

**Prognosefaktoren des Endometriumkarzinoms - Ein Vergleich
klinischer und immunhistochemisch bestimmter Parameter**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Sylviane Anne Marie Brohn,
geboren in Nizza

Gießen 2003

Aus dem Medizinischen Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
des Universitätsklinikums Gießen
Leiter: Herr Prof. Dr. med. H.-R. Tinneberg

1. Gutachter: PD Dr. K. Münstedt
2. Gutachter: Prof. Dr. W. Schachenmayr

Tag der Disputation: 02.09.2003

Meiner Mutter Hannelore Brohn,
die mir mein Studium ermöglicht hat.

1	<i>Einleitung</i>	7
1.1	Epidemiologie des Endometriumkarzinoms	7
1.2	Ätiologie des Endometriumkarzinoms	8
1.3	Präkanzerosen, histologische Klassifizierung, Differenzierungsgrad	12
1.4	Ausbreitungsverhalten und Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms	14
1.5	Klinik und Therapie des Endometriumkarzinoms	15
1.5.1	Operative Therapie	15
1.5.2	Radioonkologische Therapie	17
1.5.3	Systemische Hormon- und Chemotherapie	19
1.6	Prognose des Endometriumkarzinoms	20
1.7	Immunhistochemie	21
1.7.1	Verwendete molekulare tumorbiologische Faktoren	22
1.7.2	Östrogen- und Progesteronrezeptor	22
1.7.3	Fibronektin	25
1.7.4	Faktor VII aktivierende Protease (FSAP)	27
2	<i>Fragestellung</i>	30
3	<i>Patientinnen, Material und Methoden</i>	32
3.1	Das Patientenkollektiv	33
3.1.1	Therapiestrategien	33
3.1.2	Alter bei Diagnose	33
3.1.3	Tumorhistologie	34
3.1.4	Tumorstadium	34
3.1.5	Erkrankungs- und Überlebensstatus	35
3.2	Histologie	36
3.3	Immunhistochemie	36
3.3.1	Verwendete Primärantikörper	37
3.3.2	Auswertung der Immunhistochemie	38

3.4 Streptavidin-Biotin-Methode	39
3.4.1 Chemikalien und Lösungsansätze	41
3.5 Hämatoxylin-Eosin-Färbung	42
3.6 Statistik	42
4 Ergebnisse	44
4.1 Klassische Prognosefaktoren	44
4.1.1 FIGO-Stadium	44
4.1.2 Grading	47
4.1.3 Myometrane Tumordinvasionstiefe	49
4.1.4 Lymphangiosis carcinomatosa	52
4.1.5 Hämangiosis carcinomatosa	54
4.1.6 Histologie	56
4.1.7 Lebensalter	62
4.1.8 Nekrose	62
4.2 Expression des Östrogenrezeptors im Tumorgewebe	65
4.2.1 IHC-Muster der tumorzellulären anti-Östrogen Expression	66
4.3 Expression des Progesteronrezeptors im Tumorgewebe	67
4.3.1 IHC-Muster der tumorzellulären anti-Progesteron Expression	69
4.4 Östrogen-und Progesteronrezeptor in der gemeinsamen Betrachtung	69
4.5 Expression von Fibronektin im Tumorgewebe	70
4.5.1 IHC-Muster der tumorzellulären Expression von Fibronektin	72
4.6 Expression der Faktor VII aktivierenden Protease im Tumorgewebe	72
4.6.1 IHC-Muster der tumorzellulären Expression der FSAP	73
4.7 Diskriminanzanalyse	76
4.8 Ordinale und binär logistische Regression	81
5 Diskussion	85
5.1 Die Prognosefaktoren in der Einzelbetrachtung	86
5.1.1 Klassische Prognosefaktoren	86

5.1.1.1	FIGO-Stadium und myometrane Tumorinvasionstiefe	86
5.1.1.2	Grading	87
5.1.1.3	Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa	88
5.1.1.4	Histologie	88
5.1.1.5	Lebensalter	89
5.1.1.6	Nekrose	90
5.1.2	Molekulare tumorbiologische Faktoren	90
5.1.2.1	Expression der Steroidhormonrezeptoren im Tumorgewebe	90
5.1.2.2	Expression von Fibronektin im Tumorgewebe	93
5.1.2.3	Expression der Faktor VII aktivierenden Protease (FSAP) im Tumorgewebe	95
6	<i>Literaturverzeichnis</i>	98
7	<i>Zusammenfassung</i>	117
	<i>Lebenslauf</i>	119
	<i>Danksagung</i>	120

1 Einleitung

1.1 *Epidemiologie des Endometriumkarzinoms*

Das Endometriumkarzinom gehört zu den häufigsten malignen Erkrankungen im Becken der Frau. Mit einem Anteil von knapp 6% an allen bösartigen Neubildungen stellt es die vierthäufigste Krebslokalisation bei Frauen insgesamt und die häufigste bezogen auf die weiblichen Geschlechtsorgane dar (AG Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002). Aufgrund der guten Prognose fällt der Anteil an allen Todesfällen durch Krebs mit 2,8% deutlich niedriger aus. Die Inzidenzrate des Endometriumkarzinoms in Deutschland liegt bei etwa 28 Neuerkrankungen pro 100000 Frauen bei einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren und ist damit, mit Ausnahme des Vulvakarzinoms, deutlich höher als bei den anderen Tumorentitäten des weiblichen Genitaltraktes.

Die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms vor dem 40. Lebensjahr ist selten (etwa 2,5% der Frauen). Der Großteil der an einem Endometriumkarzinom erkrankten Frauen (80%) befindet sich bereits in der Menopause.

Im europäischen Vergleich liegt die für Deutschland geschätzte Erkrankungsrate für das Endometriumkarzinom an sechster Stelle. Die niedrigsten Raten werden für Griechenland, Großbritannien, Irland und Frankreich ermittelt. Die höchsten Raten finden sich in Luxemburg, Italien, Finnland, Schweden und Dänemark.

Die Neuerkrankungsraten für das Endometriumkarzinom in Deutschland sinken in den letzten 20 Jahren zwar geringfügig aber anhaltend (AG Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002; Becker, Wahrendorf, 1998). Demgegenüber geht die Mortalität wesentlich deutlicher zurück (AG Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002; Becker, Wahrendorf, 1998).

Im internationalen Vergleich variieren die Inzidenzraten für das Endometriumkarzinom sehr stark (Akhmedkhanov et al., 2001), wobei die höchsten Neuerkrankungsraten in Nordamerika und Europa, die niedrigsten in Asien und Afrika zu verzeichnen sind. Dies könnte seine Erklärung in Unterschieden bezüglich der Verteilung bekannter Risikofaktoren für das Endometriumkarzinom haben.

1.2 Ätiologie des Endometriumkarzinoms

Die genaue Ätiologie des Endometriumkarzinoms ist unbekannt.

Es sind jedoch eine Vielzahl endogener und exogener Risikofaktoren beschrieben, die sein Entstehen begünstigen. Zu diesen zählen das Alter (Anstieg der Inzidenz ab dem 40. Lebensjahr mit Erreichen eines Maximums um das 65.-75. Lebensjahr), frühe Menarche, späte Menopause, Nulliparität, Menopausenalter, Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie (als begleitender Faktor der Adipositas und des Diabetes im Rahmen des Metabolischen Syndroms), Behandlung mit Tamoxifen, PCO, östrogenproduzierende Tumoren, die postmenopausale Östrogen Substitutionstherapie, anovulatorische Zyklen und Corpus-luteum-Insuffizienz (beide letzteren v.a. als Risikofaktoren bei prämenopausalen adipösen Frauen).

Die meisten dieser Risikofaktoren finden ihre Erklärung in der sogenannten Östrogendominanz. Sie beschreibt ein Ungleichgewicht im Verhältnis der beiden Hormone Östrogen und Progesteron mit Überwiegen des Östrogens und in der Folge deutlich längeren und intensiveren Phasen einer durch Östrogen induzierten Stimulation der endometrialen Proliferation. Die progesteroninduzierte zelluläre Differenzierung des Endometriums und Proliferationsruhephasen nehmen ab, die mitotische Aktivität der endometrialen Zellen hingegen zu und damit das Risiko ansteigender DNA-Replikationsfehler und somatischer Mutationen, die über die atypische endometriale Hyperplasie zum Endometriumkarzinom führen (Akhmedkhanov et al., 2001; Berchuck et al., 1995).

Nachfolgend sollen die wichtigsten Risikofaktoren näher erläutert und auf protektive Faktoren des Endometriumkarzinoms eingegangen werden.

Die endogene Östrogenexposition steht in direktem Zusammenhang mit Nulliparität (Infertilität mit Progesterondefizienz, schützender Progesteroneinfluss während der Schwangerschaft) und Adipositas oder tritt als Folge einer frühen Menarche und späten Menopause sowie langandauernder Anovulation (z.B. bei PCO) auf (Henderson et al., 2000).

Die Adipositas ist ein sehr wichtiger und in vielen epidemiologischen Studien konsistenter Risikofaktor für das Endometriumkarzinom. Sie führt zur erhöhten peripheren Produktion von Östrogenen, hauptsächlich durch die Aromatisierung von Androstendion in Östron in den aromatasereichen Fettzellen (Akhmedkhanov et al., 2001). Adipositas führt des weiteren zu einem Anstieg der Sekretion der in der Nebennierenrinde gebildeten Androgene selbst und bewirkt eine verminderte SHBG-

Produktion in der Leber, was in steigenden Spiegeln des bioverfügbaren Anteils des Östradiols resultiert, der ein erhöhtes Risiko für die Entstehung des Endometriumkarzinoms mit sich bringt (Akhmedkhanov et al., 2001).

Für Frauen, die im Rahmen einer postmenopausalen Hormonsubstitutionstherapie (HST) Östrogene ohne Zusatz von Progesteron einnehmen, ist in Übereinstimmung vieler Studien in Abhängigkeit von der Dauer der Einnahme ein erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom belegt (van Leeuwen et al., 1989; Grady et al., 1995). Die kombinierte Östrogen-Progesteron-HST führt dagegen zu keinem erhöhten Krebsrisiko, wenn sie in Form der sequentiellen Östrogen-Progesteron-HST mit einer Progesteronsubstitution an >10 Tagen des Zyklus oder der kontinuierlichen Östrogen-Progesteron-HST mit Progesterongaben über die gesamten 28 Tage des Zyklus zur Anwendung kommt (Pike et al., 1997). Die Autoren vermuten die Ursache des erhöhten Risikos bei Frauen mit einem Progesteronzusatz an <10 Tagen darin, daß es bei ihnen zu einer geringeren Abstoßung der Funktionalis des Endometriums und infolgedessen in diesem Milieu häufig zur Karzinomentstehung kommt.

Die Daten bezüglich des Risikos für ein Endometriumkarzinom bei Patientinnen mit einer Tamoxifentherapie sind widersprüchlich. Nach Auffassung einiger Autoren besteht in Abhängigkeit von Dosis und Dauer ein signifikant erhöhtes Risiko nicht nur für die Karzinomentstehung, sondern insbesondere auch für die Entwicklung von Hoch-Risiko-Karzinomen (Renard et al., 2002; Schmidt et al., 2002; Goldstein, 2001). Demgegenüber zeigten andere Studien kein signifikant erhöhtes Risiko oder fanden vornehmlich Niedrig-Risiko-Karzinome (Maugeri et al., 2001; Nishimura et al., 2001). Die langjährige Anwendung von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption wirkt protektiv, eine ausreichend hohe Progesterondosis über 21 von 28 Zyklustagen vorausgesetzt (Henderson et al., 2000; van Leeuwen et al., 1989).

Diätetische Einflüsse auf das Risiko für ein Endometriumkarzinom konnten bisher nicht klar bewiesen werden.

Allerdings scheint das Zigarettenrauchen durch früheren Eintritt der Menopause und Induktion östrogenabbauender mikrosomaler Enzyme in der Leber das Karzinomrisiko signifikant zu vermindern.

In den letzten 20 Jahren wurde bezüglich der Ätiologie des Endometriumkarzinoms durch Erkenntnisse aus klinisch-pathologischen, immunhistochemischen und molekulargenetischen Studien das sogenannte "Dualistische Modell der endometrialen Karzinogenese" entwickelt. In diesem Modell gibt es zwei Typen des

Endometriumkarzinoms, namentlich Typ 1 und Typ 2, die sich hinsichtlich ihrer histologischen und molekulargenetischen Eigenarten, ihrer epidemiologischen Risikofaktoren und ihrer Prognose unterscheiden (Bokhman, 1983; Sherman et al., 2000; Akhmedkhanov et al., 2001) (siehe hierzu Tabelle 1.1).

Während Karzinome des Typ 1 östrogenabhängig über die Vorstufe der adenomatösen Hyperplasie entstehen, zahlenmäßig den Großteil der Endometriumkarzinome ausmachen und histologisch vornehmlich dem endometrioiden Typ des Adenokarzinoms mit hohem Differenzierungsgrad und guter Prognose zuzuordnen sind, entwickeln sich Karzinome des Typ 2 hormonunabhängig in atrophem Endometrium aus dem "endometrialen intraepithelialen Karzinom" (Sherman et al., 2000), stellen den Prototyp des serösen Karzinoms dar, sind häufig undifferenziert, zeigen eine ausgeprägtere myometrane Invasion des Tumors und werden zu den prognostisch ungünstigen Karzinomen gerechnet (Westhoff et al., 2000; Deligdisch & Holinka, 1986; Sherman et al., 2000; Akhmedkhanov et al., 2001).

Die einzigen Risikofaktoren für das nicht östrogenabhängige Typ 2 Karzinom sind das Alter (Sherman et al., 2000) und eine vorangegangene Bestrahlung des Beckens (Sivridis et al., 1988). Mit zunehmendem Alter erhöht sich nach Berchuck et al. (1995) die Wahrscheinlichkeit einer Häufung von Mutationen, die das Risiko für eine maligne Transformation erhöht. Auch die Bestrahlung des Beckens soll hierauf beruhen.

Bezüglich der molekulargenetischen Eigenschaften unterscheiden sich die beiden Karzinomtypen dahingehend, daß beim endometrioiden Karzinom und der endometrialen Hyperplasie vorwiegend Mutationen im ras-Onkogen und im PTEN-Tumor-Suppressor-Gen nachgewiesen wurden, während beim serösen und endometrialen intraepithelialen Karzinom p53-Mutationen und abnormale Anhäufungen des P-53 Proteins dominieren (Sherman et al., 2000).

Tabelle 1.1: Zwei unterschiedliche pathogenetische Typen des Endometriumkarzinoms (nach Bokhman, 1983)

<i>Parameter</i>	<i>Typ I</i>	<i>Typ II</i>
Beginn der Menopause	>50 Jahre	<50 Jahre
Menopausenstatus bei Diagnose	prä-/perimenopausal	postmenopausal
Adipositas	vorhanden	nicht vorhanden
Hyperlipidämie	vorhanden	nicht vorhanden
Diabetes mellitus	vorhanden	nicht vorhanden
"Östrogendominanz"	vorhanden	nicht vorhanden
Dauer der Symptome	gewöhnlich lang	gewöhnlich kurz
Vorläuferläsion	atypische Hyperplasie	endometriales intraepitheliales Karzinom
Grad der Tumordifferenzierung	häufiger G1 und G2	häufiger G3
histologischer Subtyp	endometrioid	serös-papillär, klarzellig, undifferenziert
myometrane Tumorinvasion	meist oberflächlich	meist tief
lymphogene Metastasierung	selten	häufig
biologisches Verhalten	wenig invasiv	aggressiv
Empfindlichkeit gegenüber Gestagenen	hoch	gering
genetische Alteration	PTEN-Mutation Mikrosatelliten-Instabilität K-ras-Mutation	p53-Mutation
Prognose	günstig	schlecht

Hinsichtlich der hereditären Tumordisposition kommt dem Endometriumkarzinom im Rahmen des HNPCC-Syndroms ("hereditary non-polyposis colon cancer syndrom") eine hohe Bedeutung zu. Diesbezüglich folgt das Endometriumkarzinom dem Kolonkarzinom hinsichtlich der Tumorinzidenz auf dem zweiten Platz (Boks et al., 2002; Hemminki et al., 1999).

1.3 Präkanzerosen, histologische Klassifizierung, Differenzierungsgrad

Die atypische endometriale Hyperplasie bildet nach übereinstimmender Auffassung als präkanzeröse Läsion die Vorstufe des Endometriumkarzinoms (Welch et al., 1977; AWMF, 2002).

Nach der WHO-Klassifikation wird hierbei zwischen einfacher atypischer Endometriumhyperplasie und komplexer atypischer Endometriumhyperplasie unterschieden. Hintergrund dieser Einteilung ist die durch langzeit-follow-up Studien gewonnene Erkenntnis, daß sich das Risiko einer Karzinomentwicklung aus einer endometrialen Hyperplasie mit zunehmendem zytologischen Atypiegrad erhöht. So liegt dieses bei ersterer zwischen 5-10%, bei letzterer bei etwa 30% (AWMF, 2002).

Hiervon abzugrenzen sind die endometrialen Hyperplasien ohne zytologische Atypien, namentlich die einfache Hyperplasie, die im wesentlichen dem im deutschsprachigen Raum gebräuchlichen Begriff der glandulär-zystischen Hyperplasie entspricht, sowie die komplexe Hyperplasie (=adenomatöse Hyperplasie). Die endometrialen Hyperplasien ohne Atypien haben ein Risiko der Karzinomentstehung von weniger als 2% (Kurman et al., 1985).

Die histopathologischen Typen des Endometriumkarzinoms werden nach der WHO-Klassifikation von 1994 eingeteilt. Hiernach wird die Mehrzahl der Endometriumkarzinome vom endometrioiden Adenokarzinom gebildet, entsprechend einem prozentualen Anteil von etwa 75-80%. Einbegriffen sind hier bereits die Sonderformen Adenoakanthom und adenosquamöses Karzinom. Während das endometrioides Adenokarzinom aus Drüsen besteht, die den normalen Endometriumdrüsen gleichen, weisen das Adenoakanthom darüber hinaus reife und das adenosquamöse Karzinom unreife Plattenepithelmetaplasien auf.

Weitere histologische Subtypen stellen das seröse, das klarzellige und das sekretorische Adenokarzinom sowie das sehr selten vorkommende Plattenepithelkarzinom, das gemischte und das undifferenzierte Karzinom dar.

Der Malignitätsgrad der Endometriumkarzinome ist zum einen entscheidend abhängig vom histologischen Subtyp des Tumors, zum anderen spielt auch der Differenzierungsgrad des Tumors nach architektonischen Gesichtspunkten eine bedeutende Rolle.

Die Bestimmung des Differenzierungsgrades erfolgt für den Typ des endometrioiden Adenokarzinoms nach den Richtlinien der WHO in Form des derzeit dreistufigen Gratings (AWMF, 2002):

- | | |
|----|--|
| G1 | hochdifferenziertes Karzinom mit 5% oder weniger nicht-plattenepithelialer, solider Tumoranteile |
| G2 | mäßig differenziertes Karzinom mit 6-50% nicht-plattenepithelialer, solider Tumoranteile |
| G3 | undifferenziertes Karzinom mit mehr als 50% nicht-plattenepithelialer, solider Tumoranteile. |

Die WHO empfiehlt, neben dem histologischen zusätzlich auch ein zytologisches Grading durchzuführen (Löning et al., 1999), auch wenn dessen Vorteile in prognostischer Hinsicht nicht völlig unumstritten sind (Mittal et al., 1988). Hiernach sollte bei höhergradigen Kernatypien trotz Vorliegen von 5% oder weniger solider Tumoranteile ein "Upgrading" um eine Stufe, entsprechend einem Grad 2 erfolgen; 6-50% solide Tumoranteile, aber hochgradige Kernatypien bedeutet demnach Grad 3.

Hinsichtlich der histologischen Subtypen des Endometriumkarzinoms bleibt anzumerken, daß sich das hochdifferenzierte endometrioide Adenokarzinom im Gegensatz zum serösen und klarzelligen Karzinom durch eine sehr gute Prognose auszeichnet. Letztgenannte sind wegen ihrer frühzeitigen Metastasierung als prognostisch ungünstige Tumorentitäten einzustufen (Christopherson et al., 1982a,b).

1.4 Ausbreitungsverhalten und Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms

Das Endometriumkarzinom geht in etwa 80% von der Schleimhaut des Fundus uteri aus und zeigt in erster Linie ein exophytisches Wachstumsverhalten in die Gebärmutterhöhle hinein. Der Übergang zum endophytischen Wachstum ist fließend. Dieses ist i.d.R. mit einer frühen Infiltration des Tumors in das Myometrium vergesellschaftet. Ein Serosadurchbruch in die freie Bauchhöhle wird selten und nur in weit fortgeschrittenen Tumorstadien beobachtet. Der Befall der Cervix uteri und der Tuben erfolgt auf dem Wege des perikanalikulären Wachstums des Tumors vom Uteruskavum aus.

Bei fortgeschrittenen Tumorstadien ist eine organüberschreitende Infiltration von angrenzenden Geweben und Nachbarorganen (z.B. Rektum und Harnblase) möglich.

Die lymphogene Ausbreitung des Endometriumkarzinoms erfolgt diskontinuierlich in die pelvinen und/oder die paraaortalen Lymphknoten. Der Lymphknotenbefall ist im wesentlichen abhängig vom histologischen Tumortyp, dem Ausmaß der myometranen Tumorerkrankung, dem histologischen Differenzierungsgrad und dem Sitz des Primärtumors (Lampe et. al., 1994; Bokhman, 1983). Bei weiterer Tumorprogression können in fortgeschrittenen Stadien hämatogene Fernmetastasen in Lunge, Leber und Skelett auftreten. Metastatische Absiedlungen des Tumors treten bevorzugt an den Ovarien und im oberen und unteren Drittel der vorderen Vaginalwand auf.

Im Rahmen des Stagings des Endometriumkarzinoms finden sowohl die TNM- als auch die FIGO Klassifikation Anwendung, wobei sich letztere als gebräuchlichere darstellt. Sie wurde 1988 in revidierter Fassung von der Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique vorgelegt. Da die FIGO Klassifikation auf der chirurgischen Beurteilung des Operationssitus und der nachfolgenden pathologisch morphologischen Begutachtung des entnommenen Operationspräparates beruht, wird das vormals klinische "Understaging" und die hieraus zwangsläufig resultierende Einschränkung der operativen Radikalität vermieden (Löning et al., 1999). Das chirurgisch-pathologische FIGO Stagingsystem bietet zum einen die Möglichkeit, das Ausmaß der Tumorerkrankung zu erfassen; des weiteren lassen sich aus den Ergebnissen des Stagings die Notwendigkeit einer postoperativen Therapie ableiten, und Aussagen zur Prognose machen (Mikuta, 1995).

1.5 Klinik und Therapie des Endometriumkarzinoms

Klinisches Leitsymptom des Endometriumkarzinoms ist in 80-90% der betroffenen Patientinnen die in ihrem zeitlichen und quantitativen Ausmaß unterschiedlich auftretende postmenopausale Blutung aus dem Corpus uteri. Oft ist sie die einzige Auffälligkeit. Erfahrungsgemäß werden bis zu 30% aller Blutungen nach der Menopause durch ein Endometriumkarzinom verursacht. Aufgrund dieser Symptomatik werden ca. 75% aller Endometriumkarzinome im prognostisch günstigen Stadium I entdeckt und können dem wichtigsten ersten Therapieschritt, der chirurgischen Intervention, zugeführt werden.

1.5.1 Operative Therapie

Die operative Therapie ist nach übereinstimmender Meinung der gängigen Lehrbücher und der Literatur als Methode der Wahl in der Behandlung des Endometriumkarzinoms in den Stadien I-III anzusehen. Sie steht i.d.R. am Anfang der Therapie und beinhaltet das Ziel einer kompletten Tumorentfernung. Die Vorteile der operativen Behandlung liegen in der besseren Erfassung von Prognosefaktoren (FIGO-Stadium, Grading, myometrane Tumorinvasionstiefe, Lymphknotenbefall, etc.), zum einen durch die intraoperativ durch Inspektion und Palpation mögliche Klassifikation sowie durch die histologische Aufarbeitung (Berman et al., 1980). Anhand dieser Prognosefaktoren ist es möglich, die Indikation für das Ausmaß der Primär- und Anschlußbehandlung abzuleiten (Pfleiderer, 1991). In der Mehrzahl der Fälle besteht die operative Therapie in einer totalen abdominalen Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie.

Das vaginale Vorgehen sollte auf Ausnahmesituationen beschränkt bleiben (z.B. Adipositas per magna), da dem Umstand Beachtung geschenkt werden sollte, daß bei klinisch diagnostiziertem Stadium FIGO I im Rahmen der Laparotomie in bis zu 6% extrauterine intraperitoneale Metastasen gefunden werden können (Creasman et al., 1987).

Bezüglich der laparoskopisch assistierten vaginalen Hysterektomie mit Adnexektomie und ggf. laparoskopischer Lymphonodektomie ist anzumerken, daß bislang die Gleichwertigkeit der Laparoskopie im Vergleich zur Laparotomie hinsichtlich der Rezidiv- und Überlebensrate nicht bewiesen ist (Chu et al., 2003).

Die beidseitige Adnexektomie gehört zur Standardtherapie des Endometriumkarzinoms, u.a. deshalb, weil für das klinische Stadium FIGO I die

Häufigkeit von Ovarialmetastasen bzw. synchron auftretenden Ovarialkarzinomen mit etwa 5% angegeben wird (Takeshima et al., 1998). Des Weiteren sind nach Takeshima et al. (1998) derartige Ovarialmalignome in 18% <2mm, so daß die intraoperative makroskopische Beurteilung der Adnexe nicht ausreichend sicher ist. Gitsch et al. (1995) fand bei jüngeren Patientinnen (< 45 Jahre) signifikant häufiger gleichzeitig auftretende Ovarialmalignome als bei postmenopausalen Patientinnen mit Endometriumkarzinom.

Die routinemäßige Mitnahme einer Scheidenmanschette, die früher von einigen Autoren empfohlen wurde (Gusberg, 1976), obwohl der Sinn dieser operativen Erweiterung der Radikalität durch keine Studie belegt worden ist, erscheint nunmehr entbehrlich, v.a. auch in Anbetracht der Tatsache, dass meist eine postoperative adjuvante Strahlentherapie erfolgt (Lotocki et al., 1983).

Da der histologische Subtyp eines serös-papillären und klarzelliges Endometriumkarzinoms nicht nur fast regelmäßig mit Lymphknotenmetastasen einhergeht, sondern auch eine dem Ovarialkarzinom vergleichbare intraperitoneale Ausbreitungsform aufweist, wird hinsichtlich dieser histologischen Subtypen zusätzlich die Omentektomie empfohlen (Rose, 1996).

Offene Fragen zum operativen Vorgehen bestehen bezüglich der Lymphonodektomie, was nicht zuletzt aus zahlreichen Kontroversen hinsichtlich der Abschätzung des Risikos einer pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasierung resultiert. Dieses Risiko kann mit Hilfe folgender Prognosefaktoren abgeschätzt werden: Myometriuminfiltration, histologischer Typ, Differenzierungsgrad, Adnex- und Zervixbefall (Pfleiderer, 1991; Lampe et al., 1994), deren unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen hohen Wahrscheinlichkeiten einer Lymphknotenmetastasierung verknüpft sind. In Übereinstimmung vieler Autoren (z.B. Hirahatake et al., 1997), sowie auf die aktuellen Leitlinien Bezugnehmend (AWMF, 2002), besteht in folgenden Stadien der Tumorerkrankung die Indikation zur pelvinen Lymphonodektomie:

- Stadium FIGO Ib G2 und G3
- Stadium FIGO Ic G1, G2, G3
- Stadium FIGO II
- Stadium FIGO III (falls resektabel).

Außerdem wird die Lymphonodektomie bei histologischen Subtypen empfohlen, die ein erhöhtes Risiko für eine lymphogene Metastasierung aufweisen (serös-papilläres und klarzelliges Karzinom) (Rose, 1996; AWMF, 2002). Eine paraaortale Lymphonodektomie sollte dann durchgeführt werden, wenn intra operationem makroskopische Auffälligkeiten einen metastatischen Befall wahrscheinlich machen oder wenn pelvine Lymphknotenmetastasen vorliegen (Gefrierschnittuntersuchung), da dann das Risiko einer paraaortalen Metastasierung 38-66% beträgt (Creasman et al., 1987; Hirahatake et al., 1997). Dagegen sind paraaortale Lymphknotenmetastasen selten (1,3-2%), wenn die pelvinen Lymphknoten tumorfrei sind (Hirahatake et al., 1997).

Der therapeutische Nutzen der Lymphonodektomie ist bislang nicht durch prospektive Studien belegt und wird aufgrunddessen sehr kontrovers diskutiert (Hirahatake et al., 1997; Kim et al., 1993; Verhoeven, 1997). Nach Kilgore et al. (1995) ergibt sich aus der Lymphonodektomie eine durchaus bessere Überlebenswahrscheinlichkeit. Berücksichtigt werden muß jedoch die zusätzliche Morbidität und höhere Komplikationsrate, die der oft multimorbiden Patientin höheren Alters mit Endometriumkarzinom durch eine zusätzliche Lymphonodektomie erwachsen.

Der Nachteil einer selektiven Lymphonodektomie, dem sog. "sampling", liegt zum einen in der Tatsache, daß lediglich eine verminderte Aussage über den Nodalstatus gemacht werden kann, zum anderen sind bis zu 39% aller Lymphknotenmetastasen <2mm, so daß ein Befall nur in 10-31% makroskopisch verifiziert werden kann (Hirahatake et al., 1997).

1.5.2 Radioonkologische Therapie

Die radioonkologische Behandlung des Endometriumkarzinoms kann als primäre Strahlentherapie oder als adjuvante Zusatztherapie im Anschluß an die Operation entweder in Form der intrakavitären Brachytherapie, der perkutanen Bestrahlung oder als Kombination aus beiden erfolgen. Die primäre Strahlentherapie erfordert eine strenge Indikationsstellung und stellt nur dann eine Alternative zur Operation dar, wenn ein chirurgisches Vorgehen wegen schwerer internistischer Begleiterkrankungen nicht möglich ist oder abgelehnt wird.

Die adjuvante radioonkologische Therapie dient dem Ziel einer Optimierung der lokoregionären Therapie durch Beseitigung von lokoregionären Mikrometastasen.

