

Aus dem Institut für Pathologie
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktorin: Prof. Dr. med. habil. Claudia Wickenhauser)

**Zur prognostischen Bedeutung von IGF2-BP1 (IMP1) in Endometriumkarzinomen;
eine Studie an 218 Fällen mit Korrelation zu anderen Prognosefaktoren und zum
Überleben**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg

von Annette Bangemann
geboren am 19.12.1979 in Potsdam

Betreuer: PD Dr. Frank Bartel

Gutachter:

1. PD Dr. Frank Bartel - Halle/Saale
2. Prof. Lars-Christian Horn – Leipzig
3. Prof. Rainer Kimming – Essen

14.06.2016

15.03.2018

Referat

Zielstellung: Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mithilfe immunhistochemischer Untersuchungen eine Charakterisierung des Expressionsmusters potentiell an der Tumorprogression beteiligter Marker von Endometriumkarzinomen (EC) vorzunehmen und verlässliche biologische Prognosefaktoren zu identifizieren.

Material und Methoden: Für die Diagnosesicherung wurde das vorhandene HE-gefärbte Gewebematerial von insgesamt 218 Patientinnen erneut durch zwei Fachärzte für Pathologie beurteilt (Subtypcharakterisierung, FIGO-Stadium, Grading). Die Expression der potentiellen Prognosemarker wurde immunhistochemisch (ABC-Methode) nachgewiesen. Patientendaten wurden anhand der Patientenakten erhoben. Der Krankheitsverlauf wurde über das Gesamtüberleben bestimmt.

Ergebnisse: Die Analyse des Patientenkollektivs ergab einen deutlichen Überlebensvorteil der Typ I- gegenüber den Typ II-Karzinomen und ein unterschiedliches Expressionsmuster der Prognosemarker in den beiden Gruppen. Bei den endometrioiden Tumoren (Typ I) fand sich neben einer hohen Östrogen-(ER) und Progesteronrezeptor-(PR)-Expression durchgängig eine niedrige Ki-67- (< 15% positive Zellen), p53- (IRS (immune reactive score) < 4) als auch IGF2-BP1-mRNA-binding protein 1-(IMP1)-Expression (IRS < 6). Eine p53- und IMP1-Expression sowie ein höheres Lebensalter wirkte sich prognostisch ungünstig aus. Die IMP1-Expression korrelierte mit dem Grading, dem Tumorstadium und dem Lebensalter. p53 und IMP1 erwiesen sich als unabhängige negative Prognosefaktoren mit additivem Effekt.

Die Typ II-Karzinome waren durch eine geringe ER- und PR- sowie durch eine hohe p53-, Ki-67- und IMP1-Expression gekennzeichnet. Die p53-, Ki-67- und IMP1-Expression zeigte eine starke positive Korrelation. Eine prognostische Relevanz der Marker konnte nicht belegt werden.

Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen p53 als negativen prognostischen Faktor bei Typ 1-Karzinomen. Darüber hinaus wurde IMP1 als zusätzlicher diagnostischer Marker für ungünstige Krankheitsverläufe identifiziert. Seröse und klarzellige Karzinome ließen sich durch die untersuchten Marker nicht weiter stratifizieren. Die Aufklärung der Bedeutung von IMP1 für Typ 1-Tumoren könnte zu neuen Therapieansätzen führen.

Inhaltsverzeichnis	Seitenzahl
1 Einleitung	1
1.1 Klassifikation und Epidemiologie des Endometriumkarzinoms	1
1.2 Ätiologie und klassische Risikofaktoren	1
1.3 Therapie	2
1.4 Molekularpathologische Merkmale	2
1.5 Klassische Prognosefaktoren	2
1.6 Biologische Prognoseparameter	3
1.6.1 p53	3
1.6.2 Östrogen- und Progesteronrezeptoren	4
1.6.3 c-Myc	6
1.6.4 Ki-67-Antigen	7
1.6.5 CD44	7
1.6.6 E-Cadherin und β -Catenin	8
1.6.7 IMP1 (IGF2-BP1)	9
1.7 Fragestellung	10
2 Material und Methoden	11
2.1 Material	11
2.1.1 Patientenkollektiv, Herkunft des Tumormaterials	11
2.1.2 Geräte und Verbrauchsmaterialien	11
2.1.3 Chemikalien und Enzyme	12
2.1.4 Lösungen und Kits	12
2.1.5 Verwendete Antikörper	13
2.2 Methoden	13
2.2.1 Hämatoxylin/Eosin-(HE)-Färbung	13
2.2.2 Immunhistochemie	13
2.2.3 Histopathologische Auswertung	14
2.3 Dokumentation und Datenverarbeitung	15
3 Ergebnisse	17

III

3.1 Allgemeine Charakteristika des Patientenkollektivs	17
3.1.1 Tumorstadium (Gesamtkollektiv)	17
3.1.2 Altersverteilung und Nachbeobachtungszeit	17
3.1.3 Therapie und Verlauf (Gesamtkollektiv)	18
3.1.4 Progressfreies Überleben, Gesamtüberleben	18
3.1.5 Histopathologische Einteilung, Tumorstadium, Grading (Gesamtkollektiv)	18
3.1.6 Potentielle prognostische Marker – c-Myc, CD44s, CD44v6, E-Cadherin und β -Catenin	19
3.2 Typ I-Charakterisierung	19
3.2.1 FIGO, Grading, Lymphknoten-Status, Verlauf	19
3.2.2 Überlebensanalysen	20
3.3 Typ II-Charakterisierung	29
3.3.1 FIGO, Lymphknoten-Status, Verlauf	29
3.3.2 Überlebensanalysen	29
3.4 Vergleich Typ I- vs. Typ II-Karzinome	32
3.5 Cox-Regressions-Analysen	34
4 Diskussion	36
4.1 Allgemeine Aspekte zu Prognosefaktoren des Endometriumkarzinoms	36
4.2 Einfluss von IMP1 auf die Prognose	39
4.3 IMP1 als prognostischer Marker bei der Therapie endometrioider Karzinome	41
5 Zusammenfassung	42
6 Literaturverzeichnis	43
Anhang	56
Thesen zur Dissertation	56
Tabellen	
Lebenslauf	
Eidesstattliche Erklärung	
Erklärung über frühere Promotionsversuche	
Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

CC	clear cell carcinoma (= <i>klarzelliges Karzinom</i>)
CD	cluster of differentiation
DNA	desoxyribonucleic acid
EA	endometrioides Adenokarzinom
EC	Endometriumkarzinom
ER	Östrogenrezeptor
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique
IGF	Insulin-like growth factor
IGF2-BP1	Insulin-like growth factor 2-binding protein 1
IMP1	IGF2-BP1-mRNA-binding protein
IRS	immune reactive score
i.S.e.	im Sinne eines/r
mRNA	messenger ribonucleic acid
PR	Progesteronrezeptor
SC	serous carcinoma (= <i>seröses Karzinom</i>)
WHO	World Health Organisation
Z-DNA	Zinkfinger-DNA

1 Einleitung

1.1 Klassifikation und Epidemiologie des Endometriumkarzinoms

Das Endometriumkarzinom (EC) ist der dritthäufigste maligne Tumor der Frau in industrialisierten Ländern.¹ Weltweit steht es bei den Malignomerkrankungen der Frau mit über 140.000 Neuerkrankungen pro Jahr an siebter Stelle. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens gibt es deutliche regionale Unterschiede, wobei Nordamerika und die westeuropäischen Länder mit 9,9 und 15,0 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen an der Spitze stehen. In Deutschland beträgt die Gesamtzahl der jetzigen Neuerkrankungen ca. 11.300 pro Jahr. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu und gipfelt im siebten Dezennium.² Etwa 2–5% der EC haben einen genetischen Hintergrund. Ursache sind beispielsweise Mutationen in Genen, die für DNA-(desoxyribonucleic acid)-Reparaturenzyme kodieren, z.B. hMLH1 bzw. MSH2 (*human mutation-L-homolog 1; mut-S-homolog 2*; Lynch-Syndrom) oder BRCA1-(*Breast Cancer 1*)-Syndrom. Der Großteil der EC entsteht allerdings sporadisch.³

Gegenwärtig werden die histologischen Varianten der EC in zwei Gruppen zusammengefasst, die sich klinisch, genetisch, molekularbiologisch und prognostisch unterscheiden. Zu den sogenannten Typ I-Karzinomen gehören das klassische endometrioides Adenokarzinom (EA) mit seinen Varianten (platteneithelialer Differenzierung: villoglandulär, papillär, sekretorisch und ziliotragend) und das muzinöse Karzinom (nach WHO, engl. *world health organization*; 2003).^{4, 5} Mit ca. 85% sind Typ I-Karzinome die häufigste EC-Form. Zu den Typ II-Karzinomen gehören seröse und klarzellige Karzinome, Mischformen (aus Typ I-Varianten mit einem Typ II-Anteil) sowie die malignen Müller'schen Mischtumoren. Typ II-Karzinome machen insgesamt ca. 15% aller EC aus.⁶

1.2 Ätiologie und klassische Risikofaktoren

Typ I-Karzinome entstehen aus einer atypischen endometriellen Hyperplasie bei prä- und perimenopausalen Frauen. Sie sind oft gut differenziert und weisen eine günstige Prognose auf.⁷ Als gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Östrogen-abhängigen Tumoren zählen neben Vorliegen eines metabolischen Syndroms mit Adipositas (Body mass index (BMI) > 25), Nulliparität, die langfristige kontinuierliche Einnahme Östrogen-haltiger Präparate ohne Zusatz von Gestagenen⁸, aber auch eine Tamoxifen-Therapie.² Zigarettenrauchen scheint dagegen die Inzidenz des EC aufgrund einer vermehrten Progesteronrezeptor-Expression im Endometrium zu senken.^{2, 9}

Typ II-Karzinome entstehen dagegen hormonunabhängig im atrophem Endometrium postmenopausaler Frauen aus einer nicht-invasiven glandulären Dysplasie, dem „endometrialen intraepithelialen Karzinom“.¹⁰ Diese Tumoren können auch bei jüngeren Patientinnen nach vorangegangener Bestrahlung des Beckens auftreten.¹¹ Weitere Risikofaktoren sind auch aufgrund des selteneren Auftretens von Typ II-Tumoren derzeit noch nicht bekannt.

1.3 Therapie

Die Therapie des EC sollte sich an den Vorgaben der aktuellen S2K-Leitlinie² orientieren. Die Therapie ist in erster Linie abhängig vom Stadium, dem Grading und dem histologischen Typ des EC. In der Primärsituation wird das EC grundsätzlich operativ behandelt. Bestehen Kontraindikationen oder liegt eine palliative Situation vor, ist die alleinige Bestrahlung indiziert. Medikamentöse Therapien können risikoadaptiert durchgeführt werden.

1.4 Molekularpathologische Merkmale

Beim Typ I-Karzinom treten neben einer verstärkten Expression von Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptoren (PR) Mutationen in Genen, die für DNA-Reparaturenzyme kodieren (resultierend in einer Mikrosatelliteninstabilität), im ras-Onkogen und PTEN-(phosphatase and tensin homolog)-Tumorsuppressorgen auf.³ Bei den Typ II-Karzinomen werden häufig p53-Mutationen gefunden.⁷

1.5 Klassische Prognosefaktoren

Das endometrioides Adenokarzinom (nachfolgend: EA) gehört zu den Tumorerkrankungen mit einer vergleichsweise günstigen Prognose. In Abhängigkeit vom Tumorstadium beträgt die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I 86%, im Stadium II 72%, im Stadium III 44% und im Stadium IV etwa 12,5%.¹⁰ Das Tumorstadium ist der wichtigste klinische Prognosemarker. Die Zuordnung zu einem Stadium erfolgt nach der lokalen Ausdehnung des Tumors und der Lymphknotenmetastasierung. Bei der lokalen Ausdehnung sind die myometrane Invasionsstiefe und die Frage des zervikalen Befalles therapeutisch und prognostisch von großer Bedeutung. Wegen der günstigen Prognose der meisten EC und der Mortalität einer paraaortalen Lymphadenektomie werden die Lymphknoten nicht grundsätzlich entfernt. Da das Risiko der lymphnodalen Metastasierung bei Infiltration der äußeren Myometriumhälfte sowie bei schlecht differenzierten Karzinomen vom Typ I- sowie bei Typ II-Karzinomen steigt, werden Patientinnen mit diesen Tumormerkmalen lymphadenektomiert (ca. 30%). Insgesamt liegen bei ca. 10% aller Patientinnen mit EC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Lymphknotenmetastasen vor.

