

Mit uns geht's Ihnen gut.



GEK-GESUNDHEITSSERVICE

Prostatakrebs Diagnose und Prognose



Impressum

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. med. Alfred Böcking
Direktor des Instituts für Cytopathologie
Universitätsklinikum Düsseldorf

Dr. med. Walter Samsel
Zentrum für Sozialpolitik
Universität Bremen

Herausgeber:

Gmünder ErsatzKasse GEK
Hauptverwaltung
Gottlieb-Daimler-Straße 19
73529 Schwäbisch Gmünd
Bereich Medizinisches Versorgungs-
management/Gesundheitsanalyse

© 2005 Gmünder ErsatzKasse GEK

Der Text dieser Broschüre ist im Internet
als PDF-Datei verfügbar
www.gek.de, Bereich „Service – Broschü-
ren – Therapie Broschüren“



Weitere Informationen:

Der besondere Service für GEK-Versicherte:

GEK-Teledoktor

Erreichbar an 365 Tagen rund um die Uhr unter

Telefon (0 18 01) 43 50 00

(zum Ortstarif aus dem deutschen Festnetz)

Stellen Sie Ihre Fragen – auch zu den Themen in
dieser Broschüre – an den GEK-Teledoktor.

Bitte halten Sie Ihre Versichertenkarte mit Ihrer
Versicherungsnummer bereit.

Inhalt

Vorwort 4

Methoden zur mikroskopischen Diagnostik von Prostatakrebs

1 Diagnose Prostatakrebs – was tun? 6

2 Wie lässt sich ein Prostatakarzinom (Prostatakrebs)
sicher diagnostizieren? 7

3 Welche Diagnostik zur Prostatakrebs-Erkennung
wird in Deutschland am häufigsten angewandt? 8

4 Wie sicher sind Diagnose und Trefferquote bei der
Untersuchung von Stanzproben (Biopsie)? 8

5 Welche Aspekte sollte man bei der Wahl der richtigen Therapie
berücksichtigen, was ist sinnvoll, was entscheidend? 9

6 Worin liegt die grundlegende Problematik
bei der Behandlung von Prostatakrebs? 9

7 Wer ist an der Diagnosestellung beteiligt und wer hilft im Falle
einer Krebs-Diagnose, die richtige Entscheidung zu treffen? . . 10

8 Wie können Zellmaterial und Gewebeprobe
zur Prostatakrebs-Diagnose und zur Feststellung
seiner Bösartigkeit gewonnen werden? 10

9 Welche Bedeutung hat die Feinnadelaspirationsbiopsie? . . . 10

10 Was bringt die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB)
der Prostata? 10

11 Wie funktioniert die Gewebeentnahme per FNAB von
Zellmaterial zu diagnostischen Zwecken an verschiedenen
Stellen des Körpers? 11

12 Wer führt in Deutschland
Feinnadelaspirationsbiopsien durch? 12

Histologische Methode zur Aggressivitätsbestimmung bei Prostatakrebs

13 Was ist der Gleason-Score? 13

14 Wie wird der Gleason-Score ermittelt? 13

15 Wie verlässlich ist der Gleason-Score bei der
Aggressivitätsbestimmung eines Prostatakarzinoms? 13

16 Ist der Gleason-Score an Stanzbiopsien repräsentativ
für den gesamten Tumor? 14

17 Gibt es bei der Ermittlung des Aggressivitätsgrades
von Prostatakrebs Alternativen zum Gleason-Score? 14

Zytologische Methode zur Aggressivitätsbestimmung bei Prostatakrebs

18 Wie wird der Malignitätsgrad zytologisch ermittelt,
wie treffsicher ist die Methode? 15

19 Wer kann in Deutschland eine zytologische Diagnostik
der Prostata durchführen? 15

Die DNA-Zytometrie zur Aggressivitätsbestimmung bei Prostatakrebs

20 Was leistet die DNA-Zytometrie? 16

21 Was bringt die DNA-Bildzytometrie beim Prostatakarzinom? . . 16

22 Welche therapeutischen Konsequenzen können sich aus den Ergebnissen einer Malignitätsbestimmung unter Nutzung der DNA-Bildzytometrie ergeben? 17

23 Welches Untersuchungsmaterial wird für die DNA-Bildzytometrie benötigt? 20

24 Wie funktioniert die DNA-Bildzytometrie? 20

25 Was ist die (molekular-)biologische Grundlage der DNA-Bildzytometrie? 21

26 Wie wird der DNA-Malignitätsgrad (Aggressivitätsgrad der Zelle) mit der DNA-Zytometrie ermittelt und eingeteilt? 24

27 Gibt es außer der DNA-Bildzytometrie weitere Verfahren zur Bestimmung des DNA-Gehaltes? 25

28 Ist der ermittelte Malignitätsgrad (Aggressivitätsgrad) des Prostatakarzinoms repräsentativ für den Tumor als Ganzes? . . 25

29 Wie reproduzierbar ist die DNA-Bildzytometrie? 26

30 Ist die DNA-Bildzytometrie schulmedizinisch anerkannt? . . . 26

31 Gibt es Empfehlungen internationaler Expertengruppen über die Eignung der DNA-Zytometrie zur Untersuchung des Prostatakarzinoms? 27

32 Mit welchen diagnostischen Verfahren „konkurriert“ die DNA-Bildzytometrie? 27

33 Ist die DNA-Bildzytometrie zur Aggressivitätsbestimmung des Prostatakarzinoms besser geeignet als der Gleason-Score? . . 28

34 Wie häufig sollte eine DNA-Bildzytometrie beim Prostatakarzinom durchgeführt werden, wenn auf eine Therapie verzichtet und eine abwartende Haltung („Wait and See“) eingenommen wurde? 29

35 Macht die DNA-Bildzytometrie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom noch Sinn? 29

36 Macht die DNA-Bildzytometrie beim Vorliegen von Metastasen Sinn? 30

37 Macht DNA-Bildzytometrie nach einer durchgeführten Therapie Sinn? 30

38 Wer führt die DNA-Bildzytometrie durch? 30

Was Sie zum Thema DNA-Bildzytometrie noch wissen sollten

39 Hat der Patient das Recht, dass das beim Pathologen archivierte Untersuchungsmaterial an ein Institut weitergegeben wird, das die DNA-Bildzytometrie durchführt? 31

40 Was kann man tun, wenn der behandelnde Urologe die DNA-Bildzytometrie ablehnt oder negativ bewertet? 31

41 Hat der Patient ein Recht auf die Durchführung einer DNA-Bildzytometrie? 31

42 Macht es Sinn, eine „zweite Meinung“ („Second Opinion“) für die DNA-Bildzytometrie einzuholen? 32

43 Warum ist die DNA-Bildzytometrie trotz ihrer Vorteile so wenig verbreitet? 32

44 Wird die DNA-Bildzytometrie an pathologischen Instituten deutscher Universitätskliniken durchgeführt? . . . 33

45 Wird die DNA-Bildzytometrie an urologischen Universitätskliniken in Deutschland bei der Wahl der individuellen Therapie des Prostatakarzinoms berücksichtigt? 33

46 Wer bezahlt die DNA-Bildzytometrie? 33

47 Wieviel kostet die DNA-Bildzytometrie? 33

48 Was muss man als Patient tun, damit beim Prostatakarzinom eine DNA-Bildzytometrie durchgeführt wird? 34

49 Benötige ich für die DNA-Bildzytometrie neues Untersuchungsmaterial? 34

50 Wer muss den Pathologen mit der Durchführung einer DNA-Bildzytometrie beauftragen? 34

51 An wen schickt das die DNA-Bildzytometrie durchführende Institut den Befund? 35

52 Erhält der Pathologe das Untersuchungsmaterial zurück? . . . 35

Prostatakrebs und die Statistik

53 Viele Angaben des Statistischen Bundesamtes hinsichtlich der Sterblichkeit an Prostatakarzinomen in Deutschland sind nicht korrekt. Warum ist das so? 36

54 Laut Statistik haben Patienten mit früh erkannten Prostatakarzinomen eine längere Überlebenszeit als Patienten, bei denen der Prostatakrebs später diagnostiziert wurde. Stimmt das so? 36

55 Laut Statistik sterben Patienten, deren Krebs bei Früherkennungsuntersuchungen entdeckt worden ist, häufiger an ihrem Tumor als nicht untersuchte. Warum ist das so? . . 37

56 Wie lässt sich der Einfluss der verschiedenen Therapien auf die so genannten Sterblichkeitskurven bei Prostatakarzinom-Patienten ermitteln? 37

Glossar 38

Tumorklassifikation 42

Referenzen 43

Internet-Informationen über die DNA-Bildzytometrie beim Prostatakarzinom 43

Vorwort

Wir wollen Mut machen!

Mit dieser Broschüre zum Thema Prostatakrebs wenden wir uns an Patienten und Ärzte gleichermaßen. Wir wollen damit Mut machen! Prostatakrebs als Diagnose kann völlig unterschiedliche Bedeutungen haben. Bei den meisten der davon betroffenen, meist älteren Männern ist sein Verlauf eher harmlos („Haustierkrebs“), nur bei der Minderzahl führt er zum Tod („Raubtierkrebs“). Wichtig für einen davon betroffenen Mann ist daher, nicht nur um die Diagnose „Prostatakrebs“ zu wissen, sondern vor allem dessen Eigenschaften genau zu kennen. Nur dann kann er als mündiger Patient zusammen mit seinem ärztlichen Berater angesichts verschiedener Möglichkeiten (z. B. abwartendes Beobachten oder Art der Therapie) das weitere Vorgehen genau festlegen.

Die Nachricht: „Prostatakrebs“ löst verständlicherweise bei den betroffenen Männern und deren Angehörigen Ängste sowie bei den behandelnden Ärzten häufig Handlungszwänge aus. Diese führen vielfach dazu, vorschnell Entscheidungen zu treffen, die unter Umständen nicht zum Wohl des Patienten beitragen. Prostatakrebs ist eine Erkrankung, bei der die Aussichten für die Mehrzahl der Betroffenen sehr günstig sind. Dieser Krebs ist auch ohne Therapie für die Mehrzahl der Betroffenen nicht lebensbegrenzend. Man hat also durchaus Zeit, notwendige Überlegungen zu einer angemessenen Therapie anzustellen.

Wir halten die derzeit übliche Diagnostik, die gelegentlich zu einer für den Patienten belastenden Übertherapie führt, für nicht ausreichend und nicht dem aktuellen wissenschaftlichen Stand entsprechend.

Wir wollen mit dieser Broschüre wissenschaftliche Erkenntnisse über die Diagnostik des Prostatakrebses in eine für Patienten verständliche Sprache übersetzen und für deren Verbreitung bei Ärzten und Patienten sorgen.

Die DNA-Zytometrie: sie liefert wichtige Informationen für alle therapeutischen und prognostischen Überlegungen beim Prostatakrebs

Im Zentrum unserer Broschüre stehen die mikroskopisch-diagnostischen Verfahren beim Prostatakrebs 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* vieler Krebserkrankungen, nicht nur von Prostatakrebs. Bei diesem sind die Erfahrungen mit dieser Methode aber besonders zahlreich und in Studien aus mehreren Ländern seit 30 Jahren gut dokumentiert. Was die DNA-Zytometrie zu leisten in der Lage ist und welche wichtigen Zusatzinformationen für Therapieplanung und Verlaufskontrolle bei dieser Erkrankung zu erwarten sind, haben wir in dieser Broschüre erläutert. So wird dargestellt, dass es beim Vorliegen bestimmter Eigenschaften des Krebses ab einem bestimmten Alter des Patienten sinnvoll sein kann, eine abwartende und kontrollierende Haltung einzunehmen und auf eine einschneidende Therapie zunächst zu verzichten. Wir diskutieren außerdem, unter welchen Bedingungen eine Hormontherapie nicht angezeigt ist, weil sie in bestimmten Fällen sogar das Leben eines Prostatakrebskranken verkürzen kann. Weiterhin wird die „Feinnadelaspirationsbiopsie“ beschrieben, bei der es sich um eine sehr nebenwirkungsarme Methode handelt, Zellmaterial aus der Prostata für eine zytologische Diagnostik und die DNA-Zytometrie zu gewinnen (siehe Frage 9 ff.). Wir geben auch ganz praktische Informationen, z. B. wo es in Deutschland möglich ist, diese Untersuchungen durchführen zu lassen.

Viele andere diagnostische Methoden, die in wissenschaftlichen und ärztlichen Fachkreisen derzeit kontrovers diskutiert werden, wie z. B. der PSA-Test (Prostata spezifisches Antigen) oder andere noch nicht ausreichend untersuchte Verfahren, mussten wir in dieser Broschüre aus Platzgründen aussparen.

Auf einen Tatbestand möchten wir noch besonders hinweisen: Eine Expertenkommission der Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat im Jahr 1994 empfohlen, die DNA-Zytometrie wegen ihrer überlegenden prognostischen Aussagefähigkeit in allen weiteren wissenschaftlichen Studien zur Therapie des Prostatakrebses zur Grundlage zu machen. Diese mittlerweile international hoch standardisierte und präzisierte Methode, für die durch neueste wissenschaftliche Erkenntnisse besonders aus den USA auch die zellbiologischen Grundlagen bekannt sind, sollte dringend in weiteren urologische Studien zur Diagnose und Therapie des Prostatakrebses Verwendung finden, um weitere Erkenntnisse über diesen prognostisch sehr unterschiedlichen Krebs zu gewinnen (Schröder et al., 1994).

Wie können Sie diese Broschüre lesen?

Wir haben durch drei unterschiedliche Gliederungsebenen versucht, Ihnen das Lesen dieses schweren Stoffes zu erleichtern:

1. Der Text wurde *thematisch in verschiedene Kapitel aufgeteilt*, die Sie aus dem Inhaltsverzeichnis entnehmen können
2. Wir haben die *Thematik in Fragen aufgeteilt*, die Sie im Zusammenhang mit dem Prostatakrebs auf Grund eigener Betroffenheit oder aus anderen Gründen stellen könnten.
3. Bei der Beantwortung der einzelnen Fragen haben wir *zwei Ebenen* unterschieden und unterschiedlich kenntlich gemacht:
 - a) *Eine kurze, auch für den medizinischen Laien verständliche Antwort*
 - b) *fachliche Zusatzinformationen* (im Text in blau gedruckt mit detaillierten Erläuterungen zu den einzelnen Themen, häufig mit wissenschaftlichen Referenzen zu den einzelnen Fragen).

Bitte lesen Sie die Broschüre komplett durch. Es könnte sonst in Ihrem konkreten Fall zu Fehleinschätzungen kommen oder falsche Schlüsse gezogen werden! Bedenken Sie auch, dass die Lektüre dieser Broschüre Ihnen zwar zusätzliche Informationen liefern soll, dass die Behandlung und Beratung durch Ihren Arzt dadurch aber nicht ersetzt werden kann.

Wir hoffen, dass wir Ihnen – ob Patient oder Arzt – durch den Inhalt unserer Broschüre Ihre Fragen im Zusammenhang mit dem Thema Diagnostik des Prostatakrebses beantworten können. Für Anregungen zur weiteren Verbesserung und Ergänzung des Inhaltes sind wir selbstverständlich dankbar.

Univ.-Prof. Dr. med. Alfred Böcking
Direktor des Instituts für Cytopathologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. Walter Samsel
Zentrum für Sozialpolitik
Universität Bremen
Parkallee 39
28209 Bremen

Methoden zur mikroskopischen Diagnostik von Prostatakrebs

1 Diagnose Prostatakrebs – was tun?

Die Diagnose kann völlig Unterschiedliches bedeuten. Prostatakrebs ist ein Krebs mit zwei Gesichtern. Er ist der Tumor des älteren Mannes. Er ist zwar besonders häufig (der häufigste Krebs des Mannes), aber zum Glück für die überwiegende Mehrzahl der betroffenen, meist älteren Männer nicht wirklich lebensgefährlich. So ist die Botschaft des Arztes: „Sie haben Prostatakrebs“ je nach Lage der Dinge völlig unterschiedlich zu werten. Vereinfacht ausgedrückt lässt sich sagen: Für den einen Mann ist dieser Krebs ein recht harmloses Haustier („Haustierkrebs“), für den anderen ist er ein schwerwiegendes, lebensbedrohliches und evtl. Leben verkürzendes Ereignis („Raubtierkrebs“). Wichtig ist also zunächst die genaue Feststellung, von welcher Art der Krebs ist. Deshalb ist es extrem wichtig, den so genannten Malignitätsgrad (den Grad der Bösartigkeit) des Tumors zu kennen.

