

# Bestimmung der Bösartigkeit von Prostatakarzinomen mit prognostischer DNA-Zytometrie

## Was leistet die DNA-Zytometrie?

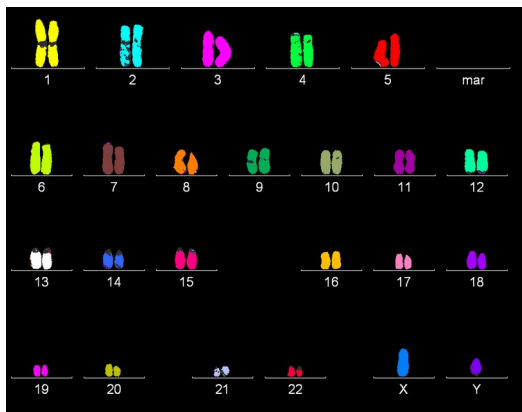
Sie bietet ein objektiveres, reproduzierbareres und sichereres Maß für die Bösartigkeit eines individuellen Prostatakarzinoms als der an Gewebeproben bestimmte Gleason-Score alleine und kann damit wesentlich zur Entscheidung für oder gegen eine Strategie der Aktiven Überwachung beitragen.

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

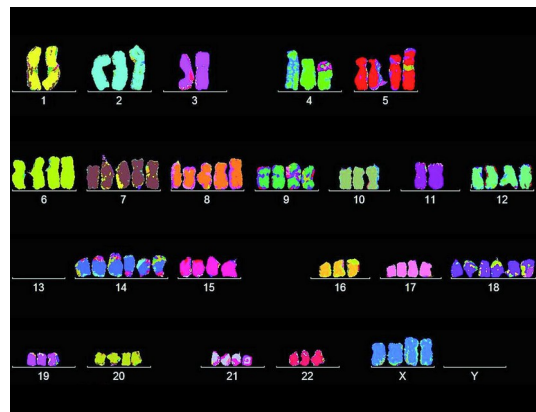
Dabei wird der Gehalt an Erbsubstanz (Desoxyribonukleinsäure, DNA) in hunderten oder mehreren tausenden von Zellkernen gemessen. Die Zunahme der DNA-Menge pro Zellkern und ihre Unterschiedlichkeit liefern im Vergleich zum Gleason-Score ein verlässlicheres Maß für die Bösartigkeit der untersuchten Krebszellen.

## Biologische Grundlage der DNA-Zytometrie

Karzinome sind umso bösartiger, je stärker die Zahl von Chromosomen in ihren Zellkernen (normal = 46) von derjenigen normaler Kerne abweicht und je unterschiedlicher sie innerhalb eines Tumors sind. Da Chromosomen im Wesentlichen aus der Erbsubstanz DNA bestehen, lässt sich deren zahlenmäßige Abweichung vom Normalen auch durch Messung des DNA-Gehaltes von hunderten bis tausenden von Krebszellkernen ermitteln. Prostatakarzinome, deren Zellkern-DNA-Gehalte sich nicht messbar von dem gesunder Zellen unterscheidet, wachsen in der Regel sehr langsam und bedrohen das Leben ihrer Träger zunächst nicht.



46 Chromosomen einer normalen Zelle

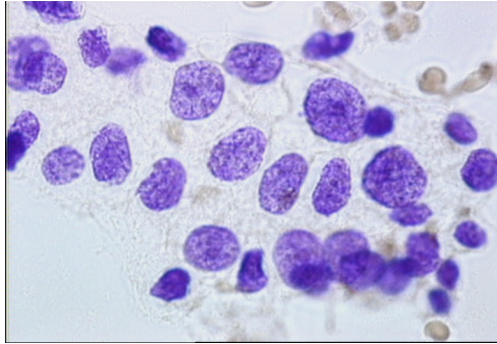


Falscher Chromosomensatz einer Krebszelle

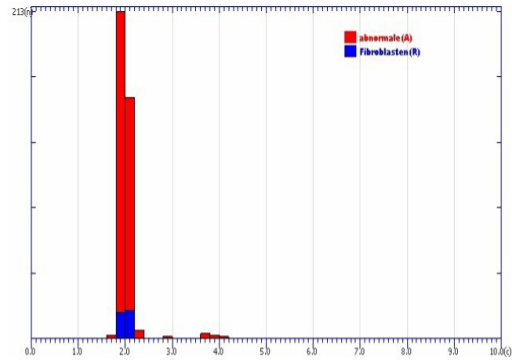
## Wie funktioniert die DNA-Zytometrie?

