

**Die Expression von Cadherin-11, der Faktor VII aktivierenden Protease,
des Östrogen- und Progesteronrezeptors und die prognostische
Bedeutung beim Endometriumkarzinom**

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

Vorgelegt von
Katja Adam
aus Saarlouis

Gießen 2004

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

Gutachter: Prof. Geyer

Gutachter: PD Dr. Münstedt

Tag der Disputation: 05.10.2004

Meinen Eltern

gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Einleitung 4
1.1	Das Endometriumkarzinom 4
1.1.1	Epidemiologie 4
1.1.2	Ätiologie 4
1.1.3	System der endometrialen Karzinogenese 6
1.1.4	Metastasierung 7
1.1.5	Symptomatik 8
1.1.6	Diagnose 8
1.1.7	Therapie 9
1.1.7.1	Operative Therapie 9
1.1.7.2	Radioonkologische Therapie 9
1.1.7.3	Chemotherapie und Hormontherapie 10
1.1.8	Prognose 11
1.2	Cadherin 11 13
1.2.1	Zelladhäsionsmoleküle 13
1.2.2	Cadherine 13
1.2.3	Regulation der Cadherine 14
1.2.4	Unterteilung der Cadherine 14
1.2.5	Cadherin 11 15
1.2.5.1	Cadherin 11 Expression während der Embryonalentwicklung 15
1.2.5.2	Expression von Cadherin 11 im Endometrium und der Placenta 15
1.2.5.3	Expression von Cadherin 11 in verschiedenen Tumoren 17
1.3	Die Östrogen- und Progesteronrezeptoren 18
1.3.1	Allgemein 18
1.3.2	Der zelluläre Wirkmechanismus der Östrogen- und Progesteronrezeptoren 18
1.3.3	Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Endometrium 19
1.3.4	Der Östrogenrezeptor 19
1.3.5	Der Progesteronrezeptor 20
1.4	Die Faktor VII aktivierende Protease (FSAP) 21
2	Fragestellung 24
3	Patientinnen, Material und Methoden 25
3.1	Patientenkollektiv und Untersuchungsmaterial 25
3.2	Verwendete Primärantikörper 28
3.3	Immunhistologie 28
3.4	H&E- Färbung 28
3.5	Immunhistochemie 29
3.5.1	Färbemethode 29
3.5.2	Voruntersuchungen 30
3.5.3	Verfahren 31
3.5.3.1	Fixierung und Entparaffinisierung 31
3.5.3.2	Mikrowelleninkubation 31
3.5.3.3	Immunhistochemische Färbung 31

3.6	Auswertung	32
3.6.1	Histologie	32
3.6.2	Immunhistologie	32
3.6.3	Statistik	34
4	Ergebnisse	35
4.1	Klassische Prognoseparameter	35
4.1.1	Das Tumorstadium	35
4.1.2	Das Tumorgrading	36
4.1.3	Die myometrane Invasionstiefe des Tumors und die Entfernung des Tumors von der Serosa	37
4.1.4	Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis carcinomatosa	37
4.1.5	Die Histologie	38
4.1.6	Die Nekrose	40
4.1.7	Das Lebensalter zum Diagnosezeitpunkt	40
4.2	Immunhistochemie	41
4.2.1	Cadherin 11	41
4.2.1.1	Muster der Cadherin 11 Expression	41
4.2.1.2	Cadherin 11 Expression im Tumorgewebe	42
4.2.2	Der Östrogen- und der Progesteronrezeptor	44
4.2.2.1	Muster der Expression des Östrogenrezeptors und des Progesteronrezeptors:	44
4.2.2.2	Expression der Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Tumorgewebe	44
4.2.2.2.1	Der Östrogenrezeptor	44
4.2.2.2.2	Der Progesteronrezeptor	46
4.2.3	Die Faktor VII aktivierende Protease (FSAP)	48
4.3	Diskriminanzanalyse	52
4.3.1	Diskriminanzanalyse unter Einbeziehung tumorbiologischer und immunhistochemischer Parameter (Ereignis: Tumortod)	52
4.3.2	Diskriminanzanalyse unter Einbeziehung tumorbiologischer und immunhistochemischer Parameter (Ereignis: FIGO-Stadium <1c, ≥1c)	54
5	Diskussion	56
5.1	Die kliniko-histopathologischen Prognoseparameter	56
5.1.1	Das Tumorstadium	56
5.1.2	Der histologische Differenzierungsgrad	56
5.1.3	Die myometrane Tumordinvasion und die Entfernung des Tumors von der Serosa	57
5.1.4	Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis carcinomatosa	57
5.1.5	Die Histologie	58
5.1.6	Die Nekrose	59
5.1.7	Das Lebensalter zum Diagnosezeitpunkt	59
5.2	Cadherin 11	60
5.3	Der Östrogenrezeptor und der Progesteronrezeptor	63
5.4	Die Faktor VII aktivierende Protease	66
6	Anhang	68
6.1	Stadieneinteilung	69
6.2	Histopathologie	71
6.3	Verwendete Reagenzien und Ansätze von Gebrauchslösungen	72

6.3.1	Stammlösung für den Spülpuffer TBS	72
6.3.2	Stammlösungen für den Citratpuffer	72
6.3.3	Hämalaun	72
6.3.4	Eosin	72
6.3.5	DAKO ChemMate™ Detektionskit	73
7	Literaturverzeichnis	74
8.1	Zusammenfassung	90
8.2	Summary	91
9	Danksagungen	92
10	Lebenslauf	93
11	Erklärung	94

1 Einleitung

1.1 Das Endometriumkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Endometriumkarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Genitaltrakts der Frau. Es steht an der vierten Stelle der Neuerkrankungsfälle der malignen Erkrankungen im Jahre 1998 in Deutschland mit einem prozentualen Anteil von 5,7%, nach den malignen Erkrankungen der Brust (25,9%), des Dick- und Mastdarms (16,7%) und der Leukämien und Lymphome (5,9%) (1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren, mit einem Altersgipfel zwischen 65-70 Jahren (1). Das Endometriumkarzinom manifestiert sich bei bis zu etwa 80 % der Betroffenen in der Postmenopause, nur zu etwa 20 % prämenopausal, und weniger als 5% der Frauen sind jünger als 40 Jahre (2). Es gibt ungefähr 10100 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland (1). Die rohe Inzidenz liegt bei 24,7/100000 Einwohner (Anzahl der Neuerkrankungen, die in einem bestimmten Zeitraum in einer definierten Bevölkerung auftreten) (3). Mit einer altersstandardisierten Mortalität von 3,4/100000 hat das Endometriumkarzinom eine relativ günstige Prognose (3). Der Anteil an den krebisbedingten Todesfällen liegt bei 2,8% (1). Die relative 5-Jahres Überlebensrate beträgt ungefähr 70%. Internationalen Vergleichen zufolge gibt es große Variationen in der Inzidenz (Häufigkeit des Auftretens von Neuerkrankungen pro Jahr pro 100000 Einwohner) des Endometriumkarzinoms in den verschiedenen Ländern (1,4). Die höchsten Inzidenzraten haben Nordamerika und Nordeuropa, danach folgen Osteuropa und Lateinamerika, und am Ende befinden sich Asien und Afrika. Dies ist unter anderem auf Unterschiede im Sozialstandard, im Körpergewicht, der Aufnahme von Fetten und Kalorien, Hormonersatztherapien, Alter bei der Menarche, endogenen Östrogenspiegeln und unterschiedlichen Lebenserwartungen zurückzuführen. (4,5)

1.1.2 Ätiologie

Die Mechanismen der Entstehung des Endometriumkarzinoms sind bisher noch nicht lückenlos geklärt. Es gibt eine Vielzahl von Risikofaktoren, welche die Entwicklung von Endometriumkarzinomen begünstigen. Dagegen scheinen Infektionen, wie zum Beispiel die HPV-Infektion beim Zervixkarzinom, keine Rolle bei der Entstehung des Endometriumkarzinoms zu spielen (6,7). Das Endometriumkarzinom stellt

vorwiegend einen Tumor des höheren Alters dar, mit steigendem Risiko bei zunehmendem Alter. Besonders häufig werden bei Frauen mit einem Endometriumkarzinom Adipositas, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie beobachtet. Die arterielle Hypertonie scheint das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms nur innerhalb der Gruppe der adipösen Frauen zu erhöhen (8). Auch an Diabetes mellitus erkrankte Frauen haben ein erhöhtes Risiko gegenüber der Normalbevölkerung (8,9). Entscheidender Parameter dieser Trias ist jedoch die Adipositas (8,10,11,12). In einer Studie von Weiderpass et al (8) hatten Frauen mit einem Body mass index (BMI) zwischen 28 und 29 ein um 50% erhöhtes Risiko, Frauen mit einem BMI von 30-33 ein 3-fach erhöhtes Risiko und Frauen mit einem BMI von mehr als 34 ein 6-fach erhöhtes Risiko gegenüber normalgewichtigen Frauen (BMI unter 22,5) an einem Endometriumkarzinom zu erkranken. Im Gegensatz zu dem deutlich erhöhten Risiko von adipösen Frauen im Laufe ihres Lebens ein Endometriumkarzinom zu entwickeln, steht die deutlich bessere Prognose im Vergleich zu den normalgewichtigen Frauen (13). Neben einer Steigerung des Östrogenspiegels im Blut, beruhend auf einer vermehrten Aromatisierung von Androstenion zu Östron in den aromatasereichen Fettzellen, führt das Übergewicht zusätzlich zu einer Steigerung der nicht-gebundenen freien Östrogenfraktion durch Verminderung des Sexualhormon-bindenden Proteins (SHBG) (14). Da Östrogene einen wachstumsfördernden Einfluss auf die endometrialen Zellen besitzen, kann eine Steigerung der Östrogenspiegel zu einer glandulär-zystischen oder adenomatösen Endometriumhyperplasie führen sowie die maligne Entartung begünstigen. Neben einer exogenen oder endogenen Steigerung der Östrogenkonzentrationen (wie z.B. bedingt durch Granulosa- und Thekazell-tumoren, dem Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO-Syndrom), hypophysären Störungen der LH-Sekretion, einer vermehrten Östrogenproduktion in den Nebennieren oder einem verminderten Abbau infolge hepatischer Erkrankungen) begünstigt auch eine anhaltende Alleinwirkung des Östrogens ohne die zusätzliche östrogenantagonisierende und somit proliferationshemmende Wirkung des Progesterons die maligne Entartung der endometrialen Zellen (5,15,16,17). Gegenüber einer monophasischen Östrogensubstitution, vermindern östrogen- und progesteronhaltige Kombinationspräparate, mit einer ausreichend hohen Progesterondosis an 21 von 28 Zyklustagen (z.B. Kontrazeptiva), die Häufigkeit des Auftretens von Endometriumkarzinomen (15,16,18). Tamoxifen, ein selektiver

Östrogenrezeptor-Modulator (SERM), welcher insbesondere in der adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt wird, erhöht das Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken etwa um das dreifache (19). Im Gegensatz zur anti-östrogenen Wirkung des Tamoxifens, welche insbesondere bei der Therapie des Mammakarzinoms wichtig ist, spielt bei der Entstehung von Endometriumkarzinomen die östrogenartige Wirkung des Tamoxifens an den endometrialen Zellen eine Rolle. Nach Meinung einiger Autoren wird durch Tamoxifen insbesondere die Entstehung von klarzelligen, muzinösen sowie von schlecht differenzierten und invasiven Tumoren begünstigt (20,21,22). Nishimura et al (23) fanden in ihrem Kollektiv im Gegensatz dazu vornehmlich Niedrig-Risiko-Karzinome.

Eine hohe Parität, unter anderem aufgrund des protektiven Effektes des Progesterons während der Schwangerschaft und der Stillzeit, sowie auch ein langjähriger Nikotingenuss, vermutlich durch den früheren Eintritt der Menopause und einer Senkung des Östrogenspiegels durch Induktion mikrosomaler Enzyme, wirken senkend auf das Risiko im Laufe des Lebens an einem Endometriumkarzinom zu erkranken (5,15,24,25,26).

1.1.3 System der endometrialen Karzinogenese

Es können vier pathologisch verschiedene Arten des Endometriumkarzinoms unterschieden werden:

Primär wurden die Endometriumkarzinome entsprechend ihrer Genese und Prognose in zwei unterschiedliche Typen (Typ-1- und Typ-2-Endometriumkarzinome) unterteilt (2). Unter den **Typ 1-Endometriumkarzinomen** ist das endometroide Karzinom die häufigste Form, welche sich aus der atypischen adenomatösen Hyperplasie entwickelt und mit erhöhten Östrogenspiegeln assoziiert ist (2,3,4). Prädisponierend wirken alle mit einem erhöhten Östrogenspiegel einhergehende Zustände. Die Diagnose wird meist perimenopausal gestellt. Karzinome des Typ 1 sind meist gut differenziert (G1, G2), die Progesteronrezeptoren sind im größten Teil der Fälle vorhanden, und sie haben eine günstige Prognose (2,27). Diese Endometriumkarzinome gehen häufig mit ras-Onkogenen, PTEN-Tumorsuppressorgen-Mutationen und Mikrosatelliteninstabilität einher (28,29).

In der Gruppe der **Typ 2-Endometriumkarzinome** finden sich meist klarzellige, serös-papilläre oder anaplastische Karzinome (2). Sie sind nicht östrogen-assoziiert,

entstehen de novo ohne die Vorstufen der Hyperplasie aus atrophischem Endometrium (2), besitzen häufig p53-Mutationen und eine Her2/neu-Expression (27) und haben eine ungünstige Prognose. Die Diagnose wird meist in der späten Postmenopause oder im Senium gestellt (2,30). Diese Karzinome sind meist entdifferenziert (G3), zeigen häufig eine tiefe Myometriuminfiltration und eine frühe Metastasierung mit einer Neigung zu Lymphknotenmetastasen. Östrogen- und Progesteronrezeptoren sind oftmals nicht nachweisbar (2,31).

In jüngster Zeit wird zusätzlich noch zwischen zwei weiteren Typen des Endometriumkarzinoms (Typ-3- und Typ-4-Endometriumkarzinome) unterschieden (32). Die **Typ-3 Endometriumkarzinome** stellen eine Gruppe von Karzinomen dar, welche in atrophischem Endometrium entstehen, jedoch zur Gruppe der endometrioiden Karzinome gehören und wie die Typ-2 Karzinome östrogen-unabhängig entstehen. Die Typ-3 Endometriumkarzinome haben eine intermediäre Prognose, welche etwa zwischen der des Typ-1 und des Typ-2 liegt (32). Die **Typ-4 Endometriumkarzinome** stellen Karzinome dar, welche vor dem 45. Lebensjahr auftreten, jedoch insgesamt eine gute Prognose haben (32). Frauen, die an einem Typ-4 Endometriumkarzinom erkranken, leiden meist unter dem hereditären nicht-polypösen Kolonkarzinomsyndrom (HNPCC-Syndrom), einer hereditären Tumordisposition. Innerhalb dieses Syndroms ist das Endometriumkarzinom das zweithäufigste Karzinom nach dem Kolonkarzinom (33,34). Frauen mit dieser Erkrankung haben ein Lebenszeitrisiko von 43 % ein Endometriumkarzinom zu entwickeln (35). Besonders Frauen unter 40 Jahren, die an einem Endometriumkarzinom erkranken, weisen oftmals Gendefekte wie eine Mikrosatelliteninstabilität oder das HNPCC-Syndrom auf (16).

1.1.4 Metastasierung

Die lymphogene Ausbreitung des Endometriumkarzinoms erfolgt über die pelvinen, inguinalen und paraaortalen Lymphknoten. Die pelvinen Lymphknoten sind gegenüber den paraaortalen etwa doppelt so häufig betroffen. Hirahatake et al (36) zeigten in ihrer Studie eine signifikante Korrelation des Befalls der pelvinen mit dem Befall der paraaortalen Lymphknoten auf. Hierbei vermuten die Autoren, dass die paraaortale Metastasierung in vielen Fällen infolge einer pelvinen Metastasierung auftritt. Eine paraaortale Metastasierung bei tumorfreien pelvinen Lymphknoten ist selten (1,3-2%) (36). Die Streuungstendenz hängt von dem histologischen Tumortyp,

darunter insbesondere die serös-papillären und klarzelligen Karzinome, dem histologischen Differenzierungsgrad des Tumors, der myometranen Invasionstiefe und der Beteiligung von Zervix oder Adnexen ab (2,3,33,36,37). Die hämatogene Metastasierung ist selten und betrifft vornehmlich Lunge, Skelettsystem, Gehirn, Niere, Haut und Leber.

1.1.5 Symptomatik

Die klassischen Symptome des Endometriumkarzinoms sind postmenopausale Blutungen (durch Tumorzerfall) oder das Auftreten eines vorher nicht bekannten dunklen, blutigen oder fötiden Fluors. Diese Symptome treten meist relativ früh auf. So kann bei der Mehrzahl der Patientinnen (bis zu 75%) mit einem Endometriumkarzinom die Diagnose im FIGO Stadium I (Einteilung der FIGO- und TNM- Stadien siehe Kapitel 6.1) gestellt werden. Bei prämenopausalen Frauen zeigen sich die Symptome als Zwischenblutungen, prä- oder postmenstruellen Schmierblutungen, ungewohnt starken Menstruationen, verlängerten Menstruationen oder zu häufigen, unregelmäßigen Menstruationen.

1.1.6 Diagnose

Führendes Symptom des Endometriumkarzinoms ist die Blutung. Frauen mit einer postmenopausalen Blutung haben in 3,2-9,5% der Fälle ein Endometriumkarzinom (33). Asymptomatische Frauen nur in 0,13% der Fälle (38). Zur weiteren Abklärung einer postmenopausalen Blutung kann primär eine transvaginale Sonographie durchgeführt werden, mittels welcher die Endometriumdicke, die Lokalisation endometrialer Pathologien, die Ausbreitung und, wenn auch mit Vorbehalt, die Myometriuminfiltrationstiefe bestimmt werden kann. Bei asymptomatischen Patientinnen in der Postmenopause besitzt die transvaginale Sonographie bezüglich der Diagnose endometrialer Pathologien eine hohe Sensitivität bei unbefriedigender Spezifität. Keine valide Screeningmethode stellt der transvaginale Ultraschall bei asymptomatischen Frauen in der Prä- und Perimenopause dar (39).

Bei begründetem Verdacht sollte vor der fraktionierten Abrasio eine Hysteroskopie erfolgen. Sie erlaubt das Endometriumkarzinom besser zu lokalisieren, gezielt Biopsien zu entnehmen und hilft zwischen FIGO-Stadium I und II, also dem Vorhandensein eines Zervixbefalls, zu unterscheiden (33). Die wichtigste Untersuchung ist die fraktionierte Abrasio, mit der neben der histologischen

Tumordiagnose, das Tumorigradung und der Befall endozervikaler Drüsen bzw. die Infiltration des endozervikalen Stromas diagnostiziert werden können.

1.1.7 Therapie

1.1.7.1 Operative Therapie

Die Therapiemethode der Wahl der Endometriumkarzinome in den Stadien I-III ist die operative Therapie (3,33). In den Stadien IIIb und IV ist die alleinige primäre Operation meist nicht mehr kurativ. Im FIGO Stadium Ia und Ib G1 (zur Einteilung des Gradings siehe im Anhang Kapitel 6.2) wird die abdominelle Hysterektomie mit beidseitiger Adnektomie durchgeführt. Eine zusätzliche pelvine und gegebenenfalls eine paraaortale Lymphonodektomie kann im FIGO Stadium Ib G2, G3 erfolgen (33). Indikationen zur pelvinen Lymphonodektomie stellen insbesondere die Stadien Ic-IIIb, mäßig und schlecht differenzierte Karzinome (G2 und G3), klarzellige und serös-papilläre sowie Adenokarzinome mit plattenepithelialer Differenzierung und maligne epithelial-mesenchymale Tumoren (maligne Müller-Mischtumoren) dar (3). Eine paraaortale Lymphonodektomie sollte bei Befall der pelvinen Lymphknoten (intraoperative Schnellschnittuntersuchung) sowie bei klinischem Verdacht erfolgen. Im FIGO Stadium IIa, IIb, IIIa sollte die abdominelle Hysterektomie (ggf. radikale Hysterektomie) mit Adnektomie beidseits, die pelvine und falls erforderlich die paraaortale Lymphonodektomie und im Stadium IIIa zusätzlich die Omentektomie erfolgen. Im Stadium IIIb entspricht die chirurgische Therapie der des Stadiums IIIa mit zusätzlicher partieller oder kompletter Kolektomie. Im Stadium IVa und IVb ist eine individuelle Indikationsstellung erforderlich. Der kombinierte Einsatz von Operation und adjuvanten Therapiemöglichkeiten kann im Stadium IV erwogen werden (3,33).

1.1.7.2 Radioonkologische Therapie

Therapieoptionen der Therapie stellen die intrauterine Brachytherapie und die perkutane Bestrahlung bzw. die Kombination aus beiden Bestrahlungsmodalitäten dar. Diese können im Rahmen einer primären Strahlentherapie oder einer adjuvanten postoperativen Strahlentherapie erfolgen. Die primäre Strahlentherapie bedarf einer strengen Indikationsstellung und sollte nur angewendet werden, wenn ein chirurgisches Vorgehen z.B. bei inoperablen Tumoren oder aufgrund eines

erhöhten pulmonalen und/oder kardialen Risikos nicht möglich ist oder von der Patientin abgelehnt wird. Diese primäre radioonkologische Therapie besteht in den Stadien I und II in einer Kombination der intrauterinen Brachytherapie und der perkutanen Radiatio. Eine alleinige Brachytherapie sollte nur bei schweren Zweiterkrankungen zur Anwendung kommen. Im Stadium IVa ist eine primäre perkutane Bestrahlung des kleinen Beckens zu empfehlen (3,33).

Die adjuvante Strahlentherapie hat das Ziel der Senkung der lokoregionären Rezidivrate sowie der Erhöhung der Überlebensrate durch eine Optimierung der operativen Therapie durch eine Eliminierung von Mikrometastasen insbesondere bei Endometriumkarzinomen mit einem hohen Rezidivrisiko. Der Erfolg ist jedoch abhängig von der Strahlensensibilität der Endometriumkarzinome, von dem Ausmaß der lokoregionären Mikrometastasierung, von verschiedenen tumorspezifischen Faktoren sowie von dem Umfang der vorausgegangenen operativen Therapie (3). Im Rahmen der adjuvanten Strahlentherapie kommen sowohl die perkutane Strahlentherapie (40-60 Gy) als auch die intrauterine Brachytherapie in Kombination oder einzeln zur Anwendung. In den Stadien Ia und Ib, in welchen primär keine postoperative Radiatio notwendig ist, sollte nur bei Vorliegen von Risikofaktoren eine intrauterine Brachytherapie durchgeführt werden. Eine perkutane Radiatio ist in diesen Stadien nicht indiziert. In den Stadien Ic- IIIb soll eine intrauterine Brachytherapie und in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation, dem Ausmaß des Lymphknotenbefalls, bei fehlender oder inkompletter Lymphonodektomie sowie bei Karzinomen mit hohem Rezidivrisiko nach individueller Indikationsstellung eine perkutanen Radiatio erfolgen. Im Stadium IV ist eine individuelle Indikationsstellung erforderlich (3,33).

1.1.7.3 Chemotherapie und Hormontherapie

Die Chemotherapie und die Hormontherapie können palliative Therapieoptionen für Patientinnen mit fortgeschrittenen, inoperablen, metastasierenden oder rezidivierenden Endometriumkarzinomen als auch in der adjuvanten Situation bei Hochrisikopatientinnen sein. In der adjuvanten Situation zeigen weder die Hormontherapie noch die Chemotherapie einen Benefit. In diesen Fällen ist daher insbesondere bei Hochrisikopatientinnen eine individuelle Indikationsstellung erforderlich (33).

Zur Hormontherapie des fortgeschrittenen, metastasierenden, inoperablen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms können neben Gestagenen, Antiöstrogenen, Aromatasehemmern auch GnRH-Analoga zur Anwendung kommen (40). Das Ansprechen der Tumoren auf die Hormontherapie ist von dem jeweiligen Rezeptorstatus abhängig. Eine Therapieoption im Rahmen der Chemotherapie beim fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom ist eine Kombination aus Doxorubicin und Cisplatin (33). Es werden dabei Ansprechraten von 47-60 % und eine Remissionsdauer von 9-12 Monaten erzielt. Auch die Therapie mit einer Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin zeigte in einer Phase II Studie Ansprechraten von 50-78% (41).

1.1.8 Prognose

Etablierte Prognosefaktoren des Endometriumkarzinoms sind der Progesteronrezeptorgehalt, der Östrogenrezeptorgehalt, das histologische Tumorgrading, der histologische Tumortyp, der Einbruch des Tumors in Lymph- und/oder Blutgefäße, die myometrane Invasionstiefe des Tumors, das Lebensalter zum Diagnosezeitpunkt und das Tumorstadium.

Das Tumorstadium ist der relevanteste und gesicherteste Prognosefaktor. Mit zunehmendem FIGO-Stadium fällt die 5-Jahresüberlebensrate der endometroiden Adenokarzinome deutlich von 82-90% im Stadium I, 50-60% im Stadium II, 15-25% im Stadium III und im Stadium IV <5% herab (32, 42). Ebenso kommt es mit zunehmender Entdifferenzierung zu einer Abnahme des rezidivfreien Überlebens. Endometriumkarzinome mit dem Tumorgrading G1 besaßen in einer Studie von Lurain et al (43) ein 5-Jahres rezidivfreies Überleben von 92%, G2-Tumoren von 86% und mit G3-Tumoren von 64%.