Fachliche Hintergrundinformationen

Das Robert-Koch-Institut in Berlin berichtet von 40.670 Neuerkrankungen an Prostatakarzinomen im Jahre 2000. Damit steht das Prostatakarzinom an erster Stelle unter den Neuerkrankungen an Krebs bei Männern (20,3 Prozent), noch vor Dickdarmkrebs (16,2 Prozent) und dem Lungenkrebs (15,9 Prozent). Während das Prostatakarzinom bis zum 50. Lebensjahr als ärztliche Diagnose nur sehr selten vorkommt, haben von den 70-jährigen Männern schon mehr als 50 Prozent und von den 80-jährigen mehr als 90 Prozent diesen Krebs („Suchet so werdet ihr finden“). Die meisten dieser Tumore bleiben aber so klein, dass sie keine Beschwerden machen und deshalb nur durch Zufall diagnostiziert werden. Aus der Differenz von *Inzidenz* (darunter versteht man die Neuerkrankungsrate pro 100.000 Männer pro Jahr), die beim Prostatakrebs 101,4 beträgt



Abbildung 1

Patienten mit Prostatakarzinom bedürfen einer intensiven Beratung über die verschiedenen Möglichkeiten der Therapie angesichts des Grades der Bösartigkeit im Einzelfall.

und der *Mortalität* (darunter versteht man den Anteil der an Prostatakrebs gestorbenen Männer an allen gestorbenen Männer eines Jahres), die in Deutschland leider auf einer recht unsicheren Grundlage mit 27,7 errechnet wurde, leitet sich eine relativ niedrige scheinbare *Letalität* (darunter versteht man den Anteil der Männer, der an Prostatakrebs erkrankt ist und auch daran stirbt) von 27,3 %. Eine genaue Ermittlung der Sterberate ist allerdings äußerst schwierig, weil ca. 30 Prozent aller auf Todesbescheinigungen vermerkten Todesursachen nach neueren Studien falsch sind (Hölzel et al., 2002). Berücksichtigt man diesen Umstand, so beträgt die Sterblichkeit an Prostatakrebs in Deutschland 19,4 Prozent.

Das bedeutet: Vier von fünf Männern sterben nicht *an*, sondern *mit* ihrem Prostatakarzinom. Zusätzlich kann hier noch angemerkt werden, dass in anderen Ländern andere und zwar meist deutlich niedrigere Sterberaten beim Prostatakrebs genannt werden. In den USA geht man davon aus, dass im Jahr 2005 nur etwa 10% der an Prostatakrebs Erkrankten an ihrem Tumor sterben werden. Fakt ist: Die meisten Prostatakarzinome sind harmlos. Die beim ersten Blick auf die Statistik scheinbar relativ ungünstigen Überlebensraten von Patienten mit Prostatakarzinom ergeben sich *nicht aus der Aggressivität (=Malignitätsgrad) des Tumors, sondern aus dem hohen mittleren Erkrankungsalter der Patienten* von durchschnittlich 72 Jahren. Die Patienten sind also oft in einem Alter, in dem auch viele andere Todesursachen nahe sind.

2 Wie lässt sich ein Prostatakarzinom (Prostatakrebs) sicher diagnostizieren?

Eine sichere Diagnose ist nur durch Untersuchung von Prostatagewebe oder von einzelnen Prostatazellen möglich, also durch die mikroskopische Beurteilung von Gewebe- oder Zellproben aus dem Organ selbst. Andere Methoden, wie etwa Blutuntersuchungen (z. B. der Test auf Prostata spezifisches Antigen, der sog. PSA-Test) oder moderne Computer gestützte bildgebende Verfahren (z. B. Magnetresonanztomographie = MRT, CT-Computertomographie oder Positronen-Emissionstomographie (PET C-M Cholin) liefern bestenfalls Hinweise, aber keine hinreichend sicheren Beweise.

Fachliche Hintergrundinformationen

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

1. aus Gewebepartikeln, die mittels einer sog. Stanzbiopsie (siehe Frage 3) oder durch Ausschälung entnommen wurden
2. aus einem Operationspräparat nach operativen Eingriffen an der Prostata oder auch aus Gewebespänen nach operativer Ausschälung
3. aus Zellmaterial, das mittels einer sog. Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB, siehe Frage 9 ff.) gewonnen wird.

Die Diagnose eines Prostatakarzinoms kann sowohl an verdächtigen Gewebeanteilen (histologische Beurteilung) oder an Einzelzellen gestellt werden.

Die feingewebliche Befundung (histologische Diagnostik) lässt sich nur an Operationspräparaten und Stanzbiopsien durchführen. Für eine Befunderhebung anhand einzelner Zellen (zytologische Diagnostik) stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung:

1. die zytologische Befundung (sie kann nur nach Feinnadelaspirationsbiopsien durchgeführt werden und
2. die DNA-zytometrische Befundung (siehe Kapitel DNA-Zytometrie, ab Seite 16), die an Operationspräparaten, an Stanzbiopsien und Feinnadelaspirationsbiopsien möglich ist. Feingewebliche (histologische) Untersuchungen können an Feinnadelaspirationsbiopsien jedoch nicht angestellt werden.

3 Welche Diagnostik zur Prostatakrebs-Erkennung wird in Deutschland am häufigsten angewandt?

Die feingewebliche (histologische) Beurteilung und Befundermittlung an Gewebematerial, das durch Stanzproben (sog. Stanzbiopsien) gewonnen wurde, und an Präparaten, die bei Prostataoperationen gewonnen wurden, ist die derzeit am häufigsten angewandte Methode zur Diagnosestellung. Die häufigste Beurteilung der Bösartigkeit (Malignitätsgrad) des Krebses der so gewonnenen Gewebeproben im Mikroskop durch den Pathologen erfolgt nach einem Punktekatalog (Gleason-Score, s. Frage 13).

Fachliche Hintergrundinformationen

Zur Gewinnung der Gewebeproben aus der Prostata wird der Schallkopf eines Ultraschallgerätes mit einer speziellen Biopsieentnahmeverrichtung in den Enddarm des Mannes eingeführt. Damit werden dann Gewebeproben aus der Prostata durch den Enddarm hindurch meist in Form einer sog. „Sextanten“-Technik, (d. h. 6 Proben aus 6 verschiedenen geometrisch verteilten Bereichen der Prostata, besser mehr) gewonnen. Zur mikroskopischen Beurteilung der Präparate nach Gleason (Gleason-Score), siehe Frage 13.

4 Wie sicher sind Diagnose und Trefferquote bei der Untersuchung von Stanzproben (Biopsie)?

Nicht alle Karzinome werden entdeckt. Die Sicherheit, ein Karzinom der Prostata mittels Gewebeproben durch Stanzbiopsien aus dem Enddarm zu finden, hängt in hohem Maße von der Zahl entnommener Gewebeproben ab. Nicht alle Karzinomdiagnosen aus einer Stanzbiopsie stimmen.

Fachliche Hintergrundinformationen

Bate et al. (2003) ermittelten in einer neueren, umfangreichen Studie zur üblichen Sextantenbiopsie mit sechs Proben eine Treffsicherheit von 72 Prozent. Das heißt, von 100 Prostatakarzinomen blieben 28 unentdeckt. Die Treffsicherheit, in einer Biopsie ein Karzinom zu diagnostizieren, hängt in erster Linie von der Erfahrung des begutachtenden Pathologen ab. Epstein et al. berichteten 1996, dass 1,3 Prozent aller an Stanzbiopsien der Prostata gestellten Krebsdiagnosen falsch-positiv waren. D. h. in der operativ entfernten Prostata war in sieben von 535 Fällen der vorher feingeweblich diagnostizierte Krebs gar nicht vorhanden.

Die Angaben zur Treffsicherheit der histologischen Diagnostik des Prostatakarzinoms schwanken in der Literatur und betragen im Mittel 87 Prozent. Etwa 37 Prozent der Stanzbiopsien bei auffälligen Tastbefunden der Prostata enthalten tatsächlich Karzinomherde (O'Connell et al., 2004).



Abbildung 2

Die Lage der kastanien-großen Prostata zwischen Blasenboden und Peniswurzel

5 Welche Aspekte sollte man bei der Wahl der richtigen Therapie berücksichtigen, was ist sinnvoll, was entscheidend?

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

- Alter bzw. Lebenserwartung des Patienten (s. Abb. 18, Seite 30)
- Begleiterkrankungen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall)
- Tumorstadium (TNM, s. Kapitel Tumorklassifikation, Seite 42)
- Aggressivitätsbestimmung des Tumors (=Malignitätsgrad)
 - a) feingeweblicher Malignitätsgrad nach Gleason (Gleason-Score)
 - b) DNA-Malignitätsgrad
- Prostata-spezifisches Antigen (PSA-Wert)
- Mögliche Komplikationen bei in Aussicht genommener Therapie
- ggf. zytologischer Malignitätsgrad (siehe Frage 18)
- Individuelle Lebensplanung, Lebensinhalte, sexuelle Aktivität etc.

6 Worin liegt die grundlegende Problematik bei der Behandlung von Prostatakrebs?

Die Grundfrage lautet: Was ist das größte Problem für den betroffenen Mann – der Tumor oder die Therapie? Von entscheidender Bedeutung bei der Wahl von Therapieverfahren ist dabei grundsätzlich das Abwägen zwischen dem zu erwarteten therapeutischen Nutzen und den mit der Therapie verbundenen möglichen Komplikationen sowie unerwünschten Nebenwirkungen. Jeder Patient sollte sich bei seinem Arzt, aber auch unabhängig davon durch Studium von Laien- und Fachliteratur umfassend informieren, bevor er hier Entscheidungen trifft.

Ein Beispiel aus der Praxis zeigt, warum der Verzicht auf eine Therapie bei Prostatakrebs durchaus Sinn machen kann.

Der Patient: ein Mann, 70 Jahre alt, Diagnose Prostatakrebs mit geringem Malignitätsgrad (z. B. peridiploid mit geringer Wachstumsrate, siehe Frage 26) in einem frühen Stadium (z. B. T1a, zur Erläuterung der verschiedenen Tumorstadien siehe Seite 42). In dem Fall ist es durchaus möglich, dass ein Prostatakarzinom angesichts der statistischen mittleren Lebenserwartung des Patienten von noch 12 Jahren keiner Behandlung bedarf („Haustierkrebs“). In diesem Fall sollte der Patient mit seinem Urologen ein „abwartendes Beobachten“ erwägen (Ahlgren et al., 1999; Tribukait, 1993).

Fachliche Hintergrundinformationen

Der mögliche Zugewinn an Lebensjahren durch eine Therapie des Krebses muss jeweils im konkreten Fall gegen Vor- und Nachteile eines Behandlungsverzichts abgewogen werden. Tatsache ist, dass die Mehrzahl der Prostatakarzinome auch unbehandelt das Leben ihres meist älteren Trägers nicht bedroht. Diese Abschätzung sollte ein entscheidender Beitrag der ärztlichen Beratung beim Prostatakrebs sein. Dabei sollten dann auch die verschiedenen Therapieoptionen in der ärztlichen Beratung nebeneinander im Vergleich dargestellt werden, damit der Betroffene die unterschiedlichen Heilungschancen sowie die möglichen Nebenwirkungen einer Behandlung miteinander vergleichen kann. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Therapie sind die individuellen Vorstellungen von Lebensqualität, z. B. sexuelle Aktivität, von hoher Bedeutung.

7 Wer ist an der Diagnosestellung beteiligt und wer hilft im Falle einer Krebs-Diagnose, die richtige Entscheidung zu treffen?

An der Diagnosestellung sind zunächst Ärzte beteiligt (Hausarzt, Urologe, Pathologe, Radiologe etc.) Bei der Entscheidung über die richtige Therapie können aber auch Ehepartner, Partner, Kinder, Freunde, Selbsthilfegruppen und andere erkrankte Männer eine wichtige Rolle spielen.

- Der **Pathologe** kann eine detaillierte feingewebliche, zytologische resp. DNA-zytometrische Diagnose mit Tumortyp und Malignitätsgrad (Grad der Bösartigkeit) liefern. Daraus lässt sich, zusammen mit dem Tumorstadium und dem Alter des Patienten, die Prognose abschätzen.
- Der **Urologe** bestimmt das Tumorstadium, ermittelt auf der Grundlage aller gesammelten Daten (Staging und Grading, siehe Glossar ab S. 38) die Prognose, macht Therapievorschläge und benennt mögliche Komplikationen, ihre Wahrscheinlichkeit und gibt auch eine Prognose über die Heilungschance. Der Urologe sollte auch eine Aussage machen, ob angesichts der Art des Tumors, des Tumorstadiums (z. B. T1a), des Malignitätsgrades (z. B. peridiploid = Grad 1) und des Alters das Leben des Betroffenen überhaupt bedroht ist.

8 Wie können Zellmaterial und Gewebeproben zur Prostatakrebs-Diagnose und zur Feststellung seiner Bösartigkeit gewonnen werden?

Voraussetzung für eine sichere Diagnose ist bei allen in den folgenden Kapiteln beschriebenen Diagnoseverfahren das Vorliegen von geeigneten Gewebeproben bzw. Zellmaterial. Das Untersuchungsmaterial für die Beurteilung kann auf folgenden Wegen gewonnen werden:

- aus Gewebepartikeln mittels einer sog. Stanzbiopsie (siehe Frage 3)
- aus einem Operationspreparat nach operativen Eingriffen an der Prostata
- aus Zellmaterial, das mittels einer sog. Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB, siehe Frage 11) gewonnen wird.

9 Welche Bedeutung hat die Feinnadelaspirationsbiopsie?

Die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) hat eine ganz besondere Bedeutung zur zytologischen und DNA-zytometrischen Tumorbeurteilung. Dieses Verfahren ist für den Patienten vergleichsweise nebenwirkungs- und schmerzarm. Histologische Untersuchungen, also die Begutachtung von Gewebeveränderungen etwa durch den Gleason-Score, sind mit der FNAB-Methode nicht möglich.

10 Was bringt die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) der Prostata?

Die FNAB ermöglicht wichtige Aussagen im Rahmen der Tumordiagnostik. Die FNAB dient der Gewinnung von Zellmaterial zur Abklärung eines Tumorverdachtens sowie der Typisierung und Malignitätsbestimmung eines Prostatakarzinoms.

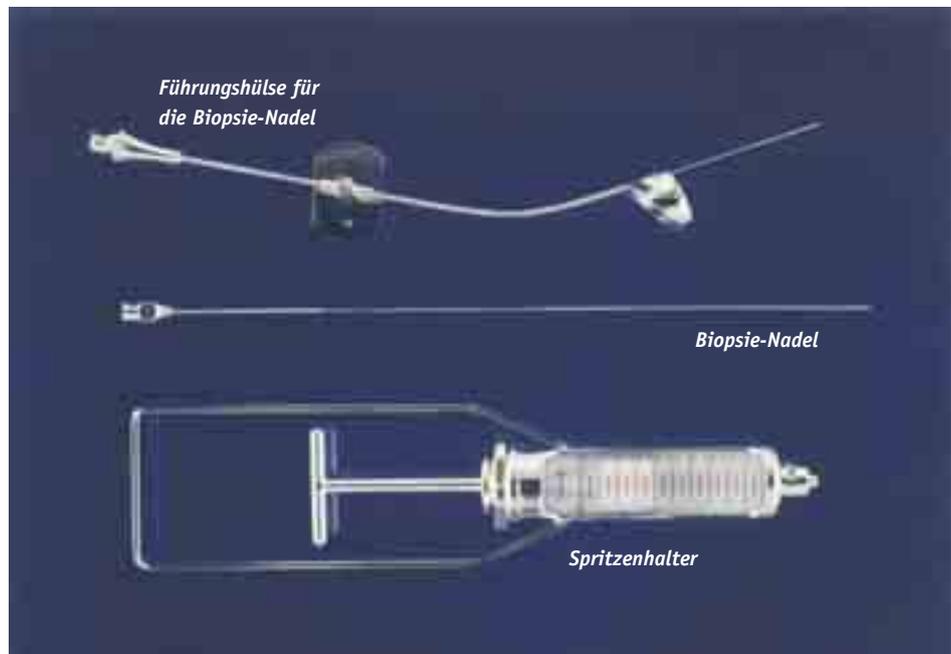


Abbildung 3
Das „Besteck“ für die Feinnadel-
aspirationsbiopsie der Prostata
nach Franzén

Fachliche Hintergrundinformationen

Die Feinnadelbiopsie der Prostata ist zu folgenden Zwecken sinnvoll:

- Abklärung eines Tumorverdachts, z. B. bei erhöhten PSA-Werten im Blut oder einem verdächtigen Knoten (als Tastbefund durch den Enddarm) in der Prostata. Oft stellt sich dabei auch eine banale Entzündung oder eine gutartige Vergrößerung der Prostata als Ursache heraus.
- Ggf. die zytologische Typisierung des Krebses, z. B. ein von den sekretorischen Drüsen der Prostata ausgehendes sog. Adenokarzinom, ein von den Zellen der Harnröhrenschleimhaut ausgehendes sog. Urothelkarzinom, ein von den Drüsenzellen mit endokriner Funktion ausgehendes sog. neuroendokrines Karzinom usw.
- Ggf. Bestimmung der Aggressivität des Tumors mittels zytologischem Malignitätsgrading (siehe Kapitel Zytologische Diagnostik, Seite 15).
- Ggf. die objektive Bestimmung der Aggressivität des Tumors mittels DNA-Malignitätsgrading (siehe Kapitel DNA-Zytometrie, ab Seite 16).

11 Wie funktioniert die Zellentnahme per FNAB von Zellmaterial zu diagnostischen Zwecken an verschiedenen Stellen des Körpers?

Durch eine in die Prostata eingeführte, haarfeine Nadel werden Zellen abgesogen (siehe Abb. 3 und 4). Dazu wird eine sehr feine (0,7 mm), lange Nadel in einer Führungshülse aus Metall vom Zeigefinger des Urologen geführt durch den Enddarm gezielt in die Prostata oder einen dort zu tastenden Knoten gebracht. Die Punktion kann auch gezielt unter Ultraschallkontrolle erfolgen.

