

Deutsche Zeitschrift für

# Onkologie

Komplementäre und integrative Ansätze für die Praxis



4 · 2013

45. Jahrgang

[www.haug-verlag.de](http://www.haug-verlag.de)

SONDERDRUCK

## Prognostische DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom

Alfred Böcking, Josef Dietz

# Prognostische DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom

Alfred Böcking, Josef Dietz

## Zusammenfassung

Der subjektive Gleason-Score (GS) schätzt die Prognose von Patienten mit Prostatakarzinom nicht sicher genug ein, um davon schwerwiegende Entscheidungen über Therapiemaßnahmen abhängig zu machen. In Karzinomen nehmen, bedingt durch chromosomale Instabilität im Rahmen der zytogenetischen Tumorprogression, Ausmaß und Variabilität chromosomaler Aberrationen (Aneuploidie) zu. Damit geht eine zunehmende Malignität der Tumoren einher. Durch Messung des DNA-Gehalts in Hunderten von Tumorzellen aus Stanzbiopsien kann man das Ausmaß der DNA-Aneuploidie als objektives Maß für die Bösartigkeit individueller Karzinome bestimmen. Niedrigrisiko-Karzinome der Prostata zeigen mit den gängigen Messmethoden von gesunden Zellen nicht unterscheidbare, peridiploide DNA-Gehalte. Aufgrund der aktuellen S3-Leitlinien Prostatakarzinom für eine Aktive Überwachung infrage kommende Patienten mit solchen, prognostisch sehr günstigen DNA-Verteilungen können sich dieser Strategie beruhigter anvertrauen als aufgrund eines niedrigen Gleason-Scores  $\leq 6$  alleine. Für Patienten mit Prostatakarzinomen höherer DNA-Malignitätsgrade sollten jedoch unmittelbar kurative Ansätze gewählt werden, da ihr Risiko für einen Progress nachweislich erhöht ist.

**Schlüsselwörter:** Prostatakarzinom, Prognose, Gleason-Score, DNA-Zytometrie, DNA-Grading, Aktive Überwachung

Lässt ein solcher Index aber, vor allem bei Karzinomen in frühen Stadien (T1 und T2), mit hoher Wahrscheinlichkeit ( $> 95\%$ ) innerhalb der folgenden 5 Jahre das Auftreten eines klinischen Progresses ausschließen, kann eine abwartende Haltung (AS) erwogen werden.

## Wie verlässlich ist der Gleason-Score?

In den S3-Leitlinien zum Prostatakarzinom spielt der Gleason-Score (GS) als Kriterium für verschiedene therapeutische Entscheidungen eine wesentliche Rolle. Der Score (die Gleason-Summe) schätzt die Prognose eines Patienten mit Prostatakarzinom aber oft nicht sicher genug ein, um davon schwerwiegende therapeutische Entscheidungen abhängig zu machen ([2, 7, 19, 46, 48, 56]). Zudem kann der Score an kleinen, wenige Millimeter messenden Karzinomherden in Stanzbiopsien oft nicht oder nur mangelhaft verlässlich bestimmt werden [25].

Durch die Neufassung des Gleason-Score [25] kommt es in vielen Fällen zu einer „Aufgradierung“, ohne dass deren prognostische Bedeutung bisher durch Studien nachgewiesen werden konnte. In Stanzbiopsien werden GS unter 6 nicht mehr vergeben, weil man vermeiden möchte, dass das Ergebnis im Operationspräparat höher sein könnte [25]. Es findet also bei niedrigen GS zwischen 2 und 5 sicherheitshalber eine Höhergradierung auf  $GS\ 3 + 3 = 6$  statt. Hat ein Patient z.B. in der Summe einen GS 2, 3, 4 oder 5 in seinen Stanzbiopsien, wird er demnach auf 6 hoch gradiert.

Die Reproduzierbarkeit der Bestimmung selbst des revidierten GS durch verschiedene untersuchende Pathologen am selben Präparat ist unbefriedigend. Burchard et al.

## Validität und Reproduzierbarkeit prognostischer Tests

Die histogenetische Klassifikation von Tumoren sagt etwas über den Gewebstyp aus, von dem ein Tumor abstammt oder dem sein Gewebe mikroskopisch ähnlich sieht. Das Stadium benennt im TNM-System organspezifisch den Ausbreitungsstand eines Tumors zum jeweiligen Zeitpunkt. Der Malignitätsgrad sollte dagegen dessen maligne Potenz benennen. Die individuelle Prognose eines Tumorpatienten ergibt sich aus der Zusammenschau dieser drei pathomorphologischen Dimensionen. Zwar sagt oft schon die Klassifikation des Tumors etwas über die Prognose des betroffenen Patienten aus. Patienten mit verschiedenen Malignitätsgraden sollten, bei gleicher Tumorklassifikation, gleichem Stadium und gleicher Therapie, signifikant unterschiedliche Rezidiv-, Progressions- und Überlebensraten aufweisen. Ein prog-

nostischer Test sollte darüber hinaus eine hohe interindividuelle Reproduzierbarkeit ( $> 95\%$ ) haben, vor allem, wenn davon gravierende therapeutische Entscheidungen abhängen.