Hierdurch soll eine Senkung der lokoregionären Rezidivrate (pelvin, vaginal, paraaortal) und damit eine Erhöhung der Überlebensrate erreicht werden, falls diese nicht bereits durch derzeit noch unerkannte Fernmetastasen fixiert ist. Der Erfolg der adjuvanten Strahlentherapie ist zum einen abhängig von der Strahlensensibilität der Endometriumkarzinomzellen und vom Ausmaß der zu vernichtenden lokoregionären Mikrometastasen, das nach dem Umfang der vorausgegangenen operativen Therapie und verschiedenen tumorspezifischen Kriterien abgeschätzt werden muß. Obwohl die adjuvante radioonkologische Therapie zwar häufig zum Einsatz kommt, ist ihr therapeutischer Nutzen, was die Überlebensrate und das rezidivfreie Intervall anbelangt, in der Literatur nicht unumstritten. Eine Indikation für die postoperative Strahlentherapie wird heute im wesentlichen für die Patientinnen mit inkompletter chirurgischer Tumorsektion und/oder ausgedehntem Lymphknotenbefall, v.a. paraaortal, gesehen (Löning et al., 1999). Hierbei ist zu berücksichtigen, daß der routinemäßige Einsatz der perkutanen Hochvoltbestrahlung des Beckens unter Einschluß der iliakalen und paraaortalen Lymphabflußgebiete nicht mehr zu rechtfertigen ist. Vielmehr hat sich ihre Indikation in individueller Art und Weise nach den histologischen Prognosekriterien, wie Tumortyp, Grading, Ausmaß der myometranen Infiltration und Nodalstatus zu richten. Während die perkutane Radiatio hinsichtlich der high risk Endometriumkarzinome keine endgültig gesicherte Überlegenheit gegenüber der operativen Metastasenentfernung erkennen läßt, erweist sich die intrakavitäre Brachytherapie in high risk Fällen als notwendig und erfolgreich (Pfleiderer, 1991). Die postoperative adjuvante Strahlentherapie ist nach übereinstimmender Meinung der Literatur nicht gerechtfertigt bei Patientinnen mit low risk Endometriumkarzinomen (low grade Tumor ohne muskelinvasivem Wachstum) (Pfleiderer, 1991; Poulsen et al., 1997; Horowitz et al., 2002; Larson et al., 1998). Nach Horowitz et al. (2002) führt die adjuvante Hochdosis-Brachytherapie bei intermediate risk Karzinomen sowohl zu einer Verminderung lokaler Rezidive wie auch zu einer Verlängerung des rezidivfreien Intervalls. Des weiteren habe sie im Vergleich zur perkutanen Radiatio geringere toxische Nebenwirkungen und sei kostengünstiger (Horowitz et al., 2002). Nach den Ergebnissen der GOG Nr. 99 Studie senkt eine adjuvante perkutane Bestrahlung bei intermediate risk Tumoren zwar die Häufigkeit lokaler und regionaler Rezidive. Der Effekt auf das Gesamtüberleben war jedoch statistisch nicht signifikant (Roberts et al., 1998).

1.5.3 Systemische Hormon- und Chemotherapie

Die systemische Therapie des Endometriumkarzinoms kann in Form der Chemo- oder Hormontherapie mit adjuvanter oder palliativer Zielsetzung zum Einsatz kommen. Da der überwiegende Anteil der Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom durch die Operation, ggf. in Kombination mit Bestrahlung, geheilt wird, kann eine generelle adjuvante Therapie nicht empfohlen werden (Löning et al., 1999). Dies begründet sich auch darin, daß in der adjuvanten Situation weder die Chemotherapie noch die Hormontherapie einen Benefit für das frühe Endometriumkarzinom der Stadien I und II zeigen (Pfleiderer, 1991). Auch liegt kein definitiv nachgewiesener Nutzen dieser Therapie auf das Überleben bei high risk Tumoren vor, so daß die Indikationsstellung individuell erfolgen muß (Homesley et al., 1996).

In der palliativen Situation sind durch Operation oder Bestrahlung nicht therapierbare Lokalrezidive, eine diffuse Tumoraussaat im Abdomen und die Behandlung von Fernmetastasen die Domäne der medikamentösen Therapie. Die hormonelle Therapie mit Gestagenen gilt als erste Wahl bei der systemischen Therapie des Endometriumkarzinoms (Pfleiderer, 1991; Löning et al., 1999). Der Therapieerfolg ist dabei stark vom Rezeptorstatus abhängig. Die Ansprechraten variieren demzufolge von bis zu 70% beim reifen Adenokarzinom bis hin zu 10-15% bei undifferenzierten Tumoren wegen häufig fehlender Expression von Hormonrezeptoren (Pfleiderer, 1991). Eine Erhöhung der Dosis bewirkt hierbei keine Effektivitätssteigerung (Pfleiderer, 1991). Bei Kontraindikationen oder anderweitigem Versagen einer Gestagenbehandlung besteht die Möglichkeit der Therapie mit Antiöstrogenen, z.B. Tamoxifen, mit dem sich Remissionen in 20-30% der Fälle erzielen lassen.

Bei fortgeschrittenen Stadien des Endometriumkarzinoms ist eine palliative Chemotherapie oftmals bereits Bestandteil der Primärtherapie im Anschluß an eine tumorreduktive, meist palliativ ausgerichtete Operation. Sie ist gleichsam indiziert bei symptombegleitender Tumorprogression mit dem primären Therapieziel der Symptomkontrolle und weniger der Remissionsinduktion, sowie nach Versagen einer Hormontherapie. Zu den wirksamsten und damit am häufigsten verwendeten Zytostatika zählen Anthrazykline, Cisplatin, Ifosfamid und Paclitaxel (Ball et al., 1996; Pfleiderer, 1991; Sutton et al., 1994). In der Monotherapie lassen sich mit diesen Substanzen Remissionen in bis zu 30% der Fälle erzielen (Ball et al., 1996; Pfleiderer, 1991). Zwar lassen sich durch eine Kombinationschemotherapie aus

Adriamycin und Cisplatin die Remissionsraten beim Endometriumkarzinom bis auf 60% steigern, was sich jedoch im randomisierten Vergleich ohne signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben erweist (Muss et al., 1985). Trotz hoher initialer Ansprechraten auf eine Chemotherapie darf nicht außer acht gelassen werden, daß das rezidivfreie Intervall meist nur bei 6-8 Monaten liegt (Homesley et al., 1996; Pfeleiderer, 1991).

Unter diesem Aspekt und unter Berücksichtigung der Lebensqualität sind die besser verträglichen Monotherapien mit Anthrazyklinen oder Platinderivaten einer Polychemotherapie vorzuziehen. Der Stellenwert der Taxane in der Palliativtherapie des Endometriumkarzinoms, insbesondere die Frage nach einer Verbesserung der Therapieeffizienz beim metastasierten Endometriumkarzinom durch taxanhaltige Behandlungsprotokolle muß in weiteren Studien evaluiert werden.

1.6 Prognose des Endometriumkarzinoms

Das Endometriumkarzinom zeichnet sich durch eine, verglichen mit anderen gynäkologischen Tumorentitäten, insgesamt eher günstige Prognose aus. Hierzu trägt wohl im wesentlichen der mit 75% hohe Anteil der im prognostisch günstigen FIGO-Stadium I erkannten Tumoren bei (Creasman, 1993). Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche 5-Jahresgesamtüberlebensrate von knapp 75% (Creasman et al., 1998) für das Endometriumkarzinom. Andererseits ist gerade dieses Patientengut durch eine besondere Problematik gekennzeichnet (fortgeschrittenes Alter der Patientinnen, Multimorbidität). Diese Kombination macht es notwendig, die individuelle Prognose der Patientin möglichst exakt zu determinieren. Die prä-, intra- und postoperativ erkannten Prognosekriterien ermöglichen es, das therapeutische Vorgehen weiter zu spezifizieren und den jeweiligen Bedürfnissen der Patientinnen anzugleichen. Neben den klinischen (Tumorstadium, Lebensalter bei Diagnose) sind diesbezüglich eine Reihe histopathologischer Prognosefaktoren (Grading, histologischer Tumortyp, Myometriuminvasion, Lymphknotenstatus, Steroidrezeptorgehalt, etc.) definiert und in der klinischen Praxis etabliert. Diese Prognosefaktoren bestimmen nicht nur die weitere Therapieplanung, sondern erlauben darüber hinaus auch eine prognostische Unterteilung in Gruppen unterschiedlichen Rezidivrisikos (Löning et al., 1999).

Hierdurch wird es insbesondere auch im Hinblick auf die zwei Typen des Endometriumkarzinoms, low risk- und high risk Tumoren, möglich, v.a. in der Gruppe

des Hochrisikokollektivs diejenigen Patientinnen herauszuselektieren, die von einer aggressiveren Behandlungsform hinsichtlich der Radikalität der Operation sowie der sich daran anschließenden Therapiemaßnahmen (Kapitel 1.5.2 und 1.5.3) profitieren können.

Eine ausführliche Darstellung der einzelnen Prognosefaktoren für das Endometriumkarzinom findet sich unter Einbeziehung der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung im Kapitel 5.

1.7 Immunhistochemie

Grundprinzip immunhistochemischer Färbemethoden ist es, mit Hilfe von Antikörpern korrespondierende Antigene im Gewebe zu markieren, und damit Informationen über spezifische Expressionsmuster zu erhalten. Die Antigenbindungsstelle kann durch Enzymkopplung mit farbgebender Reaktion sichtbar gemacht werden.

Ein sehr bewährtes Verfahren ist die "markierte Streptavidin-Biotintechnik" (= labelled streptavidin-biotin technique [LSAB]). Diese Färbetechnik eignet sich zum Nachweis der meisten Antigene in einer Vielzahl unterschiedlicher Proben (z.B. Ormanns et al., 1985; Norton et al., 1987; Gower et al., 1985). Insbesondere können auch bei fixiertem, paraffineingebettetem Material aufgrund ihrer hohen Sensitivität hervorragende Resultate erzielt werden.

Das gesuchte Antigen in einem Gewebeschnitt wird in vorliegender Untersuchung mit einem monoklonalen Maus-Primärantikörper markiert. Zur Verstärkung und Sichtbarmachung der Primärantikörper-Bindung erfolgt zunächst die Zugabe eines Biotin-konjugierten Sekundärantikörpers. An diesen erfolgt in einem zweiten Schritt die Anlagerung von Meerrettichperoxidase markiertem Streptavidin (labelled streptavidin biotin technique). Für diese Kopplung des enzymmarkierten Streptavidins an den biotinylierten Sekundärantikörper ist die starke Affinität von Streptavidin zu Biotin von entscheidender Bedeutung. Schließlich werden die Antigene in einem dritten Schritt durch Einsatz einer Chromogen-Substratlösung sichtbar gemacht. Das Chromogen-Substrat ergibt ein braunes Endprodukt an der Stelle des gesuchten Antigens.

1.7.1 Verwendete molekulare tumorbiologische Faktoren

Die im Rahmen dieser Untersuchung verwendeten Faktoren, deren Expression im Tumorgewebe untersucht und deren Stellenwert im Vergleich zu etablierten klinikopathologischen Prognoseparametern überprüft werden soll, stammen aus den Bereichen Steroidhormonrezeptoren, Zelladhäsion und Hämostase/Fibrinolyse. Sie werden im Folgenden kurz dargestellt. Es handelt sich hierbei um folgende Antigengruppen:

- Progesteronrezeptor
- Östrogenrezeptor
- Fibronectin
- Faktor VII aktivierende Protease (FSAP - 677)

Von den Steroidhormonrezeptoren wurde in vorliegender Arbeit der Progesteronrezeptor immunhistochemisch analysiert. Die Untersuchung des Östrogenrezeptors, auf dessen Ergebnisse in vorliegender Untersuchung zurückgegriffen wurde, ist Bestandteil einer weiteren Studie zur Prognose des Endometriumkarzinoms mit gleichem Patientenkollektiv (K. Adam).

1.7.2 Östrogen- und Progesteronrezeptor

Die Steroidhormonrezeptoren sind hochmolekulare intrazelluläre Proteine, die primär in den Zellkernen hormonabhängiger Zellen lokalisiert sind. Der "klassische" Östrogenrezeptor α (ER- α) hat ein Molekulargewicht von 65 kDa und besteht aus einer Sequenz aus 595 Aminosäuren. Daneben existiert ein weiterer Östrogenrezeptorsubtyp β (ER- β) (530 Aminosäuren [Fujimoto et al., 2000]). Auch der Progesteronrezeptor (PR) kommt in zwei verschiedenen Isoformen A und B vor. Seine B-Form (114 kDa) besteht aus der A-Form (94 kDa, 933 Aminosäuren) und weiteren 164 Aminosäuren (Fujimoto et al., 2000). Die Bedeutung der relativen Anteile der jeweiligen Rezeptoruntereinheiten im Hinblick auf das metastatische Potential endometrialer Karzinome, deren Angiogenese und Tumorprogression wurde erst in jüngster Vergangenheit erkannt und in Studien beleuchtet. Nach Fujimoto et al. (2000) sollen eine relative Überexpression des ER- β und der B-Form des PR durch Veränderungen in den Hormonrezeptorkaskaden mit einem erhöhten metastatischen Potential endometrialer Karzinome assoziiert sein. Takama et al. (2001) vermuten einen Zusammenhang zwischen der Expression des ER- β und der Tiefe der myometranen Tumorinvasion und halten die Bestimmung einer ER- β /ER- α

Ratio als möglichen neuen Prognoseparameter für durchaus sinnvoll. Demgegenüber soll eine vermehrte Expression des ER- α im Unterschied zur stimulierenden Wirkung seines Liganden Östrogen nicht nur eine hemmende Wirkung auf das Tumorwachstum, sondern auch einen inhibierenden Einfluß auf Faktoren der Angiogenese, z.B. VEGF (vascular endothel growth factor) und Intergrine haben und dadurch eine Kontrolle der Tumorprogression bewirken (Ali et al., 2000). Auch hinsichtlich der beiden PR-Isoformen erwies sich die Dominanz einer Isoform als Indikator für den Verlust einer koordinierten Expression und hiermit als frühes Ereignis in der Tumorprogression, einhergehend mit einer schlechteren Tumordifferenzierung und Prognose (Arnett-Mansfield et al., 2001).

Steroidhormonrezeptoren werden ubiquitär in hormonabhängigen Geweben, wie der Mamma, dem Ovar und dem Endometrium exprimiert, so daß nach Bildung eines Ligand-Rezeptor-Komplexes das steroidhormonvermittelte Signal in diesen Organen z.B. als Steigerung der Mitoserate und Stimulierung steroidhormonabhängiger Gene ausgeführt werden kann (Moutsatsou et al., 1997). Parallel zur steroidhormonvermittelten Signalkette werden physiologische Zellfunktionen einschließlich Zellproliferation zusätzlich von Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen reguliert (Godwin et al., 1993). In klinischer Hinsicht ist insbesondere das Östrogen an der Karzinogenese bei Endometriumkarzinomen beteiligt (Mäentausta et al., 1992; Moutsatsou et al., 1997), da es über ein vielfältiges intrazelluläres Wirkungsspektrum verfügt (DNA-Synthese, Proteinexpression, Zellteilung und Zellproliferation, Transformation präkanzeröser Zellen in Krebszellen, Veränderung der ruhenden Zellen von der G0 zur G1-S Phase, Synthese von Wachstumsfaktoren, Transformation/Stimulation von (Proto)Onkogenen, Bildung von freien Radikalen, Inhibition der Apoptose von Karzinomzellen, Stimulation der Enzymsynthese) (Schuchard et al., 1993; Moutsatsou et al., 1997; Godwin et al., 1993). Demgegenüber ist der protektive Effekt der Ovulationshemmer bekannt (van Leeuwen et al., 1989), deren Progesteronanteil signifikant die stimulierenden Effekte des Östrogens auf die epidermale präneoplastische Zelle im Endometrium reduziert und die Differenzierung der Zellen fördert. Hierbei bewirkt Progesteron über seinen Rezeptor (PR) direkt eine Reduktion der ER-Expression, sowie indirekt eine Verstärkung der Aktivität der 17 β -Steroiddehydrogenase (Konversion von Östradiol zu Östron, dem 10 fach schwächeren Östrogen) (Mäentausta et al., 1992). Bezüglich der Beziehung zwischen Östrogen- und Progesteronrezeptor auf zellulärer Ebene ist

des weiteren erwähnenswert, daß Östradiol in der östrogensensiblen Zelle seinen eigenen Rezeptor induziert. Diese Aktivierung führt ihrerseits zu einer de novo Synthese des Progesteronrezeptors (Horwitz et al., 1978). Hieraus läßt sich zum einen schlußfolgern, daß die Expression von PR oder ER an die Intaktheit des operierenden ER gebunden ist, und daß für die PR-Synthese sowohl Östradiol als auch ein funktionierender ER notwendige Voraussetzungen darstellen (Horwitz et al., 1978). Dies erklärt, warum die Mehrzahl der Tumoren entweder positiv oder negativ für beide Rezeptorproteine sind (Pertschuk et al., 1996). Angemerkt werden muß hier jedoch, daß sich beim Mammakarzinom durchaus entweder nur ER-positive oder nur PR-positive Tumoren darstellen lassen. Letzteres wäre durch eine autonom gewordene Produktion von PR unabhängig von ER zu erklären (Pertschuk et al., 1990).

Sowohl das Endometriumkarzinom als auch das Mamma- und Ovarialkarzinom sind Erkrankungen, die offenkundig in Verbindung mit der Wirkung von Steroidhormonen stehen. Darüber, daß sich das Vorhandensein einer positiven Steroidhormonrezeptorexpression im Tumorgewebe als prognostisch günstig zu wertender Parameter beim Endometriumkarzinom erweist, besteht in der Literatur weitgehend Einigkeit (z.B. Creasman, 1993). Hierbei spiegelt eine hohe Steroidrezeptorexpression in prognostisch günstigen Tumorformen die Intaktheit der o.g. Regulationsmechanismen wider (McCarty et al., 1979). Kontrovers wird jedoch diskutiert, welchem der beiden Faktoren ein höherer Stellenwert im Hinblick auf die Gesamtüberlebenszeit und dem rezidivfreien Überleben zukommt (z.B. Chambers et al., 1990; Martin et al., 1983; Kleine et al., 1990). In einer großen Anzahl von Untersuchungen konnten bedeutende Korrelationen der Steroidhormonrezeptoren mit einer Vielzahl klinikopathologischer Parameter (FIGO-Stadium, Grading, Tumorsubtyp, Myometriuminvasion, etc.) aufgezeigt werden (z.B. Nyholm et al., 1992; Carcangiu et al., 1990). Viele Studien sprechen dafür, daß initial hohe PR Expressionen im Tumorgewebe die Ansprechrate bezüglich einer systemischen Progesterontherapie bei Rezidivtumoren und Metastasen entscheidend verbessern (Ehrlich et al., 1981; McCarty et al., 1979; Creasman, 1993).

Die Variationsbreite der Stärke der Expression ist sowohl innerhalb eines Tumors als auch innerhalb der einzelnen histologischen Subtypen mitunter beträchtlich (Gehrig et al., 1999). Gleiches gilt für Tumorgewebe und umgebendes Stroma und Myometrium (Mutch et al., 1987; Pickartz et al., 1990). Im Gegensatz zu der

ausgesprochen heterogenen Verteilung der ER und PR im Karzinomgewebe (Schwörer et al., 1989) ist die Verteilung in normalem Endometrium, Myometrium und Tumorstroma eher homogen (Mutch et al., 1987; Schwörer et al., 1989).

1.7.3 Fibronektin

Fibronektine bilden eine Gruppe sehr ähnlicher adhäsiver hochmolekularer heterodimerer Glykoproteine. Es lassen sich eine lösliche Plasmaform von einer nicht löslichen gewebegebundenen oder zellulären Form unterscheiden. Diese bildet mit einem nahezu ubiquitären Verteilungsmuster einen der Hauptbestandteile der extrazellulären Matrix, die, intensiven Forschungsergebnissen zufolge, mit ihren unterschiedlichen Komponenten (z.B. der Zelladhäsionsmoleküle) in entscheidender Weise an den komplexen Vorgängen der Tumordinvasion und Metastasierung aktiv beteiligt ist (Liotta, 1986). Liotta (1986) schlägt eine drei-Stufen-Hypothese vor zur Beschreibung der Abfolge der biochemischen Ereignisse während der Tumorzell-Invasion durch die extrazelluläre Matrix. Der erste Schritt ist die Anheftung der Tumorzelle über spezielle Oberflächenrezeptoren an Komponenten der extrazellulären Matrix (z.B. Fibronektin). Im zweiten Schritt erfolgt ein Abbau der lokalen Matrix durch sezernierte hydrolytische Enzyme der verankerten Tumorzelle oder aktivierten Zellen des Organismus. Letztlich erfolgt in einem dritten Schritt die Tumorzellokomotion in die durch Proteolyse veränderte Matrixregion hinein.

Zu den vielseitigen biologischen Funktionen der Fibronektine gehören die Zelladhäsion, die der entscheidende Baustein der Gewebeintegrität ist, die Gewährleistung der zellulären Morphologie, die Oponierung, des weiteren eine Mitbeteiligung bei den Vorgängen der Hämostase und Wundheilung, der embryonalen Differenzierung und der Phagozytose. Diese unterschiedlichen Fähigkeiten beziehen die Zell-Zell-Adhäsion, den Zell-Matrix-Kontakt, die Zellmigration und Veränderungen des zellulären Phänotyps mit ein. Voraussetzung dieser Interaktionen sind spezifische Fibronektin-Rezeptoren auf der Zelloberfläche mit zellspezifischen Untereinheiten (Christensen, 1992).

Der Fibronektin Polymorphismus, der sich in einer Vielzahl strukturell und funktionell unterschiedlicher Isoformen offenbart, findet seinen Ursprung in alternativen Splicing-Prozessen in den drei Regionen IIICS, ED-A und ED-B des primären Fibronektin Transkripts sowie in post-translationalen Modifikationen. Dieser Vorgang des alternativen Splicings erfolgt reguliert durch spezifische Zell-, Gewebe- und

Entwicklungscharakteristika (Oyama et al., 1989a). In vielen Studien konnte gezeigt werden, daß das Splicingmuster der Fibronektin mRNA in transformierten Zellen und Malignomen deutlich dereguliert ist (Castellani et al., 1986; Oyama et al., 1989b; Oyama et al., 1990). Tatsächlich werden die verschiedenen Fibronektin Isoformen zu einem höheren Grad in Tumorgeweben und transformierten humanen Zelllinien exprimiert, verglichen mit entsprechendem gesundem Normalgewebe (Castellani et al., 1986; Kaczmarek et al., 1994).

Matsuura und Hakomori gelang es, 1985 mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers FDC-6 zwei unterschiedliche Typen des Fibronektins zu definieren. FDC-6 erkennt eine glykosilierte Peptidsequenz in der III CS-Region (Matsuura & Hakomori, 1988). Da sich mit diesem Antikörper lediglich das Fibronektin in fetalem Gewebe, Plazenta, Amnionflüssigkeit und insbesondere auch in Tumorgeweben detektieren ließ, nicht aber dagegen in normalem Gewebe und im Plasma, wurde dieses als onkofetales Fibronektin (onfFN) fortan dem normalen Fibronektin (norFN) gegenübergestellt.

Eine spezifische Rolle des Fibronektins im Rahmen einer charakteristischen Tumorbilogie konnte bisher auch wegen seines ubiquitären Vorkommens nicht gezeigt werden. Tumorzellen geben jedoch Fibronektin in Wachstumsmedien ab (Smith et al., 1979; Taylor-Papadimitriou et al., 1981). Zudem inhibiert Fibronektin in einigen Geweben den programmierten Zelltod, die Apoptose (de la Fuente et al., 1999), und hat nach Olt et al. (1992) eine immunsuppressive Wirkung.

Es wird vermutet, daß Fibronektin in einigen Tumortypen zur Tumorprogression beiträgt (Wasenius et al., 2003; Menzin et al., 1998). Eine prognostische Bedeutung wird ihm beim invasiven Mammakarzinom (Takei et al., 1995, 1998; Christensen et al., 1988) und beim hepatozellulären Karzinom (Jagirdar et al., 1985) zugeschrieben. Nach Ruy et al. (1999) sind bestimmte Expressions- und Verteilungsmuster von Fibronektin beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit einem höheren invasiven und metastatischen Potential des Tumors assoziiert.

Welche Rolle dem Fibronektin als möglichem prognostischen Faktor beim Endometriumkarzinom zukommt, soll in vorliegender Arbeit untersucht werden.

1.7.4 Faktor VII aktivierende Protease (FSAP)

Die Faktor VII aktivierende Protease (FSAP) ist eine Serinprotease mit einem Molekulargewicht von 64 kDa (Proenzymform, SDS-PAGE; Kannemeier et al., 2001), die eine bisher einzigartige Gesamtstruktur aufweist, bestehend aus drei "epidermal growth factor-like" Domänen im aminoterminalen Bereich, gefolgt von einer Kringle-Domäne und der für alle Serinproteasen typischen Proteasendomäne (Choi-Miura et al., 1996).

Erstmals wurde die FSAP 1996 von Choi-Miura und Mitarbeitern aus menschlichem Plasma separiert und wegen ihrer starken Bindungsaffinität an Heparin-ähnliche Glykosaminoglykane "plasma hyaluronan binding protein" (PHBP) genannt. PHBP wurde in seiner aktivierten Form von Choi-Miura et al. (1996) als ein Heterodimer beschrieben, dessen zwei Untereinheiten (70kDa und 30kDa) durch eine Disulfidbrücke verknüpft werden. Die oben erwähnte charakteristische Proteinsequenz zeigt starke Ähnlichkeiten zu derjenigen des Hepatocyte growth factor activator (HGFA) (Choi-Miura et al., 1996; Hunfeld et al., 1999). 1999 gelang es Römisch et al., eine Mitwirkung der Protease in der Gerinnungskaskade aufzuzeigen: aufgrund einer potenten konzentrations- und zeitabhängigen, Tissue factor-unabhängigen Aktivierung des Gerinnungsfaktors VII wurde sie "Faktor VII aktivierende Protease" (FSAP) genannt (Römisch et al., 1999a). Aus den Ergebnissen der globalen Gerinnungstests konnte aufgrund einer Verkürzung der Thrombin- und der Rekalzifizierungszeit bei annähernd gleichbleibender aPTT auf eine Beteiligung von FSAP vornehmlich im extrinsischen Gerinnungsweg geschlossen werden (Römisch et al., 1999b). Außerdem konnte ein hemmender Einfluß der Protease auf die Gerinnungsfaktoren V und VIII aufgezeigt werden (Römisch et al., 1999b). Neben einer Beteiligung an den Vorgängen der Hämostase scheint FSAP darüber hinaus auch eine Rolle bei der Fibrinolyse zuzukommen, da sie neben einer Aktivierung von Pro-Urokinase auch zu erhöhten Spiegeln der single-chain plasminogen activators (sc-PAs) in vitro führt (Römisch et al., 1999a,b). Die verschiedenen Arbeitsgruppen beschäftigten sich in den letzten Jahren neben den strukturellen Eigenschaften von FSAP (Polymorphismen [Römisch et al., 2002] und Genlokalisierung [Sumiya et al., 1997]) insbesondere mit den Fragen nach den Regulationsmechanismen, die für die proteolytische Aktivierung und Inaktivierung von FSAP verantwortlich sind (Choi-Miura et al., 2001a,b; Etscheid et al., 2000;

Kannemeier et al., 2001; Hunfeld et al., 1999) Hierbei interessierte vor allem auch die Frage einer möglichen autokatalytischen Eigenschaft der Protease selbst.

Erstmals konnte in einer Northern blotting Studie mit einer limitierten Anzahl von Organextrakten eine Expression der Protease in Leber, Skelettmuskel, Niere und Pankreas gezeigt werden (Choi-Miura et al., 1996).

In einer ersten umfassenden immunhistochemischen Studie zur Lokalisation und dem Verteilungsmodus von FSAP in normalen menschlichen Geweben und maligne transformierten Geweben von urologischen Tumoren (seminomatöse und nicht-seminomatöse Hodentumoren, Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom) gelang es, mit hochspezifischen monoklonalen Antikörpern gegen FSAP u.a. eine Expression der Protease in Ösophagus, Magen, Darm, Leber, Gallenblase, Hoden, Samenblase, Appendix, Speicheldrüsen, Lunge, Skelettmuskel, Prostata, Niere, Harnblase Brustdrüse und Plazenta nachzuweisen (Knoblauch et al., 2002). Die Stärke der Expression und das Expressionsmuster variierten hierbei zwischen den unterschiedlichen Geweben, wobei eine stärker positive Reaktion vor allem in epithelialen, endokrinen und neuroendokrinen Geweben im Vergleich zu mesenchymal entstammenden Geweben zu verzeichnen war.

Bisher liegen keine Studien zur Expression von FSAP in durch Tumor transformiertem Gewebe des Endometriums vor (Medline-Anfrage Stand 01/2003). Dieser Umstand und die Tatsache, daß proteolytische Enzyme wie z.B. Urokinase, Plasminogen Aktivatoren (als Hauptsubstrate der aktiven FSAP!) und deren Inhibitoren (PAI-1, PAI-2, PAI-3) maßgeblich am Geweberemodelling während der Invasion und Metastasierung von Tumorzellen beteiligt sind (Taponeco et al., 2001; Wojtukiewicz et al., 2001; Sordat et al., 1994-95), wurden zum Anlaß genommen, eine immunhistochemische Untersuchung zur Expression von FSAP in Endometriumkarzinomen durchzuführen.

Die Ergebnisse einer Vielzahl von Studien zur Expression von Markern der Plasminogen-Aktivierungskaskade und der Hämostase weisen übereinstimmend sowohl für das Endometriumkarzinom (Taponeco et al., 2001; Foca et al., 2000; Nordengren et al., 1998; Kohler et al., 1997; Osmak et al., 2001; Whitney et al., 1985) als auch für eine Reihe weiterer Malignome, wie z.B. dem Ovarialkarzinom (Zacharski et al., 1993), Ösophagus- und Magenkarzinomen (Sier et al., 1993), dem Kolonkarzinom (Sier et al., 1993; Marutsuka et al., 1991) und dem Malignen

Melanom (Wojtukiewicz et al., 1990) auf eine direkte Interaktion der Tumorzellen mit Komponenten der Gerinnungs- und Fibrinolysekaskaden hin, die auf eine mögliche prognostische Relevanz dieser Marker im Sinne einer Up-Regulation mit steigender Aggressivität des Tumors hindeuten.

Welche Rolle der Faktor VII aktivierenden Protease (FSAP) in diesem Kontext möglicherweise beim Endometriumkarzinom zukommt, wurde in vorliegender Arbeit untersucht.

2 Fragestellung

Die vorliegende Untersuchung dient dazu, Faktoren kritisch zu prüfen, die neben den bekannten etablierten Prognosefaktoren für die Abschätzung der Prognose beim Endometriumkarzinom hilfreich sein könnten.

In Paraffin eingebettetes Gewebe von 183 Tumorfällen wurde im Hinblick auf die Expression der molekularen tumorbiologischen Faktoren Fibronectin, Steroidhormonrezeptoren (Östrogen- und Progesteronrezeptor) und der Faktor VII aktivierenden Protease (FSAP) immunhistochemisch untersucht.

