

6. Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie wurden 62 Proben peritonealer Endometrioseläsionen immunhistochemisch auf ihre Expression der Wachstumsfaktorrezeptoren HER-3 und HER-4 (Familie der EGF-Rezeptoren) untersucht. Es sollte die Frage beantwortet werden, ob und in welchem Ausmaß die in der Pathogenese vieler Tumorerkrankungen bedeutenden Rezeptoren in Endometriosegewebe exprimiert werden. Als Ergänzung zur immunhistochemischen Untersuchung wurden HER-3 und HER-4 auch mit Hilfe der Western-Blot-Technik in Endometriosezellen nachgewiesen.

Anschließend wurde überprüft, ob die Expression von HER-3 und HER-4 in einem Zusammenhang mit der endometriosetypischen Symptomatik steht. Außerdem sollte die Frage beantwortet werden, ob die Stärke der HER-3- bzw. HER-4-Immunreaktion möglicherweise eine Assoziation mit der Expressionsstärke der ebenfalls pathogenetisch wichtigen Steroidrezeptoren (Östrogen- und Progesteronrezeptoren) aufweist.

Die Arbeit ergab folgende Ergebnisse:

- HER-3 und HER-4 wurden erstmals immunhistochemisch in allen drei untersuchten Gewebetypen (Drüsenzellen, Stromazellen und muskelzellähnlich veränderte Stromazellen) des Endometriosegewebes nachgewiesen und quantitativ beurteilt (siehe Abbildung 5, Abbildung 6, Abbildung 7, Abbildung 9, Abbildung 11 und Abbildung 13).
- Mit Hilfe der Western-Blot-Technik konnten HER-3 und HER-4 in Endometriosezellen nachgewiesen werden (vergleiche Abbildung 16).
- Die zytoplasmatische Immunreaktion von HER-3 und HER-4 war in den Drüsenzellen am stärksten, gefolgt von der Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen und am schwächsten in den dicht den Drüsen anliegenden Stromazellen (vergleiche Tabelle 33 und Tabelle 66).
- HER-3 wurde in allen drei untersuchten Zelltypen stärker exprimiert als HER-4 (vergleiche Tabelle 68, Tabelle 69 und Tabelle 70).
- HER-4 wurde außer im Zytoplasma auch in den Kernen aller untersuchten Zelltypen nachgewiesen (vergleiche Abbildung 10, Abbildung 12 und Abbildung 14).

Beim Vergleich mit den Arbeiten anderer Autoren über die Expression von Wachstumsfaktorrezeptoren ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Sowohl endometriale Adenokarzinome als auch Endometriose zeigen im Vergleich mit gesundem Endometrium eine Überexpression von HER-3 (198).
- HER-3 und HER-4 werden in Endometriose stärker exprimiert als HER-1 und HER-2, die in mehreren Studien gar nicht oder nur sehr schwach nachzuweisen waren (24, 47, 81, 132, 146, 166, 186).

Die Hypothese, dass die differentielle Expression von HER-3 bzw. HER-4 Aussagen über die Schwere der Endometriose zulässt, konnte nicht bestätigt werden, da keine Korrelation zwischen dem Krankheitsstadium der Patientinnen (nach rASRM) und der HER-3- bzw. HER-4-Immunreaktion nachgewiesen werden konnte (vergleiche Tabelle 6, Tabelle 16, Tabelle 26, Tabelle 39, Tabelle 49 und Tabelle 59).

Die Untersuchung, ob die Immunreaktionsstärke von HER-3 bzw. HER-4 im Zusammenhang mit dem Ausprägungsgrad der Symptomatik bei den Patientinnen steht, ergab folgende Ergebnisse:

- Eine starke HER-3-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen war mit einer statistisch signifikant höheren Rate an chronischen oder rezidivierenden Unterbauchschmerzen bei den Patientinnen verbunden ($p = 0,049$) (vergleiche Tabelle 28). Auch eine steigende HER-4-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen war mit einer zunehmenden Rate an Unterbauchschmerzen assoziiert, wenn auch nicht statistisch signifikant (vergleiche Tabelle 61).
- Dysurie, Dyschezie und Dyspareunie waren ebenfalls oft mit einer starken HER-3- bzw. HER-4-Immunreaktion in Drüsen- oder muskelzellähnlichen Stromazellen verbunden, wenn auch diese Zusammenhänge keine statistische Signifikanz aufwiesen (vergleiche Tabelle 10, Tabelle 11, Tabelle 12, Tabelle 30, Tabelle 32, Tabelle 44, Tabelle 63 und Tabelle 64). Die Dysmenorrhoe stand eher in einem gegenläufigen Zusammenhang mit der Immunreaktionsstärke der Wachstumsfaktorrezeptoren (vergleiche Tabelle 9, Tabelle 29, Tabelle 42 und Tabelle 62).

Man kann diese Ergebnisse als Hinweis darauf deuten, dass HER-3 und HER-4 vor allem an der Entstehung organischer Schmerzen wie Dysurie, Dyschezie, Dyspareunie und chronische Unterbauchschmerzen beteiligt sein könnten.

Die Gegenüberstellung der Immunreaktion von HER-3 bzw. HER-4 und der lokalen Steroidrezeptorexpression läßt nicht darauf schließen, dass ein Zusammenhang zwischen den beiden Rezeptorsystemen besteht. Die Wachstumsfaktor- bzw. Steroidrezeptoren weisen allerdings in den Drüsenzellen und den muskelzellähnlichen Stromazellen die Tendenz zu parallel verlaufenden Expressionsstärken auf.

Mit Hilfe der Western-Blot-Technik konnte erstmals gezeigt werden, dass sich in Endometriosezellen nach einem 24 bis 48 Stunden dauernden Hormonentzug mehr HER-3- und HER-4- Rezeptoren nachweisen lassen als ohne Hormonentzug (vergleiche Abbildung 16). Man kann annehmen, dass sich die Zellen so vor den Auswirkungen des Östrogenentzuges schützen wollen. Eine Analogie zu ähnlichen Beobachtungen bei in-vitro Mammakarzinomen ist naheliegend.

Insgesamt weisen die Ergebnisse dieser Arbeit auf eine Beteiligung von HER-3 und HER-4 an Pathogenese und Symptomatik der Endometriose hin. Vor diesem Hintergrund kann man sich neue Therapiestrategien mit selektiven oder universellen Hemmstoffen, wie zum Beispiel den Tyrosinkinaseinhibitoren ZD 1839 oder CI – 1033 vorstellen. Von großer Bedeutung scheint allerdings das Verständnis des Zusammenspiels zwischen den einzelnen Mitgliedern der EGFR-Familie untereinander und den Steroidrezeptorsystemen zu sein. Nur auf ein einzelnes System abzielende Therapiestrategien könnten eine kompensatorische Gegenregulation der anderen Rezeptoren bewirken und damit die Entstehung eines neuen, therapieresistenten Endometriosephänotyps zur Folge haben. Diese Arbeit leistet einen ersten Beitrag zum Verständnis dieser Zusammenhänge.