Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Institut für Pathologie

Prof. Dr. med. G. Sauter

Häufigkeit und Bedeutung der prostatischen intraepithelialen Neoplasie in Prostatastanzbiopsien

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Elena Schattauer

aus Elmshorn

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 07.11.2013
Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. G. Sauter
Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. H. Heinzer
Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. T. Schlomm

Inhaltsverzeichnis

1	Eir	nleitu	ng	5
	1.1	Ana	tomie und Histologie der Prostata	6
	1.2	Pros	tatakarzinom	7
	1.3	Epic	lemiologie des Prostatakarzinoms	8
	1.4	Risi	kofaktoren	8
	1.5	Klin	ik	9
	1.6	Diag	gnostik	9
	1.6	5.1	Digital-rektale Untersuchung	10
	1.6	5.2	PSA-Test	10
	1.6	5.3	PCA3-Test	12
	1.6	5.4	Weitere diagnostische Marker	12
	1.6	5.5	Transrektaler Ultraschall	13
	1.6	5.6	Weitere bildgebende Verfahren	13
	1.6	5.7	Prostatastanzbiopsie	
	1.6	5.8	Grading	
	1.6		Staging	
	1.7		rapie	
	1.7		Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	
	1.7	'.2	Therapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinoms	
	1.7		Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms	
	1.8		anzerosen	
	1.8		Die atypische azinäre Proliferation	
	1.8		Die prostatische intraepitheliale Neoplasie	
		1.8.2.		
		1.8.2.		
		1.8.2.		
		1.8.2.4		
		1.8.2.:		
_	1.9		stellung der Literatur zu Häufigkeit und Verlauf der PIN	
2			l und Methoden	
3		_	isse	
	3.1		entenkollektiv	
	3.2		ahl der Entnahmeorte pro Stanzserie	
	3.3		auf der PIN-Häufigkeit von 1995 bis 2007	
	3.4		nillierte Beschreibung der PIN-Fälle	
	3.5	Lok	alisation der PIN	36

3.6	Be	deutung des Alters	37
3.7	Pro	gnose nach PIN-Nachweis	39
3.7	7.1	Prognostische Bedeutung der Anzahl PIN-befallener Entnahmeorte	42
3.7	7.2	Prognostische Bedeutung der PIN-Lokalisationen	43
3.7	7.3	Prognostische Bedeutung des Alters bei Patienten mit PIN-Nachweis	44
Di	skus	sion	45
Zu	ısam	menfassung	52
Lit	terat	urverzeichnis	54
Ab	bild	ungsverzeichnis	65
Le	bens	slauf	66
Ab	kür	zungsverzeichnis und Fremdwörter	67
Da	nks	agung	68
Eic	dess	attliche Erklärung	69
	3.7 Di Zu Lit Al Le Al Da	3.7.1 3.7.2 3.7.3 Diskus Zusam Literat Abbild Lebens Abkür	3.7.1 Prognostische Bedeutung der Anzahl PIN-befallener Entnahmeorte

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor bei Männern und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache nach Lungenkrebs in westlichen Gesellschaften.

Da eine kurative Behandlung des Prostatakarzinoms ausschließlich in begrenzten Stadien möglich ist, der Tumor klinisch jedoch erst in fortgeschrittenen Stadien auffällt, gilt es mit Hilfe der Früherkennung dieses in lokal begrenzten Stadien zu detektieren. Die Prostatakarzinom-Früherkennung beinhaltet eine Tastuntersuchung der Prostata und die Messung des prostataspezifischen Antigens im Blut (PSA-Test), eine Untersuchung, die in den vergangenen Jahren half karzinomverdächtige Patienten aufzuspüren. Die einzige Sicherung der Diagnose erfolgt jedoch nur mit Hilfe der Prostatabiopsie, die sich meist einem pathologischen PSA-Test anschließt. Im Rahmen dieser Biopsien kann die Diagnose vom benignen Prostatagewebe bis zum Prostatakarzinom reichen. Zwischen der Diagnose benigne und maligne gibt es jedoch ein Kontinuum an Zellveränderungen, die als Zwischenstufen der Karzinomentstehung anerkannt sind. Zu diesen Präkanzerosen gehört bei der Prostata die prostatische intraepitheliale Neoplasie (prostatic intraepithelial Neoplasia, PIN).

Die prostatische intraepitheliale Neoplasie war und ist seit den vergangenen Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschung. Wie inzwischen von vielen Arbeitsgruppen belegt, ist die prostatische intraepitheliale Neoplasie die erste Stufe der Karzinogenese, die auch die meisten der phänotypischen, biochemischen und genetischen Veränderungen eines Karzinoms aufweist ohne dabei infiltrativ zu wachsen. Obwohl es nachweislich eine Assoziation zwischen der prostatischen intraepithelialen Neoplasie und dem Prostatakarzinom gibt, besteht weiterhin Unklarheit, wie hoch die Assoziation von der prostatischen intraepithelialen Neoplasie mit Karzinomen im Verlauf ist und mit Hilfe welcher Faktoren eine genauere Prognose zur Entwicklung eines Prostatakarzinoms getroffen werden kann.

Ziel dieser Arbeit ist es anhand der von 1995 bis 2007 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf untersuchten Prostatabiopsien die prostatische intraepitheliale Neoplasie im zeitlichen Verlauf auf Auftreten und Assoziation mit dem Prostatakarzinom zu untersuchen und die daraus resultierende Bedeutung der prostatischen intraepithelialen Neoplasie darzustellen. Zudem werden einige Faktoren bezüglich der Prognose untersucht und diskutiert. Aufgrund der hohen Anzahl an Biopsien und Rebiopsien am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf sind gute Voraussetzungen zur Prüfung der Fragestellung gegeben.

1.1 Anatomie und Histologie der Prostata

Die Prostata ist eine tubuloalveoläre exokrine Drüse, die beim geschlechtsreifen Mann etwa die Größe einer Kastanie hat und 20g wiegt.

Sie liegt kaudal der Harnblase und umgreift die Pars prostatica der Urethra. Ihre Basis berührt die Harnblase und der Apex ragt durch den Levatorspalt. Die abgeplattete Hinterseite der Prostata ist dem Rektum, von dem aus man sie tasten kann, zugewandt. Eine dünne Faszienschicht (Deneonvillier-Faszie) trennt Prostata und Samenblasen vom Rektum. Die Denonvillier-Faszie ist zum Teil mit der histologisch nicht immer klar abzugrenzenden Prostatakapsel verwachsen. Durch sie treten von dorsal autonome Nerven des Plexus pelvicus in die Prostata ein. Diese Perforationsstellen stellen bevorzugte Austrittsstellen eines Karzinoms via perineuralen Wachstums dar. Die klinische Fragestellung im Falle eines Karzinomes, ob das Wachstum organbegrenzt oder organüberschreitend ist, ist von entscheidender Bedeutung.

Nach anterior und anterolateral strahlen quergestreifte Muskelzüge in die Peripherie der Drüse ein. Sie bilden an dieser Stelle das sogenannte anteriore fibromuskuläre Stroma.

An der Prostatahinterseite perforieren die Ductus ejaculatorii das Drüsengewebe und münden auf dem Colliculus seminalis der Urethra zusammen mit 15-30 Ausführungsgängen der 30-50 Drüsenlobuli.

Nach McNeal werden histologisch 4 Zonen der Prostata unterschieden:

- Das anteriore fibromuskuläre Stroma, das überwiegend aus glatter Muskulatur und Bindegewebe besteht.
- Die zentrale Zone nimmt etwa 25% des Drüsengewebes ein und ist nur selten der Entstehungsort von Karzinomen.
- Die periphere Zone, die ca. 75% des Drüsengewebes beinhaltet und zu 80% Ursprungsort von Prostatakarzinomen ist.
- Die Transitionalzone, die etwa 5% des Drüsengewebes beinhaltet. In ihr entstehen etwa 20% der Prostatakarzinome (McNeal 1981).

Histologisch besteht die Prostata aus dem Epithel der Drüsen mit den dazugehörigen Gangstrukturen sowie dem sie umgebenden Stroma. Drei verschiedene Zelltypen sind im Drüsenepithel enthalten:

- Basalzellen: Sie sitzen der Basalmembran auf und dienen der Epithelerneuerung. Sie zeigen keine sekretorische Aktivität und keine PSA-Expression. Durch hochmolekulare Zytokeratine (34ßE12, p63) kann die Basalzellschicht immunhistologisch dargestellt werden. Das Fehlen dieser Schicht ist ein wichtiges diagnostisches Kriterium beim Prostatakarzinom und dient auch der Differenzierung zur PIN.
- Sekretorische Epithelzellen: Sie liegen luminal und bilden den größten Anteil an Zellen. Sie bilden das PSA, haben nur eine niedrige proliferative Aktivität und sind
 androgenabhängig.
- Endokrin-parakrine Zellen: Sie produzieren endokrin aktive Peptide, z.B. Somatostatin, Calcitonin und Bombesin und besitzen durch ihre terminale Differenzierung keine proliferative Aktivität. Ihre Darstellung ist durch Expression von Chromatogranin und die Neuronspezifische Enolase (NSE) immunhistologisch möglich (Köllermann, Erbersdobler, Sauter 2007).

1.2 Prostatakarzinom

Bösartige Neubildungen der Prostata werden nach der internationalen histologischen Klassifikation von Prostatatumoren nach Mostofi et al. (1980) in vier Kategorien eingeteilt:

- Epitheliale Karzinome
- Nichtepitheliale Tumoren
- Sonstige
- Metastasen anderer Primärtumoren

95% der bösartigen Neubildungen der Prostata sind vom Drüsenepithel ausgehende Adenokarzinome. 75% davon entstehen in der peripheren Zone und ca. 20% in der Transitionalzone, die verbleibenden 5% entstehen in der zentralen Zone.

Nur etwa 5% der in der Prostata entstehenden Tumore sind Nicht-Adenokarzinome. Sie sind zumeist urothelialer Herkunft oder sind Sarkome aus dem umliegenden Stroma.

Mikroskopisch imponiert der Tumor durch eine gestörte Drüsenarchitektur, nukleäre Atypien und Zytoplasmaveränderungen und zeigt im Gegensatz zur prostatischen intraepithelialen Neoplasie eine durchbrochene Basalmembran.

Makroskopisch zeigt sich das Prostatakarzinom als harter weißer Tumor, der bevorzugt in Lymphknoten und Knochen, aber auch in Lunge, Leber, Hoden und Gehirn metastasiert.

1.3 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist der am häufigsten diagnostizierte Tumor bei Männern in Deutschland. Schätzungen des Robert-Koch-Institutes zufolge betrug der Anteil Krebsneuerkrankungen im Jahr 2004 alleine 25,4 % gefolgt von Darm- und Lungenkrebs mit 16,2 bzw. 14,3%. Das entsprach im Jahr 2004 einer Anzahl von über 58.500 Männern, denen die Diagnose Prostatakrebs gestellt wurde, was wiederum einer Inzidenz von ca. 120 von 100.000 entspricht. Das Prostatakarzinom ist bei genauerer Beobachtung ein Karzinom, welches vor dem 40. Lebensjahr kaum bekannt ist und dessen Inzidenz mit zunehmendem Alter steigt. Bei über 75-jährigen liegt sie bei 800 von 100.000. 90% der Neuerkrankungen treten bei Patienten über 60 Jahren auf und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei gut 70 Jahren. Autopsiestudien zufolge haben sogar 80% der über 70-jährigen ein latentes Prostatakarzinom (Breslow et al. 1977). Delongchamps et al. (2006) konnten jedoch zeigen, dass bei Autopsien der Tumor für viele Männer klinisch nicht signifikant war und keine Rolle beim Tod der Patienten spielte. In Bezug auf die Mortalität steht das Prostatakarzinom mit 10,1% an dritter Stelle nach Lungenkrebs (26%) und Darmkrebs (12,4%), was ungefähr 24 von 100.000 Männern entspricht. Insgesamt lässt sich seit 1995 ein leichter Abwärtstrend bezüglich der Mortalität erkennen. (RKI 2010).

Zu seinem gehäuften Auftreten im Alter zeigt das Prostatakarzinom auch ethnische Unterschiede: Die höchsten Inzidenzraten haben Afro-amerikanische und jamaikanische Männer, die niedrigsten Japaner.

Die seit einigen Jahren zu beobachtenden steigenden Neuerkrankungszahlen sind wahrscheinlich mehr auf eine verbesserte Diagnostik und weniger auf eine tatsächliche Zunahme der Fallzahlen zurückzuführen.

1.4 Risikofaktoren

Die für die Entstehung und den Verlauf von Prostatakrebs maßgeblichen Faktoren sind bis heute weitgehend unbekannt. Es werden jedoch einige Risikofaktoren diskutiert:

- Alter: Das steigende Alter stellt beim Prostatakarzinom den bedeutendsten Risikofaktor dar. Etwa 90% aller Patienten sind zum Diagnosezeitpunkt über 60 Jahre alt. Das mittlere Alter der Patienten liegt bei mehr als 70 Jahren.
- Ernährung und Lebensweise: Epidemiologische Studien zeigen einen deutlichen Unterschied bezüglich der Inzidenz des Prostatakarzinoms zwischen Asien und Nordeuropa sowie Nordamerika. Dies lässt den Schluss eines Einflusses der Ernährung,

- insbesondere tierischer Fette naheliegen. Des Weiteren werden Bewegungsmangel und Rauchen als Risikofaktoren diskutiert.
- Ethnie: Schwarze haben ein größeres Risiko an Prostatakrebs zu erkranken als Kaukasier. Unter Asiaten tritt die Erkrankung sehr selten auf, es sei denn, sie leben in einem westlichen Land.
- Familiäre Disposition: Etwa 9% der Prostatakarzinome treten familiär gehäuft auf.
 Damit ist das Risiko eines Mannes mit einem erkrankten Verwandten ersten Grades doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung.

1.5 Klinik

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigen sich die meisten Patienten mit Prostatakarzinom asymptomatisch. Dies liegt daran, dass die Karzinome meist im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen wie dem PSA-Test, der digitalen rektalen Untersuchung oder zufällig im Rahmen einer transurethralen Resektion gefunden werden. Die Symptome eines lokal begrenzten Tumors können Blasenentleerungsstörungen, Hämatospermie, ein vermindertes Ejakulationsvolumen und Impotenz sein. Hat der Tumor bereits Metastasen gebildet, können allgemeine Tumorzeichen wie Gewichtsverlust, Schwäche und Fieber auftreten, zudem können sich eine Anämie oder Lungenmetastasen durch Dyspnoe bemerkbar machen. Häufig finden sich Lymphknotenschwellungen im Inguinalbereich, bei Kompression von Lymphgängen und Venen kann es auch zu Beinödemen kommen. Ein erstmalig auftretender Harnverhalt kann Zeichen der Obstruktion der Ureteren durch Metastasen sein. Besonders häufig treten als erste Symptome Schmerzen in Becken und Lendenwirbelsäule auf. Die ossären Metastasen, die diese verursachen, können auch zu pathologischen Frakturen oder zu neurologischen Symptomen, wie dem Cauda equina Syndrom führen. Durch die Metastasierung des Prostatakarzinoms vor allem in die Lunge, Leber, Hoden und Gehirn, können auch andere organspezifische Symptome in den Vordergrund treten.

1.6 Diagnostik

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms umfasst mehrere Stufen. Am Anfang steht die ausführliche Anamnese des Patienten. Mit Hilfe des Internationalen-Prostata-Symptomscore (IPSS) kann eine bestehende Symptomatik gut klassifiziert und im Verlauf beurteilt werden. Eine körperliche Untersuchung mit digital-rektaler Untersuchung gibt erste Hinweise zum Vorliegen eines Prostatakarzinoms.

Seit der Einführung der Früherkennungsdiagnostik in das Sozialgesetzbuch V hat jeder gesetzlich krankenversicherte Mann ab dem 45. Lebensjahr die Möglichkeit einmal im Jahr daran teilzunehmen. Dank der Detektion in einem frühen Stadium, kann mit weit besseren Aussichten auf Heilung behandelt werden. Die Untersuchung umfasst die digital-rektale Untersuchung, eine Untersuchung der Genitalorgane, sowie eine Untersuchung der Haut.

1.6.1 Digital-rektale Untersuchung

Bei der digital-rektalen Untersuchung tastet der Untersucher den dorsalen Anteil der Prostata über das Rektum. Beurteilt werden dabei Druckschmerz an der Prostata ihre Größe und Verschieblichkeit. Knoten, Verhärtungen und eine verminderte Verschieblichkeit können einen Hinweis auf das Vorliegen eines Karzinoms geben. Ebenso werden die Samenblasen auf Größe, Druckschmerz und Konsistenz geprüft. Das Rektum und der Analkanal werden auf Knoten, Blut und Schleimhauteinrisse, sowie den Sphinkertonus untersucht.

Die Situation der Früherkennung beim Prostatakarzinom durch die digital-rektale Untersuchung ist jedoch entmutigend. Nur 2-5% der Prostatakarzinome werden so erkannt, von denen wiederum die Hälfte der gefundenen Tumore bereits nicht mehr heilbar sind. Die PIN ist nicht durch die digital-rektale Untersuchung nachweisbar, da sie keine Tumormasse bildet. Dennoch ist die digital-rektale Untersuchung als einfach und kostengünstig durchzuführende Methode in der Diagnostik unerlässlich.

