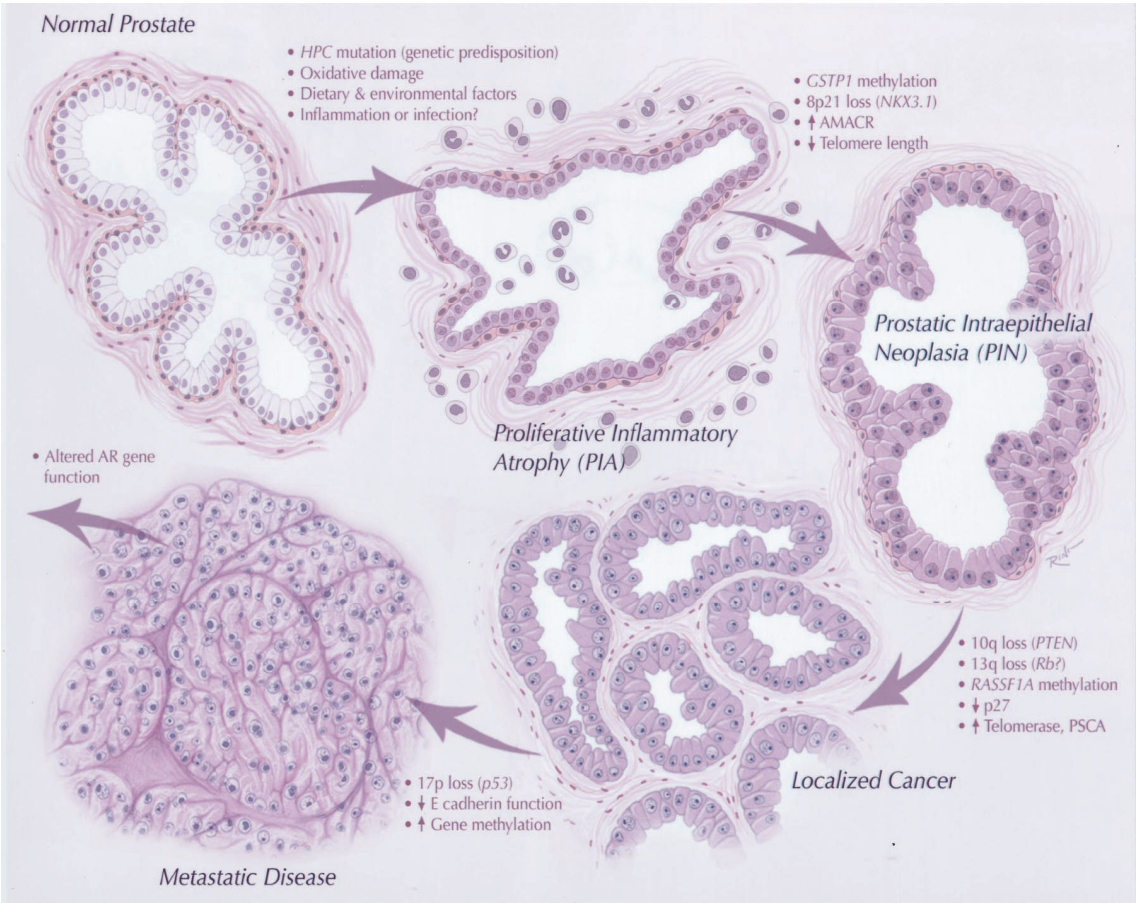


Abb. 4: Ein Modell für die Progression des Prostatakarzinoms [123]

Genetische Prädisposition, oxidativer Schaden und inflammatorische Veränderungen sind verbunden mit den frühesten Stufen der Entwicklung des Prostatakarzinoms. Die Inaktivierung von "caretaker Genen" wie z.B. GSTP1 durch aberrante Promotormethylierung dürfte das Potential für neoplastische Veränderungen erhöhen. Chromosomaler Verlust und Telomerverkürzungen dürften ebenso zu genetischer Instabilität und der Progression zum invasiven Karzinom beitragen. Weitere Methylierungen, Verlust der Funktion von Tumorsuppressorgenen und zusätzliche Mutationen sind mit Metastasenbildung und Androgenunabhängigkeit verbunden.
Gerade in den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Genen identifiziert, die an der Entstehung von Prostatakarzinomen beteiligt sind [123, 314]. In diesem Rahmen möchte ich mich auf einige davon beschränken.

2.2.2.1. Chromosomale Alterationen

Zunächst folgt ein kurzer Überblick über die bekannten chromosomalen Änderungen. Zytogenetische und molekulare Untersuchungen haben gezeigt, dass chromosomale Deletionen besonders häufig das Y-Chromosom, 7q, 8p, 10q, 13q, 16q und 17p betreffen. Diese Loci dürften für das Prostatakarzinom relevante Tumorsuppressorgene enthalten. Häufige DNA-Sequenzvermehrungen von Chromosom 7, 8q und 11q deuten auf die Lokalisation von möglichen Onkogenen hin [332]. Zusätzlich werden noch Veränderungen am Androgenrezeptor (AR) beschrieben (Amplifikation in der Region Xq11–q13, welche den AR bei Xq12 beinhaltet). Dies scheint für die Entwicklung der hormonrefraktären Form des Prostatakarzinoms von Bedeutung zu sein [310].

2.2.2.2. Einige der betroffenen Gene und deren Bedeutung (dazu **Abbildung 4**)

2.2.2.2.1. HPC

Das „hereditary prostate cancer"-Gen HPC 1 befindet sich auf Chromosom 1q24–25 und codiert u.a. für RNASEL (2',5'-oligoadenylate (2–5A) dependent ribonuclease L) [48, 351, 408]. Ribonuclease L ist eine konstitutiv exprimierte latente Endoribonuclease, die einen Teil der durch Interferon induzierbaren antiviralen und proapoptotischen Aktivitäten des angeborenen Immunsystems vermittelt. Zellproliferation and Apoptose können durch RNASEL über den durch Interferon regulierten 2', 5'-oligoadenylate ab-

hängigen RNA decay pathway reguliert werden. Es wurden bisher mindestens 2 Mutationen gefunden, die RNASEL inaktivieren und möglicherweise für familiär bedingte mit HPC1 verbundene Prostatakarzinomfälle verantwortlich sind [49]. Zudem gibt es Belege für Zusammenhänge zwischen seltenen, inaktivierenden Mutationen und häufigeren Missense-Varianten von RNASEL und dem Risiko für ein Prostatakarzinom [307].

2.2.2.2.2. GSTP1-Methylierung

GSTPs steht für eine Superfamilie von Enzymen, die eine weite Breite von Xenobiotika entgiften. Diese Enzyme katalysieren eine nukleophile Attacke von reduziertem Glutathion auf elektrophile Anteile und haben sich als Zellschutzsystem gegen toxische Effekte herausgebildet. Aberrante Methylierung von regulativen Sequenzen am GSTP1 Lokus ist die häufigste somatische Genomveränderung, über die für das Prostatakarzinom berichtet wurde, und stellt einen frühen Vorgang in der neoplastischen Transformation dar [181, 214]. GSTP1 Methylierung tritt in ca. 70 % der PIN Läsionen und der Mehrheit (mehr als 90 %) der Prostatakarzinome auf, aber nicht in normale Prostatagewebe oder benigner Prostatahyperplasie [214]. Im Gegensatz zur HGPIN oder dem invasiven Karzinom ist bei PIA die Expression der Glutathion S-Transferase π (GSTP1) hochreguliert, vermutlich als Reaktion auf erhöhten oxidativen Stress [82]. In normalem Gewebe ist die GSTP1 Exprimierung auf die Basalzellschicht beschränkt, kann aber in hochprismatischen Epithelzellen, die oxidativem Stress ausgesetzt sind, hochreguliert werden. Der genaue Mechanismus, wie GSTP1 auf dem Weg von PIA zu PIN methyliert und ausgeschaltet wird, ist nicht bekannt, es ist aber möglich, dass die Akkumulierung von genetischen Defekten, die durch GSTP1 Inaktivierung entstehen, einen selektiven Zellwachstumsvorteil ergibt.
Abnormale Genmethylierung wurde mit schlechtem klinischem Outcome von Prostatakarzinom-Patienten in Beziehung gesetzt und könnte für Diagnostik und Prognosestellung nützlich sein [234]. Quantitative Real-time-Polymerasekettenreaktion zur Methylierungsanalyse des GSTP1 Promoters kann auch verwendet werden, um zwischen normalem hyperplastischen Gewebe und Prostatakarzinom zu unterscheiden [181]. Die Anwendung dieser Technologie zur Analyse von Prostatabiopsien könnte zusätzliche klinisch relevante Informationen wie das Tumorvolumen oder das biologische Potential in sich bergen.

Die Akkumulierung somatischer Gendefekte und konsekutiver Herunterregulierung wichtiger "Caretaker Gene" wie dem GSTP1 erhöht vermutlich die zelluläre Anfälligkeit für neoplastische Transformation. Der genaue Mechanismus, wie entzündliche Prozesse zur Initiierung und Progression des Prostatakarzinoms beitragen, ist noch nicht bekannt. Jedoch sollte der Einfluss von oxidativem Schaden und Inaktivierung von Aufpassergenen wie dem GSTP1 auf die Tumorentstehung nicht unterschätzt werden. Die Detektion von GSTP1 Methylierung im Urin könnte eine Anwendungsmöglichkeit sein, um Patienten in Niedrig- und Hoch-Risikogruppen zur weiteren Überwachung bzw. erneuter Biopsie einzustufen [123].

2.2.2.2.3. 8p21-Verlust

Der Verlust der Heterozygotie (Loss of heterozygosity, LOH) unter Einbeziehung des Chromosoms 8p ist möglicherweise die häufigste Deletion beim Prostatakarzinom. Dieser Verlust wird als ein frühes Geschehen der Prostata-Karzinogenese gesehen, welches sowohl in PIA als auch in PIN Läsionen zu finden ist (siehe Abb. 4). Das Vorhandensein eines Tumorsuppressorlokus auf dem Chromosom 8p wird von LOH Studien sowie einer vergleichenden Genomhybridisierungsstudie unterstützt, die einen Verlust von 8p in bis zu 80 % der metastasierten Prostatakarzinome aufwies [56]. Der NKX3.1 Genlokus wurde auf 8p21 gefunden und ist ein guter Kandidat als prostataspezifischer Tumorsuppressor. Die Expression von NKX3.1 ist bei der Mausembryogenese der früheste bekannte Marker für Prostataepithel und wird nachfolgend in allen Stadien der Prostatadifferenzierung exprimiert. NKX3.1 Knockout-Mäuse haben Defekt bei der Entstehung der Prostatagänge und der Produktion von sekretorischem Protein [23]. Diese Mäuse zeigen darüber hinaus Prostataepithelhyperplasie und Dysplasie, welche mit dem Alter zunimmt.
Der bedingte Verlust von NKX3.1 führte bei erwachsenen Mäusen zu PIN Läsionen, was ebenfalls die Rolle dieses Gens für die Prostata-Karzinogenese unterstreicht [2].

2.2.2.2.4. AMACR

Der Genlokus für das Gen der α-Methylacyl-CoA Racemase (AMACR) wurde auf Chromosome 5p13 gefunden. Es handelt sich dabei um ein Gen, das im Prostatakarzinom konstant hochreguliert wird [228]. Das Proteinprodukt von AMACR katalysiert die

Konversion von R zu S-Stereoisomeren verzweigtkettiger Fettsäuren, sodass diese mittels β-Oxidation verarbeitet werden können. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass der Verzehr von Milchproduktion und Rindfleisch, welche die Hauptquellen verzweigtkettiger Fettsäuren in der Nahrung sind, ein höheres Risiko für ein Prostatakarzinom birgt [200]. Ca. 88 % der mittels Immunhistochemie analysierten Prostatakarzinome zeigten eine stärkere AMACR-Färbung als normales Prostatagewebe [228]. Es findet keine AMACR-Expression in atrophischen Drüsen, Basalzellhyperplasien und Urothel oder dessen Metaplasie statt [182]. Eine Auswertung der AMACR-Proteinexpression in Prostata-Nadelbiopsien wies eine 97 % Sensitivität und 100 % Spezifität für das Auffinden von Prostatakarzinomen auf, was für den diagnostischen Nutzen dieses neu entdeckten Markers spricht [313]. Eine Anzahl genetischer Varianten von AMACR wurde in der Keimbahn von Patienten mit familiärem Prostatakarzinom gefunden. Einige dieser Varianten waren mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung der Krankheit verbunden [420].

2.2.2.2.5. 10q-Verlust

Ein Verlust der Heterozygotie am Chromosom 10q wird häufig mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom in Verbindung gebracht. Das „Phosphatase and tensin homologue"-(PTEN)-Gen, welches sich auf dem Chromosom 10q23 befindet, kodiert für eine Phosphatase, welche gegen Protein- und Lipidsubstrate aktiv ist. PTEN kann durch negative Regulierung des Phosphatidylinositol 3'-kinase/Proteinkinase B/Akt Signalwegs einen Arrest des G1 Zellzyklus induzieren und ist in Prostatakrebszellreihen und –tumoren häufig mutiert oder deletiert [223]. Nicht vorhandene PTEN Expression korreliert mit höherem Gleason-Score und fortgeschrittenem Stadium [238]. Obwohl diverse somatische PTEN Veränderungen beschrieben worden sind, ist die Rate einer biallelischen Inaktivierung von PTEN durch homozygote Deletion oder Mutation signifikant geringer als die Rate des Verlustes der Heterozygotie [402]. Prostatakarzinompräparate zeigen häufig eine verringerte oder nicht mehr vorhandene PTEN-Expression ohne Hinweise auf Mutationen oder Allelverlust [402]. Die Wiederherstellung der PTEN-Expression von Prostatakarzinomzellen durch eine Behandlung mit 5-Azacytidine lässt eine Gen-Ruhigstellung mittels Methylierung vermuten [402]. Ca. 50 % der PTEN+/-Mäuse entwickeln PIN-Läsionen, ein Hinweis dafür, dass PTEN Haploinsuffizienz abnormale Zellproliferation zulässt [88]. Es wurde auch gezeigt, dass PTEN Haploinsuffizienz die

Prostatakrebsprogression steigert, wenn Mäuse mit transgenem Mäuse-Prostatakarzinom mit PTEN+/-Mäusen gekreuzt wurden [209].

2.2.2.2.6. 13q-Verlust

Beim „Retinoblastoma susceptibility"(Rb)-Gen handelt es sich um einen Tumorsupressorgen-Kandidaten, dessen Genlokus sich auf Chromosom 13q befindet und der im Zusammenhang mit der Entstehung des Prostatakarzinoms steht. Mutationen des Rb-Gens und der Verlust der Genexpression werden für 20 % bis 50 % der Prostatakarzinome beschrieben [74]. Die Wiederherstellung eines funktionierenden Rb-Gens in Prostatakarzinomzellen, denen die normale Rb-Aktivität fehlte, ermöglicht deren bestrahlungsinduzierte Apoptose [34]. Eine fehlende Rb-Expression wird für ca. 22 % der Prostatakarzinome berichtet, obwohl der Verlust der Heterozygotie bei Rb nicht signifikant mit fehlender Rb-Expression verknüpft ist [67]. Andere Gene, die ebenfalls auf das Chromosom 13q kartiert worden sind, beinhalten BRCA2 und DBM (deleted in B-cell malignancy) [240]. Das hohe Auftreten eines Verlustes der Heterozygotie auf dem Chromosom 13q beim Prostatakarzinom beeinflusst wahrscheinlich andere mutmaßliche Tumorsuppressorloki zusätzlich zum Rb-Gen [123].

2.2.2.2.7. RASSF1A-Methylierung

Abnorme Methylierungen des „ras association domain family protein 1, isoform A (RASSF1A)"Gens sind verbreitet bei Krebs der Prostata, Nieren, Brust, Leber und Lunge [80]. Das RASSF1A-Gen befindet sich auf Chromosome 3p21. Ein Verlust der Heterozygotie in dieser Region verbunden mit Methylierung und Ruhigstellen des verbleibenden RASSF1A-Allels ist ein häufiger Vorgang in der Tumorentstehung. Der RASSF1A-Promoter liegt in normalem Prostatagewebe unmethyliert vor, wohingegen die methylierte Form in 60 % bis 70 % der Prostatakarzinome auftritt [208]. Eine RASSF1A-Methylierung ist außerdem häufiger in höhergradigen Prostatakarzinomen als in weniger aggressiven Formen zu finden [227]. Die RASSF1A-Expression kann in Prostatakarzinomzellen durch die Behandlung mit 5-Aza-2'-deoxycytidine wiederhergestellt werden, was für einen möglichen Nutzen dieses oder anderer demethylierender Agenzien zur Reaktivierung durch Methylierung ruhiggestellter Gene spricht [123].

2.2.2.2.8. p27-Inaktivierung

Das CDKN1B-Gen befindet sich auf Chromosom 12p12 und kodiert für den Zyklin-abhängigen Kinaseinhibitor p27. Das p27 Protein reguliert durch seine inhibitorische Interaktion mit dem Zyklin-E/cdk2-Komplex die Zellzyklusprogression von G1 bis zur S-Phase. Eine Abnahme von p27 ist häufig in frühen invasiven Prostatakarzinomen zu finden und wird mit einem erhöhten Risiko für einen Rückfall bei Patienten nach radikaler Prostatektomie in Verbindung gebracht [70]. Die Expression von p27 in Prostatabiopsien korreliert mit dem Gleason-Score und dem endgültigen pathologischen Stadium [374]. Der p27-Spiegel kann auch durch PTEN verändert werden, welches den Phosphoinositide-3-kinase/Akt-Signalweg negativ reguliert [124]. Substrate der Akt-Kinase, „Forkhead transcription factors" genannt, sind wichtige Effektoren der PTEN-mediierten Tumorsuppression und in der Lage, Transkription in PTEN defizienten Zellen zu aktivieren [258]. Zusätzlich zu den CDKN1B Veränderungen könnten auch verringerte p27-Spiegel in Prostatakarzinomen eine Folge von PTEN-Verlust sein [123].

2.2.2.2.9. PSCA-Hochregulation

„Prostate stem cell antigen" (PSCA) kodiert für ein 126 Aminosäuren großes Polypeptid, welches ein Homologes der Thy-1/Ly-6 Familie der Glycosylphosphatidylinositol-verankerten Oberflächenantigene ist [301]. Erhöhte PSCA-Expression wurde in über 80 % der Prostatakarzinompräparate, inklusive HGPIN, beobachtet [301]. Sie ist verknüpft mit einem erhöhten Gleason-Score, Tumorstadium und Progression zur Androgenunabhängigkeit [130]. Vermindertes Tumorwachstum, Hemmung von Metastasen und verlängerte Überlebensraten wurden im Rahmen einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern in einem Modelsystem beobachtet [316]. Die Ergebnisse dieser präklinischen Studien sind vielversprechend im Hinblick auf eine potentielle Anwendung einer anti-PSCA-Immuntherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom [123].

2.2.2.2.10. E-cadherin-Funktionsverlust

Die normale Zell-Zell-Adhäsion spielt eine wichtige Rolle für die Gewebsstruktur und den Gewebszusammenhalt. E-cadherin ist ein wichtiges Adhäsionsmolekül in epithelia-

len Zellen. Aufgrund seiner Funktion wurde es im Sinne eines Verlusts der E-cadherin gesteuerten Zell-Zell-Adhäsion als Prognosemarker beim Prostatakarzinom vorgeschlagen [42].

2.2.2.2.11. Androgenrezeptor

Der Androgenrezeptor (AR) ist ein im Zellkern befindlicher Transkriptionsfaktor, der männliche Geschlechtssteroide bindet und deren biologischen Effekt in den Zielzellen durch die Aktivierung der Transkription androgenabhängiger Gene mediiert. Sein Genlokus wurde auf dem X-Chromosom lokalisiert und enthält eine Reihe von CAG-Trinukleotidwiederholungen. Deren Länge variiert zwischen einzelnen Individuen. Es wird angenommen, dass dieser Polymorphismus die transkriptionale Aktivität des Androgenrezeptors beeinflusst [42]. Weniger CAG-Wiederholungen werden mit einem erhöhten Risiko für Tumorentstehung und aggressivere Formen von Prostata- und Brustkrebs in Verbindung gebracht [413]. Der Entzug von Androgenen oder deren periphere Blockade ist eine entscheidende Therapieoption des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Nach einer initialen Regression werden viele Prostatakarzinome aber hormonrefraktär und schreiten weiter fort. Eine große Anzahl verschiedener molekularer Vorgänge scheint für die Entstehung hormonerefraktärer rezidivierender Tumoren verantwortlich zu sein. Viele davon betreffen das AR-Gen und dessen komplexe Signalkaskade [197]. Mutationen des AR-Gens wurde sowohl bei unbehandeltem als auch hormonrefraktärem Prostatakarzinom gefunden [396]. Eine Forschergruppe hat gezeigt, dass die AR-Expression in Adenokarzinomen signifikant geringer ist als in nicht tumorösem Prostatagewebe [341]. Zudem fand sie eine signifikante Korrelation von progressionsfreiem Intervall und der AR-Expression oder proliferativen Aktivität. Hohe AR-Expression sagt demnach eine hohe proliferative Aktivität und nur kurzes progressionsfreies Überleben voraus.

2.3. Klinische Einteilung des Prostatakarzinoms

2.3.1. TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms

Gemäß dem "New American Joint Committee on Cancer" (AJCC) und der "Union Internationale contre le Cancer" (UICC) wird das Prostatakarzinom wie folgt klassifiziert [270, 382] (T=tumor, N=nodes, M=metastasis):

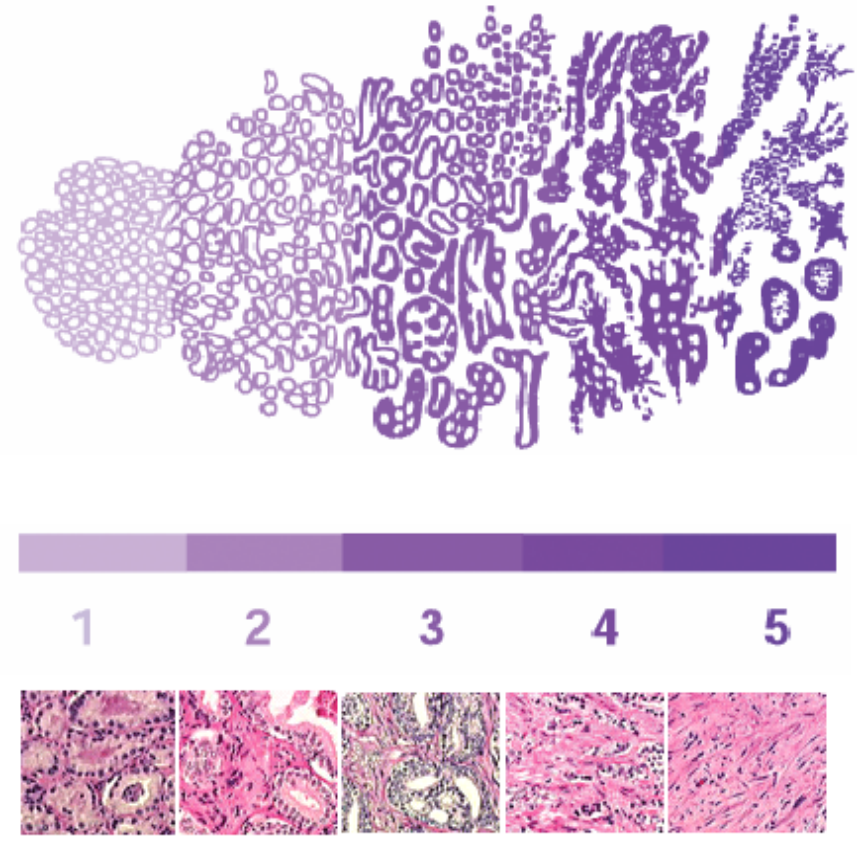
Stadium	Definition
	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht fassbarer Tumor, nicht tastbar oder durch bildgebende Verfahren darstellbar.
	T1a: inzidentelles Karzinom, ≤ 5 % des histologischen Resektionspräparates
	T1b: inzidentelles Karzinom, ≥5 % des histologischen Resektionspräparates
	T1c: Diagnose durch Nadelbiopsie
T2	Tumor auf die Prostata beschränkt
	T2a: Tumor befällt nur einen Prostatalappen
	T2b: Tumor befällt beide Prostatalappen
T3	Tumor breitet sich über die Prostatakapsel aus
	T3a: extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)
	T3b: Tumor infiltriert die Samenblasen
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen außer den Samenblasen
	Lymphknotenstatus
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen
N1	regionärer Lymphknotenbefall

Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
	M1a: extraregionärer Lymphknotenbefall
	M1b: Knochenmetastasen
	M1c: andere Manifestation

2.3.2. Gleason-Score und -Grading

Abb. 5: Schematische Darstellung des „Gleason Grading"-Systems für Prostatakarzinome [383]



Schematische Zeichnung der Drüsenstruktur (z.B. Gleason-Grad 1 ganz links, Drüsenstruktur noch gut erkennbar)

Grade von 1 bis 5 analog zu obigem Drüsenschema

Beispiel des histopathologischen Aspekts des jeweiligen Grades

Der amerikanische Pathologe Dr. Donald F. Gleason entwickelte 1964 zusammen mit Mitgliedern der „Veterans Administration Cooperative Urological Research Group" ein System zur Beurteilung der Gewebsarchitektur des Prostatakarzinoms, welches seinen Namen trägt: den Gleason-Score. Jedes Prostatagewebe wird in HE-Färbung als

Schnittpräparat nach diesem Schema histopathologisch untersucht. Darin sind fünf verschiedene Wachstumsmuster des Adenokarzinoms genau beschrieben und nach steigender Abweichung vom normalen Gewebe von Grad 1 (gering) bis 5 (stark) bewertet. Das Maß der Bösartigkeit (= Malignitätsgrading) eines Prostatakarzinoms bestimmt der Gleason-Score mit einer Zahl zwischen zwei und zehn, welche der Pathologe im Mikroskop an einem Gewebsschnitt ermittelt. Dazu beurteilt er die häufigste und die zweithäufigste Störung der Gewebsarchitektur des vorliegenden Prostatakarzinoms mehr oder minder subjektiv auf o.g. Skala und addiert die beiden am häufigsten vorkommenden Grade. Findet sich in einer Tumorprobe nur ein Gleason-Grad, wird dieser einfach mit sich selbst addiert. Daraus ergibt sich der sog. Gleason-Score. Scores von 2-4 entsprechen einem geringen (G1), 5-7 einem höheren (G2) und 8-10 einem hohen (G3) Malignitätsgrad. Problematisch daran ist nicht alleine die mangelhafte interindividuelle Reproduzierbarkeit von etwa 36 % [366], sondern die Tatsache, dass dieser Score oft kaum verlässlich an dem nur wenige Millimeter großen Karzinomherd bestimmt werden kann - woraus Überbewertungen im Grad der Bösartigkeit des Prostatakarzinoms resultieren. Hinzu kommt, dass Prostatakarzinome uneinheitlich aufgebaut sind und es vorkommt, dass Stanzbiopsien - welche als Zufallsstichproben angesehen werden müssen - gar nicht den bösartigsten Tumoranteil repräsentieren. Daraus ergeben sich Diskrepanzen zwischen den Gleason-Scores der Stanzbiopsien und des Operationspräparates des Tumors [162, 167, 290, 291].

2.4. Diagnostik: Digital-rektale Untersuchung, PSA und Biopsie

Das Eintrittsalter in die jährliche Früherkennung liegt bei 50 Jahren; bei 45 Jahren, wenn eine familiäre Belastung besteht. Eine letzte Früherkennung erfolgt mit 75 Jahren, bei steigender Lebenserwartung auch später. Die digital-rektale Palpation allein ist keine Früherkennungsuntersuchung, sie wird durch die Bestimmung des PSA-Wertes (Prostata-spezfisches Antigen) ergänzt. Vor der ersten PSA-Bestimmung ist die Aufklärung über nachfolgend notwendig werdende Maßnahmen wie Biopsie der Prostata, die Behandlung und deren Risiken notwendig.

Das PSA-Molekül ist eine vom Prostataepithel gebildete Serinprotease. Im Serum ist das PSA zu 70–90 % an Proteaseinhibitoren komplexiert gebunden. Die übrigen 10–30 % liegen in freier, nichtgebundener Form vor [59]. Im Rahmen von Screening-Untersuchungen wird in der Regel das Gesamt-PSA gemessen, welches sowohl das

freie als auch das komplexierte PSA quantitativ erfasst. Das Verhältnis zwischen freiem und komplexiertem PSA unterliegt dem Einfluss der Dignität der Prostataerkrankung. Bei benigner Prostatahyperplasie (BPH) steigt das freie PSA relativ stärker an als das Gesamt-PSA oder das komplexierte PSA. Im Vergleich hierzu findet sich typischerweise bei einem Prostatakarzinom ein wesentlich niedrigerer Anteil an freiem PSA. Dies erklärt, warum die Bestimmung der Quotienten aus freiem und Gesamt-PSA oder komplexierten und Gesamt-PSA zur Differenzierung zwischen benigner und maligner Prostataerkrankung von höherer diagnostischer Bedeutung ist als die alleinige Bestimmung des Gesamt-PSA [271, 388]. Der Gesamt-PSA-Bestimmung kommt somit eine geringe Spezifität zu. Serielle PSA-Messungen, die Bestimmung von freiem oder komplexiertem PSA sowie die Berücksichtigung von klinischen Daten können die Trennschärfe zwischen benigner Prostatahyperplasie und Prostatakarzinom erhöhen. Für aussagekräftige Messergebnisse sind neben der Methodenwahl die präanalytischen Bedingungen zum Zeitpunkt der Probennahme sowie die weitere Probenbehandlung von Bedeutung.

Sowohl nichtmalignes, hyperplastisches als auch malignes Prostatagewebe sezernieren vermehrt PSA, sodass erhöhte Konzentrationen im Serum gefunden werden können. Bei sehr hohen PSA-Konzentrationen ist eine benigne Ursache jedoch zunehmend unwahrscheinlich. Ein erhöhter PSA-Wert muss vor einer weiteren Diagnostik kontrolliert werden.

Der Schwellenwert von 4,0 ng/ml wird z.Zt. als Indikation zu einer weiteren Abklärung mit einer Biopsie unter sonographischer Kontrolle und Antibiotikaschutz gesehen (siehe auch Tab. 1). Stanzbiopsien werden in den bekannt häufigsten Tumorregionen, vorwiegend also lateral entnommen. Die Anzahl der Biopsien ist abhängig von dem durch transrektale Sonographie ermittelten Volumen der Prostata, beträgt aber mindestens sechs Biopsien. Eine höhere Biopsiezahl verbessert die Diagnose eines Karzinoms. Bei nicht eindeutigem oder zweifelhaftem bioptischen Befund, fehlendem Karzinomnachweis bei gleichbleibendem oder steigendem PSA-Wert, einer HGPIN (prostatische intraepitheliale Neoplasie) oder einer ASAP (atypical small acinar proliferation), wird eine Rebiopsie mit mindestens sechs Gewebeproben innerhalb von sechs Monaten nach Ausschluss aller intra- und extraprostatischen Störfaktoren vorgenommen. Vor der erneuten Biopsie wird zwei Wochen lang ein Antibiotikum gegeben und dann eine erneute PSA-Bestimmung durchgeführt, um eine entzündlich bedingte PSA-Erhöhung auszuschließen [86, 356].

