

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden das Verhalten und die Bedeutung der vier Typ I-Wachstumsfaktorrezeptoren HER1 bis -4 bei der Metastasierung des Mammakarzinoms untersucht. Hierzu wurde die Expression von HER1 bis -4 immunhistochemisch an 48 Mammakarzinomen und deren korrespondierenden Fernmetastasen sowie die HER2-Genamplifikation durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) an 36 Mammakarzinomen und deren korrespondierenden Fernmetastasen ermittelt, verglichen und mit klinischen bzw. histopathologischen Parametern und dem Überleben in Beziehung gesetzt.

Für die prognostische Bedeutung der HER-Familie beim Mammakarzinom erwies sich nicht allein die Expression eines HER-Rezeptors, sondern vielmehr das jeweilige Zusammenspiel und Expressionsmuster der verschiedenen HER-Rezeptoren als entscheidend. Während dabei HER1 bis -3 einen ungünstigen Einfluss hatten, fand sich für HER4 ein besserer Krankheitsverlauf. Dieser Zusammenhang war in den Fällen mit positivem Östrogenrezeptor-Status besonders akzentuiert. Hervorzuheben ist, dass nie alle HER-Rezeptoren zusammen überexprimiert wurden, weder im Karzinom noch in der Metastase.

Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass es im Rahmen der Metastasierung in 21 % der Fälle zu einer diskordanten Expression von HER2 zwischen Primärkarzinom und Metastase gekommen war. Auch für HER1, -3 und -4 konnten solche diskordanten Expressionsmuster in einem erheblichen Anteil der Fälle (21 %, 33 % bzw. 44 %) beobachtet werden. Bezüglich HER1 bestätigten sich damit vorhergehende Beobachtungen, während für HER3 und -4 bislang keine aussagekräftigen Daten vorlagen.

Die genannten Ergebnisse haben verschiedene klinische Implikationen. So erscheint die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie mit Pan-HER-Antikörpern aufgrund der teils gegenläufigen Bedeutung der jeweiligen HER-Subtypen fragwürdig. Dagegen könnte eine Kombination aus einer Modulation der Wachstumsfaktorrezeptoren und Antiöstrogenen vielversprechend sein. In jedem Falle ist die sofortige Bestimmung des HER-Status in operativ entnommenen Gewebe auch bei noch nicht geplanter Antikörpertherapie ratsam, um einen Sensitivitäts-/Signalverlust an älterem konservierten Gewebe zu vermeiden.

Auch ist der Einsatz von tumorantigenspezifischen monoklonalen Antikörpern in der Therapie von Malignomen zwar eine selektive und nebenwirkungsarme Therapie, und die Immuntherapie mit dem HER2-Antikörper *Trastuzumab* wird für das HER2-überexprimierende metastasierte Mammakarzinom seit 1998 klinisch angewendet. Das derzeitige Vorgehen mit ausschließlich im Primärtumor erfolgreichem HER2-Nachweis setzt jedoch eine Konstanz der HER2-Expression im Rahmen der Fernmetastasierung voraus und lässt eine mögliche Änderung des Rezeptorstatus völlig unberücksichtigt.

Aufgrund der nicht seltenen Änderung der Rezeptorexpression während der Fernmetastasierung wäre eigentlich ein Rezeptornachweis in der *Metastase* erforderlich. Dieser könnte für die individuelle Therapieplanung bedeutsam sein, besonders dann, wenn Metastasengewebe leicht zu gewinnen ist oder die HER2-Bestimmung des Primärtumors unmittelbar postoperativ fehlt. Umfangreiche prospektive Studien zur Sicherung einer entsprechenden klinischen Empfehlung sind angesichts der vorgelegten Resultate auch im Hinblick auf die anderen HER-Subtypen und den Östrogenrezeptor geboten.