## Einfluss von Testergebnissen auf therapeutische Entscheidungen

Da ein prognostischer Test das klinische Verhalten eines individuellen Tumors vorhersagen soll, kann er bei niedrigem, günstigem Wert unter Umständen dazu beitragen, bestimmte aggressivere, nebenwirkungsreichere Therapieformen zunächst oder ganz zu vermeiden oder bei hohem Wert eine abwartende Strategie auszuschließen. So würde man einem Prostatakarzinom-Patienten mit organbegrenztem Tumorwachstum, aber hohem DNA-Malignitätsgrad keine Brachytherapie empfehlen, weil das baldige Auftreten von Mikrometastasen vorhersehbar ist [33].

ermittelten 2008 eine Reproduzierbarkeit an Stanzbiopsien von nur 48% [14]. Veloso et al. berichten über 58–69% [55], Netto et al. über 70% [43]. Aus dieser mangelhaften Reproduzierbarkeit resultieren für die betroffenen Patienten unter Umständen gravierende therapeutische Fehlentscheidungen. Es erhebt sich daher die Frage, ob es zusätzlich zum GS noch objektivere, reproduzierbarere und prognostisch validere Marker gibt, welche einerseits dazu beitragen, eine nicht indizierte aktive Überwachung zu vermeiden und andererseits mehr Patienten durch Einbeziehung in die AS vor einer Übertherapie zu bewahren.

### Aktive Überwachung (Active Surveillance, AS)

Diese Strategie sehen die deutschen S3-Leitlinien für das Prostatakarzinom als Option für Patienten vor, die Karzinomherde des Gleason-Scores  $\leq 6$  in nicht mehr als zwei Stanzbiopsien aufweisen, von denen nicht mehr als 50% befallen sind, bei einem PSA-Wert im Serum von  $\leq 10$  ng/ml [18]. Laut Roemeling et al. [47] kommen etwa 28,9%, laut Czeloth und Abers 50% [17] und laut Welch und Black [57] 60% der Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom hierfür infrage. Die Kriterien für den Einschluss in die Strategie der AS sind nicht etwa evidenzbasiert ermittelt, sondern entstammen einem „Expertenkonsens“. Zieht man zusätzlich in Erwägung, dass auch der aktualisierte Gleason-Score [25] eine interindividuelle Reproduzierbarkeit zwischen 45,7 und 70% aufweist [14, 43, 55], wird deutlich, auf welch „tönernen Füßen“ die Leitlinien-gerechte Indikationsstellung zur AS derzeit steht. Dem entsprechen die berichteten relativ hohen Raten von Patienten, die unter AS einen Progress erleiden: zwischen 30% innerhalb von 6,8 Jahren [34], 33% innerhalb von 23 Monaten [40] und 36% innerhalb von 6,4 Jahren [44].

So ist es verständlich, dass die Zahl der Autoren zunimmt, welche zusätzliche prognostische Marker fordern, um verlässlicher als der Gleason-Score alleine die individuelle Prognose eines Patienten mit Prostatakarzinom niedrigen Stadiums vorhersagen zu können [5, 6].

