

Bestimmung der Bösartigkeit von Prostatakarzinomen durch DNA-Zytometrie

Alfred Böcking, Christof Börgermann und Josef Dietz



Impressum

Prof. Dr. Alfred Böcking, FIAC
em. Direktor des Instituts für Cytopathologie,
Universitätsklinikum Düsseldorf
Institut für Pathologie, Krankenhaus Düren
E-Mail: Alfred.Boecking@web.de

Priv. Doz. Dr. med. Christof Börgermann
Chefarzt der Abteilung für Urologie, Kinderurologie
und urologische Onkologie
Krankenhaus Düren
E-Mail: urologie@krankenhaus-dueren.de

Josef Dietz
Landesverband Baden-Württemberg
im Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe
Max-Reger-Str.10
75015 Bretten
E-Mail: info@prostata-shg-bretten.de
Telefon: 07252 / 5 800 156
Fax: 07252 / 5 800 157

Web-Präsentation:
[Michael Dietz](#)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Vorwort | 5 |
| Prostatakrebs was nun? | 6 |
| Ist die Angst vor Prostatakrebs begründet? | 6 |
| Wie wird Prostatakrebs diagnostiziert? | 7 |
| Was ist das Tumor-Stadium? | 8 |
| Was ist der Gleason-Score? | 9 |
| Wie wird der Gleason-Score ermittelt? | 9 |
| Modifikation des klassischen Gleason-Grading | 10 |
| Grading des „Pathologisch Urologischen Arbeitskreises Prostatakarzinom“ | 11 |
| Wie verlässlich ist der Gleason-Score? | 11 |
| Was leistet die DNA-Zytometrie? | 12 |
| Welches Untersuchungsmaterial wird für die DNA-Bildzytometrie benötigt? | 12 |
| Was ist die biologische Grundlage der DNA-Bildzytometrie? | 14 |
| Wie funktioniert die DNA-Bildzytometrie? | 17 |
| Was bringt die DNA-Bildzytometrie? | 22 |
| Welche therapeutischen Konsequenzen kann eine DNA-Zytometrie haben? | 23 |
| Wie verlässlich ist die DNA-Zytometrie? | 25 |
| Wie relevant ist die DNA-Zytometrie bei Aktiver Überwachung? | 25 |
| Was muss ein Patient tun, um eine DNA-Zytometrie zu erhalten? | 26 |
| Grundlagen Ihrer Therapie-Entscheidung | 26 |
| Links zu aktuellen Veröffentlichungen über Prostatakrebs | 28 |
| Literaturverzeichnis | 29 |
| Glossar | 34 |



Vorwort

Patienten mit Prostatakarzinom bedürfen einer intensiven Beratung über die verschiedenen Möglichkeiten einer Therapie angesichts des individuellen Grades der Bösartigkeit Ihres Tumors.

Mit diesen Informationen wenden wir uns gleichermaßen an Patienten und Ärzte.

Die Diagnose Prostatakrebs kann für Patienten völlig unterschiedliche Bedeutungen haben. Wichtig für einen davon betroffenen Mann ist daher, nicht nur um diese Diagnose zu wissen, sondern vor allem die biologischen Eigenschaften seines Krebses genau zu kennen. Nur dann kann er als mündiger Patient zusammen mit seinem ärztlichen Berater angesichts verschiedener Möglichkeiten der Behandlung (z.B. Aktive Überwachung, Abwartendes Beobachten, bestrahlen oder operieren) das weitere Vorgehen genau festlegen.

Dieser Krebs ist auch ohne Therapie für die Mehrzahl der Betroffenen nicht lebensbegrenzend. Die Diagnose: „Prostatakrebs“ löst verständlicherweise bei den betroffenen Männern und deren Angehörigen Ängste sowie bei den behandelnden Ärzten häufig Handlungszwänge aus. Diese können vielfach dazu führen, dass vorschnell Entscheidungen getroffen werden, die unter Umständen nicht zum Wohle des Patienten beitragen.

Im Zentrum dieser Hintergrund-Informationen stehen die Verfahren zur mikroskopischen Diagnostik des Prostatakrebses unter besonderer Berücksichtigung der DNA-Zytometrie. Sie ist in diesem Zusammenhang ein wichtiges, wissenschaftlich fundiertes, von den Gesetzlichen Krankenkassen anerkanntes und kostenmäßig voll zu erstattendes Verfahren der Diagnostik und Prognostik vieler Krebserkrankungen, nicht nur von Prostatakrebs.

Was die DNA-Zytometrie zu leisten in der Lage ist und welche wichtigen Zusatzinformationen für die Therapieplanung beim Prostatakarzinom zu erwarten sind, wird im Folgenden näher erläutert.

So wird dargestellt, dass es beim Vorliegen bestimmter Eigenschaften des Krebses und ab einem bestimmten Alter des Patienten sinnvoll sein kann, eine abwartende und kontrollierende Haltung einzunehmen und auf eine einschneidende Therapie zunächst zu verzichten.

Prof. Dr. Alfred Böcking

Prostatakrebs was nun?

Sie sind mit dem Thema Prostatakrebs in Berührung gekommen. Das kann als persönlich Betroffener sein, als Angehöriger oder als medizinisch Interessierter.

Ob und wie ein Krebs der Prostata behandelt wird, hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, wie: Alter und Gesundheitszustand des Patienten, Typ, Ausbreitungsstand und Grad der Bösartigkeit des Tumors sowie von der Bewertung der jeweils zu erwartenden Nebenwirkungen einer bestimmten Therapie.

Prinzipiell kommen fünf verschiedene Strategien zur Therapie von Prostatakarzinomen infrage: 1. Radikale operative Entfernung (radikale Prostatektomie), 2. Interne oder externe Bestrahlung, 3. Hormon-Entzug, 4. Abwartendes Beobachten (Watchful Waiting) und 5. Aktive Beobachtung (Active Surveillance).

Die aktuellen S3-Leitlinien Prostatakarzinom (Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2011) geben den Ärzten dazu detaillierte Empfehlungen. Eine gekürzte Version dieser Leitlinien richtet sich direkt an die betroffenen Patienten (Patientenratgeber I zum lokal begrenzten Prostatakarzinom, 2009). Laien-verständlich sind diese auch im Ratgeber "Beobachten, überwachen, operieren, bestrahlen - Behandlungsstrategien bei Prostatakrebs".
www.prostata-shg.de/link/b

Neu im öffentlichen Bewusstsein ist, dass die Strategie der "Aktiven Überwachung" für gut 30% der Patienten infrage kommt (Roemeling et al., 2006). Die Entscheidung für oder gegen diese, die Lebensqualität der Betroffenen nicht beeinträchtigende Maßnahme, hängt aber stark von einer sicheren Beurteilung des individuellen Grades der Bösartigkeit der meist noch kleinen, neu entdeckten Krebse in der Prostata ab.

Die vorliegende Broschüre stellt die Methode der prognostischen DNA-Zytometrie in den Mittelpunkt der Betrachtung, da mit ihr, zusätzlich zur herkömmlichen, feingeweblichen Beurteilung des Malignitäts-Grades nach Gleason und zum Verlauf der PSA-Werte über die Zeit, harmlose, zunächst nicht behandlungsbedürftige Karzinome sicherer von denen unterschieden werden können, die sogleich operiert oder bestrahlt werden sollten.

Ist die Angst vor Prostatakrebs begründet?

Früher wurde eine Krebserkrankung häufig erst erkannt, wenn sie weit fortgeschritten war. Dann bestand meist keine Aussicht mehr auf Heilung. Das erklärt die große Angst, die eine Krebsdiagnose heute in der Regel noch auslöst. Durch immer bessere Untersuchungsmethoden wird aber gerade Prostatakrebs heute oft in einem sehr frühen und meist heilbaren Stadium entdeckt.

Es gibt sehr verschiedene Arten von Prostatakrebs. Wenige wachsen schnell und aggressiv, die meisten aber langsam und ohne Schaden anzurichten. Entsprechend unterschiedlich sollten die empfohlenen Behandlungsmethoden sein.

Aus dem Stadium der Erkrankung (TNM-System, siehe Tabelle 1) dem feingeweblichen Tumortyp, seinem Malignitäts-Grad und dem Verlauf der PSA-Werte im Blut über die Zeit lässt

sich relativ gut abschätzen, ob ein bestimmter Prostatakrebs aggressiv ist und wahrscheinlich streuen wird oder nicht.

Unter einer „Überdiagnose“ versteht man die Diagnose einer Krankheit, die unerkannt weder Symptome verursachen, noch das Leben des Patienten verkürzen würde. Sie gilt als häufigste unerwünschte Nebenwirkung von Krebs-Früherkennungs-Programmen. Überdiagnosen machen aus gesunden Menschen unnötigerweise Patienten und führen zu entbehrlichen Behandlungen (=Übertherapien) die meist Schaden zufügen.

Wie wird Prostatakrebs diagnostiziert?

Die feingewebliche (histologische) Beurteilung am Gewebematerial ist die einzig sichere, schulmedizinisch anerkannte Methode zur Diagnosestellung (Abbildung 1, 2, 3). Eine (zytologische) Untersuchung von mit Feinnadeln aspirierten Zellen (Feinnadel-Aspirations-Biopsie) ist zwar prinzipiell auch möglich, wird in Deutschland aber kaum mehr praktiziert. Gelegentlich werden bei sehr kleinen Krebsherden immunhistochemische Zusatzuntersuchungen nötig, wenn eine sichere mikroskopische Diagnose am Gewebsbild alleine schwer fällt.

Wenn sich Tumorgewebe in den Proben nachweisen lässt, spricht man von einem „positiven“ Ergebnis, obwohl dieses für den Betroffenen alles andere als positiv ist.

Andere Methoden, wie etwa Urin- und Blutuntersuchungen sowie bildgebende Verfahren liefern bestenfalls Hinweise, aber keine sicheren Beweise auf das Vorliegen eines Krebses.

Das Untersuchungsmaterial für eine mikroskopische Beurteilung kann auf folgenden Wegen gewonnen werden aus:

1. Gewebe-Zylindern, die mittels einer sog. Stanzbiopsie entnommen wurden (Abbildung 1). Diese werden meist im Rahmen der Früherkennung des Prostatakarzinoms zur Abklärung erhöhter PSA-Werte im Blut gewonnen.
2. Operationspräparaten nach therapeutischer Entfernung der Prostata (radikale Prostatektomie, RPE) oder aus Gewebespänen nach deren operativer Ausschälung als Zufallsbefund (transurethrale Resektion, TUR).

Fragen, die vom Pathologen an gefärbten Gewebeschnitten beantwortet werden, sind:

1. Liegt überhaupt Krebsgewebe vor (Abbildung 1)?
2. Um welchen feingeweblichen Typ handelt es sich (z.B. Adenokarzinom, Abbildung 1)?
3. In wie vielen Stanzbiopsien findet sich Krebs?
4. Wie groß sind die einzelnen Krebsherde (in Volumenprozent oder Millimetern)?
5. Wie bösartig (aggressiv) sind die einzelnen Krebsherde (Malignitätsgrad nach Gleason)?
6. In welchem Tumorstadium befindet sich das Krebsleiden?

Was ist das Tumor-Stadium?

Darunter versteht man den Ausbreitungs-Stand eines Tumors (Staging). Dieser wird durch seine Größe und den Befall benachbarter Organe (T-Kategorie), sowie dem Vorhandensein von Tochter-Geschwülsten (Metastasen) in Lymphknoten (N-Kategorie) oder anderen Organen (M-Kategorie) beschrieben. Die Kriterien sind für jeden Tumor andere und im TNM-System der Internationalen Union gegen den Krebs (UICC) festgelegt (siehe Tabelle 1).

| T-Primärtumor | |
|----------------------------------|---|
| TX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| 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 erhöhtem 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 |
| T3 | Tumor durchbricht die Prostatakapsel |
| T3a | Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig) |
| T3b | Tumor infiltriert Samenblase(n) |
| T4 | Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. Blasenhal, Sphincter externus, Rektum und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert |
| N – Regionäre 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) |

Tabelle 1
TNM-System zur Stadien-Einteilung des Prostatakarzinoms (Sobin et al., 2009).

Was ist der Gleason-Score?

Gleason ist der Name eines maßgeblichen US-amerikanischen Pathologen, nach dem eine standardisierte, subjektive Einschätzung des Grades der Bösartigkeit individueller Prostatakarzinome an gefärbten mikroskopischen Gewebsschnitten aus der Prostata benannt worden ist, der so genannte Gleason-Score (Gleason und Mellinger, 1974; Epstein et al., 2005).

Wie wird der Gleason-Score ermittelt?

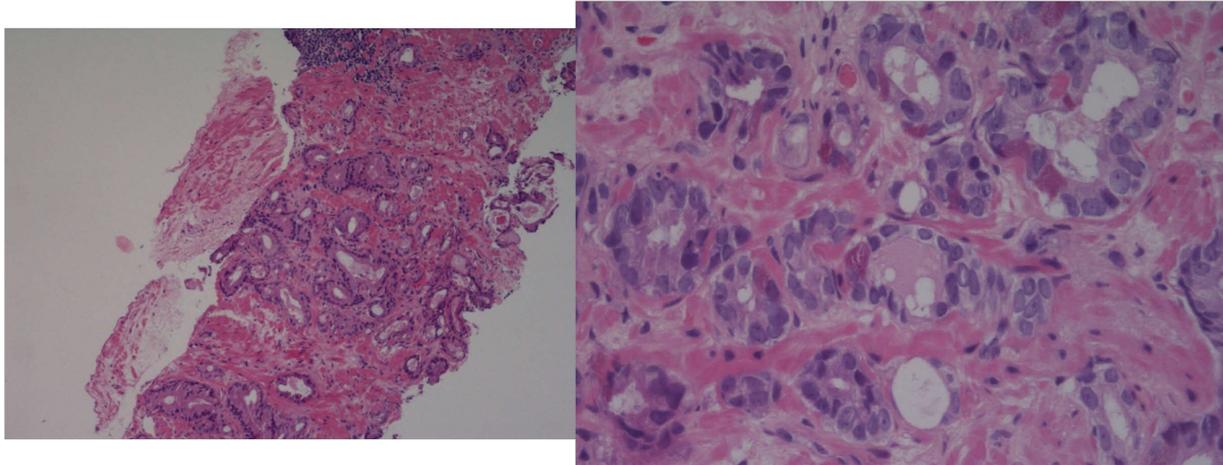


Abbildung 1

1 mm kleiner Herd eines Mikrokarzinoms der Prostata, Gleason-Score (= Gleason-Summe) 7 in einem gefärbten Gewebeschnitt einer Stanzbiopsie der Prostata bei zwei verschiedenen Vergrößerungen (links 40x, rechts 200x).

