

1 EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie des Zervixkarzinoms

Die Inzidenz des Zervixkarzinoms liegt in Deutschland bei etwa 15 Erkrankungen auf 100 000 Frauen pro Jahr; weltweit schwankt diese zwischen 4.2 (Israel) und 54.6 (Peru) pro 100 000 Frauen pro Jahr¹. Die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms ist in den Industrieländern im Verlauf der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts durch die weite Verbreitung von Screeningprogrammen zur Erfassung von Präkanzerosen deutlich zurückgedrängt worden². Im gleichen Zeitraum stieg dabei die Zahl der festgestellten Präkanzerosen. Insofern bildet das Zervixkarzinom ein Musterbeispiel für den Wert von Krebsvorsorgeuntersuchungen wie Zytologie und Kolposkopie^{3, 15}. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 51,4 Jahren mit den relativ meisten Neuerkrankungen (ca. 25% der Gesamtneudiagnosen) im Altersbereich 40-49; bezüglich der weiteren Aufteilung der Neuerkrankungen findet sich eine annähernd gleiche Aufteilung auf den Altersbereich zwischen 30 und 39 Jahren (insbesondere Frühstadien) und zwischen 60 und 69 (insbesondere fortgeschrittene Stadien) Jahren⁴.

1.2 Histologische Einteilung

Morphologisch unterscheidet man Plattenepithelkarzinome (ca. 83% der Neudiagnosen), welche verrukös, verhornend oder nicht verhornend sein können, Adenokarzinome (ca. 9,3 %), adenosquamöse (ca. 3,2%), klarzellige (0,3%) und schließlich noch kleinzellige, adenoid-zystische und undifferenzierte Karzinome (zusammen ca. 2,8%)⁴. Gegenstand dieser Untersuchung sind ausschließlich die Plattenepithelkarzinome der Zervix.

1.3 Risikofaktoren

In erster Linie ist hier die Infektion mit Human Papilloma Viren (HPV) der High-Risk Gruppe (Typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) zu nennen, welche sich in über 90% der Zervixkarzinome nachweisen lassen^{5, 6}. Das histopathologische Korrelat einer solchen Infektion ist die cervicale intraepitheliale Neoplasie (CIN). Da diese Viren durch sexuelle Kontakte übertragen werden, findet sich eine Assoziation mit erhöhter Promiskuität und früher Kohabitarche, wohingegen das Karzinom bei Nonnen und Jungfrauen so gut wie überhaupt nicht vorkommt^{7, 8}. Die Empfindlichkeit für eine HPV-Infektion ist dabei HLA abhängig⁹. Die Bedeutung der ausreichenden Immunkompetenz einer Patientin zur Elimination einer HPV-Infektion, damit zur Prophylaxe der Persistenz einer HPV-Infektion und der Gefahr einer späteren Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms hat dazu geführt, dass man im Rahmen der Prophylaxe der Entstehung eines Karzinoms Impfstoffe gegen HPV-Viren entwickelt hat, von denen einige bereits mit Erfolg eingesetzt wurden¹⁰. Neben HPV-Infektionen scheinen Rauchen¹¹ und Immunsuppression - dies auch oftmals durch eine HIV-Infektion - auch über eine verstärkte Infektionsanfälligkeit bzgl. HPV die Entstehung eines Karzinoms zu begünstigen^{12, 13}. Auch eine genetische Disposition scheint zu bestehen¹⁴.

1.4 Präkanzerosen und Latenzzeit der Karzinomentstehung

Plattenepithelkarzinome entstehen aus intraepithelialen Neoplasien vorwiegend im Bereich der sogenannten Transformationszone. Diese bezeichnet den Übergangsbereich vom Zylinderepithel der Endozervix zum weiter peripher gelegenen nicht verhornenden Plattenepithel der Ektozervix. Man unterteilt diese intraepithelialen Neoplasien je nach Schweregrad in leichte, mäßige und schwere Dysplasien oder CIN. Ein Maß für die Schwere der Dysplasie ist, welchen Anteil an der Epithelbreite die Dysplasien einnehmen. Leichte Dysplasien (CIN I) nehmen nur das basalwärtige Drittel der Epithelbreite ein, mäßige Dysplasien (CIN II) bis zu zwei Dritteln der Epithelbreite, schwere Dysplasien (CIN III) bis zur ganzen Epithelbreite.