Die histologische Malignitätseinstufung wird beim EA nach den WHO-Kriterien durchgeführt und hat als unabhängiger Faktor ebenfalls prognostische Relevanz.^{12, 13} Die beiden wesentlichen Gradingkriterien sind die Architektur des Tumors und der Grad der Kernatypie. Im Hinblick auf die Architektur werden Tumoren mit einem soliden Anteil bis zu 5% als Grad 1, bis zu 50% als Grad 2 und darüber als Grad 3 eingestuft. Eine plattenepitheliale Komponente wird dabei nicht berücksichtigt. Karzinome mit signifikanter Kernatypie werden einen Grad höher eingestuft. Etwa 70% der endometrioiden Karzinome sind hochdifferenziert (Grad 1).^{14, 15} Allerdings korreliert es in vielen Studien mit dem Stadium. Viele Untersuchungen beziehen sich hauptsächlich auf Tumoren im FIGO-(Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)-Stadium I bis III. Überdies sind auch Assoziationen zum Lebensalter nachweisbar, wobei jüngere Patientinnen aufgrund des früheren Diagnosezeitpunktes häufiger G1-Tumoren aufweisen als ältere Patientinnen.¹⁶

Klarzellige und seröse EC haben *per se* eine deutlich schlechtere Prognose als die endometrioiden Karzinome. Ein Grading dieser Tumoren hat keinerlei prognostische Bedeutung. Auch die prognostische Aussagekraft des Stadiums ist bei diesen Tumoren weniger stark, da der Krankheitsverlauf weitgehend vom Grading bestimmt wird.

Neben anderen Tumoren gibt es EA (Typ I), die trotz günstiger konventioneller Prognoseparameter unerwartet aggressiv verlaufen. Auf der anderen Seite kommen auch Tumoren mit einem überraschend günstigen Verlauf vor, der aber ohnehin sehr gut ist. Aufgrund dieser Unsicherheiten bei der Prognose besteht beim EC der Bedarf zusätzlicher Prognosefaktoren, um eine bessere Prognoseeinschätzung und damit eine bessere Risikoadaptation der Therapie zu ermöglichen.

1.6 Biologische Prognoseparameter

Die Suche nach prognostischen oder prädiktiven Tumorparametern hat in der aktuellen onkologischen Forschung Schwerpunktcharakter, da diese Faktoren die Basis einer individualisierten Krebstherapie bilden. Im Rahmen dieser Studie wurden an einem gut charakterisierten Tumorkollektiv verschiedene Faktoren hinsichtlich ihrer Eignung als prognostische Marker für EC analysiert, die sich bei anderen Tumorerkrankungen als biologisch relevant erwiesen haben, für die Steuerung des Zellzyklus und der Zelladhäsion wichtig sind oder als Differenzierungsparameter gelten.

1.6.1 p53

P53 ist ein in allen multizellulären Organismen vorhandenes Protein, dessen Hauptfunktion die Überwachung der genomischen Integrität ist. Eine Veränderung der p53-Funktion (*gain-of-function* = neue (Fehl)-Funktion; *loss-of-function* = Funktionsverlust) ist mit der Entstehung von vielen Tumoren assoziiert.^{17, 18} Wird durch p53 ein Schaden im Genom detektiert, wird der Zellzyklus gestoppt und Reparaturvorgänge eingeleitet. Bei einem irreparablen Schaden wird die Zelle durch Apoptose (programmierten Zelltod) eliminiert (siehe Abb. 1). Durch diese Reaktionsfolge verhindert p53 die Vermehrung genetisch abnormer Zellen und wirkt daher als Tumorsuppressorgen.¹⁸ Bei ca. 45% aller humanen Tumoren liegt p53 in mutierter und somit veränderter oder inaktiver Form vor (s.o.).¹⁷ Bei den übrigen Tumoren gehen Wissenschaftler davon aus, dass p53 auf eine andere Weise funktionell inhibiert wird.

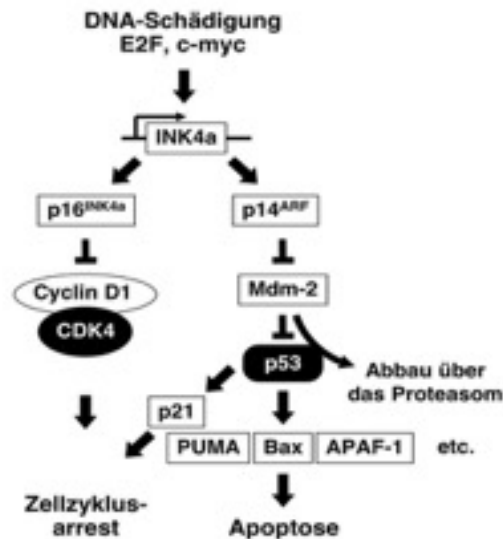


Abb. 1: P53 – schematische Darstellung der Regulation und der Rolle beim Zellzyklus-Arrest und bei der Apoptose
 Die p53-Aktivität wird durch eine Vielzahl intrazellulärer Signale, wie z.B. Kinasen, Zellzyklusproteine (v.a. p16, p14) im Rahmen zellschädigender Einflüsse (u.a. Hypoxie, onkogene Faktoren, z.B. c-myc) reguliert.¹⁹
 [Legende: APAF-1 = apoptotic peptidase activating factor 1, CDK = cyclin dependent kinase, INK4a = inhibitors of CDK4a, Mdm-2 = Mouse double minute 2 homolog, PUMA = p53-upregulated modulator of apoptosis]

In gesundem Gewebe wird p53 in allen sich teilenden Zellen exprimiert, allerdings nur in geringen Mengen. P53 besitzt darüber hinaus nur eine kurze Halbwertszeit. Aus diesen Gründen ist das Protein immunhistochemisch entweder nicht oder nur schwach nachweisbar. Bei zellulärem Stress wird die Halbwertszeit verlängert, so dass die p53-Level in der Stelle ansteigen. Ein mutiertes, strukturell abnormes p53 hat eine deutlich längere Halbwertszeit, akkumuliert in der Zelle und ist deswegen in der Regel auch immunhistochemisch detektierbar. Die Ausnahme von dieser Regel sind Tumorzellen mit einer Null-Mutation, bei welchem die Färbung infolge fehlender Antikörperbindung komplett negativ ausfällt.

1.6.2 Östrogen- und Progesteronrezeptoren

Da die Funktion des Endometriums durch die Sexualhormone kontrolliert wird, exprimieren sowohl dessen Stromazellen als auch das endometrioide Drüsenepithel ER und PR. Beide Proteine sind sogenannte Kernrezeptoren. Dabei handelt es sich um Transkriptionsfaktoren, die erst nach Bindung ihres Liganden in der Lage sind, an die Promotorregion ihrer Zielgene zu binden. Der ER befindet sich bei der Ligandenbindung bereits im Kern. Es werden drei verschiedene ER-Subtypen unterschieden: ER α , ER β und ER γ , wobei ER α und ER β am häufigsten vertreten sind und eine ähnliche Grundstruktur besitzen. Die Rezeptoren werden strukturell in vier funktionelle Domänen aufgeteilt: die Amino-(N)-terminale Region, welche für die Transkription verantwortlich ist, die DNA-bindende Domäne (bestehend aus zwei Zinkfinger-Motiven), die D-Domäne und die Liganden-bindende Domäne, welche die Bindung von Kofaktoren und die Interaktion mit Hitzeschockproteinen erlaubt.²⁰ Die Gene für ER α und ER β liegen auf verschiedenen Chromosomen und die Proteine weisen eine unterschiedliche Gewebeverteilung auf. ER α wird hauptsächlich im Uterus, in der Zervix, in der Vagina und in den Ovarien, aber auch in der Mamma, in der Leber, in der Niere, im Herzen und in der Skelettmuskulatur exprimiert.²⁰ ER β und ER γ finden sich dagegen bevorzugt im

Herz, in den Nieren und in den Ovarien, in geringerem Ausmaß auch in der Lunge, im Gehirn, in den Knochen und in den Gefäßen. Studien zeigen, dass ER α und ER γ die Aktivität von Mitgliedern aus der Familie der PGC-1-Co-Aktivatoren (*peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 alpha*) regulieren. PGC-1-Co-Aktivatoren sind in alle Komponenten des Energiemetabolismus, einschließlich des Fett- und Glucosestoffwechsels involviert.²¹ Darüber hinaus fördert ER γ die ER α -Expression durch Transaktivierung eines Multi-Hormon Response-Elements in der Promotorregion des ER α -Gens mithilfe von PGC-1 α .²² ER γ besitzt keinen physiologischen Liganden, aber man vermutet, dass ER γ die Transkription des steroidogenen Faktors-1 (SF-1) fördert.²² SF-1 reguliert eine große Anzahl von Zielgenen und spielt eine bedeutende Rolle bei der Synthese von Fettsäuren und Steroidhormonen, wie Untersuchungen am Mammakarzinom zeigen.^{23, 24} Aufgrund seiner Fähigkeit, synthetische Anti-Östrogene wie z. B. Tamoxifen zu binden, hat ER γ darüber hinaus auch therapeutische Bedeutung.²⁵

Die verschiedenen PR unterscheiden sich hinsichtlich der Größe ihrer N-terminalen Domäne und der Lokalisation voneinander. Bei den PR-Isoformen PR-A, PR-B und PR-C handelt es sich um Splicevarianten eines Gens. Die Isoform PR-A kommt ausschließlich im Zellkern vor, PR-B ist in Abwesenheit von Progesteron im Zytoplasma lokalisiert, wandert aber nach Bindung seines Liganden in den Nukleus.²⁷ PR-C, die kürzeste Isoform, besitzt keine transkriptionelle Aktivität.²⁷ Während der Ligand-Rezeptor-Bindung kommt es wie bei den ER zur Heterodimerisierung und Phosphorylierung mit nachfolgender Translokation in den Zellkern und Bindung an das Hormon-Response-Element in der Promotorregion der Zielgene (siehe Abb. 2).²⁷ Obwohl die beiden Isoformen PR-A und PR-B Progesteron bzw. Progestine binden, lassen sich dennoch funktionelle Unterschiede erkennen. PR-B fungiert bei verschiedenen Zielgenen als Transkriptionsaktivator. Dagegen agiert PR-A als dominanter Repressor von PR-B, wahrscheinlich durch eine nicht-kompetitive Bindung an spezifische Transkriptionsfaktoren des PR-B Gens.²⁸

Zu den Funktionen von PR-A und PR-B zählen vor allem die Antagonisierung Östrogen-mediierter Effekte durch eine Transkriptionshemmung des ER α -Gens²⁹, sowie die Einleitung und Aufrechterhaltung der Lutealphase während des Menstruationszyklus. Sowohl PR-A als auch PR-B werden in Geweben mit Reproduktionsfunktion exprimiert.³⁰ Dabei variiert die Expression beider Rezeptoren aufgrund ihrer diversen Aufgaben (PR-A fungiert unter anderem als Initiator der G0-Phase des Zellzyklus während der prä-ovulatorischen Phase. PR-B leitet die sich anschließende sekretorische Phase ein) in Abhängigkeit von der weiblichen Entwicklungsphase und dem hormonellen Zyklus.³¹ Unter physiologischen Bedingungen wird PR-A überwiegend im endometriellen Stroma und PR-B hauptsächlich in den glandulären epithelialen Strukturen des Endometriums in der mittleren sekretorischen Phase synthetisiert.³² Beide Isoformen weisen gleich hohe Expressionsraten auf.³¹ PR besitzen zudem die Fähigkeit zur Progesteron-unabhängigen Aktivierung durch Proteine, wie SRC-1 aus der Familie der Steroidrezeptor-Co-Aktivatoren (SRC).³³ Beim Mammakarzinom und beim EC wird häufig eine dominante Expression von PR-A beobachtet. Dabei korreliert das gesteigerte Auftreten von PR-A mit einem niedrigen histologischen Differenzierungsgrad.^{30, 34}

Die Östrogen-stimulierte Proliferation des Endometriums wird durch Progesteron antagonisiert. Ein Fehlen bzw. eine Fehlfunktion des PR führt zu einer Hyperplasie des Endometriums und kann zu einer späteren Tumorentstehung beitragen.³⁴ Weitere Aufgaben von Progesteron sind die sekretorische Stimulation des

Drüsenepithels und die Dezidualisierung des endometriellen Stromas in Vorbereitung auf eine Schwangerschaft.