Die sich aus dieser Untersuchung ergebenden Ergebnisse wurden unter Hinzunahme der jeweiligen klinischen und in prognostischer Hinsicht relevanten histopathologischen Daten analysiert.

Hierbei interessierten folgende Fragen:

1. Untersuchung des Stellenwertes verschiedener in der Literatur beschriebener, jedoch beim Endometriumkarzinom z.T. nicht ausreichend bzw. bisher gar nicht untersuchter molekularer tumorbiologischer Faktoren im Vergleich zu den klassischen Prognosefaktoren und Analyse ihrer gegenseitigen Abhängigkeiten.
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Expression der Marker im Tumorgewebe und der Tumorbeschaffenheit (histologischer Typ, Grading, etc.)?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Expression der verschiedenen Marker im Tumorgewebe und der Überlebenszeit der Patientinnen?
4. Können die klassischen Prognosefaktoren (z.B. FIGO-Stadium, Grading etc.) in Ihrer Bedeutung bestätigt werden?
5. Insbesondere im Hinblick auf FSAP war es Ziel, herauszufinden, ob die Protease neben einer funktionellen daüber hinaus möglicherweise eine Diskriminierungskomponente aufweist, die sie zu einem möglichen Prognosefaktor beim Endometriumkarzinom werden lassen könnte:

Verlieren die Tumorzellen die Fähigkeit der Speicherung oder der Produktion dieser Protease, was ggf. eine Aussage zur Prognose der Patientin und der Differenzierung des Tumors zulassen würde?

3 Patientinnen, Material und Methoden

Grundlage der vorliegenden Arbeit sind die Krankenakten und die an der Universitätsfrauenklinik Gießen und am Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen archivierten Gewebeblöcke von 183 Patientinnen, die zwischen 1983-1998 vor Ort in der Abteilung Gynäkologische Onkologie behandelt wurden. Die Krankenakten wurden bezüglich der klinischen Daten und klinischer Prognosefaktoren kritisch reevaluiert. Für die Jahre 1986-1996 konnte auf eine vorhandene Datenbank der Universitätsfrauenklinik Gießen zurückgegriffen werden. Diese war Grundlage einer Studie zur Nachsorge des Endometriumkarzinoms (Baufeld et al., 2000) und beinhaltet einen umfangreichen Anteil klinischer Daten und klinischer Prognoseparameter.

Einschlußkriterien dieser Untersuchung zu Prognosefaktoren des Endometriumkarzinoms sind eine erfolgte operative Therapiemaßnahme in Form der Hysterektomie, das Vorliegen eines histologisch gesicherten Karzinoms des Endometriums, eines Originalhistologieberichtes sowie des Paraffin-eingebetteten Tumorgewebes der Primäroperation. Hiervon stammen insgesamt 125 Tumorgewebeblöcke aus der Frauenklinik und 58 aus dem pathologischen Institut. Die pathologische Begutachtung erfolgte in der Frauenklinik (1983-1998) oder im Institut für Pathologie (1989-1998) des Universitätsklinikums Gießen.

3.1 Das Patientenkollektiv

3.1.1 Therapiestrategien

Alle Patientinnen erhielten als primäre Therapie eine Operation, die meist in Form der einfachen Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie erfolgte. In 58 Fällen wurde zusätzlich eine Scheidenmanschette mit entfernt, 20 Patientinnen wurden nach der Operationsmethode nach Wertheim-Meigs operiert. Eine Lymphonodektomie wurde bei 61 Patientinnen durchgeführt, eine Netzresektion bei 7 Patientinnen. 7 Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie und 19 eine adjuvante Hormontherapie.

In den Stadien Ia und Ib wurden zur Sicherung des operativen Heilerfolges 4 mal 10 Gy Oberflächendosis (OD) intravaginales High-Dose Afterloading appliziert. Ab Stadium Ic oder bei Vorliegen eines G3 Tumors oder anderer Risikofaktoren erfolgte eine perkutane Radiatio mit 46-50 Gy HD Beckengegenfeld (bzw. Pendelbestrahlung bei adipösen Patientinnen) mit 18 MV-Photonen und 1 mal 10 Gy OD intravaginales High-Dose Afterloading (Vahrson, 1991).

3.1.2 Alter bei Diagnose

Das Alter der Patientinnen bei Diagnose zeigte einen Mittelwert von 65,7 Jahren. Der Median betrug 65,0 Jahre, die Standardabweichung +/- 10,1 Jahre. Bei einer Spannweite von 53 Jahren reichte das Alter der Patientinnen von 33-86 Jahren.

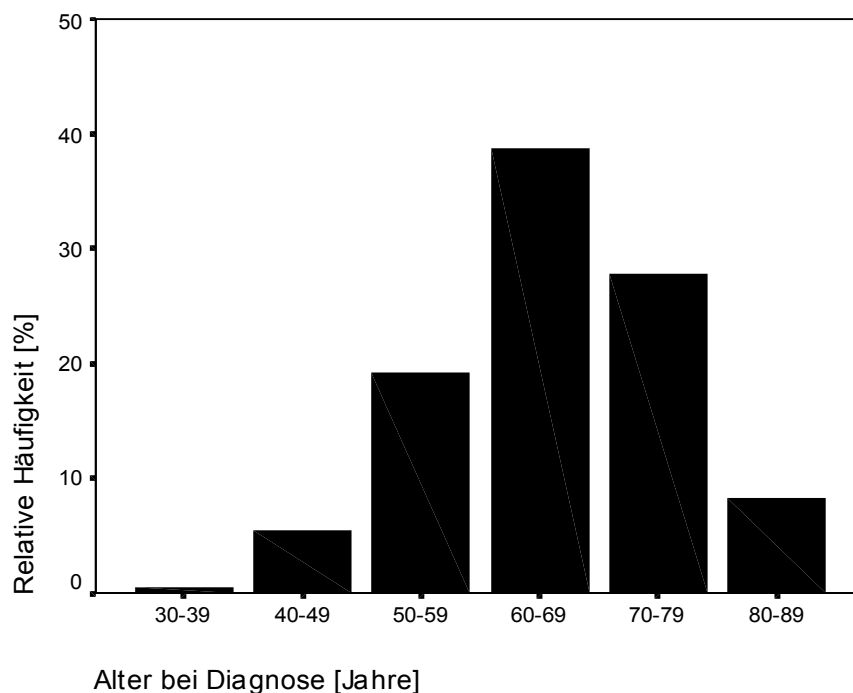


Abbildung 3.1: Lebensalter der Patientinnen bei Diagnose (Jahre) (n=183)

3.1.3 Tumorhistologie

Im Rahmen dieser Untersuchung erfolgte eine Überprüfung der gesamten Tumorhistologie. Nachfolgende Angaben sind das Ergebnis dieser Neubefundung (siehe hierzu auch Kapitel 3.2).

Unter den histologischen Tumortypen war das Adenokarzinom mit 108 Fällen (59,0%) am häufigsten, gefolgt vom serös-papillären Adenokarzinom mit 19 Fällen (10,4%) und dem adenosquamösen Karzinom mit 27 Fällen (14,8%). Die Adenoakanthome waren mit 13 (7,1%), die undifferenzierten Karzinome mit 6 (3,3%), die sekretorischen Adenokarzinome mit 4 (2,2%), die klarzelligen Karzinome mit 4 (2,2%) und die Karzinosarkome mit 2 Fällen (1,1%) vertreten.

Die Endometriumkarzinome wurden nach den unterschiedlichen histopathologischen Differenzierungsgraden der Tumoren in G1-G3 eingeteilt (Grading).

Die größte Gruppe war den als G2-differenzierten Tumoren mit 98 Fällen (53,6%) zuzuordnen. 41 Fälle (22,4%) waren gut differenziert und wurden somit als G1-Tumoren klassifiziert. 44 Fälle (24,0%) wurden als schlecht differenzierte Tumoren dem Grad 3 zugeordnet.

Eine Lymphangiosis carcinomatosa war in 65 Fällen (35,5%) vorhanden. In 103 Fällen (56,3%) konnte keine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen werden, 15 Fälle (8,2%) waren nicht eindeutig beurteilbar.

Hämangiosis carcinomatosa konnte in 7 Endometriumkarzinomen (3,8%) nachgewiesen werden. In 161 Fällen (88,0%) konnte keine Hämangiosis carcinomatosa nachgewiesen werden, 15 Fälle (8,2%) waren nicht eindeutig beurteilbar.

Tumornekrose war in 95 Fällen (51,9%) nachweisbar und in 76 Fällen (41,5%) nicht vorhanden. 12 Gewebeschnitte (6,6%) konnten nicht beurteilt werden.

3.1.4 Tumorstadium

Mit insgesamt 127 Fällen (69,4%) befand sich die Mehrzahl der Patientinnen im FIGO-Stadium I. Bei 24 Patientinnen (13,1%) wurde das Stadium II, bei 27 (14,8%) das Stadium III und bei 5 (2,7%) das Stadium IV diagnostiziert.

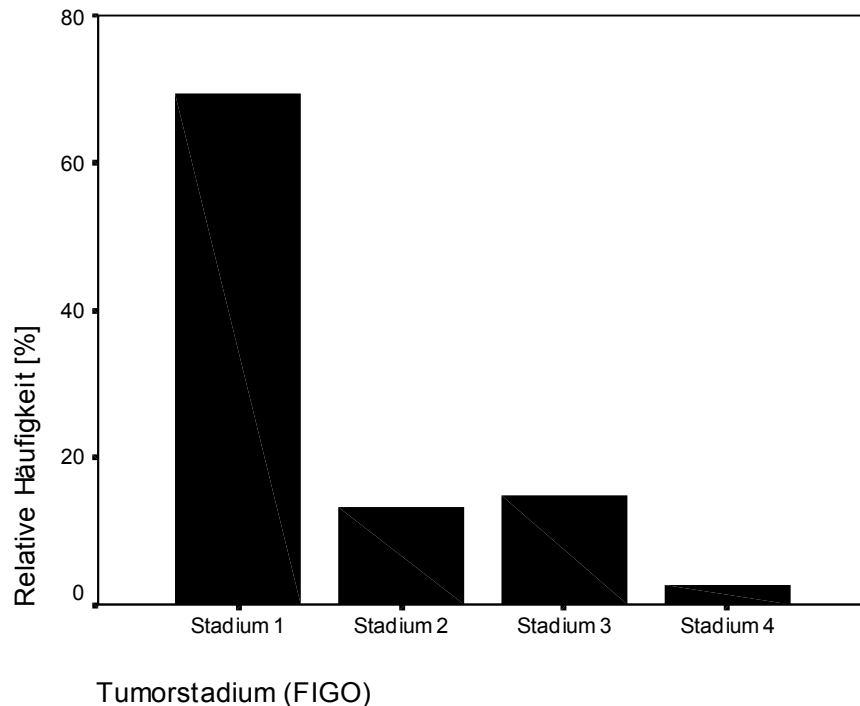


Abbildung 3.2: Verteilung der Tumorstadien (FIGO) (n=183)

Insgesamt traten bei 26 (14,2%) der 183 Patientinnen lokoregionäre Rezidive oder Metastasen, insbesondere Ovarial-, Lungen-, Knochen-, Gehirn- und Lebermetastasen auf.

3.1.5 Erkrankungs- und Überlebensstatus

Insgesamt 27 Patientinnen entwickelten Zweittumoren, von denen das Mammakarzinom mit 12 Fällen am häufigsten war.

Die Mehrzahl der Patientinnen war adipös. Der BMI (body-mass-index) lag zwischen 16 und 47 mit einem Mittelwert von 28,3 (+/- Standardabweichung 5,71).

An Diabetes mellitus Typ 2 waren 35 Patientinnen, an arterieller Hypertonie 59 Patientinnen erkrankt.

9 Patientinnen (4,9%) waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung (8/02) am Endometriumkarzinom verstorben, 3 (1,6%) waren durch einen Zweittumor verstorben, 10 (5,5%) waren tumorunabhängig verstorben, 113 (61,7%) Patientinnen lebten noch; in 48 (26,2) Fällen ließ sich die genaue Todesursache nicht zuverlässig eruieren.

3.2 Histologie

Aus dem HE-Schnittmaterial der Tumorprimäroperation wurde von jeder Patientin derjenige Gewebeschnitt ausgewählt, welcher ausreichend histologisches Tumormaterial enthielt und die tiefste myometrane Tumorinvasion aufwies. Anhand dieser HE-Gewebeschnitte wurden sämtliche Tumordiagnosen und das Tumorgrading nach den Richtlinien der WHO von zwei Begutachtern unabhängig voneinander überprüft. In gleicher Weise wurde das Vorhandensein von Nekrosearealen (konfluierende Zelltrümmer in Bezug zu invasiven Bereichen des Primärtumors, unterteilt in vorhanden/nicht vorhanden), von Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa (Vorhandensein von Tumorzellen in Lymphgefäßspalten und in von Endothel ausgekleideten Kapillaren; unterteilt in vorhanden/nicht vorhanden), die Myometriumdicke, die Invasionstiefe des Tumors in das Myometrium und die Entfernung des Tumors von der Serosa überprüft, bzw. bei diesbezüglich fehlender Beurteilung nachbestimmt. Bei der myometranen Invasionstiefe des Tumors wurden, die FIGO-Kriterien berücksichtigend, abgesehen von der Abgrenzung des intraendometrialen Karzinoms zwei Kategorien unterschieden, <50% und \geq 50% Myoinvasion. Darüber hinaus fand die Entfernung des Tumors von der Serosa in mm Beachtung, da diese die Prognose am aussagekräftigsten beschreiben soll (Kaku et al., 1994). Die histologische Subtypisierung erfolgte in Anlehnung an die derzeit gültige WHO-Klassifikation (1994) der Tumoren des Corpus uteri. Hiervon abweichend wurden das Adenoakanthom und das adenosquamöse Karzinom als eigenständige Tumorsubtypentitäten betrachtet.

3.3 Immunhistochemie

Von den 183 Gewebeblöcken, die nach eingehender Überprüfung das repräsentative Tumorgewebe enthielten, wurden je 10 Schnitte a 2 μ m Dicke mit einem Mikrotom (Modell Jung SM2000R, Fa. Leica, Nussloch) angefertigt und nach Glättung im Wasserbad (Aqua destillata, 45°C) auf spezielle, hochgereinigte Objektträger aufgezogen (Superfrost, Fa. Menzel-Gläser, USA). Nach dem Trocknen über Nacht bei 37°C im Brutschrank (BE 400, Fa. Memmert, Schwabach) wurde zunächst pro Block eine Hämatoxylin-Eosin-Kontrolle angefertigt. Die restlichen Schnitte wurden bis zur immunhistochemischen Färbung in einem Objektträgerschrank bei Zimmertemperatur aufbewahrt.

Folgende Positivkontrollen wurden mit jeder Färbereihe mitgeführt: Für den Östrogen- und Progesteronrezeptorantikörper je ein duktal invasives Mammakarzinom (IRS 12), für Fibronectin ein Ovarialkarzinom, für FSAP (677) Leydigische Zellen im Hodenpräparat.

Das Vorgehen bei der Immunhistochemie und die benötigten Reagenzien sind in Kapitel 3.4 über die Streptavidin-Biotin-Methode dargestellt. Dem eigentlichen immunhistochemischen Färbeverfahren gingen Voruntersuchungen an repräsentativen Gewebeschnitten voraus, um durch Variation in der Titration der Primärantikörper (= optimales Färbeergebnis bei höchstmöglicher Verdünnung und minimaler Hintergrundfärbung), der Mikrowellenzeiten sowie der Positivkontrollen ein optimales Ergebnis zu erzielen.

Bezüglich der Östrogen- und Progesteronrezeptorantikörper wurden sowohl deren Verdünnungen als auch die Mikrowellenzeiten aus den Standards des immunhistochemischen Labors des pathologischen Instituts der Justus-Liebig-Universität Gießen übernommen.

Beispiele der jeweils in den Tumoren vorliegenden immunhistochemischen Reaktionsmuster sind in den Abbildungen 4.11 A-D dargestellt.

3.3.1 Verwendete Primärantikörper

Für die immunhistochemische Analyse des Tumormaterials wurden Primärantikörper gegen folgende Epitope verwendet:

- 1) Progesteron Rezeptor (Klon PgR 636), Code-Nr. M3569, Lot 019a + 089, 1ml, Maus anti-Human, monoklonal, Typ IgG1 kappa; Firma DAKO, Verdünnung 1:50, Aufbewahrung bei 2-8°C
- 2) Estrogen Rezeptor (Klon 1D5), Code-Nr. M7047, Lot/Ch.-B.: 039(201) + (101), 1ml, Maus anti-Human, monoklonal, Typ IgG1 kappa; Firma DAKO, Verdünnung 1:25, Aufbewahrung bei 2-8°C
- 3) Fibronectin (Ab-1) (Klon N-294) Lot 559001-4, 100µl, lyophilized, Maus anti-Human, monoklonal, Typ IgG1 kappa, Katalognummer CP13L, Oncogene Research Products, Calbiochem, Verdünnung 1:50, Aufbewahrung bei 2-8°C
- 4) Ab1102/677, (DSM ACC2453), Maus anti-Human, monoklonal, Typ IgG1, Aventis Behring GmbH Germany, Verdünnung 1:4000 - Nachweis der C-terminalen Region der FSAP

3.3.2 Auswertung der Immunhistochemie

Vor Auswertung der immunhistochemischen Schnitte wurde sichergestellt, daß die bei jeder Färbereihe mitgeführten Positiv- und Negativkontrollen die erwarteten eindeutigen Ergebnisse erbrachten.

Die Bewertung der Schnitte erfolgte unter dem Lichtmikroskop (Olympus, Typ BH-2-MDO-B10). Zunächst wurde bei Lupenvergrößerung (25-fach) das Tumorgewebe aufgesucht und dieses anschließend bei stärkere Vergrößerung (100-fach) beurteilt.

Die Auswertung der immunhistochemischen Schnitte erfolgte nach den Richtlinien von Remmele und Stegner (1987). Die von ihnen als A* bezeichnete Methode weist den geringsten Variationskoeffizienten und damit im Interobserver-Test die beste Reproduzierbarkeit auf. Der genannte immunreaktive Score (IRS) berücksichtigt die beiden Parameter Färbeintensität (Staining Intensity = SI) und den Prozentsatz der positiven Zellen (PP) und wird aus dem Produkt beider Parameter errechnet. Bei der Beurteilung ist der vorherrschende Intensitätsgrad maßgebend.

Die Färbeintensität wird wie folgt unterteilt:

- 0 = keine Färbeintensität
- 1 = schwache Färbereaktion
- 2 = mäßige Färbereaktion
- 3 = starke Färbereaktion

Der Prozentsatz positiver Zellen wird eingeteilt in:

- 0 = keine positiven Zellen
- 1 = <10% positive Zellen
- 2 = 10-50% positive Zellen
- 3 = 51-80% positive Zellen
- 4 = > 80% positive Zellen

Durch Multiplikation beider Faktoren kann der IRS Werte zwischen 0 und einem Maximalwert von 12 annehmen.

Für die Auswertung der Ergebnisse wurden die IRS wie folgt zusammengefaßt:

- 0 = keine Expression
- 1-3 = geringe Expression
- 4-8 = mäßige Expression
- 9-12 = starke Expression

Die Dichotomisierung der Expression des Östrogen- und Progesteronrezeptors sowie von Fibronektin erfolgte zur Korrelation dieser Faktoren mit dem histologischen Subtyp sowie für die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse.

3.4 Streptavidin-Biotin-Methode

Die Detektion der Primärantikörper erfolgte mit Hilfe der indirekten Streptavidin-Biotin-Methode. Das Procedere umfaßt die im Folgenden dargestellten Schritte:

- Entparaffinisierung der Paraffinschnitte in der folgenden Reihenfolge: 10 min Xylol, 10 min Aceton, 10 min Aceton-Waschpuffer-Gemisch (1:1)
- anschließend 3 mal Spülung der Schnitte in Waschpuffer
- Re-Antigenisierung in der Mikrowelle (Fa. Bosch, Modell HMT 832 A, Frequenz 2,45 GHz). Behandlung der Objektträger 3x5 Minuten bei 600 Watt in Citratpuffer gefüllten Küvetten. Hierbei ist darauf zu achten, daß die Schnitte immer vollständig mit Puffer bedeckt sind, um ein Austrocknen zu vermeiden.

Anmerkung: Die Antigendemaskierung durch Hitzeeinwirkung beruht auf der Erkenntnis, daß die Formalinfixierung der paraffineingebetteten Gewebeblöcke zu einer Maskierung der Antigene durch intermolekulare Vernetzungen des Formalins mit Proteinen und teilweise auch zur Antigenzerstörung führt. Diese Vernetzungen werden durch die spezielle Vorbehandlung mit Hitze zumindest teilweise gelöst, was ein günstigeres Färbeergebnis zur Folge hat (Shi et al., 1991).

- 20 Minuten Abkühlen in Citratpuffer
- anschließend 3 mal Spülung der Schnitte in Waschpuffer
- Trocknen jedes einzelnen Schnittes mit einem Papiertuch auf der Rückseite und um das Präparat herum
- Auftragen von 100µl Primärantikörper in der jeweils benötigten Endverdünnung und gleichmäßige Verteilung über das gesamte Präparat - Einwirkzeit 30 min bei Zimmertemperatur unter einer Plastikhaube zum Schutz vor Verschmutzung und Austrocknung
- anschließend 3 mal Spülung in Waschpuffer
- Trocknen jedes einzelnen Schnittes wie oben erläutert
- Auftragen von 1-2 Tropfen des Sekundärantikörpers (Lösung A des DAKO Detektionskits) und gleichmäßige Verteilung über das gesamte Präparat - Einwirkzeit 30 min
- anschließend 3 mal Spülung in Waschpuffer

- Trocknen jedes einzelnen Schnittes
- Auftragen von 1-2 Tropfen des Peroxidase-Streptavidin-Komplexes (Lösung B des DAKO Detektionskits) und gleichmäßige Verteilung über das gesamte Präparat - Einwirkzeit 30 min

- anschließend 3 mal Spülung in Waschpuffer

An dieser Stelle erfolgt ausschließlich bei den Östrogen- und Progesteronrezeptorantikörpern folgender Zwischenschritt zur Blockung der endogenen Peroxidase:

- Behandlung der Objektträger in einem Gemisch aus 90ml Methanol und 10ml 3%igem Wasserstoffperoxid - Einwirkzeit 20 min

- anschließend 3 mal Spülung in Waschpuffer

Die folgenden Schritte gelten wieder für alle Primärantikörper:

- Trocknen jedes einzelnen Schnittes
- Auftragen jeweils 100µl der Chromogen-Substratlösung pro Objektträger, einem Gemisch, bestehend aus 750µl HRP Substrat-Puffer (Flasche E des DAKO Detektionskits) und 15µl DAB (Flasche C des DAKO Detektionskits). Gleichmäßige Verteilung über das gesamte Präparat - Einwirkzeit 30 min
- anschließend 3 mal Spülung in Waschpuffer
- Gegenfärbung mit Hämalaun - 45 sec
- anschließend 3 mal Spülung mit Leitungswasser
- Eindecken der fertig gefärbten Präparate mit 170-180°C heißem Glycergel (Fa. DAKO Hamburg) mit Deckgläsern.

3.4.1 Chemikalien und Lösungsansätze

- Waschpuffer TBS für 20 l: 18g Tris Base (Trizma®Base, Fa. Sigma), 137g Tris HCL (United States Biochemicals, Cleveland), 175,6g NaCl (Roth Karlsruhe) in 2500 ml Aqua dest. auflösen, pH zwischen 7,4 und 7,6 einstellen und auf 20 l mit Aqua dest. auffüllen.

- Citratpuffer: 9ml Stammlösung A + 41ml Stammlösung B + 450ml Aqua dest.
Stammlösung A: 21,01g Zitronensäure (0,1M, Merck Darmstadt) + 1000ml Aqua dest.

Stammlösung B: 29,41g Natriumcitrat (0,1M, Merck Darmstadt) + 1000ml Aqua dest.
Aufbewahrung der beiden Stammlösungen im Kühlschrank

- Hämalaun: 1g Hämatoxylin (Merck Darmstadt) + 0,2g NaJO₃ (Merck Darmstadt) + 50g Kalilaun (Merck Darmstadt) + 1000ml Aqua dest. + 50g Chloralhydrat (Merck Darmstadt) + 1g Zitronensäure (Merck Darmstadt)

- Eosin: 100ml Stammlösung + 100ml 70%iger Alkohol + 3-4 Tropfen 100%ige Essigsäure (Merck Darmstadt)

Stammlösung: 10g Eosin (Merck Darmstadt) + 1000ml 96%iger Alkohol
Aufbewahrung in dunkler lichtgeschützter Flasche bei Zimmertemperatur

- Antikörper-Verdünnungsmedium, Lot 129(101), Code-Nr. S2022, Fa. DAKO

- DAKO ChemMate™ Detektionskit

Peroxidase/DAB, Kaninchen/Maus

Code-Nr. K5001

Lot 020(101) und Lot 080(101)

Bestandteile des DAKO Detektionskits in Einzeldarstellung:

Flasche A: biotinylierter Sekundärantikörper (AB) (90ml gebrauchsfertig), biotinylierter Antikörper gegen Maus- und Kaninchen-Immunglobuline in Pufferlösung, die Trägerprotein und Natriumazid enthält.

Flasche B: Streptavidin/Peroxidase (HRP) (90ml gebrauchsfertig). Streptavidin, konjugiert mit Meerrettichperoxidase in Pufferlösung, die Trägerprotein und Konservierungsmittel enthält.

Flasche C: DAB, Diaminobenzidin-Lösung (CHROM) (5ml 50 mal konzentriert) 3,3'-Diaminobenzidin-tetrahydrochlorid in organischem Lösungsmittel. Lösung muß vor Licht geschützt werden.

Flasche E: HRP Substrat-Puffer (CHROM) (250ml gebrauchsfertig)

Pufferlösung, die Konservierungsmittel enthält.

Sämtliche Komponenten des DAKO Detektionskits wurden, entsprechenden Empfehlungen folgend, bei Kühlschranktemperatur aufbewahrt.

3.5 Hämatoxylin-Eosin-Färbung

- Entparaffinisierung des Gewebeschnittes im Xylolbad für 10 min
- Rehydrierung in einer absteigenden Alkoholreihe: 100% - 96% - und 70%iger Alkohol
- Spülung der Objektträger mit Leitungswasser
- Anfärbung der Präparate in einer Hämalaun-Lösung - Einwirkzeit 5 min
- Spülung der Objektträger mit Leitungswasser
- Anfärbung der Präparate in einer Eosin-Lösung - Einwirkzeit 5 min
- Dehydrierung in einer absteigenden Alkoholreihe: 70% - 96% - 100%iger Alkohol (pro Präparat zweimal durchzuführen)

Eindecken der fertig gefärbten Präparate mit Hilfe eines Eindeckmediums (Pertex® Fa. Medite) und Deckgläsern

Bei dieser Färbemethode erzeugt die Hämalaun-Lösung eine blaue Kernfärbung und die Eosin-Lösung eine rote Zytoplasmafärbung.

3.6 Statistik

Die Datenerfassung und Auswertung erfolgte mit Hilfe des Computerprogrammes SPSS for Windows® Version 11.0. Bei der statistischen Datenanalyse wurden bivariate Korrelationen, Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen, einfache und schrittweise Diskriminanzanalysen sowie ordinale und binär logistische Regressionen durchgeführt. Da es sich bei den Werten der tumorbiologischen Faktoren um nicht-parametrische Daten handelt, wurden zur Bestimmung ihrer gegenseitigen Abhängigkeit der Spearman Rangkorrelationskoeffizient sowie Kendall's Tau verwendet. Die Korrelationen wurden zweiseitig geprüft und tabellarisch dargestellt. Die Prüfung des nicht-linearen Parameters "histologischer Subtyp" und die vier verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der Ko- bzw. nicht-Koexpression der Steroidhormonrezeptoren erfolgte mit Hilfe des Chi²-Tests. Hierzu wurden die Werte der immunhistochemischen Faktorenexpression in Expression und nicht Expression unterteilt.

Da im vorliegenden Kollektiv nur wenige Tumor-assoziierte Todesfälle (n=9) beobachtet werden konnten, waren die Möglichkeiten der Kaplan-Meier-Überlebensanalysen (KMÜ), der Diskriminanzanalyse und der binär logistischen Regression (Ereignis: Tumortod) beschränkt. Negative Befunde der KMÜ sollten entsprechend vorsichtig interpretiert werden. Im Rahmen der KMÜ wurde zum einen nicht weiter zwischen den einzelnen Expressionsgraden des Östrogen- und Progesteronrezeptors sowie von Fibronektin differenziert, sondern die Dichotomisierung der Faktorenexpression in Expression und nicht-Expression vorgezogen. Ähnlich wurde mit dem FIGO-Stadium verfahren. Weil sich im Rahmen der stadienbezogenen Therapie die Stadien Ia und Ib von den Stadien Ic und höher deutlich unterscheiden, wurde das FIGO-Stadium dichotomisiert in die als low risk definierten Stadien Ia und Ib und die als high risk definierten Stadien Ic und höher. Das Tumorgrading wurde in zwei Gruppen unterteilt: G1+G2 versus G3. Gleichsam wurde mit der Myometriuminvasion verfahren: Tumor auf Endometrium beschränkt + <50% Invasion versus $\geq 50\%$ Tumorinvasion. Die histologischen Tumorsubtypen wurden in zwei große Klassen unterteilt, ihre unterschiedliche Prognose berücksichtigend: primär prognostisch günstigere Typen (Adenokarzinom, Adenoakanthom, sekretorisches Karzinom) wurden primär prognostisch ungünstigen Typen gegenübergestellt (undifferenziertes Karzinom, Klarzellkarzinom, papilläreseröses Karzinom, adenosquamöses Karzinom, Karzinosarkom). Das Alter der Patientin bei Diagnose wurde unterteilt in <70 Jahre versus ≥ 70 Jahre. Entsprechende Analysen dieser Untergruppen finden sich z.T. auch in der Literatur (Nyholm et al., 1995; Lax et al., 2000).

Auf die Analyse der rezidivfreien Überlebenszeit wird im Rahmen dieser Untersuchung wegen methodischer Schwierigkeiten verzichtet. Eine exakte Bestimmung des zeitlichen Beginns eines echten Rezidivs war aufgrund der diesbezüglich mangelhaften Angaben in den archivierten Krankenakten nur in sehr wenigen Fällen möglich.

