

DNA-Malignitäts-Grading des Prostatakarzinoms komplementär zum Gleason-Score



Univ.-Prof. Dr. Alfred Böcking
Institut für Cytopathologie des
Universitäts-Klinikum Düsseldorf
Institut für Pathologie, Krankenhaus Düren

Letalität des Prostatakarzinoms niedrig

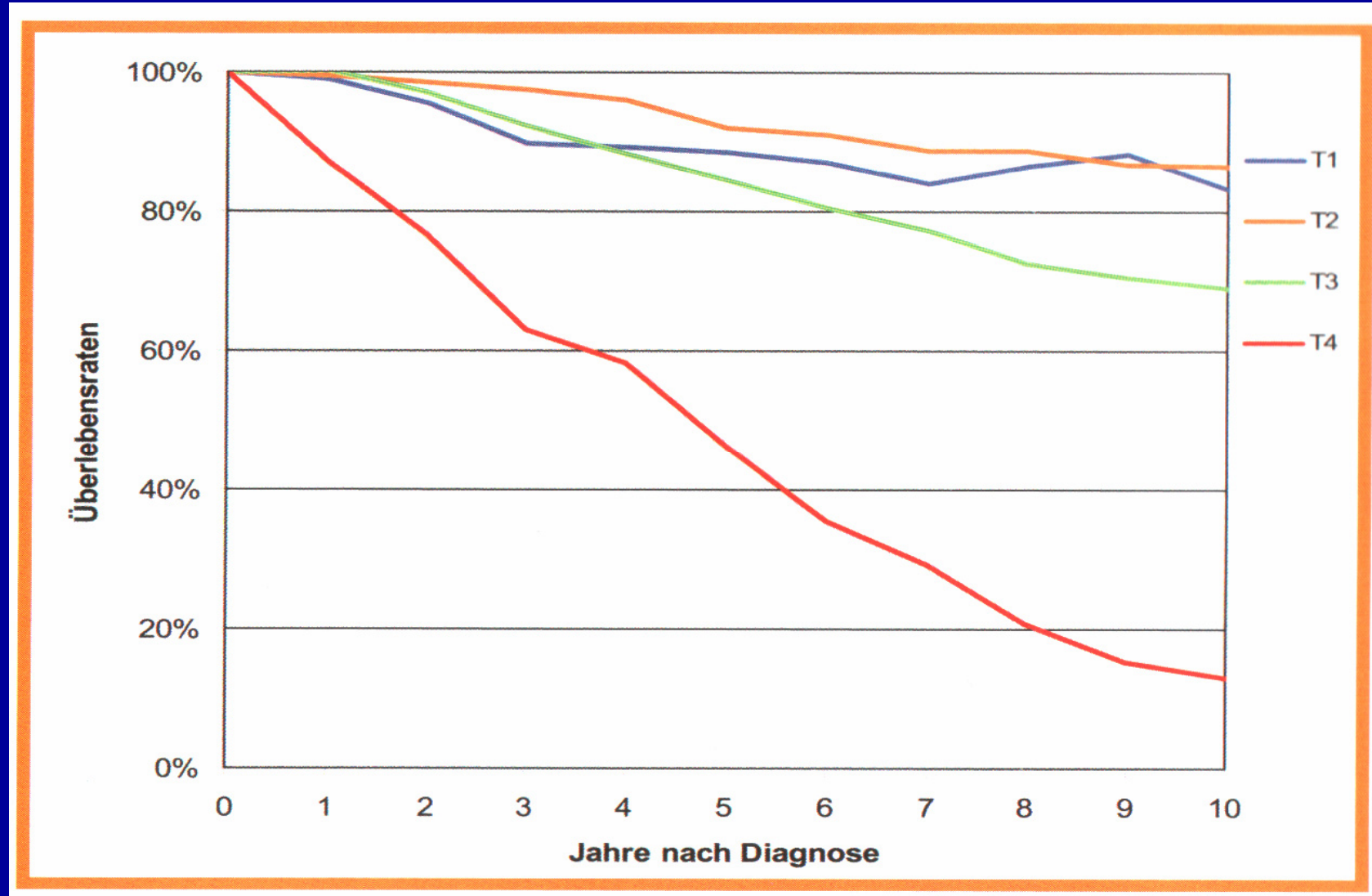
USA 2006

234.460 neue Prostatakarzinomfälle
27.350 daran verstorben

= 8,5%

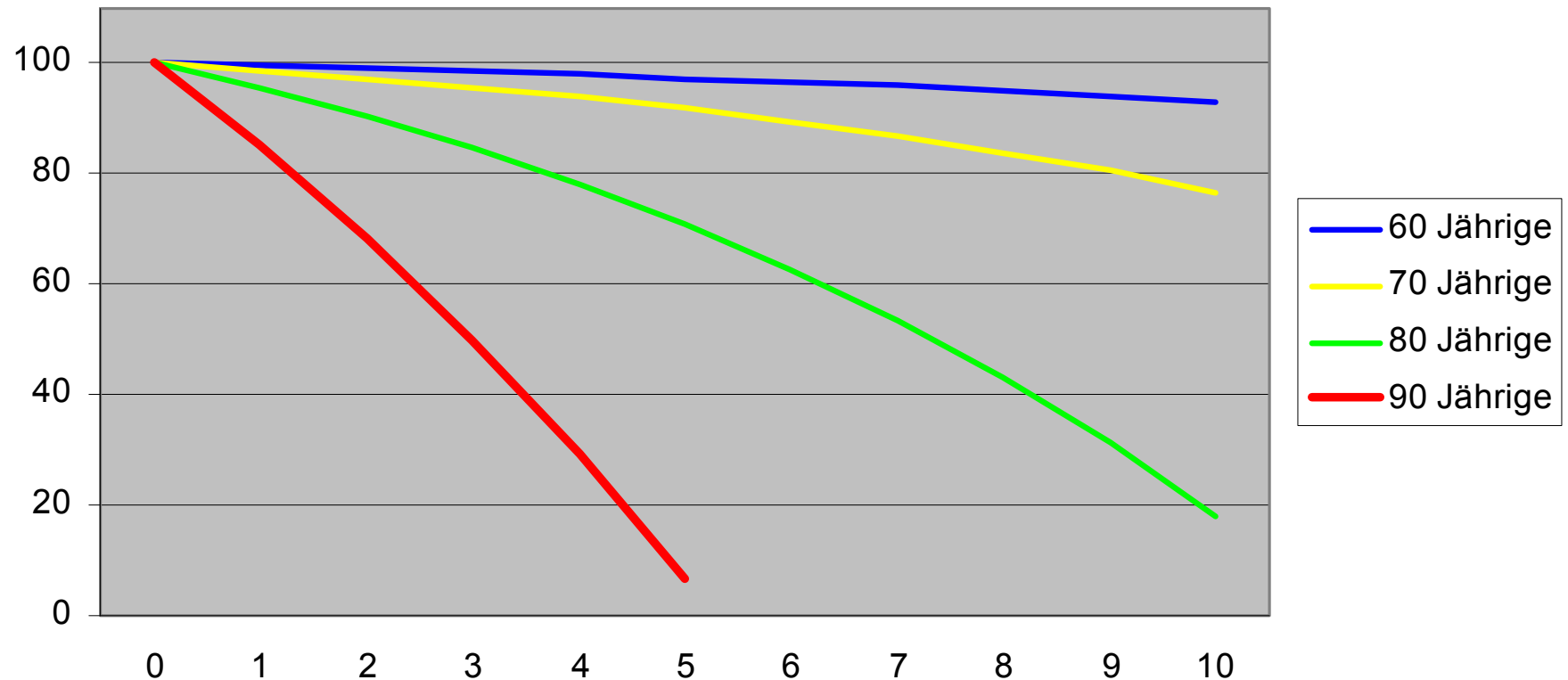
Jemal et al., CA Cancer J Clin 56, 106 (2006)

Stadien-abhängige Letalität des Prostatakarzinoms in NRW



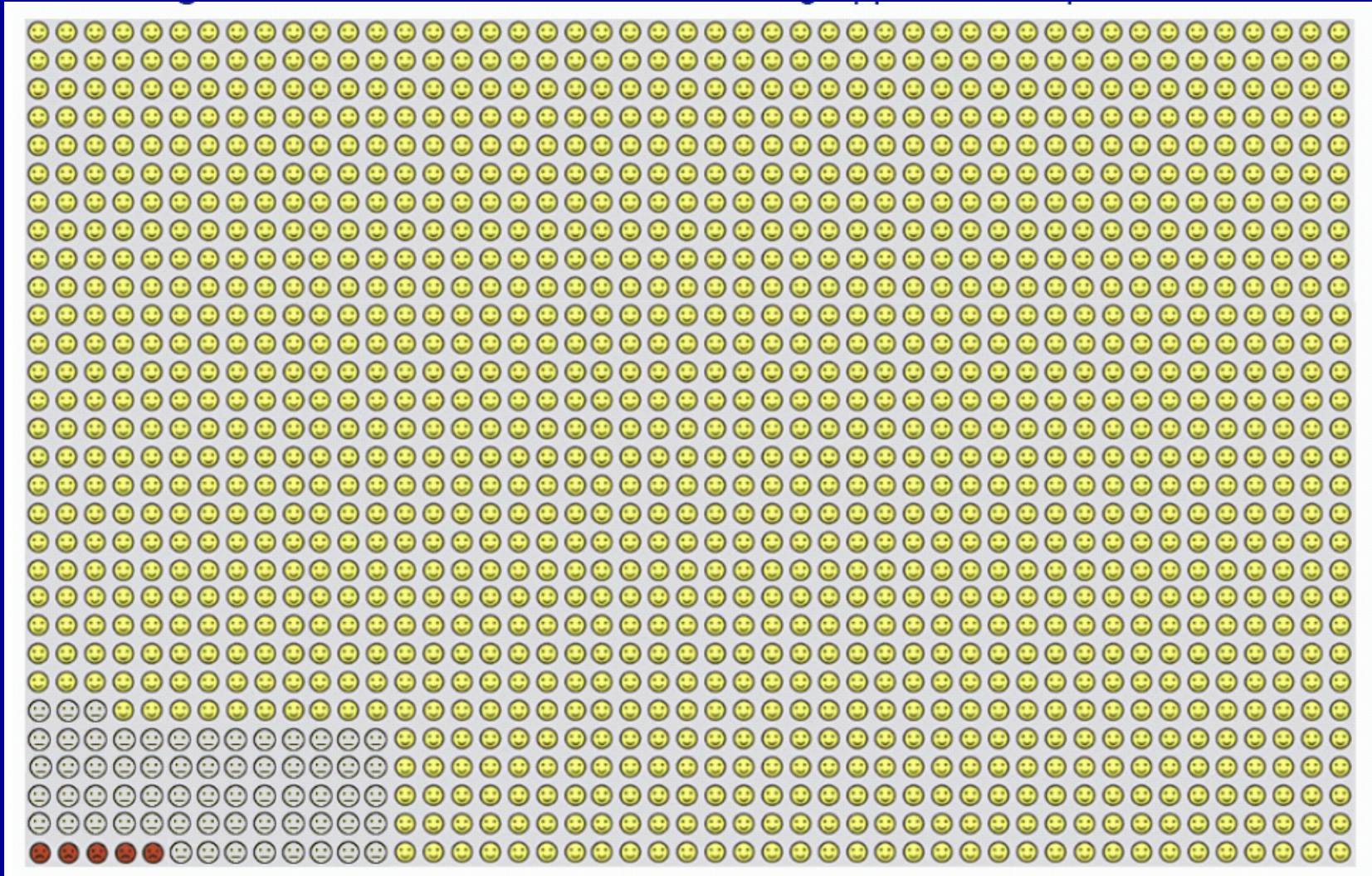
Altersspezifische Sterbekurven für gesunde Patienten

**Sterberaten von Männern in Deutschland
(PKV-Sterbetafel, 2004)**



1.410 Männer der Kontroll-Gruppe ohne PSA-Test

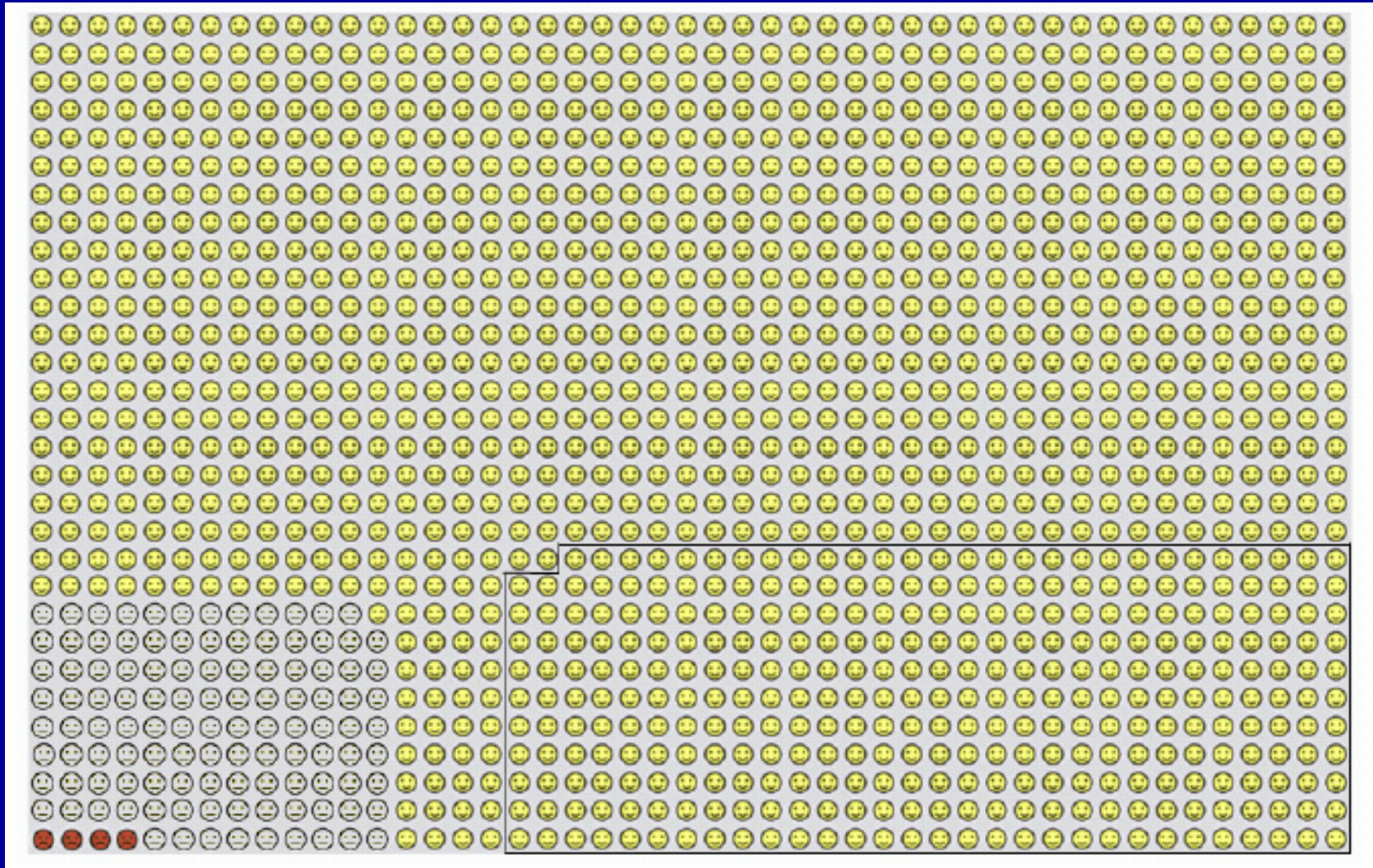
Schröder et al., 2009 NEJM 316(13), 1320-1328 (2009)



1.342 ohne PC, 63 mit PC, 5 verstorben am PC

Screening von 1.410 Männern mit PSA-Test

Schröder et al., 2009 NEJM 316(13), 1320-1328 (2009)



1.294 ohne PC, 112 mit PC (+ 49). 4 verstorben am PC

„Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study“

Schröder et al., NEJM 316(13), 1320-1328 (2009)

„1.410 Männer mussten gescreent werden und 48 zusätzliche behandelt, um einen Todesfall an Prostatakarzinom zu vermeiden.“