Tab. 1: Karzinomfindungsquote in Abhängigkeit vom PSA-Wert [339]

PSA [ng/ml]	Karzinomfindungsrate [%]
0,0–0,9	0,2
1,0–1,9	1,3
2,0–2,9	2,2
3,0–3,9	6,3
4,0–9,9	21,7
>10,0	52,1

2.5. Therapie

Die Therapie des Prostatakarzinoms erfolgt in Abhängigkeit von dessen Stadium. Ein kurativer Therapieansatz besteht nur bei organbegrenztem Tumorwachstum [177].

2.5.1. Lokal begrenztes Prostatakarzinom

2.5.1.1. Operative Therapie

Das organbegrenzte Prostatakarzinom bildet die klassische Indikation zur radikalen Prostatektomie. Das häufigste Operationsverfahren stellt die nervenschonende radikale retropubische Prostatektomie dar [77]. Von einigen Operateuren wird ein perinealer Zugang favorisiert, wobei hierbei die Lymphadenektomie (Fossa obturatoria) erschwert bzw. unmöglich ist. Bezüglich der perioperativen Komplikationsraten weisen die im Vergleich zur offen-chirurgischen Prostatektomie neueren Verfahren, wie die laparoskopische oder die roboterassistierte Prostatektomie, vergleichbare Ergebnisse auf [159, 177].

2.5.1.2. Strahlentherapie

Die Strahlentherapie bietet eine alternative Behandlungsmethode für operationsunwillige Patienten oder Patienten, welche aufgrund von Begleiterkrankungen nicht operationsfähig sind. Seit Einführung der dreidimensionalen Bestrahlungsplanungen und der konformierenden Bestrahlungstechniken konnte hier ein dosisoptimiertes Behandlungs-

volumen am Tumor unter Wahrung der Toleranzdosen von Risikoorganen wie Rektum, Harnblase und Harnröhre erreicht werden. Unter der Voraussetzung, dass eine Strahlendosis von mehr als 72 Gy appliziert werden kann, sind die Ergebnisse für den Endpunkt biochemisch rezidivfreies Überleben nach acht Jahren mit denen der Operation vergleichbar [79, 177, 233].

Alternativ zur perkutanen Strahlenbehandlung erfolgt die Brachytherapie. Ein wesentliches Selektionskriterium ist der PSA-Wert. Günstiges Selektionskriterium für eine Low-dose-Brachytherapie ist ein PSA von weniger als 10 ng/ml in Verbindung mit einem Gleason-Score ≤6 und einer Anzahl von weniger als 50 % positiver Stanzbiopsien. Klinische Voraussetzung sind eine ungestörte Miktion sowie ein Prostatagewicht von unter 60 g.

Diskutiert wird auch die adjuvante Strahlentherapie nach vorausgegangener radikaler Prostatektomie. Die Arbeitsgruppe um Thompson hat eine Steigerung der Rate krankheitsfreier Patienten durch adjuvante Strahlentherapie von 48 % auf 67 % belegen können [375]. Bestätigt werden die Ergebnisse durch die EORTC-Studie, die bei über 1000 Patienten im randomisierten Vergleich ein verlängertes krankheitsfreies Überleben zugunsten der strahlentherapierten Patienten ermittelt haben [24, 177].

2.5.1.3. Zusätzliche antiandrogene Behandlung

Die Ergänzung der Lokaltherapie durch antiandrogene Maßnahmen wird nur für selektionierte Patienten empfohlen. Dies trifft für die adjuvante Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung zu. Eine Indikation zur neoadjuvanten antiandrogenen Therapie besteht hingegen nicht.

Die Arbeitsgruppe um Wirth hat die Daten zur adjuvanten Bicalutamidtherapie aktualisiert und für Patienten mit einem T3-Prostatakarzinom (oder größer) einen signifikanten Progressionsvorteil ($p<0{,}001$) ermittelt [406].

Hochrisikopatienten mit tumorbefallenen Lymphknoten im Operationspräparat profitieren quo ad vitam von einer frühzeitig erfolgten Androgendeprivation mit LHRH-Analoga. Im randomisierten Vergleich beträgt die korrigierte 10-Jahres-Todesrate 44 % vs. 12 % zugunsten der frühzeitig therapierten Patienten [244]. Bestätigt werden die Ergebnisse durch die EORTC-Studie 30891. Hier ist der sofortige Einsatz einer Hormontherapie im Anschluss an die Lokalmaßnahme im Hinblick auf das Gesamtüberleben mit +11 % günstiger. Allerdings zeigt sich für das krankheitsspezifische und das symp-

tomfreie Überleben kein Nachteil für die verzögert oder nicht therapierten Patienten [364]. Gleiches gilt für den Einsatz der Hormontherapie nach definitiver Strahlentherapie lokal fortgeschrittener Tumoren [177].

2.5.2. Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Prostatakarzinom

Die Androgendeprivation ist die akzeptierte Behandlung der Tumorerkrankung im fortgeschrittenen Stadium. Grundsätzlich muss hierbei die Unterbindung der Androgenproduktion von der Hemmung der Androgenwirkung abgegrenzt werden.
Die Möglichkeiten der Unterbindung der Androgenproduktion umfassen:

- die bilaterale Orchiektomie (operative Kastration),
- die Suppression des Luteinisierungshormons (LH; medikamentöse Kastration) durch LHRH-Analoga oder LHRH-Antagonisten,
- die Gabe von Östrogenen,
- die Gabe von Androgensynthesehemmern.

Im Gegensatz hierzu wird die Hemmung der Androgenwirkung durch eine Blockade der Androgenrezeptoren erreicht. Man unterscheidet steroidale (z. B. Cyproteronacetat) von nicht-steroidalen Antiandrogenen (z. B. Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid). Hauptunterschied ist, dass die nicht-steroidalen Antiandrogene keine weiteren endokrinen Effekte auslösen, während die steroidalen Antiandrogene durch ihre gestagene Wirkung auch einen antigonadotropen Effekt entwickeln, der zu einer Senkung der LH-Produktion führt und damit eine Senkung des Testosteronspiegels herbeiführt [177].

2.5.3. Hormonrefraktäres Prostatakarzinom

Entwickeln Patienten unter Hormonentzug einen Progress, so bezeichnet man dieses Stadium als hormonrefraktäres oder hormoninsensitives Krankheitsstadium. Im Vordergrund der therapeutischen Anstrengungen steht die Lebensqualität des Patienten. Diese wird vornehmlich durch tumorbedingte Symptome wie Knochenschmerzen, Lymphödeme insbesondere im Bereich der Beine, Harnstauungsnieren oder eine subvesikale Obstruktion bei lokalem Tumorprogress im Bereich der Prostata eingeschränkt. Daher steht ein symptomorientiertes Vorgehen, wie die palliative transurethrale Resektion der Prostata (TURP), die einseitige Harnableitung bei Harnstauungsnieren und die Schmerztherapie im Mittelpunkt der Anstrengungen.

Die Strahlentherapie hat bei symptomatischen isolierten Knochenmetastasen sowohl hinsichtlich eines Stabilisierungseffekts als auch zur Schmerzbehandlung einen hohen Stellenwert. Des Weiteren ist sie, wenn keine neurochirurgische Interventionsmöglichkeit besteht, bei einer frisch aufgetretenen Querschnittssymptomatik infolge ossärer Metastasen und bei symptomatischen Hirnmetastasen indiziert [177].

Die Indikation zur systemischen Chemotherapie beim hormonrefraktären metastasierten Prostatakarzinom stellt der symptomatische Progress dar. Die Monochemotherapie ist der Kombinationsbehandlung vorzuziehen. Als das Chemotherapeutikum der ersten Wahl wird nach Untersuchungen von Tannock und Petrylak die Substanz Docetaxel angesehen [369]. Vergleichbare Ergebnisse sind mit der Kombination von Docetaxel und Estramustinphosphat erhoben worden. Zudem zeigt sich in der Untersuchung von Petrylak, dass auch die Docetaxeltherapie von ausschließlich palliativem Charakter ist, da vor Ablauf von 4 Jahren alle Patienten tumorbedingt verstorben sind [280].

Die Applikation von Bisphosphonaten führt zu einer signifikanten Reduktion der sog. „skeletal events“; zusätzlich wird das Auftreten solcher Veränderungen um ca. sechs Monate verzögert. In diesem Zusammenhang konnte nachgewiesen werden, dass die LHRH-bedingte Osteoporose durch die Gabe von Zoledronsäure verhindert werden kann. Im Rahmen einer Untersuchung an 200 Patienten ist die Knochendichte der mit Zoledronsäure behandelten Patienten um 4 % im Vergleich zu den nicht mit Zoledronsäure behandelten Patienten angestiegen, wo der Abfall der Knochendichte 2 % betrug [177].

Bei einmal eingetretener ossärer Metastasierung und skelettbedingten Komplikationen ist die Radiotherapie vielfach Methode der Wahl. Die Arbeitsgruppe um Patchell hat die operative Stabilisierung des frakturierten Knochens mit anschließender Strahlentherapie der alleinigen Strahlentherapie randomisiert gegenübergestellt [276]. Die Studie ist im Rahmen einer Zwischenauswertung auf der Basis von 101 Patienten abgebrochen worden, da sich im Strahlentherapiearm eine signifikante Verschlechterung mit nur 57 % Gehfähigkeit der so behandelten Patienten zeigte. Im Vergleich dazu fand sich in der operierten und adjuvant strahlentherapierten Gruppe eine Mobilität der Patienten von 84 %, was einem hoch signifikanten Unterschied zugunsten der primären Operation mit anschließender Bestrahlung entsprach [177].

2.5.4. Nachsorge

Die Tumornachsorge erfolgt in allen Krankheitsstadien PSA-gesteuert. Sowohl nach einer Therapie mit kurativem Ansatz, als auch zur Kontrolle palliativer Therapiekonzepte dient dieser Marker zur Prüfung des therapeutischen Erfolgs. Eine PSA-Bestimmung nach erfolgter radikaler Prostatektomie macht aufgrund der Halbwertszeit von etwa drei Tagen erst nach Ablauf mehrerer Wochen Sinn [177].

2.6. Risikofaktoren

Es gibt sehr viele Untersuchungen im Hinblick auf Risikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms. Im Folgenden möchte ich mich auf einige wenige Faktoren konzentrieren, für die entweder die Datenlage recht ausführlich und ein Zusammenhang wahrscheinlich ist oder aber eine Assoziation (z.B. funktionsbedingt) annehmbar und logisch wäre.

2.6.1. Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese ist signifikant mit dem Risiko für ein Prostatakarzinom assoziiert, kann aber auch durch eine erhöhte Tendenz zur Tumordetektion beeinflussbar sein [36, 50, 71, 75, 78, 97, 105, 117, 122, 128, 183, 186, 193, 203, 217, 225, 355, 360, 363, 405, 415].

2.6.2. Hormone

Androgene beeinflussen das Tumorwachstum von Prostatakarzinomen signifikant und die Progression von präklinischen zu klinisch signifikanten Stadien dürfte zumindest teilweise auf einen veränderten Androgenstoffwechsel zurück zu führen sein. Erhöhte Spiegel von Testosteron und seinen Metaboliten Dihydrotestosteron könnten über Jahrzehnte zu einem erhöhtem Risiko für die Entstehung eines Prostatakarzinoms führen, wobei Studien kein einheitliches Ergebnis erbracht haben. Die Hormonspiegel selbst scheinen unter dem Einfluss endogener, z.B. genetischer sowie exogener Faktoren zu stehen [118, 132, 144, 172, 239, 250, 251, 282, 389].

2.6.3. Herkunft und Ethnie

Die herkunfts- und ethnieabhängigen Unterschiede für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms könnten drei Faktoren widerspiegeln: unterschiedliche Exposition gegenüber Risikofaktoren wie z.B. ernährungsbedingte Unterschiede, unterschiedliche Detektionsraten und genetische Unterschiede. Sie scheinen auch den jeweiligen Zugang zu den Möglichkeiten des Gesundheitssystems sowie ein unterschiedliches Verhalten im Hinblick auf das Ersuchen medizinischer Hilfe und Nachsorge widerzuspiegeln Die höchste Inzidenzrate der Welt für das Prostatakarzinom findet man bei afroamerikanischen Männern [1, 71, 131, 152, 157, 242, 283, 284, 404].

2.6.4. Alterungsprozess und oxidativer Stress

Auch ein erhöhtes Maß an oxidativem Stress könnte für die Entstehung von Prostatakarzinomen (mit-)verantwortlich sein. Klinische Studien weisen der Einnahme von Antioxidantien wie Selen, Vitamin E oder Lycopin (ein Karotinoid, s.u.) eine Schutzfunktion gegen das Prostatakarzinom zu. Das Wissen über Zusammenhänge zwischen dem Alterungsprozess und dem Verhältnis von Oxidation und Antioxidanz der menschlichen Prostata ist bisher sehr gering [60, 93, 109, 135, 139, 142, 211, 230, 352, 357, 399].

2.6.5. Ernährung

Eine große Auswahl von Ernährungsfaktoren wurde im Hinblick auf das Prostatakrebsrisiko untersucht und damit in Verbindung gebracht. Hier einige wichtige Beispiele:

2.6.5.1. Fette

Es zeigt sich eine starke Korrelation zwischen dem Konsum von Nahrungsfetten, insbesondere mehrfach ungesättigten Fettsäuren, und der Inzidenz und Mortalität von Prostatakrebs. Vielleicht resultiert dies aus veränderten Hormonspiegeln durch Nahrungsfette, der Wirkung von Fettmetaboliten als Protein- oder DNA-reaktiven Stoffen oder einer fettinduzierten Erhöhung des oxidativen Stresses [125, 137, 150, 199, 213, 299, 308, 401].

2.6.5.2. Vitamin A

Retinoide, so auch Vitamin A, helfen bei der Regulation der Differenzierung und proliferation von Epithelellen. Sie scheinen trotz ihrer antioxidativen Wirkung keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms zu haben [9, 204, 326].

2.6.5.3. Vitamin C

Vitamin C ist ein Radikalfänger, aber es scheint keine klare Verbindung zwischen der Aufnahme von Vitamin C und dem Risiko für Prostatakrebs zu geben [83, 231, 414].

2.6.5.4. Vitamin D

Ein Mangel an Vitamin D ist ein potentieller Risikofaktor für Prostatakrebs. Die hormonelle Form, 1-25-Dihydroxycholecalciferol, inhibiert invasive Ausbreitung und wirkt gegen die Proliferation sowie Differenzierung des Prostatakrebses [69, 120, 278, 286, 340].

2.6.5.5. Vitamin E

Vitamin E (α-tocopherol) ist ein Antioxidanz, welches das Wachstum von Prostatakrebszellen durch Apoptose hemmt. Seine tägliche Einnahme verringerte in einer großen klinischen kontrollierten Studie in Finnland das Risiko für Prostatakrebs um 32 % [51, 135, 136, 142, 346].

2.6.5.6. Zink

Die Konzentration des Spurenelementes Zink ist in der Prostata höher als in irgendeinem anderen Körperorgan. Obwohl seine Konzentration bei mit Krebs befallenen Prostaten um über 90 % verringert ist, konnte noch keine klare Beziehung zwischen dem Zinkgehalt der Nahrung und dem Risiko für Prostatakrebs hergestellt werden [58, 104, 215, 224, 236, 269, 403].

2.6.5.7. Selen

Bei Selen handelt es sich um ein essentielles Spurenelement, welches bei Tieren durch virale und chemische Karzinogene induzierte Tumorentstehung hemmt. Eine chemopräventive Rolle ist möglich, wobei Belege am Menschen noch weitgehend fehlen [39, 65, 338].

2.6.5.8. Alkohol

Es scheint keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und dem Risiko für Prostatakrebs zu geben [3, 11, 54, 84, 151, 154, 178, 216, 308, 350, 372, 386, 412].

2.6.5.9. Rauchen

Eine positive Korrelation zwischen dem Rauchen von Zigaretten und dem Risiko für Prostatakrebs schient zu bestehen [63, 72, 121, 155, 156, 195, 306].

2.6.5.10. Gemüse der Kreuzblütlerfamilie

Der Konsum von Gemüse aus der Familie der Kreuzblütler wie z.B. Brokkoli, Blumenkohl und Rosenkohl wird mit einem verringerten Risiko für viele Krebsarten assoziiert. Es scheint aber noch keinen sicheren Anhalt für eine solche Wirkung auf den Prostatakrebs zu geben [61, 179, 192, 390].

2.6.5.11. Lycopin

Lycopin ist das wirkungsvollste Antioxidanz unter den Karotinoiden und ein unverzichtbarer Bestandteil von Tomaten und Tomatenprodukten und hat einen signifikanten protektiven Effekt im Hinblick auf Prostatakrebs [32, 90, 119, 380].

3. p53, c-MYC, EGFR und HER2

3.1. p53

3.1.1. p53 - Definition

Das p53-Gen liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 17 (17p13.1) und kodiert für ein 53 kDa großes, im Zellkern lokalisiertes Phosphoprotein aus 393 Aminosäuren [194, 219, 221, 287]. Es wurde im Jahre 1979 unabhängig voneinander von David Lane und Arnold Levine entdeckt [210, 226]. Zehn Jahre später fand man heraus, dass es sich dabei um ein Tumorsuppressorgen und nicht, wie zuvor vermutet, um ein Onkogen handelt [107, 287]. Im Jahre 1993 wurde es von der Fachzeitschrift *Science* sogar zum Molekül des Jahres ernannt [202].

Mutationen von p53 gehören zu den häufigsten genetischen Veränderungen bei Krebs [153, 219] und sind in über 50 % der Fälle von Kolon-, Lungen-, Brust-, Hirn- und Blasenkrebs zu finden [126].
Die ursprüngliche, sogenannte Wildtyp-Form dieses p53-Proteins reguliert die Zellproliferation und bewirkt die Apoptose genetisch veränderter Zellen [4, 289].
Das p53-Protein hat in einer normalen Zelle nur eine kurze Halbwertszeit (fünf bis maximal 45 Minuten) und ist einer Detektion mit Nachweisverfahren deswegen unter normalen Färbebedingungen meist nicht zugänglich [343].
Verschiedene genetische Veränderungen am p53-Genlokus führen zu einer Stabilisierung dieses sonst “kurzlebigen” Proteins, wodurch es z.B. mittels immunhistochemischer Verfahren im Zellkern nachgewiesen werden kann [106].
Die häufigsten Ursachen für einen p53-Funktionsverlust in einer Zelle sind Mutationen im p53-Gen selbst. Die vorherrschenden Mutationen sind Punktmutationen (85 %), die durch den Austausch von einer Base im genetischen Code den Austausch einer Aminosäure im resultierenden Protein bewirken (missense mutation) und damit vielfach eine Strukturänderung im Protein zur Folge haben. In wenigen Fällen (< 10 %) kommt es zum Verlust von einer oder mehrerer Basen (Deletion) oder zur Insertion zusätzlicher Basen. Dadurch treten meist Verschiebungen im Leserahmen auf (nonsense mutations), sodass bei der Translation entweder kein oder ein stark verändertes Protein entsteht [220]. Nahezu alle in menschlichen malignen Tumoren und Systemerkrankungen nachgewiesenen Mutationen des p53-Gens sind auf die Exonabschnitte 5-9 beschränkt und

haben einen wesentlichen Einfluss auf die DNA-bindenden Eigenschaften des resultierenden Proteins [134, 153, 164, 354]. Strukturelle Veränderungen des Proteins in diesem Bereich können eine Änderung der Bindung der durch p53 regulierten Zielgene bewirken. Dies führt zu einem Verlust der Regulation oder zu einer Expressionsänderung des entsprechenden Gens mit dem Auftreten geringerer oder auch erhöhter Proteinmengen [47, 133].

3.1.2. p53 und das Prostatakarzinom in der Literatur

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass es in der einschlägigen Literatur sehr unterschiedliche Angaben sowohl über das Stadium der Entwicklung des Prostatakarzinoms, in welchem erstmals p53-Alterationen zu finden ist, als auch über die Häufigkeit des Nachweises von p53-Proteins in den verschiedenen Stadien gibt. Die Arbeitsgruppe um Visakorpi [391] hat 1992 als eine der ersten die Relevanz von p53 als Prognosemarker untersucht und kam zu dem Ergebnis, dass dieser Marker eine kleine, hochmaligne Untergruppe der Prostatakarzinome charakterisiere und wohl ein relevanter Prognoseparameter sei. Inzwischen gab es viele weitere Untersuchungen bezüglich der Thematik. Im Folgenden möchte ich einen kurzen Überblick über die wesentlichen diesbezüglichen Arbeiten geben. Die wichtigsten publizierten Daten sind in den Tabellen 2 bis 6 zu finden.

3.1.2.1. p53 und PIN

Tab. 2: p53 in PIN-Läsionen

Autor, Jahr	Anzahl u. Art der Präparate	Positiver p53-Nachweis bei	Bezug zu Karzinomen
Bettendorf et al. 2008 [22]	74 PIN 105 gesamt	2 %	Moderate oder starke Färbung bei 2 % der PIN und 10 % der Karzinome
Petrescu A et al. 2006 [279]	30 gesamt	gelegentlich	p53-Nachweis deutlich häufiger bei Karzinomen
Zellweger T et al. 2005 [416]	78 PIN 535 gesamt (Progressions-array)	3,7 %	p53-Nachweis signifikant höher bei hormonrefraktären Karzinomen und Metastasen als bei lokalisierten Prostatakarzinomen (35 % *vs*. 4 %).
Zeng L et al. 2004 [417]	23 gesamt	4,7 %	p53-Detektion bei 0 BPH, 1 HGPIN-Präparat (stark) und 11 Prostatakarzinomproben (52,4 %)
Vukovic B et al. 2003 [395]	8 gesamt	25 % (nur in der Nähe von Karzinomen)	p53-Nachweis bei PIN mit Karzinom in Nachbarschaft, ansonsten 0 % in benignem Gewebe und PIN
Al-Maghrabi J et al. 2001 [7]	35 (mit P-Ca und HGPIN)	17 % (nur in der Nähe von Karzinomen)	0 % in benignem Gewebe, 17 % bei HGPIN nahe p53-positivem Karzinomgewebe, 20 % der Karzinome
Sasor A et al. 2000 [329]	10 HGPIN 62 gesamt	0 %	p53-Nachweis bei 62,2 % der Karzinome
Tamboli P et al. 1998 [368]	25	56 %	p53-Nachweis bei 20 % der BPH, 56% der HG-PIN und 72 % der Karzinome
Johnson MI et al.	44 P-Ca	0 %	p53-Nachweis selten bei Karzinomen (2/43: 4,6 %)

1998 [184]			
Humphrey PA, Swanson PE 1995 [161]	40 (mit P-Ca und PIN)	17,5 % an P-Ca angrenzend	p53-Nachweis bei 7/40 (17,5 %) der Karzinome. Bei diesen Patienten auch p53-Nachweis in HGPIN
Myers RB et al. 1994 [256]	16 PIN, 78 gesamt (Progressionsuntersuchung)	6 %	p53-Nachweis bei 1/16 PIN (6 %), 3/28 (11 %) lokalisierten Tumoren, 9/16 (56 %) metastasierten Karzinomen und 10/18 (56 %) zugehörigen Lymphknotenmetastasen

3.1.2.2. p53 und das primäre Prostatakarzinom

Dies ist wohl die Gruppe, für welche der Nachweis von p53-Protein am meisten untersucht wurde. Auch hier zeigt die Literaturanalyse kein einheitliches Ergebnis:

Tab. 3: p53 und das primäre Prostatakarzinom

Autor, Jahr	**Anzahl u. Art der Präparate**	**Positiver p53-Nachweis bei**	**Bezug zu anderen Tumorstadien**
Schlomm T et al. 2008 [336]	2516 primäre P-Cas	2,5 %	p53-Alterationen sind ein unabhängiger Prognoseparameter für ein PSA-Rezidiv (Gleason-Score ≤ 3+4).
Petrescu A et al. 2006 [279]	30 gesamt	35,2 % / 38,4 %	Starker p53-Nachweis bei 6/17 (35,2 %) bei Gleason-Score 5 oder 6, 5/13 (38,4 %) bei Gleason-Score ≥7
Zellweger T et al. 2005 [416]	535 gesamt (Progressionsarray)	4 %	Signifikant höherer Nachweis bei hormonrefraktären Tumoren und Metastasen im Vergleich zu lokalisiertem Prostatakarzinom für Ki67 (64 % *vs*. 9 %), Bcl-2 (11 % *vs*. 1 %), p53 (35 % *vs*. 4 %), Syndecan-1 (38 % *vs*. 3 %), EGFR (16 % *vs*.

			1 %) und HER2/neu (16 % *vs*. 0 %).
Fonseca GN et al. 2004 [110]	150 lokalisierte Prostatakarzinome	22,9 % / 42,6 %	p53-Nachweis bei 22,9 % im Stadium pT2 und 42,6 % im Stadium pT3
Zeng L et al. 2004 [417]	23 gesamt	52,4 %	p53-Nachweis bei 0 % der BPH, starke Markierung bei 1 HGPIN-Präparat (4,7%) und 11 Prostatakarzinomproben (52,4 %)
Jackson P et al. 2003 [173]	77, davon 25 Gleason-Score 4-6 und 21 Gleason-Score 7-9 (Progression)	20 % / 38 %	p53-Nachweis bei 0/2 (0 %) normalen Organen, 4/10 (40 %) BPH, 5/25 (20 %) Tumoren mit Gleason-Score 4-6 sowie 8/21 (38 %) mit Gleason-Score 7-9 und 12/19 (63 %) Knochenmetastasen
Merseburger AS et al. 2003 [243]	99 (Karzinom, BPH, PIN)	43,3 %	p53-Nachweis bei 42/97 Patienten (43,3 %). 18 davon (42,9 %) zeigten im Vergleich zu 23/55 p53-negativen (41,8 %) ein Rezidiv
Oxley JD et al. 2002 [274]	120, von 73 zusätzlich präoperative Biopsien	66 % (Biopsien) / 71% (Prostatektomien)	Der p53-Status in Biopsien scheint aussagekräftig bezüglich der Prognose, aber wohl im klinischen Alltag nicht sinnvoll zu sein.
Sasor A et al. 2000 [329]	62 gesamt	62,2 %	
Quinn DI et al. 2000 [297]	263 primäre Prostatakarzinome	50,2 %	p53-Nachweis bei allen 6 Patienten, die im Studienzeitraum am Prostatakarzinom verstorben sind. Starker Zusammenhang zwischen p53-Nachweis und Rezidiv sowie krankheitsspezifischer Todesrate.
Johnson MI et al. 1998 [184]	44 P-Ca	4,6 %	p53-Nachweis selten bei Karzinomen (2/43; 4,6 %)

Kuczyk MA et al. 1998 [206]	76 (Progression T1 bis T4)	24 %	
Matsushima H et al. 1998 [235]	60 (Progression A1 bis D2)	28 %	p53-Nachweis bei 10/36 Proben im lokalisierten Stadium (bis einschl. C), in darüber liegenden Stadien 23/34 Proben
Tamboli P et al. 1998 [368]	25	72 %	p53-Nachweis bei 20 % der BPH, 56% der HG-PIN und 72 % der Karzinome
Salem CE et al. 1997 [325]	96	10,4 %	p53-Nachweis bei allen 6 positiven Tumoren auch in PIN
Mottaz AE et al. 1997 [253]	100	5 %	p53-Nachweis bei 5/100 Tumoren (5 %). p53-Mutationen in BPH nicht nachweisbar und selten bei klinisch lokalisierten Prostatakarzinomen. Nachweis von Mutationen unterstützt die Hypothese eines späten Auftretens von p53-Mutationen in der Progression des Prostatakarzinoms.
Brooks JD et al. 1996 [38]	67 lokalisierte, 42 metastasierte Tumoren	29 %	Starker p53-Nachweis bei 2/38 Tumoren, schwächer bei 9 weiteren
Bauer et al. 1996 [20]	175	65,1 %	p53-Nachweis korrelierte mit höherem Stadium, Gleason-Score und einer höheren Rezidivrate. Keine Unterschiede zwischen Weißen und Dunkelhäutigen (66,7 %/63 %).
Bauer et al. 1995 [19]	139	61 %	p53-Nachweis assoziiert mit höherem Tumorstadium und Gleason-Score. p53 unabhängiger Prognoseparameter für krankheitsfreies

			Überleben und Krankheitsprogression nach radikaler Prostatektomie
Eastham JA et al. 1995 [95]	86 gesamt, davon 18 primäre und 21 lokal fortgeschrittene Tumoren	0 % / 10 %	p53-Nachweis bei 2 der 21 fortgeschrittenen Tumoren; beide hatten einen hohen Gleason-Score (8 oder 9) und Tumorbefall der Samenbläschen
Heidenberg HB et al. 1995 [141]	27 primäre, 26 hormonrefraktäre Tumoren, 8 unbehandelte Lymphknotenmetastasen	22 %	p53-Nachweis bei 16/17 hormonrefraktären Tumoren (94 %), 4/8 Metastasen (50 %) und 6/27 Primärtumoren (22 %)
Henke RP et al. 1994 [145]	73 radikale Prostatektomien	9,6 % / 49,3 %	Starker p53-Nachweis bei 7 Tumoren, schwacher bei 27. Korrelation von p53 und fortgeschrittenem Tumorstadium, höherem Gleason-Score und größerem Tumorvolumen
Myers RB et al. 1994 [256]	28 P-Ca, 78 gesamt (Progressionsuntersuchung)	11 %	p53-Nachweis bei 1/16 PIN (6 %), 3/28 (11 %) lokalisierten Karzinomen, 9/16 (56 %) metastasierten Primärtumoren und 10/18 (56 %) zugehörigen Lymphknotenmetastasen
Van Veldhuizen PJ et al. 1993 [387]	33	79 %	
Visakorpi T et al. 1992 [391]	137 primäre P-Cas	6 %	Starker p53-Nachweis bei 8 der Tumoren (6 %), schwacher Nachweis bei 15 (11 %), kein Nachweis bei 114 (83 %)

3.1.2.3. p53 in Metastasen des Prostatakarzinoms

Die Autoren sind sich zusammenfassend zumeist einig darüber, dass die höchste Rate an p53-Veränderungen auf der Stufe des metastasierten Prostatakarzinoms zu finden ist. Am häufigsten wurden Lymphknotenmetastasen untersucht. Für diese finden sich folgende Zahlen:

Tab. 4: p53 bei Lymphknotenmetastasen des Prostatakarzinoms

Autor, Jahr	**Anzahl u. Art der Präparate**	**Positiver p53-Nachweis bei**	**Bezug zu anderen Tumorstadien**
Zellweger T et al. 2005 [416]	535 gesamt (Progressions-array)	Ca. 19 %	Signifikant höherer Nachweis bei hormonrefraktären Tumoren und Metastasen im Vergleich zu lokalisiertem Prostatakarzinom für Ki67 (64 % *vs*. 9 %), Bcl-2 (11 % *vs*. 1 %), p53 (35 % *vs*. 4 %), Syndecan-1 (38 % *vs*. 3 %), EGFR (16 % *vs*. 1 %) und HER2/neu (16 % *vs*. 0 %).
Cheng L et al. 1999 [55]	220 Patienten mit regionalen Lymphknotenmetastasen	58 %	p53-Nachweis bei 109/211 Primärtumoren (52%) und 83/144 dazugehörigen Lymphknotenmetastasen (58%).
Stapleton AM et al. 1997 [358]	60 Patienten (Primärtumoren sowie Metastasen)	30 %	p53-Nachweis höher bei Metastasen als bei Primärtumoren: 17/56 (30%) Lymphknotenmetastasen, 1/2 (50%) Knochenmetastasen und 2/2 (100%) Lungenmetastasen vs. 6/60 Primärtumoren (10 %), deren Metastasen wiederum alle p53-positiv waren
Eastham JA et al. 1995 [95]	86 gesamt, davon 40 mit dazugehörigen	18,2 %	p53-Nachweis bei 0/18 lokalisierten und 2/21 lokal fortgeschrittenen Tumoren (9,5 %) sowie 4 (8,5%)

	Metastasen		der Primärtumoren mit dazugehörigen Metastasen und 11 (23 %) der Metastasen. Dies waren im Einzelnen: 8/44 Beckenlymphknotenmetastasen, 1/2 Knochenmetastasen und 1 Lungenmetastase. Alle p53-positiven Primärtumoren haben p53-positive Metastasen.
Heidenberg HB et al. 1995 [141]	27 Primärtumoren, 26 hormonrefraktäre Tumoren und 8 unbehandelte Lymphknotenmetastasen	50 %	p53-Nachweis bei 16/17 hormonrefraktären Tumoren (94 %), 4/8 Metastasen (50 %) und 6/27 Primärtumoren (22 %)
Myers RB et al. 1994 [256]	16 metastasierte Tumoren mit 18 zugehörigen Lymphknotenmetastasen, 78 gesamt (Progressionsuntersuchung)	56 %	p53-Nachweis bei 1/16 PIN (6 %), 3/28 (11 %) lokalisierten Tumoren, 9/16 (56 %) metastasierten Karzinomen und 10/18 (56 %) zugehörigen Lymphknotenmetastasen
Aprikian AG et al. 1994 [13]	48 Primärtumoren sowie u.a. 29 Lymphknotenmetastasen	7 % / 50 %	p53-Nachweis bei 9/48 Primärtumoren (19 %), 2/29 Lymphknotenmetastasen (7 %) und 8/16 Knochenmetastasen (50 %). 6/10 hormonrefraktären (60 %) sowie 3/38 hormonsensiblen Tumoren (8%) waren p53-positivt
Dinjens WN et al. 1994 [91]	20 Prostatakarzinome, 15 Lymphkno-	15 %	Nachweis von p53-Mutationen bei 10 % der Primärtumoren und 15 % der Lymphknotenmetastasen

	tenmetastasen		
Navone NM et al. 1993 [261]	92 (Primärtumor und dazugehörige Metastasen)	11 %	p53-Nachweis bei 1/9 (11 %) Lymphknotenmetastasen und 2/45 (4,4 %) zugehörigen Primärtumoren sowie 18/40 Knochenmetastasen (45%) und 20/87 (23 %) zugehörigen Primärtumoren.