Die Invasionstiefe ist ein weiterer wichtiger Prognosefaktor des Endometriumkarzinom. Je tiefer die Invasion in das Myometrium, desto ungünstiger ist die Prognose. Mit zunehmender Invasionstiefe erhöht sich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lymphknotenmetastasen. In diesem Zusammenhang scheint auch die Entfernung der Tumorfront von der Serosa eine Bedeutung zu haben. In einer Studie von Grulich et al (44) sank die 5-Jahres Überlebensrate von 94,3% bei einer Invasion des Tumors in weniger als der Hälfte der myometranen Wanddicke, auf 90,1 % bei einer Invasion von mehr als der Hälfte der myometranen Wanddicke und auf 51,0% bei Angrenzung des Tumors an die Serosa. Zudem zeigte sich auch

das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen als ein gewichtiger Prognosefaktor. Die 5-Jahresüberlebensrate von Patientinnen mit Lymphknotenbefall liegt mit 28,6% deutlich unter der 5-Jahresüberlebensrate für Patientinnen ohne nachweisbaren Lymphknotenbefall (93.0%) (44).

Unter den histologischen Tumortypen haben besonders die serös-papillären, die adenosquamösen und die klarzelligen Karzinome eine primär schlechtere Prognose (42,45). So beträgt die 5-Jahresüberlebensrate des Adenokarzinoms insgesamt 77,1% (46), des sekretorischen Karzinoms und des Adenokankroids 87% (47), des adenosquamösen Karzinoms 47% (47), des klarzelligen Karzinoms bei schwarzhäutigen Frauen 12,5% und bei weißen Frauen 39,1% und beim papillären Karzinom beträgt die 5-Jahres Überlebensrate im Stadium I und II 45% und im Stadium III und IV 11% (48).

Auch das Lebensalter bei Diagnosestellung scheint im Hinblick auf die Rezidivwahrscheinlichkeit und die Prognose des Endometriumkarzinoms eine Rolle zu spielen (30,46,48). Neben der Zunahme der Rezidivwahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter konnte auch ein Abfall der 5-Jahres Überlebensrate von 86% unter den Patientinnen in einem Alter von 50-75 auf 68% für Patientinnen über 75 Jahre gezeigt werden (43).

Weiterhin ist auch der Hormonrezeptorstatus von Bedeutung. Der Nachweis des Östrogen- und Progesteronrezeptors zeigt, dass ein funktionell intaktes Rezeptor- und Aktivierungssystem vorliegt, denn der Progesteronrezeptor wird als Produkt des aktivierten Östrogenrezeptors gebildet. Zusätzlich liegt bei einem hohen Rezeptorstatus eine höhere Ansprechwahrscheinlichkeit des Endometriumkarzinoms auf eine endokrine Therapie vor. Insgesamt gesehen haben Östrogen- und Progesteronrezeptor-positive Tumoren daher eine günstigere Prognose als Rezeptor-negative Tumoren. Eine ausführliche Darstellung des Progesteron- und Östrogenrezeptors sowie der anderen genannten Prognoseparameter findet sich unter Einbeziehung der Ergebnisse dieser Untersuchung in Kapitel 5.

1.2 Cadherin 11

1.2.1 Zelladhäsionsmoleküle

Zelladhäsionsmoleküle (CAM) vermitteln die Adhäsion zwischen benachbarten Zellen beziehungsweise zwischen den Zellen und der umgebenden extrazellulären Matrix. Man kann die Rezeptoren der Adhäsionsmoleküle in vier große Gen-Familien unterteilen:

- die Cadherin- Superfamilie,
- die Immunglobulin-Superfamilie,
- die Integrin- Superfamilie und
- die Selectin-Superfamilie (49,50).

1.2.2 Cadherine

Cadherine sind transmembrane Glykoproteine mit einem Molekulargewicht von ungefähr 120 kDa, welche die Kalzium-abhängige Zell-Zell-Adhäsion mediiieren. Sie sind vor allem im Bereich der Zonulae adherentes zu finden. Eine extrazelluläre, eine transmembranöse und eine intrazelluläre Domäne kann unterschieden werden. Die Zelladhäsion der Cadherine über die extrazelluläre Domäne ist spezifisch und homotypisch (= Verbindung zwischen Zellen, welche die gleichen Cadherine exprimieren) (50). Die extrazelluläre Domäne der Cadherine ist auch bei nicht funktionsfähiger intrazellulärer Domäne oder nicht funktionsfähigen zytoplasmatischen Bestandteilen zur Zellbindung fähig (50,51). Jedoch ist die alleinige Verbindung zweier Zellen über die extrazelluläre Domäne zu schwach, so dass es einer Assoziation der Cadherine mit der intrazellulären Domäne und dem Zytoskelett bedarf, durch welche die Zellbindung verstärkt wird (50). Durch die zytoplasmatische Domäne werden die Cadherine über die Catenine, α -Catenin, β -Catenin und γ -Catenin bzw. Plaktoglobin mit dem Zytoskelett verbunden. α -Catenin interagiert mit β - bzw. γ -Catenin/ Plaktoglobin und verbindet den Cadherin-Catenin-Komplex mit dem Zytoskelett (50,52). Die Catenine verbinden die Cadherine mit integralen Membranproteinen wie der Na/Ka-ATPase und nehmen so an der intrazellulären Signaltransduktion teil (50,52).

1.2.3 Regulation der Cadherine

In der Umgebung der Zonulae adherentes sind Signaltransduktionsmoleküle wie Rezeptortyrosinkinasen, Rezeptoren von Wachstumshormonen (EGF (epidermal growth factor), HGF (hepatocyte growth factor) und FGF (fibroblast growth factor)) und die Genprodukte von drei Angehörigen der src-Protoonkogen-Familie src, yes und lyn (50,53,54,55) lokalisiert, welche durch eine Phosphorylierung der Cadherine und Catenine (insbesondere von β -Catenin) deren Funktion regulieren. Durch eine Phosphorylierung der Cadherine und Catenine durch diese Tyrosinkinasen kann es zu einer Verminderung der Zell-Zell-Adhäsion kommen (53).

Die spatiotemporale Expression der verschiedenen Cadherine spielt eine wichtige Rolle in der Morphogenese, Organogenese, der Embryonalentwicklung, der Erhaltung der Gewebsstrukturen, der Kontrolle der Zellpolarität und der Invasion von Tumorzellen (55,56,57).

1.2.4 Unterteilung der Cadherine

Die Cadherine können aufgrund ihrer Aminosäuresequenz und verschiedenen strukturellen Merkmalen in fünf Gruppen unterteilt werden:

- die „klassischen“ Cadherine des Typ 1
E-Cadherin (epithelial), P-Cadherin (placental), N-Cadherin (neural),
R-Cadherin (retinal), M-Cadherin (muskulär) und L-CAM (Leber-CAM).
- Die „klassischen“ Cadherine des Typ 2
Cadherin 5-,6-,7-,8-,9-,10-,11-,und 12
- Protocadherine
- Desmosomale Cadherine
- Andere.

Auf Grund struktureller Unterschiede in der extrazellulären Domäne unterteilt man die „klassischen“ Cadherine in einen Typ 1 und einen Typ 2. Die klassischen Cadherine des Typ 1 besitzen ähnliche extrazelluläre Domänen für die homophile Bindungsart, wobei die N-terminale Region dieser Cadherine für die spezifische Bindung verantwortlich ist (50). Die Typ 2 Cadherine, welche ebenso wie Typ 1 Cadherine zur homotypischen Adhäsion fähig sind, unterscheiden sich von den Typ 1 Cadherinen durch das Fehlen eines Zell-Adhäsion-Sequenz-Motivs (HAV-Motiv) in der N-terminalen Region der Typ 1 Cadherine (51,55).

1.2.5 Cadherin 11

Cadherin 11 gehört zu den klassischen Cadherinen des Typ 2. Es wurde erstmals im menschlichen Gehirn nachgewiesen (58). Eine weitere Bezeichnung für Cadherin 11 ist Osteoblasten-Cadherin (OB-Cadherin), welches erstmals in osteoblastischen Zellen der Maus nachgewiesen wurde. Das OB-Cadherin der Maus und das Cadherin 11 des Menschen sind weitgehend identisch (49,59). Die intrazelluläre Domäne ist mit β -Catenin, diese wiederum mit α -Catenin und dem Zytoskelett assoziiert. Die intrazelluläre Domäne des Cadherin 11 zeigt eine homophile Kalzium-abhängige Adhäsion (60).

1.2.5.1 Cadherin 11 Expression während der Embryonalentwicklung

Während der Embryonalentwicklung ist die Cadherin 11 Expression auf mesenchymales Gewebe beschränkt. Untersuchungen von Hoffmann und Balling (61) in den verschiedenen Entwicklungsstufen der Maus zeigen, dass Cadherin 11 erstmals am 7 Tag p.c. mit Einsetzen der Gastrulation ausschließlich im Mesoderm exprimiert wird. Im Laufe der Entwicklung wird Cadherin 11 im unsegmentierten peraxialen Mesoderm, in den Somiten, im Sklerotom und im Dermatome, nicht jedoch im Myotome exprimiert. Mit beginnender Ausdifferenzierung verlieren die Zellen Cadherin 11. Daneben kann Cadherin 11 in der fetalen und adulten Lunge, im meso- und metanephrischen Mesoderm der embryonalen Niere, in der Wachstumszone des Mesenchyms der sich entwickelnden Knospen der Gliedmaßen (62), in den Gonaden, im Intestinum, im Perikard, im Ovar der neonaten Maus (63), im Pankreas und in der glatten Muskulatur des Menschen (60), in fetalen Osteoblasten, in immigrierenden Osteozyten, in Myoblasten während ihrer Differenzierung sowie im embryonalen und adulten zentralen und peripheren Nervensystem nachgewiesen werden (59,64,65,66).

1.2.5.2 Expression von Cadherin 11 im Endometrium und der Placenta

Cadherin 11 wird interessanterweise auch in einigen epithelialen Zellen wie den Zellen des menschlichen Endometriums und der Plazenta exprimiert. In den endometrialen Drüsenzellen kann Cadherin 11 in gleicher Weise wie E-Cadherin und P-Cadherin während des gesamten Menstruationszyklusses mit konstanter Expressionsintensität nachgewiesen werden (67). Ausschließlich in der späten

Lutealphase mit Beginn der Dezidualisation und in besonderem Maße in der Dezidua der frühen Schwangerschaft findet man eine Cadherin 11 Expression in den endometrialen Stromazellen, mit einer Anhäufung in der Umgebung der Spiralarterien (56,67,68). Diese Untersuchungen deuten darauf hin, dass Cadherin 11 eine besondere Rolle in der Bildung und Organisation der Dezidua zukommt. Im Gegensatz dazu wird weder eine Expression von E-Cadherin noch von P-Cadherin in den Stromazellen des Endometriums gefunden (67). Wie Cadherin 11 in den Stromazellen des Endometriums durch die Steroidhormone reguliert wird zeigen drei Studien von Chen et al (56,69,70). So führte Progesteron allein oder in der Kombination mit 17- β Estradiol zu einer Steigerung der Cadherin 11 mRNA-Expression in den Stromazellen des Endometriums (56). 17- β Estradiol allein konnte keine Steigerung der Expression bewirken, führte jedoch in Kombination mit Progesteron zu einer zusätzlichen Steigerung der Cadherin 11 Expression. Es zeigt sich auch, dass der Progesteron-abhängige Anstieg von Cadherin 11 auf die Anwesenheit von Östrogenen angewiesen ist (70). Wie oben schon erwähnt exprimieren die endometrialen Drüsenzellen Cadherin 11 in gleicher Stärke während des gesamten Menstruationszyklusses. So lässt sich keine Zunahme der Cadherin 11 Expression in der von Progesteron dominierten Sekretionsphase und auch keine Abnahme in der von Östrogen dominierten Follikelphase erkennen (67). Dies lässt vermuten, dass die Cadherin 11 Expression neben den Steroidhormonen noch durch andere Faktoren reguliert wird.

Auch in den epithelialen Zellen der menschlichen Plazenta wird Cadherin 11 spatiotemporal exprimiert (68). Sowohl im Synzytiotrophoblasten als auch im extravillösen Zytotrophoblasten, jedoch nicht im villösen Zytotrophoblasten, konnte Cadherin 11 nachgewiesen werden (68). Hierbei kommt es bei der terminalen Differenzierung des Trophoblasten zu einem Switch der Expression von E-Cadherin zu der Expression von Cadherin 11. Cadherin 11 scheint die Interaktionen zwischen Trophoblast und Dezidua sowie Trophoblast und Trophoblast auf eine homophile Art und Weise zu vermitteln und eine Schlüsselrolle in der terminalen Differenzierung und Fusion des Zytotrophoblasten und in der Steuerung der Invasion des Trophoblasten zu spielen (68, 71).

1.2.5.3 Expression von Cadherin 11 in verschiedenen Tumoren

Die maligne Transformation geht oftmals mit einer Änderung in der Organisation des Zytoskeletts, einer Verminderung der interzellulären Adhäsion oder einer fehlerhaften, durch die Adhäsion vermittelten Signalkette einher (54). Im Vergleich zwischen Tumoren mit höherer und niedrigerer Aktivität zur Invasion und Metastasierung sind deutliche Unterschiede in der Expressionsstärke sowie dem Vorkommen der verschiedenen Typen der Cadherine und Catenine nachgewiesen (50). Durch die regulierte Expression sowohl der Cadherine/Catenine als auch von Mitgliedern der Integrin- und Immunglobulin-Superfamilie wird die Invasion der Zellen vorangetrieben. Die Interaktion dieser invasiven Zellen mit dem umgebenden Stroma und der Matrix wird begünstigt und sie trägt zur Entstehung und Etablierung eines invasiven und/oder metastatischen Phänotyps bei. Dies ist wiederum oftmals mit einem Wechsel des epithelialen in einen mesenchymalen Phänotyp verbunden. Da Cadherin 11 insbesondere während der Entwicklung ein Marker für mesenchymales Gewebe ist, gehen viele Autoren davon aus, dass die Neuexpression von Cadherin 11 in verschiedenen epithelialen Tumoren mit einer Änderung des epithelialen in einen mesenchymalen Phänotyp verbunden ist.

Im Rahmen verschiedener Studien war es möglich in unterschiedlichen Tumoren eine Neuexpression bzw. eine Änderung der Expression von Cadherin 11 gegenüber dem Normalgewebe sowie auch die Expression verschiedener Isoformen von Cadherin 11 aufzuzeigen. Takeshi et al (59) fanden im Osteosarkom 3 Isoformen von Cadherin 11: eine intakte Form (diese hat eine 50% Aminosäuresequenz-übereinstimmung mit N-Cadherin), eine variante Form, welche durch ein alternatives Splicing entsteht und eine vollständig andere zytoplasmatische Domäne enthält als die intakte Form und nicht zur homophilen Adhäsion fähig ist und als Drittes die sekretorische Form, welche durch Proteolyse aus der intakten Form entsteht. Die Autoren vermuteten, dass diese beiden Formen des Cadherin 11 eine wichtige Rolle in der Verminderung der Zell-Zell-Adhäsion und somit der Bildung von Metastasen spielen. In gleicher Weise konnte beim Mammakarzinom (72) die Neuexpression sowohl der intakten als auch der varianten Isoform von Cadherin 11 ausschließlich bei schlecht differenzierten und invasiven Tumoren gefunden werden. Ausschließlich Tumorzellen, welche keine Expression von E-Cadherin mehr aufwiesen, exprimierten Cadherin 11. Diese Studie von Pishvain et al (72) war auch der Anlass ein invasiv duktales Mammakarzinom als Positivkontrolle für die immunhistochemische Färbung

mit Cadherin 11 zu benutzen. Und auch in der eigenen Untersuchung zeigte das invasiv duktales Mammakarzinom eine sehr starke Cadherin 11 Expression. Pishvain (72) vermutete in gleicher Weise wie Takeshi (59), dass durch die variante Form des Cadherin 11, welche vor allem mit invasiven Tumoren assoziiert war, die Zelladhäsion vermindert wird. Eine Neuexpression von Cadherin 11 konnte daneben im alveolären und embryonalen Rhabdomyosarkom, in Siegelringkarzinomen des Magens, in Nierenzellkarzinomen und in Prostatakarzinomen nachgewiesen werden (60,64,73,74). Im Gegensatz zu vorangehenden Studien fanden Zhou et al (75) eine Herabregulation von Cadherin 11 in Astrozytomzellen.

Ob es auch in Endometriumkarzinomen zu einer Änderung der Expression von Cadherin 11 kommt und die Expression von Cadherin 11 mit anderen immunhistochemischen und kliniko-pathologischen Parametern korreliert, soll in dieser Arbeit untersucht werden.

1.3 Die Östrogen- und Progesteronrezeptoren

1.3.1 Allgemein

Die Steroidhormonrezeptoren sind intrazelluläre nukleäre Rezeptoren. Diese Hormonrezeptoren haben besondere Charakteristika: die Bindung des Hormons an den Rezeptor ist spezifisch. Sie besitzen eine niedrige Anzahl an Bindungsstellen mit einer hohen Affinität, jedoch niedriger Kapazität. Die Bindung des Hormons an den Rezeptor löst eine biologische Reaktion aus (76). Die Steroidhormonrezeptoren sind primär im Zellkern lokalisiert. Die Steroidhormonrezeptoren können durch biochemische Methoden wie das Dextran-Charcoal Coated Assay (DCC) oder das Enzyme Immuno Assay (EIA) sowie durch die Immunhistochemie nachgewiesen werden (76). Zwischen der biochemischen Methode und der Immunhistochemie besteht eine signifikante Korrelation (77,78,79).

1.3.2 Der zelluläre Wirkmechanismus der Östrogen- und Progesteronrezeptoren

Das Steroidhormon diffundiert durch die Zellmembran und das Zytoplasma in den Zellkern. Im Zellkern bindet es an seinen Rezeptor. Dieser Hormon-Rezeptor-Komplex transloziert in den Zellkern und bindet dort an die Promoterregion verschiedener Zielgene. Es kommt zu einer Modulation der Transkription und einer

veränderten Produktion verschiedener Proteine. Durch so genannte „Hitze-Schock-Proteine“ sind die Rezeptoren inaktiviert, solange sie nicht durch Östrogene oder Gestagene besetzt sind. Steroidhormone verändern primär das Muster der Genexpression und nicht die Aktivität eines bestimmten Enzyms oder Membrantransporters. Daher tritt die volle Wirkung der Steroidhormone erst innerhalb von Stunden ein (80).

1.3.3 Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Endometrium

Neben dem normalen Endometrium sind sowohl die Endometriumhyperplasien als auch die Mehrzahl der Endometriumkarzinome hormonabhängig. So sind die Progesteron- und Östrogenrezeptoren sowohl im normalen prämenopausalen Endometrium, in welchem sie den zyklischen Veränderungen des Menstruationszyklusses unterworfen sind, als auch im atrophischen postmenopausalen Endometrium, in den endometrialen Hyperplasien und in den Endometriumkarzinomen in vielen Fällen nachweisbar (76,81,82,83). Im Gegensatz zur eher homogenen Verteilung der Steroidhormonrezeptoren in normalem Endometrium, endometrialen Stroma und Myometrium zeigt sich in Endometriumkarzinomen eine eher heterogene Verteilung der Steroidhormonrezeptoren (82).

1.3.4 Der Östrogenrezeptor

Die Bindung des Östrogens an seinen Rezeptor bewirkt sowohl eine Neusynthese von Östrogenrezeptoren, als auch von Progesteronrezeptoren. Östrogen entfaltet seine Wirkung vor allem während der Proliferationsphase des Menstruationszyklusses. Es bewirkt eine Proliferation des Endometriums durch Stimulation der Mitoserate der Endometriumzellen. Zusätzlich kommt es zur Induktion von Genen, welche für die Zellproliferation verantwortlich sind, zur Interaktion mit anderen Transkriptionsfaktoren (z.B. Ap-1=“activating protein“), zum Wiedereintritt von ruhenden Zellen (G0) in den Zellzyklus (G1-S-Phase), zur Transformation von präkanzerösen Zellen in Krebszellen, zur Synthese von Wachstumsfaktoren (EGF, TGF β , IGF-1, FGF, CSF 1, NGF), zur Transformation/Stimulation von Protoonkogenen (c-myc, c-fos, c-jun, ras, c-erb, EGF-R), zur Bildung von freien Radikalen (z.B. durch Erhöhung des Monooxygenasenstoffwechsels), zur Inhibition der Apoptose von Karzinomzellen und zur Stimulation der Enzymsynthese (84).

Im Endometrium wird das Vorkommen von zwei Östrogenrezeptorisoformen beschrieben: der klassische Östrogenrezeptor α (ER α , 595 Aminosäuren, 65 kDa) und der 1996 erstmals in der Prostata und dem Ovar der Ratte nachgewiesene Östrogenrezeptor β (ER β , 530 Aminosäuren, ca. 60-63 kDa) (85). Der Östrogenrezeptor β zeigt starke Ähnlichkeiten mit dem Östrogenrezeptor α insbesondere in der DNA- (95%) und der Ligandenbindungsdomäne (55%), übernimmt jedoch teilweise andere Funktionen (85). Untersuchungen an Endometriumkarzinomen zeigten eine signifikante Korrelation der Ratio aus ER β /ER α mit der myometranen Invasionstiefe der Endometriumkarzinome, beruhend auf einer relativen Überexpression von ER β (86), sowie in einer weiteren Studie eine relative Überexpression von ER β insbesondere bei Lymphknoten-positiven Endometriumkarzinomen (87). Daher vermuten die Autoren, dass die Änderung des Verhältnisses von ER α und ER β , durch eine absolute oder relative Zunahme von ER β , durch Veränderungen in Hormonrezeptorkaskaden, mit einem erhöhten metastatischen Potential assoziiert ist. Im Gegensatz dazu gelang es Ali et al (88) nachzuweisen, dass ER α neben einem inhibierenden Einfluss auf das Tumorwachstum, einen hemmenden Einfluss auf Faktoren der Angiogenese wie z.B. VEGF und Integrine besitzt.

1.3.5 Der Progesteronrezeptor

Der Progesteronrezeptor ist für seine Neusynthese sowohl auf die Anwesenheit des Östrogens als auch auf einen funktionierenden Östrogenrezeptor angewiesen. Progesteron wirkt vor allem in der zweiten Zyklushälfte und führt zur sekretorischen Umwandlung des Endometriums. Dort kommt es zu einer zunehmenden Glykogeneinlagerung, zur Freisetzung spezieller Proteine und zur Bildung von Spiralarterien. Progesteron hemmt die proliferativen Effekte des Östrogens durch Reduktion der Östrogenrezeptoren, durch Förderung des Metabolismus des biologisch aktiven Östradiols in das schwach wirksame Östron bzw. Östronsulfat (durch Aktivierung von Enzymen), durch Interaktion mit anderen Transkriptionsfaktoren und durch Eingreifen in das System der Wachstumshormone, der Adhäsionsmoleküle, der Zytokine, der Leukotriene, der Proteasen und der Proteaseninhibitoren (84).

Auch der Progesteronrezeptor besitzt zwei Isoformen. Beiden Isoformen ist es möglich Progesteron zu binden. Form A besteht aus 933 Aminosäuren und hat ein

molekulares Gewicht von 94 kDa. Form B setzt sich aus Form A (933 Aminosäuren) plus zusätzlich 164 Aminosäuren am N-terminalen Ende zusammen. Man schreibt dem Progesteronrezeptor A (PRA) und dem Progesteronrezeptor B (PRB) verschiedene Funktionen zu: PRA hemmt PRB, die Rezeptoren der Glukokortikoide, Mineralkortikoide und Androgene sowie die Transkriptionsaktivität des Östrogenrezeptors. PRB hingegen ist ein effektiver Aktivator der Transkription (89). Der Verlust einer Isoform des Progesteronrezeptors (insbesondere des PRB) soll nach einer Studie von Arnett-Mansfield et al (90) ein frühes Geschehen in der endometrialen Tumorentstehung sein. Ausschließlich für PRB konnten Methylierungen des CpG Island (nicht transkribierte Sequenzabschnitte meist innerhalb von Promoterregionen mit einem hohen Anteil (>50%) des Basenpaares CG, welche etwa 1% des menschlichen Genoms ausmachen), was mit deren Inaktivierung einhergeht, nachgewiesen und Korrelationen insbesondere mit schlecht differenzierten Karzinomen aufgezeigt werden (90,91).

Beim Endometriumkarzinom wird dem Östrogenrezeptor und insbesondere dem Progesteronrezeptor eine prognostische Bedeutung zugewiesen. Welchem der beiden Faktoren jedoch ein höherer Stellenwert hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit und dem rezidivfreien Überleben zukommt wird jedoch in der Literatur kontrovers diskutiert (79,92,93,94).

Auch in dieser Arbeit soll die prognostische Bedeutung der Progesteron- und Östrogenrezeptoren sowie deren Korrelation mit anderen immunhistochemischen und kliniko-pathologischen Parametern untersucht werden.