4 Ergebnisse

4.1 *Klassische Prognosefaktoren*

4.1.1 FIGO-Stadium

Das Tumorstadium stellt den entscheidenden Prognosefaktor beim Endometriumkarzinom dar, der zudem einen wesentlichen Einfluß auf die postoperative Therapieplanung hat. Aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Vorgehensweisen in den Stadien Ia und Ib gegenüber den Stadien Ic und höher, wurden diese beiden Gruppen in der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse (KMÜ) geprüft (Abbildung 4.1). Erwartungsgemäß befand sich in der Gruppe der Stadien Ia und Ib kein Fall von Tumortod. Die KMÜ zeigt signifikante Unterschiede bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Tumorstadien Ia und Ib versus Ic, IIa,b, IIIa-c und IVa,b.

Außerdem bestanden signifikante Korrelationen zwischen dem FIGO-Stadium und dem Grading, der myometranen Tumorinvasionstiefe, der Lymphangiosis carcinomatosa, dem Vorhandensein von Nekrose des Primärtumors und dem Auftreten von Rezidiven und Metastasen (siehe hierzu Tabelle 4.1). Eine signifikant inverse Korrelation zeigte sich zwischen dem FIGO-Stadium und der tumorzellulären Expression des Progesteronrezeptors. Die Darstellung erfolgt im entsprechenden Kapitel (4.3).

Keine signifikanten Zusammenhänge zeigten sich zwischen FIGO-Stadium und Hämangiosis carcinomatosa. Zwischen dem FIGO-Stadium und dem histologischen Tumorsubtyp zeigte sich ein deutlicher Trend ($\text{Chi}^2\text{-Test}=7,51$; $\text{df}=3$; $\text{p}=0,057$) (siehe hierzu Tabelle 4.8, Kapitel 4.1.6).

Tabelle 4.1: Signifikante Korrelationen zwischen FIGO-Stadium und anderen Parametern

Parameter	Kendall's Tau	Signifikanz (2-seitig)	Spearman's Rho	Signifikanz (2-seitig)
Grading	0,290	<0,001	0,317	<0,001
Lymphangiosis carcinomatosa	0,373	<0,001	0,388	<0,001
Myometrane Tumorinvasion	0,365	<0,001	0,392	<0,001
Rezidiv/ Metastase	0,392	<0,001	0,409	<0,001
Nekrose	0,237	0,001	0,247	0,001

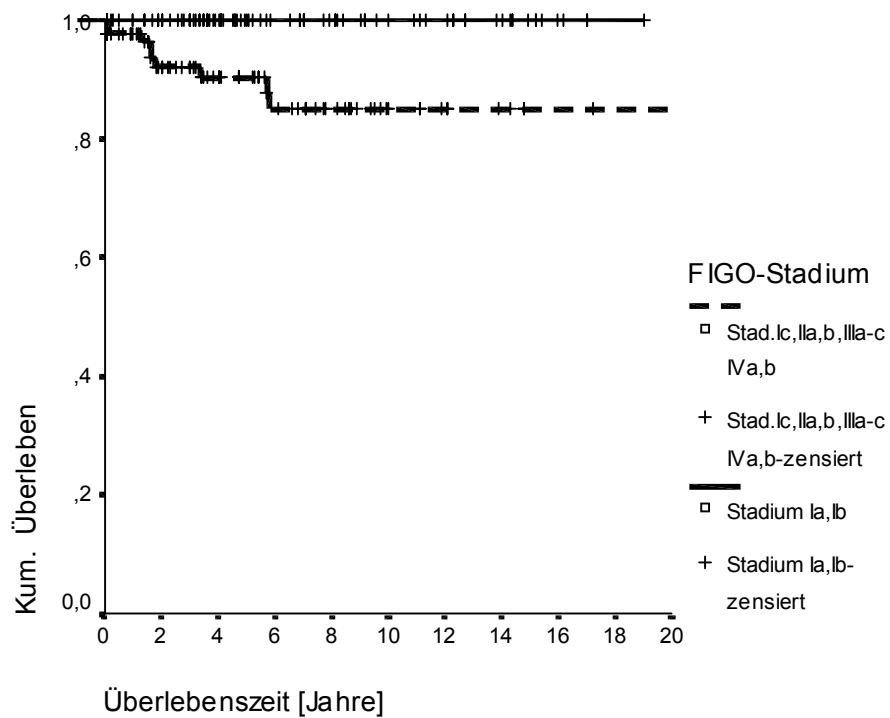


Abbildung 4.1: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse für das FIGO-Stadium.
 Ergebnisse der Statistik und mittlere Überlebenszeiten siehe unten.

	<i>Statistik</i>	<i>df</i>	<i>Signifikanzniveau</i>
Log Rank	10,54	1	0,001
Breslow	9,61	1	0,002
Tarone-Ware	10,22	1	0,001

<i>FIGO-Stadium</i>	<i>Anzahl der Todesfälle/Fälle</i>	<i>mittlere Überlebenszeit [Jahre]</i>	<i>Standard Error</i>
Ia,b	0/93	-	-
Ic, IIa,b, IIIa-c, IVa,b	9/90	17,5	0,80

4.1.2 Grading

In der KMÜ für das Tumorgading zeigte sich tendenziell, daß höher differenzierte Tumoren (G1 und G2) im Gegensatz zu schlecht differenzierten Tumoren (G3) mit einer Verlängerung der mittleren Überlebenszeit einhergingen (mittlere ÜLZ G1 und G2 = 19,2 Jahre versus G3 = 13,2 Jahre) (Abbildung 4.2).

Signifikante Zusammenhänge zeigten sich für das Grading und das FIGO-Stadium (siehe Kapitel 4.1.1), die myometrane Tumorinvasionstiefe, die Lymphangiosis carcinomatosa (siehe Tabelle 4.2) und die Tumornekrose (siehe Kapitel 4.1.8). Die signifikanten Assoziationen zwischen Grading und tumorzellulärer Expression des Progesteron- und Östrogenrezeptors waren jeweils invers. Die Darstellung erfolgt in den entsprechenden Kapiteln (4.3, 4.2).

Keine Zusammenhänge ergaben sich zwischen Grading und Hämangiosis carcinomatosa und dem Auftreten von Rezidiven und Metastasen (nicht in Tabelle dargestellt).

Zur signifikanten Korrelation zwischen Grading und histologischem Tumorsubtyp (Chi²-Test=56,82; df=8; p=<0,001) siehe Tabelle 4.4, Kapitel 4.1.6.

Tabelle 4.2: Korrelationen zwischen Tumorgading und anderen Parametern

Parameter	Kendall's Tau	Signifikanz (2-seitig)	Spearman's Rho	Signifikanz (2-seitig)
Myometrane Tumorinvasion	0,275	<0,001	0,299	<0,001
Lymphangiosis carcinomatosa	0,337	<0,001	0,354	<0,001

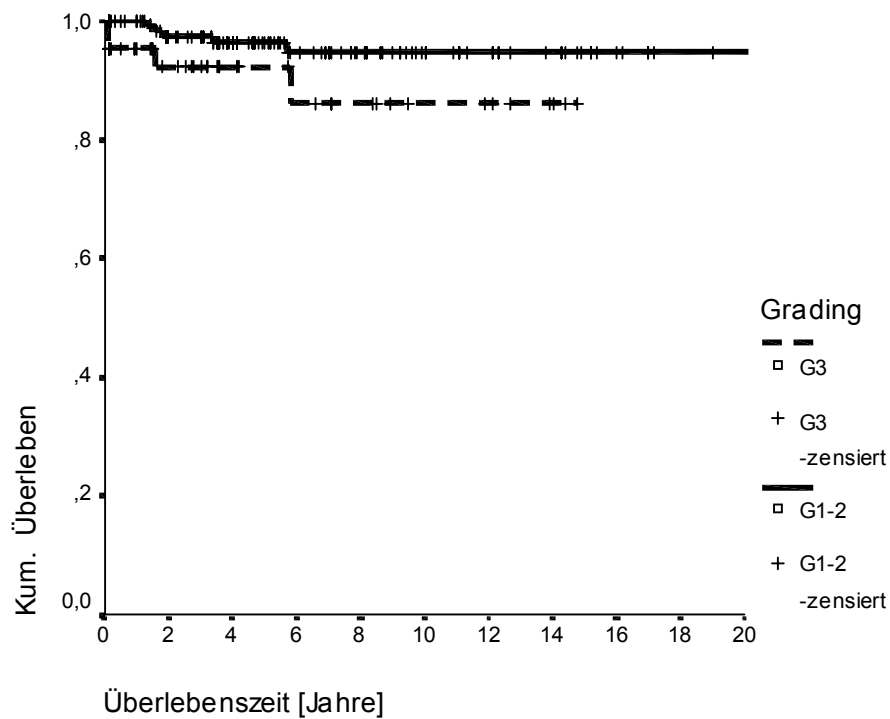


Abbildung 4.2: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse für das Grading.
 Ergebnisse der Statistik und mittlere Überlebenszeiten siehe unten.

	<i>Statistik</i>	<i>df</i>	<i>Signifikanzniveau</i>
Log Rank	2,95	1	0,086
Breslow	3,43	1	0,064
Tarone-Ware	3,20	1	0,074

<i>Grading</i>	<i>Anzahl der Todesfälle/Fälle</i>	<i>mittlere Überlebenszeit [Jahre]</i>	<i>Standard Error</i>
G1 und G2	5/139	19,2	0,40
G3	4/44	13,2	0,80

4.1.3 Myometrane Tumorinvasionstiefe

Die myometrane Tumorinvasionstiefe ist ein klassischer Prognosefaktor, über den die FIGO-Klassifikation in den Stadien Ia-c definiert wird.

Aufgrund der geringen Anzahl der Fälle von Tumortod in vorliegendem Patientenkollektiv wurde zur Darstellung der KMÜ die gebräuchliche dreigliedrige Unterteilung zugunsten einer zweigliedrigen Unterteilung der myometranen Invasionstiefe in a) Tumor auf das Endometrium beschränkt oder <50% Invasion und b) $\geq 50\%$ Invasion verlassen. Die Ergebnisse der KMÜ waren signifikant (Abbildung 4.3). Überlebensvorteile hatten die Patientinnen der o.g. Gruppe a).

Die Zusammenhänge zwischen der myometranen Tumorinvasionstiefe und dem FIGO-Stadium sowie dem Grading waren jeweils signifikant (siehe Kapitel 4.1.1, 4.1.2). Ferner konnten signifikant positive Zusammenhänge zwischen der myometranen Invasionstiefe und der Lymphangiosis carcinomatosa, dem Auftreten von Rezidiven und Metastasen, dem Vorhandensein von Tumornekrose sowie der Hämangiosis carcinomatosa aufgezeigt werden (siehe Tabelle 4.3).

Keine Korrelation bestand zwischen myometraner Invasionstiefe des Tumors und dem histologischen Tumorsubtyp (Kapitel 4.1.6).

Tabelle 4.3: Korrelationen zwischen der myometranen Invasionstiefe des Tumors mit anderen Parametern

Parameter	Kendall's Tau	Signifikanz (2-seitig)	Spearman's Rho	Signifikanz (2-seitig)
Lymphangiosis carcinomatosa	0,397	<0,001	0,411	<0,001
Hämangiosis carcinomatosa	0,166	0,026	0,172	0,026
Rezidiv/ Metastase	0,170	0,017	0,176	0,017

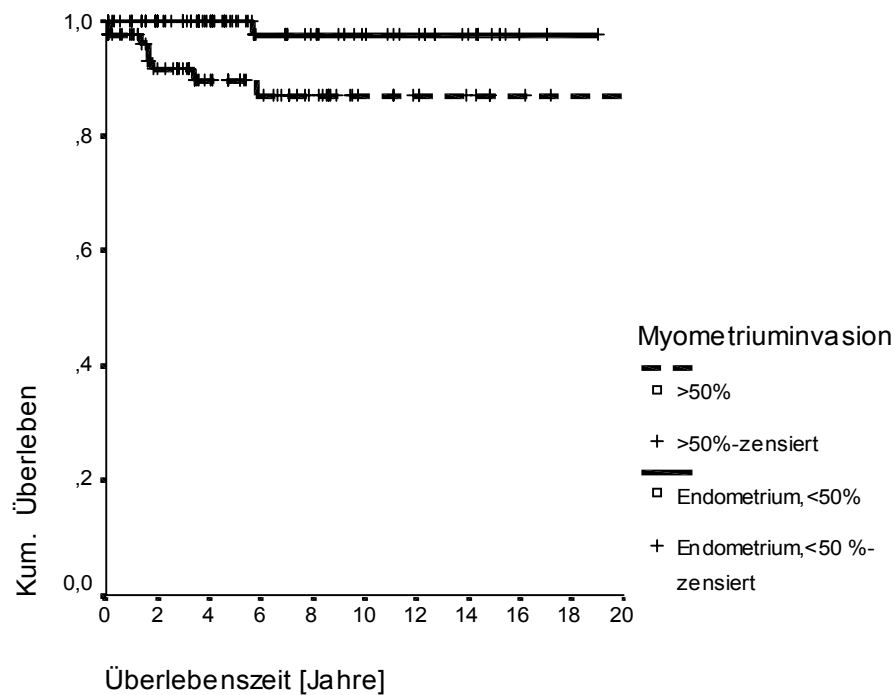


Abbildung 4.3: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse für die myometrane Invasionstiefe des Tumors. Ergebnisse der Statistik und mittlere Überlebenszeiten siehe unten.

	<i>Statistik</i>	<i>df</i>	<i>Signifikanzniveau</i>
Log Rank	7,56	1	0,006
Breslow	8,64	1	0,003
Tarone-Ware	8,33	1	0,004

<i>Myometrium-invasion</i>	<i>Anzahl der Todesfälle/Fälle</i>	<i>Mittlere Überlebenszeit [Jahre]</i>	<i>Standard Error</i>
Endometrium, <50%	1/100	18,7	0,30
≥50%	8/83	17,8	0,80

4.1.4 Lymphangiosis carcinomatosa

Die KMÜ für Lymphangiosis carcinomatosa zeigte für vorliegendes Patientenkollektiv tendenziell, daß Patientinnen ohne Lymphangiosis carcinomatosa deutliche Überlebensvorteile (mittlere ÜLZ 19,6 Jahre) gegenüber denjenigen mit Lymphangiosis carcinomatosa (mittlere ÜLZ 13,8 Jahre) hatten (Abbildung 4.4).

Die Zusammenhänge zwischen Lymphangiosis carcinomatosa und dem FIGO-Stadium, dem Grading und der myometranen Tumorinvasion waren jeweils signifikant (siehe Kapitel 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3). Des weiteren zeigten sich signifikant positive Korrelationen zwischen Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis carcinomatosa (Kendall's Tau=0,220, Signifikanz (2-seitig)=0,006. Spearman's Rho=0,220, Signifikanz (2-seitig)=0,005), zwischen Lymphangiosis carcinomatosa und dem Auftreten von Rezidiven und Metastasen (Kendall's Tau=0,235, Signifikanz (2-seitig)=0,002. Spearman's Rho=0,235, Signifikanz (2-seitig)=0,002), zwischen Lymphangiosis carcinomatosa und dem Vorhandensein von Tumornekrose sowie zur tumorzellulären Expression des Östrogenrezeptors und von Fibronectin. Die Darstellung erfolgt in den entsprechenden Kapiteln 4.2 und 4.5.

Bezüglich des signifikanten Zusammenhanges zwischen Lymphangiosis carcinomatosa und dem histologischen Tumorsubtyp (Chi²-Test=13,87; df=4; p=0,008) wird auf Tabelle 4.5 im Kapitel 4.1.6 verwiesen.

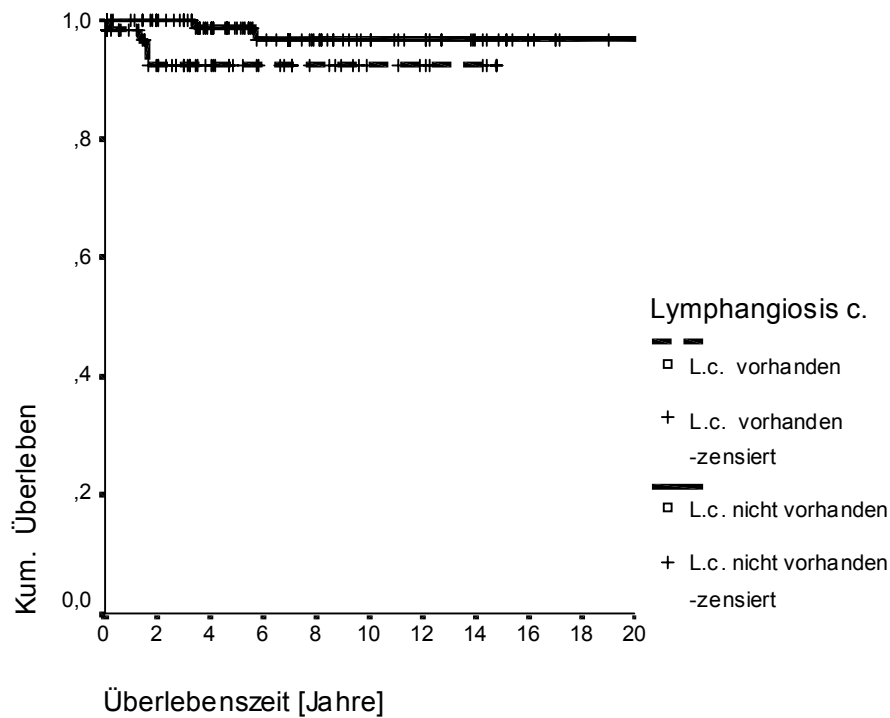


Abbildung 4.4: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse für Lymphangiosis carcinomatosa. Ergebnisse der Statistik und mittlere Überlebenszeiten siehe unten.

	<i>Statistik</i>	<i>df</i>	<i>Signifikanzniveau</i>
Log Rank	3,00	1	0,083
Breslow	4,57	1	0,033
Tarone-Ware	3,87	1	0,049

<i>Lymphangiosis carcinomatosa</i>	<i>Anzahl der Todesfälle/Fälle</i>	<i>mittlere Überlebenszeit [Jahre]</i>	<i>Standard Error</i>
nicht vorhanden	2/103	19,6	0,40
vorhanden	4/65	13,8	0,50

4.1.5 Hämangiosis carcinomatosa

Die Bedeutung der Hämangiosis carcinomatosa (H.c.) als wichtiger klassischer Prognosefaktor konnte in vorliegender Analyse bestätigt werden (Abbildung 4.5). Es ergaben sich deutliche Unterschiede hinsichtlich der mittleren Überlebenszeiten zwischen Patientinnen mit Hämangiosis carcinomatosa und denjenigen ohne Hämangiosis carcinomatosa (H.c. vorhanden = 5,2 Jahre versus H.c. nicht vorhanden = 19,2 Jahre).

Signifikante Korrelationen zwischen Hämangiosis carcinomatosa und der Lymphangiosis carcinomatosa sowie der myometranen Tumordinvasionstiefe wurden in den entsprechenden Kapiteln (4.1.4; 4.1.3) dargestellt.

Darüber hinaus zeigte sich ein positiver signifikanter Zusammenhang zwischen Hämangiosis carcinomatosa und dem Auftreten von Rezidiven und Metastasen (Kendall's Tau=0,372, Signifikanz (2-seitig)=0,001. Spearman' Rho=0,372, Signifikanz (2-seitig)=0,001) und eine signifikant inverse Korrelation zwischen Hämangiosis carcinomatosa und der tumorzellulären Expression des Progesteronrezeptors (siehe hierzu Kapitel 4.3).

Keine signifikante Assoziation ergab sich zwischen Hämangiosis carcinomatosa und histologischem Tumortyp (siehe Kapitel 4.1.6).

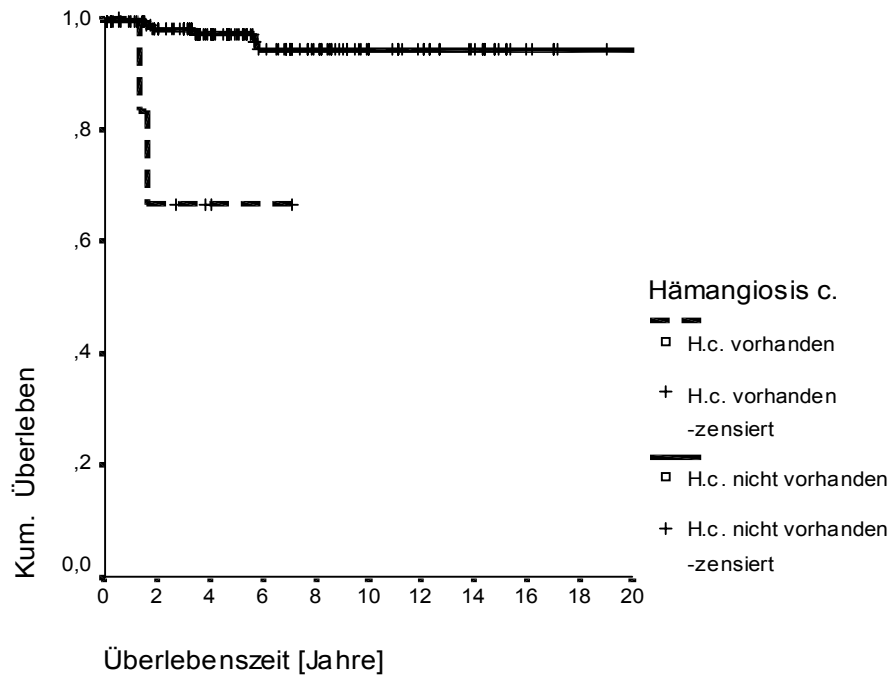


Abbildung 4.5: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse für Hämangiosis carcinomatosa. Ergebnisse der Statistik und mittlere Überlebenszeiten siehe unten.

	<i>Statistik</i>	<i>df</i>	<i>Signifikanzniveau</i>
Log Rank	13,74	1	<0,001
Breslow	15,36	1	<0,001
Tarone-Ware	14,85	1	<0,001

<i>Hämangiosis carcinomatosa</i>	<i>Anzahl der Todesfälle/Fälle</i>	<i>mittlere Überlebenszeit [Jahre]</i>	<i>Standard Error</i>
nicht vorhanden	6/161	19,2	0,40
vorhanden	2/7	5,2	1,10

4.1.6 Histologie

Im Rahmen der KMÜ konnte keine prognostische Bedeutung hinsichtlich der Tumorphistologie belegt werden.

Die Analyse des histologischen Tumortyps erfolgte mit Hilfe des Chi²-Tests. Wegen zu geringer analysierbarer Fallzahlen in den Gruppen der undifferenzierten und klarzelliger Karzinome sowie der Karzinosarkome wurden diese drei Tumortypen unter dem Begriff "Sonstige high risk" zusammengefaßt. Entsprechend wurden die sekretorischen Karzinome und die Adenoakanthome als "Sonstige low risk" klassifiziert. Die Analyse zeigte, daß die myometrane Tumordinvasionstiefe, das Vorhandensein von Hämangiosis carcinomatosa und Tumornekrose und das Lebensalter der Patientin bei Diagnose nicht an den histologischen Tumorsubtyp gebunden sind. Dagegen sind die Zusammenhänge zwischen Tumortyp und den histologischen Prognosefaktoren Grading und Lymphangiosis carcinomatosa (L.c.) jeweils signifikant. Hierbei zeigte der weit überwiegende Anteil der high risk-Karzinome, der papillär-serösen und auch der adenosquamösen Karzinome einen mäßigen bis schlechten Differenzierungsgrad. Demgegenüber stellten das Adenokarzinom, das Adenoakanthom und das sekretorische Karzinom ("Sonstige low risk") den größten Anteil der Tumoren mit den Differenzierungsgraden G1 und G2 dar (siehe hierzu Ergebnisdarstellung mittels Kreuztabelle und Chi²-Test nach Pearson Tabelle 4.4).

Tabelle 4.4: Tumortyp im Vergleich zum Tumorgrading (Chi²=56,82; df=8; p<0,001). Sonstige low risk = Adenoakanthom und sekretorisches Karzinom; Sonstige high risk = Karzinosarkom, undifferenziertes und klarzelliges Karzinom.

Histologie/Tumorgrading

			Tumorgrading			Gesamt
			G1	G2	G3	
Histologie	Adenokarzinom	Anzahl	28	69	11	108
		% von Histologie	25,9%	63,9%	10,2%	100,0%
		% von Tumorgrading	68,3%	70,4%	25,0%	59,0%
	adenosquamös	Anzahl	3	9	15	27
		% von Histologie	11,1%	33,3%	55,6%	100,0%
		% von Tumorgrading	7,3%	9,2%	34,1%	14,8%
	papillär-serös	Anzahl	2	10	7	19
		% von Histologie	10,5%	52,6%	36,8%	100,0%
		% von Tumorgrading	4,9%	10,2%	15,9%	10,4%
	Sonstige low risk	Anzahl	7	9	1	17
		% von Histologie	41,2%	52,9%	5,9%	100,0%
		% von Tumorgrading	17,1%	9,2%	2,3%	9,3%
	Sonstige high risk	Anzahl	1	1	10	12
		% von Histologie	8,3%	8,3%	83,3%	100,0%
		% von Tumorgrading	2,4%	1,0%	22,7%	6,6%
	Gesamt	Anzahl	41	98	44	183
		% von Histologie	22,4%	53,6%	24,0%	100,0%
		% von Tumorgrading	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Im Hinblick auf das Vorhandensein bzw. "nicht-Vorhandensein" von Lymphangiosis carcinomatosa zeigte die Analyse, daß der größte Anteil der high risk-Tumoren, der papillär-serösen und der adenosquamösen Karzinome jeweils das Merkmal "L.c." aufwiesen. Die Mehrzahl der Adenokarzinome und low risk-Tumoren hingegen zeigte keine L.c. (siehe hierzu Ergebnisdarstellung mittels Kreuztabelle und Chi²-Test nach Pearsson Tabelle 4.5).

Tabelle 4.5: Tumortyp im Vergleich zur Lymphangiosis carcinomatosa (Chi²=13,87; df=4; p=0,008). Sonstige low risk = Adenoakanthom und sekretorisches Karzinom; Sonstige high risk = Karzinosarkom, undifferenziertes und klarzelliges Karzinom.

Histologie/Lymphangiosis carcinomatosa (L.c.)

			Lymphangiosis carcinomatosa		Gesamt
			L.c. nicht vorhanden	L.c. vorhanden	
Histologie	Adenokarzinom	Anzahl	74	30	104
		% von Histologie	71,2%	28,8%	100,0%
		% von L.c.	71,8%	46,2%	61,9%
	adenosquamös	Anzahl	10	15	25
		% von Histologie	40,0%	60,0%	100,0%
		% von L.c.	9,7%	23,1%	14,9%
	papillär-serös	Anzahl	6	9	15
		% von Histologie	40,0%	60,0%	100,0%
		% von L.c.	5,8%	13,8%	8,9%
	Sonstige low risk	Anzahl	9	5	14
		% von Histologie	64,3%	35,7%	100,0%
		% von L.c.	8,7%	7,7%	8,3%
	Sonstige high risk	Anzahl	4	6	10
		% von Histologie	40,0%	60,0%	100,0%
		% von L.c.	3,9%	9,2%	6,0%
Gesamt	Anzahl	103	65	168	
	% von Histologie	61,3%	38,7%	100,0%	
	% von L.c.	100,0%	100,0%	100,0%	

Zudem ergibt sich bezüglich der histologischen Subtypen ein unterschiedliches Expressionsverhalten hinsichtlich der Steroidhormonrezeptoren. Die Tabellen 4.6 und 4.7 stellen diese tumorbiologischen Unterschiede histologischer Differenzierungsformen heraus.

Tabelle 4.6: Tumortyp im Verhältnis zur Expression des Östrogenrezeptors im Tumorgewebe (Chi²=9,63; df=4; p=0,047). Sonstige low risk = Adenoakanthom und sekretorisches Karzinom; Sonstige high risk = Karzinosarkom, undifferenziertes und klarzelliges Karzinom.

Histologie/Expression des Östrogenrezeptors

			Expression des Östrogenrezeptors		Gesamt
			keine Expression	Expression	
Histologie	Adenokarzinom	Anzahl	50	58	108
		% von Histologie	46,3%	53,7%	100,0%
		% von Expression des Östrogenrezeptors	63,3%	57,4%	60,0%
	adenosquamös	Anzahl	9	16	25
		% von Histologie	36,0%	64,0%	100,0%
		% von Expression des Östrogenrezeptors	11,4%	15,8%	13,9%
	papillär-serös	Anzahl	4	15	19
		% von Histologie	21,1%	78,9%	100,0%
		% von Expression des Östrogenrezeptors	5,1%	14,9%	10,6%
	Sonstige low risk	Anzahl	7	9	16
		% von Histologie	43,8%	56,3%	100,0%
		% von Expression des Östrogenrezeptors	8,9%	8,9%	8,9%
	Sonstige high risk	Anzahl	9	3	12
		% von Histologie	75,0%	25,0%	100,0%
		% von Expression des Östrogenrezeptors	11,4%	3,0%	6,7%
Gesamt	Anzahl	79	101	180	
	% von Histologie	43,9%	56,1%	100,0%	
	% von Expression des Östrogenrezeptors	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 4.7: Tumortyp im Verhältnis zur Expression des Progesteronrezeptors im Tumorgewebe (Chi²=22,14; df=4; p<0,001). Sonstige low risk = Adenoakanthom und sekretorisches Karzinom; Sonstige high risk = Karzinosarkom, undifferenziertes und klarzelliges Karzinom.

Histologie/Expression des Progesteronrezeptors

			Expression des Progesteronrezeptors		Gesamt
			keine Expression	Expression	
Histologie	Adenokarzinom	Anzahl	7	99	106
		% von Histologie	6,6%	93,4%	100,0%
		% von Expression des Progesteronrezeptors	30,4%	63,5%	59,2%
	adenosquamös	Anzahl	6	19	25
		% von Histologie	24,0%	76,0%	100,0%
		% von Expression des Progesteronrezeptors	26,1%	12,2%	14,0%
	papillär-serös	Anzahl	3	16	19
		% von Histologie	15,8%	84,2%	100,0%
		% von Expression des Progesteronrezeptors	13,0%	10,3%	10,6%
	Sonstige low risk	Anzahl	1	16	17
		% von Histologie	5,9%	94,1%	100,0%
		% von Expression des Progesteronrezeptors	4,3%	10,3%	9,5%
	Sonstige high risk	Anzahl	6	6	12
		% von Histologie	50,0%	50,0%	100,0%
		% von Expression des Progesteronrezeptors	26,1%	3,8%	6,7%
Gesamt	Anzahl	23	156	179	
	% von Histologie	12,8%	87,2%	100,0%	
	% von Expression des Progesteronrezeptors	100,0%	100,0%	100,0%	

Bei Anwendung der dichotomisierten Einteilung der unterschiedlichen Tumorsubtypen in primär prognostisch günstigere versus prognostisch ungünstigere Typen konnte darüber hinaus ein Zusammenhang zwischen Tumortyp und FIGO-Stadium und dem Grad der tumorzellulären Expression von Fibronectin im Sinne eines deutlichen Trends aufgezeigt werden. Danach stellten die prognostisch ungünstigeren Tumorsubtypen einen relativ größeren Anteil der Tumoren in den FIGO-Stadien III und IV verglichen mit den prognostisch günstigeren Tumortypen dar. Bei letzteren war demgegenüber erwartungsgemäß ein relativ größerer Anteil der Tumoren in den Stadien I und II zu verzeichnen (Tabelle 4.8). Die

Zusammenhänge zwischen Tumortyp und dem Grad der tumorzellulären Expression von Fibronectin sind in Tabelle 4.9 illustriert.