Zu Knochenmetastasen finden sich folgende Werte:

Tab. 5: p53 bei Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms

Autor, Jahr	**Anzahl u. Art der Präparate**	**Positiver p53-Nachweis bei**	**Bezug zu anderen Tumorstadien**
Jackson P et al. 2003 [173]	77 gesamt, davon 19 Knochenmetastasen (Progression)	63 %	p53-Nachweis bei 0/2 (0 %) normalen Organen, 4/10 (40 %) BPH, 5/25 (20 %) Tumoren mit Gleason 4-6 sowie 8/21 (38 %) mit Gleason 7-9 und 12/19 (63 %) Knochenmetastasen
Meyers FJ et al. 1998 [245]	17 Patienten mit Knochenmetastasen	59 %	p53-Nachweis bei 10/17 Knochenmetastasen (59%).
McDonnell TJ et al. 1997 [237]	43 Patienten mit Knochenmetastasen	51 %	p53-Nachweis schwach (1+) bei 9 Fällen, moderat (2+) bei 7 und stark (3+) bei 6 Fällen
Stapleton AM et al. 1997 [358]	60 Patienten (Primärtumoren sowie Metastasen)	50 %	p53-Nachweis höher bei Metastasen als bei Primärtumoren: 17/56 (30%) Lymphknotenmetastasen, 1/2 (50%) Knochenmetastasen und 2/2 (100%) Lungenmetastasen vs. 6/60 Primärtumoren (10 %), deren Metastasen wiederum alle p53-positiv waren

Aprikian AG et al. 1994 [13]	48 Primärtumoren und u.a. 16 Knochenmetastasen	50 %	p53-Nachweis bei 9/48 Primärtumoren (19 %), 2/29 Lymphknotenmetastasen (7 %) und 8/16 Knochenmetastasen (50 %). 6/10 hormonrefraktären (60 %) sowie 3/38 hormonsensiblen Tumoren (8%) waren p53-positiv
Navone NM et al. 1993 [261]	92 (Primärtumor und dazugehörige Metastasen)	45 %	p53-Nachweis bei 1/9 (11 %) Lymphknotenmetastasen und 2/45 (4,4 %) zugehörigen Primärtumoren sowie 18/40 Knochenmetastasen (45%) und 20/87 (23 %) zugehörigen Primärtumoren.

Studien, die sowohl organbegrenzte Primärtumoren als auch metastasierte Karzinome untersucht haben, fanden eine höhere p53-Nachweisrate bei metastasierten als bei nicht metastasierten Primärtumoren (0 % vs. 8,5 % bei Eastham et al. [95]; 11 % vs. 56 % bei Myers et al. [256]. Zudem sind Metastasen von p53-positiven Primärtumoren meist ebenfalls p53-positiv (zu 100 % bei Stapleton et al. [358] und in 56 % der untersuchten Fälle bei Myers et al. [256]).

3.1.2.4. p53 beim hormonrefraktären Prostatakarzinom

Tab. 6: p53 beim hormonrefraktären Prostatakarzinom

Autor, Jahr	**Anzahl u. Art der Präparate**	**Positiver p53-Nachweis bei**	**Bezug zu anderen Tumorstadien**
Zellweger T et al. 2005 [416]	535 gesamt (Progressionsarray)	35 %	Signifikant höherer Nachweis bei hormonrefraktären Tumoren und Metastasen im Vergleich zu lokalisiertem Prostatakarzinom für Ki67 (64 % *vs*. 9 %), Bcl-2 (11 % *vs*. 1 %), p53 (35 % *vs*. 4 %), Syndecan-1 (38 % *vs*. 3 %), EGFR (16 % *vs*. 1 %) und HER2/neu (16 % *vs*. 0

			%).
Heidenberg HB et al. 1995 [141]	27 Primärtumoren, 26 hormonrefraktäre Tumoren und 8 unbehandelte Lymphknotenmetastasen	94 %	p53-Nachweis bei 16/17 hormonrefraktären Tumoren (94 %), 4/8 Metastasen (50 %) und 6/27 Primärtumoren (22 %)
Aprikian AG et al. 1994 [13]	48 Primärtumoren, davon 10 hormonrefraktär	60 %	p53-Nachweis bei 9/48 Primärtumoren (19 %), 2/29 Lymphknotenmetastasen (7 %) und 8/16 Knochenmetastasen (50 %). 6/10 hormonrefraktären (60 %) sowie 3/38 hormonsensiblen Tumoren (8%) waren p53-positiv

3.1.2.5. p53-Literaturzusammenfassung und Fazit für diese Arbeit

Oben genannte Zahlen sind repräsentativ für die Unsicherheit hinsichtlich der Rolle des p53-Proteins als Tumormarker in der Progression des Prostatakarzinoms.

Vielen Autoren gemeinsam ist die Ansicht, dass ein Zusammenhang von p53- und Tumorgrad, fortgeschrittenem Stadium, dem Potential zu metastasieren, frühem PSA-Rückfall und dem Überleben besteht [27, 37, 55, 66, 205, 245, 272, 279, 298, 373]. Andere Studien belegen dies aber nicht [160, 259, 397, 407, 409].

Der mögliche Nutzen von p53 als prädiktiver Marker ist ebenfalls in der Diskussion. Es wurde unter anderem beschrieben, dass neoplastische Zellen mit p53-Mutationen resistenter gegen ionisierende Strahlung seien [212]. Zudem wurde p53 als Marker für die Resistenz gegen eine Strahlentherapie oder eine Androgenablation vorgeschlagen [288, 344]. Es wurde spekuliert, dass der p53-Status bei der Vorhersage über das Ansprechen auf eine Hormontherapie helfen könnte [198]. Zudem könnte mutiertes p53 zu einer

stärkeren Aktivität des “multidrug resistance protein MRP1” führen [365], welches eine Rolle bei der Therapieresistenz zu spielen scheint.

In einigen der oben erwähnten Studien wurden ähnlich der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Studie verschiedene Tumorstadien des Prostatakarzinoms anhand größerer Patientenzahlen beurteilt. Zwei davon möchte ich hier anführen:
Die Gruppe Zellweger et al. [416] untersuchte im Jahre 2005 Präparate von 535 verschiedenen Patienten mit BPH, PIN, lokalisiertem Prostatakarzinom, metastasiertem und schließlich hormonrefraktärem Karzinom. 443 der Präparate konnten auf das Vorkommen von p53-Protein untersucht werden und ergaben einen p53-Nachweis bei ca. 1 % der BPH-Präparate, knapp 4 % der 4 PIN-Präparate, 4 % der lokalisierten Prostatakarzinome, ca. 19 % der metastasierten Prostatakarzinome und 35 % der hormonrefraktären Prostatakarzinome. Statistisch signifikant war davon laut Autoren nur der Unterschied zwischen den lokalisierten und den hormonrefraktären Tumoren.
Die Gruppe um Myers et al. [256] untersuchte Präparate von 60 Patienten mit PIN, lokalisiertem Prostatakarzinom und Primärtumoren mit dazugehörigen Lymphknotenmetastasen immunhistochemisch auf p53 und kam auf folgende Werte: 6% der PIN, 11 % der lokalisierten Karzinome und 56 % sowohl der metastasierten Primärtumoren als auch der Lymphknotenmetastasen zeigten einen positiven p53-Nachweis.

3.2. HER2

HER2 gehört, wie auch EGFR, zur erbB-Tyrosinkinase-Rezeptorfamilie. Es wird auch ERbB2 oder HER2-neu genannt. Das dazugehörige Gen befindet sich auf dem Genlokus 17q21.1 [255]. Es kodiert für eine Tyrosinkinase. Das Protein besitzt keine eigene ligandenbindende Domäne und kann daher nicht selbst Wachstumsfaktoren binden. Es verbindet sich stattdessen mit ligandenbindenden Mitgliedern seiner EGFR-Familie und formt damit ein Heterodimer [260].
Amplifikationen und/oder Überexpression dieses Gens wurden für verschiedene Tumorentitäten beschrieben. Am häufigsten findet man HER2-Veränderungen bei Brustkrebs, sie kommen aber auch bei Krebs anderer Organe wie z.B. der Harnblase, des Magens, des Endometriums, der Lunge oder der Ovarien vor [370]. Für Brustkrebs mit nachgewiesener HER2-Positivität ist inzwischen eine Therapie mit dem anti-HER2-Antikörper Trastuzumab zugelassen und wird erfolgreich angewendet [87].

Studien zum Thema von HER2-Amplifikationen oder -Proteinnachweis beim klinischen Prostatakarzinom zeigen kontroverse Ergebnisse, da die Nachweisangaben von 0 bis 100 % reichen [129, 207, 419]. Dies ist daher von besonderem Interesse, da HER2-Veränderungen als möglicher Faktor für die Progression des Prostatakarzinoms diskutiert wurde [73]. Exemplarisch hier zwei Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen: Calvo et al. fanden weder eine nachweisbare HER2-Expression noch eine HER2-Amplifikation in den von ihnen untersuchten 25 hormonresistenten Tumoren [46]. Dagegen fand die Gruppe um Zellweger et al. eine signifikant hohe HER2-Expression (16 % bei metastasiertem P-Ca vs. 0 % beim lokalisierten P-Ca) [416]. Darüber hinaus besagt eine Studie von Craft et al., dass die HER2-Tyrosinkinase die Antwort des Androgenrezeptors auf niedrige Androgendosen moduliert, was eine Zielrolle für HER2 bei androgenunabhängigen Prostatakarzinomen bedeuten könnte [73]. Mehrere präklinische Therapiestudien mit HER2 als Ziel wurden bereits durchgeführt [5, 6, 349, 398]. Andere Studien weisen jedoch auf ein Ansprechen auch androgenunabhängiger Prostatakarzinom-Zellen auf eine anti-HER2-Therapie hin [5, 6, 349, 381, 398].

3.3. EGFR

Der EGFR (Epidermal-Growth-Factor-Receptor) wurde bereits 1980 isoliert und charakterisiert [62]. EGFR ist mit dem Genprodukt des src (Rous Sarcoma Virus), einem der ersten gut untersuchten viralen Onkogene, das beim Huhn Sarkome induziert, verwandt [57, 68]. Das EGFR-Gen liegt auf Chromosom 7p12 und kodiert für ein Protein mit einer Masse von 185 kDa [410].

Der EGFR (erbB-1, HER1) ist einer von 4 homologen Rezeptoren, die zur erbB-Tyrosinkinase-Rezeptorfamilie zusammengefasst werden. EGFR, erbB2 (HER2), erbB3 (HER3) und erbB4 (HER4) sind transmembrane Glykoproteine, die aus einer extrazellulären Ligandenbindungsdomäne, einem transmembranen helikalen Segment und der intrazellulären TK-Domäne bestehen. Der EGFR wird erst nach Bindung von Liganden (z.B. EGF oder TGF α) an die extrazelluläre Domäne aktiviert. Dadurch kommt es zur Rezeptordimerisierung mit einem weiteren EGFR-Molekül (Homodimerisierung) oder mit einem anderen Mitglied der erbB-Familie (Heterodimerisierung). Der favorisierte Partner von EGFR zur Heterodimerisierung ist HER2, für den bislang keine Liganden bekannt sind. Die Dimerisierung führt anschließend zur Aktivierung der intrazellulären Tyrosinkinase und zur Autophosphorylierung. Der aktivierte Rezeptor initiiert dann ei-

ne Phosphorylierungskaskade in nachgeschalteten Effektormolekülen, durch die mitogene und andere Signale an Zellkern, Mitochondrien oder Zytoskelett geleitet werden [8]. Die zellulären Prozesse, die durch die EGFR-Aktivierung eingeschaltet werden, sind komplex und beinhalten die Aktivierung zahlreicher Signaltransmissionswege wie beispielsweise den Ras-MAPK- oder den PI3K-AKT-Weg [411].

Die tumorstimulierende Wirkung von EGFR kann über unterschiedliche Mechanismen wie autokrine Stimulation, Überexpression der Rezeptormoleküle und Mutationen des Rezeptorgens vermittelt werden [411]. EGFR wird von den meisten Epithelien exprimiert, dazu gehören auch die Basalzellen des Prostataepithels [416]. Eine erhöhte EGFR-Expression wurde für diverse Tumorarten beschrieben, v.a. bei epithelialen Tumoren wie viele Tumorarten an Hals und Kopf, Brust, Lunge, Kolon, Prostata, Nieren, Zervix, Ovar und Harnblase [94, 169, 170, 191, 304, 305, 327] und für einige von ihnen als Prognosefaktor vorgeschlagen [163].

EGFR hat in letzter Zeit aufgrund seiner Rolle als Ziel für medikamentöse Behandlung stark an Bedeutung gewonnen; auf den EGFR abzielende Therapien sind heute vielversprechende Strategien zur Hemmung des Tumorwachstums. Eine Anzahl von anti-EGFR-Medikamenten wird derzeit auf ihre Zulassung geprüft oder befindet sich in klinischen Studien [17, 411].

Bei der Behandlung von Lungenkrebs wurde bisher die meiste Erfahrung mit anti-EGFR-Medikamenten gesammelt. Dort scheint die Anzahl der Patienten, die stark auf die Medikamente ansprechen, relativ gering auszufallen. Dennoch ist das Ansprechen bei einigen Patienten maßgeblich; die meisten von ihnen besitzen Mutationen der Exons 18 bis 21 im EGFR-Gen [229]. Kürzlich wurde auch eine erhöhte Anzahl der Genkopien als Prediktor für das Ansprechen auf anti-EGFR-Therapie vorgeschlagen [17].

In Bezug auf das Prostatakarzinom berichten Studien, in denen als Untersuchungsmethode die Immunhistochemie verwendet wurde, über eine nachgewiesene EGFR-Expression zwischen 1 % und 100 % der Fälle [89, 345, 416]. Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen hoher EGFR-Expression und der Tumorprogression oder der Entwicklung einer Androgenunabhängigkeit beschrieben [89, 334, 392]. Um die Signifikanz von EGFR-Veränderungen im Prostatakarzinom zu beurteilen und einen möglichen Nutzen von anti-EGFR-Medikamenten bei dieser Krebsart zu untersuchen, wurde die EGFR-Expression und die Veränderung der Anzahl der Genkopien bei einer Anzahl von Prostatakarzinomen kürzlich von der UKE-Arbeitsgruppe untersucht [335]. Die Er-

gebnisse führen zu der Annahme, dass EGFR eine Rolle in der Progression des Prostatakarzinoms spielt.

3.4. c-MYC

Das c-MYC-Protein hat eine Länge von 439 (p64) bzw. 454 (p67) Aminosäuren und eine Masse von 48 kDa. Zur MYC-Familie bei Menschen gehören außer dem c-MYC noch n-MYC und l-MYC [15]. Das c-MYC-Gen liegt auf dem Genlokus 8q24.12-q24.13 [367].

Beim c-MYC-Protein handelt es sich um ein nukleäres Phosphoprotein, welches der Klasse der Helix-Loop-Helix-Leucin-Zipper-Transkriptionfaktoren angehört [149].

Das c-MYC-Protein wird in fast allen proliferierenden Zellen in Gewebe sowohl embryonischer als auch erwachsener Herkunft exprimiert. Im erwachsenen Gewebe korreliert seine Expression mit der Zellproliferation; abnormal hohe Expression findet sich in einer Vielfalt von menschlichen Tumoren [15].

Diverse onkogene Funktionen des c-MYC-Proteins sind beschrieben worden, wie z.B. Induktion von Zellzyklusprogression, Immortalisierung, Transformation und Zellwachstum. Das c-MYC-Gen ist eines der wenigen Gene, dessen Aktivierung für die Immortalisierung primärer Zellen ausreichend ist. Die Immortalisierung ist eine Aufhebung der in normalen Zellen vorhandenen Limitierung der Proliferationskapazität auf etwa 50 Zellteilungen (so genanntes Hayflick-Limit) und stellt ein Charakteristikum aller Tumorzellen dar [146].

Eine Untersuchung der Zielgene, die diese Effekte letztlich vermitteln und durch den Transkriptionsfaktor c-MYC induziert werden, zeigte, dass c-MYC neben Genen der Zellzyklus-Regulation auch Gene induziert, die DNA-Reparatur, Neovaskularisierung, Protein-Translation/-Abbau/-Faltung, Glykolyse oder Apoptose vermitteln bzw. regulieren [147, 148, 241].

In Abwesenheit von Überlebensfaktoren induziert die Expression von c-MYC Apoptose, welche vom Tumorsuppressorgen-Produkt p53 vermittelt wird [146]. Es ist anzunehmen, dass c-MYC-induzierte Apoptose einen Schutzmechanismus gegen dysregulierte Zellproliferation darstellt [146].

Das Onkogen c-MYC spielt eine bedeutende Rolle in der Entwicklung von verschiedenen Malignomen [218]. Dazu gehören das Burkitt-Lymphom, andere Lymphome, Brustkrebs, gastrointestinale Tumoren, Melanome, das multiple Myelom sowie die

myeloische Leukämie [263]. Bei einigen Tumoren zeigte sich eine prognostische Bedeutung von c-MYC-Veränderungen [53, 264, 275, 281], wogegen bei anderen kein Zusammenhang zur Prognose zu beobachten war [277].
Bezüglich der Prostata gibt es schlüssige Anzeichen dafür, dass eine Dysregulation des c-MYC-Gens in der Tumorentstehung involviert ist, denn sowohl eine Überexpression mit positivem Proteinnachweis als auch Amplifikationen des c-MYC-Gens fanden sich in einer Vielzahl von Studien an Prostatakarzinomen [18, 41, 43, 108, 180, 188, 267, 296, 311].
Vor einiger Zeit wurde in Studien mit einem Mausmodel eine c-MYC-Aktivierung in hyperplastischen Läsionen in vivo dokumentiert [376]. Ergebnisse darüber, dass transgenische Expression von menschlichem c-MYC in Mäuseprostaten zu Läsionen führt, die menschlicher High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia (HGPIN) und Prostatakarzinomen gleichen [100], unterstützen die Hypothese, dass c-MYC ein entscheidendes Gen in der Entwicklung des Prostatakarzinom sein kann.
In der Literatur wird zudem eine Assoziation von Amplifikationen des c-MYC Lokus 8q24 sowohl zu höheren Gleason-Scores [296] als auch zu einer schlechteren Prognose [331, 379] beschrieben. Zusätzlich zur Tumorentstehung wird vermutet, dass eine c-MYC-Dysregulation auch zur Progression des Prostatakarzinoms beiträgt [180, 331]. Eine Assoziation von c-MYC-Veränderungen mit schlecht differenzierten Tumoren [43, 296], lymphogen metastasierten Tumoren [41, 331], einem schlechten klinischen Ergebnis [331] und der Entwicklung einer Androgenunabhängigkeit nach erfolgter Hormontherapie wird beschrieben [41, 188, 267].

3.5. Fragestellung

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Angaben in der Literatur sehr große Schwankungen der Beschreibung von p53-Inaktivierung in den verschiedenen Tumorstadien und dessen Vorstufen aufweisen und sehr wenige Studien die gesamte Progression anhand größerer Kollektive untersucht haben. Besonders die Vorstufen PIN sowie das metastasierte und hormonrefraktäre Prostatakarzinom wurden im Vergleich zum lokalisierten Tumor wenig untersucht. Die große Spanne der publizierten Daten spiegelt die Unsicherheiten in der immunhistochemischen p53-Analyse wider. In einer vorausgegangenen Arbeit unserer Arbeitsgruppe wurden bereits p53-Alterationen in mehr als 2000 unbehandelten Primärtumoren untersucht, wobei die immunhistochemischen Da-

ten durch die Sequenzierung von beinahe 100 Tumoren validiert worden war. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die effektive Prävalenz von p53-Alterationen in unbehandelten Prostatakarzinom-Primärtumoren zwischen drei und acht Prozent liegen dürfte. Unklar bleibt die Häufigkeit dieser Veränderungen in Prostatakarzinomvorstufen (prostatische intraepitheliale Neoplasie) und insbesondere in den fortgeschrittenen Tumorstadien, vor allem in Metastasen und hormonrefraktären Karzinomen. Um zu klären, ob die Häufigkeit von p53-Veränderungen in Frühstadien und fortgeschrittenen hormonrefraktären Tumoren von der Prävalenz in unbehandelten Primärtumoren abweicht, sollen in der vorliegenden Studie Präparate von prostatischer intraepithelialer Neoplasie (High grade PIN) sowie von metastasierten bzw. hormonrefraktären Karzinomen zusammen gesucht werden und zunächst immunhistochemisch mit dem gleichen Färbeprotokoll wie in der früheren Studie untersucht werden. Dadurch soll geklärt werden, inwieweit p53-Veränderungen in der Progression des Prostatakarzinoms eine Rolle spielen. In einem zweiten Schritt soll die Frage untersucht werden, ob sich Anhaltspunkte dafür ergeben, dass p53-inaktivierte Prostatakarzinome eine gesteigerte genetische Instabilität aufweisen. Zu diesem sollen die Präparate zusätzlich auf das Vorkommen von Veränderungen anderer krebsassoziierter Biomarker (HER2, EGFR, c-MYC) untersucht und die Daten im Hinblick auf eine Korrelation mit dem Vorkommen von p53-Veränderungen analysiert werden.

4. Material und Methoden

4.1. Patientengut und Material

Ziel der Arbeit war es, verschiedene Prostatagewebe im Hinblick auf den Tumormarker p53 mittels Tissue-Micro-Array (TMA) und Immunhistochemie (IHC) zu analysieren und die Gruppen miteinander zu vergleichen. Zudem wurden die p53-Daten mit verschiedenen anderen Biomarkern (HER2, EGFR, c-MYC) verglichen, die bereits früher untersucht worden waren. Diese Quellen existierender Daten sind im Einzelnen: HER2: Minner et al. (accepted); EGFR: Schlomm et al. [335] sowie c-MYC, 8p und 8q: El Gammal et al. [99].

Zu untersuchen waren benigne Prostatahyperplasie (BPH), prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN) und Prostatakarzinom der pathologischen Stadien pT2b und pT3b sowie von Lymphknotenmetastasen (LK-Metastasen) und hormonrefraktären Prostatakarzinomen (HR-PCa) und zusätzlich Präparate von palliativen transurethralen Prostataresektion (TURP) (Gleason-Score 8 bis 9).

Es wurden hierzu Präparate ausgewählt, die bis 2007 in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf untersucht wurden. Das Alter des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs lag zwischen 52 und 87 Jahren (Mittelwert: 67 Jahre).

Alle verwendeten Daten u.g. Datenbank entstammen eben dieser Klinik. Die Präparate (mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt (HE-Schnitte)) der in der Datenbank gekennzeichneten Prostaten wurden unter dem Mikroskop auf das Vorhandensein von entsprechenden Gewebetypen hinsichtlich ihrer Eignung im Rahmen der Fragestellung für diese Studie untersucht. Zu diesen ausgewählten und als ideal befundenen Prostatapräparaten erfolgte im weiteren Verlauf das Zuordnen zugehöriger Paraffinblöcke aus dem Archiv des Institutes für Pathologie. Aus diesen Paraffinblöcken wurde dann der TMA erstellt.

Die dazu angelegte anonymisierte Datenbank enthält unter anderem folgende Daten:

- das Alter des Patienten
- die Lokalisation des Gewebestücks auf dem TMA
- den Gewebetyp
- Gleason-Score einerseits im pathologischen Bericht, andererseits auf dem TMA

- Untersuchungsergebnisse zu folgenden untersuchten Biomarkern:
  - HER 2-Amplifikation (FISH) (Quelle: Paper Minner et al., accepted)
  - HER 2-Expression (IHC) (Quelle: Paper Minner et al., accepted)
  - EGFR-Amplifikation (FISH) [335]
  - p53-Expression (IHC)
  - c-MYC-Amplifikation (FISH) [99]

Insgesamt umfasste die Studie folgende Präparate (Gewebetypen und Anzahlen):

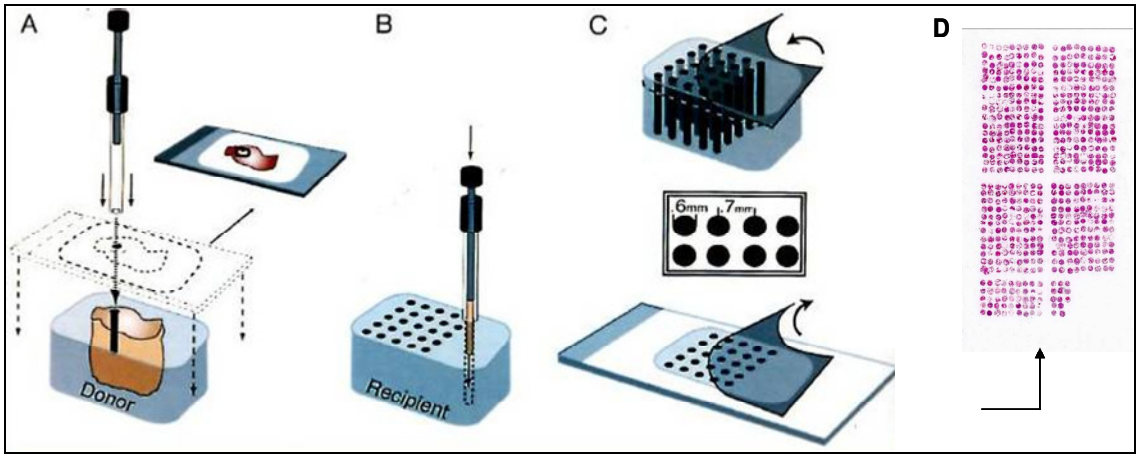
- 50 BPH
- 49 PIN
- 50 pT2b
- 55 pT3b
- 55 Lymphknoten-Metastasen von Prostatakarzinomen
- 43 hormonrefraktäre Prostatakarzinome
- 56 fortgeschrittene, palliativ resezierte Prostatakarzinome mit Gleason-Score 8-9
- je zwei Gewebeproben von Herz, Niere, Lunge, Kolonmukosa, Haut, Lymphknoten, quergestreifte Muskulatur sowie Endometrium als Kontrollpräparate

4.2. Methoden

4.2.1. Tissue-Micro-Array (TMA)

Zur Herstellung eines solchen Tissue-Micro-Arrays wurden oben genannte Paraffinblöcke, mit den für die Analyse geeigneten Gewebeproben, eingesetzt. Nach der Bewertung auf Eignung des Patientengewebes anhand der HE-Schnitte und dem Heraussuchen der dazu gehörigen Paraffinblöcke erfolgte die TMA-Herstellung. Dazu werden so genannte Empfängerblöcke gestanzt. Das genaue Erscheinungsbild dieser Empfängerblöcke ist nicht exakt festgelegt, sollte jedoch im Sinne einer möglichst einfachen späteren Auswertung gewählt werden. Zur besseren Orientierung, sowohl während des Stanzens als auch bei der Auswertung wurden die Proben unter Anlage eines Koordinatensystems in den Block eingebettet. Die mittels einer speziellen Apparatur eingebrachten Proben hatten jeweils einen Durchmesser von 0,6 mm [187, 201, 337, 347, 348].

Abb. 6: Herstellung eines TMA ([171], bearbeitet nach [201])



Auf diese Art entstand ein TMA bestehend aus einem Block mit einer Gesamtprobenzahl von 374 Stanzen. Dieser neu entstandene Paraffinblock konnte nun genau wie normale Paraffinblöcke am Mikrotom geschnitten werden. Die Schnitte wurden auf einen Objektträger übertragen und fixiert. Danach war das Anfärben mit dem jeweils gewünschten Antikörper möglich.

Eine zunächst erstellte HE-Probe der neu hergestellten Blöcke wurde unter dem Mikroskop auf das Vorhandensein von Tumorgewebe in jeder einzelnen eingebrachten Stanze (bis auf die Stanzen von PIN und BPH) überprüft. Tumornegative Proben aus den Karzinomgruppen konnten für die weitere Auswertung nicht genutzt werden. Erst dann erfolgte die Untersuchung der gewünschten Gewebemarker p53, EGFR, HER2 und c-MYC.

Zur Auswertung der Proben wurden auch die Negativkontrollen mit Normalgewebe herangezogen.

4.2.2. Immunhistochemie

Das Prinzip der immunhistologischen Färbung einer Gewebeprobe beruht auf der Bindung von Antikörpern an ein bestimmtes Antigen (Epitop) über eine Antigen-Antikörperreaktion. Ziel ist es, eine spezifische und starke Bindung zwischen Antikörper und Epitop herzustellen. Der Antikörper ist mit einem Erkennungssystem gekoppelt, das seine Existenz im Präparat sichtbar macht. Durch die verschiedenen Erkennungssysteme können schon kleine Mengen an Epitop dargestellt werden. Die einzelnen Komponenten des Erkennungssystems werden über mehrere Schritte dem Präparat zugeführt. Der Erfolg der Antigen-Antikörper-Reaktion ist auch von äußeren Faktoren wie zum

Beispiel Fixierungsart und -dauer, Einbettungs- und Vorbehandlungsmethoden sowie von Temperatur, Inkubationszeit und dem optimalen Reaktionsmilieu (pH-Wert, Salzkonzentration) abhängig. Daher ist diese Methode stets mit standardisierten Mengen und Systemen durchzuführen [76].