1.6.2 PSA-Test

Das prostataspezifische Antigen ist ein Glycoprotein, welches fast ausschließlich vom sekretorischen Epithel der Prostata gebildet wird. Es wird als inaktive Form sezerniert und von Kallikrein 2 durch Proteolyse in die aktive Form überführt und dient der Samenverflüssigung. Das aktive PSA kann entweder in der Samenflüssigkeit inaktiviert werden und von dort aus als freies PSA (fPSA) in die Blutbahn übertreten oder es tritt als aktives PSA ins Blut über und wird dort durch Bindung an verschiedene Makromoleküle inaktiviert (komplexiertes PSA, cPSA). Der PSA-Wert beschreibt das mittels ELISA bestimmte Gesamt-PSA (totales PSA, tPSA) im Blut.

Der PSA-Wert ist kein Tumormarker im eigentlichen Sinne, sondern vielmehr ein Gewebemarker. So führt eine Gewebezunahme um 1g durch eine benigne Prostatahyperplasie zu einem Anstieg des PSA im Blut um 0,3 ng/ml. Bei einem Prostatakarzinom dagegen führt 1g Tumormasse zu einem Anstieg von 3,5 ng/ml (Hautmann et al. 2006) Somit dient die Bestimmung des PSA-Wertes der Prostatakarzinomfrüherkennung (bei einer

Lebenserwartung über 10 Jahre), der Detektion einer Prostatitis, der Evaluation der Progression der BPH, der Prognoseeinschätzung bei nachgewiesenem Prostatakarzinom sowie der Nachsorge nach kurativer Therapie des Prostatakarzinoms. Eine PIN geht nicht mit erhöhten PSA-Werten einher und kann deshalb auch nicht in der Diagnostik verwendet werden.

Ein Karzinomverdacht besteht bei einem PSA-Wert von 4 ng/ml. Ab diesem Wert wird eine Stanzbiopsie der Prostata empfohlen.

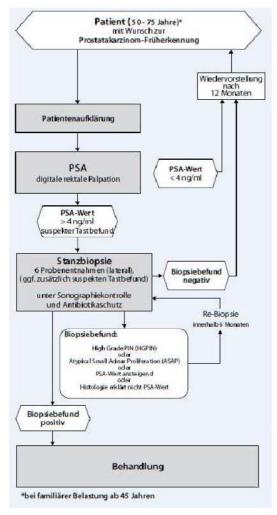


Abb. 2: Algorithmus zur Früherkennung des Prostatakarzinoms nach Leitlinie (AWMF S3 Leitlinie)

Da die alleinige Bestimmung des PSA-Wertes allerdings zu einer Vielzahl überflüssiger Biopsien aufgrund einer großen intraindividuellen Variabilität führt, können weitere Parameter hinzugezogen werden. Darunter fallen die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity), die PSA-Verdoppelungszeit (PSA-Doublingtime) und die Konzentration des fPSA, cPSA und deren Quotienten im Blut. Bei der PSA-Velocity wird die Geschwindigkeit des PSA Anstiegs innerhalb eines Jahres beobachtet. Als karzinomverdächtig gelten Werte von >0,75ng/ml/Jahr. Die PSA-Verdopplungszeit ist unabhängig vom Ausgangswert und dient

der Verlaufsbeurteilung. Aufgrund einer gestörten Basalzellarchitektur ist das fPSA im Blut beim Prostatakarzinom vermindert. fPSA Werte unter 20% gelten als suspekt (Rübben et al. 2009). Ganz gleich welches Verfahren angewendet wird, gilt jedoch, dass der PSA Test ein Karzinom nicht beweisen kann, sondern lediglich auf ein wahrscheinliches Vorliegen hindeutet und die Indikation zur Biopsie stellt.

1.6.3 PCA3-Test

PCA3 ist eine nicht kodierende mRNA, die in Prostatakarzinomzellen zu 90% 60 bis 100-fach überexprimiert im Vergleich zum gutartigen Gewebe vorkommt. Beim PCA3-Test wird zunächst eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt, durch die Prostatazellen freigesetzt werden, die in der anschließenden Urinprobe auf das Vorhandensein von PCA3 untersucht werden. In Studien konnte gezeigt werden, dass der somit ermittelte PCA3-Score direkt mit dem Auftreten von Prostatakarzinomen korreliert. Der Schwellenwert liegt dabei bei einem Score von 35 (Haese et al. 2007). Ein Vorteil gegenüber dem PSA-Test ist, dass der Score dabei unabhängig vom Prostatavolumen ist, was die Differentialdiagnose der BPH unwahrscheinlich macht. Zurzeit wird der Test jedoch noch nicht routinemäßig eingesetzt.

1.6.4 Weitere diagnostische Marker

Aufgrund der beschriebenen Grenzen der Früherkennung des Prostatakarzinoms mit Hilfe der Bestimmung des PSA, gibt es weiterhin Bemühungen den Tumor auf andere Art frühzeitig zu diagnostizieren. Dabei handelt es sich meist um RNA oder Proteine der Tumorzellen, die in Blut, Urin und zum Teil auch in der Prostatastanzbiopsie nachgeweisen werden können.

- α-Methylacyl-Coenzym-A-Racemase (AMACR): Die Immunhistochemische Überexpression ist zu 100% spezifisch für das Prostatakarzinom und besitzt eine Sensitivität von 97% (Oxford Handbook of Urology 2009). Sie findet in 80% der Prostatakarzinome statt und wird bereits routinemäßig bei histopathologischer Begutachtung eingesetzt (Jiang et al, 2002). Auch in der PIN kommt das Enzym zu 64% überexprimiert vor (Zhou et al. 2002). Da AMACR sowohl in der prostatischen intraepithelialen Neoplasie, als auch im invasiven Prostatakarzinom überexprimiert wird, kann der Nachweis nicht zur Differenzierung dieser Entitäten genutzt werden (Jiang et al. 2004). Derweil konzentriert sich die Forschung auf einen Nachweis in Urin oder Blut.
- Basalzellschichtmarker: Die Marker p63, High-molecular weight Cytokeratin (Klon 34BetaE12-Antikörper) und CK5/6 werden in der Immunhistochemie zum Nachweis

der Basalzellschicht angewendet und dienen unter anderem der Differenzierung zwischen einem Prostatakarzinom und PIN oder einem Urothelkarzinom (Kunju et al. 2006). Ein Fehlen oder Unterbrechungen deuten auf ein Karzinom hin.

- Osteoprotegerin: Dieses Protein ist ein Osteoklasten-Genese Regulator, der charakteristischerweise in Knochenmetastasen und im Serum überexprimiert auftritt.
 Er ist zurzeit Gegenstand der Forschung zur Detektion von Knochenmetastasen.
- Telomerase: Dieses Enzym stoppt die natürliche Telomerverkürzung in Keimzellen und leider auch in Tumorzellen. Beim Prostatakarzinom ist sie zu 90% im Karzinom als auch in prostatischen intraepithelialen Neoplasien erhöht in Prostatasekret und Biopsien nachweisbar (Reynard, Oxford Handbook of Urology 2009).
- Gluthation-S-Transferase-P1: Dieses Enzym ist eine häufige epigenetische Variante des Prostatakarzinoms im Karzinom und zu einem geringeren Teil auch in PIN. Es führt zu einer verstärkten Methylierung der Promotorregion der DNA.

1.6.5 Transrektaler Ultraschall

Mit Hilfe des transrektalen Ultraschalls lassen sich viele Veränderungen der Prostata wie zum Beispiel die benigne prostatische Hyperplasie, das Prostatakarzinom, Prostatasteine, eine Prostatitis oder Abszesse darstellen. Die Diagnose des Prostatakarzinoms lässt sich allerdings allein anhand der Ultraschalluntersuchung nicht stellen. Das Prostatakarzinom kann sich hyperdens, isodens oder auch hypodens darstellen und lässt somit keine genaue Aussage zur Entität zu. Auch eine PIN ist nicht durch Ultraschall nachweisbar. Seit Einführung des PSA-Tests hat sich die Rolle des transrektalen Ultraschalls gewandelt. Diente er vor dem Screeningverfahren der Suche nach Prostatakarzinomen, so dient er heute vor allen Dingen der Visualisierung bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom und zur Hilfe bei der Biopsie. Weiterhin werden die radioaktiven Seeds der Brachytherapie ultraschallgesteuert eingebracht.

1.6.6 Weitere bildgebende Verfahren

Die Magnetresonanztomografie (MRT) stellt derzeit das beste bildgebende Verfahren zur Tumordarstellung dar. Bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom können mit Hilfe der MRT vor der Biopsie tumorverdächtige Areale lokalisiert werden und nützliche Informationen über das Volumen gewonnen werden. Dennoch kann zur Erstdiagnose die MRT die Stanzbiopsie nicht ersetzen.

Auf eine Computertomografie kann im Rahmen der Erstdiagnostik verzichtet werden. Erst im Rahmen des Stagings kommt dieses Verfahren zur genauen Detektion von Fernmetastasen und zur OP-Planung zum Einsatz.

Eine Skelettszintigrafie ist bei skelettalen Schmerzen oder ab einem PSA-Wert von 20ng/ml indiziert. Bei dieser Untersuchung bekommt der Patient ein schwaches Radionuklid intravenös appliziert, das sich vor allen Dingen in Regionen mit verstärkter Durchblutung, wie Tumoren, aber auch Entzündungen und Knochenregenerationsgebieten anreichert und mittels einer Gammakamera aufgenommen werden kann.

1.6.7 Prostatastanzbiopsie

Die eindeutige Diagnose eines Prostatakarzinoms kann nur mittels des Tumornachweises in einer Biopsie erfolgen. Ebenso kann eine PIN nur durch die Biopsie nachgewiesen werden.

Nach Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Urologie sollte im Rahmen der Früherkennung eine Prostatabiopsie bei Vorliegen mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen

werden:

- Kontrollierter PSA-Wert von $\geq 4 ng/ml$
- Karzinomverdacht bei der digital-rektalen Untersuchung
- Auffälliger PSA-Anstieg

Dazu wird am häufigsten eine transrektale Prostatastanzbiopsie unter Antibiotikaprophylaxe durchgeführt. Eine weitere Möglichkeit besteht in der transperinalen Probengewinnung. Die Prostatastanzzylinder werden nach einem festen Schema aus den verschiedenen Regionen (Apex, Mitte und Basis) der Prostata entnommen. Dabei muss zugleich die Entnahmezone (lateral peripher, mittlere periphere und Transitionalzone) angegeben werden. Eine Anzahl von acht bis zwölf Biopsien gilt als zuverlässig, mindestens sollten jedoch sechs Biopsien gewonnen werden. Um die Proben wiederzuerkennen, werden sie in einzelne Röhrchen verpackt zur pathologischen Beurteilung geschickt.

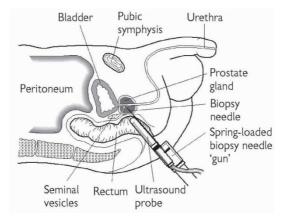


Abb. 3: Transrektaler Ultraschall mit Stanzbiopsie (Oxford Handbook of Urology 2009).

1.6.8 Grading

Beim Grading handelt es sich um eine histopathologische Beurteilung zum Differenzierungsgrad des mikroskopisch untersuchten Tumorgewebes.

Donald Gleason entwickelte in den sechziger Jahren ein histologisches Grading von Prostatatumoren, das inzwischen zu den wichtigsten Prognosefaktoren des unbehandelten Prostatakarzinoms gehört.

Gleason unterscheidet fünf Muster des Adenokarzinoms nach histologischer Differenzierung und unterschiedlichem Wachstum nach steigender Abweichung vom normalen Gewebe. Die Muster beinhalten im Einzelnen:

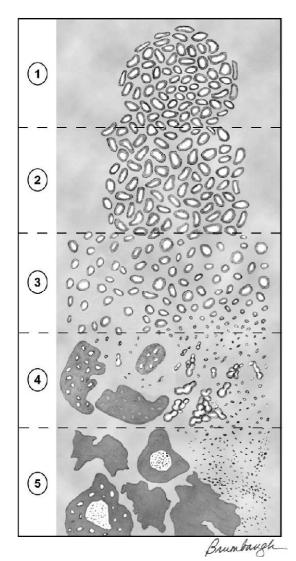


Abb. 4: Schematisches Diagramm des modifizierten Gleason-Gradings (Epstein et al. 2005).

Muster 1: sehr gut differenzierte, dicht gepackte kleine bis mittelgroße uniforme Drüsen in umschriebenen Haufen

Muster 2: Mäßiggradige Unterschiede der Drüsen in Form und Größe. Es finden sich mäßige bis deutliche Atypien in einzelnen Zellkernen. Die Krebsherde sind umschrieben und locker angeordnet.

Muster 3: Zunehmende Unregelmäßigkeiten bezüglich Form und Größe, schmale Drüsen und einzelne Tumorzellen wachsen infiltrierend aus umschriebenen Herden heraus, daneben größere kribriforme und papilläre Drüsenherde.

Muster 4: Überwiegen von kleinen fusionierten Drüsen mit diffusem Wachstum, z.T. hellzellige Drüsenareale mit hypernephroidem Muster.

Muster 5: Fast lumenlose undifferenzierte Drüsenareale mit zentralen (Komedo-) Nekrosen gesäumt von papillären oder kribriformen Drüsen. Zumeist solides oder trabekuläres Muster.

Der Gleason Score ergibt sich aus der Addition der zwei häufigsten Gleason-Muster und reicht von 2 (1+1) bis 10 (5+5). Das zweithäufigste Muster muss dabei mindestens 5% der gesamten Läsion ausmachen. Liegt nur ein Wachstumsmuster vor, wird der Grad verdoppelt. Alle weiteren vorkommenden Muster werden nicht im Gleason Score berücksichtigt. Um den vielen Neuerungen, die seit Einführung des Gleason Scores 1966 entwickelt wurden, Rechnung zu tragen, wurden in einem Konsens 2005 Änderungen zum Grading vorgenommen. Dazu zählen weitere prognosebestimmende Faktoren, wie zum Beispiel die Immunhistochemie, die PSA-Bestimmung oder die Vielfachstanzbiopsie (Epstein et al. 2005). Obwohl das System schon über 50 Jahre in Gebrauch ist, ist es immer noch einer der aussagekräftigsten Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms (Epstein, 2010)

1.6.9 Staging

Um eine für jeden Patienten individuelle Therapieform zu finden, eine Prognose abschätzen zu können und eine Vergleichbarkeit von Patientendaten zu gewährleisten, werden Tumorerkrankungen klassifiziert. Die Stadieneinteilung erfolgt nach dem international anerkannten TNM-Stagingsystem des International Union against Cancer (IUCC) und des American Joint Committee on Cancer (AJCC). Das TNM-Stagingsystem beinhaltet die Klassifizierung von Tumor (T), Lymphknoten (N, Node) und Fernmetastasen (M). Dabei werden Ausbreitung bzw. Größe des Primärtumors, Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen kategorisiert. Seit Januar 2010 gilt die 2009 erschienene siebte Auflage des modifizierten TNM-Systems.

Tabelle 3: TNM- Klassifikation zum Staging maligner Prostataneoplasien (nicht für Übergangszellkarzinome der Prostata bzw. prostatischen Harnröhre) UICC 7. Auflage 2009.

T-Primärtumor				
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar oder positive Zytologie			
Т0	Kein Hinweis auf Primärtumor			
Tis	Carcinoma in situ			
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist			
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund ("incidental carcinoma") in 5% oder weniger des resezierten Gewebes			
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund ("incidental carcinoma") in mehr als 5% des resezierten Gewebes			
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhter PSA)			

T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor in beiden Lappen
Т3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig)
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samen-
T4	blasen, z.B.Blasenhals, Sphincter externus, Rektum, und/oder Levatormuskel
	und/oder ist an Beckenwand fixiert

N - Lymphknoten						
Nx Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden						
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen					
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen					

M - Fernmetastasen				
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden			
M0 Keine Fernmetastasen				
M1	Fernmetastasen			
M1a	Nichtregionäre(r) Lymphknoten			
M1b	Knochen			
M1c	Andere Lokalisation(en)			

Anhand der aufgezeigten Einteilungen leiten sich die Stadien der Tumorerkrankung ab:

Tabelle 4: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms (UICC 7. Auflage 2009).

Stadium	T-Status	N-Status	M Status
Ī	T1a – T1c	N0	M0
1	T2a	N0	M0
Ī	T2b, T2c	N0	M0
III	Т3	N0	M0
	T4	N0	M1
IV	Jedes T	N1	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

1.7 Therapie

Die Therapie des Prostatakarzinoms richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung und muss unter Berücksichtigung individueller Gesichtspunkte getroffen werden. Da das Prostatakarzinom heutzutage meist in einer Früherkennungsuntersuchung auffällt, gilt es eine vorsichtige Abwägung bezüglich der nötigen und der unnötigen Therapie zu treffen, da wie bereits erwähnt, viele Karzinome im natürlichen Verlauf nicht zum Tod des Patienten führen würden.