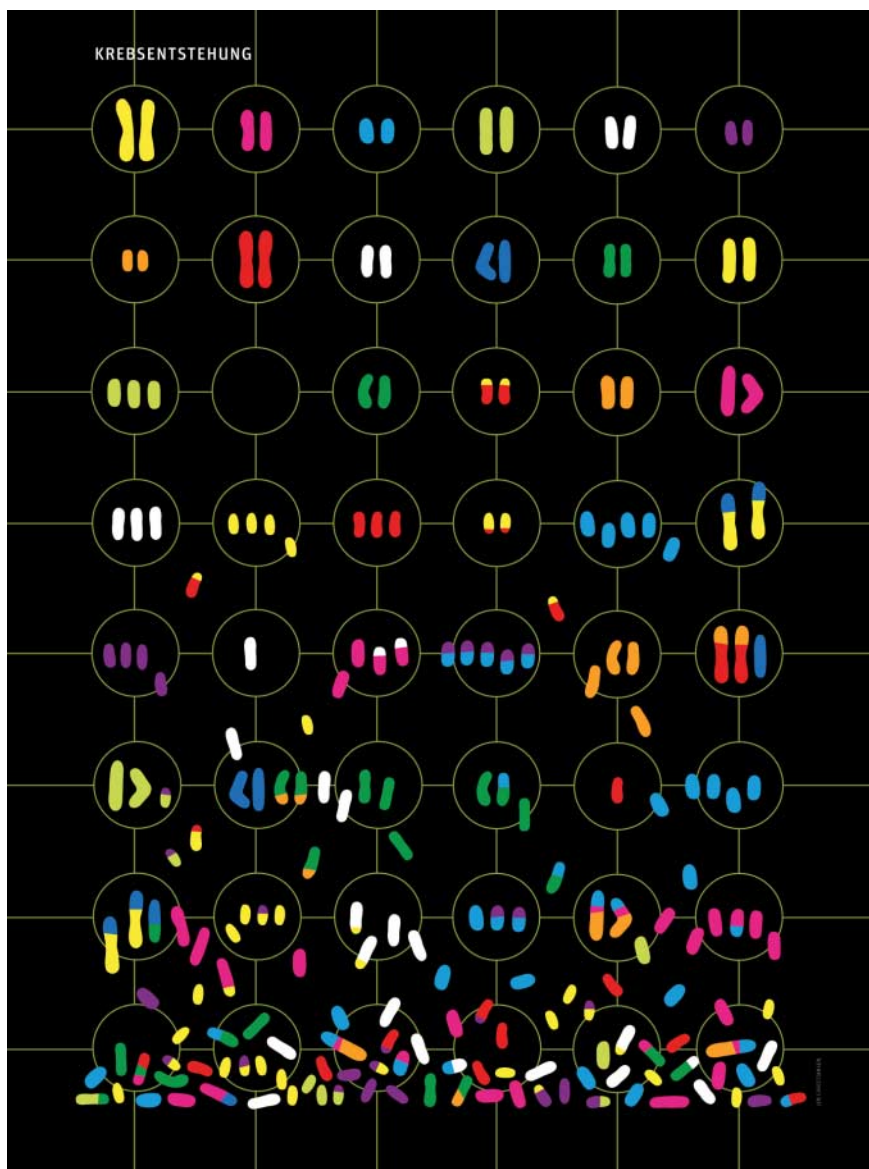


Abb. 1: Schematische Darstellung des Entstehens zunehmender chromosomaler Aneuploidie aus einem regulären diploiden Chromosomensatz normaler Zellen (erste zwei Zeilen) im Rahmen der Karzinogenese. Mit der Zeit (in der Grafik nach unten) nimmt die Zahl numerischer Chromosomen-Aberrationen und damit die Bösartigkeit des Tumors zu (aus: Duesberg P. Das Chaos der Chromosomen. Spektrum der Wissenschaft, 2007).

Grafik: © Jen Christiansen (<http://jenchristiansen.com>)

### Adjuvante prognostische Tests

Mehrere Reviews haben sich mit einer vergleichenden Evaluation solcher Indikatoren bzw. Methoden befasst [13, 25, 38, 41], darunter immunhistochemische, molekularbiologische und zytometrische. Keines der untersuchten Verfahren hat die Reviewer bisher so überzeugen können, dass sie ihm einen Evidenz-Level 1a zuerkennen. In allen Reviews taucht aber die prognostische DNA-Zytometrie auf,

die von allen bisher untersuchten Methoden den höchsten Grad der Empfehlung (Level II des College of American Pathologists [6, 16]) erreichte.

### Biologische Grundlagen der DNA-Malignitätsgradierung

Normale Zellen des Menschen haben (mit Ausnahme der Samen- und Eizellen) einen zweifachen Satz von 23, insgesamt also 46 Chromosomen (= euploid). Einen zahlen-



Typische DNA-Histogramme	Diagnose DNA-Grad vs. Gleason-Score	Prognose
<p>DNA-Histogramm [c] für 1931-10</p>	<p>peridiploide DNA-Verteilung</p> <p>DNA-Grad 1 (Typ A)</p> <p>entspricht etwa GS &lt;= 6</p>	<p>sehr gut</p> <p>aktive Überwachung bei Mikrokarzinomen</p> <p>Befundhäufigkeit in Stanzen: ca. 27% der Fälle</p>
<p>DNA-Histogramm [c] für 1548-10</p>	<p>peritetraploide DNA-Verteilung</p> <p>DNA-Grad 2 (Typ B)</p> <p>entspricht etwa GS 7</p>	<p>überwiegend gut</p> <p>für ältere Patienten wie bei Typ A</p> <p>Befundhäufigkeit in Stanzen: ca. 52% der Fälle</p>
<p>DNA-Histogramm [c] für 10247b-09</p>	<p>X-ploide DNA- Verteilung</p> <p>DNA-Grad 3 (Typ C)</p> <p>entspricht etwa GS 8</p>	<p>unbehandelt nicht mehr so gut</p> <p>Behandlung wie bei Prostatakarzinom mit Gleason &gt;= 8</p> <p>Befundhäufigkeit in Stanzen: ca. 11% der Fälle</p>
<p>DNA-Histogramm [c] für 3554-09</p>	<p>multiplote DNA-Verteilung</p> <p>DNA-Grad 4 (Typ D)</p> <p>entspricht etwa GS 9-10</p>	<p>unbehandelt nicht gut</p> <p>Behandlung wie bei Prostatakarzinom mit Gleason &gt;=9</p> <p>Befundhäufigkeit in Stanzen : ca. 10% der Fälle</p>

**Abb. 2:** Der zytogenetischen Tumorprogression entsprechende Abfolge unterschiedlicher DNA-Histogramme des Prostatakarzinoms zunehmender Malignität mit vergleichbaren Gleason-Scores, Prognose und Häufigkeit des Vorkommens in Stanzbiopsien.

mäßig falschen Chromosomensatz nennt man aneuploid. Die Entstehung von Krebszellen (Karzinogenese) wird von dem Mo-

lekularbiologen Peter Duesberg [20–23] als Kettenreaktion aufeinanderfolgender chromosomaler Aneuploidisierungen be-

schrieben (Abb. 1). Dabei kommt es meist zum Gewinn, gelegentlich aber auch zum Verlust von Chromosomen oder deren Bruchstücken. Zellen eines frühen Prostatakarzinoms weisen dementsprechend immer fehlerhafte Chromosomenzahlen auf [45].

Da Chromosomen überwiegend aus DNA bestehen, kann man fehlerhafte, aneuploide Chromosomensätze auch durch Messungen der DNA-Menge pro Zellkern feststellen. Das macht man mit der DNA-Zytometrie. Eine Ab- oder Zunahme der Zahl an Chromosomen oder von deren Teilen führt zu einer Ab- oder Zunahme der Menge an DNA in den Tumorzellkernen, die man mikroskopisch messen kann. Fehlerhafte, aneuploide Chromosomensätze und damit fehlerhafte DNA-Gehalte in ganzen Zellklonen (DNA-Aneuploidie) kommen nur in Krebszellen vor. Die Mitelman database des NHI in Bethesda, USA, führt Karyogramme von ca. 63.000 verschiedenen menschlichen Tumoren auf, die alle chromosomal aneuploid sind [39].