Fachliche Hintergrundinformationen

Die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) ist eine seit vielen Jahren bewährte, harmlose Methode zur Gewinnung von Zellmaterial zu diagnostischen Zwecken. Für die Prostata entwickelte der schwedische Urologe Justus Franzén dafür im Jahre 1960 ein spezielles Punktionsbesteck. Die FNAB ist in der Regel nicht schmerzhaft und nahezu komplikationsfrei (Leistenschneider und Nagel, 1963). Die Nadel ist mit einer normalen Spritze verbunden. Durch Zug am Spritzenstempel wird ein Unter-

druck erzeugt. Die Nadel wird unter stetigem Sog in der Prostata hin und her geführt. So können mehrere tausend Zellen aus verschiedenen Regionen der Prostata entnommen werden. Durch fächerförmiges Arbeiten kann man Zellproben aus nahezu allen Bereichen der Prostata gewinnen (und nicht nur aus wenigen Bezirken, wie bei der Stanzbiopsie). Die aspirierten Zellen werden anschließend auf einen Glas-Objektträger ausgeblasen, dünn ausgestrichen, mit alkoholischem Spray fixiert und gefärbt. So können im Normalfall gut 100 000 Zellen der Prostata gewonnen und zytologisch (nicht histologisch!) vom Pathologen begutachtet werden.

In den 80er Jahren war die FNAB der Prostata Thema auf vielen Fortbildungskongressen deutscher Urologen (Faul, 1975, Leistenschneider, 1984, Böcking, 1981 Helpap et al., 1985;). Die relativ geringe Vergütung im Rahmen der ärztlichen Gebührenordnung EBM (derzeit 11 € pro zytologischer Untersuchung) und der Mangel an in der Zytologie erfahrenen Pathologen in Deutschland sowie das Fehlen einer industriellen Lobby (z. B. für Nadeln zur FNAB) dürften wohl der Grund sein, warum diese sanfte Zellentnahme-Methode in Deutschland nicht weiter verbreitet ist. In Schweden dagegen ist die Feinnadelaspirationsbiopsie der Prostata noch heute üblich. Nur wenn Patienten die FNAB wieder vermehrt nachfragen, werden Urologen das Punktieren mit der Feinnadel und Pathologen die zytologische Diagnostik wieder erlernen.

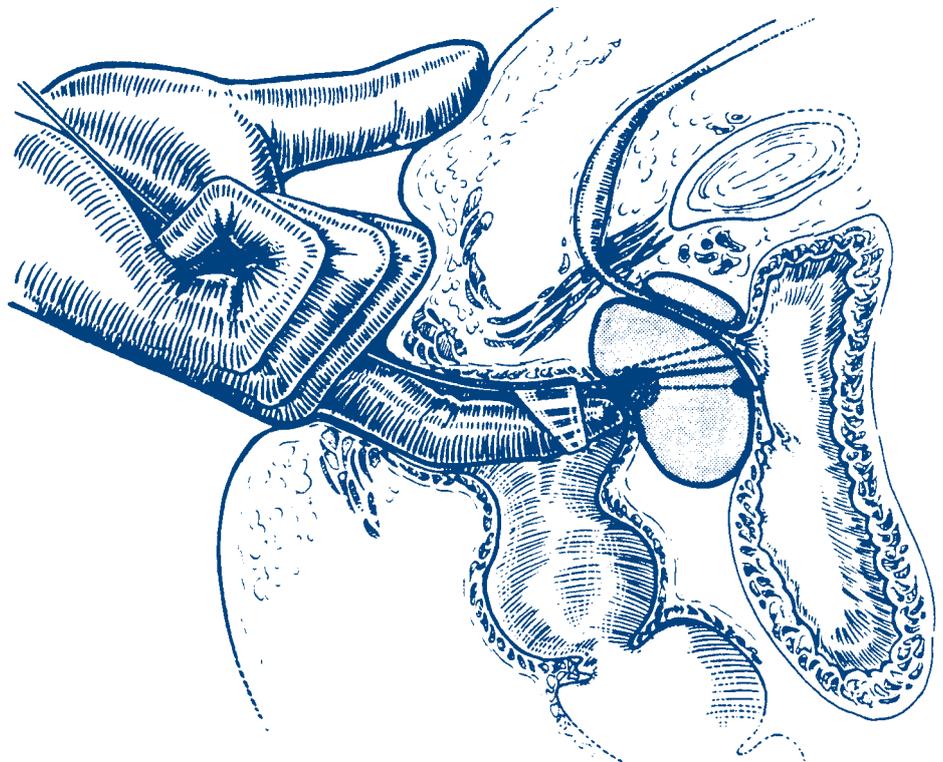


Abbildung 4
*Die Feinnadelaspirationsbiopsie
der Prostata nach Franzén*

12 Wer führt in Deutschland Feinnadelaspirationsbiopsien durch?

Bedauerlicherweise wird diese einfache, nebenwirkungsarme, preiswerte aber sehr wichtige Methode nur von wenigen Urologen in Deutschland angeboten und durchgeführt.

Eine (unvollständige) Liste von Urologen, die FNABs der Prostata durchführen, finden Sie im Anhang auf Seite 43.

Histologische Methode zur Aggressivitätsbestimmung bei Prostatakrebs

13 Was ist der Gleason-Score?

Mit dem Gleason-Score (Gleason-Maßzahl) kann man die Bösartigkeit bzw. Aggressivität eines Prostatakrebses ermitteln. Er ist ein feingewebliches (=histologisches) Diagnoseverfahren. Bemessungswert ist dabei eine Punktezahl (engl.: score). Untersuchungsgrundlage sind Stanzbiopsien oder Gewebeproben, die aus Operationspräparaten gewonnenen wurden.

Fachliche Hintergrundinformationen Der Gleason-Score ist nach dem amerikanischen Pathologen Donald Gleason benannt, der diese Methode im Jahre 1966 publiziert hat. Er hat darin die Grundlage der Beurteilung erarbeitet und in entsprechenden histologischen Bildern und Beschreibungen des Gewebes die verschiedenen Malignitätsstufen des Karzinoms festgelegt.

14 Wie wird der Gleason-Score ermittelt?

Durch Einschätzung des Pathologen mit Hilfe des Mikroskops.

Der Pathologe schätzt dazu im Mikroskop am gefärbten Gewebsschnitt das am häufigsten und das am zweithäufigsten vorkommende Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms ein.

Fachliche Hintergrundinformationen Der Score wird im Mikroskop an einem Gewebsschnitt vom Pathologen ermittelt, indem er die jeweils häufigste und die zweithäufigste Störung der Gewebsarchitektur des Karzinoms subjektiv und nach eigener Erfahrung beurteilt. Die unterschiedlichen Muster werden jeweils auf einer Skala von 1 – 5 bewertet. Dann werden beide Zahlen addiert. Es resultieren die s. g. „Gleason-Scores“ mit Werten von 2 bis 10 (z. B. Gleason-Score 3+4=7). Dabei entsprechen Scores von 2 – 4 einem geringen Malignitätsgrad, 5 – 6 einem mittleren Grad und 7 – 10 einem hohen Malignitätsgrad.

15 Wie verlässlich ist der Gleason-Score bei der Aggressivitätsbestimmung eines Prostatakarzinoms?

Der Gleason-Score als alleinige Bestimmungsmethode schätzt die Prognose des Patienten nicht sicher genug ein. Mit dem Gleason-Score lassen sich in der Regel drei Gruppen von Patienten unterscheiden, die – bedingt durch die unterschiedliche Aggressivität der Tumoren – (statistisch signifikant) unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeiten haben (Vesalainen et al., 1994). Es gibt andere (und bessere) Methoden zur Aggressivitätsbestimmung (siehe Frage 17).

Fachliche Hintergrundinformationen Die Reproduzierbarkeit (bzw. die Vergleichbarkeit) von Bewertungsergebnissen durch verschiedene untersuchende Pathologen am selben Präparat ist ausgesprochen schlecht. Svanholm und Mygind ermittelten 1985 eine Reproduzierbarkeit der Bestimmung des Gleason-Scores an Stanzbiopsien von nur 36 Prozent, Rousselet et al. (1986) von 65 Prozent. Das bedeutet, dass wenn zwei Pathologen dasselbe Präparat beurteilen, kommen sie im Falle der zuletzt genannten Untersuchung nur in etwa einem Drittel der Fälle zum gleichen Ergebnis. Andere Studien bestätigen diese Aussage weitgehend (Allsbrook et al., 2001, de la Taille et al., 2003, Glaessgen et al., 2004). Dieses grundlegende Problem bei dieser Methode führt häufig dazu, dass die Einholung einer Zweitmeinung gefordert wird, die das Problem allerdings natürlich nicht grundsätzlich beseitigen kann.

Zudem kann der Score an kleinen, wenige Millimeter messenden Karzinomherden in Stanzbiopsien oft nicht oder nur mangelhaft verlässlich bestimmt werden (Sakr et al., 1996; Epstein, 2000). Daraus resultieren häufig leider sog. Übergradierungen, d. h. Überbewertungen der Bösartigkeit des Prostatakarzinoms.

Dann gibt es aber noch ein weiteres, recht bedeutendes Problem: Namhafte Autoren (Sakr et al., 1996; Epstein 2000) raten dazu, Gleason-Scores mit den Bewertungen 2, 3 und 4 an Stanzbiopsien erst gar nicht zu vergeben. Das bedeutet natürlich auch, dass ein wenig aggressives, feingeweblich noch hoch differenziertes Prostatakarzinom an Stanzbiopsien von Pathologen nie diagnostiziert werden kann. Männer hoffen also vergeblich auf die Mitteilung ihres Urologen, sie könnten in der Gruppe mit einem „Haustierkrebs“ der Prostata sein, weil man ihnen diesen mit dieser Methode nie vorab diagnostizieren kann. Vergleichsuntersuchungen mit der DNA-Zytometrie (siehe Frage 33) an durch Stanzbiopsien gewonnenen Proben zeigen, dass DNA-Zytometrie den Malignitätsgrad des Operationspräparates besser vorhersagen kann als der Gleason-Score (Ross et al., 1999).

16 Ist der Gleason-Score an Stanzbiopsien repräsentativ für den gesamten Tumor?

Dies gilt nur mit erheblichen Einschränkungen. Prostatakarzinome sind in der Regel uneinheitlich aufgebaut. Mit Stanzbiopsien (das bedeutet punktuelle Gewebeentnahmen) werden - bedingt durch die Technik der Probenentnahme- nur einzelne „Zufallsstichproben“ aus dem Tumor gewonnen. Dabei besteht das Risiko, dass genau diese Proben u.U. den bösartigsten Tumoranteil nicht enthalten. Und gerade dieser ist prognostisch von entscheidender Bedeutung.

Fachliche Hintergrundinformationen

Abgesehen vom Problem „Zufallsstichprobe“ ist außerdem eine exakte Bestimmung des Gleason-Scores an Stanzbiopsien mangels Proben-„Masse“ oft nicht sicher möglich. So resultieren z. B. recht häufige Diskrepanzen zwischen den Scores an Stanzbiopsien und am Operationspräparat des Tumors. In 31 Prozent fanden Ross et al. (1999) im Operationsmaterial der Prostata höhere, in 45 Prozent niedrigere Gleason-Scores, verglichen mit denen, die an den vor der Operation entnommenen Stanzbiopsien beschrieben wurden. Andere Autoren kommen zu ähnlichen Ergebnissen (Kadesky et al., 1998; Algaba Arrea et al., 2004).

17 Gibt es bei der Ermittlung des Aggressivitätsgrades von Prostatakrebs Alternativen zum Gleason-Score?

Es stehen mehrere alternative Verfahren zur Verfügung

- Zytologische Diagnostik (siehe nächste Seite)
- Die DNA-Zytometrie (siehe ab Seite 16)
- Kombiniertes histologisch-zytologisches Verfahren nach Helpap*

* Auf das Verfahren nach Helpap wird hier nur ganz kurz eingegangen: Das kombinierte histologisch-zytologische Verfahren nach Helpap wurde ursprünglich von Böcking et al. (1985) vorgeschlagen und vom deutschen „Arbeitskreis Urologische Pathologie“, sowie von Helpap übernommen (Helpap et al., 1985). Es ähnelt dem von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vorgeschlagenen Malignitätsgrad und berücksichtigt neben dem feingeweblichen Wachstumsmuster auch die Veränderung (Entdifferenzierung) der Tumorzellen. Svanholm und Mygind (1985) haben für die Bestimmung dieses histologischen Malignitätsgrades eine höhere Reproduzierbarkeit im Vergleich zum Gleason-Score ermittelt (69 Prozent statt 36 Prozent).

Zytologische Methode zur Aggressivitätsbestimmung bei Prostatakrebs

18 Wie wird der Malignitätsgrad zytologisch ermittelt, wie treffsicher ist die Methode?

Die zytologische Diagnose eines Prostatakrebses erfolgt mikroskopisch anhand der durch die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB, Beschreibung siehe Fragen 9-12) gewonnenen Zellen. Durch die Feinnadelaspirationsbiopsie werden trotz höherer Treffsicherheit als bei Stanzbiopsien nicht alle Karzinome entdeckt.

Fachliche Hintergrundinformationen

Die durch FNAB gewonnenen Zellen werden auf einem Objektträger ausgestrichen und dann mikroskopisch begutachtet. Sechs verschiedene Aspekte der Tumorzellen, die Auskunft über deren Grad an Bösartigkeit geben, werden so auf einer Skala von eins bis drei gewichtet. Aus der Bewertungsziffernsumme ergeben sich dann drei Malignitätsgrade (Böcking, 1981).

Was die Treffsicherheit der Diagnose betrifft: Eine Auswertung von 15 Veröffentlichungen mit insgesamt 5.009 Feinnadelaspirationsbiopsien der Prostata ergibt eine vergleichsweise hohe mittlere Sensitivität (Raten richtig erkannter Krebse) von 86,0 Prozent und eine mittlere Spezifität (Rate richtig erkannter Gesunder) von 96,6 Prozent (Böcking, 1998). In Studien zur Treffsicherheit bei der Tumordiagnostik im unmittelbaren Vergleich der Feinnadelaspirationsbiopsie mit der Stanzbiopsie besaß die FNAB mit 95,6 Prozent sogar eine höhere Sensitivität als die Stanzbiopsie mit 89,3 Prozent (Böcking, 1998).

19 Wer kann in Deutschland eine zytologische Diagnostik der Prostata durchführen?

Da es eine zytologisch-pathologische Methode ist, kann die Begutachtung nur von Pathologen mit Spezialausbildung in Zytopathologie durchgeführt werden. Im Prinzip sollte dies allerdings jeder Pathologe in Deutschland können.

Vor Einsendung von FNAB-Material der Prostata an einen örtlichen Pathologen sollte durch Vorabanfrage sichergestellt sein, dass dieser die Begutachtung auch durchführen will. Ist dies nicht der Fall, wird er sicher einen darauf spezialisierten Kollegen in der Nähe benennen können.

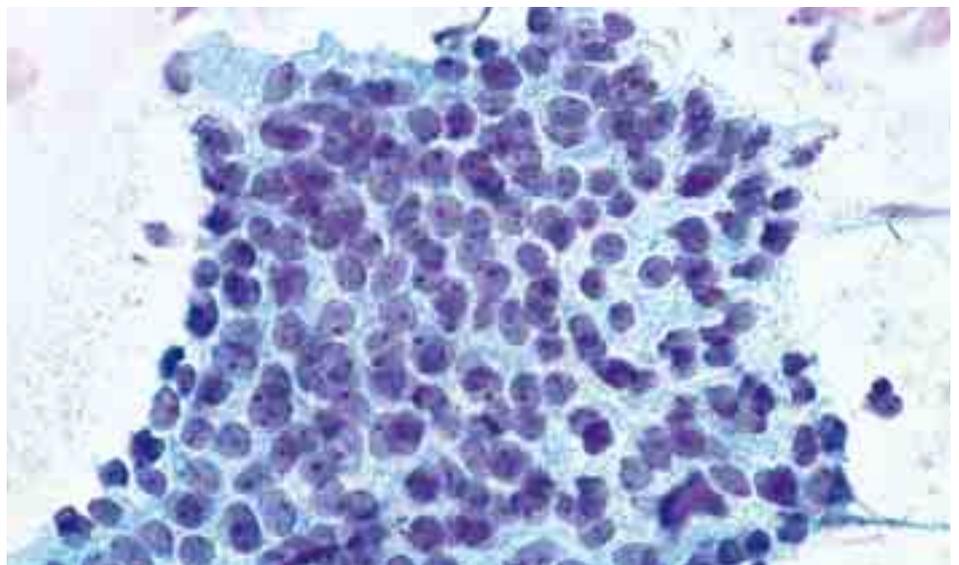


Abbildung 5
Zellen eines Grad I Prostatakarzinoms
aus einem Feinnadelpunktat

Die DNA-Zytometrie zur Aggressivitätsbestimmung bei Prostatakrebs

20 Was leistet die DNA-Zytometrie?

Die DNA-Zytometrie ist eine sehr aussagekräftige Methode zur Aggressivitäts- (=Malignitäts) Bestimmung eines Tumors. Dabei wird der Gehalt an Erbsubstanz (=Desoxyribonukleinsäure, abgekürzt: DNA) in Zellkernen gemessen. Die Mengenveränderungen der DNA lassen nicht nur tumorige veränderte Zellen (=Krebszellen) erkennen, sondern sie geben auch ein Maß für die Bösartigkeit und Aggressivität vieler Tumoren ab. Das gilt auch für das Prostatakarzinom.