Nomogramme ermöglichen durch die Kombination verschiedener präoperativer Parameter die Vorhersage des Stadiums und der Prognose und können somit Hilfe bei der Therapie-entscheidung sein. Unter sehr vielen verschiedenen Nomogrammen werden am häufigsten die Partin-Tabellen genutzt, mit denen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines organbegrenzten Tumors anhand von 3 Kriterien bestimmt werden kann: PSA-Wert, rektaler Tastbefund und Gleason-Summen-Score (Partin et al. 1997).

Tabelle 5: Prognostische Gruppen bei Prostatakrebs (7. Auflage AJCC 2009).

Gruppe	T-Status	N-Status	M-Status	PSA-Wert	Gleason - Score
	T1	N0	M0	PSA <10	Gleason < 6
I	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason < 6
	T1-2a	N0	M 0	PSA X	Gleason X
	T1 a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
IIA	T1 a-c	N0	M0	PSA >10< 20	Gleason < 6
	T2 a,b	N0	M0	PSA < 20	Gleason < 7
	Т2 с	N0	M0	Jeder PSA	Jeder Gleason
IIB	T 1-2	N0	M0	PSA > 20	Jeder Gleason
	T 1-2	N0	M0	Jeder PSA	Gleason > 8
III	Т3 а-ь	N0	M0	Jeder PSA	Jeder Gleason
	T 4	N0	M0	Jeder PSA	Jeder Gleason
IV	jedes T	N1	M0	Jeder PSA	Jeder Gleason
	jedes T	jedes N	M1	Jeder PSA	Jeder Gleason

1.7.1 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Organbegrenzte Prostatakarzinome stellen die klassische Indikation zur radikalen Prostatektomie dar, wobei das häufigste Verfahren die nervenschonende retropubische radikale Prostatektomie darstellt. Bei diesem Operationsverfahren werden die Prostata

mitsamt der Samenblasen und der Deneonvillier'schen Faszie über einen retropubischen Zugangsweg unter Erhalt der Nerven entfernt.

Eine Alternative zur Operation stellt die perkutane Strahlentherapie dar. Mit Hilfe einer dreidimensionalen Bestrahlungsplanung und konformellen Bestrahlungstechniken können Tumore lokal bestrahlt und gleichzeitig empfindliche Nachbarorgane wie Rektum, Harnblase und Urethra geschont werden. Bei der perkutanen Bestrahlung wird dabei eine Dosis von mindestens 72 Gy verabreicht (Jäger, 2007). Die Ergebnisse dieser Therapie mit der radikalen Prostatektomie sind in Bezug auf biochemische Rezidivfreiheit vergleichbar (D'Amico1998). Eine weitere Möglichkeit der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist die Brachytherapie, bei der lokal radioaktive Seeds in das Gewebe der Prostata eingebracht werden.

Bei Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil kann auch das sogenannte Watchful Waiting oder die Active Surveillance eine Option sein. Die Active Surveillance ist eine Strategie, bei der der Patient erst behandelt wird, wenn das Tumorwachstum fortschreitet. Eine Voraussetzung für diese Therapieform ist, dass der Patient die D'Amico Kriterien erfüllt: PSA Wert bis 10ng/ml, Gleason-Score bis 6 und klinisches Stadium bis T2a (Tumor höchstens in der Hälfte einer Prostataseite). Dazu werden in definierten Abständen die Patienten körperlich untersucht, PSA und PSA-Doubling Time bestimmt, sowie Rebiopsien durchgeführt. Kommt es zum Fortschreiten des Tumorwachstums, wird eine kurative Therapie eingeleitet.

Beim Watchful Waiting dagegen wird eine Therapie erst eingeleitet, wenn Beschwerden durch ein Fortschreiten der Krankheit auftreten. Diese Therapie ist palliativer Art und ist daher nicht geeignet bei Patienten, deren Lebenserwartung mehr als 10 Jahre beträgt. (Weißenbach und Schnell 2007). Klinische Studien konnten zeigen, dass die Radikale Prostatektomie dem Watchful Waiting nach einem Zeitraum von 10 Jahren vor allem in Bezug auf die Metastasierung und zu einem geringeren Anteil auch bezüglich der Mortalität überlegen ist (Bill-Axelson, Holmerg et al. 2002 und 2007).

1.7.2 Therapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinoms

Die Androgendeprivation ist die etablierteste Therapiemethode beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Diese Therapieform macht sich das testosteronabahängige Wachstum eines Großteils der Prostatakarzinome zu Nutzen und bewirkt damit ein nur langsames Fortschreiten, oder gar einen Stillstand des Tumorwachstums. Damit stellt sie einen palliativen Ansatz dar.

Dabei gilt es die Hemmung der Androgenproduktion von der Unterbindung der Androgenwirkung abzugrenzen. Um die Produktion der Androgene zu unterbinden gibt es mehrere Möglichkeiten. Zum einen kann der Patient operativ oder medikamentös durch Supression von LH mit Einsatz von LHRH-Analoga oder LHRH-Antagonisten kastriert werden. Zum anderen besteht die Möglichkeit mit Hilfe von Androgensynthesehemmern oder Östrogenen zu behandeln. Im Gegensatz dazu wird die Hemmung der Androgenwirkung durch eine Blockade der Androgenrezeptoren erreicht.

Ein Nachteil der Androgendeprivation ist, dass der gewünschte Effekt, dem Tumor einen Wachstumsstimulus zu entziehen, leider nur von begrenzter Dauer ist, da es im Laufe der Jahre zu einer Hormoninsensitivität der Tumorzellen kommen kann. Um dies zu unterbinden wird in einigen neueren Studien eine intermittierende Androgendeprivation durchgeführt (Tunn et al. 2000).

1.7.3 Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms

Tritt unter einer Hormonentzugstherapie ein Progress eines Prostatakarzinoms auf, spricht man von einem hormonrefraktären oder hormoninsensitiven Tumor. In diesem Stadium der Erkrankung steht eine palliative Therapie mit dem Ziel die Lebensqualität zu erhalten im Vordergrund. Dazu gehört die Strahlentherapie zur Stabilisierung von isolierten Knochenmetastasen oder bei Bedarf eine Harnableitung bei Harnstauungsnieren oder eine palliative transurethrale Resektion der Prostata (TURP). Eine Indikation zur systemischen Chemotherapie stellt ein symptomatischer Progress der Tumorerkrankung dar. Dabei hat sich eine Monotherapie mit Docetacel als Mittel der ersten Wahl in Studien herausgestellt (Tannock et al. 2004).

Die Gabe von Bisphosphonaten führt zu einer signifikant geringeren Rate an sogenannter "sceletal events", zudem wird ihr Auftreten um etwa 6 Monate verzögert. Bei bereits vorhandener ossärer Metastasierung und darauffolgender Frakturierung sollte zunächst eine operative Stabilisierung erfolgen, der sich eine Strahlentherapie anschließt. Dieses Verfahren hat sich als weitaus effizienter als die alleinige Strahlentherapie etabliert (Patchell et al. 2005).

1.8 Präkanzerosen

Als Vorstufen des Prostatakarzinoms gelten die atypische azinäre Proliferation sowie die prostatische intraepitheliale Neoplasie.

1.8.1 Die atypische azinäre Proliferation

Die atypische azinäre Proliferation (ASAP) ist keine nosologische Entität, sondern eine Diagnosekategorie. Sie zeigt an, dass im untersuchten Präparat ein suspekter Drüsenherd vorhanden war, die Größe des zur Verfügung stehenden Materials jedoch nicht ausreicht um eine definitive Karzinomdiagnose zu stellen. In Folgebiopsien nach der Diagnose ASAP wurde in sehr vielen Fällen ein Prostatakarzinom entdeckt, was einen Hinweis ist, dass diese Entität eine signifikante Vorhersage bezüglich des Auftretens eines Karzinoms treffen kann (Bostwick, Meiers 2008). Daher wird nach der Diagnose ASAP eine zeitnahe Rebiopsie der suspekten Region empfohlen.

1.8.2 Die prostatische intraepitheliale Neoplasie

Im Gegensatz zur ASAP ist die prostatische intraepitheliale Neoplasie eine eigenständige Diagnose. Sie beschreibt die erste anerkannte Stufe der Karzinogenese des Prostatakarzinoms. Die PIN weist dabei die meisten phänotypischen, biochemischen und genetischen Veränderungen wie das Karzinom auf, ohne dabei invasiv zu wachsen.

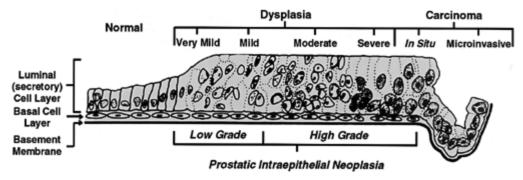


Abb. 1: Karzinogenese: Die High-Grade PIN ist die Vorstufe des invasiven Prostatakarzinoms (Bostwick 1998).

1.8.2.1 Geschichte der PIN

Die Erstbeschreibung einer prämalignen Veränderung des prostatischen Epithels erfolgte 1965 von dem Pathologen McNeal. Allerdings beinhaltete McNeals Beschreibung eine Reihe von unterschiedlichen Resultaten, was das Ergebnis nicht reproduzierbar machte. Hinzu kam, dass jedes Labor verschiedene Aufbereitungstechniken der Biopsien durchführte, was eine

einheitliche Diagnostik erschwerte. Auch andere Autoren scheiterten an der Herausforderung eine enge Eingrenzung der Läsionen vorzunehmen. Beschreibungen über das gehäufte Auftreten vermuteter präneoplastischer Läsionen gab es vielfach (Kastendieck 1980, Helpap 1980, Brawn 1982).

Erst im Jahr 1986 veröffentlichten McNeal und Bostwick reproduzierbare Kriterien über die Intraduktale Dysplasie, einer von vielen Namen der PIN zu dem Zeitpunkt. Sie führten ein System mit drei verschiedenen Graden ein.

1987 wurde der Begriff Intraduktale Dysplasie auf Vorschlag von Bostwick und Brawer durch die Bezeichnung prostatische intraepitheliale Neoplasie abgelöst. Auch das zunächst bestehende Grading-System wurde 1989 in einem Workshop der American Cancer Society und des National Cancer Institute über präneoplastische Läsionen reformiert. Dabei wurden die ehemals festgelegten Grade 2 und 3 zur High-Grade Prostatic intraepithelial Neoplasia (HG-PIN) zusammengefasst und Grad 1 in Low Grade Prostatic intraepithelial Neoplasia (LG-PIN) umbenannt. Eine von Epstein et al. 1995 durchgeführte Studie zur Interobserver Variabilität zeigte, dass die Diagnosestellung sehr gut bezüglich der HG-PIN war, aber auch, dass die Diagnose LG-PIN von keinem der an der Studie teilnehmenden Pathologen sicher gestellt wurde. Sogar das Gegenteil war der Fall: Manche bezeichneten das Gewebe als normale Drüsen. Viel wichtiger bezüglich der LG-PIN ist jedoch, dass einige Studien der Neunziger Jahre gezeigt haben, dass Patienten, die die Diagnose einer LG-PIN in einer Stanzbiopsie hatten, in Folgebiopsien kein erhöhtes Risiko im Verlauf ein Karzinom zu entwickeln hatten, als Patienten die gesundes Prostatagewebe in Biopsien aufwiesen (Brawer et al. 1991; Stahl et al. 1994). Da die LG-PIN also keine klinischen Konsequenzen hat wird sie heute meist von Pathologen nicht erwähnt und der Begriff PIN oft synonym zur HG-PIN verwendet. In dieser Arbeit ist dies ebenso der Fall.

1.8.2.2 Epidemiologie der PIN

Die Inzidenz der PIN variiert je nach untersuchter Population in verschiedenen Studien, wobei die niedrigste Rate bei Männern im Rahmen von PSA-Screening-Programmen auftritt und zwischen 0,7% und 2,0% liegt (Bostwick et al. 2008). Bei genauerer Betrachtung zum Auftreten der PIN kann man zwischen der Inzidenz in Screening Programmen und der Inzidenz der sich in urologischer Behandlung befindlichen Patienten unterscheiden. Nach Bostwick et al. (2008) liegt die Inzidenz bei Screening Programmen von 0,7% bis 19,8% und bei urologischen Patienten zwischen 2,5 und 24,6%. Eine Übersicht über die Inzidenz der PIN findet sich in Tablle 6 der Literarurdarstellung. Die Prävalenz und Ausdehnung der PIN sind

abhängig vom Alter der Patienten. Autopsiestudien weisen darauf hin, dass die maligne Transformation des Prostataepithels in der zweiten bis dritten Lebensdekade beginnt und quantitativ mit steigendem Alter zunimmt. Es wird dabei als HG-PIN etwa 10 Jahre vor Auftreten eines Karzinoms manifest (Bostwick 1995). Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die geschätzte altersabhängige Prävalenz der PIN in den Vereinigten Staaten von Amerika.

Tabelle 1: Geschätzte Prävalenz der High-Grade-PIN in den Vereinigten Staaten (Bostwick et al. 2008).

Alter	High-Grade-PIN (%)
40-49	15,2
50-59	24,0
60-69	47,3
70-79	58,4
80-89	70,0

1.8.2.3 Diagnostische Kriterien

Die diagnostischen Kriterien zum Grading der PIN beruhen auf zytopathologischen und architektonischen Eigenschaften und sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Die diagnostischen Kriterien für PIN (McNeal und Bostwick 1986).

Kriterium	Low-Grade-PIN	High-Grade PIN		
Architektur	Epithelzellen stehen gedrängt und	Wie bei LG-PIN, stärkere Gedrungenheit		
	überlagert mit irregulären Zwischen-	und Überlagerung, Vier Muster:		
	räumen	tufting, micropapillär, kribriform, flach		
Zytologie: Nuclei	vergrößert mit Größenvariation	vergrößert, Variation in Größe und Form		
Chromatin	normal	erhöhte Dichte und Verklumpung		
Nucleoli	kaum prominent	prominent		
Basalzellschicht	intakt	Kann Unterbrechungen aufweisen		
Basalmembran	intakt	intakt		

Die Epithelzellen in der PIN stehen sowohl bei der LG-PIN, als auch bei der HG-PIN dicht gedrängt und überlagern einander. Eine erhöhte Chromatindichte und prominente eosinophile Nucleoli, wie sie auch bei Karzinomzellen gefunden werden, unterscheidet die HG-PIN von der LG-PIN. Bei der HG-PIN kann die Basalzellschicht unterbrochen sein, bei der LG-PIN ist sie definitionsgemäß intakt. Das Vorliegen einer intakten Basalmembran wiederum unterscheidet beide PIN-Formen vom invasiv wachsenden Karzinom. Bostwick et al. (1993)

beschrieben vier Wachstumsmuster der PIN: tufting, micropapillär, kribriform und flach. Sechs weitere, sehr seltene Formen sind beschrieben worden. Die häufigste Form mit 97% Vorkommen ist tufting, wobei die meisten PIN mehrere Muster enthalten. Einen Einfluss auf die Prognose haben die verschiedenen Wachstumsmuster jedoch keine (Bostwick und Meiers 2008), wohl aber eine Bedeutung bezüglich der Differentialdiagnose.

Zur Diagnose der PIN gibt es einige Differentialdiagnosen, die der Pathologe bei der Begutachtung des Prostatastanzpräparats beachten muss. Dazu zählen die Basalzellhyperplasie, die ASAP, die kribriforme Hyperplasie, das intraduktale Karzinom, das Adenokarzinom sowie metaplastische Veränderungen, die durch Bestrahlung, Infarzierung oder Prostatitis entstehen können (Bostwick, Meiers, 2008). Dank moderner immunhistochemischer Verfahren können diese Läsionen besser voneinander abgegrenzt werden. Selektive Antikörper wie 34ßE12 und p63 werden zur histologischen Färbung von Basalzellen verwendet. Sekretorische Zellen und Stromazellen werden hingegen nicht von den Markern gefärbt. Im Hinblick darauf, dass bei der PIN eine intakte oder fragmentierte Basalzellschicht vorliegt, dient es der Differenzierung zum Karzinom. Ein weiterer nützlicher Marker ist die Alpha-Methylacyl-CoA-Racemase, ein Enzym, dass dysplastische sekretorische Zellen anfärbt und so die PIN vom normalen Gewebe unterscheiden kann (Bostwick et al. 2008).

1.8.2.4 Beziehungen zwischen PIN und dem invasiven Prostatakarzinom

Es gibt viele Gründe, die dafür sprechen, dass die PIN Vorstufe des Prostatakarzinoms ist.

Die PIN tritt zum ersten Mal in der dritten Lebensdekade des Mannes auf und geht dem Auftreten eines invasiven Karzinoms um etwa 10 Jahre voraus (Epstein 2009). Der Vergleich von Prostaten mit und ohne Karzinom, zeigen eine höhere Inzidenz, Größe und Anzahl an PIN beim gleichzeitigen Vorliegen von Karzinomen (Bostwick und Qian 2004). In einer Studie von Qian et al. 1997 kam PIN zu 85% koexistent zu Prostatakarzinomen nach radikaler Prostatektomie vor. Ebenso wie das Karzinom wächst die PIN multifokal und ist heterogenetisch (Qian et al. 1997) und genau wie das Prostatakarzinom tritt die PIN häufiger in der peripheren Zone der Prostata auf (Qian und Bostwick 1995).

