

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Genetische Veränderungen an
primären Prostatakarzinom-Biopsien
in Korrelation zum klinischen
Verlauf**

Steiner T, Braunsdorf A

Burkhardt F, Janitzky V, Junker K

Schubert J

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 2002; 9 (2) (Ausgabe
für Schweiz), 5-9*

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 2002; 9 (2) (Ausgabe
für Österreich), 7-11*

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

GENETISCHE VERÄNDERUNGEN AN PRIMÄREN PROSTATAKARZINOM-BIOPSIEN IN KORRELATION ZUM KLINISCHEN VERLAUF

GENETISCHE VERÄNDERUNGEN AN PRIMÄREN PROSTATAKARZINOM-BIOPSIEN IN KORRELATION ZUM KLINISCHEN VERLAUF

Summary

The genetic changes which are responsible for development and progression of prostate cancer haven't been fully understood until now. The aim of this retrospective study was to identify genetic aberrations in paraffin embedded tumor tissue from primary prostate cancer core biopsies and to correlate these data to clinical outcome of the patients.

Therefore tumor areas in 28 core biopsies of the prostate were marked. After DNA isolation comparative genomic hybridization (CGH) was performed according to standard protocols. Clinical data of the patients were assessed. Mean follow-up was 36 months, all patients received hormone treatment for prostate cancer. 11 / 28 patients (39 %) showed progression of the disease. In 25 / 28 (88 %) of the

tumor samples genetic aberrations were identified. Overall 4.8 genetic changes per tumor were found, the ratio losses / gains was 1.3 / 1. The following chromosomal aberrations were found: loss: -6q in 40 %; -8p in 32 %; -16q in 21 %; -18q in 21 %; gain +8q in 32 %; +17 in 43 %. According to clinical course of disease gain in 8q shows significant correlation with progressive disease within the follow-up (64 % vs. 12 %; $p = 0,0001$). In tumor biopsies of patients without and with progression 3.8 and 5.3 genetic aberrations per tumor were detected, respectively.

Our results show, that genetic aberrations in chromosome 6q, 8, 16q, 17 and 18q can be found frequently in prostate cancers. Tumors with unfavorable clinical outcome demonstrate high genetic instability already in the core biopsy before hormone treatment.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß Veränderungen der Chromosomen 6q, 8, 16q, 17 und 18q regelmäßig beim Prostatakarzinom auftreten. Karzinome mit klinisch ungünstigem Verlauf weisen bereits in der primären Biopsie eine hohe genetische Instabilität auf.

EINLEITUNG

Im Jahre 1995 erkrankten in Deutschland etwa 20.000 Männer an einem Prostatakarzinom und etwa ein Drittel dieser Patienten verstarb an dem Tumor. Das Prostatakarzinom war damit der zweithäufigste Tumor des Mannes in Deutschland [1]. Nach neueren populärwissenschaftlichen Angaben, basierend auf dem saarländischen Krebsregister (Daten des Jahres 1998), wird abgeleitet, daß dieses Malignom nunmehr mit 18,7 % aller Tumor Neuerkrankungen das häufigste Tumorleiden des Mannes in Deutschland darstellt.

Die genetischen Aberrationen, welche zur Entwicklung eines Prostatakarzinoms beitragen, sind noch weitgehend unklar. Konventionelle zytogenetische Techniken waren in ihrer Aussagekraft erheblich durch aufwendige Methoden zur Kultivierung von Prostatakarzinomzellen limitiert. Einen weiteren Nachteil stellte die Tatsache dar, daß bei Etablierung von Zellkulturen keine Sicherheit bestand, ob es sich um repräsentative Tumorzellen handelte [2]. Innerhalb der letzten 15 Jahre wurden neue molekulargenetische Methoden wie die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und die vergleichende genomische Hybridisierung (CGH) entwickelt, die eine genetische Charakterisierung des Prostatakarzinoms ermöglichen [3]. Mittels CGH, welche erstmals 1992 durch Kallioniemi und Mitarbeiter beschrieben wurde [4], konnten verschiedene genetische Veränderungen identifiziert werden. Die Methode

ZUSAMMENFASSUNG

Die der Entstehung des Prostatakarzinoms zugrundeliegenden bzw. mit einem Progreß vergesellschafteten genetischen Veränderungen sind noch weitgehend unbekannt. Ziel der vorliegenden retrospektiven Untersuchung war die Erfassung genetischer Aberrationen an paraffineingebettetem Material primärer Prostatakarzinom-Biopsien und die Korrelation der Daten zum klinischen Verlauf.

