

Alina Katharina Elisabeth Anton

Dr.med.

Expression von ki67 und p53 in der Tuba uterina bei Brustkrebspatientinnen mit familiärem Risiko

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. P. Sinn

In neuester Zeit wird sowohl bei BRCA1-Mutationsträgerinnen als auch bei sporadischer Karzinogenese die Tube und im Speziellen der Fimbrientrichter als möglicher Ursprungsort des serösen Ovarialkarzinoms angesehen. Aktuelle immunhistochemische Untersuchungen wiesen innerhalb von morphologisch unauffälligem Eileiterepithel auffallende Foci mit gesteigerter p53-Expression nach. Aufgrund gleicher genetischer Merkmale und einer gehäuften Assoziation mit einem frühen intraepithelialen Tubenkarzinom wird diese so genannte „p53-Signatur“ als möglicher Vorläufer der serösen Ovarialkanzerogenese angesehen.

Basierend auf diesen Befunden war es Ziel der vorliegenden Arbeit, benignes und morphologisch unauffälliges Tubenepithel immunhistochemisch auf die quantitative Ki67- und p53-Expression zu untersuchen und mit der Lokalisation (Tube/Fimbrien), dem Alter der Patientinnen und der Familienanamnese zu korrelieren. Wir untersuchten die Hypothese, ob zusätzlich zu der bereits beschriebenen p53-Signatur eine gesteigerte Ki67- und p53-Expression in benignem und morphologisch normalem Tubenepithel bei BRCA1-Mutationsträgerinnen beobachtet werden kann. Im Gegensatz zu der p53-Signatur, die bereits als Baustein in Modellen der molekularen Ovarialkarzinogenese angesehen wird, könnte eine allgemein verstärkte Ki67- und p53-Expression bereits zu einem viel früheren Zeitpunkt im Tubenepithel im Rahmen einer Hintergrundexpression bei Patientinnen mit einer BRCA1-Mutation bestehen. Ein BRCA1-Gendefekt könnte sich somit möglicherweise durch eine frühe

Gewebeveränderung manifestieren. Das untersuchte Kollektiv umfasste 24 Mammakarzinompatientinnen, die in der Frauenklinik der Universität Heidelberg im Zeitraum September 2004 bis Februar 2009 aufgrund eines familiären Risikos einer prophylaktischen Adnexektomie unterzogen wurden. Acht Patientinnen trugen eine BRCA1-Mutation, acht Patientinnen waren keine BRCA1-Mutationsträgerinnen und von acht Patientinnen war der Mutationsstatus unbekannt. Die histologische Auswertung der immunhistochemisch Ki67- und p53-gefärbten Tubenpräparate erfolgte mittels virtueller Mikroskopie durch computerbasierte Bildanalyse mit der Aperio Spektrum™-Datenbank und der ImageScope-Software.

Es fand sich eine insgesamt in einem niedrigen Bereich gelegene Ki67- und p53-Expression des Tuben- und Fimbrienepithels (im Mittel 0,615% Ki67- und 0,067% p53-positiv gefärbte Tubenepithelzellen) mit einer nur geringen Schwankungsbreite. Zwar konnten wir einen signifikanten Einfluß des BRCA1-Mutationsstatus auf die Ki67- oder p53-Expression nicht nachweisen, dennoch ergab die Analyse innerhalb der BRCA1-Mutationsträgerinnen eine höhere mittlere Ki67- und p53-Expression als in der Patientinnengruppe ohne BRCA1-Mutation. Bei vier BRCA1-Mutationsträgerinnen fand sich eine um mehr als 2,5- bis 8-fach erhöhte Ki67- bzw. p53-Expression. Die Ki67-Expression der einzigen Patientin mit nachgewiesener BRCA2-Mutation war im Tubenepithel ebenfalls um das 3,5-fache erhöht. Obwohl eine Assoziation zwischen BRCA1-Mutation und Ki67- bzw. p53-Expression in dieser Arbeit nicht bewiesen werden konnte, sollte trotzdem beachtet werden, dass die Hälfte der BRCA1-Mutationsträgerinnen Auffälligkeiten in der Ki67- oder p53-Expression zeigten. Aufgrund der geringen Fallzahl muss die Frage über den Einfluss einer BRCA1-Mutation auf die p53- bzw. Ki67-Expression weiter offen bleiben.

Die nichtparametrische Korrelation zwischen dem Lebensalter und der Ki67-Expression ergab eine negative Korrelation (Korrelationskoeffizient: -0,430, $p < 0,001$). Je älter die Patientinnen zum Zeitpunkt der prophylaktischen Adnexektomie waren, umso niedriger lag die Ki67-Proliferation. Dieses Ergebnis entspricht der Erwartung einer höheren Ki67-Expression im Eileiterepithel bei Frauen vor Eintreten der Menopause. Die Analyse der p53-Expression in Abhängigkeit des Alters lies eine Tendenz einer gesteigerten p53-Expression bei älteren Patientinnen vermuten (nichtparametrische Korrelation nach Spearman-Rho; Korrelationskoeffizient: 0,188; $p=0,120$). Besonders für genetisch prädisponierte Patientinnen könnte damit die Bedeutsamkeit einer p53-Expression im höheren Alter verdeutlicht werden

Obwohl eine mögliche präklinische Alteration von Ki67 oder p53 bei BRCA1-belasteten Patientinnen im Tuben- oder Fimbrienepithel nicht gefunden werden konnte, hat sich die hier am Eileiterepithel erstmals angewandte bildanalytische Darstellung wichtiger Antigene in dieser Untersuchung als zuverlässiges und robustes Verfahren erwiesen. Das bis dato ungelöste Problem der Früherkennung des Ovarialkarzinoms konnte auch im Lichte der vorliegenden Untersuchung nicht durch subtile Untersuchungen der Proliferationsaktivität bzw. der p53-Expression des Tubenepithels einer Lösung nähergebracht werden. Dennoch können die hier vorgestellten Daten dazu beitragen, die Physiologie und Pathophysiologie des Tubenepithels und des Fimbrientrichters besser zu verstehen und sind in ihrer Methodik übertragbar auf verwandte Fragestellungen anderer Regionen.