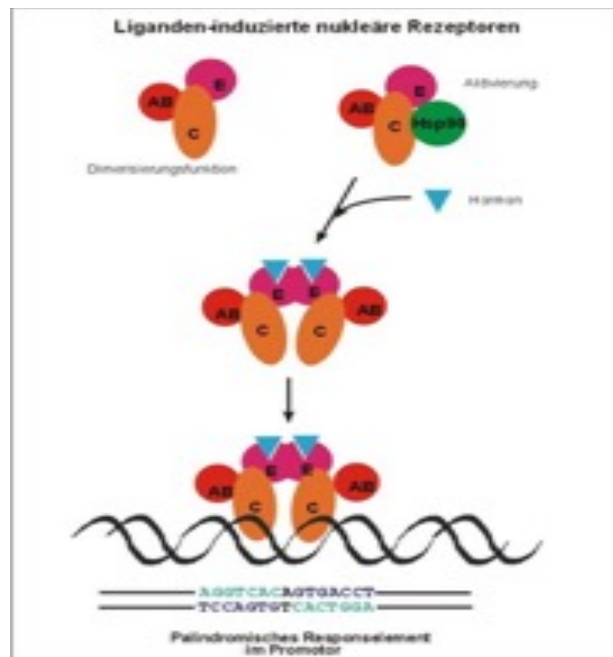


Abb. 2: Schematische Darstellung der Bildung eines Ligand-Rezeptor-Komplexes (hier am Beispiel von Östrogen) mit nachfolgender Dimerisierung und Bindung an eine spezifische Promotorregion der DNA³⁶

[Legende: „AB“ = N-terminale Domäne, „C“ = DNA-bindende Domäne, „E“ = Liganden-bindende Domäne, „HSP90“ = Hitzeschockprotein 90]

Beim EC wird die ER- und PR-Expression als Differenzierungsindikator und somit auch als Prognosefaktor angesehen. Beide Hormonrezeptoren dienen darüber hinaus als therapeutische Zielstrukturen.

1.6.3 C-Myc

Die Familie der Myc-Proteine mit den Varianten c-myc, b-myc, n-myc und l-myc gehört zu den Leucin-Zipper-Transkriptionsfaktoren. Die Proteine sind in gesundem Gewebe nur in geringen Mengen nachweisbar. C-Myc ist als Transkriptionsfaktor nukleär lokalisiert, hat eine kurze Halbwertszeit und ist Zielstruktur vieler mitogener Signaltransduktionswege (z.B. *insulin-like growth factor*, IGF).³⁷ C-Myc interagiert dabei mit dem konstitutiv vorhandenen Leucin-Zipper-Protein MAX (*myc-associated factor x*) und bildet mit ihm ein Heterodimer. Dieser Komplex moduliert die Aktivität einer Vielzahl von Zielgenen durch Bindung an sogenannte E-Boxen der DNA sowie durch Histon-(H3)-Methylierung.^{38, 39} Zu diesen Zielgenen zählen p53, p19/ARF, p27 und CDK-(*Cyclin dependent kinase*)-9/CyclinT1, die den Zellzyklus regulieren, aber auch die Apoptose koordinieren.⁴⁰ Aufgrund dieser Funktion hat c-myc ein hohes onkogenes Potenzial.

In mehr als 70% aller malignen Tumoren konnte eine erhöhte c-myc-Expression gefunden werden.⁴¹ Die

Überexpression hat meist eine Amplifikation oder Translokation des c-myc-Gens zur Ursache, Mutationen im c-myc-Gen sind eher selten.^{41, 42} C-myc ist bislang das einzige Onkogen, das in seiner Wildtypform fähig ist, im Tiermodell mit hoher Penetranz Tumoren zu induzieren.⁴³ In dieser Konstellation führen Wachstumsfaktoren wie VEGF (*vascular endothelial growth factor*) oder EGF (*epithelial growth factor*) zu einer gesteigerten Transkription.⁴⁴ Eine andere, bislang nur unzureichend untersuchte tumorbiologisch relevante Bedeutung von c-myc liegt in dessen regulativen Einfluss auf die Seneszenz.^{45, 46}

Eine Überexpression von c-myc kann in ca. 10% der EC, überwiegend in hochgradigen Tumoren, nachgewiesen werden.^{47, 48}

1.6.4 Ki-67-Antigen

Ki-67 ist ein monoklonaler Antikörper, der ein Nukleoprotein detektiert, welches ausschließlich in proliferierenden Zellen exprimiert wird.⁴⁹ Daher korreliert die Anzahl Ki-67-positiver Tumorzellen im Allgemeinen mit der Proliferationsfraktion eines Gewebes.⁴⁹ Eine Ausnahme bildet die Ruhephase (*G(0)-Phase*) des Zellzyklus, in welchem Ki-67 nicht nachweisbar ist. In vielen Tumoren, so auch beim EC, gehört die Bestimmung der Ki-67-Fraktion mittlerweile zum diagnostischen Standard.

1.6.5 CD44

Bei CD-(*cluster of differentiation*)-44 handelt es sich um ein stark glykosyliertes Adhäsionsmolekül, welches in vielen Isoformen vorkommt. Es vermittelt sowohl Zell-Zell- als auch Zell-Matrix-Interaktionen und bindet Matrix-Metalloproteinasen. Es besteht aus drei funktionellen Bestandteilen: einer N-terminalen extrazellulären Domäne, einem transmembranären und einem zytoplasmatischen Anteil. Sein wichtigster extrazellulärer Bindungspartner ist die Hyaluronsäure.⁵²

Das CD44-Gen setzt sich aus insgesamt 20 Exons zusammen, von denen mindestens zehn alternativ gespleißt werden können. Die daraus entstehenden Spleißingvarianten (v1-10) unterscheiden sich sowohl bezüglich ihrer Gewebsverteilung als auch funktionell. Einige Isoformen befinden sich hauptsächlich auf Lymphozyten andere dagegen nur auf Epithelzellen.⁵⁰ Neben dem alternativen Spleißing verursachen auch post-transkriptionelle Modifikationen wie Glykosylierungen eine große funktionelle Diversität des Moleküls.

51

Tumorbiologisch ist CD44 besonders in seiner Funktion als Matrixrezeptor von Bedeutung, da es durch diese Funktion die Motilität einer Zelle beeinflussen kann. Nach der Bindung von Hyaluronsäure bindet CD44 intrazellulär über einen submembranalen, aus Esrin, Radixin und Merlin (ERM-Komplex) bestehenden Multiproteinkomplex (siehe Abb. 3) an das kontraktile Zytoskelett und interagiert darüber hinaus mit verschiedenen Signaltransduktionswegen der Zelle.

In der vorliegenden Arbeit wurde die CD44-Standardvariante (CD44s) und die Isoform CD44v6 untersucht. CD44v6 wird auf Epithelien und Lymphozyten exprimiert.⁵¹ Im Tiermodell zeigte es einen metastasierungsfördernden Effekt. CD44v6 wird bei fortgeschrittenen EC verstärkt exprimiert.^{52, 53}

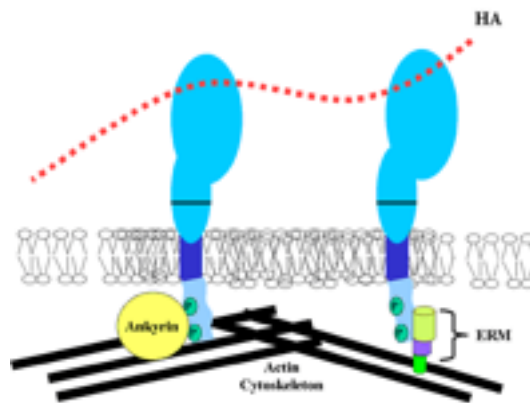
CD44s ist die kleinste Isoform (85 bis 95 kDa). Das Protein wird ubiquitär auf der Oberfläche menschlicher Zellen expliziert und konnte so auch im EC bereits nachgewiesen werden.^{52, 55} Für gesundes, ruhendes

Gewebe sind niedrige CD44s-Level charakteristisch.⁵³ Proliferierende Epithelien und im Reparaturprozess befindliche Gewebe weisen eine verstärkte CD44s-Expression auf.⁵⁴

Die natürliche Funktion von CD44s besteht in der Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität der epithelialen Gewebe. Durch Anlagerung von Chondroitinsulfat und/oder Heparansulfat an die extrazelluläre Domäne ist CD44s in der Lage, Wachstumsfaktoren wie FGF (*fibroblast growth factor*) und VEGF zu binden. Eine Stabilisierung des Zytoskeletts wird durch Bindung der zytoplasmatischen Domäne von CD44s unter anderem an Ankyrin vermittelt.⁵⁴

Abb. 3: Grafische Beispiel der Standardform

Dargestellt sind die (HA)-bindende Domäne, die Exons „—“ und die ERM-(Esrin, Radixin und Domänen, die einen Teil des



Darstellung von CD44 am

extrazelluläre Hyaluronsäure-Insertionsstelle für die variable intrazelluläre Domäne mit den ERM- und Ankyrin-bindenden Zytoskeletts bilden.⁵⁶

1.6.6 E-Cadherin und β -Catenin

Cadherine sind transmembranäre Glykoproteine epithelialer Zellen, die für die Zell-Zell-Adhäsion mitverantwortlich sind. Der intrazelluläre Anteil der Cadherine interagiert mit sogenannten Cateninen (*Cadherin-associated proteins*). Dabei handelt es sich um eine Gruppe zytoplasmatischer Proteine (α -, β -, γ - und δ -Catenin), die ihrerseits eine Verbindung zum Zytoskelett herstellen (siehe Abb. 4).⁵⁷ Von besonderem tumorbiologischen Interesse ist das β -Catenin, das durch Bindung an Transkriptionsfaktoren der Lef/TCF-Familie (*lymphoid-enhancer-factor / t-cell-specific factor*) den *wnt*-Signaltransduktionsweg aktivieren kann. Über diese Reaktionskette wird die epithelial-mesenchymale Transition und damit die Migration epithelialer Zellen unterstützt.^{57, 58}

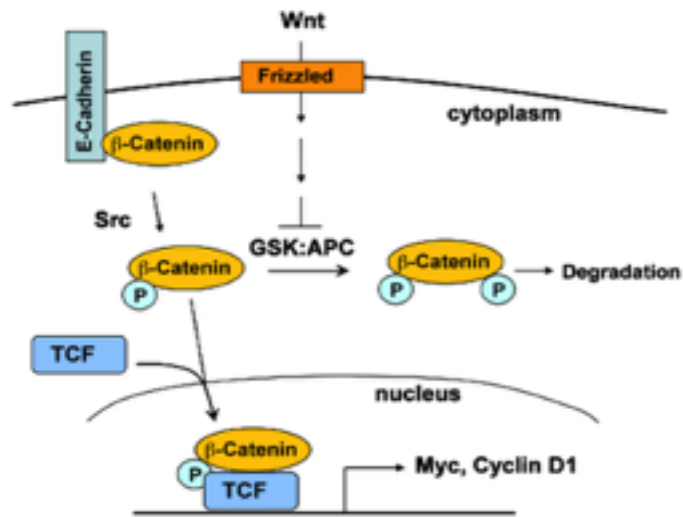


Abb. 4: Darstellung von E-Cadherin + β -Catenin mit seinen Signaltransduktionswegen. ⁵⁹

Die Aktivierung von β -Catenin durch Src führt zu dessen Dissoziation von E-Cadherin. Die nachfolgende Phosphorylierung durch GSK-APC führt zu Ubiquitinylierung und proteosomaler Degradation von β -Catenin, diese Prozesse können durch den Wnt-Signalweg gehemmt werden. Ein vermehrtes Wnt-Signal resultiert in einer verminderten Degradation und Akkumulierung von β -Catenin im Zytoplasma. Die Assoziation mit TCF-Elementen, die nukleäre Translokation von β -Catenin/TCF-Komplexen und die Bindung an Lef/TCF-Elemente der DNA initiiert die Transkription pro-mitotischer Proteine (z.B. myc, Cyclin D1)