Pathologen beurteilen an gefärbten Gewebsschnitten von Stanzbiopsien oder an operativ entferntem Gewebe im Mikroskop das feingewebliche Wachstumsmuster eines Karzinoms auf einer Skala von Grad 1 bis Grad 5 (siehe Abbildung 2). Je unähnlicher das Gewebebild dem der gesunden Prostata ist, umso höher ist der Malignitäts-Grad nach Gleason.

Der so genannte Gleason-Score (= Gleason-Summe) ergibt sich im Operationspräparat durch Addition der Werte des am häufigsten und des am zweithäufigsten anzutreffenden Wachstumsmusters (z.B. $2 + 3 = 5$).

An Biopsien werden die Werte für das am häufigsten vorkommende und das am schlechtesten differenzierte Muster addiert, z.B. $3 + 4 = 7a$ oder $4 + 3 = 7b$. Der Anteil des Tumors an jeder Stanzbiopsie wird zusätzlich in Millimetern oder als Volumenanteil angegeben.

$$2=1+1;$$

$$3=2+1;$$

$$3=1+2;$$

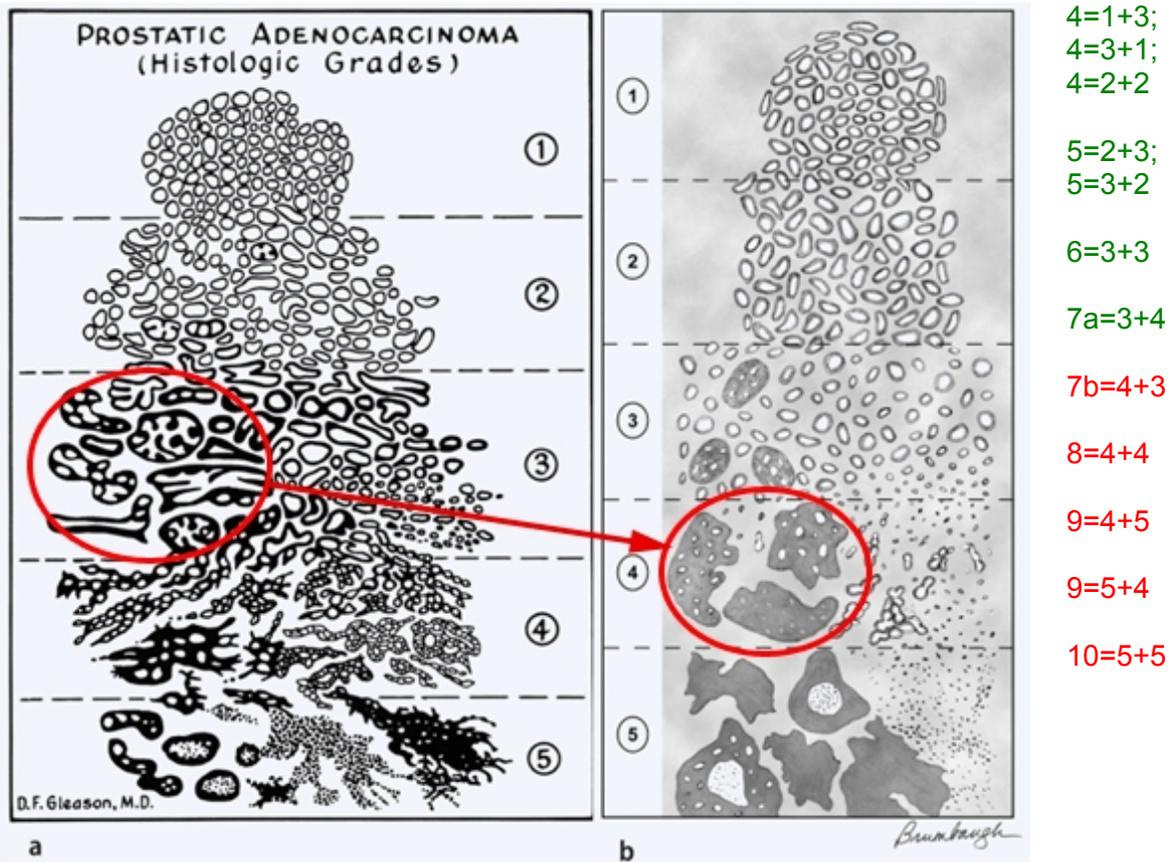


Abbildung 2

a - Schematische Darstellung der ursprünglichen (Gleason und Mellinger, 1974) und b der modifizierten (Epstein et al., 2005). Bestimmung des feingeweblichen Malignitäts-Grades von Prostatakarzinomen nach Gleason.

Unterschieden werden fünf Wachstumsmuster bzw. Malignitätsgrade, denen eine steigende Bösartigkeit zugeschrieben wird.

Aus der Addition der Grade des häufigsten und des bösartigsten Musters ergeben sich Scores (= Summen) zwischen 2 und 10. Scores zwischen 2 und 5 werden an Stanzbiopsien nicht mehr vergeben. Scores zwischen 2 und 7a (grün in Abbildung 2) werden als niedrig bösartig (maligne), solche zwischen 7b und 10 (rot in Abbildung 2) als hoch maligne gewertet (S3-Leitlinien: Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2011).

Modifikation des klassischen Gleason-Grading

Im Jahr 2005 wurde die ursprüngliche Gleason-Grading von der International Society of Urological Pathology (ISUP) modifiziert (Epstein et al., 2005). Die Links in der Abb. 2 rot markierten Muster des ursprünglichen Grades 3 werden in der neuen Gleason-Grading als Grad 4 eingestuft.

Hierdurch sollte eine bessere Übereinstimmung der Scores zwischen Stanzbiopsie und Prostatektomie-Präparat erreicht werden die jetzt bei 72% liegt (Helpap und Egevad, 2006). Insgesamt führte diese Maßnahme zu einer Höhergradierung einer Vielzahl von Prostatakarzinomen (Kristiansen, 2009).

Grading des „Pathologisch Urologischen Arbeitskreises Prostatakarzinom“

Bevor sich international die Bewertung von Stanzproben nach der Gleason-Skala durchsetzte, war in Deutschland ein "Malignitäts-Grading" genanntes Schema mit den Abstufungen Grad 1 bis Grad 3 üblich. Manche Pathologen geben in ihren Befunden alleine oder zusätzlich zum Gleason-Score das entsprechende Grading an. In der Tabelle 2 sind die beiden gegenübergestellt.

| Gleason-Grad | Histologische Diagnose | Pathol.-Urol.-Grad | Prognose: |
|--------------|--|--------------------|-----------|
| 1 | Sehr gut differenziertes Adenokarzinom | 1a | Günstig |
| 2 | Gut differenziertes Adenokarzinom | 1b | Günstig |
| 3 | Mäßig differenziertes Adenokarzinom (glandulär) | 2a | Günstig |
| 4 | Mäßig differenziertes Adenokarzinom (kribriform) | 2b | Ungünstig |
| 5 | Schlecht differenziertes Adenokarzinom | 3a | Ungünstig |

Tabelle 2

Vergleich derzeit verwendeter Grading-Systeme des Prostatakrebses.

Wie verlässlich ist der Gleason-Score?

In den S3-Leitlinien zum Prostatakarzinom spielt der Gleason-Score als Kriterium für verschiedene therapeutische Entscheidungen eine wesentliche Rolle. Der Score (die Gleason-Summe) schätzt die Prognose eines Patienten mit Prostatakarzinom oft nicht sicher genug ein, um davon schwerwiegende therapeutische Entscheidungen abhängig zu machen (Pretorius et al., 2008; Bantis et al., 2005; Deliveliitos et al., 2003; Ahlgren et al., 1997; Ross et al., 1994; Vesalinen et al., 1994; Song et al., 1992; Montgomery et al., 1990).

Zudem kann der Score an kleinen, wenige Millimeter messenden Karzinomherden in Stanzbiopsien oft nicht oder nur mangelhaft verlässlich bestimmt werden (Sakr et al., 1997; Epstein, 2000).

Durch die Neufassung des Gleason-Scores (Epstein et al., 2005) kommt es in vielen Fällen zu einer „Tendenziellen Aufgradierung“, ohne dass deren prognostische Bedeutung bisher durch Studien nachgewiesen wurde (Kristiansen, 2009).

In Stanzbiopsien werden Gleason-Scores unter 6 gar nicht vergeben, weil man vermeiden möchte, dass das Ergebnis im Operationspräparat höher sein könnte (Epstein et al., 2005). Es findet also bei niedrigen Gleason-Scores zwischen 2 und 5 „sicherheitshalber“ eine Höhergradierung statt. Hat ein Patient z.B. einen Gleason-Score 2, 3, 4 oder 5 in seinem gesamten Tumor, wird er demnach auf 6 hoch gradiert.

Die Reproduzierbarkeit (bzw. die Vergleichbarkeit) der Bestimmung des Gleason-Scores durch verschiedene untersuchende Pathologen am selben Präparat ist ausgesprochen unbefriedigend. Burchardt et al. ermittelten 2008 eine Reproduzierbarkeit des Gleason-Scores an Stanzbiopsien von nur 48 Prozent. Das bedeutet, dass zwei Pathologen bei der Beurteilung desselben Präparates nur in jedem zweiten Fall zum gleichen Ergebnis kommen.

Andere Studien bestätigen diese Aussage (Svanholm und Mygind, 1985; Rousselet et al., 1986; Cintra et al., 1991; Özdamar et al., 1996; Lessells et al., 1997; Iczkowski et al., 1998; Carlson et al., 1998; Allsbrook et al., 2001; Egevad et al., 2001; Glaessgen et al., 2004; de la Taille et al., 2003; Mikami et al., 2003; Griffith et al., 2006; Veloso et al., 2007).

Aus der mangelhaften Reproduzierbarkeit des Gleason-Scores resultieren für die betroffenen Patienten unter Umständen gravierende therapeutische Konsequenzen.

Es erhebt sich daher die Frage, ob es zusätzlich zum Gleason-Score noch objektivere, reproduzierbarere und prognostisch validere Marker gibt, welche einerseits dazu beitragen, eine nicht indizierte aktive Überwachung („Active-Surveillance“, AS) zu vermeiden, andererseits mehr Patienten durch Einbeziehung in AS vor einer Übertherapie zu bewahren.

Was leistet die DNA-Zytometrie?

Die DNA-Zytometrie kann wichtige Zusatz-Informationen zur Vorhersage des individuellen Krankheitsverlaufes (Prognostik) einzelner Prostatakrebse bieten und damit zur Entscheidung über deren angemessene Behandlung beitragen. Sie ist eine aussagekräftige Methode zur Bestimmung der Bösartigkeit (Malignität, Aggressivität) insbesondere von Tumoren der Prostata.

Dabei wird der Gehalt an Erbsubstanz (Desoxyribonukleinsäure, DNA) in hunderten von Zellkernen oder mehr gemessen. Die Zunahme der DNA-Menge pro Zellkern und ihre Unterschiedlichkeit liefern im Vergleich zum Gleason-Score ein verlässlicheres Maß für die Bösartigkeit der untersuchten Krebszellen (Abbildung 3, 8, 9).

Die DNA-Zytometrie kann insbesondere dazu beitragen, die Entscheidung eines Patienten mit einem „Klinisch-insignifikantem Mikrokarzinom“ (harmlosen Krebs) der Prostata, für oder gegen die Strategie der Aktiven Überwachung („Active Surveillance“) auf eine sicherere, wissenschaftliche Grundlage zu stellen (Stamatiou et al., 2008).

Welches Untersuchungsmaterial wird für die DNA-Bildzytometrie benötigt?

Die DNA-Bildzytometrie kann an allen Gewebe- und Zellproben durchgeführt werden und zwar entweder an

1. Stanzbiopsien oder
2. Operationspräparaten (transurethrale Resektate, TURs oder radikale Prostatektomien, RPEs) oder
3. Feinnadelaspirationsbiopsien (FNABs)

Aus archivierten Stanzbiopsien und Operationspräparaten der Prostata lassen sich noch nach mehreren Jahren Zellkerne für die DNA-Zytometrie gewinnen. Dazu werden unter dem Mikroskop gezielt Krebsherde aus dem in Paraffin eingebetteten Gewebe entfernt und daraus mit Enzymen Suspensionen reiner Zellkerne gewonnen (enzymatische Zellvereinzlung, siehe Abbildung 7).

Alle Krebsherde sollten DNA-zytometrisch untersucht werden, zumindest eine repräsentative Auswahl, die der DNA-messende Pathologe selbst treffen muss. Nur er kann beurteilen, wie viele und welche Tumorherde für die DNA-Zytometrie verwendet werden sollten.

An den häufig nur wenige Millimeter kleinen Tumorherden (Abbildung 1) lässt sich meist aber noch eine DNA-Bildzytometrie durchführen. In einem geringen Prozentsatz (ca. 6%, Tils, 2012) ist aber das verbliebene Untersuchungsmaterial von Stanzbiopsien nicht mehr für eine DNA-Zytometrie ausreichend.

