

4 Diskussion

4.1 Expression der HER-Rezeptoren im Verlauf der Metastasierung

Untersucht wurde das Verhalten der Wachstumsfaktorrezeptoren HER1 bis 4 bei der Metastasierung von Mammakarzinomen. Die Expression der vier Rezeptoren wurde immunhistochemisch und die HER2-Amplifikation mit Hilfe der FISH-Technik in 48 Mammakarzinomen und deren korrespondierenden Fernmetastasen ermittelt, die Expressionsmuster verglichen und mit klinischen bzw. histopathologischen Parametern und dem Überleben in Beziehung gesetzt.

Diesem Studiendesign lagen klinische Fragen im Zusammenhang mit neuen Therapiestrategien des Mammakarzinoms zugrunde: Seit 1998 ist der gegen den HER2-Rezeptor gerichtete spezifische Antikörper *Trastuzumab* in der Immuntherapie von HER2-überexprimierenden metastasierenden Mammakarzinomen zugelassen. Eine Verlängerung des rezidivfreien und Gesamtüberlebens ist nachgewiesen.¹⁴⁷ Die Immuntherapie hängt in ihrer Effizienz direkt von einer HER2-Überexpression im Gewebe ab^{19,150,177} und richtet sich in erster Linie gegen die Metastasen selbst. Derzeit wird der HER2-Status jedoch nicht in diesen, sondern fast immer im Primärkarzinom bestimmt. Dies erfolgt entweder direkt postoperativ, oder es wird bei Auftreten einer Metastasierung auf archiviertes Paraffingewebe zurückgegriffen. Der Einsatz von Trastuzumab (Herceptin®) setzt daher die Erhaltung des HER2-Expressionsmusters im Rahmen der Fernmetastasierung voraus. Ähnliches gilt für andere Biomarker, wie zum Beispiel den Östrogenrezeptorstatus. Die vorliegende Arbeit untersuchte, ob sich das zugrundeliegende Konzept eines konkordanten Expressionsmusters für HER2 und die Partnerrezeptoren HER1, 3 und 4 bestätigen lässt.

17 % der Primärtumore und 13 % der Metastasen zeigten einen positiven HER2-Status. Dass damit der Anteil HER2-positiver Karzinome unter den bekannten 20-30 % liegt, lässt sich damit erklären, dass in dieser Studie kein unselektiertes Mammakarzinomkollektiv, sondern vielmehr ein hochselektives Kollektiv von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Primärtumoren wie auch korrespondierende Fernmetastasen, zugänglich war.

In 79 % der Fälle fand sich eine Konkordanz zwischen dem HER2-Status der Karzinome und der Metastasen. Diese hohe Rate der Konkordanz zwischen Primärtumor und Metastase deutet auf einen frühen Zeitpunkt der HER2-Überexpression/Genamplifikation während der Karzinogenese des Primärtumors hin.^{145,166} Diese These wird unterstützt durch die Tatsache, dass bereits präinvasive Karzinomvorstufen, wie das duktales Carcinoma in situ (DCIS) eine HER2-Überexpression zeigen.^{2,108} Rennstam et al.¹³² wiesen das Auftreten einer HER2-Amplifikation vor der Aneuploidisation des Tumorgenoms nach.

Andererseits konnten aber auch in 21 % der Fälle diskordante Expressionsmuster nachgewiesen werden. Dabei kam es etwas häufiger zu einer Abnahme der Expression von positivem Primärtumor zu negativer Fernmetastase (12,5 %) als zu einer Zunahme von negativem Primärkarzinom zu positiver Fernmetastase (8,3 %). Eine Assoziation mit den verschiedenen Metastasenorten konnte nicht gefunden werden.