Aus den in Paraffin eingebetteten Biopsie-Gewebe werden alle Krebsherde gezielt heraus gelöst und deren Zellkerne durch Enzyme isoliert. In den auf Glasobjektträger aufgetragenen Kernen wird ihre Erbsubstanz DNA spezifisch angefärbt und mikroskop-photometrisch gemessen.

Durch Ermittlung der Farbstoffmenge in hunderten bis tausenden von Krebs-Zellkernen in einem speziellen Mikroskop und Kalibration (Eichung) mit gesunden Zellen des Bindegewebes erhält man deren individuelle DNA-Mengen. Die grafische Darstellung der Ergebnisse nennt man DNA-Histogramm (Abbildung).



Gefärbte Kerne von Krebszellen



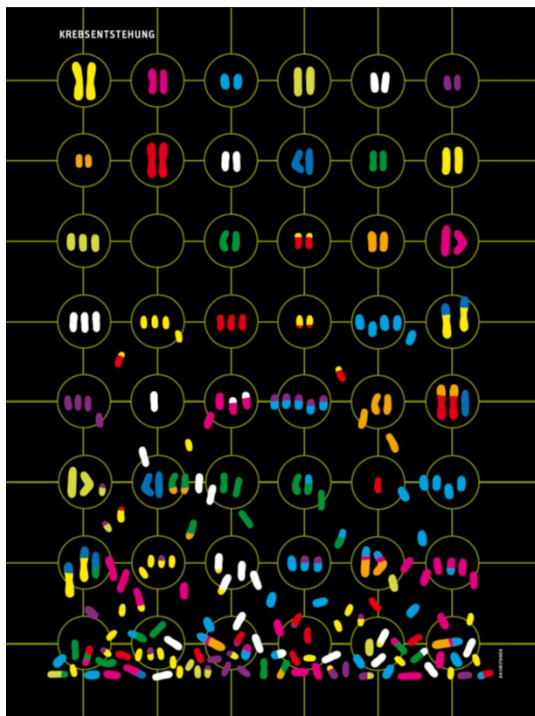
Histogramm eines wenig aggressiven Prostatakrebses mit normalen DNA-Gehalten.  
Rot: Krebszellen, blau: gesunde Bindegewebszellen.

### Welches Untersuchungsmaterial wird benötigt?

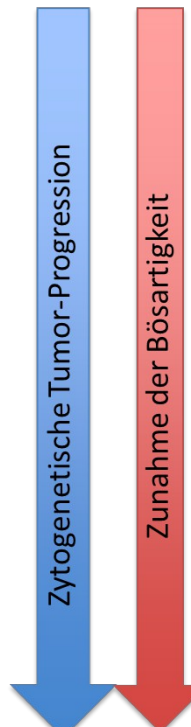
Neues Untersuchungsmaterial wird in der Regel nicht benötigt. Diejenigen Stanzbiopsien aus der Prostata, welche Krebsgewebe enthielten, können dazu verwendet werden. Sie sind bei den die Gewebediagnostik durchführenden Instituten für Pathologie für zehn Jahre archiviert.

### Was ist das Ergebnis der DNA-Zytometrie?

Man unterscheidet vier DNA-Malignitätsgrade. Patienten mit einem lokal begrenzten Karzinom der Prostata des prognostisch günstigsten DNA-Malignitäts-Grades 1 (diploid) zeigen auch ohne aktive Behandlung eine von gesunden Gleichaltrigen nicht zu unterscheidende Lebenserwartung.