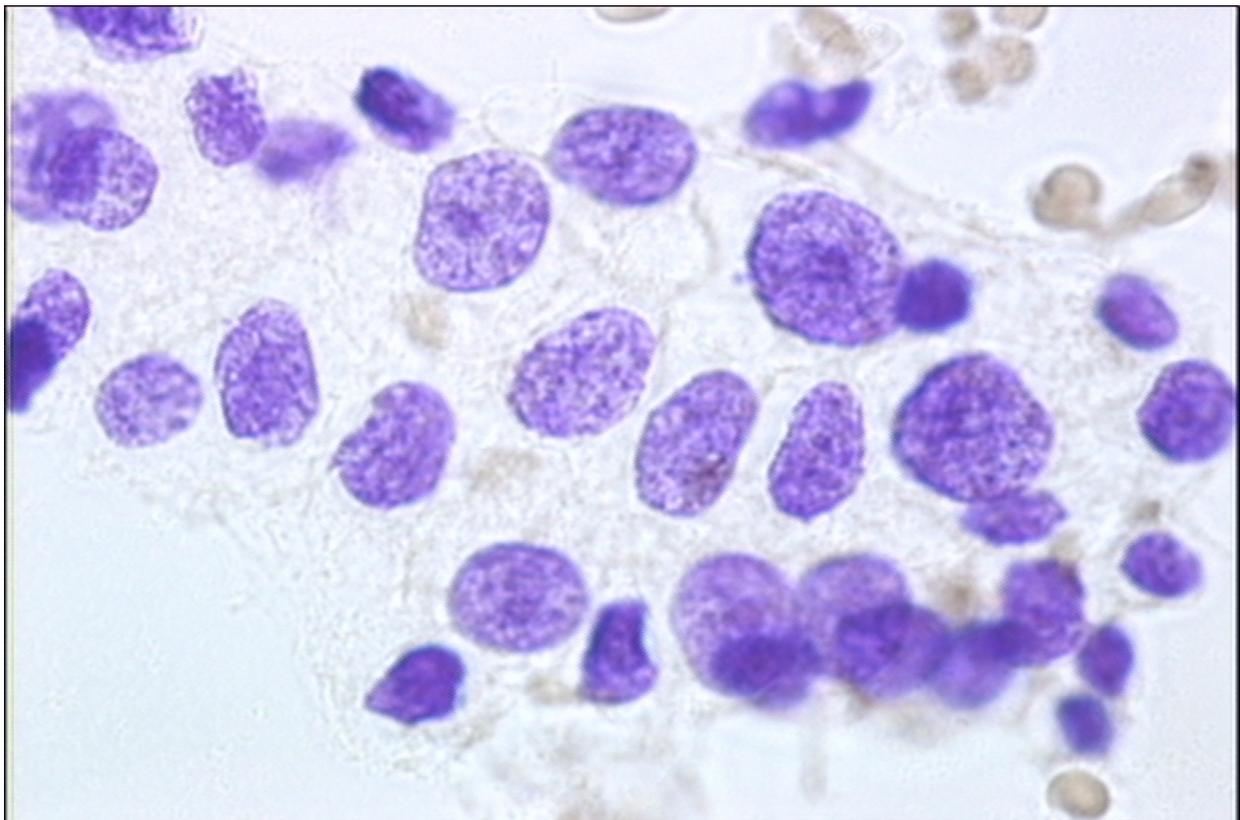


Abbildung 3

Zellen eines Prostatakarzinoms. In den Zellkernen ist die Erbsubstanz DNA spezifisch blau angefärbt. Bei der DNA-Zytometrie wird die Farbstoffmenge pro Zellkern gemessen.

Was ist die biologische Grundlage der DNA-Bildzytometrie?

Normale, gesunde, nicht bösartige Zellen des Menschen haben (mit Ausnahme der Samen- und Eizellen) einen zweifachen Satz von 23 (je einen Satz von Vater und Mutter), also insgesamt also 46 Chromosomen (Erbkörperchen, siehe Abbildung 4). Einen zahlenmäßig falschen Chromosomensatz nennt man aneuploid (aneu, griechisch = falsch, ploid, griechisch = fach, Abbildung 5).

Die Entstehung von Krebszellen (Karzinogenese) wird von dem amerikanischen Molekularbiologen Peter Duesberg (2004, 2005, 2007, 2011, 2012) als Kettenreaktion vieler aufeinander folgender chromosomaler Aneuploidisierungen beschrieben (Abbildungen 5, 6). Dabei kommt es zum Gewinn oder auch Verlust von Chromosomen in den Zellkernen.

Zellen eines beginnenden Prostatakarzinoms weisen dementsprechend immer fehlerhafte Chromosomenzahlen auf, d.h. ein Fehlen, meist aber eine Vermehrung von Chromosomen bzw. von deren Bruchstücken (Abbildung 5).

Da Chromosomen ganz überwiegend aus der Erbsubstanz DNA bestehen, kann man fehlerhafte, aneuploide Chromosomensätze auch durch Messungen der DNA-Menge pro Zellkern feststellen. Genau das macht man mit der DNA-Zytometrie.

Eine Abnahme oder Zunahme der Zahl an Chromosomen oder von deren Teilen, wie sie nur bei bösartigen Tumoren vorkommt, führt demnach zu einer Zu- oder Abnahme der Menge an Erbsubstanz (DNA) in den Zellkernen, die man im Mikroskop messen kann. Fehlerhafte, aneuploide Chromosomensätze und damit fehlerhafte DNA-Gehalte in ganzen Zellfamilien (DNA-Aneuploidie) kommen aber nur in Krebszellen vor.

Der Nachweis einer chromosomalen Aneuploidie oder der mit ihr verbundenen Mengenveränderung der DNA (DNA-Aneuploidie), gilt international als Marker für das Vorliegen von Tumorzellen (Böcking et al., 1995, Haroske et al., 2001). Mit der DNA-Zytometrie misst man sowohl das Ausmaß der chromosomalen Aneuploidie (DNA-Aneuploidie) als auch ihre Unterschiedlichkeit (DNA-Multiploidie).

Mit der Zeit kann es im Rahmen der sog. „zytogenetischen Tumorprogression“ spontan zu einem Anstieg des Ausmaßes chromosomaler und dementsprechend von DNA-Aneuploidie kommen (Abbildung 6; Tribukait, 1991; Baretton et al., 1994; Alcaraz et al., 1994; Matsuyama et al., 2003).

Ein vergleichsweise wenig bösartiger Krebs zeigt in fast allen Zellen noch relativ geringe Chromosomen-Aberrationen und damit fast normale DNA-Gehalte. Man nennt dies „peridiploid“ (Typ A, Abbildung 09) weil der normale Chromosomensatz noch annähernd diploid (zweifach) ist.

Ein besonders bösartiges Prostatakarzinom weist dagegen viele unterschiedliche, stark abweichende Chromosomensätze und damit stark schwankende und hohe DNA-Gehalte seiner Zellkerne auf (multiploid, Typ D, Abbildung 12).

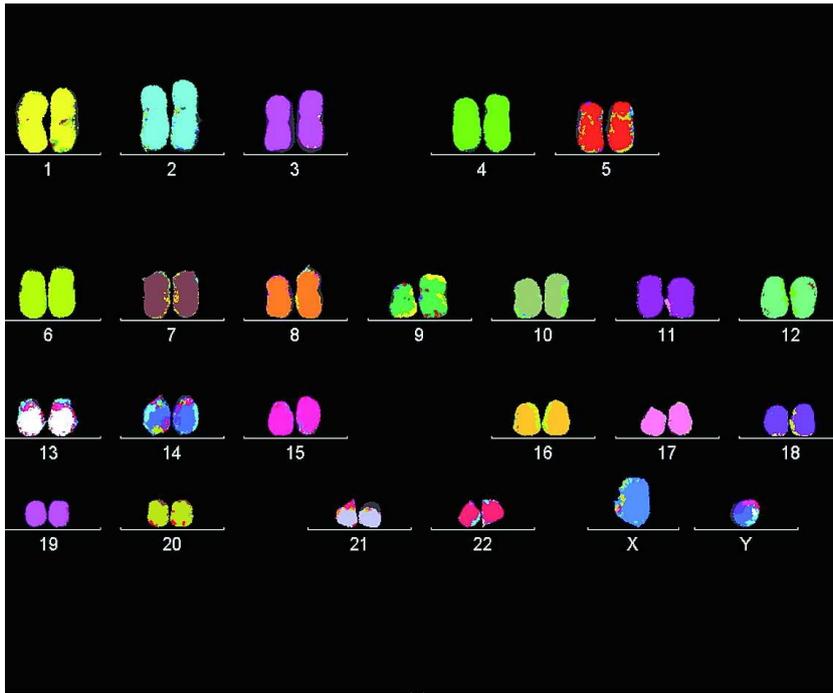


Abbildung 4

Chromosomensatz einer normalen Zelle mit 23 Paaren regelrechter Chromosomen, je einen vom Vater und einen von der Mutter.

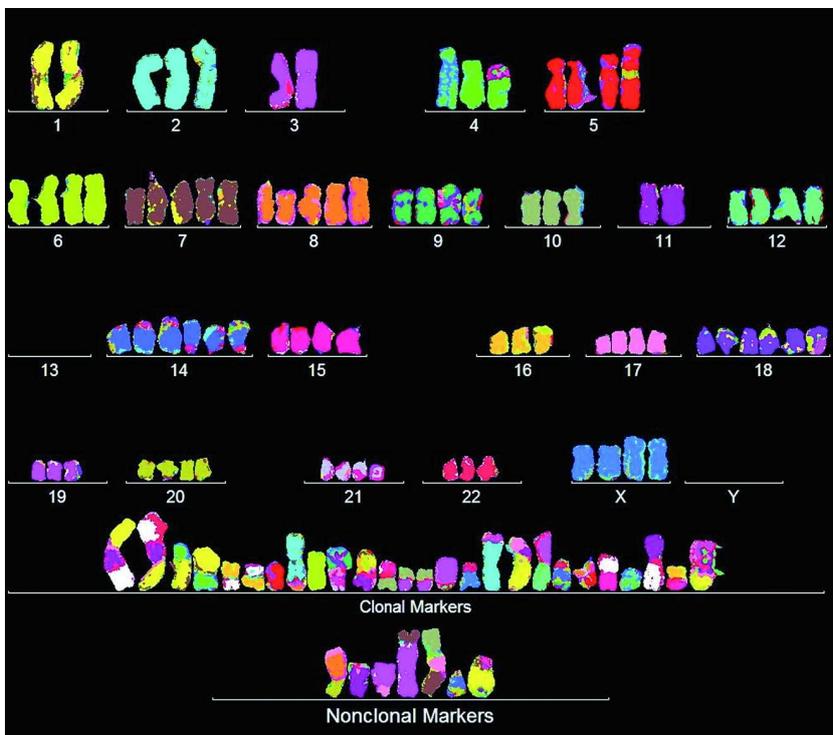


Abbildung 5

Fehlerhafter Chromosomensatz einer Krebszelle. Von den meisten Chromosomen liegen mehr als zwei vor. Zusätzlich finden sich eine Vielzahl neu entstandener „Marker-Chromosomen“ (Therman and Susman, 1993).

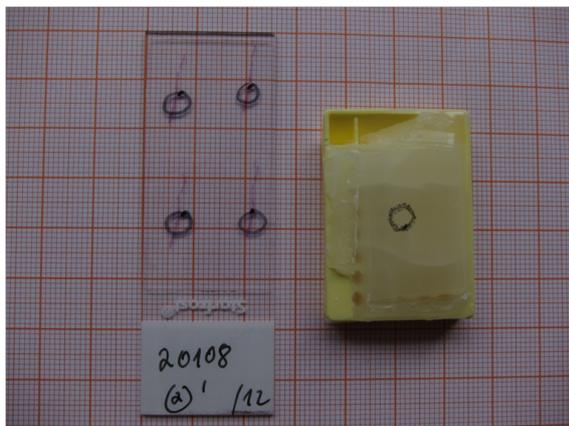
Von Bedeutung bei der Einschätzung des Malignitäts-Grades eines Tumors ist auch seine Wachstumsrate (bzw. die Wachstumsgeschwindigkeit). Je schneller ein Krebs wächst, umso bösartiger ist er. Teilen sich dagegen die Tumorzellen nur langsam, ähnlich gesunden Zellen, dann ist der Tumor in der Regel wenig aggressiv.

Als Maß für die Wachstumsgeschwindigkeit wird in der Pathologie oft der Anteil in Teilung befindlicher Zellen verwendet, die so genannte Proliferationsfraktion. Diese kann bei peridiploiden Tumoren (Typ A, Abbildung 10) ebenfalls mit der DNA-Zytometrie bestimmt werden. Ist diese niedrig und beträgt z. B. weniger als 5 Prozent, so ist die Wahrscheinlichkeit in den folgenden 15 Jahren an einem solchen Tumor zu sterben sehr gering (Ahlgren et al., 1997; Tribukait, 2005).

Wie funktioniert die DNA-Bildzytometrie?

Die Messung der DNA-Menge pro Zellkern erfolgt mittels geeigneter computerisierter Verfahren an einem Mikroskop unter der Kontrolle eines entsprechend erfahrenen Pathologen (Abbildung 8). Nach spezifischer Anfärbung der Erbsubstanz DNA (Abbildung 3) wird der Farbstoffgehalt in etwa 300 oder mehr Zellkernen gemessen. Dies geschieht an Bildern einer Videokamera mit Hilfe von Bildanalyse-Software (Abbildung 7, 8).

Eine interne Kalibrierung für die DNA-Menge erfolgt durch Messung der Kerne von 30 gesunden (Bindegewebs-) Zellen im selben Präparat.



Gefärbter Schnitt einer Stanzbiopsie der Prostata mit markiertem Herd eines Mikrokarzinoms (links). Paraffinblock mit enthaltenem Gewebe der Biopsie (rechts)

Einbringen eines 70 Mikrometer dicken Paraffin-Schnittes des Tumorherdes in einen Gaze-Beutel zur enzymatischen Vereinzelung



Abbildung 7

Schritte zur Gewinnung einer Suspension von Krebszellen aus in Paraffin eingebetteten Stanzbiopsien der Prostata.