In 28 karzinomtragenden primären Prostatabiopsien wurden die Tumoreale gekennzeichnet. Nach Dissektion der Tumorzellen wurden die Proben mittels „comparative genomic hybridization“ (CGH) analysiert. Daten zum klinischen Verlauf der Patienten wurden erfaßt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 36

Monate, alle Patienten wurden hormonablativ behandelt. 11 Patienten (39 %) wiesen unter laufender Therapie einen Tumorprogreß auf. In 25 (88 %) der 28 untersuchten Tumoreale konnten genetische Aberrationen detektiert werden, im Mittel fanden wir 4,8 Aberrationen je Tumor. Das Verhältnis Verlust / Zugewinn betrug 1,3 / 1. Folgende chromosomale Veränderungen wurden häufig festgestellt: Verluste von 6q in 40 %; von 8p in 32 %; von 16q in 21 %; von 18q in 21 %; Zugewinne von 8q in 32 %; von 17 in 43 %. In Korrelation zum klinischen Verlauf fand sich ein Zugewinn von 8q signifikant häufiger bei Patienten, welche im Beobachtungszeitraum einen Tumorprogreß entwickelten (64 % vs. 12 %; $p = 0,0001$). In der primären Tumorbiopsie waren bei progredienten Patienten im Mittel 5,3, bei Patienten ohne Tumorprogreß 3,8 Aberrationen je Tumor nachzuweisen.

bietet die Möglichkeit, in einem Untersuchungsgang Zugewinne und Verluste über das gesamte Genom zu erfassen, auch kann Paraffin-eingebettetes Material aufgearbeitet werden [5].

In der vorliegenden Untersuchung sollte die Frage bearbeitet werden, ob im Tumormaterial prätherapeutischer Prostatabiopsien nachgewiesene genetische Veränderungen Korrelationen zum klinischen Verlauf aufweisen. Bisherige Studien hatten prinzipiell genetische Aberrationen des Prostatakarzinoms (unbehandelt bzw. bei Progression unter Hormontherapie) beschrieben [6] bzw. Korrelationen zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Tumorrezidivs nach Radikaloperation evaluiert [7].

MATERIAL UND METHODIK

Es wurden die klinischen Daten zum Primärstaging und Verlauf von Patienten erfaßt, bei denen 1993/94 bioptisch ein Prostatakarzinom gesichert worden war. Die Biopsien waren von verschiedenen regionalen urologischen Fachärzten gewonnen worden. Abhängig vom klinischen Befund variierte die Anzahl der gewonnenen Biopsiezylinder zwischen 1 und 6. Alle Patienten waren hormonablativ behandelt worden. Die Entscheidung zur Hormontherapie war entweder durch ein zum Diagnosezeitpunkt fortgeschrittenes Tumoreiden begründet oder aufgrund des Patientenalters bzw. bestehender Begleiterkrankungen getroffen worden. Das Ausmaß des erfolgten Tumorstagings nach Diagnosestellung war abhängig von der klinischen Gesamtsituation, dementsprechend war nur für einen Teil der Patienten eine exakte Erfassung des TNM-Stadiums möglich. Als Kriterium für das Ansprechen auf die Hormontherapie diente ein PSA-Abfall in den Normbereich. Als Krankheitsprogreß wurde ein erneuter PSA-Anstieg, das

Neuaufreten von Metastasen bzw. eine Obstruktion sub- und supra-vesikal durch lokale Progression gewertet. Therapeutisches Korrelat war hierbei die Umstellung der Hormontherapie bzw. der Einsatz weiterer therapeutischer Optionen durch den behandelnden Urologen / die Urologin.

Zur Durchführung der CGH wurden Tumorzellen nach Kennzeichnung durch einen Pathologen aus Paraffin-

schnitten disseziert. Für die Tumoreale wurde ein Grading nach Helpap erhoben, ein Grading nach Gleason erfolgte nicht. Aus technischen Gründen wurden nur solche Biopsiezylinder ausgewählt, in denen ausreichend Tumorgewebe für eine suffiziente weitere Aufarbeitung erfaßt war. Die DNA wurde mittels eines kommerziell erhältlichen Kits (Qiagen) extrahiert. Kontroll-DNA wurde aus peripheren Blutzellen eines gesunden Probanden gewon-

Abbildung 1: Prinzip der vergleichenden genomischen Hybridisierung (CGH), Einzelheiten siehe Text.