Eine Vorbehandlung der Proben erfolgte über das Erhitzen im Autoclaven, sowie über die Nutzung eines Citratpuffers mit einem pH-Wert von 7,8.
Für die immunhistochemische Analyse der Präparate dieser Arbeit wurde die sogenannte Avidin-Biotin-Complex (ABC)-Peroxidase-Technik angewandt [158]. Hierzu wurden folgende Antikörper verwendet:

- DO1 (Onkogene, 1:3600) zur Darstellung des p53-Proteins
- 34ßE12 (MA903) zur Darstellung der Basalzellen im Rahmen der Karzinomdiagnostik
- Für den Nachweis von HER2 wurden zwei verschiedene Verfahren verwendet: das FDA approved HercepTest kit (DAKO, Glostrup, Denmark) und der Antikörper NCL-CB11 (Novocastra; Ventana1:450)

Zusätzlich diente das System DAKO bei beiden Antikörpern zur Visualisierung der immunologischen Färbungen.

In die Antikörperanalyse wurden o.g. Normalgewebe als Negativkontrolle einbezogen. Für die immunhistochemische Analyse der p53-Akkumulation im Zellkern wurden abgesehen von den Gewebetypen BPH und PIN ausschließlich Proben mit nachweislich vorhandenem Prostatakarzinomgewebe verwendet.

Die untersuchten Proben wurden für die Fragestellung dieser Arbeit als p53 positiv gewertet, wenn bei mehr als 1 % der Tumorzellen eine eindeutige Färbung des Kerns nachweisbar war. Im Rahmen der Auswertung der immunhistochemisch behandelten TMA-Gewebeproben erfolgte zunächst eine Beurteilung der Färbeintensität der p53-positiven Stanzen und Einstufung mittels vier Kategorien (0, 1+, 2+, 3+) und danach eine Eineilung mittels folgendem Score:

Färbemuster	p53-Score
• Intensität 0	Negativ
• Intensität 1+ bei ≤ 70 % der Tumorzellen oder Intensität 2+ bei ≤ 30 % der Tumorzellen	Schwach
• Intensität 1+ bei > 70 % der Tumorzellen oder Intensität 2+ bei > 30 und ≤ 70 % der Tumorzellen oder Intensität 3+ bei ≤ 30 % der Tumorzellen	Moderat
• Intensität 2+ bei > 70 % der Tumorzellen oder Intensität 3+ bei > 30 % der Tumorzellen	Stark

Für HER2 lagen Tumoren mit bekannter HER2-Positivität als Positiv- sowie normales Prostatagewebe als Negativkontrollen vor. Die Auswertung der TMA-Gewebeproben für die HER2-Expression erfolgte wie für den verwendeten Test beschrieben [166] in folgende vier Kategorien:

Färbemuster	Score	HER-2-Status
• Keine Färbung oder Membranfärbung in weniger als 10 % der Tumorzellen	0	Negativ
• Sehr schwache / kaum wahrnehmbare Membranfärbung in mehr als 10 % der Tumorzellen. Es ist jeweils nur ein Teil der Zellmembran gefärbt.	1+	Negativ
• Schwache bis mäßig intensive Färbung der gesamten Zellmembran in mehr als 10 % der Tumorzellen.	2+	Schwach positiv
• Intensive Färbung der gesamten Zellmembran in mehr als 10 % der Tumorzellen.	3+	Stark positiv

4.2.3. Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Für die zweifarbige FISH wurden ungefärbte ca. 4 µm dicke formalinfixierte, paraffineingebettete Tumorgewebeschnitte benutzt. Zur proteolytischen Vorbehandlung der Slides wurde ein herkömmliches Kit verwendet (Paraffin pretreatment reagent kit; Vysis, Downers Grove, IL).

Für EGFR wurde eine Fluorochrom Spektrum-Orange-markierte EGFR-Probe zusammen mit einer Fluorochrom Spektrum-Grün-markierten Zentromer-7-Probe (PathVysion; Vysis) genutzt. Für HER2 wurde eine Fluorochrom Spektrum-Orange-markierte HER2-Probe zusammen mit einer Fluorochrom Spektrum-Grün-markierte Zentromer-17-Probe (PathVysion; Vysis) und für c-MYC eine Fluorochrom Spektrum-Grün-markierte MYC-Probe (8q24) zusammen mit einer „wasserblauen" Zentromer-8-Probe (Provysion; Vysis) verwendet.

Vor der Hybridisierung wurden die TMA-Abschnitte deparaffinisiert, luftgetrocknet und in 70 %, 85 % und 100 % Ethanol dehydriert. Darauf folgte die Denaturierung bei 74°C in 70 % Formamid-2xSSC Lösung für fünf Minuten. Nach der Hybridisierung, die über Nacht in einer angefeuchteten Kammer bei 37°C erfolgte, wurden die Slides gewaschen und mit 0,2 µmol/L 4',6-Diamidino-2-Phenylindol („Antifade-Lösung") gegengefärbt. Danach wurden für jeden Tumor die durchschnittliche Anzahl der Gene und der Zentromere beurteilt. Eine Tumorgewebeprobe wurde als amplifiziert betrachtet, wenn das Verhältnis von EGFR/Zentromer 7 bzw. von HER2/Zentromer 17 bzw. c-MYC/Zentromer 8 ≥2 betrug.

Score für EGFR-FISH:	Ratio EGFR/C7 ≤1	normal
	Ratio EGFR/C7 >1≤2	Zunahme („gain")
	Ratio EGFR/C7 >2	Amplifikation
Score für HER2-FISH:	Ratio HER2/C17 ≤1	normal
	Ratio HER2/C17 >1≤2	Zunahme
	Ratio HER2/C17 >2	Amplifikation
Score für c-MYC-FISH:	Ratio c-MYC/C8 ≤1	normal
	Ratio c-MYC/C8 >1≤2	Zunahme
	Ratio c-MYC/C8 >2	Amplifikation

4.3. Statistik

Die statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse erfolgte mit Hilfe der JMP 5.0.1a Software (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Zur Evaluation der Beziehung zwischen Gewebeart, Tumorstadium und den Ergebnissen der verschiedenen Biomarker-Untersuchungen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

5. Ergebnisse

5.1. p53-Immunhistochemie

Im Rahmen der mikroskopischen Auswertung erwiesen sich bezüglich der p53-Immunhistochemie 312 von insgesamt 374 Spots (Gewebestanzen im TMA) als auswertbar. Die restlichen Proben konnten für die Auswertung nicht genutzt werden, da sie entweder kein eindeutiges Prostatakarzinomgewebe enthielten oder Gewebe auf dem TMA komplett fehlte.

Ein p53-Nachweis (Abb. 7 A und B) fand sich insgesamt bei 38 (11,6 %) der 312 untersuchten Proben (Tab. 7). Die Rate positiver Fälle erhöht sich drastisch mit der Tumorprogression ($p<0,0001$; Abb. 8) und steigendem Gleason-Score (bezogen auf den Gleason-Score bei Diagnose $p=0,0008$, bezogen auf den Gleason-Score auf dem TMA $p<0,0001$; Abb. 9).

Abb. 7 A und B: Immunhistochemische Färbung anhand von Beispielen p53-positiver Prostatakarzinome

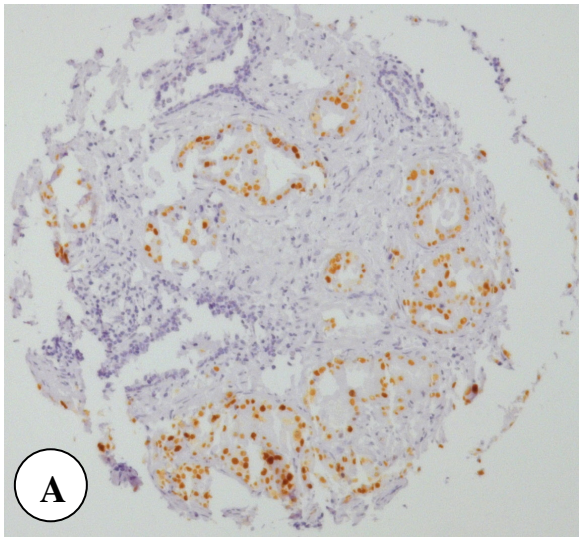


Abb. 7 A: Gesamtansicht eines Spots mit p53-positiven Drüsenanschnitten

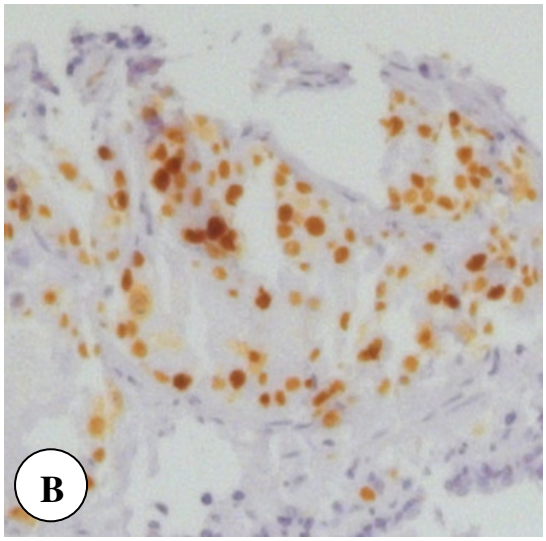


Abb. 7 B: Vergrößerung eines p53-positiven Drüsenanschnitts

Tab. 7: p53-Immunhistochemie-Ergebnisse und Tumorphänotyp

		Auf dem TMA (n)	Analy-sierbar (n)	p53-IHC-Resultat		
				negativ	positiv	p
Benignes Gewebe	BPH	50	48	48 (100%)	0 (0%)	
	PIN	49	49	49 (100%)	0 (0%)	
Primäre Prostata-karzinome	Stadium pT2b	50	41	40 (97,6%)	1 (2,4%)	
	Stadium pT 3b	55	49	47 (95,9%)	2 (4,1%)	<0,0001
Metastasen	LK-Metastasen	55	37	31 (83,8%)	6 (16,2%)	
Therapie	Hormonrefraktär	43	35	26 (74,3%)	9 (25,7%)	
Sonstige	Gleason 8-9	56	53	33 (62,3%)	20 (37,7%)	
Gleason-Score (path. Diagnose)	5	10	8	8 (100%)	0 (0%)	
	6	23	19	19 (100%)	0 (0%)	
	7	112	89	83 (93,3%)	6 (6,7%)	<0,0001
	8	10	10	7 (70,0%)	3 (30%)	
	9	87	80	53 (66,3%)	27 (33,8%)	
Gleason-Score auf dem TMA	3+3	46	46	45 (97,8%)	1 (2,2%)	
	3+4	37	37	35 (94,6%)	2 (5,4%)	
	4+3	20	20	18 (90,0%)	2 (10,0%)	<0,0001
	4+4	46	46	37 (80,4%)	9 (19,6%)	
	4+5	28	28	16 (57,1%)	12 (42,9%)	
	5+4	23	23	11 (47,8%)	12 (52,2%)	
Gleason-Score (path. Diagnose)	≤6	33	27	27 (100%)	0 (0%)	0,0008
	≥7	202	179	143 (79,9%)	36 (20,1%)	

Abb. 8: p53-Status und Tumorprogression

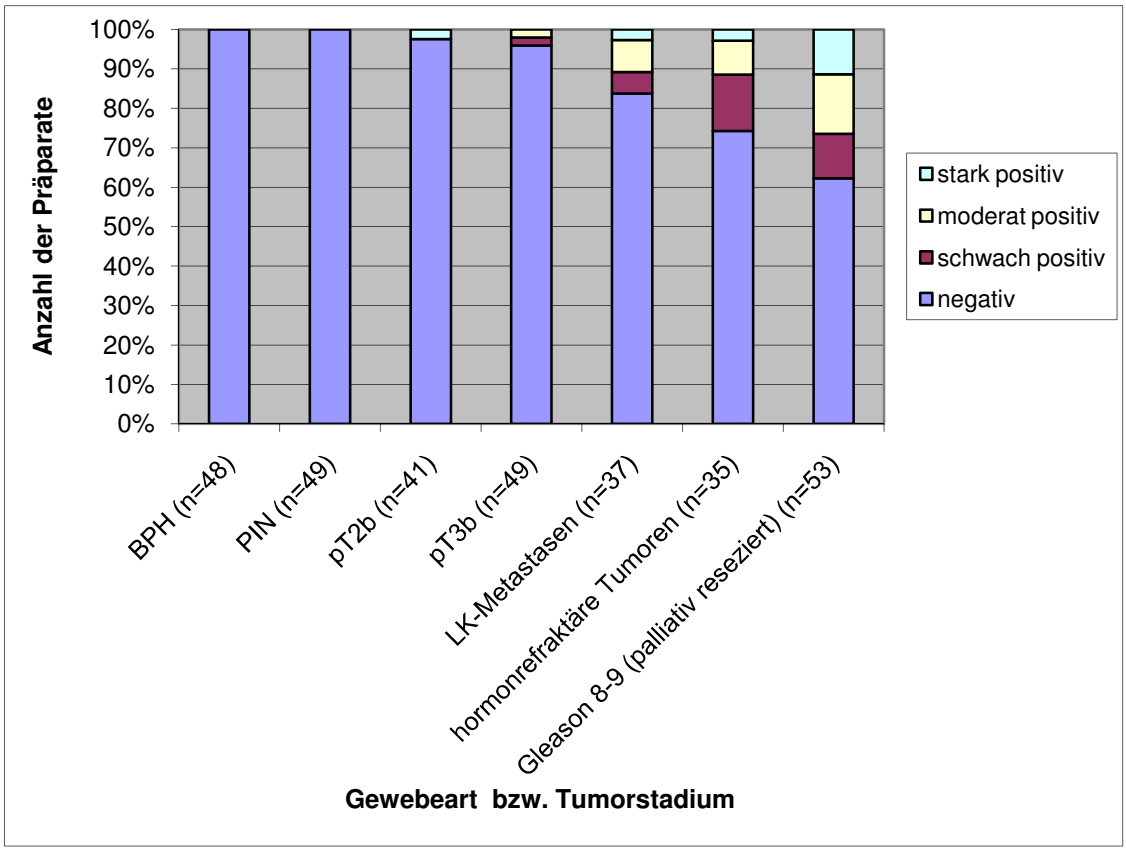
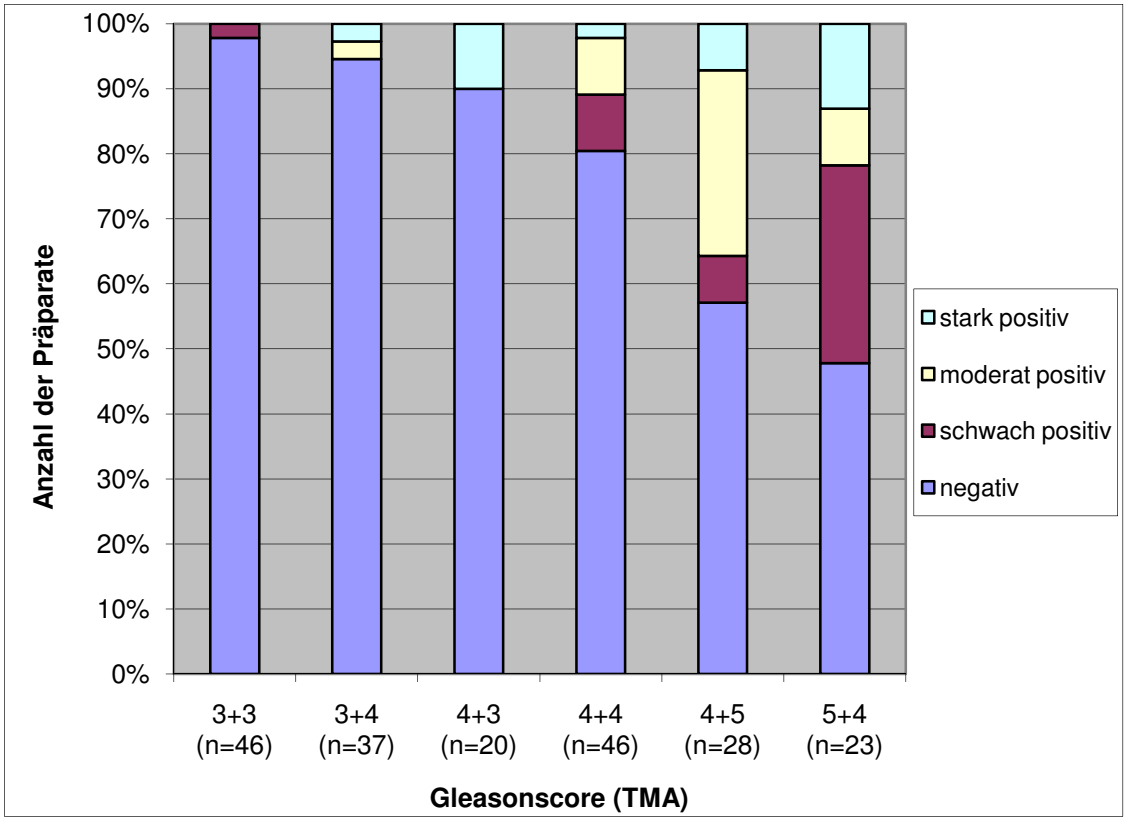


Abb. 9: p53-Status und Gleason-Score auf dem TMA



5.2. Andere Biomarker (Parameter der genetischen Instabilität)

5.2.1. HER2

5.2.1.1. HER2-Immunhistochemie

Die HER2-Immunhistochemie (Abb. 10) zeigte bei 20 von 312 analysierbaren Proben (6,4 %) eine HER2-Positivität. Hieraus ergab sich eine statistisch signifikante Zunahme HER2-positiver Gewebeproben in der Progression von BPH über PIN bis hin zu Prostatakarzinomen der Stadien pT2b und pT3b ($p<0,0001$; Tab. 8). Diese Ergebnisse zeigen eine Assoziation zwischen HER2-Veränderungen und der Tumorprogression des Prostatakarzinoms.

Abb. 10 A und B: Immunhistochemische Färbung anhand von Beispielen schwach HER2-positiver Prostatakarzinome (Pfeile: membranöse Anfärbung)

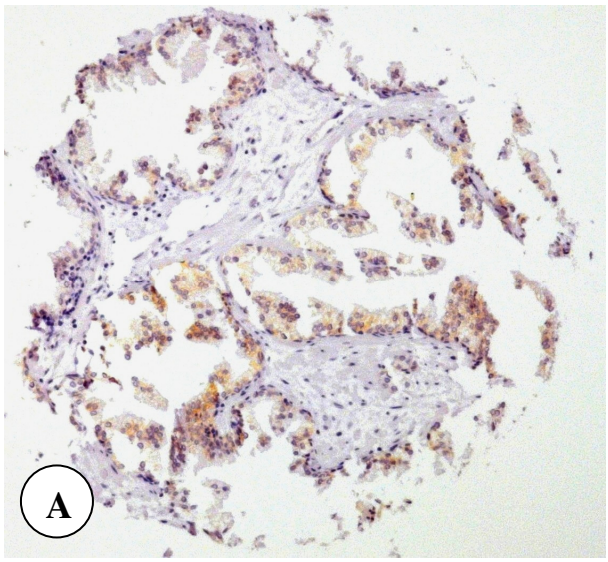


Abb. 10 A: Gesamtansicht eines Spots mit HER2-positiven Drüsenanschnitten

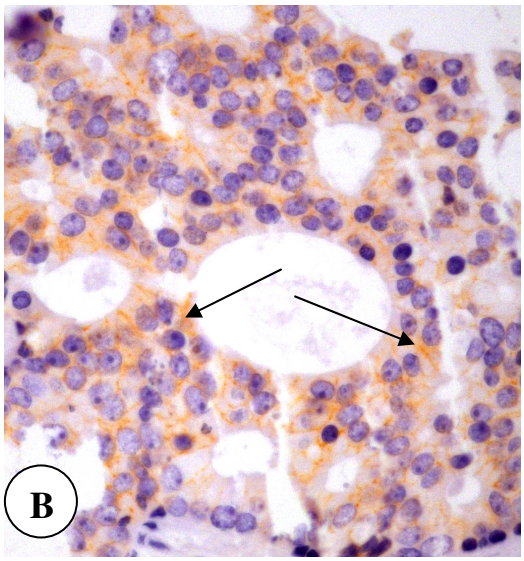


Abb. 10 B: Vergrößerung eines HER2-positiven Drüsenanschnitts

Tab. 8: HER2-IHC-Ergebnis und Tumorprogression

Gewebetyp / HER2-Status	BPH (Angaben jeweils absolut und relativ)	PIN	pT 2b	pT 3b	Lymphknotenmetastasen	Hormonrefraktäre Tumoren	Gleason 8-9	Summe (n)
0	48 100%	49 100%	41 100%	49 100%	26 70,3%	30 85,7%	49 92,5%	292 (93,6%)
1+	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	10 27%	1 2,9%	2 3,8%	13 (4,2%)
2+	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 2,9%	1 1,9%	2 (0,6%)
3+	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 2,7%	3 8,6%	1 1,9%	5 (1,6%)
Summe (n)	48	49	41	49	37	35	53	312

p<0,0001

5.2.1.2. HER2-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

In der HER2-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung fand sich eine relative HER2-Gen-Vermehrung bei 11 von 295 analysierbaren Proben (3,7 %). Es fand sich tendenziell eine Zunahme der Anzahl aberranter Fälle mit den Stadien der Tumorprogression (p=0,0723). Mit Ausnahme von einer einzelnen BPH-Probe zeigten alle weniger malignen Stadien keinerlei Veränderungen der Anzahl der entsprechenden Genkopie (Tab. 9). In einem Fall lag formell eine Genamplifikation vor (1-2 Zentromer, 3-4 HER2-Signale).

Tab. 9: HER2-FISH-Ergebnis und Tumorprogression

Gewebetyp / HER2-Status	BPH (Angaben jeweils absolut und relativ)	PIN	pT2b	pT3b	Lymphknotenmetastasen	Hormonrefraktäre Tumoren	Gleason 8-9	Summe (n)
normal	46 97,9%	43 100%	41 100%	48 100%	34 91,9%	30 96,8%	42 87,5%	284 (96,3%)
Zunahme („gain“)	1 2,1%	0 0%	0 0%	0 0%	3 8,1%	1 3,2%	5 10,4%	10 (3,4%)
Amplifikation	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 2,1%	1 (0,3%)
Summe (n)	47	43	41	48	37	31	48	295

p=0,0723

5.2.2. EGFR-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Die EGFR-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zeigte bis auf eine einzelne Probe (0,3 %) aus einer Lymphknotenmetastase keinerlei Zunahme von EGFR-Signalen im Vergleich zu der Anzahl der Kopien von Chromosom 7 in 297 analysierbaren Proben (p=0,6510; Tab. 10).

Tab. 10: EGFR-FISH-Ergebnis und Tumorprogression

Gewebetyp / EGFR-Status	BPH (Angaben jeweils absolut und relativ)	PIN	pT2b	pT3b	Lymphknotenmetastasen	Hormonrefraktäre Tumoren	Gleason 8-9	Summe (n)
normal	47 100%	47 100%	40 100%	45 100%	36 97,3%	33 100%	48 100%	296 (99,7%)
Zunahme	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 2,7%	0 0%	0 0%	1 (0,3%)
Amplifikation	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 (0%)
Summe (n)	47	47	40	45	37	33	48	297

p=0,6510

5.2.3. c-MYC-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Die c-MYC-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zeigte bei insgesamt 13 von 268 Proben (4,9 %) eine relative c-MYC-Vermehrung. Darunter waren vier Tumoren mit Amplifikationen. Die genauen Befunde dieser Tumoren waren 2 Zentromer-8- und 4-8 c-MYC-Signale, 2 Zentromer- und 10-20 c-MYC-Signale sowie in zwei Fällen 2 Zentromer- und 5-10 c-MYC-Signale. Die Zunahme von c-MYC-Aberrationen ist mit der Tumorprogression statistisch signifikant (p=0,0068; Tab. 11).

Tab. 11: c-MYC-FISH-Ergebnis und Tumorprogression

Gewebetyp / c-MYC-Status	BPH (Angaben jeweils absolut und relativ)	PIN	pT2b	pT3b	Lymphknotenmetastasen	Hormonrefraktäre Tumoren	Gleason 8-9	Summe (n)
normal	43 100%	36 100%	33 97,1%	41 100%	29 80,6%	26 89,7%	47 95,9%	255 (95,1%)
Zunahme	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	5 13,9%	2 6,9%	2 4,1%	9 (3,4%)

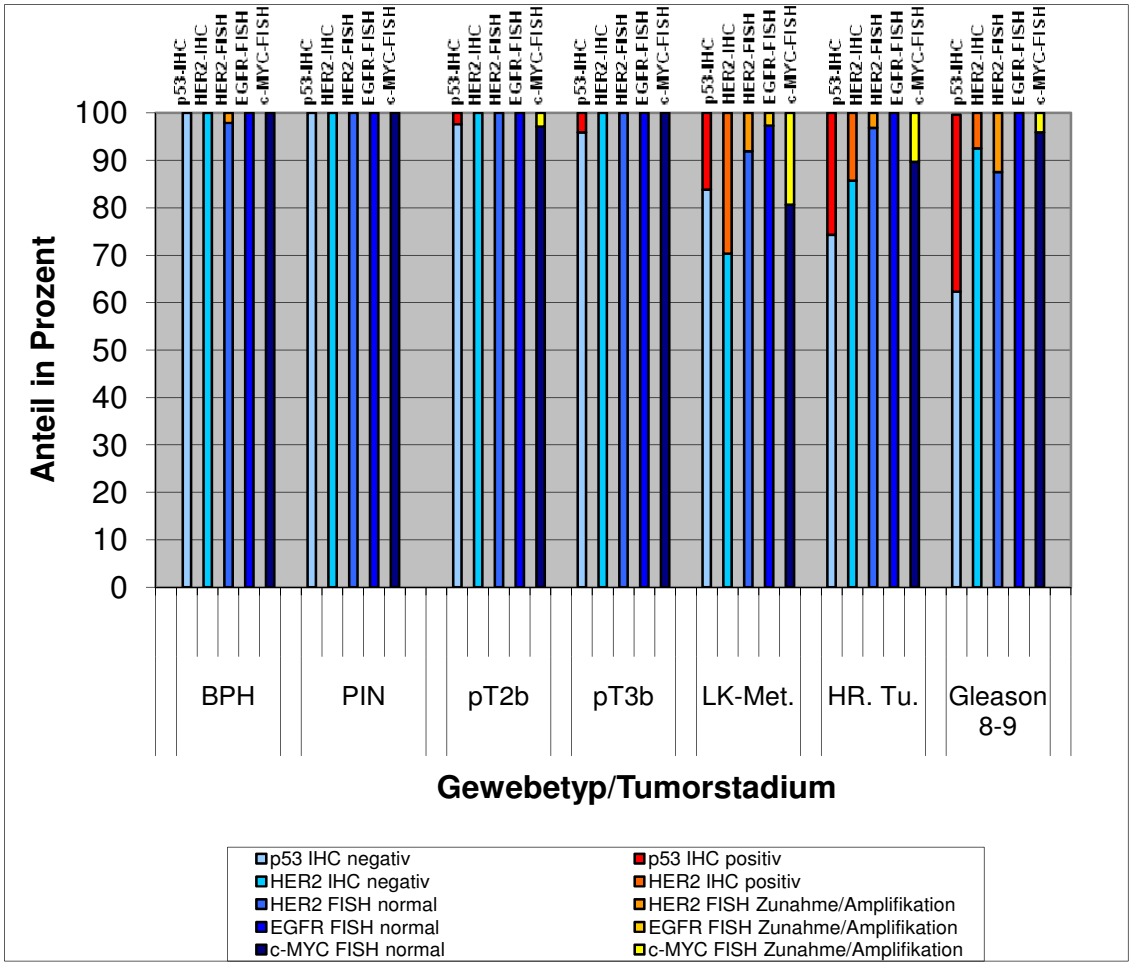
Amplifikation	0 0%	0 0%	1 2,9%	0 0%	2 5,6%	1 3,5%	0 0%	4 (1,5%)
Summe (n)	43	36	34	41	36	29	49	268

p=0,0068

5.2.4. p53 und Parameter der genetischen Instabilität

Trotz der teils statistisch signifikanten Einzelergebnisse ergab sich bei keinem der untersuchten Marker eine statistisch signifikante Beziehung zum p53-Status (Daten und p-Werte in Tab. 12). Die Beziehung der einzelnen untersuchten Biomarker zur Tumorprogression und im Vergleich zueinander ist in Abbildung 11 zusammengefasst.

Abb. 11: Untersuchte Biomarker und Tumorprogression (Zusammenfassung)



Tab. 12: p53-Ergebnisse und untersuchte Biomarker

p53-Intensität IHC / **Andere Biomarker**		**negativ** (Angaben jeweils absolut und relativ)	**schwach**	**moderat**	**stark**
1. HER2-IHC p=0,5552	**negativ**	***259 (94,5%)***	11 (78,6%)	13 (86,7%)	9 (100%)
	schwach	10 (3,7%)	***2 (14,3%)***	1 (6,7%)	0 (0%)
	moderat	2 (0,7%)	0 (0%)	***0 (0%)***	0 (0%)
	stark	3 (1,1%)	1 (7,1%)	1 (6,7%)	***0 (0%)***
2. HER2-FISH p=0,5159	**normal**	***249 (96,9%)***	13 (100%)	13 (86,7%)	8 (88,9%)
	Zunahme	7 (2,7%)	***0 (0%)***	***2 (13,3%)***	1 (11,1%)
	Amplifikation	1 (0,4%)	0 (0%)	***0 (0%)***	***0 (0%)***
3. EGFR-FISH p=0,0968	**normal**	***259 (100%)***	12 (92,3%)	15 (100%)	9 (100%)
	Zunahme	0 (0%)	***1 (7,7%)***	***0 (0%)***	0 (0%)
	Amplifikation	0 (0%)	0 (0%)	***0 (0%)***	***0 (0%)***
4. c-MYC-FISH p=0,7248	**normal**	***222 (95,7%)***	12 (92,3%)	13 (92,9%)	8 (88,9%)
	Zunahme	6 (2,6%)	***1 (7,7%)***	***1 (7,1%)***	1 (11,1%)
	Amplifikation	4 (1,7%)	0 (0%)	***0 (0%)***	***0 (0%)***

6. Diskussion

6.1. Technik

6.1.1. Tissue-Micro-Array

Mit der Tissue-Micro-Array-Technik (TMA) lässt sich eine hohe Fallzahl schnell und standardisiert mittels in situ Methoden untersuchen [187, 201, 249, 266, 337].
Besonders vorteilhaft für die praktische Anwendung dieser Methode im Vergleich zur Untersuchung von Standardschnitte ist eine gute Kosteneffizienz sowie eine enorme Zeitersparnis, bedingt durch die hohe Anzahl an Gewebeproben, die gleichzeitig betrachtet werden können. Auf einem neu erstellten Paraffinblock findet eine große Anzahl an Gewebestanzen Platz, deren Auswertung in kurzer Zeit möglich ist [41, 187].
Ein potentieller Nachteil dieser Methode, vor allem in Hinblick auf das heterogene Wachstum des Prostatakarzinoms, ist die Größe der entnommenen Proben (0,6mm). In diesem Zusammenhang stellt sich daher die Frage, inwieweit derart kleine Proben ein repräsentatives Ergebnis liefern können. Viele Studien konnten mittels TMA aber etablierte Zusammenhänge zwischen molekularen Markern und klinischen Parametern bestätigen [10, 16, 40, 41, 248, 254, 265, 303, 384]. Eine Studie, welche das Vorkommen von p53 an über 500 Mammakarzinomen untersuchte und dabei die Ergebnisse des TMA mit den Ergebnissen in Standard-Histologiepräparaten verglich, konnte sogar zeigen, dass der Informationsgehalt in Bezug auf die prognostische Bedeutung trotz einer geringeren Anzahl an p53-positiven Fällen in den TMA-Proben größer war als in den Standard-Histologiepräparaten [378].
Die UKE-Arbeitsgruppe Schlomm et al. hat mittels TMA an 2497 Prostatakarzinomen EGFR- [335] bzw. an 2514 Organen p53-Veränderungen [336] untersucht. Dabei ließ sich eine EGFR-Expression bei 18 % der Karzinome nachweisen, welche signifikant mit hohem Gleason-Grad, fortgeschrittenem Tumorstadium und hohem Risiko für ein PSA-Rezidiv assoziiert war. Eine erhöhte Anzahl an EGFR-Genkopien fand sich in 3,3 % der untersuchten Tumoren. Diese war mit der Nachweisrate des EGFR-Proteins, hohem Gleason-Grad und fortgeschrittenem Tumorstadium assoziiert. Ein positiver Nachweis von p53 war mit dem Vorkommen von Mutationen der Exons 5-8, fortgeschrittenem pathologischem Tumorstadium, hohem Gleason-Grad, positivem Schnittrand sowie frühem biochemischem Tumorrezidiv assoziiert.