EINLEITUNG

Nur mäßige bis schwere Dysplasien sind dabei als direkte Karzinomvorstufen anzusehen. Bei CIN I kommt es in ca. 57% zur spontanen Regression, bei 30% persistiert die leichte Atypie, und 11% entwickeln innerhalb von 10-20 Jahren ein Carcinoma in situ, weshalb ein CIN I nach 3 Monaten nachkontrolliert werden sollte¹⁵. Von den CIN II bilden sich etwa 43% spontan zurück, 35% persistieren, und 22% gehen in ein Carcinoma in situ über¹⁵. Im Stadium der hochgradigen Dysplasie letztendlich (CIN III) gehen etwa 12% in ein invasives Karzinom über; etwa 56% dieser Veränderungen persistieren, und selbst von den persistierenden Veränderungen können sich noch 32% zurückbilden¹⁶. Liegt ein Carcinoma in situ (CiS) vor, so geht man davon aus, dass sich in 12-36% der Fälle daraus ein invasives Karzinom entwickeln kann; durch Früherkennung und eine adäquate Therapie kann diese Rate auf unter 2% gesenkt werden¹⁵. Die Richtlinien der AGO empfehlen für CIN I oder II bei ektocervikalem Sitz die Kontrolle in drei Monaten und bei Persistenz Biopsie/Laservaporisation, bei endozervikaler Ausdehnung die Konisation¹²⁸. Für CIN III wird bei kolposkopisch eindeutig ektozervikalem Prozeß die Laservaporisation dann als ausreichend erachtet, wenn alle Herde in der Tiefe der Drüsen koaguliert werden, ansonsten wird die Konisation empfohlen¹²⁸. Während das typische Manifestationsalter des invasiven Zervixkarzinoms zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr liegt, finden sich die Vorstufen des Karzinoms häufig bei Frauen vor dem 40. Lebensjahr¹⁷. In den letzten Jahren fand sich in verschiedenen Industriestaaten ein Anstieg der Erkrankungen am Zervixkarzinom bei Frauen im Alter unter 35 Jahren^{18, 19}. Gerade für diese Patientengruppe mit einer raschen Karzinomentwicklung ist die Identifizierung von weiteren biologischen Markern zur Prognose dringend notwendig.

Bei 95 % der Zervixkarzinome lassen sich darüber hinaus genetische Aberrationen nachweisen²⁰. Beschrieben worden sind Aberrationen an Chromosom 1²¹, 3²², 11²³ sowie genetische Veränderungen an Chromosom 4, 5, 6, 13, 17, 18, 21, wobei in frühen Phasen der Verlust der Region 5p15 wichtig zu sein scheint, während sich später häufig Veränderungen der Region 3p13-21 ereignen²⁴.

1.5 Prognosefaktoren

1.5.1 Klinische Prognosefaktoren

Klinisch werden die Karzinome entsprechend der FIGO in vier Ausbreitungsstadien (I-IV) mit verschiedenen Unterklassen eingeteilt; einen Überblick darüber und über die stadiengerechte Therapie gibt *Tabelle 1*.

Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt je nach Unterstadium im FIGO-Stadium I 80-95%, FIGO II Stadium 63,5-66,3%, FIGO III Stadium 33,3-38,7% und im FIGO-Stadium IV 9,4-17,1%⁴. Zum Teil werden Adenokarzinome dabei als prognostisch etwas ungünstiger angesehen²⁵.

Grundsätzlich kann man patientenbezogene und tumorbezogene Prognosefaktoren unterscheiden.

Als tumorbezogene Prognosefaktoren werden histologischer Typ, Lymphknotenstatus, Tumorgröße, Parametrienbefall, Tiefe der Stromainvasion und Einbruch von Tumorzellen in Gefäße und Lymphgefäße herangezogen^{26, 27, 28}. Insbesondere der Lymphknotenstatus sticht dabei hervor, haben doch operierte Patienten mit negativen Lymphknoten eine 5-Jahres Überlebensrate von 88,4%, Patientinnen mit positiven Lymphknoten von 57,1%⁴.

Bei den patientengebundenen Prognosefaktoren hat sich gezeigt, dass HIV-Infektion/AIDS²⁹, Diabetes³⁰, erhöhte Thrombozytenwerte³¹, höheres Alter⁴ und das Vorliegen klinischer Symptome die Prognose verschlechtern können.

