

## 5 Zusammenfassung

Es wurde mit immunhistochemischen Methoden die Expression von CR-1, TGF $\alpha$  und erbB-2 an 19 Normalgeweben, 27 CIN und 112 Plattenepithelkarzinomen der Zervix Uteri untersucht und diese mit klinischen Parametern und Überlebensdaten verglichen. CR-1 fand sich am normalen Zervixepithel an der Endozervix exprimiert. Im Karzinom wurde CR-1 deutlich stärker exprimiert als im Normalgewebe oder CIN, was vermuten läßt, daß CR-1 eine Rolle beim Übergang vom CIN zum Karzinom spielt. Die CR-1-Expression stand innerhalb dieser Untersuchung jedoch in keinem Zusammenhang zu klinischen Parametern wie FIGO-Stadium, Grading, Lymphknotenmetastasen oder Überleben.

TGF $\alpha$  fand sich im normalen Plattenepithel lediglich selten in den basalen Abschnitten, verstärkt dagegen in Koilozyten in leichten Dysplasien. Im Karzinom fand sich TGF $\alpha$  stärker als in Dysplasie oder Normalgewebe, wobei es eine nicht signifikante Tendenz gab, daß TGF $\alpha$  stärker in höheren FIGO-Stadien exprimiert wurde. Ebenso fand sich eine Tendenz zu einer geringeren TGF $\alpha$ -Expression mit zunehmender Entdifferenzierung der Karzinome. Die stärkere Expression von TGF $\alpha$  in höheren FIGO-Stadien spricht dafür, daß TGF $\alpha$  den Karzinomen, die es exprimieren, womöglich durch einen autokrinen Loop einen Wachstumsvorteil verschafft. Patientinnen mit TGF $\alpha$  positiven Karzinomen hatten innerhalb der primär strahlentherapeutisch behandelten Patientinnen mit potentiell fortgeschrittenerem Tumorleiden ein signifikant schlechteres Überleben als TGF $\alpha$  negative. Auch dieses ließe sich mit einem autokrinen Loop erklären. TGF $\alpha$  positive Karzinome hatten über das Gesamtkollektiv ein schlechteres Überleben als TGF $\alpha$  negative, dieser Unterschied hatte aber keine statistische Signifikanz.

erbB-2 fand sich in normalem Gewebe kaum, verstärkt jedoch in der Umgebung leichter Dysplasien und Koilozyten in den parabasalen Abschnitten; im gering dysplastischen Gewebe selber reichte die Färbung auch in höhere Epithelschichten. Stärker dysplastisches Epithel war nicht unbedingt stärker positiv als gering dysplastisches Epithel, es fanden sich auch völlig negative Läsionen. erbB-2 fand sich in Karzinomen, CIN und Normalgewebe insgesamt ähnlich stark

exprimiert. Dies lässt vermuten, daß es bei der Entstehung des invasiven Karzinoms keine bedeutsame Rolle spielt. Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen erbB-2-Expression und FIGO-Stadien oder Grading, aber eine Tendenz zur stärkeren Expression bei höheren Tumorstadien; dies lässt sich am ehesten, wie bei  $TGF\alpha$ , mit einem Selektionsvorteil erklären. Es bestand eine Tendenz erbB-2 positiver Karzinome zu stärkerer Lymphknotenmetastasierung, welche jedoch keine Signifikanz erreichte. In der vorliegenden Untersuchung fand sich für die alleinige erbB-2-Expression keinerlei prognostische Relevanz.

Zwischen erbB-2 und  $TGF\alpha$  fand sich in den Karzinomen eine mässig starke Koexpression. Karzinome, welche beide Antigene exprimierten, schienen eine schlechtere Prognose zu haben. Diese Tendenz war gegenüber der alleinigen Expression von  $TGF\alpha$  jedoch nicht signifikant.

## 6 Ausblick

Durch die vorliegende Untersuchung wurden auch neue Fragen aufgeworfen, deren Beantwortung zur weiteren Erforschung der Pathogenese des Zervixkarzinoms beitragen könnte. Für Cripto sind dies vor allem die Fragen nach dem in Zervixkarzinomen wirksamen Rezeptor. Erfolgt die Wirkungsvermittlung hier ebenfalls über den Alk4 Rezeptor? Wird Nodal auch am Zervixkarzinom oder der Transformationszone exprimiert? Wie wichtig ist Activin beim Übergang von der hochgradigen Dysplasie zum Karzinom? Wie erfolgt die genaue Interaktion zwischen HPV-Viren und CR-1-Expression? Für erbB-2 ergeben sich vor allem Fragen nach der Wertigkeit der zytoplasmatischen Färbung welche eng mit einem noch näheren Verständnis des Rezeptormetabolismus verbunden sind. Für  $TGF\alpha$  ergibt sich vor allem die Frage, wie seine verstärkte Expression im Tumor gesteuert wird. Über allem steht letztendlich die Frage ob sich neue therapeutische Ansätze für die betroffenen Patientinnen daraus ergeben können. Möglicherweise bieten Tyrosinkinaseinhibitoren oder Antikörper gegen Rezeptoren der EGF-R Familie in den fortgeschrittenen Stadien Optionen einer zielgerichteten palliativen Therapie.