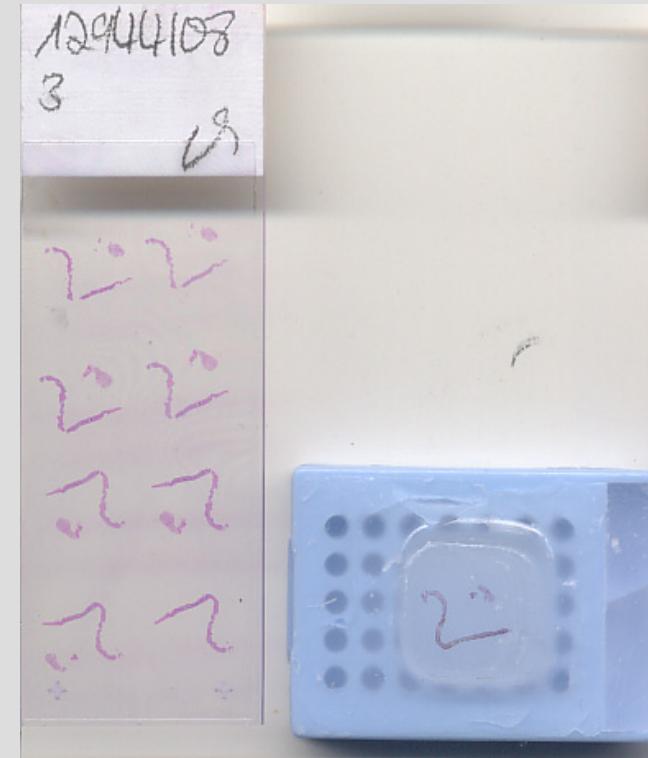
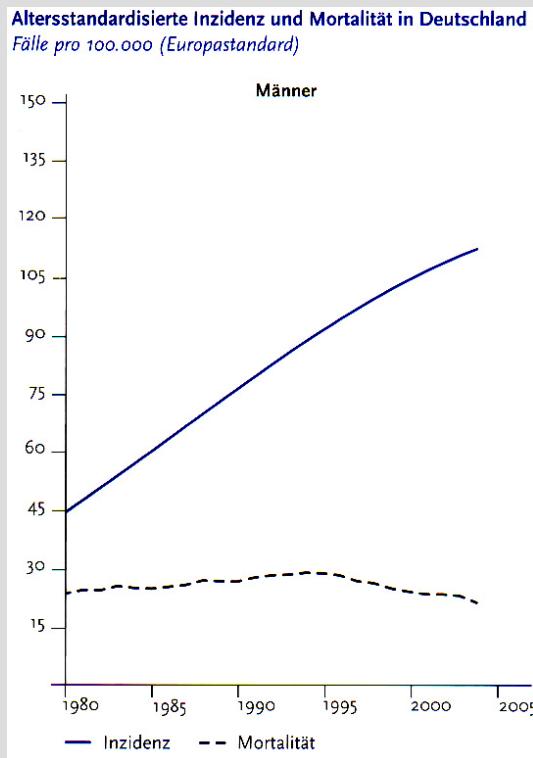


# DNA-Bildzytometrie bei Prostata-karzinomen - eine Anwendung im Spannungsfeld zwischen Patienten-nachfrage und Skepsis der Urologen

**Stefan Biesterfeld,  
Bereich Cytopathologie,  
Zentrum für Pathologie,  
Universitätsklinikum Düsseldorf**



# Das Spannungsfeld beim Prostatakarzinom: steigende Inzidenz - konstante Mortalität - begrenztes klinisches Erkrankungsrisiko



# Das Spannungsfeld beim Prostatakarzinom: steigende Inzidenz - konstante Mortalität - begrenztes klinisches Erkrankungsrisiko

Ein 60-jähriger Mann hat das Lebensrisiko,

- ein Prostatakarzinom zu haben:  30 %
- am Prostatakarzinom zu erkranken:  8-9 %
- am Prostatakarzinom zu versterben:  2,9 %

# **Auflösung des Spannungsfeldes: Wahl einer angemessenen Vorgehensweise**

Eine Entscheidung, die zwischen Urologen und Patienten gemäß den gemäß den Vorgaben der S3-Leitlinie abgesprochen werden sollte.