Es zeigt sich, dass im Epithel der PIN eine Umkehr des normalen epithelialen Wachstums stattfindet: Normalerweise findet sich im gesunden Gewebe die höchste Zellteilungsrate in der Basalzellschicht. In der PIN dagegen findet sich die größte Proliferationsrate auf der luminalen Seite. Dieses Phänomen lässt sich auch in anderen Präkanzerosen wie zum Beispiel in der des Colons nachweisen (Bostwick et al. 2008). In einer Untersuchung an Prostaten nach radikaler Prostatektomie zeigte sich ein Vorliegen der PIN in der peripheren Zone in 86% der

Fälle. Zu 13% befand sie sich in der zentralen Zone und nur zu 1% in der Transitionalzone (Troncoso et al. 1989). Molekulare Untersuchungen von PIN, Prostatakarzinomen und gesundem Prostatagewebe zeigten entweder identische Befunde zwischen PIN und Karzinom oder kamen zu dem Ergebnis, dass die PIN eine Mittelstellung zwischen gesundem und Karzinomgewebe einnimmt. Auch die erhöhte Anzahl an Aneuploidie und Angiogenese mit zunehmendem Grad der PIN ist ein weiterer Hinweis darauf, dass sie eine präkanzeröse Läsion ist.

1.8.2.5 Klinische Relevanz der PIN

Die Diagnose PIN entzieht sich gegenwärtig jeglicher klinischer Diagnostik. Mehrere Studien zur Beziehung der PIN zum Serum-PSA Wert ergaben, dass PIN keine Erhöhung des PSA-Wertes nach sich zieht und somit auch keine Früherkennung über diesen Wert möglich ist. Auch mittels digital rektaler Untersuchung und transrektalem Ultraschall kann eine PIN nicht nachgewiesen werden (Postma et al. 2004, Kronz et al. 2001, Kamoi et al. 2000). Die Biopsie ist die einzige Methode um die prämaligne Läsion sicher nachzuweisen.

Die klinische Relevanz der PIN liegt in Ihrer Bedeutung als Indikator für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Weder PSA-Wert noch Alter haben laut Bostwick (1995) eine derart hohe prädiktive Aussagekraft. Die entscheidende Frage ist demnach, wie hoch das Risiko nach PIN-Nachweis ist und welche Faktoren den Verlauf der Krebsentwicklung unter diesen Umständen vorhersagen können. Eine weitere wichtige Frage in dem Zusammenhang ist, welcher Handlungsbedarf sich in der Klinik daraus ergibt.

In Studien konnte gezeigt werden, dass 5-Alpha-Reduktase-Hemmer nicht nur die Häufigkeit von Prostatakarzinomen, sondern auch die der PIN reduzieren (Thompson et al. 2007). Es existieren jedoch keine Hinweise in Bezug die Auswirkung auf die tumorspezifische Mortalität oder die Gesamtmortalität. Dazu kommt, dass diese Medikamente in Deutschland nicht zur Prävention des Prostatakarzinoms zugelassen sind.

Aufgrund der Häufigkeit sowohl von PIN, als auch von inzidentellen Prostatakarzinomen gilt es den Weg zwischen rechtzeitigem Handeln und unnötiger Therapie abzuwägen.

1.9 Darstellung der Literatur zu Häufigkeit und Verlauf der PIN

Bereits andere Autoren beschäftigten sich mit dem Auftreten der PIN in Prostatastanzbiopsien. Zur Vergleichbarkeit der Daten wurden bestimmte Kriterien definiert. Dazu gehört die Inzidenz der PIN, und wenn verfügbar die Inzidenz von Prostatakarzinomen in derselben Studie sowie die Anzahl der Untersuchten Patienten. Außerdem wurde die

Inzidenz von Karzinomen nach PIN recherchiert und im Vergleich dazu das Auftreten von Karzinomen nach Normalbefund.

Tabelle 6 zeigt das Auftreten der PIN und soweit angegeben das Auftreten von Karzinomen in Prostatabiopsien. Die Ergebnisse aus der Literatur zur Häufigkeit von Karzinomen in Verlaufsbiopsien nach PIN sind in Tabelle 7 zusammengestellt. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Inzidenz von Karzinomen nach PIN im Vergleich zum Normalbefund.

Tabelle 6: Inzidenz der PIN und des Karzinoms in Prostatabiopsien.

Referenz	Patienten (n)	Inzidenz			
Reierenz	Patienten (n)	PIN (n)	PIN (%)	Karzinom (n)	Karzinom (%)
De Nunzio et al. 2009	650	147	22,0	-	-
Isbarn et al. 2009	477	73	15,3	102	21,4
Merrimen et al. 2009	12304	1283	1,4	5754	46,8
Ploussard et al. 2009	2006	34	1,7	-	-
Kwiatkowsky et al. 2008	587	10	1,7	136	22,8
Kwiatkowsky et al. 2008	330	6	1,8	38	11,5
Kwiatkowsky et al. 2008	567	16	2,8	116	20,5
Scattoni et al. 2008	4112	374	10,8	1350	39,0
Thompson et al. 2007	4886	347	7,1	-	-
Yanke et al. 2006	416	82	19,7	-	-
Girasole et al. 2006	40966	1293	3	-	-
Carver et al. 2004	401	26	6,5	91	22,7
Lefkowitz et al. 2002	1223	119	9,7	-	-
Borboroglu et al. 2001	1391	76	5,5	-	-
Borboroglu et al. 2000	57	4	8,0	17	30,0
O'Dowd et al. 2000	132426	4902	3,7	50521	38,2
Langer et al. 1996	1275	61	4,8	-	-
Mettlin et al. 1991	327		5,2	-	-

Tabelle 7 : Häufigkeit von Karzinomdiagnosen in Verlaufsbiopsien nach PIN.

Referenz	Patienten (n)	Karzinomdiagnose nach PIN			
Keierenz	Patienten (n)	Karzinom (n)	Karzinom (%)		
Bostwick et al. 2009	594	-	19,0		
De Nunzio et al. 2009	177	22	18,8		
Isbarn et al. 2009	73	20	27,4		
Ploussard et al. 2009	34	-	19		
Girasole et al. 2006	358	79	22,1		
Herawi et al. 2006	791	139	17,6		
Merrimen et al. 2009	2052	564	27,48		
Moore et al. 2005	22	1	4,5		
Lefkowitz et al. 2002	31	8	25,8		
Walsh et al. 2002	245	-	32,2		
Borboroglu et al. 2001	45	20	44,0		
Park et al. 2001	43	22	51,0		
O'Dowd et al. 2000	1306	295	22,6		
Raviv et al. 1996	48	23	27,9		
Langer et al. 1996	53	8	15,1		
Sheperd et al. 1996	66	31	47,0		
Keetch et al. 1995	58	23	29,7		
Keetch et al. 1995	37	19	51,0		
Berner et al. 1993	37	14	38,0		
Weinstein et al. 1993	33	10	31,0		
Brawer et al. 1991	21	12	57,0		
Lefkowitz et al. 2002	31	8	25,8		

Tabelle 8: Verlaufsbiopsien nach der Diagnose PIN im Vergleich zum Kontrollkollektiv nach benigner Diagnose.

Referenz	Patien-	Karzin	om im Verlauf nach PIN	Patien-	Karzinom im Verlauf bei normalem Gewebe	
	ten (n)	n %		ten (n)	n	%
Merrimen et al. 2009	564	155	27,48	845	186	22,0
Wiei i inien et al. 2007	304	133	27,40	043	100	22,0
Isbarn et al. 2009	73	20	27,4	404	82	20,3
Ploussard et al. 2009	-	-	19	-	-	16,8
Gokden et al. 2005	190	58	30,5	1677	439	26,2
Naya et al. 2004	47	5	10,6	106	16	15,1
Rabets et al. 2004	38	7	18,0	79	20	25,0
Postma et al. 2004	41	6	13,3	739	79	10,7
San Francisco et al. 2003	21	5	24,0	43	1	2,3
Steward et al. 2001	65	20	30,7	137	44	31,2
Fowler et al. 2000	50	18	36	248	52	20,1
O'Dowd et al. 2000	1306	295	22,6	3544	702	19,8
Davidson et al. 1995	100	35	35,0	112	14	13,0

2 Material und Methoden

In der Zeitspanne von 1995 bis 2007 wurden am UKE mehr als 60.000 Prostatagewebe untersucht. Dabei finden sich radikale Prostatektomien, Prostatabiopsien und transurethrale Prostataresektate sowie auch zahlreiche Schnellschnitte von Prostatakarzinompatienten. Im Rahmen mehrerer spezifischer Projekte wurden die gesamten Daten zusammen mit mehreren anderen Forschern und Doktoranden digitalisiert, wobei sämtliche potentiell relevanten Pathologiebefunde registriert wurden. Als Grundlage dieser Doktorarbeit dienen ausschließlich die Daten der Prostatastanzbiospien.

Aus diesen Daten wurden die vorliegenden Zahlen entnommen und Werte berechnet. Für die statistische Auswertung wurde die Software JMP 8.0 (SAP Institute Inc, NC, USA) verwendet und die statistischen Zusammenhänge durch den Chi-Quadrat-Test (Likelihood) ermittelt. Mit Hilfe der Programme Microsoft Excel und Word 2007 wurden die Ergebnisse in Tabellen dargestellt und Grafiken erstellt.

Die Literatur wurde über die Datenbanken Medline, Embase und Pubmed recherchiert.

Zudem wurden Bücher und E-books aus dem Bestand der Ärztlichen Zentralbibliothek Hamburg zur Literaturrecherche hinzugezogen. Daten des Robert-Koch Instituts und einige andere Quellen, sind direkt online im Internet zugänglich und sind im Literaturverzeichnis als solche vermerkt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt kamen 98.172 einzelne Stanzbiopsien zur Auswertung. Dabei handelt es sich um 15.190 Biopsiestanzserien mit jeweils 1-32 Entnahmeorten von 12.587 Patienten. Von allen Patienten hatten in der ersten Biopsieserie 5.641 (44,8%) einen Normalbefund (kein gleichzeitiges Vorliegen eines Karzinoms, keine PIN und keine ASAP), 6.144 (48,8%) ein Karzinom, 469 (3,7%) eine PIN (ohne gleichzeitigen Nachweis eines Karzinoms in der gleichen Serie), 292 Patienten (2,3%) eine ASAP (kein Karzinom in der gleichen Stanzserie) und 41 (0,3%) Patienten zeigten ASAP und PIN (aber kein Karzinom in der gleichen Stanzserie). Abbildung 5 zeigt die Übersicht der Diagnosen der ersten Biopsieserie.

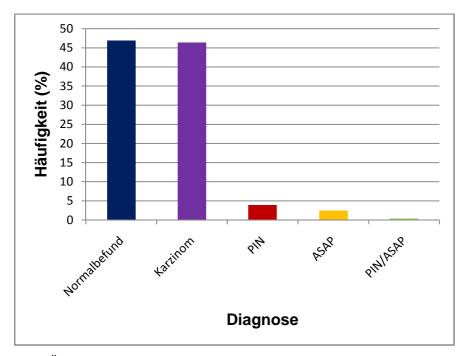


Abb.5: Übersicht der Diagnosen der ersten Stanzbiopsieserie (n=12.587).

3.2 Anzahl der Entnahmeorte pro Stanzserie

Von den 15.190 Prostatastanzserien wurden meistens 6 bis 8 verschiedene Entnahmeorte getrennt untersucht. Am häufigsten (40,2% aller Stanzserien) wurden 8 Entnahmeorte untersucht. Mit 35,52% am zweithäufigsten wurden 6 Stanzen gleichzeitig untersucht. Eine grafische Darstellung über die Anzahl des Entnahmeorte pro Stanzserie bietet Abbildung 6. Für die weitere statistische Aufarbeitung wurden die Stanzserien in vier Gruppen nach Anzahl der getrennt untersuchten Entnahmeorte eingeteilt (<6 Entnahmeorte, 6-7 Entnahmeorte, 8-9

Entnahmeorte und ≥10 Entnahmeorte). In Abbildung 7 ist die Häufigkeit von Karzinomen, PIN, ASAP sowie PIN und ASAP im Verhältnis zur Anzahl der Entnahmeorte pro Stanzserie dargestellt. In der Darstellung ist ersichtlich, dass die Nachweishäufigkeit relevanter Läsionen mit der Zahl der untersuchten Biopsieorte ansteigt.

Die Zahl der gefundenen PIN-Herde pro Stanzserie ist im Vergleich zur Zahl der untersuchten Entnahmeorte zur besseren Übersicht in Abbildung 8 dargestellt. Auch hier zeigt sich, dass die Zahl der gefundenen PIN-Herde mit der Zahl der Entnahmeorte ansteigt. Dabei ist die Steigerung insgesamt immer signifikant (p=0,0003; p<0,001; p=0,0009).

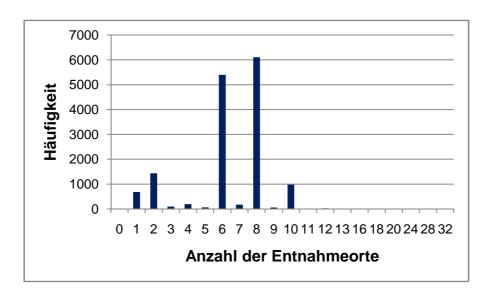


Abb. 6: Verteilung der Anzahl der Entnahmeorte.

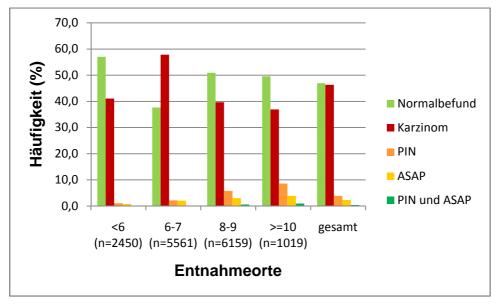


Abb. 7: Vergleich der prozentualen Häufigkeit von Normalbefund, Karzinom- PIN-, ASAP- und PIN+ASAP-Diagnosen zur Anzahl der Entnahmeorte (n=15.189).

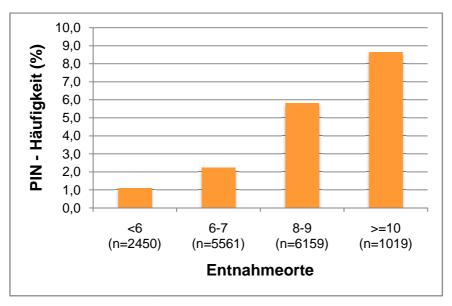


Abb. 8: Prozentuale Häufigkeit von PIN in Bezug auf die Anzahl der Entnahmeorte (n=15.189).

3.3 Verlauf der PIN-Häufigkeit von 1995 bis 2007

Tabelle 9 und Abbildung 9 zeigen, dass der Anteil von Stanzen mit Nachweis von PIN im Zeitraum von 1995-2007 angestiegen ist. Gleichzeitig ist die Zunahme von Karzinomnachweisen, wie in Abbildung 10 zu sehen ist, weniger deutlich. Der leichte Trend der Häufigkeitszunahme von Karzinomen seit 2004 hat möglicherweise mit der am Hamburger Krankenhaus zunehmenden Zahl präoperativer Stanzen bei Patienten mit bereits gesichertem Karzinom zu tun. Wenn die Entwicklung der Häufigkeit von PIN und Karzinomen in einem mehr standardisiertem Patientenkollektiv (Stanzserien mit jeweils 8, <8 und >8 Entnahmeorten) dargestellt wird (Tabelle 10, Abbildung 11), ist dieser Anstieg jedoch weniger deutlich. Die separate Betrachtung der Häufigkeitsentwicklung von PIN und Karzinomen über die Zeit in nach Anzahl der Entnahmeorte standardisierten Stanzserien macht deutlich, dass zwar eine Häufigkeitszunahme bezüglich der Diagnosestellung über die Jahre erfolgt, die aber auch maßgeblich von der Anzahl der entnommenen Stanzzylinder abhängig ist. So sind zum Beispiel im Zeitraum zwischen 2000-2005 bei >8 Entnahmeorten mehr PIN gefunden worden, als zwischen 2005-2008 mit <8 Entnahmeorten.

Tabelle 9: Prozentuale Häufigkeit von Karzinom und PIN aller Stanzserien von 1995-2007.