Auch für diese Arbeit erweist sich, basierend auf oben genannten Ergebnissen, der Tissue-Micro-Array als geeignete Methode.

6.1.2. Immunhistochemie zum Nachweis des p53-Proteins

Mit der Verwendung immunhistochemischer Verfahren zur Determinierung des Vorkommens von p53 nutzen wir eine Untersuchungstechnik, die heutzutage zur Routinediagnostik zählt, da sie vergleichsweise einfach und mit relativ wenig Aufwand durchzuführen ist.
Die Möglichkeit eines Nachweises des p53-Proteins mittels der Immunhistochemie ist in der Regel aufgrund einer Mutation im p53-Gen möglich, welche zu einer verlängerten Halbwertszeit des p53-Proteins führt [219].
Problematisch für die Auswertung ist in diesem Zusammenhang, dass nicht alle Mutationen tatsächlich zur vollständigen Ausbildung eines Proteins führen, sondern in einigen Fällen zum Beispiel ein Stopcodon entsteht, das zu einem vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese führt, sodass kein Protein gebildet wird. Dadurch kann der Anteil des nachweisbaren p53-Vorkommens trotz Mutation verringert sein.
Des Weiteren ist eine Identifizierung einer abnormen p53-Akkumulation mittels Immunhistochemie schwierig, da das Protein auch physiologischer Weise sowohl in normalen als auch in Tumorzellen exprimiert wird, wobei es dann eine kürzere Halbwertszeit hat [219].
Zudem können IHC-Protokollveränderungen zu deutlichen Schwankungen der Ergebnisse führen [336]. Dies bedeutet, dass je nach Zusammensetzung des Patientenkollektivs eine ganze Bandbreite von Werten bezüglich der p53-Detektion (von nahezu keiner bis annähernd 100 % der Proben) möglich ist. Die Wahl des IHC-Protokolls hat daher entscheidenden Einfluss auf die Resultate von p53-Untersuchungen.

Trotz dieser einschränkenden Aspekte haben verschiedene Studien, die sich mit der immunhistochemischen p53-Analyse tumorbefallener Gewebeproben beschäftigt haben, gezeigt, dass dieses Verfahren bei vorsichtiger Protokollentwicklung und adäquater Interpretation der Daten geeignet sein kann [325]. In Ermangelung eines besseren Verfahrens für die Untersuchung großer Kollektive zeigte sich die Immunhistochemie für diese Untersuchung als Methode der ersten Wahl.

6.2. p53

Ebenso haben auch Sasor et al. [329] sowie Johnson et al. [184] keinen p53-Nachweis in Proben von PIN nachweisen können. Die von uns gefundenen Anteile p53-positiver lokalisierter Prostatakarzinome (Stadien pT2b und pT3b) werden u.a. durch die Arbeiten von Zellweger et al. (4 %) [416] sowie Mottaz et al. (5 %) [253] unterstützt. Der gefundene Anteil p53-positiver untersuchter Lymphknotenmetastasen ähnelt den Werten folgender Untersuchungen: 11 % bei Navone et al. [261], 15 % bei Dinjens et al. [91], 17 % bei Visakorpi et al. [391] sowie ca. 19 % bei Zellweger et al. [416].

In der Literatur werden zum Teil höhere Anteile p53-positiver Proben der unterschiedlichen Tumorstadien beschrieben. Bei Zellweger et al. [416] zeigten ca. 1 % der BPH-Präparate sowie knapp 4 % der 4 PIN-Präparate einen p53-Nachweis. Bei Bettendorf et al. [22] fanden sich 2 % p53-positive PIN-Proben, bei Zeng et al. [417] in 4,7 %, bei Myers et al. [256] in 6 % der Fälle und bei Tamboli et al. [368] sogar in 56 % der untersuchten PIN-Läsionen.

Ein deutlich höherer Wert für p53-positive lokalisierte Prostatakarzinome fanden sich mit 28 % der Proben bei Matsushima et al. [235]. Fonseca et al. [110] fanden bei 22,9 % der untersuchten Prostatakarzinome im Stadium pT2b und 42,6 % im Stadium pT3 einen Nachweis von p53.

Für Lymphknotenmetastasen finden sich häufig höhere Raten p53-positiver Proben als der von uns gefundene Wert: 23 % bei Eastham et al. [95], 30 % bei Stapleton et al. [358], 50 % bei Heidenberg et al. [141] und Effert et al. [98], 56 % bei Myers et al. [256] und 58 % bei Cheng et al. [55].

Bezüglich hormonrefraktärer Tumoren finden sich in der Literatur zumeist höhere Werte (35 % bei Zellweger et al. [416], 60 % bei Aprikian et al. [13] und 94 % bei Heidenberg et al. [141]); palliativ resezierte Prostatakarzinome werden anderweitig nicht gesondert aufgeführt.

Überhaupt wird häufig bei Studien zum p53-Nachweis beim Prostatakarzinom keine Unterscheidung der verschiedenen Tumorstadien vorgenommen und nur ein Gesamtwert für alle untersuchten Proben und Stadien angegeben. Diese Zahlen sind daher am ehesten mit dem von uns ermittelten Wert von 11,6 % p53-positiver Proben insgesamt vergleichbar. Salem et al. [325] fanden einen sehr ähnlichen Wert. Viele Studien weisen jedoch höhere Zahlen auf: 24 % bei Kuczyk et al. [206], 43,3 % bei Merseburger et al.

[243], 50,2 % bei Quinn et al. [297], 61 % und 65,1 % bei Bauer et al. [19, 20], 71 % bei Oxley et al. [274] und sogar 79 % bei Van Veldhuizen et al. [387].

Ursächlich für die teilweise doch stark differierenden Angaben zum Nachweis von p53 bei den untersuchten Prostatakarzinomen ist in erster Linie die Methodik. Analog den Untersuchungen für HER2 bei Brustkrebs mittels Immunhistochemie [333] gilt auch für immunhistochemische Untersuchungen anderer Tumorentitäten mit anderen Markern, dass unterschiedliche Methoden bezüglich der Gewebefixierung (insbesondere mit Ethanol) und der Antigensuche zu falschen Ergebnissen führen können [175, 176]. Zudem können wohl auch Gewebeschäden sowie die Verwendung nicht frischer Schnitte die Ergebnisse verändern [246, 333]. Darüber hinaus lässt die Intensität der immunhistochemischen Markierung auf den Präparaten mit der Dauer der Schnittlagerung nach [174]. Abgesehen von der Durchführung weist auch die Auswertung immunhistochemischer Untersuchungen Fehlerquellen auf. An erster Stelle steht hierbei die Subjektivität der Beurteilung der untersuchten Proben. Selbst dann, wenn die Auswertung automatisiert durchgeführt wird, unterliegt die Auswahl der zu untersuchenden Gewebeausschnitte der subjektiven Auswahl durch einen Menschen [333].

Eine weitere Ursache für die teilweise sehr unterschiedlichen Raten p53-positiver Prostatakarzinome in der Literatur stellt die Stadienzusammensetzung der einzelnen Studien dar. Ein Zusammenhang von positivem p53-Nachweis und dem Tumorgrad, fortgeschrittenem Stadium, und dem Potential zu metastasieren wird beschrieben [37, 55, 205, 245, 272, 298]. Dies heißt bezüglich der Stadienzusammensetzung, dass eine Studie mit einer hohen Anzahl früher Tumorstadien bzw. sogar Vorstadien (PIN) eine deutlich geringere Rate p53-positiver Proben enthält als eine Studie, in der viele fortgeschrittene Prostatakarzinome und Metastasen untersucht werden. Die meisten Untersuchungen beziehen die beiden von uns mituntersuchten meist p53-negativen Gewebetypen BPH und PIN nicht ein, was zu einer höheren Rate p53-positiver Fälle führt. Wie bereits erwähnt, wird häufig nicht genau differenziert, welche Werte bzw. Anteile von der Gesamtanzahl der p53-positiven Proben den einzelnen Stadien zuzuschreiben sind. Außerdem sind die Studien zu diesem Thema dadurch nur bedingt miteinander vergleichbar, dass ihnen allen eine unterschiedliche Stadienzusammensetzung zugrunde liegt.

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Präparaten zeigte sich ein drastischer Anstieg der Rate p53-positiver Fälle mit der Tumorprogression und mit einem steigenden Gleason-Score. Ein positiver p53-Nachweis scheint also erst später in der Progression des Prostatakarzinoms und eher bei besonders stark entarteten Prostatakarzinomen aufzutreten. Die gefundene hohe Rate von p53-Veränderungen in fortgeschrittenen Stadien des Prostatakarzinoms (um das Zehn- bis 20-fache häufiger als in Frühstadien) spricht dafür, dass diese relevant für die Progression des Prostatakarzinoms sind. Zusammenfassend scheint das Vorliegen eines positiven Nachweises von p53 eine besonders maligne Untergruppe von Prostatakarzinomen mit einem starken Potential zur Progression zu charakterisieren.

Den meisten Autoren gemeinsam ist die Ansicht, dass ein Zusammenhang von p53- und Tumorgrad, fortgeschrittenem Stadium, dem Potential zu metastasieren, frühem PSA-Rückfall und dem Überleben besteht [37, 55, 205, 245, 272, 298]. Die Befunde dieser Arbeit zur Häufigkeit von p53-Veränderungen in den verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms bestätigen die Aussage, dass p53-Veränderungen spät in der Progression des Prostatakarzinoms auftreten bzw. in Frühstadien und bei niedrigen Gleason-Scores selten sind und eine Rolle für die Progression des Prostatakarzinoms spielt [44].

Einige Arbeiten haben keine signifikante Korrelation zwischen p53 und klinisch-pathologischen Parametern sowie dem Überleben festgestellt [55, 165].

In der Mehrzahl immunhistochemischer p53-Untersuchungen an Prostatakarzinomen wurden nur 40 bis 80 Patientenfälle untersucht [7, 38, 95, 145, 161, 184, 206, 235, 256, 279, 329, 368, 395, 417]. Selbst diese Studie, welche über 300 Fälle umfasst, scheint noch zu klein zu sein, um definitive Aussagen bezüglich der Relevanz von p53-Veränderungen treffen zu können.

6.3. p53 und die anderen untersuchten Marker

Beim p53-Gen handelt es sich um ein wichtiges Krebsgen, sowohl beim Prostatakarzinom als auch bei anderen Malignomen. Es ist ein „Schlüsselgen“ für die Aufrechterhaltung der genetischen Stabilität in Zellen. Besonders Frühstadien des Prostatakarzinoms sind genetisch (noch) stabil, weshalb hierbei weniger genetische Veränderungen als in

anderen Tumoren gefunden werden. Dazu passt, dass in diesen Stadien p53 häufig nicht inaktiviert ist.
p53-Veränderungen sind relativ selten; wenn sie jedoch auftreten, führen sie zu einer ungünstigen Prognose [336] und wohl auch zu einer Erhöhung der genetischen Instabilität. Es sollen sich demnach im p53-positiven Tumorgewebe mehr genetische Veränderungen finden als in Tumorgewebe ohne p53-Veränderungen. Um dies zu zeigen, haben wir andere zur Verfügung stehende Daten untersucht (HER2, EGFR, c-MYC). Leider ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem veränderten Auftreten dieser Biomarker und p53-Veränderungen feststellen.

Möglicherweise kommen diese enttäuschenden Daten durch die immer noch relativ kleine Fallzahl zustande. Verschiedene Studien deuten auf eine Zunahme genetischer und genomischer Veränderungen mit der Progression des Prostatakarzinoms hin: Für relativ frühe Stadien des Prostatakarzinoms werden u.a. folgende genetische Veränderungen beschrieben: NKX3.1 (8q21-Verlust in 80 % der Fälle) [14, 140, 394, 421], PTEN (10q23-Verlust in 50–80 % der Fälle) [45, 101], Rb (13q14-Verlust in 50 % der Fälle) [67, 222, 240, 328], p27/Kip1 (12p13 Veränderungen bei 50 % der Fälle) [189, 190], Myc (Amplifikation bei bis zu 70 % der Fälle) [41, 385] und Telomeraseveränderungen (erhöhte Aktivität, Telomerverkürzung) [353, 418].
Im Rahmen der Progression und Metastasierung häufen sich laut Literatur folgende weitere Veränderungen: Androgenrezeptor (Xq11-12-Amplifikationen bei 30 % der Fälle) [103, 196, 371, 393], p53 (17p-Verlust bei 30 % der Fälle) [26, 92, 98, 141], Bcl2 (Überexpression) [64, 113], ETV1 und ERG1 (Translokationen, bei bis zu 80 % der Fälle) [377, 422].

Es scheint wahrscheinlich, dass zumindest einige der von uns untersuchten Alterationen mit einer p53-Inaktivierung und infolge dessen genetischer Instabilität assoziiert sind.

Fonseca et al. führten eine Studie an 150 radikal ektomierten lokalisierten Prostatakarzinomen mittels immunhistochemischer Untersuchung durch [110]. Diese ergab 30 % p53-positive Fälle sowie eine Expression von HER2 bei 66 % der Patienten. Es wurde jedoch keine Korrelation zwischen dem Parameter HER2 und dem Tumorvolumen, dem Gleason-Score oder dem Tumorstadium gefunden. Eine Korrelation zwischen p53 und HER2 wurde nicht untersucht. Bei Zellweger et al. [416] fand sich in 16 % der

hormonrefraktären Prostatakarzinome und Metastasen eine HER2-Veränderung, dagegen bei 0 % der untersuchten lokalisierten Prostatakarzinome; für p53 waren es 35 % vs. 4 %. Auch hier wurde eine mögliche Korrelation nicht beschrieben. Bei Zellweger et al. [416] fand sich in 16 % der hormonrefraktären Prostatakarzinome und Metastasen eine EGFR-Veränderung, dagegen nur bei 1 % der untersuchten lokalisierten Prostatakarzinome; für p53 waren es 35 % vs. 4 %. Eine mögliche Korrelation der beiden Marker wurde nicht untersucht.

Bezüglich einer Assoziation von c-MYC-Veränderungen zu p53-Veränderungen beim Prostatakarzinom lassen sich kaum Daten finden. In einer Studie untersuchten Qian et al. [296] 2002 das Vorkommen verschiedener potentieller Biomarker beim Prostatakarzinom, unter anderem auch p53 und c-MYC. Dabei zeigten sich bei Primärtumoren eine Zunahme von c-MYC in 43 % sowie einen p53-Wildtyp-Verlust in 31 % der untersuchten Präparate, jedoch wurde das Vorkommen beider Marker nicht miteinander in Korrelation gesetzt.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass p53-Veränderungen deutlich häufiger bei fortgeschrittenen Tumorstadien des Prostatakarzinoms als bei unbehandelten Frühstadien auftreten. Offenbar spielen p53-Veränderungen für die maligne Progression des Prostatakarzinoms eine Rolle. Obwohl nahe liegt, dass p53-Veränderungen zu einer Malignisierung des Prostatakarzinoms über Vermehrung der genetischen Instabilität führen, konnte der Vergleich mit den Biomarkern HER2, EGFR und c-MYC in dieser Studie keinen Beweis für eine Erleichterung von Schädigungen dieser Gene nach p53-Alteration erbringen. Vielleicht existieren noch weitere p53-assoziierte genetische Veränderungen beim Prostatakarzinom, die nach p53-Inaktivierung akkumulieren. Es scheint, nicht zuletzt aufgrund der verschiedenen anderen Tumorentitäten, bei denen p53 und anderen der in dieser Arbeit untersuchten Marker eine Rolle beigemessen wird, wahrscheinlich, dass zumindest einige dieser Marker mit p53-Veränderungen im Zusammenhang stehen. Es wäre sicherlich sinnvoll, in der Zukunft interinstitutionelle Untersuchungen mit noch deutlich größeren Fallzahlen durchzuführen, um so relevantere Untersuchungsergebnisse zu erhalten.

6.4. HER2

Da die Daten bezüglich dieses Markers aus einer anderen Studie übernommen wurden, erfolgt an dieser Stelle nur eine kurze Diskussion desselben.

Die HER2-Immunhistochemie zeigte bei 20 von 312 analysierbaren Proben (6,4 %) eine HER2-Positivität. Alle 20 p53-positiven Proben entstammen fortgeschrittenen Tumoren aus der Gruppe der Lymphknotenmetastasen, hormonrefraktären Prostatakarzinome oder der palliativ resezierten Tumoren mit einem Gleason-Score von 8 bis 9. Hieraus ergab sich eine statistisch signifikante Zunahme HER2-positiver Gewebeproben in der Progression des Prostatakarzinoms.
Mittels FISH fand sich eine relative HER2-Gen-Vermehrung bei 11 von 295 analysierbaren Proben (3,7 %). Bis auf eine Ausnahme (BPH) stammten auch hier alle veränderten Proben aus den weiter fortgeschrittenen Tumorstadien.

Anhand von 418 Proben hat die Gruppe um Zellweger im Sinne einer Progressionsuntersuchung verschiedene Prostatakarzinomstufen auf verschiedene Marker mittels Immunhistochemie analysiert. Dabei fand sich ebenfalls eine signifikante HER2-Positivität in den Proben von hormonrefraktären Karzinomen und in Metastasen (16 %) im Vergleich zu den untersuchten lokal begrenzten Prostatakarzinomen (0 %) [416].

Bei Jorda et al. ließ sich sogar bei 33 (15 %) von 216 untersuchten Proben von primären unbehandelten Prostatakarzinomen nach radikaler Prostatektomie eine HER2-Positivität nachweisen [185]. Eine andere Arbeit zeigte bei 12 % der untersuchten 89 Prostatakarzinome eine HER2-Positivität und bei 8 % eine HER2-Genamplifikation [96]. Die ebenfalls untersuchten Proben von BPH zeigten bei beiden Untersuchungen keine Auffälligkeiten. Die Gruppe um Fonseca fand bei einer immunhistochemischen Untersuchung von 150 lokalisierten Prostatakarzinomen eine HER2-Positivität in 66 % der untersuchten Proben [110]. Eine Untersuchung an Proben von 39 hormonrefraktären Prostatakarzinomen ergab bei 36 % eine HER2-Positivität und bei 6 % eine HER2-Genamplifikation [300]. Andererseits wies eine ältere Arbeit mittels FISH an 371 Proben im Sinne einer Untersuchung der Progression des Prostatakarzinoms keine einzige Amplifikation des HER2-Gens auf [41].

Die Anzahl der untersuchten Präparate, deren Stadienzusammensetzung sowie die Methodik sind wichtige Faktoren, die beim Vergleich der verschiedenen Studienresultate berücksichtigt werden müssen. Zudem führt die Verwendung verschiedener Antikörper zum HER2-Nachweis zu Abweichungen. Nicht zuletzt sollte auch hier die Subjektivität bei der Interpretation der IHC- und FISH-Untersuchungsergebnisse beachtet werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen auf eine Assoziation zwischen HER2-Veränderungen und der Tumorprogression des Prostatakarzinoms hin.

Bestätigt wird diese Vermutung u.a. durch die Aussage der Gruppe um Osman, dass ein erhöhter Nachweis von HER2 (im Serum) mit der Krankheitsprogression des Prostatakarzinoms korreliert [273]. Eine neuere Studie aus den USA liefert ebenfalls Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Nachweis von HER2 und der Tumorprogression [168]. Auch die Ergebnisse der Gruppe um Zellweger sprechen dafür [416].

Trotz einer hohen Rate HER2-positiver Proben konnte die Gruppe um Fonseca hingegen keine Assoziation zwischen dem HER2-Nachweis und der Tumorprogression nachweisen [110]. Auch im Rahmen der Studie von Reese et al. wurde keine derartige Korrelation festgestellt [300].

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen Zusammenhang der Zunahme des Auftretens von HER2 mit steigendem Tumorstadium, welche jedoch keine Korrelation zum Vorkommen von p53-Veränderungen ergab.
In der Literatur wird insgesamt eine höhere Rate an HER2-Veränderungen angegeben und eine stärkere HER2-Assoziation zur Tumorprogression beschrieben
HER2 scheint an der Progression von Prostatakarzinomen beteiligt zu sein. Wie relevant seine Rolle genau ist, müsste anhand einer noch größeren Anzahl von Tumoren untersucht werden.

6.5. EGFR

Da die Daten bezüglich dieses Markers aus einer anderen Studie übernommen wurden, erfolgt an dieser Stelle nur eine kurze Diskussion desselben.

Die EGFR-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zeigte bis auf eine einzelne Probe (0,3 %) aus einer Lymphknotenmetastase keinerlei Zunahme von EGFR-Signalen im Vergleich zu der Anzahl der Kopien von Chromosom 7 in 297 analysierbaren Proben.

Die Gruppe um Gallucci fand bei einer FISH-Untersuchung von 56 klinisch lokalisierten Prostatakarzinomen ebenfalls keinerlei Amplifikationen des EGFR-Gens [114].

Anhand von 433 Proben hat die Gruppe um Zellweger im Sinne einer Progressionsuntersuchung verschiedene Prostatakarzinomstufen immunhistochemisch auf verschiedene Marker analysiert. Dabei fand sich eine signifikante EGFR-Positivität in den Proben von hormonrefraktären Karzinomen und in Metastasen (16 %) im Vergleich zu den untersuchten lokal begrenzten Prostatakarzinomen (1 %) [416]. Untersuchungen der Gruppe Schlomm et al. fanden bei der Untersuchung von 2497 Prostatakarzinomen eine positive EGFR-Expression in 18 % der Fälle und eine erhöhte Anzahl von EGFR-Kopien in 3,3 % der Fälle. Eine immunhistochemische EGFR-Untersuchung an Proben von 74 Prostatakarzinompatienten ergab bei 50 Patienten (67,6 %) einen positiven EGFR-Proteinnachweis [89].

Die Anzahl der untersuchten Präparate, deren Stadienzusammensetzung sowie die Methodik sind wichtige Faktoren, die beim Vergleich der verschiedenen Studienresultate berücksichtigt werden müssen. Zudem führt die Verwendung verschiedener Sonden und Nachweissets zu Abweichungen. Nicht zuletzt sollte auch hier die Subjektivität bei der Interpretation der FISH-Untersuchungsergebnisse beachtet werden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sprechen nicht für eine Assoziation von EGFR-Veränderungen und dem Prostatakarzinom an sich sowie seiner Progression.

Die Ergebnisse einer Arbeitsgruppe des Instituts für Pathologie des UKE [335] sprechen für eine Assoziation von EGFR und der Progression des Prostatakarzinoms. Zum gleichen Ergebnis kam eine weitere Arbeitsgruppe, welche Prostatakarzinome nach Hormontherapie untersuchte [232]. Ebenso weisen immunhistochemische Untersuchungen auf einen Zusammenhang zwischen der EGFR-Expression und der Tumorprogression hin [89, 334, 392].

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen keine Assoziation von EGFR zur Progression des Prostatakarzinoms und auch keine Korrelation zum Auftreten von p53-Veränderungen. In der Literatur wird größtenteils eine Korrelation von EGFR zur Tumorprogression beschrieben, die sich in dieser Arbeit nicht zeigen ließ.

6.6. c-MYC

Da die Daten bezüglich dieses Markers aus einer anderen Studie übernommen wurden, erfolgt an dieser Stelle nur eine kurze Diskussion desselben.

Die c-MYC-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zeigte bei insgesamt 13 von 268 Proben (4,9 %) eine relative c-MYC-Vermehrung. Darunter waren vier Tumoren mit Amplifikationen (1,5 % der Proben).

Die Gruppe um Gallucci fand bei einer FISH-Untersuchung von 56 klinisch lokalisierten Prostatakarzinomen Amplifikationen des MYC-Gens in zwei von 71 Proben (2,8 %) [114]. Eine weitere Studie von Gallucci et al. ergab nur bei 1,6 % der untersuchten Proben von 106 radikal ektomierten Prostatakarzinomen eine c-MYC-Amplifikation [115]. Eine Studie mit 195 Patienten zeigte hingegen eine c-MYC-Genvermehrung bei 12,8 %, 19,4 % und 44 % der untersuchten $pT_2N_0M_0$, $pT_3N_0M_0$ und $pT_{2-3}N_{1-2}M_0$ Prostatakarzinome [379]. Eine japanische Studie an 42 Prostatakarzinomen verschiedener Stadien ergab eine c-MYC-Genamplifikation in 14,3 % (6/42) der untersuchten Tumoren. Diese waren folgendermaßen verteilt: 6,1 % (2/33) der unbehandelten Primärtumoren, 50 % (2/4) der unbehandelten Lymphknotenmetastasen und 40 % (2/5) der rezidivierenden hormonrefraktären Tumoren nach antiandrogener Therapie [247]. Eine weitere japanische Studie anhand von 50 Prostatakarzinomen im Stadium pT3 wies eine c-MYC-Amplifikation in 40 % der Fälle auf [330].

Die Anzahl der untersuchten Präparate, deren Stadienzusammensetzung sowie die Methodik sind wichtige Faktoren, die beim Vergleich der verschiedenen Studienresultate berücksichtigt werden müssen. Zudem führt die Verwendung verschiedener Sonden und Nachweissets für c-MYC zu Abweichungen. Nicht zuletzt sollte auch hier die Subjektivität bei der Interpretation der FISH-Untersuchungsergebnisse beachtet werden.

Unsere Ergebnisse zeigen eine signifikante Zunahme von c-MYC-Aberrationen mit der Tumorprogression des Prostatakarzinoms. Dies spricht für eine Assoziation von c-MYC mit dem Fortschreiten der Krankheit.

In der Literatur wird häufig eine Korrelation von erhöhtem c-MYC-Vorkommen und einem steigenden Gleason-Score beschrieben [257, 296, 330, 379]. Zudem wird ein Zusammenhang des Markers mit systemischer Progression und dem Tod des Patienten erwähnt [331] sowie mit einem höheren histopathologischen Grad sowie früherer Krankheitsprogression [330]. Einer Untersuchung an Prostatabiopsien zufolge ist eine relative Zunahme der c-MYC-Genkopien bei Untersuchung selbigen Materials ein unabhängiger prognostischer Faktor für Prostatakrebspatienten [302].

Eine der o.g. Studien ergab keine Korrelation zwischen einer Amplifikation des c-MYC-Gens und dem Gleason-Score oder dem Auftreten von Tumorrezidiven [247]. Eine immunhistochemische Untersuchung an 175 Patienten (BPH und Prostatakarzinome) ergab eine negative Korrelation zwischen der MYC-Immunfärbung und sowohl dem pT-Stadium als auch dem Gleason-Score [292].

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen Zusammenhang der Zunahme des Auftretens einer erhöhten Anzahl von c-MYC-Genkopien mit steigendem Tumorstadium, welche jedoch keine Korrelation zum Vorkommen von p53-Veränderungen ergab.
C-MYC scheint an der Progression von Prostatakarzinomen beteiligt zu sein. Wie relevant seine Rolle genau ist, müsste anhand einer noch größeren Anzahl von Tumoren untersucht werden.

7. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Neubildung des Mannes. Das Tumorsuppressorgen p53 scheint eine bedeutende Rolle bei der Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms zu spielen. Im Rahmen dieser Arbeit haben wir uns vor allem die Frage nach der Bedeutung des p53-Tumorsuppressorgens bezüglich der Progression des Prostatakarzinoms von benignen Vorstufen bis hin zum metastasierten Tumor gestellt. Da p53-Alterationen zu genetischer Instabilität und infolgedessen zu Veränderungen anderer Gene führen, haben wir zudem einen möglichen Zusammenhang eines vermehrten p53-Protein-Nachweises mit dem Vorkommen von Veränderungen weiterer Tumormarker (HER2, EGFR, c-MYC) untersucht.

Dazu wurden vergleichbare Anzahlen in Paraffin eingebetteter Prostatektomiepräparate des pathologischen Institutes der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf der verschiedenen Prostatagewebe benigne Prostatahyperplasie (BPH; n=50), prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN; n=49), Prostatakarzinom der Stadien pT2b (n=50) und pT3b (n=55) sowie von Lymphknotenmetastasen (LK-Metastasen; n=55) und hormonrefraktären Prostatakarzinomen (HR-PCa; n=43) und zusätzlich Präparate von palliativen transurethralen Prostataresektionen mit einem Gleason-Score von 8 bis 9 (TUR; n=56) als Tissue-Micro-Array (TMA) arrangiert, am Mikrotom geschnitten und mittels Immunhistochemie das Vorkommen von p53-Protein analysiert.

Daten zu anderen Biomarkern waren am gleichen TMA mittels Immunhistochemie (Marker HER2) sowie Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (HER2, EGFR und c-MYC) bereits vorhanden und konnten für diese Untersuchung verwendet werden.

Von insgesamt 374 Proben („Spots“) waren für die p53-Untersuchung 312 auswertbar. Eine p53-Positivität fand sich bei insgesamt 38 (11,6 %) der 312 Proben. Dies waren im einzelnen: keine der benignen Gewebeproben (BPH und PIN), 2,4 % der Prostatakarzinome im Stadium pT2b, 4,1 % der untersuchten Karzinome im Stadium pT3b, 16,2 % der untersuchten Lymphknotenmetastasen, 25,7 % der hormonrefraktären Tumoren sowie 37,7 % der palliativ resezierten Karzinome mit einem Gleason-Score von 8 bis 9. Es fand sich hierbei eine deutliche Zunahme der p53-Positivität mit steigender Malignität (statistisch hoch signifikant; $p<0,0001$). Außerdem zeigte sich ein Anstieg der Rate

p53-positiver Gewebeproben mit steigendem Gleason-Score (bezogen auf den Gleason-Score auf dem TMA p<0,0001): bei den untersuchten Gewebeproben mit einem Gleason-Score von 3+3 war bei 2,2 % der Proben ein positiver p53-Nachweis vorhanden, für den Gleason-Score von 3+4 lag diese Zahl bei 5,4 %, bei den Proben mit einem Gleason-Score von 4+3 war eine p53-Positivität bei 10,0 % zu finden, die Proben mit dem Gleason-Score 4+4 zeigten zu 19,6 % einen positiven p53-Nachweis, für den Gleason-Score 4+5 waren es 42,9 % sowie bei einem Gleason-Score von 5+4 52,2 % der Proben.