Der Nachweis chromosomaler Aneuploidie und der mit ihr einhergehenden Mengenveränderung (DNA-Aneuploidie) gilt international als Marker für das Vorliegen von Tumorzellen [10, 30]. Mit der DNA-Zytometrie misst man sowohl das Ausmaß der DNA-Abweichungen von der Norm (DNA-Aneuploidie) als auch deren Variabilität (DNA-Multiploidie).

Mit der Zeit bzw. zunehmender Zahl von Zellteilungen kann es im Rahmen der sog. „zytogenetischen Tumorprogression“ zu einem Anstieg des Ausmaßes chromosomaler und dementsprechend von DNA-Aneuploidie kommen (Abb. 1 und Abb. 2; [3, 8, 23, 35, 52]).

Ein wenig bösartiger Krebs zeigt in fast allen Zellen noch relativ geringe Chromosomen-Aberrationen und damit fast normale DNA-Gehalte (Abb. 1). Man nennt dies „peridiploid“ (DNA-Grad 1 bzw. Typ A, Abb. 2), weil der normale Chromosomensatz noch annähernd diploid ist. Ein besonders bösartiges Prostatakarzinom weist dagegen viele unterschiedliche, stark voneinander abweichende Chromosomensätze und damit hohe und stark schwankende DNA-Gehalte seiner Zellkerne auf (x-ploid, DNA-Grad 3 bzw. Typ C und mul-

tiploid, DNA-Grad 4 bzw. Typ D). Dazwischen gibt es die „peritetraploide“ (DNA-Grad 2 bzw. Typ B), die immer noch einer relativ guten Prognose entspricht, und die „x-ploide“ Verteilung (DNA-Grad 3 bzw. Typ C, Abb.2).

Von Bedeutung bei der Einschätzung des Malignitätsgrades eines Tumors ist auch seine Wachstumsrate (bzw. die Wachstumsgeschwindigkeit). Je schneller ein Krebs wächst, umso bösartiger ist er. Als Maß für die Wachstumsgeschwindigkeit wird in der Pathologie oft der Anteil in Teilung befindlicher Zellen verwendet, die sogenannte Proliferationsfraktion. Diese kann bei peridiploiden Tumoren (DNA-Grad 1 bzw. Typ A) ebenfalls mit der DNA-Zytometrie bestimmt werden. Ist sie niedrig und beträgt z.B. weniger als 5%, so ist die Wahrscheinlichkeit, in den folgenden 15 Jahren unbehandelt einen Progress zu erleiden, sehr gering [2, 54].

## Untersuchungsmaterialien

Die prognostische DNA-Zytometrie für das Prostatakarzinom kann an allen Gewebeproben durchgeführt werden, und zwar entweder an Stanzbiopsien oder Operationspräparaten (transurethrale Resektate oder radikale Prostatektomien). Aus fixierten, in Paraffin eingebetteten und archivierten Stanzbiopsien sowie Operationspräparaten der Prostata lassen sich noch nach vielen Jahren Zellkerne für die DNA-Zytometrie gewinnen. Dazu werden gezielt Krebsherde aus dem eingebetteten Gewebe entfernt und daraus mit Enzymen Suspensionen reiner Zellkerne gewonnen. Alle mikroskopisch nachweisbaren Krebsherde sollten DNA-zytometrisch untersucht werden, zumindest eine repräsentative Auswahl, die der DNA-messende Pathologe selbst treffen muss. An den häufig nur wenige Millimeter kleinen Tumorerden lässt sich meist noch eine DNA-Bildzytometrie durchführen.

## Technik der DNA-Zytometrie

Die Messung der DNA-Menge pro Zellkern erfolgt mittels digitaler Bildanalyse an einem Mikroskop unter Kontrolle eines erfahrenen Pathologen (Abb.3). Nach spe-

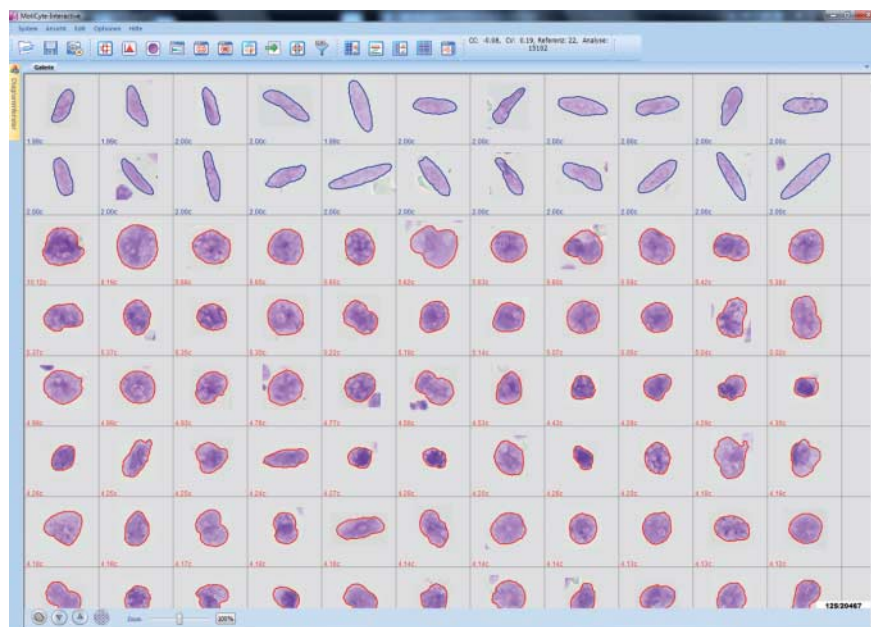


Abb. 3: Bildgalerie eines DNA-Zytoautomaten mit 22 digital klassifizierten Kernen von Fibroblasten und 66 eines Prostatakarzinoms DNA-Grad 4 (multiploid).

zifischer Anfärbung der DNA wird der Farbstoffgehalt in mindestens 30 gesunden internen Referenzzellen und Hunderten von Tumorzellkernen gemessen. Dies geschieht an Bildern einer Videokamera mit einem digitalen Bildanalyse-System [27].