1.5.2 Biologische Marker

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß eine Überexpression des c-myc-Onkogenes³² sowie eine hohe Anzahl von Zellen in S-Phase³³ bei frühinvasiven Zervixkarzinomen von prognostischer Bedeutung sein können. Auch die Bestimmung der Wachstumsfraktion mittels des Zellproliferationsmarkers Ki 67 kann insofern wesentlich sein, als eine hohe Wachstumsfraktion eine schlechte Prognose bedeuten kann³⁴.

c-Ha-ras-Mutationen finden sich insbesondere bei fortgeschrittenen Tumoren³⁵, wobei die erhöhte Expression des ras-Oncogenproduktes bei Plattenepithelkarzinomen mit einer schlechteren Prognose und einer erhöhten Zahl an Lymphknotenmetastasen einhergeht^{36, 37}.

EINLEITUNG

Eine Überexpression des Tumorsuppressors p53 findet sich überwiegend erst in invasiven Karzinomen³⁸, wobei die Überexpression nicht mit Mutationen im Gen korreliert^{39, 40}. Scheinbar hat die p53 Überexpression keinen Einfluß auf das Überleben^{41, 42}, wenngleich eine Studie eine schlechtere Prognose bei Überexpression von p53 im Adenokarzinom fand, dies aber nicht auf Unabhängigkeit von weiteren Prognosefaktoren untersuchte⁴³.

Interessanterweise fand sich eine herabgeregelte HLA-Expression bei Zervixkarzinomzellen⁴⁴, wodurch diese möglicherweise dem Immunsystem des Wirtes entgehen sowie erniedrigte Interleukin-2-Spiegel⁴⁵ und T-Helferzellen bei fortgeschrittenen Zervixkarzinomen⁴⁶.

Hohe Spiegel von Tumormarkern zum Zeitpunkt der Diagnose (SCC bei Plattenepithelkarzinomen⁴⁷, CEA⁴⁸ und CA 125⁴⁹ bei Adenokarzinomen) sind ebenfalls mit einer schlechteren Prognose korreliert.

Auch der Nachweis von HPV-18-DNA im Tumor ging in verschiedenen Untersuchungen mit einer schlechteren Prognose einher^{50, 51, 52}.

1.6 Bedeutung von Wachstumsfaktoren

Während der Differenzierung sind Zellen über Adhäsionsmoleküle und Wachstumsfaktoren umfangreichen Einflüssen der umgebenden Matrix unterworfen; zwischen diesen zwei Steuerelementen gibt es darüberhinaus zahlreiche Möglichkeiten der Interaktion⁵³. Wenngleich die Immortalisierung des normalen Epithels in der Dysplasie und im Karzinom schon relativ weit erforscht ist⁵⁴, ist jedoch noch unklar, welche Faktoren für die Aggressivität des Tumors und damit auch die Prognose der Patientin verantwortlich sind. Verschiedene Studien haben gezeigt, daß die Expression von Wachstumsfaktoren der EGF-Superfamilie und ihren Rezeptoren in einem Zusammenhang mit dem Verhalten eines Tumors stehen kann⁵⁵. Weitere Studien an HPV-immortalisierten Plattenepithelzellen der Zervix

EINLEITUNG

haben gezeigt, daß die alleinige Immortalisierung nicht für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms ausreicht; es entwickeln ja auch nur ein Teil der mit Hochrisiko-HPV-Infizierten eine schwere Dysplasie und wiederum nur ein Teil derselben ein invasives Karzinom. Tatsächlich scheint die Entwicklung eines Karzinoms noch von weiteren Faktoren abzuhängen. Dazu gehören

- die Interaktion mit dem umgebenden Gewebe über Wachstumsfaktoren⁵⁶,
- Adhäsionsmoleküle wie E-Cadherin, welche Wechselwirkungen zu Wachstumsfaktoren bzw. Wachstumsfaktorenrezeptoren unterhalten⁵⁷,
- Sekretion von Matrix- oder Basalmembran-abbauenden Enzymen⁵⁸, wie sie auch von Wachstumsfaktoren mitbestimmt wird^{59, 60}.
- Autokrine Stimulation der Tumorzellen durch Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren⁶¹.

Diese Zusammenhänge deuten auf eine wichtige Rolle von Wachstumsfaktoren beim Übergang von der schweren Dysplasie zum Karzinom hin.