Tabelle 4.8: Tumortyp im Vergleich zum FIGO-Stadium (Chi²=7,51; df=3; p=0,057)

			FIGO-Stadium				Gesamt
			I	II	III	IV	
Histologie günstig=1 ungünstig=2	1	Anzahl	94	15	14	2	125
		% von Histologie	75,2%	12,0%	11,2%	1,6%	100,0%
		% von FIGO-Stadium	74,0%	62,5%	51,9%	40,0%	68,3%
	2	Anzahl	33	9	13	3	58
		% von Histologie	56,9%	15,5%	22,4%	5,2%	100,0%
		% von FIGO-Stadium	26,0%	37,5%	48,1%	60,0%	31,7%
Gesamt	Anzahl	127	24	27	5	183	
	% von Histologie	69,4%	13,1%	14,8%	2,7%	100,0%	
	% von FIGO-Stadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 4.9: Tumortyp im Verhältnis zur Expression von Fibronectin im Tumorgewebe (Chi²=6,60; df=3; p=0,086)

			Expression von Fibronectin				Gesamt
			keine Expression	geringe Expression	mäßige Expression	starke Expression	
Histologie günstig=1 ungünstig=2	1	Anzahl	4	38	69	13	124
		% von Histologie	3,2%	30,6%	55,6%	10,5%	100,0%
		% von Expression von Fibronectin	66,7%	80,9%	67,0%	52,0%	68,5%
	2	Anzahl	2	9	34	12	57
		% von Histologie	3,5%	15,8%	59,6%	21,1%	100,0%
		% von Expression von Fibronectin	33,3%	19,1%	33,0%	48,0%	31,5%
Gesamt	Anzahl	6	47	103	25	181	
	% von Histologie	3,3%	26,0%	56,9%	13,8%	100,0%	
	% von Expression von Fibronectin	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

4.1.7 Lebensalter

In der KMÜ für das vorliegende Patientenkollektiv konnte kein Einfluß des Lebensalters auf die Überlebenszeit aufgezeigt werden.

Es finden sich jedoch signifikante Assoziationen zur Entfernung des Tumors von der Serosa (invers) und zum Vorhandensein von Tumornekrose (Tabelle 4.10).

Tabelle 4.10: Signifikante Korrelationen zwischen dem Lebensalter der Patientin bei Diagnose und anderen Parametern

Parameter	Kendall's Tau	Signifikanz (2-seitig)	Spearman's Rho	Signifikanz (2-seitig)
Tumorentfernung von Serosa	-0,133	0,030	-0,163	0,028
Nekrose	0,163	0,010	0,197	0,010

Bezüglich des histologischen Tumortyps konnten keine signifikanten Zusammenhänge zum Lebensalter der Patientin bei Diagnose festgestellt werden (Kapitel 4.1.6).

4.1.8 Nekrose

Die Nekroseneigung von Tumorgewebe gehört nicht zu den eigentlichen klassischen Prognosefaktoren beim Endometriumkarzinom, wurde hier aber zusammen mit diesen auf eine mögliche prognostische Bedeutung hin untersucht.

Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Tumornekrose des Primärtumors und der Überlebenszeit der Patientinnen. Patientinnen ohne Tumornekrose wiesen hier Überlebensvorteile gegenüber denjenigen mit Tumornekrose auf (Abbildung 4.6).

Darüber hinaus ergaben sich signifikante Korrelationen zum FIGO-Stadium, zum Tumorgrading, zur myometranen Tumordinvasionstiefe, zur Lymphangiosis carcinomatosa, zum Alter der Patientin bei Diagnose, zur tumorzellulären Expression des Progesteronrezeptors und zur Entfernung des Tumors von der Serosa.

Die beiden Letztgenannten stellten sich hierbei als inverse Beziehungen dar (Tabelle 4.11). Die Beziehung zwischen Tumornekrose und Tumorhistologie war nicht signifikant (Kapitel 4.1.6).

Tabelle 4.11: Signifikante Korrelationen zwischen Tumornekrose mit anderen Parametern

Parameter	Kendall's Tau	Signifikanz (2-seitig)	Spearman's Rho	Signifikanz (2-seitig)
FIGO-Stadium	0,237	0,001	0,247	0,001
Grading	0,204	0,005	0,215	0,005
Myometrane Tumorinvasion	0,291	<0,001	0,301	<0,001
Tumorentfernung von Serosa	-0,329	<0,001	-0,362	<0,001
Lymphangiosis carcinomatosa	0,190	0,018	0,190	0,018
Progesteronrezeptor	-0,252	0,001	-0,267	<0,001
Alter	0,163	0,010	0,197	0,010

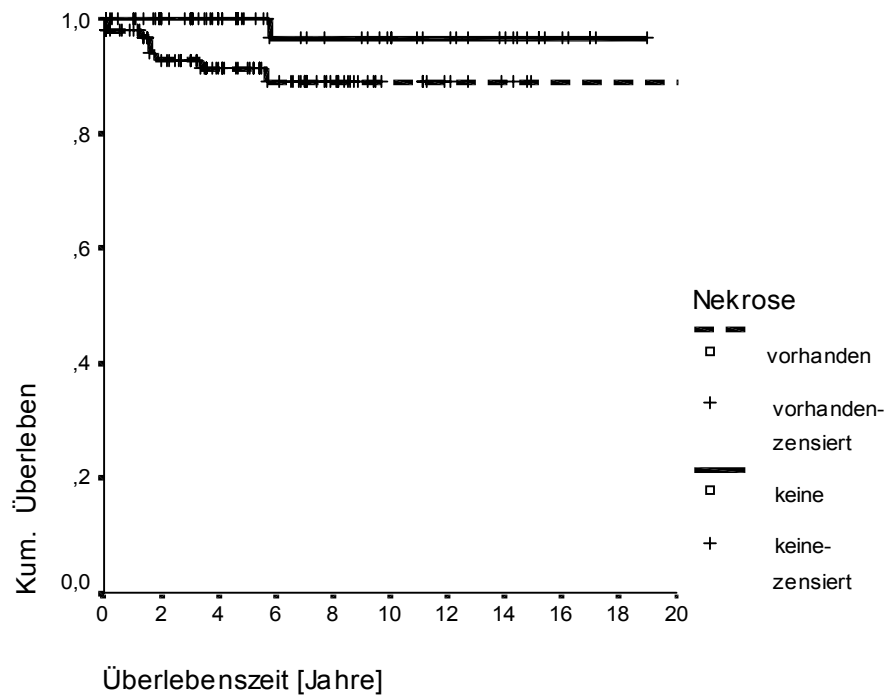


Abbildung 4.6: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse für Tumornekrose.
 Ergebnisse der Statistik und mittlere Überlebenszeiten siehe unten.

	<i>Statistik</i>	<i>df</i>	<i>Signifikanzniveau</i>
Log Rank	4,12	1	0,042
Breslow	5,12	1	0,024
Tarone-Ware	4,77	1	0,029

<i>Nekrose</i>	<i>Anzahl der Todesfälle/Fälle</i>	<i>mittlere Überlebenszeit [Jahre]</i>	<i>Standard Error</i>
nicht vorhanden	1/76	18,6	0,40
vorhanden	8/95	18,2	0,70

4.2 Expression des Östrogenrezeptors im Tumorgewebe

Abbildung 4.7 zeigt, daß von den ausgewerteten 180 Tumorfällen 43,9% (n=79) der Endometriumkarzinome keine Expression des Östrogenrezeptors im Tumorgewebe aufwiesen, 20% (n=36) eine geringe Expression, 24,4% (n=44) eine mäßige Expression und 11,7% (n=21) eine starke Expression.

Beispiele der Immunreaktivität sind in Abbildung 4.11 A illustriert.

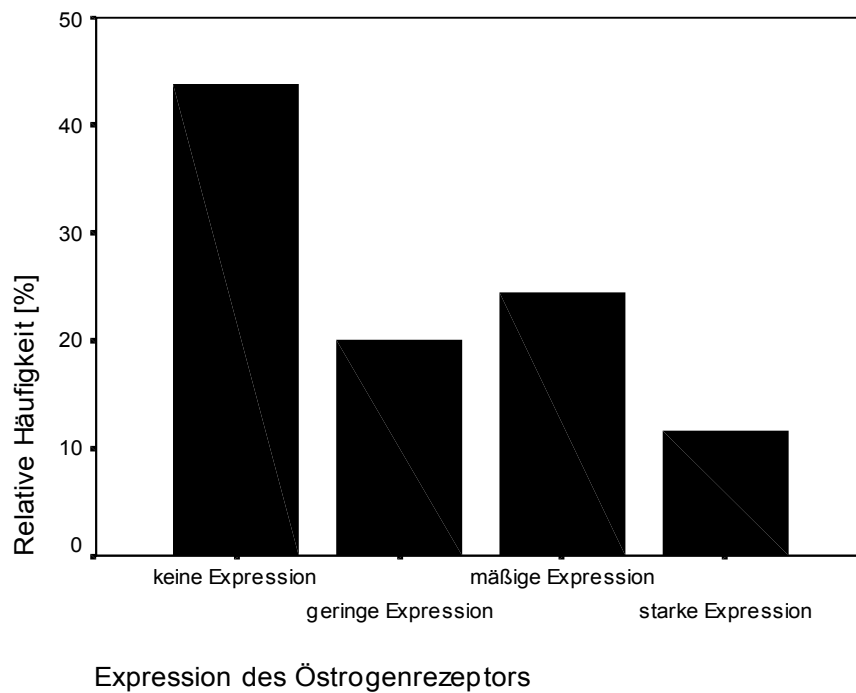


Abbildung 4.7: Expression des Östrogenrezeptors im Tumorgewebe (n=180)

Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich in der KMÜ kein signifikanter Zusammenhang zwischen der tumorzellulären Expression des Östrogenrezeptors und der Überlebenszeit.

Zur Korrelation der Expression des Östrogenrezeptors (ER) im Tumorgewebe mit anderen Faktoren siehe Tabelle 4.12. Es bestand eine inverse Korrelation zum Tumorgrading sowie positive Korrelationen zur Lymphangiosis carcinomatosa, zur tumorzellulären Expression des Progesteronrezeptors (siehe Kapitel 4.3) sowie zur tumorzellulären Expression von Fibronectin (siehe Kapitel 4.5). Die Häufigkeit der Expression des ER hinsichtlich der Tumorhistologie (Chi²-Test=9,63; df=4; p=0,047) zeigt Tabelle 4.6 (Kapitel 4.1.6).

Keine signifikanten Korrelationen ließen sich zwischen der Expression des Östrogenrezeptors und dem FIGO-Stadium, der myometranen Tumorinvasionstiefe, dem Auftreten von Rezidiven und Metastasen, der Hämangiosis carcinomatosa und der Tumornekrose eruieren.

Tabelle 4.12: Korrelationen von tumorzellulär exprimiertem Östrogenrezeptor mit anderen Parametern

Parameter	Kendall's Tau	Signifikanz (2-seitig)	Spearman's Rho	Signifikanz (2-seitig)
Grading	-0,134	0,042	-0,151	0,043
Lymphangiosis carcinomatosa	0,175	0,015	0,189	0,015

4.2.1 IHC-Muster der tumorzellulären anti-Östrogen Expression

Die immunhistochemische Darstellung des anti-Östrogenrezeptors entspricht derjenigen des anti-Progesteronrezeptors und wird im Kapitel 4.3.1 näher erläutert.

4.3 Expression des Progesteronrezeptors im Tumorgewebe

Von den insgesamt 179 ausgewerteten Fällen zeigten, wie in Abbildung 4.8 dargestellt, 11,7% (n=21) keine Expression, 8,9% (n=16) eine geringe Expression, 29,1% (n=52) eine mäßige Expression und 50,3% (n=90) eine starke Expression des Progesteronrezeptors. Beispiele der Immunreaktivität sind in Abbildung 4.11 B wiedergegeben.

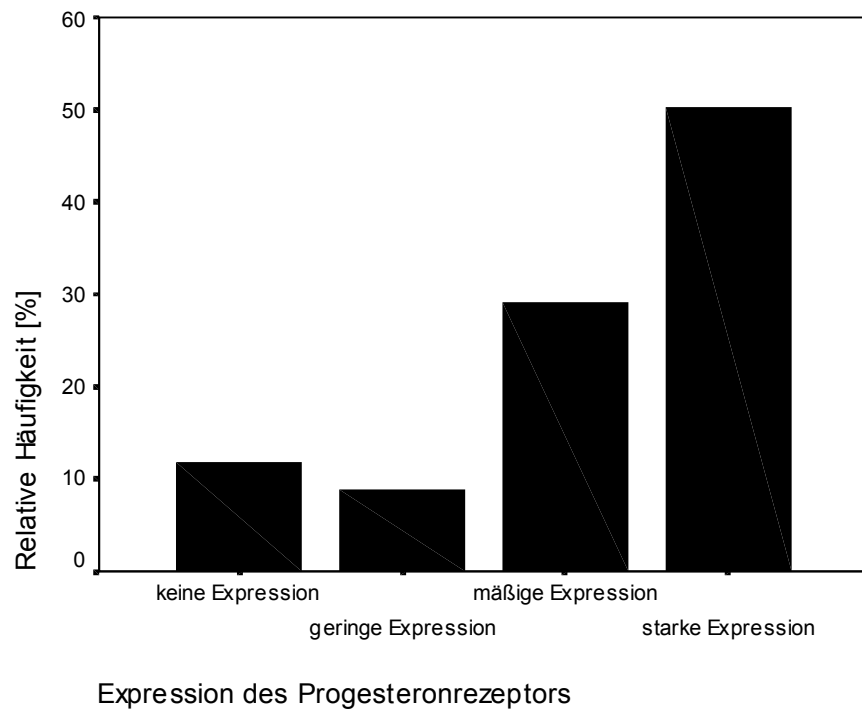


Abbildung 4.8: Expression des Progesteronrezeptors im Tumorgewebe (n=179)

Auch für die Expression des Progesteronrezeptors im Tumorgewebe ergab sich in der KMÜ kein Einfluß auf die Überlebenszeit der Patientinnen.

Signifikant inverse Zusammenhänge zeigten sich zwischen dem tumorzellulär exprimierten Progesteronrezeptor und dem FIGO-Stadium, dem Grading, der Hämangiosis carcinomatosa, der Tumornekrose (siehe Kapitel 4.1.8) und dem Auftreten von Rezidiven und Metastasen. Eine signifikant positive Korrelation konnte zwischen der tumorzellulären Progesteronrezeptorexpression und der tumorzellulären Östrogenrezeptorexpression aufgezeigt werden (siehe Tabelle 4.13).

Unter Berücksichtigung der Verteilung der Stärke der Progesteronrezeptorexpression auf die einzelnen FIGO-Stadien ist anzumerken, daß 73 der insgesamt 125 Tumoren im Stadium FIGO I eine starke Expression des Progesteronrezeptors zeigten. Demgegenüber war bei 3 der insgesamt 5 Tumoren im Stadium FIGO IV lediglich eine geringe Expression und bei den verbliebenen 2 Fällen eine mäßige Expression des Progesteronrezeptors zu verzeichnen. Hinsichtlich des inversen Zusammenhanges mit dem Grading ist darauf hinzuweisen, daß 38 der insgesamt 41 Tumorfälle mit dem histologischen Differenzierungsgrad G1 eine mäßige bis starke Expression des Progesteronrezeptors aufwiesen. Die unterschiedliche Expression des PR innerhalb der verschiedenen histologischen Differenzierungsformen (Chi²-Test=22,14; df=4; p=<0,001) ist Tabelle 4.7 (Kapitel 4.1.6) zu entnehmen. Es bestanden keine signifikanten Korrelationen zwischen der Expression des Progesteronrezeptors und Lymphangiosis carcinomatosa, der myometranen Invasionstiefe des Tumors, dem Vorhandensein von Tumornekrose und der Expression von Fibronectin (nicht in Tabelle aufgeführt).

Tabelle 4.13: Korrelationen von tumorzellulär exprimiertem Progesteronrezeptor mit anderen Parametern

Parameter	Kendall's Tau	Signifikanz (2-seitig)	Spearman's Rho	Signifikanz (2-seitig)
FIGO-Stadium	-0,268	<0,001	-0,295	<0,001
Grading	-0,278	<0,001	-0,313	<0,001
Östrogenrezeptor	0,353	<0,001	0,403	<0,001
Rezidiv/ Metastase	-0,179	0,011	-0,191	0,011
Hämangiosis carcinomatosa	-0,168	0,023	-0,178	0,022

4.3.1 IHC-Muster der tumorzellulären anti-Progesteron Expression

In der immunhistochemischen Darstellung wies der Progesteronrezeptor eine reine Kernfärbung auf. Dabei zeigte sich die Anfärbung sowohl in den Tumorzellkernen selbst, als auch im tumoreigenen Stroma. Auch in begleitend dargestellten normalen, bzw. hyperplastischen endometrialen Drüsenverbänden, in der normalen endometrialen Stromakomponente und in den Myozyten stellte sich der Antikörper mit einem nukleären Expressionsmuster dar. An der Tumorinvasionsfront konnte, verglichen mit dem Haupttumor, kein Unterschied im Expressionsverhalten von anti-Progesteronrezeptor festgestellt werden.

4.4 Östrogen- und Progesteronrezeptor in der gemeinsamen Betrachtung

Aufgrund der zu geringen Anzahl der Fälle von Tumortod im vorliegenden Patientenkollektiv kann der Einfluß verschiedener Formen der Ko- bzw. Nicht-Koexpression von Östrogen- und Progesteronrezeptor (PR-ER-; PR-ER+; PR+ER-; PR+ER+) auf die Überlebenszeit nicht analysiert werden.

Von den 177 auswertbaren Datensätzen der unterschiedlichen Rezeptorkombinationen wiesen 17 (9,6%) den negativen Rezeptorstatus PR-ER-, 6 (3,4%) den Rezeptorstatus PR-ER+, 60 (33,9%) den Rezeptorstatus PR+ER- und 94 (53,1%) den positiven Rezeptorstatus PR+ER+ auf. Im Rahmen der Korrelationsanalyse kamen wegen zu geringer analysierbarer Fallzahlen die dichotomisierten Variablen für das Tumorstadium (FIGO <Ic versus ≥Ic), das Tumorgrading (G1 und G2 versus G3) und die Tumorhistologie (prognostisch günstige versus prognostisch ungünstige Tumortypen) zur Anwendung.

Die Korrelationsanalyse ergibt signifikante Beziehungen zum Tumorgrading (Chi²-Test=32,52; df=3; p=<0,001), zum FIGO-Stadium (Chi²-Test=7,87; df=3; p=0,049), zur Lymphangiosis (Chi²-Test=26,18; df=3; p=<0,001) und Hämangiosis carcinomatosa (Chi²-Test=7,91; df=3; p=0,048) und zum histologischen Tumortyp (Chi²-Test=18,31; df=3; p=<0,001). Die Analyse zeigt, daß insbesondere die Rezeptorkombinationen PR+ER- und PR+ER+ öfter mit günstigeren histomorphologischen Parametern verknüpft sind.

4.5 Expression von Fibronectin im Tumorgewebe

Von den 181 auszuwertenden Tumorfällen zeigten 3,3% (n=6) keine Expression von Fibronectin, 26% (n=47) eine geringe, 56,9% (n=103) eine mäßige und 13,8% (n=25) eine starke Expression (siehe hierzu Abbildung 4.9). Beispiele des immunhistologischen Reaktionsmusters sind in Abbildung 4.11 C gezeigt.

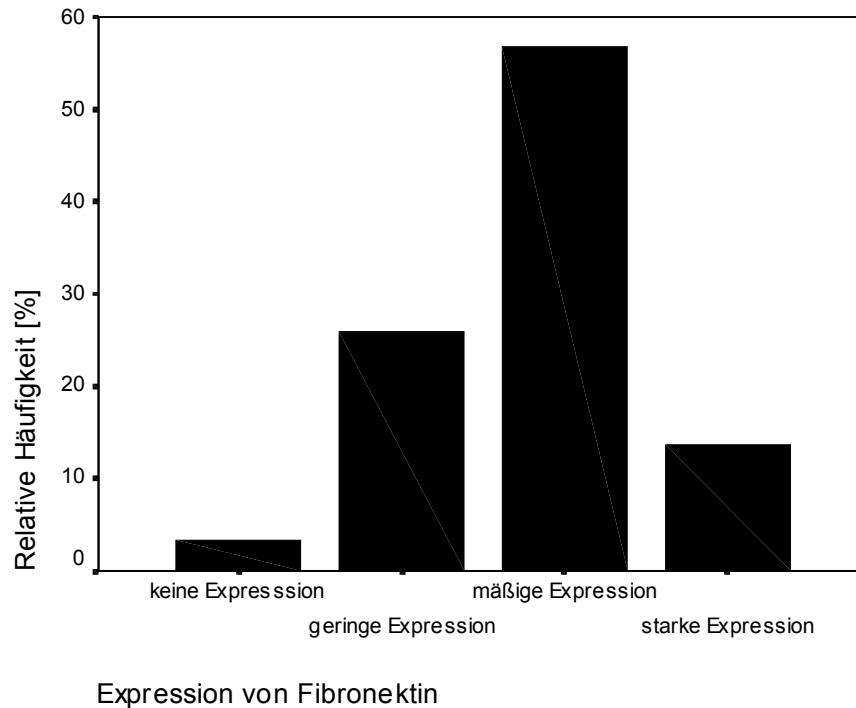


Abbildung 4.9: Expression von Fibronectin im Tumorgewebe (n=181)

Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse ergab keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Expression und Nicht-Expression von Fibronectin im Tumorgewebe und der Überlebenszeit.

Zur Korrelation der Expression von Fibronectin mit anderen Faktoren siehe Tabelle 4.14. Wie in der Tabelle dargestellt, bestanden signifikante Korrelationen von Fibronectin für Lymphangiosis carcinomatosa und der tumorzellulären Expression des Östrogenrezeptors.

Tabelle 4.14: Korrelationen der tumorzellulären Expression von Fibronectin mit anderen Parametern

Parameter	Kendall's Tau	Signifikanz (2-seitig)	Spearman's Rho	Signifikanz (2-seitig)
FIGO-Stadium	0,081	0,233	0,090	0,228
Grading	0,010	0,877	0,012	0,873
Myometrane Invasionstiefe	-0,004	0,951	-0,004	0,953
Lymphangiosis carcinomatosa	0,156	0,034	0,165	0,034
Hämangiosis carcinomatosa	0,092	0,215	0,097	0,216
Rezidiv/ Metastase	-0,043	0,540	-0,046	0,541
Progesteronrezeptor	0,015	0,828	0,016	0,835
Östrogenrezeptor	0,148	0,025	0,169	0,024

Den Zusammenhang zwischen dem Grad der tumorzellulären Expression von Fibronectin und dem histologischen Tumorsubtyp in Form eines Trends (Chi²-Test=6,60; df=3; p=0,086) illustriert Tabelle 4.9 (Kapitel 4.1.6). Diesbezüglich konnte gezeigt werden, daß sich unter den Tumoren mit einer mittleren bis starken Expression von Fibronectin ein relativ höherer Anteil der primär prognostisch ungünstigeren histologischen Tumortypen verglichen mit der Gruppe der prognostisch günstigeren Typen befand (80,7% versus 66,1%). Andererseits bestand ein Trend dahingehend, daß ein wesentlich größerer Anteil der Tumortypen mit fehlender oder schwacher Faktorenexpression aus der Gruppe der prognostisch günstigeren Typen zu verzeichnen war (33,8% versus 19,3%).

4.5.1 IHC-Muster der tumorzellulären Expression von Fibronectin

Das Fibronectin zeigte in der immunhistochemischen Darstellung ein zytoplasmatisches granuläres Expressionsmuster mit apikal betonter Antigenlokalisation. Dieses stellte sich vorwiegend im Zytoplasma der Tumorzellen, in geringerer Ausprägung auch im tumorumgebenden Stroma dar. Die Tumorinvasionsfront unterschied sich hinsichtlich des Färbeverhaltens von Fibronectin nicht von dem Haupttumor.

4.6 Expression der Faktor VII aktivierenden Protease im Tumorgewebe

Von den 130 ausgewerteten Fällen der Protease 677 zeigten 36,2% (n=47) keine Expression und 63,8% (n=83) eine Expression von 677 (siehe hierzu Abbildung 4.10). Beispiele des immunhistologischen Expressionsmusters sind in Abbildung 4.11 D gezeigt.

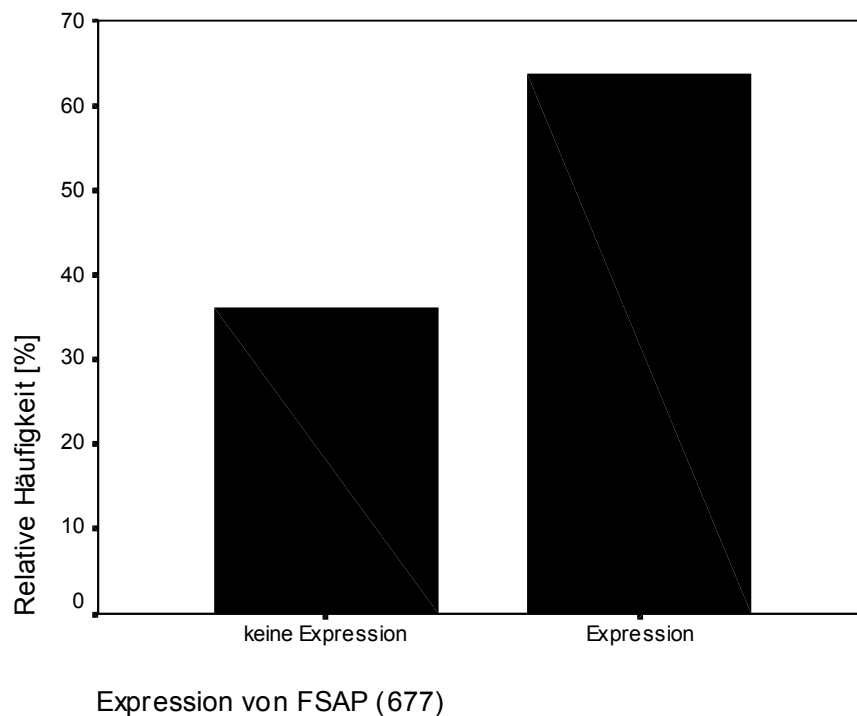


Abbildung 4.10: Expression von FSAP (677) im Tumorgewebe (n=130)

In dieser Untersuchung konnten keinerlei Zusammenhänge zwischen der Expression von FSAP (677) und den klassischen Prognosefaktoren sowie der anderen untersuchten molekularen tumorbiologischen Faktoren aufgezeigt werden. Eine Diskriminierungskomponente von FSAP im Hinblick auf das Endometriumkarzinom, welche die Protease als einen möglichen Prognosefaktor erschienen ließe, konnte nicht verifiziert werden. Demgegenüber war ein eher ubiquitäres Färbeverhalten des Antikörpers im Gewebe zu verzeichnen.

4.6.1 IHC-Muster der tumorzellulären Expression der FSAP

In der immunhistochemischen Darstellung zeigte der Antikörper gegen FSAP (677) ein rein zytoplasmatisches Färbeverhalten. Dabei entsprachen sich die Expressionsmuster in durch Tumor transformiertem Endometrium und in begleitend dargestelltem normalem oder hyperplastischem Endometrium sowohl in ihrer Stärke als auch in ihrer Anordnung. Nachgewiesen werden konnte eine leicht vermehrte Anfärbbarkeit des Tumorstromas im Vergleich zum normalen endometrialen Stroma. Darüber hinaus ist eine positive Begleitreaktion im Zytoplasma des Endothels der Kapillaren und Lymphgefäße, der Stromazellen und Myozyten zu beschreiben. Die Invasionsfront des Tumors zeigte, verglichen mit dem Haupttumor, keinen Unterschied im Färbeverhalten. Des weiteren konnten innerhalb der einzelnen histologischen Tumortypen keine kennzeichnenden Unterschiede weder für die Stärke der Expression von FSAP, noch für das Expressionsmuster der Protease aufgezeigt werden.

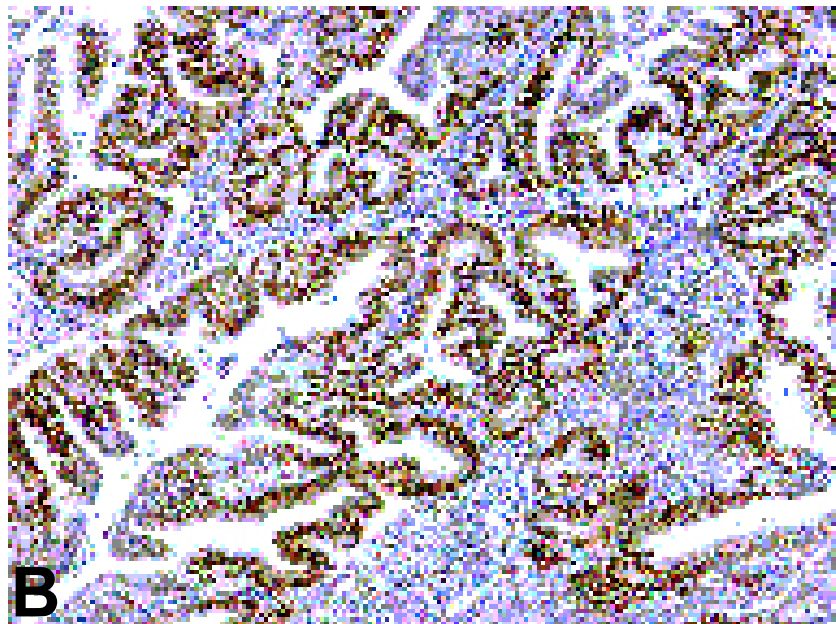
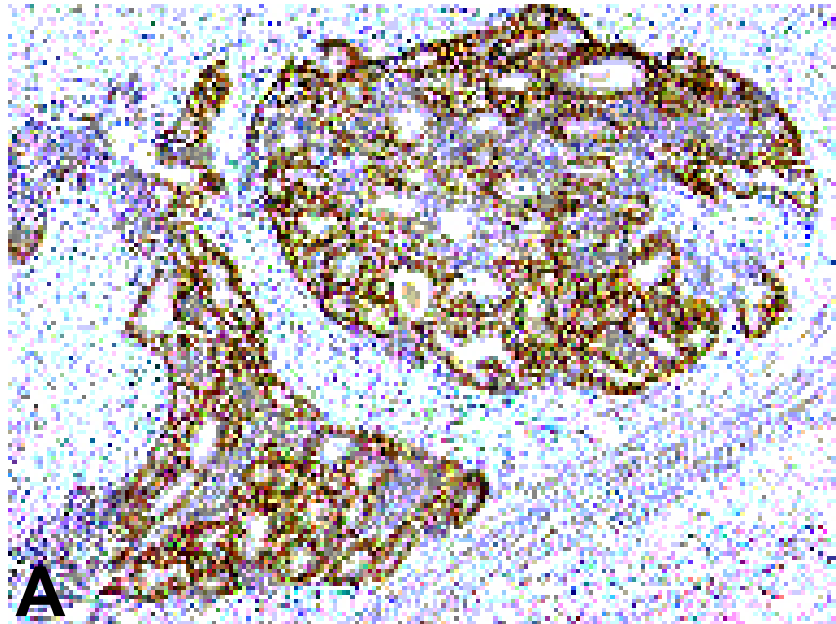


Abb. 4.11 A und B: Beispiele des immunhistochemischen Reaktionsmusters des anti-Östrogenrezeptors (A) sowie des anti-Progesteronrezeptors (B) in Endometriumkarzinomen. Die in der LSAB-Technik erzielte Detektion stellt sich in einem braun-farbigem Reaktionsprodukt als rein nukleäres Expressionsmuster vorwiegend in den Tumorzellkernen, geringer auch im tumoreigenen Stroma, in der normalen endometrialen Stromakomponente und in den Myozyten dar (x100).