## Prognostische Interpretation

In DNA-Histogrammen wird die Häufigkeit des Vorkommens (Ordinate, n) bestimmter Zellkern-DNA-Gehalte (Abszisse, c) grafisch dargestellt (Abb.2). Ein Häufigkeitsgipfel der DNA-Verteilung im normalen, peridiploiden Bereich (2c) entspricht dem DNA-Malignitätsgrad 1 bzw. Typ A mit einer sehr guten Prognose. Ein Häufigkeitsgipfel im verdoppelten, peritetraploiden Bereich entspricht dem DNA-Malignitätsgrad 2 bzw. Typ B mit einer noch relativ guten Prognose. Ein Häufigkeitsgipfel außerhalb der peridiploiden und peritetraploiden Bereiche (x-ploid) entspricht dem DNA-Malignitätsgrad 3 bzw. Typ C. Wenn ein Mikrokarzinom der Prostata eine solche oder noch bösartigere DNA-Verteilung zeigt, ist in der Regel eine radikale Prostatektomie oder eine Strahlentherapie angezeigt. Mehrere Häufigkeitsgipfel der DNA-Verteilung (multiploid) entsprechen DNA-Malignitätsgrad 4 bzw.

Typ D (Abb.2) und unbehandelt einer schlechten Prognose [2, 28, 46, 53].

## Reproduzierbarkeit

Prognostische Interpretationen derselben 103 bzw. 456 DNA-Histogramme durch zwei verschiedene Pathologen ergaben eine Übereinstimmung der Gradierung von 93% bzw. 90% [24, 51].

## Korrelation Gleason-Score mit DNA-Malignitätsgrad

Der DNA-Malignitätsgrad korreliert nur wenig mit dem Gleason-Score (GS). Darin drückt sich die Tatsache aus, dass er diesem prognostische Information hinzufügen kann. Zwölf Studien des Evidenz-Niveaus 2b haben für verschiedene Therapien belegt, dass die DNA-Zytometrie dem GS signifikant prognostische Information hinzufügen kann: acht nach radikaler Prostatektomie (RPS) [4, 7, 11, 19, 46, 48, 50, 58], zwei nach hormoneller Therapie [36], eine unter AS [12] und eine nach Brachytherapie [33].

Vier Level-1b-Studien belegen, dass die DNA-Zytometrie ein Organ überschreitendes Wachstum signifikant besser vorhersagen kann als der GS alleine [29, 32, 37, 46].

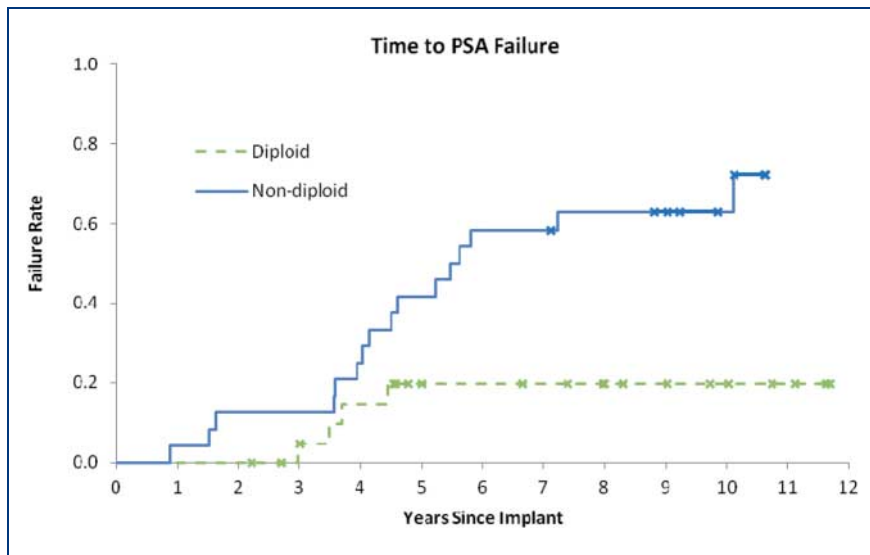


Abb. 4: Auftreten eines PSA-Progresses als frühes Zeichen einer Metastasierung oder eines Rezidivs bei Patienten mit DNA-diploiden und non-diploiden Prostatakarzinomen nach Brachytherapie. Gleiche Verteilung von Gleason-Scores in beiden Gruppen (aus: [33]).

## Prognostische Validität

Diese ist getrennt für verschiedene Therapieformen untersucht worden:

Sechs Level 2b-Studien belegen multivariat eine signifikante Korrelation der DNA-Malignitätsgrade mit dem rezidivfreien Intervall nach RPE (Pretorius et al., 2009: Hazard-Ratio = HR 2,64 [46]; Bantis et al., 2005: HR 1,14 [7]; Deliveliotis et al., 2003: HR 5,21 [19]; Nativ et al., 1989: Odds Ratio = OR 4,48 [42]; Blute et al., 1989: OR 17,0 [11]; Winkler et al., 1988: OR 16,8 [58]). Zwei Studien (Amling et al., 1999: OR 8,29 [4]; Centeno et al., 1994: OR 19,8 [15]) fanden dasselbe nach externer Bestrahlung.