[Legende: „GSK:APC“ = Glycogen Synthase Kinase 3- β : Adematous Polyposis Coli, „P“ = Phosphorylierung, „Src“ = Tyrosinkinase mit phosphorylierender Wirkung, TCF = T-cell-specific factor, „Wnt Frizzled“ = Wnt-Rezeptor]

1.6.7 IGF2-BP1 (IMP1)

IMP1 (*IGF2-BP1-mRNA-binding protein*) ist ein zytoplasmatisches Zinkfinger-Protein (Synonym: IGF2-BP1 (*Insulin-like growth factor 2-binding protein*) nachfolgend: IMP1) aus der Familie der mRNA- (*messenger ribonucleic acid*)-bindenden Proteine.⁶⁰ Es bindet als Transkriptionsfaktor an regulative mRNA-Sequenzen, aber auch an Z-DNA (Zinkfinger-DNA). Unter Z-DNA versteht man eine linksdrehende Doppelhelix (Z-Form) hoch-repetitiver Sequenzen der DNA, in der sich bestimmte Basenpaare abwechseln. Die Z-DNA macht ca. 3% des menschlichen Genoms aus. Sie ist in verschiedene biologische Prozesse involviert, unter anderem spielt sie eine Rolle bei der Regulation der Genexpression und bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen.^{60, 61}

IMP1 wird bevorzugt während der Embryogenese gebildet. In adultem Gewebe ist es hauptsächlich in der Plazenta, im Hoden und im Intestinaltrakt nachweisbar.^{62, 63} IMP1 moduliert unter anderem die Translation, Stabilität und Lokalisation verschiedener Genprodukte, darunter auch Wachstumsfaktoren wie c-Myc, IGF-2^{63, 64} und das Adhäsionsmolekül CD44.⁶⁵ Zellulärer Stress scheint ein wesentlichen Faktor für die Regulation der Expression von IMP1 zu sein.^{66, 67} IMP1 spielt auch eine Rolle bei der Steuerung immunologischer Prozesse, wie die Initiierung einer vermehrten Interferon-Expression im Rahmen viraler Infektionen, oder bei Gewebeschäden infolge von Autoimmunerkrankungen, wie Lupus erythematodes.^{68, 69} Studien belegen, dass eine Dysregulation mRNA-bindender Proteine, insbesondere eine Überexpression von IMP1, auch an der Entwicklung von malignen Tumoren,^{70, 71} wie Ovarial-⁷² oder (invasive) Mammakarzinome, beteiligt ist.⁷³

1.7 Fragestellung

Ziel dieser Studie war die Evaluierung der prognostischen Bedeutung nachfolgender Faktoren (p53, ER, PR, c-Myc, Ki-67, CD44, E-Cadherin, β -Catenin, IMP1). Besonderes Augenmerk sollte dabei auf das bis heute nur in wenigen Tumoren untersuchte Protein IMP1 gelegt werden, da dessen Expression in allen bisherigen Studien mit einer ungünstigen Prognose assoziiert war. Ziel sollte sein, neben den „etablierten“ diagnostischen Merkmalen einen additiven prognostischen Faktor für EC oder eine Subgruppe der EC zu identifizieren, der ein schlechtes Outcome vorhersagen kann. Interessant wäre ein solcher Marker beispielweise für Patienten mit einem gut differenzierten Typ I-Karzinom, die bei Auffälligkeit des Markers intensiver betreut und behandelt werden könnten.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Patientenkollektiv; Herkunft des Tumormaterials

Aus Gründen der Praktikabilität wurde ein retrospektives Studiendesign gewählt. Für diese Studie wurden alle Patientinnen zusammengestellt, die an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Halle, dem Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara in Halle und dem Emil von Bergmann-Klinikum in Merseburg wegen eines histologisch gesicherten EC im Zeitraum von 1998 bis 2002 operiert wurden. In 187 Fällen standen sowohl das Abradat als auch das Operationspräparat zur Verfügung. Ausgeschlossen wurden alle Fälle mit unzureichendem oder schlecht erhaltenem Material und die Fälle, bei denen eine Zweitbegutachtung eine andere Tumorentität beziehungsweise eine fortgeschrittene Nekrose ergab (n=52).

Von den identifizierten 270 Patientinnen wurden 218 in die Studie aufgenommen. Alle erforderlichen Patientendaten wurden aus den Krankenakten und den zuständigen Meldeämtern zusammengetragen und tabellarisch erfasst. Zur Auswertung kamen Daten zur Tumorbiologie (histologischer Typ, Tumorstadium, Grading, Kap. 2.2.3), die Expression der untersuchten Marker in semiquantitativer Form (Kap. 2.2.3) sowie verschiedene patientenbezogene Daten (Alter zum Zeitpunkt der Operation, Art der Operation, postoperative Therapien, Auftreten von Rezidiven, Dauer der Nachbeobachtungszeit, Überleben).

2.1.2 Geräte und Verbrauchsmaterialien

Objektträger / Deckgläschen	Starfrost adhesive, 76 x 26 mm (Fa. Engelbrecht, Edermünde)
Microtom	Schlitten-Microtom (Fa. Leica, Wetzlar)
Microtomklingen	N35 (Fa. Feather, Wiesmoor)
Wasserbad	Bercock B127803 (Fa. Memmert, Schwabach)
Wärmeschrank	Heraeus T6 (Eppendorf AG, Hamburg)
Dampfgarer	Multi-Gourmet Braun, Art. Nr. 1140 1102/03 (Braun GmbH, Kronberg/Taunus)

2.1.3 Chemikalien und Enzyme

Xylol	Fa. Roth, Karlsruhe
Ethanol (MEK vergällt)	Fa. Fisher Scientific, Schwerte
Horseradish Peroxidase (HRP)	Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim
Wasserstoffperoxid (H ₂ O ₂)	Labvision über Medac, Wedel
Epitope Retrieval Solution; pH 6,0	DAKO, Berlin

2.1.4 Lösungen und Kits

Aminoethylcarbazol-(AEC)-Substratlösung	Labvision über Medac, Wedel
Hoch-pH-Puffer II; pH 9,0	Zytomed Systems Kat. Nr. ZY0005, Berlin
Phosphate-buffered Saline (PBS)	2000 ml Aqua dest.
(Stammlösung)	35,6 g Dinatriumhydrogenphosphat (+2 H ₂ O = Lsg. B) 353 ml Natriumdihydrogenphosphat (+1 H ₂ O = Lsg. A) 200 g Natriumchlorid
Avidin-Biotin-Complex (ABC)	
+ Peroxidase (POD)	Broad Spectrum Zytochem Plus, Berlin
Antibody Diluent	Zytomed Systems, Berlin
Hämalaun nach Mayer	1 g Hämatoxylin 0,2 g Natriumjodat 50g Aluminiumkaliumsulfat 50g Chloraldehyd 1g Zitronensäure (Fa. Hollborn & Söhne, Leipzig)
Eindeckmedium	Eukitt® K (Fa. O. Kindler GmbH, Freiburg)

2.1.5 Verwendete Antikörper

Die verwendeten Antikörper sind in Tabelle 1 gelistet.

Tabelle 1: Auflistung der Antikörper

Antikörper	Klon	Spezies	Verdünnung	Hersteller	Artikel-Nr.
p53	monoklonal („DO7“)	Maus	1:25	DAKO, Berlin	M7001
Östrogenrezeptor (ER)	monoklonal („1D5“)	Kaninchen	1:500	Labvision ü. Medac, Wedel	9101S
Progesteronrezeptor (PR)	monoklonal („P9R636“)	Maus	1:50	DAKO, Berlin	P9R636
c-myc	monoklonal („9E10.3“)	Maus	1:50	DAKO, Berlin	MS-139
Ki67	monoklonal („SP6“)	Kaninchen	1:200	Labvision ü. Medac, Wedel	RM-9106-5
CD44v6	monoklonal („WF-18“)	Maus	1:1.000	Bender, Aachen	BMS125
CD44s	monoklonal („2C5“)	Maus	1:1.000	R&D Systems, Abingdon (GB)	BBA10
E-Cadherin	monoklonal („NCH-38“)	Maus	1:50	DAKO, Berlin	M3612
β -Catenin	monoklonal („14“)	Maus	1:5.000	BD-Transduction, Heidelberg	610153
IMP1	polyklonal („IGF2BP1“)	Kaninchen	1:25	Sigma, St. Louis (USA)	HPA021367

2.2 Methoden

2.2.1 Hämatoxylin/Eosin-(HE)-Färbung

Die Standardfärbung histologischer Präparate erfolgt automatisiert mittels HE.

2.2.2 Immunhistochemie

Nach Anfertigung der Schnitte (Paraffinschnitt-Technik) mit einer Dicke von ca. 2–5 μ m wurden diese zwei Stunden bei 60°C getrocknet, mit Xylol entparaffiniert und über eine absteigende Alkoholreihe mit Aqua

dest. überschichtet. Danach erfolgte die Antigendemaskierung für die verwendeten Antikörper mittels HIER (*Heat Induced Epitope Retrieval*). Bei pH 6 wurde das Gewebe zunächst für 30 min in einem Dampfgerät mit vorgewärmter Demaskierungslösung (Epitope Retrieval Solution) erhitzt und anschließend in dieser Lösung bei Zimmertemperatur 20 min abgekühlt. Vor und nach Blockierung der endogenen Peroxidase bei pH 9 in 3%-igem Wasserstoffperoxid für 7–10 min fand eine Spülung in Aqua dest. und anschließend in gebrauchsfertiger PBS-Lösung (pH 7,4) statt. Im nächsten Schritt wurden unspezifische Proteinbindungen für 5 min mit HRP blockiert. Danach wurden die Schnitte für 30 min bei 37°C in Antibody Diluent mit dem verdünnten Primärantikörper inkubiert und anschließend erneut mit PBS gespült.

Im nächsten Schritt wurde der biotinylierte Sekundärantikörper und ABC-HRP für jeweils 15 min bei Raumtemperatur hinzugegeben, wobei jeweils nicht gebundene Substanzen wiederholt mit PBS und Leitungswasser bzw. Aqua dest. abgespült wurden. Dann wurden die Schnitte für 10 min mit AEC und für 40 sec mit Hämalaun nach Mayer gefärbt und in Leitungswasser (etwa 10 min) gebläut. Abschließend erfolgte die Einbettung der Schnitte in Glycergelatine (Eukitt).

2.2.3 Histopathologische Auswertung

Alle HE-Präparate wurden nachmikroskopiert und entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation histologisch typisiert und graduiert (**Tab. 16**, Anhang). Die immunhistochemischen Färbungen wurden selbstständig unter Supervision des Betreuers durchgeführt. Unklare Befunde wurden gemeinsam diskutiert und im Konsens entschieden.

Die histologische Auswertung der immunhistochemischen Reaktionen erfolgte nach folgendem Schema (*Remmele-Score*, auch IRS, engl. immunreaktiver Score):

1. Das Verteilungsmuster wurde mit einem Score von 0 bis 3 bewertet:

- | | |
|---|---|
| 0 | negatives Ergebnis, keine Färbung im Präparat |
| 1 | disperse Färbung, einzelne Zellen waren angefärbt |
| 2 | fleckförmige-konfluierende Anfärbung |
| 3 | diffuses Bild. |

2. Messung der Expressionsintensität mit dem IRS:

Anteil der gefärbten Zellen:

- | | |
|---|---|
| 1 | Anteil der gefärbten Zellen < 10% |
| 2 | Anteil der gefärbten Zellen $\geq 10\%$ und < 50% |
| 3 | Anteil der gefärbten Zellen $\geq 50\%$ und < 80% |
| 4 | Anteil der gefärbten Zellen $\geq 80\%$ |

3. Färbeintensität (SI):

1	schwache Reaktion
2	mittelstarke Reaktion
3	starke Reaktion

Der IRS ist das Produkt aus diesen beiden Ziffern und kann somit Werte zwischen 1 und 12 annehmen.

Der Grenzwert (Cut-off), ab dem ein histologisches Präparat als „positiv“ galt, richtete sich nach dem Median des ermittelten IRS (**Tab. 17**, Anhang), weshalb im Rahmen der quantitativen mikroskopischen Beurteilung für die Hormonrezeptoren ein anderer Cut-off-Wert ermittelt wurde als bei p53 oder IMP1. Quantitative Anteile positiver Zellen unter dem Median wurden als „negativ“ bewertet. Die Ergebnisse für Ki-67 wurden ausschließlich in Prozent angegeben und wurden ab einem Prozentsatz von mindestens 15 als „positiv“ bewertet.