Jahr	Häufig	Stanzserien (n)	
	Karzinom (%)	PIN (%)	Stanzserien (n)
1995	55,7	1,9	431
1996	46,7	1,9	426
1997	52,4	1,3	797
1998	43,7	0,5	964
1999	43,4	1,1	821
2000	41,7	1,5	1236
2001	40,4	3,1	1506
2002	49,0	2,2	1297
2003	42,0	4,6	1606
2004	41,1	5,5	1578
2005	47,4	6,3	1245
2006	51,5	4,9	1578
2007	54,1	8,5	1703
Gesamt	46,4	3,9	15188

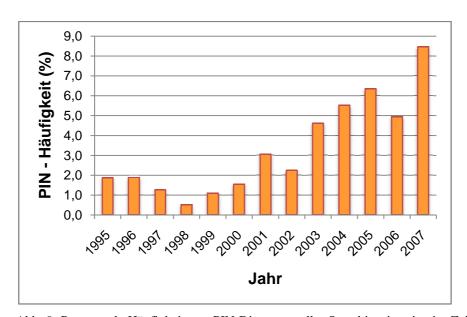


Abb. 9: Prozentuale Häufigkeit von PIN-Diagnosen aller Stanzbiopsieserien im Zeitraum von 1995-2007 (n=15.188).

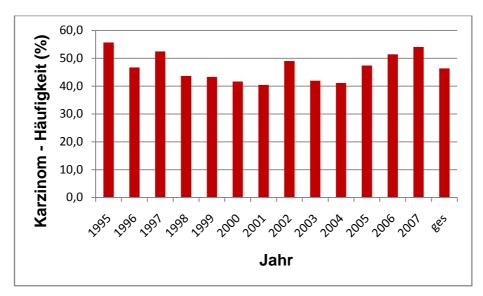


Abb. 10: Prozentuale Häufigkeit des Prostatakarzinoms aller Stanzbiopsieserien im Zeitraum von 1995-2007 (n=15.188).

Tabelle 10: Übersicht der Häufigkeit von PIN-Diagnosen von 1995-2007 in einem standardisierten Patientenkollektiv mit <8, 8 und >8 Stanzserien (n=15.188).

Jahr	Zahl Stanzen	Patienten (n)	PIN (%)
	<8	3242	1,0
1995-2000	8	179	3,9
	>8	18	0,0
2000-2005	<8	3284	2,4
	8	3663	4,4
	>8	276	5,4
2005-2007	<8	1484	2,6
	8	2263	8,2
	>8	779	9,9

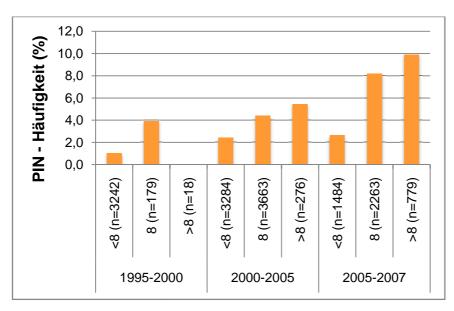


Abb. 11: Häufigkeitsentwicklung von PIN im Zeitraum von 1995-2007 in einem standardisiertem Patientenkollektiv mit <8, 8 und >8 Stanzserien.

3.4 Detaillierte Beschreibung der PIN-Fälle

Insgesamt wurden in dem Patientenkollektiv in 596 von 15.190 Stanzserien eine PIN gefunden (3,9%). Die Häufigkeit des PIN-Nachweises lag bei den Patienten in der ersten Stanzbiopsieserie bei 3,7% (292 von 12.587). Von den 12.587 Patienten erfolgte bei 2.050 eine erneute Stanzbiopsieserie. Dabei war die Häufigkeit von PIN mit 4,4% (91 von 2.050) etwas höher als in Erstbiopsien. Von den 2.050 Patienten mit einer zweiten Stanzbiopsieserie erfolgte wiederum bei 432 eine dritte. Auch hier war die Häufigkeit von PIN mit 6% noch etwas höher. PIN wurde in 26 der 432 Drittbiopsien gefunden. Ebenso verhält es sich in den vierten, fünften und sechsten Biopsieserien. Eine Übersicht über die Anzahl PIN-positiver Diagnosen in Bezug auf die Anzahl der erfolgten Stanzserien gibt Tabelle 11.

Die Häufigkeit des PIN-Nachweises und die Ausdehnung der jeweils gefundenen PIN (Nachweis in 1, 2, 3 oder mind. 4 verschiedenen Entnahmeorten) ist in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 11: Anzahl PIN-positiver Diagnosen in den nacheinander erfolgten Stanzserien.

Stanzserie	Patienten (n)	PIN (%)
erste	12587	3,7
zweite	2050	4,4
dritte	432	6,0
vierte	96	8,3
fünfte	21	9,5

sechste	4	0,0
n gesamt	15190	596

Tabelle 12: Häufigkeit von PIN-Diagnosen zur Anzahl PIN-positiver Entnahmeorte.

Anz. Stanzen PIN pos.	n Stanzserien	1. Bx (%)	2.Bx (%)	3. Bx (%)	4. Bx (%)	5. Bx (%)
1	452	2,85	0,40	0,16	0,05	0,01
2	90	0,54	0,12	0,01	0,01	0,01
3	30	0,18	0,05	0,00	0,00	0,00
4	15	0,08	0,02	0,00	0,00	0,00
5	5	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00
6	3	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00
7	1	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
gesamt	596 (15190)	469 (12587)	91 (2050)	26 (432)	8 (96)	2 (21)

3.5 Lokalisation der PIN

Von den insgesamt 98.172 einzelnen Stanzbiopsien wurde bei 832 ein PIN gefunden. Dabei liegt eine Lokalisationsangabe bei 761 der PIN-positiven Stanzen vor.

Wie die prozentuale Häufigkeit des PIN-Nachweises in den Stanzen einer bestimmten Lokalisation ist, zeigt Tabelle 13. Die Tabelle zeigt, dass es dabei nur geringfügige, nicht signifikante Unterschiede für das Auftreten der PIN gibt.

Tabelle 13: Prozentuale Häufigkeit PIN-positiver Einzelstanzen in Bezug auf die Lokalisation.

Lokalisation	Anzahl PIN-positiver Entnahmeorte							
	1+ (%)	2+ (%)	3+ (%)	4+ (%)	5+ (%)	6+ (%)	7+ (%)	
Apex links	12,2	11,0	9,8	9,1	4,0	5,6	14,3	
Apex rechts	9,5	7,4	6,1	14,5	12,0	5,6	0,0	
Basis links	14,8	19,0	14,6	18,2	20,0	16,7	14,3	
Basis rechts	19,2	22,1	9,8	20,0	12,0	11,1	14,3	
Mitte links	14,6	13,5	15,9	9,1	8,0	11,1	14,3	
Mitte rechts	11,9	11,7	15,9	10,9	12,0	16,7	14,3	
Basis li. medial	7,1	7,4	13,4	10,9	12,0	16,7	14,3	

Basis re. medial	10,7	8,0	14,6	7,3	20,0	16,7	14,3
Stanzen ges (n=761)	411	163	82	55	25	18	7
Patienten (n=543)	411	82	27	14	5	3	1

3.6 Bedeutung des Alters

Die prozentuale Häufigkeit von PIN und Karzinomen wurde in Bezug auf das Auftreten in verschiedenen Altersgruppen untersucht. Das Patientenkollektiv wurde dazu in eine Gruppe unter 60-jährige, 60-65-jährige, 65-70-jährige und über 70-jährige eingeteilt. In Tabelle 14 und Abbildung 12 ist die Beziehung zueinander dargestellt. Zur besseren Übersicht dient Abbildung 13, die die Entwicklung von PIN separat darstellt. Die Darstellung suggeriert, dass die Häufigkeit von PIN früher ansteigt als diejenige von Karzinomen und dass es mit steigendem Lebensalter prozentual häufiger eine PIN vorliegt. Die diesbezüglich ermittelten P-Werte zeigen jedoch, dass insgesamt keine Signifikanz vorliegt. Wahrscheinlich handelt es sich in der Grafik um eine zufällige Beobachtung aufgrund der gewählten Einteilung.

Auch die Anzahl der PIN-positiven Stanzen pro Patient steigt offensichtlich mit dem Lebensalter der Patienten leicht an (Tabelle 15, Abbildung 14). Auch hier sind die ermittelten P-Werte nicht signifikant.

Tabelle 14: Häufigkeit von PIN- und Karzinom-Diagnosen in Altersgruppen.

Altersgruppen	Patienten (n)	Diagnose der Erstbiopsie			
	Tatienten (n)	Karzinom (%)	PIN (%)		
<60	2853	46,8	3,3		
60-65	3074	48,5	3,8		
65-70	3261	49,3	4,3		
≥70	3393	50,4	3,4		
Patienten (n)	12581	6143	468		

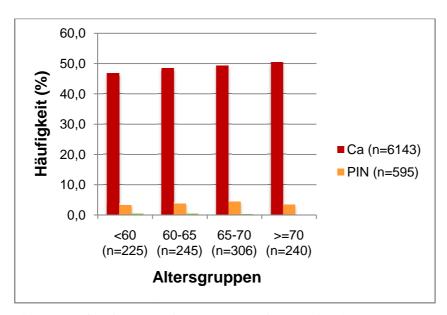


Abb. 12: Häufigkeit von Karzinom- und PIN-Diagnosen in Altergruppen.

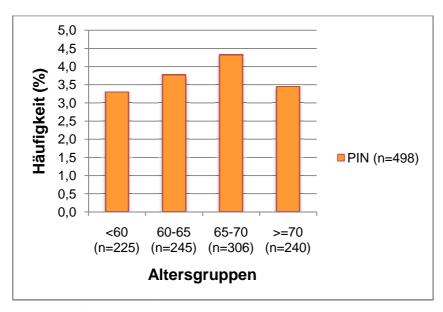


Abb. 13: Häufigkeit von PIN-Diagnosen in Altergruppen.

Tabelle 15:Prozentuale Häufigkeit PIN-positiver Entnahmeorte in Altersgruppen.

Altersgruppen	Patienten(n)	Anzahl PIN-positiver Entnahmeorte						
		1+ (%)	2+ (%)	3+ (%)	4+ (%)	5+ (%)	6+ (%)	7+ (%)
<60	2853	2,59	0,39	0,25	0,04	0,04	0,00	0,00
60-65	3074	2,96	0,36	0,29	0,07	0,03	0,03	0,03
65-70	3261	3,37	0,58	0,09	0,18	0,09	0,00	0,00
≥70	3393	2,48	0,77	0,12	0,09	0,00	0,00	0,00
Patienten (n)	12581	359	67	23	12	5	1	1

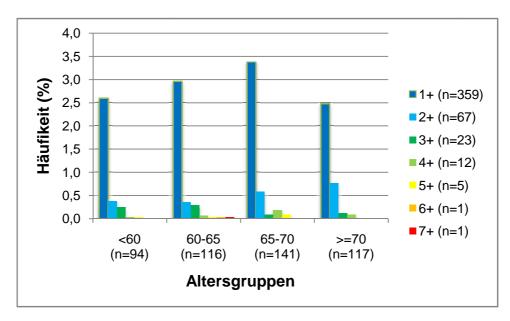


Abb. 14: Häufigkeit PIN-positiver Entnahmeorte nach Altersgruppen.

3.7 Prognose nach PIN-Nachweis

Die entscheidende Frage nach dem Nachweis einer PIN in einer Prostatastanzbiopsie ist die Prognose des Patienten und damit welche Wahrscheinlichkeit vorliegt, ob der Patient bereits ein Karzinom in sich trägt oder später an einem Karzinom erkrankt. Für eine bessere Prognoseabschätzung, wurden die Daten von insgesamt 187 Patienten weiter ausgewertet, von denen nach dem Nachweis einer PIN im späteren Verlauf weitere Prostatastanzbiopsien zur Untersuchung kamen. Das für diese Untersuchung zur Verfügung stehende Patientenkollektiv umfasste 157 Patienten mit einer Verlaufsbiopsie nach PIN, 28 Patienten mit zwei Verlaufsbiopsien nach PIN und 2 Patienten mit drei Verlaufsbiopsien nach PIN.

Zur Untersuchung der Prognose nach PIN-Nachweis, muss ein adäquates Kontroll-kollektiv zur Verfügung stehen. Als Kontrollkollektiv dienten 1.344 Patienten, welche in der ersten Biopsie einen Normalbefund (kein Karzinom, kein PIN, kein ASAP) und mindestens eine Folgebiopsie aufwiesen. Bei diesen Patienten fand sich in der zweiten Biopsieserie ein Normalbefund für 1.010 Patienten (75,1%), eine PIN bei 58 Patienten (4,3%), ein ASAP (mit oder ohne PIN) in 38 Patienten (2,9%) und ein Karzinom in 238 Patienten (17,7%).

Bei 157 Patienten mit PIN in der Erstbiopsie fand sich in der zweiten Stanzbiopsieserie bei 89 Patienten (56,7%) ein Normalbefund, bei 20 Patienten (12,7%) wiederum ein PIN, bei 7 Patienten (4,5%) ein ASAP (mit oder ohne PIN) und bei 41 Patienten (26,1%) ein Karzinom. Der Vergleich der Diagnosen der zweiten Stanzbiopsieserie einerseits von Patienten mit initialem Normalbefund und andererseits bei Patienten mit einer PIN in der ersten Biopsieserie ist in Abbildung 15 dargestellt.

Insgesamt 28 Patienten unseres PIN-Kollektivs hatten im weiteren Verlauf noch eine dritte Biopsieserie, welche zur Untersuchung gelangte. 6 dieser Patienten hatten in der Erst- und Zweitbiopsie eine PIN aufgewiesen. Für 6 Patienten ist eine weitere Verlaufsbiopsie eingetragen. Von diesen hatten 1 (16,7%) in der Drittbiopsie einen Normalbefund, 3 (50,0%) wiederum eine PIN, keiner (0%) eine ASAP (mit oder ohne PIN) und 2 (33,3%) ein Karzinom.

Bei den 20 Patienten mit einem Normalbefund in der Zweitbiopsie (nach PIN in der Erstbiopsie) hatten in der dritten Biopsie 10 (50,0%) einen Normalbefund, 4 (20,0%) eine PIN, 0 (0%) eine ASAP (mit oder ohne PIN) und 6 Patienten (30,0%) ein Karzinom. In Abbildung 16 sind die Befunde der Drittbiopsien dargestellt und in Abbildung 17 werden zur besseren Veranschaulichung die gleichen Befunde noch einmal zusammen mit den Befunden der Zweitbiopsien gezeigt.

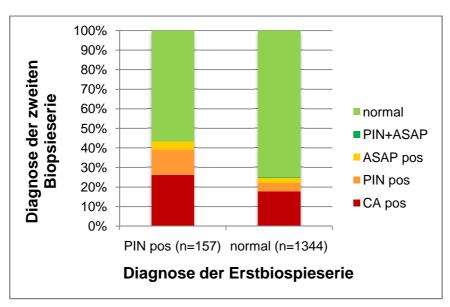


Abb. 15: Vergleich der Diagnosen in der zweiten Stanzbiopsieserie bei Patienten mit PIN-Diagnose bzw. Normalbefund in der ersten Stanzbiopsieserie.

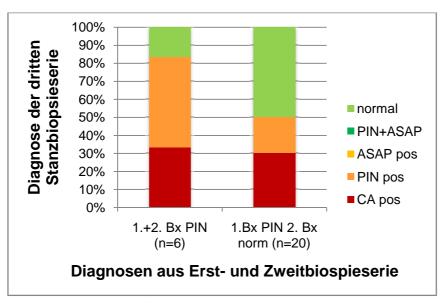


Abb. 16: Vergleich der Diagnosen in der dritten Stanzbiopsieserie bei Patienten mit initialem PIN und PIN in der zweiten Biopsie und für Patienten mit initialer PIN und einem Normalbefund der zweiten Biopsie.

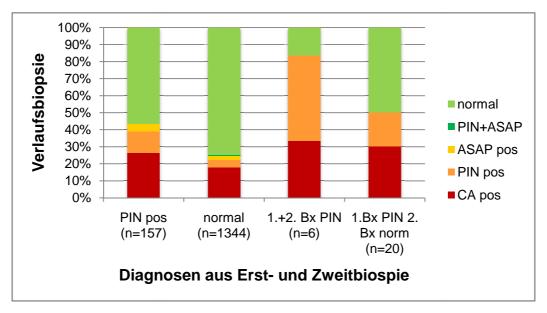


Abb. 17: Vergleichende Darstellung von Abbildung 15 und 16.

Es zeigt sich insgesamt, dass bei Patienten mit PIN in der Erstbiopsie das Risiko im Verlauf ein Karzinom zu entwickeln in Zweit- und Drittbiopsien etwas, aber nicht massiv ansteigt. Im direktem Vergleich zwischen dem Kollektiv aus 157 Patienten mit PIN in der ersten Stanzbiopsieserie und dem Kontrollkollektiv von 1.344 Patienten mit einem initialem Normalbefund ist der ermittelte P-Wert in Bezug auf das Auftreten von Karzinomen in der Zweitbiopsieserie statistisch signifikant (p=0,014; 26,1% im PIN-Kollektiv vs. 17,7% im Kontrollkollektiv).

Zwischen den weiteren Gruppen ergibt sich jedoch in dieser Arbeit allerdings kein signifikanter Unterschied (Vergleich zwischen zweimaliger PIN-Diagnose vs. PIN in der Erst- und einem Normalbefund in der Zweitbiopsie sowie Vergleich des Kontrollkollektivs mit den beiden genannten Gruppen). Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Fallzahl mit 6, respektive 20 Patienten in dieser speziellen Untersuchung bereits sehr gering ausfällt und die Statistik möglicherweise daher nicht mehr aussagekräftig ist.

