

# Qualitätssicherung in der Tumorzytogenetik

Harald Rieder <sup>1</sup>, Jutta Bradtke <sup>1</sup>, Reiner Siebert <sup>2</sup>

- 1) Institut für Klinische Genetik,  
Klinikum der Philipps-Universität  
Marburg;
- 2) Institut für Humangenetik,  
Klinikum der Christian Albrecht-  
Universität, Kiel

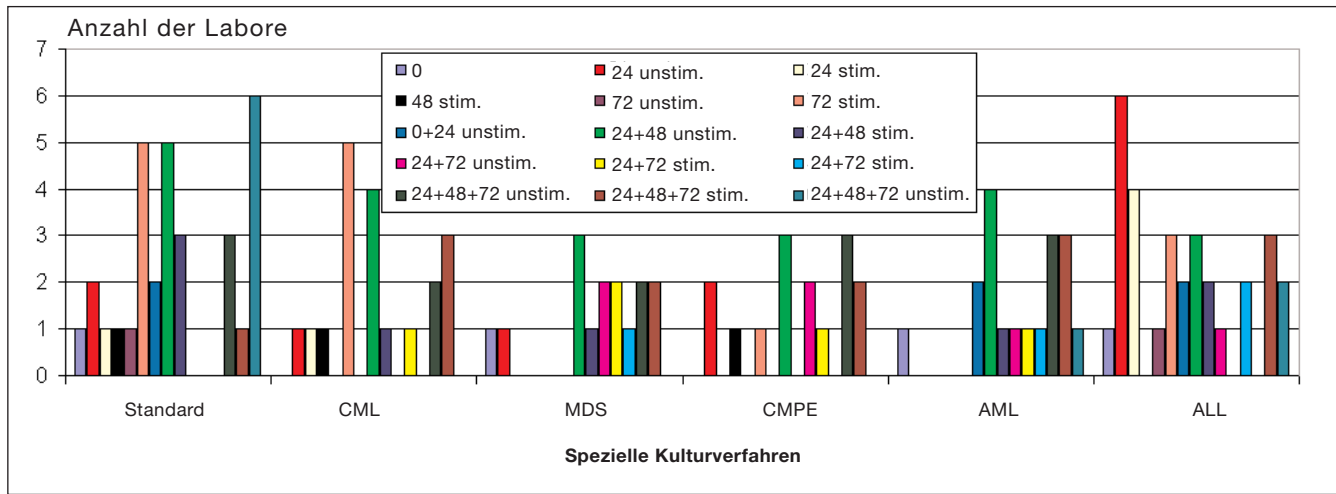
Tumorzytogenetische Analysen erstrecken sich gegenwärtig überwiegend auf hämatologische Neoplasien. Die erhobenen Chromosomenbefunde sind essentiell für die Diagnosestellung der Erkrankung sowie für die Therapieplanung und -kontrolle und begründen damit gleich hohe Ansprüche an die diagnostische Sicherheit der Untersuchungsverfahren, wie sie in der prä- und postnatalen Zytogenetik üblich sind. Die Notwendigkeit qualitätssichernder Maßnahmen auf dem Gebiet der Tumorzytogenetik ist daher evident. Grundlage jeglicher Überlegung zur Qualitätssicherung ist die Sicherstellung der für die Durchführung der Untersuchungen und Interpretation der Ergebnisse erforderlichen praktischen und theoretischen Kenntnisse, wie sie für die Analyse von Metaphasechromosomen in den Leitlinien zur Durchführung tumorzytogenetischer Diagnostik gefordert ist (Berufsverband Medizinische Genetik, 1996). In Ergänzung zur Aus- und Fortbildung in den Instituten hat sich die seit nunmehr über 15 Jahren jährlich stattfindende Tumorzytogenetische Arbeitstagung als Forum für den Austausch über aktuelle Neuerungen in der Tumorzytogenetik etabliert. Praktische Fertigkeiten können in dem ebenfalls jährlich angebotenen Workshop „Tumorzytogenetik“ erlernt und erprobt werden.

Um das Spektrum der bisher angewandten tumorzytogenetischen Diagnostik zu erfassen, wurden in einer Fragebogenaktion Daten zur Analyse von Metaphasechromosomen und Interphasezellkernen bei hämatologi-

schen Neoplasien in Deutschland und Österreich erhoben. Von insgesamt 40 angeschriebenen Institutionen beteiligten sich 31 an der Umfrage. Die Auswertung zeigte, dass nahezu alle Institutionen sowohl Untersuchungen von Metaphasechromosomen als auch von Interphasezellkernen anbieten. Darüber hinaus war bei der großen Mehrzahl der Untersuchungsstellen weder eine Beschränkung auf bestimmte Krankheitsentitäten noch auf bestimmte Altersgruppen zu verzeichnen. Für die Planung qualitätssichernder Maßnahmen bedeutet dies, dass nicht nur die technischen Aspekte der klassischen Bänderungsanalyse und der molekularzytogenetischen Untersuchung von Metaphasechromosomen und Interphasezellkernen berücksichtigt werden müssen, sondern auch die bei unterschiedlichen Krankheitsbildern und Patientengruppen im einzelnen zu beachtenden Erfordernisse an die fachliche und sachliche Kompetenz der Untersuchenden. So zeigte die Fragebogenerhebung bei den für die Gewinnung der Chromosomen aus den malignen Zellen eminent wichtigen Kulturmethoden eine enorme Varianz der Verfahren bei einzelnen Krankheitsentitäten zwischen unterschiedlichen Laboren (Abb. 1). Für die Qualitätssicherung steht die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Ergebnisse im Vordergrund. Beides ist durch die Vereinbarung von Konsensusprotokollen für die zu wählenden Kultivierungsverfahren zu erreichen. Die Zahl der pro Fall angestrebten komplett zu analysierenden Metaphasen streute erheblich (Tabelle 1). Die Wahrscheinlichkeit, mit der