Im Gegensatz zu zahlreichen Untersuchungen zu lokoregionären Lymphknotenmetastasen, die im allgemeinen eine HER2-Konstanz nachweisen, ist die Studienlage zur Fernmetastasierung begrenzt. Dieses hängt mit der Schwierigkeit zusammen, korrespondierendes Metastasengewebe zu gewinnen, da eine Metastasen Chirurgie beim Mammakarzinom selten ist. Doch sind Studien gerade am *fernmetastatischen* Gewebe entscheidend, da sich Fernmetastasen aufgrund ihrer hämatogenen Metastasierungseigenschaften, wie Gefäßinvasion, Adhäsion und Extravasation von lokoregionären Lymphknotenmetastasen unterscheiden. Von den wenigen vorhandenen Studien zu diesem Thema bestätigen zwei Studien ein diskordantes Expressionsmuster im Metastasierungsprozess:

1) Edgerton et al.³¹ untersuchten 2003 neben lokoregionären Metastasen auch den HER2-Status von 93 *Fernmetastasen* und den dazugehörigen Primärkarzinomen mittels IHC und FISH und fanden (wie in dieser Arbeit) in etwa 80 % der Fälle eine Übereinstimmung. Gleichsinnig mit den hier vorgelegten Ergebnissen war auch in der genannten Studie sowohl der Verlust als auch die Neuexpression von HER2 in der Fernmetastase im Vergleich zum Primärtumor bei den 20 % diskordanten Fällen möglich.

2) Ganberg et al.⁴² untersuchten den HER2-Status bei Primärkarzinom und *Fernmetastasen* bei 107 Patientinnen mittels IHC und bei 68 Patientinnen mittels FISH. Eine Übereinstimmung wurde in 94 % bzw. 95 % der Fälle (IHC bzw. FISH) gefunden. Immunhistochemisch zeigten 6 Fälle eine Diskordanz, wobei stets ein höherer Score der HER2-Überexpression in der Metastase

gefunden wurde. Bei den 5 diskordanten Fällen mit FISH waren 2 im Primärtumor amplifiziert, aber nicht in der Metastase, in 3 Fällen umgekehrt. Interessanterweise wurden 17 Patientinnen mit mehr als einer Metastase untersucht. Auch hier zeigte sich eine Diskordanz (18 % IHC bzw. 19 % FISH), wobei sich keine Assoziation zu den jeweiligen Metastasenorten abzeichnete.

Fuchs et al.³⁸ untersuchten 2002 die Effizienz einer Herceptin[®]-Therapie bei 29 Mammakarzinompatientinnen mit korrespondierenden Hirnmetastasen. Eine HER2-Übereinstimmung mittels IHC und FISH konnte in 97 % festgestellt werden. Jedoch war auch in dieser Studie bei einem HER2-positiven Primärtumor die zugehörige Hirnmetastase negativ. Niehans et al.¹¹³ untersuchten bereits 1993 die HER2-Überexpression in Mammakarzinomen und Fernmetastasen in Sektionsmaterial von 30 Patientinnen. Eine HER2-Übereinstimmung wurde in 97 % gefunden. Es gab nur einen diskordanten Fall. Allerdings war nur von 14 Patientinnen Primärkarzinomgewebe vom Zeitpunkt der Erstdiagnose analysiert worden. Drei Studien zeigten eine durchgehende Konkordanz zwischen Primärtumor und Fernmetastase, jedoch waren die Fallzahlen mit 11, 12 bzw. 4 untersuchten hämatogenen Fernmetastasen^{103,145,166} ausgesprochen klein, so dass die Aussagekraft dieser Daten begrenzt ist.