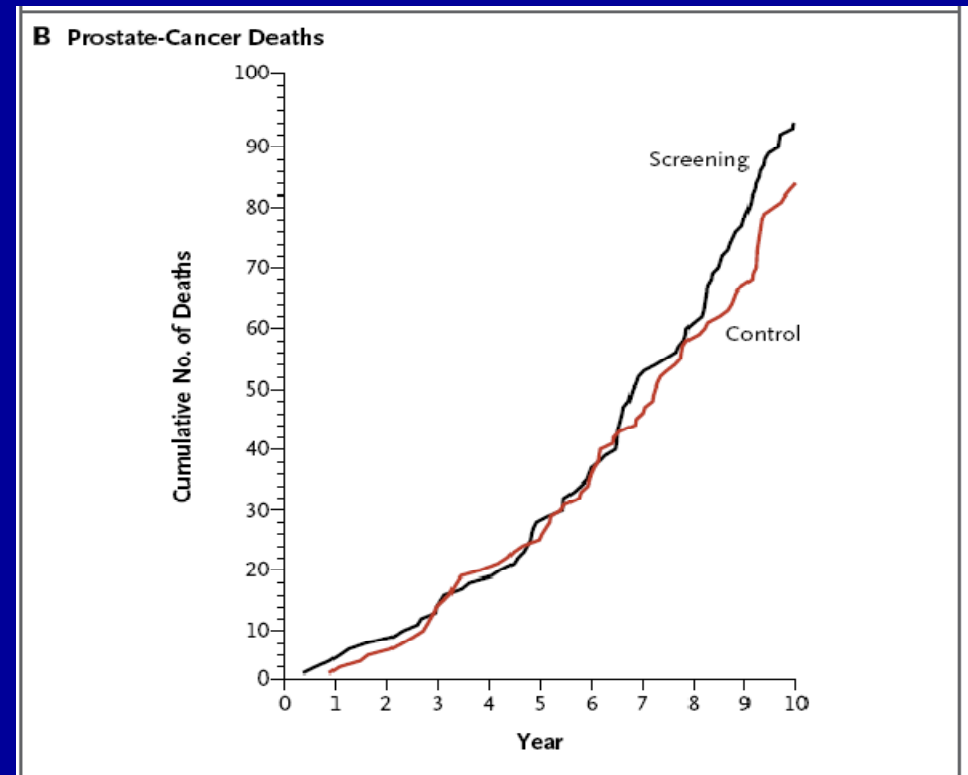
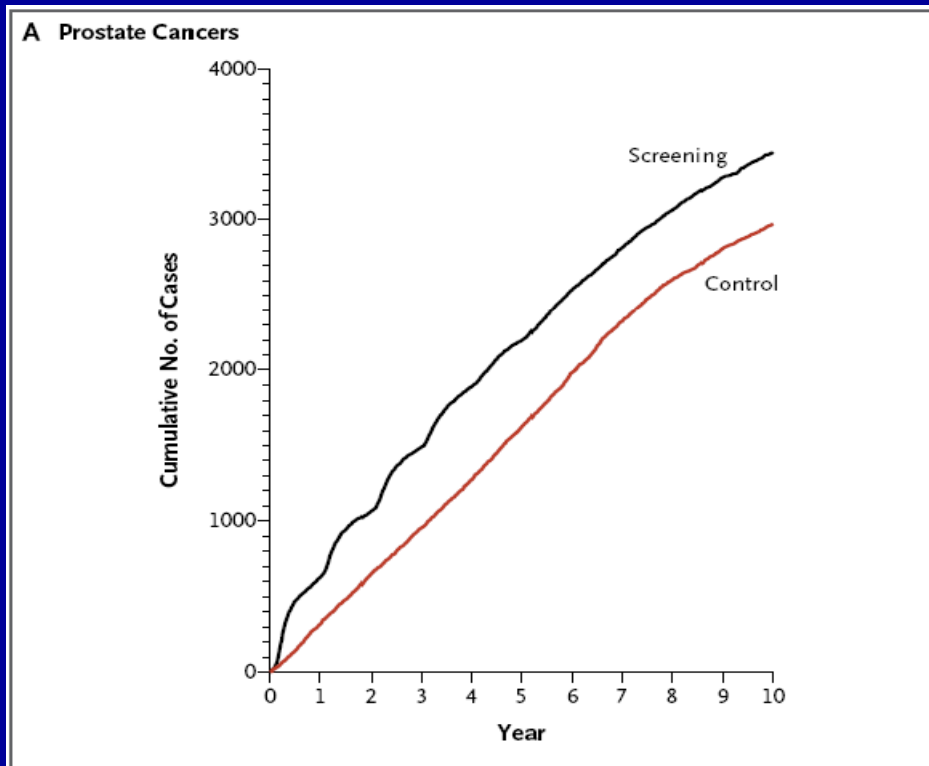
„PSA-Screening war mit einem hohen Risiko für Überdiagnosen assoziiert.“

Gescreente Gruppe n=82.816, gefundene Karzinome n=6.830
Kontroll-Gruppe n=89.353, Karzinome gefunde: n=4307

PSA-Test alle vier Jahre offeriert. Mittleres Follow-up: 8.8 Jahre

„Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial“

Andriole et al., NEJM 360(13), 1310-1319 (2009)



Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial

Andriole et al., NEJM 360(13), 1310-1319 (2009)

„Nach 7- 10 Jahren Follow-up war die Todesrate an Prostatakarzinome sehr niedrig und unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen“

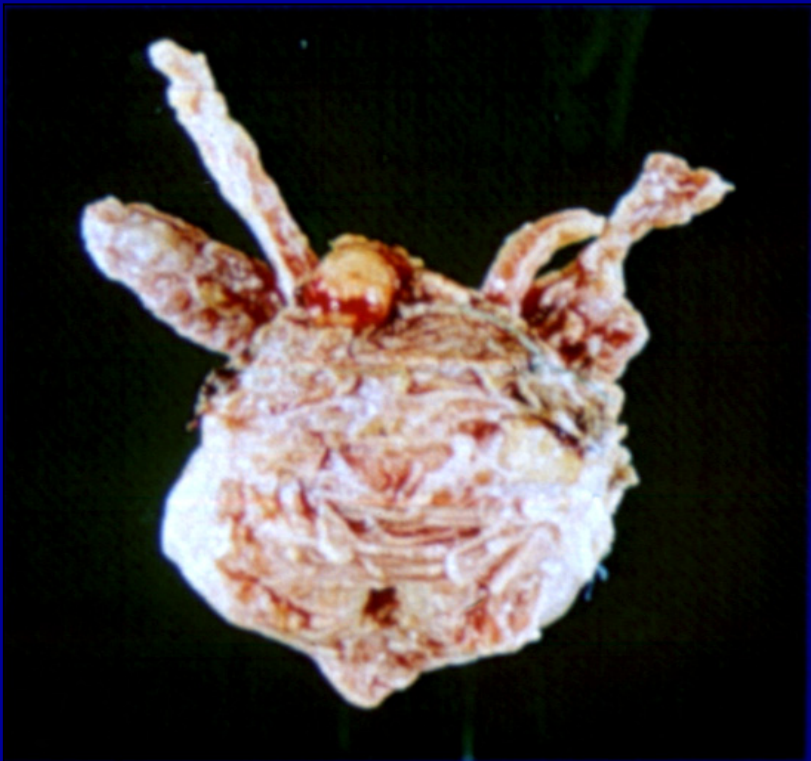
Randomized for screening: n=38.343
cancers found: n=2.820, deaths from cancer: n=50

Randomized for control: n=38.350, cancers found 2.322
deaths from cancer 44

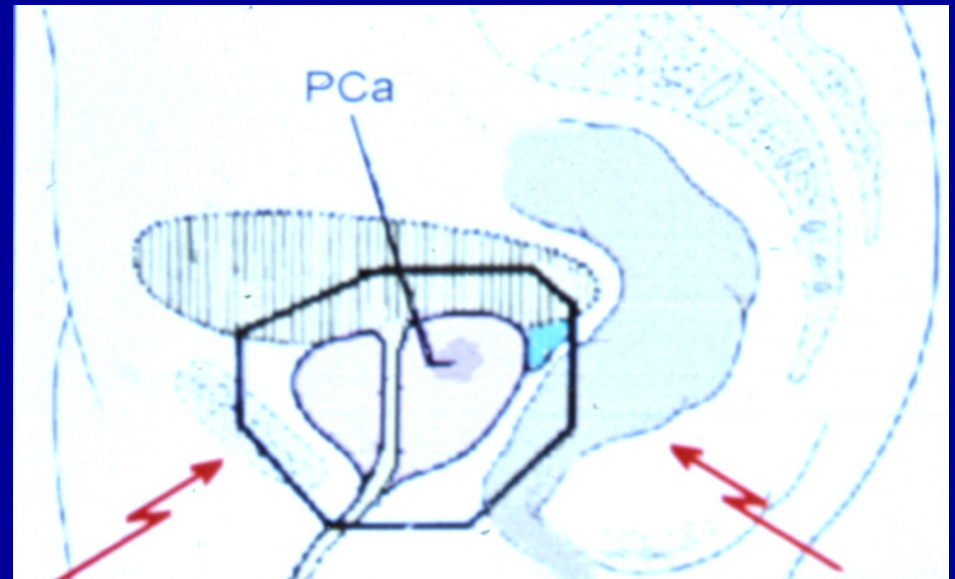
Annual PSA-screening & DRE; 7 years follow-up

Therapeutische Optionen beim Prostatakarzinom

- Radikale Prostatektomie
- Bestrahlung
- Hormon-Therapie
- **Active Surveillance**



Bichler et al, Urology, 1996



Tibbs et al., 1996

Komplikationen der radikalen Prostatektomie



- 0,5% Resektate ohne Krebs
- 28,5% erektile Dysfunktion nach 1 Jahr (n=1.152)
 - 18,9% perioperative Komplikationen (n=3.915)
- 19,1% Inkontinenz nach 1 Jahr (n=2.560)
- 4,1% urethrale Strikturen (n=4.850)

Ficcara et al.: Retropubic, Laparoscopic and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies. Eur Urol (2009) doi:10.1016/j.eurouro.2009.01.036; Descaceaud et al., 2006

„Management...of...Prostate Cancer Patients...Suitable for Active Surveillance“

„Obwohl Männer mit diesen ... Karzinomen wahrscheinlich an anderen Ursachen sterben, wird die Mehrzahl von Ihnen derzeit behandelt.

Daher besteht die Herausforderung gegenwärtig darin, diejenigen Karzinome zu identifizieren, die behandelt werden sollten und diejenigen, die dies nicht müssen“.

„Management...of...prostate cancer patients...suitable for active surveillance“

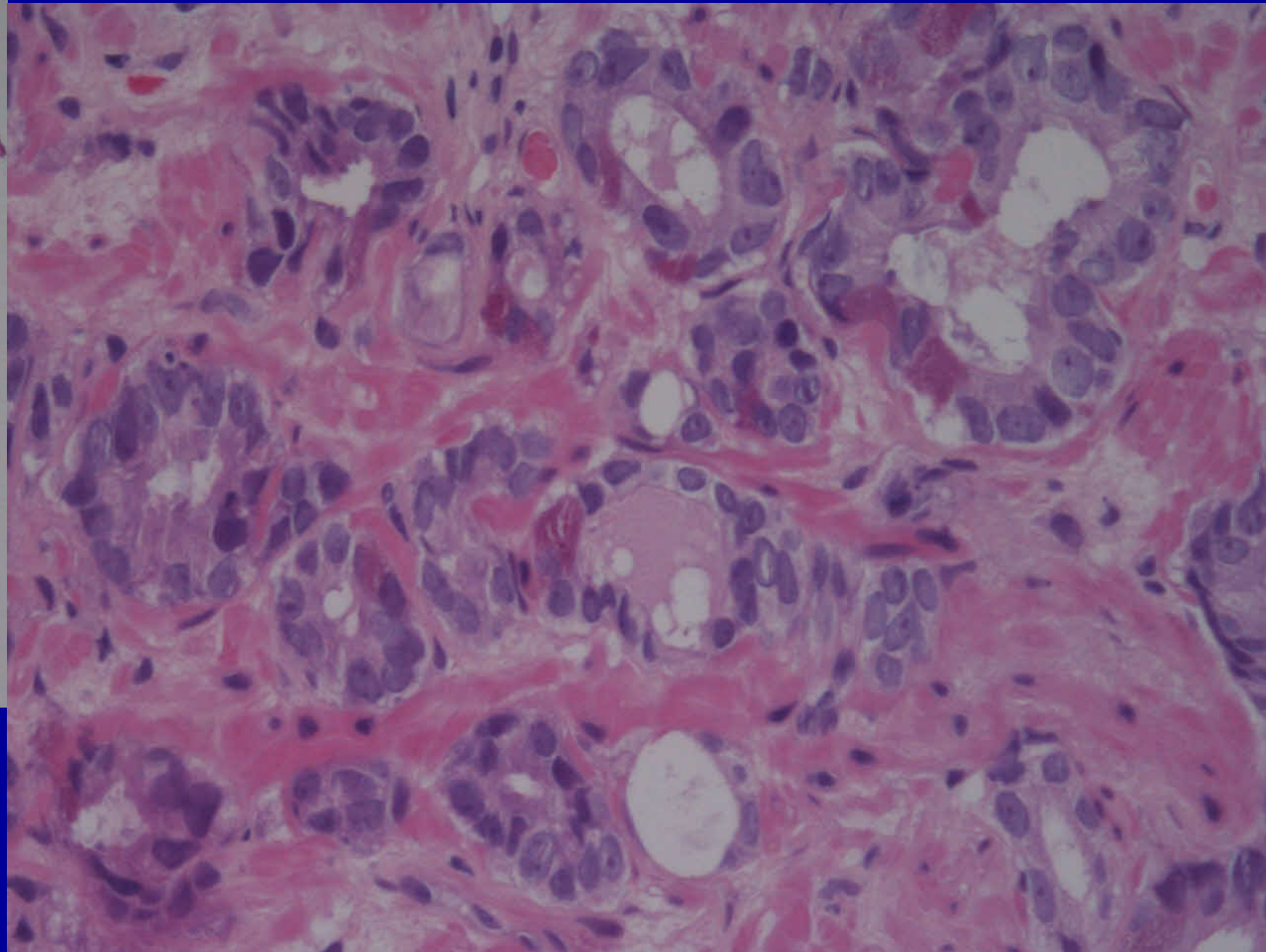
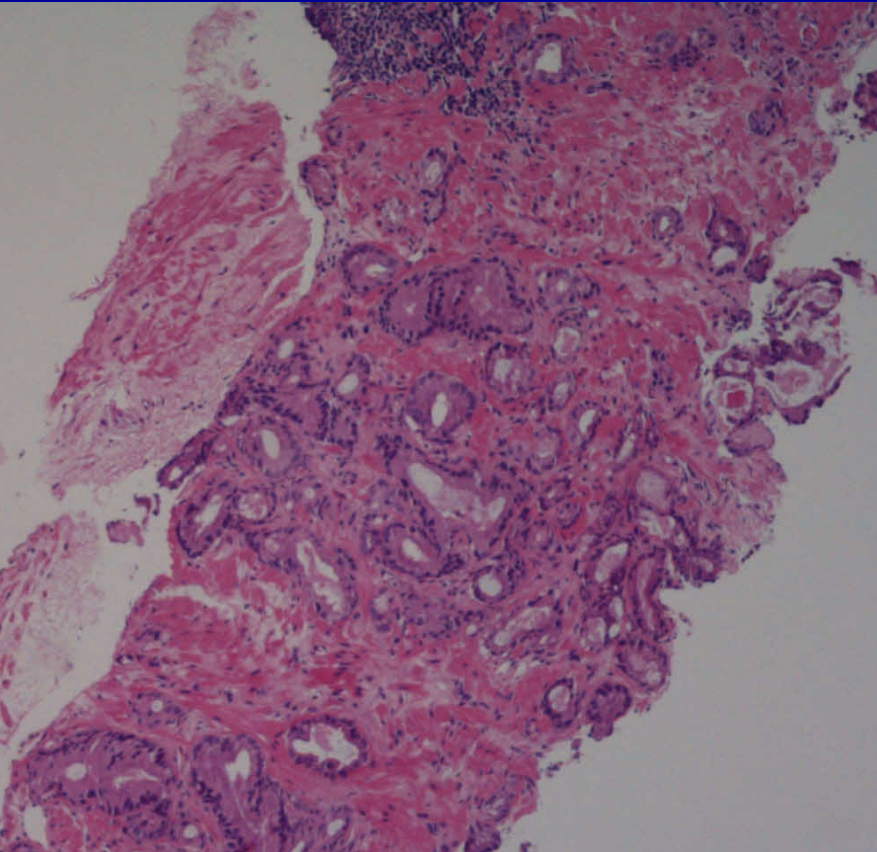
„Unsere Kenntnis darüber, welche Prostatakarzinome lebensbedrohlich sind und welche nicht, ist begrenzt. Daher müssen wir aus ethischen und ökonomischen Gründen definieren, welche Patienten sich für **active surveillance** eignen“ .