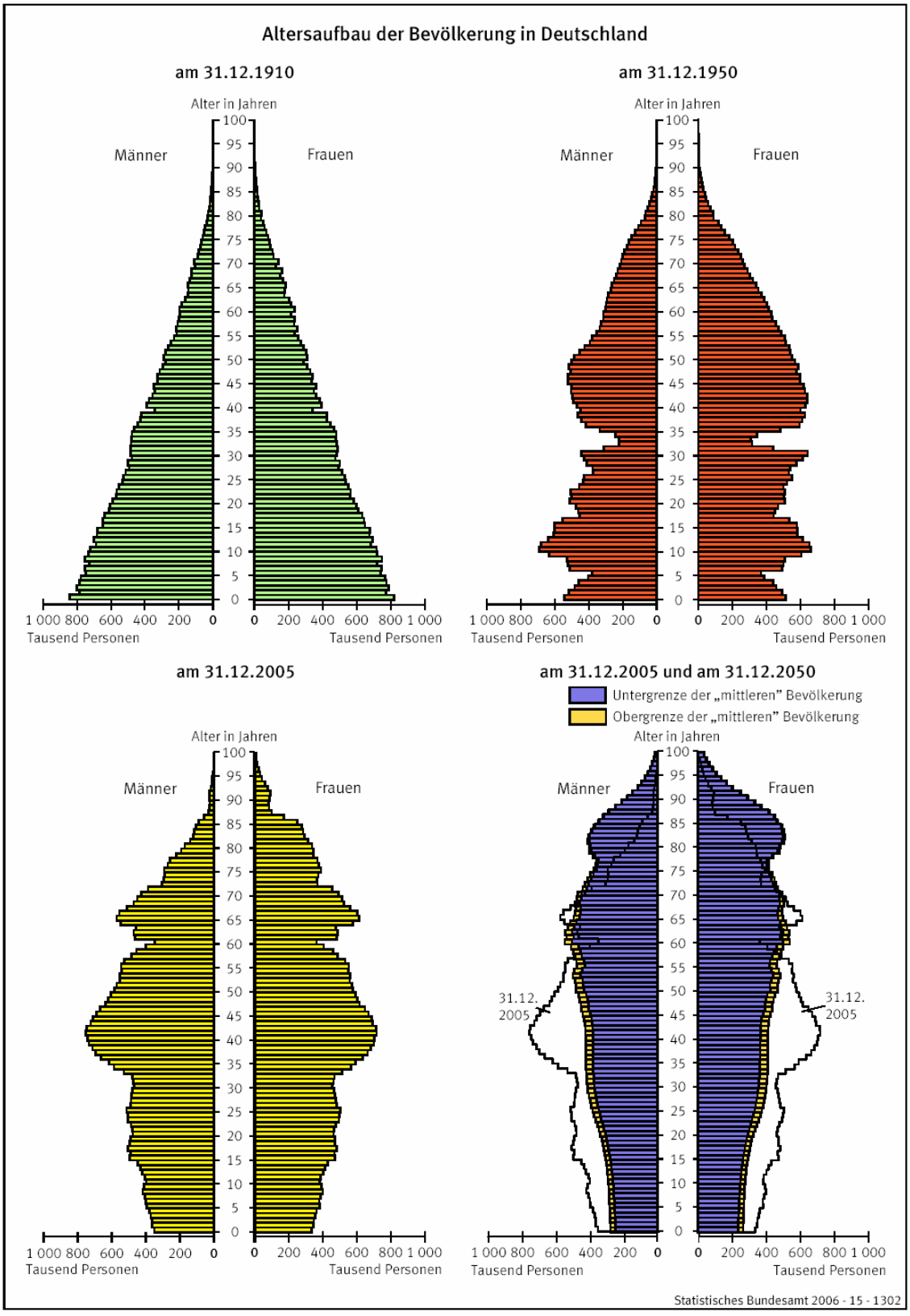
Die anderen untersuchten Marker zeigten folgenden Ergebnisse: ein immunhistochemischer HER2-Proteinnachweis fand sich in 20 von 312 analysierbaren Proben (6,4 %). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen HER2-Vorkommen und Tumorstadium (p<0,0001), für die Marker EGFR und c-MYC ließ sich in dieser Arbeit kein derartiger signifikanter Zusammenhang zeigen.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang für einen positiven Proteinnachweis bzw. eine vermehrte Anzahl an Genkopien des jeweiligen untersuchten Tumormarkers HER2 (IHC: p=0,5552; FISH: p=0,5159), EGFR (FISH: p=0,0968) und c-MYC (FISH: p=0,7248) in Relation zum p53-Status.

Diese Arbeit zeigte einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Nachweis des vermehrten Vorkommens von p53-Protein und steigendem Malignitätsstadium sowie steigendem Gleason-Score beim Prostatakarzinom. Dies unterstreicht die Bedeutung von p53-Veränderungen für die Progression des Prostatakarzinoms. Ein direkter (statistischer) Zusammenhang zu anderen möglichen Sekundärveränderungen (HER2, EGFR, c-MYC) ließ sich aber nicht nachweisen. Hinweise auf den p53-assoziierten progressionsfördernden Mechanismus ergeben sich somit aus unserer Studie nicht.

8. Bildanhang

Abb. 2 zu Kapitel 2.1. : 11. koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung, Annahmen und Ergebnisse [359]



9. Abkürzungsverzeichnis

AAH:	atypische adenomatöse Hyperplasie
AMACR:	α-Methylacyl-CoA Racemase
AJCC:	New American Joint Committee on Cancer
AR:	Androgenrezeptor
ASAP:	atypical small acinar proliferation
BPH:	benigne Prostatahyperplasie
BRCA:	Breast Cancer gene
DBM:	deleted in B-cell malignancy-Gen
EGFR:	epidermal growth factor receptor
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FISH:	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GSTP1:	Glutathion-S-transferase-pi-Gen
HE:	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HER2:	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HGPIN:	high grade prostatic intraepithelial neoplasia
HPC1:	hereditary prostate cancer 1 gene
HR:	hormonrefraktär
IHC:	Immunhistochemie
LGPIN:	lowgrade prostatic intraepithelial neoplasia
LH:	Luteinisierendes Hormon
LHRH:	LH-releasing hormone
LK:	Lymphknoten
LOH:	Loss of heterozygosity
MRP1:	multidrug resistance protein
n:	Anzahl
P-Ca:	Prostatakarzinom
PIA:	Prostatische intraepitheliale Atrophie
PIN:	Prostatische intraepitheliale Neoplasie; Prostatic intraepithelial neoplasia
PTEN:	Phosphatase and tensin homologue
PSA:	Prostata-spezifisches Antigen
PSCA:	Prostate stem cell antigen
RASSF1A:	ras association domain family protein 1, isoform A
Rb:	Retinoblastom
RNASEL:	2',5'-oligoadenylate (2–5A) dependent ribonuclease L
TMA:	Tissue-Micro-Array
TNM:	tumor node metastasis
TURP:	Transurethrale Prostataresektion
UICC:	Union Internationale Contre le Cancer

10. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Abdalla I, Ray P, Vijayakumar S (1998) Race and serum prostatespecific antigen levels: current status and future directions. Semin Urol Oncol 16:207–213

2. Abdulkadir SA, Magee JA, Peters TJ, Kaleem Z, Naughton CK, Humphrey PA, Milbrandt J (2002) Conditional loss of Nkx3.1 in adult mice induces prostatic intraepithelial neoplasia. Mol Cell Biol 22(5):1495-1503

3. Adami HO, McLaughlin JK, Hsing AW, Wolk A, Ekbom A, Holmberg L, Persson I (1992) Alcoholism and cancer risk: a population-based cohort study. Cancer Causes Control 3:419–425

4. Agarwal ML, Taylor WR, Chernov MV, Chernova OB, Stark GR (1998) The p53 network. J Biol Chem 273:1–4

5. Agus DB, Scher HI, Higgins B, Fox WD, Heller G, Fazzari M, Cordon-Cardo C, Golde DW (1999) Response of prostate cancer to anti-Her-2/neu antibody in androgen-dependent and -independent human xenograft models. Cancer Res 59(19):4761-4764

6. Agus DB, Akita RW, Fox WD, Lewis GD, Higgins B, Pisacane PI, Lofgren JA, Tindell C, Evans DP, Maiese K, Scher HI, Sliwkowski MX (2002) Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. Cancer Cell 2(2):127-137

7. Al-Maghrabi J, Vorobyova L, Chapman W, Jewett M, Zielenska M, Squire JA (2001) p53 Alteration and chromosomal instability in prostatic high-grade intraepithelial neoplasia and concurrent carcinoma: analysis by immunohistochemistry, interphase in situ hybridization, and sequencing of laser-captured microdissected specimens. Mod Pathol 14(12):1252-1262

8. Alroy I, Yarden Y (1997) The erbB signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Lett 410(1):83–86

9. Ambrosini GL, de Klerk NH, Fritschi L, Mackerras D, Musk B (2008) Fruit, vegetable, vitamin A intakes, and prostate cancer risk. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 11(1):61–66

10. Andersen CL, Monni O, Wagner U, Kononen J, Bärlund M, Bucher C, Haas P, Nocito A, Bissig H, Sauter G, Kallioniemi A (2002) High-throughput copy number analysis of 17q23 in 3520 tissue specimens by fluorescence in situ hybridization to tissue microarrays. Am J Pathol 161(1):73-79

11. Andersson SO, Wolk A, Bergström R, Giovannucci E, Lindgren C, Baron J, Adami HO (1996) Energy, nutrient intake and prostate cancer risk: a population-based case-control study in Sweden. Int J Cancer 68:716– 722

12. Angwafo FF 3rd, Zaher A, Befidi-Mengue R, Wonkam A, Takougang I, Powell I, Murphy G (2003) High-grade intra-epithelial neoplasia and prostate cancer in Dibombari, Cameroon. Prostate Cancer Prostatic Dis 6(1):34–38

13. Aprikian AG, Sarkis AS, Fair WR, Zhang ZF, Fuks Z, Cordon-Cardo C (1994) Immunohistochemical determination of p53 protein nuclear accumulation in prostatic adenocarcinoma. J Urol 151(5):1276-1280

14. Asatiani E, Huang WX, Wang A, Rodriguez Ortner E, Cavalli LR, Haddad BR, Gelmann EP (2005) Deletion, methylation, and expression of the NKX3.1 suppressor gene in primary human prostate cancer. Cancer Res 65(4):1164–1173

15. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology: http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/MYCID27.html [Stand: 08. März 2010]

16. Bärlund M, Monni O, Kononen J, Cornelison R, Torhorst J, Sauter G, Kallioniemi O.P., Kallioniemi A (2000) Multiple genes at 17q23 undergo amplification and overexpression in breast cancer. Cancer Res 60(19):5340-5344

17. Baselga J, Arteaga CL (2005) Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. JClin Oncol 23:2445-2459

18. Bastacky S, Cieply K, Sherer C, Dhir R, Epstein JI (2004) Use of interphase fluorescence in situ hybridization in prostate needle biopsy specimens with isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia as a predictor of prostate adenocarcinoma on follow-up biopsy. Hum Pathol 35:281–289

19. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi KF, McLeod DG, Srivastava S, Moul JW (1995) p53 nuclear protein expression is an independent prognostic marker in clinically localized prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy. Clin Cancer Res 1(11):1295-1300

20. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Srivastava S, Moul JW (1996) Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. J Urol 156(4):1511-1516

21. Becker N, Holzmeier S (2007) Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg:
http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort_6.html [Stand: 08. März 2010]

22. Bettendorf O, Schmidt H, Staebler A, Grobholz R, Heinecke A, Boecker W, Hertle L, Semjonow A (2008) Chromosomal imbalances, loss of heterozygosity, and immunohistochemical expression of TP53, RB1, and PTEN in intraductal cancer, intraepithelial neoplasia, and invasive adenocarcinoma of the prostate. Genes Chromosomes Cancer 47(7):565-572

23. Bhatia-Gaur R, Donjacour AA, Sciavolino PJ, Kim M, Desai N, Young P, Norton CR, Gridley T, Cardiff RD, Cunha GR, Abate-Shen C, Shen MM (1999) Roles for Nkx3.1 in prostate development and cancer. Genes Dev 13(8):966-977

24. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Maréchal JM, Scalliet P, Haustermans K, Piérart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer (2005) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 366(9485):572–578

25. Bonkhoff H (2007) Von der Pathogenese zur Prävention des Prostatakarzinoms, Uro-News 5:60-68

26. Bookstein R, MacGrogan D, Hilsenbeck SG, Sharkey F, Allred DC (1993) p53 is mutated in a subset of advanced-stage prostate cancers. Cancer Res 53(14):3369–3373

27. Borre M, Stausbol-Gron B, Overgaard J (2000) p53 accumulation associated with bcl-2, the proliferation marker MIB-1 and survival in patients with prostate cancer subjected to watchful waiting. J Urol 164(3 Pt 1):716-721

28. Bostwick DG (1995) High grade prostatic intraepithelial neoplasia: the most likely precursor of prostate cancer. Cancer 75:1823–1836

29. Bostwick DG (1996) Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive adenocarcinoma. Eur Urol 30:145–152

30. Bostwick DG, Aquilina JW (1996) Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and other prostatic lesions as risk factors and surrogate endpoints for cancer chemoprevention trials. J Cell Biochem Suppl 25:156–164

31. Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A (1996) Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. Prostate 29:117–134

32. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, Waters DJ, Timms B (2004) Human Prostate Cancer Risk Factors. Cancer 101(10 Suppl):2371-2490

33. Bostwick DG, Qian J (2004) High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Modern Pathology 17(3):360–379

34. Bowen C, Spiegel S, Gelmann EP (1998) Radiation-induced apoptosis mediated by retinoblastoma protein. Cancer Res 58(15):3275-3281

35. Bratt O, Kristoffersson U, Olsson H, Lundgren R (1998) Clinical course of early onset prostate cancer with special reference to family history as a prognostic factor. Eur.Urol. 34/1:19-24

36. Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H (1999) Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A population-based case-control study. Eur J Cancer 35:272–277

37. Brewster SF, Oxley JD, Trivella M, Abbott CD, Gillatt DA (1999) Preoperative p53, bcl-2, cd44 and e-cadherin immunohistochemistry as predictors of biochemical relapse after radical prostatectomy. J Urol 161:1238–1243

38. Brooks JD, Bova GS, Ewing CM, Piantadosi S, Carter BS, Robinson JC, Epstein JI, Isaacs WB (1996) An uncertain role for p53 gene alterations in human prostate cancers. Cancer Res 56(16):3814-3822

39. Brooks JD, Metter EJ, Chan DW, Sokoll LJ, Landis P, Nelson WG, Muller D, Andres R, Carter HB (2001) Plasma selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development. J Urol 166:2034–2038

40. Bubendorf L, Kolmer M, Kononen J, Koivisto P, Mousses S, Chen Y, Mahlamäki E, Schraml P, Moch H, Willi N, Elkahloun AG, Pretlow TG, Gasser TC, Mihatsch MJ, Sauter G, Kallioniemi OP (1999) Hormone therapy failure in human prostate cancer: analysis by complementary DNA and tissue microarrays.. J Natl Cancer Inst 91(20):1758-1764

41. Bubendorf L, Kononen J, Koivisto P, Schraml P, Moch H, Gasser TC, Willi N, Mihatsch MJ, Sauter G, Kallioniemi OP (1999) Survey of gene amplifications du-

ring prostate cancer progression by highthroughout fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays. Cancer Res 59:803–806

42. Buhmeida A, Pyrhönen S, Laato M, Collan Y (2006) Prognostic factors in prostate cancer. Diagn Pathol 1:4

43. Buttyan R, Sawczuk IS, Benson MC, Siegal JD, Olsson CA (1987) Enhanced expression of the c-myc protooncogene in highgrade human prostate cancers. Prostate 11:327–337

44. Byrne RL, Horne CH, Robinson MC, Autzen P, Apakama I, Bishop RI, Neal DE, Hamdy FC. (1997) The expression of waf-1, p53 and bcl-2 in prostatic adenocarcinoma. Br J Urol 79:190–195

45. Cairns P, Okami K, Halachmi S, Halachmi N, Esteller M, Herman JG, Jen J, Isaacs WB, Bova GS, Sidransky D (1997) Frequent inactivation of PTEN/MMAC1 in primary prostate cancer. Cancer Res 57(22):4997–5000

46. Calvo BF, Levine AM, Marcos M, Collins QF, Iacocca MV, Caskey LS, Gregory CW, Lin Y, Whang YE, Earp HS, Mohler JL (2003) Human epidermal receptor-2 expression in prostate cancer. Clin Cancer Res 9(3):1087-1097

47. Caron-de-Fromentel C, Soussi T (1992) TP53 tumor suppressor gene: a model for investigating human mutagenesis. Genes Chromosom Cancer 4:1-15

48. Carpten JD, Makalowska I, Robbins CM, Scott N, Sood R, Connors TD, Bonner TI, Smith JR, Faruque MU, Stephan DA, Pinkett H, Morgenbesser SD, Su K, Graham C, Gregory SG, Williams H, McDonald L, Byaxevanis AD, Klingler KW, Landes GM, Trent JM (2000) A 6-Mb high-resolution physical and transcription map encompassing the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) region. Genomics 64(1):1-14

49. Carpten, Nupponen N, Isaacs S, Sood R, Robbins C, Xu J, Faruque M, Moses T, Ewing C, Gillanders E, Hu P, Bujnovszky P, Makalowska I, Baffoe-Bonnie A,

Faith D, Smith J, Stephan D, Wiley K, Brownstein M, Gildea D, Kelly B, Jenkins R, Hostetter G, Matikainen M, Schleutker J, Klinger K, Connors T, Xiang Y, Wang Z, De Marzo A, Papadopoulos N, Kallioniemi OP, Burk R, Meyers D, Grönberg H, Meltzer P, Silverman R, Bailey-Wilson J, Walsh P, Isaacs W, Trent J (2002) Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. Nat Genet, 30(2):181-184

50. Cerhan JR, Parker AS, Putnam SD, Chiu BC, Lynch CF, Cohen MB, Torner JC, Cantor KP (1999) Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 8(1):53–60

51. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL (1999) Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 8:893–899

52. Che M, Sakr W, Grignon D (2003) Pathologic features the urologist should expect on a prostate biopsy. Urol Oncol 21(2):153-161

53. Cheah PY, Choo PH, Yao J, Eu KW, Seow-Choen F (2002) A survival-stratification model of human colorectal carcinomas with beta-catenin and p27kip1. Cancer 95:2479–2486

54. Checkoway H, DiFerdinando G, Hulka BS, Mickey DD (1987) Medical, life-style, and occupational risk factors for prostate cancer. Prostate 10:79–88

55. Cheng L, Leibovich BC, Bergstralh EJ, Scherer BG, Pacelli A, Ramnani DM, Zincke H, Bostwick DG (1999) P53 alteration in regional lymph node metastases from prostate carcinoma: A marker for progression? Cancer 85:2455–2459

56. Cher ML, Bova GS, Moore DH, Small EJ, Carroll PR, Pin SS, Epstein JI, Isaacs WB, Jensen RH (1996) Genetic alterations in untreated metastases and androgen-independent prostate cancer detected by comparative genomic hybridization and allelotyping. Cancer Res 56(13):3091-3102

57. Chinkers M, Cohen S (1981) Purified EGF receptorkinase interacts specifically with antibodies to Rous sarcoma virus transforming protein. Nature 290:516–519

58. Chirulescu Z, Chiriloiu C, Suciu A, Pirvulescu R (1987) Variations of zinc, calcium and magnesium in normal subjects and in patients with neoplasias. Med Interne 25(4):257–261

59. Chrisstensson A, Laurell CB, Lilja H (1990) Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reaction with extracellular serine proteinase inhibitors. Eur J Biochem 194(3):755–763

60. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, Glover RA, Graham GF, Gross EG, Krongrad A, Lesher JL Jr, Park HK, Sanders BB Jr, Smith CL, Taylor JR (1996) Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA 276(24):1957–1963

61. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL (2000) Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst 92:61–68

62. Cohen S, Carpenter G, King L Jr (1980) Epidermal growth factor receptor-kinase interactions: Co-purification of receptor and epidermal growth factorenhanced phosphorylation activity. J Biol Chem 255:4834–4842

63. Colditz G (1996) Consensus conference: smoking and prostate cancer. Cancer Causes Control 7:560–562

64. Colombel M, Symmans F, Gil S, O'Toole KM, Chopin D, Benson M, Olsson CA, Korsmeyer S, Buttyan R (1993) Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bc1-2 in hormone-refractory human prostate cancers. Am J Pathol 143(2):390–400

65. Comstock GW, Bush TL, Helzlsouer K (1992) Serum retinol, beta-carotene, vitamin E, and selenium as related to subsequent cancer of specific sites. Am J Epidemiol 135:115–121

66. Concato J, Jain D, Uchio E, Risch H, Li WW, Wells CK (2009) Molecular markers and death from prostate cancer. Ann Intern Med 150(9):595-603

67. Cooney KA, Wetzel JC, Merajver SD, Macoska JA, Singleton TP, Wojno KJ (1996) Distinct regions of allelic loss on 13q in prostate cancer. Cancer Res 56(5):1142-1145

68. Cooper JA, Hunter T (1981) Similarities and differences between the effects of epidermal growth factor receptor and Rous sarcoma virus. J Cell Biol 91:878–883

69. Corder EH, Guess HA, Hulka BS, Friedman GD, Sadler M, Vollmer RT, Lobaugh B, Drezner MK, Vogelman JH, Orentreich N (1993) Vitamin D and prostate cancer: a prediagnostic study with stored sera. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2:467–472

70. Cote RJ, Shi Y, Groshen S, Feng AC, Cordon-Cardo C, Skinner D, Lieskovosky G (1998) Association of p27Kip1 levels with recurrence and survival in patients with stage C prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 90(12):916-920

71. Cotter MP, Gern RW, Ho GY, Chang RY, Burk RD (2002) Role of family history and ethnicity on the mode and age of prostate cancer presentation. Prostate 50:216–221

72. Coughlin SS, Neaton JD, Sengupta A (1996) Cigarette smoking as a predictor of death from prostate cancer in 348,874 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol 143:1002–1006

73. Craft N, Shostak Y, Carey M, Sawyers CL (1999) A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. Nat Med 5:280-285

74. Cunningham JM, Shan A, Wick MJ, McDonnell SK, Schaid DJ, Tester DJ, Qian J, Takahashi S, Jenkins RB, Bostwick DG, Thibodeau SN (1996) Allelic imbalance and microsatellite instability in prostatic adenocarcinoma. Cancer Res 56:4475-4482

75. Cussenot O, Valeri A, Berthon P, Fournier G, Mangin P (1998) Hereditary prostate cancer and other genetic predispositions to prostate cancer. Urol Int 60(Suppl2):30–35

76. Dabbs DJ (Ed) (2001) Diagnostic immunhistochemistry, Churchill, Livingstone; New York, Edinburgh, London, Philadelphia, p673

77. Damber JE, Khatami A (2005) Surgical treatment of localized prostate cancer. Acta Oncol 44: 599–604

78. Damber L, Gronberg H, Damber JE (1998) Familial prostate cancer and possible associated malignancies: nation-wide register cohort study in Sweden. Int J Cancer 78:293–297

79. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 280(11):969–974

80. Dammann R, Li C, Yoon JH, Chin PL, Bates S, Pfeifer GP (2000) Epigenetic inactivation of a RAS association domain family protein from the lung tumour suppressor locus 3p21.3. Nat Genet 25(3):315-319

81. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG (1999) Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. Am J Pathol 155:1985-1992

82. De Marzo AM., Putzi MJ, Nelson WG (2001) New concepts in the pathology of prostatic epithelial carcinogenesis. Urology 57(4Suppl1):103-114

83. Deneo-Pellegrini H, De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M (1999) Foods, nutrients and prostate cancer: a case-control study in Uruguay. Br J Cancer 80(3–4):591–597

84. Dennis LK (2000) Meta-analysis for combining relative risks of alcohol consumption and prostate cancer. Prostate 42:56–66

85. Dennis LK, Dawson DV (2002) Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. Epidemiology 13:72-79

86. Deutsche Gesellschaft für Urologie, Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Gültigkeit: September 2009 bis September 2012: http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/043-022.pdf [Stand: 08. März 2010]

87. Deutsche Krebsgesellschaft, Interdisziplinare S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 1. Aktualisierung 2008: http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/032-045.pdf [Stand: 08. März 2010]

88. Di Cristofano A, De Acetis M, Koff A, Cordon-Cardo C, Pandolfi PP (2001) Pten and p27KIP1 cooperate in prostate cancer tumor suppression in the mouse. Nat Genet 27(2):222-224

89. Di Lorenzo G, Tortora G, D'Armiento FP, De Rosa G, Staibano S, Autorino R, D'Armiento M, De Laurentiis M, De Placido S, Catalano G, Bianco AR, Ciardiello F (2002) Expression of epidermal growth factor receptor correlates with disease relapse and progression to androgenindependence in human prostate cancer. Clin Cancer Res 8:3438-3444

90. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H (1989) Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. Arch Biochem Biophys 274:532–538

91. Dinjens WN, van der Weiden MM, Schroeder FH, Bosman FT, Trapman J (1994) Frequency and characterization of p53 mutations in primary and metastatic human prostate cancer. Int J Cancer 56(5):630-633

92. Downing SR, Russell PJ, Jackson P (2003) Alterations of p53 are common in early stage prostate cancer. Can J Urol 10(4):1924–1933

93. Draper HH, Agarwal S, Nelson DE, Wee JJ, Ghoshal AK, Farber E (1995) Effects of peroxidative stress and age on the concentration of a deoxyguanosine-malondialdehyde adduct in rat DNA. Lipids 30:959–961

94. East R, Jr, Boyer CM, Jacobs I, Xu FJ, Wu S, Wiener J, Kohler M, Berchuck A (1993) Cell growth regulation in epithelial ovarian cancer. Cancer 71:1597–1601

95. Eastham JA, Stapleton AM, Gousse AE, Timme TL, Yang G, Slawin KM, Wheeler TM, Scardino PT, Thompson T (1995) Association of p53 mutations with metastatic prostate cancer. Clin Cancer Res 1(10):1111-1118

96. Edwards J, Mukherjee R, Munro AF, Wells AC, Almushatat A, Bartlett JM (2004) HER2 and COX2 expression in human prostate cancer. Eur J Cancer 40(1):50-55

97. Eeles RA (1999) Genetic predisposition to prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2(1):9–15

98. Effert PJ, McCoy RH, Walther PJ, Liu ET (1993) p53 gene alterations in human prostate carcinoma. J Urol 150(1):257-261

99. El Gammal AT, Brüchmann M, Zustin J, Isbarn H, Hellwinkel OJ, Köllermann J, Sauter G, Simon R, Wilczak W, Schwarz J, Bokemeyer C, Brümmendorf TH, Izbicki JR, Yekebas E, Fisch M, Huland H, Graefen M, Schlomm T (2010) Chromosome 8p deletions and 8q gains are associated with tumor progression and poor prognosis in prostate cancer. Clin Cancer Res. 16(1):56-64

100. Ellwood-Yen K, Graeber TG, Wongvipat J, Iruela-Arispe ML, Zhang J, Matusik R, Thomas GV, Sawyers CL (2003) Myc-driven murine prostate cancer shares molecular features with human prostate tumors. Cancer Cell 4:223–238

101. Feilotter HE, Nagai MA, Boag AH, Eng C, Mulligan LM (1998) Analysis of PTEN and the 10q23 region in primary prostate carcinomas. Oncogene 16(13):1743–1748

102. Feneley MR, Young MP, Chinyama C, Kirby RS, Parkinson MC (1996) Ki-67 expression in early prostate cancer and associated pathological lesions. J Clin Pathol 49:741-748

103. Fenton MA, Shuster TD, Fertig AM, Taplin ME, Kolvenbag G, Bubley GJ, Balk SP (1997) Functional characterization of mutant androgen receptors from androgen-independent prostate cancer. Clin Cancer Res 3(8):1383–1388

104. Feustel A, Wennrich R (1986) Zinc and cadmium plasma and erythrocyte levels in prostatic carcinoma, BPH, urological malignancies, and inflammations. Prostate 8:75–79

105. Fincham SM, Hill GB, Hanson J, Wijayasinghe C (1990) Epidemiology of prostatic cancer: a case-control study. Prostate 17:189–206

106. Finlay CA, Hinds PW, Tan TH, Eliyahu D, Oren M, Levine AJ (1988) Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms an hsc 70-p53 complex with an altered half life. Mol Cell Biol 8:531–539

107. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ (1989) The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. Cell 57:1083-1093

108. Fleming WH, Hamel A, MacDonald R, Ramsey E, Pettigrew NM, Johnston B, Dodd JG, Matusik RJ (1986) Expression of the c-myc protooncogene in human prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia. Cancer Res 46(3):1535-1538

109. Fleshner NE, Klotz LH (1998) Diet, androgens, oxidative stress and prostate cancer susceptibility. Cancer Metast Rev 17:325–330

110. Fonseca GN, Srougi M, Leite KR, Nesrallah LJ, Ortiz V (2004) The role of HER2/neu, BCL2, p53 genes and proliferating cell nuclear protein as molecular prognostic parameters in localized prostate carcinoma. Sao Paulo Med J 122(3):124-127

111. Fowler JE Jr, Bigler SA, Lynch C, Wilson SS, Farabaugh PB (2001) Prospective study of correlations between biopsy-detected high grade prostatic intraepithelial neoplasia, serum prostate specific antigen concentration, and race. Cancer 91(7):1291–1296

112. Fujita M, Shin M, Yasunaga Y, Sekii K, Itatani H, Tsujimura T, Miki T, Okuyama A, Aozasa K (1997) Incidence of prostatic intra-epithelial neoplasia in Osaka, Japan. Int J Cancer 73(6):808–811

113. Furuya Y, Krajewski S, Epstein JI, Reed JC, Isaacs JT (1996) Expression of bcl-2 and the progression of human and rodent prostatic cancers. Clin Cancer Res 2(2):389–398

114. Gallucci M, Merola R, Farsetti A, Orlandi G, Sentinelli S, De Carli P, Leonardo C, Carlini P, Guadagni F, Sperduti I, Cianciulli AM (2006) Cytogenetic profiles as additional markers to pathological features in clinically localized prostate carcinoma. Cancer Lett 237(1):76-82

115. Gallucci M, Merola R, Leonardo C, De Carli P, Farsetti A, Sentinelli S, Sperduti I, Mottolese M, Carlini P, Vico E, Simone G, Cianciulli A (2009) Genetic profile identification in clinically localized prostate carcinoma. Urol Oncol 27(5):502-508

116. Gardner WA Jr, Bennett BD (1992) The prostate - overview: recent insights and speculations. In: Weinstein RS, Gardner WA Jr (eds) Pathology and pathobiology of the urinary bladder and prostate. Baltimore: Williams & Wilkins, pp 129-148