1.4 Die Faktor VII aktivierende Protease (FSAP)

Die FSAP ist eine Serinprotease mit amidolytischer Aktivität (95), welche in Prothrombinkomplexkonzentraten und im menschlichen Plasma nachgewiesen werden konnte, und nicht durch rekombinantes Hirudin hemmbar war (96,97,98). Sie ist identisch mit der „Thrombin-ähnlichen“-Plasmaprotease bzw. dem Hyaluronbindenden Protein (PHBP) (96,99,100). Im menschlichen Plasma liegen einige Prozent der FSAP als Proenzym vor (96). Die FSAP ist ein Heterodimer, welche sich aus zwei 50kDa und 30kDa schweren Untereinheiten zusammensetzt (95). Durch „Autoaktivierung“ wird der Precursor, eine 70kDa schwere Einzelkette, in die aktive Zweikettenform, ein 50kDa schweres Fragment am N-terminalen Ende sowie in ein 30kDa schweres Fragment am C-terminalen Ende, welches die proteolytische

Aktivität besitzt, umgewandelt (95,100,101). Die Aminosäuresequenz der FSAP zeigt Homologien zu der des Hepatocyte growth factor activators (HGFA) (99,102). Die FSAP besteht im amino-terminalen Bereich aus drei Epidermal growth factor (EGF) Domänen gefolgt von einer „Kringel“-Domäne und einer Serinproteasendomäne (99). Diese Abfolge der Aminosäuresequenz ist bisher einzigartig unter den Proteasen. Einige Exons der Protease zeigen signifikante Ähnlichkeiten mit denen des Faktor XII Gens, des t-Pa- und des Urokinase- Gens. Das Gen dieser Serinprotease ist auf Chromosom 10q25-q26 lokalisiert (102). Ähnlichkeiten in der Domänenstruktur bestehen daneben auch mit dem urinary plasminogen activator (u-Pa) des menschlichen Plasmas (100). U-Pa, als einzige derzeit bekannte Protease, ist es möglich FSAP zu aktivieren (103). Neben Heparin und Kalzium steigern Magnesium, Mangan und Kupfer die Aktivität der Protease, wobei ein synergistischer Effekt von Heparin und Kalzium in der Steigerung der amidolytischen Aktivität der Protease nicht beobachtet werden konnte (95,96,103). Beschleunigend auf den Aktivierungsprozess wirken daneben die Phosphatidylethanolamine und Dextran-sulfate (100,104,105). Alle anderen Metallionen sowie Aprotinin und α 2-Antiplasmin bewirken eine Hemmung der Aktivität der FSAP (95). Im menschlichen Plasma stellt der C1-Inhibitor den stärksten Inhibitor der FSAP dar (100,104,105).

Der Faktor VII aktivierenden Protease kommt in der Hämostase sowohl eine Rolle in der Fibrinolyse- als auch im Gerinnungssystem zu. FSAP selbst bewirkt neben der sehr potenten konzentrations- und zeit-abhängigen Aktivierung von Faktor VII im menschlichen Plasma (prokoagulatorisch), eine Hemmung von Faktor VIII und Faktor V in vitro (96,104). Für die Aktivierung des Faktor VII ist hierbei die Beteiligung des Tissue Faktors, einem transmembranösen, zellständigem Rezeptor des Faktor VII, nicht erforderlich. Auf die Beteiligung der FSAP am extrinsischen Gerinnungssystem weisen in globalen Gerinnungstests, die durch FSAP verursachte Verkürzung der Rekalzifizierungs- und Thrombinzeit, bei gleich bleibender aPTT, hin (96). Darüber hinaus wird ein Eingriff in den extrinsischen Gerinnungsweg durch eine FVIII Bypassingaktivität der FSAP vermutet (96). FSAP aktiviert sc-t-PA (Einzellketten-Tissue-Type-Plasminogenaktivator) und scu-Pa (Einzellketten-Urokinase-Typ-Plasminogenaktivator) (97,104) und spaltet Fibrinogen und Fibronectin (100).

Choi-Miura et al (106) vermuten, dass die FSAP eine Rolle bei der Kaskade des Geweberemodelings nach sowohl chemischen (ClCH₄) als auch mechanischen (Leberteilresektion) Schädigungen der Leber spielt. Bei der chemisch und der

mechanisch induzierten Schädigung der Leber von Mäusen gab es eine nachweisliche Steigerung der FSAP mRNA. Hierbei stimuliert die FSAP wiederum die Urokinase, welche ihrerseits verschiedene Matrixmetalloproteinasen (MMPs) aktiviert. Diese MMPs führen durch einen Abbau der extrazellulären Matrix zur Regeneration der Leber.

Die FSAP wird in der Leber (sowie in der Niere der Maus) produziert (106) und zeigt ein ubiquitäres Vorkommen. Ein Nachweis der FSAP gelingt z.B. im Ösophagus, im Magen, im Intestinum, im Appendix, im Hoden, im Skelettmuskel, in der Leber, in der Gallenblase, in der Samenblase, in den Speicheldrüsen, in der Lunge, in der Prostata, in der Niere, in der Harnblase, in der Brustdrüse sowie im Endometrium (107). Neben Variationen im Expressionsmuster zeigten hierbei im Vergleich zu mesenchymalem Gewebe die epithelialen, endokrinen und neuroendokrinen Gewebe ein deutlich stärkeres Expressionsverhalten. Studien zur Expression der FSAP in tumorös verändertem Gewebe sind bis zu diesem Zeitpunkt (Medline-Anfrage 12/03) noch nicht veröffentlicht.

Für das Endometriumkarzinom sowie auch einer Vielzahl an anderen Tumorentitäten konnte eine Bedeutung der proteolytischen Enzyme wie der Urokinase, der Plasminogenaktivatoren, dem Tissue Faktor (zellständiger Rezeptor des F VII) sowie deren Inhibitoren (PAI-1, PAI-2, PAI-3, TFPI-2) im Rahmen der Tumorprogression und Metastasierung als auch in der Überlebensprognose gefunden werden (108,109, 110,101,112,113,114,115,116).

Ob auch die FSAP eine prognostische und differenzierende Bedeutung beim Endometriumkarzinom einnimmt soll in dieser Arbeit untersucht werden.

2 Fragestellung

Die tumorbiologischen Faktoren Cadherin 11, Progesteronrezeptor, Östrogenrezeptor und Faktor VII aktivierende Protease (FSAP, mAb 1189) wurden an 183 mit Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Präparaten von Endometriumkarzinomen hinsichtlich des immunhistochemischen Färbeverhaltens untersucht.

Die Ergebnisse wurden unter Hinzunahme der jeweiligen klinischen und in prognostischer Hinsicht relevanten histopathologischen Daten analysiert.

Hierbei interessierten folgende Fragestellungen:

1. Welche tumorbiologischen und immunhistochemischen Parameter tragen zu einem fortgeschrittenen Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Expression der verschiedenen Marker im Tumorgewebe, den histopathologischen Parametern und dem Ereignis Tumortod?
3. Bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen der Expression von Cadherin, der FSAP, des Östrogenrezeptors und Progesteronrezeptors und histopathologischen Parametern (histologischer Subtyp, Tumorgrading, myometrane Invasionstiefe, etc)?
4. Gibt es Abhängigkeiten zwischen der Expression der Marker und den für das Endometriumkarzinom bereits etablierten klassischen Prognosefaktoren (z.B. dem Tumorstadium)?
5. Bestehen Zusammenhänge zwischen der Expression der einzelnen Marker untereinander?
6. Besitzt die FSAP neben der funktionellen eine Diskriminierungskomponente, die sie zu einem möglichen Prognosefaktor beim Endometriumkarzinom werden lassen könnte?

3 Patientinnen, Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Untersuchungsmaterial

Das Kollektiv der vorliegenden Arbeit bilden Endometriumkarzinome von 183 Patientinnen des medizinischen Zentrums für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Klinikums der Justus-Liebig Universität Giessen (gf. Direktor: Prof. Dr. med. H.-R. Tinneberg), welche im Zeitraum von 1983-1998 dort diagnostiziert und behandelt wurden. Die Krankenakten wurden im Hinblick auf klinische Daten und klinische Prognoseparameter kritisch reevaluiert. In den Jahren 1986-1996 konnte auf eine Datenbank von K. Baufeld zurückgegriffen werden. Dort waren eine Vielzahl der klinischen Daten und Prognoseparameter bereits vermerkt. Die Datenbank von K. Baufeld war die Grundlage einer Studie zur Nachsorge des Endometriumkarzinoms (13). In diese Untersuchung wurden nur Patientinnen miteinbezogen, die hysterektomiert wurden, deren Endometriumkarzinom histologisch gesichert und der Originalhistologiebericht erhältlich war. Die pathologische Begutachtung erfolgte in der Frauenklinik (1983-1998) oder im Institut für Pathologie (1989-1998) des Klinikums der Justus-Liebig Universität Giessen (gf. Direktor: Prof. Dr. med. A. Schulz). Zusätzlich mussten die in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Präparate der Primäroperation vorhanden sein. Insgesamt 125 Tumorpräparate stammen aus der Frauenklinik und 58 aus dem pathologischen Institut. Die Akten und die pathologischen Berichte der Patientinnen wurden im Archiv der Frauenklinik herausgesucht und anhand der pathologischen Berichte die dazugehörigen H&E-Schnitte ermittelt. Anschließend wurden unter den Gewebeschnitten des Hysterektomiepräparats diejenigen ausgewählt, welche genügend Tumormaterial und die tiefste myometrane Invasion aufwiesen. Mit Ausnahme einer Patientin wurden alle Patientinnen primär operiert. Die Operation bestand meist in einer einfachen Hysterektomie unter Mitnahme beider Adnexe. Bei 58 Patientinnen wurde zusätzlich die Scheidenmanschette mit entfernt. In 20 Fällen wurde die Wertheim-Meigs-Operation durchgeführt. Bei 61 Patientinnen wurde zusätzlich eine Lymphonodektomie und bei sieben eine Netzresektion durchgeführt. Sieben Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie und 19 eine adjuvante Hormontherapie. Eine Patientin erhielt eine primäre Radiotherapie (Stad Ia) und wurde dann neun Jahre später aufgrund eines lokoregionären Rezidives

hysterektomiert. In den Stadien Ia und Ib wurden zur Sicherung des operativen Heilerfolgs viermal 10 Gy OD intravaginales High-Dose Afterloading appliziert. Ab dem Stadium Ic oder bei Vorliegen eines G3 Tumors oder anderen Risikofaktoren erfolgte eine perkutane Radiatio mit 46-50 Gy HD Beckengegenfeld (bzw. Pendelbestrahlung bei adipösen Patientinnen) mit 18 MV- Photonen und einmal 10 Gy OD intravaginales High-Dose Afterloading. Das Alter der Patientinnen reichte von 33-86 Jahren mit einem Median von 65 Jahren. Am häufigsten traten die Tumoren in einem Alter von 60-69 Jahren auf. Diese Altersangaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung.

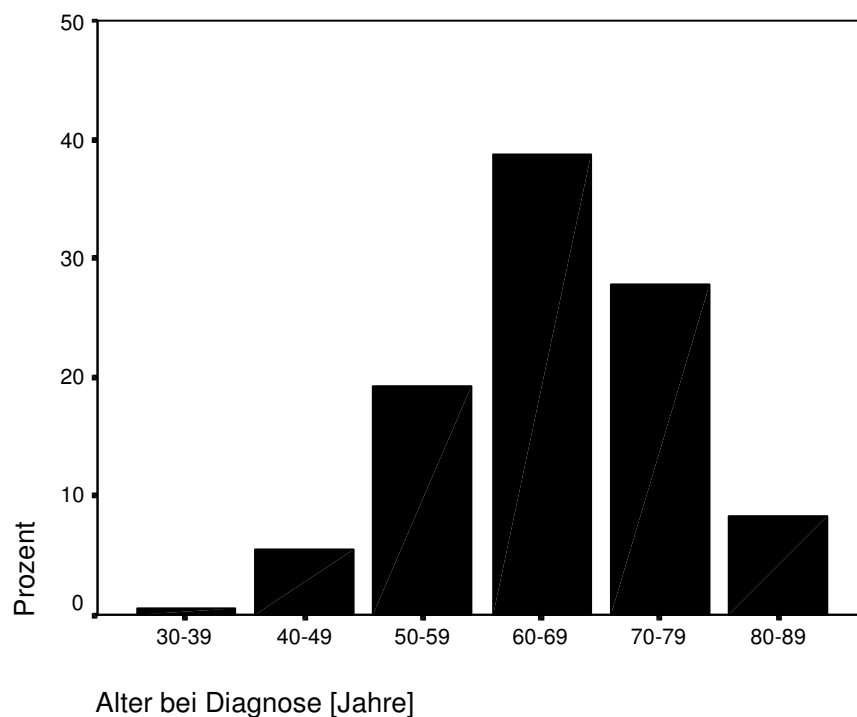


Abbildung 1: Lebensalter der Patientinnen bei Diagnosestellung (Jahre)

Unter den histologischen Tumortypen war das Adenokarzinom mit 103 Fällen (56,2%) am häufigsten. Danach folgen 27 (14,8%) adenosquamöse Karzinome, 19 (10,4%) serös-papilläre Karzinome, 13 (7,1%) Adenoakanthome, 6 (3,3%) anaplastische Karzinome, 6 (3,3%) klarzellige Karzinome, 4 (2,2%) sekretorische Adenokarzinome, 3 (1,6%) muzinöse Karzinome und 2 (1,1%) Karzinosarkome. Die Endometriumkarzinome wurden nach den unterschiedlichen histopathologischen Differenzierungsgraden der Tumoren (Grading) in G1-G3 eingeteilt. Die größte Gruppe umfasste 98 Fälle (53,6%) mit dem Tumorgrading G2. 41 Fälle (22,4%) waren gut differenziert und konnten dem Tumorgrading G1 zugeordnet werden, 44

Fälle (24,0%) waren schlecht differenziert und wurden dem Tumorgrading G3 zugeordnet. Eine Lymphangiosis carcinomatosa war in 65 Fällen (36,1%) vorhanden. In 102 Fällen (55,7%) konnte keine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen werden und in 15 Fällen (8,2%) war sie nicht eindeutig beurteilbar. Eine Hämangiosis carcinomatosa konnte in sieben (3,8%) Endometriumkarzinomen identifiziert werden. Nicht nachweisbar war die Hämangiosis carcinomatosa in 161 (88,0%) Fällen und nicht eindeutig beurteilbar in 15 (8,2%) Fällen. Die Mehrzahl der Patientinnen mit insgesamt 127 Fällen (69,4%) befand sich im FIGO-Stadium I.

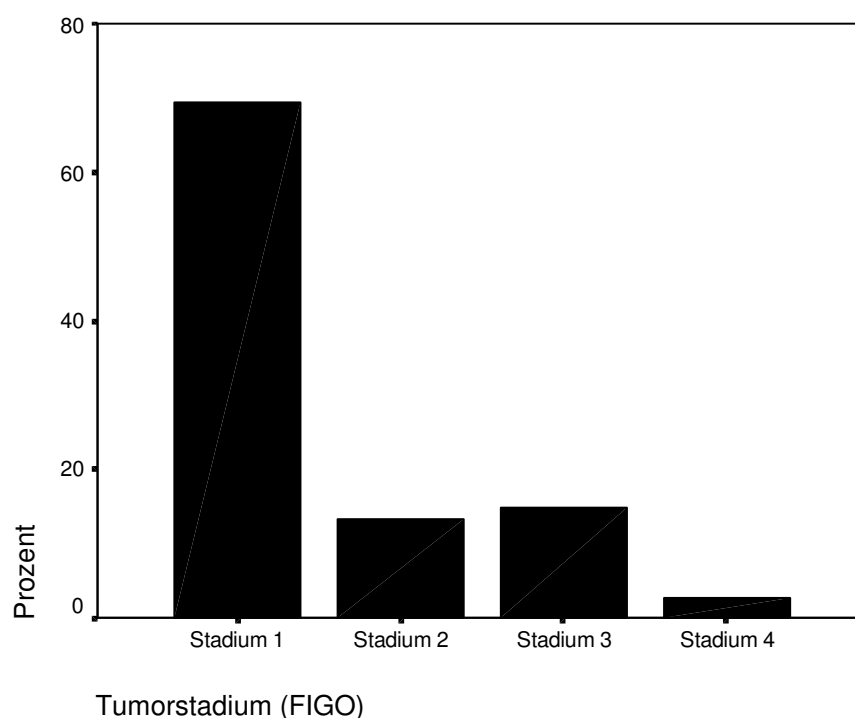


Abbildung 2: Verteilung der Tumorstadien (FIGO)

Insgesamt traten bei 26 der 183 Patientinnen Rezidive oder Metastasen auf. Darunter befanden sich unter anderem Ovarial-, Lungen-, Knochen-, Gehirn- und Lebermetastasen, sowie lokoregionäre Rezidive. Zweitumoren entwickelten insgesamt 27 Patientinnen. Mit 12 von 27 Zweitumoren war das Mammakarzinom das häufigste.

Der Mehrzahl der Patientinnen war adipös. Der BMI-Wert lag zwischen 16 und 47 mit einem Median von 26. An Diabetes mellitus waren 35 Patientinnen und an Hypertonus 59 Patientinnen erkrankt. Neun Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung (08/02) am Endometriumkarzinom verstorben, zehn waren

tumorunabhängig verstorben, drei verstarben an einem Zweitumor, und 113 der Patientinnen lebten noch; in 48 Fällen ließ sich die Todesursache nicht genau eruieren. In diesen Fällen wurde der Tod als nicht-tumorabhängig gewertet.

3.2 Verwendete Primärantikörper

1. Estrogen Rezeptor (Klon 1D5), Code- Nr. M7047, Firma DAKO, Ch-B: 039(201)+ (101), 1ml, Maus anti-Human, Aufbewahrung im Kühlschrank, Verdünnung 1:25
2. Progesteron Rezeptor (Klon PgR 636), Maus anti-Human, Code-Nr. M3569, Firma DAKO, Lot 0019a, Aufbewahrung im Kühlschrank, Verdünnung 1:50
3. Cadherin 11, Mouse anti-Cadherin11, 100µg/200µl, 0,5mg/ml, Katalognummer: 32-1700, Chargennummer 005600355, Zymed Laboratories (San Francisco), Aufbewahrung bei –20 °C, Verdünnung 1:200
4. mAb 1102/1189 (DSM ACC2454), gerichtet gegen das N-terminale Ende der FSAP, Verdünnung 1:350, Aufbewahrung bei –20 °C.

3.3 Immunhistologie

Von den 183 Gewebelöcken wurden je zehn Schnitte à 2µm-Dicke mit einem Mikrotom (Modell Jung SM 2000R, Firma Leica, Nussloch) angefertigt und nach Glättung im Wasserbad (Aqua dest., 45 °C) auf Objektträger vom Typ Superfrost (Firma Menzel- Gläser, USA) aufgezogen. Nach dem Trocknen über Nacht in einem Brutschrank (BE 400, Firma Memmet, Schwabach) bei 37 °C wurde zunächst von jedem Gewebeschnitt eine Hämatoxylin-Eosin-Kontrolle angefertigt und die restlichen Schnitte bis zur weiteren Verarbeitung bei Zimmertemperatur in einem Objektträgerschrank aufbewahrt.

3.4 H&E- Färbung

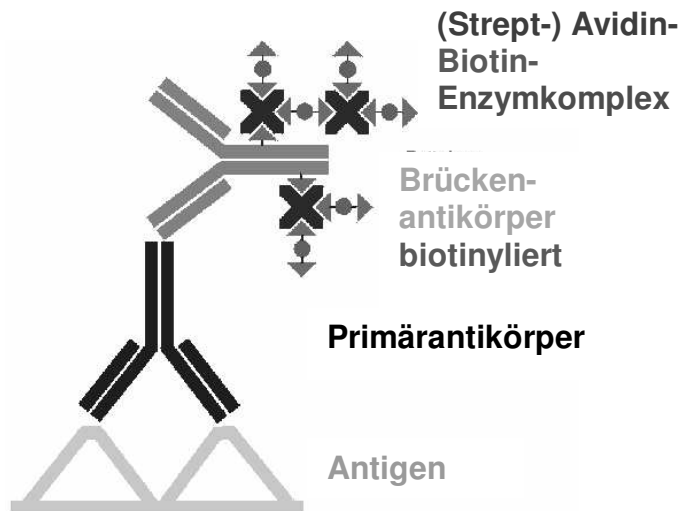
Jeweils ein Schnitt pro Gewebelöck wurde zunächst für mindestens 10 min in einem Xylolbad entparaffinisiert und nach der Entfernung des Einbettungsmediums durch eine absteigende Alkoholreihe, mit nacheinander jeweils zweimaligem Eintauchen der Gewebeschnitte in 100%igen, 96%igen und 70%igen Alkohol, rehydriert und mit Leitungswasser gespült. Im Folgenden wurden die Schnitte für 5 min in eine

Hämalaun- Lösung gestellt, dann mit Leitungswasser abgespült und für 5 min in eine Eosin-Lösung getaucht. Anschließend wurden die Schnitte durch eine aufsteigende Alkoholreihe wieder entwässert (79%ige, 96%ige und 100%ige Alkoholreihe, jeweils zweimal). Am Ende wurden die fertigen Schnitte mit einem Eindeckmedium (Pertex®, Fa. Medite) und den üblichen Deckgläsern eingedeckt. Bei dieser Färbemethode erzeugt die Hämalaun-Lösung eine blaue Kernfärbung und die Eosin-Lösung eine rote Zytoplasmafärbung.

3.5 Immunhistochemie

3.5.1 Färbemethode

Die immunhistochemischen Färbemethoden dienen dem Nachweis von Proteinen, Polysacchariden und anderen Strukturen in Zellen und Gewebeschnitten. Durch spezielle Antikörper, welche gegen diese Strukturen (Antigene) gerichtet sind, ist es möglich sie spezifisch nachzuweisen. Zur immunhistochemischen Anfärbung der Gewebeschnitte wurden in dieser Arbeit monoklonale Antikörper als Primärantikörper und die indirekte Streptavidin-Biotin-Methode benutzt. Diese Methode ist besonders für in Formalin-fixierte und in Paraffin-eingebettete Gewebeschnitte geeignet. Hierbei wird ein Primärantikörper, welcher gegen das zu bestimmende Antigen gerichtet ist, mit einem mit Biotin-konjugierten Sekundärantikörper verbunden. An diesen biotinylierten Sekundärantikörper wird in einem weiteren Schritt ein Peroxidase-konjugierter Streptavidinkomplex angelagert (Labelled Streptavidin Biotin Technique = LSAB). Hierbei macht man sich die starke Affinität von Streptavidin zu Biotin zur Bildung von Komplexen zu nutze. Der Antigen-Primärantikörper-Sekundärantikörper-Peroxidasekonjugierter-Streptavidin-Komplex wird im Folgenden dann durch eine Chromogen-Substrat-Lösung sichtbar gemacht. Dieser ist durch eine braune Anfärbung zu erkennen.



(Strept-) Avidin-Biotin-Complex

ABC-Methode

Quelle: <http://www.pathologie-online.de/meth/immunhisto.htm>

Abbildung 3: Die Streptavidin- Biotin- Methode

3.5.2 Voruntersuchungen

Diese Versuche wurden durchgeführt um die optimale Verdünnung der Primärantikörper (bestes Färbeergebnis bei höchster Antikörperverdünnung), die optimale Mikrowellenzeit und für den jeweiligen Primärantikörper die beste Positivkontrolle herauszufinden. Die Mikrowellenzeit konnte für alle Primärantikörper bei dreimal 5 min bei 600W festgelegt werden. Die Mikrowellenzeit und die Konzentrationen des Östrogenrezeptorantikörpers und des Progesteronrezeptorantikörpers wurden aus den Standards des immunhistologischen Labors des pathologischen Instituts der Justus-Liebig Universität Giessen übernommen. Positivkontrolle für den Östrogenrezeptor und den Progesteronrezeptor waren lobuläre Mammakarzinome mit einem Immunreaktiven Score von 12 für den Östrogenrezeptor und den Progesteronrezeptor. Die Positivkontrolle für den Cadherin 11 Antikörper war ein duktales Mammakarzinom. Die Positivkontrolle für FSAP 1189 waren Leydig-Zellen des Hodens.

3.5.3 Verfahren

3.5.3.1 Fixierung und Entparaffinisierung

Zur Fixierung und Entparaffinisierung wurden die Schnitte zuerst 10 min in Xylol, dann 10 min in Azeton und am Ende 10 min in einen Azeton-TBS-Puffer (1:1) gestellt. Danach wurden die Schnitte jeweils dreimal gründlich mit dem TBS-Puffer (Ansatz siehe Anhang, Kapitel 6.3.1) gespült.

3.5.3.2 Mikrowelleninkubation

Die Antigendemaskierung erfolgte in der Mikrowelle (Firma Bosch, Modell HMT 832 A, Frequenz 2,45 GHz). Man geht davon aus, dass die Fixierung mit Formalin zu einer Maskierung der Antigene durch eine intermolekulare Vernetzung und zum Teil auch zur Antigenzerstörung führt. Diese Vernetzungen werden durch die Mikrowelle wenigstens teilweise gelöst (117). Jeweils sechs Objektträger wurden in eine Plastikküvette gestellt und diese mit dem Citratpuffer (Ansatz siehe Anhang, Kapitel 6.3.2) aufgefüllt. Dann wurden jeweils vier Plastikküvetten in einem Quadrat angeordnet und für dreimal 5 Minuten bei 600 W gekocht. Zwischen diesen drei Gängen musste immer wieder Citratpuffer nachgefüllt werden, damit die Schnitte immer vollständig mit Puffer bedeckt sind und nicht austrocknen. Nach Inkubationsende mussten die Objektträger für 20 min abkühlen. Anschließend wurden die Schnitte wieder drei- bis viermal mit TBS-Puffer gespült.