Therapieoptionen für nicht-metastasierte Prostatakarzinome:  
Radikale Prostatektomie, Strahlentherapie und Brachytherapie,  
Active Surveillance

**Wir Pathologen halten uns (als Diagnostiker) üblicherweise heraus und sind sozusagen neutral - stellen aber gerne auf Nachfrage unsere Expertise zur Verfügung.**

# Active Surveillance in der Therapie des nicht metastasierten Prostatakarzinoms

- Theorie:

Zitat S3-Leitlinie: "Patienten mit einem lokal begrenzten PCa, die für eine lokale kurative Behandlung in Frage kommen, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie, Strahlentherapie und Brachytherapie, sondern auch über Active-Surveillance (AS) informiert werden." Kapitel 5.1, Statement 5.3, Empfehlungsgrad A

- Praxis [zumindest der Patienten, die wir überblicken]:

Die Patienten müssen sich gegen den Widerstand der Urologen selber um Informationen über Active Surveillance kümmern.

# Active-Surveillance-Strategie: Vorgaben der S3-Leitlinie

"Voraussetzung für die Wahl einer Active-Surveillance-Strategie sollen folgende Parameter sein:

- PSA-Wert  $\leq$  10 ng/ml
- Gleason-Score  $\leq$  6
- T1c und T2a
- Tumor in  $\leq$  2 Stanzen
- $\leq$  50 % Tumor in einer Stanze" [\*]

[\*] gemeint wohl: "in jeder der Tumor-positiven Stanzen"

# Active-Surveillance-Strategie: Vorgaben und Probleme der S3-Leitlinie

"Voraussetzung für die Wahl einer Active-Surveillance-Strategie sollen folgende Parameter sein:

- PSA-Wert  $\leq$  10 ng/ml
  - Gleason-Score  $\leq$  6
  - T1c und T2a
  - Tumor in  $\leq$  2 Stanzen
  - $\leq$  50 % Tumor in einer Stanze" [\*]
- "3 Pathologen - 2 Meinungen"**  
**"T2a = oft T2c"**  
**von 4, 6, 10, 12 oder 24?**  
**Länge variiert - besser in mm?**

[\*] gemeint wohl: "in jeder der Tumor-positiven Stanzen"

# Gleason-Grading: Ein Sonderfall in der Tumorpathologie

- Übliches Vorgehen in der Tumorpathologie:

Beurteilung von Textur, Kernbild (und Mitosen)  
z. B. Mamma / Lunge / GI-Trakt etc.

- Sonderfall Gleason-Grading:

Reines Texturgrading  
der beiden führenden Komponenten

Gleason 1 und 2 kommen fast nie vor.



# Gleason-Grading: Probleme mit der Reproduzierbarkeit

- Theorie:

Zitat S3-Leitlinie: "Der Gleason-Score weist im Gegensatz zum Mostofi/WHO- und zum Helpap-Grading eine schlechtere Intra- und Inter-Observer-Reproduzierbarkeit auf."

- Praxis:

Dem Gleason-Grading wird eine irrationale Gläubigkeit seitens der Urologen (die es in Deutschland durchgesetzt haben) entgegengebracht.

# Gleason-Grading: Probleme mit der Reproduzierbarkeit

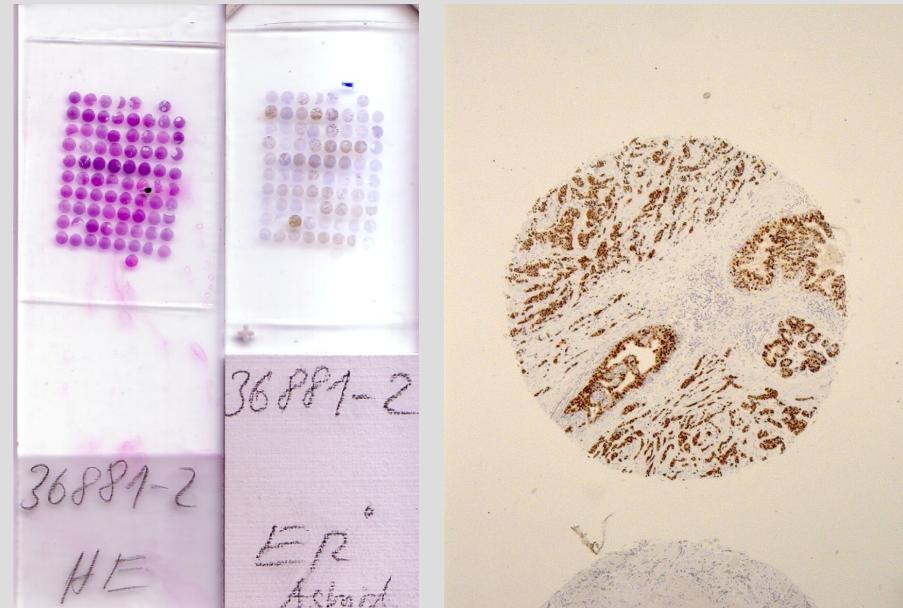
Burchardt et al., J Cancer Res Clin Oncol 134: 1071-1078, 2008:

Eine Gradingstudie  
"der besonderen Art"

29 Pathologen

278 Fälle (TMA-Fotos)

8070 Beobachtungen



# Gleason-Grading: Probleme mit der Reproduzierbarkeit

Burchardt et al., J Cancer Res Clin Oncol 134: 1071-1078, 2008:

Referenz: Grading durch Epstein

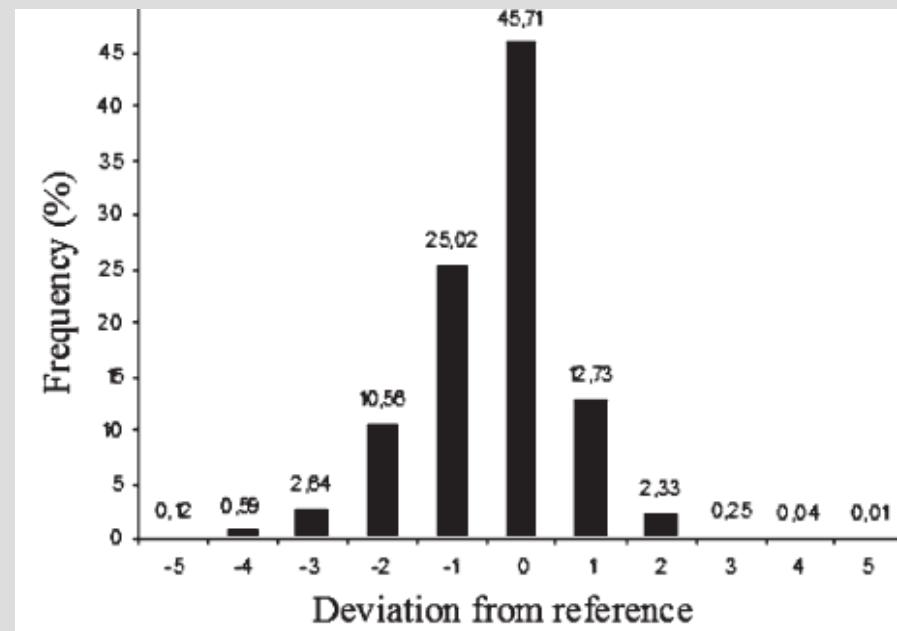
Übereinstimmung: 45,7%

Abweichung um +/-1: 37,8%

Abweichung um +/-2: 12,9%

Abweichung um +/-3: 2,9%

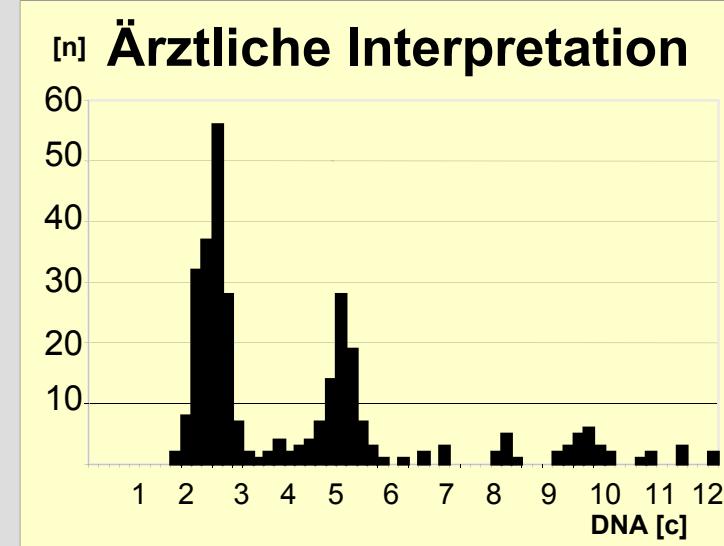
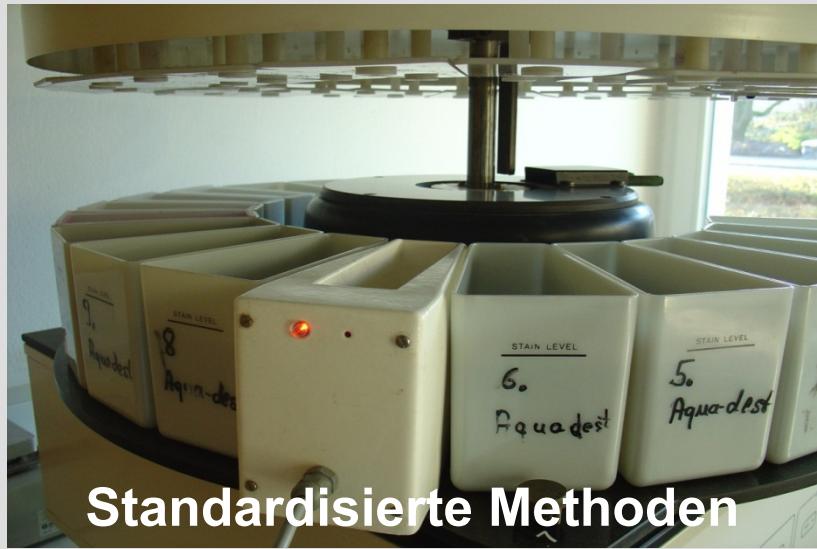
In jedem 6. - 7. Fall wurde also z. B. ein Score 6 des Referenz-pathologen später als Score 4 oder Score 8 beurteilt - "ohne Worte"



# Gleason-Grading: Lösungsansätze

- Neues Grading entwickeln
- Obligatorische Doppel- / Dreifachbefundung einfordern
- Ergänzung durch ein besser objektivierbares Verfahren
  - DNA-Bildzytometrie (standardisiert, validiert, bezahlbar)
  - Immunhistochemie (keine validen Parameter)
  - Molekulare Marker ("vielversprechend" = weit entfernt von der Routineanwendung, teuer)
  - DNA-Microarrays (rein experimentell, unbezahlt)

# Fünf Bedingungen für gute DNA-Bildzytometrie



# Anwendungen der DNA-Bildzytometrie an unserem zytologischen Schwerpunkt

Teil unseres adjuvanten Methodenspektrums mit ca. 700 diagnostischen Anwendungen pro Jahr, und zwar zur