Typische DNA-Histogramme	Diagnose DNA-Grad vs. Gleason-Score	Prognose
DNA-Histogramm (x) (Er: 3031-09) 	Peridiploide DNA-Verteilung DNA-Grad 1 (Typ A) entspricht etwa GS $\leq 6$ (3 + 3 = 6)	Sehr gut Aktive Überwachung bei Mikrokarzinomen Befund-Häufigkeit in Stanzsen: ca. 27% der Fälle
DNA-Histogramm (y) (Er: 3168-09) 	Peritetraploide DNA-Verteilung DNA-Grad 2 (Typ B) entspricht etwa GS 7 (3 + 4 = 7a)	Überwiegend gut Für ältere Patienten wie bei Typ A Befund-Häufigkeit in Stanzsen: ca. 52% der Fälle
DNA-Histogramm (z) (Er: 302478-09) 	X-ploide DNA-Verteilung DNA-Grad 3 (Typ C) entspricht etwa GS 7 (4 + 3 = 7b)	Unbehandelt nicht mehr so gut Behandlung wie bei Prostata-Karzinom mit Gleason $\geq 8$ Befund-Häufigkeit in Stanzsen: ca. 11% der Fälle
DNA-Histogramm (x) (Er: 3024-09) 	Multiploide DNA-Verteilung DNA-Grad 4 (Typ C) entspricht etwa GS 8 - 10	Unbehandelt nicht gut Behandlung wie bei Prostata-Karzinom mit Gleason $\geq 8$ Befund-Häufigkeit in Stanzsen: ca. 10% der Fälle



Aus der Häufigkeits-Verteilung der Zellkern-DNA-Gehalte schließt man auf Ausmaß und Variabilität chromosomaler Aneuploidie als Maß für die Bösartigkeit der Tumorzellen.

Die zugehörigen DNA-Histogramme bilden die resultierende Unterschiedlichkeit der Zellkern-DNA-Gehalte ab. Diese wird durch die DNA-Grade 1-4 objektiv erfasst, denen eine unterschiedliche Prognose zukommt.

### **Welche therapeutische Konsequenzen kann eine DNA-Zytometrie haben?**

Sofern ein Patient die in den aktuellen S3-Leitlinien Prostatakarzinom genannten Eingangskriterien für eine Strategie der Aktiven Überwachung (AS) erfüllt und sich in seinem Tumor nur ein DNA-Malignitätsgrad 1 findet, ist das Risiko einer Tumorprogression deutlich geringer als 30%. Insofern kann er sich beruhigt dieser Form der Überwachung seines Tumors anvertrauen.

Erfüllt ein Patient mit lokal begrenztem Prostatakarzinom zwar die Eingangskriterien für eine AS-Strategie, zeigt aber einen höheren DNA-Malignitätsgrad, ist daher eher zu einer aktiven Therapie zu raten.

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

Er muss seinen behandelnden Urologen oder Hausarzt um eine Überweisung zur „Prognostischen DNA-Bildzytometrie“ bitten. Diese wird an den Pathologen geschickt, der die Biopsien zunächst beurteilt hat. Entweder führt dieser die Untersuchung selbst durch, oder er sendet die Krebsgewebe enthaltenden Biopsien an einen dafür spezialisierten Kollegen.

### **Wer zahlt die DNA-Zytometrie?**

Sie ist für wenige hundert Zellkerne eine Kassenleistung (EBM 19330). Wird eine repräsentativere Messung meist mehrerer tausend, bzw. aller in einem Präparat vorhandener Tumorzellen gewünscht, kann vom Patienten eine Kostenübernahme bei seiner Krankenkasse oder eine IGeL-Leistung für eine DNA-Karyometrie beantragt werden. Der Preis dafür ist abhängig vom Aufwand und beträgt ca. 152,94 bis 450,00 Euro.

### **Herausgeber**

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

Josef Dietz, stellv. Vorstand im  
Landesverband Baden-Württemberg  
Arbeitskreis: Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom  
im Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe  
E-Mail: info@prostata-shg-bretten.de

### **Literatur**

Prognostische DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom  
Alfred Böcking, Josef Dietz  
Deutsche Zeitschrift für Onkologie 12/2013; 45(04):144-151.  
DOI:10.1055/s-0033-1357566

DNA-cytometric grading of prostate cancer. Systematic review with descriptive data analysis.  
Böcking, A., Tils, M. Schramm, M., Dietz, J., Biesterfeld, S.  
Pathology Discovery, ISSN 2052-7896, Volume 2, Article 7, 1—20

Hintergrundinformationen zur DNA-Zytometrie: [www.prostata-shg.de/link/i](http://www.prostata-shg.de/link/i)