Active surveillance

Aktive klinische Überwachung mit Ziel des Hinausschiebens einer kurativen Therapie bis Karzinom nachweisbar progressiv wird

Roemeling et al., Europ Urol 50, 475-82 (2006)

Mikrofokales Karzinom, Gleason-Score 7



Potenziell klinisch insignifikante Prostatakarzinome

In 30 % von 168 RPEs

- $< 0.5 \text{ cm}^3$
- $< 1 \text{ cm } \emptyset$
- $\leq \text{pT2}$
- $\text{GS} \leq 6$

In Stanzbiopsien

- ≤ 2 positive
- $\leq \text{GS } 6$
- $\leq 50\%$
- PSA-density: < 0.15

Vorhersage-Wahrscheinlichkeit $> 80\%$)



Epstein et al.: Non palpable stage 1 prostates cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigene levels and needle biopsy findings. J Urol 160, 2407-11 (1998)

Potenziell klinisch insignifikante Prostatakarzinome

- Karzinom $< 0,5$ ccm, GS ≤ 6
(Allan et al., J Urol, 2003; 170: 370-372)
- Ein Herd eines Karzinoms < 3 mm in einer Stanzbiopsie, GS ≤ 6
(Boccon-Gibot et al., Eur Urol, 2005; 48: 895-899)
- Progression ohne Behandlung in 1% (1/82)
(Postema et al., Cancer, 2005; 103: 708-716)

Progression mikrofokaler Prostatakarzinome

1. 4% nach 27.3 Monaten
1-2 positive Stanzbiopsien & <50% Anteile Krebs
2. 1% nach 30 Monaten
< 3mm Karzinom in einer Biopsie

1. Kakehi et al.: Clinical significance of non papable prostate cancer with favourable biopsy features in Japanese men. Eur Urol 37, 252-58 (2000)
2. Postma et al.: Incidence and follow-up of patients with focal prostate carcinoma in 2 screening rounds after an interval of 4 years. Cancer 103, 708-16 (2005).

Potenziell klinisch insignifikante Prostatakarzinome

Mikrofokales PC:

- GS 6 oder 7a
- in einer Stanze
 - < 1mm
- PSA \leq 10 ng/ml

Active surveillance in Übereinstimmung mit dem
Patienten möglich

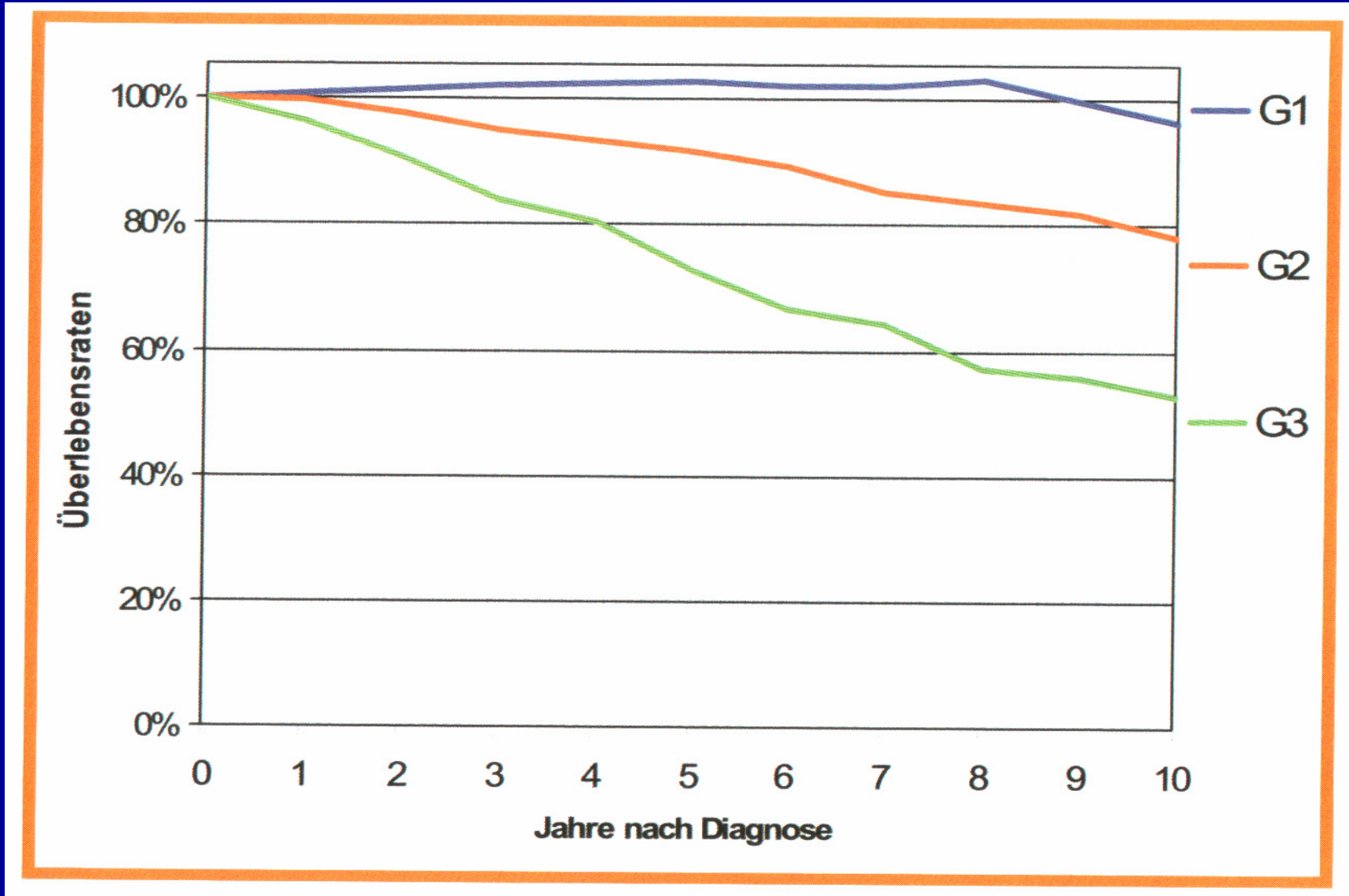
„Management...of...Prostate Cancer Patients...Suitable for Active Surveillance“

28,8% aller 293 im PSA-Screening gefundenen Patienten erfüllten Einschlusskriterien:

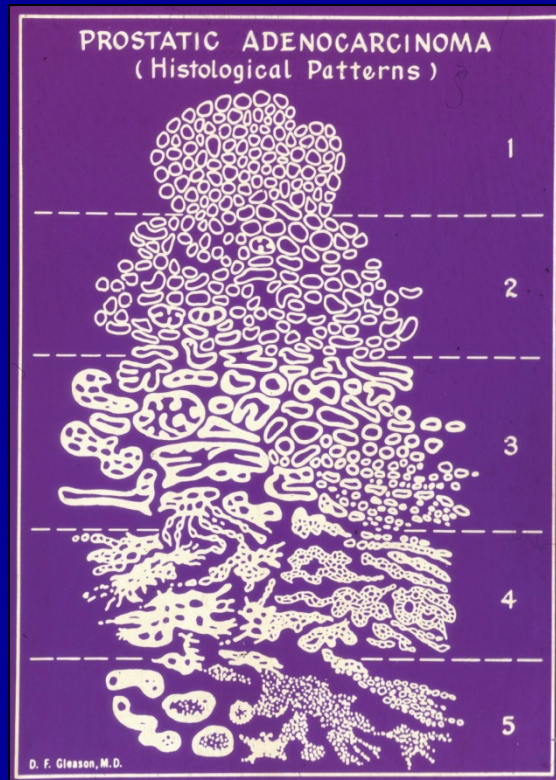
- Gleason score $\leq 3 + 3$
 - in 1 oder 2 Stenzen
 - PSA-Dichte < 0.2
- PSA Level ≤ 15 ng/ml
- Stadium T 1c or T2A

Keiner dieser Patienten starb innerhalb von 8 Jahren an seinem Karzinom

Gleason-Grading abhängige Prognose des Prostatakarzinoms in NRW



Reproduzierbarkeit des Gleason-Grading



		Intra-	Inter-
Cintara et al. 1991	Exact score	43%	36%
	+/- one score	72%	69%
Özdamar et al. 1996	Exact score	78%	81%
	+/- one score	87%	86%

Cintara et al. Int Urol Nephrol 23, 449-54 (1991)

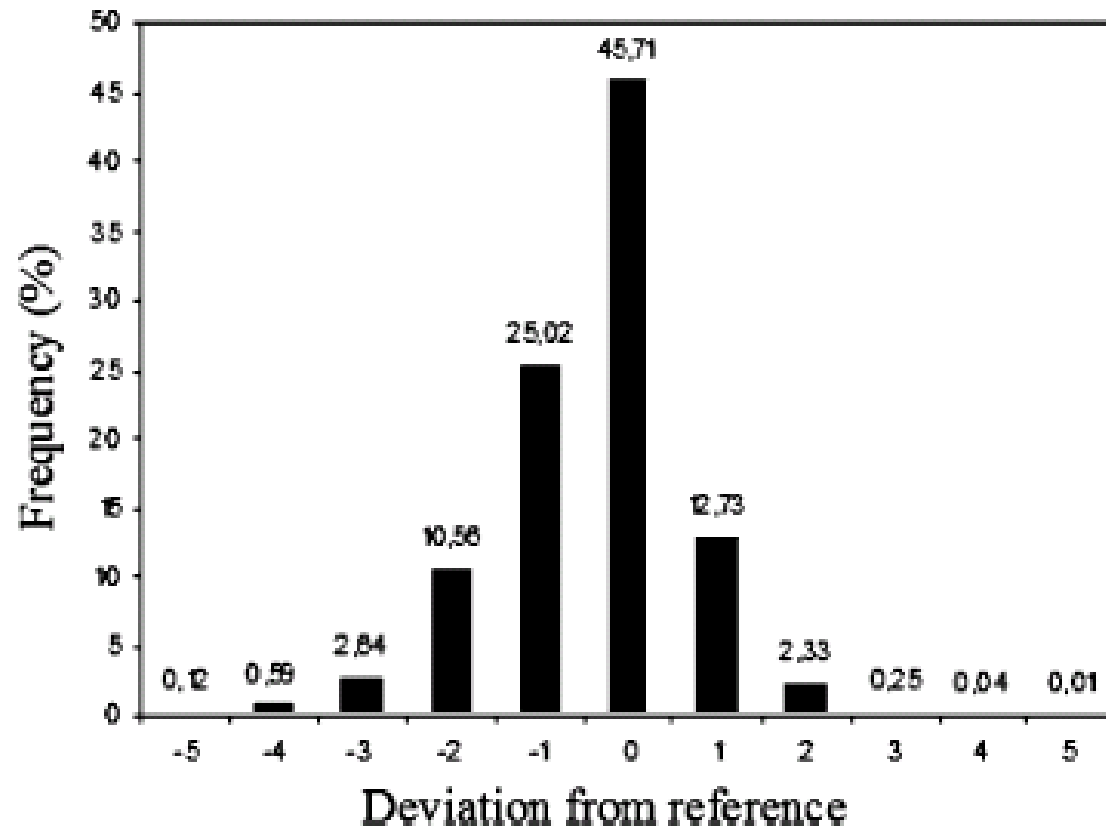
Özdamar et al. Int Urol Nephrol 28, 73-77 (1996)

Reproduzierbarkeit des Gleason Grading

- Vor Lehreinheit, stimmten 83% der Gradierungen ± 1 Score mit Konsensus überein
- Nach Lehreinheit stimmten 90% mit ± 1 Score mit Konsensus überein

Griffith et al.: A study of Gleason score interpretation in different groups of UK-pathologists; techniques for improving reproducibility. Histopathology 48, 655-62 (2006)

Interobserver reproducibility of Gleason grading: evaluation using prostate cancer tissue microarrays



M. Burchardt · R. Engers · M. Müller · T. Burchardt ·
R. Willers · J. I. Epstein · R. Ackermann ·
H. E. Gabbert · A. de la Taille · M. A. Rubin

Conclusion The vast majority of participants undergraded the small tumors. Clinically relevant GS categories were correctly assigned in 68% of cases. This raises a potentially significant problem for pathologists, who have not had as much experience evaluating small PCas.

Gleason-Muster 1 & 2 werden an Stanzbiopsien nicht vergeben

„Ein kleiner Herd atypischer Drüsen in einer Stanzbiopsie entspricht per definitionem Gleason-Grad 3“

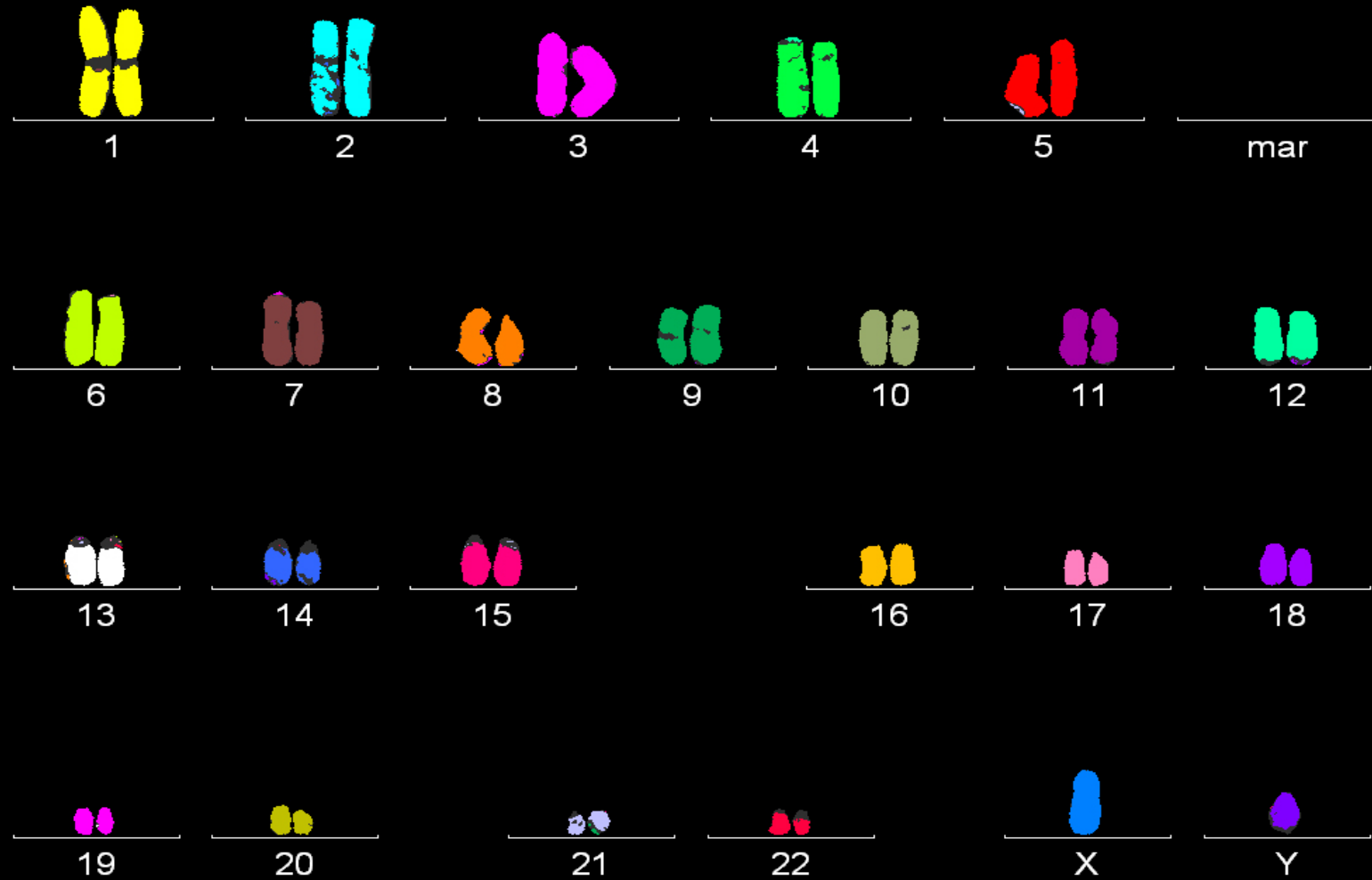


Montironi et al. BJU International 95, 1146-52 (2005)

