Die p53-Überexpression als prognostischer Faktor beim Vulvakarzinom

P.	Petra	Kohlberger
G.		Breitenecker
G.		Gitsch
G.		Sliutz
H.		Kölbl
E.		Tschachler
A.		Reinhaller
Ch.		Kainz

Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universität für Frauenheilkunde, Wien

Key Words

Immunohistochemistry
Vulvar cancer
p53

Zusammenfassung

Mit immunhistochemischen Methoden wurde die p53-Proteinüberexpression an 25 Plattenepithelkarzinomen der Vulva untersucht und das Ergebnis mit der Prognose der Patientin verglichen. Wir fanden ein signifikant kürzeres Überleben bei Patientinnen mit p53-Proteinüberexpression.

Dr. Petra Kohlberger, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien (Österreich)

Schlüsselwörter

Immunhistochemie
Vulvakarzinom
p53-Protein

Prognostic Value of Immunohistochemically Detected p53 Overexpression in Vulvar Cancer
Twenty-five cases of squamous cell carcinoma of the vulva were examined for p53 protein overexpression using immunohistochemistry. p 53 protein overexpression was associated with poorer overall survival.

Einleitung

Das intakte p53-Gen (Wildtyp-Form) reguliert das Zellwachstum und die Zellteilung, indem es den Übergang von der Go/Gi-Phase in die S-Phase und die Apoptose kontrolliert [1]. In vitro wurde nachgewiesen, dass Wildtype-p53 das Wachstum mutierter Zellen unterbindet [2, 3]. Man vermutet, dass eine Mutation im p53-Gen eine der häufigsten Veränderungen im menschlichen Genom ist [3]. Das mutierte p53-Protein hat eine längere Halbwertszeit als die Wildtyp-Form. Daher akkumuliert das mutierte Protein in der Zelle, und diese Überexpression kann mit immunhistochemischen Methoden nachgewiesen werden.

Bei den bisher untersuchten Malignomen wurden unterschiedliche Ergebnisse der Überexpression von p53-Protein, bezogen auf die Prognose der Patienten, berichtet [4-10]. Wir untersuchten, ob eine Korrelation der p53-Proteinüberexpression mit dem Überleben der Patienten beim Vulvakarzinom gefunden werden kann.

Material und Methoden

Mit immunhistochemischen Färbemethoden wurden 25 formalinfixierte paraffin-eingebettete Plattenepithelkarzinome der Vulva untersucht. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 36-120 Monate.

Das immunhistochemische Färbeprotokoll wurde in einer früheren Arbeit detailliert beschrieben [7]. Wir verwendeten den monoklonalen Primärantikörper p53 clone BP53-12 (Bio Genex, San Ramon, Calif., USA). Bei einer Überexpression von p53-Protein in mehr als 10% der Tumorzellkerne wurde der Schnitt als positiv bewertet.

Das Gesamtüberleben wurde nach der Methode von Kaplan-Meier ausgewertet. Für die univariate Analyse wurden die «Log-rank»- und Wilcoxon-Tests verwendet (BMDP Statistical Software, Inc., Los Angeles, Calif., USA, 1990).

Ergebnisse

In 12 von 25 Fällen fanden wir eine p53-Proteinüberexpression in mehr als 10% der Tumorzellkerne. Es zeigte sich keine Korrelation mit dem FIGO-Stadium, dem pTNM-Stadium und dem histologischen Grading (Tabelle 1). Die p53-Proteinüberexpression korrelierte signifikant mit einem schlechteren Überleben (Log-rank-Test: $p < 0.05$; Wilcoxon-Test: $p < 0.03$, Abb. 1).

Diskussion

Der monoklonale Antikörper BP53-12 erkennt die Wildtyp- und die mutierte Form des p53-Proteins. Nur das mutierte p53-Protein akkumuliert in der Zelle und ist daher mit der immunhistochemischen Methode nachweisbar [8].

Die Detektion von p53-Proteinakkumulation mittels Immunhistochemie wird in der Literatur kontroversiell gesehen, da ein negativer immunhistochemischer Befund eine Mutation nicht ausschließen kann. In einer Studie an Übergangszellkarzinomen konnte eine exakte Korrelation zwischen der Detektion von Mutationen mittels DNS-Sequenzierung und der Immunhistochemie nachgewiesen werden.