Wachstumsfaktoren und Wachstumsfaktorrezeptoren sowie die ihnen nachgeordneten Second-Messenger Pathways bieten darüber hinaus aber auch neue Ansatzpunkte der Tumorthherapie, welche gegenüber der unselektiv wirkenden Chemotherapie den Vorteil haben, daß sie gezielter als diese die maligne entarteten Zellen angreifen. In den letzten Jahren sind auf diesem Gebiet viele Anstrengungen unternommen und beachtliche Fortschritte erzielt worden. Mögliche Formen der Tumorthherapie sind hier das „Drug delivery“, die zytostatisch wirksame Substanz durch Kopplung an einen Antikörper oder einen Liganden direkt an die Zielzelle heranzubringen, Antikörper gegen Wachstumsfaktorrezeptoren (Trastuzumab gegen erbB-2, Cetuximab gegen erbB-1) oder Beeinflussung der Signalübertragung in der Zelle beispielsweise durch Tyrosinkinaseinhibitoren wie Iressa^{62, 63}.

1.6.1 Cripto-1 (CR-1)

Cripto-1 ist der beim Menschen vorkommende Repräsentant einer nur bei Wirbeltieren vorkommenden Familie von Wachstumsfaktoren, der EGF-CFC Familie

EINLEITUNG

von Wachstumsfaktoren. Die Äquivalente bei anderen Vertebraten sind Cripto (Cr-1) der Maus, Cryptic der Maus, oep des Zebrafisches und FRL-1 bei Xenopus⁶⁴. Die Struktur dieser Proteine besteht aus einer aminoterminalen Signalsequenz, welche die Sekretion des Proteins steuert, einer trunkeierten EGF-ähnlichen Sequenz, welche allerdings nicht in der Lage ist, an die EGF-R Familie von Rezeptoren zu binden, der für diese Gruppe von Proteinen namensgebenden CFC-Sequenz und einer carboxyterminalen GPI-Linkage Sequenz, über welche das Protein in der Zellmembran verankert werden kann⁶⁵.

Das Gen für CR-1 (CR-1) umfaßt 4.8 kb und liegt auf Chromosom 3p21. Es ist in sechs Exons organisiert, wobei Exon 4 die EGF/TGF α ähnliche Sequenz kodiert. Das fertige Glykoprotein besteht aus 188 Aminosäuren⁶⁶. Im menschlichen Normalgewebe wird CR-1 in Spuren in Lunge, Niere, Ovar, Testes, Gehirn und Milz, und als eine auf 145 Aminosäuren verkürzte Form in Pankreas, Herz, Magen, Dünndarm, Brustdrüse, Skelettmuskel und Leber gefunden⁶⁷. In der Mamma der Maus wird CR-1 dabei in den terminal end butts exprimiert, seine Expression steigt während Schwangerschaft und Laktation, der Wachstumsfaktor geht dabei auch in die Milch über⁶⁸. Wenngleich die Einzelheiten der Rezeptorinteraktion noch nicht vollständig erforscht sind, so konnte doch gezeigt werden, dass CR-1 durch Interaktion mit verschiedenen Rezeptorsystemen einen Einfluß auf Proliferation, Differenzierung, Migration und Apoptose nehmen kann⁶⁵.

In der embryonalen und postnatalen Entwicklung ließ sich bislang in drei Bereichen eine wichtige Funktion für Cripto aufzeigen:

Cripto ist innerhalb der embryologischen Entwicklung wesentlich an der Herzentwicklung beteiligt und steuert hier Achsentwicklung, Differenzierung der Kardiomyozyten und Asymmetrie der Herzachse bei Huhn und Maus^{69, 70, 71, 72, 73}.

Noch in der frühen Embryonalzeit sind Liganden der EGF-CFC Familie essentiell für die Steuerung der Achsenorientierung des Embryos, wobei der hier wesentliche Rezeptormechanismus darin liegt, dass Cripto mit dem ALK4 Rezeptor einen Corezeptorkomplex bildet, der dem embryonalen Signalprotein Nodal die Rezeptorbindung und sukzessive die Aktivierung von Smadproteinen als Second Messenger ermöglicht⁷⁴. Auch mit dem Corezeptor ALK7 scheinen EGF-CFC Proteine zu interagieren, da sie die Signalübertragung durch Rezeptorkomplexe von ALK7 und ActRIIb nach Ligandenstimulation durch Nodal oder Xnr1 als weiteres