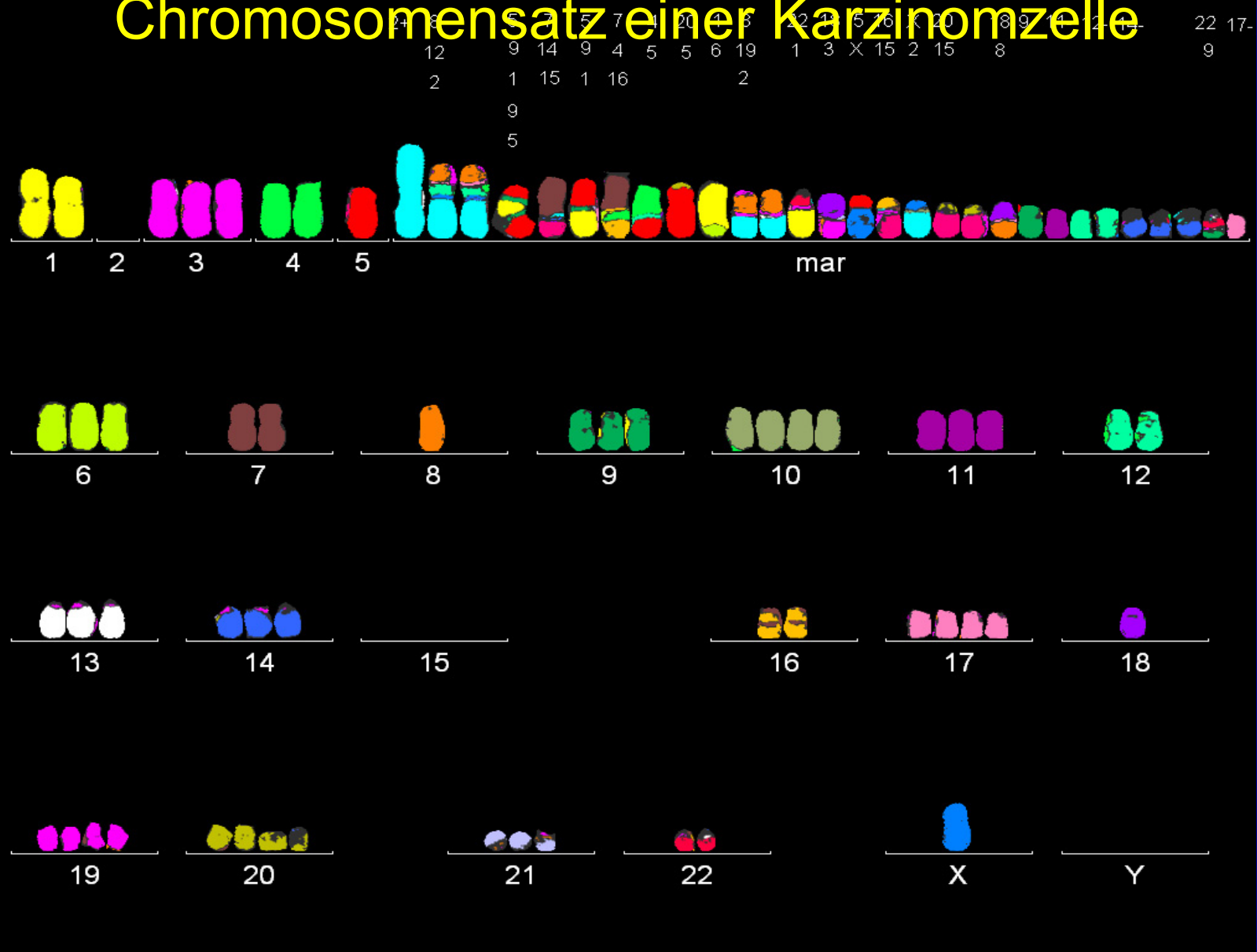
These Böcking:

DNA-Ploidie in Kombination mit Gleason-Score stellt den gesuchten biologischen Marker zur Identifizierung wahrscheinlich nicht progredienter, klinisch insignifikanter Mikrokarzinome der Prostata dar, für die sich **active surveillance** eignet

Chromosomensatz einer normalen Zelle



Chromosomensatz einer Karzinomzelle



Publikationen von Peter Duesberg zu seiner Aneuploidie-Hypothese der Karzinogenese

1. Duesberg et al.: Genetic instability of cancer cells is proportional to their degree of aneuploidy. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (1999) 13692-7
2. Duesberg et al.: Aneuploidy proceeds and segregates with chemical carcinogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* 119 (2000) 83-93
3. Duesberg et al.: Explaining the high mutation rates of cancer cells to drug and multidrug resistance by chromosome reassortments that are catalyzed by aneuploidy. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 (2000) 14295-300
4. Duesberg P and Rasnick D: Aneuploidy, the somatic mutation that makes cancer cells a species of its own. *Cell Motil Cytoskeleton* 47 (2000) 81-107
5. Duesberg et al.: Origin of multidrug resistance in cells with and without multidrug resistance genes: chromosome reasortment catalysed by aneuploidy. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (2001) 11282-8
6. Duesberg P: Are cancers dependent on oncogenes or aneuploidy? *Cancer Genet Cytogenet* 143 (2003) 89-91
7. Fabarius et al.: Instability of chromosome structure in cancer cells increases exponentially with degree of aneuploidy. *Cancer Genet Cytogenet* 143 (2003) 59-72
8. Duesberg P: Multistep carcinogenesis: a chain reaction of aneuploidizations. *Cell Cycle* 2 (2003) 202-10
9. Duesberg et al.: Aneuploidy, the primary cause of the multilateral genomic instability of neoplastic and preneoplastic cells. *IUBMB Life* 56 (2004) 65-81
10. Duesberg et al.: The chromosomal basis of cancer. *Cell Oncol* 27 (2005) 293-318
11. Li et al.: Chromosomal alterations cause the high rate and wide range of drug resistance in cancer cells. *Cancer Genet Cytogenet* 163 (2005) 44-56
12. Duesberg et al.: Aneuploidy and cancer: from correlation to causation. *Contrib Microbiol* 13 (2006) 16-44
13. Duesberg P: Chromosomal Chaos and cancer. *Sci Am* 296 (2007) 52-59
14. Duesberg et al.: Cancer drug resistance: the central role of the karyotype. *Drug Resist Update* 10 (2007) 51-58
15. Fabarius et al.: Specific clones of spontaneously evolving karyotypes generate individuality of cancers. *Cancer Genet Cytogenet* 180 (2008) 89-99
16. Nicholson J and Duesberg P: On the karyotypic origin and evolution of cancer cells. *Cancer Genet Cytogenet* 194 (2009) 96-110
17. Klein et al.: Transgenic oncogenes induce oncogene-independent cancers with individual karyotypes and phenotypes. *Cancer Genet Cytogenet* 200 (2010) 79-99

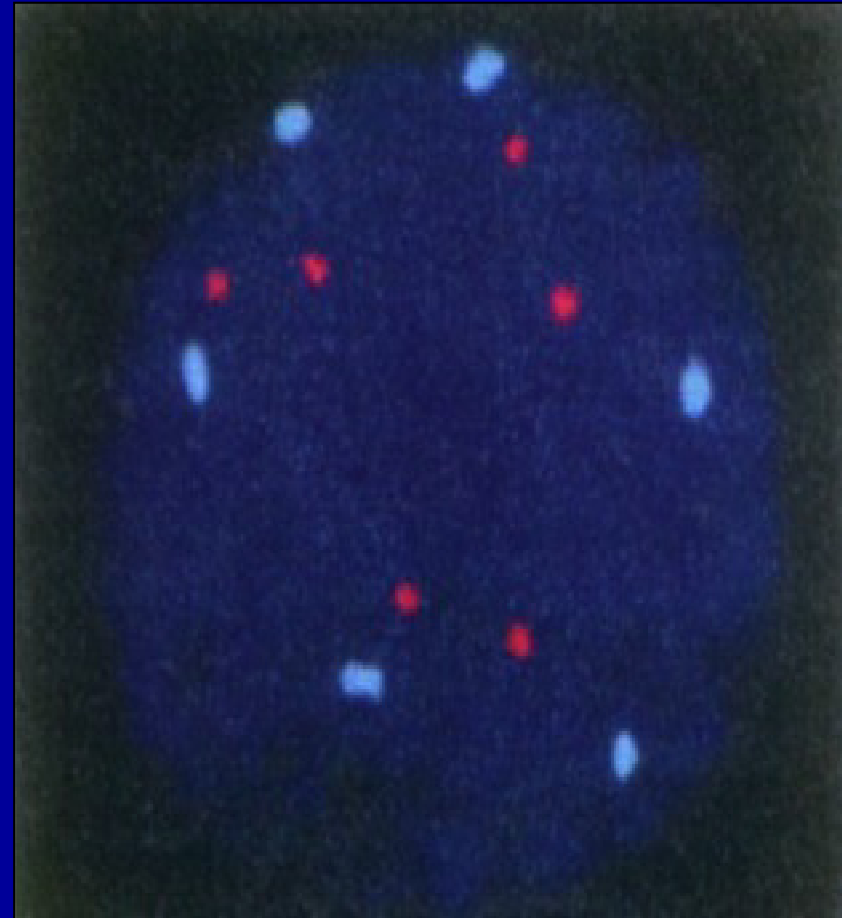
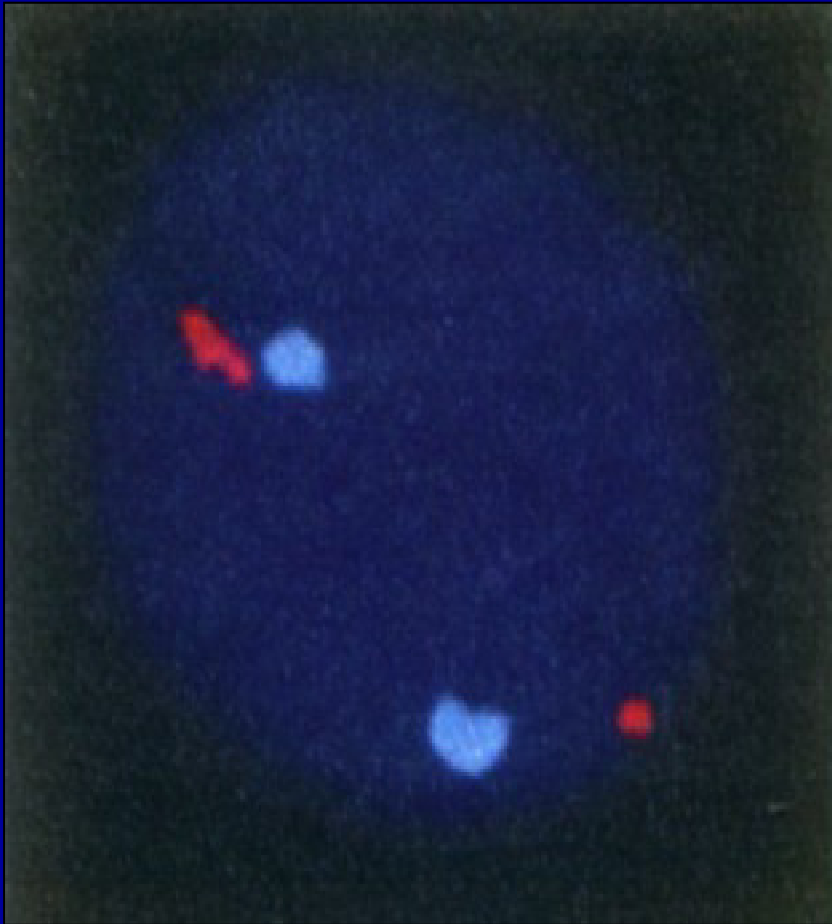
Maligne Transformation von Prostata-Zellen immer mit Aneuploidie assoziiert

Alle Karzinome der Prostata sind aneuploid:
Deletionen # 10, 17, 18, Amplifikationen X, Y ...

Baretton et al., *Verh Dtsch Ges Path* 77, 86-92 (1993)

Chromosomale Aneuploidie im Zellkern eines Prostatakarzinoms (FISH)

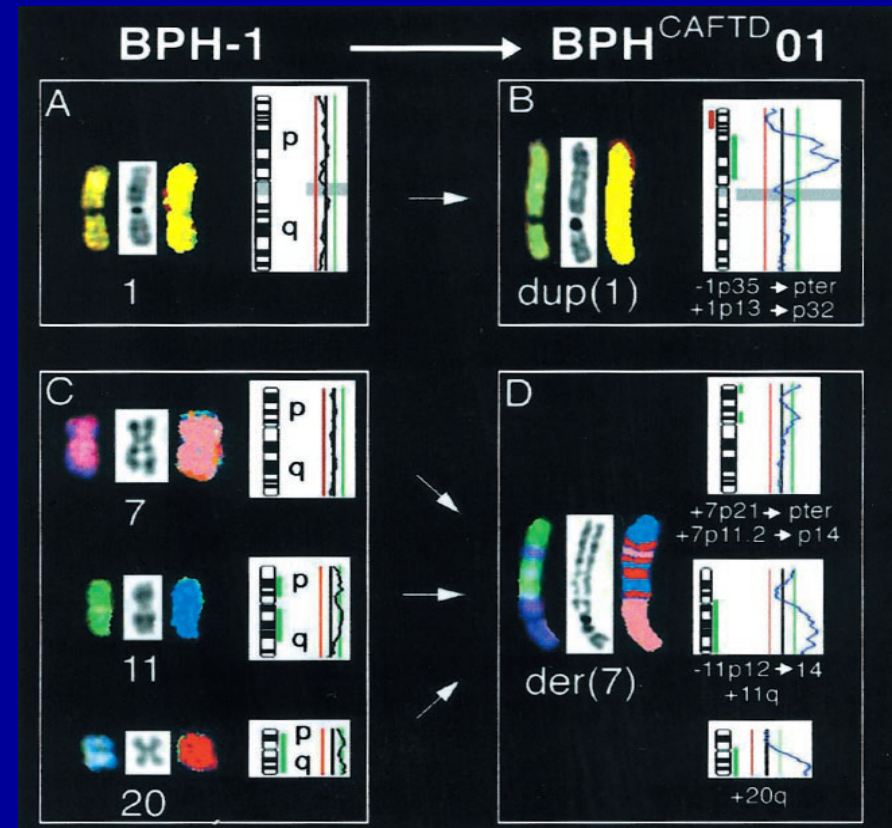
CCND1-Locus (rot), Zentromer # 11 (blau)



Maligne Transformation von BPH-Zellen immer mit Aneuploidie assoziiert

BPH-Zellen in Kultur erwerben variable chromosomale Aneuploidie, sobald sie tumorigenic werden:

- Gewinne: 1p, 5, 11q, 12p, 16q, 20q
- Verluste: 1pter, 11p, 17, 20p, 21, 22, Y



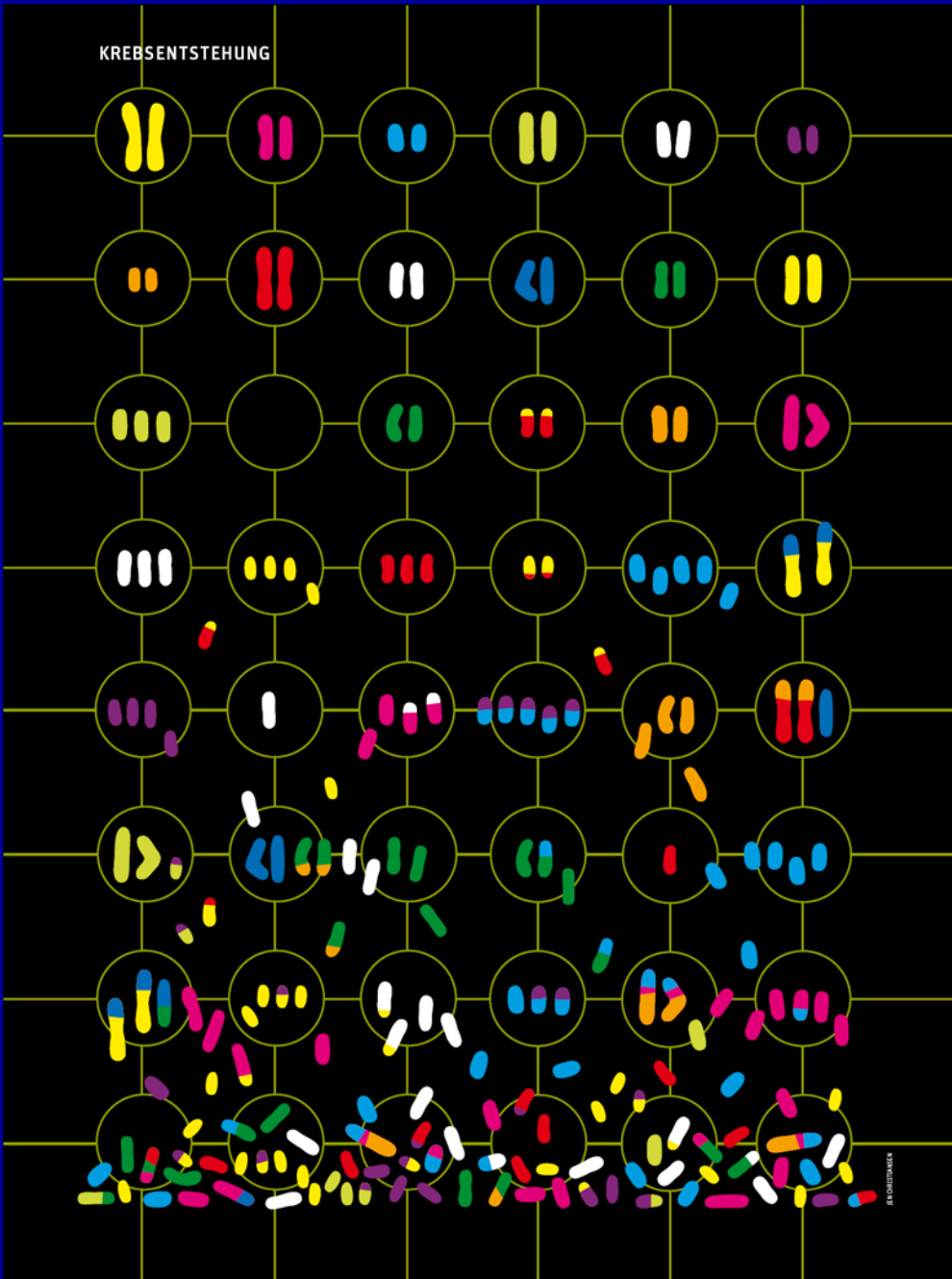
Philips et al.: The consequences of chromosomal aneuploidy on gene expression in a cell line model for prostate carcinogenesis *Cancer Res* 61, 8143-49 (2009)