Eine Level-1b-Studie [1] und vier Level-2b-Studien [26, 33, 48, 49] belegen ebenfalls eine signifikante Korrelation der DNA-Ploidie mit dem Auftreten eines lokalen Progresses oder eines Rezidivs sowohl nach Aktiver Überwachung als auch nach Prostatektomie, Bestrahlung oder hormoneller Therapie. Keyes et al. (2013) konnten mit der DNA-Zytometrie das Auftreten von Mikrometastasen nach Brachytherapie mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhersagen, was der Gleason-Score nicht leistete (Abb.4 [33]). Auch zwei Level-2b-Studien belegen eine signifikante Korrelation der DNA-Ploidie mit dem Auftreten von Lymphknoten- und Knochenmetasta-

sen nach RPE [48, 58], eine Level-2b-Studie unter Hormontherapie [56].

Eine Level-1b- (Adolfson et al., 1990: RR 1,89 [1]) und drei Level-2b-Studien (Borre et al., 1998: OR 3,11 [12]; Vesalainen et al., 1994: HR 5,64 [56]; Tribukait, 2006: OR 13,82 [54]) belegen multivariat, dass die DNA-Ploidie dem histologischen oder zytologischen Grading des Prostatakarzinoms bei Patienten unter Aktiver Überwachung hinsichtlich der tumorspezifischen Überlebenszeit und der Nicht-Progression prognostische Information zufügen kann.

## Therapeutische Konsequenzen

Patienten, die trotz erfüllter Eingangskriterien der S3-Leitlinien für eine Aktive Überwachung ein nicht diploides Karzinom der Prostata aufweisen, sollten einer Therapie mit primär kurativem Ansatz zugeführt werden. Patienten mit diploider und u.U. peritraploider DNA-Verteilung können sich beruhigter auf diese Strategie einlassen als aufgrund des GS 6 und 7a alleine. Unter bestimmten Voraussetzungen können auch Patienten mit peritraploider DNA-Verteilung ihres Prostatakarzinoms von der AS-Strategie profitieren. Patienten mit nicht DNA-diploiden Karzinomen der Prostata der Stadien T1 und T2 haben, unabhängig vom GS, trotz Bra-

chytherapie ein Risiko von 70%, innerhalb von 10 Jahren Metastasen zu entwickeln und sollten daher eher radikal prostatektomiert oder extern unter Einbeziehung der regionären Lymphknoten bestrahlt werden [33].

## Qualifizierte Institute

Eine Liste der derzeit diagnostische bzw. prognostische DNA-Zytometrie anbietenden Institute für Pathologie findet sich unter <http://prostata-shg-bretten.de/Aktuelles/Referenzpathologen.pdf>.

**Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass keine finanziellen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag bestehen.

### online:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1357566>

### Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Alfred Böcking  
Em. Direktor des Instituts für  
Cytopathologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Institut für Pathologie am Krankenhaus  
Düren  
Roonstraße 30  
52309 Düren  
E-Mail: [alfred.boecking@web.de](mailto:alfred.boecking@web.de)

Josef Dietz  
Stellv. Vorsitzender des Landesverbandes  
Baden-Württemberg im Bundesverband  
Prostatakrebs Selbsthilfe  
Max-Reger-Straße 10  
75015 Bretten  
E-Mail: [info@prostata-shg.de](mailto:info@prostata-shg.de)

### Literatur

- [1] Adolfsson J, Rönström L, Hedlund PO, et al. The prognostic value of modal deoxyribonucleic acid in low grade, low stage untreated prostate cancer. *J Urol* 1990; 144: 1404–1407
- [2] Ahlgren G, Lindholm K, Falkmer U, Abrahamson PA. DNA-cytometric proliferation index improves the value of the DNA-pattern as a prognosticating tool in patients with carcinoma of the prostate. *Urol* 1997; 50(3): 379–384