Der Mechanismus einer veränderten HER-Ausstattung der Fernmetastasen ist derzeit noch unklar. Kuukasjarvi et al.⁸⁵ beschrieben in bis zu 31% der Metastasen eine vom zugehörigen Primärtumor erheblich abweichende genetische Ausstattung. Auch Gancberg et al.⁴² zeigten, dass Fernmetastasen Zellklone mit genetischen Modifikationen beinhalten (mit Auswirkungen auf Metastasierungspotential, Rezeptorstatus, Radio- und Chemosensitivität), die nicht im Primärtumor vorkommen, obwohl natürliche und experimentell induzierte Neoplasien aus einer einzigen transformierten Zelle entstehen. Anhand genomischer Analysen disseminierter einzelner Tumorzellen konnte gezeigt werden, dass aus der heterogenen Gesamtpopulation des Primärtumors selektionierte Zellklone mit erhöhtem Metastasierungspotential hervorgehen.^{60,73}

Die phänotypisch abweichenden Zellpopulationen in der Fernmetastase könnten erklären, warum die im Primärtumor bestimmten Prognosefaktoren einschließlich des HER2-Status in ihrer Ausprägung nicht immer mit denen der Metastasen übereinstimmen. Mit einer veränderten Ausstattung der Metastasen wiederum könnte es ursächlich zusammenhängen, dass trotz nachgewiesenem positivem HER2-Status im Primärkarzinom nicht alle metastasierten Karzinome auf eine *Trastuzumab*-Gabe ansprechen.^{8,19} Diese Beobachtung könnte immense klinische Bedeutung haben. Zum einen könnten auch HER2-negative Patientinnen im Falle einer

HER2-positiven Fernmetastase von einer Herceptintherapie profitieren. Zum anderen ist in Anbetracht der seltenen, jedoch ernsthaften kardiotoxischen Nebenwirkung im Einzelfall der zu erwartende Benefit besonders zu prüfen.

Natürlich muss bei der Beobachtung diskordanter Expressionsmuster auch eine methodische Ursache im Sinne eines Sensitivitäts-/Signalverlustes in Betracht gezogen werden. Ein Verlust von Antigenen in älteren Paraffinblöckchen ist denkbar.⁶⁸ Diese Problematik beschränkt sich jedoch nicht nur auf die vorliegende Studie, sondern ist auch im klinischen Alltag und in der therapieentscheidenden Praxis gegenwärtig. Denn obwohl mit Eingang von Herceptin[®] in die adjuvante Situation auch zunehmend der Nachweis einer HER2-Expression direkt postoperativ durchgeführt wird, werden immer noch viele Karzinome erst bei Auftreten der Fernmetastasierung retrospektiv am archivierten Paraffinmaterial geprüft. Die Grenzen der immunhistochemischen Methode sind bekannt: so ist die Sensitivität der Methode vom jeweiligen Antikörper abhängig,¹² weiterhin sind die postoperative Gewebefixation¹²² (bessere Ergebnisse an frischen Gefrierschnitten) und das Alter des Paraffingewebes¹²⁷ entscheidend.

Einem starken Sensitivitätsverlust unterliegen Schnitte, die vor der Immunhistochemie lange ungefärbt gelagert wurden.⁶⁸ Jedoch unterliegt auch die Genamplifikation in der FISH-Technik insbesondere in älterem Gewebe einem Signalverlust. Es ist davon auszugehen, dass die Nachweisbarkeit der Rezeptorexpression in paraffinisiertem Gewebe im Vergleich zu der einer Amplifikation über längere Zeit erhalten bleibt. Daneben bereitet (wie in dieser Studie) die Aufbereitung der Schnitte der verschiedenen Gewebetypen zur FISH-Analyse bisweilen erhebliche Probleme. Die schwierige in-situ-Hybridisierung an Paraffingewebe, das in Bouin'scher Lösung (enthält Eisessig, Formalin und Pikrinsäure) fixiert wurde bzw. der dekalzifizierenden Behandlung bei Knochenmetastasen unterlag, wurde auch von anderen Autoren beschrieben.^{42,101} Die genannten methodischen Schwierigkeiten bei zu lange gelagerten Paraffingeweben legen für die klinische Routine nahe, dass in jedem Fall ein sofortiger Nachweis des HER2-Status auch bei noch nicht geplanter Herceptintherapie anzustreben ist.