Aneuploidie des Prostatakarzinoms nimmt mit Tumor-Progression zu

Stufenweise Zunahme über die Zeit
z.B. Chromosomen Nr. 4, 7, 18

Baretton et al., Verh Dtsch Ges Path 77, 86-92 (1993);
Alcaraz et al., Cancer Res 54, 3998-4002 (1994);
Matsuyama et al., Aktuelle Urol 34 (4), 247-249 (2003)

KREBSSTEHUNG

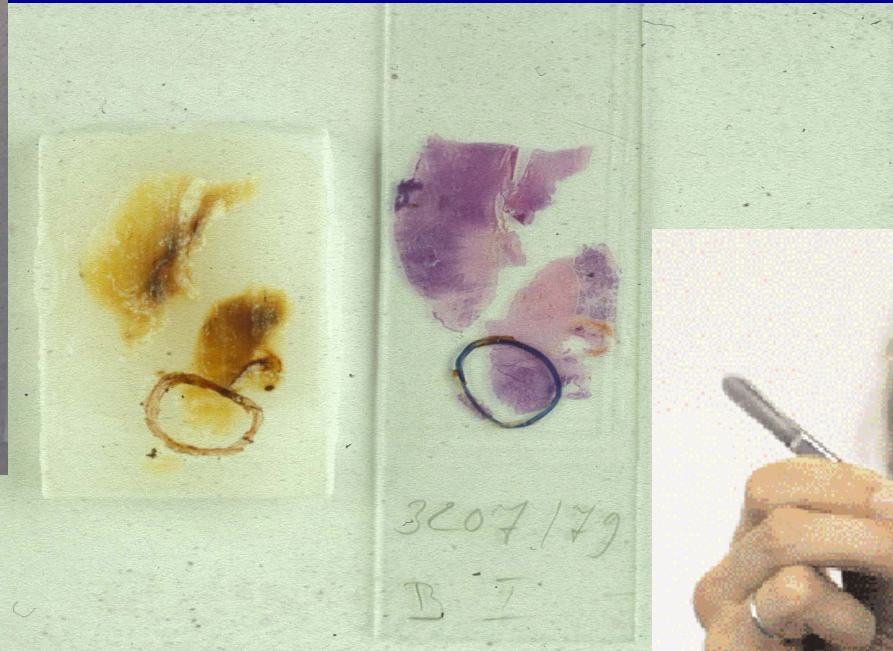


Chromosomale Aneuploidie als Ursache der Entstehung von Krebszellen

Peter Duesberg,
Scientific American,
296 , 52-59 (2007)

Enzymatische Zellvereinzelung aus Paraffin-Blöckchen zur DNA-Zytometrie

Markierung ROIs auf Schnitten



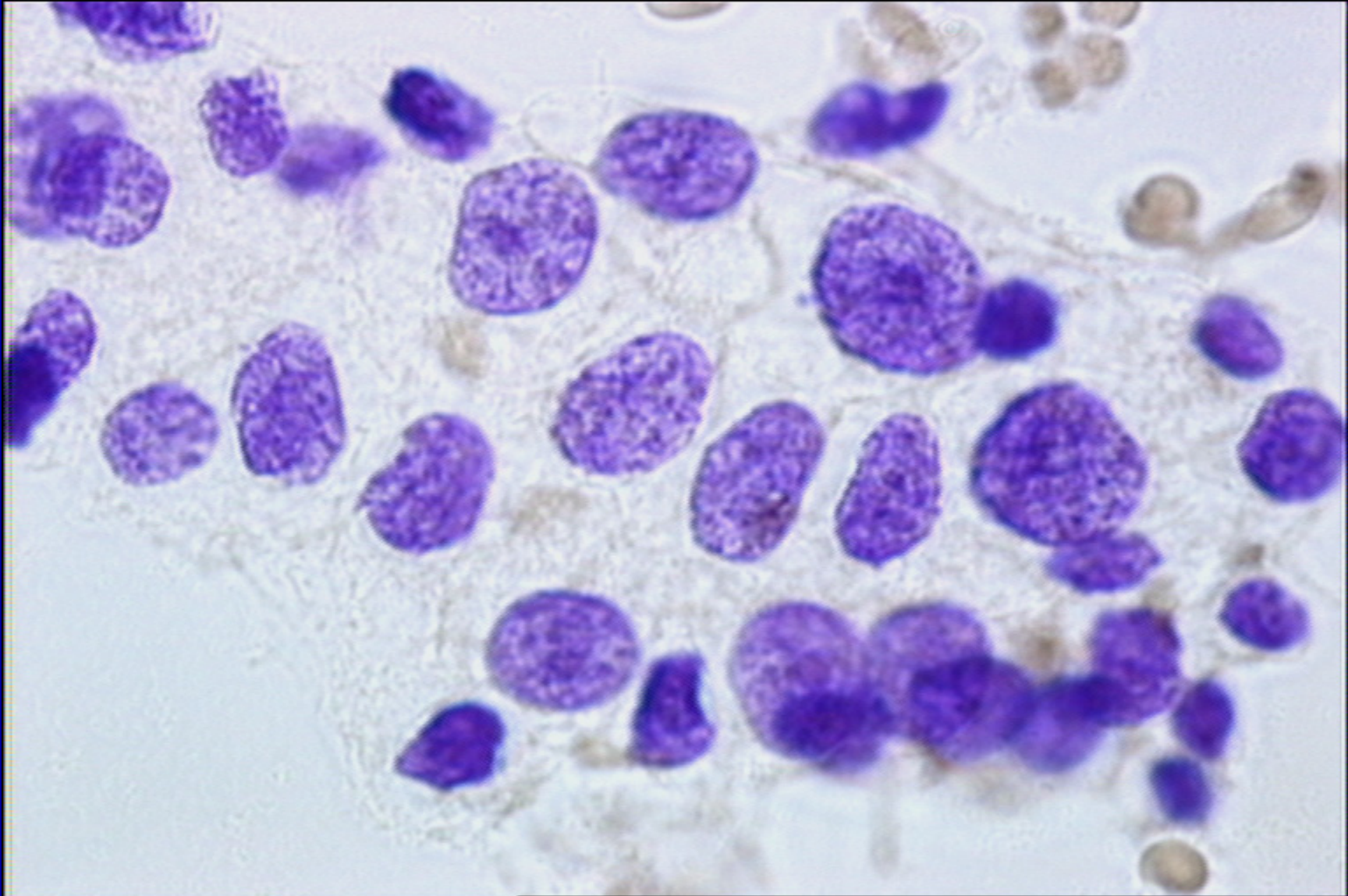
Übertragung ROIs auf Paraffin-Blöckchen



Einbringung 70 μ m Schnitte in Gaze-Beutel

Erfolgsquote 93,4%

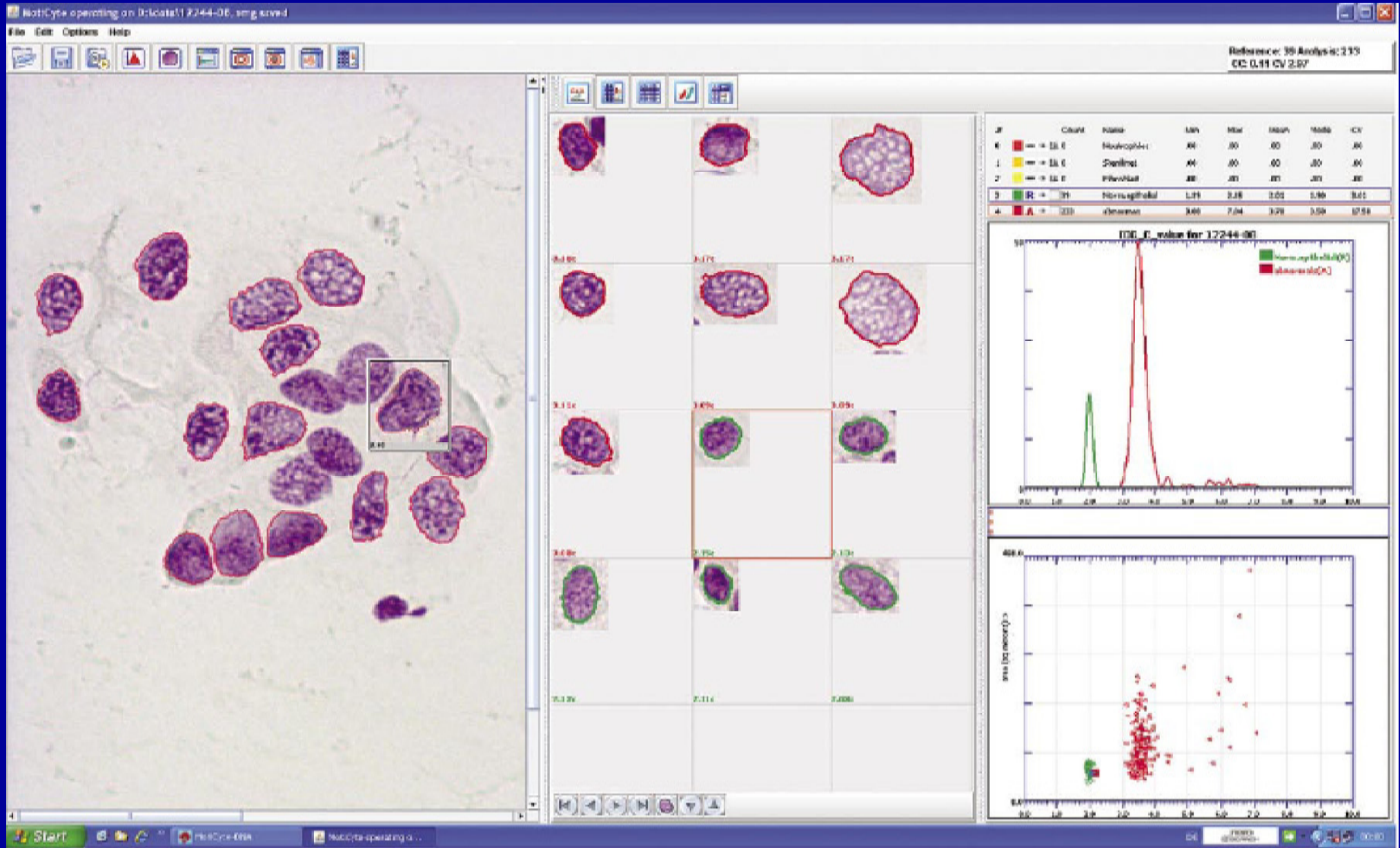
Feulgen-DNA gefärbte Zellkerne eines Karzinoms



Cytometer MotiCyte-DNA-i



Messmonitor des MotiCyte-DNA-i



Automatische Selektion und Klassifikation relevanter Zellkerne verkürzt Messzeit auf ca. 10 Minuten

Training Result viewer

Error Classified Info Class: **Fibroblasts** >> <<

Success Classified Class: **abnormals** >> <<

Fehlerrate 0,7%

	artifact	abnormals	Fibroblasts
artifact	1198	9	1
abnormals	55	3438	43
Fibroblasts	24	10	334
Total	1277	3457	378
Error	76	19	14

Show Mask Save Classification table... Load

DNA-Malignitätsgrading des Prostatakarzinoms

1. Peridiploid

Proliferationsfraktion \leftrightarrow 5 %

2. Peritetraploid

3. X-ploid

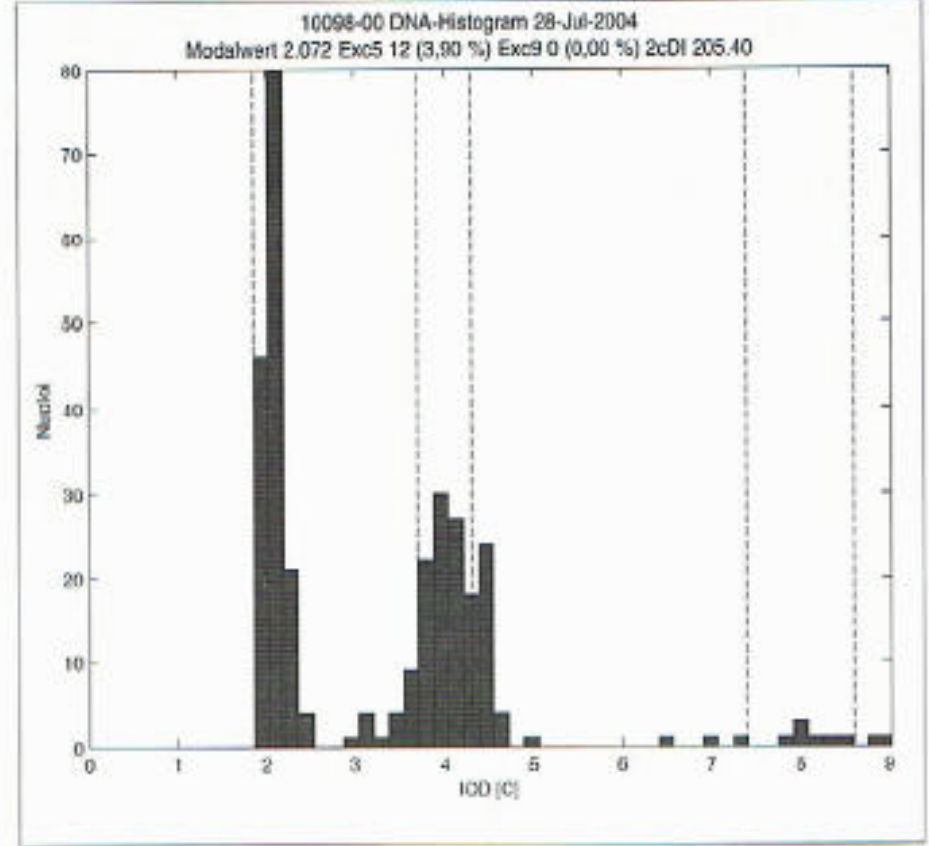
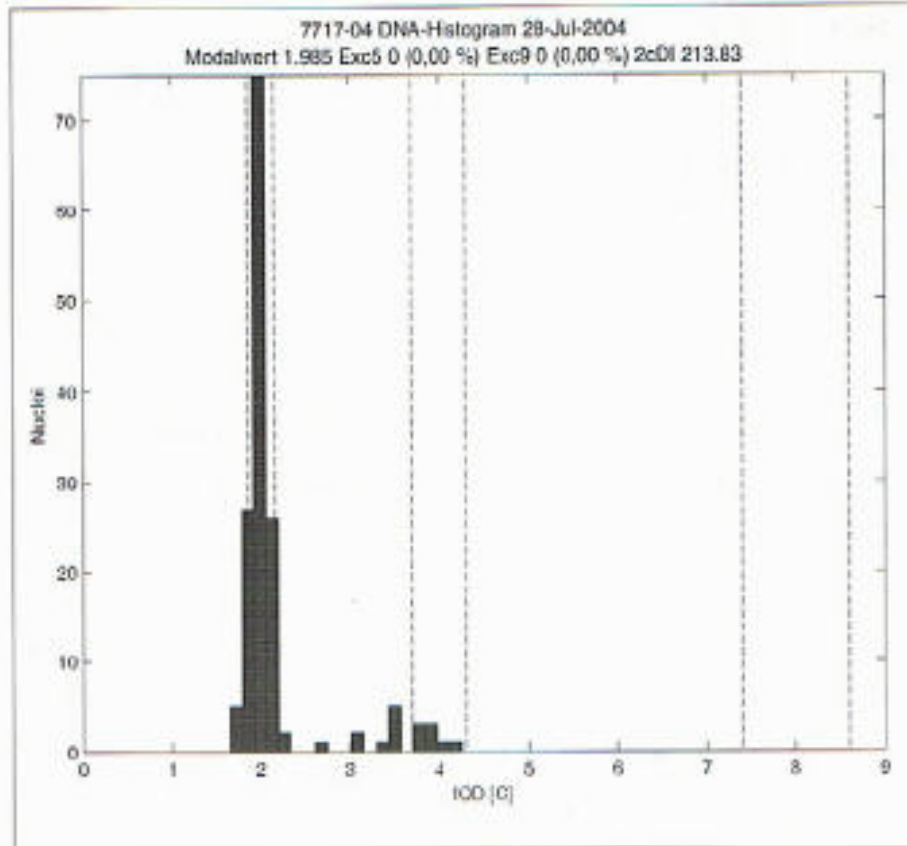
4. Multiploid

Tribukait B, Eur Urol, Suppl 2, 64-76 (1993);