Interessant ist nun die Frage, ob sich innerhalb der Gruppe der Patienten mit PIN-Nachweis in der Erstbiopsie besondere Risikokonstellationen identifizieren lassen. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde deshalb weiter betrachtet inwiefern der Lokalisation der PIN, der Ausdehnung der PIN und dem Alter der Patienten eine prognostische Bedeutung zukommt.

3.7.1 Prognostische Bedeutung der Anzahl PIN-befallener Entnahmeorte

Von den insgesamt 187 Patienten mit PIN, von denen weitere Verlaufsbiopsien untersucht worden waren, wurden 157 Patienten mit einer Verlaufsbiopsie weiter bezüglich der Anzahl der befallenen Entnahmeorte untersucht. Von diesen 157 Patienten hatten 120 Patienten (76,4%) einen befallenen Entnahmeort, 21 Patienten (13,4%) zwei befallene Entnahmeorte, 12 Patienten (7,6%) drei befallene Entnahmeorte und 4 Patienten (2,5%) hatten mindestens vier befallene Entnahmeorte. Die Befunde dieser Patienten in den Verlaufsbiopsien ist aufgeschlüsselt auf die Zahl der PIN-befallenen Entnahmeorte in der Erstbiopsie in Tabelle 16 und Abbildung 18 dargestellt. Dabei scheint es rein optisch, als sei die Zahl der befallenen Entnahmeorte ein Risikofaktor. In der statistischen Auswertung besteht jedoch weder im Vergleich zum Kontrollkollektiv noch untereinander ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl und dem Karzinomrisiko.

Tabelle 16: Prozentuale Häufigkeit von PIN- ASAP-, PIN/ASAP- und Karzinomdiagnosen der zweiten Stanzbiopsieserie aufgeschlüsselt auf die Anzahl PIN-positiver Diagnosen der ersten Biopsie.

Diagnose der zweiten	Anteil PIN-positiver Entnahmeorte der Erstbiopsieserie					
Biopsieserie	1+	2+	3+	4+		
Karzinom	23,3%	28,6%	41,7%	50,0%		
PIN	10,8%	14,3%	25,0%	50,0%		
ASAP	4,2%	9,5%	0,0%	0%		
PIN/ASAP	0,0%	0,0%	0,0%	0%		
Normal	61,7%	47,6%	33,3%	0%		

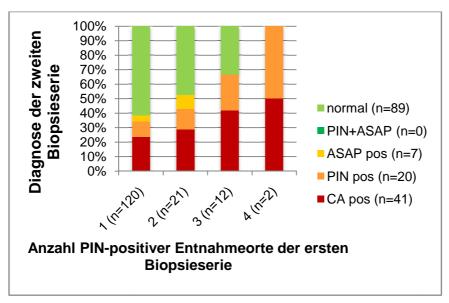


Abb. 18: Befunde der zweiten Biopsieserie aufgeschlüsselt auf die Anzahl PIN-positiver Diagnosen der ersten Biopsie.

3.7.2 Prognostische Bedeutung der PIN-Lokalisationen

Bei 184 Stanzbiopsien von 146 Patienten mit einer positiven PIN in der Erstbiopsie und mindestens einer weiteren zur Verfügung stehenden Verlaufsbiopsie konnte das Auftreten der PIN-Herde einem oder mehreren von acht Orten zugeordnet werden (Abbildung 19). Die Daten zeigen, dass es in den am UKE untersuchten Prostatastanzbiopsien keine bevorzugte Lokalisation gab. Bei 34 Stanzbiopsien dieser Patienten war der PIN-Nachweis im Apex, bei 56 Biopsien war die Basis betroffen, bei 52 Biopsien war der mediale Bereich der Prostata betroffen, und bei 42 Biopsien war ausschließlich der mediale Bereich der Basis betroffen. Auch auf eine Seitenpräferenz gab es keinen Hinweis. Ebenso zeigt sich in den Verlaufsbiopsien nach PIN in Bezug auf die Lokalisation kein besonderer Zusammenhang zum Tumorrisiko.

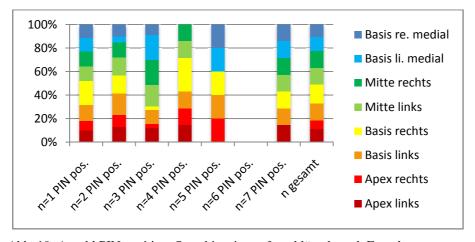


Abb. 19: Anzahl PIN-positiver Stanzbiopsien aufgeschlüsselt nach Entnahmeort.

3.7.3 Prognostische Bedeutung des Alters bei Patienten mit PIN-Nachweis

Die 157 Patienten mit PIN Nachweis in der Erstbiopsie und einer Folgebiopsie wurden nach dem Alter bei PIN-Diagnose in drei Gruppen eingeteilt: Patienten jünger als 60 Jahre, 60-70-jährige Patienten und Patienten älter als 70 Jahre. Der Vergleich der Nachweise von PIN, ASAP, ASAP und PIN und Karzinomen in der Verlaufsbiopsie der Patienten unterschiedlicher Altersgruppen sind in Tabelle 17 und Abbildung 20 dargestellt. Dabei scheint die Karzinomdiagnose nach der Diagnose PIN mit zunehmendem Alter anzusteigen. In der statistischen Auswertung ließ sich allerdings kein signifikanter Zusammenhang ermitteln. Möglicherweise ist das Phänomen auf die relativ niedrigen Fallzahlen zurückzuführen. In dieser Arbeit ergibt sich somit keine prognostische Bedeutung für den weiteren Verlauf von PIN-Läsionen in Bezug auf ein fortgeschrittenes Lebensalter.

Tabelle 17: Anzahl von Karzinom-, PIN-, ASAP-, PIN/ASAP-Diagnosen und Normalbefund in der Verlaufsbiopsie in Abhängigkeit vom Alter in der Erstdiagnose nach initialer PIN.

Folgediagnose nach PIN	Patienten (n)		Altersgruppen			
1 organizations much 1 in v	i utienten (n)	<60 (%)	60-70 (%)	>70 (%)		
Karzinom	41	15,4	28,8	31,6		
PIN	20	17,9	10,0	13,2		
ASAP	7	2,6	5,0	5,3		
PIN/ASAP	0	0,0	0,0	0,0		
Normalbefund	89	64,1	56,3	50,0		
Patienten (n)	157	39	80	38		

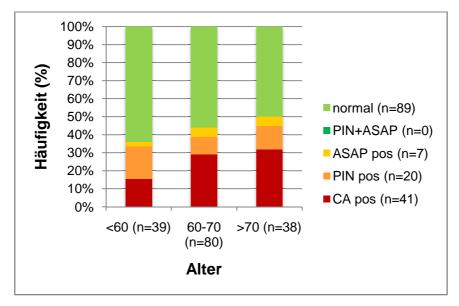


Abb. 20: Prognostische Bedeutung des Alters für PIN-, ASAP-, PIN/ASAP- und Karzinomdiagnosen und Normalbefund in der Folgebiopsie nach initialer PIN.

4 Diskussion

Die Annahme, dass die PIN eine Vorstufe des Prostatakarzinoms ist, besteht inzwischen seit vielen Jahren und viele Ergebnisse auch bezüglich genetischer, morphologischer und molekularer Eigenschaften unterstützen diese Erkenntnis. Gewandelt hat sich jedoch die Meinung zur Bedeutung der PIN. Die vorliegende Studie untersucht die Inzidenz und Bedeutung der PIN sowie ihrer Prognosefaktoren in Prostatastanzbiopsien anhand von 15190 Stanzbiopsien von insgesamt 12587 Patienten zwischen den Jahren 1995 und 2007.

Die vorliegende Studie zeichnet sich durch ein Patientenkollektiv aus, das größer ist als in anderen zu dem Thema publizierten Arbeiten. Allerdings entstanden durch den langen Zeitraum, in dem die Daten gesammelt wurden auch methodische Probleme. So variiert die Anzahl der entnommenen Stanzbiopsien zwischen 1 und 32, wobei zumeist 8 Stanzbiopsien und am zweithäufigsten 6 Stanzbiopsien untersucht wurden. Das erfüllt den gegenwärtigen Standard von 8-10 geforderten Stanzbiopsien nur bedingt. Um diesem Problem entgegenzuwirken und vergleichbare Daten zu erhalten, wurden standardisierte Berechnungen nach Anzahl der Stanzbiopsien durchgeführt. Ein weiteres grundlegendes Problem ist die variierende Qualität der Proben. Erst vor einigen Jahren eingeführte optimierte Einbettverfahren am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf haben im Vergleich zur vorherigen Verfahrensweise für eine wesentlich höhere Repräsentativität der Stanzbiopsien geführt.

Das bedeutendste Problem der PIN ist jedoch die eigentliche Diagnosestellung. Die zur Diagnosefindung geltenden Kriterien wurden 1989 von McNeal und Bostwick definiert. Sie beschreiben architektonische und zytologische Eigenschaften die das Vorliegen einer LG-PIN und einer HG-PIN unterscheiden, wobei das wichtigste Unterscheidungskriterium das Vorliegen prominenter Nukleolen ist. Es existiert jedoch keine Definition darüber, wie prominent und wie häufig Nucleoli für die Diagnosestellung sein müssen, was viel Interpretationsspielraum lässt. Auch andere Kriterien, wie zum Beispiel die Größe der Nuclei oder Dichte des Chromatins sind sehr subjektive Parameter, die stark von der Einschätzung und der Erfahrung des Pathologen abhängen. Allam et al. (1996) zeigten in einer Studie zur Interobserver-Reproduzierbarkeit der HG-PIN, dass die Unterscheidung zwischen benignem Gewebe und PIN nur durchschnittlich war, die Abgrenzung zum Karzinom dagegen besser. Um der Deutungsvielfalt Einhalt zu gebieten, wären spezifisch definierte Standardkriterien sinnvoll. Dies könnte zum Beispiel durch eine wie von Epstein vorgeschlagene festgelegte Vergrößerungsstufe bei histopathologischer Begutachtung durch das Mikroskop erfolgen, was die Interobserver-Reproduzierbarkeit garantieren und gleichzeitig vor Überdiagnostik schüt-

zen könnte. Ebenso könnten prozentuale Anteile von prominenten Nukleoli zur Diagnosestellung festgelegt werden. Das bestehende Definitionsproblem führte aufgrund der hohen Interobserver-Variabilität über die LG-PIN unter anderem auch dazu, dass diese Diagnose nicht mehr in pathologischen Befunden erwähnt wird.

In dieser Arbeit wurde ein Auftreten der isolierten PIN in Erstbiopsien von durchschnittlich 3,7% ermittelt. Die in der Literatur angegebenen Daten zur Häufigkeit der PIN in Nadelbiopsien variieren deutlich. Die Häufigkeiten liegen dabei zwischen 1,4% - 22,0%. Die mittlere Inzidenz liegt bei 7,3%. Eine Übersicht zur Inzidenz der PIN gibt Tabelle 6. Dabei gibt es keine Hinweise auf Unterschiede zwischen der Häufigkeit der PIN und der untersuchenden Institution (z.B. Universitätsklinikum, städtisches Krankenhaus, kommerzielles Labor etc.).

Die Sensitivität der Diagnosestellung am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf liegt demnach etwas unter dem Durchschnitt. Es muss dabei berücksichtigt werden, dass nur einige wenige Studien Inzidenzen um 20% angeben, die den Durchschnitt aber deutlich anheben. Technische Faktoren, die mit der Aufarbeitung der Stanzbiopsien zusammenhängen, können zur Variabilität in der Häufigkeit beitragen. Verschiedene Studien mit hoher Inzidenz der PIN verwendeten nicht standardisierte Fixativa, welche eine bessere Darstellung von Nucleoli ermöglichen. Auch das Schneiden der Prostatastanzen kann zu Problemen führen. Zu dicke Schnittpräparate nehmen weniger Färbelösung auf, was eine schlechtere Darstellbarkeit der Nucleoli nach sich ziehen kann. Zudem muss man sich vor Augen führen, dass die Inzidenzen der in der Literatur angegebenen Studien je nach untersuchter Population variieren können, abhängig davon welche Eingangskriterien für die Patienten galten. Bestimmte Umstände wie zum Beispiel höheres Alter, PSA-Screening Programme, Patienten mit gesichertem Karzinom oder Ethnie können den Werten eine andere Gewichtung geben. Epstein konstatiert, dass eine PIN-Häufigkeit von 4-8% zu erwarten ist. Deutlich höhere Inzidenzen sprechen demnach für eine Unter- oder Überdiagnostik.

Unterschiede in der Diagnosehäufigkeit von PIN lassen sich auch nach der untersuchten Anzahl der Entnahmeorte finden. Von den 15.190 Stanzserien wurden in dieser Studie zumeist 6 oder 8 verschiedene Entnahmeorte untersucht. Bei einer Standardisierung nach der Anzahl der Entnahmeorte auf <6, 6-7, 8-9 und >10 Entnahmeorte zeigt sich, dass die Häufigkeit des PIN-Nachweises mit der Zahl der untersuchten Entnahmeorte ansteigt. Die Steigerung ist dabei immer signifikant.

Dabei wird eine der Begrenzungen in der Stanzbiopsiediagnostik deutlich: Durch die Entnahme einzelner Proben ist ein Ausschluss relevanter Diagnosen der Prostata nie vollkommen
möglich. Kleine Herde von PIN oder auch Karzinomen können nicht getroffen worden sein
und somit unentdeckt bleiben. Wird mehr Gewebe durch mehr Gewebeentnahme untersucht,
steigt die Wahrscheinlichkeit doch noch einen solchen Herd zu entdecken an. Gegenwärtig
gelten 8-10 Stanzbiospien als ausreichend.

Dies legt auch nahe, dass ein Underreporting der Prävalenz der PIN in der Gesamtbevölkerung vorliegt. Nach den Ergebnissen einer nicht lange zurückliegenden Autopsiestudie, tritt PIN mit einer Häufigkeit von 8% in der dritten Lebensdekade, 23% in der vierten, 29% in der fünften, 49% in der sechsten, 53% in der siebten und 67% in der achten Dekade in einer kaukasischen Bevölkerung auf. Afro-amerikanische Männer haben mit 91% PIN in der achten Lebensdekade sogar noch höhere Inzidenzen (Epstein 2009). In Hinblick auf die Vorläuferrolle der PIN zum Prostatakarzinom verwundern diese Ergebnisse nicht. Wenn man davon ausgeht, dass nach Autopsiestudien 80% der über 70-jährigen Männer ein Prostatakarzinom aufweisen, erscheint es natürlich, dass PIN in höherem Alter mit ebenso hohen Inzidenzen vertreten ist.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass PIN in höheren Altersgruppen prozentual häufiger vertreten ist. Die ermittelten Werte in den Stanzbiopsien liegen dabei allerdings im einstelligen Bereich und sind statistisch nicht signifikant. Ebenso nimmt die Ausdehnung von PIN zu, was sich an der Anzahl PIN-positiver Stanzbiopsien zeigen lässt. Auch hier sind die Ergebnisse nicht statistisch signifikant.

Betrachtet man den Verlauf der Häufigkeit der Diagnose PIN am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf über die Jahre, lässt sich erkennen, dass sie im Laufe der Zeit angestiegen ist. Eine Gliederung der PIN-Häufigkeit in Jahresgruppen von 1995-2000, 2000-2005 und 2005-2007 und nach Anzahl der entnommenen Stanzen macht deutlich, dass die Zunahme über die Jahre nicht nur Effekt von mehr Probenentnahmen, sondern im direkten Vergleich auch eine tatsächliche Zunahme der Diagnose darstellt. So findet sich im Jahresintervall von 1995-2000 bei 8 Biopsien eine Inzidenz von 3,9% zwischen 2000-2005 von 4,4% und zwischen 2005-2007 von 8,2%. Die Ursachen für die Häufigkeitszunahme stehen wahrscheinlich im Zusammenhang mit der häufigeren Durchführung von präoperativen Stanzbiopsien bei bereits gesichertem Prostatakarzinom. Maßgeblich ist sie jedoch von der Anzahl der entnommenen Stanzbiopsien abhängig.

Die bedeutendste Frage nach dem Nachweis einer PIN ist, wie hoch das Risiko ist in Folge ein Karzinom zu entwickeln.

Noch bis vor einigen Jahren wurden, nachdem die Diagnose PIN ohne karzinomverdächtige Anteile in Prostatastanzbiopsien gestellt wurde, Folgebiopsien in halbjährlichem Abstand empfohlen und lang angelegte klinische Kontrollen mit Hilfe von digital rektaler Untersuchung, PSA-Wert Bestimmung und transrektalem Ultraschall empfohlen. Die Ansicht über die Bedeutung der PIN in Biopsien hat sich allerdings in den letzten Jahren deutlich gewandelt. Frühere Studien, vor allem der Neunziger Jahre, deuteten darauf hin, dass bei bis zu 40-50% der Patienten mit PIN im Verlauf ein Karzinom auftritt oder gleichzeitig ein Karzinom nachweisbar war. Aktuellere Studien zeigen dagegen das Auftreten von Karzinomen in etwa 20-30% der Fälle. bei der ausschließlichen Betrachtung von Studien mit 50 oder mehr Patienten liegt das Risiko eines Karzinoms nach PIN bei nur 25,3% (Epstein und Herawi 2006).