Im Hinblick auf ein „negatives“ Färberesultat ist hier nochmals auf die Besonderheit des Vorliegens eines p53-Wildtyps (= nicht mutiert) bzw. einer p53-Null-Mutation hinzuweisen. Eine Abgrenzung des p53-Wildtyps zu p53-Null-Mutationen ist problematisch und war färberisch nicht sicher möglich. Jedoch ist in den meisten Fällen vermutlich von einer Wildtyp-Expression auszugehen, da der Anteil von Null-Mutationen i.d.R nicht besonders hoch ist. Umgekehrt können „negative“ p53-Resultate nicht zwangsläufig als „mutierte“ Fälle eingeordnet werden.

Die Stadieneinteilung der EC erfolgte nach dem internationalen FIGO-Schema (**Tab 4**, Anhang). Aus Gründen der Praktikabilität wurden die jeweils einzelnen Stadien in Kapitel 3 zusammengefasst.

Zum Altersvergleich der beiden EC-Typen wurde die Grenze anhand der statistischen Signifikanz auf < 69 Jahre und \geq 69 Jahre festgelegt. Eine „biologische“ Unterteilung in < 50 und \geq 50 jährige Patientinnen (= Beginn der Menopause) war aus Gründen der geringen Fallzahl und daher fehlenden statistischen Relevanz nicht möglich.

2.3 Dokumentation und Datenverarbeitung

Die statistischen Datenanalysen erfolgten mittels SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) Version 19.0. Folgende Kenngrößen wurden verwendet:

Für metrische Daten wurde das arithmetische Mittel verwendet, als Maß für die Variabilität die Standardabweichung. In der vorliegenden Arbeit kam aufgrund der asymmetrischen Verteilung der Variablen

der Median zur Anwendung.

Bei der statistischen Auswertung wurden allgemeine klinisch-pathologische Parameter des Kollektivs (Alter der Patientinnen, Tumorstadium, Grading, histologischer Typ, sowie die Färberesultate (als IRS bzw. %) verglichen.

Zur Berechnung der Korrelationen zwischen der Expression der untersuchten Proteine und den verschiedenen klinisch-pathologischen Variablen kam der Chi²-Test nach Pearson zum Einsatz. Die univariate Überlebensanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode diente zur Darstellung des progressfreien sowie des Gesamtüberlebens des Kollektivs; der Vergleich der Überlebenskurven erfolgte mittels Log-Rank-Test. Alle Ergebnisse mit statistischer Signifikanz wurden im Anschluss mittels univariater sowie multivariater Analyse (Cox-Regression und Cox proportional hazard regression model) auf ihre Unabhängigkeit überprüft, das Relative Risiko (RR) wurde berechnet. Dabei gelten p-Werte <0,05 als signifikant, Werte <0,01 als sehr signifikant und Werte <0,001 als hoch signifikant. Beim Vorliegen eines Signifikanzniveaus zwischen 5-10% ($p > 0,05$ bis $p = 0,10$) wurde dieses im Sinne eines sich abzeichnenden Trends interpretiert. Patientinnen, welche während des Beobachtungszeitraums (1998-2005) verstorben waren bzw. nicht weiter beobachtet werden konnten, wurden in den Analysen zensiert. Zur Festlegung der Standardabweichung wurde als Verteilungskoeffizient der *Mittelwert* zur Auswertung genutzt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Charakteristika des Patientenkollektivs

Das EA (Typ I) machte mit 199 Fällen (91,3%) die Mehrheit dieses Kollektivs aus (**Tab. 5**). Es ließ sich weiter in sieben verschiedene Subtypen (**Tab. 16 + 20**) sowie einen gemischten Typ (aus verschiedenen Varianten der Typ I-Karzinome bestehend) unterteilen. 19 Fälle (8,7%) des Kollektivs gehörten dem Typ II an. Dazu zählten fünf seröse, vier klarzellige sowie zehn Tumoren vom gemischten Typ (aus Anteilen von Typ I + Typ II bestehend).

Tabelle 5: Histologische Einteilung der EC nach WHO-Kriterien

Histologie	Häufigkeit	Prozent
EA	199	90,9
CC	4	1,9
SC	5	2,4
Gemischt EA + SC/CC	10	4,8
Gesamt	218	100

[EA = endometrioides Adenokarzinom, CC = klarzelliges Karzinom, SC = seröses Karzinom]

3.1.1 Tumorstadium (Gesamtkollektiv)

Die Verteilung der FIGO-Stadien im Gesamtkollektiv ist in Tabelle 6 (Anhang) zusammengefasst. Der überwiegende Teil der Typ I-Karzinome befand sich zum Diagnosezeitpunkt in einem niedrigen Tumorstadium (FIGO Ia-Ib). Die Typ II-Karzinome tendierten zu einem höheren Stadium. Bei 15 Fällen handelte es sich um ein G3-Karzinom; in 49 Fällen (Typ I + II) war eine Infiltration der äußeren Myometriumhälfte (FIGO Ic-IV) aufgetreten.

3.1.2 Altersverteilung und Nachbeobachtungszeit (Gesamtkollektiv)

Das mittlere Lebensalter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation betrug 67,2 Jahre mit einem Minimum von 39 Jahren und einem Maximum von 88 Jahren. Das mittlere Alter bei Patientinnen mit Typ I-Karzinom lag bei 66,9 Jahren und bei Patientinnen mit Typ II-Karzinom bei 69,3 Jahren. Der Unterschied zwischen den beiden Subgruppen war statistisch nicht signifikant.

Bis zum Ende der Beobachtungszeit (2005) waren im Gesamtkollektiv (n=218) insgesamt 52 Todesfälle (Typ I: 40 Fälle, Typ II: 12 Fälle) zu verzeichnen. In 16 Fällen konnte bei den zuständigen Meldeämtern und bei den Hausärzten keine Informationen zum Überlebensstatus erhalten werden. Die mediane

Nachbeobachtungszeit betrug im Gesamtkollektiv 54,5 Monate (minimal 1,3 Monate und maximal 91,8 Monate). Bei Patientinnen im Tumorstadium FIGO Ia–c lag sie bei 54,2 Monaten und bei Patientinnen mit FIGO II–IV bei 39,5 Monaten.

3.1.3 Therapie und Verlauf (Gesamtkollektiv)

Bei 156 von 218 Patientinnen wurde eine totale Hysterektomie unter Mitnahme der Adnexen, jedoch ohne regionale (iliakale oder paraaortale) Lymphadenektomie, vorgenommen. 56 Patientinnen wurden einer Operation nach Wertheim-Meigs (Entnahme des Uterus + Adnexe + para-aortale Lymphadenektomie + Ausräumung parakolpischen Gewebes) unterzogen. In einem Fall wurde aufgrund der palliativen Situation ein Debulking durchgeführt; in einem zweiten Fall eine totale Hysterektomie mit Salpingektomie und partieller Kolektomie. Bei 64 Patientinnen erfolgte eine zusätzliche Lymphadenektomie.

123 Patientinnen erhielten postoperativ eine Bestrahlung des Beckens (davon 24 perkutan, 39 per Afterloading-Technik, 60 kombiniert perkutan + Afterloading). Bei 18 Patientinnen mit Typ I-Karzinomen (8,5%) sowie bei 13 Patientinnen mit Typ II-Karzinomen (68%) trat während des Beobachtungszeitraums (1998–2005) ein Lokalrezidiv auf. Die Gesamtzahl der Patientinnen mit Rezidiv betrug somit 31 (14%).

3.1.4 Progressfreies Überleben, Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung (2005) lebten 165 Patientinnen ohne Anzeichen für ein Rezidiv. In acht Fällen (7 Fälle / Typ 1; 1 Fall / Typ 2) wurde während des Beobachtungszeitraumes (zwischen 01/2000 und 07/2005) ein maligner Zweittumor diagnostiziert (3 x Ovar, 2 x Mamma, 1 x Pankreas, 1 x Non-Hodgkin-Lymphom, 1 x Zervix). Nach Auskunft der zuständigen Meldeämter bzw. Hausärzte waren 43 Patientinnen aufgrund unbekannter Ursache verstorben; fünf Patientinnen verstarben wegen eines anderen Grundleidens. Kausal auf den Primärtumor zurückzuführende Todesfälle konnten innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht ermittelt werden. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit für Patientinnen mit Typ I-Karzinomen lag bei 81,8 Monaten (range: 78,0–85,7 Monate) und für Patientinnen mit Typ II-Karzinomen bei 41,4 Monaten (range: 25,9–56,9 Monate).

3.1.5 Histopathologische Einteilung, Tumorstadium, Grading (Gesamtkollektiv)

Den Großteil der EC im Gesamtkollektiv machten die klassischen endometrioiden Karzinome (EA) mit ihren Varianten (Typ 1; 88,5%; n=146) aus. Feinpapilläre und mikroglanduläre Varianten kamen mit jeweils 1% in dieser Gruppe am seltensten vor.

Unter den Typ II-Karzinomen waren die serösen sowie die klarzelligen mit fünf (26,3%) und vier Fällen (21,1%) etwa gleich häufig vertreten. 52,6% der Typ II-Karzinome bildeten Mischformen mit serösen und klarzelligen Elementen.

Aus statistischen Gründen (geringe Fallzahl) wurden die Karzinome vom serösen, klarzelligen und gemischten Typ (EA + SC/CC-Subtyp, **Tab. 17**) als Typ II sowie die Varianten der EA als Typ I zur Auswertung zusammengefasst.

3.1.6 Potentielle prognostische Marker – c-Myc, CD44s, CD44v6, E-Cadherin und β -Catenin

Die Expression der potentiellen prognostischen Marker CD44s, CD44v6, E-Cadherin, β -Catenin und c-Myc wurde zunächst an einem willkürlich ausgewählten Subkollektiv (Typ I + II, n=46) untersucht. C-Myc, β -Catenin, E-Cadherin und CD44s zeigten eine variable Expression (Streuung von „negativ“ bis >50%). Allerdings korrelierten die Expressionsniveaus weder mit dem Tumorstadien, dem Grading, dem p53- und Hormonrezeptor-Status noch mit dem Alter der Patientinnen. Daher wurde auf eine weitere Analyse dieser Proteine verzichtet.

3.2 Typ I-Charakterisierung

3.2.1 FIGO, Grading, Lymphknoten-Status, Verlauf

141 Patientinnen mit einem endometrioiden Karzinom befanden sich zum Diagnosezeitpunkt in einem frühen Tumorstadium (FIGO Ia–b), 58 Patientinnen (29,1%) waren im FIGO-Stadium Ic–IV vertreten (**Tab. 4**). 150 der 199 Patientinnen wiesen einen hohen histologischen Differenzierungsgrad auf (**Tab. 3**); ca. 9% (n=13) der untersuchten endometrioiden EC (n=199) waren schlecht differenzierte Karzinome.

Bei 24,1% (n=48) der Patientinnen mit Typ I-Karzinomen, die lymphadenektomiert wurden, waren zum Zeitpunkt der Operation bereits regionale Lymphknoten befallen.

Während des Beobachtungszeitraums wurden 17 Lokalrezidive (8,5%) detektiert; Fernmetastasen wurden in 1% (n=2) der Fälle dokumentiert und traten zwei bzw. fünf Monate postoperativ in Erscheinung. Die rezidivfreie Zeit betrug im Mittel 14,8 Monate (range: 9,6–23,3 Monate). 37 Patientinnen erschienen nicht zur Nachuntersuchung. Insgesamt überlebten 158 Patientinnen (79,4%) mit einem Typ I-Karzinom. Von den 17 (8,5%) ermittelten Todesfällen innerhalb dieser Gruppe konnte die genaue Ursache des Todes nicht eruiert werden.

Tabelle 20 (Anhang) zeigt die Verteilung der FIGO-Stadien und der histologischen Subtypen innerhalb des Gratings.