Da HER2 seine Funktion als Heterodimer vermittelt, ist auch die Untersuchung der übrigen Wachstumsfaktorrezeptoren HER1, -3, -4 bedeutsam. Die Kenntnis von Interaktionen zwischen den verschiedenen Partnerrezeptoren dürfte mit der Entwicklung neuer HER2-Antikörper, die zur Zeit in präklinischen Studien zur Behandlung von Malignomen untersucht werden, zunehmend klinische Bedeutung erlangen. In der vorliegenden Arbeit zeigten 15 %

der Karzinome und 6 % der Metastasen eine HER1-Überexpression, während 25 % der Karzinome und 29 % der Metastasen eine HER3-Überexpression sowie 40 % der Karzinome und 38 % der Metastasen eine HER4-Überexpression aufwiesen. Diese Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein (HER1: Lewis et al.⁹⁵ und Witton et al.,¹⁸² HER3: Suo et al.,¹⁶⁴ Lemoine et al.⁹² und Quinn et al.,¹²⁸ HER4: Kew et al.⁷⁴ und Abd El-Rehim et al.¹). Wie für HER2 konnten auch für HER1, -3 und -4 diskordante Expressionsmuster beobachtet werden. Bezüglich HER1 bestätigten sich damit vorhergehende Beobachtungen,^{9,48,102,140} während für HER3 und -4 bislang keine aussagekräftigen Daten vorlagen.

4.2 Einfluss der Expression von HER-Rezeptoren auf das Überleben

Der bekannte prognostische Einfluss einer Überexpression bzw. Amplifikation von HER2 auf das Überleben^{1,11,77,148,164} zeigte sich auch in der vorliegenden Untersuchung. Das Gesamtüberleben (*os*) war bei einer HER2-Überexpression im Karzinom signifikant verkürzt: die Patientinnen überlebten median 34 Monate gegenüber 61 Monaten nach Erstdiagnose bei fehlender HER2-Überexpression.

Ein ungünstiger prognostischer Einfluss zeigte sich auch für die Überexpression von HER1 und HER3. Das metastasenfreie Überleben (*dfs*) war, wie schon andernorts beschrieben,^{1,21,95,134,173} bei einer HER1-Überexpression im Karzinom signifikant verkürzt. So hatten fünf der sieben Patientinnen mit, aber nur drei der 41 Patientinnen ohne HER1-Überexpression zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen. In der ersten Gruppe wurden spätestens innerhalb von 24 Monaten Fernmetastasen diagnostiziert, während nach dieser Zeit noch ein Drittel der Patientinnen mit HER-1-negativem Primärtumor metastasenfrei lebten.

Die HER3-Überexpression in Karzinomen und Metastasen war signifikant mit einem kürzeren Überleben nach Metastasierung (*ms*) assoziiert. Zudem hatte eine HER3-Überexpression in der *Metastase*, wie auch von Witton et al.¹⁸² beschrieben, einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (*os*): die Patientinnen lebten median nur 32 Monate gegenüber 63 Monaten bei fehlender HER3-Überexpression. Im Unterschied hierzu hatten Pawlowski et al.¹²⁰ in einer Serie von 365 Primärkarzinomen eine Verlängerung des gesamten, nicht aber des metastasenfreien Überlebens bei erhöhter HER3-Expression beobachtet, wobei mittels *RT-PCR* die mRNA-Expression quantifiziert und nicht die Immunhistochemie herangezogen worden war.

Im Gegensatz zu HER1 bis 3 war in verschiedenen Studien ein positiver HER4-Status mit einer günstigen Prognose verbunden.^{80,120,164,182} Diese Tendenz fand sich in der vorliegenden Arbeit auch im direkten immunhistochemischen Vergleich beider Gruppen. So waren bei einer HER4-Überexpression in der *Metastase* das Überleben nach Metastasierung (*ms*) und das Gesamtüberleben (*os*) verlängert, wobei die Signifikanzgrenze nur knapp verfehlt wurde. Ursachen für die Prognoseverbesserung könnte ein antiproliferativer und differenzierungsfördernder Effekt von HER4 sein, wie er von Sartor et al.¹⁴² in Mammakarzinomzelllinien gefunden wurde.