117. Ghadirian P, Cadotte M, Lacroix A, Perret C (1991) Family aggregation of cancer of the prostate in Quebec: the tip of the iceberg. Prostate 19:43–52

118. Ghanadian R, Puah CM, O'Donoghue EP (1979) Serum testosterone and dihydrotestosterone in carcinoma of the prostate. Br J Cancer 39:696–699

119. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC (1995) Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst 87:1767–1776

120. Giovannucci E (1998) Dietary influences of 1,25(OH)2 vitamin D in relation to prostate cancer: a hypothesis. Cancer Causes Control 9:567–582

121. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Colditz GA, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC (1999) Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 8(4Pt1):277–282

122. Glover FE Jr, Coffey DS, Douglas LL, Russell H, Cadigan M, Tulloch T, Wedderburn K, Wan RL, Baker TD, Walsh PC (1998) Familial study of prostate cancer in Jamaica. Urology 52(3):441–443

123. Gonzalgo ML, Isaacs WB (2003) Molecular pathways to prostate cancer. J Urol 170(6Pt1):2444–2452

124. Graff JR, Konicek BW, McNulty AM, Wang Z, Houck K, Allen S, Paul JD, Hbaiu A, Goode RG, Sandusky GE, Vessella RL, Neubauer BL (2000) Increased AKT activity contributes to prostate cancer progression by dramatically accelerating prostate tumor growth and diminishing p27Kip1 expression. J Biol Chem 275:24500-24505

125. Graham S, Haughey B, Marshall J, Priore R, Byers T, Rzepka T, Mettlin C, Pontes JE (1983) Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. J Natl Cancer Inst 70:687–692

126. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC (1994) Mutations in the p53 tumour suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. Cancer Res 54:4855-4878

127. Greenlee R, Hill-Harmon M, Murray T, Thun M (2001) Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin 51:15–36

128. Gronberg H, Wiklund F, Damber JE (1999) Age specific risks of familial prostate carcinoma: a basis for screening recommendations in high risk populations. Cancer 86:477–483

129. Gu K, Mes-Masson AM, Gauthier J, Saad F (1996) Overexpression of her-2/neu in human prostate cancer and benign hyperplasia. Cancer Lett 99(2):185-189

130. Gu Z, Thomas G, Yamashiro J, Shintaku IP, Dorey F, Raitano A, Witte ON, Said JW, Loda M, Reiter RE (2000) Prostate stem cell antigen (PSCA) expression increases with high Gleason score, advanced stage and bone metastasis in prostate cancer. Oncogene 19(10):1288-1296

131. Haas GP, Sakr WA (1997) Epidemiology of prostate cancer. CA Cancer J Clin 47:273–287

132. Hammond GL (1978) Endogenous steroid levels in the human prostate from birth to old age: a comparison of normal and diseased tissues. J Endocrinol 78:7–19

133. Harris CC (1993) p53: at the crossroads of molecular carcinogenesis and risk assessment. Science 262:1980-1981

134. Harris CC, Hollstein M (1993) Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. N Engl J Med 329:1318-1327

135. Hartman TJ, Albanes D, Rautalahti M, Tangrea JA, Virtamo J, Stolzenberg R, Taylor PR (1998) Physical activity and prostate cancer in the Alpha-Tocopherol,

Beta-Carotene (ATBC) Cancer Prevention Study (Finland). Cancer Causes Control 9(1):11–18

136. Hartman TJ, Dorgan JF, Woodson K, Virtamo J, Tangrea JA, Heinonen OP, Taylor PR, Barrett MJ, Albanes D (2001) Effects of longterm alpha-tocopherol supplementation on serum hormones in older men. Prostate 46(1):33–38

137. Hayes RB, Ziegler RG, Gridley G, Swanson C, Greenberg RS, Swanson GM, Schoenberg JB, Silverman DT, Brown LM, Pottern LM, Liff J, Schwartz AG, Fraumeni JF Jr, Hoover RN (1999) Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 8(1):25–34

138. Hayes RB, Pottern LM, Strickler H, Rabkin C, Pope V, Swanson GM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Liff J, Schwartz AG, Hoover RN, Fraumeni JF Jr (2000) Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. Br J Cancer 82/3:718-725

139. He P, Yasumoto K (1994) Dietary butylated hydroxytoluene counteracts with paraquat to reduce the rate of hepatic DNA single strand breaks in senescence-accelerated mice. Mech Aging Dev 76:43–48

140. He WW, Sciavolino PJ, Wing J, Augustus M, Hudson P, Meissner PS, Curtis RT, Shell BK, Bostwick DG, Tindall DJ, Gelmann EP, Abate-Shen C, Carter KC (1997) A novel human prostate-specific, androgen-regulated homeobox gene (NKX3.1) that maps to 8p21, a region frequently deleted in prostate cancer. Genomics 43(1):69–77

141. Heidenberg HB, Sesterhenn IA, Gaddipati JP, Weghorst CM, Buzard GS, Moul JW, Srivastava S (1995) Alteration of the tumor suppressor gene p53 in a high fraction of hormone refractory prostate cancer. J Urol 154(2Pt1):414-421

142. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, Haapakoski J, Malila N, Rautalahti M, Ripatti S, Mäenpää H, Teerenhovi L, Koss L, Virolainen M, Edwards BK (1998) Prostate cancer and supplementation with

alpha-tocopherol and betacarotene: incidence and mortality in a controlled trial. J Natl Cancer Inst 90(6):440–446

143. Helpap B, Bonkhoff H, Cockett A, Montironi R, Troncoso P, Waters D, Bostwick D (1997) Relationship between atypical adenomatous hyperplasia (AAH), prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and prostatic adenocarcinoma. Pathologica 89(3):288–300

144. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT (1982) Endogenous hormones as a major factor in human cancer. Cancer Res 42:3232–3239

145. Henke RP, Krüger E, Ayhan N, Hübner D, Hammerer P, Huland H (1994) Immunohistochemical detection of p53 protein in human prostatic cancer. J Urol 152(4):1297-1301

146. Hermeking H, Eick D (1994) Mediation of c-Myc-induced apoptosis by p53. Science 265(5181):2091-2093

147. Hermeking H (2003) The c-MYC Oncogene as a Cancer Drug Target. Curr Cancer Drug Targets 3(3):163-175

148. Hermeking, H (2005) Molekulare Onkologie; Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried; Tätigkeitsbericht 2005: http://www.mpg.de/bilderBerichteDokumente/dokumentation/jahrbuch/2005/biochemie/forschungsSchwerpunkt/index.html [Stand: 08. März 2010]

149. Hermeking H (2009) Molecular Oncology, Max Planck Institute of Biochemistry, Martinsried: http://www.biochem.mpg.de/en/frg/former_groups/hermeking/research/I__The_proto-oncogene_c-MYC_/index.html [Stand: 08. März 2010]

150. Heshmat MY, Kaul L, Kovi J, Jackson MA, Jackson AG, Jones GW, Edson M, Enterline JP, Worrell RG, Perry SL (1985) Nutrition and prostate cancer: a case-control study. Prostate 6(1):7–17

151. Hiatt RA, Armstrong MA, Klatsky AL, Sidney S (1994) Alcohol consumption, smoking, and other risk factors and prostate cancer in a large health plan cohort in California (United States). Cancer Causes Control 5:66 –72

152. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, Harlan LC, Stephenson RA, Stanford JL, Albertson PC, Hamilton AS, Hunt WC, Potosky AL (2001) Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. J Natl Cancer Inst 93(5):388–395

153. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC (1991) P53 mutations in human cancer. Science 253:49–53

154. Hsieh CC, Thanos A, Mitropoulos D, Deliveliotis C, Mantzoros CS, Trichopoulos D (1999) Risk factors for prostate cancer: a case-control study in Greece. Int J Cancer 80:699–703

155. Hsing AW, McLaughlin JK, Schuman LM, Bjelke E, Gridley G, Wacholder S, Chien HT, Blot WJ (1990) Diet, tobacco use, and fatal prostate cancer: results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study. Cancer Res 50:6836–6840

156. Hsing AW, McLaughlin JK, Hrubec Z, Blot WJ, Fraumeni JF Jr (1991) Tobacco use and prostate cancer: 26-year follow-up of US veterans. Am J Epidemiol 133:437–441

157. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS (2000) International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. Int J Cancer 85:60–67

158. Hsu SM, Raine L, Fanger H (1981) Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. J Histochem Cytochem 29:577-580

159. Hu JC, Nelson RA, Wilson TG, Kawachi MH, Ramin SA, Lau C, Crocitto LE (2006) Perioperative complications of laparoscopic and robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. J Urol 175(2):541–546

160. Huang SP, Wu WJ, Chang WS, Wu MT, Chen YY, Chen YJ, Yu CC, Wu TT, Lee YH, Huang JK, Huang CH (2004) p53 Codon 72 and p21 codon 31 polymorphisms in prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 13(12):2217-2224

161. Humphrey PA, Swanson PE (1995) Immunoreactive p53 protein in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Pathol Res Pract 191(9):881-887

162. Humphrey PA (2004) Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Mod Pathol 17(3):292–306

163. Hynes NE, Lane HA (2005) ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. Nat Rev Cancer 5:341-354

164. Imamura J, Miyoshi I, Koeffler HP (1994) p53 in hematologic malignancies. Blood 84:2412-2421

165. Incognito LS, Cazares LH, Schellhammer PF, Kuban DA, Van Dyk EO, Moriarty RP, Wright GL, Somers KD (2000) Overexpression of p53 in prostate carcinoma is associated with improved overall survival but not predictive of response to radiotherapy. Int J Oncol 17:761–769

166. Institut für Pathologie der Universität Bern, Diagnostische Dienstleistung, Interpretationshilfen, HercepTest:
http://www.pathology.unibe.ch/Diagn/interpret/int_hercep.htm [Stand: 08. März 2010]

167. Institut für Pathologie Oldenburg:
http://www.pathologie-oldenburg.de/index.php?param=GGrading [Stand: 08. März 2010]

168. Isharwal S, Miller MC, Epstein JI, Mangold LA, Humphreys E, Partin AW, Veltri RW (2008) Prognostic value of Her-2/neu and DNA index for progression, metastasis and prostate cancer-specific death in men with long-term follow-up after radical prostatectomy. Int J Cancer 123(11):2636-2643

169. Ishikawa J, Maeda S, Umezu K, Sugiyama T, Kamidono S (1990) Amplification and overexpression of the epidermal growth factor receptor gene in human renal-cell carcinoma. Int J Cancer 45:1018–1021

170. Itakura Y, Sasano H, Shiga C, Furukawa Y, Shiga K, Mori S, Nagura H (1994) Epidermal growth factor receptor overexpression in esophageal carcinoma. An immunohistochemical study correlated with clinicopathologic findings and DNA amplification. Cancer 74:795–804

171. Iwers LJC (2007) Prognostische Bedeutung der immunhistologischen p53 Expression beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom. Med. Dissertation. Universität Hamburg

172. Jackson MA, Kovi J, Heshmat MY, Jones GW, Rao MS, Ahluwalia BS (1981) Factors involved in the high incidence of prostatic cancer among American blacks. Progr Clin Biol Res 53:111–132

173. Jackson P, Ow K, Yardley G, Delprado W, Quinn DI, Yang JL, Russell PJ (2003) Downregulation of KAI1 mRNA in localised prostate cancer and its bony metastases does not correlate with p53 overexpression. Prostate Cancer Prostatic Dis 6(2):174-181

174. Jacobs TW, Prioleau JE, Stillman IE, Schnitt SJ (1996) Loss of tumor marker-immunostaining intensity on stored paraffin slides of breast cancer. J Natl Cancer Inst 88(15):1054-1059

175. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ (1999) Comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for the evaluation of HER-2/neu in breast cancer. J Clin Oncol 17(7):1974-1982

176. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ (1999) Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. J Clin Oncol 17(7):1983-1987

177. Jäger T, Rübben H, Börgermann C (2007) Schwerpunkt: Was ist gesichert in der Therapie? Differenzialtherapie des Prostatakarzinoms, Der Internist 48(12):1382-1387

178. Jain MG, Hislop GT, Howe GR, Burch JD, Ghadirian P (1998) Alcohol and other beverage use and prostate cancer risk among Canadian men. Int J Cancer 78:707–711

179. Jain MG, Hislop GT, Howe GR, Ghadirian P (1999) Plant foods, antioxidants, and prostate cancer risk: findings from casecontrol studies in Canada. Nutr Cancer 34:173–184

180. Jenkins RB, Qian J, Lieber MM, Bostwick DG (1997) Detection of c-myc Oncogene Amplification and Chromosomal Anomalies in Metastatic Prostatic Carcinoma by Fluorescence in Situ Hybridization. Cancer Res 57(3):524-531

181. Jerónimo C, Usadel H, Henrique R, Oliveira J, Lopes C, Nelson WG, Sidransky D (2001) Quantitation of GSTP1 methylation in non-neoplastic prostatic tissue and organ-confined prostate adenocarcinoma. J Natl Cancer Inst 93(22):1747-1752

182. Jiang Z, Woda BA, Rock KL, Xu Y, Savas L, Khan A, Pihan G, Cai F, Babcook JS, Rathanaswami P, Reed SG, Xu J, Fanger GR (2001) P504S: a new molecular marker for the detection of prostate carcinoma. Am J Surg Pathol 25:1397-1404

183. Johns LE, Houlston RS (2003) A systematic review and metaanalysis of familial prostate cancer risk. BJU Int 91:789–794

184. Johnson MI, Robinson MC, Marsh C, Robson CN, Neal DE, Hamdy FC (1998) Expression of Bcl-2, Bax, and p53 in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and localized prostate cancer: relationship with apoptosis and proliferation. Prostate 37(4):223-229

185. Jorda M, Morales A, Ghorab Z, Fernandez G, Nadji M, Block N (2002) Her2 expression in prostatic cancer: a comparison with mammary carcinoma. J Urol 168(4 Pt 1):1412-1414

186. Kalish LA, McDougal WS, McKinlay JB (2000) Family history and the risk of prostate cancer. Urology 56:803–806

187. Kallioniemi OP, Wagner U, Kononen J, Sauter G (2001) Tissue microarray technology for high-throughput molecular profiling of cancer. Hum Mol Genet 10(7):657-662

188. Kaltz-Wittmer C, Klenk U, Glaessgen A, Aust DE, Diebold J, Lohrs U, Baretton GB (2000) FISH analysis of gene aberrations (MYC, CCND1, ERBB2, RB and AR) in advanced prostatic carcinomas before and after androgen deprivation therapy. Lab Invest 80:1455–1464

189. Kibel AS, Schutte M, Kern SE, Isaacs WB, Bova GS (1998) Identification of 12p as a region of frequent deletion in advanced prostate cancer. Cancer Res 58(24):5652–5655

190. Kibel AS, Freije D, Isaacs WB, Bova GS (1999) Deletion mapping at 12p12-13 in metastatic prostate cancer. Genes Chromosomes Cancer 25(3):270–276

191. Kim JW, Kim YT, Kim DK, Song CH, Lee JW (1996) Expression of epidermal growth factor receptor in carcinoma of the cervix. Gynecologic Oncology 60:283–287

192. Kirsh VA, Peters U, Mayne ST, Subar AF, Chatterjee N, Johnson CC, Hayes RB (2007) Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. Prospective study of fruit and vegetable intake and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst 99(15):1200-1209

193. Klein EA, Kupelian PA, Witte JS (1998) Does a family history of prostate cancer result in more aggressive disease? Prostate Cancer Prostatic Dis 1:297–300

194. Ko LJ, Prives C (1996) Carol p53: puzzle and paradigm. Genes & Dev 10:1054-1072

195. Kobrinsky NL, Klug MG, Hokanson PJ, Sjolander DE, Burd L (2003) Impact of smoking on cancer stage at diagnosis. J Clin Oncol 21:907–913

196. Koivisto P, Kononen J, Palmberg C, Tammela T, Hyytinen E, Isola J, Trapman J, Cleutjens K, Noordzij A, Visakorpi T, Kallioniemi OP (1997) Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. Cancer Res 57(2):314–319

197. Koivisto P, Kolmer M, Visakorpi T, Kallioniemi OP (1998) Androgen receptor gene and hormonal therapy failure of prostate cancer. Am J Pathol 152(1):1-9

198. Koivisto PA, Rantala I (1999) Amplification of the androgen receptor gene is associated with p53 mutation in hormone-refractory recurrent prostate cancer. J Pathol 187:237–241

199. Kolonel LN, Yoshizawa CN, Hankin JH (1988) Diet and prostatic cancer: a case-control study in Hawaii. Am J Epidemiol 127:999–1012

200. Kolonel LN (2001) Fat, meat, and prostate cancer. Epidemiol Rev 23(1):72-81

201. Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, Bärlund M, Schraml P, Leighton S, Torhorst J, Mihatsch MJ, Sauter G, Kallioniemi OP (1998) Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. Nat Med 4(7):844-847

202. Koshland DE Jr (1993) Molecule of the year. Science 262(5142):1953

203. Kotsis SV, Spencer SL, Peyser PA, Montie JE, Cooney KA (2002) Early onset prostate cancer: predictors of clinical grade. J Urol 167:1659–1663

204. Kristal AR (2004) Vitamin A, retinoids and carotenoids as chemopreventive agents for prostate cancer. J Urol 171(2Pt2):S54-58

205. Krupski T, Petroni GR, Frierson HF Jr, Theodorescu JU (2000) Microvessel density, p53, retinoblastoma, and chromogranin a immunohistochemistry as predictors of disease-specific survival following radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. Urology 55:743–749

206. Kuczyk MA, Serth J, Bokemeyer C, Machtens S, Minssen A, Bathke W, Hartmann J, Jonas U (1998) The prognostic value of p53 for long-term and recurrence-free survival following radical prostatectomy. Eur J Cancer 34(5):679-686

207. Kuhn EJ, Kurnot RA, Sesterhenn IA, Chang EH, Moul JW (1993) Expression of the c-erbB-2 (HER-2/neu) oncoprotein in human prostatic carcinoma. J Urol 150(5Pt1):1427-1433

208. Kuzmin I, Gillespie JW, Protopopov A, Geil L, Dreijerink K, Yang Y, Vocke CD, Duh FM, Zabarovsky E, Minna JD, Rhim JS, Emmert-Buck MR, Linehan WM, Lerman MI (2002) The RASSF1A tumor suppressor gene is inactivated in prostate tumors and suppresses growth of prostate carcinoma cells. Cancer Res 62(12):3498-3502

209. Kwabi-Addo B, Giri D, Schmidt K, Podsypanina K, Parsons R, Greenberg N, Ittmann (2001) Haploinsufficiency of the Pten tumor suppressor gene promotes prostate cancer progression. Proc Natl Acad Sci USA 98(20):11563-11568

210. Lane DP, Crawford LV (1979) T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. Nature 278:261-263

211. Leadon SA (1990) Production and repair of DNA damage in mammalian cells. Health Phys 59:15–22

212. Lee JM, Bernstein A (1993) P53 mutations increase resistance to ionizing radiation. Proc Natl Acad Sci USA 90:5742–5746

213. Lee MM, Wang RT, Hsing AW, Gu FL, Wang T, Spitz M (1998) Case-control study of diet and prostate cancer in China. Cancer Causes Control 9:545–552

214. Lee WH, Morton RA, Epstein JI, Brooks JD, Campbell PA, Bova GS, Hsieh WS, Isaacs WB, Nelson WG (1994) Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 91(24):11733-11737

215. Lekili M, Ergen A, Celebi I (1991) Zinc plasma levels in prostatic carcinoma and BPH. Int Urol Nephrol 23:151–154

216. Le Marchand L, Kolonel LN, Wilkens LR, Myers BC, Hirohata T (1994) Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii. Epidemiology 5:276– 282

217. Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S (1996) Family history and prostate cancer risk. Am J Epidemiol 144(11):1041–1047

218. Levens DL (2003) Reconstructing MYC. Genes Dev 17:1071–1077

219. Levine AJ, Momand J, Finlay CA (1991) The p53 tumor suppressor gene. Nature 351:453–456

220. Levine AJ, Perry ME, Chang A, Silver A, Dittmer D, Wu M, Welsh D (1994) The 1993 Walter Hubert Lecture: the role of the p53 tumour-suppressor gene in tumorigenesis. Br J Cancer 69:409-416

221. Levine AJ (1997) p53, the Cellular Gatekeeper for Growth and Division. Cell 88:323–331

222. Li C, Larsson C, Futreal A, Lancaster J, Phelan C, Aspenblad U, Sundelin B, Liu Y, Ekman P, Auer G, Bergerheim US (1998) Identification of two distinct deleted regions on chromosome 13 in prostate cancer. Oncogene 16(4):481–487

223. Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, Puc J, Miliaresis C, Rodgers L, McCombie R, Bigner SH, Giovanella BC, Ittmann M, Tycko B, Hibshoosh H, Wigler MH, Parsons R (1997) PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase

gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. Science 275(5308):1943-1947

224. Liang JY, Liu YY, Zou J, Franklin RB, Costello LC, Feng P (1999) Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell growth. Prostate 40:200–207

225. Lightfoot N, Kreigr N, Sass-Kortsak A, Purdham J, Buchan G (2000) Prostate cancer risk. Medical history, sexual, and hormonal factors. Ann Epidemiol 10(7):470

226. Linzer DI, Levine AJ (1979) Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. Cell 17:43-52

227. Liu L, Yoon JH, Dammann R, Pfeifer GP (2002) Frequent hypermethylation of the RASSF1A gene in prostate cancer. Oncogene 21(44):6835-6840

228. Luo J, Zha S, Gage WR, Dunn TA, Hicks JL, Bennett CJ, Ewing CM, Platz EA, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Trent JM, Isaacs WB, De Marzo AM (2002) Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. Cancer Res 62:2220-2226

229. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA (2004) Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 350:2129-2139

230. Mangels AR, Holden JM, Beecher GR, Forman MR, Lanza E (1993) Carotenoid content of fruits and vegetables: an evaluation of analytic data. J Am Diet Assoc 93:284–296

231. Maramag C, Menon M, Balaji KC, Reddy PG, Laxmanan S (1997) Effect of vitamin C on prostate cancer cells in vitro: effect on cell number, viability, and DNA synthesis. Prostate 32:188–195

232. Marks RA, Zhang S, Montironi R, McCarthy RP, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Jiang Z, Zhou H, Zheng S, Davidson DD, Baldridge LA, Cheng L (2008) Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in prostatic adenocarcinoma after hormonal therapy: a fluorescence in situ hybridization and immunohistochemical analysis. Prostate 68(9):919-923

233. Martinez AA, Gonzalez JA, Chung AK, Kestin LL, Diokno AC, Ziaja EL, Brabbins DS, Vicini FA (2000) A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged and treated at a single institution. Cancer 88(2):425–432

234. Maruyama R, Toyooka S, Toyooka KO, Virmani AK, Zöchbauer-Müller S, Farinas AJ, Minna JD, McConnell J, Frenkel EP, Gazdar AF (2002) Aberrant promoter methylation profile of prostate cancers and its relationship to clinicopathological features. Clin Cancer Res 8(2):514-519

235. Matsushima H, Sasaki T, Goto T, Hosaka Y, Homma Y, Kitamura T, Kawabe K, Sakamoto A, Murakami T, Machinami R (1998) Immunohistochemical study of p21WAF1 and p53 proteins in prostatic cancer and their prognostic significance. Hum Pathol 29(8):778-783

236. McCallum KA, Kavanagh JP, Farragher EB, Blacklock NJ (1988) Ratio of post-prostatic massage urinary zinc concentration to initial urinary zinc concentration. An improved method of assessing prostatic function. Br J Urol 62:565–570

237. McDonnell TJ, Navone NM, Troncoso P, Pisters LL, Conti C, von Eschenbach AC, Brisbay S, Logothetis CJ (1997) Expression of bcl-2 oncoprotein and p53 protein accumulation in bone marrow metastases of androgen independent prostate cancer. J Urol 157(2):569-574

238. McMenamin ME, Soung P, Perera S, Kaplan I, Loda M, Sellers WR (1999) Loss of PTEN expression in paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high Gleason score and advanced stage. Cancer Res 59(17):4291-4296

239. Meikle AW, Smith JA, West DW (1985) Familial factors affecting prostatic cancer risk and plasma sex-steroid levels. Prostate 6:121–128

240. Melamed J, Einhorn JM, Ittmann MM (1997) Allelic loss on chromosome 13q in human prostate carcinoma. Clin Cancer Res 3(10):1867-1872

241. Menssen A, Hermeking H (2002) Characterization of the c-MYC-regulated transcriptome by SAGE: Identification and analysis of c-MYC target genes. Proc Natl Acad Sci USA 99(9):6274-6279

242. Merrill RM, Lyon JL (2000) Explaining the difference in prostate cancer mortality rates between white and black men in the United States. Urology 55:730–735

243. Merseburger AS, Kuczyk MA, Serth J, Bokemeyer C, Young DY, Sun L, Connelly RR, McLeod DG, Mostofi FK, Srivastava SK, Stenzl A, Moul JW, Sesterhenn IA (2003) Limitations of tissue microarrays in the evaluation of focal alterations of bcl-2 and p53 in whole mount derived prostate tissues. Oncol Rep 10(1):223-228

244. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886 (2003) Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol 7(6):472–479

245. Meyers FJ, Gumerlock PH, Chi SG, Borchers H, Deitch AD, de Vere White RW (1998) Very frequent p53 mutations in metastatic prostate carcinoma and in matched primary tumors. Cancer 83:2534–2539

246. Mirlacher M, Kasper M, Storz M, Knecht Y, Dürmüller U, Simon R, Mihatsch MJ, Sauter G (2004) Influence of slide aging on results of translational research studies using immunohistochemistry. Mod Pathol 17(11):1414-1420

247. Miyoshi Y, Uemura H, Fujinami K, Mikata K, Harada M, Kitamura H, Koizumi Y, Kubota Y (2000) Fluorescence in situ hybridization evaluation of c-myc and androgen receptor gene amplification and chromosomal anomalies in prostate cancer in Japanese patients. Prostate 43(3):225-232

248. Moch H, Schraml P, Bubendorf L, Mirlacher M, Kononen J, Gasser T, Mihatsch MJ, Kallioniemi OP, Sauter G (1999) High-throughput tissue microarray analysis to evaluate genes uncovered by cDNA microarray screening in renal cell carcinoma. Am J Pathol 154(4):981-986

249. Moch H, Kononen T, Kallioniemi OP, Sauter G (2001) Tissue microarrays: what will they bring to molecular and anatomic pathology? Adv Anat Pathol 8(1):14-20

250. Modugno F, Weissfeld JL, Trump DL, Zmuda JM, Shea P, Cauley JA, Ferrell RE (2001) Allelic variants of aromatase and the androgen and estrogen receptors: toward a multigenic model of prostate cancer risk. Clin Cancer Res 7(10):3092–3096

251. Mohr BA, Feldman HA, Kalish LA, Longcope C, McKinlay JB (2001) Are serum hormones associated with the risk of prostate cancer? Prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. Urology 57:930–935

252. Montironi R, Santinelli A, Mazzucchelli R (2002) Prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer. Panminerva Med 44(3):213-220

253. Mottaz AE, Markwalder R, Fey MF, Klima I, Merz VW, Thalmann GN, Ball RK, Studer UE (1997) Abnormal p53 expression is rare in clinically localized human prostate cancer: comparison between immunohistochemical and molecular detection of p53 mutations. Prostate 31(4):209-215

254. Mousses S, Bubendorf L, Wagner U, Hostetter G, Kononen J, Cornelison R, Goldberger N, Elkahloun AG, Willi N, Koivisto P, Ferhle W, Raffeld M, Sauter G, Kallioniemi OP (2002) Clinical validation of candidate genes associated with prostate cancer progression in the CWR22 model system using tissue microarrays. Cancer Res 62(5):1256-1260

255. Muleris M, Almeida A, Malfoy B, Dutrillaux B (1997) Assignment of v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2 (ERBB2) to human chromosome band 17q21.1 by in situ hybridization. Cytogenet Cell Genet 76(1-2):34-35

256. Myers RB, Oelschlager D, Srivastava S, Grizzle WE (1994) Accumulation of the p53 protein occurs more frequently in metastatic than in localized prostatic adenocarcinomas. Prostate 25(5):243-248

257. Nagy B, Szendroi A, Romics I (2009) Overexpression of CD24, c-myc and phospholipase 2A in prostate cancer tissue samples obtained by needle biopsy. Pathol Oncol Res 15(2):279-283

258. Nakamura N, Ramaswamy S, Vazquez F, Signoretti S, Loda M, Sellers WR (2000) Forkhead transcription factors are critical effectors of cell death and cell cycle arrest downstream of PTEN. Mol Cell Biol 20(23):8969-8982

259. Nariculam J, Freeman A, Bott S, Munson P, Cable N, Brookman-Amissah N, Williamson M, Kirby RS, Masters J, Feneley M (2009) Utility of tissue microarrays for profiling prognostic biomarkers in clinically localized prostate cancer: the expression of BCL-2, E-cadherin, Ki-67 and p53 as predictors of biochemical failure after radical prostatectomy with nested control for clinical and pathological risk factors. Asian J Androl 11(1):109-118

260. National Center for Biotechnology Information; Gene result for ERBB2: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=retrieve&db=gene&list_uids=2064 [Stand: 08. März 2010]

261. Navone NM, Troncoso P, Pisters LL, Goodrow TL, Palmer JL, Nichols WW, von Eschenbach AC, Conti CJ (1993) p53 protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst. 1993 Oct 20;85(20):1657-1669

262. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB (2003) Prostate cancer. N Engl J Med 349(4):366-381

263. Nesbit CE, Tersak JM, Prochownik EV (1999) MYC oncogenes and human neoplastic disease. Oncogene 18(19):3004-3016

264. Ninomiya I, Yonemura Y, Matsumoto H, Sugiyama K, Kamata T, Miwa K, Miyazaki I, Shiku H (1991) Expression of c-myc gene product in gastric carcinoma. Oncology 48:149–153

265. Nocito A, Bubendorf L, Tinner EM, Süess K, Wagner U, Forster T, Kononen J, Fijan A, Bruderer J, Schmid U, Ackermann D, Maurer R, Alund G, Knönagel H, Rist M, Anabitarte M, Hering F, Hardmeier T, Schoenenberger AJ, Flury R, Jäger P, Fehr JL, Schraml P, Moch H, Mihatsch MJ, Gasser T, Sauter G (2001) Microarrays of bladder cancer tissue are highly representative of proliferation index and histological grade. J Pathol 194(3):349-357

266. Nocito A, Kononen J, Kallioniemi OP, Sauter G (2001) Tissue microarrays (TMAs) for high-throughput molecular pathology research. Int J Cancer 94(1):1-5

267. Nupponen NN, Kakkola L, Koivisto P, Visakorpi T (1998) Genetic alterations in hormone-refractory recurrent prostate carcinomas. Am J Pathol 153:141–148

268. O'dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW (2000) Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. Urology 55(4):553–559

269. Ogunlewe JO, Osegbe DN (1989) Zinc and cadmium concentrations in indigenous blacks with normal, hypertrophic, and malignant prostate. Cancer 63:1388–1392

270. Ohori M, Wheeler TM, Scardino PT (1994) The new American Joint Committee on Cancer and International Union against Cancer. TNM classification of prostate cancer. Cancer 74:104–114

271. Okihara K, Cheli CD, Partin AW, Fritche HA, Chan DW, Sokoll LJ, Brawer MK, Schwartz MK, Vessella RL, Loughlin KR, Johnston DA, Babaian RJ (2002) Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. J Urol 167:2017–2023