In dieser Studie liegt das Auftreten eines Karzinoms nach PIN in der ersten Verlaufsbiospie bei durchschnittlich 26,1% (n=41/157). Um die Bedeutung der PIN zu beurteilen, reicht es nicht, allein das Karzinomrisiko in Folgebiopsien zu beurteilen, sondern es bedarf des Vergleiches mit einem Kontrollkollektiv, wie hoch das Risiko nach einem Normalbefund ein Karzinom zu entwickeln ist. In dem in dieser Studie untersuchten Kontrollkollektiv lag die Inzidenz eines Karzinoms nach einem Normalbefund bei 17,7% (n=238/1344). Die ermittelten Werte sind dabei statistisch signifikant (p=0,014)

In der Literatur beschriebene Studien weisen diesbezüglich unterschiedliche Ergebnisse auf. Die durchschnittliche Häufigkeit von Karzinomen nach dem Auftreten von PIN liegt bei 24,55%, wobei die Werte zwischen 10,6% und 35,0% liegen. Im Vergleich dazu liegt die durchschnittliche Häufigkeit von Karzinomen nach einem Normalbefund bei 18,54% mit Werten zwischen 2,3% und 31,2%. Die Ergebnisse dieser Arbeit liegen damit ziemlich genau im Durchschnitt. Sie zeigen, dass Patienten mit PIN gegenüber Patienten mit Normalbefund ein nur sehr gering erhöhtes Risiko haben ein Prostatakarzinom zu entwickeln.

San Francisco et al. (2003) und Davidson et al. (1995) kamen zu dem Ergebnis, dass PIN ein erhöhtes Risiko ein Karzinom zu entwickeln bedeutete. Die Differenz in der Häufigkeit bei diesen Autoren lag dabei zum Vergleich bei 21,7% und 22%. Merrimen et al. ermittelten in einer 2009 veröffentlichten groß angelegten Studie eine Karzinomhäufigkeit von 27,5% nach PIN gegenüber 22% nach Normalbefund und kamen ebenso zu dem Ergebnis einer signifikanten Risikoerhöhung.

Die meisten neueren Studien weisen jedoch darauf hin, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Auftreten von Karzinomen in Rebiopsien nach PIN oder Normalbefund gibt (Isbarn et al. (2009), Ploussard et al. (2009), Gokden et al. (2005), Naya et al. (2004), Rabets et al. (2004), Postma et al. (2004), Steward et al. (2001), Fowler et al. (2000) und O'Dowd et al. (2000)). Die Differenz in der Häufigkeit lag dabei zwischen 0,5% und 15,9% wobei die gesunden Gewebe teilweise sogar höhere Tumorinzidenzen aufwiesen. In dieser Studie zeigte sich weiterhin, dass bei Patienten, die zwei Mal in vorausgegangenen Stanzbiopsien mindestens eine PIN hatten, in der Drittbiopsie sogar ein Risiko von 33,3% (n=2/6) für ein nachfolgendes Karzinom aufwiesen. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit der Diagnosefolge PIN und im Anschluss Normalbefund ein Risiko von 30,0% (n=6/20) für ein Folgekarzinom. Damit zeigt sich, dass der mehrfache Nachweis von PIN in Stanzbiopsien im Vergleich zum einmaligen Nachweis mit einem geringfügig erhöhten Risiko für im Verlauf entwickelte Karzinome einhergeht. Die ermittelten Ergebnisse sind jedoch nicht signifikant und sind anhand von äußerst geringen Fallzahlen in dieser sehr speziellen Fragestellung ermittelt worden.

Zur besseren Einschätzung der PIN wurden in der vorliegenden Arbeit mehrere potentielle Prognosefaktoren untersucht. Dazu gehören die Anzahl der Stanzzylinder mit PIN-Nachweis, die Lokalisation der PIN und das Alter der Patienten bei PIN-Nachweis.

Die Anzahl PIN-befallener Stanzzylinder in der Erstbiopsie erwies sich in dieser Studie nicht von prognostischer Bedeutung für die Entwicklung von Prostatakarzinomen in Folgebiopsien. Es zeigt sich, dass Patienten nach dem Nachweis von PIN in einer Stanzbiospie ein Risiko von 23,3% haben in der Folge ein Prostatakarzinom zu entwickeln. Bei PIN in zwei Biopsiezylindern liegt das Risiko bei 28,6%, bei drei Biopsien bei 41,7% und bei vier Stanzen mit PIN-Nachweis sogar bei 50%. Im Vergleich dazu liegt das Risiko nach dem Nachweis benignen Prostatagewebes in allen Stanzbiopsien ein Prostatakarzinom zu entwickeln in dieser Untersuchung bei 17,7%. In der statistischen Auswertung besteht jedoch weder im Vergleich zum Kontrollkollektiv noch untereinander ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl und dem Karzinomrisiko.

De Nunzio et al. beschrieben in einer 2009 veröffentlichten Arbeit einen Zusammenhang zwischen der Anzahl PIN-positiver Stanzbiopsien zu der Entwicklung von Prostatakarzinomen in der Folge. So zeigte sich in der Studie, dass es ab 4 für PIN positiven Stanzen ein erhöhtes Risiko gab. Aufgrund dessen lautete die Empfehlung der Arbeitsgruppe bei vier oder mehr für PIN positiven Biopsien in der ersten Biopsieserie im Abstand von sechs Monaten

eine Rebiopsie zur Verlaufskontrolle durchführen zu lassen. Da der PSA-Wert über 4ng/dl ein Einschlusskriterium der Patienten für die Studie war, sollte die Kontrolle unabhängig vom PSA-Wert erfolgen. Auch Kronz et al. kamen in einer Studie von 2001 zu ähnlichen Ergebnissen. Sie beschrieben, dass bei 1-2 Stanzen mit PIN 30,2%, bei 3 Stanzen 40% und bei mehr als 4 Stanzen mit PIN 75% der Untersuchten im Verlauf ein Prostatakarzinom entwickelten. Ebenso wiesen Abdel Khalek et al. 2004 die Anzahl PIN-positiver Stanzbiopsien als unabhängigen Prognosefaktor nach.

Diese Erkenntnis findet bereits in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie praktische Anwendung. Demnach soll nach PIN-Nachweis nur eine zeitnahe bioptische Kontrolle erfolgen, wenn mehr als drei Stanzzylinder befallen sind.

Es gibt jedoch auch einige Studien, deren Ergebnisse gegen die oben genannten sprechen.

So konnten Borboroglu et al. (2005), Kamoi et al. (2000), San Francisco et al. (2003) und Bishara et al. (2004) keine Korrelation zwischen der Anzahl der Stanzen mit PIN und dem Risiko der Folgebiopsie für Prostatakrebs feststellen.

Weitere Studien mit großer Fallzahl könnten Aufschluss über die unterschiedlichen Ergebnisse liefern.

Die Untersuchung der PIN-Lokalisationen als Prognosefaktor erbrachte keinen Hinweis auf einen besonderen Zusammenhang zum Tumorrisiko. Die zumeist acht verschiedenen betrachteten Entnahmeorte waren bei der Diagnostik der PIN etwa gleichmäßig verteilt. Im Verlauf zeigte sich keine differente Entwicklung der PIN.

Auch das Alter der Patienten bei PIN Nachweis spielte bezüglich der Entwicklung eines Karzinoms nur eine geringfügige Rolle. Von den Patienten unter 60 Jahren wiesen 15,4% in Verlaufsbiopsien ein Karzinom auf, 28,8% der Patienten zwischen 60 und 70 Jahren und 31,3% der Patienten über 70. Auch hier ließ sich in der statistischen Auswertung kein statistisch signifikanter Zusammenhang ermitteln.

Abdel-Khalek et al. kamen in einer Studie 2004 zu dem Ergebnis, dass das Alter der Patienten bei Diagnostellung ein unabhängiger Prognosefaktor ist. Dieses Ergebnis konnte laut Epstein allerdings nur von einer weiteren Studie gezeigt werden, andere Autoren wie Raviv et al. (1996), dagegen konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Verlauf der PIN feststellen.

Die isolierte PIN bedarf keiner Therapie, da sie nicht zwangsläufig mit einem invasiven Karzinom einhergehen muss. Jedoch birgt die Diagnose ein im Vergleich zu gesundem

Gewebe leicht erhöhtes Risiko im Verlauf ein Karzinom zu entwickeln. In dieser Studie stellte sich keiner der drei untersuchten Prognosefaktoren (Anzahl der PIN-positiven Biopsien, Alter, Lokalisation) in Zusammenhang mit einem erhöhten Karzinomrisiko dar, wobei viele andere Studien einen Zusammenhang bezüglich der Anzahl der für PIN positiven Biopsien nachweisen konnten. Da alle anderen bis jetzt untersuchten klinischen Parameter keinen Hinweis auf Veränderung durch eine PIN erbrachten, könnten zukünftige Studien Aufschluss über molekulare und genetische Faktoren geben, die bei der Unterscheidung helfen können, ob Männer mit PIN ein invasives Karzinom entwickeln werden, oder nicht. Weitere großangelegte Studien könnten ermitteln, ob nach der Diagnose PIN in Stanzbiopsien routinemäßig Folgebiopsien erfolgen sollten und wenn ja, in welchen zeitlichen Abstand und wie oft.

Eine einheitliche Aufarbeitung der histologischen Schnitte und eine genauere Definition der PIN könnte zu einer international besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse beitragen.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Die High-Grade PIN ist nachgewiesenermaßen Vorstufe des invasiven Prostatakarzinoms und damit seit vielen Jahren Gegenstand intensiver Forschung bezüglich Häufigkeit, Prognose und klinischer Konsequenz. In dieser Arbeit wird anhand der zwischen 1995 und 2007 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf untersuchten Prostatastanzbiopsien das Auftreten der PIN im zeitlichen Verlauf auf Auftreten und Assoziation mit dem Prostatakarzinom untersucht und die daraus resultierende Bedeutung der PIN dargestellt. Zudem werden prognostische Faktoren im Zusammenhang mit dem Auftreten der PIN diskutiert.

Material und Methoden: Als Grundlage dieser Arbeit dienen die bereits anonymisierten pathologischen und urologischen Daten von insgesamt 15.190 Prostatastanzbiopsien von 12.587Patienten, die in eine Datenbank eingegeben wurden. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software JMP 8.0 (SAS Institute Inc, NC, USA). Zur Ermittlung statistischer Zusammenhänge wurde der Chi-Quadrat-Test (Likelihood) angewendet. Die untersuchten Kriterien waren die Inzidenz von PIN-, Karzinom, ASAP, PIN und ASAP und normalem Gewebe, der Verlauf der PIN-Häufigkeit im untersuchten Zeitraum von 1995-2007, Lokalisation der PIN, Bedeutung des Alters und Prognose nach PIN-Nachweis bezüglich Anzahl PIN-positiver Stanzbiopsien, Lokalisation und Alter. Die gewonnenen Daten wurden mit Angaben aus der Literatur verglichen.

Ergebnisse: Die Inzidenz der PIN in der vorliegenden Arbeit liegt bei durchschnittlich 3,7%. Es wurden zumeist 8 und am zweithäufigsten 6 verschiedene Entnahmeorte untersucht. In der Standardisierung nach Anzahl der Entnahmeorte zeigte sich ein Anstieg der Nachweishäufigkeit mit zunehmender Zahl der Biopsien. Die Betrachtung der PIN Häufigkeit im Verlauf von 1995-2007 zeigte eine Zunahme der Diagnosehäufigkeit von initial 1,9% zu 8,5% 2007. Unter Berücksichtigung der Anzahl der entnommenen Proben zeichnete sich der gleiche Trend ab. Bei 8 Entnahmeorten stieg die Häufigkeit von 3,9% (1995-2000) über 4,4% (2000-2005) auf 8,2% (2005-2007). Der Häufigkeitsanstieg war vergleichbar <8 und >8 Entnahmeorten.

Insgesamt wurden in 596 der 15.190 Stanzserien (3,9%) eine PIN gefunden. Die Detektionsrate stieg dabei mit der Anzahl der durchgeführten Biospieserien, bei Erstbiosie lag sie bei 3,7%, in Zweitbiopsien bei 4,4% und in Drittbiopsien bei 6,0%. Die Lokalisation der PIN zeigte geringfügige Unterschiede und erwies sich nicht als prognostischer Faktor. Es

konnte gezeigt werden, dass Inzidenz und Ausdehnung der PIN mit dem Alter zunehmen. Allerdings hatte das Alter keinen Einfluss auf die Prognose.

Patienten mit PIN in der Erstdiagnose hatten ein Risiko von 26,1% in der Folgebiopsie ein Karzinom zu entwickeln. Im Vergleich dazu lag das Risiko nach Normalbefund bei 17,7%. Das Risiko stieg nach zweimaliger PIN-Diagnose in aufeinanderfolgenden Stanzserien auf 33,3% an. Auch nach PIN in der Erstbiopsie und Normalbefund in der Zweitbiopsie lag der Karzinomanteil erhöht bei 30,0%. Das Risiko ein Karzinom zu entwickeln ist nach Diagnose einer PIN ist im Vergleich zum Normalgewebe signifikant erhöht.

Keiner der untersuchten klinischen Faktoren (Anzahl PIN-positiver Stanzbiopsien, Alter und Lokalisation) konnte als unabhängiger Prognosefaktor für ein Prostatakarzinom ausfindig gemacht werden.

Schlussfolgerung: Die Inzidenz der PIN in dieser Arbeit liegt im unteren Durchschnittsbereich. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Patienten mit PIN im Vergleich zu Patienten mit normalem Prostatagewebe in Erstbiopsie ein nur gering erhöhtes Risiko ein Prostatakarzinom zu entwickeln haben. Die Anzahl PIN-positiver Biopsien, die Lokalisation der PIN und das Alter bei Erstdiagnose haben keinen Einfluss auf die Entwicklung der PIN. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Diagnose zu gewährleisten, wäre eine einheitliche Aufarbeitung der histologischen Schnitte sowie eine genauere Definition der PIN wünschenswert.

6 Literaturverzeichnis

Abdel-Khalek M, El Baz M, Ibrahiem H (2004) Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model. BJU Int. 94:528.

Allam CK, Bostwick DG, Hayes JA, Upton MP, Wade GG, Domanowski GF (1996) Interobserver variability in the diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. Mod Pathol. 9:742.

Altwein JE, Mohandessi B (2001) Das fortgeschrittene Prostatakarzinom Endokrine Manipulation und Chemotherapie. Der Urologe B. 41(4)386-401.

American Joint Committee on Cancer (2009) Prostate Cancer Staging 7th edition [Online im Internet] URL:

http://www.cancerstaging.org/staging/posters/prostate8.5x11.pdf [Stand 28.06.2011, 17:00Uhr].

Berner A, Danielsen HE, Pettersen EO, Fosså SD, Reith A, Nesland JM. (1993) DNA distribution in the prostate. Normal gland, benign and premalignant lesions, and subsequent adenocarcinomas. Anal Quant Cytol Histol. 15(4):247-252.

Bill-Axelson A,Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE (2005) Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. N Engl J Med. 12; 352(19):1977-1984.

Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE (2008) Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting in Localized Prostate Cancer: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial. J Natl Cancer Inst. 20; 100(16): 1144–1154.

Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI (2004) High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. Am J Surg Pathol. 28:629.

Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL (2000) Extensive Repeat Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy in Patients with Previous benign Sextant Biopsies. J Urol. 163(1):158.

Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling CL (2001) Repeat Biopsy Strategy in Patients with Atypical Small Acinar Proliferation or High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Initial Prostate Needle Biopsy. J Urol. 166(3):866-870.

Bostwick DG, Brawer MK (1987) Prostatic Intra-Epithelial Neoplasia and early Invasion in Prostate Cancer. 57:788-794.

Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS (1993) Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Hum Pathol. 24(3):298-310.

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

Bostwick DG, Steiner MS (2003) Prostatic intraepithelial Neoplasia In: Prostate Cancer Science and Clinical Practice, Elsevier. 35-43.

Bostwick DG, Qian J (2004) High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Mod Pathol. 17:360-379.

Bostwick DG, Meiers I (2008) Neoplasms of the Prostate in: Urologic Surgical Pathology (second edition). Bostwick DG, Cheng L (Hrsg.), Elsevier. 444-462.

Bostwick DG, Kochar P,Hossain D, Hull D, Weber D, Qian J (2009) High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Atypical Small Acinar Proloferation are Significant Cancer Risk Factors: Follow-Up Study of 1,476 Cases: 2075. J Urol. 181(4):752.

Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE, Nagle RB, Lange PH (1991) Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. J Urol. 38(2). 103-107.

Brawn PN (1982) Adenosis of the prostate: a dysplastic lesion that can be confused with prostate adenocarcinoma. Cancer. 49:826.