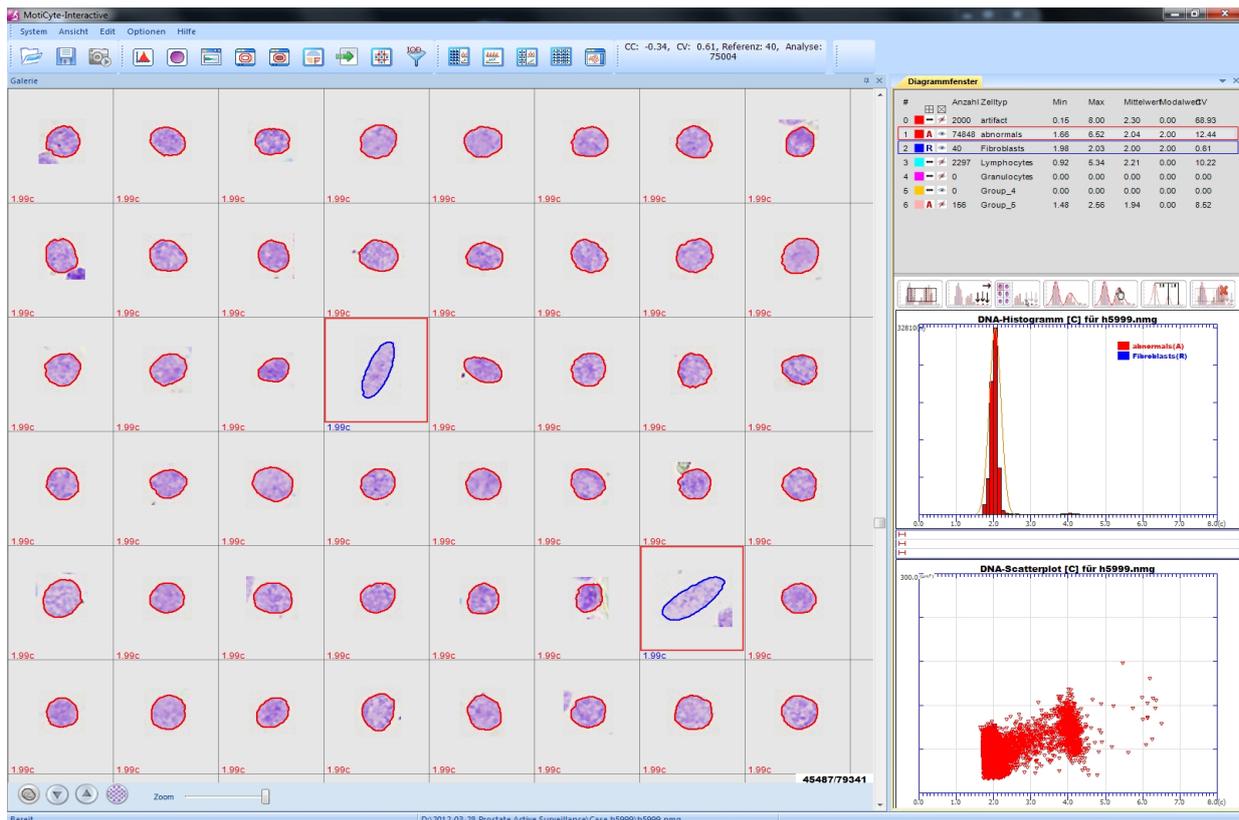


Abbildung 8

Monitor der DNA-Bildzytometrie. Links: Bilder vermessener Zellkerne (rot umrandet) eines peridiploiden Prostatakarzinoms (Typ A, Abbildung 09) sowie von zwei gesunden Zellkernen des Bindegewebes zur internen Kalibrierung (blau umrandet). Rechts: Das DNA-Histogramm zeigt die Verteilung der Messwerte an, hier solche um den normalen DNA-Gehalt 2c (Friedrich et al., 2012).

In DNA-Histogrammen wird die Häufigkeit des Vorkommens (Ordinate, n) bestimmter Zellkern-DNA-Gehalte (Abszisse, c) grafisch dargestellt:

DNA-Histogramm [c] für 1931-10

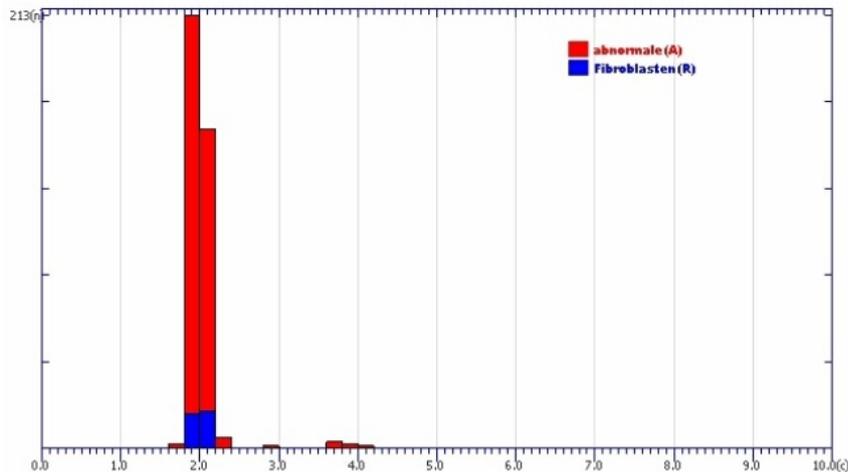


Abbildung 9

Peridiploide DNA-Verteilung eines Prostatakarzinoms. Ein Häufigkeitsgipfel der DNA-Verteilung im normalen, peridiploiden Bereich (2c) entspricht dem DNA-Malignitätsgrad A mit einer sehr guten Prognose. Blau (Fibroblasten) entspricht den gemessenen gesunden Referenzzellen, rot (abnormale) den Krebszellen.

Wenn ein Mikrokarzinom der Prostata eines Patienten diese DNA-Verteilung aufweist, ist es in der Regel nicht sofort behandlungsbedürftig und für eine Aktive Überwachung geeignet. Malignitätsgrad und Ausbreitung des Tumors werden durch Rebiopsien während der regelmäßigen Überwachung kontrolliert. Unbehandelte Patienten mit Karzinomen der Prostata diploiden Typs A leben genau so lange wie Männer gleichen Alters ohne Krebs (Tribukait, 1993, Abbildung 14, Kurve A).

DNA-Histogramm [c] für 1548-10

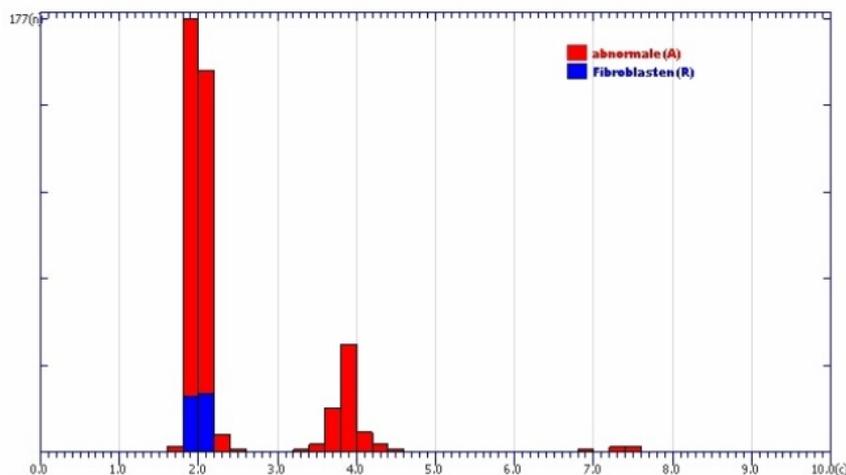


Abbildung 10

Peritetraploide DNA-Verteilung eines Prostatakarzinoms. Ein Häufigkeitsgipfel der DNA-Verteilung im verdoppelten, peritetraploiden Bereich entspricht dem DNA-Malignitätsgrad B mit einer noch relativ guten Prognose (Abbildung 14, Kurve B).

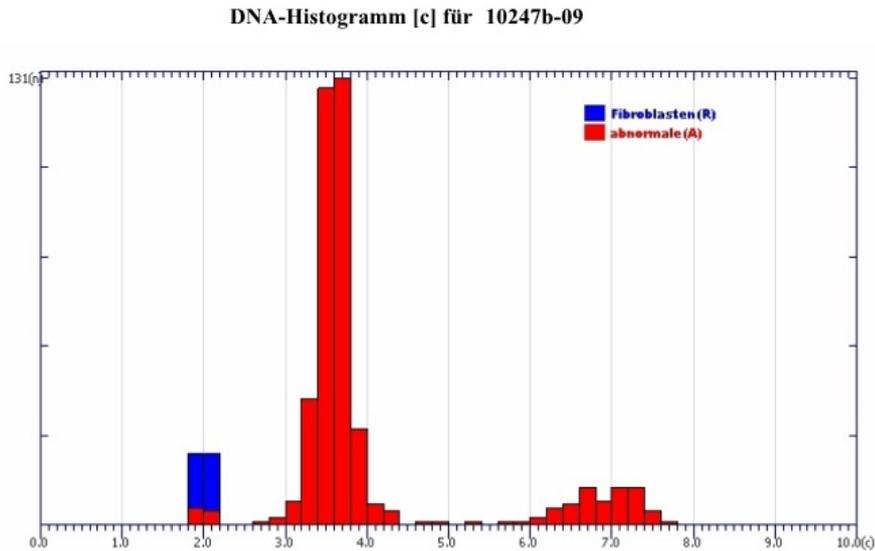


Abbildung 11

X-ploide DNA-Verteilung eines Prostatakarzinoms. Ein Häufigkeitsgipfel der DNA-Verteilung außerhalb der peridiploiden und peritetraploiden Bereiche (x-ploid) entspricht dem DNA-Malignitätsgrad C mit einer nicht mehr so guten Prognose.

Wenn ein Mikrokarzinom der Prostata eine solche oder noch bösartigere DNA-Verteilung zeigt, ist in der Regel eine Radikale Prostatektomie oder eine Strahlentherapie angezeigt.

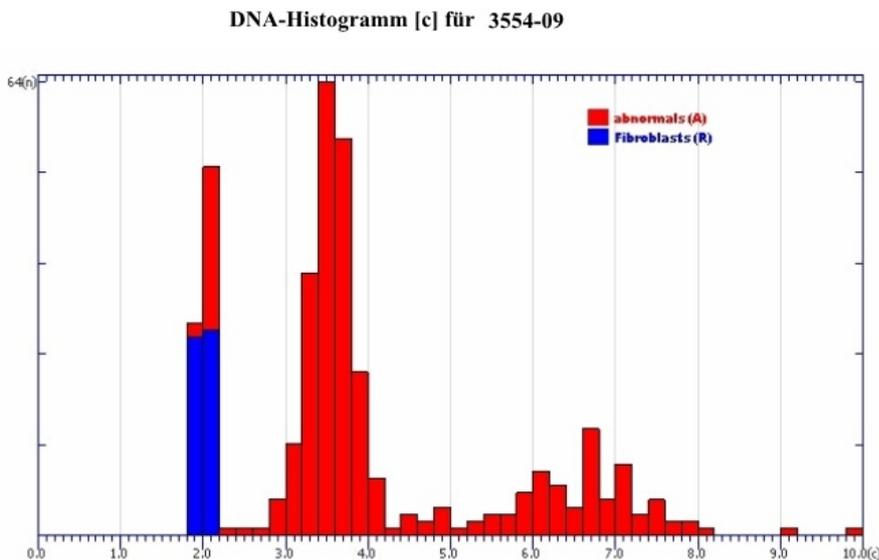


Abbildung 12

Multiploide DNA-Verteilung eines Prostatakarzinoms. Mehrere Häufigkeitsgipfel der DNA-Verteilung (multiploid) entsprechen DNA-Malignitätsgrad D mit einer schlechten Prognose. (Tribukait et al., 1993; Forsslund et al., 1996; Ahlgren et al., 1997; Pretorius et al, 2008).

| DNA-Ploidie-Grad | Definition |
|--------------------|--|
| A (peridiploid) | Eine Stammlinie bei $2c \pm 10\%$ |
| B (peritetraploid) | Eine Stammlinie bei $2c \pm 10\%$, zweite Stammlinie bei $4c \pm 10\%$ bzw. ein Zellkern oder mehr $> 4,4c$ |
| C (x-ploid) | Eine zusätzliche Stammlinie außerhalb von $1,8-2,2c$ oder $3,6-4,4c \pm 10\%$ |
| D (multiploid) | Mehrere Stammlinien außerhalb von $1,8-2,2c$ und $3,6-4,4c \pm 10\%$ |