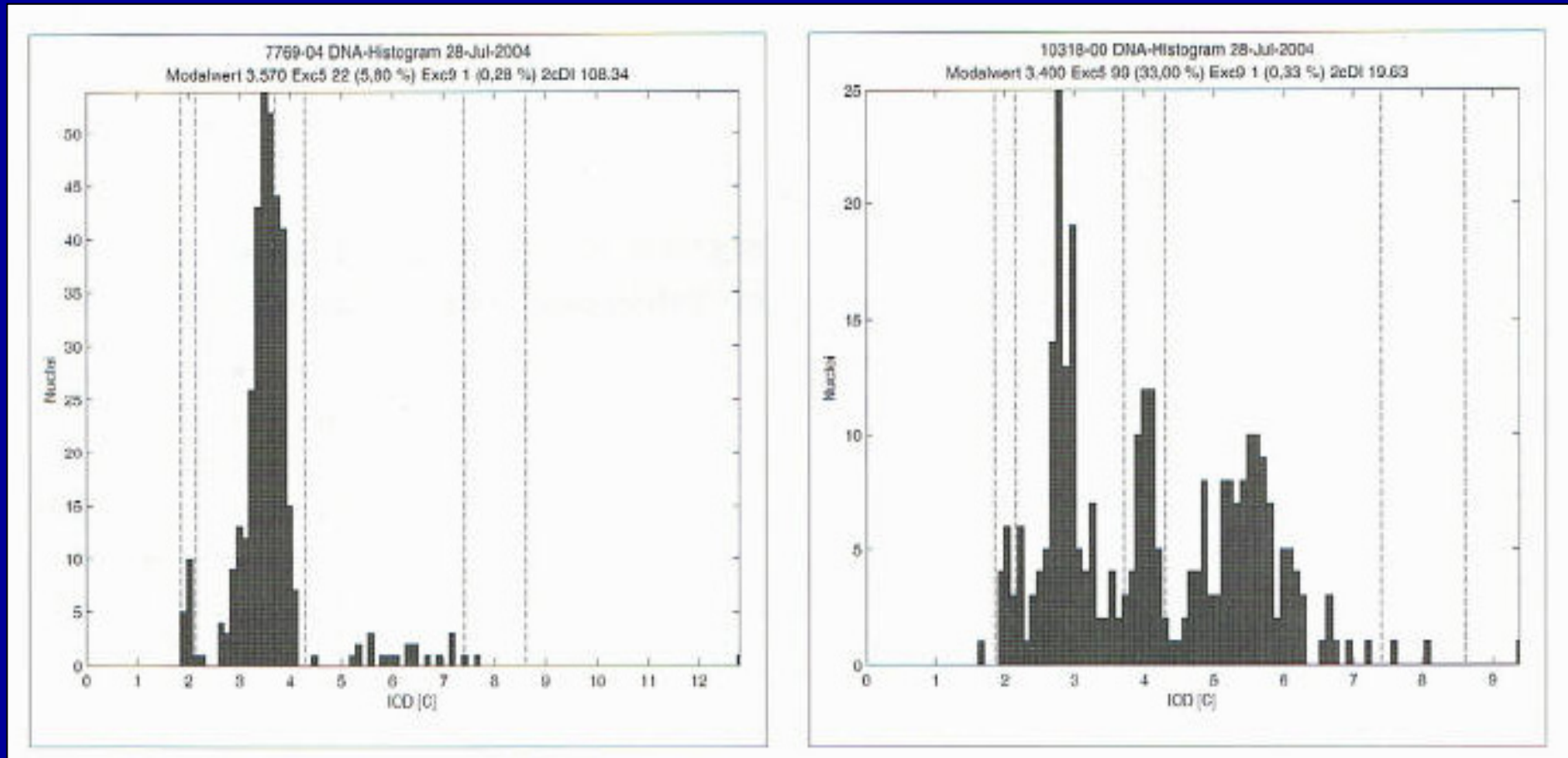
Haroske et al., Anal Cell Pathol 23, 89-95 (2001);

Ahlgren et al., Urology 50, 379-384 1997

Peridiploide und peritetraploide DNA-Verteilung des Prostatakarzinoms



X-ploide und multiploide DNA-Verteilung des Prostatakarzinoms



Internationale Standardisierung der Diagnostischen DNA-Bild-Zytometrie

- Böcking et al: **Consensus** report of the ESACP task force on standardization of diagnostic DNA image cytometry.
Analyt Cell Pathol 8, 67-74 (1995)
- Haroske et al.: 1997 ESACP **consensus** report on diagnostic DNA image cytometry. Part I: Basis considerations and recommendations for preparation, measurement and interpretation.
Cell Pathol 17, 189-200 (1998)
- Giroud et al.: 1997 ESACP **consensus** report on diagnostic DNA image cytometry. Part II: Specific recommendations for quality assurance.
Analyt Cell Pathol 17, 201-208 (1998)
- Haroske et al.: Fourth updated **consensus** report on diagnostic DNA image cytometry.
Analyt Cell Pathol 23, 89-95 (2001)

DNA-Malignitätsgrading des Prostatakarzinoms

Häufigkeiten der Ploidie-Muster

Diploid	48,4 %
Tetraploid	23,0 %
Aneuploid	25,4 %

Ronström et al., 1981; Montgomery et al., 1990; Yokogi et al., 1991; Millet et al., 1991;
Tinari et al., 1992; Peters-Gee et al., 1992; Al-Abadi und Nagel., 1995; Forsslund et
al., 1996; Ahlgren et al., 1997; Borre et al., 1998; Amling et al., 1999; Mora et al., 1999

DNA-Grading der Malignität in Prostata-Karzinomen

Häufigkeit verschiedener Muster in 354 Stanzbiopsien:

A: 43.2%

A-B: 15.5%

B: 20.3%

B-C: 3.4%

C: 7.9%

C-D: 0.6%

D: 9.0%

Technisch unzureichend: 6.6%

Reproduzierbarkeit des DNA-Malignitäts-Grading beim Prostatakarzinom

Siebenstufig, n = 110

92,7%

M. Engelhardt, Med. Diss., Univ. Düsseldorf, 2011

DNA-Grading der Malignität in Prostata-Karzinomen

Korreliert mit

1. Tumor-Stadium
2. Gleason-Grad

Sagt vorher

3. Tumor Progression
4. Überleben mit und ohne Therapie
5. Ausbreitung über Kapsel
6. Metastasen

DNA-Malignitätsgrading des Prostatakarzinoms

1. Korrelation mit Tumorstadium

Frankfurt et al., Cancer Res 45, 1418-1423 (1985);

Lee et al., J Urol 140, 769 (1988);

Tribukait B, Eur Urol (Suppl 2), 64-76 (1993);

Greene et al., Am J Urol 151, 1301-1307 (1994);

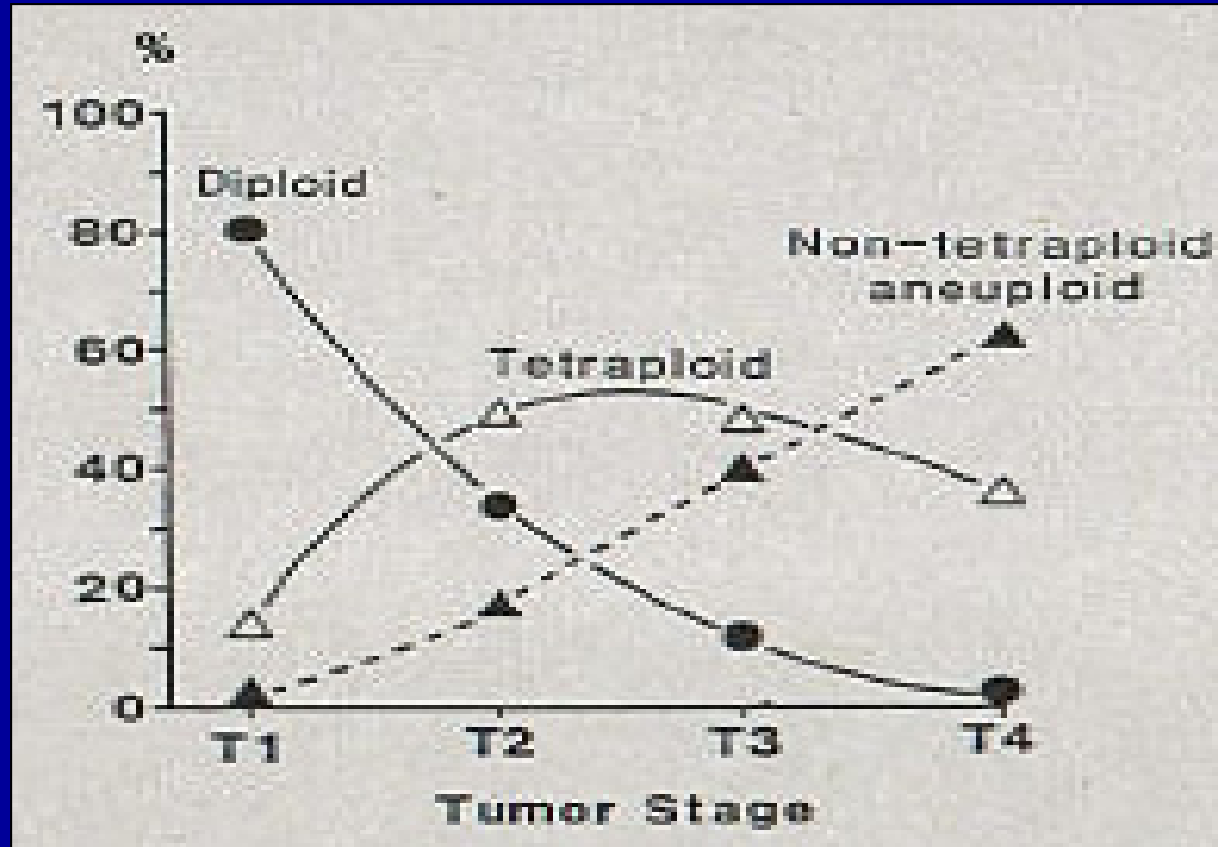
Vesalinen et al., Br J Cancer 70, 309-314 (1994);

Ross et al., Cancer 74 (10), 1811-1818 (1994);

Ahlgren et al., Urology 50, 379-384 (1997);

Lorenzato et al., Urol 172, 1311-1313 (2004)

DNA-zytometrische Progression des Prostatakarzinoms



Tribukait, B. Acta Oncologica 30, 187-193 (1991)

DNA-Malignitätsgrading des Prostatakarzinoms

1. Vorhersage Kapsel-überschreitenden Wachstums

76 - 100% diploide Organ begrenzt

87 - 100% aneuploide Organ-überschreitend

* „The results of our study have shown that DNA-ploidy can serve as a surrogate biomarker that has the potential to replace biopsy Gleason scores for organ- vs. nonorgan-confined PCa prediction“.

Frankfurt et al., Cancer Res 45, 1418-1423 (1985);

Lee et al., J Urol 140, 769 (1988);

Greene et al., Am J Urol 151, 1301-1307 (1994);

Ross et al., Cancer 74, 1811-1818 (1994);

Lorenzato et al., Urol 172, 1311-1313 (2004);

Isharwal et al., J Urol, 1-6 (2009) *

Korrelation des DNA-Malignitätsgrades mit Gleason-Score

2. DNA-Ploidie fügt Gleason-Score in der Regel relevante prognostische Informationen zu

McIntire et al., AJCP 89 (3), 370-373 (1987);

Montgomery et al., Arch Surg 125, 327-331 (1990);

Song et al., J Urol 147, 794-797 (1992);

Ross et al., Cancer 74 (10), 1811-1818 (1994);

Kugeler et al.: Urologe A, 36, 138-142 (1997);

Vesalinen et al., Br J Cancer 70, 309-314 (1994);

Ahlgren et al., Eur Urol 36, 324-3191 (1999);

Delivelitos et al., Word J Urol 21, 171-176 (2003);

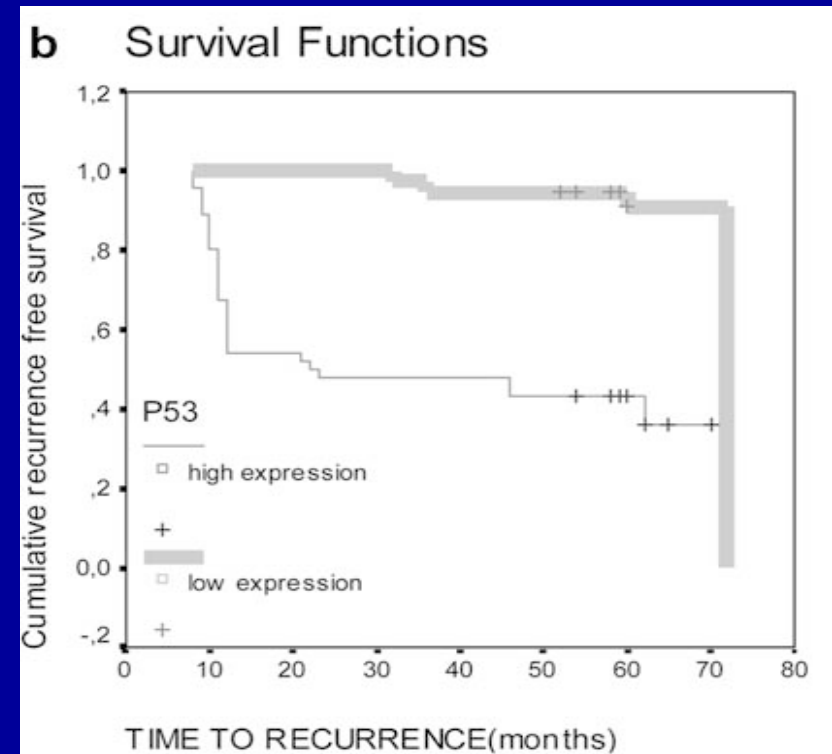
Pretorius et al. Cell Oncol 31, 251-259 (2009)

Isharwal et al., J Utrol, 1-9 (2009)

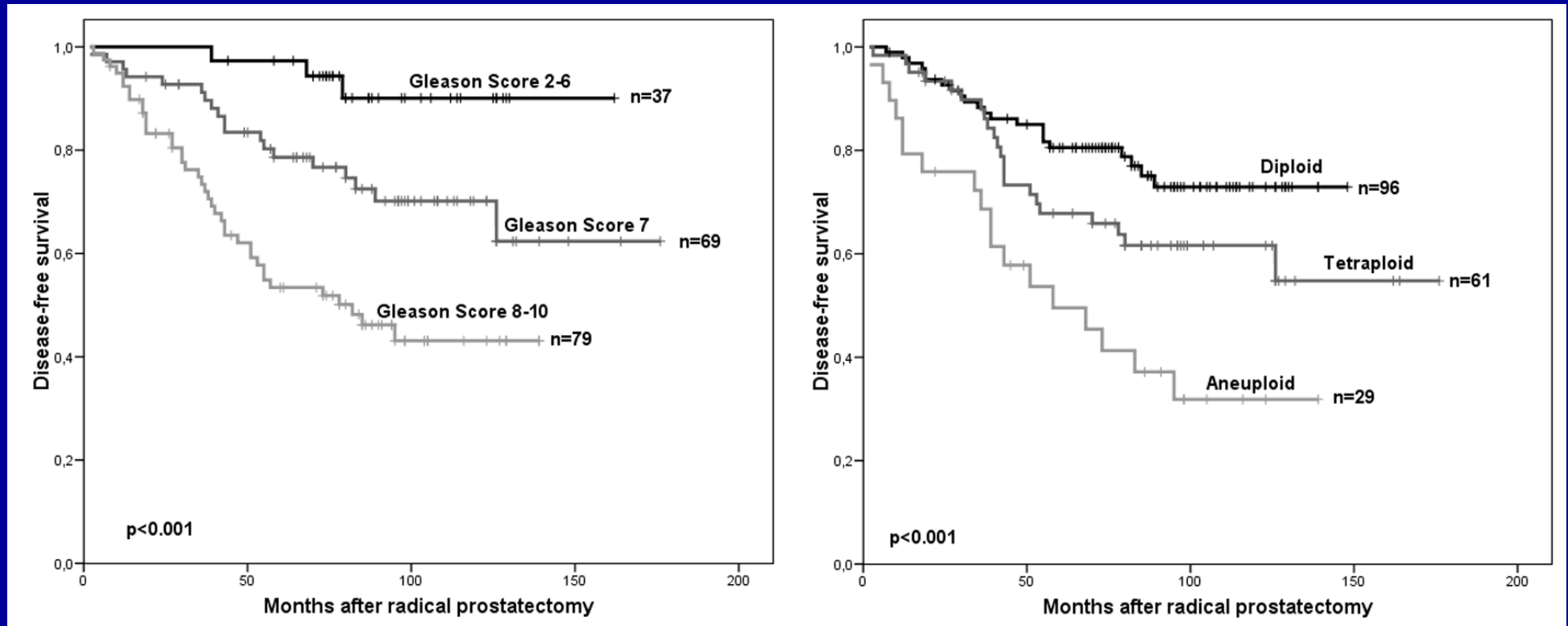
Prognostischer Wert des p53 und DNA-Ploidie nach radikaler Prostatektomie