- [3] Alcaraz A, Takahashi S, Brown JA, et al. An-euploidy and aneusomy of chromosome 7 detected by fluorescence in situ hybridization are markers of poor prognosis in prostate cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 3998–4002
- [4] Amling CL, Lerner SE, Martin SL, et al. Deoxiribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen predict outcome following salvage prostatectomy for radiation refractory prostate cancer. *J Urol* 1999; 161: 857–863
- [5] Bangma, CH, Roemeling S, Schröder FH. Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer. *World J Urol* 2007; 25: 3–9
- [6] Bangma CH, Bul M, van der Kwaast TH et al. Active surveillance for low risk prostate cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2012, <https://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.07.005>
- [7] Bantis A, Gonidi M, Athanassiadis P, et al. Prognostic value of DNA-analysis of prostate adenocarcinoma: Correlation to clinicopathologic predictors. *J Exper Clin Cancer Res* 2005; 24(2): 273–278
- [8] Baretton GB, Valina C, Schneidenbanger TVK, et al. Interphase cytogenetic analysis of prostatic carcinoma by use of nonisotopic in situ hybridization. *Cancer Res* 1994; 54: 4472–4480
- [9] Böcking A, Giroud F, Reith A. Consensus report of the ESACP task force on standardization of diagnostic DNA image cytometry. *Analyt Cell Pathol* 1995; 8: 67–74
- [10] Böcking A, Tils M, Biesterfeld S. DNA-cytometric grading the malignancy of cancer. Review of the literature. Submitted for publication in: *Pathology Discovery*, October 2013
- [11] Blute ML, Nativ O, Zincke H, et al. Pattern of failure after radical retropubic prostatectomy for clinically and pathologically localized adenocarcinoma of the prostate: influence of tumor deoxiribonucleic acid ploidy. *J Urol* 1989;142: 1262–1265
- [12] Borre BM, Hoyer M, Nerstrom B, Overgaard J. DNA-ploidy and survival of patients with clinically localized prostate cancer treated without intent to cure. *Prostate* 1998; 36(4): 244–249
- [13] Buhmeida A, Pyrhönen S, Laato M, Collan Y. Prognostic factors in prostate cancer, *Diagn Pathol* 2006; 1:4, [www.diagnosticpathology.org/content/1/1/4](http://www.diagnosticpathology.org/content/1/1/4). Doi:10.1186/1746–1596–1-4
- [14] Burchardt M, Engers R, Müller M, et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading: evaluation using prostate cancer tissue microarrays. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 1071–1078
- [15] Centeno BA, Zietman AL, Shipley WU, et al. Flow cytometric analysis of DNA ploidy, percent S-phase fraction, and total proliferative fraction as prognostic indicators of local control and survival following radiation therapy for prostate carcinoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1994; 2: 309–315
- [16] Chakravanti A, Zhai GG. Molecular and genetic prognostic factors of prostate cancer. *World J Urol* 2003; 21: 265–274
- [17] Czeloth K, Albers P. „Active surveillance“ des lokalisierten Prostatakarzinoms. *Onkologe* 2007; 13: 691–700
- [18] Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms 2011; Version 2.0
- [19] Deliveliotis C, Skolarikos A, Karayannis A, et al. The prognostic value of p53 and DNA ploidy following radical prostatectomy. *World J Urol* 2003; 21: 171–176
- [20] Duesberg P. Das Chaos in den Chromosomen. *Spektrum der Wissenschaft* 2007; Oct: 54–64
- [21] Duesberg P, Mandrioli D, McCormack A, Nicholson M. Is carcinogenesis a form of speciation? *Cell Cycle* 2011; 10(13): 2100–2114
- [22] Duesberg P, Iacobuzio-Donahue C, Brosnan JA, et al. Origin of metastases. Subspecies of cancers generated by intrinsic karyotypic variations. *Cell Cycle* 2012; 11(6): 1151–1166
- [23] Duesberg P, McCormack A. Immortality of cancers. A consequence of inherent karyotypic variations and selections for autonomy. *Cell Cycle* 2013, 12(5): 783–802
- [24] Engelhard M. Kinetiken des Prostata Spezifischen Antigens als Indikationsstellung zur Prostatastanzbiopsie. [Med. Diss.] Düsseldorf: Universität Düsseldorf; 2013
- [25] Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibot L, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Sand J Urol Nephrol Suppl* 2005; 216: 34–63
- [26] Eskelinen M, Lipponen P, Majajuro R, et al. DNA ploidy, S phase fraction and G2 fraction as prognostic determinants in prostatic adenocarcinoma. *Eur Urol* 1991; 20: 62–66
- [27] Friedrich D, Chen J, Zhang Y, Demin C, Yuan L, Berynskyy L, Biesterfeld S, Aach T, Böcking A. Identification of Prostate Cancer Cell Nuclei for DNA-Grading of Malignancy. In: Tolxdorff T, et al., eds. *Bildverarbeitung für die Medizin* 2012. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012: 334–339
- [28] Forsslund G, Nilsson B, Zetterberg A. Near tetraploid prostate carcinoma – Methodologic and prognostic aspects. *Cancer* 1996; 78(8): 1748–1755
- [29] Frankfurt OS, Chin JL, Englander LS, et al. Relationship between DNA ploidy, glandular differentiation, and tumor spread in human prostate cancer. *Cancer Res* 1985; 45: 1418–1423
- [30] Haroske G, Baak JPA, Danielsen H, et al. Fourth updated ESACP consensus report on diagnostic DNA image cytometry. *Anal Cell Pathol* 2001; 23: 89–95
- [31] HAROW-Zwischenbericht 2011 der Stiftung Männergesundheit. Berlin: Clinische Studien Gesellschaft mbH; 2011
- [32] Isharwal S, Miller MC, Epstein JI, et al. DNA ploidy as surrogate for biopsy Gleason score for preoperative organ versus nonorgan-confined prostate cancer prediction. *Urol* 2009; 73(5): 1092–1097
- [33] Keyes M, MacAulay C, Hayes M, et al. DNA ploidy measured on archived pre-treatment biopsy material may correlate with PSA recurrence after prostate brachytherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2013; 86(5): 829–34
- [34] Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 126–131
- [35] Matsuyama H, Pan Y, Oba K, et al. The role of chromosome 8p22 detection for predicting progression and pathologic staging in prostate Cancer. *Aktuelle Urol* 2003; 34(49): 247–249
- [36] Martínez Jabaloyas JM, Jiménez-Sánchez A, Ruiz Cerdá JL, et al. Valor pronóstico de la ploidía del ADN y la morfometría nuclear en el cáncer de próstata metastásico. *Act Urol Espa* 2004; 28(4): 298–307
- [37] Milcent S, Lorenzato M, Enaschescu D, et al. La ploïdie cellulaire: facteur prédictif de cancer de prostate localement avancé. *Progr Urol* 2007; 17: 819–823
- [38] Miller GJ, Brawer MK, Sakr WA, et al. Prostate cancer: serum and tissue markers. *Rev Urol* 2001; 3: 11–19
- [39] Mitelman database, 2011: <http://library.uthssca.edu/2011/10/mitelman-database-of-chromosomal-aberrations-in-cancer/>
- [40] Mohler JL, Williams BT, Freeman JA. Expectant management as an option for men with stage T1c prostate cancer: a preliminary study. *World J Urol* 1997; 15: 364–68
- [41] Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, et al. Prostate carcinoma II: prognostic factors in prostate needle biopsies. *Brit J Urol Int* 2006; 97: 492–497
- [42] Nativ O, Winkler HZ, Raz Y, et al. Stage C prostatic adenocarcinoma: Flow cytometric nuclear DNA ploidy analysis. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 911–919
- [43] Netto GJ, Eisenberger M, Epstein JI. Interobserver variability in histologic evaluation of radical prostatectomy between central and local pathologists: Findings of TAY 3501 multinational clinical trial. *J Urol* 2011; 77: 1155–1160
- [44] Otabi M, Ross P et al. Role of repeated biopsy of the prostate in predicting disease progression in patients with prostate cancer on active surveillance. *Cancer* 2008; 113: 286–292