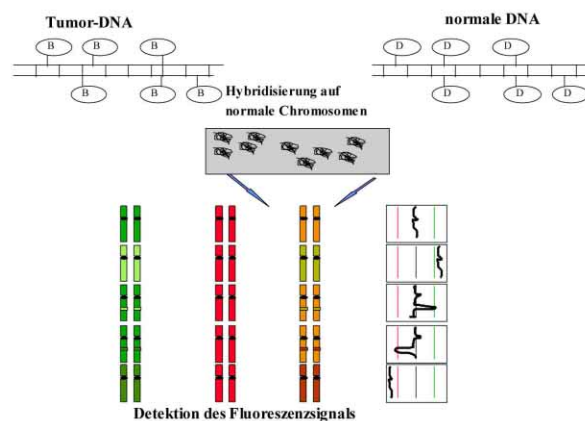
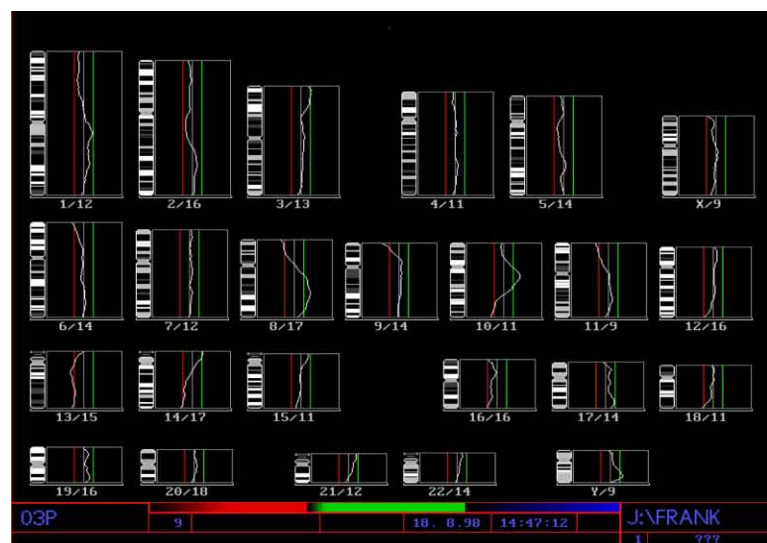


Abbildung 2: CGH-Profil eines Patienten, welcher im Nachbeobachtungszeitraum von 36 Monaten einen Tumorprogreß entwickelte; Beachte den Zugewinn 8q.



nen. Nach Amplifikation der DNA (DOP-PCR) wurde die Tumor-DNA mit Biotin-16dUTP, die Kontroll-DNA mit Digoxigenin-11dUTP markiert. Nachfolgend wurden je 1 µg der Tumor- bzw. Kontroll-DNA mit 50 µg Cot-1 DNA bei 37°C für 48 Stunden auf normale Metaphasen hybridisiert. Die Darstellung der hybridisierten Tumor- bzw. Normal-DNA erfolgte mit Avidin-FITC und Anti-Digoxigenin-Rhodamine. Zur

Gegenfärbung der Chromosomen wurde DAPI-Antifade eingesetzt (vgl. Abb. 1). Je Fall wurden 15 Metaphasen analysiert. Hierzu wurden ein Fluoreszenzmikroskop (Axioplan 2, Zeiss) mit CCD-Kamera und ein automatisches Bildanalysesystem (Metasystems) verwendet. Die statistische Auswertung der Daten wurde nach dem χ^2 -Test, dem exakten Test nach Fischer bzw. dem U-Test vorgenommen. Aufgrund der relativ klei-

nen Patientengruppen legten wir ein Signifikanzniveau von $p < 0,01$ fest.

ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 28 Prostatabiopsien aufgearbeitet. Die retrospektive Planung der Studie erlaubte es, neben den Daten zum primären

Tabelle 1: Bei den Patienten erhobene klinische und histologische Parameter, mittels CGH nachgewiesene chromosomale Aberrationen (dim = Verluste, enh = Zugewinne, n.d. = nicht bekannt).