Fachliche Hintergrundinformationen

Die Messung der DNA-Menge erfolgt mittels geeigneter computerisierter Verfahren an einem Mikroskop unter der Kontrolle eines entsprechend erfahrenen Pathologen. Als verwandte Messverfahren stehen a) die DNA-Bildzytometrie und b) die DNA-Flusszytometrie zur Verfügung. Nach spezifischer Anfärbung der DNA wird der Farbstoffgehalt in etwa 300 Zellkernen gemessen. Dies geschieht an Bildern einer Videokamera mit Hilfe von Bildanalyse-Software. Eine interne Kalibrierung erfolgt durch Messung von 30 gesunden Zellen im selben Präparat. Die Entstehung einer Krebszelle (Karzinogenese) wird von dem amerikanischen Molekularbiologen Peter Duesberg (2004) als Kettenreaktion vieler aufeinander folgender chromosomaler Aneuploidierungen beschrieben. Dabei kommt es zum Gewinn oder auch Verlust von Chromosomen in den Zellkernen. Diese führen zu Krebs-spezifischen Veränderungen des DNA-Gehalts, welche im Mikroskop gemessen werden können. Die DNA-Zytometrie misst sowohl das Ausmaß der chromosomalen Aneuploidie (auch DNA-Aneuploidie genannt) als auch ihre Unterschiedlichkeit (Variabilität). Ein vergleichsweise wenig bösartiger Krebs z. B. zeigt in fast allen Zellen noch relativ normale DNA-Gehalte. Man nennt dies „peridiploid“, weil der normale Chromosomensatz noch annähernd diploid ist. Ein besonders bösartiges Prostatakarzinom weist dagegen hohe und stark schwankende DNA-Gehalte der Zellkerne auf.

21 Was bringt die DNA-Bildzytometrie beim Prostatakarzinom?

Mit ihr lässt sich die Malignität (Aggressivität) des Tumors und seine Ansprechbarkeit auf bestimmte Therapien ermitteln.

Damit dient die DNA-Bildzytometrie sowohl der Bestimmung der Aggressivität des Tumors (= Malignitätsgrading) als auch der Beurteilung seines Ansprechens auf Hormon- oder Strahlentherapie (= sog. Therapie-Monitoring).

Fachliche Hintergrundinformationen

a) Malignitätsgrading:

Je bösartiger ein Krebs ist, desto eher beeinflusst er die Lebenserwartung seines Trägers in negativer Weise und desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, Tochtergeschwülste (Metastasen) zu setzen oder nach stattgefundener Behandlung wiederaufzutauchen (Rezidivbildung). 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 (*und das sind, so wird geschätzt, weit mehr als 50 Prozent aller Prostatakarzinome*). Man spricht in solchen Fällen von „insignifikanten Karzinomen“, die deshalb auch keiner Behandlung bedürfen, wenn sie nicht im Laufe der Jahre aggressiver werden. Dabei handelt es sich vor allem um Prostatakarzinome niedriger aber auch mittlerer Malignitätsgrade (über den Gleason-Score ausgedrückt: Gleason-Scores 2 – 7), welche in der DNA-Zyto-

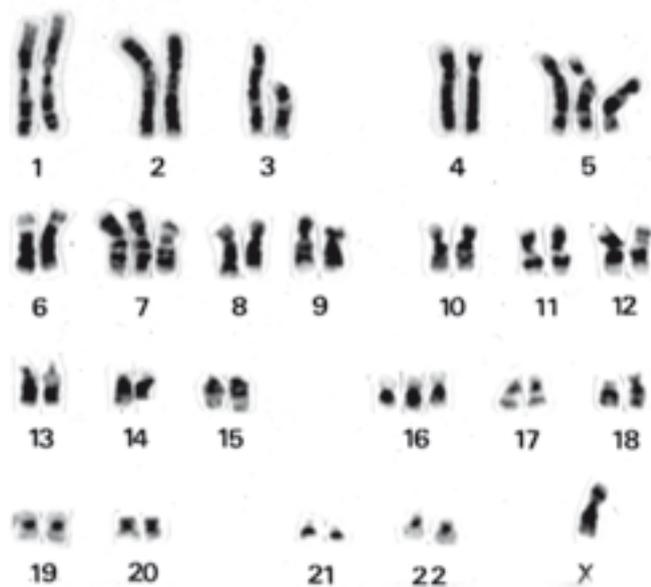


Abbildung 6

Fehlerhafter Chromosomensatz einer Krebszelle. Von den Chromosomen Nummer 5, 7 und 16 liegt je eines zu viel vor, das Y-Chromosom fehlt (chromosomale Aneuploidie)

metrie noch einen weitgehend normalen Gehalt an Erbsubstanz (peridiploid und peritetraploid) zeigen, besonders, wenn sie zusätzlich eine niedrige Wachstumsrate (unter 5 Prozent) haben (Ahlgren et al., 1997, Tribukait, 2005).

Eine exakte Bestimmung der Malignität (sog. Malignitätsgrading) des Prostatakarzinoms ist notwendig, um über eine geeignete Therapie entscheiden zu können. Da die individuelle Aggressivität von Prostatakrebsen große Unterschiede aufweisen kann, kann es bei ihm auch leicht zu einer „Übertherapie“ kommen, d. h.: Wenn ein Tumor aller Voraussicht nach seinem Träger auch ohne Therapie nicht lebensgefährlich wird, dann kann man auf eine belastende Therapie mindestens solange verzichten und vielleicht positive Lebensjahre als Betroffener gewinnen, wie er so harmlos bleibt (z. B. peridiploid, Tribukait, 1993).

Wenn es andererseits Prostatakarzinome gibt, von denen man weiß, dass sie auf bestimmte Behandlungen (z. B. Hormontherapie) sogar mit einer Wachstumsbeschleunigung antworten können, dann muss man diese selbstverständlich meiden. Dies trifft z. B. für DNA-peritetraploide Prostatakarzinome zu (Tribukait, 1993, Abb. 9, Seite 18; Pollak et al., 2003; Feil et al., 1996; Bichler et al., 1998).

b) Therapiemonitoring

Eine zweite Indikation, bei der die DNA-Zytometrie des Prostatakarzinoms Sinn macht, ist die Beurteilung des Ansprechens auf eine Strahlen- oder Hormontherapie (= Therapie-Monitoring). Ändert sich unter der Behandlung die DNA-Verteilung des Karzinoms in Richtung normaler DNA-Gehalt, so kann man ein Ansprechen des Tumors unter der Behandlung annehmen. Bleibt die DNA-Verteilung dagegen gleich oder ändert sie sich in Richtung höherer Aggressivität, so ist von einem Versagen der Therapie auszugehen (Böcking et al., 1985; Leistenschneider, 1982; Al-Abadi und Nagel, 1995). Ein Therapie-Monitoring ist also sinnvoll, um den Nutzen einer bereits durchgeführten Therapieoption zu beurteilen und um ggf. eine andere zu wählen.

22 Welche therapeutischen Konsequenzen können sich aus den Ergebnissen einer Malignitätsbestimmung unter Nutzung der DNA-Bildzytometrie ergeben?

Dies kann ganz entscheidende Konsequenzen haben. Auf Grund langjähriger umfangreicher Studien gerade mit der DNA-Bildzytometrie kann oft recht genau abgeschätzt werden, welche Vorgehensweise beim einzelnen Patienten sinnvoll ist: Ob eine aktive Therapie überhaupt Sinn macht und wenn ja, welche Therapie im Einzelfall angebracht ist oder ob eine Behandlung nicht notwendig ist und man abwartend beobachten kann.

Abbildung 7

Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit unbehandeltem Prostatakarzinom in Abhängigkeit von ihrer DNA-Verteilung: A = peridiploid, B = peritetraploid, C = x- oder multiploid (Tribukait, 1993)

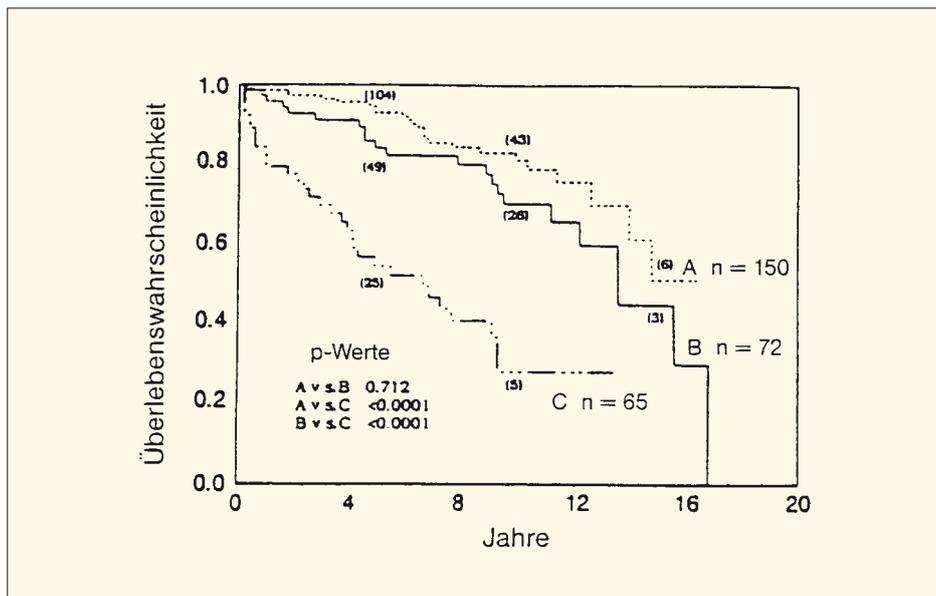


Abbildung 8

Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit unbehandeltem (A) und hormonell behandeltem (B) Prostatakarzinom peridiploider DNA-Verteilung (Tribukait, 1993)

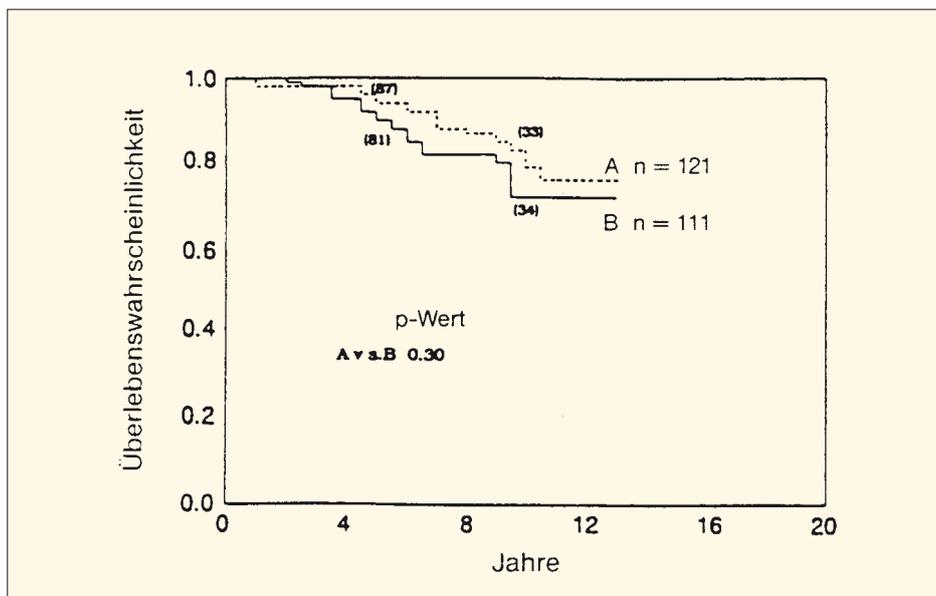
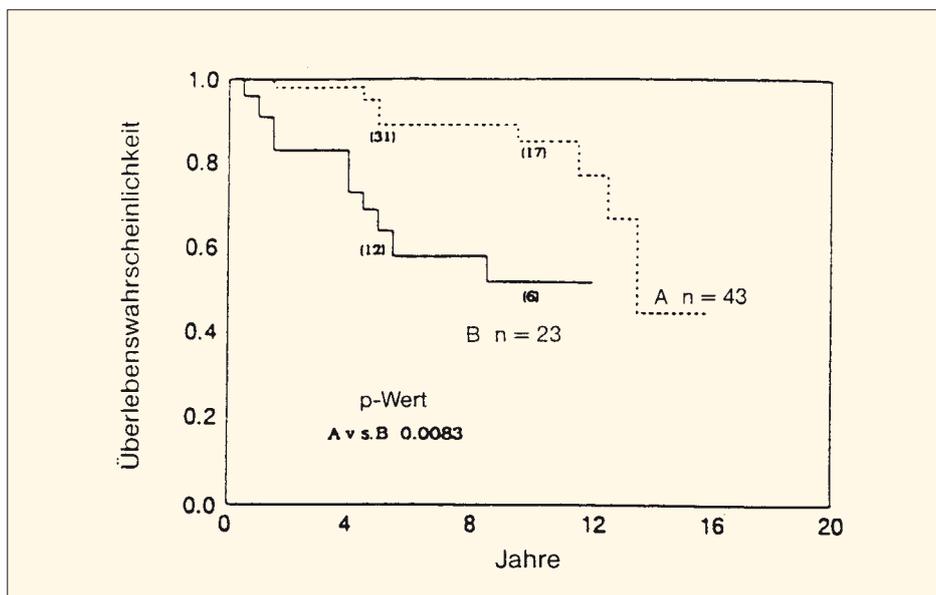


Abbildung 9

Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit unbehandeltem (A) und hormonell behandeltem (B) Prostatakarzinom peritetraploider DNA-Verteilung (Tribukait, 1993)



Fachliche Hintergrundinformationen

Welche Aussagekraft die DNA-Zytometrie im Zusammenhang Prostatakrebs und Therapie hat, wurde in zahlreichen Studien ermittelt. Einige dieser wichtigen Ergebnisse im Zusammenhang mit bestimmten Therapieoptionen seien hier kurz dargestellt:

Abwartendes Beobachten (wait and see, surveillance, watchful waiting)

In Fällen von rein peridiploiden Prostatakarzinomen (siehe Frage 20) mit niedriger Wachstumsgeschwindigkeit in frühen Stadien (T1) bei älteren Männern (z. B. 70 Jahre oder älter) (Abb. 7) kann vielfach auf eine Therapie vorerst oder sogar lebenslang verzichtet werden. „Abwartendes Beobachten“ würde in einer solchen Situation bedeuten, alle ein bis zwei Jahre mittels Feinnadelaspirationsbiopsie (siehe Fragen 9-11) und DNA-Zytometrie zu kontrollieren, ob der Tumor zwischenzeitlich aggressiver (DNA x ploid oder -multiploid, siehe Frage 25 und 26) geworden ist und dementsprechend dann behandelt werden müsste (Tribukait, 1993, Abb. 7); Ahlgren et al., 1999).

Ggf. Verzicht auf eine Hormontherapie

Beim Vorliegen eines peritetraploiden Verteilungsmusters eines Prostatakarzinoms (siehe Frage 25 und 26) sollte eine antiandrogene Hormontherapie sehr kritisch hinterfragt werden (Pollak et al., 2003). Wie Tribukait 1993 (Abb. 9) zeigen konnte, verschlechtert sich bei diesen Patienten die Prognose sogar, weil unter dem Entzug männlicher Hormone die relativ hoch differenzierten und harmlosen peridiploiden und peritetraploiden Karzinomzellen (weil empfindlich auf Hormonbehandlung) getroffen werden und zugrunde gehen und so Platz gemacht wird für evt. vorhandene, aggressivere Krebszellen, die weit weniger bis gar nicht empfindlich auf Hormone sind. Durch die antiandrogene Hormontherapie kann es also zu einer Selektion besonders bösartiger Tumorzellen kommen. (Tribukait, 1993). Nach einer anfänglichen, als günstiges Ansprechen auf die Hormontherapie (miss)gedeuteten Erleichterung, erleidet der Patient dann eine durch die Therapie bewirkte, als „Progress“ bezeichnete Beschleunigung seines Krebsleidens (Bichler et al., 1998). In der Fachliteratur finden sich dementsprechend wiederholt Berichte über die Entwicklung hochmaligner Prostatakarzinome (s. g. „neuroendokriner Tumoren“) unter antiandrogener Hormon-Therapie (Sauer et al., 2001).

Verzicht auf eine zusätzliche Hormon-Therapie bei Strahlen-Therapie (nicht peridiploider) Prostatakarzinome. Wie Pollack et al., 2003 zeigen konnten, haben Männer mit diesen Tumoren keinen Überlebensvorteil, wenn ihnen zusätzlich zur Strahlenbehandlung noch Hormone verabreicht werden.

Verzicht auf abwartendes Beobachten

Sofern ein aggressives Prostatakarzinom mit x-ploider oder multiploider DNA-Verteilung (siehe Frage 25 und 26) vorliegt (Abb. 13, 14, Seite 22, 23), ist ein abwartendes Verhalten vor allem bei jüngeren Männern problematisch, da diese Tumoren unbehandelt relativ rasch fortschreiten. Allerdings muss hier leider angemerkt werden, dass alle derzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen in einem solchen Fall nicht besonders Erfolg versprechend sind, wenn die Tumoren bereits Organ überschreitend (Stadium T3, T4, siehe Kapitel Tumorklassifikation, Seite 42) sind.

