

Thi Van Thao Tran
Dr. med.

p16^{Ink4a} – Expression als Marker in HPV-assoziierten Hauttumoren bei Nierentransplantierten

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. Claudia Sommerer

Nichtmelanomatöse Hauttumoren (NMSC) sind Folgen einer langfristigen immunsuppressiven Therapie und tragen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität nach Nierentransplantation bei. Eine frühzeitige Detektion maligner Läsionen und der Risikofaktoren kann das Langzeitrisiko der transplantierten Patienten minimieren. In Bezug auf das Zervixkarzinom hat sich gezeigt, dass mittels der p16^{Ink4a}- Immunhistochemie eine frühzeitige Diagnostik maligner Zellen möglich ist. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird evaluiert, ob die p16^{Ink4a}- Immunhistochemie eine sensitive Methode zur Detektion von NMSC bei Nierentransplantation mit und ohne zelluläre HPV-Infektion ist.

Insgesamt wurden 33 nierentransplantierte Patienten aus dem Nierenzentrum Heidelberg, Sektion Nephrologie der Universitätsklinik Heidelberg rekrutiert, die mindestens einen NMSC frühestens 6 Monate nach Transplantation hatten. Die immunhistochemische Untersuchung erfolgte mit dem [CINtec® Histology](#)-Kit von mtm laboratories AG. Zur HR-HPV-Typisierung wurde mit einem Kit der Firma Multiplex ein Genotypisierungs-Assay vorgenommen.

Der Altersmedian der Gesamtgruppe bei der 1. Nierentransplantation lag bei 52 Jahren (24,2% Frauen; häufigste Grunderkrankung: Glomerulonephritis). Vor Nierentransplantation lag die mittlere Zeit an Dialyse bei 3 Jahren. Das zum Zeitpunkt der 1. Transplantation eingesetzte immunsuppressive Regime umfasste eine Kombination aus Glukokortikoiden und Azathioprin sowie Glukokortikoiden, Ciclosporin A und Mycophenolsäure. Die Kreatinin-Werte waren bei den Nierentransplantierten mit multiplen NMSC höher als bei den

Nierentransplantierten mit einem singulären NMSC. Zwischen der 1. Nierentransplantation und dem Auftreten des 1. NMSCs vergingen in der Gesamtgruppe im Median 11 Jahre. Am häufigsten trat das Basaliom, gefolgt vom M. Bowen, auf. Als Lokalisationen fanden sich bevorzugt sonnenexponierte Stellen wie Kopf, Arme sowie Thorax. Eine diffuse p16^{Ink4a}-Expression fand sich überwiegend in den M. Bowen sowie in den Spinaliomen, bei welchen sich besonders häufig HR-HPV nachweisen ließ.

Patienten mit multiplen NMSC waren zum Zeitpunkt der 1. Transplantation jünger. Die Ergebnisse zeigten, dass zum einen mehr Männer als Frauen NMSC entwickelten und zum anderen weitaus mehr Männer multiple NMSC erlitten. Zudem waren die Frauen während der 1. Nierentransplantation etwas älter als die Männer. Patienten mit multiplen NMSC hatten eine längere Dialyse-Dauer vor der 1. Nierentransplantation. Im Gegensatz zu den bisherigen Studien war bei dieser Patientengruppe das Spinaliom nicht häufiger als das Basaliom. Die Lokalisation der NMSC an Kopf, Thorax und Armen unterstützt die Ansicht, dass NMSC vor allem an sonnenexponierten Stellen auftreten und durch UV-Strahlen induziert werden. Die Auswertung der p16-Expression war beim M. Bowen sehr aussagekräftig, hier zeigte sich häufig eine diffuse p16^{Ink4a}-Expression, die stark mit HR-HPV assoziiert war. Bei den Spinaliomen war dieser Zusammenhang sogar noch stärker zu sehen, eine diffuse p16^{Ink4a}-Expression ging immer mit dem Nachweis von HR-HPV einher. Bei den Basaliomen war die p16^{Ink4a}-Expression geringer ausgeprägt, entsprechend seltener war HR-HPV nachzuweisen.

Die vorliegende Untersuchung zeigt einen höheren HPV-DNA-Nachweis in NMSC von Nierentransplantierten im Vergleich zu den Immunkompetenten. Zudem ermöglicht die Arbeit nicht nur einen Vergleich zwischen immunsupprimierten und immunkompetenten Patienten, sondern auch noch eine spezifische Begutachtung innerhalb der immunsupprimierten Patienten. In Bezug auf die Untergruppen der Nierentransplantierten war zu erkennen, dass die Patienten mit multiplen NMSC häufiger HR-HPV in den Basaliomen und M. Bowen hatten, auch war die Rate an diffus p16^{Ink4a}-positiven Basaliomen und M.

Bowen, die HR-HPV aufwiesen, deutlich höher als bei den Nierentransplantierten mit 1 NMSC. Es lässt sich die Vermutung aufstellen, dass Nierentransplantierte mit multiplen Tumoren häufiger mit HR-HPV infiziert sind als Nierentransplantierte mit nur einem NMSC. Dies gilt in unserem Patientenkollektiv jedoch nur für M. Bowen und Basaliome. Hinsichtlich der Frage, ob die p16^{Ink4a}-Expression auch als Marker für HR-HPV-DNA in NMSC gewertet kann, lässt sich festhalten, dass ein diffuses Färbemuster im Großteil der NMSC auch einen positiven HR-HPV-Nachweis nach sich zog. Zusammenfassend kann man sagen, dass die p16^{Ink4a}-Immunhistochemie ein zusätzliches diagnostisches Mittel zur früheren Erkennung von M. Bowen und Spinaliomen darstellen kann.