

Tibor Friedrich  
Dr. med.

## **p16<sup>INK4a</sup> – Ein neuer Marker zur Früherkennung von Karzinomen der Cervix uteri und deren Vorläufern**

Geboren am 25.02.1974 in Tübingen  
Reifeprüfung am 14.06.1993 in Bensheim  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis SS 2002  
Physikum am 20.03.1997 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg/Mannheim  
Praktisches Jahr in Mannheim  
Staatsexamen am 17.05.2002 an der Universität Heidelberg/Mannheim

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Magnus von Knebel Doeberitz

Durch die Einführung des Pap-Tests durch G.N. PAPANICOLAOU konnte die Inzidenz des Zervixkarzinoms in den Industrienationen um über 75 Prozent reduziert werden. Dennoch fordert diese Krebsform heute noch weltweit jedes Jahr knapp 200.000 Todesopfer und ist damit die dritthäufigste Krebsform bei Frauen. In den entwickelten Ländern erkranken jährlich etwa 83.300 Frauen an einem Zervixkarzinom. Dies ist unter anderem auf eine hohe Rate falsch-negativer zytologischer Befunde zurückzuführen. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Neben Fehlern bei der Abstrichgewinnung kommt es in den zytologischen Laboren unter anderem durch die subjektiven morphologischen Parameter und Zeitmangel zu einer Fehlbeurteilung von Abstrichen. Darüber hinaus kommt es häufig zu signifikanten Diskrepanzen in der Beurteilung histologischer Präparate, selbst wenn sie von zwei erfahrenen Pathologen unabhängig voneinander befundet werden. Daher besteht der Bedarf für einen neuen Marker, der eine Verbesserung der Qualität in der zytologischen und histologischen Diagnostik des Zervixkarzinoms und seiner Vorläuferläsionen erlaubt.

Bei annähernd allen Neoplasien und einem Großteil der Dysplasien kann eine Infektion mit humanen Papillomaviren nachgewiesen werden. Diese greifen insbesondere durch ihre viralen Onkogene E6 und E7 massiv in die Regulation des Zellzyklus ein. So inaktiviert E7 das Produkt des Retinoblastom-Gens pRb. Dieses hemmt durch eine negative Rückkopplung die Expression des zyklin-abhängigen Kinaseinhibitors p16<sup>INK4a</sup>. Daher wird unter theoretischen Gesichtspunkten eine Überexpression von p16<sup>INK4a</sup> in Zervixkarzinomen und ihren Vorläufern erwartet.

In Übereinstimmung mit dieser Vermutung wurde bei der immunhistochemischen Untersuchung von 310 Präparaten in allen CIN II- (n=32) und CIN III-Läsionen (n=60) sowie

in annähernd jedem Zervixkarzinom (58 von 60) eine p16<sup>INK4a</sup>-Überexpression gefunden. Auch in allen CIN I-Läsionen konnte eine entsprechende Immunreaktivität dokumentiert werden (40 von 47), außer bei jenen Präparaten, in denen ausschließlich eine Infektion mit einem niedrigrisiko humanen Papillomavirus beobachtet wurde (n=7). Dagegen wurde in normalem Zervixepithel keine erhöhte p16<sup>INK4a</sup>-Expression gesehen (n=42). In entzündlichen Läsionen (n=48) und bei Reservezellhyperplasien (n=21) wurde abhängig vom HPV-Status bei einem kleinen Teil der Proben eine geringgradige p16<sup>INK4a</sup>-spezifische Färbung nachgewiesen.

Nach aufwändiger Optimierung des Färbeprotokolls gelang es auch in konventionellen zytologischen Abstrichen mit einem immunzytochemischen Färbeverfahren dysplastische Zellen hervorzuheben. In unauffälligen Präparaten kam es dagegen zu keiner Anfärbung der epithelialen Zellen.

Diese Ergebnisse zeigen eindeutig, dass p16<sup>INK4a</sup> in Zervixkarzinomen und ihren Vorläufern durchgehend überexprimiert wird. Zudem erlaubt es in der Zytologie und bei der Beurteilung von Biopsien eine klare Trennung von Zervixläsionen, die einer engen weiteren Beobachtung bedürfen, gegenüber solchen, bei denen eine Regression zu erwarten ist.

Die Zervixkarzinomfrüherkennung befindet sich an der Schwelle zu einer grundlegenden Umstrukturierung. Unter den verschiedenen neuen Methoden, die die bisherige Pap-Diagnostik ergänzen oder ersetzen sollen, scheint der Nachweis von p16<sup>INK4a</sup> in Kombination mit der bisherigen zytologischen Diagnostik eine der aussichtsreichsten Möglichkeiten zur Verbesserung der zytologischen und histologischen Diagnostik des Zervixkarzinoms zu sein.