Indikationsstellung für eine Hormontherapie

Bei rein peridiploiden Prostatakarzinomen (siehe Frage 25 und 26) relativ junger Männer (z. B. 60 Jahre) kann prinzipiell eine hormonelle Behandlung erwogen werden, da nur diese Tumoren darauf ansprechen. Da diese Karzinome aber in der Regel auch spontan nicht progredient sind, das Leben

seines Trägers also nicht bedroht und die Therapie auch gerade für jüngere Männer unangenehme, Lebensqualität mindernde Nebenwirkungen hat, muss der Patient in die Entscheidung, ob eine Hormonbehandlung gemacht werden soll, unbedingt eingebunden werden (Abb. 8).

23 Welches Untersuchungsmaterial wird für die DNA-Bildzytometrie benötigt?

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

1. Feinnadelaspirationsbiopsien (FNABs)
2. Stanzbiopsien
3. Operationspräparaten

Fachliche Hintergrundinformationen

Zu 1.: Am einfachsten, genauesten und preiswertesten kann eine DNA-Bildzytometrie an Ausstrichen (auf Glasobjektträgern) von FNABs der Prostata durchgeführt werden (siehe Fragen 9-12 und Abb. Seite 11, 12).

Zu 2.: An Stanzbiopsien werden die mit speziellen Hohlnadeln (z. B. TruCut) gewonnenen, bleistiftminendicken Gewebszylinder in 10 Prozentigem Formalin dauerhaft fixiert und anschließend in Paraffin eingebettet. Davon werden dann etwa 4 µm dünne, gefärbte Schnitte angefertigt. Diese begutachtet der Pathologe im Mikroskop. Nachdem er auf den auf Glasplättchen aufgezogenen Schnitten die Tumor-Regionen mit den Krebszellen mit einem Filzschreiber markiert hat, können diese gezielt aus dem im Paraffinblock befindlichen Gewebe herausgelöst werden (sog. Mikromanipulation, Abb. 17, 19 auf Seite 29, 31). Die so gewonnenen Zellen werden dann mit Enzymen (Pepsin) bis auf die Zellkerne aufgelöst.

Diese werden durch Zentrifugieren auf einem Glasobjektträger angereichert und anschließend zur DNA-Messung spezifisch gefärbt (R. Feulgen, 1924).

Zu 3.: Die operativ entfernte Prostata wird in 10-prozentigem Formalin fixiert und vom Pathologen in kleinere Teile zerschnitten. Diese werden dann in flüssiges, heißes Paraffin eingelegt. Nach dem Erkalten werden davon 4 Mikrometer (µm) dünne Schnitte angefertigt, gefärbt und unter dem Mikroskop begutachtet. Die dabei evtl. festgestellten Krebsherde werden, wie unter 2. beschrieben, behandelt und ebenso gemessen.

Die Feststellung des DNA-Malignitätsgrades ist auch noch an einem operativ entfernten Prostatakarzinom sinnvoll, um weitere Informationen hinsichtlich der individuellen Prognose oder weiterer möglicher Therapieschritte zu bekommen.

24 Wie funktioniert die DNA-Bildzytometrie?

Nach Anfärbung der Erbsubstanz DNA mit einem Farbstoff wird die Farbstoffmenge pro Zellkern gemessen (Abb. 10, 15, Seite 21, 24).

Fachliche Hintergrundinformationen

Die Erbsubstanz DNA in den Zellkernen des Tumorgewebes wird spezifisch (mit dem Farbstoff Parosanilin) angefärbt (sog. Feulgen-Färbung, benannt nach dem Giessener Biochemiker Robert Feulgen). Mit einem TV-Bildanalysesystem wird pro Probe in etwa 300 Zellkernen im Mikroskop die Farbstoffmenge im Zellkern gemessen. Ein individueller Referenzwert (d. h. ein normaler 2-facher oder diploider DNA-Gehalt, wie ihn jede normale Zelle des Körpers aufweist) wird in derselben Weise an etwa 30 normalen, gutartigen Zellen (z. B. Bindegewebszellen aus derselben Probe)



Abbildung 10
Pathologin bei der DNA-Messung

bestimmt und der Messung der Prostatakarzinomzellen zugrunde gelegt (sog. interne Kalibrierung). Die durch Messung von 300 vorher vom Untersucher identifizierten (Tumor-) Zellen pro Probe erhaltenen DNA-Gehalte werden in einem sog. DNA-Histogramm graphisch dargestellt. So kann man den in den Tumorzellen am häufigsten vorkommenden DNA-Gehalt ersehen. Dies nennt man „Tumorstammlinie“. Deren DNA-Gehalt wird in der Dimension c (=content) angegeben. Eine DNA-Stammlinie im Bereich von $1,80c$ und $2,20c$ wird als *peridiploid* bezeichnet (d. h. übersetzt: im Bereich des zweifachen Chromosomensatzes), zwischen $3,6c$ und $4,40c$ als *peritetraploid* (d. h.: im Bereich des vierfachen Chromosomensatzes), außerhalb dieser Bereiche als x -ploid (d. h.: im Bereich des x -fachen Chromosomensatzes). Liegen mehrere DNA-Stammlinien vor, spricht man von multiploid (siehe Abb. 11-14, Seite 22, 23).

25 Was ist die (molekular-)biologische Grundlage der DNA-Bildzytometrie?

Sie basiert auf einer Veränderung, d. h. der Abnahme oder der Zunahme an Chromosomen und damit der Erbsubstanzmenge in den Zellen, wie sie nur bei bösartigen Tumoren vorkommt.

Fachliche Hintergrundinformationen

Die biologische Grundlage für die DNA-Bildzytometrie ist die sog. chromosomale Aneuploidie. Normale, nicht maligne Zellen des Menschen haben (mit Ausnahme der Samen- und Eizellen) einen zweifachen Satz von 23 Chromosomen (je einen Satz vom Vater und einen von der Mutter), also insgesamt 46. Schon Zellen des beginnenden Prostatakarzinoms zeigen aber davon Abweichun-

DNA-Histogramme:

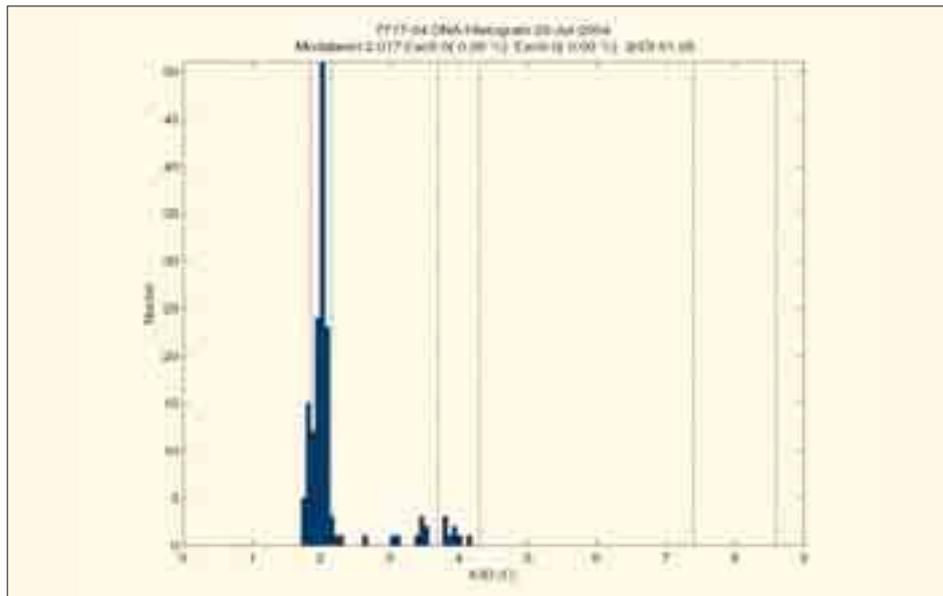


Abbildung 11
Peridiploide DNA-Verteilung eines
Prostatakarzinoms (DNA-Grad I)

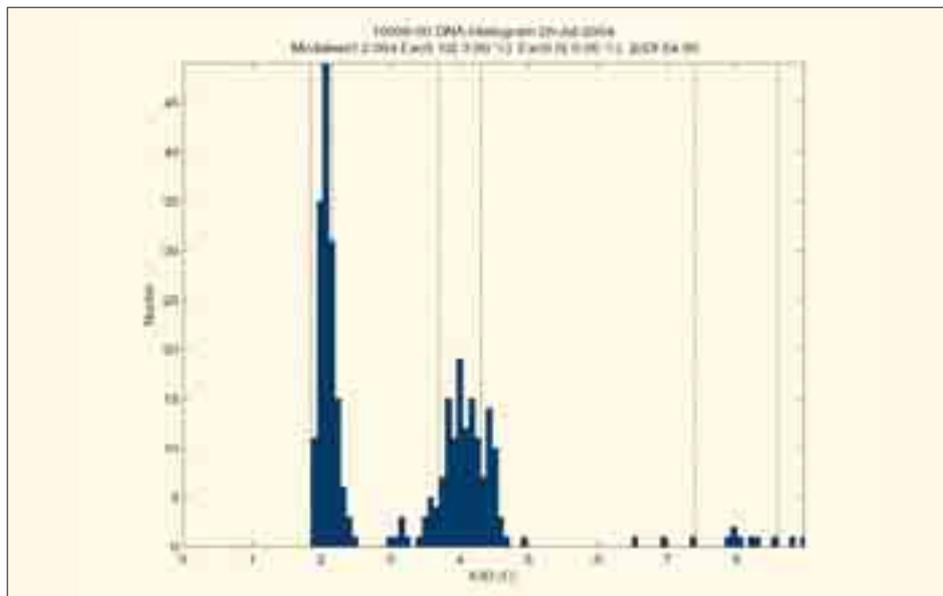


Abbildung 12
Peritetraploide DNA-Verteilung eines
Prostatakarzinoms (DNA-Grad II)

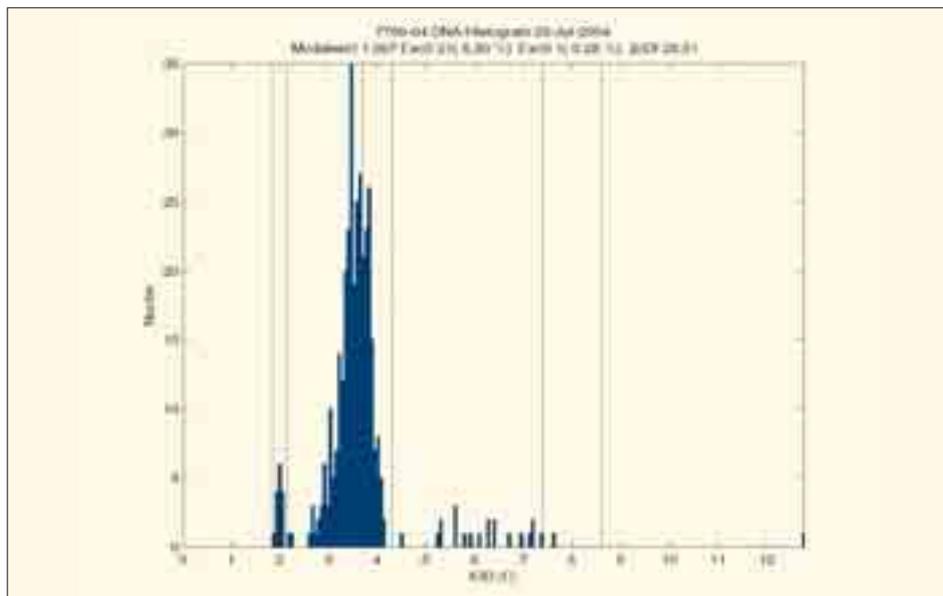


Abbildung 13
X-ploide DNA-Verteilung eines
Prostatakarzinoms (DNA-Grad III)

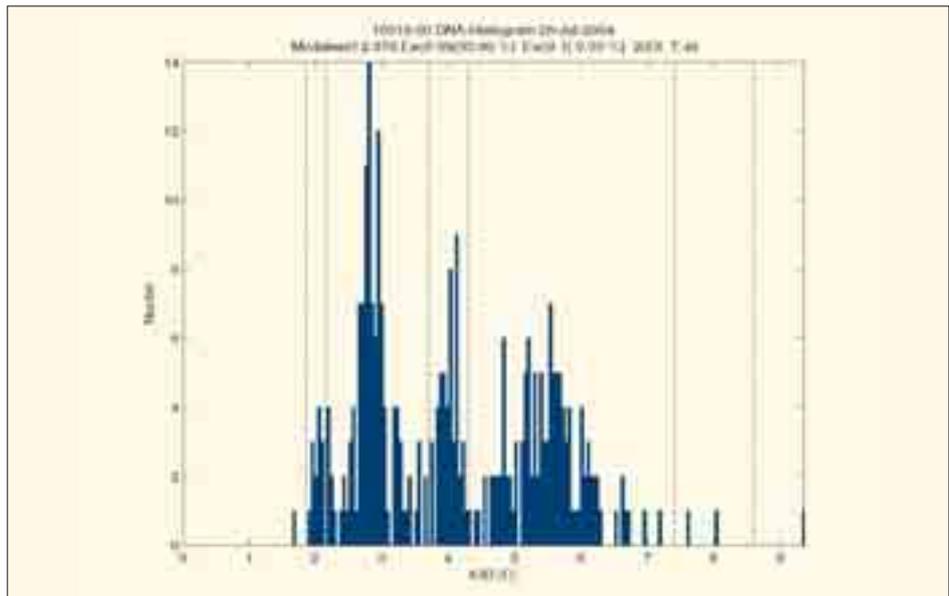


Abbildung 14
 Multiploide DNA-Verteilung eines
 Prostatakarzinoms (DNA-Grad IV)

gen, also ein Fehlen von Chromosomen (bzw. -Bruchstücken) oder einen Gewinn von Chromosomen (oder -Bruchstücken). Dieses Verhalten nennt man chromosomale Aneuploidie (Duesberg et al., 2004). Die dadurch entstehenden Abweichungen des DNA-Gehaltes von der Norm kann man mit der DNA-Zytometrie messen. Übersteigen die gemessenen Werte einzelner Zellen den systembedingten Messfehler des Verfahrens (± 10 Prozent), so liegt eine DNA-Aneuploidie vor. Der Nachweis einer chromosomalen Aneuploidie oder der mit ihr verbundenen Mengenveränderung der DNA (analog: DNA-Aneuploidie genannt), gilt international als Marker für das Vorliegen von Tumorzellen. Weist man in Prostatazellen also DNA-Aneuploidie nach, dann liegt zweifelsfrei ein Prostatakarzinom vor.

Ein sehr aggressives Prostatakarzinom zeigt sehr hohe DNA-Gehalte (bis zum 10-fachen der Norm) und starke Schwankungen von Zelle zu Zelle. Der Pathologe spricht von einer „multiploiden DNA-Verteilung“ (Abb. 14). Dazwischen gibt es noch die „peritetraploide“ DNA-Verteilung, der immer noch eine relativ guten Prognose entspricht (Abb. 12) und die „x-ploide“ Verteilung (Abb. 13). Zwischen „peridiploider“ (auch als Grad I bezeichnet), „peritetraploider“ (= Grad II), „x-ploider“ (= Grad III) und „multiploider“ (= Grad IV) DNA-Verteilung gibt es fließende Übergänge (Tribukait, 1991). Mit der Zeit kann es im Rahmen der sog. „zytogenetischen Tumorprogression“ spontan zu einem Anstieg des DNA-Malignitätsgrades, d. h. des Ausmaßes chromosomaler – und dementsprechend von DNA-Aneuploidie kommen (Böcking et al., 1985). Weiterhin können sich in verschiedenen Teilen des Tumors unterschiedliche DNA-Verteilungsmuster finden. Daher muss man vor allem bei größeren Tumoren (T2, T3, T4, siehe Kapitel Tumorklassifikation, Seite 42) mehrere (bis zu fünf) verschiedene Proben für die DNA-Zytometrie untersuchen (Wang et al., 2000).

Von Bedeutung bei der Einschätzung des Malignitätsgrades des Tumors ist auch die Wachstumsrate (bzw. die Wachstumsgeschwindigkeit) des Tumors. Diese kann ebenfalls mit der DNA-Zytometrie bestimmt werden. Je schneller ein Krebs wächst, umso bösartiger ist er. Teilen sich dagegen die Tumorzellen nur langsam, also wie gesunde 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 s. g. Proliferationsfraktion. Ist diese nur klein und beträgt z. B. bei einem peridiploiden Prostatakarzinom weniger als 5 Prozent, so liegt die Wahrscheinlichkeit für 73-jährige Männer in den folgenden 15 Jahren an ihren Tumor zu sterben bei nur ca. 10 Prozent (Ahlgren et al., 1997, Tribukait, 2005). Die Wahrscheinlichkeit von gleich alten Männern in Deutschland nach zehn Jahren an etwas anderem zu sterben ist demgegenüber rein statistisch gesehen sogar höher und beträgt über 20 Prozent .