Tabelle 3
Definitionen der DNA-Ploidie-Grade

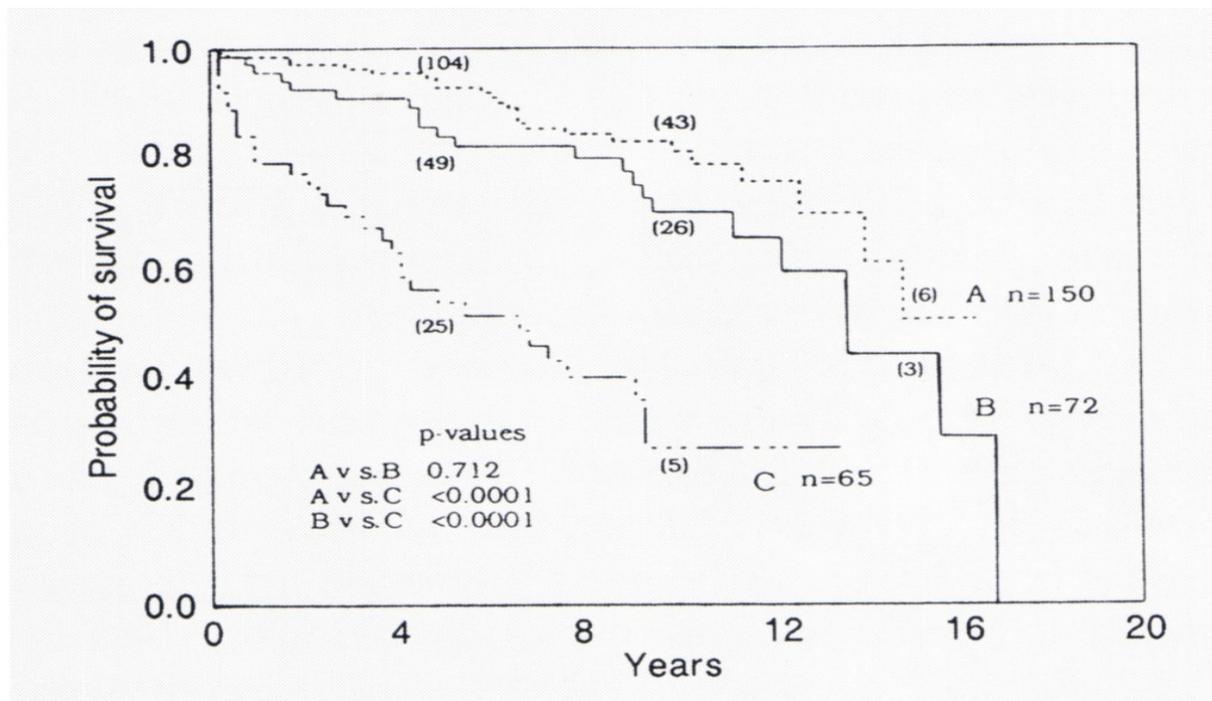


Abbildung 13

Kaplan-Meier Sterbekurven für 287 unbehandelte Männer mit Prostatakarzinom in Abhängigkeit vom DNA-Ploidie-Grad. A = diploid, B = tetraploid, C = x-ploid und D = multiploid. Die Sterberate der Patienten mit peridiploiden Tumoren unterscheidet sich nicht von derjenigen gleichaltriger, gesunder Männer ohne Karzinom (Tribukait, 1993). Ordinate: Überlebens-Wahrscheinlichkeit, Abszisse: Überlebens-Zeit in Jahren.

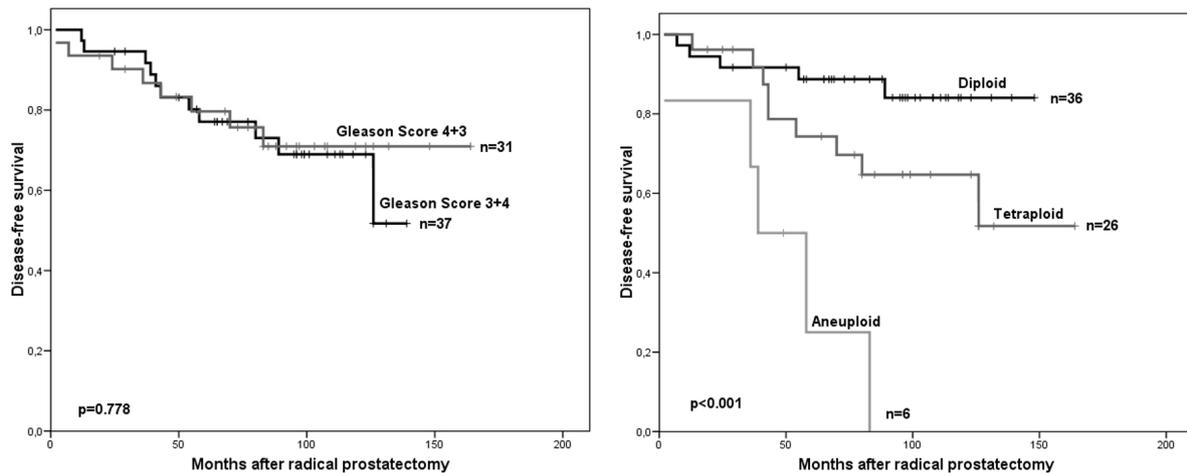


Abbildung 14

Kaplan-Meier Sterbekurven für 186 Männer mit Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie, links unterteilt nach den Gleason-Scores 7a und 7b, rechts nach den DNA-Graden A, B und C/D (Pretorius et al., 2008). Die DNA-Zytometrie sagt die Überlebenszeit der Patienten signifikant besser voraus, als der Gleason-Score. Ordinate: Wahrscheinlichkeit des Krankheits-freien Überlebens, Abszisse: Jahre.

Was bringt die DNA-Bildzytometrie?

Die DNA-Bildzytometrie dient beim Prostatakarzinom im Wesentlichen der Bestimmung der Aggressivität des Tumors (= Malignitäts-Grading).

Je bösartiger ein Krebs ist, desto eher beeinflusst er die Lebenserwartung seines Trägers negativ und desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, Tochtergeschwülste (Metastasen) zu bilden oder nach stattgefundener Behandlung wieder aufzutauchen (Rezidive). Je geringer der Malignitätsgrad eines Tumors ist, desto weniger gefährlich ist er für seinen Träger. So gibt es Prostatakarzinome, deren Malignitätsgrad so gering ist, dass die davon betroffenen Männer aller Voraussicht nach daran nicht sterben werden. Das sind, so wird geschätzt, weit mehr als 50 Prozent aller unbehandelten Prostatakarzinome.

Man spricht in solchen Fällen von „insignifikanten Karzinomen“ (harmlosen) die auch keiner Behandlung bedürfen, wenn sie nicht im Laufe der Jahre aggressiver werden.

Dabei handelt es sich vor allem um Prostatakarzinome niedriger Malignitätsgrade (Gleason-Scores 6 & 7a), welche in der DNA-Zytometrie noch einen weitgehend normalen Gehalt an Erbsubstanz (peridiploid, Typ A) zeigen, besonders, wenn sie zusätzlich eine niedrige Wachstumsrate (unter 5 Prozent) aufweisen (Ahlgren et al., 1997; Tribukait, 2005).

Der DNA-Ploidie-Bestimmung beim Prostatakarzinom kommt im Vergleich mit dem Gleason-Score eine bessere interindividuelle Reproduzierbarkeit von über 90% zu (Böcking et al., 1988, 1989; Tils, 2012; Engelhardt, 2012).

Die an Stanzbiopsien durchgeführte DNA-Zytometrie kann zudem den später im Operationspräparat gefundenen Malignitätsgrad von Prostatakarzinomen besser vorhersagen als der Gleason-Score (Ross et al., 1999).

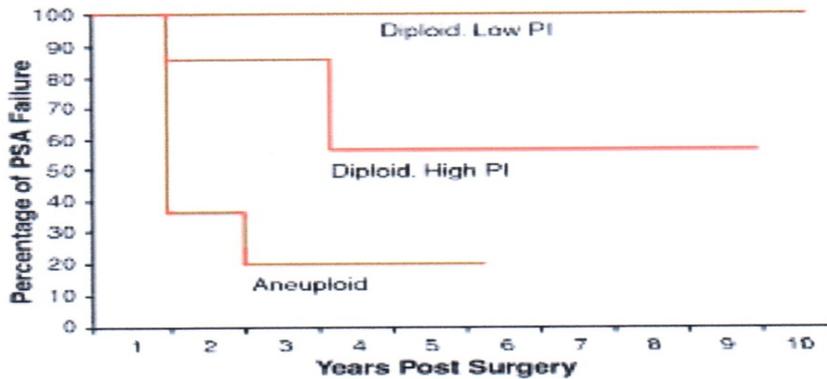


Fig 3. — Kaplan-Meier survival curves of time to PSA failure by DNA ploidy.

Abbildung 15

Auftreten biochemischer Rezidive nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom Grad der DNA-Ploidie. Bei Patienten mit peridiploider DNA-Verteilung und niedriger Proliferationsfraktion traten innerhalb von 10 Jahren keine Rezidive auf (Mora et al., 1999). Ordinate: Prozent der Patienten mit biochemischem Rezidiv (=PSA-Anstieg). Abszisse: Jahre nach Operation.

Welche therapeutischen Konsequenzen kann eine DNA-Zytometrie haben?

Eine exakte Bestimmung des Ausmaßes der Bösartigkeit (sog. Malignitäts-Grading) des Prostatakarzinoms ist notwendig, um über eine geeignete, angemessene Therapie entscheiden zu können. Da die individuelle Aggressivität insbesondere von Prostatakrebsen große Unterschiede aufweisen kann, kann es auch leicht zu einer „Übertherapie“ kommen, wenn ein biologisch vergleichsweise harmloser Krebs nicht sicher als solcher erkannt wird.

Wenn ein Tumor aller Voraussicht nach seinem Träger auch ohne Behandlung nicht lebensgefährlich wird, kann man auf eine belastende Therapie mindestens solange verzichten, solange er nicht fortschreitet und damit als Betroffener Lebensjahre voller Lebensqualität gewinnen.

Das prognostisch günstigste Muster der DNA-Verteilung beim Prostatakarzinom ist das „peridiploide“ (Abbildung 9, Tabelle 4). Unbehandelte Patienten mit Prostatakarzinom dieses Typs A lebten in einer Studie von Tribukait (1993) genau so lange, wie gleichaltrige Männer ohne Krebs (Kurve A in Abbildung 13). Insofern kann ein solcher Befund bei dem Entschluss helfen, bei Mikrokarzinomen der Prostata eine Leitlinien-gemäße Strategie der Aktiven Überwachung einzuschlagen.

Bei Karzinomen des DNA-Typen B im „peritetraploiden Bereich“ (Abbildung 10, Tabelle 4) und (Kurve B in Abbildung 13) gilt dies ebenfalls für ältere Patienten oder solche mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen. Dennoch sind die in den S3-Leitlinien vorgesehenen Kriterien zur Überwachungs-Strategie zu beachten.

Bei Vorliegen der DNA-Typen C „x-ploid“ (Abbildung 11, Tabelle 4) und D „multiploid“ (Abbildung 12) sollen wegen des höheren Risikos eines Progresses und der Bildung von Metastasen eine kurative Therapie angestrebt werden (Kurve C in Abbildung 13).

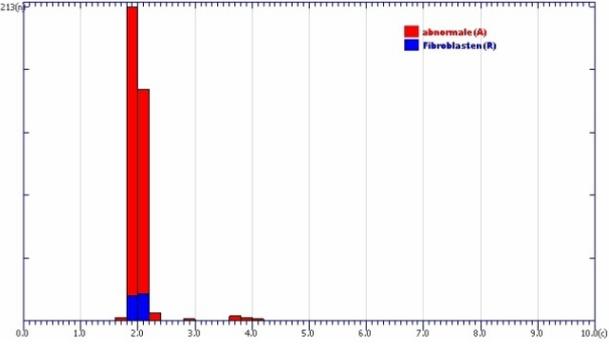
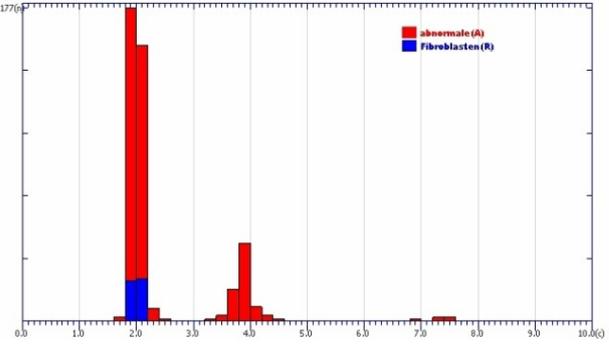
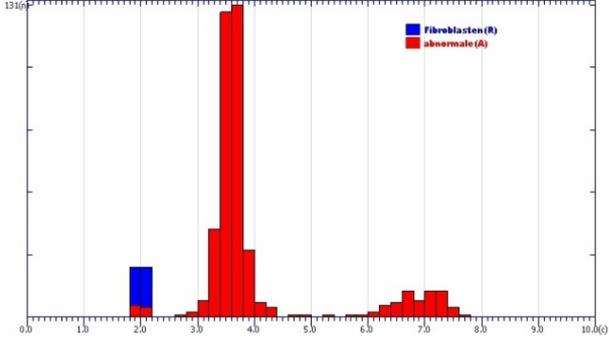
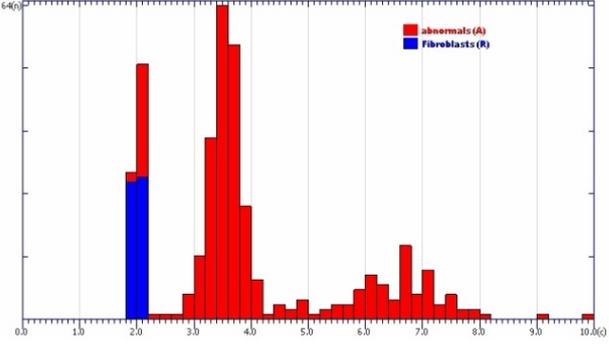
| Typische DNA-Histogramme | Diagnose DNA-Grad vs. Gleason- Score | Prognose |
|---|---|---|
| <p>DNA-Histogramm [c] für 1931-10</p>  | <p>Peridiploide DNA-Verteilung</p> <p>DNA-Grad A entspricht etwa GS ≤ 6</p> | <p>Sehr gut</p> <p>Aktive Überwachung bei Mikrokarzinomen</p> <p>Befund-Häufigkeit: In ca. 55% der Fälle</p> |
| <p>DNA-Histogramm [c] für 1548-10</p>  | <p>Peritetraploide DNA-Verteilung</p> <p>DNA-Grad B entspricht etwa GS $\leq 7a$</p> | <p>Gut</p> <p>Für ältere Patienten wie bei Typ A</p> <p>Befund-Häufigkeit: In ca. 25% der Fälle</p> |
| <p>DNA-Histogramm [c] für 10247b-09</p>  | <p>X-ploide DNA-Verteilung</p> <p>DNA-Grad C entspricht etwa GS $\geq 7b$</p> | <p>Eher schlecht</p> <p>Behandlung wie bei Prostata-Karzinom mit Gleason ≥ 8</p> <p>Befund-Häufigkeit: In ca. 10% der Fälle</p> |
| <p>DNA-Histogramm [c] für 3554-09</p>  | <p>Multiploide DNA-Verteilung</p> <p>DNA-Grad D entspricht etwa GS ≥ 8</p> | <p>Schlecht</p> <p>Behandlung wie bei Prostata-Karzinom mit Gleason ≥ 8</p> <p>Befund-Häufigkeit: In ca. 10% der Fälle</p> |

Tabelle 4

Histogramme, Prognosen, Therapie-Empfehlungen und Häufigkeiten der verschiedenen DNA-Ploidie-Grade.