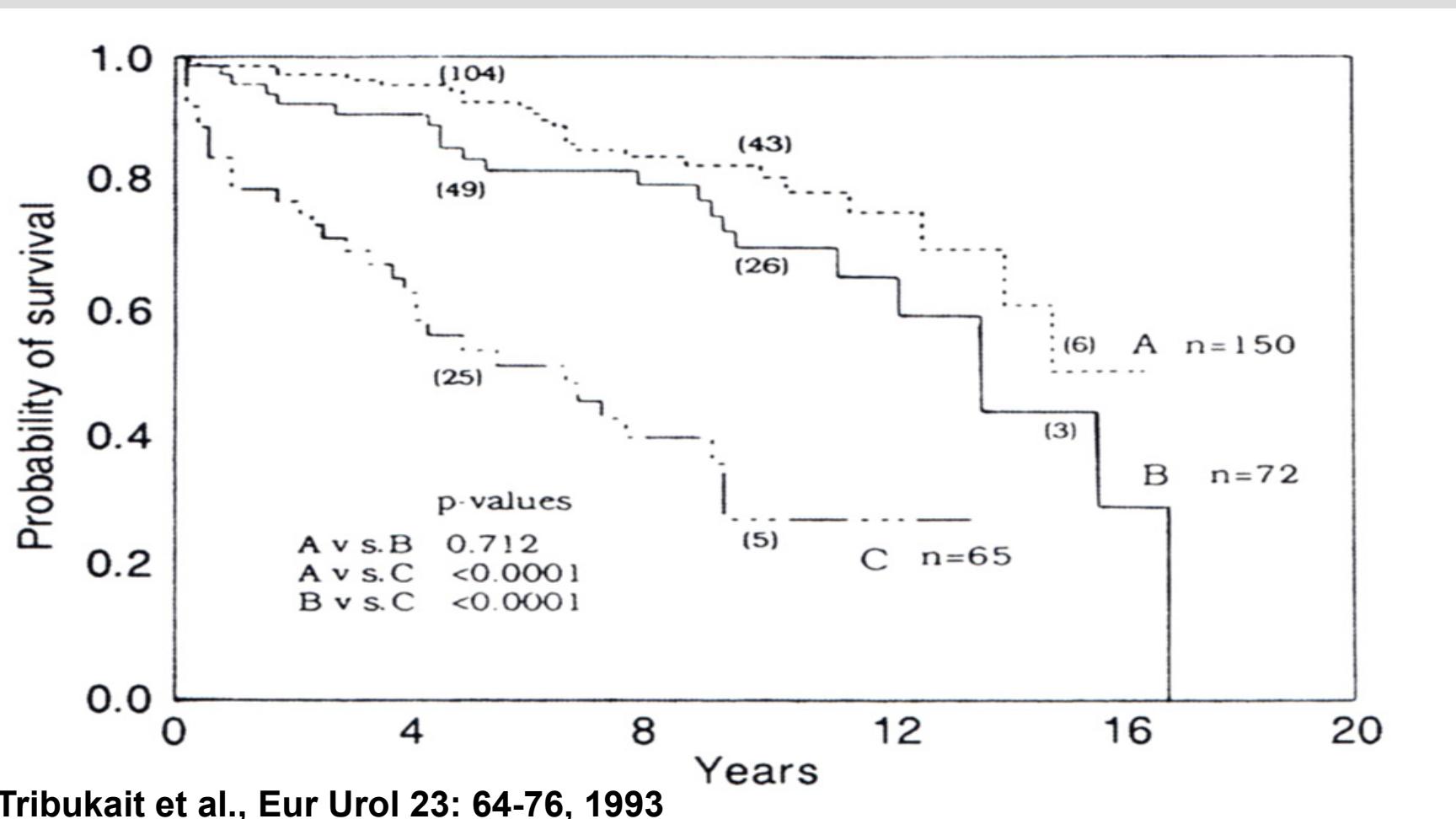
- Tumorsicherung (Gallenwege, Lunge, ableitende Harnwege)
- Rezidivabschätzung (borderline-Tumoren des Ovar)
- Monitoring von Pap III D Befunden in der Schwangerschaft
- Bestimmung von DNA-Profilen an Prostatastanzbiopsien bzw. selten auch an Prostatektomiepräparaten

# DNA-Bildzytometrie beim Prostatakarzinom: Status Quo

- Auf Nachfrage von Patienten und Ärzten Herstellung von Zellausstrichen aus Paraffinblöcken nach enzymatischer Zellvereinzelung repräsentativer Tumorabschnitte
- Nach Feulgen-Färbung Messung des DNA-Gehaltes von ca. 30 Referenzzellen und von 300 Tumorzellen
- Auswertung nach Tribukait (1993) als diploid bzw. tetraploid (A, B) oder als multiploid bzw. aneuploid (C, D)
- Derzeitige Fallzahl: 635 über ca. 10 Jahre; darunter > 80% als A oder B und < 20% als C oder D beurteilt

# Überlebenskurven 287 unbehandelter Prostatakarzinompatienten in Schweden

A = diploid, B = tetraploid, C = multiploid / aneuploid



# DNA-Bildzytometrie beim Prostatakarzinom: Zukünftiges

- Validierende Kohorten-Studie "DNA-Zytometrie zum Ausschluss eines Progresses bei Mikrokarzinomen der Prostata"
- Unsere Kooperationspartner: Stiftung Männergesundheit, Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V.
- Bearbeitung der diagnostischen Proben und der Verlaufsproben der Patienten, die sich im Rahmen der laufenden HAROW-Studie für Active Surveillance entschieden haben.
- Finanzierung ist auf einem guten Weg, aber noch nicht gesichert. **Spenden erwünscht** (über den BPS).