Multivariate Analyse ergab unabhängige prognostische Faktoren (n=84):

1. p53: p 0,0003
2. DNA-Ploidie p 0,0074
3. Gleason score: p 0,0083
4. PSA: p 0,0187
5. Stadium p 0,0399



Krankheits-freies Überleben nach radikaler Prostatektomie



186 Patienten aller Gleason-scores

Pretorius et al. Cell Oncol 31, 251-259 (2009)

DNA-Malignitätsgrading des Prostatakarzinoms

3. Zur Prädiktion von Tumorprogression

Peridiploide Prostatakarzinome kaum je progredient,
aneuploide fast alle

Adolfson et al., J Urol 144, 1404-1407 (1990);

Montgomery et al., Arch Surg 125, 327-331 (1990);

Al-Abadi, Nagel R, Notabene Medici 3, 74-79 (1995);

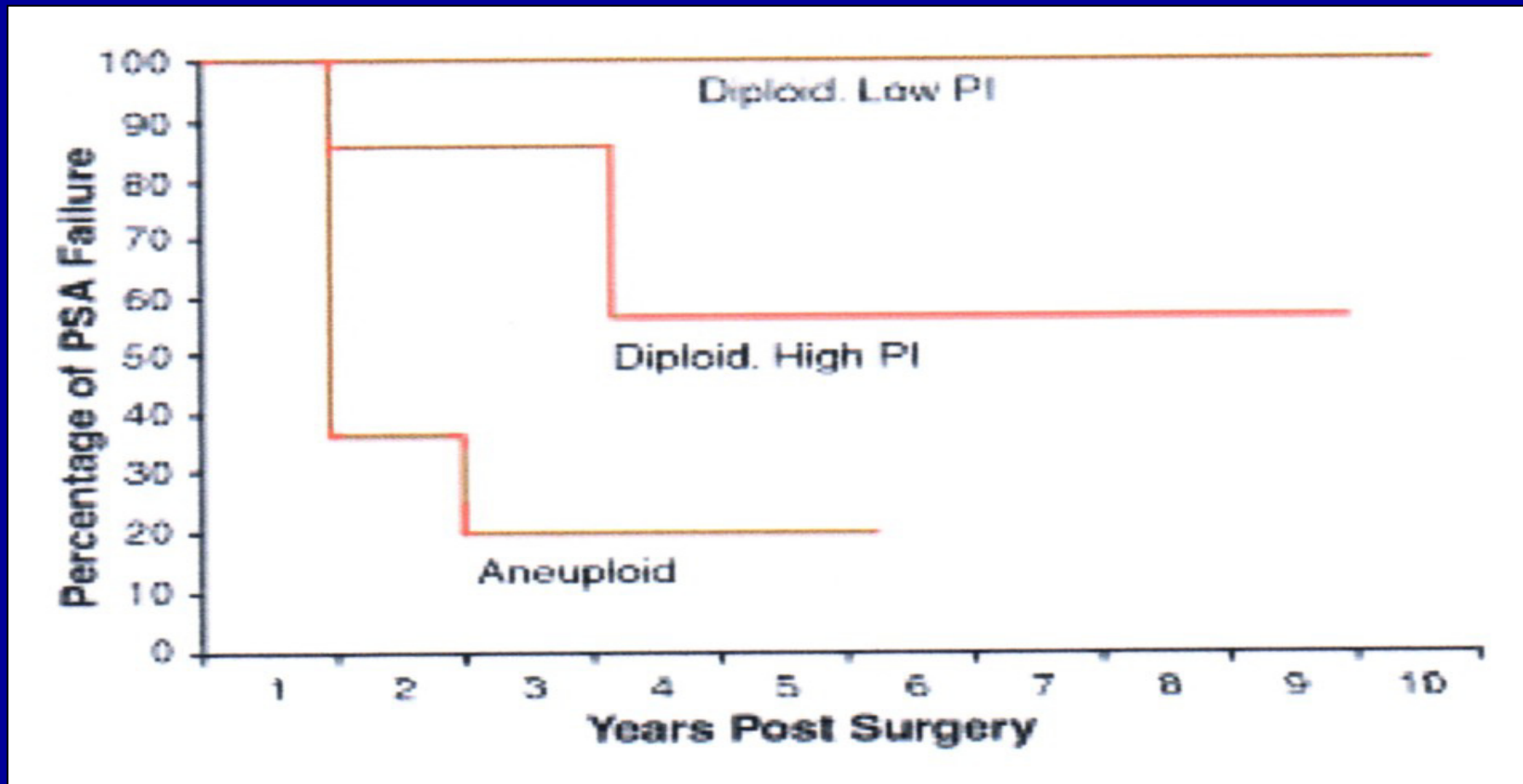
Ahlgren et al., Eur Urol 36, 314-319 (1999);

Amling et al., J Urol 161 (3); 852-863 (1999);

Mora et al., Cancer Control 6 (6), 587-591 (1999);

Delivelitos et al., World J Urol 21, 171-176 (2003);

Prostatakarzinom Stadium B: Zeit zum PSA-Progress



Morat et al. , Cancer Cytol 6: 35 (1992)

DNA-Malignitätsgrading des Prostatakarzinoms

4. Zur Prädiktion der Überlebenswahrscheinlichkeit

Patienten mit peridiploiden Karzinomen
sterben fast nie an ihrem Tumor, mit
aneuploiden fast alle

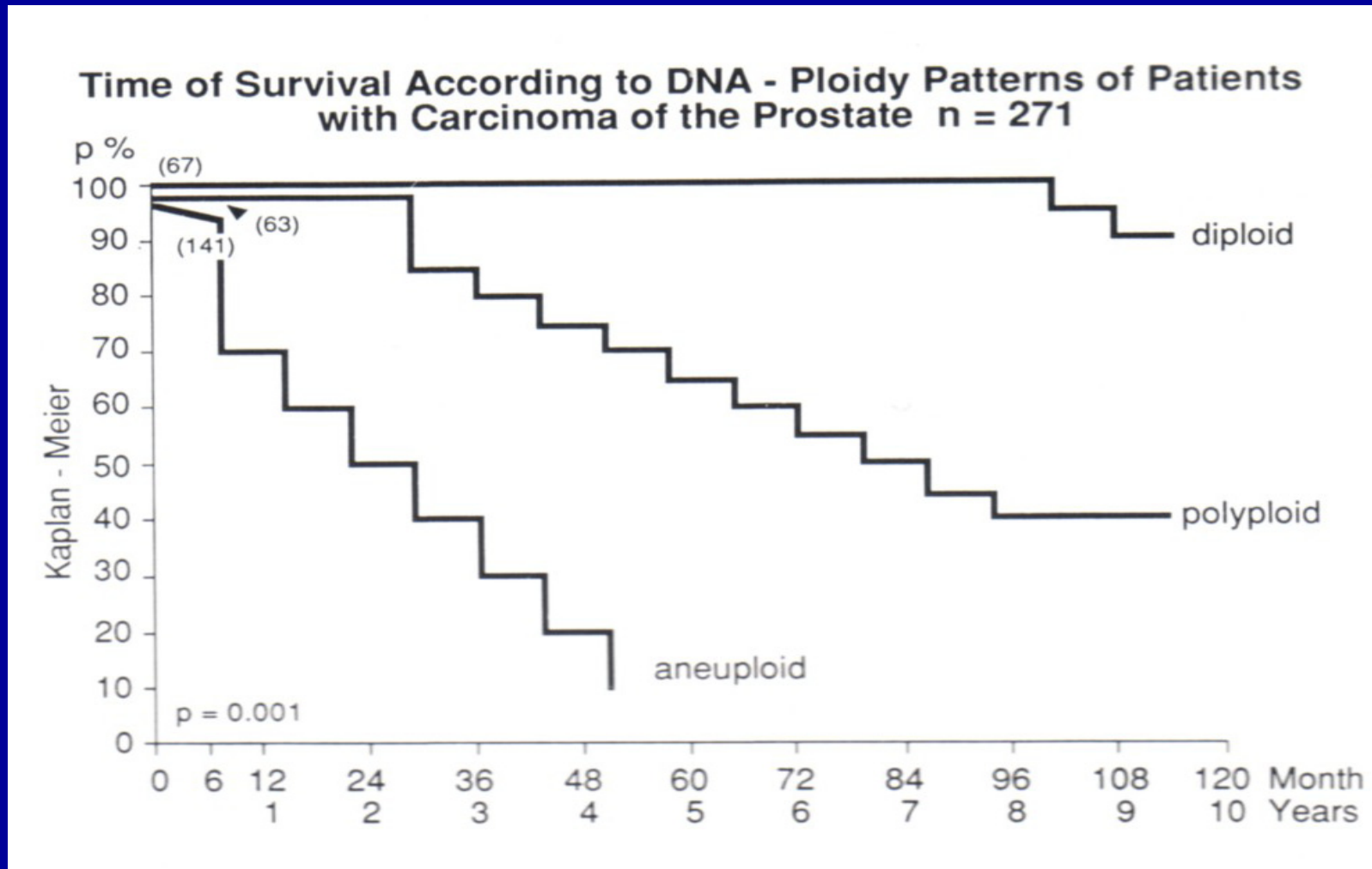
Tinari et al., *Cancer* 72 (4), 1289-1296 (1993);

Forsslund et al., *Cancer* 69 (6), 1432-1439 (1992);

Al-Abadi H, Nagel R, *Notabele medici* 3, 74-79 (1995);

Ahlgren et al., *Eur Urol* 36, 314-319 (1997)

T3/4 Prostatakarzinome, hormonell behandelt



Al Abadi und Nagel, Euro Urol 22, 303 (1992)

Einfluss der DNA-Ploidie und des Grading auf Überlebenszeit in primär metastasierenden Karzinomen der Prostata

4. Kombination von non DNA-Aneuloidie und niedriger Differenzierung (G3) reduziert signifikant Überlebenszeit (n=61)

Kombinierte Beurteilung der DNA-Ploidie und des histologischen Grading erlaubte differenzierte Beurteilung der Karzinome

Kugeler et al.: Urologe A, 36, 138-142 (1997)

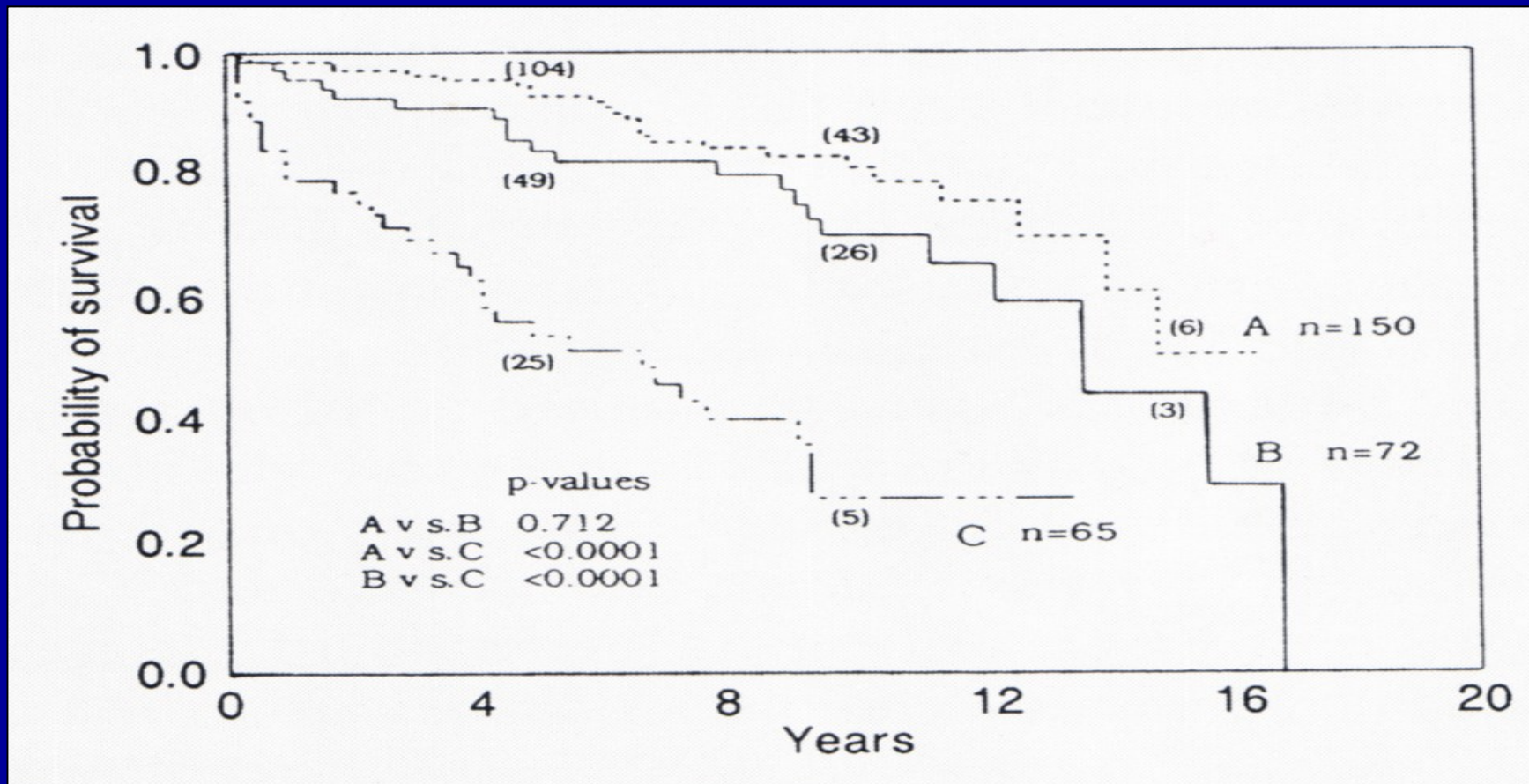
DNA-Malignitätsgrading des Prostatakarzinoms

4. Überleben ohne Therapie

Patienten mit peridiploiden Karzinomen
leben unbehandelt genauso lang,
wie gleichalte, gesunde Männer

Tribukait,B, Eur. Urol. 23: 64 (1993)

Patienten mit unbehandeltem Prostatakarzinom: korrigiertes Überleben nach DNA-Ploidie-Muster



DNA-Malignitätsgrading des Prostatakarzinoms

4. Überleben nach Hormontherapie

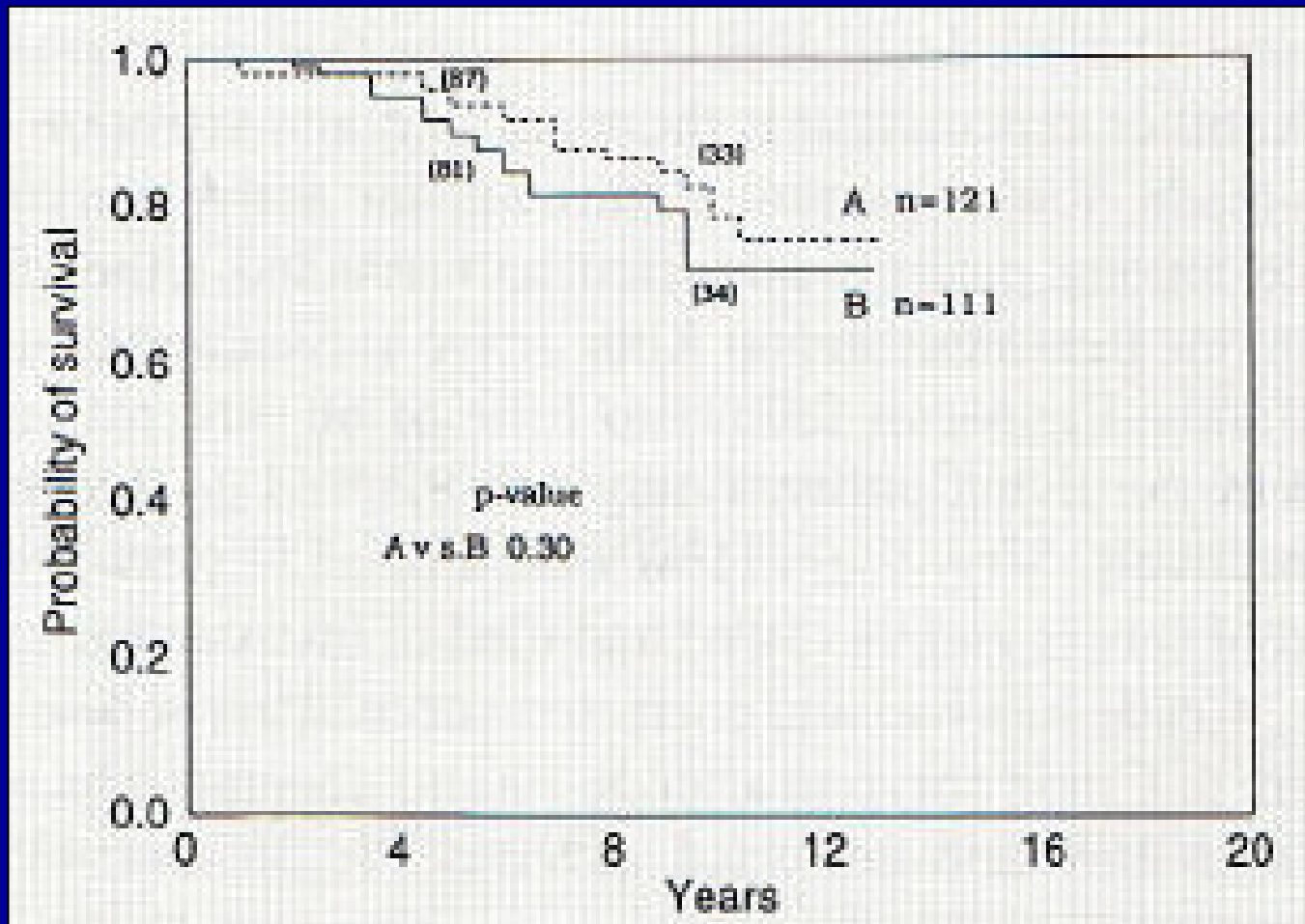
Patienten mit peridiploiden Karzinomen
leben genauso lange, wie gleichalte gesunde
Männer