EINLEITUNG

Ligandenprotein potenzieren konnten⁷⁵. Im Gegensatz zu ihrer Funktion bei Nodal, wo EGF-CFC-Wachstumsfaktoren notwendig für die Rezeptorbindung an den ActIIb sind, vermögen sie auch Komplexe mit dem ActII/IIb Rezeptor und Activin zu bilden und in diesem Fall aber die zur Signalübertragung notwendige Komplexierung mit einem Typ I Activin Rezeptor wie ALK4 zu verhindern, somit die Signalübertragung durch Activin zu verhindern und damit einen wachstumshemmenden und differenzierungsfördernden Signalübertragungsweg zu supprimieren⁷⁶. Wachstumsfaktoren der EGF-CFC Familie sind aber auch für weitere Liganden der TGF β Familie wie GDF-1 und Vg-1 offensichtlich notwendiger Cofaktor, wie eine Untersuchung am Zebrafisch und dem Frosch *Xenopus* zeigte und haben hier Bedeutung in der Embryonalentwicklung⁷⁷.

In der postnatalen Entwicklung wird Cripto in der Maus in den mit Eintritt in die Geschlechtsreife aussprossenden Mammaepithel exprimiert, auch mit Beginn der Laktation in den terminal end butts⁷⁸. Hier scheinen interessanterweise neben Nodal-unabhängigen auch Nodal vermittelte Signalübertragungswege eine Rolle zu spielen⁷⁹.

Neben der Funktion als Corezeptor für Nodal vermag Cripto jedoch noch andere Signalübertragungswege zu aktivieren. So vermag Cripto die Signalübertragung durch Mitogen-aktivierten Proteinkinasen (MAPK) zu verstärken⁸⁰. Dieses scheint teilweise durch Interaktion mit dem ErbB-4 Rezeptor bedingt zu sein, ohne dass Cripto direkt an einen Rezeptor der EGF-R Familie bindet⁸¹. Ein Effektormechanismus, über den CR-1 den MAPK Pathway und den AKT Pathway triggern kann ist kürzlich beschrieben worden; CR-1 bindet an das membrangebundenen Glypican-1 und vermag dann über eine im Detail noch nicht aufgeklärte Aktivierung der cytoplasmatischen Proteinkinase c-src die obigen Pathways zu aktivieren⁸². Es gibt auch Berichte, wonach CR-1 mit dem Fibroblastenwachstumsfaktorrezeptor interagieren kann; dies läßt CR-1 als einen interessanten Kandidaten für Stroma-Tumor Wechselwirkungen erscheinen⁶⁵.

Auch eine antiapoptotische Wirkung von Cripto konnte in der Zellkultur gezeigt werden⁸³.

CR-1 wird im Magenkarzinom⁸⁴, im Colonkarzinom⁸⁵, im Mammakarzinom⁸⁶ sowie im Pankreaskarzinom⁸⁷ und Blasenkarzinom⁸⁸ überexprimiert. Im Colonkarzinom

EINLEITUNG

korrelierte die Expression dabei mit Tumorstadium und Invasionstiefe⁸⁵. In der menschlichen Embryonalkarzinomzelllinie NTERA2/D1 ließ sich durch Unterdrückung der endogenen CR-1-Expression mittels der Transfektion mit einem CR-1 Antisenseplasmid die Wachstumsrate auf dem Monolayer um Faktor 3-4 und die Klonbildungsfähigkeit in Softagar um 60-70% reduzieren⁸⁹.

In vitro war CR-1 in der Lage, sowohl die Mausfibroblastenzelllinie NIH3T3⁶⁶ als auch die (Maus-) Mammaepithelzelllinie NOG-3⁹⁰ soweit zu transformieren, daß sie in Softagar Kolonien bildeten; die durch Transfektion zur Expression von CR-1 veränderte Zelllinie NOG-3 vermochte jedoch nach Injektion in die Nacktmaus in vivo keine Tumoren zu bilden, was ein eher geringes oncogenes Potential vermuten läßt.

Ertoy et al fanden in einer Untersuchung an 94 Zervixkarzinomen eine signifikante Korrelation der Criptoexpression mit Tumorgroße und Lymphgefäßbeteiligung; in Lymphknotenmetastasen war die Criptoexpression dabei stärker als in den Primärtumoren⁹¹. Unklar ist jedoch noch die prognostische Relevanz einer Criptoexpression. Daher ist es ein Anliegen dieser Arbeit neben der Untersuchung des Expressionsmuster von CR-1 am Zervixepithel, der Dysplasie und dem Karzinom dessen prognostische Relevanz zu untersuchen.