Wie verlässlich ist die DNA-Zytometrie?

Die Verlässlichkeit einer feingeweblichen (histologischen) oder DNA-zytometrischen Malignitäts-Gradierung hat unterschiedliche Aspekte:

1. Die Reproduzierbarkeit der DNA-Malignitätsgradierung wurde mit über 90% als deutlich besser ermittelt (Engelhardt et al., 2012; Tils et al., 2012) als für den Gleason-Score (48%, Burchard et al., 2008).
2. Die Repräsentativität eines an einer Stanzbiopsie ermittelten Malignitätsgrades für den Tumor als Ganzes ist mit 92 - 98% ebenfalls deutlich besser, als für den Gleason-Score, für den sie 72% beträgt (Leung et al., 1994; Ross et al., 1999; Wang et al., 2000; Helpap und Egevad, 2006; Engers, 2008).
3. Über eine im Vergleich zum Gleason-Score bessere Vorhersagekraft des DNA-Malignitätsgrades für „Patienten-relevante Endpunkte“ berichten 27 wissenschaftliche Publikationen (Pretorius et al., 2008; Böcking, 2011; Systematische Literaturrecherche zur diagnostischen und prognostischen Relevanz der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom).

Dies bedeutet, dass sich die Bestimmung des DNA-Malignitäts-Grades zusätzlich zum Gleason-Score dann empfiehlt, wenn man eine möglichst präzise Vorhersage des wahrscheinlichen weiteren Verlaufes der eigenen Prostatakarzinom-Krankheit als Grundlage von Überlegungen zu einer angemessenen Therapie wünscht.

Wie relevant ist die DNA-Zytometrie bei Aktiver Überwachung?

Die objektive, reproduzierbare und prognostisch valide DNA-Ploidie-Bestimmung an archivierten Stanzbiopsien von Prostatakarzinomen kann daher dazu beitragen, die Indikationsstellung zur Aktiven Überwachung („Active Surveillance“) sicherer zu machen.

Während eine therapeutische Intervention bei der Active Surveillance Strategie laut aktuellen S3-Leitlinien erst bei Vorliegen von klinischen Indizien für eine Progression erfolgen soll (Kapitel 5.2.3: „unter genauer Überwachung einschließlich Kontrollbiopsie“), könnte das Vorliegen von DNA-Malignitäts-Graden C oder D die betroffenen Patienten frühzeitig von dieser Strategie ausschließen, um sie a priori einer potenziell kurativen Therapie zuzuführen.

Dazu gibt es drei Studien:

1. Adolfson et al., 1990 belegten multivariat eine signifikante Korrelation der DNA-Ploidie mit der Rezidiv-freien Überlebenszeit an 146 primär unbehandelten Patienten (im Vergleich mit dem zytologischem Malignitäts-Grad nach Esposti).

2. Vesalainen et al., 1994 belegten multivariat für 106 primär unbehandelte Patienten eine signifikante Korrelation mit der Überlebenszeit (im Vergleich mit dem Gleason Score).
3. Tribukait (1993) belegte für 287 primär unbehandelte Patienten multivariat eine Korrelation mit der Überlebenszeit (im Vergleich mit zytologischem Malignitätsgrad nach Esposti, 1971).

Was muss ein Patient tun, um eine DNA-Zytometrie zu erhalten?

Sofern feingeweblich (histologisch) die Diagnose eines Mikrokarzinoms der Prostata gestellt worden ist und die Strategie der „Aktiven Überwachung“ als Behandlungs-Option infrage kommt, kann zur Absicherung dieser Strategie eine prognostische DNA-Zytometrie erwogen werden.

Die DNA-Zytometrie ist in der „Anleitung Prostatakarzinom der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und des Berufsverbandes Deutscher Pathologen (2011)“ als leitliniengerechter Diagnosebaustein erwähnt. Dort ist zu lesen: „DNA-zytometrische Untersuchungen können im Einzelfall als Zusatzuntersuchung bei bestimmten Fragestellungen, z.B. Active Surveillance, neben dem Gleason-Grading durchgeführt werden...“.

Der Patient selbst, sein behandelnder Urologe oder sein Hausarzt kann die Durchführung der DNA-Zytometrie als Zusatzdiagnose und anerkannte Leistung der gesetzlichen Krankenkassen (EBM Ziffer 19330) veranlassen.

Dazu wird eine Überweisung an einen Pathologen mit dem Auftrag zur Durchführung einer DNA-Bildzytometrie benötigt. Dieser erhält sowohl die Gewebsschnitte als auch das in Paraffin eingebettete, nicht benötigte Gewebe von dem die DNA-Zytometrie durchführenden Kollegen wieder zurück. Der Pathologe hat für beides eine Aufbewahrungspflicht von 10 Jahren.

Grundlagen Ihrer Therapie-Entscheidung

Bei der Entscheidung über die optimale Behandlung von Prostatakrebs spielen medizinische, aber auch ganz persönliche Aspekte des Patienten eine Rolle. Dazu zählen:

- Alter bzw. Lebenserwartung
- Mögliche Begleiterkrankungen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall)
- Tumorstadium (TNM, siehe Kapitel Tumorklassifikation, Tabelle 1)
- Aggressivitätsbestimmung des Tumors (=Malignitäts-Grad)
 - a) feingeweblicher Malignitäts-Grad nach Gleason (Gleason-Score)
 - b) ggf. zusätzlich DNA-Malignitätsgrad
- Verlauf des Prostata-spezifisches Antigens (Dynamik des PSA-Wertes)
- Mögliche Komplikationen bei in Aussicht genommener Therapie
- Individuelle Lebensplanung, Lebensinhalte, sexuelle Aktivität etc.

Die Definition „klinisch insignifikanter Prostatakarzinome“, für die den Patienten auch eine Aktive Überwachung statt einer operativen- oder Strahlentherapie empfohlen werden kann, wird in den aktuellen S3-Leitlinien (2011) dargestellt:

- PSA-Werte bis 10 ng/ml

- Gleason-Score bis 6
- Tumor-Stadium T1c (durch Nadelbiopsie gefunden) und T2a (Tumor in höchstens der Hälfte einer Prostataseite)
- Tumorbefall von höchstens 2 Proben der Prostatabiopsie
- Tumorbefall von höchstens 50% einer Probe.

Der Tumor soll in den ersten beiden Jahren durch PSA-Bestimmung und Digitale Rektale Untersuchung (DRU) alle drei Monate kontrolliert werden. Bleibt der PSA-Wert stabil, ist 6-monatlich zu untersuchen. Biopsien sollen in den ersten 3 Jahren alle 12- bis 18 Monate vorgenommen werden, danach bei stabilem Befund alle 3 Jahre.

„Active Surveillance“ soll verlassen werden, wenn sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als drei Jahre verkürzt, sich der Malignität-Grad auf einen Gleason-Score über 6 verschlechtert, Tumor in mehr als 2 von 10 bis 12 Stanzen nachgewiesen wird oder >50 % Tumor in einer Stanze festgestellt wird.

Durch Einbeziehung von Patienten mit peridiploiden DNA-Verteilungen ihres klinisch insignifikanten Karzinoms (Typ A) in eine Active Surveillance Strategie zusätzlich zum Gleason-Score, aber Ausschluss derjenigen mit den DNA-Typen C und D, soll das Risiko einer therapeutischen Fehlentscheidung bei Patienten mit wahrscheinlich progredienten Karzinomen gesenkt werden.

Damit könnten sich mehr Männer beruhigt einer Active Surveillance Strategie unterziehen und so Nebenwirkungen einer operativen- oder Strahlen-Therapie vermeiden und ihre Lebensqualität erhalten. Andererseits würde ein Nachweis der DNA-Typen C oder D empfehlen, die gewählte Active Surveillance Strategie durch eine anderweitige S3-Leitlinien-gerechte Therapie zu ersetzen.

Eine im Einzelfall gegebenenfalls mögliche Einbeziehung von Patienten mit einer peritetraploiden DNA-Verteilung (Typ B) in die Active Surveillance-Strategie hängt von den patientenbezogenen Ausgangsbedingungen ab (Alter, Begleiterkrankungen etc.) und muss daher vorher mit dem Betroffenen detailliert besprochen werden.

Links zu aktuellen Veröffentlichungen über Prostatakrebs

["Früherkennung von Prostatakrebs - Information für Männer"](#) - Office des Leitlinienprogrammes Onkologie c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 10623 Berlin, 2012.

[Patientenratgeber I zum lokal begrenzten Prostatakarzinom](#) - „Leitlinienprogramm Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Krebshilfe e. V., 10623 Berlin, 2009.

[Patientenratgeber II zum lokal fortgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinom](#) - „Leitlinienprogramm Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Krebshilfe e. V., 10623 Berlin, 2009.

[Prostatakrebs](#) – "Blauer Ratgeber" Nr. 17 der Deutschen Krebshilfe e.V., 53113 Bonn, 2011.

[Lebensqualität trotz Prostatakrebs erhalten - "Active Surveillance & Watchful Waiting "- Patientenbroschüre der Stiftung Männergesundheit](#) - In Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Deutschen Urologen e.V., Stiftung Männergesundheit, 10117 Berlin, 2007.

[Prostatakrebs - Diagnose und Prognose](#) - A. Böcking, W. Samsel, Gmünder Ersatzkasse, 2008.

[Mit Zellen statt Skalpell - Wie Cytopathologie Krebs frühzeitig und ohne Operation erkennen kann](#) - Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse der Gmünder Ersatzkasse, A. Böcking, Band 48, 2007.

[Prognostische und therapeutische Bedeutung der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom](#) - Wissenschaftlicher Bericht über das Experten-Symposium an der Universität Bremen aus der Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Gmünder Ersatzkasse, Band 41, 2005.

[Befund einer DNA-Bildzytometrie](#) - Beispiel eines pathologischen Befundes als Ergebnis einer prognostischen DNA-Zytometrie an Gewebeprobe, A. Böcking, 2011.

[Sind Tumoren eine neue Spezies?](#) – A. Böcking. Deutsches Ärzteblatt - Heft 48, 2011.

[HAROW Infobrief 2011](#) - Stiftung Männergesundheit, 10117 Berlin, 2011.

[Systematische Literaturrecherche zur diagnostischen und prognostischen Relevanz der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom](#) - A. Böcking, 2011.

[Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011](#) - Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V., 10623 Berlin, 2011.

Literaturverzeichnis

1. [Adolfsson, J.; Rönström, L.; Hedlund, P.-O.; Löwhagen, T.; Carstensen, J.; Tribukait, B.: The prognostic value of modal deoxyribonucleic acid in low grade, low stage untreated prostate cancer, 1990, Journal of Urology, 144, 1404-1407.](#)
2. [Ahlgren, G.; Lindholm, K.; Falkmer, U.; Abrahamsson, P.-A.: A DNA cytometric proliferation index improves the value of the DNA ploidy pattern as a prognosticating tool in patients with carcinoma of the prostate, 1997, Urology, 50\(3\), 379-384.](#)
3. Alcaraz, A., Takahashi, S., Brown, J.A., Herath, J.F., Bergstralh, E.J., Larson-Keller, J.J. et al.: Aneuploidy and aneusomy of chromosome 7 detected by fluorescence in situ hybridization are markers of poor prognosis in prostate cancer, 1994, Cancer Research, 54, 3998-4002.
4. [Allsbrook Jr., W.C.; Mangold, K.A.; Johnson, M.H. et al: Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists, 2001, Human Pathology, 32, 74-80.](#)
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftliche Medizinischen Fachgesellschaften e.V., der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Krebshilfe e.V.: Patientenratgeber I zum lokal begrenzten Prostatakarzinom. Leitlinienprogramm Onkologie“. 10623, Berlin, 2009.
6. [Bangma, C.H., Roemeling, S., Schröder, F.: Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer, 2007, World Journal of Urology, 25, 3-9.](#)
7. [Bantis, A., Gonidi, M., Athanassiadis, P., Tsolos, A., Liossi, E., Athanassiadou, E., Petrakakou, E., Athanassiadou, P.: Prognostic value of DNA-analysis of prostate adenocarcinoma: Correlation to clinicopathologic predictors. 2005, Journal of Experimental Clinical Cancer Research, 24\(2\), 273-278.](#)
8. Baretton, G.B., Valina, C., Schneiderbanger, T.V.K., Diebold, J., Löhrs, U.: Interphase cytogenetic analysis of prostate carcinoma by use of nonisotopic in situ hybridization, 1994, Cancer Research, 54, 4472-4480.
9. [Böcking, A.; Chatelain, R.; Orthen, U.; Gien, G.; v. Kalckreuth, G.; Jocham, D.; Wohltmann, D.: DNA-grading of prostatic carcinoma: Prognostic validity and reproducibility, 1988, Anticancer Research, 8, 129-135.](#)
10. [Böcking, A.; Chatelain, R.; Homge, M.; Daniel, R.; Gillissen, A.; Wohltmann, D.: Representativity and reproducibility of DNA malignancy grading in different carcinomas, 1989, Analytical and Quantitative Cytology and Histology, 11\(2\), 81-86.](#)
11. [Böcking, A.; Giroud, F.; Reith, A.: Consensus report of the ESACP task force on standardization of diagnostic DNA image cytometry, 1995, Analytical Cellular Pathology, 8, 67-74.](#)
12. [Böcking, A.: Systematische Literaturrecherche zur prognostischen Relevanz der DNA-](#)