Die Überexpression mindestens eines HER-Rezeptors zeigte sich bei 58 % der Karzinome und 65 % der Metastasen. In keinem Fall, weder bei den Karzinomen noch bei den Metastasen, wurden alle vier HER-Rezeptoren gleichzeitig überexprimiert. Häufigste Koexpression in den Primärtumoren war HER3 und 4, in den Metastasen HER2 und 4, wobei hier jeweils nur kleine Fallzahlen vorlagen. Eine Assoziation zwischen HER3 und HER4 bei Mammakarzinomen wurde bereits von anderen Autoren beschrieben.^{74,120,156} Hudelist et al.⁶¹ fanden eine Koexpression zwischen HER2 und -4 in Lymphknotenmetastasen von Mammakarzinomen. Darüber hinaus wiesen Srinivasan et al.¹⁵⁵ die Koexpression von HER3 und -4 auch im Endometrium, Gilbertson et al.⁴⁴ eine Koexpression von HER2 und -4 in Medulloblastomen nach.

Die gegensätzliche prognostische Bedeutung von HER1, HER2 und HER3 auf der einen und HER4 auf der anderen Seite und das Fehlen einer gemeinsamen Überexpression aller vier Rezeptoren legte eine getrennte Beurteilung der HER1-, -2- und/oder -3-positiven Karzinome und Metastasen gegenüber nur HER4-positiven und vollkommen HER-negativen nahe. Tatsächlich wurde so der günstige Einfluss von HER4 deutlich: Patientinnen, deren Fernmetastase nur HER4-positiv war, zeigten eine fast 5fach längere Überlebenszeit nach Metastasierung und ein 3,5fach längeres Gesamtüberleben gegenüber Patientinnen, deren Metastase mindestens einen der drei Rezeptoren HER1, -2 oder -3 überexprimierten. Ebenso zeigte sich ein Überlebensvorteil bei Patientinnen, deren Metastase vollkommen HER-negativ war: Diese Patientinnen überlebten nach Metastasierung und insgesamt ebenfalls länger als die HER1/2/3-Gruppe.

Diese Beobachtungen decken sich mit denen von Witton et al.,¹⁸² nach denen sich bei positivem HER1, -2 und -3-Status eine schlechtere Überlebensprognose zeigt als bei HER4-Überexpression. In der Studie von Tovey et al.¹⁶⁹ wurde ein weiterer Aspekt aufgezeigt, der die vorliegenden Daten unterstützt: Karzinome, die einen oder mehrere der Wachstumsfaktor-

rezeptoren HER1 bis -3 exprimieren, zeigen signifikant höhere Proliferationsraten im Vergleich zu HER4. Bei Suo et al.¹⁶⁴ war das metastasenfrem Überleben für HER1-, -2- und -3-positive gegenüber den HER-negativen Karzinomen signifikant verkürzt. Abd El-Rehim¹ untersuchte alle vier Wachstumsfaktorrezeptoren an primären Mammakarzinomen und fand eine verkürzte Gesamtüberlebenszeit bei Koexpression von HER2 und -3 sowie HER1, -2 und -4. Die Koexpression von HER3 und -4 sowie insbesondere HER4-Homodimere waren dagegen mit einer Überlebensverlängerung verbunden.