Breslow N et al. (1977) Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas.

The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. Int J Cancer. 20(5):680-688C.

Börgermann C, H. Rübben (2006): Früherkennung des Prostatakarzinoms. Dt Ärztebl. 103(37):2399-2406. [Online im Internet] URL:

http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=suche&p=fr%FCherkennung+des+prostatakarzinoms+2006&id=52727

[Stand: 07.08.2011, 9:30Uhr].

Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC (1992) Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA. 267(16):2215–2220.

Carver BS, Bozeman CB, Simoneaux WJ, Vanable DD, Kattan MW, Eastham JA (2004) Race is not a Predictor of Prostate Cancer Detection on Repeat Prostate Biopsy. J Urol. 172(5, Part 1 of 2):1853-1855.

Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, Siroky M, Stilmant M (1995) Prostatic Intraepithelial Neoplasia is Risk Factor for Adenocarcinoma: Predictive Accuracy in Needle Biopsies. J Urol. 154(4):1295-1299.

De Nunzio C, Trucchi A, Miano R, Stoppacciaro A, Fattahi H, Cicione A, Tubaro A (2009) The Number of Cores Positive for High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Initial Biopsy is Associated With Prostate Cancer on Second Biopsy. J Urol. 181(3):1069-1075.

Delongchamps NB, Singh A & Hass GP (2006) The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. Cancer Control. 13:158–168.

Deras I, Aubin S, Blasé A, Day JR, Koo S, Partin AW, Ellis W, Marks L, Fradet Y, Rittenhouse H, Groskopf J (2008) PCA3: A Molecular Urine Assay for Predicting Prostate Biopsy Outcome. J Urol. 179(4):1587-1592.

Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, McNeal JE, Sesterhenn IA, Troncoso P, Wheeler TM (1995) Interobserver Reproducibility in the Diagnosis of Prostatic Intraepithelial Neoplasia. Am J Surg Path. 19 (8):873-886.

Epstein J, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL and the ISUP Grading Committee (2005) The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Path. 29(9):1228-1242.

Epstein J, Herawi M (2006) Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. J Urol. 175:820-824.

Epstein J (2009) Precursor lesions to prostatic adenocarcinoma. Virchows Arch. 454:1-16.

Epstein J (2010) An Update of the Gleason Grading System. J Urol. 183:433-440.

Fowler JE, 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. 91:1291.

Girasole CR, Cookson MS, Putzi MJ, Chang SS, Smith JA Jr, Wells N, Oppenheimer JR, Shappell SB (2006) Significance of Atypical and Suspicious Small Acinar Proliferations, and High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Prostate Biopsy: Implications for Cancer Detection and Biopsy Strategy. J Urol. 175(3):929-933.

Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA (2005) High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as a risk factor for detection of adenocarcinoma current level risk of population. Urology. 65:538.

Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Abbou CC, Remzi M, Tinzl M, Feyerabend S, Stillebroer AB, van Gils MP, Schalken JA (2008) Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. Eur Urol. 54(5):1081-1088.

Hautmann R, Huland H (2006) Urologie. 3. Auflage, Springer, 235.

Helpap B (1980) The biological significance of atypical hyperplasia of the prostate. Virchows Arch A. 387:307.

Helpap B, Egevad L (2007) Die Wertigkeit des 2005 modifizierten Gleason-Gradings in der urologischen Diagnostik von Prostatakarzinomen. Urologe A, Springer Berlin. 46(1):59-62.

Herawi M, Kahane H, Cavallo C, Epstein JI (2006) Risk of Prostate Cancer on First Re-Biopsy Within 1 Year Following a Diagnosis of High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia is Related to the Number of Cores Sampled. J Urol. 175(1):121-124.

Hessels D, Schalken JA (2009) The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. Nat Res Urol. 6(5):255-261.

Hugosson J, Aus G, Bergdahl C, Bergdahl S (1995) Prostate Cancer Mortality in Patients Surviving More Than 10 Years After Diagnosis, J Urol. 154(6):2115-2117.

Huland H (2000) Therapieoptionen für das frühe Prostatakarzinom. Dt. Ärzteblatt. 97(33):A2163-2167.

Isbarn H, Porter CR, Karakiewicz PI, Traver M, Woodruff T, Capitanio U, Jeldres C, Tang K, Ahyai SA, Chun FK, Budaus L, Salomon G, Schlomm T, Haese A, Steuber T, Heinzer H, Huland H, Graefen M (2009) High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN) on Initial Prostate Biopsy is not a Risk Factor for Prostate Cancer at Repeat Biopsy: 1819. J Urol. 181(4) Supplement 1:656.

Jäger T, Rübben H, Börgermann C (2007) Differential therapy of prostate cancer. Internist. 48(12): 1382-1387.

Jiang Z, Woda BA, Yang XJ (2002) Alpha-Methylacyl Coenzyme A Racemase as a Marker for Prostate Cancer. JAMA. 287(23):3080-3081.

Jiang Z, Woda BA, Wu CL, Yang XJ (2004) Discovery and clinical application of a novel prostate cancer marker: Alpha-Methylacyl CoA Racemase (P504S). Am J Clin Pathol. 122:275–289.

Kamoi K, Troncoso P, Babaian RJ (2000) Strategy for repeat biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. J Urol. 163:819.

Kastendieck H (1980) Correlations between atypical hyperplasia and carcinoma of the prostate. Pathol Res Pract. 169:366.

Keetch DW, Humphrey P, Stahl D, Smith DS⁷ Catalona WJ (1995) Morphometric Analysis and Clinical Followup of Isolated Prostatic Intraepithelial Neoplasia in Needle Biopsy of the Prostate. J Urol. 154 (2): 347-351.

Köllermann J, Erbersdobler A, Sauter G (2007) Prostatakarzinom, Pathologie In: Praxis der Urologie Band 2, Thieme, 149.

Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JI (2001) Predicting Cancer Following a Diagnosis of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Needle Biopsy: Data on Men With More Than One Follow-Up Biopsy. Am J Surg Path. 25(8):1079-1085.

Kunju LP, Mehra R, Snyder M, Shah RB. (2006) Prostate specific Antigene, High-molecular weight cytokeratin (clone 34betaE12-antibody) and/ or p63: an optimal immunohistochemical panel to distinguish poorly differentiated prostate adenocarcinoma from urothelial carcinoma. Am J Clin Pathol. 125:675-681.

Kwiatkowski M, Mijuskovic B, Bubendorf L, Stamm B, Lehmann K, Recker F (2008) Significance of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Atypical Foci Suspicious for Carcinoma in the Screening Population in the first an second Round of Screening: 2082. J Urol. 179(4):717.

Langer JE, Rovner ES, Coleman BG, Yin D, Arger PH, Malkowicz SB, Nisenbaum HL, Rowling SE, Tomaszewski JE, Wein AJ (1996) Strategy for Repeat Biopsy of Patients with Prostatic Intraepithelial Neoplasia Detected by Prostate Needle Biopsy. J Urol. 155(1):228-231.

Lefkowitz GK, Taneja SS, Brown J, Melamed J, Lepor H (2002) Followup Interval Prostate Biopsy 3 Years After Diagnosis of High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia is Associated With High Likelihood of Prostate Cancer, Independent of Change in Prostate Specific Antigen Levels. J Urol. 168(4, Part 1 of 2):1415-1418.

Macfarlane MT (2006) Chapter 22 Prostate Cancer In: Urology (4th Edition) Lippincott Williams & Wilkins. 147.

McNeal JE (1965) Morphogenesis of Prostatic Carcinoma. Cancer. 18:1659-1666.

McNeal JE (1981) Normal and pathologic anatomy of the prostate. Urology. 17(3): 11-16.

McNeal JE, Bostwick DG (1986) Intraductal Dysplasia: A Premalignant Lesion of the Prostate. Hum Pathol. 17:64-71.

Merrimen JL, Jones GA, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR (2009) Multifocal High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia is a Significant Risk Factor for Prostatic Adenocarcinoma. J Urol. 182(2):485-490.

Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP (1991) The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. Cancer. 67(12):2949-2958.

Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HAG, Kaufman RP Jr, Mian BM (2005) Prognostic Significance of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Atypical Small Acinar Proliferation in the contemporary Era. J Urol. 173(1):70-72.

Mostofi FK, Sesterhenn I, Sobin LH (1980) Histological typing of prostate tumors. In: International histological classification of tumors, no. 22. Geneva: World Health Organization. Naya Y, Ayala AG, Tamboli P, Babaian RJ (2004) Can the number of cores with high-grade prostate intraepithelial neoplasia predict cancer in men who undergo repeat biopsy? J Urol. 63:503.

O'Dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW (2000) Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. J Urol. 55(4):553-559.

Park S, Shinohara K, Grossfeld GD, Carroll PR (2001) Prostate Cancer Detection in Men with Prior High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia or Atypical Prostate Biopsy. J Urol. 165(5):1409-1414.

Partin AW, Kattan MW, Subong ENP et al. (1997) Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer: A multi-institutional update. JAMA. 277:1445–1451.

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. 366:643–648.

Ploussard G, Plennevaux G, Allory Y, Salomon L, Azoulay S, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, de la Taille A (2009) Are PIN and ASAP diagnosed on Extended Prostate Biopsy Associated with same Risk of Prostate Cancer on Rebiopsies?: 2076. J Urol. 181(4):752-753.

Postma R, Roobol M, Schroder FH, van der Kwast TH (2004) Lesions predictive for prostate cancer in a screened population: first and second screening round findings. Prostate. 61:260.

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.

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.

Rabets JC, Jones JS, Patel A, Zippe C (2004) Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. J Urol. 172:94.

Raviv G, Janssen T, Zlotta Ar, Descamps F, Verhest A, Schulman CC (1996) Prostatic intraepithelial neoplasia: influence of clinical and pathological data on the detection of prostate cancer J Urol. 156(3): 1050-1054.

Reynard J, Brewster S, Biers S (2009) Urological Neoplasia. In: Oxford handbook of urology 2nd ed. Oxford, New York, Oxford University Press. 276-338.

Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt (2007) Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 36: Prostataerkrankungen.

[Online im Internet]

URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/ren4T3cctjHcA/PDF/20Vo4CXYDBpeQ_34.pdf [Stand: 26.07.2011, 14:30Uhr].

Robert Koch-Institut (2010) Krebs in Deutschland 2005/06 Häufigkeiten und Trends. [Online im Internet]

URL: http://www.rki.de/cln_110/nn_203956/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung /GBEDownloadsB/KID2010,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2010.pdf [Stand: 30.06.2011 15:30Uhr].

Rübben H, Börgermann C, Chun FKH, Fornara P, Fröhner M, Graefen M, Haese A, Haemmerer P, Heine K, Huland H, Köllermann J, Loertzer H, Lumboldt J, Miller K, Rübben H, Schlomm T, Schostak M, Schrader M, Schwarz R, Semjonow A, Wagner S, Wirth M, Wolff JM (2009) Prostatakarzinom in Uroonkologie, 5. Auflage, Springer, Heidelberg. 485-601.

San Francisco IF, Olumi AF, Kao J, Rosen S, DeWolf WC (2003) Clinical management of prostatic intraepithelial neoplasia as diagnosed by extended needle biopsies. BJU Int. 91:350.

Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Deho F, Maga T, Zanoni M, Riva M, Sangalli M, Nava L, Mazzoccoli B, Freschi M Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F (2008) Initial Extended Transrectal Prostate Biopsy-Are More Prostate Cancers Detected With 18 Cores Than With 12 Cores?. J Urol 179(4):1327-1331.

Shepherd D, Keetch DW, Humphrey PA, Smith DS, Stahl D (1996) Repeat biopsy strategy in men with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. J Urol. 156(2):460-462.

Stahl D, Keetch D, Smith D, Humphrey PA (1994) Isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needel biopsy as a marker for detection of adenocarcinoma on re-biopsy. Mod Pathol. 84A.

Stamey TA, Yang N, Hay AR (1987) Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med. 317:909.

Steward CS, Leibovic BC, Weaver AL, Lieber MM (2001) Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. J Urol. 166:86.

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

Thompson IM, Lucia MS, Redman MW, Darke A, La Rosa FG, Parnes HL, Lippman SM, Coltman CA (2007) Finasteride Decreases the Risk of Prostatic Intraepithelial Neoplasia. J Urol. 178(1):107-110.

Troncoso B, Babaian RJ, Ro JY, Grignon DJ, von Eschenbach AC, Ayala AG (1989) Prostatic intraepithelial neoplasia and invasive prostatic adenocarcinoma in cystoprostatectomy specimens. Urology. 34: 52-56.

Tunn UW, Bruchovsky N, Renneberg H, Wolff JM, Kurek R (2000) Intermittierende Androgendeprivation. Der Urologe A. 39(1):9-13.

Walsh PC, Partin AW, Epstein JI (1994) Cancer contol and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. J Urol. 152(2):1831-1836.

Weinstein MH, Epstein JI (1993) Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. Hum Pathol. 24(6):624-629.

Weißenbach L, Schnell D (2007) Watchful Waiting und Active Surveillance Überwachungsstrategien beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ohne aggressive Tumoranteile , Stiftung Männergesundheit [Online im Internet] URL:

http://www.stiftung-maennergesundheit.de/fileadmin/user_upload/PDF/projekte_03-download2.pdf [Stand 29.06.2010 10:00Uhr].

Wirth M, Weißenbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, Fröhner M, Hinkelbein W, Miller K, Rübben H, Wiegel T, Wolff J, Wörmann B (2009)

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der Verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. [Online im Internet]

URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022-OL-1_S3_Prostatakarzinom _Langfassung_V1-03.pdf

[Stand 30.06.2011 12:10Uhr].

Yanke BV, Salzhauer EW, Colon I (2006) Is Race a Positive Predictor of Cancer on Repeat Prostate Biopsy?. J Urol. 176(3):1114-1117.

Zhou M, Chinnayian AM, Kleer CG, Lucas PC, Rubin MA (2002) Alpha Methylacyl CoA Racemase A Novel Tumormarker Overexpressed in Several Human Cancers and Their Precursor Lesions. Am J Surg Path. 26(7):926-931.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1

Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (2002) Carcinoma of the Prostate. In: Adult and pediatric Urology 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 1485 From Bostwick DG (1998) What is the clinical significance of high-grade PIN? Contemp Urol. 43.

Abbildung 2

Wirth M, Weißenbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, Fröhner M, Hinkelbein W, Miller K, Rübben H, Wiegel T, Wolff J, Wörmann B (2009)

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., Deutsche Krebshilfe e.V. [Online im Internet]

 $\label{lem:url:http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022-OL-l_S3_Prostatakarzinom_Langfassung_V1-03.pdf$

[Stand 30.06.2011 12:10Uhr].

Abbildung 3

Reynard J, Brewster S, Biers S (2009) Urological Neoplasia: Pathology and Molecular Biology. In: Oxford handbook of urology. 2nd ed. Oxford, New York, Oxford University Press. 303.

Abbildung 4

Epstein J, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL and the ISUP Grading Committee (2005) The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Path. 29(9):1228-1242.

8 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

9 Abkürzungsverzeichnis und Fremdwörter

ASAP Atypical small acinar proliferation - Atypische azinäre Proliferation

AMACR A-methylacyl-CoA-Racemase

BPH Benigne Prostatahyperplasie
DRU Digital rektale Untersuchung

ELISA Enzyme-linked-Immuno-sorbent Assay

Gy Gray – Maßeinheit für die Energiedosis von ionisierenden Strahlen

LH Luteinisierendes Hormon

PIN Prostatische intraepitheliale Neoplasie, auf das Epithel begrenzte Vorstufe des

Prostatakarzinoms, prostatic intraepithelial neoplasia

LG-PIN Low Grade PIN, prostatische Intraepitheliale Neoplasie niedriger Malignität

HG-PIN High Grade PIN, prostatische Intraepitheliale Neoplasie höherer Malignität

MRT Magnetresonanztomografie

PSA Prostata spezifisches Antigen

TNM Tumor Node Metastasis, internationales System zur Klassifizierung von

Tumoren

TURP Transurethrale Resektion der Prostata

UKE Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

10 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. G. Sauter für die Anregungen, Hilfsbereitschaft und Geduld bei der Betreuung meiner Doktorarbeit, die er mir trotz seiner Belastung in Klinik und Forschung entgegenbrachte.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. rer. nat P. Tennstedt für die statistische Beratung und seinen Einsatz auch noch über den Wechsel des Instituts hinaus.

Ohne die uneingeschränkte Unterstützung meiner lieben Eltern sowie meiner Geschwister, meiner Schwiegereltern und meiner Schwägerin und Schwager wäre mein Studium und diese Dissertation nicht möglich gewesen. Vielen Dank für eure Unterstützung während meines gesamten Studiums!

Danke an Claudia und Elvin für fast sieben tolle Studienjahre. Ihr wart mir eine große Hilfe und Motivation.

Danke an Sandra für die stets offene Tür und an Birte für die Verständnisprüfung und Korrektur.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann Matthias. Ich danke dir von ganzem Herzen für deine unermüdliche Unterstützung, Liebe und Motivation.

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

(Elena Schattauer)