Pat. Nr.	Alter bei Diagnosestellung	PSA (vor Therapie) [ng/ml]	Mts (ja: M+; nein: M0; nicht bekannt: Mx)	Grading (Biopsie)	Chromosomale Aberration (Biopsie)	Progreß (ja: +; nein: -)
01	66	779	M+	GIIb	dim (6q,Xq),enh (8q,10q)	+
02	81	449	M+	GII	dim (1p,4p,5q,6q,7q,8p,12q,13,18q), enh (3q,4q,5p, 8q,11p,15p)	+
03	83	19	Mx	GIIb	enh (18q)	+
04	84	29	M0	GIII	dim (1q,6q;16q,18q), enh (16p,17,18)	-
05	64	5	M0	GII	dim (7q,18q), enh (17)	-
06	69	16	M0	GIIa	dim (6q,18q,20p), enh (17)	-
07	72	52	M0	GIIb	No aberration	-
08	82	n.d.	Mx	GII	dim (8p,16p,18q), enh (8q,16q)	+
09	64	865	M+	GIII	dim (2q,6q,8p,13q), enh (3q,7q,8q,11q,12q)	+
10	80	34	M0	GII	dim (8p), enh(9q)	-
11	72	419	M+	GIII	dim (2q,4p,6q,8p,9p,11p,13q), enh (7q,8q,11q,17)	+
12	80	70	M0	GII	dim (4q,6q,8p,9q,18q)	-
13	69	7	M0	GIIa	No aberration	-
14	71	12	M0	GII	dim (6q), enh (15,17)	-
15	77	2	M0	GIIa	dim (6q,7q)	-
16	87	100	Mx	GIII	dim (8p,9p,11p,14q,16q), enh (1p,3p,6p,8q,10q,13,17)	+
17	82	n.d.	M0	GIII	dim (8q,16q), enh(7)	-
18	73	20	M0	GIIb	dim (16q), enh(17)	+
19	71	6	M+	GII	dim(8p,16q), enh(17)	-
20	86	17	Mx	GIII	No aberration	+
21	79	113	Mx	GIIb	dim (6q,8p,9p,16,18q)	-
22	78	30	M0	GII	dim (8p,9p,18q), enh (8q)	-
23	78	42	M0	GIIb	enh (17)	-
24	79	15	M0	GII	enh (17)	-
25	71	74	M+	GII	dim (1q), enh (8q)	+
26	81	19	M0	GIII	dim (2q,13q), enh (11p)	+
27	72	11	M0	GIIb	dim (6p,8p,16p), enh (17)	-
28	83	29	M0	GI	dim (10q), enh (18p)	-

Staging (klinische Untersuchung, Sonographie, PSA-Wert, z. T. Knochenszintigramm und weitere Röntgendiagnostik) auch frühzeitig Informationen zum klinischen Verlauf zu gewinnen. Alle Patienten wurden hormonablativ behandelt, auf eine getrennte Auswertung der Verlaufsdaten in Abhängigkeit von der Art der Hormontherapie (LHRH-Analoga ± Antiandrogene bzw. Orchiektomie) wurde verzichtet.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 36 Monate, 11 Patienten (39 %) wiesen unter laufender Therapie einen Tumorprogreß auf. Mit einem Bereich von 2 bis 865 ng/ml zeigten die prätherapeutischen PSA-Spiegel aufgrund des inhomogenen Krankengutes eine große Streubreite, es war eine Korrelation der PSA-Werte vor Therapie und klinischem Progreß darzustellen (31,4 (2–113) ng/ml vs. 269,3 (6–869) ng/ml; $p < 0,0001$).

Genetische Aberrationen konnten in 25 der 28 untersuchten Tumorareale detektiert werden, im Mittel fanden wir 4,8 Aberrationen je Tumor. Das Verhältnis Verlust / Zugewinn betrug 1,3 / 1. Bezogen auf das Zielkriterium eines Tumorprogresses unter Hormontherapie bewies die Aufarbeitung eine deutlich höhere genetische Instabilität für die Tumoren der Patienten mit Progreß. So wurden im Mittel 5,3 Aberrationen je Tumor bei progredienten Patienten gegenüber 3,8 Veränderungen je Tumor bei nicht progredienten Patienten nachgewiesen. Auch konnten mit 2,0 / 1 für Patienten ohne Progreß gegenüber 1,0 / 1 der progredienten Patienten unterschiedliche Verhältnisse im Quotienten Verlust / Zugewinn ermittelt werden.

Einen Überblick über die erhobenen klinischen Daten, nachgewiesenen chromosomalen Aberrationen sowie die Häufigkeit einzelner Aberrationen in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf geben die Tabellen 1 und 2. Ein Zugewinn von 8q weist hierbei einen signifikanten Zusammenhang

Tabelle 2: Häufigkeit des Nachweises genetischer Aberrationen in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf unter Hormontherapie.