3.5.3.3 Immunhistochemische Färbung

Die Primärantikörper wurden mit Hilfe des DAKO-Antikörperverdünners auf die gewünschte Konzentration verdünnt und bis zur Verarbeitung im Kühlschrank aufbewahrt. Die Objektträger standen nach dem Abkühlen im Citratpuffer bis zur Verarbeitung in TBS-Puffer. Einzeln wurde jeder Schnitt herausgeholt und auf der Rückseite und um das Präparat herum mit einem Papiertuch abgetrocknet. Nun wurden jeweils 100µl des Primärantikörper in der jeweils benötigten Endverdünnung aufgetragen, auf dem Präparat gleichmäßig verteilt und für 30 min unter einer Plastikhaube (Schutz) bei Zimmertemperatur inkubiert. Die Schnitte wurden nun wieder dreimal mit TBS-Puffer gespült, mit einem Papiertuch getrocknet und anschließend 1-2 Tropfen der Lösung A des DAKO Detektionskits (Sekundär-

antikörper) aufgetragen, gleichmäßig verteilt und für 30 min inkubiert. Dieselbe Vorgehensweise wie zuvor erfolgte danach mit der Lösung B des DAKO Detektionskits (Streptavidin/Peroxidase). Nun erfolgte ausschließlich bei dem Östrogenrezeptor- und dem Progesteronrezeptorantikörper ein Zwischenschritt zur Blockung der endogenen Peroxidase, der eine 20 minütige Inkubation der Schnitte in einer Lösung aus 90ml Methanol und 10ml 3%igem Wasserstoffperoxid beinhaltete. Der nächste Schritt wurde wieder bei allen Primärantikörpern durchgeführt. Die Schnitte wurden dreimal mit TBS-Puffer gespült, abgetrocknet und je 100µl einer Mischung aus 750µl HRP Substrat-Puffer (Flasche E) und 15µl DAB (Flasche C) aufgetragen, gleichmäßig verteilt und für 30min inkubiert. Nun erfolgte wieder eine Spülung mit dem TBS-Puffer. Zur Gegenfärbung wurden die Schnitte dann für 45 sec in Hämalaun gestellt und danach gründlich mit Leitungswasser gespült. Die nun fertigen Schnitte wurden mit heißem Glycergel (Fa.DAKO) unter den üblichen Deckgläsern eingedeckt.

3.6 Auswertung

3.6.1 Histologie

Sämtliche histologische Tumordiagnosen sowie das Tumorgrading wurden anhand der H&E-Schnitte von zwei Begutachtern unabhängig voneinander überprüft. In gleicher Weise wurde das Vorkommen von Nekrose sowie von Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis carcinomatosa (also dem Einbruch von Tumorzellen in Lymph- und/oder Blutgefäße), die Myometriumdicke, die Invasionstiefe des Tumors in das Myometrium, das Tumorstadium, das Tumorgrading und die Histologie falls angegeben überprüft und in den Fällen in denen keine Angaben darüber gemacht wurden nachbestimmt. Die Subklassifizierung der Histologie erfolgte nach der Einteilung der WHO (siehe Anhang, Kapitel 6.2). Zusätzlich wurden noch das Adenoakanthom und das adenosquamöse Karzinom als eigenständige Tumorsubentitäten betrachtet.

3.6.2 Immunhistologie

Bei jeder Färbereihe wurden eine Positivkontrolle und eine Negativkontrolle mitgeführt. Eindeutige Ergebnisse in der Positivkontrolle und der Negativkontrolle waren Voraussetzung für die Auswertung der Schnitte. Die Bewertung der Schnitte

erfolgte doppelblind durch zwei Begutachter unter dem Lichtmikroskop. Zunächst wurde bei Lupenvergrößerung (25-fach) das Tumorgewebe aufgesucht und anschließend dieses Areal bei starker Vergrößerung (100-fach) beurteilt. Die Auswertung des FSAP-Antikörpers (mAb 1189) erfolgte allein in der Unterteilung in Expression und Nicht-Expression. Die Auswertung des Östrogenrezeptor, des Progesteronrezeptors und von Cadherin 11 erfolgte nach dem Immunreaktiven Score (IRS) von Remmele und Stegner (1987). Der mit A* bezeichnete Score weist den geringsten Variationskoeffizienten und im Interobserver-Test die beste Reproduzierbarkeit auf (118). Dieser IRS berücksichtigt die Färbeintensität und den Prozentsatz der positiven Zellen.

Der IRS errechnet sich aus dem Produkt dieser beiden Parameter.

Die Färbeintensität wurde wie folgt unterteilt:

0= keine Färbeintensität

1= schwache Färbereaktion

2= mäßige Färbereaktion

3= starke Färbereaktion

Der Prozentsatz positiver Zellen wird eingeteilt in:

0= negativ

1= <10% positive Zellen

2= 10-50% positive Zellen

3= 51-80% positive Zellen

4= >80% positive Zellen

Der IRS kann somit Werte zwischen 0 und 12 annehmen.

In der Auswertung wurden die IRS zusätzlich noch in vier Gruppen zusammengefasst:

0 = keine Expression

1-3 = geringe Expression

4-8 = mittlere Expression

9-12 = hohe Expression

Die immunhistochemische Färbung des Progesteronrezeptors auf deren Ergebnisse in dieser Arbeit zurückgegriffen wird, ist Bestandteil einer weiteren Studie zur Prognose des Endometriumkarzinoms mit dem gleichen Patientenkollektiv (S. Brohn). Das immunhistochemische Färbeverhalten sowie die Darstellung der Zusammenhänge mit anderen kliniko-pathologischen sowie immunhistochemischen Parametern erfolgt in Kapitel 4.2. Die Dichomotisierung der Expression des Östrogenrezeptors, des Progesteronrezeptors und von Cadherin 11 in Expression und Nicht-Expression erfolgte zur Korrelation dieser Faktoren mit der Histologie. Da einige histologische Subtypen nur in geringer Zahl vorkamen, wurden im Rahmen der statistischen Auswertung die serös-papillären, die klarzelligen und die anaplastischen Karzinome in einer „high-risk“-Gruppe und die sekretorischen und muzinösen Adenokarzinome in einer „low-risk“-Gruppe zusammengefasst. Zusätzlich wurde zwischen den Adenokarzinomen, den Adenoakanthomen und den adenosquamösen Karzinomen unterschieden.

3.6.3 Statistik

Die Datenerfassung und Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SPSS for Windows, Version 8.0. Grundlage für die Jahre 1986-1996 ist eine Datenbank von K. Baufeld, wobei die Datensätze überprüft, aktualisiert und um o.g. klinische, histologische und immunhistochemische Parameter ergänzt wurden. Bei der statistischen Datenanalyse wurden die bivariate Korrelation und die schrittweise Diskriminanzanalyse angewendet. Zur Bestimmung der Stärke des Zusammenhangs des Östrogenrezeptors, des Progesteronrezeptors, der FSAP (mAb 1189) und Cadherin 11, welche nicht-parametrische Daten darstellen, wurden der Rangkorrelationskoeffizient ρ nach Spearman sowie Kendall's Tau b angewendet. Die Korrelation wurde zweiseitig geprüft. Die Prüfung des nicht-linearen Parameters „Histologie“ erfolgte mit Hilfe des Chi²-Tests. Hierzu wurden die immunhistochemischen Parameter dichomotisiert in Expression und Nicht-Expression. Die rezidivfreie Überlebenszeit wurde im Rahmen dieser Untersuchung wegen methodischer Schwierigkeiten nicht berücksichtigt. Neben der nur geringen Fallzahl der Patientinnen mit Rezidiven ist bei echten Rezidiven die exakte Bestimmung des zeitlichen Beginns schwierig. Da nur neun von 183 Patientinnen nachgewiesen an einem Endometriumkarzinom verstarben, wurde aufgrund einer

geringen Aussagekraft auf die Berechnung der Kaplan Meier Überlebenszeit verzichtet.

4 Ergebnisse

4.1 Klassische Prognoseparameter

4.1.1 Das Tumorstadium

In der bivariaten Analyse bestanden signifikante Korrelationen zwischen dem FIGO-Stadium und dem Tumorgrading, der Lymphangiosis carcinomatosa, der myometranen Infiltrationstiefe des Tumors, der Entfernung des Tumors von der Serosa, der Tumornekrose (siehe Tabelle 1) und der Expression des Progesteronrezeptors (siehe Kapitel 4.2.2.2). In der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen dem Tumorstadium und der Histologie, mittels Kreuztabellen zeigte sich, dass 73% der Adenokarzinome, 92% der Adenoakanthome und 100% der „low-risk“-Karzinome (mucinöse und sekretorische Karzinome) im Stadium I und 34,6% der adenosquamösen und 21% der „high-risk“-Karzinome im Stadium III und IV diagnostiziert wurden (Kreuztabelle siehe Tabelle 2). Diese Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant. Ebenfalls keine signifikanten Korrelationen zeigten sich zwischen dem Tumorstadium und der Hämangiosis carcinomatosa, der Expression der Östrogenrezeptors und der Expression von Cadherin 11.

Tabelle 1: Korrelation des FIGO-Stadiums mit anderen Parametern

Parameter	Kendall`s Tau b	Signifikanz (2-seitig)	Spearman Rho	Signifikanz (2-seitig)
Tumorgrading	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
Entfernung von der Serosa	0,322	<0,001	0,368	<0,001
Tumornekrose	0,181	0,009	0,194	0,009

Tabelle 2: Histologie im Vergleich zum Tumorstadium (FIGO)

(„high-risk“-Karzinome: serös-papilläre, klarzellige und anaplastische Karzinome; „low-risk“-Karzinome: sekretorische und muzinöse Adenokarzinome)

			Tumorstadium (FIGO)				Gesamt
			Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4	
Histologie	Adenokarzinom	Anzahl	75	12	14	2	103
		% von Histologie	72,8%	11,7%	13,6%	1,9%	100,0%
	Adenoakanthom	Anzahl	12	1			13
		% von Histologie	92,3%	7,7%			100,0%
	Adenosquamöses Karzinom	Anzahl	12	6	7	2	27
		% von Histologie	44,4%	22,2%	25,9%	7,4%	100,0%
	"high-risk"-Karzinome	Anzahl	21	5	6	1	33
		% von Histologie	63,6%	15,2%	18,2%	3,0%	100,0%
	"low-risk"-Karzinome	Anzahl	7				7
		% von Histologie	100,0%				100,0%
Gesamt		Anzahl	127	24	27	5	183
		% von Histologie	69,4%	13,1%	14,8%	2,7%	100,0%

4.1.2 Das Tumorgrading

Die Zusammenhänge zwischen dem Tumorgrading und dem Tumorstadium, der myometranen Invasionstiefe, der Entfernung des Tumors von der Serosa, dem Auftreten von Nekrosearealen und der Lymphangiosis carcinomatosa waren jeweils signifikant (siehe Tabelle 3). Darüber hinaus konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorgrading und der Histologie (Darstellung in Kapitel 4.1.5, Chi²-Test und Kreuztabelle siehe Tabelle 6) sowie dem Progesteronrezeptor und dem Östrogenrezeptor aufgezeigt werden (siehe Kapitel 4.2.2.2.1, 4.2.2.2.2).

Tabelle 3: Korrelation des Tumorgradings mit anderen Parametern

Parameter	Kendall` Tau b	Signifikanz (2-seitig)	Spearman Rho	Signifikanz (2-seitig)
FIGO-Stadium	0,290	<0,001	0,317	<0,001
Myometrane Tumorinvasion	0,275	<0,001	0,299	<0,001
Entfernung von der Serosa	0,202	0,002	0,232	0,002
Lymphangiosis carcinomatosa	0,337	<0,001	0,354	<0,001
Tumornekrose	0,173	0,012	0,186	0,012

4.1.3 Die myometrane Invasionstiefe des Tumors und die Entfernung des Tumors von der Serosa

Die Zusammenhänge zwischen der myometranen Invasionstiefe und dem Tumorgrading waren signifikant. Die Darstellung erfolgt in Kapitel 4.1.2. Weiterhin konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der myometranen Invasionstiefe und der Lymphangiosis carcinomatosa, der Hämangiosis carcinomatosa, dem Lebensalter, dem Auftreten von Nekrose aufgezeigt werden (siehe Tabelle 4) sowie der Expression von Cadherin 11 (siehe Kapitel 4.2.1.2). Neben der myometranen Invasionstiefe wurde die Entfernung des Tumors von der Serosa betrachtet. Diese wurde folgendermaßen unterteilt: Entfernung von der Serosa >10mm, 5-10 mm, 0-5 mm und Serosainfiltration. Hierbei konnten signifikante Korrelationen mit dem Tumorstadium, der Lymphangiosis carcinomatosa, dem Tumorgrading und dem Lebensalter aufgezeigt werden. Die Darstellung erfolgt in den entsprechenden Kapiteln (4.1.1, 4.1.2, 4.1.4, 4.1.7).

Tabelle 4: Korrelation der myometranen Invasionstiefe des Tumors mit anderen Parametern

Parameter	Kendall`s Tau b	Signifikanz (2-seitig)	Spearman Rho	Signifikanz (2-seitig)
Lymphangiosis carcinomatosa	0,397	<0,001	0,411	<0,001
Hämangiosis carcinomatosa	0,166	0,026	0,172	0,026
Tumornekrose	0,269	<0,001	0,287	<0,001
Lebensalter bei Diagnose	0,192	0,004	0,211	0,004

4.1.4 Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis carcinomatosa

Signifikante Korrelationen zwischen der Lymphangiosis carcinomatosa und dem Tumorstadium, dem Tumorgrading, der Expression des Östrogenrezeptors, der myometranen Invasionstiefe sowie der Entfernung des Tumors von der Serosa konnten aufgezeigt werden. Deutlich wurde auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lymphangiosis carcinomatosa und der Histologie. Die Darstellung erfolgt auch hier in den entsprechenden Kapiteln (4.1.1,4.1.2,4.1.3,

4.2.4.1,4.1.5, 4.2.2.2.1). Zu beobachten war auch eine signifikant positive Korrelation zwischen der Lymphangiosis carcinomatosa und der Hämangiosis carcinomatosa, dem Auftreten von Nekrosearealen sowie der Entfernung des Tumors von der Serosa (siehe Tabelle 5). Der Einbruch von Tumorzellen in Blutgefäße war in insgesamt sieben Fällen nachweisbar. In allen diesen Fällen war der Einbruch von Tumorzellen in Blutgefäße durch Einbrüche der Tumorzellen in Lymphgefäße begleitet. Die Lymphangiosis carcinomatosa war insgesamt neunmal häufiger (65 Fälle) aufzufinden als die Hämangiosis carcinomatosa. Im Hinblick auf die Hämangiosis carcinomatosa konnte eine signifikante Korrelation mit der Expression des Progesteronrezeptors (siehe Kapitel 4.2.2.2.2, Tabelle 11) sowie dem Auftreten von Nekrosearealen (Kendall`s Tau b = 0,149, Signifikanz (2-seitig)= 0,049, Spearman Rho= 0,153, Signifikanz (2-seitig)= 0,049) aufgezeigt werden.

Tabelle 5: Korrelation der Lymphangiosis carcinomatosa mit anderen Parametern

Parameter	Kendall`s Tau b	Signifikanz (2-seitig)	Spearman Rho	Signifikanz (2-seitig)
Entfernung von der Serosa	0,322	<0,001	0,368	<0,001
Hämangiosis carcinomatosa	0,166	0,026	0,172	0,026
Tumornekrose	0,187	0,013	0,192	0,013

4.1.5 Die Histologie

In der Analyse der Beziehungen der Histologie mittels der Kreuztabelle und dem Chi²-Test mit den anderen tumorbiologischen Faktoren sowie der Expression der immunhistochemischen Parameter zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Histologie und dem Differenzierungsgrad des Tumors (Tabelle 6), der Lymphangiosis carcinomatosa (Tabelle 7) und der Expression des Progesteronrezeptors (siehe 4.2.2.2.2, Tabelle 12). Betrachtet man die Verteilung der Histologie in Bezug auf den Differenzierungsgrad des Tumors so stellt man fest, dass insbesondere die „high-risk“-Karzinome sowie auch das adenosquamöse Karzinom den relativ größten prozentualen Anteil der G3-Tumoren darstellen. Im Gegensatz dazu haben bei den G1 und G2 Tumoren die Adenokarzinome und die „low-risk“-

Karzinome den relativ größten prozentualen Anteil (Kreuztabelle und Chi²-Test siehe Tabelle 6). Auch im Hinblick auf die Tendenz zur Ausbildung von Lymphangiosis carcinomatosa, zeigt sich, dass die adenosquamösen und die „high-risk“-Karzinome den relativ größten Anteil der Karzinome darstellen, bei welchen die Ausbildung einer Lymphangiosis carcinomatosa nachweisbar ist (Kreuztabelle und Chi²-Test siehe Tabelle 7).

Tabelle 6: Histologie im Verhältnis zum Differenzierungsgrad des Tumors

(Chi²= 49,2, df=8, p<0,001)

(„high-risk“-Karzinome: serös-papilläre, klarzellige und anaplastische Karzinome; „low-risk“-Karzinome: sekretorische und muzinöse Adenokarzinome)

Histologie/Tumorgrading

			Tumorgrading			Gesamt:
			G1	G2	G3	
Histologie	Adenokarzinom	Anzahl	28	64	11	103
		% von Histologie	27,2%	62,1%	10,7%	100,0%
	Adenoakanthom	Anzahl	5	8		13
		% von Histologie	38,5%	61,5%		100,0%
	Adenosquamöses Karzinom	Anzahl	2	10	15	27
		% von Histologie	7,4%	37,0%	55,6%	100,0%
	"high-risk"-Karzinome	Anzahl	2	13	18	33
		% von Histologie	6,1%	39,4%	54,5%	100,0%
	"low-risk"-Karzinome	Anzahl	3	3	1	7
		% von Histologie	42,9%	42,9%	14,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	40	98	45	183
		% von Histologie	21,9%	53,6%	24,6%	100,0%

Tabelle 7: Histologie im Verhältnis zur Lymphangiosis carcinomatosa

(Chi²=11,3, df=4, p<0,023)

(„high-risk“-Karzinome: serös-papilläre, klarzellige und anaplastische Karzinome; „low-risk“-Karzinome: sekretorische und muzinöse Adenokarzinome)

Histologie/Lymphangiosis carcinomatosa

			Lymphangiosis carcinomatosa		Gesamt
			nicht vorhanden	vorhanden	
Histologie	Adenokarzinom	Anzahl	75	28	103
		% von Histologie	72,8%	27,2%	100,0%
	Adenoakanthom	Anzahl	10	3	13
		% von Histologie	76,9%	23,1%	100,0%
	Adenosquamöses Karzinom	Anzahl	12	15	27
		% von Histologie	44,4%	55,6%	100,0%
	"high-risk"-Karzinome	Anzahl	17	16	33
		% von Histologie	51,5%	48,5%	100,0%
	"low-risk"-Karzinome	Anzahl	4	3	7
		% von Histologie	57,1%	42,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl		118	65	183
	% von Histologie		64,5%	35,5%	100,0%

4.1.6 Die Nekrose

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde auch das Auftreten von Nekrosearealen in den Endometriumkarzinomen untersucht. Wobei lediglich zwischen dem Vorhandensein/nicht Vorhandensein der Tumornekrose unterschieden wurde. Es war möglich signifikante Korrelationen zwischen der Nekrose und dem Tumorstadium, dem Tumorgrading, der myometranen Invasionstiefe, der Lymphangiosis carcinomatosa, der Hämangiosis carcinomatosa sowie der Expression des Progesteronrezeptors aufzuzeigen. Die Darstellung erfolgt in den jeweiligen Kapiteln (4.1.1, 4.1.2, 4.1.4, 4.1.5, 4.2.2.2.2).

4.1.7 Das Lebensalter zum Diagnosezeitpunkt

Das Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Altersgruppen von je 10 Jahren) zeigte eine signifikante Korrelationen mit der Entfernung des Tumors von der Serosa (Kendall's Tau b = -0,133, Signifikanz (2-seitig)= 0,028, Spearman Rho= -0,163, Signifikanz (2-seitig)= 0,05) und der Expression des Östrogenrezeptors (siehe Kapitel 4.2.2.2.1). Mit den anderen tumorbiologischen sowie immunhistochemischen Parametern waren keine weiteren signifikanten Zusammenhänge erkennbar.

4.2 Immunhistochemie

4.2.1 Cadherin 11

4.2.1.1 Muster der Cadherin 11 Expression

Der monoklonale Cadherin 11 Antikörper (Zymed Laboratories (San Francisco)) weist spezifisch ein Cadherin 11 Protein von etwa 110 kDa nach. Dieses Protein leitet sich aus einer intrazellulären Sequenz des menschlichen Cadherin 11 Proteins ab. Cross-Reaktivitäten mit anderen Cadherinen sind bisher nicht beobachtet worden. Cadherin 11 zeigt in der Immunhistochemie ein membranständiges, granuläres Expressionsmuster. Nachzuweisen ist es in den endometrialen Drüsen der Endometriumkarzinome und in vereinzelt Fällen mit geringer Expressionsstärke im endometrialen Stroma der Karzinome. In der großen Mehrzahl der Fälle konnte jedoch keine Cadherin 11 Expression des Stromas nachgewiesen werden. Cadherin 11 wird teilweise sowohl von den normalen als auch den atrophischen oder den hyperplastischen (atypischen/nicht atypische) endometrialen Drüsenzellen, welche begleitend auf den histologischen Schnitten der Endometriumkarzinome auftraten, exprimiert. Insbesondere die normalen Drüsen zeigten eine starke Expression von Cadherin 11. An der myometranen Invasionsfront konnte keine signifikante Steigerung oder Verminderung der Cadherin 11 Expression gegenüber dem restlichen Tumor erkannt werden.

4.2.1.2 Cadherin 11 Expression im Tumorgewebe

Von den insgesamt 180 ausgewerteten Fällen zeigten wie in Abbildung 4 dargestellt 7,8% keine Expression, 16,7% eine schwache, 42,8% eine mittlere und 32,7% eine starke Expression (siehe Abbildung 4).

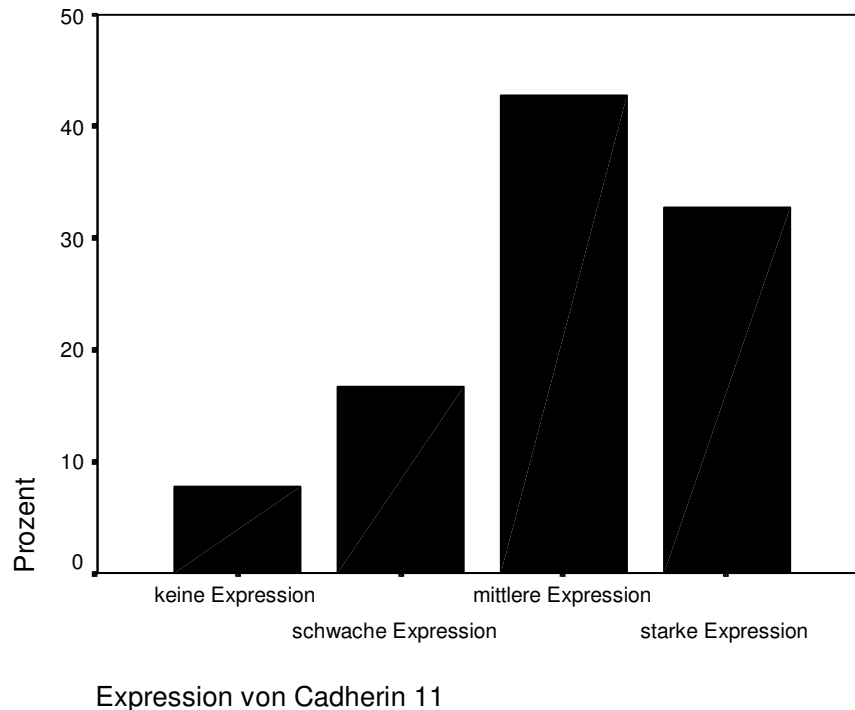


Abbildung 4: Stärke der Expression von Cadherin 11 im Tumorgewebe

Neben einer positiven Korrelation mit der myometranen Invasionstiefe konnte eine inverse signifikante Korrelation der Intensität der Cadherin 11 Expression im Tumorgewebe mit der Expression des Östrogenrezeptors aufgezeigt werden. Zur Korrelation der Expression von Cadherin 11 im Tumorgewebe siehe Tabelle 8. In diesem Zusammenhang wiesen 72 (86,7%) von 83 Tumoren mit einer myometranen Invasionstiefe von mehr als 50% eine mittlere bis starke Expression auf. Unter den Tumoren ohne eine myometrane Invasion wiesen im Gegensatz dazu nur 52,9% eine mittlere bis starke Cadherin 11 Expression auf. Im Gegensatz dazu konnte keine signifikante Korrelation der Expression von Cadherin 11 mit dem Tumorstadium, dem Tumorgrading, der Histologie (Kreuztabelle siehe Tabelle 9) oder der Expression des Progesteronrezeptors gezeigt werden.

Tabelle 8: Korrelation der Stärke der tumorzellulären Cadherin 11 Expression mit anderen Parametern

Parameter	Kendall`s Tau	Signifikanz (2-seitig)	Spearman Rho	Signifikanz (2-seitig)
Myometrane Invasionstiefe	0,233	0,001	0,259	0,001
Östrogenrezeptor	-0,137	0,035	-0,160	0,034

Tabelle 9: Histologie im Verhältnis zur Expression von Cadherin 11 im Tumorgewebe

(„high-risk“-Karzinome: serös-papilläre, klarzellige und anaplastische Karzinome; „low-risk“-Karzinome: sekretorische und muzinöse Adenokarzinome)

Histologie/Cadherin 11

			Cadherin 11		Gesamt
			keine Expression	Expression	
Histologie	Adenokarzinom	Anzahl	5	98	103
		% von Histologie	4,9%	95,1%	100,0%
	Adenoakanthom	Anzahl	1	12	13
		% von Histologie	7,7%	92,3%	100,0%
	Adenosquamöses Karzinom	Anzahl	2	25	27
		% von Histologie	7,4%	92,6%	100,0%
	"high-risk"-Karzinome	Anzahl	6	27	33
		% von Histologie	18,2%	81,8%	100,0%
	"low-risk"-Karzinome	Anzahl		7	7
		% von Histologie		100,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	14	169	183
		% von Histologie	7,7%	92,3%	100,0%

4.2.2 Der Östrogen- und der Progesteronrezeptor

4.2.2.1 Muster der Expression des Östrogenrezeptors und des Progesteronrezeptors:

Sowohl der Östrogen- als auch der Progesteronrezeptor zeigten in der Immunhistochemie eine deutliche Kernfärbung sowohl in den endometrialen Drüsenzellen als auch in den Zellen des endometrialen Stromas und den Myozyten. Ebenfalls in den begleitenden atrophischen und hyperplastischen (atypisch/nicht-atypisch) endometrialen Drüsenzellen konnte in vielen Fällen eine Progesteron- und Östrogenrezeptorexpression nachgewiesen werden.