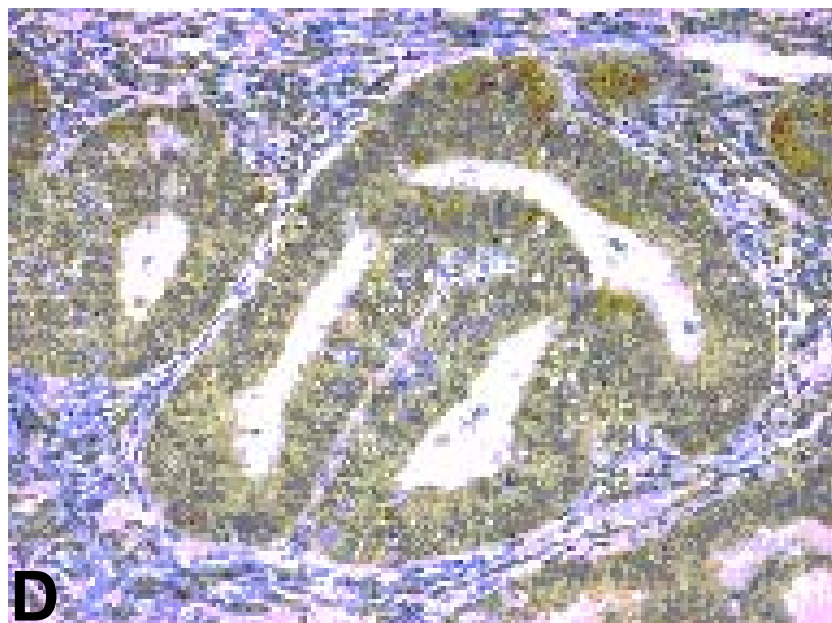
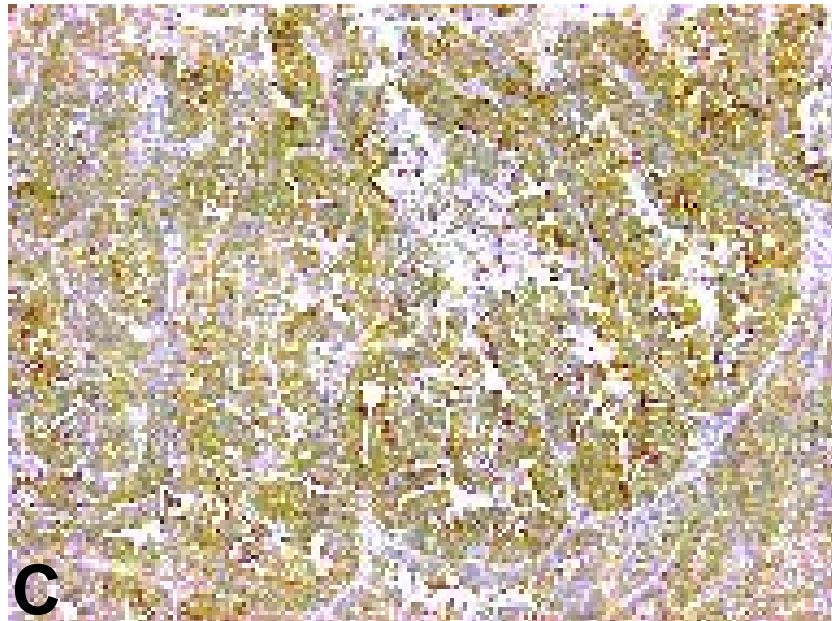


Abb. 4.11 C und D: Beispiele des immunhistochemischen Reaktionsmusters von Fibronectin (C, x100) und FSAP-677 (D, x200) in Endometriumkarzinomen. Das braun-farbige Reaktionsprodukt stellt sich in C als zytoplasmatisches, granuläres Expressionsmuster mit apikal betonter Antigenlokalisation überwiegend in den Tumorzellen, geringer auch in tumorumgebenden Stromazellen dar. In D betrifft die FSAP-677 - Immunoreaktivität neben den Tumorzellen auch die Zellen des Tumorstromas, die Endothelien der Gefäße und die Myozyten.

4.7 Diskriminanzanalyse

Mit Hilfe der Diskriminanzanalyse wird ein Individuum aufgrund von Merkmalen (unabhängigen Variablen) einer von zwei fest vorgegebenen Gruppen zugeordnet. Im Rahmen dieser Analyse wird geprüft, welche histomorphologischen und tumorbiologischen Faktoren zum einen das FIGO-Stadium, zum anderen das Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu sterben, vorwiegend beeinflussen. Hierbei wird unterschieden zwischen Stadium Ia und Ib versus Ic und höher, sowie zwischen dem Ereignis "Tumortod ja/nein". Patientinnen, die tumorunabhängig oder an einem Zweittumor verstorben sind, bzw. deren Todesursache nicht eindeutig geklärt werden konnte, werden nicht berücksichtigt.

Nachfolgend wird zunächst der Einfluß der Faktoren auf das FIGO-Stadium geprüft. In einem ersten Schritt werden sämtliche ordinalskalierten molekularen und prognostischen Faktoren in die Diskriminanzanalyse einbezogen. Auf der Basis von 142 geeigneten Fällen wird das in Tabelle 4.15 dargestellte Ergebnis ermittelt. Es zeigt, daß die Lymphangiosis carcinomatosa, das Tumorigradung und die Tumornekrose das FIGO-Stadium vornehmlich beeinflussen. Nach dem F-Wert hat die Lymphangiosis carcinomatosa die größte Bedeutung.

Tabelle 4.15: Diskriminanzanalyse aller ordinalskalierten molekularer und prognostischer Faktoren. Ereignis: hohes FIGO-Stadium.

	Wilk's Lambda	F-Wert	standardisierte kanonische Diskriminanzfunktions koeffizienten	df1; df2	Signifikanz:
Tumornekrose	,925	11,344	0,421	1; 140	,001
Tumorigradung	,906	14,498		1; 140	<0,001
Progesteronrezeptor	,985	2,085	-0,009	1; 140	,151
Östrogenrezeptor	,995	,713	0,059	1; 140	,400
Fibronektin	,996	,542	-0,010	1; 140	,463
Lymphangiosis carcinomatosa	,788	37,571	0,759	1; 140	<0,001
Hämangiosis carcinomatosa	,986	1,952	-0,045	1; 140	,165

Die Analyse des Kollektivs ergibt ein Wilk's Lambda von 0,728 (Chi-Quadrat 43,36; df 7) und ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$. Unter Berücksichtigung der o.g. Parameter können mit Hilfe der errechneten Funktionskoeffizienten 75,4% der Fälle korrekt klassifiziert werden (Tabelle 4.16).

Tabelle 4.16: Diskriminanzanalyse. Ereignis: hohes FIGO-Stadium.

Klassifizierungsergebnisse unter Berücksichtigung aller ordinalskalierten molekularer und prognostischer Faktoren. 75,4% der Fälle werden korrekt klassifiziert (n=142)

		Tumorstadium (FIGO)	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			la und lb	lc und >	
Original	Anzahl	la und lb	68	9	77
		lc und >	26	39	65
	%	la und lb	88,3	11,7	100,0
		lc und >	40,0	60,0	100,0

In einem zweiten Schritt erfolgt eine erneute Diskriminanzanalyse, bei der lediglich die in der vorangegangenen Analyse als signifikant eingestuft Faktoren (F-Wert > 4) Verwendung finden. Bei der sich hieran anschließenden schrittweisen Diskriminanzanalyse werden auf der Basis von 156 vollständigen Datensätzen in absteigender Reihenfolge Lymphangiosis carcinomatosa (Wilk's Lambda 0,773; F-Wert 45,35; $p < 0,001$), Tumornekrose (Wilk's Lambda 0,733; F-Wert 27,93; $p < 0,001$) und das Tumorgrading (Wilk's Lambda 0,719; F-Wert 19,81; $p < 0,001$) als wichtigste Parameter zur Vorhersage des FIGO-Stadiums identifiziert. In der Reduktion auf diese drei Variablen gelingt es, die Gruppenzugehörigkeit mit einer Genauigkeit von 73,7% richtig zu klassifizieren (Tabelle 4.17).

Tabelle 4.17: Diskriminanzanalyse. Ereignis: hohes FIGO-Stadium.

Klassifizierungsergebnisse unter Berücksichtigung von Lymphangiosis carcinomatosa, Tumornekrose und Tumorgrading. 73,7% der Fälle werden korrekt klassifiziert (n=156).

		Tumorstadium (FIGO)	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			la und lb	lc und >	
Original	Anzahl	la und lb	67	14	81
		lc und >	27	48	75
	%	la und lb	82,7	17,3	100,0
		lc und >	36,0	64,0	100,0

Neben dem Kriterium "FIGO-Stadium" wird im Folgenden der Einfluß der Faktoren auf das Ereignis "Tumor-assoziiertes Tod" geprüft. Dabei entspricht das Vorgehen dem der vorangegangenen Diskriminanzanalyse.

Zunächst wird die Bedeutung aller Faktoren überprüft. Auf der Basis von 94 vollständigen Datensätzen wird das in Tabelle 4.18 dargestellte Ergebnis ermittelt. Es zeigt, daß das FIGO-Stadium, das Tumorgrading, Tumornekrose, Hämangiosis und Lymphangiosis carcinomatosa und die Progesteronrezeptorexpression einen signifikanten Einfluß auf die Wahrscheinlichkeit haben, am Endometriumkarzinom zu versterben.

Tabelle 18: Diskriminanzanalyse aller ordinalskalierten molekularer und prognostischer Faktoren. Ereignis: Tumortod.

	Wilk's Lambda	F-Wert	standardisierte kanonische Diskriminanzfunktionskoeffizienten	df1; df2	Signifikanz
Tumornekrose	,944	5,476	0,154	1; 92	,021
Tumorgrading	,958	4,030	-0,002	1; 92	,048
Progesteronrezeptor	,921	7,847	-0,078	1; 92	,006
Östrogenrezeptor	,979	1,959	-0,118	1; 92	,165
Fibronectin	,998	,172	-0,181	1; 92	,679
Lymphangiosis carcinomatosa	,950	4,812	0,057	1; 92	,031
Hämangiosis carcinomatosa	,866	14,256	0,436	1; 92	,000
Tumorstadium (FIGO)	,710	37,601	0,761	1; 92	,000

Die Analyse dieses Kollektivs ergibt ein Wilk's Lambda von 0,636 (Chi-Quadrat 39,80; df 8) und ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$. Unter Berücksichtigung aller o.g. Parameter können mit Hilfe der errechneten Funktionskoeffizienten 95,7% der Fälle korrekt klassifiziert werden (Tabelle 4.19).

Tabelle 4.19: Diskriminanzanalyse. Ereignis: Tumortod.

Klassifizierungsergebnisse unter Berücksichtigung aller ordinalskalierten molekularer und prognostischer Faktoren. 95,7% der Fälle werden korrekt klassifiziert (n=94)

			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			lebend	Tumortod	
Original	Anzahl	lebend	86	3	89
		Tumortod	1	4	5
	%	lebend	96,6	3,4	100,0
		Tumortod	20,0	80,0	100,0

Anhand des F-Wertes werden die wichtigsten Parameter ausgewählt und erneut in der Diskriminanzanalyse untersucht. Auf der Basis von 97 geeigneten Fällen wird das in Tabelle 4.20 dargestellte Ergebnis ermittelt.

Tabelle 20: Diskriminanzanalyse ausgewählter molekularer und prognostischer Faktoren. Ereignis: Tumortod.

	Wilk's Lambda	F-Wert	standardisierte kanonische Diskriminanzfunktionskoeffizienten	df1; df2	Signifikanz
Tumornekrose	,935	6,560	0,188	1; 95	,012
Tumorgrading	,964	3,505	-0,013	1; 95	,064
Progesteronrezeptor	,912	9,134	-0,129	1; 95	,003
Lymphangiosis carcinomatosa	,971	2,832	-0,101	1; 95	,096
Hämangiosis carcinomatosa	,893	11,393	0,372	1; 95	,001
Tumorstadium (FIGO)	,684	43,900	0,827	1; 95	,000

Die Analyse ergibt ein Wilk's Lambda von 0,634 (Chi-Quadrat 41,99; df 6) und ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$. Unter Berücksichtigung der reduzierten Parameter können mit Hilfe der errechneten Funktionskoeffizienten 94,8% der Fälle richtig klassifiziert werden, d.h. anhand der Parameter läßt sich mit einer Genauigkeit von 94,8% bestimmen, ob eine Patientin mit einem Endometriumkarzinom sterben wird oder nicht. Tabelle 4.21 gibt das Verhältnis von tatsächlichen und prädiktiv klassifizierten Tumortodesfällen wieder.

Tabelle 4.21: Diskriminanzanalyse. Ereignis: Tumortod.

Klassifizierungsergebnisse unter Berücksichtigung von FIGO-Stadium, Tumorigradung, Tumornekrose, Hämangiosis carcinomatosa, Lymphangiosis carcinomatosa und Progesteronrezeptor. 94,8% der Fälle werden korrekt klassifiziert (n=97)

			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			lebend	Tumortod	
Original	Anzahl	lebend	87	4	91
		Tumortod	1	5	6
	%	lebend	95,6	4,4	100,0
		Tumortod	16,7	83,3	100,0

In der sich anschließenden schrittweisen Diskriminanzanalyse unter Einschluß derjenigen Variablen, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit <10% einen Beitrag zur Vorhersage leisten, wird auf der Basis von 97 Fällen in einem ersten Schritt das FIGO-Stadium (Wilk's Lambda 0,684; F-Wert 43,90; $p < 0,001$) und an zweiter Stelle die Hämangiosis carcinomatosa (Wilk's Lambda 0,649; F-Wert 25,42; $p < 0,001$) eingeschlossen. In einer Analyse, die lediglich die genannten zwei Parameter berücksichtigt, kann das Ereignis in 92,9% korrekt vorhergesagt werden (Tabelle 4.22). Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch eine Verschlechterung in der Vorhersage hinsichtlich der Zahl der Tumortoten, so daß eine Bestätigung dieser auch in der Kaplan-Meier-Analyse als signifikant identifizierten Einflußgrößen als signifikante und unabhängige prognostische Faktoren nur bedingt möglich ist.

Tabelle 4.22: Diskriminanzanalyse. Ereignis: Tumortod.

Klassifizierungsergebnisse unter Berücksichtigung von FIGO-Stadium und Hämangiosis carcinomatosa. 92,9% der Fälle werden korrekt klassifiziert (n=97)

			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			lebend	Tumortod	
Original	Anzahl	lebend	102	3	105
		Tumortod	5	3	8
	%	lebend	97,1	2,9	100,0
		Tumortod	62,5	37,5	100,0

4.8 Ordinale und binär logistische Regression

Mit Hilfe der ordinalen Regression wird untersucht, wie bestimmte Parameter das FIGO-Stadium I-IV beeinflussen. Die binär logistische Regression prüft den Einfluß der Parameter auf das Ereignis "Tumortod ja/nein". Die histomorphologischen Parameter gehen hierbei mit Ausnahme des Gratings (dreigliedrig) und des FIGO-Stadiums (viergliedrig) als dichotomisierte Variablen in die Berechnung ein.

Die in den bivariaten Korrelationen und der Diskriminanzanalyse (Ereignis: hohes FIGO-Stadium) hinsichtlich des FIGO-Stadiums als signifikant identifizierten Einflußgrößen (Lymphangiosis carcinomatosa, Tumornekrose, Tumorgrading) werden in der Ordinalen Regression geprüft. Das Ergebnis ist in den Tabellen 4.23 und 4.24 dargestellt. Danach erweisen sich alle Parameter als signifikante Einflußgrößen.

Tabelle 4.23: Ordinale Regression (n=156).

Variable	Modell koeffizient	Standard Error	Wald	df	Signifikanz
Lymphangiosis carcinomatosa	-1,163	0,391	8,859	1	0,003
Nekrose	-0,946	0,403	5,509	1	0,019
Grading	0,705	0,300	5,519	1	0,019

Tabelle 4.24: Ordinale Regression.

Vorhergesagtes FIGO-Stadium

			Vorhergesagtes FIGO-Stadium		Gesamt
			I und II	III und IV	
FIGO-Stadium	Stadium I	Anzahl	102	7	109
		% von FIGO-Stadium	93,6%	6,4%	100,0%
		% von vorhergesagtem FIGO-Stadium	75,6%	33,3%	69,9%
	Stadium II	Anzahl	17	5	22
		% von FIGO-Stadium	77,3%	22,7%	100,0%
		% von vorhergesagtem FIGO-Stadium	12,6%	23,8%	14,1%
	Stadium III	Anzahl	15	6	21
		% von FIGO-Stadium	71,4%	28,6%	100,0%
		% von vorhergesagtem FIGO-Stadium	11,1%	28,6%	13,5%
	Stadium IV	Anzahl	1	3	4
		% von FIGO-Stadium	25,0%	75,0%	100,0%
		% von vorhergesagtem FIGO-Stadium	,7%	14,3%	2,6%
Gesamt	Anzahl	135	21	156	
	% von FIGO-Stadium	86,5%	13,5%	100,0%	
	% von vorhergesagtem FIGO-Stadium	100,0%	100,0%	100,0%	

Die in der Kaplan-Meier-Analyse als signifikant identifizierten Einflußgrößen (FIGO-Stadium, Tumornekrose und Hämangiosis carcinomatosa) wurden in der binär logistischen Regression geprüft. In einem ersten Schritt wird hierbei die Einschlußmethode angewendet, d.h. o.g. drei Variablen werden als kombinierte Größe betrachtet und ihr Einfluß auf das Ereignis "Tumortod ja/nein" untersucht. Die Zuordnung zur Kategorie "Tumor-assoziiertes Tod" erfolgt im Rahmen dieser Analyse bei einer Wahrscheinlichkeit von 25%. Dabei erweist sich lediglich das Tumorstadium als signifikante Einflußgröße im Hinblick auf den Tumortod (Tabelle 4.25).

Tabelle 4.25: Binär logistische Regression (n=106).

Variable	Regressions koeffizient B	Standard Error	Wald	df	Signifikanz	Exp (B)
FIGO-Stadium	1,863	0,553	11,35	1	0,001	6,440
Hämangiosis carcinomatosa	-1,206	1,310	0,848	1	0,357	0,299
Nekrose	-0,710	1,272	0,311	1	0,577	0,492

Mit Hilfe der o.g. Parameter läßt sich ein Anteil von 75,0% der tatsächlich beobachteten Tumor-assoziierten Todesfälle korrekt klassifizieren (Tabelle 4.26).

Tabelle: 4.26: Binär logistische Regression.

Klassifizierungsergebnisse: Anteil beobachteter Todesfälle durch Tumortod (n=8) und aufgrund der Parameter FIGO-Stadium, Hämangiosis carcinomatosa und Nekrose vorhergesagter Tumortoter (n=6).

Beobachtet		Vorhergesagt		
		Tumortod		Prozentsatz der Richtigen
		nein	ja	
Tumortod	nein	93	5	94,9
	ja	2	6	75,0
Gesamtprozentsatz				93,4

Bei der sich anschließenden rückwärts bedingten schrittweisen binär logistischen Regression werden im zweiten Schritt die Tumornekrose und im dritten Schritt die Hämangiosis carcinomatosa von der Analyse ausgeschlossen (Tabelle 4.27). Danach erweist sich wiederum lediglich das FIGO-Stadium als signifikanter und unabhängiger Parameter zur Abschätzung des Risikos, ob eine Patientin an einem Endometriumkarzinom versterben wird oder nicht.

Tabelle 4.27: Binär logistische Regression.

Klassifizierungsergebnisse: Anteil beobachteter Todesfälle durch Tumortod (n=8) und mit Hilfe der Parameter FIGO-Stadium, Hämangiosis carcinomatosa (H.C.)^a und Nekrose in der schrittweisen Analyse vorhergesagter Tumortoter.

Beobachtet			Vorhergesagt		
			Tumortod		Prozentsatz der Richtigen
			nein	ja	
Schritt 1	Tumortod	nein	93	5	94,9
		ja	2	6	75,0
	Gesamtprozentsatz				93,4
Schritt 2	Tumortod	nein	92	6	93,9
		ja	1	7	87,5
	Gesamtprozentsatz				93,4
Schritt 3	Tumortod	nein	92	6	93,9
		ja	1	7	87,5
	Gesamtprozentsatz				93,4

a. 1. Schritt beinhaltet FIGO-Stadium, H.C., Nekrose; 2. Schritt beinhaltet FIGO-Stadium, H.C.; 3. Schritt beinhaltet FIGO-Stadium

5 Diskussion

Beim Endometriumkarzinom handelt es sich nicht um ein einheitliches Tumorgeschehen, sondern um eine Tumorentität, die in niedrig maligne (low risk)- und Hochrisiko (high risk)- Gruppen unterteilt werden kann. Um Patientinnen eine Prognose-orientierte, Risiko-adaptierte und individualisierte Therapiestrategie zukommen zu lassen, bedarf es einer Reihe verlässlicher Prognosefaktoren, derer man sich in der klinischen Praxis bedienen kann, um eine zuverlässige Erfassung und Zuordnung zu den unterschiedlichen Risikogruppen zu erzielen. Um zu prüfen, ob ein solches Ziel möglich ist, wurden 12 verschiedene alte und neue klinische, histologische und tumorbiologische Faktoren in ihrer gegenseitigen Abhängigkeit vorgestellt und auf ihre prognostische Wertigkeit hin überprüft. Einschränkend bemerkt werden muß die geringe Anzahl Tumor-assoziiertes Todesfälle (n=9) in vorliegendem Kollektiv. Negative Befunde der KMÜ (Ereignis: Tumortod) sollten entsprechend vorsichtig interpretiert werden.

Das Tumorstadium konnte im vorliegenden Kollektiv als wichtigster etablierter Prognosefaktor des Endometriumkarzinoms bestätigt werden. Tumorgrading, Lymphangiosis carcinomatosa, die Tiefe der myometranen Tumorerkrankung, Tumornekrose und Progesteronrezeptorexpression zeigten gute Korrelationen zum FIGO-Stadium. Die Lymphangiosis carcinomatosa erwies sich in der schrittweisen Diskriminanzanalyse (Ereignis: hohes FIGO-Stadium) als wichtigster histomorphologischer Parameter für eine fortgeschrittene Tumorerkrankung, gefolgt von Tumornekrose und Grading. Die schrittweise Diskriminanzanalyse (Ereignis: Tumortod) identifizierte die Hämangiosis carcinomatosa als zweitwichtigsten Parameter nach dem FIGO-Stadium. Tumornekrose erwies sich auch als ungünstiges Merkmal. Der Grad der tumorzellulären Expression des Progesteronrezeptors zeigte inverse Korrelationen zum FIGO-Stadium, Tumorgrading und Hämangiosis carcinomatosa, während dem Östrogenrezeptorstatus eine untergeordnete Rolle zukam. Daß es sich bei Fibronectin um einen möglichen neuen interessanten Marker für das Progressionsverhalten des Endometriumkarzinoms handeln könnte, kann aus dieser Untersuchung nur vermutet werden. Sein Stellenwert sollte ebenso wie die Bedeutung der Faktor VII aktivierenden Protease in weiteren Studien zum Endometriumkarzinom mit größerer Fallzahl, bzw. Todesrate geprüft werden.

5.1 Die Prognosefaktoren in der Einzelbetrachtung

5.1.1 Klassische Prognosefaktoren

Zu den klassischen Prognosefaktoren beim Endometriumkarzinom gehören das FIGO-Stadium, das Tumorgrading, die myometrane Tumorinvasionstiefe, Lymphangiosis carcinomatosa, Hämangiosis carcinomatosa, die Histologie und das Lebensalter der Patientin bei Diagnosestellung.

Hierbei deuten ein frühes FIGO-Stadium, eine gute Tumordifferenzierung (G1), das Fehlen oder eine auf die innere Hälfte beschränkte myometrane Invasion des Tumors, ein Fehlen von Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa, die histologische Differenzierung - insbesondere endometrioides Adenokarzinom und sekretorisches Karzinom - sowie ein niedriges Alter der Patientin bei Diagnose auf eine günstige Prognose hin.

Demgegenüber sprechen ein fortgeschrittenes Tumorstadium, eine schlechte Tumordifferenzierung (G3), eine ausgedehnte myometrane Invasionstiefe des Tumors, das Vorhandensein von Lymphangiosis und/oder Hämangiosis carcinomatosa, eine histologische Differenzierung "klarzellig", "undifferenziert", "adenosquamös" oder "serös-papillär" und ein hohes Alter bei Diagnose für eine eher schlechte Prognose.

5.1.1.1 FIGO-Stadium und myometrane Tumorinvasionstiefe

Die vorliegende Studie bekräftigt die Bedeutung des Tumorstadiums als den wichtigsten Prognosefaktor für das Endometriumkarzinom und steht damit in Einklang mit der Literatur (Emons et al., 2000; Martin et al., 1983). Die mittlere Überlebenszeit beträgt in den FIGO-Stadien Ic und höher 17,5 Jahre, während in den Stadien Ia und Ib kein Fall von Tumortod aufgetreten ist. Sowohl in der schrittweisen Diskriminanzanalyse als auch in der binär logistischen Regression (Ereignis: Tumortod) erweist sich das FIGO-Stadium als signifikante Einflußgröße. Zudem weisen die in dieser Arbeit aufgezeigten Zusammenhänge zwischen FIGO-Stadium und Tumorgrading, der myometranen Tumorinvasionstiefe, dem Vorhandensein von Lymphangiosis carcinomatosa und Tumornekrose sowie die inverse Assoziation zur tumorzellulären Expression des Progesteronrezeptors darauf hin, daß das Tumorstadium neben einer bloßen Feststellung der Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Diagnose vielmehr als Ausdruck einer aggressiven Tumorbiologie zu verstehen ist.

Im Hinblick auf die Unterteilung des Stadiums I in Kategorien unterscheiden sich die 5-JÜR in den Stadien Ia und Ib nicht oder nur geringfügig (Ia=91%; Ib=88%), während sich das Überleben im Stadium Ic signifikant schlechter darstellt (81%) (Konski et al., 1996; Creasman et al., 1998). Auch im vorliegenden Kollektiv zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen der myometranen Tumordinvasionstiefe und der Überlebenszeit. In Übereinstimmung mit der Literatur besteht ein Überlebensvorteil für die Patientinnen, deren Tumor entweder auf das Endometrium beschränkt oder nicht mehr als die Hälfte des Myometrium invadiert hat (mittlere ÜLZ bei Begrenzung des Tumors auf das Endometrium oder <50% Invasion = 18,7 Jahre versus 17,8 Jahre = $\geq 50\%$ Invasion) (Grulich et al., 1996; Lindahl et al., 1992, 1994). Prognostische Unterschiede ergeben sich auch für das FIGO-Stadium II, die aber im vorliegenden Patientengut wegen zu geringer Inzidenz des Tumortodes nicht geprüft werden konnten. Während hier die reine Mukosabeteiligung (IIa) keine prognostische Bedeutung besitzt, erweist sich die "echte" Invasion des Zervixstromas (FIGO IIb) als entscheidender Prognosefaktor, der das Rezidivrisiko auch unabhängig von anderen Prognosefaktoren um etwa 20% zu erhöhen vermag (Löning et al., 1999).

5.1.1.2 Grading

Das Tumorigradung zeigt in vorliegender Untersuchung positive Korrelationen mit dem FIGO-Stadium, der myometranen Tumordinvasionstiefe, der Lymphangiosis carcinomatosa, der Tumornekrose und dem histologischen Tumortyp, ferner inverse Assoziationen zur Expression des Östrogen- und Progesteronrezeptors. Der Zusammenhang zwischen Tumorigrad und einer höheren Inzidenz einer ausgedehnten myometranen Invasionstiefe des Tumors als auch einer Lymphangiosis carcinomatosa mit der nachfolgenden Absiedlung von Tumormetastasen in Lymphknoten findet sich durch vorliegende Analyse bestätigt (Grulich et al., 1996; Schenker et al., 1980). Wie bereits eingangs erwähnt, konnte die prognostische Bedeutung des Tumorigradings aufgrund der geringen Inzidenz von Tumortod nicht aufgezeigt werden, jedoch zeigte sich diesbezüglich ein deutlicher Trend, der ein Abfallen der mittleren Überlebenszeit mit zunehmend schlechtere Tumordifferenzierung herausstellte (mittlere ÜLZ G1+G2 = 19,2 Jahre versus G3 = 13,2 Jahre).

In der Literatur wird das Tumorigradung als ein entscheidender Prognosefaktor für das Endometriumkarzinom beschrieben (Lindahl et al., 1992; Grulich et al., 1996); in der

Untersuchung von Lindahl et al. (1992) beschränkt sich dies auf die Untergruppe der Tumoren im FIGO-Stadium I und II.