Tabelle 3: Typ I-Einteilung (EA) nach histologischen Kriterien und Grading

Histologischer Subtyp	Anzahl	Prozent
EA (klassisch)	148	74,4
EA plattenepithelial	12	6,0
EA sekretorisch	10	5,1
EA feinpapillär	2	1,0
EA villoglandulär	9	4,5
EA clear-cell-change	8	4,0
EA mikroglandulär	2	1,0
EA gemischte Anteile	8	4,0
Gesamt	199	100
Grading	Anzahl	Prozent
G1	150	69,1
G2	36	21,7
G3	13	9,2
Gesamt	199	100

3.2.2 Überlebensanalysen

Einfluss von Alter, FIGO-Stadium und Grading

Jüngere Patientinnen mit einem Typ I-Karzinom (< 69 Jahre) hatten gegenüber älteren Patientinnen eine bessere Prognose (**Tab. 4**), wobei dieser Faktor nur bei Typ I, nicht jedoch bei Typ II, eine prognostische Bedeutung hat (**p < 0.0001**). Bei einer Differenzierung zwischen < 50 Jahre vs. \geq 50 Jahre konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben festgestellt werden ($p = 0.229$). Ein früheres Tumorstadium (FIGO Ia vs. FIGO Ib-II vs. FIGO III-IV; **p = 0.025**) und eine guter Differenzierungsgrad (G1 vs. G2 vs. G3; **p < 0.0001**) korrelierten mit einem verlängerten Gesamtüberleben (**Tab. 9** und **Abb. 5**). Aufgrund der geringen Anzahl der einzelnen EA-Subtypen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Varianten nachgewiesen werden, weswegen die Aussagekraft sehr begrenzt war. Tendenziell zeigten aber mikroglanduläre und muzinöse EC sowie Tumoren mit einem „clear cell change“ eine bessere Prognose. Die mittlere Überlebenszeit aller EA betrug 78,3 Monate.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde ein besonderes Augenmerk auf ‚Ausreißer‘ innerhalb der in der Regel prognostisch „günstig“ verlaufenden EC-Formen (gut differenziert, FIGO Ia-c) gelegt. In dieser Tumorgruppe zeichneten sich unerwartet schlechte Verläufe innerhalb des Beobachtungszeitraumes jedoch nicht ab.

Tabelle 4: Mittleres Überleben von Patientinnen mit Typ I-Tumoren nach Grading, FIGO-Stadien, Alter zum Zeitpunkt der Operation

Typ I	Parameter	Mittlere Überlebenszeit in Monaten	Fälle	p-Wert (Chi ² -Test)
Grading	G1	85,8	140	< 0.0001
	G2	70,9	34	
	G3	47,3	13	
FIGO	Ia	89,2	34	0.025
	Ib-II	80,5	147	
	III-IV	58,9	7	
Alter	< 69 Jahre	88,6	96	< 0.0001
	>= 69 Jahre	74,3	92	

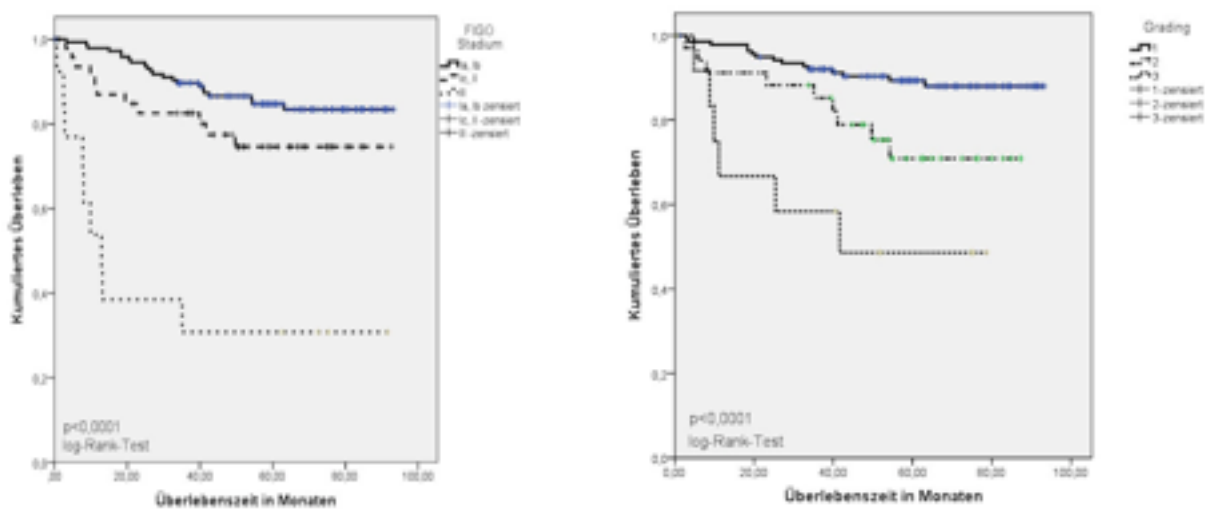


Abb. 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach FIGO-Stadien (links, $p = 0.025$) und nach Gradingklassen (rechts, $p < 0.0001$) aller Typ I-Karzinome

Einfluss des Hormonrezeptor-Status

Eine ER-Expression wurde bei 51% der EA (n=99) detektiert. Ein Einfluss auf die Prognose, i.S.e. verkürzten oder verlängerten Überlebenszeit der Patientinnen, war jedoch nicht ersichtlich. Der IRS für die ER-Expression zeigte innerhalb der EA-Subtypen (mittlerer IRS 4,0) eine unterschiedliche Ausprägung. Villoglanduläre EA und der clear cell-change Subtyp wiesen hierbei eine geringere Expression als die anderen Varianten auf (**Tab. 5**). Eine erhöhte ER- und PR-Expression wurde überwiegend in den gut differenzierten Tumoren im Vergleich zu den G2- und G3-Karzinomen verzeichnet. Die ER-Expression war unabhängig von der Zugehörigkeit zur Altersgruppe < 69 Jahre und \geq 69 Jahre). Bei den Progesteronrezeptoren war ein nahezu gleiches Expressionsmuster zu beobachten. Daher werden die ER-Resultate exemplarisch für die Hormonrezeptoren dargestellt.

Tabelle 5: ER-Expressionsrate (IRS \geq 3) innerhalb der Typ I-Subgruppen

EA-Subtyp	IRS	Fälle	Prozent
EA (klassisch)	4,2	74	50,0
EA villoglandulär	3,0	3	33,3
EA sekretorisch	7,7	6	60,0
EA clear-cell-change	3,5	2	25,0
EA muzinös	4,1	5	41,7
EA feinpapillär	-	-	-
EA mikroglandulär	7,5	2	100
EA gemischt (Typ I)	4,0	4	50

Einfluss der Ki-67-Expression und der Ki-67-/p53-Ko-Expression

Der Anteil der Ki-67-positiven Zellen lag bei den Typ I-Karzinomen im Mittel bei ca. 20% (n=40). In G2 + G3 - Tumoren im Vergleich zu G1 - Tumoren zeichnete sich eine höhere Ki-67-Expression ab (range: 24–48% in G2 + 3 bzw. 2–16% in G1); der Unterschied war statistisch signifikant (**p < 0,05**). Der Ki-67-Status korrelierte nicht mit dem Tumorstadium (p = 0,22). In Ki-67-positiven EA bestand ein deutlicher Überlebensvorteil bei den jüngeren Patientinnen (< 69 Jahre: 85,6 Monate vs \geq 69 Jahre: 70,8 Monate; **p = 0.004**).

Die Gesamtüberlebenszeit betrug 81,7 Monate. Karzinome mit einer niedrigeren Proliferationsrate (Anteil der Zellen mit Ki-67-Expression < 15%) hatten mit einer mittleren Gesamtüberlebenszeit von 81,9 Monaten eine günstigere Prognose als stärker proliferierende Tumoren mit 79,0 Monaten (p = 0,19). Bei der Mehrzahl der endometrioiden G3-Tumoren (53,8%, n=7) zeigte sich eine stärkere Proliferation (Ki-67 \geq 15%) als bei den niedrig malignen EA (Ki-67 < 15%, **p = 0.005**) (**Tab. 6**). Die G2 + G3-Tumoren wurden aus statistischen Gründen zusammengefasst.

Tabelle 6: Ki-67-Expressionsrate ($\geq 15\%$) innerhalb des Gradings (Typ I) [range: 79,9-87,3 Monate (G1), 29,1-65,6 Monate (G2 + G3); $p < 0.05$]

Ki-67-Expression	Parameter	Fälle	Prozent
Grading	G1	21	14,2
	G2	12	33,3
	G3	7	53,8

Weiterhin bestand ein additiver prognostischer Effekt zwischen der Ki-67- und p53-Expression i.S.e. kürzeren Überlebenszeit. Zeigten weniger als 15% der Zellen eine Ki-67-Expression, spielte die p53-Expression keine Rolle ($p = 0.47$); erst bei einer höheren Ki-67-Expression ($\geq 15\%$) war ein deutlicher Effekt erkennbar (**Tab. 7**). Patientinnen mit Typ I-Karzinomen mit hoher Ki-67- und p53-Expression hatten eine merklich ungünstigere Prognose (68,4 vs. 49,2 Monate; $p = 0.034$).

Tabelle 7: Mittleres Gesamtüberleben (Monate) in Abhängigkeit von der Ki-67- und p53-Expression; $p = 0.034$

	p53 IRS < 4	p53 IRS ≥ 4
Ki-67 $< 15\%$	82,3	67,6
Ki-67 $\geq 15\%$	68,4	49,2

Einfluss von p53

Bei den EA waren insgesamt 7% ($n=13$) p53-positiv (**Tab. 8**). Diese positiven Tumoren verteilten sich auf die klassischen EA ($n=9$) sowie auf die squamösen ($n=1$), villoglandulären ($n=2$) und gemischten (Typ I)-Varianten ($n=1$). Der IRS lag bei den Typ I-Tumoren durchschnittlich bei 1,3, einer eher schwachen Expression. Eine starke p53-Expression (IRS ≥ 4) war mit einer schlechteren (64,2 Monate) Prognose assoziiert als eine geringe p53-Expression (IRS < 4 ; 82,4 Monate; $p = 0.027$, **Abb. 6**). Der prognostische Effekt war dabei unabhängig von den anderen untersuchten Faktoren, wie z.B. OP-Alter, Tumorstadium, Grading ($p = 0.034$, **Tab. 8**). Bei den Analysen zeigten sich die bereits bekannten Typ I-Charakteristika, d. h. eine geringere ER-/PR-Expression bei einer höheren p53-Expression bzw. eine hohe ER-/PR-Expression bei einer geringeren p53-Expression. Das histologische Verteilungsmuster der p53-positiven Tumorzellen war überwiegend diffus. Dabei war ein diffuses Verteilungsmuster mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert als eine fokale oder fleckförmige Verteilung ($p = 0.017$). Bei mehr als der Hälfte der p53-positiven Typ I-EC (61,5%; $n=8$) war der Hormonrezeptor-Status negativ (IRS ER/PR < 3). Diese Merkmale sollten als kritische Faktoren für die Differenzierung bzw. Typisierung von EC betrachtet werden, da sie fast

ausschliesslich bei Typ II-Karzinomen vorkommen. Eine Korrelation zwischen dem Grading ($p = 0.12$) sowie dem Tumorstadium ($p = 0.62$) und der p53-Expression ließ sich bei Typ I -Karzinomen nicht nachweisen. Bei den über 69-jährigen Patientinnen waren die Tumoren häufiger p53-positiv als bei jüngeren Frauen ($p = 0.04$). Dies war mit einer schlechteren Prognose assoziiert (84,9 vs. 69,8 Monate, $p = 0.029$).