4.2.2.2 Expression der Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Tumorgewebe

4.2.2.2.1 Der Östrogenrezeptor

Von insgesamt 180 ausgewerteten Fällen zeigten 43,8% der Endometriumkarzinome keine Expression des Östrogenrezeptors. Unter den 101 Östrogenrezeptor-positiven Tumoren exprimierten 11,6% den Östrogenrezeptor stark, 24,4% mittel und 20% schwach (siehe Abbildung 5).

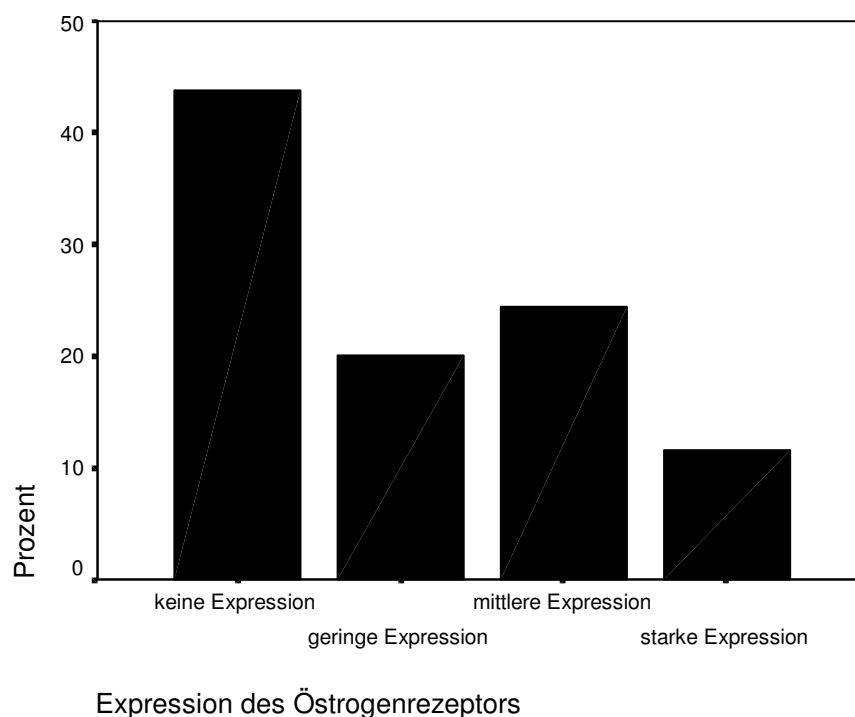


Abbildung 5: Stärke der Expression des Östrogenrezeptors im Tumorgewebe

Für den Östrogenrezeptor konnte, wie schon beschrieben, eine positive Korrelation mit dem Progesteronrezeptor und der Lymphangiosis carcinomatosa sowie eine inverse Korrelation mit dem Tumorgrading, dem Lebensalter und der Expression von Cadherin 11 nachgewiesen werden (siehe Tabelle 10). Keine signifikanten Korrelationen waren zwischen dem Östrogenrezeptorgehalt und dem Tumorstadium, der myometranen Invasionstiefe, der Histologie und dem Einbruch von Tumorzellen in Blutgefäße erkennbar.

Tabelle 10: Korrelation der tumorzellulären Expression des Östrogenrezeptors und anderen Parametern

Parameter	Kendall`s Tau	Signifikanz (2-seitig)	Spearman Rho	Signifikanz (2-seitig)
Progesteronrezeptor	0,339	<0,001	0,387	<0,001
Cadherin 11	-0,147	0,021	-0,173	0,019
Tumorstadium	-0,109	0,101	-0,123	0,101
Tumorgrading	-0,134	0,042	-0,151	0,043
Lymphangiosis carcinomatosa	0,167	0,015	0,181	0,014
Lebensalter	-0,142	0,040	-0,153	0,040

4.2.2.2 Der Progesteronrezeptor

Von 179 auszuwertenden Tumorfällen wird der Progesteronrezeptor in 11,8% nicht, in 8,9% schwach, in 29,1% mittel und in der Mehrzahl der Tumoren mit 50,2% stark exprimiert (siehe Abbildung 6).

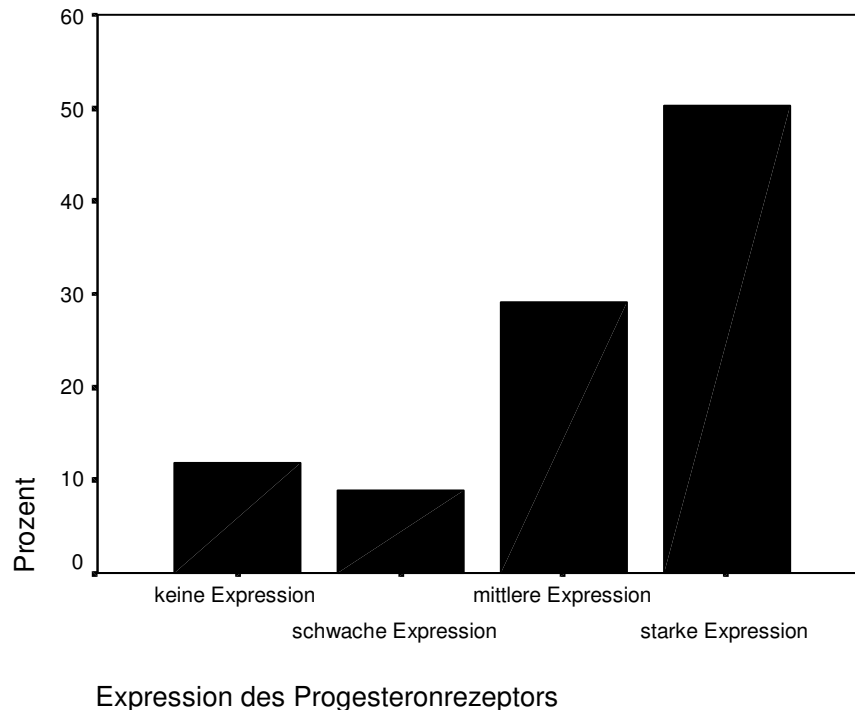


Abbildung 6: Expression des Progesteronrezeptors im Tumorgewebe

Ein signifikant inverser Zusammenhang zwischen der Intensität der Expression des Progesteronrezeptors zeigte sich sowohl für das Tumorstadium als auch für den Differenzierungsgrad, dem Auftreten von Tumornekrose und die Hämangiosis carcinomatosa. Darüber hinaus bestand eine positive Korrelation mit dem Östrogenrezeptor (siehe Tabelle 11). Betrachtet man die Verteilung der Expression des Progesteronrezeptors so wiesen 73 von insgesamt 125 Tumoren im FIGO-Stadium I eine starke Expression des Progesteronrezeptors auf. Im Gegensatz dazu zeigten die fünf Tumoren des Stadium IV in drei Fällen lediglich eine schwache und in zwei Fällen eine mittlere Expression des Progesteronrezeptors. Ebenso exprimierten Tumoren mit dem Differenzierungsgrad G1 in 38 von 41 Fällen den Progesteronrezeptor mittel bis stark. Weiterhin konnte in der Analyse der Beziehungen zwischen der Histologie und der Expression des Progesteronrezeptors ein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden. Hier ist zu erkennen, dass insbesondere die Adenokarzinome, die Adenoakanthome und die „low-risk“-Karzinome den relativ

größten Anteil der Karzinome mit einer Expression des Progesteronrezeptors darstellen (Kreuztabellen und Chi²-Test siehe Tabelle 12). Zu anderen klinikopathologischen Parametern wie der Expression von Cadherin 11 und der myometranen Invasionstiefe des Tumors wie auch der Lymphangiosis carcinomatosa konnte kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden.

Tabelle 11: Korrelation von tumorzellulär exprimiertem Progesteronrezeptor und anderen Parametern

Parameter	Kendall`s Tau b	Signifikanz (2-seitig)	Spearman Rho	Signifikanz (2-seitig)
Tumorstadium	-0,268	<0,001	-0,295	<0,001
Tumorgrading	-0,278	<0,001	-0,313	<0,001
Östrogenrezeptor	0,353	<0,001	0,403	<0,001
Hämangiosis carcinomatosa	-0,168	0,023	-0,178	0,022
Tumornekrose	-0,168	0,015	-0,181	0,015

Tabelle 12: Histologie im Vergleich zur tumorzellulären Progesteronrezeptorexpression (Chi²=14,2, df=4, p=0,007)

(„high-risk“-Karzinome: serös-papilläre, klarzellige und anaplastische Karzinome; „low-risk“-Karzinome: sekretorische und muzinöse Adenokarzinome)

Histologie/Progesteronrezeptor

			Progesteronrezeptor		Gesamt
			keine Expression	Expression	
Histologie	Adenokarzinom	Anzahl	7	96	103
		% von Histologie	6,8%	93,2%	100,0%
	Adenoakanthom	Anzahl		13	13
		% von Histologie		100,0%	100,0%
	Adenosquamöses Karzinom	Anzahl	6	21	27
		% von Histologie	22,2%	77,8%	100,0%
	"high-risk"-Karzinome	Anzahl	9	24	33
		% von Histologie	27,3%	72,7%	100,0%
	"low-risk"-Karzinome	Anzahl	1	6	7
		% von Histologie	14,3%	85,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	23	160	183	
	% von Histologie	12,6%	87,4%	100,0%	

4.2.3 Die Faktor VII aktivierende Protease (FSAP)

In der Immunhistochemie zeigte der FSAP-Antikörper mAb 1189, welcher gegen das N-terminale Ende der FSAP gerichtet ist, eine intrazytoplasmatische Färbung. In den untersuchten Endometriumkarzinomen exprimierten sowohl die tumorös transformierten endometrialen Zellen, als auch die begleitenden normalen, hyperplastischen oder atrophischen endometrialen Drüsen, das endometriale Stroma, die Myozyten, als auch die, die Lymph- und Blutgefäße auskleidenden Endothelzellen, die FSAP. Es zeigten sich keine Unterschiede im Färbeverhalten zwischen den normalen endometrialen Drüsen und den tumorös transformierten endometrialen Drüsenzellen. Zu vermerken war eine vermehrte immunhistochemische Anfärbbarkeit des Tumorstromas im Vergleich zum normalen endometrialen Stroma. Die Mehrzahl der 131 Endometriumkarzinome mit 84% zeigten eine Expression der FSAP und bei lediglich 16% war keine Expression der FSAP nachweisbar (siehe Abbildung 7). Daneben konnte in einigen Fällen eine sehr unspezifische immunhistochemische Färbung gefunden werden. Diese Fälle wurden als negativ gewertet. Die Tumorzellen der Invasionsfront zeigten im Vergleich zum Haupttumor keine signifikanten Unterschiede im Färbeverhalten. In dieser Untersuchung war es nicht möglich signifikante Zusammenhänge der Expression der FSAP (mAb 1189) mit den klassischen Prognoseparametern wie dem Tumorstadium, dem Tumorgrading, dem histologischen Subtyp, der myometranen Invasionstiefe, dem Einbruch in Lymph- oder Blutgefäße oder mit der Expression der untersuchten immunhistochemischen Faktoren aufzuzeigen.

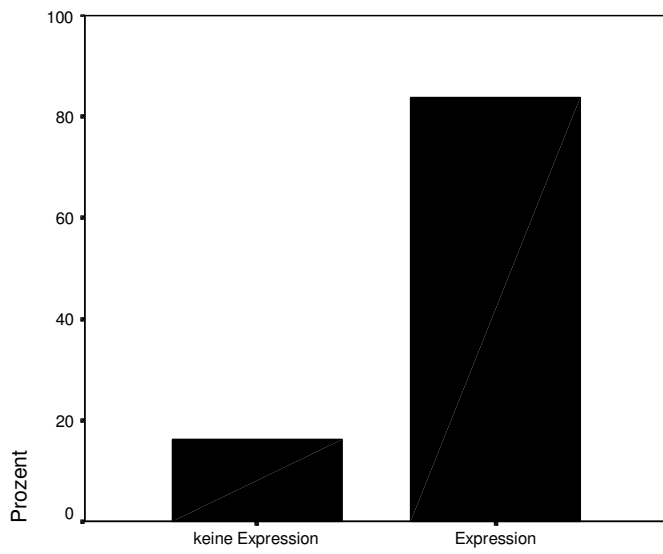


Abbildung 7: Expression der Faktor VII aktivierenden Protease (mAb 1189) im Tumorgewebe

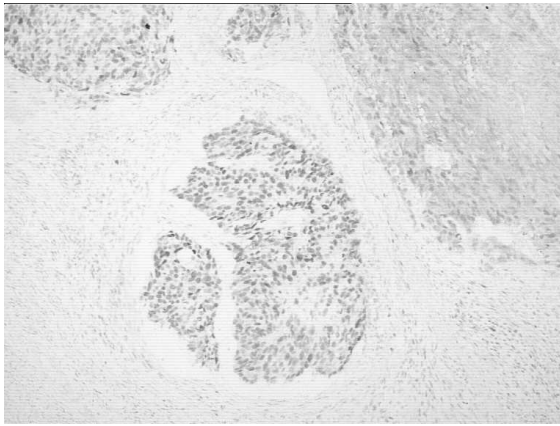


Abbildung A

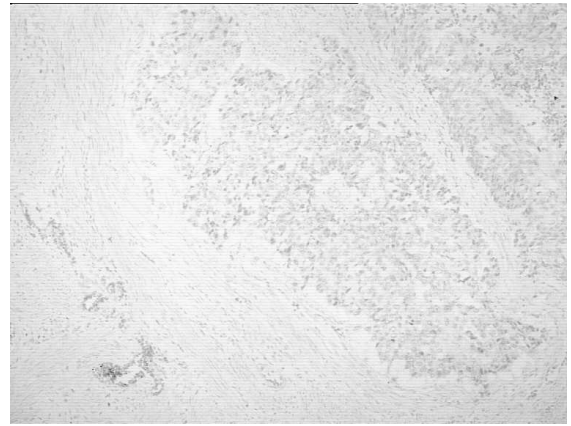


Abbildung B

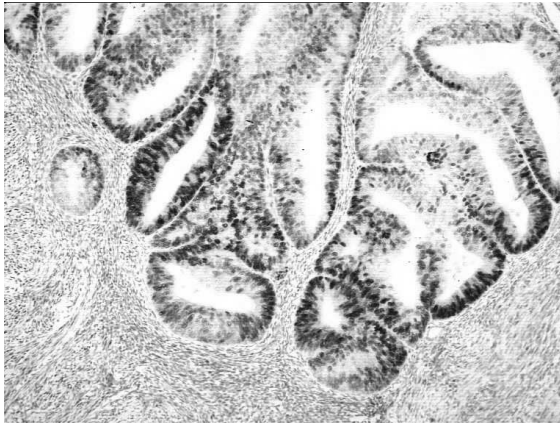


Abbildung C

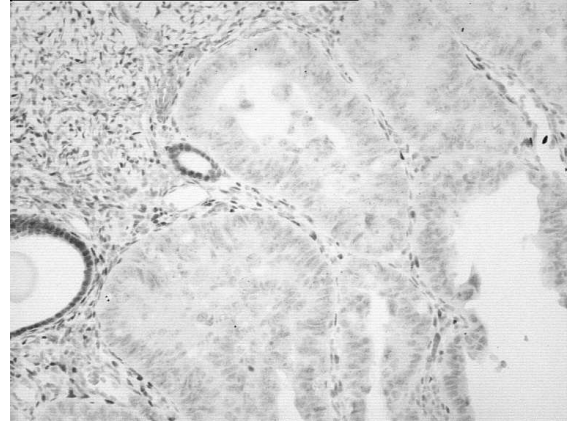


Abbildung D

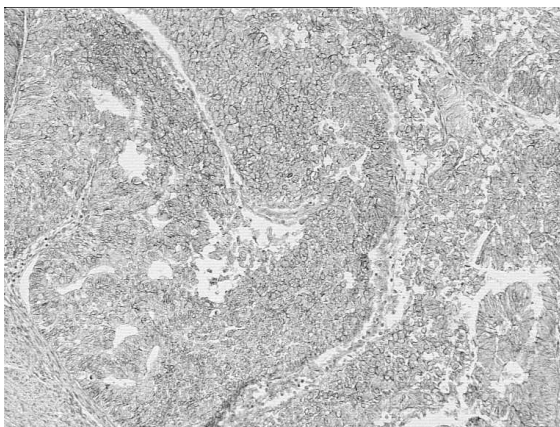


Abbildung E

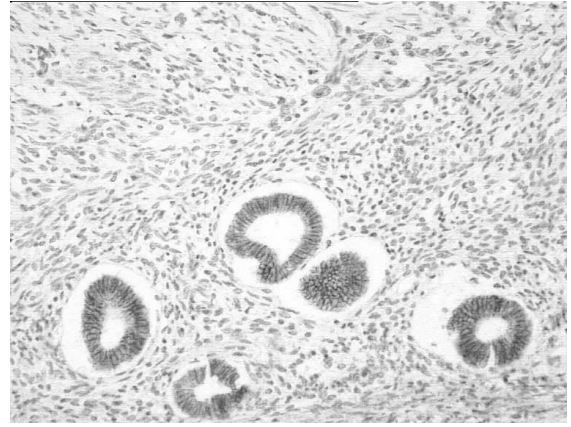


Abbildung F

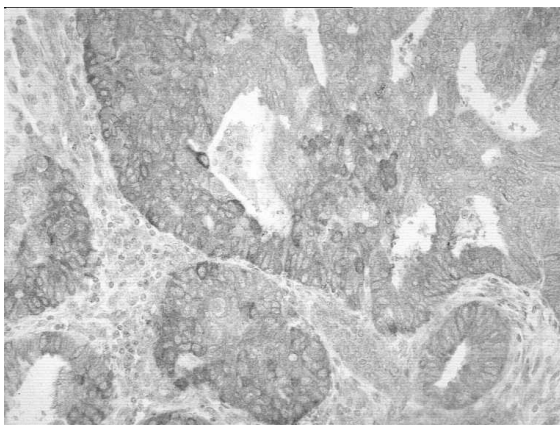


Abbildung G

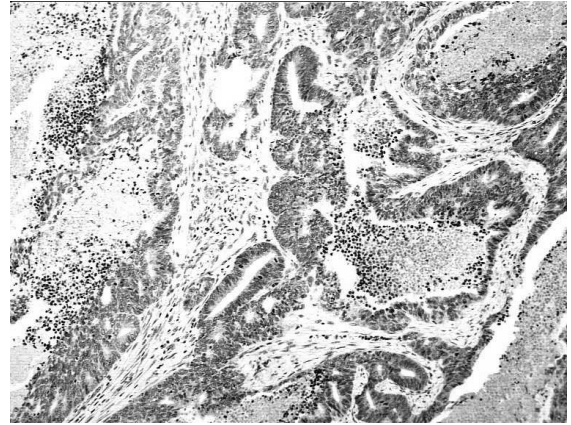


Abbildung H

Abbildung 8 A-H: Beispiele der immunhistochemischen Reaktionsmuster des anti-Östrogenrezeptors (A und B), des anti- Progesteronrezeptors (C und D), des anti- Adhäsionsmoleküls Cadherin 11 (E und F) und der anti- Serinprotease Faktor VII aktivierende Protease (G und H). Nicht Hormonrezeptoren exprimierende Karzinome sind solchen mit einer ausgeprägten Hormonrezeptor-Expression gegenübergestellt (A-D). In Bild D zeigt sich zusätzlich die anti- Progesteronrezeptorexpression von nicht maligne transformiertem Endometrium. Ein stark Cadherin 11 exprimierendes Karzinom ist nicht maligne transformiertem Endometrium gegenübergestellt, welches Cadherin 11 sehr stark exprimiert (E und F). Ein nicht die FSAP- exprimierendes Karzinom ist einem Karzinom, welches eine starke FSAP Expression zeigt, gegenübergestellt. Das braunfarbige Reaktionsprodukt stellt sich in A-D überwiegend in den Tumorzellen und geringer auch im tumorumgebenden Stroma dar. In E und F stellt sich das braunfarbige Reaktionsprodukt als ein membranständiges, granuläres Expressionsmuster dar. Das braunfarbige Reaktionsprodukt stellt sich in G und H überwiegend zytoplasmatisch betont dar.

4.3 Diskriminanzanalyse

Die Diskriminanzanalyse ist ein mathematisches Verfahren zur Einordnung von Objekten bzw. Individuen in vorgegebene Klassen mit Hilfe von Merkmalen, welche an den Objekten bzw. Individuen beobachtet wurden. Die Klassifizierung erfolgt mit geeigneten Entscheidungsregeln, die in der Regel auf der Bestimmung einer oder mehrerer optimaler Trennfunktionen (Diskriminanzfunktionen) beruhen. In der ersten Diskriminanzanalyse wurde das Ereignis „Tumortod ja/nein“ betrachtet. Im Rahmen dieser Analyse spielten die Überlebenszeiten keine Rolle. Ausschließlich das Ereignis „Tumortod ja/nein“ hatte einen differenzierenden Einfluss. Patientinnen, deren Todesursache unbekannt ist bzw. die nicht-tumorabhängig verstorben waren, wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. In einer weiteren Diskriminanzanalyse wurde dann untersucht, welche tumorbiologischen und immunhistochemischen Parameter einen differenzierenden Einfluss auf das Vorliegen eines fortgeschrittenen Tumorstadiums zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (FIGO-Stadium $<Ic$, $\geq Ic$) besitzen.

4.3.1 Diskriminanzanalyse unter Einbeziehung tumorbiologischer und immunhistochemischer Parameter (Ereignis: Tumortod)

Bei der nun folgenden schrittweisen Diskriminanzanalyse wurden alle ordinalskalierte, tumorbiologische, prognostische sowie immunhistochemische Parameter miteinbezogen. Die schrittweise Analyse erfolgte anhand des F-Wertes mit einem Einschluss bei einem Wert von 3,84 und einem Ausschluss bei einem Wert von 2,71, entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10%. In die Diskriminanzanalyse wurde in einem ersten Schritt das Tumorstadium nach FIGO, in einem zweiten Schritt die Hämangiosis carcinomatosa und in einem dritten Schritt die Lymphangiosis carcinomatosa eingeschlossen. Die Analyse dieses Kollektivs ließ ein Wilks Lambda von 0,622, ein χ^2 von 55,9, eine Signifikanz von $<0,0001$ und eine kanonische Korrelation von 0,615 erkennen. Unter Mithilfe der errechneten Funktionsparameter war es möglich 95,9% der Fälle korrekt zu klassifizieren. Im Rahmen dieser Analyse konnten sowohl das Tumorstadium, die Hämangiosis carcinomatosa wie auch die Lymphangiosis carcinomatosa als Faktoren identifiziert werden, welche einen Einfluss auf das Ereignis „tumorassoziierter Tod“ haben.

Dieses Ergebnis lässt sich so interpretieren, dass unter Mithilfe dieser Parameter mit einer Genauigkeit von 95,9% bestimmt werden kann, ob eine Patientin an einem Endometriumkarzinom versterben wird oder nicht (siehe Tabelle 15).

Tabelle 14: Diskriminanzanalyse prognostischer und immunhistochemischer Faktoren; (Ereignis: Tumortod ja/nein)

Parameter	Wilk`s-Lambda	F-Wert	standardisierte kanonische Diskriminanzfunktionskoeffizienten	df1;df2	Strukturmatrix	Signifikanz
Tumorgrading	0,928	9,276	0,157	1;120	0,195	0,003
Progesteronrezeptor	0,938	7,757	0,029	1;120	-0,291	0,006
Östrogenrezeptor	0,978	2,645	-0,033	1;120	-0,160	0,106
Cadherin 11	0,994	0,760	-0,173	1,120	0,055	0,385
Myometrane Invasionstiefe	0,963	4,552	-0,112	1;120	0,269	0,035
Entfernung von der Serosa	0,930	8,993	-0,173	1;120	-0,260	0,003
Lymphangiosis carcinomatosa	0,995	0,563	-0,376	1;120	0,088	0,445
Hämangiosis carcinomatosa	0,934	8,461	0,330	1;120	0,342	0,004
Alter zum Diagnosezeitpunkt	0,999	0,136	-0,132	1;120	0,086	0,721
FIGO-Stadium	0,671	58,36	0,919	1;120	0,897	<0,0001
Nekrose	0,956	5,435	-0,176	1;120	0,236	0,021

Tabelle 15: Klassifizierungsergebnisse: 95,9% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Klassifizierungsergebnisse

			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			Tumortod	Lebend	
Original	Anzahl	Tumortod	8	1	9
		Lebend	4	109	113
	%	Tumortod	88,9	11,1	100,0
		Lebend	3,5	96,5	100,0

a. 95,9% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

4.3.2 Diskriminanzanalyse unter Einbeziehung tumorbiologischer und immunhistochemischer Parameter (Ereignis: FIGO-Stadium <Ic, ≥Ic)

In diese Diskriminanzanalyse wurden ebenso alle ordinalskalierte tumorbiologische, prognostische sowie immunhistochemische Parameter miteinbezogen. Eine Ausnahme stellt die myometrane Invasionsstiefe sowie die Entfernung des Tumors von der Serosa dar. Sie wurde nicht miteinbezogen, da sie bedeutender Bestandteil der Klassifikation des FIGO-Stadiums sind. Die schrittweise Analyse erfolgte anhand des F-Wertes mit einem Einschluss bei einem Wert von 3,84 und einem Ausschluss bei einem Wert von 2,71, entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10%. In die schrittweise Diskriminanzanalyse, in welche 183 (100%) geeignete Patientinnen miteinbezogen werden konnten, wurde in einem ersten Schritt die Lymphangiosis carcinomatosa, in einem zweiten Schritt das Tumorgrading und in einem dritten Schritt die Nekrose miteinbezogen. Es ließ sich in der Analyse dieses Kollektivs ein Wilks Lambda von 0,757, ein Chi² von 49,9, eine Signifikanz von <0,0001 und eine kanonische Korrelation von 0,493 erkennen. Unter Mithilfe der errechneten Funktionsparameter konnten 73,8 % der Fälle korrekt klassifiziert wird. Neben der Lymphangiosis carcinomatosa konnten das Tumorgrading und die Nekrose als Parameter identifiziert werden, welche einen Einfluss auf das Vorliegen eines fortgeschrittenen Tumorstadiums zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben (Genauigkeit 73,8 %, siehe Tabelle 17).

