

Karsten Hauser

Dr. med.

Prognostische Wertigkeit des immunhistochemischen Nachweises des ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) und des p53-Proteins beim Cystadenokarzinom des Ovars

Geboren am 04.08.1970 in Spaichingen

Reifeprüfung am 08.05.1990 in Spaichingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/1993 bis WS 1999/2000

Physikum am 31.03.1995 an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr im Städtischen Klinikum Pforzheim

Staatsexamen am 12.05.2000 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr.med. H.-J.Strittmatter

In zahlreichen Studien konnte aufgezeigt werden, daß in 30-80% der untersuchten Ovarialkarzinome das p53-Tumorsuppressor-Gen mutiert war, und diese genetische Mutation in einer Anhäufung eines veränderten p53-Proteins im Tumorgewebe zum Ausdruck kam. Auch konnte in Untersuchungen einer Expression des intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) eine Beziehung zum Tumorgeschehen, insbesondere zur Tumorprogression, nachgewiesen werden.

Die sich daraus ableitende Frage nach der prognostischen Wertigkeit einer Überexpression des veränderten p53-Proteins und einer Expression des ICAM-1 wurde in der vorliegenden Studie beim serös-papillären Cystadenokarzinom des Ovars untersucht. Hierzu wurden die Gewebeschnitte der in Paraffin eingebetteten Tumorpräparate von 101 Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg einer feingeweblichen Analyse unterzogen. Die dabei eingesetzte indirekte immunhistochemische Nachweismethode konnte mit Hilfe enzymmarkierter monoklonaler Antikörper beide Parameter im Tumorgewebe darstellen und sie mikroskopisch als Antikörper-Färbung sichtbar machen. Über 71% der Ovarialkarzinome stellten sich mit einem positiven p53-Protein-Nachweis, rund 77% mit einem positiven ICAM-1-Nachweis dar. Im

Rahmen der prognostischen Bedeutung dieser Ergebnisse erwies sich sowohl eine positive p53- als auch eine positive ICAM-1-Antikörper-Färbung als signifikanter Indikator hinsichtlich einer kürzeren Überlebenszeit. Um die Unabhängigkeit dieser prognostischen Aussage zu festigen, wurden verschiedene Subkollektive gebildet, in denen jeweils die Wertigkeit einer p53-Protein- bzw. ICAM-1-Expression im Hinblick auf die Überlebenszeit geprüft werden sollte. Dabei zeigte sich ein positiver immunhistochemischer Nachweis beider Parameter bei Patientinnen im fortgeschrittenen FIGO-Stadium III, bei Patientinnen mit mäßig bis schlecht differenziertem Cystadenokarzinom bzw. mit postoperativ verbliebenem Resttumor signifikant deutlich mit einer verkürzten Überlebenszeit vergesellschaftet.

Schließlich sollten diese Ergebnisse noch im Zusammenspiel mit bereits etablierten Prognosefaktoren ihre prognostische Bedeutung unter Beweis stellen. In diesem Zusammenhang untersuchten wir die bewährten Parameter Resttumor, FIGO-Stadium, Differenzierungsgrad und Alter auf ihre prognostische Signifikanz hinsichtlich der Überlebenszeiten unseres Patientenguts. So stellten sich ein postoperativer Resttumor R1/R2, ein fortgeschrittenes FIGO-Stadium III/IV sowie ein mäßig bis entdifferenzierter Tumor und ein Alter von ≥ 60 Jahren als prognostisch ungünstige Faktoren dar. Gemeinsam mit unseren immunhistologischen Indikatoren wurden diese etablierten Prognosefaktoren einer Multivarianzanalyse unterzogen, um die prognostisch unabhängige Relevanz der einzelnen Parameter aufzuzeigen. Dabei präsentierten sich lediglich der Resttumor und ein positiver p53-Protein-Nachweis als prognostisch unabhängige Faktoren, wobei ein positiver ICAM-1-Nachweis eine überdeutliche Tendenz hinsichtlich seines unabhängig prognostischen Stellenwertes aufwies ($p=0,058$). Zudem wurde bei Betrachtung der Sensitivität der Antikörper-Nachweise noch ein interessanter Aspekt deutlich, da bei gemeinsamer Auswertung beider Färbungen über 95% der verstorbenen Patientinnen als prognostisch ungünstig in bezug auf ihre Überlebenszeit eingestuft wurden.

Letztlich kann festgestellt werden, daß in unserer Studie die Überexpression des p53-Proteins beim serös-papillären Cystadenokarzinom des Ovars einen unabhängigen prognostischen Parameter abgibt. Die Expression des intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) beweist in unserer Untersuchung ebenfalls eine wichtige prognostische Relevanz, welche dem Ansatz, die tumorbiologischen Zusammenhänge besser verstehen zu lernen, neue Impulse geben könnte. Ungeachtet der Schwierigkeiten, die sich bezüglich einer Bewertung des prognostischen Stellenwertes im Vergleich zu den zahlreichen Studienergebnissen, insbesondere hinsichtlich eines differierenden Studienaufbaus und subjektiver Auswertungskriterien, ergaben, wurde die

prognostische Wertigkeit beider Parameter deutlich. Dieser Umstand sollte bei der individuellen Prognose einer Patientin mit Ovarialkarzinom, der Therapieplanung und bei der Durchführung weiterer wissenschaftlicher Studien berücksichtigt werden.