[Zytometrie beim Prostatakarzinom, Aachen, 2011](#)

13. [Burchardt, M., Engers, R., Müller, M., Burchardt, T., Willers, R., Epstein, J.I., Ackermann, R., Gabbert, H.E., de la Taille, A., Rubin, M.A.: Interobserver reproducibility of Gleason-grading: Evaluation using prostate cancer tissue microarrays, 2008, Journal of Clinical Cancer Research and Clinical Oncology, 134, 1071-1078.](#)
14. Carlson, G.D.; Calvanese, C.B.; Kahane, H.; Epstein, J.I.: Accuracy of biopsy Gleason scores from a large unrothology laboratory: use of a diagnostic protocol to minimize observer variability, 1998, Urology, 51, 525-529.
15. Cintra, M.L.; Billis, A.: Histologic grading of prostatic adenocarcinoma: intraobserver reproducibility of the Mostofi, Gleason and Böcking grading systems, 1991, International Urology and Nephrology, 23(5), 449-454.
16. [De la Taille, A.; Viellefond, A.; Berger, N.; Boucher, E.; De Fromont, M.; Fondimare, A.; Molinié, V.; Piron, D.; Sibony, M.; Staroz, F.; Triller, M.; Peltier, E.; Thiounn, N.; Rubin, M.A.: Evaluation of the interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic adenocarcinoma using tissue microarrays, 2003, Human Pathology, 34\(5\), 444-449.](#)
17. [Deliveliotis, C.; Skolarikos, A.; Karayannis, A.; Tzelepis, V.; Trakas, N.; Alargof, E.; Protogerou, V.: The prognostic value of p53 and DNA ploidy following radical prostatectomy, 2003, World Journal of Urology, 21, 171-176.](#)
18. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V.: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 10623 Berlin.
19. Duesberg, P., Li, R., Rasnick, D.: Aneuploidy approaching a perfect score in predicting and preventing cancer, 2004, Cell Cycle, 3(6), 823-828.
20. Duesberg, P., Li, R., Fabarius, A., Hehlmann, R.: The chromosomal basis of cancer, 2005, Cellular Oncology, 27, 293-318.
21. [Duesberg, P.: Das Chaos in den Chromosomen, 2007, Spektrum der Wissenschaft, 10, 54-64.](#)
22. Duesberg, P., Mandioli, D., McCormack, A., Nicholsson, J.: Is carcinogenesis a form of speciation? 2011, Cell Cycle, 10(13), 2100-2114.
23. Duesberg, P., Iacobuzio-Donahue, C., Broshan, J., McCormack, A., Mandioli, D., Chen, L.: Origin of metastases. Subspecies of cancers generated by intrinsic karyotypic variations, 2012, 11(6), 1151-1166.
24. [Bundesverband Deutscher Pathologen und Deutsche Gesellschaft für Pathologie: Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Prostatatumoren. Version 2.0. März 2011, Seite 8.](#)

25. [Deutsche Gesellschaft für Urologie: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 2011, Version 2.0.](#)
26. Egevad, L.: Reproducibility of Gleason grading of prostate cancer can be improved by the use of reference images, 2001, *Urology*, 57, 291-295.
27. Engelhard, M.: PSA-Kinetiken als Indikationsstellung zur Prostatastanzbiopsie, Med. Diss. Universität Düsseldorf, einzureichen 2012.
28. [Engers, R.: Reproducibility and reliability of tumor grading in urological neoplasms. 2007, World Journal of Urology, 25, 595-605.](#)
29. Epstein, J.I: Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: A diagnosis that should not be made, 2000, *Journal of Surgical Pathology*, 146, 1069-1076.
30. Epstein, J.I.; Amin, M.; Boccon-Gibod, L.; Egevad, L.; Humphrey, P.A.; Mikuz, G.; Newling, D.; Nilsson, S.; Sakr, W.; Srigley, J.R.; Wheeler, T.M.; Montironi, R. : Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens, 2005, *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology Supplement*, 216, 34-63.
31. Esposti, P.L.: Cytologic malignancy grading of prostatic carcinoma by transrectal aspiration biopsy, 1971, *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 5, 199-205.
32. [Forsslund, G.; Nilsson, B.; Zetterberg, A.: Near tetraploid prostate carcinoma - Methodologic and prognostic aspects, 1996, Cancer, 78\(8\), 1748-1755.](#)
33. Friedrich, D.; Jin, C.; Zhang, Y.; Demin, C.; Yuan, L.; Berynsky, L.; Biesterfeld, S.; Aach, T.; Böcking, A.: Identification of prostate cancer cell nuclei for DNA-grading. *Bildverarbeitung für die Medizin*, 2012, 334-339
34. [Glaessgen, A.; Hamberg, H.; Pihl, C.G.; Sundelin, B.; Nilsson, B.; Egevad, L.: Interobserver reproducibility of modified Gleason score in radical prostatectomy specimens, 2004, Virchows Archiv, 445\(1\), 17-21.](#)
35. [Glaessgen, A.; Hamberg, H.; Pihl, C.G.; Sundelin, B.; Nilsson, B.; Egevad, L.: Interobserver reproducibility of Gleason grade 4/5 in prostate biopsies, 2004, Journal of Urology, 171, 664-667.](#)
36. Gleason, D.F.; Mellinger, G.T.; The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging, 1974, *Journal of Urology*, 111, 58-64.
37. [Griffiths, D.F.R.; Melia, J.; McWilliam, L.J.; Ball, R.Y.; Grigor, K.; Harnden, P.; Jarmulowicz, M.; Montironi, R.; Moseley, R.; Waller, M.; Moss, S.; Parkinson, M.C.: A study of Gleason score interpretation in different groups of UK pathologists, techniques for improving reproducibility, 2006, Histopathology, 48, 655-662.](#)

38. [Haroske, G.; Baak, J.P.A.; Danielsen, H.; Giroud, F.; Gschwendtner, A.; Oberholzer, M.; Reith, A.; Spieler, P.; Böcking, A.: Fourth updated ESACP consensus report on diagnostic DNA image cytometry, 2001, Analytical Cellular Pathology, 23, 89-95.](#)
39. Helpap, B., Böcking, A., Dhom, G., Faul, P., Kastendieck, H., Leistenschneider, U.: Classification, histologic and cytologic grading and regression grading of prostate cancers, 1985, Urologe A, 24(3), 156-159.
40. Helpap, B., Egevad, L.: The significance of modified Gleason-grading of prostate adenocarcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens, 2006, Virchows Archiv, 449, 622-627.
41. Helpap, B., Egevad, L.: Modified Gleason-grading. An updated review, 2009, Urologe A, 24(5), 661-666.
42. Iczkowski, K.A.; Bostwick, D.G.: The pathologist as optimist: cancer grade deflation in prostatic needle biopsies, 1998, American Journal of Surgical Pathology, 22, 1169-1170.
43. [Kristiansen, G.: Was bedeutet der neue Gleason Score für die Kliniker?, 2009.](#)
44. Lessells, A.M.; Burnett, R.A.; Howatson, S.R. et al.: Observer variability in the histopathological reporting of needle biopsy specimens of the prostate, 1997, Human Pathology, 28, 646-649.
45. Matsuyama, H., Pan, Y., Oba, K., Yoshihiro, S., Hararh, L. et al.: The role of chromosome 8p22 detection for predicting progression and pathologic staging in prostate Cancer, 2003, Aktuelle Urologie, 34(49), 247-249.
46. Mikami, Y.; Manabe, T.; Epstein, J.I. et al: Accuracy of Gleason grading by practicing pathologists and impact of education on improving agreement, 2003, Human Pathology, 34, 658-665.
47. [Montgomery, B.T., Nativ, O., Blute, M., Farrow, G.M., Myers, R., Zincke, H., Therneau, T.M., Lieber, M.M.: Stage B prostate adenocarcinoma. Flow cytometric nuclear DNA-ploidy analysis. 1990, Archives of Surgery, 125, 327-331.](#)
48. Mora, L.B., Moscinski, L.C., Diaz, J.I., Blair, P., Cantor, A.B., Pow-Sang, J.M.: Stage B prostate cancer: Correlation of NA-ploidy analysis with histological and clinical parameters, 1999, Cancer Control, 6(6), 587-591.
49. Nicholson, J.M., Duesberg, P.: On the karyotypic origin of cancer cells, 2008, Cancer Genetics and Cytogenetics, 194, 96-110.
50. [Özdamar, S.O.; Sarikaya, S.; Yildiz, L.; Atilla, M.K.; Kandemir, B.; Yildiz, S.: Intraobserver and interobserver reproducibility of WHO and Gleason histologic grading systems in prostatic adenocarcinomas. 1996, International Urology and Nephrology, 28\(1\), 73-77.](#)
51. [Pretorius, M.E.; Waehre, H.; Abeler, V.M.; Davidson, B.; Vlatkovic, L.; Lothe, R.A.; Giercksky, K.-E.; Danielsen, H.E.: Large scale genomic instability as an additive](#)

- [prognostic marker in early prostate cancer, 2009, Cellular Oncology, 31, 251-259.](#)
52. Roemeling, S., Roobol, M.J., de Vries, S., Wolters, T., Gosselaar, C., van Leenders, G.J.L.H., Schröder, F.: Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial. Characteristics of PSA-doubling time and outcome. 2007, *European Urology*, 51, 1244-1251.
53. [Ross, J.S.; Figge, H.; Bui, H. X.; del Rosario, A. D.; Jennings, T. A.; Rifkin, M.D.; Fisher, H.A.G.: Prediction of pathologic stage and postprostatectomy disease recurrence by DNA ploidy analysis of initial needle biopsy specimens of prostate cancer, 1994, Cancer, 74\(10\), 2811-2818.](#)
54. [Ross, J.S.; Sheehan, C.E.; Ambros, R.A.; Nazeer, T.; Jennings, T.A.; Kaufman Jr., R.P.; Fisher, H.A.; Rifkin, M.D.; Kallakury, B.V.: Needle biopsy DNA ploidy status predicts grade shifting in prostate cancer, 1999, American Journal of Surgical Pathology, 23\(3\), 296-301.](#)
55. [Rousselet, M.C.; Saint-Andre, J.P.; Six, P.; Soret, J.Y.: Reproducibility and prognostic value of Gleason's and Gaeta's histological grades in prostatic carcinoma, 1986, Annales d' Urologie, 20\(5\), 317-322.](#)
56. [Sakr, W.A.; Grignon, D.J.: Prostate Cancer: Indicators of Aggressiveness, 1997, European Urology, 32\(Suppl 3\), 15-23.](#)
57. Sobin, L.H., Gospodarowicz, M.K., Wittekind, C., eds.: TNM classification of malignant tumours. 7th edition. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2009.
58. [Song, J., Cheng, W.S., Cupps, R.E., Earle, J.D., Farrow, G.M., Lieber, M.M.: Nuclear deoxyribonucleic acid content measured by static cytometry: Important prognostic association for patients with clinically localized prostatic carcinoma. 1992, Journal of Urology, 147, 794-797.](#)
59. Stamatiou, K., Alevizos, A., Mariolis, A., Spiliopoulou, C, Alevizou, A., Bovis, K., Sofras, F: Do clinically insignificant tumors of the prostate exist? 2008, *Urologica Internationalis*, 81, 379-382.
60. [Svanholm, H.; Mygind, H.: Prostatic carcinoma reproducibility of histologic grading, 1985, Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica Section A, 93, 67-71.](#)
61. Therman, E., Susman, M.: Human chromosomes. Structure, behaviour and effects. 1993, Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg
62. Tils, M.: Verteilung von DNA-Ploidie-Mustern in Stanzbiopsien von Prostatakarzinomen. Dissertation, einzureichen 2012, Medizinische Fakultät der Universität Düsseldorf.
63. Tribukait, B.: DNA-Flow-cytometry in carcinoma of the prostate for diagnosis, prognosis and study of tumor biology, 1991, *Acta Oncologica*, 30, 187-193.
64. [Tribukait, B.: Nuclear deoxyribonucleic acid determination in patients with prostate carcinomas: Clinical research and application, 1993, European Urology, 23\(2\), 64-76.](#)

65. Tribukait, B.: Klinische Bedeutung der DNA-Durchflusszytometrie beim Prostatakarzinom, 2005, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 41, Gmünder Ersatzkasse, Schwäbisch-Gmünd, Seiten 115-133.
66. Veloso, S.G., Lima, M.F., Salles, P.G., Berenstein, C.K., Scalon, J.D., Bambirra, E.A.: Interobserver agreement of Gleason score and modified Gleason score in needle biopsy and in surgical specimen of prostate cancer, 2007, Clinical Urology, 33(5), 639-651.
67. [Vesalainen, S.; Nordling, S.; Lipponen, P.; Talja, M.; Syrjänen, K.: Progression and survival in prostatic adenocarcinoma: a comparison of clinical stage, Gleason grade, S-phase fraction and DNA ploidy, 1994, British Journal of Cancer, 70, 309-314.](#)
68. [Wang, N., Wilkin, C., Böcking, A., Tribukait, B.: Evaluation of tumour heterogeneity of prostate carcinoma by flow- and image-cytometry, 2000, Analytical Cellular Pathology, 20\(1\), 49-62.](#)