Aberration	Häufigkeit bei Pat. insgesamt [%]	Häufigkeit bei Pat. mit Progreß [%]	Häufigkeit bei Pat. ohne Progreß [%]	p
-6q	40	36	41	0,065
-8p	32	45	41	0,101
-16q	21	18	23	0,077
-18q	21	9	30	0,021
+8q	32	64	12	0,0001
+17	43	26	47	0,022

($p = 0,0001$) mit einem Progreß unter Hormontherapie innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von 36 Monaten auf (vgl. auch Abb. 2).

DISKUSSION

Im Rahmen einer retrospektiven Studie evaluierten wir genetische Aberrationen im Tumorgewebe aus prätherapeutischen Prostatabiopsien im Zusammenhang mit klinischen Verlaufsdaten der Patienten unter hormonablativer Therapie. Das untersuchte Patientengut stellte sich dabei erwartungsgemäß sehr inhomogen dar. Voraussetzung für die Aufnahme in die Untersuchung war neben der Durchführung einer Hormontherapie, daß im eingesetzten Biopsiematerial ausreichend Tumorzellen für die CGH zur Verfügung standen. Daneben ist zu beachten, daß die gewonnenen Biopsiezylinder nicht zwangsläufig mit dem biologisch relevanten, prognosebestimmenden Tumorareal übereinstimmen. So sind die histologischen Aussagen zum Differenzierungsgrad in der Biopsie naturgemäß kompromittiert. Eine Übereinstimmung des präoperativ in Biopsiezylindern einer Sextantenbiopsie der Prostata erhobenen Gleason-Gradings mit der definitiven Beurteilung des Präparates nach radikaler Prostatektomie ist in nur etwa 50 % zu erwarten [8]. Dementsprechend limitierte das Set-

up der Untersuchung von Beginn an in gewissem Maße die Aussagekraft der Ergebnisse, stellt sie aber nicht grundlegend in Frage.

Die Gruppe mit progredientem Tumorleiden rekrutierte sich stärker aus Patienten mit zum Diagnosezeitpunkt fortgeschrittenem Karzinom, dies findet seinen Ausdruck insbesondere in den höheren PSA-Ausgangswerten der Patienten. Die Altersstruktur der Patientengruppen hingegen war vergleichbar (75,8 (64–84) Jahre vs. 76,9 (64–87) Jahre).

Die in unserer Erhebung detektierten chromosomalen Aberrationen der Chromosomen 6q, 8, 16q, 17 und 18q stehen in guter Übereinstimmung mit den in der Literatur berichteten Veränderungen [9, 10]. Die mittels CGH aus archiviertem paraffineingebettetem Material gewonnenen Daten erscheinen dementsprechend repräsentativ. Unseren Erwartungen folgend konnte im Tumormaterial von zum Diagnosezeitpunkt fortgeschrittenen Tumoren insgesamt eine höhere genetische Instabilität nachgewiesen werden, jedoch zeigt sich dies nicht einheitlich. Eine sichere Korrelation der Anzahl genetischer Veränderungen zum Staging bzw. histologischen Differenzierungsgrad fand sich nicht.

In der Literatur wird Veränderungen am Chromosom 8 entscheidende Bedeutung beigemessen. Bereits 1995 wurde vermutet, daß ein Zuge-

winn am Chromosomenarm 8q eine prognostische Bedeutung besitzt [11]. Dies wurde in weiteren Untersuchungen bestätigt [12]. Besonders interessant erscheint eine kürzlich publizierte Arbeit von Alers und Mitarbeitern. Sie verglichen CGH-Profile von lokal begrenzten Prostatakarzinomen mit denen fortgeschrittener Tumoren. Von den Autoren als Aggressivitätsmarker angesehene Veränderungen, wie Zugewinne am Chromosom 7 und/oder 8, konnten nicht nur in fortgeschrittenen, sondern auch in frühen Karzinomen erfaßt werden. Es wird daher schlußgefolgert, daß auch bei lokal begrenzten Tumoren mit molekularbiologischen Methoden prognostisch relevante Marker detektiert werden können [13].