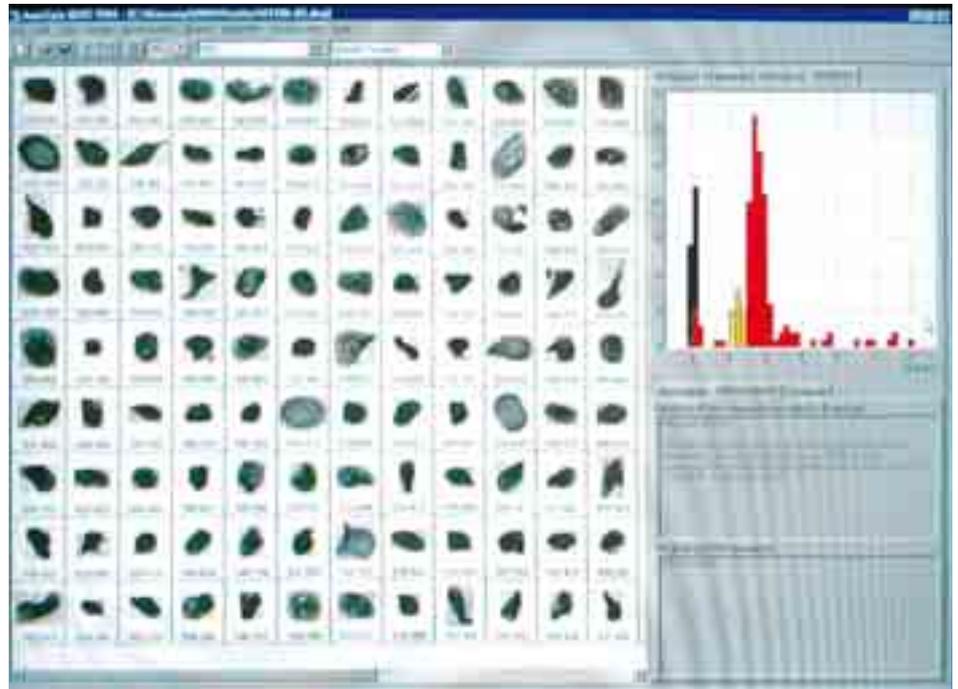


Abbildung 15
 Messmonitor der DNA-Bildzytometrie
 Links: Bilder vermessener Zellkerne
 Rechts: Das DNA-Histogramm zeigt die
 Verteilung der Messwerte an.

Die DNA-Zytometrie als Messverfahren zu wissenschaftlichen Zwecken ist schon relativ alt. Veröffentlichungen darüber gibt es schon seit den 50er-Jahren des vorigen Jahrhunderts. Auch die erste vielversprechende wissenschaftliche Veröffentlichung über die prognostische Aussagekraft der DNA-Verteilung in Prostatakarzinomen ist schon alt und stammt aus dem Jahre 1973 (Tavares et al.). Schon in dieser frühen Arbeit wird gezeigt, welche guten Überlebenschancen Patienten mit peridiploiden Prostatakarzinomen haben .

26 Wie wird der DNA-Malignitätsgrad (Aggressivitätsgrad der Zellen) mit der DNA-Zytometrie ermittelt und eingeteilt?

Durch Messung des DNA-Gehaltes an 300 Zellen pro Probe und Zuordnung in 4 Malignitätsgrade (Grad I-IV).

Fachliche Hintergrundinformationen

Malignitätsgrade

- Ein Häufigkeitsgipfel der DNA-Verteilung im normalen, peridiploiden Bereich entspricht dem DNA-Malignitätsgrad I (Abb. 11)
- Ein Häufigkeitsgipfel der DNA-Verteilung im verdoppelten, peritetraploiden Bereich entspricht dem DNA-Malignitätsgrad II (Abb. 12)
- Ein Häufigkeitsgipfel der DNA-Verteilung außerhalb der peridiploiden und peritetraploiden Bereiche (x-ploid) entspricht dem DNA-Malignitätsgrad III (Abb. 13)
- Mehrere Häufigkeitsgipfel der DNA-Verteilung (multiploid) entsprechen DNA-Malignitätsgrad IV (Abb. 14)

Zwischen diesen 4 Stufen von DNA-Malignitätsgraden gibt es fließende Übergänge.

Was bedeuten die vier Verteilungsmuster der DNA-Bildzytometrie für die Prognose beim Prostatakarzinom?

Die vier Malignitätsgrade zeigen eine unterschiedliche Prognose.

- Die peridiploide Verteilung (Malignitätsgrad I) entspricht einer sehr guten Prognose (Abb. 11).
- Die peritetraploide Verteilung (Malignitätsgrad II) entspricht einer noch relativ guten Prognose. (Abb. 12).
- Die x-ploide Verteilung (Malignitätsgrad III) entspricht einer nicht mehr so guten Prognose (Abb. 13).
- Die multiploide Verteilung (Malignitätsgrad IV) entspricht einer schlechten Prognose (Abb. 14). (Tribukait et al., 1993; Forslund et al., 1996; Ahlgren et al., 1999)

Was dies im einzelnen für Patienten mit unbehandeltem und mit hormonell behandeltem Prostatakarzinom bedeutet, lässt sich z. B. durch Arbeit des in Schweden arbeitenden deutschen Forschers Bernhard Tribukait (1993) erfahren: So ist die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem peridiploiden Prostatakarzinom (Malignitätsgrad I) auch ohne Therapie ebenso gut wie die gleich alter deutscher Männer ohne diesen Tumor.

27 Gibt es außer der DNA-Bildzytometrie weitere Verfahren zur Bestimmung des DNA-Gehaltes?

Als Alternative zur DNA-Bildzytometrie steht die so genannte DNA-Durchflusszytometrie zur Verfügung.

Fachliche Hintergrundinformationen

Bei der DNA-Durchflusszytometrie werden unter hohem Druck und bei großer Geschwindigkeit mit Fluoreszenzfarbstoffen gefärbte Zellkerne durch eine Quarzkapillare gedrückt, auf die ein dünner Laser- oder UV-Lichtstrahl gerichtet ist. Die Menge des pro Zelle ausgesandten und hinter der Kapillare registrierten Fluoreszenzlichtes ist ein Maß für den DNA-Gehalt der einzelnen Zellkerne. Der Nachteil dieser Methode ist, dass die gemessenen Zellkerne nicht unter dem Mikroskop daraufhin kontrolliert werden können, ob sie tatsächlich von einem Karzinom stammen. Das bedeutet, dass auch alle normalen Epithelzellen oder Bindegewebszellen fälschlicherweise als Tumorzellen gemessen werden können und sich damit u. U. zu niedrige DNA-Gehalte ergeben können (Motherby, 2002, Berner et al., 1993).

28 Ist der ermittelte Malignitätsgrad (Aggressivitätsgrad) des Prostatakarzinoms repräsentativ für den Tumor als Ganzes?

Auch bei *DNA-Bildzytometrie* ist das nur bedingt der Fall.

Fachliche Hintergrundinformationen

Wang und seine Forschergruppe (2000) haben herausgefunden, dass man von größeren Tumoren (Stadien T2, T3, siehe Kapitel Tumorklassifikation ab Seite 42) etwa vier Biopsien untersuchen muss, um mit 95-prozentiger Sicherheit den bösartigsten Anteil in einem Prostatakarzinom zu finden. Prostatakarzinome sind häufig feingeweblich uneinheitlich (heterogen) aufgebaut. Weitere Studien der Forscher belegen, dass peridiploide Prostatakarzinome nur in 29 Prozent der Fälle noch einen weiteren, geringgradig höher malignen Anteil enthielten, der aber nie x-ploid oder multiploid und damit besonders bösartig war. Da die FNAB methodenbedingt aber repräsentativer als Stanzbiop-

sien ist, dürfte der daran ermittelte DNA-Malignitätsgrad auch entsprechend repräsentativ sein. Von kleineren Tumoren im Stadium T1 liefern naturgemäß auch wenige Biopsieproben repräsentative Gradierungsergebnisse.

29 Wie reproduzierbar ist die DNA-Bildzytometrie?

Die Reproduzierbarkeit, also Wiederholbarkeit, ist deutlich höher als bei anderen Diagnoseverfahren, sowohl beim Prostatakarzinom als auch bei anderen Tumoren. Dies gilt einfach deshalb, weil die Untersuchung auf einem computergestützten Messverfahren basiert und damit nicht abhängig von der subjektiven Einschätzung des Untersuchers ist, wie beim Gleason-Score.

Fachliche Hintergrundinformationen

Zur Reproduzierbarkeit des DNA-Bildzytometrie-Verfahrens gibt es drei Untersuchungen:

- Für die Bestimmung des DNA-Malignitätsgrades ermittelten Böcking et al. (1989) eine Reproduzierbarkeit von 82,2 Prozent.
- Für die Unterscheidung von DNA-Euploidie gegenüber -Aneuploidie in Mundschleimhaut-Abstrichen ermittelten Yalcinkaya et al. (2005) eine Reproduzierbarkeit von 100 Prozent,
- Nguyen und Mitarbeiter (2004) an Gebärmutterhalsabstrichen eine Reproduzierbarkeit von 94 Prozent.

30 Ist die DNA-Bildzytometrie schulmedizinisch anerkannt?

Ja, über die Aussagekraft der DNA-Bildzytometrie besteht in der Wissenschaft kein Zweifel.

Fachliche Hintergrundinformationen

Die internationale Akademie für Pathologie (IAP), Deutsche Abteilung, bietet seit 1994 für ihre Mitglieder deshalb auch Seminare zur Schulung in der DNA-Bildzytometrie an. Die Bundesärztekammer veranstaltete im Jahre 1998 ein Symposium zu diesem Thema, dessen Inhalte als Lehrbuch erschienen sind (Böcking, 1998). Beschreibungen und Hinweise auf diese Methode finden

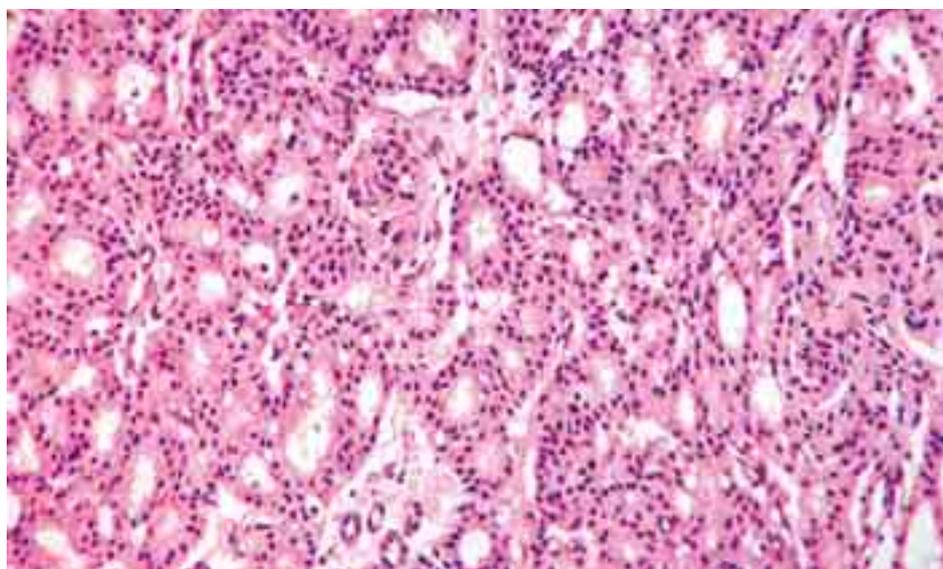


Abbildung 16
Gewebsschnitt eines Grad I
Prostatakarzinoms

sich weiter in Lehrbüchern der Pathologie (z. B. Thomas, 1998). Die Qualitätssicherung der Methode findet über Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und des Berufsverbandes Deutscher Pathologen statt (QUIP).

Es gibt auch Internationale Standards für die DNA-Bildzytometrie, die z. B. in 4 Consensus-Reports der „European Society for Analytical Cellular Pathology“ (ESACP) festgehalten sind. Diese internationale Gesellschaft hat detaillierte Empfehlungen für eine Standardisierung der diagnostischen DNA-Bildzytometrie herausgegeben, die jeweils von etwa 40 überwiegend europäischen Fachwissenschaftlern erarbeitet und konsensfähig abgestimmt worden sind (Böcking et al., 1995; Giroud et al., 1998; Haroske et al., 1998, 2001). Darin sind alle wichtigen Details der Methode festgelegt. Nach diesen internationalen Standards sollten die Diagnosen in der DNA-Bildzytometrie erstellt werden.

31 Gibt es Empfehlungen internationaler Expertengruppen über die Eignung der DNA-Zytometrie zur Untersuchung des Prostatakarzinoms?

Ja, insbesondere auch durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO). Eine Arbeitsgruppe „DNA-Zytometrie und Prostatakarzinom“ der WHO hat im Jahr 1994 in Stockholm folgende Empfehlung veröffentlicht:

„Wegen der erkennbar hohen prognostischen Bedeutung der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom sollten Studien zu neuen Therapieformen nur noch unter Mitführung der Ergebnisse dieser Methode durchgeführt werden. Andernfalls kann nicht ausgeschlossen werden, dass gute Überlebensraten bestimmter Patientengruppen weniger durch die angewandte Therapie als durch eine prognostisch besonders günstige DNA-Verteilung der betreffenden Prostatakarzinome bedingt sind. Mit anderen Worten: Besonders gute Studienergebnisse können auch weniger an der Wirksamkeit neuer Therapieverfahren liegen, als an der Tatsache, dass bestimmte (z. B. peridiploide) Prostatakarzinome ihre Träger auch ohne Therapie nicht umbringen.“ (Schröder et al., 1994)

Fachliche Hintergrundinformationen

Welche wissenschaftliche Fachliteratur zur diagnostischen DNA-Bildzytometrie beim Prostatakarzinom gibt es?

Umfangreiche Literaturhinweise zur DNA-Zytometrie sind im Internet verfügbar (www.gek.de, Bereich Service – Broschüren – Therapie Broschüren).

32 Mit welchen diagnostischen Verfahren „konkurriert“ die DNA-Bildzytometrie?

Die DNA-Zytometrie „konkurriert“ mit allen anderen Methoden zur Aggressivitätsbestimmung (sog. Malignitätsgradings) des Prostatakarzinoms also mit:

- Gleason-Score (siehe Frage 13)
- Histologischer Malignitätsgrad nach Helpap (siehe Fußnote zu Frage 17)
- Zytologischer Malignitätsgrad (siehe Fragen 18-19)

Fachliche Hintergrundinformationen

Das beste Verfahren zur Malignitätsbestimmung ist selbstverständlich dasjenige, dem 1. die größte Aussagekraft hinsichtlich der Überlebenszeit zukommt und das 2. am besten (auch bei verschiedenen Untersuchungen) reproduzierbar ist. Beide Aspekte (Vorhersagekraft und Reproduzierbarkeit) sprechen für die DNA-Zytometrie, wobei sich durchaus unterschiedliche Verfahren zum Malignitätsgrading eines Karzinoms ergänzen können. So hat der Gleason-Score für sich alleine

schon eine recht gute Vorhersagekraft beim Prostatakarzinom (z. B. für die Überlebenszeit bei gleichem Tumorstadium). Doch leistet in der Regel der DNA-Malignitätsgrad dies noch besser (prognostische Validität; Ross et al., 1994, 1999; Deliveliotis et al., 2003). In den mittleren Gleason-Scores finden sich u.U. durchaus noch prognostisch günstige Tumoren, die sich durch ihre peridiploide DNA-Verteilung und niedrige Wachstumsrate zu erkennen geben. Würde man hier nur auf den Gleason-Score allein vertrauen, so würde man viele Tumoren in ihrer malignen Potenz überschätzen (Sakr et al., 1996; Epstein, 2000). Das wiederum birgt die Gefahr von Übertherapien mit vermeidbaren Komplikationen und Einschränkungen der Lebensqualität für die Betroffenen. Da das klinische Tumorstadium (sog. Staging) und die histologische resp. die zytologische und DNA-zytometrische Tumorklassifikation (Tumor-Typisierung oder Grading) unterschiedliche diagnostische Dimensionen sind, konkurrieren sie selbstverständlich nicht miteinander, sondern ergänzen sich. Beim Staging (als zusätzliche und klinische Information) geht es um die Verbreitung eines Tumors im Körper seines Trägers und nicht um die Einschätzung der Malignität des Tumors (Tavares et al., 1983; Tribukait, 1993; Al-Abadi et al., 1995; Haroske et al., 2001).

33 Ist die DNA-Bildzytometrie zur Aggressivitätsbestimmung des Prostatakarzinoms besser geeignet als der Gleason-Score?

Die DNA-Bildzytometrie ist zur Prognose des Prostatakarzinoms meist besser geeignet als der Gleason-Score. Sie liefert auf jeden Fall wesentliche Zusatzinformationen.

Beide Methoden machen eine Aussage zum Malignitätsgrad des Prostatakarzinoms. Dabei ist die Vorhersagekraft (prognostische Validität) durch die DNA-Bildzytometrie in vielen Studien mit dem Gleason-Score verglichen und fast durchgängig als besser beurteilt worden (Ross et al., 1994; Lorenzato et al., 2004). Es hat sich gezeigt, dass sich die Vorhersagekraft des Gleason-Score durch die DNA-Bildzytometrie signifikant verbessert und dabei – und das ist von ganz besonderer Bedeutung – vor allem harmlose von weniger harmlosen Krebsen der Prostata besser unterscheiden können (Ross et al., 1994, 1999; Song et al., 1992).