Tabelle 8: p53-Expression (IRS ≥ 4) innerhalb der histologischen Subtypen der Typ I-Karzinome, Verteilung, FIGO, Grading, OP-Alter, $p = 0.034$

Parameter	Fälle	Prozent
Histologischer Subtyp		
EA (klassisch)	10 (137)	11,8
EA villoglandulär	2 (8)	25,0
EA sekretorisch	-	-
EA clear-cell-change	-	-
EA muzinös	-	-
EA feinpapillär	-	-
EA mikroglandulär	-	-
EA gemischt (Typ I)	1 (8)	12,5
p53-Gewebeverteilung		
IRS < 4	171	92,9
fokal	1	0,6
diffus	10	5,4
fleckförmig	2	1,1
Tumorstadium		
FIGO Ia	1	7,5
FIGO Ib-II	11	7,5
FIGO III-IV	1	14,3
Grading		
G1	3	2,2
G2	8	24,2
G3	2	16,7

Parameter	Fälle	Prozent
OP-Alter		
< 69 Jahre	3	3,2
>= 69 Jahre	10	10,9

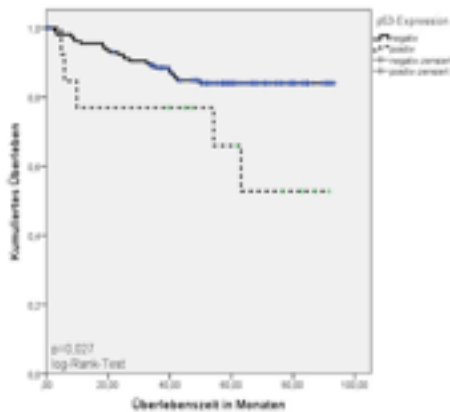


Abb. 6: Einfluss der p53-Expression auf das Überleben bei Patientinnen mit Typ I-Karzinomen ($p = 0.027$)

Einfluss von IMP1

IMP1 wurde in Typ I-Karzinomen wesentlich seltener exprimiert als in Typ II-Tumoren (8,4% vs. 57,9%; $p = 0.001$). Jedoch war eine IMP1-Positivität ausschließlich bei den EA, vor allem bei älteren Patientinnen ($p = 0.001$), mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Tab. 21, Anhang + Abb. 8; $p = 0.049$). Insgesamt war IMP1 bei Typ I-Karzinomen innerhalb der FIGO-Stadien homogen verteilt. IMP1 trat jedoch in den hochgradigen Karzinomen signifikant häufiger auf als in geringgradigen Karzinomen ($p = 0.03$). Es zeigte sich eine positive Korrelation mit dem Grading ($p = 0.15$).

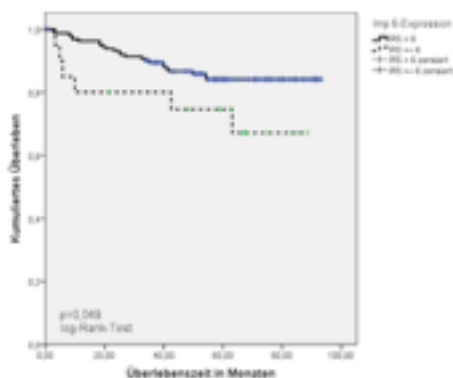


Abb. 7: Einfluss der IMP1-Expression auf das Überleben bei Patientinnen mit Typ I-Karzinomen ($p = 0.049$)

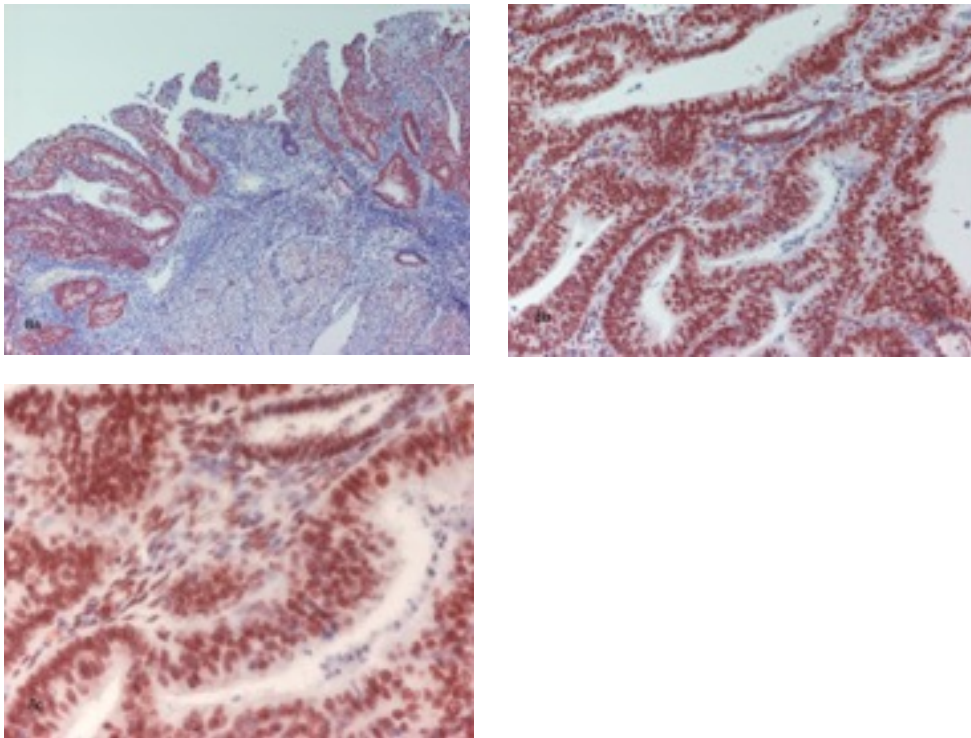


Abb. 8: Expression des zytoplasmatisch lokalisierten IMP1 in malignem Gewebe am Beispiel eines endometrioiden (Typ I)-Karzinoms (FIGO Ib, G2); IRS = 6*
 [*Abbildung 8a/b/c = 10-/20-/40fache Vergrößerung]

Kreuzkorrelationen zwischen der p53-, Ki-67-, Hormonrezeptor- und IMP1-Expression

Die Analysen ergaben deutliche positive Korrelationen zwischen einer hohen p53- (IRS ≥ 4) und IMP1- (IRS ≥ 6 ; Log-Rank-Test: $p = 0.001$) beziehungsweise Ki-67-Expression ($\geq 15\%$; Log-Rank-Test: $p = 0.034$; **Tab. 9 + 10**). Die Ko-Expression von IMP1 und p 53 war tendenziell mit einer schlechteren Prognose assoziiert als eine alleinige p53- oder IMP1-Expression. Weiterhin war der prognostisch ungünstige IMP1- bzw. p53-Effekt (Gesamtüberleben: 66,5 bzw. 64,2 Monate) bei hochproliferativen (Ki67 $\geq 15\%$) Tumoren (Gesamtüberleben: 45,4 bzw. 49,2; $p = 0,20$) stärker ausgeprägt.

Die mittlere Überlebensrate bei gleichzeitiger p53- und hoher IMP1- bzw. Ki-67-Expression lag bei 20,9 ($n=4$) bzw. 49,2 Monaten ($n=12$). Eine schwach ausgeprägte IMP1- (IRS < 6) bzw. Ki-67-Expression ($< 15\%$) in p53-positiven Tumoren (IRS ≥ 4) hingegen zeigte keinen additiven Effekt auf die Verkürzung der Überlebenszeit (**Abb. 9**).

Auch zwischen der Expression von Ki-67 und IMP1 war eine positive Korrelation erkennbar (Log-Rank-Test: $p = 0.07$), wenngleich diese Konstellation keinen zusätzliche Effekt auf die Prognose zeigte. Die ER und PR-Expression korrelierte hochgradig miteinander ($p < 0,0001$), die Ko-Expression hatte aber keine prognostische Aussagekraft.

Tabelle 9: Ko-Expression von p53, ER/PR, Ki-67 und IMP1 in Typ I-Karzinomen

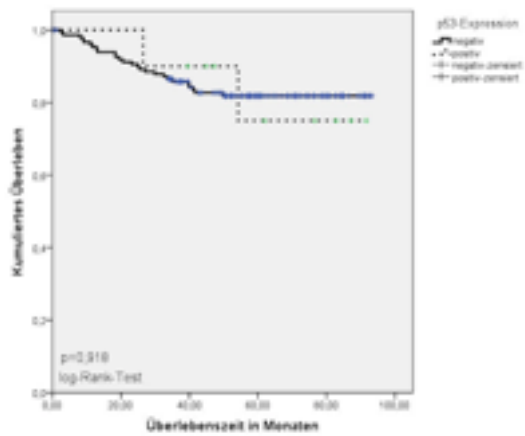
[Legende: „-“: keine Korrelation; p53(+): IRS \geq 4, ER/PR(+): IRS \geq 3, Ki-67(+): \geq 15%, IMP1(+): IRS \geq 6]

Ko-Expression (+)	Korrelation; p-Wert
p53(+)/ER(+) resp. PR(+)	-
p53(+)/Ki-67(+)	0,034
p53(+)/IMP1(+)	0,001
ER(+)/PR(+)	< 0,0001
Ki-67(+)/ER(+) resp. PR(+)	-
IMP1(+)/Ki-67(+)	0,07
IMP1(+)/ER(+) resp. PR(+)	-

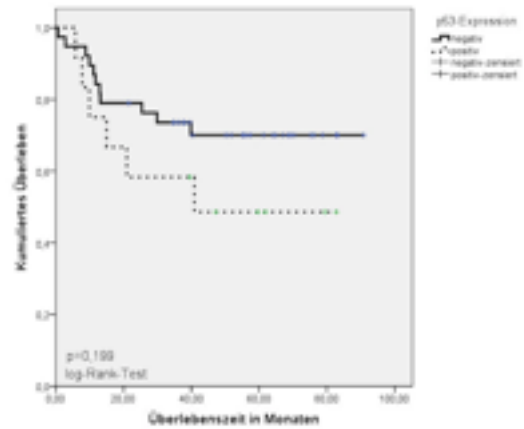
Tabelle 10: Ki-67- / IMP1-Expression bei simultaner bzw. fehlender p53-Expression (Typ I)

	p53 (IRS < 4)		p53 (IRS \geq 4)	
Ki-67 (< 15%)	140	7	147	
Ki-67 (\geq 15%)	31	5	36	
Gesamt	171	12	183	
IMP1 (IRS < 6)	159	7	166	
IMP (IRS \geq 6)	10	6	16	
Gesamt	169	13	182	

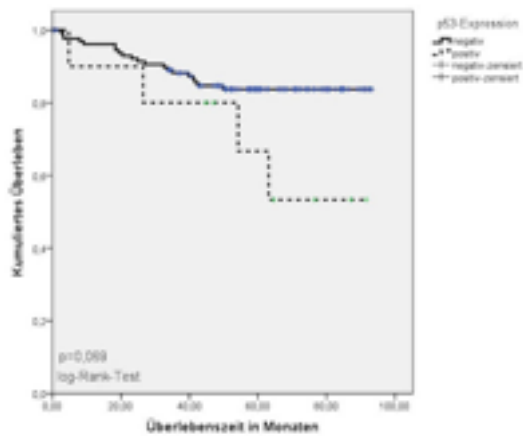
(A)



(B)



(C)



(D)

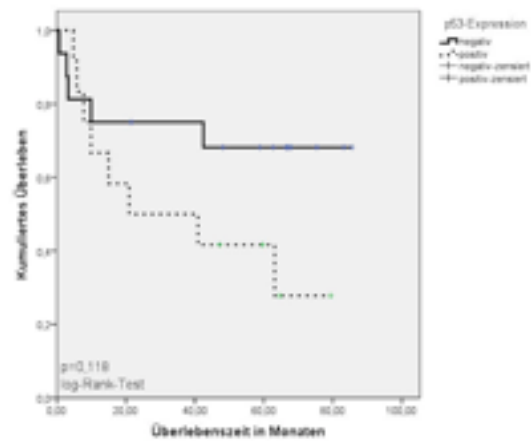


Abb. 9: Einfluss des p53-Expressionslevels auf das Überleben bei Patientinnen mit geringer (A) und hoher (B) IMP1-Expression ($p = 0.92$ bzw. $p = 0.12$) sowie mit geringer (C) und hoher (D) Ki-67-Expression ($p = 0.07$ bzw. $p = 0.20$).