Tabelle 16: Diskriminanzanalyse prognostischer und immunhistochemischer Faktoren (Ereignis: FIGO-Stadium < Ic, ≥Ic)

Parameter	Wilk`s-Lambda	F-Wert	standardisierte kanonische Diskriminanzfunktionskoeffizienten	df1;df2	Strukturmatrix	Signifikanz
Tumorgrading	0,901	19,8	0,370	1;181	0,587	<0,0001
Progesteronrezeptor	0,981	3,438	-0,047	1;181	-0,218	0,065
Östrogenrezeptor	1,000	0,003	-0,085	1;181	0,087	0,954
Cadherin 11	0,989	2,03	0,118	1;181	-0,011	0,155
Lymphangiosis carcinomatosa	0,817	39,94	0,773	1;181	0,832	<0,0001
Hämangiosis carcinomatosa	0,999	0,223	-0,221	1;181	0,264	0,637
Alter zum Diagnosezeitpunkt	1,000	0,000	0,020	1;181	-0,040	0,986
Nekrose	0,941	11,21	-0,349	1;181	-0,411	0,001

Tabelle 17: Klassifizierungsergebnisse (hierbei wurden 73,8 % der ursprünglich gruppierten Fälle korrekt klassifiziert)

Klassifizierungsergebnisse

FIGO-Stadium		Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt	
		Ia und Ib	Ic und >		
Original	Anzahl	Ia und Ib	77	18	95
		Ic und >	30	58	88
	%	Ia und Ib	81,1	18,9	100,0
		Ic und >	34,1	65,9	100,0

a. 73,8% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

5 Diskussion

5.1 Die kliniko-histopathologischen Prognoseparameter

5.1.1 Das Tumorstadium

Das Tumorstadium kann in dieser Studie im Rahmen der Diskriminanzanalyse als ein wichtiger Parameter hinsichtlich des Ereignisses Tumortod bestätigt werden und steht dabei im Einklang mit der Literatur, in welcher das Tumorstadium als der wichtigste prognostische Parameter im Hinblick sowohl auf das Gesamtüberleben als auch auf das rezidivfreie Überleben angesehen wird (42,44). Es war möglich, in Übereinstimmung mit einer Studie von Barrett et al (119), eine signifikante Korrelation des FIGO-Stadiums mit dem Differenzierungsgrad aufzuzeigen. Nach Barrett besitzen Frauen mit einem schlecht differenzierten Tumor ein vierfach höheres Risiko für das Vorliegen eines Tumors des FIGO-Stadiums III-IV als eines Tumors des FIGO-Stadiums I-II. Weiterhin konnten im Rahmen dieser Untersuchung mit zunehmendem FIGO-Stadium eine signifikante Zunahme der beobachteten Lymphangiosis carcinomatosa verzeichnet werden. Ähnliche Ergebnisse zeigt eine Studie von Hachisugo et al (120).

5.1.2 Der histologische Differenzierungsgrad

Es ist aber nicht nur ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorgrading und dem FIGO-Stadium erkennbar, sondern auch mit abnehmendem Differenzierungsgrad des Tumors eine Zunahme der Einbrüche von Tumorzellen in die Lymphgefäße sowie eine Zunahme der myometranen Invasionstiefe des Tumors zu verzeichnen. Mehrere Quellen bestätigen dies (120,121,122). Deutlich wurde auch ein Zusammenhang des Differenzierungsgrad mit der Histologie, was in Übereinstimmung mit einer Studie von Bokhman (2) steht, welcher in der Gruppe der Typ 2 Endometriumkarzinome, zu denen insbesondere die serös-papillären, die anaplastischen und die klarzelligten Karzinome gezählt werden, welche in dieser Untersuchung unter den „high-risk“-Karzinomen zusammengefasst wurden, eine Abnahme des Differenzierungsgrads der Tumoren beobachtete. Im Rahmen der Diskriminanzanalyse zeigte sich ein Einfluss des Tumorgradings auf das Vorliegen eines fortgeschrittenen Tumorstadiums zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Dies

steht in Übereinstimmung mit der unter 5.1.1 erwähnten Studie von Barrett et al (119). Ein Einfluss des Tumorgradings auf den tumorassoziierten Tod war jedoch in der schrittweisen Diskriminanzanalyse nicht festzustellen. In der Literatur wird der Differenzierungsgrad des Tumors als ein wichtiger, vom Tumorstadium unabhängiger Prognoseparameter beschrieben (43,44,123,124).

5.1.3 Die myometrane Tumorinvasion und die Entfernung des Tumors von der Serosa

In Bezug auf die myometrane Invasionstiefe konnte ein signifikanter Zusammenhang mit dem Differenzierungsgrad des Tumors, der tumorzellulären Expression von Cadherin 11 sowie dem Einbruch von Tumorzellen in Lymph- und Blutgefäße hergestellt werden. Dies steht in guter Korrelation zu den Angaben von Larson et al (125), De Gois et al (122) und Hachisugo et al (120). In der schrittweisen Diskriminanzanalyse zeigte sich kein Einfluss der myometranen Invasionstiefe und der Entfernung des Tumors von der Serosa auf das Ereignis „Tumortod“. In verschiedenen Untersuchungen konnte mit zunehmender myometraner Invasionstiefe bzw. einem Tumorbefall der Serosa ein signifikanter Abfall der Überlebenszeit beobachtet werden (44,123,124).

5.1.4 Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis carcinomatosa

Die nähere Analyse der Zusammenhänge zwischen der Lymphangiosis carcinomatosa und anderen tumorbiologischen sowie immunhistochemischen Parametern zeigte signifikante Korrelationen mit dem FIGO-Stadium, dem Tumorgrading, der Histologie, der myometranen Invasionstiefe des Tumors sowie der Hämangiosis carcinomatosa. In guter Korrelation zu diesen Ergebnissen stehen die Angaben aus der Literatur (2,3,120,122,126). Der Nachweis von Einbrüchen der Tumorzellen in Lymphgefäße steht nach einer Untersuchung von Bell et al (127) in signifikanter Abhängigkeit mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen unabhängig von dem Differenzierungsgrad oder der myometranen Invasionstiefe des Endometriumkarzinoms. In der eigenen Analyse wurde alleinig auf den Nachweis von Einbrüchen der Tumorzellen in Lymph- bzw. Blutgefäße untersucht. Die Hämangiosis carcinomatosa zeigt in dieser Studie signifikante Zusammenhänge mit der Lymphangiosis carcinomatosa und der Expression des Progesteronrezeptors. Diese Ergebnisse können durch Angaben aus der Literatur bestätigt werden

(128,129). Die Lymphangiosis carcinomatosa konnte in der Diskriminanzanalyse (FIGO-Stadium <1c, >1c) als differenzierender Faktor im Hinblick auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung identifiziert werden. Es darf vermutet werden, dass sich hinter diesen Tumoren, welche zur Ausbildung einer Lymphangiosis carcinomatosa fähig sind, es sich um Tumoren mit einer aggressiveren Tumorbilologie handelt. Diese aggressivere Tumorbilologie, welche sich durch den Einbruch der Tumorzellen in Lymphgefäße zeigt, scheint ein gewichtiger Grund für das Vorliegen eines fortgeschrittenen Tumorstadiums zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu sein und nicht alleinig, wie häufig vermutet, eine Missachtung der frühen Symptome des Endometriumkarzinoms (z.B. Blutungen) durch die Patientin. Auf das Vorliegen eines fortgeschrittenen Tumorstadiums zum Diagnosezeitpunkt scheint die Hämangiosis carcinomatosa in dem untersuchten Kollektiv keinen signifikanten Einfluss zu haben. Sowohl für die Lymphangiosis carcinomatosa als auch für die Hämangiosis carcinomatosa lässt sich jedoch ein Einfluss auf den tumorassoziierten Tod darstellen. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass sich hinter diesen Tumoren, welche zur Ausbildung einer Lymphangiosis carcinomatosa und insbesondere der Hämangiosis carcinomatosa fähig sind, es sich um Tumoren mit einer aggressiveren Tumorbilologie handelt. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Beachtung dieser Faktoren im Rahmen einer pathologischen Begutachtung der histologischen Tumorpräparate auch im Hinblick auf eine mögliche risikoadaptierte Therapie. In der Literatur wird der Einbruch der Tumorzellen sowohl in Lymph- als auch in Blutgefäße als ein bedeutender prognostischer Faktor im Hinblick auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben beschrieben (44,120, 121,122,125,130).

5.1.5 Die Histologie

Im Hinblick auf die Histologie war es in dieser Studie möglich Zusammenhänge zwischen der Histologie und dem Tumorgrading, der Lymphangiosis carcinomatosa sowie der Expression des Progesteronrezeptors aufzudecken. Ähnliche Ergebnisse zeigen Studien von Creasman et al (79,94), Deligdisch et al (77) und Bokhman (2). Die Histologie wurde in dieser Arbeit nicht in die Diskriminanzanalyse miteinbezogen. In der Literatur werden insbesondere die serös-papillären, die klarzelligen, die anaplastischen sowie die adenosquamösen Karzinome, welche in dieser Arbeit unter den „high-risk“-Karzinomen zusammengefasst wurden, als prognostisch ungünstige

Tumorhistologien angesehen (16,42,45,46,47,120). Diese Ergebnisse bestätigen die Histologie als einen wichtigen Entscheidungsparameter im Hinblick auf eine mögliche risikoadaptierte Therapie der Patientinnen.

5.1.6 Die Nekrose

Im Rahmen dieser Untersuchung zeigten sich signifikante Korrelationen der Tumornekrose mit dem Tumorstadium, dem Tumorgrading, der myometranen Invasionstiefe des Tumors, der Lymphangiosis carcinomatosa und der Expression des Progesteronrezeptors. Im Rahmen der schrittweisen Diskriminanzanalyse konnte ein Einfluss der Nekrose auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt identifiziert werden. In der Literatur fand sich lediglich eine Untersuchung von Tornos et al (131), in welcher sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Tumornekrose in den Endometriumkarzinomen und dem Überleben aufzeigen ließ. In anderen Tumoren jedoch, wie z.B. malignen Mesotheliomen korreliert der Nachweis von Tumornekrose mit einer schlechten Prognose und einer vermehrten Angiogenese (132). Ob die Nekrose auch bei Endometriumkarzinomen ein prognostischer Faktor ist sollte noch an größeren Kollektiven mit höheren Todesraten untersucht werden.

5.1.7 Das Lebensalter zum Diagnosezeitpunkt

Die nähere Analyse der Zusammenhänge zeigte signifikante Zusammenhänge zwischen dem Lebensalter und der Entfernung des Tumors von der Serosa und in Übereinstimmung mit einer Studie von Creasman et al (94) ein signifikanter Zusammenhang mit der Expression des Östrogenrezeptors. Im Rahmen der Diskriminanzanalyse zeigte sich kein Einfluss des Lebensalters auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. auf den tumorassoziierten Tod. In der Literatur wird das Lebensalter demhingegen als ein prognostischer Parameter beschrieben (30,43,46,48).

5.2 Cadherin 11

Im Rahmen dieser Untersuchung war es möglich eine signifikant positive Korrelation der myometranen Invasionstiefe sowie eine signifikant inverse Korrelation der Expression des Östrogenrezeptors mit der Expression von Cadherin 11 aufzuzeigen. Ob die verstärkte Cadherin 11 Expression mit zunehmender myometraner Invasionstiefe der Endometriumkarzinome dieser Untersuchung oder aber auch die Neuexpression in verschiedenen anderen Karzinomen zu einer Steigerung der Invasivität und Motilität führt oder es lediglich zu einer Verbesserung der Interaktionen der Tumorzellen mit dem umgebenden Stroma kommt ist bisher nicht eindeutig geklärt und wird auch in der Literatur kontrovers diskutiert. Da Cadherin 11 insbesondere während der Entwicklung ein Marker für mesenchymales Gewebe ist, gehen viele Autoren davon aus, dass die Neuexpression von Cadherin 11 in verschiedenen epithelialen Tumoren mit einer Änderung des epithelialen in einen mesenchymalen Phänotyp verbunden ist. Eine starke Expression von Cadherin 11 kann daneben in den normalen epithelialen Zellen wie den endometrialen Drüsenzellen und in den epithelialen Zellen der Placenta nachgewiesen werden. Nach einer Studie von Getsios et al (67) wird Cadherin 11 in den endometrialen Drüsen des prämenopausalen Endometriums während des Menstruationszyklusses immer in gleicher Stärke exprimiert. Und auch die, die Endometriumkarzinome dieser Studie begleitenden, normalen Drüsen zeigten eine starke Cadherin 11 Expression. In den Endometriumkarzinomen dieser Untersuchung zeigt sich jedoch insgesamt gesehen eine Abnahme der Intensität der Expression von Cadherin 11. Eine Expression von Cadherin 11 war jedoch in 92% der Fälle nachweisbar. Insbesondere Endometriumkarzinome mit einer tiefen myometranen Invasionstiefe zeigten hierbei eine signifikant stärkere Expressionsintensität als die Karzinome mit keiner bzw. einer geringen myometranen Invasionstiefe. Getsios et al (67) beobachteten in den normalen endometrialen Drüsenzellen eine Koexpression von Cadherin 11 und E-Cadherin, einem Typ I Cadherin, welches ein Produkt eines Tumorsuppressorgens und selbst ein starker Suppressor der Invasion ist. Die E-Cadherin Expression wurde in einer Vielzahl an Tumoren (Mammakarzinom, Blasenkrebs, Magenkarzinom, squamöse Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches, Tumoren der Haut, Prostatakarzinom) untersucht. In diesen Tumoren, welche meist schlecht differenziert waren und einen invasiven Charakter aufwiesen, zeigt sich eine Reduktion der Expression

bzw. ein Expressionsverlust von E-Cadherin (133,134,135,136,137,138,139, 140,141). In einer Studie an Endometriumkarzinomen von Sakuragi et al (142) zeigte sich eine inverse Korrelation der E-Cadherin Expression mit der myometranen Invasionstiefe. Die Expression von E-Cadherin wurde in der eigenen Studie nicht untersucht, so dass man keine Aussagen darüber machen kann ob die gesteigerte Expression von Cadherin 11, insbesondere bei den Endometriumkarzinomen mit einer vermehrten myometranen Invasionstiefe, auch mit einer verminderten Expression von E-Cadherin einhergeht. Hierbei stellt sich natürlich die Frage ob der Verlust von E-Cadherin oder die Steigerung der Expression von Cadherin 11 die vermehrte Invasivität der Tumoren bedingt. Diese Frage wurde unter anderem in zwei Studien an Mammakarzinomzelllinien untersucht (133,134). In diesen Studien lag neben E-Cadherin und Cadherin 11 insbesondere das Gewicht auf N-Cadherin, einem klassischen Cadherin des Typ 1, welches starke strukturelle Ähnlichkeiten mit Cadherin 11 aufweist. Nach Einbringen von Cadherin 11 in BT-20 (C11)-Mammakarzinomzelllinien, welche normalerweise E- und P-Cadherin exprimieren, wurden diese Zellen stärker invasiv und mobil, jedoch weitaus nicht so invasiv und mobil, wie BT-20 (N)-Zelllinien, in welche N-Cadherin eingebracht wurde. Diese BT-20 (N)-Zelllinien zeigen eine fünf- bis achtfach höhere Motilität und Invasivität als normale BT-20-Zelllinien. Hieraus schlossen die Autoren, dass die N-Cadherin Expression in Tumoren nicht zwingend mit einer Änderung des epithelialen in einen mesenchymalen Phänotyp einhergehen muss, E-Cadherin nicht in allen Zelllinien als Invasionssuppressor fungiert und N-Cadherin die Invasion und Motilität aktiv beeinflusst. (133) Cadherin 11 benutzt nach einer Untersuchung von Hazan et al (134) einen dem N-Cadherin-ähnlichen Signaltransduktionsweg. N-Cadherin führt auch in Abwesenheit von FGF zu einer Dimerisation des FGF-Rezeptors, worauf eine Aktivierung verschiedener Signaltransduktionspathways folgt. Neben der Entstehung von Arachidonsäure aus Diacylglycerol kommt es dabei zu einer vermehrten Synthese von MMP-9, einer Matrixmetalloprotease (134). Unterschiede der Signaltransduktionswege der beiden Cadherine könnten auf verschiedenen Wachstumshormonkonzentrationen oder Isoformen beruhen. In SUM 1315-Mammakarzinomzelllinien konnte neben einer P-Cadherin und β -Catenin Expression eine schwache Cadherin 11 Expression nachgewiesen werden. Diese Zelllinien zeigten jedoch nur eine geringe Motilität und Invasivität. Daher spekulieren die Verfasser, ob Cadherin 11 die Invasivität und Motilität auf ähnlich Weise wie

N-Cadherin fördert und inwieweit die Intensität der Cadherin 11 Expression die Invasivität der Zellen beeinflusst (133). Dies steht im Kontrast zu einer Studie von Kashima et al (143), in der nach Einbringen von Cadherin 11 in Osteosarkomzelllinien deren metastatisches und invasives Potential deutlich reduziert werden konnte. Eine weitere Studie an Astrozytomen (75) wies eine Downregulation von Cadherin 11 nach, wohingegen im Hirngewebe normalerweise eine Cadherin 11 Expression nachzuweisen ist.

Der genaue Wirkmechanismus des Cadherin 11, welcher einerseits mit einem deutlich vermehrten metastatischen und invasiven Potential der verschiedenen Tumoren aber auch andererseits mit einer deutlichen Reduktion des Metastasierungspotentials und der Invasivität einhergeht, ist bis zum heutigen Zeitpunkt nicht geklärt. Es gibt bisher keine weiteren Angaben in der Literatur darüber, ob die Intensität der Cadherin 11 Expression das metastatische und invasive Potential der Tumorzellen beeinflusst. Kimura et al (62) vermuten in ihrer Studie an embryonalen Zellen der Maus, dass mesenchymale Zellen entweder Mechanismen aufweisen, die es ihnen erlauben auch in der Anwesenheit von hohen Konzentrationen an Cadherinen ihre schwache Adhäsion zu erhalten, oder es ist Cadherin 11 selbst, das bestimmte Eigenschaften besitzt, welche den Zellen eine nur schwache Adhäsivität verleiht und die Motilität der Zellen nicht begrenzt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der zelluläre Kontext eine entscheidende Rolle spielt, da die Cadherine spezifische Funktionen in den jeweiligen Geweben wie auch den Tumoren besitzen. So ist zu vermuten, dass Cadherin 11 sowohl in epithelialen als auch in mesenchymalen Geweben teilweise unterschiedliche Funktionen übernimmt. Da bei den untersuchten Endometriumkarzinomen dieser Studie eine vermehrte Intensität der Expression von Cadherin 11 mit Zunahme der myometranen Invasionstiefe der Karzinome verzeichnet werden kann, ist zu vermuten, dass Cadherin 11 die Interaktionen dieser Tumorzellen mit dem umgebenden Stroma fördert jedoch die Motilität der Tumorzellen nicht beschränkt. Es stellt sich jedoch die Frage, warum normale endometriale Zellen, welche sowohl eine starke Expression von Cadherin 11 und E-Cadherin aufweisen nicht vermehrt invasiv und motil sind. Hier kann man natürlich nur vermuten, dass in diesem Fall noch andere Faktoren eine wichtige Rolle spielen.

Zusätzlich konnte in dieser Untersuchung eine inverse Korrelation der Expression des Östrogenrezeptors mit der Expression von Cadherin 11 aufgezeigt werden. Eine Erklärung hierfür könnten Interaktionen sowohl des Östrogenrezeptors als auch von Cadherin 11 mit verschiedenen Wachstumshormonen sein. Eine Wirkung des Epidermal growth factors (EGF) besteht unter anderem in der Aktivierung des MAPK-signaling pathways (144). Hierzu konnte in einer Studie von Yarden et al (145) eine Assoziation der Expression des Rezeptors des EGF mit einer schlechten Prognose bei Mammakarzinomen sowie eine negative Korrelation mit der Expression des Östrogenrezeptors nachgewiesen werden. Ebenso ist der Fibroblast growth factor (FGF-10), welcher wahrscheinlich in Zusammenhang mit einem N-Cadherin-ähnlichen Signaltransduktionsweg des Cadherin 11 steht, zur Aktivierung des MAPK-signaling pathways in endometrialen Tumorzellen fähig, wodurch deren Wachstum stimuliert wird (146). Daneben gibt es weitere Studien, welche nachweisen, dass die Expression von Cadherin 11 durch Wachstumshormone reguliert wird (71,75). Dazu gehören z.B. TGF α , welches in Astrozytomen die Cadherin 11 Expression herabreguliert und TGF β , durch welches in extravillösen Zytotrophoblasten die Expression von Cadherin 11 gesteigert wird (71,75). Unterschiedliche Regulationsmechanismen der Expression des Östrogenrezeptors und von Cadherin 11 durch Wachstumshormone und die ihnen gemeinsame Verbindung zum MAPK-signaling pathway, könnten eine Erklärung für die in dieser Untersuchung nachgewiesene inverse Korrelation der beiden Parameter sein.

Ob die Änderung der Intensität der Expression von Cadherin 11 mit den genannten Parametern in Wechselwirkung steht sowie auch seine genaue Funktion beim Endometriumkarzinom bleibt weiter unklar. Schlussfolgernd kann man jedoch vermuten, dass Cadherin 11 auch beim Endometriumkarzinom die Interaktionen der endometrialen Tumorzellen mit dem umgebenden Stroma fördert jedoch die Motilität der Tumorzellen nicht beschränkt.

5.3 Der Östrogenrezeptor und der Progesteronrezeptor

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass der Progesteron- und/oder der Östrogenrezeptorgehalt oder die Kombination der Expression und der Nicht-Expression der beiden Rezeptoren im Endometriumkarzinom mit der Prognose, dem Überleben, der rezidivfreien Zeit und kliniko-pathologischen Parametern wie dem Tumorstadium,

dem Differenzierungsgrad des Tumors, dem Befall von Lymphknoten, dem Tumoreinbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße, der Tiefe der Invasion des Tumors in das Myometrium und dem Lebensalter korreliert. Die Angaben in der Literatur hierzu sind jedoch kontrovers. In den verschiedenen Studien kommen neben der Immunhistochemie, die Immunzytochemie und biochemische Nachweisverfahren (meist DCC) zur Anwendung. In der Mehrzahl der Studien wurden die biochemischen Methoden (v.a. DCC) und erst in neuerer Zeit die Immunhistochemie angewendet. Manche Autoren sehen nur in PR, andere nur in ER und nochmals andere in der Kombination des PR- und ER-Gehalts einen separaten Prognosefaktor. In der eigenen Untersuchung hatten weder die tumorzelluläre Expression des Progesteronrezeptors noch des Östrogenrezeptors im Rahmen der Diskriminanzanalyse einen Einfluss auf das Ereignis „tumorassoziierter Tod“. Sechs verschiedene Studien, darunter sowohl biochemische als auch immunhistochemische Studien, sprechen dem Progesteronrezeptor, unabhängig vom Östrogenrezeptorstatus, die entscheidende prognostische Bedeutung nach dem Tumorstadium im Hinblick auf das Überleben zu (129,147,148,149,150). Nach Creasman et al (94) kommt dem Progesteronrezeptor sowie der Kombination aus ER/PR eine wichtige Bedeutung in Hinblick auf das Überleben zu. In fünf weiteren Studien (78,93,151,152,153,154) wird in dem Östrogenrezeptor der entscheidende prognostische Parameter in Hinblick auf das Überleben gesehen. Creasman (79,155) und Kauppila (92) fanden einen signifikanten Zusammenhang sowohl zwischen Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor als auch der Rezeptorkombination ER/PR und dem rezidivfreien Überleben. In Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Studien konnte auch in der eigenen Untersuchung eine Korrelation zwischen einem hohen Steroidhormonrezeptorstatus, also sowohl des Progesteron- als auch des Östrogenrezeptorgehalts, und hochdifferenzierten Karzinomen bzw. einem niedrigen Steroidhormonrezeptorstatus und niedrigdifferenzierten Karzinomen gezeigt werden (77,79,93,127,149,151,153,156). Wie auch Fukuda et al (148) fand sich in der eigenen Untersuchung alleinig eine inverse Korrelation des Progesteronrezeptorstatus mit dem FIGO-Stadium. Im Rahmen der Diskriminanzanalyse konnte jedoch kein diskriminierender Einfluss der tumorzellulären Expression des Progesteron- bzw. des Östrogenrezeptors im Hinblick auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aufgezeigt werden. Während Creasman (79) und Pertschuk (151) keine Assoziation zwischen ER oder PR und dem Tumorstadium

erkennen konnten, fand Chambers (93) einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Östrogenrezeptor und dem Tumorstadium. In vier weiteren Studien (77,127,129,157) korrelierten sowohl der Progesteron- als auch der Östrogenrezeptorstatus invers mit dem FIGO-Stadium.