Fachliche Hintergrundinformationen

Da Prostatakarzinome mit mittleren Gleason-Scores (Stufen 5 – 7) durchaus DNA-peridiploid oder peritetraploid sein können und damit prognostisch noch relativ günstig zu beurteilen sind, überschätzt der Gleason-Score gelegentlich die maligne Potenz von Prostatakarzinomen. Dies gilt vor allem für kleine Karzinomherde in Stanzbiopsien, für die manche Autoren eine niedrige (Stufe 2-4) Gradierung nach Gleason sogar völlig ablehnen (Sakr et al., 1996; Epstein, 2000). An diesen wenige Millimeter kleinen Tumorherden lässt sich meist aber noch eine DNA-Bildzytometrie durchführen. In vielen Fällen ist also das DNA-Malignitätsgrading dem Gleason-Score sowohl von seiner Reproduzierbarkeit als auch von seiner prognostischen Aussagekraft her (Validität) überlegen. Konkret bedeutet dies, dass sich die Bestimmung des DNA-Malignitätsgrades zusätzlich zum Gleason-Score empfiehlt, wenn man eine möglichst präzise Vorhersage des wahrscheinlichen Verlaufes der Prostatakarzinom-Krankheit und eine Aussage über eine wirksame Therapieoption wünscht (Song et al., 1992; Veltrie et al., 1994; Borre et al., 1998; Amling et al., 1999; Ahlgren et al., 1999; Amling et al., 1998, 1999; Ross et al., 1999; Mora et al., 1999; Deliveliotis et al., 2003; Jabloyas et al., 2004).



Abbildung 17
Tumorgewebe wird für die
DNA-Messung isoliert

34 Wie häufig sollte eine DNA-Bildzytometrie beim Prostatakarzinom durchgeführt werden, wenn auf eine Therapie verzichtet und eine abwartende Haltung („Wait and See“) eingenommen wurde?

Sinnvoll sind DNA-Bildzytometrie-Untersuchungen alle ein bis zwei Jahre, wenn auf der Grundlage eines entsprechenden DNA-zytometrischen Befundes (peridiploid oder peritetraploid) zwar ein Prostatakrebs festgestellt, aus den dargestellten Gründen aber auf „abwartendes Beobachten“ entschieden wurde. Die kontrollierenden DNA-zytometrischen Untersuchungen sollten am besten mittels Feinnadelaspirationsbiopsie durchgeführt werden.

Fachliche Hintergrundinformationen

Diese Empfehlung ist deshalb derzeit sicherheitshalber sinnvoll, da man über die zeitlichen Verhältnisse einer zwar seltenen aber möglichen Progression unbehandelter peridiploider Prostatakarzinome zu höheren Graden der DNA-Aneuploidie bislang noch keine völlig ausreichenden Kenntnisse hat. Die Progressionsraten werden auf unter 2 Prozent pro Jahr geschätzt. Das heißt, dass in zehn Jahren etwa 20 Prozent der peridiploiden Prostatakarzinome im Rahmen der sog. Tumorprogression tetraploid, x-ploid oder multiploid würden.

Sollte sich der Tumor in einer Kontrolluntersuchung zu einem höheren Malignitätsgrad weiterentwickelt haben, kann dann eine spezifische Therapie erwogen werden.

35 Macht die DNA-Bildzytometrie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom noch Sinn?

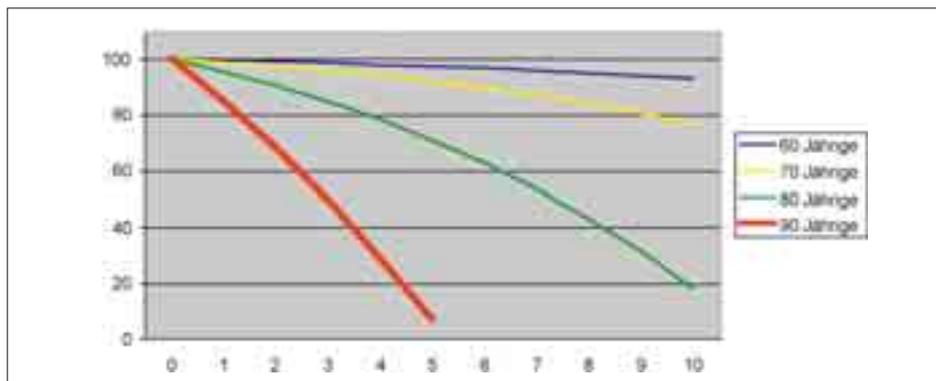
Auch bei einer fortgeschrittenen Prostatakrebs-Erkrankung ist die DNA-Bildzytometrie sinnvoll.

Fachliche Hintergrundinformationen

Wie die deutschen Urologen Al-Abadi und Nagel (1992) zeigen konnten, entwickeln selbst Patienten, deren Prostatakarzinom die Kapsel überschritten hatte (Stadium T2 und T3), unter Hormontherapie kein Weiterwachsen des Tumors und keine Metastasen innerhalb von neun Jahren, wenn ihr Tumor eine peridiploide DNA-Verteilung aufwies. 97 Prozent dieser Männer überlebten länger als fünf Jahre. Das entspricht exakt der Sterbequote gleich alter Männer ohne Prostatakarzinom in Deutschland. Wahrscheinlich ist dieses Ergebnis aber nicht als Effekt der Hormontherapie anzusehen (Vergleich mit unbehandelten Patienten in dieser Studie fehlt), sondern es hat wohl eher mit den für die Überle-

Abbildung 18

Sterberaten von Männern in Deutschland (PKV-Sterbetafel, 2004): In der Literatur berichtete Sterberaten (aus sog. „Kaplan-Meier-Kurven“) von Prostatakarzinompatienten verschiedener Tumorstadien und Therapien sollten mit denen aller gleich alten Männern in Deutschland verglichen werden. Wird kein Unterschied festgestellt, dann hat der betroffene Patient trotz seines Karzinoms kein höheres Sterberisiko als die gleich alte männliche Gesamtbevölkerung Deutschlands



bensraten günstigen Eigenschaften peridiploider Prostatakarzinome zu tun. Dies zeigten die Studien des schwedischen Forschers Tribukait (1993), der belegen konnte, dass hormonbehandelte Prostatakarzinom-Patienten mit peridiploidem Tumor genauso lange lebten wie Unbehandelte.

36 Macht die DNA-Bildzytometrie beim Vorliegen von Metastasen Sinn?

Auch wenn Metastasen festgestellt wurde, ist die Wahl dieses Verfahrens sinnvoll.

Fachliche Hintergrundinformationen

Selbst beim Vorliegen von Knochenmetastasen leben Patienten mit Prostatakarzinom noch deutlich (signifikant) länger, wenn ihr Tumor eine „peridiploide“ oder „peritetraploide“ DNA-Verteilung aufweist (Kugler et al., 1997). Diese Konstellation ist allerdings sehr selten. Auch hier gilt, dass Patienten mit diesen Tumoren wahrscheinlich keinen Überlebensvorteil durch eine Hormontherapie haben. Bei Patienten mit Lymphknoten-Metastasen kommen nach einer Untersuchung von Pollak et al. (1997) in einem Beobachtungszeitraum von vier Jahren weder eine lokale Progression noch Fernmetastasen vor, wenn ihr Prostatakarzinom peridiploid war (Pollack et al., 1997).

37 Macht die DNA-Zytometrie nach einer durchgeführten Therapie Sinn?

Ja, denn sie ermöglicht eine Beurteilung des Therapieerfolges oder auch (im schlimmsten Fall) des Misserfolges.

Nach einer operativen Entfernung der Prostata, einer durchgeführten Strahlen- oder Hormontherapie kann die DNA-Zytometrie Aussagen über den Therapieerfolg ergeben. Ist der Tumor unter Therapie aggressiver (negative Veränderung des DNA-Musters) geworden, so sollte man über einen Therapiewechsel nachdenken. Geht andererseits der DNA-Malignitätsgrad unter der Therapie zurück, dann spricht der Tumor auf die Behandlung wahrscheinlich an (Leistenschneider und Nagel, 1984, Böcking et al., 1985; Al-Abadi und Nagel, 1995). Außerdem ist z.B. der Nachweis eines peridiploiden Karzinoms in einer operativ entfernten Prostata ein vergleichsweise beruhigender Befund für einen Patienten.

38 Wer führt die DNA-Bildzytometrie durch?

Die DNA-Bildzytometrie wird von entsprechend ausgebildeten Ärzten für Pathologie durchgeführt, die über entsprechende Geräte verfügen.

Im Internet findet sich unter www.Sanfte-Krebsdiagnostik.de im Kapitel 3: „Welcher Arzt macht was?“, 3.5: „Wie finde ich qualifizierte Zytopathologen?“ eine Liste von 40 Instituten in Deutschland, welche die diagnostische DNA-Bildzytometrie als Dienstleistung anbieten. Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und ist Veränderungen unterworfen.

Was Sie zum Thema DNA-Bildzytometrie noch wissen sollten



Abbildung 19

Zur Isolierung von Zellkernen aus Tumorgewebe wird der Gewebsschnitt in einen Gazebeutel gesteckt.

39 Hat der Patient das Recht, dass das beim Pathologen archivierte Untersuchungsmaterial an ein Institut weitergegeben wird, das die DNA-Bildzytometrie durchführt?

Dieses Recht hat jeder Patient, sofern die Bezahlung der DNA-Zytometrie gesichert ist.

40 Was kann man tun, wenn der behandelnde Urologe die DNA-Bildzytometrie ablehnt oder negativ bewertet?

Hier besteht die Möglichkeit, seinen Urologen von der Notwendigkeit der DNA-Zytometrie zu überzeugen (z. B. mittels der hier vorgelegten Broschüre oder der Internetseite www.Sanfte-Krebsdiagnostik.de). Gegebenenfalls sollte man einen anderen Arzt konsultieren oder selbst suchen. Auf der Website www.Sanfte-Krebsdiagnostik.de im Kapitel 3.5: „Wie finde ich qualifizierte Zytopathologen?“ sind Pathologen genannt, die die DNA-Zytometrie als Dienstleistung anbieten. Hilfestellung gibt auch die GEK.

41 Hat der Patient ein Recht auf die Durchführung einer DNA-Bildzytometrie?

Grundsätzlich hat ein Patient bei einem Verdacht auf Prostatakrebs ein Recht auf diese Untersuchung, sofern die Bezahlung der Maßnahme sichergestellt ist.

Das Untersuchungsmaterial ist juristisch Eigentum des jeweiligen Patienten, und dieser kann bestimmen, was damit gemacht werden soll.



Abbildung 20
Pathologen diskutieren den
Zellbefund am Mikroskop

42 Macht es Sinn, eine „zweite Meinung“ („Second Opinion“) für die DNA-Bildzytometrie einzuholen?

Eine „zweite Meinung“ einzuholen ist möglich, aber nur unter bestimmten Umständen sinnvoll. Sollte ein Patient seinem DNA-zytometrischen Befund nicht trauen, kann er bei einem der in der o. g. Liste genannten Institute gegen Entgelt selbstverständlich eine zweite Meinung einholen. Die Reproduzierbarkeit der diagnostischen DNA-Zytometrie ist –wie bereits im vorhergehenden Kapitel erwähnt- in der Regel wegen ihrer Objektivität und Standardisierung größer als die der histologischen Beurteilung durch den Gleason-Score (Böcking et al., 1989: 82,9 Prozent; Nguyen et al., 2004: 94 Prozent; Yalcinkaya et al., 2005: 100 Prozent). Deshalb sind die Ergebnisse (eine sachgerechte Durchführung vorausgesetzt) als recht sicher und zuverlässig zu beurteilen.

43 Warum ist die DNA-Bildzytometrie trotz ihrer Vorteile so wenig verbreitet?

Diese Frage lässt sich im Moment nicht zuverlässig beantworten. Eine zumindest nahe liegende Vermutung lautet, dass die von der Kassenärztlichen Vereinigung an die Pathologen gezahlte Vergütung (ca. 37,00 Euro) als zu gering empfunden wird und das Verfahren von daher – gemessen an dem Zeit- und Apparatenaufwand – unrentabel ist.

Ebenfalls auf Vermutungen angewiesen ist man bei der Beantwortung der Frage, warum die zusätzliche diagnostische Information durch die DNA-Bildzytometrie von urologischer Seite relativ selten angefordert wird. Wenn als Ergebnis dieser Untersuchung und Abwägung aller Umstände zwischen Patient und Arzt entschieden wird, dass ein abwartendes Beobachten die augenblicklich angemessene Therapie darstellt, verlagert sich die Hauptaufgabe des Urologen auf eine intensive Beratungs- und Beruhigungsaufgabe. Von manchen Ärzten mag die Honorierung dieser Bera-

tungs- und Gesprächsmedizin als unbefriedigend empfunden werden, vor allem, wenn die Beratungen sehr lang und intensiv sind. Es mag hinzukommen, dass es vielen Patienten subjektiv so vorkommt, es sei im Falle von Krebs immer besser, etwas „zu tun“ als sich auf ein kontrolliertes und vielleicht nervlich belastendes Abwarten einzulassen. Möglich ist auch, dass manche Urologen dieses Verfahren nicht gut genug kennen.

44 Wird die DNA-Bildzytometrie an pathologischen Instituten deutscher Universitätskliniken durchgeführt?

Ja, an einigen. An den Universitäten Düsseldorf, Halle und Berlin zum Beispiel wird die DNA-Bildzytometrie in den jeweiligen Instituten für Pathologie als Dienstleistung angeboten.

45 Wird die DNA-Bildzytometrie an urologischen Universitätskliniken in Deutschland bei der Wahl der individuellen Therapie des Prostatakarzinoms berücksichtigt?

Dazu lassen sich im Moment, zumindest was die Situation in Deutschland betrifft, keine konkreten Aussagen machen. Bis zum Jahre 2002 wurde die DNA-Bildzytometrie noch an der urologischen Universitätsklinik Tübingen von ihrem ehemaligen Leiter, Herrn Prof. Dr. K. K. Bichler routinemäßig durchgeführt.

46 Wer bezahlt die DNA-Bildzytometrie?

In der Regel übernehmen die gesetzlichen und meist auch die privaten Krankenkassen die Kosten, ansonsten muss sie der Patient selbst tragen.

- Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen bei ihren Versicherten nach Ausstellung eines Überweisungsscheines durch den behandelnden Urologen oder den Hausarzt an den Pathologen, der die DNA-Zytometrie durchführen soll, die Kosten in voller Höhe. Der Rechnungsbetrag belastet das Praxis-Budget des Urologen nicht, sondern das insgesamt „gedeckelte“ Budget der Pathologen.
- Der Patient muss die Kosten selbst tragen, wenn sich bei Kassenpatienten der behandelnde Urologe oder Hausarzt weigert, einen Überweisungsschein an den Pathologen für die DNA-Zytometrie auszustellen. Manchmal ist jedoch in solchen Fällen eine Anfrage bei der jeweiligen Krankenkasse sinnvoll, ob die Kosten nicht trotzdem übernommen werden.

47 Wieviel kostet die DNA-Bildzytometrie?

Das hängt vom Untersuchungsmaterial und davon ab, ob ein entsprechender Überweisungsschein vorliegt.

a) Mit **Feinnadelaspirationsbiopsie:**

- Bei Kassenpatienten sofern ein Überweisungsschein vom Urologen vorliegt vergütet die Krankenkasse je Untersuchung ca. 37,00 € (EBM 2000plus: Ziffer 19330).

- Bei Kassenpatienten zahlt der Patient selbst (sog. IGeL-Leistung), sofern kein Überweisungsschein vom Urologen vorliegt. Dann fallen folgende Kosten an: 61,08 €, Ziffer 4852 + 4865 (GOÄ analog: 2 x 4815 + 4852) plus Porto 2,20 €.
- b) Mit **Stanzbiopsien oder Operationsmaterial:**
 - Bei Kassenpatienten vergütet die Krankenkasse sofern ein Überweisungsschein vom Urologen vorliegt dem Pathologen ca. 71,00 € (EBM 2000plus: Ziffer 19330 + 19332).
 - Bei Kassenpatienten zahlt der Patient selbst (sog. IGeL-Leistung) sofern kein Überweisungsschein vom Urologen vorliegt. Dann fallen folgende Kosten an: 113,54 €, Ziffer 3920 + 4852 + 4865 (GOÄ analog: 2 x 4815 + 4852) plus Porto 2,20 €.

48 Was muss man als Patient tun, damit beim Prostatakarzinom eine DNA-Bildzytometrie durchgeführt wird?

1. Den behandelnden Urologen um eine Überweisung an einen Pathologen für eine DNA-Zytometrie bitten.
2. Das eigene Biopsie-Material beim Pathologen anfordern (sollte der Urologe veranlassen). Der primär diagnostizierende Pathologe, der die histologische Diagnose eines Prostatakarzinoms in der Regel aus der Stanzbiopsie gestellt hat, muss gebeten werden, das Untersuchungsmaterial an das die DNA-Zytometrie durchführende Institut zu schicken.
3. Befürwortet der behandelnde Urologe die Durchführung der DNA-Zytometrie nicht, so kann der Patient den Pathologen selbst schriftlich darum bitten. In diesem Fall muss die Untersuchung aber selbst bezahlt werden.

Das Untersuchungsmaterial (Gewebe in Paraffin und gefärbte Schnitte) ist, wie ebenfalls bereits erwähnt, rechtlich gesehen Eigentum des Patienten. Der Pathologe hat für beides eine Aufbewahrungspflicht von 10 Jahren. Er hat kein Recht, die Herausgabe dieser Materialien an den Patienten (ggf. gegen Quittung) zu verweigern.

49 Benötige ich für die DNA-Bildzytometrie neues Untersuchungsmaterial?

Neues Untersuchungsmaterial ist in der Regel nicht erforderlich. Die diagnostische DNA-Bildzytometrie kann am einfachsten an Ausstrichen von Feinnadelaspirationsbiopsien der Prostata durchgeführt werden. Auch Stanzbiopsien der Prostata lassen sich noch nachträglich für die DNA-Zytometrie verwenden.