- [45] Philips JL, Hayward SW, Wang Y, et al. The consequences of chromosomal aneuploidy on gene expression in a cell line model for prostate carcinogenesis. *Cancer Res* 2001; 61(8): 8143–8149
- [46] Pretorius ME, Waehre H, Abeler VM, et al. Large scale genomic instability as an additive prognostic marker in early prostate cancer. *Cell Oncol* 2009; 31: 251–259
- [47] Roemeling S, Roobol MJ, de Vries S, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA-doubling time and outcome. *Eur Urol* 2007; 51: 1244–1251
- [48] Ross JS, Figge H, Bui HX, et al. Prediction of pathologic stage and postprostatectomy disease recurrence by DNA ploidy analysis of initial needle biopsy specimens of prostate cancer. *Cancer* 1994; 74(10): 2811–2818
- [49] Ross JS, Sheehan CE, Ambros RA, et al. Needle biopsy DNA ploidy status predicts grade shifting in prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(3): 296–301
- [50] Stephenson RA, James BC, Gay H, et al. Flow cytometry of prostate cancer: Relationship of DNA content to survival. *Cancer Res* 1987; 47: 2504–2507
- [51] Tils M. Häufigkeit von DNA-Ploidiemustern in Stanzbiopsien vom Prostatakarzinom. [Med. Diss.] Düsseldorf: Universität Düsseldorf; 2013
- [52] Tribukait B. DNA-Flow-cytometry in carcinoma of the prostate for diagnosis, prognosis and study of tumor biology. *Acta Oncol* 1991; 30:187–193
- [53] Tribukait B. Nuclear deoxyribonucleic acid determination in patients with prostate carcinomas: Clinical research and application. *Europ Urol* 1993; 23(2): 64–76

## Summary

Subjective Gleason-Score does not assess the prognosis of prostate cancer patients with sufficient accuracy to make serious decisions on therapeutic strategies dependent from it. In cancer cells the degree and variability of chromosomal aberrations (aneuploidy) often increases due to chromosomal instability. This is accompanied by increasing malignancy. The degree of DNA-aneuploidy as an objective measure of the malignant potential of individual cancers can be assessed by measuring the DNA-content in hundreds to thousands of cancer cells from existing biopsies. Low-risk cancers of the prostate reveal nuclear DNA-contents that cannot be differentiated from those of normal diploid cells. Patients who according to current S3-guidelines are suitable for the Active Surveillance strategy and who reveal such prognostical favourable diploid DNA-distributions, can more confidently rely on this strategy than based on a Gleason-Score  $\leq 6$  alone. Patients with prostate cancer of higher DNA-grades of malignancy instead should be recommended for an immediate curative therapy, as their risk of tumor-progression otherwise is too high.

**Keywords:** Prostate cancer, prognosis, Gleason-score, DNA-cytometry, Active Surveillance, DNA-Grading

- [54] Tribukait B. Klinische Bedeutung der DNA-Durchflusszytometrie beim Prostatakarzinom. In: Samsel W, Böcking A, eds. Prognostische und therapeutische Bedeutung der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Bd. 41. St. Augustin: Asgard; 115–133
- [55] Veloso SG, Lima MF, Salles PG, et al. Interobserver agreement of Gleason score and modified Gleason score in needle biopsy and in surgical specimen of prostate cancer. *Clin Urol* 2007; 33(5): 639–651
- [56] Vesalainen S, Nordling S, Lipponen P, et al. Progression and survival in prostatic adenocarcinoma: a comparison of clinical stage, Gleason grade, S-phase fraction and DNA ploidy. *Brit J Cancer* 1994; 70: 309–314
- [57] Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(9): 605–613
- [58] Winkler HZ, Rainwater LM, Myers RP, et al. Stage D1 prostatic adenocarcinoma: Significance of nuclear DNA ploidy patterns studied by flow cytometry. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 103–112

## IMPRESSUM

**Verlag**  
Karl F. Haug Verlag in  
MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG  
Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart

**Anzeigenleitung**  
Markus Stehle (v.i.S.d.P.)  
Tel. (0711) 8931-734, Fax (0711) 8931-705  
markus.stehle@medizinverlage.de

**Layout und Satz**  
inmedialo UG, 68723 Plankstadt  
© MVS Medizinverlage Stuttgart  
GmbH & Co. KG, 2013

**Titelfoto**  
© iStockphoto