Ähnlich möchten wir die von uns erhobenen Daten interpretieren. In Ergänzung zu in der klinischen Routine verfügbaren Parametern können über molekulargenetische Verfahren zusätzliche Informationen gewonnen werden, die in Zukunft helfen könnten, das Progressionsrisiko individueller einzuschätzen. Eine hohe genetische Instabilität (höhere Frequenz genetischer Aberrationen je Tumor) sowie insbesondere der Nachweis von Zugewinnen der Chromosomen 7 und/oder 8 könnten prognostische Relevanz erreichen. Ein weiteres Ziel sollte es sein, relevante chromosomale Regionen exakter einzugrenzen und die Veränderungen zu analysieren.

Literatur:

1. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Urologe [A]* 1999; 38: 388–401.
2. König JJ, Teubel W, van Dongen JW, Hagemeyer A, Romijn JC, Schröder FH. Tissue culture loss of aneuploid cells from carcinomas of the prostate. *Genes Chromosom Cancer* 1993; 8: 22–7.
3. Brothman AR. Cytogenetic studies in prostate cancer. Are we making



Dr. med. Thomas Steiner

Geboren 1965 in Erfurt. Von 1986 bis 1992 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Von 1984 bis 1989 Diplomarbeit am Institut für Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Verteidigung 1989. Von 1989 bis 1991 Promotion A, Thema „Charakterisierung von alpha- und beta-NADH mittels Anionenaustausch-HPLC sowie Entwicklung eines neuen Verfahrens zur Herstellung von alpha-HPLC“ am Institut für Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Verteidigung 1991. Von 1992 bis 1994 Arzt im Praktikum am Katholischen Krankenhaus „St. Johann-Nepomuk“ in Erfurt, von 1994 bis 1995 Assistenzarzt und Facharztausbildung zum Facharzt für Urologie ebenda. Von 1995 bis 2000 Assistenzarzt und Facharztausbildung zum Facharzt für Urologie an der Klinik und Poliklinik für Urologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Seit 12/2000 Facharzt für Urologie ebenda.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Steiner
Klinik und Poliklinik für Urologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena
D-07743 Jena, Lessingstraße 1
e-mail: thomas.steiner@med.uni-jena.de

progress? *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 95: 116–21.

4. Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, Pinkel D. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 1992; 258: 818–21.

5. Isola J, DeVries S, Chu L, Ghazvini S, Waldman F. Analysis of changes in sequence copy number by comparative genomic hybridization in archival paraffin-embedded tumor samples. *Am J Pathol* 1994; 145: 1301–8.

6. Visakorpi T, Kallioniemi AH, Syvanen AC, Hyytinen ER, Karhu R, Tammela T, Isola JJ, Kallioniemi OP. Genetic changes in primary and recurrent prostate cancer by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 1995; 55: 342–7.

7. Paiss T, Kemmerling R, Wysocka B, Mattfeld T, Vogel W, Kleinschmidt K, Hautmann R, Hameister H. 8p-Verluste in der CGH sind mit einem erhöhten Progreßrisiko beim organbegrenzten Prostatakarzinom assoziiert. *Urologe [A]* 1999; 38 (suppl. 1): 93.

8. Altay B, Kefi A, Nazh O, Killi R, Semerci B, Akar I. Comparison of Gleason scores from sextant prostate biopsies and radical prostatectomy

specimens. *Urol Int* 2001; 67: 14–8.

9. Nupponen NN, Visakorpi T. Molecular cytogenetics of prostate cancer. *Microsc Res Tech* 2000; 51: 456–63.

10. Visakorpi T. Molecular genetics of prostate cancer. *Ann Chir Gynaecol* 1999; 88: 11–6.

11. van den Berg C, Guan XY, von Hoff D, Jenkins R, Bittner M, Griffin C, Kallioniemi O, Visakorpi T, McGill J, Herath J, Epstein J, Sarosdy M, Meltzer P, Trent J. DNA sequence amplification in human prostate cancer identified by chromosome microdissection: potential prognostic implications. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 11–8.

12. Alers JC, Rochat J, Krijtenburg PJ, Hop WC, Kranse R, Rosenberg C, Tanke HJ, Schroeder FH, van Dekken H. Identification of genetic markers for prostatic cancer progression. *Lab Invest* 2000; 80: 931–42.

13. Alers JC, Krijtenburg PJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Wildhagen MF, Hop WC, van der Kwast TT, Schroeder FH, Tanke HJ, van Dekken H. Molecular cytogenetic analysis of prostatic adenocarcinomas from screening studies: early cancers may contain aggressive genetic features. *Am J Pathol* 2001; 158: 399–406.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)