Klinische Wertigkeit von p53 Punktmutationen in primären Vulvakarzinomen nachgewiesen mittels PCR und Temperatur-Gradienten-Gel-Elektrophorese

G.		Sliutz
Ch.		Kainz
P.		Speiser
G.		Gitsch
W.		Schmidt
J.		Stolzlechner
H.		Kölbl
R.		Zeillinger

Universitätsklinik für Frauenheilkunde. Wien (prov. Vorst.: Prof. DDr. J. Huber)

Dr. G. Sliutz, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Spitalgasse 23, A-1090 Wien

Sowohl klinisch als auch experimentell scheinen p53 Punktmutationen eine große Rolle bei der Genese von Plattenepithelkarzinomen zu spielen. Um die Korrelation von p53 Punktmutationen in Vulvakarzinomen und durchschnittlicher Überlebenszeit der Patientinnen zu evaluieren analysierten wir 38 Vulvakarzinome retrospektiv auf Punktmutationen in Exon 5-8 des p53 Gens am kurzen Arm des Chromosoms 17 p 13.1

Material und Methode

Paraffinpräparate von 38 Patientinnen wurden in die Analyse aufgenommen. Alle Patientinnen wurden an der Frauenklinik Wien

Tabelle 1.

wegen eines primären Vulvakarzinoms operiert und nachbehandelt. Tumorcharakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt.

DNA-Extraktion aus den Paraffinschnitten, Polymerase-kettenreaktion, sowie Temperatur-Gradienten-Gel-Elektrophorese wurden nach Standardmethoden der Molekularbiologie durchgeführt.

Die klinischen Daten der Patientinnen wurden aus den Computer-Krankengeschichten im Rahmen unserer onkologischen Nachsorgeambulanz erhoben und mit den biochemischen Ergebnissen verglichen. Statistische Auswertungen wurden mittels SAS-Computerprogramm durchgeführt.

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 69 Jahre. Alle Tumoren waren Plattenepithelkarzinome. In allen 38 Präparaten fanden wir mittels Polymerase-Kettenreaktion und Temperatur-Gradienten-Gel-Elektrophorese 12 Punktmutationen in Exon 5-8 des p53 Gens. Davon waren drei in Exon 5, drei in Exon 6, eine Punktmutation in Exon 7 und drei in Exon 8 lokalisiert. Mutationen in zwei Exons wurden einmal in Exon 7+8 und einmal in Exon 5+8

nachgewiesen. Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit von Patientinnen mit Punktmutationen betrug 32 Monate. Patientinnen mit Wildtyp p53 Gen überlebten durchschnittlich 55 Monate. (Log-rank: $p = 0,0022$). Nur zwei von 20 Patientinnen aus der Gruppe verstarben am Vulvakarzinom, während 8 von 12 Patientinnen mit Punktmutationen während der Beobachtungszeit verstarben (Log rank: $p = 0,0006$).

Diskussion

Unsere Daten beweisen, daß p53 Punktmutationen in Vulvakarzinomen von großer Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung sind. Es scheint, daß jene Karzinome mit einer Mutation im p53 Gen einen aggressiveren Verlauf haben als solche mit dem Wildtyp-Gen.

1 0,9 0,8 0,7 0,6 0,5 0,4 0,3 0,2 C,1

p53 Wildtyp

p53 Punktmutation

H 1 1

H 1 1 H

10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

p53 Wildtyp

p53 Punktmutation

Zeit (Monate)

Gesamtüberleben

Zeit (Monate)

Rezidivfreies Überleben

Die relativ lange Zeit der Tumorentstehung beim Vulvakarzinom könnte bei der Mutation eine Rolle spielen. Wir fanden zwar Mutationen in allen Stadien, doch war der Anteil an Stadium III und IV verhältnismäßig höher. Man könnte glauben Punktmutationen entstehen erst in höheren Stadien und führen dadurch zu einem aggressiveren Verhalten der Tumore. Dies könnte darauf beruhen, daß verschiedene Mutagene relativ lange die genetische Stabilität beeinflussen können und so in der Tumorentstehung bzw. in der Entwicklung besonders aggressiver Tumore mitwirken. Wir glauben, daß das p53 Gen eine wichtige Rolle in der Tumorentstehung einnimmt, und daß es möglicherweise ein Ansatzpunkt für neue therapeutische Strategien in der Zukunft einnehmen könnte.

Literatur beim Verfasser.