

5 Zusammenfassung

An Paraffinschnitten von 78 Patientinnen mit einem invasiven Plattenepithelkarzinom der Zervix wurde die Expression der Familie der Human Epidermal Growthfactor Rezeptoren (EGFR=HER1, HER2, HER3 und HER4) untersucht. Die Nachweise erfolgten mittels Immunhistochemie. Die Amplifikation des HER2-Gens wurde mit der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) geprüft. Die Patientinnen wurden zwischen 1987 und 1994 behandelt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich bis 2001.

EGFR wurde im normalen Plattenepithel der Zervix vor allem in den basalen und parabasalen Zellschichten exprimiert. In den Tumoren konnte bei 63 Prozent der Präparate eine Färbung im Zytosol, vor allem aber an der Zellmembran nachgewiesen werden. Im Vergleich zum normalen Epithel zeigten einige Tumore eine Über- und manche auch eine Unterexpression. Die Patientinnen, deren Tumore eine starke EGFR-Expression aufwiesen, hatten eine signifikant längere Überlebenszeit als die Patientinnen mit einer schwachen bis mäßigen Expression.

HER2 wurde ähnlich wie der EGFR in den basalen Zellschichten membranständig exprimiert. Eine starke HER2-Überexpression (3+), welche in 6,4 Prozent der Fälle auftrat, korrelierte signifikant mit einer verkürzten Lebenszeit.

Noch deutlicher ließ sich dies mit der Fluoreszenz in situ Hybridisierung nachweisen. Patientinnen mit einer Amplifikation des HER2-Gens von ≥ 5 Amplifikaten (21 Prozent) hatten eine deutlich verkürzte Überlebenszeit. Die Rezeptorproteinexpression war nicht zwingend mit einer Genamplifikation vergesellschaftet. Nur in 10 Prozent der Fälle ließ sich eine gleichzeitige Überexpression des Rezeptorproteins mit einer Amplifikation des Gens nachweisen. Die prognostische Aussagekraft war hier am stringentesten.

Eine HER3-Färbung fand sich in 74,5 Prozent der Fälle. Lokalisiert war sie im parabasalen Kompartiment, wobei sie im Wesentlichen auf das Zytosol beschränkt blieb.

Die Patientinnen mit einer HER3-Expression wiesen eine kürzere Überlebenszeit auf, signifikant war dieser Zusammenhang jedoch nur bei einer Koexpression mit HER2.

Eine HER4-Expression trat in 80 Prozent der Fälle auf und war die Lokalisation betreffend mit der von HER3 zu vergleichen, jedoch traten außer der zytoplasmatischen Färbung auch Kernfärbungen auf. Die Überlebenszeit wurde von HER4 allein nicht beeinflusst. Jedoch kam es zu einer signifikanten Koexpression mit EGFR. In diesen Fällen war das Überleben der Patientinnen signifikant länger als bei einer alleinigen HER4-Expression.

Bei der Koexpression des EGF-Rezeptors mit den anderen Familienmitgliedern korrelierte jede Kombination mit einer Verlängerung der Lebenszeit.

Wesentliches Ergebnis dieser Arbeit ist, dass die Koexpression der verschiedenen Rezeptoren mit HER2 zu einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufes führte, während die Kombination mit EGFR den gegenteiligen Effekt hatte. Dies sollte beim Einsatz neuer Therapieverfahren, die zu einer selektiven Blockade von Wachstumsfaktorrezeptoren führen, berücksichtigt werden.