HER4-überexprimierende Tumoren weisen eine geringere Proliferationsrate auf.^{3,169,187} Der Rezeptor existiert infolge alternativen mRNA-Splittings in mindestens vier vollständigen Isoformen, die sich durch alternative extra- und intrazelluläre Domänen unterscheiden. Eine der beiden möglichen extrazellulären Domänen kann proteolytisch abgespalten werden. Dies löst in der Folge auch eine Spaltung des intrazellulären und transmembranären Bereichs aus, wobei das intrazelluläre Fragment in den Zellkern transloziert wird¹⁵⁷ und dort möglicherweise die Genexpression aktivieren kann,¹⁹⁰ worin vermutlich auch die Erklärung für das nukleäre Anfärbemuster in den immunhistochemischen Färbungen liegt. Eine der beiden cytoplasmatischen Formen (HER4 CYT1) ruft über die PI3-Kinase Wachstum, Chemotaxis und Proliferation hervor. Der anderen Isoform (HER4 CYT2) fehlt eine PI3-Kinase-Bindungsstelle, sie induziert ausschließlich eine Proliferation.⁷⁰ Beide Formen kommen in normalem und malignem Brustdrüsengewebe vor,¹⁴³ möglicherweise wird in manchen Tumoren bevorzugt diejenige mit dem stärkeren Effekt auf die Karzinomprogression exprimiert.

Zusammenfassend kann mit der vorliegenden Arbeit der negative Einfluss einer Überexpression von HER1, -2 bzw. -3 und der positive Einfluss einer HER4-Überexpression auf das Krankheitsgeschehen des Mammakarzinoms untermauert werden. Für die prognostische Bedeutung der HER-Familie ist nicht nur die absolute Expression eines, sondern vielmehr das jeweilige Zusammenspiel und Expressionsmuster der verschiedenen HER-Rezeptoren entscheidend. Dies dürfte wesentliche Implikationen für aktuelle Entwicklungen, wie die zur Zeit erforschten pan-HER-Antikörper haben. Ob mit diesen eine weitere Prognoseverbesserung zu erzielen ist, bleibt angesichts des nachgewiesenen positiven Effekts von HER4 fraglich (siehe hierzu aber auch S. 62). Bei der Anwendung von kombinierten Antikörpern erscheint eher eine individuelle Therapie je nach HER1-4 Status des Primärtumors bzw. der Metastase sinnvoll.

Im Vergleich des Studienkollektivs mit etablierten Prognosefaktoren bestätigte sich ein verkürztes Überleben bei hoher Wachstumsfraktion (WF > 25 %) des *Primärtumors*, fortgeschrittener Tumorgroße (pT4), einem hohen Grading (G3) und einem lobulären Histotyp. In der Analyse der verschiedenen HER-Rezeptoren zeigte sich in Übereinstimmung mit der Literatur ein Zusammenhang von HER4 mit einem günstigen Grading.^{74,120,156,164,182} Mit Ausnahme des nachfolgend erörterten Östrogenrezeptors waren die übrigen etablierten Prognoseparameter von der Expression der Wachstumsfaktorrezeptoren unabhängig.

4.3 Expression und prognostischer Einfluss des Östrogenrezeptors

In der vorliegenden Arbeit waren 76 % der Karzinome und Metastasen Östrogenrezeptor-positiv. Dieser Prozentsatz wurde auch bei Suo et al.¹⁶² beschrieben. Wie in zwei anderen Studien^{40,97} stimmten der ER-Status von Primärkarzinom und Metastase eng überein. Eine Abnahme der ER-Expression während der Metastasierung, wie von Kuukasjarvi et al.⁸⁶ beschrieben, konnte nicht beobachtet werden und scheint eher selten zu sein.¹³⁵ Da im Primärkarzinom ER-positive und ER-negative Tumorzellen nebeneinander existieren, könnte ein ER-Verlust durch Dominanz bzw. Selektion der ER-negativen Zellen entstehen.⁴⁰