5.1.1.3 Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa

In guter Übereinstimmung mit der Literatur konnte in dieser Untersuchung eine signifikant schlechtere Überlebensprognose bei Vorliegen von Lymphangiosis (Trend) und/oder Hämangiosis carcinomatosa gezeigt werden (Gal et al., 1991; Grulich et al., 1996). Im vorliegenden Kollektiv fallen die mittleren Überlebenszeiten bei Vorliegen von Lymphangiosis carcinomatosa von etwa 19,5 Jahren auf knapp 14 Jahre, bei Vorliegen von Hämangiosis carcinomatosa sogar von etwa 19 Jahren auf 5 Jahre ab. In der schrittweisen Diskriminanzanalyse erweist sich die Lymphangiosis carcinomatosa in vorliegender Untersuchung uneingeschränkt als wichtigster Faktor für das Vorliegen einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose und rangiert damit, was seine Bedeutung im Hinblick auf eine Tumorprogression angeht, als wichtigster Faktor vor allen anderen hier untersuchten. Hämangiosis carcinomatosa konnte im Rahmen der schrittweisen Diskriminanzanalyse (Ereignis: Tumortod) als zweitwichtigster Faktor identifiziert werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse unterstreichen die Bedeutung von Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa als wichtige Faktoren für das Endometriumkarzinom. Hieraus wird die Forderung nach einer obligatorischen Angabe über das Vorliegen einer diesbezüglichen Tumorinvasion in jedem histologischen Befund durch den Pathologen abgeleitet. In den dieser Untersuchung zugrunde liegenden pathologischen Berichten fehlte die Angabe von "Lymphangiosis carcinomatosa" in weniger als 10% der Fälle, was die klinische Antwort (Strahlentherapie) und das gute Outcome der Patientinnen im vorliegenden Kollektiv sicherlich zum Teil erklären könnte.

5.1.1.4 Histologie

In Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp wurden in vorliegender Untersuchung neben einem unterschiedlichen Expressionsverhalten bei den Steroidhormonrezeptoren und Fibronectin (siehe hierzu Kapitel 5.1.2.1 und 5.1.2.2) v.a. bedeutende Zusammenhänge zwischen histologischem Tumortyp und dem Tumorgrading sowie der Lymphangiosis carcinomatosa (L.c.) aufgezeigt (größerer Anteil schlecht differenzierter Karzinome und Karzinome mit dem Merkmal L.c. in den

histologischen Gruppen der primär prognostisch ungünstigen Tumorentitäten). Tendenziell befanden sich primär prognostisch ungünstigerer Tumorsubtypen eher in höheren FIGO-Stadien. Die Ergebnisse spiegeln sich in der Literatur wider und bestätigen den hohen Stellenwert der Tumorhistologie bei der für eine Risiko-adaptierte, individualisierte Therapie wichtigen Zuordnung der Tumoren in die high risk- oder low risk Kategorie (z.B. Christopherson et al., 1983, 1982a,b). In der Literatur werden nach übereinstimmender Auffassung verschiedene Subtypen des Endometriumkarzinoms mit z.T. erheblichen Unterschieden hinsichtlich der Prognose und Überlebenszeit der Patientinnen in Verbindung gebracht (Christopherson et al., 1983, 1982a,b; Alberhasky et al., 1982; Connelly et al., 1982; Sigurdsson et al., 1998; Silverberg et al., 1972; Trope et al., 2001). Diesbezüglich werden die histologischen Tumorentitäten "klarzellig", "adenosquamös", "serös-papillär", "undifferenziert" als primär prognostisch ungünstige Tumortypen klar den histologischen Tumorsubtypen mit guter Prognose (endometrioiden Adenokarzinome, Adenoakanthome und sekretorische Karzinome) gegenübergestellt (Christopherson et al., 1983, 1982a,b; Abeler et al., 1992).

5.1.1.5 Lebensalter

Hinsichtlich des Lebensalters der Patientin bei Diagnose ergab sich in der vorliegenden Stichprobe kein signifikanter Einfluß auf die Überlebenszeit der Patientinnen. Dieses Ergebnis findet sich zwar auch in der Literatur bestätigt (Peiro et al., 2002), jedoch zeigt die Mehrzahl der Studien, daß das Lebensalter durchaus ein wichtiger prognostischer Parameter im Hinblick auf das Überleben ist (z.B. Lindahl et al., 1992; Connelly et al., 1982), der auch im Gesamtkollektiv der Universitätsfrauenklinik Gießen als prognostischer Parameter identifiziert wurde (Baufeld et al., 2000). Hierfür ist wahrscheinlich wiederum die geringe Inzidenz von Tumortoten im vorliegenden Kollektiv verantwortlich.

In vorliegender Untersuchung konnte die auch von Bellino et al. (2001) beschriebene Assoziation zwischen dem Alter und der Tiefe der myometranen Tumorinvasion über die Entfernung des Tumors von der Serosa bestätigt werden.

5.1.1.6 Nekrose

Als möglicher zusätzlicher Prognosefaktor wurde das Vorhandensein bzw. "nicht-Vorhandensein" von Tumornekrose im Primärtumor analysiert. Neben den guten Korrelationen zum Tumorstadium, der myometranen Tumordinvasionstiefe, dem Grading, der Lymphangiosis carcinomatosa, der Progesteronrezeptorexpression (invers), der Entfernung des Tumors von der Serosa (invers) und dem Alter bei Diagnose, erweist sie sich, auch was die Überlebenszeit für vorliegendes Kollektiv anbelangt, als potentieller Prognosefaktor, wobei Patientinnen ohne Tumornekrose einen Überlebensvorteil gegenüber denjenigen mit Tumornekrose aufweisen (mittlere ÜLZ 18,6 Jahre versus 18,2 Jahre). Dies läßt sich durch Literatur belegen. Z.B. plädieren Lax et al. (2000) in ihrer Forderung für die Einführung eines binären Tumorgradingsystems für das endometrioides Endometriumkarzinom dafür, das Merkmal "Tumornekrose" unbedingt mit in die Begutachtung einzubeziehen, um hierdurch eine Zuteilung der nekrosepositiven Tumoren in die Gruppe der high grade Tumoren zu erreichen. Diese Forderung ist nachvollziehbar, da das Vorhandensein von Tumornekrose sowohl beim Nierenzellkarzinom (Sabo et al., 2001; Cheville et al., 2002) als auch beim Bronchialkarzinom (Elson et al., 1988) einen signifikant schlechten Prädiktor für das Überleben darstellt. Zudem hat Tumornekrose eine prognostische Bedeutung für die Rezidivwahrscheinlichkeit und das Gesamtüberleben beim Mammakarzinom (Kato et al., 2002; Gilchrist et al., 1993) und ist Bestandteil des histologischen Tumorgradings von Weichteilsarkomen (Lack et al., 1989; Hasegawa et al., 2000).

Die Ergebnisse dieser Analyse lassen vermuten, daß sich hinter einer schlechten Tumorversorgung- und vaskularisation möglicherweise ein besonders aggressives biologisches Wachstumsverhalten verbergen könnte.

5.1.2 Molekulare tumorbiologische Faktoren

5.1.2.1 Expression der Steroidhormonrezeptoren im Tumorgewebe

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigten keinen signifikanten Einfluß der Expression des Östrogenrezeptors auf das Überleben der Patientinnen. Abgesehen von einer positiven Korrelation mit der Progesteronrezeptorexpression und einer inversen Beziehung zum Tumorgrading kann ihm in vorliegender Analyse keine Bedeutung als prognostischer Faktor eingeräumt werden. Hierzu ist die Literatur widersprüchlich. Unterschiedliche Detektions- und Auswertungsmethoden,

Heterogenität hinsichtlich der Größe der untersuchten Patientenkollektive sowie der Kriterien für Rezeptorpositivität führen zu einer z.T. gegenteiligen Beurteilung der Bedeutung beim Endometriumkarzinom (Pertschuk et al., 1996; Chambers et al., 1990; Martin et al., 1983; Nyholm et al., 1995; Ehrlich et al., 1988; Kleine et al., 1990).

Die Expression des Östrogenrezeptors korreliert in vorliegender Arbeit mit der Expression des Progesteronrezeptors, der Lymphangiosis carcinomatosa und invers mit dem Tumorgrading. In der Literatur findet sich dies für den Progesteronrezeptor und das Grading bestätigt (Fukuda et al., 1998; Carcangiu et al., 1990; Geisinger et al., 1986; Martin et al., 1983; Mutch et al., 1987; Pertschuk et al., 1996; Nyholm et al., 1992).

Hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen Östrogenrezeptorstatus und Lymphangiosis carcinomatosa zeigen lediglich Carcangiu et al. (1990) keine signifikanten Assoziationen zwischen beiden Faktoren, wobei dieses Ergebnis möglicherweise aufgrund einer geringeren Fallzahl (n=71) nicht erreicht wurde.

Auch die in dieser Arbeit fehlenden Zusammenhänge zwischen der Östrogenrezeptorexpression und dem FIGO-Stadium, der myometranen Tumorinvasionstiefe und der Hämangiosis carcinomatosa sind in guter Übereinstimmung mit der Literatur (Mutch et al., 1987; Pertschuk et al., 1996; Fukuda et al., 1998; Carcangiu et al., 1990; Nyholm et al., 1992; Creasman et al., 1985). In den Studien von Nyholm et al. (1992) und Carcangiu et al. (1990) korrelierte der Östrogenrezeptorstatus invers mit dem FIGO-Stadium. Unterschiede hinsichtlich der Größe der Fallzahl und insbesondere der Verteilung der Patientinnen auf die einzelnen FIGO-Stadien sind hierbei zu berücksichtigen. Im Hinblick auf die Tiefe der myometranen Tumorinvasion konnten Fukuda et al. (1998) eine positive Korrelation zur Expression beider Hormonrezeptoren aufzeigen. Dieser Autor griff jedoch bei seiner Studie auf eine geringere Fallzahl (n=91) zurück und verwendete eine abweichende Klassifizierung des Ausmaßes der myometranen Tumorinvasionstiefe.

Auch für die Expression des Progesteronrezeptors konnte im untersuchten Patientenkollektiv zwar kein signifikanter Einfluß auf das Überleben im Sinne eines günstigen prognostischen Faktors aufgezeigt werden. Es gelang aber, tendenziell zu zeigen, daß sich mit zunehmender Progesteronrezeptorexpression eine Verlängerung des mittleren Überlebens für vorliegendes Kollektiv mit o.g.

Problematik abzeichnete. Pertschuk et al. (1996) kam zu ähnlichen Ergebnissen. Verschiedene andere Untersucher identifizierten den Progesteronrezeptorstatus als entscheidenden Prognosefaktor beim Endometriumkarzinom (Fukuda et al., 1998; Creasman et al., 1993; Kadar et al., 1993; Kleine et al., 1990); dies beschränkt sich jedoch in den Studien von Creasman et al. (1993) und Kadar et al. (1993) auf Endometriumkarzinome im Stadium FIGO I und II. Die Diskrepanz zu den Ergebnissen von Kleine et al. (1990) könnte in Unterschieden der Methode (biochemisches Assay) und der Problematik variierender Cutoff-Levels für Rezeptorpositivität eine Erklärung finden.

In vorliegender Untersuchung korreliert die Expression des Progesteronrezeptors invers mit dem FIGO-Stadium, dem Tumorgrading, der Hämangiosis carcinomatosa und dem Auftreten von Rezidiven und Metastasen, Relationen, die z.T. auf ein höheres Differenzierungspotential PR-positiver Tumoren hinweisen und sich in der Literatur bestätigt finden (Nyholm et al., 1992; Fukuda et al., 1998; Kadar et al., 1993; Ehrlich et al., 1988).

Beide Steroidhormonrezeptoren zeigten hinsichtlich des Expressionsverhaltens einen statistisch signifikanten Zusammenhang zum histologischen Tumortyp. Dieser Sachverhalt wird unterschiedlich beurteilt. Chambers et al. (1988), deren Analyse lediglich die Subtypen endometrioid, adenosquamös, klarzellig und serös-papillär berücksichtigt, konnten hierzu keine signifikanten Assoziationen aufzeigen, während z.B. Carcangiu et al. (1990) und Nyholm et al. (1992), entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, eine signifikante Korrelation zwischen histologischem Tumortyp und Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus aufzeigten. Hiernach zeigten sich eine deutliche Abnahme des Rezeptorgehalts bis hin zu fehlender Expression in histologischen Tumortypen mit primär schlechter Prognose (Klarzellkarzinom, serös-papilläres Adenokarzinom).

In Übereinstimmung mit der Literatur konnte in vorliegender Untersuchung kein Zusammenhang zwischen dem Steroidrezeptorstatus und dem Alter der Patientin bei Diagnose herausgestellt werden (Nyholm et al., 1992; Fukuda et al., 1998; Chambers et al., 1988). Aufgrund der Altersselektion der Patientinnen mit Endometriumkarzinom (Hauptanteil postmenopausal) erscheint dieser Zusammenhang von vornherein eingeschränkt. Lediglich Carcangiu et al. (1990) zeigten eine signifikant inverse Korrelation zwischen dem Progesteronrezeptorgehalt und dem Alter der Patientin bei Diagnose.

Von den vier verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der beiden Steroidrezeptoren scheinen, die Ergebnisse der Korrelationsanalyse berücksichtigend, die Rezeptorkombinationen PR+ER+ und PR+und ER- öfter mit günstigeren Bedingungen hinsichtlich der tumorhistologischen Parameter (FIGO-Stadium, Grading, Hämangiosis und Lymphangiosis carcinomatosa und histologischer Tumortyp) verknüpft zu sein. Vorliegendes Ergebnis steht in Einklang mit der Literatur und deutet auf eine deutlich geringere Bedeutung des ER hin (Kauppila et al., 1982; Creasman et al., 1985; Kleine et al., 1990).

5.1.2.2 Expression von Fibronektin im Tumorgewebe

In vorliegendem Patientenkollektiv konnte kein signifikanter Einfluß des Fibronektins auf die Überlebenswahrscheinlichkeit gezeigt werden. Die prognostische Bedeutung der Expression von Fibronektin wurde beim Endometriumkarzinom bisher nicht im Gewebeschnitt untersucht; aufgrund dessen fehlen hierzu die Vergleichsmöglichkeiten in der Literatur.

Demgegenüber wurde Fibronektin sowohl beim invasiven Mammakarzinom (Ioachim et al., 2002) als auch beim Ovarialkarzinom (Münstedt, 2001) als interessanter neuer Prognosefaktor vorgestellt. In letzterer Studie wurde der gleiche Antikörperklon wie in vorliegender Arbeit verwendet. Beide Autoren zeigten, daß ein fehlender bzw. geringer Nachweis von Fibronektin mit einer eindeutig günstigeren Prognose verknüpft ist. In einer weiteren Untersuchung zum Ovarialkarzinom gingen erhöhte Werte von Fibronektin in der Aszitesflüssigkeit und eine erhöhte Faktorenexpression im Gewebeschnitt der entsprechenden Tumoren mit einer fortgeschrittenen Erkrankung einher (Menzin et al., 1998). In der Arbeit von Inufusa et al. (1995) zum Kolonkarzinom, die ebenfalls den gleichen Antikörperklon wie in vorliegender Untersuchung verwendeten, konnte der Grad der Faktorenexpression von Fibronektin weder mit dem Tumorstadium noch mit der Prognose korreliert werden. Es gelang den Autoren jedoch aufgrund des granulären, apikal betonten Expressionsmusters von Fibronektin in den tumortransformierten Epithelien rückzuschließen, daß Fibronektin von den Tumorzellen selbst produziert wird. Das charakteristische Expressionsmuster entspricht dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit. Auch Natali et al. (1995) gelang es nicht, in ihrer Untersuchung zu benignen und malignen melanozytären Veränderungen einen Zusammenhang zwischen Fibronektin und der Tumortransformation- bzw. progression aufzuzeigen. Jagirdar et

al. (1985) zeigten zwar, daß eine erhöhte Faktorenexpression von Fibronectin mit einer besseren Prognose beim hepatozellulären Karzinom assoziiert war. Zu beachten ist jedoch die geringe Fallzahl von n=20. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Takei et al. (1995, 1998) und Christensen et al. (1988) in ihren Studien zu Mammakarzinomen, bei denen der positive Nachweis von Fibronectin signifikant mit dem rezidivfreien Überleben sowie einem geringen metastatischen Potential der Tumoren korreliert war. Geringe Fallzahlen (n=99; n=83; n=77) und Unterschiede hinsichtlich der Antikörperklone und Tumorgewebe könnten für diese Ergebnisse verantwortlich sein.

Der immunhistochemische Nachweis von Fibronectin korreliert in vorliegender Patientenklientel mit dem Grad der tumorzellulären Expression des Östrogenrezeptors sowie mit der Lymphangiosis carcinomatosa. Takei et al. (1995) und Ioachim et al. (2002) fanden in ihren Untersuchungen mit Mammakarzinomen keine Korrelationen zwischen Fibronectin und Östrogenrezeptorstatus. Diese Diskrepanz könnte in der geringeren Fallzahl beider Studien (n=99; n=134) sowie der unterschiedlichen Tumorentitäten (Mammakarzinom versus Endometriumkarzinom) begründet liegen. Hinsichtlich der Assoziation zwischen Fibronectin und Lymphangiosis carcinomatosa konnten Ioachim et al. (2002) zeigen, daß die Fibronectinexpression positiv mit dem Lymphknotenbefall beim Mammakarzinom korreliert.

Nach Terranova et al. (1984) zeigen Tumorzellen in Kulturmedien, denen Fibronectin entzogen wird, geringere Fähigkeiten zur Invasion und Metastasierung. Dies legt die Vermutung nahe, daß Fibronectin mit einem malignen biologischen Verhalten assoziiert ist (Terranova et al., 1984). Die Beziehung zwischen der Fibronectinexpression und der Lymphangiosis carcinomatosa in vorliegender Studie scheint demnach ebenso wie der Nachweis eines relativ höheren Anteils primär prognostisch ungünstigerer histologischer Tumorsubtypen mit dem Merkmal einer mittleren und starken Faktorenexpression von Fibronectin (Trend) die Hypothese zu untermauern, daß es sich bei Fibronectin offenbar um einen interessanten tumorbiologischen und molekularen Marker im Hinblick auf eine Tumorprogression beim Endometriumkarzinom zu handeln scheint. Daher erscheint die Durchführung von Studien zur Bedeutung von Fibronectin beim Endometriumkarzinom mit größeren Fallzahlen und insbesondere höheren Todesraten sinnvoll.

5.1.2.3 *Expression der Faktor VII aktivierenden Protease (FSAP) im Tumorgewebe*

Obwohl sich der Großteil der Endometriumkarzinome in dieser Untersuchung als FSAP (677) exprimierende Gewebe darstellte (63,0%), gelang es nicht, statistisch aussagekräftige Zusammenhänge zwischen der Expression der Protease und den klassischen Prognoseparametern (FIGO-Stadium, Grading, etc.) bzw. den anderen untersuchten Markern zu etablieren. Darüber hinaus war es nicht möglich, einen Einfluß der FSAP auf das Überleben der Patientinnen aufzuzeigen. Da es sich bei der FSAP um einen eher unspezifischen Marker mit ubiquitärem Verteilungsmuster in menschlichen Geweben zu handeln scheint (Knoblauch et al., 2002), konnten auch zwischen den verschiedenen histologischen Tumortypen keine Unterschiede im Expressionsverhalten und dem Verteilungsmodus von FSAP aufgezeigt werden. In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse läßt möglicherweise die, verglichen mit dem normalen Stroma stärkere Anfärbung des tumorumgebenden Stromas eine Beteiligung der FSAP an den Vorgängen des Geweberemodeling bezüglich karzinomatöser Infiltration des umliegenden Gewebes vage vermuten. Weiterhin zeigte sich durch den überwiegenden Anteil FSAP positiver Tumoren zumindest eine Tendenz in die Richtung, daß endometriale Tumorzellen ihre Fähigkeit zur Produktion oder Speicherung der Protease nicht gänzlich verloren zu haben scheinen.

Da die vorliegende Untersuchung überhaupt die erste ihrer Art darstellt, in der FSAP immunhistochemisch in tumortransformiertem endometrialem Gewebe untersucht wurde, liegen folglich in der Literatur zu diesen Befunden keine Vergleichsmöglichkeiten vor.

Den einzigen Hinweis auf eine mögliche Beteiligung von FSAP bei den Vorgängen des Geweberemodelings liefert eine Studie von Choi-Miura (2001c). Hiernach soll es sowohl nach chemischer (CCl₄) wie auch nach mechanischer Leberschädigung (Leberresektion) zu einem Anstieg der mRNA der aktiven Form der FSAP im Mausmodell gekommen sein (Choi-Miura et al., 2001c). Ob dies als eine möglicherweise initiale Beteiligung der FSAP in der Kaskade des Geweberemodelings die nachfolgende Aktivierung von Urokinase und diversen Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) nach sich zieht, die letztlich mit der extrazellulären Matrix interagieren, und ob dieses Modell auf die humanen Verhältnisse in situ übertragbar ist, bleibt in weiteren Studien zu klären.

Die mögliche Rolle verschiedener Komponenten des Hämostase- und Fibrinolysesystems, unter denen FSAP aufgrund seiner Funktionen einzugliedern ist, bei den Vorgängen der Invasion und Metastasierung von Tumorzellen wird in einer Vielzahl von Studien diskutiert. Zu beachten ist hierbei jedoch die gering verfügbare Anzahl immunhistochemischer Studien mit humanen Geweben, wohingegen die überwiegende Zahl der Studien entweder auf experimentellen Tiermodellen oder der Analyse von humanen Zelllinien basiert, oder aber andere Methoden wie ELISA und Northern blotting angewendet wurden, die keinen Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung zulassen (Sordat et al., 1994-95). Nach Wojtukiewicz et al. (2001) wird die Tumorangiogenese, die für die Proliferation und damit das Größenwachstum des Tumors von Bedeutung ist, maßgeblich durch die spezifischen Funktionen der verschiedenen Komponenten des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems (Plasminogen Aktivatoren [PA], Plasminogen, Thrombin, Tissue factor) in ihrem Ausmaß kontrolliert. Sier et al. (1993) konnten z.B. einen 2-13fach höheren Spiegel des u-PA Rezeptors in gastrointestinalen malignen Tumoren nachweisen (ELISA, Northern blotting) verglichen mit entsprechendem normalem Gewebe. In einer Studie mit Tumorzelllinien eines humanen Rektumkarzinoms gelang es, eine Korrelation zwischen der Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator Produktion und dem metastatischen Potential von humanen Rektumkarzinomzellen aufzuzeigen (Marutsuka et al., 1991). Eine immunhistochemische Studie von Taponeco et al. (2001) konnte zwar eine stark erhöhte Expression sowohl von u-PA als auch Plasminogen Aktivator Inhibitor (PAI) in Endometriumkarzinomen und hyperplastischen endometrialen Drüsenverbänden im Vergleich zu normalem Endometrium aufzeigen. Eine Korrelation zwischen der Expression und klinikopathologischen prognostischen Faktoren gelang hierbei jedoch nicht.

Da insbesondere die in der Literatur in Zusammenhang mit Malignomen vielfach zitierte Urokinase eines der Hauptsubstrate der aktivierten FSAP in vitro darstellt, war es ein besonderes Anliegen dieser Arbeit, das Expressionsmuster der FSAP in humanen Tumorgeweben zu untersuchen. Den Ergebnissen dieser Untersuchung zufolge ist hierbei jedoch sicherlich weder von einer tumordiskriminierenden, noch von einer prognostischen Aussagekraft der FSAP für das Endometriumkarzinom auszugehen.

In Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zur herausragenden Bedeutung der Lymphangiosis carcinomatosa beim Endometriumkarzinom sollten therapeutische Aspekte, und hier insbesondere die Lymphonodektomie, reevaluiert werden. Diesbezüglich bestehen, was die Richtlinien für eine Indikation in den verschiedenen Stadien anbelangt, immer noch offene Fragen, die nicht zuletzt aus den zahlreichen Kontroversen hinsichtlich der Abschätzung des Risikos einer pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasierung resultieren.

Trotz intensiver Forschung und neuer molekularbiologischer Untersuchungstechniken bleiben viele Fragen zum Endometriumkarzinom ungelöst. Es gibt nur wenige Kollektive, die sowohl homogen therapiert wurden, ein sorgfältiges Follow-up aufweisen, und für die auch tumorbiologische Daten vorliegen. Zur eindeutigen Klärung der prognostischen Zusammenhänge sind für das Endometriumkarzinom große Kollektive notwendig. Dies rechtfertigt die weitere Untersuchung der in vorliegender Arbeit analysierten Parameter in größeren Patientenkollektiven mit insbesondere höheren Todesraten. Über die Notwendigkeit einer postoperativen Strahlentherapie und ggf. einer adjuvanten Chemo- oder Hormontherapie sollte unter Zuhilfenahme der Faktoren entschieden werden. Mit Hilfe der noch zu determinierenden Faktoren könnte dann eine Prognose-orientierte, Risiko-adaptierte und individualisierte Behandlung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom Realität werden.

6 Literaturverzeichnis

Abeler VM, Kjorstad KE: Endometrial adenocarcinoma with squamous cell differentiation. *Cancer* 69: 488-495, 1992

Alberhasky RC, Connelly PJ, Christopherson WM: Carcinoma of the endometrium. IV. Mixed adenosquamous carcinoma. A clinical-pathological study of 68 cases with long-term follow-up. *Am J Clin Pathol* 77: 655-664, 1982

Ali SH, O'Donnell AL, Balu D, Pohl MB, Seyler MJ, Mohamed S, Mousa S, Dandona P: Estrogen receptor- α in the inhibition of cancer growth and angiogenesis. *Cancer Res* 60: 7094-7098, 2000

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland: Krebs in Deutschland-Häufigkeiten und Trends. 3. erweiterte aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken, 2002

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Leitlinie Onkologie/Gynäkologie: Endometriumkarzinom, 2002

Arnett-Mansfield RL, deFazio A, Wain GV, Jaworski RC, Byth K, Mote PA, Clarke CL: Relative expression of progesterone receptors A und B in endometrioid cancers of the endometrium. *Cancer Res* 61: 4576-4582, 2001

Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Toniolo P: Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer. *Ann N Y Acad Sci* 943: 296-315, 2001

Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, Mutch DG: A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 62: 278-281, 1996

Baufeld K, Kullmer U, Kalder M, Vahrson H, Münstedt K: Zur Nachsorge des Endometriumkarzinoms. *Geburtsh Frauenheilk* 60: 423-428, 2000

Becker N, Wahrendorf J: Gebärmutterkörper. In: Becker N, Wahrendorf J: Krebsatlas der BRD 1981-90. Berlin, Heidelberg, New York (Springer), 1998

Bellino R, Arisio R, D' Addato F, Alba E, Attini R, Colla F, Leotta E, Tersiev P, Grio R: Pathologic features of endometrial carcinoma in elderly women. *Anticancer Res* 21: 3721-3724, 2001

Berchuck A, Boyd J: Molecular basis of endometrial carcinoma. *Cancer* 76: 2034-2040, 1995

Berman ML, Ballon SC, Lagasse LD, Watring WG: Prognosis and treatment of endometrial cancer: *Am J Obstet Gynecol* 136: 679-688, 1980

Bokhman JV: Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 15: 10-17, 1983

Boks DE, Trujillo AP, Voogd AC, Morreau H, Kenter GG, Vasen HF: Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 102: 198-200, 2002

Carcangiu ML, Chambers JT, Voynick IM, Pirro M, Schwartz PE: Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Part I: Clinical and histologic correlations. *Am J Clin Pathol* 94: 247-254, 1990

Castellani P, Siri A, Rosellini C, Infusini E, Borsi L, Zardi L: Transformed human cells release different fibronectin variants than do normal cells. *J Cell Biol* 103: 1671-1677, 1986

Chambers JT, MacLusky N, Eisenfield A, Kohorn EI, Lawrence R, Schwartz P: Estrogen and progestin receptor levels as prognosticators for survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 31: 65-77, 1988

Chambers JT, Carcangiu ML, Voynick IM, Schwartz PE: Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Part II: Correlation between biochemical and immunohistochemical methods and survival. *Am J Clin Pathol* 94: 255-260, 1990

Cheville JC, Zincke H, Lohse CM, Sebo TJ, Riehle D, Weaver AL, Blute ML: pT1 clear cell renal cell carcinoma: a study of the association between MIB-1 proliferative activity and pathologic features and cancer specific survival. *Cancer* 94: 2180-2184, 2002

Choi-Miura NH, Tobe T, Sumiya JI, Nakano Y, Sano Y, Mazda T, Tomita M: Purification and characterization of a novel hyaluronan-binding protein (PHBP) from plasma: it has three EGF, a kringle and a serine-protease domain, similar to hepatocyte growth factor. *J Biochem* 119: 1157-1165, 1996

Choi-Miura NH, Saito K, Takahashi K, Yoda M, Tomita M: Regulation mechanism of the serine protease activity of plasma hyaluronan binding protein. *Biol Pharm Bull* 24: 221-225, 2001a

Choi-Miura NH, Takahashi K, Yoda M, Saito K, Mazda T, Tomita M: Proteolytic activation and inactivation of the serine protease activity of plasma hyaluronan binding protein. *Biol Pharm Bull* 24: 448-452, 2001b

Choi-Miura NH, Otsuyama K, Sano Y, Saito K, Takahashi K, Tomita M: Hepatic injury-specific conversion of mouse plasma hyaluronan binding protein to the active hetero-dimer form. *Biol Pharm Bull* 24: 892-896, 2001c

Christensen L, Nielsen M, Andersen J, Clemmensen I: Stromal fibronectin staining pattern and metastasizing ability of human breast carcinoma. *Cancer Res* 48: 6227-6233, 1988

Christensen L: The distribution of fibronectin, laminin and tetranectin in human breast cancer with special attention to the extracellular matrix. *APMIS* 100: 6-39, 1992

Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ: Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 49: 1511-1523, 1982a

Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ: Carcinoma of the endometrium. II. Papillary adenocarcinoma: A clinical pathological study of 46 cases. *Am J Clin Pathol* 77: 534-540, 1982b

Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC: Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer* 51: 1705-1709, 1983

Chu CS, Randall TC, Bandera CA, Rubin SC: Vaginal cuff recurrence of endometrial cancer treated by laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol* 88: 62-65, 2003

Connelly PJ, Alberhasky RC, Christopherson WM: Carcinoma of the endometrium. III. Analysis of 865 cases of adenocarcinoma and adenoacanthoma. *Obstet Gynecol* 59: 569-575, 1982

Creasman WT, Soper JT, McCarty KS jr, McCarty KS sen, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL: Influence of cytoplasmatic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 151: 922-932, 1985

Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB: Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 60: 2035-2041, 1987

Creasman WT: Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 71: 1467-1470, 1993

Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Benedet J, Shephard J, Sideri M, Pecorelli S: Carcinoma of the corpus uteri (annual report on the results of treatment in gynecological cancer). *J Epidemiol Biostat* 3: 35-61, 1998

de la Fuente MT, Casanova B, Garcia-Gila M, Silva A, Garcia-Pardo A: Fibronectin interaction with alpha4beta1 integrin prevents apoptosis in B cell chronic lymphocytic leukemia: correlation with Bcl-2 and Bax. *Leukemia* 13: 266-274, 1999