eine klonale Chromosomenaberration nachgewiesen werden kann, hängt von der Anzahl der analysierten Metaphasen ab. In internationalen Richtlinien wird empfohlen, in 15-20 Metaphasen der jeweiligen Probe alle Chromosomen hinsichtlich struktureller und numerischer Veränderungen zu analysieren (Knutsen et al., 1991). Der sehr unterschiedlich veranschlagte Aufwand für die alleinige feinstrukturelle Bänderungsanalyse einer Metaphase dürfte einerseits auf der differierenden Verteilung der Krankheitsentitäten innerhalb des Untersuchungsgutes einzelner Labore und den damit verbundenen verschiedenen Häufigkeiten schwierig zu interpretierender Chromosomenveränderungen beruhen. Andererseits müssen zur Auffindung von Chromosomenveränderungen auch Metaphasen mit minderer Chromosomenmorphologie (<150 bphs) untersucht werden, womit wiederum ein erhöhter Zeitaufwand im Vergleich zu Metaphasechromosomen mit einer besseren Bandenauflösung verbunden ist. Zusammen mit der veranschlagten Zeit für die Analyse einer Metaphase im Median von ca. 8 min. ergibt sich ein Zeitaufwand von ca. 120-160 min im Median pro Fall. Die Bereitstellung ausreichender personeller und damit auch finanzieller Ressourcen ist daher ein entscheidender Faktor bei der Sicherstellung der Qualität der tumorzytogenetischen Diagnostik.

Die molekularzytogenetische Analyse von Interphasezellkernen war bei 90% der Institutionen fester Bestandteil des Diagnostikspektrums. Über



**Abb 1 Spektrum der Standard- und für einzelne Krankheitsentitäten spezialisierten Kulturverfahren für die Chromosomenpräparation in 31 befragten Instituten.**

Die jeweils verwendeten Kombinationen von Kulturzeiten (in h) mit (stim.) und ohne (unstim.) Zusatz von Wachstumsfaktoren sind aufgeführt.

(CML = chronische myeloische Leukämie, MDS = myelodysplastisches Syndrom, CMPE = chronische myeloproliferative Erkrankung, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie).

30% der Institutionen boten Untersuchungen zu 15 und mehr unterschiedlichen Translokationen bzw. Bruchereignissen an. Etwa 40% der Untersucher verwendeten selbst hergestellte Sonden. Daran läßt sich ablesen, dass die Qualitätssicherung in der molekularzytogenetischen Analyse an Interphasezellkernen in der Tumorzytogenetik großen Raum einnehmen wird. Die Angaben zur Anzahl der pro Untersuchungsgang analysierten Zellkerne streuten über weite Bereiche (Tabelle 2). Da 90% der Untersucher alle beobachteten Signalmuster registrierten, ist eine Aufdeckung auch unerwarteter Veränderungen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bereits jetzt schon gewährleistet. Die Erstellung von Leitlinien zur molekularzytogenetischen Diagnostik an Interphasezellkernen in der Tumorzytogenetik ist als Grundlage für die Qualitätssicherung dringend notwendig und könnte auf der Basis der erhobenen Daten erfolgen.

**Literatur**

Berufsverband Medizinische Genetik (1996) Leitlinien zur Erbringung humangenetischer Leistungen: 3. Leitlinien zur tumorzytogenetischen Diagnostik. medgenetik 8:3-4.

Knutsen T, Bixenmann HA, Lawce H, Martin P (1991) Chromosome analysis guidelines preliminary report. Cancer Genet.Cytogenet. 52:11-17.

**Tab 1 Aufwand für die Chromosomenbandenanalyse bei hämatologischen Neoplasien bei 31 befragten Institutionen.**

	Median	Spannweite
<b>Anzahl der komplett analysierten Metaphasen pro Fall</b>		
- angestrebte Mindestzahl	20	3-30
- Höchstzahl	30	10-100
<b>Anzahl der komplett analysierten Metaphasen pro Kulturzeit</b>		
- angestrebte Mindestzahl	8	2-15
- Höchstzahl	13	10-30
<b>Durchschnittlicher Zeitaufwand pro analysierter Metaphase in Minuten*</b>	**8	1-35

\* ohne Berücksichtigung der Zeiten für Kulturansatz, Präparation, Färbung und Auffinden der Metaphasen;

\*\* bei Angabe von Zeitspannen wurde der Mittelwert gewählt.

**Tab 2 Anzahl der pro Untersuchungsgang bei molekularzytogenetischen Untersuchungen analysierten Zellkerne bei hämatologischen Neoplasien bei 29 befragten Institutionen.**

Analysierte Zellkerne	Median	Spannweite
angestrebte Mindestzahl	100	5-300
Höchstzahl	300	10-2000
durchschnittliche Anzahl	200	8-350