Tavares et al., J Urol 109, 676-679 (1973);

Ahlgren et al., Urology 50, 379-384 (1977);

Forsslund et al., Cancer 78 (8), 1748-1755, (1966)

Unbehandelte vs. Hormon-behandelte Patienten mit diploidem Prostatakarzinom



DNA-Malignitätsgrading des Prostatakarzinoms

4. Überleben nach radikaler Prostatektomie

Kaum Rezidive oder Progress und keine Todesfälle bei
peridiploiden Karzinomen

Gute Vorhersage extraprostatischer Ausbreitung, von
Rezidiven und Metastasen aus Stanzbiopsien

Lee et al., J Urol 140, 769 (1988);

Nativ et al., Mayo Clinic Proc 64, 911-919 (1989);

Ross et al., Cancer 74 (10), 1811-1818 (1994);

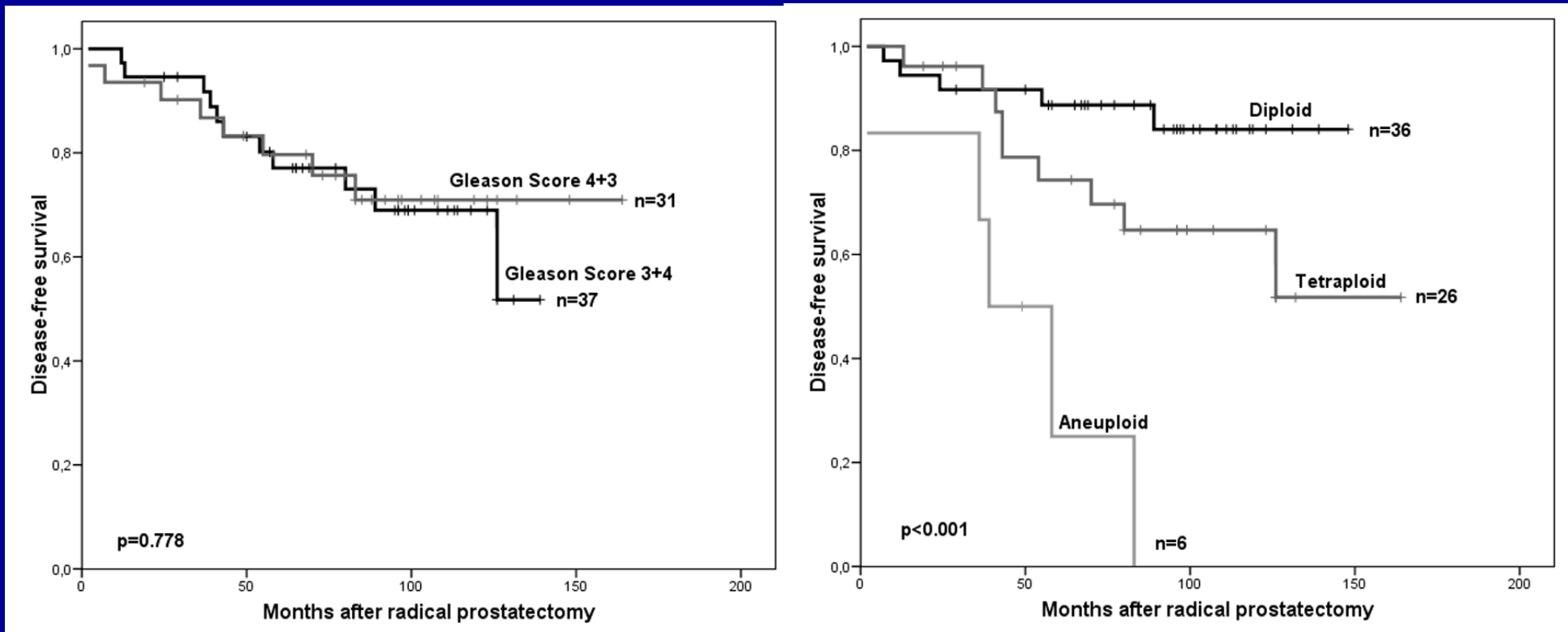
Amling et al., J Urol 161 (3), 852-863 (1999);

Mora et al., Cancer Control 6 (6), 587-591 (1999);

Montgomery et al., Arch Surg 125, 327-331 (1990);

Delivelitors et al., World J Urol 21, 171-176 (2003)

Krankheits-freies Überleben nach radikaler Prostatektomie



68 Patienten mit Gleason-Score 7

Pretorius et al. Cell Oncol 31, 251-259 (2009)

DNA-Malignitätsgrading zur Prädiktion von Fernmetastasen

6. Peridiploide Karzinome setzen diese selten (7%)
x-ploide und multiploide häufig (52%)

Tinari et al., Cancer 71 (4), 1289-1296 (1992);

Ross et al., Cancer 74 (10), 1811-1818 (1994);

Al-Abadi H, Nagel R, Notabene medici 3, 74-79 (1995);

Ahlgren et al, Urology 50, 379-384 (1999);

Tribukait B, Schriftenreihe Gesundheitsanalyse, GEK, Bd 41, 115-133 (2005)

DNA-Malignitätsgrading des Prostatakarzinoms

6. Keine Metastasen bei

diploiden Karzinomen in Stadien T3 und T4
in 12 Jahren

Al-Abadi H, Nagel R, Notabene medici 3, 74-79 (1995)

Repräsentativität des DNA-Malignitätsgrading des Prostatakarzinoms

92 % bzw. 98,7 % Prädiktionswerte von
Stanzbiopsien für ganzen Tumor

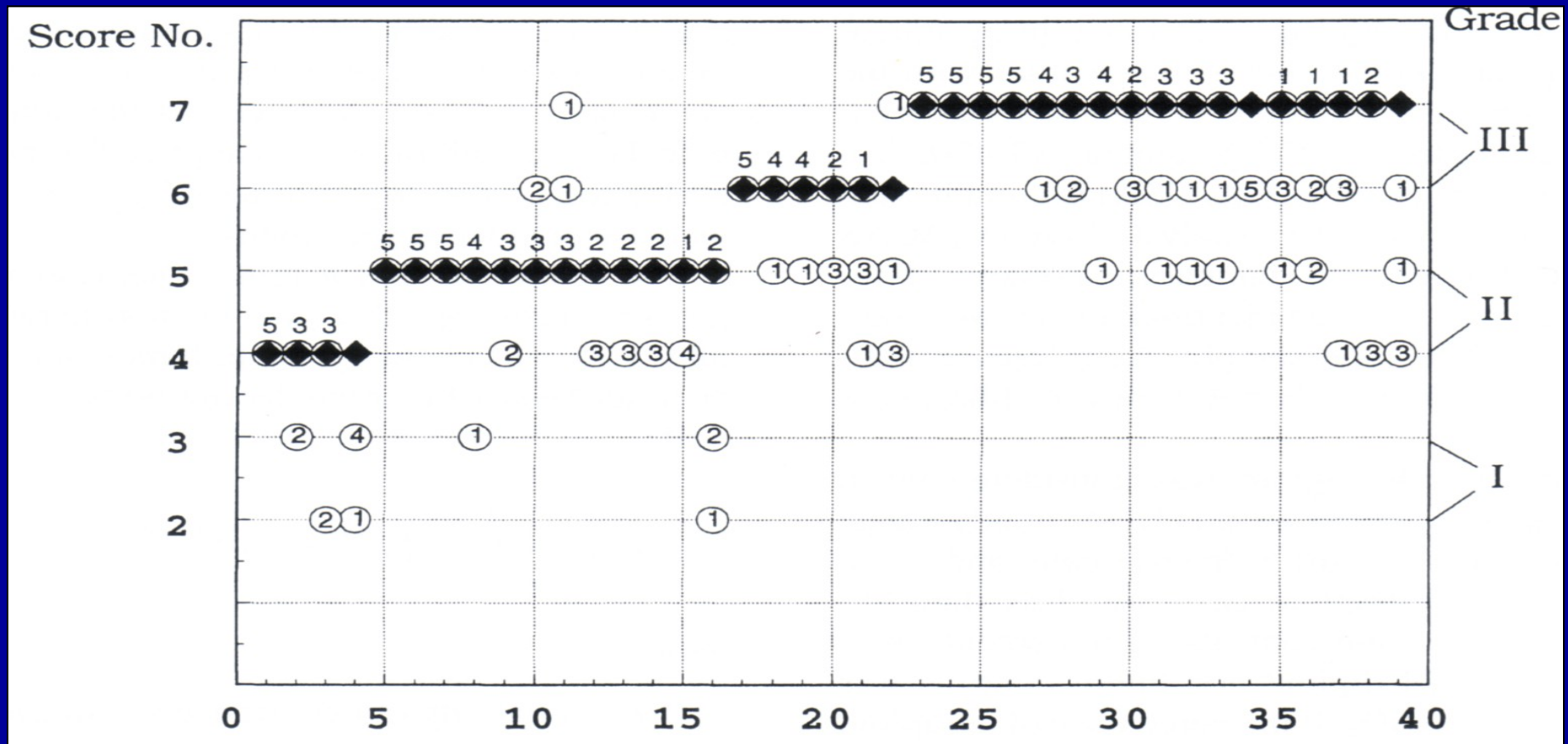
Leung et al., Mod Pathol 7 (2), 195-199 (1994);
Ross et al., Cancer 74 (10), 1811-1818 (1994)

Repräsentativität des DNA-Musters

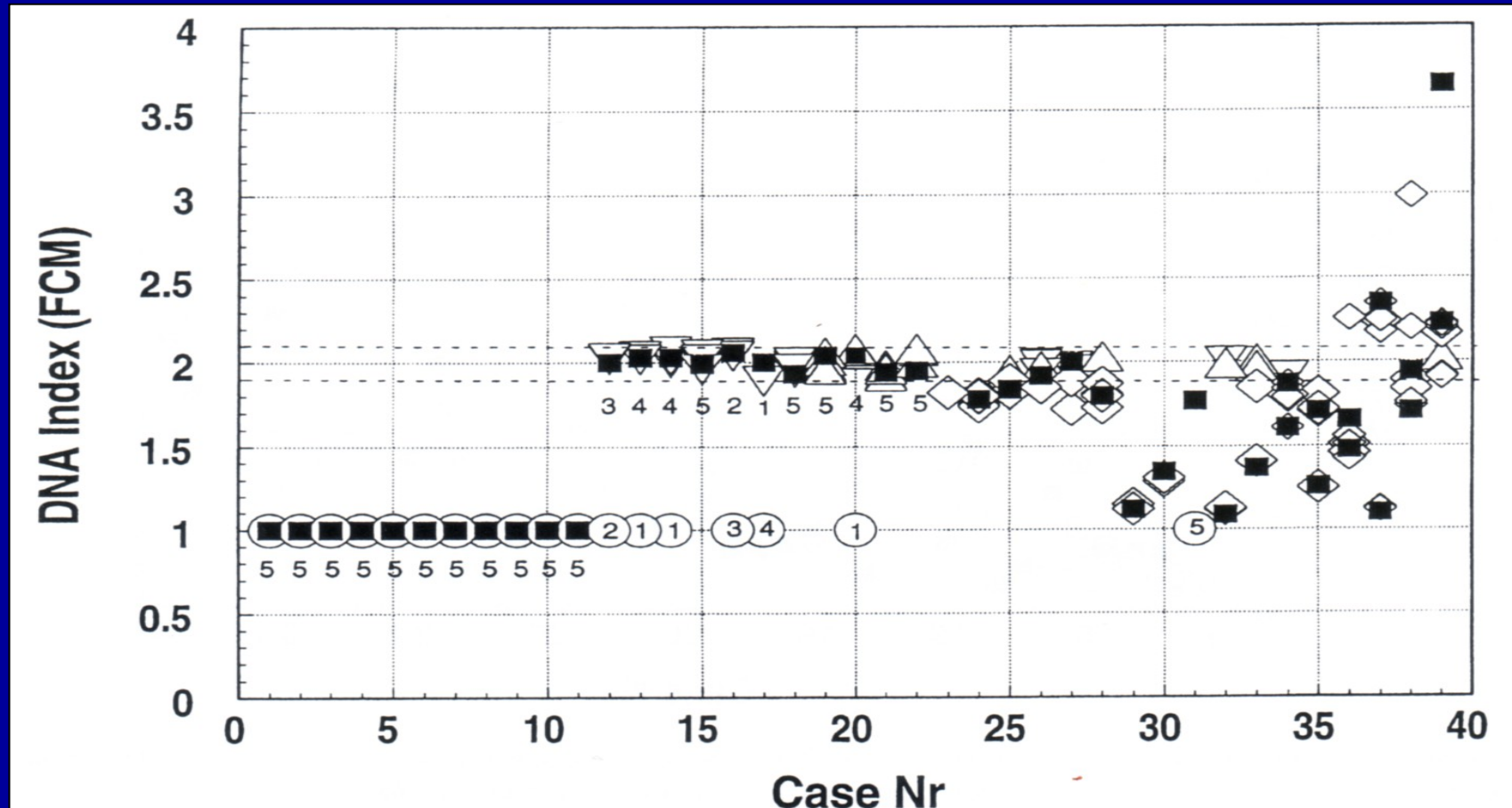
24 % Differenzen zwischen Stanzbiopsien
und Prostatektomie

Ahlgren et al., Eur Urol 36, 314-319 (1999)

Erhebliche Heterogenität des Gleason-Score in je 5 Proben von 39 Prostatektomie-Präparaten



Geringere Heterogenität der DNA-Verteilung in je 5 Proben von 39 Prostataktomie-Präparaten



Änderungen des DNA-Musters mit der Zeit

32 % der diploiden Karzinome entwickelten sich innerhalb von zwei Jahren weiter.
2/3 davon zu tetraploiden Karzinomen

Tribukait B, Eur Urol 23 (Suppl) 64-76 (1993)

WHO-Consensus Conference on Early Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer

- „The panel agreed that knowledge on DNA-ploidy prior to treatment is of value in treatment decisions, particularly, when **surveillance** is a treatment option“.
- „The panel expressed a strong opinion that DNA-ploidy should be uniformly studied in clinical trials, particularly in patients with localized prostate cancer“.

Prognostische Faktoren beim Prostatakarzinom

College of American Pathologists Consensus Statement 1999

- DNA-Ploidie in Kategorie II eingestuft, mit Tumor-Volumen
- „DNA-Ploidie fügt bei manchen Patienten nützliche klinische Information zu
- Wenn DNA-Ploidie klinische Nützlichkeit erreicht, muss standardisierte DNA-Zytometrie **Konsensus** Empfehlung werden“.

Molekulare und genetisch Faktoren zur Prognostik des Prostatakarzinoms

Recherche über 30 Marker

- **Nur DNA-Ploidie als CAP-II eingestuft**

„Markers that promise as a result of extensively biological and / or clinical studies but with few clinical outcome studies“

- **Alle anderen Marker CAP III**

„Currently not recommended“ :

5 cellcycle-, 5 angiogenesis-, 3 apoptosis-, 6 signal-transduction-, 3 tumor-invasion-, 3 other markers, 4 onkogenes and suppressorgenes

A Chakravanti, G Guotang Zhai: World J Urol (2003) 21: 265-74
Harvard Medical School Boston, USA

DGP und BDP zur DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom

„Wörtlich haben wir in der Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Prostatatumoren, die die offizielle Meinung des Bundesverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie vertritt formuliert:

DNA-zytometrische Untersuchungen können im Einzelfall als Zusatzuntersuchung bei bestimmten Fragestellungen (Active surveillance**) neben dem Gleason-Grad durchgeführt werden, sind jedoch nicht als Standard anzusehen“.**

Email vom 16.11.2010 von Herrn Prof. Hartmann, Erlangen an Bundesverband Prostatakarzinom Selbsthilfe, BPS, g-feick@web.de