272. Osman I, Drobnjak M, Fazzari M, Ferrara J, Scher HI, Cordon-Cardo C (1999) Inactivation of the p53 pathway in prostate cancer: Impact on tumor progression. Clin Cancer Res 5:2082–2088

273. Osman I, Mikhail M, Shuch B, Clute M, Cheli CD, Ghani F, Thiel RP, Taneja SS (2005) Serum levels of shed Her2/neu protein in men with prostate cancer correlate with disease progression. J Urol 174(6):2174-2177

274. Oxley JD, Winkler MH, Parry K, Brewster S, Abbott C, Gillatt DA (2002) p53 and bcl-2 immunohistochemistry in preoperative biopsies as predictors of biochemical recurrence after radical prostatectomy. BJU Int 89(1):27-32

275. Pagnano KB, Vassallo J, Lorand-Metze I, Costa FF, Saad ST (2001) p53, Mdm2, and c-Myc overexpression is associated with a poor prognosis in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Am J Hematol 67:84–92

276. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B (2005) Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet 366(9486):643–648

277. Pavelic ZP, Pavelic L, Lower EE, Gapany M, Gapany S, Barker EA, Preisler HD (1992) c-myc, c-erbB-2, and Ki-67 expression in normal breast tissue and in invasive and noninvasive breast carcinoma. Cancer Res 52(9):2597–2602

278. Peehl DM (1999) Vitamin D and prostate cancer risk. Eur Urol 35(5–6):392–394

279. Petrescu A, Mârzan L, Codreanu O, Niculescu L (2006) Immunohistochemical detection of p53 protein as a prognostic indicator in prostate carcinoma. Rom J Morphol Embryol 47(2):143-146

280. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED (2004) Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 351(15):1513–1520

281. Pich A, Margaria E, Chiusa L (2000) Oncogenes and male breast carcinoma: c-erbB-2 and p53 coexpression predicts a poor survival. J Clin Oncol 18:2948–2956

282. Pienta KJ, Esper PS (1993) Risk factors for prostate cancer. Ann Intern Med 118(10):793–803

283. Pienta KJ, Demers R, Hoff M, Kau TY, Montie JE, Severson RK (1995) Effect of age and race on the survival of men with prostate cancer in the Metropolitan Detroit tricounty area, 1973 to 1987. Urology 45:93–102

284. Pienta KJ, Goodson JA, Esper PS (1996) Epidemiology of prostate cancer: molecular and environmental clues. Urology 48:676–683

285. Pienta KJ (1997) Etiology, epidemiology and prevention of carcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retik A, Stamey TA, Vaughan EJ (eds) Campell s Urology, Saunders, Philadelphia, pp 2489–2496

286. Polek TC, Weigel NL (2002) Vitamin D and prostate cancer. J Androl 23:9–17

287. Poremba C, Bankfalvi A, Dockhorn-Dworniczak B (1996) Das Tumorsuppressorgen p53, Der Pathologe 17:181-188

288. Prendergast NJ, Atkins MR, Schatte EC, Paulson DF, Walther PJ (1996) P53 immunohistochemical and genetic alterations are associated at high incidence with post-irradiated locally persistent prostate carcinoma. J Urol 155:1685–1692

289. Prives C, Hall PA (1999) The p53 pathway. J Pathol 187:112–126

290. Prostata-Homepage: http://www.prostata.de/pca_klassifikation.html [Stand: 08. März 2010]

291. Prostatakrebs online: http://www.prostatakrebsonline.de/01934f98d60d1fd34/index.html [Stand: 08. März 2010]

292. Prowatke I, Devens F, Benner A, Gröne EF, Mertens D, Gröne HJ, Lichter P, Joos S (2007) Expression analysis of imbalanced genes in prostate carcinoma using tissue microarrays. Br J Cancer 96(1):82-88

293. Putzi MJ, De Marzo AM (2000) Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Urology 56:828-832

294. Qian J, Bostwick DG (1995) The extent and zonal location of prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia: relationship with carcinoma in radical prostatectomy specimens. Pathol Res Pract 191:860–867

295. Qian J, Wollan P, Bostwick DG (1997) The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. Hum Pathol 28:143–148

296. Qian J, Hirasawa K, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Slezak JM, Anderl KL, Borell TJ, Lieber MM, Jenkins RB (2002) Loss of p53 and c-myc overrepresentation in stage T(2-3)N(1-3)M(0) prostate cancer are potential markers for cancer progression. Mod Pathol 15(1):35-44

297. Quinn DI, Henshall SM, Head DR, Golovsky D, Wilson JD, Brenner PC, Turner JJ, Delprado W, Finlayson JF, Stricker PD, Grygiel JJ, Sutherland RL (2000) Prognostic significance of p53 nuclear accumulation in localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. Cancer Res 60(6):1585-1594

298. Rakozy C, Grignon DJ, Li Y, Gheiler E, Gururajanna B, Pontes JE, Sakr W, Wood DP Jr, Sarkar FH (1999) P53 gene alterations in prostate cancer after radiation failure and their association with clinical outcome: A molecular and immunohistochemical analysis. Pathol Res Pract 195:129–135

299. Ramon JM, Bou R, Romea S, Alkiza ME, Jacas M, Ribes J, Oromi J (2000) Dietary fat intake and prostate cancer risk: a case-control study in Spain. Cancer Causes Control 11:679–685

300. Reese DM, Small EJ, Magrane G, Waldman FM, Chew K, Sudilovsky D (2001) HER2 protein expression and gene amplification in androgen-independent prostate cancer. Am J Clin Pathol 116(2):234-239

301. Reiter RE, Gu Z, Watabe T, Thomas G, Szigeti K, Davis E, Wahl M, Nisitani S, Yamashiro J, Le Beau MM, Loda M, Witte ON (1998) Prostate stem cell antigen: a cell surface marker overexpressed in prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA 95(4):1735-1740

302. Ribeiro FR, Henrique R, Martins AT, Jerónimo C, Teixeira MR (2007) Relative copy number gain of MYC in diagnostic needle biopsies is an independent prognostic factor for prostate cancer patients. Eur Urol 52(1):116–125

303. Richter J, Wagner U, Kononen J, Fijan A, Bruderer J, Schmid U, Ackermann D, Maurer R, Alund G, Knönagel H, Rist M, Wilber K, Anabitarte M, Hering F, Hardmeier T, Schönenberger A, Flury R, Jäger P, Fehr JL, Schraml P, Moch H, Mihatsch MJ, Gasser T, Kallioniemi OP, Sauter G (2000) High-throughput tissue microarray analysis of cyclin E gene amplification and overexpression in urinary bladder cancer. Am J Pathol 157(3):787-794

304. Rikimaru K, Tadokoro K, Yamamoto T, Enomoto S, Tsuchida N (1992) Gene amplification and overexpression of epidernal growth factor receptor in squamous cell carcinoma of the head and neck. Head & Neck 14:8–13

305. Robertson KW, Reeves JR, Smith G, Keith WN, Ozanne BW, Cooke TG, Stanton PD (1996) Quantitative estimation of epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 in human breast cancer. Cancer Res 56:3823–3830

306. Rodriguez C, Tatham LM, Thun MJ, Calle EE, Heath CW Jr (1997) Smoking and fatal prostate cancer in a large cohort of adult men. Am J Epidemiol 145:466–475

307. Rökman A, Ikonen T, Seppälä EH, Nupponen N, Autio V, Mononen N, Bailey-Wilson J, Trent J, Carpten J, Matikainen MP, Koivisto PA, Tammela TL, Kallioniemi OP, Schleutker J (2002) Germline alterations of the RNASEL gene, a candidate HPC1 gene at 1q25, in patients and families with prostate cancer. Am J Hum Genet 70(5):1299-1304

308. Ross RK, Shimizu H, Paganini-Hill A, Honda G, Henderson BE (1987) Case-control studies of prostate cancer in blacks and whites in southern California. J Natl Cancer Inst 78:869–874

309. Roth BJ (1999) Androgen-independent prostate cancer: not so chemorefractory after all. Semin Oncol. 26:43-50

310. Roylance R, Spurr N, Sheer D (1997) The genetic analysis of prostate carcinoma. Semin Cancer Biol 8(1):37–44

311. Royuela M, de Miguel MP, Ruiz A, Fraile B, Arenas MI, Romo E, Paniagua R (2000) Interferon-gamma and its functional receptors overexpression in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma: parallelism with c-myc and p53 expression. Eur Cytokine Netw 11:119–127

312. Rubin E, Farber JL (eds) (1998) Pathology. Lippincott Williams & Wilkins, 3. Edition 956ff.

313. Rubin MA, Zhou M, Dhanasekaran SM, Varambally S, Barrette TR, Sanda MG, Pienta KJ, Ghosh D, Chinnaiyan AM (2002) Alpha-methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. JAMA 287(13):1662-1670

314. Rubin MA, De Marzo AM (2004) Molecular genetics of human prostate cancer. Modern Pathology 17(3):380–388

315. Ruska KM, Sauvageot J, Epstein JI (1998) Histology and cellular kinetics of prostatic atrophy. Am J Surg Pathol 22:1073-1077

316. Saffran DC, Raitano AB, Hubert RS, Witte ON, Reiter RE, Jakobovits A (2001) Anti-PSCA mAbs inhibit tumor growth and metastasis formation and prolong the survival of mice bearing human prostate cancer xenografts. Proc Natl Acad Sci USA 98(5):2658-2663

317. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD (1993) The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 150(2Pt1):379–385

318. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, Haas GP (1994) High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20–69: an autopsy study of 249 cases. In Vivo 8(3): 439–443

319. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Schomer KL, Heilbrun LK, Cassin BJ, Powell J, Montie JA, Pontes JE, Crissman JD (1995) Epidemiology of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. Pathol Res Pract 191(9):838–841

320. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD (1996) Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. Eur Urol 30:138–144

321. Sakr WA (1998) High-grade prostatic intraepithelial neoplasia: additional links to a potentially more aggressive prostate cancer? J Natl Cancer Inst 90:486–487

322. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP (1998) Pathology of premalignant lesions and carcinoma of the prostate in African-American men. Semin Urol Oncol 16:214–220

323. Sakr WA (1999) Prostatic intraepithelial neoplasia: a marker for high-risk groups and a potential target for chemoprevention. Eur Urol 35(5-6):474–478

324. Sakr WA, Billis A, Ekman P, Wilt T, Bostwick D (2000) Epidemiology of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Scand J Urol Nephrol Suppl 205:11–18

325. Salem CE, Tomasic NA, Elmajian DA, Esrig D, Nichols PW, Taylor CR, Skinner DG, Roy-Burman P, Lieskovsky G, Cote RJ (1997) p53 protein and gene alterations in pathological stage C prostate carcinoma. J Urol 158(2):510-514

326. Santillo VM, Lowe FC (2006) Role of vitamins, minerals and supplements in the prevention and management of prostate cancer. Int Braz J Urol 32(1):3-14

327. Sargent ER, Gomella LG, Belldegrun A, Linehan WM, Kasid A (1989) Epidermal growth factor receptor gene expression in normal human kidney and renal cell carcinoma. J Urol 142:1364–1368

328. Sarkar FH, Sakr W, Li YW, Macoska J, Ball DE, Crissman JD (1992) Analysis of retinoblastoma (RB) gene deletion in human prostatic carcinomas. Prostate 21(2):145–152

329. Sasor A, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M (2000) Ki-67 antigen and P53 protein expression in benign and malignant prostatic lesions. Immunohistochemical quantitative study. Pol J Pathol 51(1):31-36

330. Sato H, Minei S, Hachiya T, Yoshida T, Takimoto Y (2006) Fluorescence in situ hybridization analysis of c-myc amplification in stage TNM prostate cancer in Japanese patients. Int J Urol 13(6):761-766

331. Sato K, Qian J, Slezak JM, Lieber MM, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Jenkins RB (1999) Clinical significance of alterations of chromosome 8 in highgrade, advanced, nonmetastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 91:1574–1580

332. Sauter G, Bubendorf L, Moch H, Gasser TC, Mihatsch M (1998) Zytogenetische Veränderungen des Prostatakarzinoms, Der Pathologe 19(1):63–68

333. Sauter G, Lee J, Bartlett JM, Slamon DJ, Press MF (2009) Guidelines for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing: Biologic and Methodologic Considerations. J Clin Oncol 27(8):1323-1333

334. Schäfer W, Funke PJ, Kunde D, Rausch U, Wennemuth G, Stützer H (2006) Intensity of androgen and epidermal growth factor receptor immunoreactivity in samples of radical prostatectomy as prognostic indicator: correlation with clinical data of long-term observations. J Urol 176:532-537

335. Schlomm T, Kirstein P, Iwers L, Daniel B, Steuber T, Walz J, Chun FH, Haese A, Köllermann J, Graefen M, Huland H, Sauter G, Simon R, Erbersdobler A (2007) Clinical significance of epidermal growth factor receptor protein overexpression and gene copy number gains in prostate cancer. Clin Cancer Res 13(22Pt1):6579-6584

336. Schlomm T, Iwers L, Kirstein P, Jessen B, Köllermann J, Minner S, Passow-Drolet A, Mirlacher M, Milde-Langosch K, Graefen M, Haese A, Steuber T, Simon R, Huland H, Sauter G, Erbersdobler A (2008) Clinical significance of p53 alterations in surgically treated prostate cancers. Mod Pathol 21(11):1371-1378

337. Schraml P, Kononen J, Bubendorf L, Moch H, Bissig H, Nocito A, Mihatsch MJ, Kallioniemi OP, Sauter G (1999) Tissue microarrays for gene amplification surveys in many different tumor types. Clin Cancer Res 5(8):1966-1975

338. Schrauzer GN (1992) Selenium. Mechanistic aspects of anticarcinogenic action. Biol Trace Elem Res 33:51–62

339. Schröder FH, van der Cruijsen-Koeter I, de Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R (2000) Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. J Urol 163(3): 806–812

340. Schwartz GG, Hulka BS (1990) Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). Anticancer Res 10(5A):1307–1311

341. Segawa N, Mori I, Utsunomiya H, Nakamura M, Nakamura Y, Shan L, Kakudo K, Katsuoka Y (2001) Prognostic significance of neuroendocrine differentiation, proliferation activity and androgen receptor expression in prostate cancer. Pathol Int 51(6):452-459

342. Shah R, Mucci NR, Amin A, Macoska JA, Rubin MA (2001) Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: neoplastic precursor or innocent bystander? Am J Pathol 158:1767-1773

343. Shaulsky G, Ben-Ze'ev A, Rotter V (1990) Subcellular distribution of the p53 protein during the cell cycle. Oncogene 5:1707-1711

344. Sherr DS, Vaughan ED Jr, Wey J, Chung M, Felsen D, Allbright R, Knudsen BS (1999) BCL-2 and p53 expression in clinically localized prostate cancer predicts response to external beam radiotherapy. J Urol 162:12–17

345. Shuch B, Mikhail M, Satagopan J, Lee P, Yee H, Chang C, Cordon-Cardo C, Taneja SS, Osman I (2004) Racial disparity of epidermal growth factor receptor expression in prostate cancer. JClinOncol 22:4725-4729

346. Sigounas G, Anagnostou A, Steiner M (1997) Dl-alpha-tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate, and breast cancer cells. Nutr Cancer 28(1):30–35

347. Simon R, Sauter G (2002) Tissue microarrays for miniaturized high-throughput molecular profiling of tumors. Exp Hematol 30(12):1365-1372

348. Simon R, Mirlacher M, Sauter G (2004) Tissue microarrays. Biotechniques 36(1):98-105

349. Skrepnik N, Zieske AW, Bravo JC, Gillespie AT, Hunt JD (1999) Recombinant oncotoxin AR209 (anti-P185erbB-2) diminishes human prostate carcinoma xenografts. J Urol 161:984-989

350. Slattery ML, West DW (1993) Smoking, alcohol, coffee, tea, caffeine, and theobromine: risk of prostate cancer in Utah (United States). Cancer Causes Control 4:559–563

351. Smith JR, Freije D, Carpten JD, Grönberg H, Xu J, Isaacs SD, Brownstein MJ, Bova GS, Guo H, Bujnovszky P, Nusskern DR, Damber JE, Bergh A, Emanuelsson M, Kallioniemi OP, Walker-Daniels J, Bailey-Wilson JE, Beaty TH, Meyers DA, Walsh PC, Collins FS, Trent JM, Isaacs WB (1996) Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. Science, 274(5291):1371-1374

352. Sohal RS, Weindruch R (1996) Oxidative stress, caloric restriction, and aging. Science 273:59–63

353. Sommerfeld HJ, Meeker AK, Piatyszek MA, Bova GS, Shay JW, Coffey DS (1996) Telomerase activity: a prevalent marker of malignant human prostate tissue. Cancer Res 56(1):218–222

354. Soussi T, Caron-de-Fromentel C, May P (1990) Structural aspects of the p53 protein in relation to gene evolution. Oncogene 5:945-952

355. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR (1991) Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. J Urol 146:1305-1307

356. Stachon A (2005) Bedeutung des PSA-Wertes für die Diagnostik des Prostatakarzinoms, Der Pathologe 26(6):469-472

357. Stadtman ER (1992) Protein oxidation and aging. Science 257:1220–1224

358. Stapleton AM, Timme TL, Gousse AE, Li QF, Tobon AA, Kattan MW, Slawin KM, Wheeler TM, Scardino PT, Thompson TC (1997) Primary human prostate cancer cells harboring p53 mutations are clonally expanded in metastases. Clin Cancer Res 3(8):1389-1397

359. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden – Gruppe VI A (2006), Homepage: http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=970&suchstring=&query_id=&sprache=D&fund_typ=GRA&methode=&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_lfd_nr=8&p_news=&p_sprackz=D&p_uid=gast&p_aid=88080634&hlp_nr=2&p_janein=J [Stand: 01. September 2009]

360. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC (1990) Family history and the risk of prostate cancer. Prostate 17:337–347

361. Steiner MS, Raghow S, Neubauer BL (2001) Selective estrogen receptor modulators for the chemoprevention of prostate cancer. Urology 57:68–72

362. Steiner MS (2003) High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer risk reduction. World J Urol 21(1):15-20

363. Stone SN, Hoffman RM, Tollestrup K, Stidley CA, Witter JL, Gilliland FD (2003) Family history, Hispanic ethnicity, and prostate cancer risk. Ethn Dis 13:233–239

364. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L (2006) Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. J Clin Oncol 24(12):1868–1876

365. Sullivan GF, Yang JM, Vassil A, Yang J, Bash-Babula J, Hait WN (2000) Regulation of expression of the multidrug resistance protein mrp1 by p53 in human prostate cancer cells. J Clin Invest 105:1261–1267

366. Svanholm H, Mygind H (1985) Prostatic carcinoma reproducibility of histologic grading. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A 93(2):67-71

367. Takahashi E, Hori T, O'Connell P, Leppert M, White R (1991) Mapping of the MYC gene to band 8q24.12----q24.13 by R-banding and distal to fra(8)(q24.11), FRA8E, by fluorescence in situ hybridization. Cytogenet Cell Genet 57(2-3):109-111

368. Tamboli P, Amin MB, Xu HJ, Linden MD (1998) Immunohistochemical expression of retinoblastoma and p53 tumor suppressor genes in prostatic intraepithelial neoplasia: comparison with prostatic adenocarcinoma and benign prostate. Mod Pathol 11(3):247-252

369. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigator (2004) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 351(15):1502–1512

370. Tapia C, Glatz K, Novotny H, Lugli A, Horcic M, Seemayer CA, Tornillo L, Terracciano L, Spichtin H, Mirlacher M, Simon R, Sauter G (2007) Close association between HER-2 amplification and overexpression in human tumors of non-breast origin. Mod Pathol 20(2):192-198

371. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP (1995) Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. N Engl J Med 332(21):1393–1398

372. Tavani A, Negri E, Franceschi S, Talamini R, La Vecchia C (1994) Alcohol consumption and risk of prostate cancer. Nutr Cancer 21:24–31

373. Thomas DJ, Robinson M, King P, Hasan T, Charlton R, Martin J, Carr TW, Neal DE (1993) p53 expression and clinical outcome in prostate cancer. Br J Urol 72(5 Pt 2):778-781

374. Thomas GV, Schrage MI, Rosenfelt L, Kim JH, Salur G, deKernion JB, Dorey F, Said J, Reiter RE (2000) Preoperative prostate needle biopsy p27 correlates with subsequent radical prostatectomy p27, Gleason grade and pathological stage. J Urol 164(6):1987-1991

375. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED (2006) Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA 296(19):2329–2335

376. Thompson TC, Southgate J, Kitchener G, Land H (1989) Multistage carcinogenesis induced by ras and myc oncogenes in a reconstituted organ. Cell 56:917–930

377. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM (2005) Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. Science 310(5748):644–648

378. Torhorst J, Bucher C, Kononen J, Haas P, Zuber M, Köchli OR, Mross F, Dieterich H, Moch H, Mihatsch M, Kallioniemi OP, Sauter G (2001) Tissue microarrays for Rapid Linking of molecular changes to clinical endpoints. J Pathol 159:2249-2256

379. Tsuchiya N, Slezak JM, Lieber MM, Bergstralh EJ, Jenkins RB (2002) Clinical significance of alterations of chromosome 8 detected by fluorescence in situ hybridization analysis in pathologic organ-confined prostate cancer. Genes Chromosomes Cancer 34(34):63–371

380. Tzonou A, Signorello LB, Lagiou P, Wuu J, Trichopoulos D, Trichopoulou A (1999) Diet and cancer of the prostate: a casecontrol study in Greece. Int J Cancer 80:704–708

381. Ullén A, Lennartsson L, Harmenberg U, Lennernäs B, Majumder K, Holmberg AR, Nilsson S, Elmberger GP (2005) Prostate cancer cell lines lack amplification: Overexpression of HER2. Acta Oncol 44(5):490–495

382. Union Internationale Contre le Cancer: http://www.uicc.org [Stand: 08. März 2010]

383. UPMC Cancer Centers, "Schematic diagram of the Gleason grading system" courtesy of Dr. D.F. Gleason, Minneapolis, Minnesota; Integrated design courtesy of Pittsburgh Supercomputing Center: http://www.upmccancercenters.com/cancer/prostate/gradingsystems.html [Stand: 08. März 2010]

384. van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Haas P, Kallioniemi O, Kononen J, Torhorst J, Sauter G, Zuber M, Köchli OR, Mross F, Dieterich H, Seitz R, Ross D, Botstein D, Brown P (2002) Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome Am J Pathol 161(6):1991-1996

385. Van Den Berg C, Guan XY, Von Hoff D, Jenkins R, Bittner, Griffin C, Kallioniemi O, Visakorpi T, McGill J, Herath J, Epstein J, Sarosdy M, Meltzer P, Trent J (1995) DNA sequence amplification in human prostate cancer identified by chromosome microdissection: potential prognostic implications. Clin Cancer Res 1(1):11–18

386. van der Gulden JW, Verbeek AL, Kolk JJ (1994) Smoking and drinking habits in relation to prostate cancer. Br J Urol 73:382–389

387. Van Veldhuizen PJ, Sadasivan R, Garcia F, Austenfeld MS, Stephens RL (1993) Mutant p53 expression in prostate carcinoma. Prostate 22(1):23-30

388. Vashi AR, Wojno KJ, Henricks W, England BA, Vessella RL, Lange PH, Wright GL Jr, Schellhammer PF, Weigand RA, Olson RM, Dowell BL, Borden KK, Oesterling JE (1997) Determination of the "reflex range" and appropriate cut-

points for percent free prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. Urology 49(1):19–27

389. Vatten LJ, Ursin G, Ross RK, Stanczyk FZ, Lobo RA, Harvei S, Jellum E (1997) Androgens in serum and the risk of prostate cancer: a nested case-control study from the Janus Serum Bank in Norway. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 6(11):967–969

390. Verhoeven DT, Goldbohm RA, van Poppel G, Verhagen H, van den Brandt PA (1996) Epidemiological studies on brassica vegetables and cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 5:733–748

391. Visakorpi T, Kallioniemi OP, Heikkinen A, Koivula T, Isola J (1992) Small subgroup of aggressive, highly proliferative prostatic carcinomas defined by p53 accumulation. J Natl Cancer Inst 84(11):883-887

392. Visakorpi T, Kallioniemi OP, Koivula T, Harvey J, Isola J (1992) Expression of epidermal growth factor receptor and ERBB2 (HER-2/Neu) oncoprotein in prostatic carcinomas. Mod Pathol 5:643-648

393. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, Tanner M, Keinänen R, Palmberg C, Palotie A, Tammela T, Isola J, Kallioniemi OP (1995) In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. Nat Genet 9(4):401–406

394. Voeller HJ, Augustus M, Madike V, Bova GS, Carter KC, Gelmann EP (1997) Coding region of NKX3.1, a prostate-specific homeobox gene on 8p21, is not mutated in human prostate cancers. Cancer Res 57(20):4455–4459

395. Vukovic B, Park PC, Al-Maghrabi J, Beheshti B, Sweet J, Evans A, Trachtenberg J, Squire J (2003) Evidence of multifocality of telomere erosion in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HPIN) and concurrent carcinoma. Oncogene 22(13):1978-1987

396. Wallen MJ, Linja M, Kaartinen K, Schleutker J, Visakorpi T (1999) Androgen receptor gene mutations in hormone-refractory prostate cancer. J Pathol 189:559-563

397. Wan Muhaizan WM, Ahmad PK, Phang KS, Arni T (2006) p53 and p21/WAF-1 overexpressions in prostatic adenocarcinoma. Malays J Pathol 28(2):93-99

398. Wang L, Liu B, Schmidt M, Lu Y, Wels W, Fan Z (2001) Antitumor effect of an HER2-specific antibody-toxin fusion protein on human prostate cancer cells. Prostate 47:21-28

399. Warner HR (1994) Superoxide dismutase, aging, and degenerative disease. Free Radic Biol Med 17:249–258

400. Watanabe M, Fukutome K, Kato H, Murata M, Kawamura J, Shiraishi T, Yatani R (1999) Progression-linked overexpression of c-Met in prostatic intraepithelial neoplasia and latent as well as clinical prostate cancers. Cancer Lett 141(1-2):173–178

401. West DW, Slattery ML, Robison LM, French TK, Mahoney AW (1991) Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. Cancer Causes Control 2:85–94

402. Whang YE, Wu X, Suzuki H, Reiter RE, Tran C, Vessella RL, Said JW, Isaacs WB, Sawyers C (1998) Inactivation of the tumor suppressor PTEN/MMAC1 in advanced human prostate cancer through loss of expression. Proc Natl Acad Sci USA 95(9):5246-5250

403. Whelan P, Walker BE, Kelleher J (1983) Zinc, vitamin A and prostatic cancer. Br J Urol 55:525–528

404. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM, West DW, et al (1995) Prostate cancer in relation to

diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. J Natl Cancer Inst 87(9):652–661

405. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, West DW, Teh CZ, Stamey T (1995) Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. Am J Epidemiol 141(8):732–740

406. Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, Sánchez-Chapado M, Ramon J, Wallace DM, Hetherington J, Pina F, Heyns CF, Navani S, Armstrong J (2007) Bicalutamide (Casodex) 150 mg plus standard care in early non-metastatic prostate cancer: results from Early Prostate Cancer Trial 24 at a median 7 years‘ follow-up. Prostate Cancer Prostatic Dis 10(1):87–93

407. Wu TT, Hsu YS, Wang JS, Lee YH, Huang JK (2003) The role of p53, bcl-2 and E-cadherin expression in predicting biochemical relapse for organ confined prostate cancer in Taiwan. J Urol 170(1):78-81

408. Xu, J (2000) Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24–25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. Am J Hum Genet 66(3):945-957

409. Yaman O, Ozdiler E, Orhan D, Sak SD, Baltaci S, Tulunay O, Göğüş O (1997) Immunohistochemical determination of p53 protein in prostatic cancer and prostatic intraepithelial neoplasms. Urol Int 58(4):199-202

410. YardenY, Sliwkowski MX (2001) Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol 2(2):127-137

411. Yarden Y (2005) Grundlagen der Signaltransduktion, Onkologie 28(suppl 4):14–17

412. Yu H, Harris RE, Wynder EL (1988) Case-control study of prostate cancer and socioeconomic factors. Prostate 13:317–325

413. Yu H, Bharaj B, Vassilikos EJ, Giai M, Diamandis EP (2000) Shorter CAG repeat length in the androgen receptor gene is associated with more aggressive forms of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 59(2):153-161

414. Yu MW, Zhang YJ, Blaner WS, Santella RM (1994) Influence of vitamins A, C, and E and beta-carotene on aflatoxin B1 binding to DNA in woodchuck hepatocytes. Cancer 73:596–604

415. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H (2003) Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer 97:1894–1903

416. Zellweger T, Ninck C, Bloch M, Mirlacher M, Koivisto PA, Helin HJ, Mihatsch MJ, Gasser TC, Bubendorf L (2005) Expression patterns of potential therapeutic targets in prostate cancer. Int J Cancer 113(4):619-628

417. Zeng L, Rowland RG, Lele SM, Kyprianou N (2004) Apoptosis incidence and protein expression of p53, TGF-beta receptor II, p27Kip1, and Smad4 in benign, premalignant, and malignant human prostate. Hum Pathol 35(3):290-297

418. Zhang W, Kapusta LR, Slingerland JM, Klotz LH (1998) Telomerase activity in prostate cancer, prostatic intraepithelial neoplasia, and benign prostatic epithelium. Cancer Res 58(4):619–621

419. Zhau HE, Wan DS, Zhou J, Miller GJ, von Eschenbach AC (1992) Expression of c-erb B-2/neu proto-oncogene in human prostatic cancer tissues and cell lines. Mol Carcinog 5(4):320-327

420. Zheng SL, Chang BL, Faith DA, Johnson JR, Isaacs SD, Hawkins GA, Turner A, Wiley KE, Bleecker ER, Walsh PC, Meyers DA, Isaacs WB, Xu J (2002) Sequence variants of alpha-methylacyl-CoA racemase are associated with prostate cancer risk. Cancer Res 62:6485-6488

421. Zheng SL, Ju JH, Chang BL, Ortner E, Sun J, Isaacs SD, Sun J, Wiley KE, Liu W, Zemedkun M, Walsh PC, Ferretti J, Gruschus J, Isaacs WB, Gelmann EP, Xu J (2006) Germ-line mutation of NKX3.1 cosegregates with hereditary prostate cancer and alters the homeodomain structure and function. Cancer Res 66(1):69–77

422. Zhou Z, Flesken-Nikitin A, Corney DC, Wang W, Goodrich DW, Roy-Burman P, Nikitin AY (2006) Synergy of p53 and Rb Deficiency in a Conditional Mouse Model for Metastatic Prostate Cancer. Cancer Res 66(16):7889–7898

11. Danksagung

Ein herzlicher Dank geht an

Herrn Prof. Dr. G. Sauter für die Erstellung des Themas und die Betreuung der Arbeit,

Herrn Dr. Pierre Tennstedt für die wertvolle Hilfe bei der Auswertung der statistischen Daten,

Herrn PD. Dr. R. Simon für die Mitbetreuung der Arbeit,

dem Laborteam des Instituts für die viele Hilfe sowie

Herrn Dr. T. Schlomm, Frau Dr. S. Minner, Herrn A. El-Gammal und Herrn M. Brüchmann für die Bereitstellung der Daten zu den jeweiligen Biomarkern.

12. Lebenslauf

13. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig 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 oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.