Deligdisch L, Holinka CF: Progesterone receptors in two groups of endometrial carcinoma. *Cancer* 57: 1385-1388, 1986

Ehrlich CE, Young PC, Cleary RE: Cytoplasmatic progesterone and estradiol receptors in normal, hyperplastic, and carcinomatous endometria: therapeutic implications. *Am J Obstet Gynecol* 141: 539-546, 1981

Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, Sutton GP, Alford WM: Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 158: 796-807, 1988

Elson CE, Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, Fraire AE, Spjut HJ, Yesner R: Prognostic indicators for survival in stage I carcinoma of the lung: a histologic study of 47 surgically resected cases. *Mod Pathol* 1: 288-291, 1988

Emons G, Heyl W: Hormonal treatment of endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 126: 619-623, 2000

Etscheid M, Hunfeld A, König H, Seitz R, Dodt J: Activation of proPHBSP, the zymogen of a plasma hyaluronan binding serine protease, by an intermolecular autocatalytic mechanism. *Biol Chem* 381: 1223-1231, 2000

Foca C, Moses EK, Quinn MA, Rice GE: Differential mRNA expression of urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator receptor and plasminogen activator inhibitor type-2 in normal human endometria and endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 79: 244-250, 2000

Fujimoto J, Sakaguchi H, Aoki I, Khatun S, Toyoki H, Tamaya T: Steroid receptors and metastatic potential in endometrial cancers. *J Steroid Biochem Mol Biol* 75: 209-212, 2000

Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, Iwai K, Iwasaka T, Sugimori H: Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 69: 220-226, 1998

Gal D, Recio FO, Zamurovic D, Tancer ML: Lymphovascular space involvement - a prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 42: 142-145, 1991

Gehrig PA, Van Le L, Olatidoye B, Geradts J: Estrogen receptor status, determined by immunohistochemistry, as a predictor of the recurrence of stage I endometrial carcinoma. *Cancer* 86: 2083-2089, 1999

Geisinger KR, Marshall RB, Kute TE, Homesley HD: Correlation of female sex steroid hormone receptors with histologic ultrastructural differentiation in adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer* 58: 1506-1517, 1986

Gilchrist KW, Gray R, Fowble B, Tormey DC, Taylor SG 4th: Tumor necrosis is a prognostic predictor for early recurrence and death in lymph node-positive breast cancer: a 10-year follow-up study of 728 Eastern Cooperative Oncology Group patients. *J Clin Oncol* 11: 1929-1935, 1993

Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF: Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 85: 504-508, 1995

Godwin AK, Testa JR, Hamilton TC: The biology of ovarian cancer development. *Cancer* 71: 530-536, 1993

Goldstein SR: The effect of SERMs on the endometrium. *Ann N Y Acad Sci* 949: 237-242, 2001

Gower WR, JR, McSweeney EM, Dyben TE, Fabri PJ: Identification of gastrin-producing cells in cell cultures and smears: An Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) Technique. *J Histochem Cytochem* 33: 1087-1089, 1985

Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowska K, Ernster V, Petitti D: Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 85: 304-313, 1995

Grulich D, Hagen A, Morack G: Prognosefaktoren und Behandlungsergebnisse beim Endometriumkarzinom. *Zentralbl Gynäkol* 118: 154-163, 1996

Gusberg SB: The evolution of modern treatment of corpus cancer. *Cancer* 38: 603-609, 1976

Hasegawa T, Yokoyama R, Lee YH, Shimoda T, Beppu Y, Hirohashi S: Prognostic relevance of a histological grading system using MIB-1 for adult soft-tissue sarcoma. *Oncology* 58: 66-74, 2000

Hemminki K, Vaittinen P, Dong C: Endometrial cancer in the family-cancer database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8: 1005-1010, 1999

Henderson BE, Feigelson HS: Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 21: 427-433, 2000

Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, Nishiya A, Makinoda S, Fujimoto S: A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 65: 82-87, 1997

Horowitz NS, Peters WA, Smith MR, Drescher CW, Atwood M, Mate TP: Adjuvant high dose rate vaginal brachytherapy as treatment of stage I and II endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 99: 235-40, 2002

Horwitz KB, McGuire WL, Pearson OH, Segaloff A: Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer. Correlation with nuclear processing of estrogen receptor. *J Biol Chem* 253: 2223-2228, 1978

Hunfeld A, Etscheid M, König H, Seitz R, Dodt J: Detection of a novel plasma serine protease during purification of vitamin K-dependent coagulation factors. *FEBS Lett* 456: 290-294, 1999

Inufusa H, Nakamura M, Adachi T, Nakatani Y, Shindo K, Yasutomi M, Matsuura H: Localisation of oncofetal and normal fibronectin in colorectal cancer. *Cancer* 75: 2802-2808, 1995

Ioachim E, Charchanti A, Briasoulis E, Karavasilis V, Tsanou H, Arvanitis DL, Agnantis NJ, Pavlidis N: Immunohistochemical expression of extracellular matrix components tenascin, fibronectin, collagen type IV and laminin in breast cancer: their prognostic value and role in tumour invasion and progression. *Eur J Cancer* 38: 2362-2370, 2002

Jagirdar J, Ishak KG, Colombo M, Brambilla C, Paronetto F: Fibronectin patterns in hepatocellular carcinoma and its clinical significance. *Cancer* 56: 1643-1648, 1985

Kaczmarek J, Castellani P, Nicolo G, Spina B, Allemanni G, Zardi L: Distribution of oncofetal fibronectin isoforms in normal, hyperplastic and neoplastic human breast tissues. *Int J Cancer* 58: 11-16, 1994

Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD: Steroid receptor concentrations in endometrial carcinoma: Effect on survival in surgically staged patients. *Gynecol Oncol* 50: 281-286, 1993

Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, Hirakawa T, Kamura T, Nakano H: Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 84: 979-982, 1994

Kannemeier C, Feussner A, Stöhr HA, Weisse J, Preissner KT, Römisch J: Factor VII and single-chain plasminogen activator-activating protease. Activation and autoactivation of the proenzyme. *Eur J Biochem* 268: 3789-3796, 2001

Kato T, Kameoka S, Kimura T, Tanaka S, Nishikawa T, Kobayashi M: p53, mitosis, apoptosis and necrosis as prognostic indicators of long-term survival in breast cancer. *Anticancer Res* 22: 1105-1112, 2002

Kaupila A, Kujansuu E, Vihko R: Cytosol estrogen and progesterin receptors in endometrial carcinoma of patients treated with surgery, radiotherapy, and progesterin. Clinical correlates. *Cancer* 50: 2157-2162, 1982

Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin III F, Conner W: Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 56: 29-33, 1995

Kim YB, Niloff JM: Endometrial carcinoma: analysis of recurrence in patients treated with a strategy minimizing lymph node sampling and radiation therapy. *Obstet Gynecol* 82: 175-180, 1993

Kleine W, Maier T, Geyer H, Pflaiderer A: Estrogen and progesterone receptors in endometrial cancer and their prognostic relevance. *Gynecol Oncol* 38: 59-65, 1990

Knoblauch B, Kellert J, Battmann A, Kannemeier C, Preissner KT, Römisch J: A histological study of FVII-activating protease (FSAP) distribution in human tissue. An immunohistological approach. *Ann Haematol* 81, A42, 2002

Kohler U, Hiller K, Martin R, Langanke D, Naumann G, Bilek K, Janicke F, Schmitt M: Tumor-associated proteolytic factors uPA and PAI-1 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 66: 268-274, 1997

Konski A, Domenico D, Tyrkus M, Irving D, Neisler J, Phibbs G, Zeidner S, Eggleston W: Prognostic characteristics of surgical stage I endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 935-940, 1996

Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ: The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 56: 403-412, 1985

Lack EE, Steinberg SM, White DE, Kinsella T, Glatstein E, Chang AE, Rosenberg SA: Extremity soft tissue sarcomas: analysis of prognostic variables in 300 cases and evaluation of tumor necrosis as a factor in stratifying higher-grade sarcomas. *J Surg Oncol* 41: 263-273, 1989

Lampe B, Kurzl R, Hantschmann P: Prognostic factors that predict pelvic lymph node metastasis from endometrial carcinoma. *Cancer* 74: 2502-2508, 1994

Larson DM, Broste SK, Krawisz BR: Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 91: 355-359, 1998

Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM: A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 24: 1201-1208, 2000

Lindahl B, Ferno M, Gullberg B, Norgren A, Willen R: 5-year survival rate in endometrial carcinoma stage I-III related to steroid receptor concentration, degree of differentiation, age and myometrial invasion. *Anticancer Res* 12: 409-412, 1992

Lindahl B, Ranstam J, Willen R: Five year survival rate in endometrial carcinoma stages I-II: influence of degree of tumour differentiation, age, myometrial invasion and DNA content. *Br J Obstet Gynaecol* 101: 621-625, 1994

Liotta LA: Tumor invasion and metastases - role of extracellular matrix: Rhoads memorial award lecture. *Cancer Res* 46: 1-7, 1986

Lotocki RJ, Copeland LJ, DePetrillo AD, Muirhead W: Stage I endometrial adenocarcinoma: treatment results in 83 patients. *Am J Obstet Gynecol* 146: 141-145, 1983

Löning TH, Reusch U, Thomssen CH: Algorithmus der Klinik und Pathologie des Endometriumkarzinoms. *Pathologe* 20: 63-71, 1999

Mäentausta O, Boman K, Isomaa V, Stendahl U, Bäckström T, Vihko R: Immunohistochemical study of the human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase and steroid receptors in endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 70: 1551-1555, 1992

Martin JD, Hähnel R, McCartney AJ, Woodings TL: The effect of estrogen receptor status on survival in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 147: 322-324, 1983

Marutsuka K, Suzumiya J, Kataoka H, Komada N, Kono M, Sumiyoshi A: Correlation between urokinase-type plasminogen activator production and the metastatic ability of human rectal cancer cells. *Invasion Metastasis* 11: 181-191, 1991

Matsuura H, Hakomori SI: The oncofetal domain of fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6: Its presence in fibronectins from fetal and tumor tissues and its absence in those from normal adult tissues and plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 6517-6521, 1985

Matsuura H, Takio K, Titani K, Greene T, Levery SB, Salyan MEK, Hakomori SI: The oncofetal structure of human fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6. *J Biol Chem* 263: 3314-3322, 1988

Maugeri G, Nardo LG, Campione C, Nardo F: Endometrial lesions after tamoxifen therapy in breast cancer women. *Breast J* 7: 240-244, 2001

McCarty KS jr, Barton TK, Fetter BF, Creasman WT, McCarty KS sen: Correlation of estrogen and progesterone receptors with histologic differentiation in endometrial adenocarcinoma. *Am J Pathol* 96: 171-184, 1979

Menzin AW, Loret de Mola JR, Bilker WB, Wheeler JE, Rubin SC, Feinberg RF: Identification of oncofetal fibronectin in patients with advanced epithelial ovarian cancer. Detection in ascitic fluid and localization to primary sites and metastatic implants. *Cancer* 82: 152-158, 1998

Mikuta JJ: Preoperative evaluation and staging of endometrial cancer. *Cancer* 76: 2041-2043, 1995

Mittal KR, Schwartz PE, Barwick KW: Architectural (FIGO) grading, nuclear grading, and other prognostic indicators in stage I endometrial adenocarcinoma with identification of high-risk and low-risk groups. *Cancer* 61: 538-545, 1988

Moutsatsou P, Sekeris CE: Estrogen and progesterone receptors in the endometrium. *Ann N Y Acad Sci* 816: 99-115, 1997

Münstedt K: Zur Prognose des Ovarialkarzinoms - Klassische und tumorbiologische Einflußgrößen im Gießener Ovarialkarzinom-Kollektiv (G.O.K.), Habilitationsschrift, 2001

Muss HB, Bundy B, DiSaia PJ: Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of Gynecologic Oncology Group). *Cancer* 55: 1658-1663, 1985

Mutch DG, Soper JT, Budwit-Novotny DA, Cox EB, Creasman WT, McCarty KS sen, McCarty KS jr: Endometrial adenocarcinoma estrogen receptor content: Association of clinicopathologic features with immunohistochemical analysis compared with standard biochemical methods. *Am J Obstet Gynecol* 157: 924-931, 1987

Natali PG, Nicotra MR, Di Filippo F, Bigotti A: Expression of fibronectin, fibronectin isoforms and integrin receptors in melanocytic lesions. *Br J Cancer* 71: 1243-1247, 1995

Nishimura N, Hachisuga T, Saito T, Kawarabayashi T: Subsequent endometrial carcinoma with adjuvant tamoxifen treatment in Japanese breast cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 11: 272-276, 2001

Nordengren J, Casslen B, Gustavsson B, Einarsdottir M, Willen R: Discordant expression of mRNA and protein for urokinase and tissue plasminogen activators (u-PA, t-PA) in endometrial carcinoma. *Int J Cancer* 79: 195-201, 1998

Norton AJ, Isaacson PG: Detailed phenotypic analysis of B-cell lymphoma using a panel of antibodies teactive in routinely fixed wax-embedded tissue. *Am J Pathol* 128: 225-240, 1987

Nyholm HCJ, Nielsen AL, Lyndrup J, Norup P, Thorpe SM: Biochemical and immunohistochemical estrogen and progesterone receptors in adenomatous hyperplasia and endometrial carcinoma: Correlations with stage and other clinicopathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 167: 1334-1342, 1992

Nyholm HCJ, Christensen IJ, Nielsen AL: Progesterone receptor levels independently predict survival in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 59: 347-351, 1995

Olt G, Berchuck A, Soisson AP, Boyer CM, Bast RC jr: Fibronectin is an immunosuppressive substance associated with epithelial ovarian cancer. *Cancer* 70: 2137-2142, 1992

Ormanns W, Schaffer R: An alkaline-phosphatase staining method in avidin-biotin immunohistochemistry. *Histochemistry* 82: 421-424, 1985

Osmak M, Babic D, Abramic M, Milicic D, Vrhovec I, Skrk J: Plasminogen activator inhibitor type-2: potential prognostic factor for endometrial carcinomas. *Neoplasma* 48: 462-467, 2001

Oyama F, Murata Y, Suganuma N, Kimura T, Titani K, Sekiguchi K: Patterns of alternative splicing of fibronectin pre-mRNA in human adult and fetal tissues. *Biochemistry* 28: 1428-1434, 1989a

Oyama F, Hirohashi S, Shimosato Y, Titani K, Sekiguchi K: Deregulation of alternative splicing of fibronectin pre-mRNA in malignant human liver tumors. *J Biol Chem* 264: 10331-10334, 1989b

Oyama F, Hirohashi S, Shimosato Y, Titani K, Sekiguchi K: Oncodevelopmental regulation of the alternative splicing of fibronectin pre-messenger RNA in human lung tissues. *Cancer Res* 50: 1075-1078, 1990

Peiro G, Diebold J, Lohse P, Ruebsamen H, Baretton GB, Lohrs U: Microsatellite instability, loss of heterozygosity, and loss of hMLH1 and hMSH2 Protein expression in endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 33: 347-354, 2002

Persson I: Estrogens in the causation of breast, endometrial and ovarian cancers - evidence and hypotheses from epidemiological findings. *J Steroid Biochem Mol Biol* 74: 357-364, 2000

Pertschuk LP, Kim DS, Nayer K, Feldman JG, Eisenberg KB, Carter AC, Rong ZT, Thelmo WL, Fleisher J, Greene GL: Immunohistochemical estrogen and progesterin receptor assays in breast cancer with monoclonal antibodies. Histopathologic, demographic, and biochemical correlations and relationship to endocrine response and survival. *Cancer* 66: 1663-1670, 1990

Pertschuk LP, Masood S, Simone J, Feldman JG, Fruchter RG, Axiotis CA, Greene GL: Estrogen receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma: A prognostic marker for survival. *Gynecol Oncol* 63: 28-33, 1996

Pfleiderer A: Therapy of endometrial cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 51: 787-797, 1991

Pickartz H, Beckmann R, Fleige B, Düe W, Gerdes J, Stein H: Steroid receptors and proliferative activity in non-neoplastic and neoplastic endometria. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 417: 163-171, 1990

Pike MC, Peters RK, Cosen W, Probst-Hensch NM, Felix JC, Wan PC, Mack TM: Estrogen-progesterin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 89: 1110-1116

Poulsen HK, Jacobsen M, Bertelsen K, Andersen JE, Ahrons S, Bock JE, Bostofte E, Engelholm SA, Holund B, Jakobsen AK, Kiaer H, Nyland MH, Pedersen PH, Christophersen IS: Patients with early stages of endometrial cancer should be spared adjuvant radiotherapy. Danish Endometrial Cancer Group. [Article in Danish] Ugeskr Laeger 159: 3403-3407, 1997

Remmele W, Stegner HE: Vorschlag zur einheitlichen Definition eines Immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptor-Nachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe. Pathologe 8: 138-140, 1987

Renard F, Vosse M, Scagnol I, Verhest A: Aggressive endometrial carcinoma in a breast cancer patient with tamoxifen with normal transvaginal ultrasonography. Case report. Eur J Gynaecol Oncol 23: 25-28, 2002

Roberts JA, Brunetto VL, Keys HM, Zaino R, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG: A phase III randomized study of surgery vs. surgery plus adjunctive radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma (GOG No 99). Gynecol Oncol 68: 135, 1998 (Abstract)

Rose PG: Endometrial carcinoma. New Engl J Med 335: 640-649, 1996

Römisch J, Vermöhlen S, Feussner A, Stöhr HA: The factor VII activating protease cleaves single-chain plasminogen activators. Haemost 29: 292-299, 1999a

Römisch J, Feussner A, Vermöhlen S, Stöhr HA: A protease isolated from human plasma activating factor VII independent of tissue factor. Blood Coag Fibrinol 10: 471-479, 1999b

Römisch J, Feussner A, Nerlich C, Stöhr HA, Weimer T: The frequent Marburg I polymorphism impairs the pro-urokinase activating potency of the factor VII activating protease (FSAP). Blood Coagul Fibrinolysis 13: 433-441, 2002

Ryu S, Jimi S, Eura Y, Kato T, Takebayashi S: Strong intracellular and negative peripheral expression of fibronectin in tumor cells contribute to invasion and metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Lett* 146: 103-109, 1999

Sabo E, Boltenko A, Sova Y, Stein A, Kleinhaus S, Resnick MB: Microscopic analysis and significance of vascular architectural complexity in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 7: 533-537, 2001

Schenker JG, Tal J: Adenocarcinoma of the endometrium in Israel, 1960-1968. *Cancer* 46: 2752-2758, 1980

Schmidt D, Horn LC: Precancerous lesion of the endometrium and endometrial morphology in patients with tamoxifen therapy. *Zentralbl Gynäkol* 124: 3-9, 2002

Schuchard M, Landers JP, Sandhu NP, Spelsberg TC: Steroid hormone regulation of nuclear proto-oncogenes. *Endocr Rev* 14: 659-669, 1993

Schwörer D, Kleine W, Geyer H, Pfeleiderer A: Immunhistochemischer Östrogenrezeptornachweis (ER-ICA) beim Endometriumkarzinom. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 245: 582-583, 1989

Sherman ME: Theories of endometrial carcinogenesis: A multidisciplinary approach. *Modern Pathology* 13: 295-308, 2000

Shi SR, Key ME, Kalra KL: Antigen retrieval in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: An enhancement method for immunohistochemical staining based on microwave oven heating of tissue sections. *J Histochem Cytochem* 39: 741-748, 1991

Sier CF, Quax PH, Vloedgraven HJ, Verheijen JH, Griffioen G, Ganesh S, Lamers CB, Verspaget HW: Increased urokinase receptor levels in human gastrointestinal neoplasia and related liver metastases. *Invasion Metastasis* 13: 277-288, 1993

Sigurdsson K, Sigurdardottir B, Steinsson S, Benediktsdottir K, Sigurvinnsson T, Sigvaldason H: Survival and prognostic factors of endometrial cancer patients in Iceland 1964-1985: can attendance at population-based pap-smear screening affect survival? *Int J Cancer (Pred. Oncol.)* 79: 166-174, 1998

Silverberg SG, Bolin MG, DeGiorgi LS: Adenoacanthoma and mixed adenosquamous carcinoma of the endometrium. A clinicopathologic study. *Cancer* 30: 1307-1314, 1972

Smith HS, Riggs JL, Mosesson MW: Production of fibronectin by human epithelial cells in culture. *Cancer Res* 39: 4138-4144, 1979

Sordat BC, Tran-Thang C: Laminin degradation by human colon carcinoma cells: a role for urinary and tissue plasminogen activators. *Invasion Metastasis* 14: 223-233, 1994-95

Sumiya J, Asakawa S, Tobe T, Hashimoto K, Saguchi K, Choi-Miura NH, Shimizu Y, Minoshima S, Shimizu N, Tomita M: Isolation and characterization of the plasma hyaluronan-binding protein (PHBP) gene (HABP2). *J Biochem (Tokyo)* 122: 983-990, 1997

Sutton GP, Blessing JA, Homesley HD, McGuire WP, Adcock L: Phase II study of ifosfamide and mesna in refractory adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 73: 1453-1455, 1994

Takama F, Kanuma T, Wang D, Kagami I, Mizunuma H: Oestrogen receptor β expression and depth of myometrial invasion in human endometrial cancer. *Br J Cancer* 84: 545-549, 2001

Takei H, Iino Y, Horiguchi J, Yokoe T: Immunohistochemical fibronectin staining pattern and prognosis in invasive breast carcinoma. *Oncology* 52: 106-111, 1995

Takei H, Iino Y, Horiguchi J, Maemura M, Koibuchi Y, Nagaoka H, Yokoe T, Oyama T, Morishita Y: Angiogenesis and stromal fibronectin expression in invasive breast carcinoma. *Int J Oncol* 12: 517-523, 1998

Taponeco F, Curcio C, Giuntini A, Nardini V, Fornaciari G, Artini PG, D' Ambrogio G, Genazzani AR: Expression and prognostic significance of urokinase and plasminogen activator inhibitor type-1 in endometrial hyperplasia and cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 20: 239-246, 2001

Taylor-Papadimitriou J, Burchell J, Hurst J: Production of fibronectin by normal and malignant human mammary epithelial cells. *Cancer Res* 41: 2491-2500, 1981

Terranova VP, Williams JE, Liotta LA, Martin GR: Modulation of the metastatic activity of melanoma cells by laminin and fibronectin. *Science* 226: 982-985, 1984

Trope C, Kristensen GB, Abeler VM: Clear-cell and papillary serous cancer: treatment options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 15: 433-446, 2001

Vahrson H: Die Strahlentherapie des Korpuserkarzinoms. In: Künzel W, Kirschbaum M: *Gießener Gynäkologische Fortbildung 1991*, S. 163-179. Berlin, Heidelberg, New York (Springer), 1991

van Leeuwen FE, Rookus MA: The role of exogenous hormones in the epidemiology of breast, ovarian and endometrial cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25: 1961-1972, 1989

Verhoeven ATM: Endometrial carcinoma. *New Engl J Med* 336: 1388, 1997

Wasenius VM, Hemmer S, Kettunen E, Knuutila S, Franssila K, Joens H: Hepatocyte growth factor receptor, matrix metalloproteinase-11, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and fibronectin are up-regulated in papillary thyroid carcinoma: a cDNA and tissue microarray study. *Clin Cancer Res*: 9: 68-75, 2003

Welch WR, Scully RE: Precancerous lesions of the endometrium. *Hum Pathol* 8: 503-512, 1977

Westhoff C, Heller D, Drosinos S, Tancer L: Risk factors for hyperplasia-associated versus atrophy-associated endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 182: 506-508, 2000

Whitney CW, Satyaswaroop PG, Mortel R: Plasminogen activator activity in human endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 22: 97-104, 1985

Wojtukiewicz MZ, Zacharski LR, Memoli VA, Kisiel W, Kudryk BJ, Rousseau SM, Stump DC: Malignant Melanoma. Interaction with coagulation and fibrinolysis pathways in situ. *Am J Clin Pathol* 93: 516-521, 1990

Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Klement P, Rak J: The hemostatic system and angiogenesis in malignancy. *Neoplasia* 3: 371-384, 2001

Zacharski LR, Memoli VA, Ornstein DL, Rousseau SM, Kisiel W, Kudryk BJ: Tumor cell procoagulant and urokinase expression in carcinoma of the ovary. *J Natl Cancer Inst* 85: 1225-1230, 1993

7 Zusammenfassung

Das Endometriumkarzinom ist das häufigste Genitalmalignom der Frau, das durch seine postmenopausale Blutung in rund 80% der Fälle in einem frühen, prognostisch günstigen Stadium I symptomatisch wird. Doch ein Teil der Endometriumkarzinome befindet sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in weit fortgeschrittenen Tumorstadien. In dieser Arbeit wurde der Einfluß von 12 alten und neuen klinischen, histologischen und tumorbiologischen Faktoren auf die Tumorprogression beim Endometriumkarzinom untersucht, mit dem Ziel, den Patientinnen eine Risiko-adaptierte, Prognose-orientierte und individualisierte Therapie zukommen zu lassen. Fibronectin, Östrogen- und Progesteronrezeptoren, Faktor VII aktivierende Protease, das FIGO-Stadium, die myometrane Tumordinvasionstiefe, Tumorgrading, Tumornekrose, Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa, die Tumorhistologie und das Lebensalter bei Diagnose wurden in ihren gegenseitigen Abhängigkeiten und auf ihre mögliche prognostische Bedeutung hin geprüft.

Grundlage dieser Arbeit waren die Krankenakten und die an der Frauenklinik und am Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen in Paraffin archivierten Gewebelöcher von 183 Patientinnen, die zwischen 1983 und 1998 vor Ort wegen eines Endometriumkarzinoms behandelt wurden und für die ein sorgfältig erhobenes klinisches Follow-up vorlag. Mit Hilfe des LSAB-Verfahrens (labelled streptavidin-biotin technique) wurde die tumorzelluläre Expression der o.g. Tumorantigene in den Tumorgeweben aller Patientinnen untersucht und anhand von HE-gefärbten Gewebeschnitten sämtliche histomorphologischen Parameter bestimmt. Bei der statistischen Auswertung (SPSS for Windows® Version 11.0) wurden bivariate Korrelationen, einfache und schrittweise Diskriminanzanalysen, ordinale und binär logistische Regressionen und Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Da im vorliegenden Kollektiv nur wenige tumorassoziierte Todesfälle beobachtet werden konnten, waren die Möglichkeiten der KMÜ, der Diskriminanzanalyse und der binär logistischen Regression (Ereignis: Tumortod) beschränkt, und die Ergebnisse der KMÜ in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Lymphangiosis carcinomatosa konnte als wichtigster Parameter im Hinblick auf die Tumorprogression identifiziert werden, gefolgt von Tumornekrose und Tumorgrading, was erklären könnte, daß sich einige Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose allein aufgrund der biologischen Qualitäten des Tumors in einem fortgeschrittenen

Tumorstadium befinden. Das FIGO-Stadium konnte als wichtigster Prognosefaktor beim Endometriumkarzinom bestätigt werden. Hämangiosis carcinomatosa erwies sich in der schrittweisen Diskriminanzanalyse (Ereignis: Tumortod) nach dem FIGO-Stadium als zweitwichtigster Faktor. Die Bedeutung der Tumorhistologie und des Tumorgradings bei der Zuordnung der Tumoren in die high risk- bzw. low risk Kategorie ließ sich in der bivariaten Analyse bestätigen. Tumornekrose stellte sich als ungünstiger histomorphologischer Parameter dar. Während eine fehlende Progesteronrezeptorexpression mit aggressivem Tumorwachstum assoziiert war, kam dem Östrogenrezeptorstatus in vorliegender Studie keine bedeutende Rolle zu. Das Expressionsverhalten von Fibronektin lieferte Hinweise darauf, daß es sich bei diesem Faktor um einen neuen interessanten Marker im Hinblick auf die Tumorprogression beim Endometriumkarzinom handeln könnte. Sein Stellenwert sollte jedoch ebenso wie derjenige der Faktor VII aktivierenden Protease in weiteren Studien an größeren Patientenkollektiven mit höheren Todesraten geprüft werden.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Brohn
Vornamen: Sylviane Anne Marie
Geburtsdatum/-ort: 27.12.1975 / Nizza
Anschrift: Kirchhellener Str. 79
46145 Oberhausen
Familienstand: ledig

Schulbildung

1982-1995 Freie Waldorfschule Gladbeck
Abschluß: Abitur

Hochschulbildung

1996-2002 Studium der Humanmedizin an der
Justus-Liebig-Universität Gießen
1998 Ärztliche Vorprüfung
1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

2001-2002 St. Vincenz Krankenhaus Limburg,
Abteilung für Neurologie
Klinikum Wetzlar-Braunfels

AiP

ab 03/03 HELIOS Klinikum Wuppertal
Klinik für Neurologie und
Klinische Neurophysiologie

Promotion

1999 Beginn der vorliegenden Arbeit
02/03 Fertigstellung der Dissertation

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Karsten Münstedt und Herrn Dr. med. Uwe Kullmer für die Betreuung, Unterstützung und ihre konstruktive Kritik während der Entstehung meiner Doktorarbeit.

Herrn Dr. med. Bernd Knoblauch, Chefarzt der Abteilung für Pathologie des Kreiskrankenhauses Bad Homburg, danke ich für seine tatkräftige Unterstützung bei der Sichtung und Auswertung des histologischen Materials, für seine wertvollen Anregungen und Ratschläge und die sehr gute Kooperation.

Herrn em. Prof. Dr. med. Wolfgang Künzel, Herrn Prof. Dr. med. Andreas Schulz, Leiter des Instituts für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen, und Herrn Prof. Dr. med. Rainer M. Bohle, ltd. Oberarzt am Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen, möchte ich für die Möglichkeit der Nutzung des Datenmaterials aus den Patientenakten und der Forschungseinrichtungen des Pathologischen Instituts danken.

Herrn Frank Dönges, Frau Petra Hahn-Kohlberger und Frau Christa Grunewald bin ich zu großem Dank verpflichtet. Sie haben mich mit der Erstellung der Gewebeschnitte, der Technik der Immunhistochemie und der HE-Färbung vertraut gemacht und standen mir bei Fragen und bei der Lösung kleinerer und größerer technischer Probleme jederzeit und stets freundlich mit Rat und Tat zur Seite.

Rat, Hilfe und Mitarbeit der nachfolgend Genannten trug ebenfalls zur Erstellung dieser Arbeit bei. Mein herzlicher Dank gilt daher: Frau Katja Adam, Frau Katrin Baufeld, Herrn Dr. Manfred Hollenhorst, Frau Gudrun Jurat, Frau Marlene Stein, Herrn Lothar Schmidt, Herrn Günther Chowanietz und Herrn Barat Ishaq.

Meiner Mutter danke ich für die großartige Unterstützung, ihre Geduld und ihr Verständnis während aller Phasen meiner Doktorarbeit.

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt habe, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.