Divergierende Ergebnisse liegen auch in Bezug auf die Beziehung zwischen Steroidrezeptorgehalt und der myometranen Infiltrationstiefe des Tumors vor. In einer Studie von Kleine et al (149) konnte keine Korrelation zwischen der Invasionstiefe und dem Östrogen- oder dem Progesteronrezeptorstatus festgestellt werden. Ähnliche Ergebnisse hatten Nyholm (77), Creasman (94,156) und Carcangiu (127). Auch in der eigenen Untersuchung konnte weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Expression des Progesteronrezeptors und der myometranen Invasionstiefe noch der Expression des Östrogenrezeptors und der myometranen Invasionstiefe nachgewiesen werden. Eine Assoziation der beiden Steroidhormonrezeptoren mit der Invasionstiefe erkannte jedoch Fukuda (148) in seiner immunhistochemischen Studie. Kadar et al (129) fanden ausschließlich eine Korrelation zwischen dem Progesteronrezeptorgehalt und der myometranen Invasionstiefe.

In gleicher Weise wie in der eigenen Untersuchung scheint nach Meinung der meisten Autoren zwischen dem Lebensalter bei Diagnosestellung und dem Progesteronrezeptorgehalt keine Verbindung zu bestehen (79,93,94,148). Ausschließlich in zwei Studien konnte eine Korrelation zwischen dem Progesteronrezeptor (127) und dem Lebensalter und in Übereinstimmung mit der eigenen Untersuchung dem Östrogenrezeptor (94) und dem Lebensalter aufgezeigt werden.

Im Hinblick auf die Histologie konnten Chambers et al (93) in ihrer Studie keine Verbindung zwischen dem Östrogen- und Progesteronrezeptorgehalt und der Histologie erkennen. Auch in der eigenen Untersuchung konnte für die Expression des Östrogenrezeptors kein signifikanter Zusammenhang mit dem histologischen Tumortyp aufgezeigt werden. Im Gegensatz dazu war es wie auch in der eigenen Untersuchung Creasman et al (79,94) in zwei biochemischen Studien möglich eine signifikante Assoziation zwischen dem Progesteronrezeptorgehalt und dem histologischen Tumortyp aufzuweisen. Danach bestand eine Tendenz von histologischen Subtypen mit schlechterer Prognose wie dem Klarzellkarzinom oder dem serös-papillärem Karzinom auch einen deutlich niedrigeren Progesteronrezeptorgehalt aufzuweisen. Deligdisch et al (31) wiesen ebenso eine deutlich

höhere Expression des Progesteronrezeptors in den Endometriumkarzinomen des Typ 1 als in den Karzinomen des Typ 2 nach. Darüber hinaus war es in zwei Studien möglich eine Korrelation zwischen dem Progesteronrezeptorgehalt und dem Einbruch des Tumors in Lymph- und/oder Blutgefäßen nachzuweisen (127,129). Dieses Ergebnis konnte durch die eigene Untersuchung nur teilweise bestätigt werden, denn es fand sich ausschließlich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Progesteronrezeptorstatus und der Hämangiosis carcinomatosa. In gleicher Weise wie in dieser Untersuchung konnten einige Studien (93,127,148) eine positive Korrelation des Progesteronrezeptors mit dem Östrogenrezeptor nachweisen. Insgesamt gesehen ist neben ihrer prognostischen Bedeutung, der Status der Steroidhormonrezeptoren eine sinnvolle Entscheidungshilfe bei der Hormon- und Chemotherapie des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms. Denn der Therapieerfolg, insbesondere der Hormontherapie, ist von dem Steroidhormonrezeptorgehalt des Tumors abhängig (33,40,92).

5.4 Die Faktor VII aktivierende Protease

Im Rahmen dieser Untersuchung zeigte sich, dass die Mehrzahl der untersuchten Endometriumkarzinome zur Expression der Faktor VI aktivierenden Protease fähig waren. Es konnten jedoch keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der Expression/Nicht-Expression der FSAP und kliniko-pathologischen sowie immunhistochemischen Parametern aufgezeigt werden. In die Diskriminanzanalysen wurde die FSAP nicht miteinbezogen. Auch das immunhistochemische Färbeverhalten zeigte keine Differenzen zwischen der Expression der FSAP in maligne transformiertem Endometrium und der Expression der FSAP in normalem endometrialem Epithel. Im endometrialen Stroma der Endometriumkarzinome ließ sich jedoch eine vermehrte Expression der FSAP gegenüber dem normalen endometrialen Stroma aufzeigen. Hierzu erfolgte keine nähere statistische Auswertung. Diese vermehrte Anfärbarkeit des endometrialen Stromas könnte auf eine Beteiligung der FSAP am Geweberemodeling hindeuten, was auch die Studie von Choi-Miura et al (106) vermuten lässt. Dieser wies einen Anstieg der FSAP mRNA nach mechanisch- oder chemisch- induzierter Leberschädigung im Mausmodell nach. Sowohl für das Endometriumkarzinom als auch für eine Vielzahl anderer Tumoren ist eine Beteiligung von verschiedenen Komponenten des Hämostase- und Fibrinolysesystems an Invasions- und Metastasierungsvorgängen, der Angiogenese sowie der Hemmung der Apoptose nachgewiesen worden. In der

eigenen Untersuchung konnte jedoch keine Beteiligung der FSAP an Invasion- oder Metastasierungsvorgängen in Endometriumkarzinomen nachgewiesen werden. Auch in der Literatur sind bisher (12/03) noch keine Angaben zur Expression der FSAP in tumorös transformierten Zellen und Geweben zu finden.

Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie von Sorensen et al (158) eine antiapoptotische Funktion des Komplexes FVIIa/Tissue factor beschrieben werden. Daneben scheint die Expression des Tissue factors mit dem Metastasierung- und Invasionspotential, der mittleren Gefäßdichte sowie der Angiogenese unterschiedlicher Tumoren zu korrelieren (110,112,159,160). Ebenso scheint es eine Verbindung zwischen dem Tissue factor und dem Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (u-Pa), der einzigen die FSAP aktivierende Protease, zu geben. In einer Studie von Taniguchi et al (161) an Pankreaskarzinomzelllinien, welche den Tissue factor in hohen Konzentrationen exprimierten, wurde nach Hinzufügen des aktivierten Faktor VII (FVIIa) eine deutliche Zunahme der Expression des Urokinaserezeptorgens (uPAR) verzeichnet. In 19 Tumorzelllinien war es weiterhin möglich eine signifikante Korrelation zwischen der Expression des Gens des Tissue factors sowie des Urokinasogens nachzuweisen. Die Autoren schlossen daraus, dass die vermehrte Expression des Urokinasogens, welche durch den Tissue factor/ FVIIa-Komplex induziert wird, zu einer vermehrten Invasionsneigung der Tumorzellen führt. Für u-Pa sowie seine Inhibitoren (PAI-1, PAI-2) ergaben mehrere Untersuchungen am nodal-positivem und nodal-negativem Mammakarzinom (108,109), am Endometriumkarzinom (113,114,115) sowie für kolorektale Karzinome (111) einen starken prognostischen Einfluss und signifikante Korrelationen mit verschiedenen kliniko-pathologischen Parametern. Wahrscheinlich unter anderem beeinflusst durch den fast ubiquitären Nachweis der FSAP in den endometrialen Tumorzellen war es im Rahmen dieser Untersuchung nicht möglich signifikanten Zusammenhänge der FSAP mit tumorbiologischen, immunhistochemischen oder prognostischen Parametern des Endometriumkarzinoms bzw. eine diskriminierende Komponente im Hinblick auf kliniko-pathologische und prognostische Parameter des Endometriumkarzinoms aufzuzeigen.

6 Anhang

6.1 Stadieneinteilung

Im Jahre 1988 führte die FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) die chirurgische, d.h. intraoperative Klassifizierung des Endometriumkarzinoms ein. Die Klassifikation der UICC (International Union against Cancer) aus dem Jahre 1995 basiert auf klinischer (TNM) und/oder pathologischer Klassifikation (pTNM). (161) Die pTNM-Kategorien pT, pN und pM entsprechen den T-, N- und M-Kategorien. N0= keine regionären Lymphknotenmetastasen, N1= Regionäre Lymphknotenmetastasen, M0= keine Fernmetastasen, M1= Fernmetastasen. Hierbei zählen zu den regionären Lymphknoten die Beckenlymphknoten (pelvine, hypogastrische, parametranne und sakrale) und die paraaortalen Lymphknoten.

Im Folgenden werden die beiden Klassifikationen aufgeführt:

TNM	FIGO	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Anhalt für Primärtumor
Tis	0	Carcinoma in situ
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	Ia	Tumor begrenzt auf das Endometrium
T1b	Ib	Tumor infiltriert maximal in die innere Hälfte des Myometriums
T1c	Ic	Tumor infiltriert weiter als in die innere Hälfte des Myometriums
T2	II	Tumor infiltriert Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T2a	Ila	lediglich endozervikaler Drüsenbefall
T2b	Ilb	Invasion des Stromas der Zervix

T3 und/ Oder N1	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie T3a, T3b, N1 bzw. FIGO 3a,b,c, beschrieben
T3a	IIIa	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe und/oder Tumorzellen in Aszites oder Peritonealspülung
T3b	IIIb	Vaginalbefall
N1	IIIc	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten
T4	IVa	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Darmschleimhaut
M1	IVb	Fernmetastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in anderen intra- abdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Leistenlymphknoten)

Stadiengruppierung nach FIGO und TNM

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium Ia	T1a	N0	M0
Stadium Ib	T1b	N0	M0
Stadium Ic	T1c	N0	M0
Stadium IIa	T2a	N0	M0
Stadium IIb	T2b	N0	M0
Stadium IIIa	T3a	N0	M0
Stadium IIIb	T3b	N0	M0
Stadium IIIc	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a,b	N1	M0
Stadium IVa	T4	jedes N	M0
Stadium IVb	jedes T	jedes N	M1

6.2 Histopathologie

Folgende histopathologische Klassifikation wurde 1994 von der WHO vorgenommen (3):

Endometriales Karzinom

1. Endometroides Karzinom
 - 1.1 Adenokarzinom
 - 1.1.1 Sekretorisch
 - 1.1.2 Flimmerepithel
 - 1.2 Adenokarzinom mit Plattenepitheldifferenzierung
 - 1.2.1 Adenoakanthom
 - 1.2.2 adenosquamöses Karzinom
2. Seröses Karzinom
3. Klarzellkarzinom
4. Muzinöses Karzinom
5. Plattenepithelkarzinom
6. Mischtypen
7. Undifferenziert

Das endometroide Karzinom wird nach architektonischen Gesichtspunkten gradiert.

Es erfolgt nach den Richtlinien der WHO und ist derzeit dreistufig (3,5).

Grad 1: hochdifferenziertes, ausgereiftes, drüsiges Karzinom mit 5% oder weniger nicht-plattenepithelialen Anteilen

Grad 2: mäßig differenziertes Karzinom mit 6-50% soliden, nicht-plattenepithelialen Anteilen

Grad 3: undifferenziertes, unreifes Karzinom mit mehr als 50% nicht-plattenepithelialen, soliden Anteilen.

Die WHO empfiehlt neben dem histologischen Grading zusätzlich auch ein zytologisches Grading durchzuführen. Hiernach soll der Nachweis von Kernatypien zusätzlich beurteilt werden. Sind 5% oder weniger solide Tumoranteile vorhanden, bestehen jedoch stärkergradige Kernatypien bedeutet dies Grad 2, daneben bedeutet ein Anteil von 6-50% soliden Tumoranteilen mit jedoch hochgradigen Kernatypien ein Grad 3 (3). In dieser Untersuchung wurde allein das histologische Grading angewendet.

6.3 Verwendete Reagenzien und Ansätze von Gebrauchslösungen

6.3.1 Stammlösung für den Spülpuffer TBS

- 18g Tris Base (Trizma® Base, Firma Sigma)
- + 137g Tris HCl (United States Biochemicals, Cleveland)
- + 175,6g NaCl (Roth, Karlsruhe)
- + 2500 ml Aqua dest.

Der pH-Wert sollte zwischen pH 7,4-7,6 liegen.

Diese Lösung wird mit Aqua dest. auf 20 Liter aufgefüllt.

Der Puffer wird bei Raumtemperatur aufbewahrt.

6.3.2 Stammlösungen für den Citratpuffer

Stammlösung A: 21,01g Zitronensäure (0,1 molar, Merck, Darmstadt) + 1000ml Aqua dest.

Stammlösung B: 29,41g Natriumcitrat (0,1 molar, Merck, Darmstadt) + 1000ml Aqua dest.

Die beiden Stammlösungen werden im Kühlschrank aufbewahrt.

- (fertiger) Citratpuffer:
- 9ml Stammlösung A
 - + 41ml Stammlösung B
 - + 450 ml Aqua dest.

Eine pH-Wert Überprüfung muss nicht durchgeführt werden.

6.3.3 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)

6.3.4 Eosin

- Stammlösung: 10g Eosin (Merck, Darmstadt)
- + 1000 ml 96% Alkohol

Aufbewahrung in einer dunklen Flasche bei Raumtemperatur

Eosin- Gebrauchslösung: 100 ml Stammlösung
+ 100 ml 70%igen Alkohol
+ 3-4 Trpf. 100%ige Essigsäure
(Merck, Darmstadt)

6.3.5 **DAKO ChemMate™ Detektionskit**

Peroxidase/ DAB, Kaninchen/ Maus

Code-Nr K5001

Lot 020(101) und Lot 080(101)

Darin sind enthalten:

Flasche A: biotinylierter Sekundärantikörper (AB2)(90 ml gebrauchsfertig), biotinylierter Antikörper gegen Maus- und Kaninchen-Immunglobuline in Pufferlösung, die Trägerprotein und Natriumazid enthält. Aufbewahrung im Kühlschrank.

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

Flasche C: DAB, Diaminobenzidin-Lösung (CHROM) (5ml, 50-mal konzentriert), 3,3` Diaminobenzidintetrahydrochlorid in organischem Lösungsmittel. Aufbewahrung im Kühlschrank, Lösung muss vor Licht geschützt werden.

Flasche E: HRP Substrat- Puffer (CHROM) (250ml, gebrauchsfertig)
Pufferlösung, die Konservierungsmittel enthält, Aufbewahrung im Kühlschrank.

Antibody Diluent

Firma DAKO, Lot 129(101), Code-Nr.: S2022

7 **Literaturverzeichnis**

- 1) Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland: Krebs in Deutschland- Häufigkeiten und Trends. 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken, 2002
- 2) Bokhman JV: Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 15: 10-17, 1983
- 3) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Leitlinie Onkologie/Gynäkologie: Endometriumkarzinom, 3. Auflage, 2002
- 4) 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
- 5) Salazar-Martinez E, Lazcano-Ponce EC, Lira-Lira GG, Escudero-De los Rios P, Salmeron-Castro J, Hernandez-Avilla M: Reproductive factors of ovarian and endometrial cancer risk in a high fertility population in Mexico. *Cancer Res* 59: 3658-3662, 1999
- 6) Czerwenka K, Lu Y, Neuss F, Manavi M, Kubista E: Human papilloma virus detection of endometroid carcinomas with squamous differentiation of the uterine corpus. *Gynecol Oncol* 61: 210-214, 1996
- 7) Wong WS, Wong YF, Tam OS, Tam JS: Detection of human papilloma virus (HPV) infection in paraffin-embedded tissue of endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 33: 180-182, 1993
- 8) Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA: Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 11: 185-192, 2000
- 9) Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, Hong CP, Kuski LH, Seller TA, Lazovich D, Folsom AR: Diabetes and endometrial cancer in the Iowa Women's healthy Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10: 611-616, 2001
- 10) Schottenfeld D: Epidemiology of endometrial neoplasia. *J Cell Biochem* 23 Suppl: 151-159, 1995
- 11) Jain MG, Miller AB, Rohan TE, Howe GR: A cohort study of nutritional factors and endometrial cancer. *Eur J Epidemiol* 16: 899-905, 2000

- 12) Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO: Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 91: 421-430, 2001
- 13) Baufeld K, Kullmer U, Kalder M, Münstedt K: Zur Nachsorge des Endometriumkarzinoms. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 60: 423-428, 2000
- 14) Moore JW, Key TJ, Bulbrook RD, Clark GM, Allen DS, Wang DY, Pike MC: Sex hormone binding globulin and risk for breast cancer in a population of normal women who had never used exogenous sex hormones. *Br J Cancer* 56: 661-665, 1987
- 15) Henderson BE, Casagrande JT, Pike MC, Mack T, Rosario I, Duke A: The epidemiology of endometrial cancer in young women. *Br J Cancer* 47: 749-756, 1983
- 16) Remmele W: *Pathologie* 4, 2. Auflage, S 62-73, Berlin, Heidelberg, New York, 1997
- 17) McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR: Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa women`s health study. *Am J Epidemiol* 143: 1195-1202, 1996
- 18) Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Felix JC, Wan PC, Mack TM: Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 89: 1110-1116, 1997
- 19) Pukkala E, Kyronen P, Sankila R, Holli K: Tamoxifen and Toremifene treatment of breast cancer and risk of subsequent endometrial cancer: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 100: 337-341, 2002
- 20) Dallenbach-Hellweg G, Hahn U: Mucinous and clear cell carcinomas of the endometrium in patients receiving antiestrogen (tamoxifen) and gestagens. *Int J Gynecol Pathol* 14: 7-15, 1995
- 21) Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, Hellberg P, Bourne T, Kreuzwieser E, Doren M, Rydh W, Rudenstam G, Granberg S: The endometrium in breast cancer patients on tamoxifen. *Arch Gynecol Obstet* 263: 170-177, 2000
- 22) Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, de Latour M, Le Boudec G, Penault-Llorca F: Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol* 78: 181-186, 2000
- 23) Nishimura N, Hachisuga T, Saito T, Kawarabashi T: Subsequent endometrial carcinoma with adjuvant tamoxifen treatment in Japanese breast cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 11: 272-276, 2001

- 24) Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A: Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland. *Int J Cancer* 98: 912-915, 2002
- 25) Terry PD, Miller AB, Rohan TE: A prospective cohort study of cigarette smoking of endometrial cancer. *Br J Cancer* 86: 1430-1435, 2002
- 26) Dahlgren E, Friberg LG, Johansson S, Lindstrom B, Oden A, Sambiol G: Endometrial carcinoma: ovarian dysfunction- a risk factor in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 141: 143-150, 1991
- 27) Halperin R, Zehavi S, Habler L, Hadas E, Bulovski I, Schneider D: Comparative immunohistochemical study of endometrioid and serous papillary carcinoma of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 22: 122-126, 2001
- 28) Segawa T, Sasagawa T, Saijoh K, Inoue M: Clinicopathological significance of a fragile histidine triad transcription protein expression in endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 6: 2341-2348, 2000
- 29) Emons G, Fleckenstein G, Hinney B, Huschmand A, Heyl W: Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer* 7: 227-242, 2000
- 30) 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, 1982
- 31) Deligdisch L, Holinka CF: Progesterone receptors in two groups of endometrial carcinoma. *Cancer* 57: 1385-1388, 1986
- 32) Anderson MC, Robboy SJ, Russel P, Morse A: Endometrial carcinoma. In: Robboy SJ, Anderson MC, Russel P: *Pathology of the female reproductive tract*. S 331-356, London, Edinburgh, New York, Philadelphia, St. Louis, Sidney, Toronto, 2002
- 33) Kimmig R, Kürzl R, Höß C, Korben M, Staub J: *Manual Malignome des Corpus uteri, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Tumorzentrum München; 2. überarbeitete Auflage, S 1-56, 2000
- 34) Hemminki K, Vaitinen P, Dong C: Endometrial cancer in the family-cancer database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8: 1005-1010, 1999
- 35) Aarino M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lhati M, Jarvinen HJ: Life-time risk of different cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 64: 430-433, 1995

- 36) Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, Nishiya M, Makinoda S, Fujimoto S: A clinical and pathologic study on paraaortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 65: 82-87, 1997
- 37) Lampe B, Kurzel R, Hantschmann P: Prognostic factors that predict pelvic lymphnode metastasis from endometrial carcinoma. *Cancer* 74: 2502-2508, 1994
- 38) Archer DF, McIntyre-Seltman K, Wilborn WW Jr, Dowling EA, Cone F, Creasy GW, Kafrissen ME: Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 165: 317-320, 1991
- 39) Vuento MH, Pirhonen JP, Mäkinen JI, Tyrkkö JE, Laippala PJ, Grönrös M, Salmi TA: Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour doppler sonography. *Br J Cancer* 106: 14-20, 1999
- 40) Thigpen JT, Brady MF, Alarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, Soper JT, Given FT: Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 17: 1736-1744, 1999
- 41) Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Lim P, Acquino-Parsons C, Lee N: Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 19: 2024-2053, 2001
- 42) Burke TW, Heller PB, Woodward JE, Davidson SA, Hoshin WJ, Park RC: Treatment failure in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 75: 96-101, 1990
- 43) Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS: Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinomas of the endometrium. *Obstet Gynecol* 78: 63-68, 1991
- 44) Grulich D, Hagen A, Morack G: Prognosefaktoren und Behandlungsergebnisse beim Endometriumkarzinom. *Zentralbl Gynaecol* 11: 154-163, 1996
- 45) Chambers JT, Merino M, Kohorn EI, Peschel RE, Schwarz PE: Uterine papillary serous carcinoma. *Obstet Gynecol* 69: 109-113, 1987
- 46) Connelly PJ, Alberhasky RC, Christopherson WM: Carcinoma of the endometrium III: Analysis of 865 cases of adenocarcinoma and adenocanthoma. *Obstet Gynecol* 59: 569-575, 1982

- 47) 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
- 48) 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: 543-540, 1982
- 49) Okazako M, Takeshita S, Kawai S, Kikuno R, Tsujimura A, Kudo A, Amann E: Molecular cloning and characterisation of OB-cadherin a new member of cadherin family expressed in osteoblasts. *J Biol Chem* 269: 12092-12098, 1994
- 50) Takeichi M: Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 251: 1451-1455, 1991
- 51) Borchers A, David R, Wedlich D: *Xenopus* cadherin-11 restrains cranial neural crest migration and influences neural crest specification. *Dev* 128: 3049-3060, 2001
- 52) Pignatelli M: Integrins, cadherins and catenins: Molecular cross-talk in cancer cells. *J Pathol* 186: 1-2, 1998
- 53) Marrs JA, Nelson WJ: Cadherin cell adhesion molecules in differentiation and embryogenesis. *Int Rev Cytol* 165: 159-193, 1996
- 54) Conacci-Sorrell M, Zhurinsky J, Ben-Ze'ev A: The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer. *J Clin Invest* 109: 987-991, 2001
- 55) Pötter E, Bergwitz C, Brabant G: The cadherin-catenin system: Implications for growth and differentiation of endocrine tissues. *Endocr Rev* 20: 207-239, 1999
- 56) Chen GTC, Getsios S, MacCalman CD: Cadherin-11 is a hormonally regulated cellular marker of decidualisation in human endometrial stroma cells. *Mol Reprod* 52: 158-165, 1999
- 57) Shin CS, Lecanda F, Sheikh S, Weitzmann L, Cheng SL, Civitelli R: Relative abundance of different cadherins defines differentiation of mesenchymal precursors into osteogenetic, myogenetic, or adipogenic pathways. *J Cell Biochem* 78: 566-577, 2000
- 58) Tanahira H, Sano K, Heinmark RL, John ST, Suzuki S: Cloning of five human cadherins clarifies characteristic features of cadherin extracellular domain

further evidence for two structurally different types of cadherin.