Dass dem Östrogenrezeptor eine große Bedeutung bei der Metastasierung zukommt, ist u. a. mit der Induktion von nukleären Proto-Onkogenen wie c-fos, c-jun und c-myc¹¹⁰ und des Angiogenesefaktors VEGF (vascular endothelial growth factor) zu erklären.²³ Selbst die Lokalisation der Metastasen wird vermutlich durch Östrogene beeinflusst: Metastasen ER-positiver Tumore finden sich dreimal häufiger als die ER-negativer im Knochen, während letztere doppelt so häufig viszeral metastasieren.^{16,81} Dies unterstützt die "seed-and-soil"-Hypothese,¹¹⁵ nach der sich freigesetzte Tumorzellen bevorzugt in einer biologisch günstigen Mikroumgebung absiedeln.

Clark et al. beschrieben bereits 1987 die Expression des Östrogenrezeptors bei Erstdiagnose als einen wichtigen Prognosefaktor des metastasierten Mammakarzinoms.^{15,16} Auch hohe Level des Progesteronrezeptors sind ein Prognosekriterium für ein längeres Gesamtüberleben.¹³¹ In der vorliegenden Arbeit konnte dieser Einfluss des Rezeptorstatus auf das Überleben nachvollzogen werden. Von klinischer Bedeutung ist jedoch auch der Zusammenhang von ER und Wachstumsfaktorrezeptoren.¹⁸² Unter Berücksichtigung des ER-Status konnte hier eine weitere Akzen-

tuierung der prognostischen Wertigkeit der HER-Familie nachgewiesen werden: Patientinnen mit ER- und HER4-positiver Fernmetastase zeigten eine 7fach längere Überlebenszeit nach Metastasierung und eine 3,5fach längere Gesamtüberlebenszeit gegenüber denen, deren Metastase ER-positiv war und mindestens einen der drei anderen Rezeptoren HER1, -2 oder -3 überexprimierte. Ebenso überlebten Patientinnen mit ER-positiver und HER-negativer Metastase sowohl insgesamt als auch nach Metastasierung signifikant länger als die HER1/2/3-Gruppe.

Die vorgelegte Arbeit geht über bislang publizierte Untersuchungen im Hinblick auf die Charakterisierung des HER-Status deutlich hinaus, da hier sowohl Primärtumoren als auch die jeweiligen Fernmetastasen einbezogen wurden, während sich andere Studien weitestgehend auf den Primärtumor beschränkten. Es bestätigte sich die negative Korrelation der HER-Expression mit dem ER-Status für HER1,^{1,95,173,182} für HER2^{13,82,183} und für HER3.^{182 109} Auch die hier gefundene positive Korrelation zwischen ER-Status und HER4-Expression ist mit unterschiedlichen Nachweismethoden (auf mRNA- und Proteinebene) beschrieben.^{5,80,120,162,165}

Die enge Beziehung zwischen HER und ER kann an dem Phänomen der Resistenz gegenüber Antiöstrogenen verdeutlicht werden. Hier scheinen die Wachstumsfaktorrezeptoren HER1-3 eine große Rolle zu spielen. Etwa 75 % der Mammakarzinome exprimieren ER α ⁵⁸ bzw. ER β ,¹⁵³ und 30 - 40 % der ER-positiven, aber auch 5 - 10 % der ER-negativen Tumore sprechen auf eine Hormontherapie an. Hierbei hemmen Antiöstrogene wie *Tamoxifen* das Wachstum der Karzinomzellen durch Reduktion der ER α -Aktivität und der Expression östrogenregulierter Gene. Obwohl das Ansprechen auf eine Hormontherapie direkt mit der ER-Expression im Tumor assoziiert ist,³⁰ sind die meisten hormonresistenten Mammakarzinome ER α -positiv.