1.6.2 Transforming Growth Factor α (TGF α)

Das Gen für TGF α liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 2 (2p11-13) und enthält sechs Exons. Die das Protein kodierende mRNA hat eine Größe von 4.8 kb. Das voll prozessierte Protein ist ein aus 50 Aminosäuren bestehender Ligand der EGF-Superfamilie, der an den EGF Rezeptor (erbB-1) bindet⁹², ursprünglich an Sarkomvirus-transformierten Zellen entdeckt wurde⁹³, und mittlerweile in einer Vielzahl von Geweben nachgewiesen ist⁹⁵. Im adulten Gewebe findet sich eine TGF α -Expression vor allem in regenerierenden Bereichen oder Stammzellen von Epithelien^{94,95}. In der Genese und Progression verschiedener menschlicher Tumoren wie z.B. den Adenokarzinomen des Duodenums⁹⁶, dem Nierenzellkarzinom⁹⁷, den Bronchialkarzinomen^{98,99} sowie Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals Bereiches¹⁰⁰ scheint TGF α eine Rolle zu spielen. Es gibt Hinweise, wonach eine verstärkte TGF α -Expression das Metastasierungsverhalten von Tumoren beeinflussen kann⁵⁹.

EINLEITUNG

Im Zervixepithel ist bisher eine verstärkte Expression im CIN und im Karzinom gefunden worden^{101, 102, 103}. Über die prognostische Relevanz liegen bislang keine einheitlichen Aussagen vor. Somit ist ein Anliegen dieser Arbeit, die TGF α -Expression zu klinischen Parametern zu korrelieren.

1.6.3 Der Rezeptor erbB-2 (HER-2/neu)

Das Gen für den erbB-2 Rezeptor findet sich auf Chromosom 17q11.2-q12 und kodiert ein 4.8 kb mRNA Transkript¹⁰⁴. Der erbB-2 Rezeptor ist ein lediglich indirekt aktivierter Rezeptor der EGF-Familie, welcher wirksam wird, in dem er auf das Signaltransduktionsverhalten anderer Rezeptoren Einfluß nimmt. In vielen Adenokarzinomen, insbesondere dem Mammakarzinom^{105, 106, 107}, aber auch einigen Plattenepithelkarzinomen¹⁰⁸, ist eine Überexpression dieses Rezeptors mit einer schlechten Prognose korreliert¹⁰⁹ und hat den Status eines eigenständigen Prognosefaktors. Beim Zervixkarzinom gibt es bislang widersprüchliche Aussagen über seine prognostische Relevanz^{110, 111, 112}.

Teilaspekt dieser Arbeit ist es, die klinische Relevanz der erbB-2-Expression am eigenen Material zu überprüfen und mit den widersprüchlichen Literaturangaben zu vergleichen.

1.7 Ziel der Untersuchung

Ziel dieser Untersuchung war es, zu prüfen, ob die Expression von CR-1, TGF α und erbB-2 mit dem klinischen Verhalten von Zervixkarzinomen korreliert und ob sich die Expression dieser Faktoren im Plattenepithelkarzinom von der Expression im Normalgewebe und der Präkanzerose unterscheidet. Methodisch soll dabei die Immunhistochemie zum Einsatz kommen, da sie neben einer relativ einfachen Handhabung und guter Reproduzierbarkeit den Vorteil bietet, die untersuchten Antigene morphologischen Strukturen zuzuordnen.

EINLEITUNG

Folgende Fragen galt es zu beantworten

1. Wie setzt sich das Kollektiv nach FIGO, Grading und Lymphknotenstatus zusammen und welchen Einfluß haben diese auf das Überleben?
2. Werden CR-1, TGF α und erbB-2 im Normalgewebe, in CIN und Plattenepithelkarzinom exprimiert und gibt es dabei Unterschiede?
3. Wie korreliert die Expression von CR-1, TGF α und erbB-2 jeweils mit FIGO-Stadium, Grading und Lymphknotenstatus und hat die Expression einen Einfluß auf die Prognose der Patienten?
4. Gibt es Koexpressionen von CR-1, TGF α und erbB-2 im untersuchten Kollektiv und haben diese eine klinische Relevanz?