Cell Adhes Commun 2: 15-26, 1994

- 59) Kashima T, Kawaguchi J, Takeshita S, Kuroda M, Takanashi M, Horiuchi H, Imamura G, Ishikawa Y, Ishida T, Mori S, Machinami R, Kudo A: Anomalous cadherin expression in osteosarcoma: possible relationships to metastasis and morphogenesis. *Am J Pathol* 155: 1549-1555, 1999
- 60) Shibata T, Ochiai A, Gotoh M, Machinami R, Hirohashi S: Simultaneous expression of cadherin-11 in signet-ring cell carcinoma and stromal cells of diffuse type gastric cancer. *Cancer Lett* 99: 147-153, 1996
- 61) Hoffmann I, Balling R: Cloning and expression analysis of a novel mesodermally expressed cadherin. *Dev Biol* 169: 337-346, 1995
- 62) Kimura Y, Matsunami H, Inoue T, Shimamura K, Uchida N, Ueno T, Miyazaki T, Takeichi M: Cadherin 11 expressed in association with mesenchymal morphogenesis in the head, somite, and limb bud of early mouse embryos. *Dev Biol* 169: 347-358, 1995
- 63) Mackell NH, Blaschuk OW, Farookhi R: Expression and localization of P-, K- and OB-cadherin in prepubertal rat ovary. *Mol Reprod Dev* 61: 142-154, 2002
- 64) Markus M, Reichmuth C, Atkinson MJ, Reich U, Hoffmann I, Balling R, Anderer U, Höfler H: Cadherin-11 is highly expressed in rhabdomyosarcomas and during differentiation of myoblasts in vitro. *J Pathol* 187: 164-172, 1999
- 65) Pla P, Moore R, Morali OG, Grille S, Martinozzi S, Delmas V, Larue L: Cadherins in neural crest cell development and transformation. *J Cell Physiol* 189: 121-132, 2001
- 66) Manabe T, Togashi H, Uchida N, Suzuki SC, Hayakawa Y, Yamamoto M, Yoda H, Miyakawa T, Takeichi M, Chisaka O: Loss of Cadherin-11 adhesion receptor enhances plastic changes in hippocampal synapses and modifies behavioural responses. *Mol Cell Neurosci* 15: 534-546, 2000
- 67) Getsios S, Chen GTC, Stephenson MD, Leclerc P, Blaschuk OW, MacCalman CD: Regulated expression of cadherin 6 and cadherin 11 in the glandular epithelial and stromal cells of the human endometrium. *Dev Dyn* 211: 238-247, 1998

- 68) MacCalman CD, Furth EE, Omigbodun A, Bronner M, Coutifaris G, Strauss JF 3rd.: Regulated expression of cadherin-11 in human epithelial cells: A role for cadherin-11 in trophoblast- endometrium interactions. *Dev Dyn* 206: 201-211, 1996
- 69) Chen GTC, Getsios S, MacCalman CD: 17 β -estradiol potentiates the stimulatory effects of progesterone on cadherin 11 expression in cultured human endometrial stromal cells. *Endocrinology* 139: 3512-3519, 1998
- 70) Chen GTC, Getsios S, MacCalman CD: Antisteroidal compounds and steroid withdrawal down-regulate cadherin-11 mRNA and protein expression levels in human endometrial stromal cells undergoing decidualisation in vitro. *Mol Reprod Dev* 53: 384-393, 1999
- 71) Getsios S, Chen GTC, MacCalman DC: Regulated expression of cadherin 11 in human extravillous cytotrophoblast undergoing aggregation and fusion in response to transforming growth factor β 1. *J Reprod Fertil* 114: 357-363, 1998
- 72) Pishvain MJ, Feltes CM, Thompson P, Busmakers MJ, Schalken JA, Byers SW: Cadherin-11 is expressed in invasive breast cancer cell lines. *Cancer Res* 59: 947-952, 1999
- 73) Tomita K, Van Bokhoven A, Van Leenders GJLH, Ruijter ETG, Jansen CFJ, Busmakers MJG, Schalken JA: Cadherin switching in human prostate cancer progression. *Cancer Res* 60: 3650-3654, 2000
- 74) Shimazui T, Girolodi LA, Bringuiner PP, Oosterwijk E, Schalken JA: Complex cadherin expression in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 56: 3234-3237, 1996
- 75) Zhou R, Skalli O: Identification of cadherin 11 down-regulation as a common response of astrocytoma cells to transforming growth factor α . *Differentiation* 66: 165-172, 2000
- 76) Nyholm HCJ: Estrogen and progesterone receptors in endometrial cancer: Clinicopathological correlations and prognostic significance. *APMIS Suppl* 65: 5-33, 1996
- 77) Nyholm HCJ, Nielsen AI, 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

- 78) Gehrig P, van Le L, Olatidoye B, Geradts J: Estrogenreceptor status, determined by immunohistochemistry as a predictor of recurrence of stage I endometrial carcinoma. *Cancer* 86: 2083-2089, 1999
- 79) Creasman WT, Soper JT, McCarty KS Jr, McCarty KS Sr, 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
- 80) Streyer L: Biochemie. 4. Auflage, S 1048, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1996
- 81) Levy C, Robel P, Gautray JP, De Brux J, Verma U, Descomps B, Baulieu EE, Eychenne B: Estradiol and progesterone receptors in human endometrium: Normal and abnormal menstrual cycles and early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 136: 646-651, 1980
- 82) Bergeron C, Ferency A, Toft DO, Shymala G: Immunocytochemical study of progesterone receptors in hyperplastic and neoplastic endometrial tissue. *Cancer Res* 48: 6132-6136, 1988
- 83) Ohkawara S, Jobo T, Sato R, Kuramoto H: Comparison of endometrial carcinoma coexisting with and without endometrial hyperplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 21: 573-577, 2000
- 84) Bamberger AM: Molekulare und klinische Endokrinologie des Endometriums. *Pathologe* 20: 50-55, 1999
- 85) Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, Nordenshjöld M, Gustafsson JA: Human estrogen receptor β -gene: Structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 4258-4265, 1997
- 86) Takama F, Kanuma T, Wang D, Kagami I, Mizunuma H: Oestrogen receptor beta expression and depth of myometrial invasion in human endometrial cancer. *Br J Cancer* 84: 545-549, 2001
- 87) Fujimoto J, Sakaguchi H, Aoki I, Toyoki H, Tamaya T: Clinical implications of the expression of estrogen receptor- α - and β in primary and metastatic lesions of uterine endometrial cancer. *Oncology* 62: 269-277, 2002
- 88) 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

- 89) Arnett-Mansfield RL, de Fazio A, Wain GV, Jaworski RC, Byth K, Mote PA, Clarke CL: Relative expression of progesterone receptor A and B in endometroid cancers of the endometrium. *Cancer Res* 61: 4576-4582, 2001
- 90) Sasaki M, Dharia A, Oh BR, Tanaka Y, Fujimoto S, Dahiya R: Progesterone receptor B gene inactivation and CpG hypermethylation in human uterine endometrial cancer. *Cancer Res* 61: 97-102, 2001
- 91) Kumor NS, Richer J, Owen G, Lithman E, Horwitz KB, Leslie VK: Selective down-regulation of progesterone receptor isoform B in poorly differentiated human endometrial cancer cells: Implications for unopposed estrogen action. *Cancer Res* 58: 1860-1865, 1998
- 92) Kauppila AJ, Isotalo HE, Kivinen ST, Vihko RK: Prediction of clinical outcome with estrogen and progesterone receptor concentration and their relationships to clinical and histopathological variables in endometrial cancer. *Cancer Res* 46: 5380-5384, 1986
- 93) Chambers J, MacLusky N, Eisenfield A, Kohorn EI, Lawrence R, Schwartz PE: Estrogen and progesterone receptor levels as prognosticators for survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 31: 65-77, 1988
- 94) Creasman WT: Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 71: 1467-1470, 1993
- 95) Hunfeld A, Etscheid H, König R, Seitz R, Dodt J: Detection of a novel plasma serine protease during purification of vitamin K-dependent coagulation factors. *FEBS Letters* 456: 290-294, 1999
- 96) Römisch J, Feußner A, Vermöhlen S, Stöhr HA: A protease isolated from human plasma activating factor VII independent of tissue factor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 10: 471-479, 1999
- 97) Römisch J, Vermöhlen S, Feußner A, Stöhr H: The factor VII activating protease cleaves single-chain plasminogen activators. *Haemostasis* 29: 292-299, 1999
- 98) 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
- 99) 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 human plasma: it has three EGF, a kringle and a serine protease domain, similar to hepatocyte growth factor activator. *J Biochem* 119: 1157-1165, 1996
- 100) Choi-Miura NH, Yoda M, Saito K, Takahashi K, Tomita M: Identification of the substrates for plasma hyaluronan binding protein. *Biol Pharm Bull* 24: 140-143, 2001
- 101) Choi-Miura NH, Takahashi K, Yoda M, Saito K, Mada T, Tomita M: Proteolytic activation and inactivation of the serine protease activity of plasma hyaluronan binding protein. *Biol Pharm Bull* 24: 448-452, 2001
- 102) 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
- 103) Kannemeier C, Feußner A, Stöhr HA, Weiss 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
- 104) 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: 1223-12231, 2000
- 105) 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, 2001
- 106) Choi-Miura NH, Otsuyama K, Sano Y, Saito K, Takahashi K, Tomita M: Hepatic injuri-specific conversion of mouse plasma hyaluronan binding protein to the active hetero-dimer form. *Biol Pharm Bull* 24: 892-896, 2001
- 107) 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 immunohistochemical approach. *Ann hematol* 81, A42, 2002
- 108) Harbeck N, Kates RE, Look MP, Meijer-Van Gelder ME, Klijn JG, Kruger A, Kiechle M, Janicke F, Schmitt M, Foekens JA: Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPa) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n=3423). *Cancer Res* 62: 4617-4622, 2002

- 109) Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, Kates R, Spyrtos F, Ferno M, Eppenberger-Castori S, Sweep CG, Ulm K, Peyrat JP, Martin PM, Magdelenat H: Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 94: 116-128, 2002
- 110) Guan M, Jin J, Su B, Li WW, Lu Y: Tissue factor expression and angiogenesis in human glioma. *Clin Biochem* 35: 321-325, 2002
- 111) Papadopoulou S, Scorilas A, Yotis J, Arnogianaki N, Plataniotis G, Agnati N, Talieri M: Significance of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression in human colorectal carcinomas. *Tumour Biol* 23: 170-178, 2002
- 112) Nakasaki T, Wada H, Shigori C, Miki C, Gabazza EC, Nobori T, Nakamura S, Shiku H: Expression of tissue factor and vascular endothelial growth factor is associated with angiogenesis in colorectal cancer. *Ann Hematol* 69: 247-254, 2002
- 113) Nordgren J, Fredstorp Lidebring M, Bendahl PO, Brunner N, Ferno M, Hogberg T, Stephens RW, Willen R, Casslen B: High tumor tissue concentration of plasminogen activator inhibitor 2 (PAI-2) is an independent marker for shorter progression-free survival in patients with early stage endometrial cancer. *Int J Cancer* 97: 379-385, 2002
- 114) Tecimer C, Doering DL, Goldsmith LJ, Meyer JS, Abdulhay G, Witt JL: Clinical relevance of urokinase-type plasminogen activator, its receptor, and its inhibitor type 1 in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 80: 48-55, 2001
- 115) Tapenoco F, Curcio C, Guitini A, Nardini V, Fornaciari G, Artini P, 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
- 116) Wojtukiewicz MZ, Siero E, Zimnoch L, Kozlowski L, Kisiel W: Immunohistochemical localization of tissue factor pathway inhibitor-2 in human tumor tissue. *Thromb Haemost* 90: 140-146, 2003
- 117) 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

- 118) Remmele W, Stegner HE: Vorschlag zur einheitlichen Definition eines Immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptornachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe. *Pathologe* 8: 138-140, 1987
- 119) Barrett RJ, Wesley MN, Hill HA, Chen VW, Clayton LA, Kotz HL, Eley JW, Robboy SJ, Edwards BK: Endometrial cancer: Stage at diagnosis and associated factors in black and white patients. *Am J Obstet Gynecol* 173: 414-423, 1995
- 120) Hachisuga T, Kaku T, Fukuda K, Eguchi F, Emoto M, Kamura T, Iwasaka T, Kawarabayashi T, Sugimori H, Mori M: The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma. *Cancer* 86: 2090-2097, 1999
- 121) Hanson MB, van Nagell JR, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, Pavlik EJ: The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 55: 1753-1757, 1985
- 122) De Gois NM, Martins NV, Abrao FS, De Lima GR, Alves AC: Peritumorous lymph-vascular invasion, grade of histologic differentiation, and myometrial infiltration as prognostic factors of endometrial carcinoma. *Rev Paul Med* 111: 385-390, 1993
- 123) Kanski A, Domenico D, Tyrkus M, Irving D, Neisler J, Phibbs G, Zeidner S, Eggleston W: Prognostic characteristics of surgical stage I endometrial adenocarcinomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 35: 935-940, 1996
- 124) Yalman D, Ozsaran Z, Anacak Y, Celik OK, Ozkok S, Ozsaran A, Hanhan M, Haydaroglu A: Postoperative radiotherapy in endometrial carcinoma: analysis of prognostic factors in 440 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 21: 311-315, 2000
- 125) Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawitz BR, Johnson KK: Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 88: 394-398, 1996
- 126) Hirai M, Hirono M, Oosaki T, Hayashi T, Yoshihara T, Itami M: Adjuvant chemotherapy in stage I uterine endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 78: 37-44, 2002
- 127) Bell JG, Minnich A, Reid CC, Judis J, Bownel M: Relationship of non-staging pathological risk factors to lymph node metastasis and recurrence in clinical stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 66: 388-392, 1997

- 128) Carcangiu ML, Chambers JT, Voynick IM, Pirro M, Schwartz PE: Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone content in 183 patients with endometrial carcinoma. Part I. *Am J Clin Pathol* 94: 247-254, 1990
- 129) 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
- 130) Gal D, Recio FO, Zamurovic D, Tancer ML: Lymphovascular space involvement- a prognostic indicator in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 42: 142-145, 1991
- 131) Tornos C, Silva EG, El-Naggar A, Burke TW: Aggressive stage I grade 1 endometrial carcinoma. *Cancer* 70: 790-798, 1992
- 132) Edwards JG, Swinson DE, Jones JL, Muller S, Waller DA, O`Bryne KJ: Tumor necrosis correlates with angiogenesis and is a predictor of poor prognosis in malignant mesothelioma. *Chest* 124: 1916-1923, 2003
- 133) Nieman MT, Prudoff RS, Johnson KR, Wheelock MJ: N-cadherin promotes motility in human breast cancer cells regardless of their E-cadherin expression. *J Cell Biol* 147: 631-643, 1999
- 134) Hazan RB, Phillips GR, Qiao RF, Norton L, Aaronson SA: Exogenous expression of N-cadherin in breast cancer cells induces cell migration, invasion, and metastasis. *J Cell Biol* 148: 779-790, 2000
- 135) Girolodi LA, Binguier PP, Shimazui T, Jansen K, Schalken JA: Changes in cadherin-catenin complexes in the progression of human bladder carcinoma. *Int J Cancer* 82: 70-76, 1999
- 136) Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, Inoue M, Tahara H, Kobayashi T, Takasuka Y, Matsuyoshi N, Hirano S, Takeichi M, Taksada M: Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis. *Cancer Res* 53: 1696-1701, 1993
- 137) Mayer B, Johnson JP, Leitl F, Jauch KW, Heiss MH, Schildberg FW, Birchmeier W, Funke I: E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: Down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. *Cancer Res* 53: 1690-1695, 1993
- 138) Schipper JH, Frixen UH, Behrens J, Unger A, Jahnke K, Birchmeier W: E-cadherin expression in squamous cell carcinomas of head and neck: In-

- verse correlation with tumor dedifferentiation and lymph node metastasis. *Cancer Res* 51: 6328-6337, 1991
- 139) Bringuier PP, Umbas R, Schaafsma E, Karthaus HFM, Debruyne FMJ, Schalken JA: Decreased E-cadherin immunoreactivity with poor survival in patients with bladder tumors. *Cancer Res* 53: 3241-3245, 1993
- 140) Navarro P, Gomez M, Pizarro A, Gamallo C, Quintanilla M, Cano A: A role for the E-cadherin cell-cell adhesion molecule during tumor progression of mouse epidermal carcinogenesis. *J Cell Biol* 115: 517-533, 1991
- 141) Umbas R, Isaacs WB, Bringuier PP, Schaafsma E, Karthaus HFM, Oosterhof GON, Debruyne FMJ, Schalken JA: Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer. *Cancer Res* 54: 3929-3933, 1994
- 142) Sakuragi N, Nishiya M, Ikeda K, Ohkouch T, Furth EE, Hareyama H, Satoh C, Fujimoto S: Decreased E-cadherin expression in endometrial carcinoma is associated with tumor dedifferentiation and deep myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 53: 183-189, 1994
- 143) Kashima T, Nakamura K, Kawaguchi J, Takanash M, Ishida T, Aburatani H, Kudo A, Fukuyama M, Grigoriadis AE: Overexpression of Cadherins suppresses pulmonary metastasis of osteosarcoma in vivo. *Int J Cancer* 104: 147-154, 2003
- 144) Filardo EJ: Epidermal growth factor receptor (EGFR) transactivation by estrogen via the G-protein-coupled receptor, GPR30: a novel signaling pathway with potential significance for breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 80: 231-238, 2002
- 145) Taniguchi F, Harada T, Sakamoto Y, Yamauchi N, Yoshida S, Iwabe N, Terakawa N: Activation of mitogen-activated protein kinase pathway by keratinocyte growth factor or fibroblast growth factor-10 promotes cell proliferation in human endometrial carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 773-780, 2003
- 146) Yarden RI, Wilson MA, Chrysogelos SA: Estrogen suppression of EGFR expression in breast cancer cells: A possible mechanism to modulate growth. *J Cell Biochem* 81: 232-246, 2001

- 147) Nyholm HCJ, Christensen IJ, Nielsen AL: Progesterone receptor levels independently predict survival in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 59: 347-351, 1995
- 148) Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, Iwai K, Iwasaka T, Sudimori H: Prognostic significance of Progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 69: 220-225, 1998
- 149) Kleine W, Maier T, Geyer H, Pfeleiderer A: Estrogen and progesterone receptors in endometrial cancer and their prognostic relevance. *Gynecol Oncol* 38: 59-65, 1990
- 150) Ingram SS, Roseman J, Heath R, Morgan TM, Moore D, Varia M: The predictive value of progesterone receptor levels in endometrial cancer. *Int J Radiat Biol Phys* 17: 21-27, 1989
- 151) Pertschuk C, Masood S, Simone J, Feldman JG, Fruchter RG, Axiotis CA, Greene G: Estrogen receptor immunocytochemistry in endometrial carcinoma: A prognostic marker for survival. *Gynecol Oncol* 63: 28-33, 1996
- 152) Martin JD, McCartney AJ, Woodings TL: The effect of estrogen receptor status on survival in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 147: 322-325, 1983
- 153) Von Minckwitz G, Kaufmann M: Stellenwert der Steroidhormonrezeptoren unter den Prognosefaktoren beim Mamma-, Ovarial-, und Endometriumkarzinom. *Gynäkologe* 26: 100-206, 1993
- 154) Segawa T, Sasagawa T, Sajoh K, Inoue M: Cytosol estrogen and progestin receptors in endometrial cancer of patients with surgery, radiotherapy and progestin: Clinical correlations. *Cancer* 50: 2157-2162, 1982
- 155) Creasman WT: Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 71: 1467-1470, 1993
- 156) Geisinger K, Marshall RB, Kute TE, Homesley HD: Correlation of female sex steroid hormone receptors with histologic and ultrastructural differentiation in adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer* 58: 1506-1517, 1986
- 157) Kauppila A: Estrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. *Acta Oncol* 28: 561-566, 1989
- 158) Sorensen BB, Rao VM, Tornehave D, Gammeltoft S, Petersen LC: Anti-apoptotic effect of coagulation factor VIIa. *Blood* 102: 1708-1715, 2003
- 159) Murray JC: Coagulation and cancer. *Br J Cancer* 64: 422-424, 1991

- 160) Constantini S, Kornowsky R, Pomeranz S, Rappaport ZH: Thromboembolic phenomena in neurosurgical patients operated upon for primary and metastatic brain tumors. *Acta Neurochir* 89: 11832-11836, 1991
- 161) Taniguchi T, Kakkar AK, Tuddenham EG, Williamson RC, Lemoine NR: Enhanced expression of urokinase receptor induced through the tissue factor VIIa pathway in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 58: 4461-4467, 1998
- 162) Wittekind C, Wagner G (Hrsg.): Corpus uteri. In: *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 5. Auflage, S 140-143, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hong Kong, London, Mailand, Paris, Santa Clara, Singapur, Tokio, 1997

8.1 Zusammenfassung

Beim Endometriumkarzinom stellt sich die Frage ob ein fortgeschrittenes Tumorstadium (FIGO-Stadium \geq Ic) Folge einer verspäteten Diagnose oder aber einer aggressiveren Tumorbiologie ist. In dieser Hinsicht sollte die Expression von Cadherin 11, der Faktor VII aktivierenden Protease (FSAP), des Östrogenrezeptors und des Progesteronrezeptors sowie des Tumorgradings, des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, der Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa, der myometranen Tumordinvasionstiefe, der Tumornekrose und das Lebensalters bei Diagnosestellung auf eine mögliche differenzierende und/oder prognostische Bedeutung hin untersucht werden. Grundlage der Untersuchung sind die Krankenakten und die in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebeschnitte von 183 Patientinnen, die in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Justus-Liebig Universität Giessen behandelt wurden. Statistische Methoden waren die bivariate Korrelation sowie die schrittweise Diskriminanzanalyse. Aufgrund einer nur sehr geringen Rate an tumorassoziierten Todesfällen im vorliegenden Kollektiv, wurde auf die Berechnung der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse aufgrund einer geringen Aussagekraft verzichtet. Das Tumorstadium bestätigte sich als der wichtigste prognostische Faktor. Hinsichtlich des tumorassoziierten Todes konnte das Tumorstadium als bedeutendster Parameter gefolgt von der Hämangiosis und der Lymphangiosis carcinomatosa identifiziert werden. Im Hinblick auf eine schnelle Tumorprogression (aggressivere Tumorbiologie) konnte neben der Lymphangiosis carcinomatosa als wichtigstem Parameter, das Tumorgrading gefolgt von der Tumornekrose als beeinflussende Faktoren identifiziert werden. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Beurteilung dieser Parameter im Rahmen der pathologischen Begutachtung auch im Hinblick auf eine darauf basierende risikoadaptierte Therapie der Patientinnen. Weder der Östrogen- noch der Progesteronrezeptor hatten in diesem Kollektiv eine prognostische Bedeutung. Neben einer Beteiligung von Cadherin 11 an der myometranen Invasion der Tumorzellen deuten die Ergebnisse der bivariaten Analyse auf eine Verbindung von Cadherin 11 mit dem Östrogenrezeptor hin, was auf einer Regulation der beiden Parameter durch Wachstumshormone oder aber auch auf gemeinsam benutzten Signaltransduktionsmechanismen wie dem MAPK- signaling pathway beruhen könnte. Die FSAP bietet keine Korrelation mit anderen prognostischen Parametern und scheint für die Prognose des Endometriumkarzinoms in diesem Kollektiv keine Rolle zu spielen.

8.2 Summary

In endometrial cancer the question arises whether an advanced tumor stage (FIGO stage \geq 1c) consequence of a belated diagnosis or however a more aggressive tumor biology. In this regard should the expressions of cadherin 11, the factor VII activating protease (FSAP), the estrogen receptor and the progesterone receptor as well as the tumor grading, the tumor stage, the histologic type, the lymphangiosis and hemangiosis carcinomatosa, the depth of myometrial invasion, the tumor necrosis and the age be examined on a possible differentiating and/or prognostic meaning. Basis of the investigation are the medical records and the formalin fixed and in paraffin embedded tissue sections of 183 female patients, who were treated at the department of obstetrics and gynecology of the Justus-Liebig University of Giessen. Statistical methods were the bivariate correlation as well as the stepwise discriminant analysis. Based on an only very slight rate at tumor-associated deaths in the existing collective, was forgone the calculation of the Kaplan-Meier over-lifetime analysis based on a slight significance. The tumor stage was confirmed as the most important prognostic factor. With respect to the tumor-associated death, the tumor stage could be identified as the most important parameter followed of the hemangiosis and the lymphangiosis carcinomatosa. With regard to a fast tumor progression (more aggressive tumor biology) the tumor grading and the tumor necrosis can be identified next to the lymphangiosis carcinomatosa as the most important factor as influencing factors. This underlines the importance of the evaluation of these parameters in the context of the pathological investigation also regarding a risk-adapted therapy of the female patients which is based on it. Neither the estrogen receptor nor the progesterone receptor had a prognostic meaning in this collective. Next to a participation of cadherin 11 at the myometrial invasion of the tumor cells, the results of the bivariate analysis point on a connection of cadherin 11 with the estrogen receptor, what could based upon a regulation both parameter through growth hormones or however also in together used signal transduction mechanisms like the MAPK-signaling pathway. The FSAP offers no correlation with other prognostic parameters and seems to play no role for the prognosis of endometrial cancer in this collective.

9 Danksagungen

Herrn Dr. med. Uwe Kullmer, Chefarzt der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Kreiskrankenhauses Lich und Herrn PD Dr. Karsten Münstedt, Oberarzt am Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Justus-Liebig Universität Giessen gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas, für die Betreuung und die konstruktive Kritik während der Entstehung meiner Arbeit.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. med. Bernd Knoblauch, Chefarzt der Abteilung für Pathologie des Kreiskrankenhauses Bad Homburg für die Hilfestellung bei der Auswertung des histologischen Materials und die sehr gute Kooperation.

Herrn Prof. Dr. med. Andreas Schulz, Leiter am Institut für Pathologie der Justus-Liebig- Universität Giessen möchte ich für die großzügige Bereitstellung der Laborgeräte sowie der Möglichkeit der Arbeit in seinem Institut danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Frank Dönges sowie Frau Petra Hahn-Kohlberger und Frau Christa Grunewald für die Vermittlung der Technik zur Durchführung der HE-Färbung und der immunhistochemischen Färbung sowie für die stetige Hilfe bei größeren und kleineren technischen Problemen.

10 Lebenslauf

Name: Katja Adam

Geburtsdatum: 21.12.1975

Geburtsort: Saarlouis

Familienstand: ledig

Schulbildung: 09/82-07/86 Grundschule Schmelz-Außen
09/86-06/95 Geschwister-Scholl-Gymnasium-Lebach
10/95-02/96 Lehre der Krankenpflege
St. Elisabeth-Klinik-Saarlouis

Studium: 04/96-03/02 Studium der Humanmedizin

04/96-03/01 an der Justus-Liebig-Universität Gießen

03/98 Ärztliche Vorprüfung

03/99 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

03/01 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

04/01-04/02 Studium der Humanmedizin an der Universität
des Saarlandes

04/01-03/02 Praktisches Jahr am Klinikum Saarbrücken

AIP: 09/02-02/04

III. Medizinische Klinik (Hämatologie/Onkologie) des
Klinikums Mannheims
Klinikdirektor: Prof. Dr. R. Hehlmann

Assistenzärztin seit 03/04

III. Medizinische Klinik (Hämatologie/Onkologie) des
Klinikums Mannheims
Klinikdirektor: Prof. Dr. R. Hehlmann

11 Erklärung

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, 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.

Ort, Datum

Unterschrift