Glossar

| | |
|------------------------------------|---|
| Androgene | Männliche Geschlechtshormone (z. B. Testosteron). |
| Antiandrogene | Substanzen, welche die Wirkung männlicher Geschlechtshormone an ihren Bindungen blockieren und so deren Wirkung in der Prostata verringern bzw. aufheben. |
| Biopsie | Entnahme einer Zell- oder Gewebsprobe |
| Cytologie | Lehre von den Zellen (kytos, griechisch: die Höhlung, Zelle; logos, griechisch: das Wort, die Rede). |
| Cytopathologie | a) im allgemeinen Sinne die Lehre von den Krankheiten der Zellen. Rudolf Virchow, Pathologe von 1821 – 1902 in Berlin, war der Begründer der Zellulopathologie. b) im engeren Sinne die mikroskopische Diagnostik von Krankheiten, im Wesentlichen von Krebs an Zellen, die dem menschlichen Körper entnommen wurden. |
| Diagnostik | Benennung einer Krankheit, welche durch bestimmte Ursachen, Entstehungsmechanismen, Verlaufsformen und Symptome gekennzeichnet ist (z. B. Grippe, Lungenentzündung, Lungenkrebs, Herzinfarkt, Prostatakarzinom ...). |
| Diploide DNA-Euploidie: | DNA-Stammlinien mit häufigsten Werten (Modalwerten) zwischen 1,8c und 2,2c. |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure. Sie ist die „Erbsubstanz“. Die DNA ist ein schraubenförmig gewundenes Riesenmolekül, auf welchem in einem molekularen Code alle Erbinformationen der Lebewesen gespeichert sind. Der DNA-Faden einer Zelle ist etwa 2 Meter lang. |
| DNA-Histogramm | Ein DNA-Histogramm zeigt graphisch die Häufigkeitsverteilung des DNA-Gehaltes von Zellen einer Probe (gemessen als sog. IOD-Werte = integrierte optische Dichte), die durch Messung mit quantitativen DNA-Farbstoffen gefärbter Zellkerne (nach Feulgen-Färbung) erhalten wurden. Der Messung der Probe liegt eine Eichung mit internen Referenzzellen (z. B. Bindegewebszellen) zu Grunde. Eine c Einheit entspricht dem halben (= einfachen oder haploiden) DNA-Gehalt einer normalen Zelle. Diploide Zellen entsprechen somit einem 2c-Wert, peridiploide Zellen weisen einen DNA-Gehalt zwischen 1,8c und 2,2c auf. |
| DNA-Histogramm- Peak | Ein statistisch signifikantes und graphisch deutliches, scharfbandiges Maximum in einem DNA-Histogramm. |
| DNA-Stammlinie | Die G ₀ / G ₁ -Phase-Fraktion einer proliferierenden Zellpopulation (mit einem ersten, sowie einem zweiten Häufigkeitsgipfel in seiner Verdopplungsregion). G ₀ /G ₁ -Phasezellen sind Zellen, die sich in Ruhe oder in Differenzierung zu ihrer spezifischen Funktion (z. B. Drüsenzelle) befinden und sich in dieser Phase des Zellzyklus nicht teilen. |

| | |
|---|--|
| DNA-Stammlinien-Ploidie | Der häufigste (=modale) Wert einer DNA-Stammlinie in der Dimension c.1c entspricht dem DNA-Gehalt eines einfachen Chromosomensatzes. |
| DNA-Euploidie | Diejenige DNA-Verteilung, die nicht von der einer normalen Zellpopulation (ruhender, proliferierender oder polyploider Zellen) unterschieden werden kann. Sie findet sich ausschließlich in gutartigen Zell- oder Gewebeproben. |
| DNA-Aneuploidie | Diejenigen DNA-Verteilungen, die sich statistisch signifikant von normalen (ruhenden, proliferierenden oder polyploidisierenden) Zellpopulationen unterscheiden. DNA-Aneuploidie kann als Stammlinien-Aneuploidie und / oder als Einzelzell-Aneuploidie (sog. rare events) auftreten. |
| DNA-Stammlinien-Aneuploidie | DNA-Stammlinien, die weder diploid noch polyploid sind, mit Modalwerten außerhalb der Messwertbereiche 1,8c bis 2,2c und 3,6c bis 4,4c. Es handelt sich dabei im Falle von Krebszellen um solche mit einem höheren Malignitätsgrad. |
| DNA-Einzelzell-Aneuploidie | Es handelt sich um abnorme Zellen, die auch „rare-events“ oder 5c- bzw. 9c Exceeding-Events (5cEE, 9cEE) genannt werden. Deren DNA-Gehalte sind höher, als das Zweifache oder Vierfache einer normalen G ₀ / G ₁ -Phase-Population plus eines einzurechnenden Messfehlerbereichs. Die DNA-Werte sind also höher als diejenigen in Zellen kurz vor oder während der Zellteilung. Es handelt sich um Tumorzellen mit abnormen, hoch aneuploiden Chromosomensätzen. |
| DNA-euploide Polyploidisierung | Das Vorkommen von Häufungen in den Verdopplungsregionen eines euploiden Peaks bei 2c (4c, 8c, 16c, 32c, 64c). |
| DNA-aneuploide Polyploidisierung | Das Vorkommen von Häufungen in Verdopplungsregionen aneuploider Stammlinien (z. B. 2,5c, 5c, 10c). |
| DNA-peridiploid | Eine DNA-Stammlinie mit einem Modalwert zwischen 1,8c und 2,2 c (Abb. 11) |
| DNA-peritetraploid | Eine DNA-Stammlinie zusätzlich zur peridiploiden mit einem Modalwert zwischen 3,6c und 4,4c (Abb. 12). |
| DNA-x-ploid | Eine DNA-Stammlinie mit einem Modalwert außerhalb der oben erwähnten Schwellwerte (1,8c – 2,2c oder 3,6c – 4,4c). Für x- kann der gemessene Ploidiewert der DNA-Stammlinie eingesetzt werden (z.B. peritriploid, hyperdiploid, hyperpentaploid (Abb. 13). Es handelt sich dabei im Falle von Krebszellen um solche mit einem höherem Malignitätsgrad. |
| DNA-multiploid | Vorkommen von mehr als einer abnormen, d. h. mehrerer aneuploider Stammlinien (auch als „Manhattan-skyline“ bezeichnet, Abb. 14). |
| DNA-Bildzytometrie | Bestimmung der DNA-Gehalte von spezifisch angefärbten Zellkernen auf Objektträgern an Bildern von Fernseh- oder Digitalkameras durch Messung der integrierten optischen Dichte. |

| | |
|--------------------------|--|
| DNA-Fluorimetrie | Bestimmung des DNA-Gehaltes von spezifisch mit Fluoreszenzfarbstoffen angefärbten Zellkernen in Flüssigkeiten durch Messung des emittierten Fluoreszenzlichtes nach Anregung mit Laser- oder UV-Licht. |
| Euploidie | Regelrechter Chromosomensatz einer Zelle; meist ein zweifacher, seltener auch ein vierfacher, achtfacher oder gar 16-facher (= euploide Polyploidie). |
| Euploid – diploid | Damit werden Zellen bezeichnet, die in der Messung Werte zwischen 1,8c und 2,2c (sog. peridiploide Zellen) ergeben. Wenn es sich dabei um Krebszellen handelt, dann handelt es sich um solche mit einem sehr niedrigen Malignitätsgrad. |
| Fernmetastasen | Metastasen sind Tochtergeschwülste, die weit entfernt vom Muttertumor auftreten können. |
| Gene | Abschnitte auf dem Molekül der Erbsubstanz DNA, auf denen bestimmte Merkmale oder Funktionen des Körpers kodiert sind, z. B. Augenfarbe: blau, Synthese von Prostata Spezifischem Antigen, PSA , etc. |
| Gewebe | Aus gleichartigen, spezialisierten Zellen aufgebaute Verbände (z. B. das Plattenepithel der Mundschleimhaut aus abgeplatteten Deckzellen). |
| Grading | Beurteilung des Grades der Bösartigkeit (Malignität) von Tumoren nach standardisierten Vorgaben. |
| Heterogenität | Prostatakarzinome sind feingeweblich (histologisch) meist uneinheitlich (heterogen) aufgebaut. Daher reicht eine einzige Gewebeprobe zu seiner verlässlichen prognostischen Beurteilung meist nicht aus. |
| Histologie | Die Lehre von den Geweben (histos, griechisch, das Gewebe; logos, griechisch, die Lehre). |
| Histopathologie | a) im allgemeinen Sinne: Lehre von den Erkrankungen der Gewebe. b) im engeren Sinne: Mikroskopische Diagnostik von Krankheiten an Geweben, die dem Menschen durch Operationen oder Biopsien auf unterschiedlichen Wegen und mit unterschiedlichen Werkzeugen entnommen worden sind. |
| Hormone | Botenstoffe des Körpers, die in Drüsen produziert werden; sie gelangen über das Blut an ihren Wirkort. |
| Indikation | Grund zur Anwendung eines bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens. |
| Inzidenz | Zahl der innerhalb eines Jahres neu aufgetretenen Fälle einer bestimmten Krankheit. |

| | |
|---|---|
| Karzinom | Von Epithelzellen ausgehende, bösartige Geschwulst. |
| Krebs | Bösartige Geschwulst. |
| Kurative Therapie | Behandlung, die eine vollständige Heilung der Krankheit zum Ziel hat. |
| Lymphknoten | An zahlreichen Stellen des Körpers bedingliche, Bohnen-artige Ansammlungen von Zellen des Immunsystems (Lymphozyten), welche das Gewebswasser der betreffenden Körperregion filtern. |
| Makroskopie | Alle Erscheinungen, welche man mit bloßem Auge erkennen kann, z. B. das blumenkohlartige Wachstum eines Mundkrebses. |
| Metastasen | Tochtergeschwülste eines bösartigen Tumors |
| Mikroskopie | Alle mit dem Mikroskop zu erkennenden Erscheinungen, z. B. krankhaft veränderte Zellen oder Gewebe eines Prostatakrebses. |
| Modalwert eines DNA-Histogramms | Der häufigste (modale) Wert eines DNA-Histogramm-Gipfels. |
| Maßzahlen der diagnostischen Treffsicherheit | <p>Neun verschiedene Begriffe spielen dabei eine Rolle:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sensitivität = Rate richtig erkannter Tumoren 2. Spezifität = Rate richtig erkannter Gesunder (ohne Tumor) 3. Falsch-negativ-Rate = Anteil übersehener Tumore an allen Tumoren 4. Falsch-positiv-Rate = Anteil fälschlicherweise als Tumor beurteilter Gesunder (ohne Tumor) 5. Positiver Prädiktionwert = Anteil der sich später korrekt als Tumor bewahrheitender Krebs-Diagnosen 6. Negativer Prädiktionwert = Anteil der sich später korrekt als gesund bewahrheiteter Diagnosen ohne Krebs. 7. Klassifikationsgenauigkeit = Anteil der feingeweblichen Tumordiagnosen deren Typ sich nachträglich als korrekt herausstellt. 8. Interindividuelle Reproduzierbarkeit = Wahrscheinlichkeit, mit der verschiedene Untersucher am selben Material zum selben diagnostischen Ergebnis kommen. 9. Prognostische Validität = Fähigkeit eines Tests, das aggressive oder weniger aggressive Verhalten eines Tumors vorher zu sagen (z. B. ob er fortschreiten oder metastasieren wird). |
| Pathologie | Lehre von den Krankheiten (pathos, griechisch, das Leiden; logos, griechisch, das Wort, die Rede). Pathologen beschäftigen sich vor allem mit der (Früh-) Erkennung von Krankheiten im Mikroskop, und nicht, wie häufig geglaubt, mit der Aufklärung krimineller Todesursachen oder von Mordfällen. |
| Prävalenz | Zahl der Erkrankten zu einem gegebenen Zeitpunkt. |
| Prostata | (Vorsteherdrüse) eine Kastanien-große Drüse, die unterhalb der Harnblase liegt und die Harnröhre umschließt. Sie produziert den größten Teil der Samenflüssigkeit. |
| Prostatakarzinom | Krebs der Prostata. |

| | |
|------------------------------------|---|
| PSA | Prostata Spezifisches Antigen; ein von der Prostata gebildeter Eiweißkörper, der im Blut messbar ist. |
| Polyploidisierung | Wiederholte Verdoppelung von Chromosomensätzen entsprechend einer geometrischen Reihe (z. B. 2c, 4c, 8c, 16c ...). |
| Radikale Prostatektomie | Operation, bei der die Prostata komplett , samt den Samenblasen entfernt wird. |
| Rezidiv | Rückfall / Wiederauftreten der Erkrankung. |
| Samenbläschen | Liegen seitlich der Prostata unter der Harnblase; produzieren einen Teil der Samenflüssigkeit. |
| Staging | Festlegung der Ausbreitung eines Tumors im Körper nach bestimmten Kriterien (TNM-System). |
| Testosteron | Männliches Sexualhormon, das hauptsächlich in den Hoden, aber auch in der Leber gebildet wird. |
| Tetraploide | Vierfacher Chromosomensatz einer Zelle. Siehe auch DNA-peritetraploid. |
| Therapeutische Intervention | Behandelndes Eingreifen. |
| TNM-System | Standardisierte Beurteilung des Stadiums eines Tumorleidens, bzw. des Ausbreitungsstandes eines bösartigen Tumors durch Beurteilung seiner Größe (T-Kategorie) und des Vorkommens von Metastasen in Lymphknoten (N-Kategorie) oder anderen Organen (M-Kategorie). |
| Transrektal | Durch den Enddarm. |
| Tumor | Unkontrolliert wachsende, gutartige oder bösartige Zellwucherungen, die im gesamten Körper auftreten können. |
| Urologe | Arzt, der sich auf die Harnorgane sowie die männlichen Geschlechtsorgane und ihre Erkrankungen spezialisiert hat. |
| Zellen | Die kleinsten, für sich alleine lebensfähigen Bausteine der Lebewesen (z. B. die Zellen des Plattenepithels der Mundschleimhaut). |
| Zytologie | Siehe Cytologie. |
| Zytopathologie | Siehe Cytopathologie. |
| Zytostatika | Zellgifte, die im Rahmen der Chemotherapie zur Hemmung des Tumorwachstums eingesetzt werden. |