0 20 40 60 80 100 120 Monate seit Therapiebeginn

den [11]. Schneider et al. [12] berichten von einer Korrelation zwischen den immunhistochemischen Ergebnissen und dem Nachweis der p53-Mutation mittels SSCP (single-strand conformation polymorphism analysis) beim Mamma- und Endometriumkarzinom, jedoch nicht beim Zervixkarzinom.

Der prognostische Wert der p53-Mutation wird in der Literatur an den einzelnen Malignomen unterschiedlich bewertet. In einigen Arbeiten beim Kolon-, Ösophagus-, Mamma- und Zervixkarzinom [9, 10] fanden die jeweiligen Autoren keine Korrelation der p53-Proteinüberexpression mit der Prognose des Patienten. In weiteren Studien konnte jedoch eine Prognoseverschlechterung bei Patienten mit p53-Proteinüberexpression nachgewiesen werden [4-8]. Diese unterschiedlichen Ergebnisse dürften auf die unterschiedlichen Nachweis-

Abb. 1. Überleben und p53-Expression.

methoden und die verschiedenen Primärantikörper, Inkubationszeiten, Antigen-Retrieval-Systeme etc. zurückgeführt werden.

Wir fanden eine p53-Proteinüberexpression in etwa 50% der untersuchten Vulvakarzinome. Diese Patientinnen wiesen ein signifikant kürzeres Überleben auf. Unsere Ergebnisse werden derzeit an einer grösseren Fallzahl untersucht. p53-Proteinüberexpression scheint auch beim Vulvakarzinom ein zusätzlicher prognostischer Parameter zu sein.

Literatur

Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ: The p53 oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 1989;57:1083-1093. Baker SJ, Markowitz S, Fearon ER, Wilson JK, Vogelstein B: Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53. *Science* 1990;249:912-915. Levine AJ, Momand J, Finlay KA: The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991;351: 453-456.

Sun XF, Carstensen JM, Zhang H, Stal O, Wingren S, Hatschek T, et al: Prognostic significance of cytoplasmic p53 oncoprotein in colorectal adenocarcinoma. *Lancet* 1992;340: 1369-1373.

Martin HM, Filipe MI, Morris RW, Lane DP, Silvestre F: p53 expression and prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1992;50:859-862.

6 Thor AD, Moore DH II, Edgerton SM, Kawasaki ES, Reihnsaus E, Lynch HT, et al: Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein:

An independent marker of prognosis in breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:845-855. 11

Kohlberger P, Kainz Ch, Breitenecker G, Gitsch G, Sliutz G, Kölbl H, Tschachler E, Reinthaller A: Prognostic value of immunohistochemically detected p53 expression in vulvar carcinoma. *Cancer* 1995;76:1786-1789. 12

Ito K, Watanabe K, Nasim S, Sasano H, Sato S, Yajima A, et al: Prognostic significance of p53 overexpression in endometrial cancer. *Cancer Res* 1994;54:4667-4670.

Kainz CH, Kohlberger P, Gitsch G, Sliutz G, Breitenecker G, Reinthaller A: Mutant p53 in patients with invasive cervical cancer stages IB to IIB. *Gynecol Oncol* 1995;57:212-214.

Gitsch G, Kainz Ch, Joura E, Breitenecker B: Mutant p53 product in patients with stage III cervical cancer. *Anticancer Res* 1992; 12:2241-2242.

Cordon-Cardo C, Dalbagni G, Saez GT, Oliva MR, Pollack D, Woodruff JM, et al: p53 mutations in human bladder cancer: Genotypic versus phenotypic patterns. *Int J Cancer* 1994;56: 347-353.

Schneider J, Rubio MP, Rodriguez-Escudero FJ, Seizinger BR, Castresana JS: Identification of p53 mutations by means of single strand conformation polymorphism analysis in gynaecological

tumour: Comparison with the results of immunohistochemistry. Eur J Cancer 1994; 30A;504-508.

Fortbildung: Symposium

Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch 1996;36:37-45

41