50 Wer muss den Pathologen mit der Durchführung einer DNA-Bildzytometrie beauftragen?

Im Idealfall macht dies der behandelnde Urologe, der dann für Patienten der gesetzlichen Krankenkassen einen Überweisungsschein an einen Pathologen für eine diagnostische DNA-Bildzytometrie ausstellt.

Den Auftrag kann aber auch der Patient von sich aus erteilen.

51 An wen schickt das die DNA-Bildzytometrie durchführende Institut den Befund*?

1. An den behandelnden Urologen oder Hausarzt,
2. an das das Untersuchungsmaterial bereitstellende Institut für Pathologie.

52 Erhält der Pathologe das Untersuchungsmaterial zurück?

Der das Untersuchungsmaterial bereitstellende Pathologe erhält sowohl die Gewebsschnitte als auch das in Paraffin eingebettete nicht benötigte Gewebe zurück. Auch Ausstriche von Feinnadelaspirationsbiopsien werden zurückgegeben.



Abbildung 21
In einem Automaten wird die Erbsubstanz in den Zellkernen spezifisch angefärbt.

* Das die DNA-Zytometrie durchführende Institut kommentiert oder korrigiert den ursprünglichen histologischen Befund grundsätzlich nicht.

Prostatakrebs und die Statistik

53 Viele Angaben des Statistischen Bundesamtes hinsichtlich der Sterblichkeit an Prostatakarzinomen in Deutschland sind nicht korrekt. Warum ist das so?

Oft ist es nicht leicht, nach dem Tode eines Patienten festzustellen, ob er tatsächlich an der Krankheit, die ihm die Medizin zuschrieb, verstorben ist (z. B. an einem Prostatakarzinom) oder an einer anderen Begleiterkrankung (z. B. einer Lungenentzündung). Die den Totenschein ausstellenden Ärzte neigen erfahrungsgemäß dazu, eine vorher bestehende Krebsdiagnose als Todesursache anzugeben, auch wenn dies in vielen Fällen nicht stimmt und dies nur durch eine Obduktion hätte geklärt werden können. Fachleute haben dafür den Begriff des „sticking diagnosis bias“ (Fehler durch Festhalten an der Diagnose) geprägt (W. C. Black, 2000).

Ergebnis ist, dass in Deutschland die auf den Eintragungen in Totenscheinen beruhenden Statistiken zur Mortalität des Prostatakarzinoms (Anteil der Männer, die pro Jahr an Prostatakrebs verstorben sind) und Letalität (Anteil der an Prostatakrebs Erkrankten, die auch dieser Krankheit verstorben sind) falsch sind. Das heißt, die Sterblichkeit aufgrund des Prostatakarzinoms, mit 27,7 pro 100.000 Männern und Jahr (Mortalität) sowie 27,3 Prozent (Letalität) errechnet, sind zu hoch.

54 Laut Statistik haben Patienten mit früh erkannten Prostatakarzinomen eine längere Überlebenszeit als Patienten, bei denen der Prostatakrebs später diagnostiziert wurde. Stimmt das so?

Nein, diese Aussage ist so nicht richtig.

Für diese statistischen Verzerrungen gibt es zwei Ursachen:

1. Den sog. „Lead time bias“ und
2. den sog. „length bias“

Lead time bias:

Bei Patienten, die an Krebsfrüherkennungsprogrammen teilnehmen, werden Tumoren häufig in früheren Stadien entdeckt. Deren längere Überlebenszeiten ergeben sich aber nicht unbedingt aus der durchgeführten Therapie, sondern aus einer Vorverlegung der Diagnose um die Zeit, die normalerweise vergeht, bis ein Krebs durch Beschwerden auffällt. Dabei kann es sich um viele Jahre handeln, die der Tumor auch unbehandelt bräuchte, um diese Stadien zu durchlaufen. Will man also den Gewinn an Überlebensjahren durch eine Therapie in einem früheren Stadium beurteilen, muss man die Jahre abziehen, die der Tumor auch unbehandelt vom ersten bis ins vierte Stadium gebraucht hätte, um dann zum Tode zu führen. Gerade für die meist langsam wachsenden Prostatakarzinome dürfte es sich dabei um viele Jahre handeln.

Length bias:

Durch Früherkennungsuntersuchungen werden in der Regel langsam wachsende (relativ harmlose) Krebse eher entdeckt als schnell wachsende (relativ bösartige). Schnell wachsende Tumore fallen häufiger zwischen zwei Untersuchungen durch Beschwerden auf. Dies führt dann dazu, dass die in sog. Screening Untersuchungen gefundenen relativ harmlosen Tumoren auch per se längere Überlebenszeiten aufweisen, als solche, die durch Symptome auf sich aufmerksam gemacht haben.

55 Laut Statistik sterben Patienten, deren Krebs bei Früherkennungsuntersuchungen entdeckt worden ist, häufiger an ihrem Tumor als nicht untersuchte. Warum ist das so?

Die Ursache für diese Zahlen sind im s. g. „Overdiagnosis bias“ zu suchen.

Darunter versteht man die Diagnose einer sog. „Pseudokrankheit“. So bezeichnet man den Fall, wenn eine Krankheit vorliegt, die klinisch keinerlei Symptome macht, und der Patient früher oder später an einer anderen Krankheit stirbt. **Da Krebstherapien zu einer Einschränkung der Lebensqualität, aber auch zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen können, ist es möglich, dass ein Prostatakarzinom-Kranker mit einem an sich harmlosen (*peridiploiden*) Tumor eher an Therapiefolgen stirbt als an seinem Krebs.**

Deshalb ist es bei einer Prostatakrebs-Erkrankung so wichtig, unter Berücksichtigung des Aggressivitätsgrads des Tumors zwischen Nutzen und Schaden einer Therapie abzuwägen.

56 Wie lässt sich der Einfluss der verschiedenen Therapien auf die so genannten Sterblichkeitskurven bei Prostatakarzinom-Patienten ermitteln?

Man vergleicht dazu die für ein bestimmtes Alter geltende Sterbekurve für alle Männer in Deutschland (Abb. 18, Seite 30) mit derjenigen einer bestimmten Therapie aus der wissenschaftlichen Literatur. Wenn diese Kurve unterhalb der Vergleichskurve läuft, ist das Risiko, am Tumor trotz der genannten Behandlung zu sterben, größer als das ganz normale Sterberisiko aller vergleichbaren Männer in Deutschland.

Es ist deshalb für einen Prostatakrebspatienten wichtig, den behandelnden Urologen nach der Sterbewahrscheinlichkeit (Sterbekurven) für Männer eines vergleichbaren Alters im selben Tumorstadium und demselben Malignitätsgrad ohne Behandlung zu fragen. Es könnte nämlich sein, dass die Lebenserwartung bei einem bestimmten Tumor auch unbehandelt oder vielleicht alternativ medizinisch behandelt, ebenso hoch ist wie für gleich alte Männer in Deutschland ohne Prostatakrebs. Die Abbildung 7 (Seite 18) zeigt die Sterbekurven für unbehandelte Prostatakarzinompatienten in Abhängigkeit von der DNA-Verteilung der Tumoren (Tribukait et al., 1993). Die für Patienten mit peridiploiden Karzinomen unterscheidet sich nicht von derjenigen der gleichaltrigen männlichen Gesamtpopulation in Deutschland ohne Prostatakrebs.



Abbildung 22

Beratung eines anfragenden Pathologen über Internet zur DNA-Zytometrie.

Glossar

Vorbemerkung

Wir haben in das Glossar außer einigen allgemeinen Begriffen aus der Medizin zum Bereich Prostata/Prostatakrebs auch spezielle Begriffe aus der DNA-Zytometrie-Diagnostik aufgenommen. Sie sollen einmal zum weiteren Verständnis der Broschüre dienen, aber auch dem Interessierten helfen, Befunde der DNA-Zytometrie zu lesen und zu verstehen.

Androgene	männliche Geschlechtshormone (z. B. Testosteron).
Antiandrogene	Substanzen, die 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	ist die Lehre von den Zellen (kytos, griechisch, die Höhlung, Zelle; logos, griech., das Wort, die Rede).
Cytopathologie	<p>a) im allgemeinen Sinne ist die Lehre von den Krankheiten der Zellen. Rudolf Virchow, Pathologe von 1821 – 1902 in Berlin, war der Begründer der Zellulärpathologie.</p> <p>b) im engeren Sinne ist die mikroskopische Diagnostik von Krankheiten, im Wesentlichen von Krebs an Zellen, die dem menschlichen Körper entnommen wurden.</p>
Diagnostik	ist die Benennung einer Krankheit, welche durch 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, ohne dass in der Probe Zellen mit Werten von über 5c vorhanden sind. Es handelt sich dabei im Falle von Krebszellen um solche mit sehr niedrigem Malignitätsgrad.
DNA	Desoxyribonukleinsäure. Sie ist die „Erbsubstanz“. Die DNA ist ein schraubenförmig gewundenes Riesemolekül, auf welchem in einem molekularen Code fast 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 (aufgezeichnet 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 meist mit internen Referenzzellen (z. B. Bindegewebszellen, in c-Einheiten angegeben) 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 sich durch einen DNA-Gehalt zwischen 1,8c und 2,2c aus.
DNA-Histogramm– Peak	Ein statistisch signifikantes und graphisch deutliches, scharfbandiges Maximum in einem DNA-Histogramm.
DNA-Stammlinie	Die G0 / G1-Phase-Fraktion einer proliferierenden Zellpopulation (mit einem ersten, sowie einem zweiten Häufigkeitsgipfel in seiner Verdopplungsregion). G0/G1-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 eines DNA-Histogramm-Gipfels, d. h. der Mittelwert derjenigen Gruppe von Zellen im Histogramm, die die höchste Zahl an Zellkernen mit gleichem DNA-Gehalt aufweist.

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 G0 / G1-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-Flusszytometrie	Bestimmung des DNA-Gehaltes von spezifisch mit Fluoreszenzfarbstoffen angefärbten Zellkernen in Flüssigkeiten durch Messung des Fluoreszenzlichtes nach Anregung mit Laser- oder UV-Licht.
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 Zellen mit einem sehr niedrigen Malignitätsgrad.
Fernmetastasen	Metastasen, die weit entfernt vom Muttertumor liegen.
Gene	sind Abschnitte auf dem Molekül der Erbsubstanz DNA, auf denen bestimmte Merkmale oder Funktionen des Körpers kodiert sind, z. B. Augenfarbe: blau, Synthese von Prostatasekret etc.
Gewebe	sind aus gleichartigen, spezialisierten Zellen aufgebaut (z. B. das Plattenepithel der Mundschleimhaut aus abgeplatteten Deckzellen).

Grading	Beurteilung des Grades der Bösartigkeit von Tumoren nach bestimmten Bewertungen.
Heterogenität	Das Prostatakazinom ist feingeweblich (histologisch) oft uneinheitlich (heterogen) aufgebaut. Daher reicht eine einzige Gewebeprobe meist zu seiner Beurteilung nicht aus.
Histologie	ist die Lehre von den Geweben (histos, griechisch, das Gewebe; logos, griechisch, die Lehre).
Histopathologie	a) im allgemeinen Sinne ist die Lehre von den Erkrankungen der Gewebe. b) im engeren Sinne ist die 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 Lymphbahnen an ihren Wirkort.
Inzidenz	Zahl der innerhalb eines Jahres neu aufgetretenen Krankheitsfälle einer bestimmten Krankheit
Karzinom	Krebsgeschwulst; bösartiger Tumor
Krebs	Bösartige Geschwülste
Lymphknoten	befinden sich an zahlreichen Stellen des Körpers und filtern das Gewebswasser der betreffenden Körperregion.
Makroskopie	bezeichnet alle Erscheinungen, welche man mit bloßem Auge erkennen kann, z. B. das blumenkohlartige Wachstum eines Mundkrebses.
Metastasen	Tochtergeschwülste eines bösartigen Tumors
Mikroskopie	bezeichnet alle mit dem Mikroskop zu erkennenden Erscheinungen, z. B. krankhaft veränderte Zellen eines Prostatakrebses.
Modalwert eines DNA-Histogramms	Der häufigste (modale) Wert eines DNA-Histogramm-Peaks, d. h. der Mittelwert derjenigen Histogramm-Klasse, die die höchste Zahl an Zellkernen mit gleichem DNA-Gehalt aufweist. Dieser Wert ist gleich oder ähnlich dem Mittelwert einer angepassten Gauss'schen Normalverteilungskurve.
Maßzahlen der diagnostischen Treffsicherheit	Neun verschiedene Begriffe spielen dabei eine Rolle: 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 Prädiktionswert = Anteil der sich später korrekt als Tumor bewahrheitenden Krebs-Diagnosen 6. Negativer Prädiktionswert = 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 zum selben 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	ist die 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	(dt.: Vorsteherdrüse) eine walnussgroße Drüse, die unterhalb der Blase 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 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.
Strahlentherapie	Anwendung energiereicher Strahlen zur Behandlung von Tumorerkrankungen.
Testosteron	Männliches Sexualhormon, das hauptsächlich in den Hoden, aber auch in der Leber gebildet wird.
Tetraploide DNA-Euploidie	siehe DNA-peritetraploid.
Therapie	ist die Behandlung von Krankheiten, in diesem Zusammenhang z. B. die operative Entfernung oder die Bestrahlung eines tumorös veränderten Organs .
TNM-System	(Einzelheiten dazu: siehe Abschnitt „Tumorklassifikation“ ab S. 42) Einteilung bösartiger Tumore nach ihrer Ausbreitung. T steht für Tumor N steht für (regionäre) Lymphknotenmetastasen M steht für Fernmetastasen
Transrektal	durch den Enddarm.
Tumor	hier: unkontrolliert wachsende Zellwucherungen, die im gesamten Körper auftreten können.
Urologe	Arzt, der sich auf die Harnorgane sowie die männlichen Geschlechtsorgane und ihre Erkrankungen spezialisiert hat.
Zellen	sind die kleinsten, für sich lebensfähigen Bausteine der Lebewesen (z. B. die Zellen des Plattenepithels der Mundschleimhaut).
Zytostatika	Zellgifte, die im Rahmen der Chemotherapie zur Hemmung des Tumorwachstums eingesetzt werden.

Tumorklassifikation

Die zusammenfassende Darstellung der Tumorausbreitung wird nach dem sog. TNM-System vorgenommen. Der Arzt vergibt bei einem Tumor einen T-Wert (bezieht sich auf die Ausbreitung des Primärtumors), einen N-Wert (bezieht sich auf die Absiedelung von Tumorzellen in benachbarten Lymphknoten) und einen M-Wert (bezieht sich auf mögliche entfernt im Körper gelegene Tochtergeschwülste = Fernmetastasen). Diese Abkürzungen haben beim Prostatakrebs folgende Bedeutung:

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)

Referenzen

Die in dieser Broschüre zitierten verkürzten Literaturhinweise finden sich vollständig im Internet (www.gek.de, Bereich Service – Broschüren – Therapie Broschüren).

Außerdem kann alle wesentliche Literatur zur DNA-Zytometrie vom Institut für Cytopathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zur Verfügung gestellt werden.

Gegen eine Spende von 5,00 € pro kopierter Publikation können diese auf Anforderung zugesandt werden, sobald der Betrag auf folgendem Konto eingegangen ist:

Universitätsklinikum Düsseldorf, Nr.: 10 001 550, bei der Sparkasse Düsseldorf,
BLZ.: 300 501 10, Verwendungszweck: Vorhaben-Nr.: 701 300 646

Die Anforderungen sind zu richten an:

Institut für Cytopathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, Chefsekretariat
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Fax: (02 11) 81-1 84 02
E-Mail: Boecking@uni-duesseldorf.de

Internet-Informationen über die DNA-Bildzytometrie beim Prostatakarzinom

Mehrere Internetseiten stehen zur Verfügung, z. B.

Auf der Website www.Sanfte-Krebsdiagnostik.de finden sich im Kapitel 5.3 detaillierte Angaben zur diagnostischen DNA-Bildzytometrie im Allgemeinen.

Auf der Website www.Diagnostische-DNA-Bildzytometrie.de findet sich ein Kursus der diagnostischen DNA-Zytometrie für Ärzte und Assistenzpersonal. Diese Informationen werden voraussichtlich ab Dezember 2005 zur Verfügung stehen.

Die (unvollständige) Liste von Urologen, die FNAB-Untersuchungen der Prostata (siehe Frage 9) durchführen:

- Dr. med. M. Roth und Dr. med. L. Wins, Ärzte für Urologie, Morianstraße 10, 42103 Wuppertal
- Prof. Dr. med. J. Breul, Chefarzt der Urologischen Abteilung des Loretto Krankenhauses Freiburg, Mercyrstr. 16, 79100 Freiburg
- Dr. med. W.-H. Weidenfeld, Chefarzt der Urologischen Abteilung des Marienhospitals Düsseldorf, Rochusstraße 2, 40479 Düsseldorf
- Dr. med. H. Bliemeister, Praktischer Arzt und Urologe, Hamburger Straße 14, 22952 Lütjensee
- Prof. Dr. med. B. Aeikens, Äskulap-Klinik, Gusauerstr. 8, 6440 Brunnen, Schweiz
- Dr. med. E. Hahn, Chefarzt der Urologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses, Grünstraße 35, 58095 Hagen

Adressänderungen und Ergänzungen zu dieser Liste können eingesehen werden unter der Internet-Adresse: www.Sanfte-Krebsdiagnostik.de

Mit uns geht's Ihnen gut

