

# Die DNA-Zytometrie zur Aggressivitätsbestimmung bei Prostatakrebs

## 1. 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. Mengenveränderungen der DNA lassen nicht nur tumorös 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.

## 2. 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-Zytometrie 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).

### **3. 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.

### **4. 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).

### **5. 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).

### **6. 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, Bocking 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.