Die Präsenz des HER1-Rezeptors korreliert mit dem fehlenden Ansprechen auf eine Hormontherapie.^{98,111,112} Die Aktivierung von HER1-Signaltransduktionswegen könnte dabei eine kausale Rolle spielen, wie Untersuchungen mit dem HER1-Inhibitor *Gefitinib* und einem Antiöstrogen (*Fulvestrant*) zeigten. *Gefitinib* erhöhte die Ansprechrate auf *Fulvestrant* in Mammakarzinomzellen.⁸⁴ HER1 kann in *vivo* durch ER α -Phosphorylierung hormonunabhängig den Effekt von Östrogen nachahmen.^{152,161}

Es ist bekannt, dass auch eine HER2-Überexpression in Mammakarzinomen mit einer Resistenz gegenüber Antiöstrogenen korreliert,^{13,111,183} insbesondere in ER-positiven Tumoren.²⁶ Eine geringere Ansprechrate auf eine Hormontherapie in Hormonrezeptor-positiven Tumoren wurde

bei HER2-positiven im Vergleich zu HER2-negativen beobachtet. Je höher die HER2-Überexpression oder -Genamplifikation, um so niedriger war der korrespondierende ER-Level, selbst in Hormonrezeptor-positiven Tumoren.⁸² Hormonunabhängige Aktivierung des ER durch HER2 führt zu reduzierter Expression des ersten und damit zu einer Tamoxifenresistenz.¹⁵²

Die Beobachtung, dass etwa die Hälfte der ER-negativen Tumore weder HER4-mRNA noch -Protein exprimieren, und dass hormonsensitive im Vergleich zu hormoninsensitiven Brustkrebszelllinien häufiger gleichzeitig positiv für ER und HER4 waren, deutet auf eine spezielle Rolle von HER4 bei der Östrogen-Signaltransduktion hin.¹⁶² In ER-positiven Mammakarzinomzelllinien mit relativ hohen HER4-Expressionsleveln kann durch experimentelle Downregulation von HER4 eine Proliferationshemmung erreicht werden.¹⁶⁵ Dieser Effekt ist in ER-negativen Zelllinien mit relativ geringen HER4-Expressionsleveln nicht zu erzielen.

Demnach spielt eine vermehrte HER4-Expression offenbar eine Rolle in der Proliferation ER-positiver Mammakarzinomzelllinien. Eine Wachstumshemmung wurde experimentell erzielt, wenn ein relativ hohes Niveau überexprimierten Rezeptors als Angriffspunkt zur Verfügung stand. Dies scheint zunächst im Widerspruch zu der Beobachtung, dass eine HER4-Überexpression mit einer Überlebensverlängerung einhergeht, zu stehen. Jedoch korreliert eine HER4-Überexpression mit einem ER-positiven Status von Mammakarzinomen,¹⁶⁵ so dass der günstige Effekt möglicherweise nicht direkt mit dem Wachstumsfaktor HER4, sondern über noch nicht abschließend geklärte Transduktionswege mit dem prognoseverbessernden Östrogenrezeptor zusammenhängt.

Man muss davon ausgehen, dass die Immunhistochemie oder überhaupt die Bestimmung der Wachstumsfaktorrezeptoren in einem archivierten Karzinom- bzw. Metastasengewebe nur eine Momentaufnahme in der Tumorprogression darstellt. Unter Umständen bringt der Metastasierungsprozess eine kontinuierliche Änderung der Expression von Wachstumsfaktorrezeptoren mit noch ungeklärten Auswirkungen mit sich. Auch wenn der molekulare Mechanismus einer Wechselwirkung zwischen Wachstumsfaktorrezeptoren und Östrogenrezeptor noch nicht vollständig verstanden ist, kann davon ausgegangen werden, dass eine erhöhte Aktivität der Wachstumsfaktorrezeptoren in Mammakarzinomen den Östrogenrezeptor in Abwesenheit von Östrogen aktiviert⁷² und damit zu einer Resistenz gegenüber einer Hormontherapie führt.¹¹² Therapeutisch dürfte daher eine Kombination aus Antiöstrogenen und HER-Modulatoren vielversprechend sein.