Untersuchung zum **DNA-Gehalt** von Ovarialtumoren: Korrelation zu etablierten Prognoseparametern Und zum klinischen Verlauf

P.		Kristen
H.		Kaesemann
M.		Dostert
H.		Caffier

Univers.-Frauenklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. K.-H. Wulf)

Dr. P. Kristen, Univers.-Frauenklinik, **Josef-Schneider-Straße 4**, D-97080 Würzburg

Seit 1989 werden an der Universitäts-Frauenklinik in Würzburg im Rahmen einer prospektiven Studie Ovarialtumoren mit Hilfe der Image-Zytometrie auf ihren DNA-Gehalt untersucht.

Methodik

Bei der Image-Zytometrie wird der DNA-Gehalt am zytologi-schen Abklatschpräparat bestimmt. Zum Einsatz kommt hierbei der CAS-100 der Fa. Beckton-Dickinson. Zentraleinheit dieses Gerätes ist ein modifiziertes Leitz-Mikroskop mit digitalisierter Kamera zur Messung der Färbeintensität und damit des quantitativen DNA-Ge-haltes der nach Feulgen gefärbten Zellkerne [1].

Zur Klassifikation der erstellten DNA-Histogramme wird die AUER-Klassifikation herangezogen. Diese sieht eine Unterteilung in 4 Typen vor. Typ 1 zeigt einen singulären Peak im diploiden Be-reich, Typ 2 einen zusätzlichen im tetraploiden Bereich. Diese bei-den Typen entsprechen definitionsgemäß euploiden Tumoren. Typ 3 und Typ 4 der Auereinteilung zeigen DNA-Verteilungen völlig außerhalb des diploiden und tetraploiden Bereichs, sie sind als aneuploide Tumoren zu klassifizieren [2].

Ergebnisse

Bisher liegen die Ergebnisse von 50 Tumoren vor, wobei es sich in 40 Fällen um Malignome handelt, 10 Patientinnen hatten benigne Veränderungen der Ovarien.

Die mittlere Altersverteilung der Patientinnen mit benignen Tumoren beträgt 57,9 Jahre (26–83), bei den Malignomen lag sie bei 60,2 Jahren (33–80).

Bezüglich der FIGO-Einteilung fanden sich bei den Malignomen folgende Verteilungen: FIGO 1 = 11 Patientinnen, FIGO 2 = 4 Patientinnen, FIGO 3 = 19 Patientinnen, FIGO 4 = 6

Patientinnen. 14 der Patientinnen mit Malignomen konnten operativ radikal sa-niert werden, bei 3 Patientinnen fand sich ein postoperativer Tu-morrest von weniger als 2 cm, ein Tumorrest größer oder gleich 2 cm bei 23 Patientinnen. Eine postoperative Chemotherapie sollte bei 30 der 40 Patientinnen angeschlossen werden, konnte allerdings nur bei 18 der Patientinnen vollständig durchgeführt werden.

Bei einer bisherigen Gesamtstudiendauer von 3,5 Jahren beträgt die mittlere Beobachtungszeit nunmehr 12 Monate (1–32). 23 der 40 Malignompatientinnen sind bisher an ihrer Erkrankung ver-storben.

Bei der DNA-Analyse fanden sich bei den benignen Ovarialtumoren ausschließlich euploide Verteilungen (AUER 1: 9 Tumoren, AUER 2: 1 Tumor). Bei den Malignomen fanden sich in 62,5 % der Fälle euploide Tumoren (AUER 1: 15; AUER 2: 10), in 37,5% aneuploide Tumoren (AUER 3: 10, AUER 4: 5).

Im untersuchten Kollektiv fanden sich keinerlei Korrelationen zwischen dem DNA-Gehalt und den etablierten Prognosekriterien wie der FIGO-Einteilung, dem histologischen Grading, der operativen Strategie oder dem Alter der Patientinnen.

Im bisherigen Untersuchungszeitraum fand sich eine deutliche Abhängigkeit der Überlebenszeiten von der jeweiligen AUER-Typisierung. Mit zunehmendem Auer-Typ kommt es zu einer Abnahme der medianen Überlebenszeit, wobei hierbei der Unterschied zwischen AUER 1 vs AUER 3 ($p = 0,0158^*$) und AUER 1 vs AUER 4 ($p = 0,0036^*$) statistisch signifikant ist (vgl. Abb. 1). Beim Vergleich euploider (AUER-Typ 1+2) vs aneuploider Tumoren (AUER-Typ 2+3) ergibt sich ebenfalls eine signifikante Abnahme der medianen Überlebenszeiten von 26 auf 6,7 Monate ($p = 0,0021^*$, vgl. Abb. 2).

Bei Analyse der Daten mit Hilfe der multivariaten Überlebensstatistik (LIMUL-Test) fanden sich ein signifikanter Einfluß auf die Überlebenszeit der Patientinnen nur für die AUER-Typisierung ($p = 0,0029^*$).

Schlußfolgerung

Die bisherigen Untersuchungen zeigen, auch in Übereinstimmung mit anderen Autoren [3, 4], daß der Bestimmung des DNA-Gehaltes von Ovarialkarzinomen eine deutliche prognostische Wertigkeit zukommt, wobei der Ploidiegrad als ein von anderen Prognosekriterien unabhängiger Parameter zu werten ist.

$p = 0,0021^*$

1.0 0.9 -
0.8 0.7 -0.6 -
0.5 0.4 -| 0.3 0.2 0.1 -0.0
AUER 1 vs 3 : $p = 0,0158^*$ AUER 1 vs 4: $p = 0,0036^*$
Zeii

AUER 1 • [] mediane Überlebenszeit = 31.7
Monate

_____ AUER 2 mediane Überlebenszeit = 16.0
Monate

_____ AUER 3 mediane Überlebenszeit = 9.4
Monate

----- AUER 4 mediane Überlebenszeit = 3.0
Monate

Abb. 1. DNA-Analysen bei Ovarialtumoren – Überlebensrate in Abhängigkeit von der AUER-Klassifikation, $n = 40$

Zit AUER 1+2 mediane Überlebenszeit = 26 Monate AUER 3+4 mediane Überlebenszeit = 6.7 Monate

Abb. 2. DNA-Analysen bei Ovarialtumoren – Überlebensrate bei euploiden vs aneuploiden Tumoren, $n = 40$

Literatur

Kristen P. Kaesemann H, Rempen A, Caffier H: DNA Image-Zytometrie beim Mamma-Karzinom: Vergleich zu anderen Pro-gnosekriterien. Gynäkol Rundsch 31: 302–304 (1991).

Auer G

Caspersson T

Wallgreen A: DNA content and survival in mammary carcinoma. Anal. Quant. Cytol. 2: 161–165 (1980). Murray K

Hopwood L

Volk D

Wilson F: Cytofluorometric Analysis of the DNA content in Ovarian carcinoma and its relationship to patient survival. Cancer 63: 2456–2460 (1989).