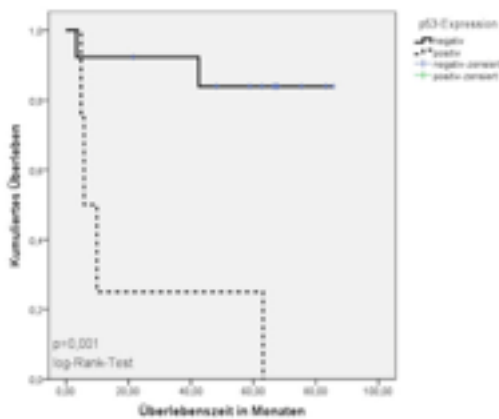


Abb. 10: Einfluss des p53-Expressionslevels bei simultaner IMP1-Expression ($p = 0.001$)

3.3 Typ II-Charakterisierung

3.3.1 FIGO-Stadium, Lymphknoten-Status, Verlauf

Die Typ II-Karzinome befanden sich zu 63,2 % (n=12) in einem niedrigen Tumorstadium, 36,8% dieser Tumoren (n=7) wiesen ein fortgeschrittenes Stadium (ab FIGO II) auf (**Tab. 19**). Regionale Lymphknoten waren zum Operationszeitpunkt in 68,4% der Typ II-Karzinome (n=13) befallen. Während des Beobachtungszeitraums traten sieben Lokalrezidive (36,8%) auf, jedoch keine Fernmetastasen. Die rezidivfreie Zeit lag bei durchschnittlich 10,9 Monaten (range: 5,8–14,4 Monate). Insgesamt überlebten sieben Patientinnen (36,8%) mit einem Typ II-Karzinom. Eine Patientin verstarb nachweislich an dem Tumor, sechs Patientinnen (31,6%) verstarben laut Dokumentation aufgrund eines anderen Grundleidens; in fünf Fällen (26,3%) war keine eindeutige Todesursache zu eruieren.

3.3.2 Überlebensanalysen

Einfluss des FIGO-Stadiums

Das FIGO-Stadium hatte innerhalb der Subgruppe mit Typ II-Tumoren einen eindeutigen prognostischen Effekt ($p < 0,0001$, **Abb. 11**).

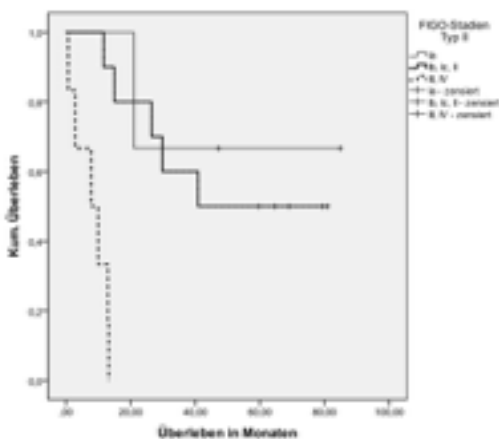


Abb. 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit der FIGO-Stadien bei Typ II-Karzinomen ($p < 0,0001$)

Einfluss des Hormonrezeptor-Status

Die endometriellen Typ II-Karzinome exprimieren nur selten ER oder PR (n=3; 15,8%) und dies nur in geringer Intensität (IRS 2,1 bzw. 1,7). ER-positive Tumoren zeigten keine bessere Prognose, Korrelationen zu anderen Faktoren wurden nicht gefunden. Beim klarzelligen Typ (n=4) war in keinem der Fälle eine Hormonrezeptor-Expression erkennbar.

Einfluss des Proliferationsstatus

Mit einer Rate von 31,2% Ki-67-positiver Zellen, war die Proliferation in Typ-II-Karzinomen erwartungsgemäß hoch. Die Streuung des Anteils Ki-67-positiver Zellen war allerdings erheblich und reichte von 10% bis 70%. Tendenziell bestand eine günstigere Prognose bei Ki-67-Raten < 15%. 50% des Karzinome vom klarzelligen Typ zeigten eine hohe Proliferation auf (Anteil Ki-67-positiver Zellen \geq 15%); beim serösen Typ waren es 80%. Zwischen den Subtypen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede, wengleich sich der klarzellige Typ (n=4; mittlere Überlebenszeit: 67,0 Monate) deutlich vom serösen Typ (n=5; mittlere Überlebenszeit: 30,0 Monate) abgrenzte, welcher mit einer deutlich schlechteren Prognose einherging.

Die mittlere Überlebenszeit bei Typ-II-Karzinomen mit geringer bzw. hoher Ki-67-Expression (Cut-off: 15%) lag bei 70,4 Monaten (range: 45,6-95,2 Monate) bzw. 32,2 Monaten (range: 17,0-47,4 Monate; **p = 0.10**).

Einfluss von p53

Bei der Gesamtheit der CC (n=4) war eine gänzlich fehlende p53-Expression (IRS = 0) erkennbar, die serösen Entitäten dagegen stets p53-positiv. Die mittlere Überlebenszeit der Patientinnen mit klarzelligen Karzinomen betrug 47,6 Monate und war damit deutlich länger als die Überlebenszeit der Patientinnen mit p53-positiven serösen Tumoren (27,9 Monate). Die Unterschiede erreichen aber keine statistische Signifikanz (p = 0.15, **Tab. 11**). Die gemischten (EC + serös/klarzellig) Karzinome waren zu circa 20% p53-positiv (n=4, IRS \geq 4). Die mittlere Überlebenszeit in dieser Gruppe betrug 32,7 Monate und lag damit nur knapp oberhalb der Überlebenszeit von Patientinnen mit serösen Karzinomen. Der durchschnittliche IRS lag bei diesem Subtyp bei 4,8 und zeigte eine diffuse p53-Verteilung in den Zellen.

Tabelle 11: Verteilung der p53-Expression innerhalb der Subtypen der Typ II-Karzinome

[*Legende: * nur seröser Subtyp, IRS < 4: keine / schwache p53-Expression; IRS \geq 4: starke p53-Expression*]

Parameter	Mittlere Überlebenszeit in Monaten	Fälle	p-Wert (Chi ² -Test)
p53-Expression	IRS < 4	9	0.15
	IRS \geq 4*	9	

Einfluss von IMP1

Typ II-Karzinome waren häufig IMP1-positiv (57,9%; n=11, **Tab. 12**). Der durchschnittliche IRS lag bei 5,3. Eine IMP1-Expression trat bei 80% aller serösen und bei 70% der gemischten Typ II-Tumoren auf. Klarzellige Karzinome waren durchweg IMP1-negativ. Eine IMP1-Expression ging mit einem tendenziell schlechterem Überleben einher (IRS \geq 6: 37,8 Monate, IRS < 6: 43,6 Monate; p = 0.76). Die IMP1-

Expression korrelierte nicht mit dem Alter bei der Operation oder mit dem Tumorstadium.

Tabelle 12: Verteilung der IMP1-Expression (IRS ≥ 6) nach FIGO-Stadien und OP-Alter aller Typ II-Karzinome

Parameter	Fälle	Prozent
IMP1-Expression		
FIGO Ia	2 (3)	66,7
FIGO Ib-II	5 (10)	50,0
FIGO III-IV	4 (6)	66,7
OP-Alter		
< 69 Jahre	4 (6)	66,7
≥ 69 Jahre	7 (13)	53,8

Kreuzkorrelationen zwischen der p53-, Ki-67-, Hormonrezeptor- und IMP1-Expression bei Typ II-Karzinomen

Eine Expression von IMP1 (IRS ≥ 6) zeigte sich signifikant häufiger in p53-positiven Tumoren (Log-Rank-Test: $p = 0.002$), hatte jedoch keinen Effekt auf die Überlebenszeit der Typ II-Subtypen. Zwischen der Expression der beiden Hormonrezeptoren bestand ebenfalls eine positive Korrelation (Log-Rank-Test: $p = 0.003$). Beziehungen zu den anderen untersuchten Biomarkern fanden sich nicht (Tab. 13).

Tabelle 13: Ko-Expression von p53, ER/PR, Ki-67 und IMP1 („+“) in Typ II-Karzinomen

[Legende: „-“: keine Korrelation; p53(+): IRS ≥ 4 , ER/PR(+): IRS ≥ 3 , Ki-67(+): $\geq 15\%$, IMP1(+): IRS ≥ 6]

Ko-Expression	Korrelation; p-Wert
p53(+) / ER(+) resp. PR(+)	-
p53(+) / Ki-67(+)	-
p53(+) / IMP1(+)	0.002
ER(+) / PR(+)	0.003
Ki-67(+) / ER(+) resp. PR(+)	-
IMP1(+) / Ki-67(+)	-
IMP1(+) / ER(+) resp. PR(+)	-

3.4 Vergleich Typ I- vs. Typ II-Karzinome

Im Gesamtkollektiv waren 11% (n=22) der Tumoren p53-positiv, bei Patientinnen mit Typ I-Tumoren betrug der Anteil 7% (n=13) und bei Patientinnen mit Typ II-Tumoren 50% (n=9). Der Unterschied zwischen den beiden Tumorentitäten war statistisch signifikant ($p < 0.001$). Ein prognostischer Effekt der p53-Expression hinsichtlich der Verkürzung des Gesamtüberlebens ergab sich aber nur bei den Typ I-Karzinomen ($p = 0.049$). Verstärkt wurde die prognostische Aussagekraft durch eine gleichzeitig auftretende hohe IMP1-Expression ($p = 0.002$).

25,2% (n=55) aller Tumoren des Kollektivs waren Ki-67-positiv (Cut-off: Anteil der positiven Zellen $\geq 15\%$). Der Anteil der Ki-67-positiven Patienten betrug in der Typ I-Subgruppe 20,3% (n=40) und in der Typ II-Subgruppe 78,9% (n=15). Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen war ebenfalls signifikant ($p < 0.0001$). Eine positive Ki-67 Expression hatte nur bei Typ II-Karzinomen einen tendenziell negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0.1$). Bei simultaner p53-Expression war bei Typ I-Karzinomen eine negative Wirkung auf das Überleben der Patientinnen erkennbar ($p = 0.034$).

48,2% (n=96) der Typ I-Tumoren und 21,4% (n=3) der Typ II-Tumoren waren ER-positiv. Eine ähnliche Verteilung ergab sich bei den PR-Expression mit 60,5% (n=101) positiven Typ I- und 15,8% (n=3) positiven Typ II-Tumoren. Bei beiden Tumorentitäten korrelierte die Expression der einzelnen Rezeptortypen (ER + PR) (ER, IRS ≥ 3 , $p = 0.025$; PR, IRS ≥ 6 $p < 0.000$). Die Hormonrezeptor-Expression zeigte weder bei Typ I- noch bei Typ II-Karzinomen noch in anderen Subgruppen (Alter, Biomarkerexpression) eine prognostische Relevanz.

Typ II-Karzinome niedriger (FIGO Ia-Ic) sowie höherer FIGO-Stadien (ab FIGO II) waren insgesamt prognostisch deutlich ungünstiger (mittlere Überlebenszeit: 58,2 bzw. 7,9 Monate; $p < 0.0001$) als Typ I-Karzinome (mittlere Überlebenszeit: 79,8 bzw. 58,9 Monate; $p = 0.025$). Das OP-Alter hatte allerdings nur bei Typ I einen Einfluss auf die Überlebenszeit (Typ I, $p < 0.001$; Typ II, $p = 0.72$) (Tab. 14). Damit bestätigt sich das aggressivere Verhalten der Karzinome vom serösen bzw. klarzelligen Typ. Überlebensanalysen der Typ II- und Typ I-Varianten verdeutlichen - aufgrund der geringen Fallzahl der einzelnen Subtypen - trotz fehlender statistischer Signifikanz ($p = 0.321$ bzw. $p = 0.606$) die tendenziellen prognostischen Unterschiede untereinander, so beispielsweise beim serösen vs. klarzelligen Subtyp (mittlere Überlebenszeit: 30,0 vs. 67,0 Monate). Bezüglich der Typ I-Subtypen konnten wegen Zensierung aller Fälle keine Statistiken berechnet werden.

Tabelle 14: Vergleichende Überlebensanalysen (Kaplan-Meier-Analysen) der beider EC-Typen

Parameter	Mittlere Überlebenszeit in Monaten	Fälle	p-Wert (Chi ² -Test)
Typ I vs. II (gesamt)			
Typ I	81,8	188	< 0.0001
Typ II	41,4	19	
OP-Alter			
< 69 Jahre (Typ I)	88,5	96	< 0.001
>= 69 Jahre (Typ I)	72,2	92	
< 69 Jahre (Typ II)	45,8	6	0.72
>= 69 Jahre (Typ II)	37,0	13	
Tumorstadium			
FIGO Ia (Typ I)	89,2	34	0.025
FIGO Ib-II (Typ I)	80,5	147	
FIGO III-IV (Typ I)	58,9	7	
FIGO Ia (Typ II)	63,7	3	< 0.0001
FIGO Ib-II (Typ II)	52,9	10	
FIGO III-IV (Typ II)	7,9	6	

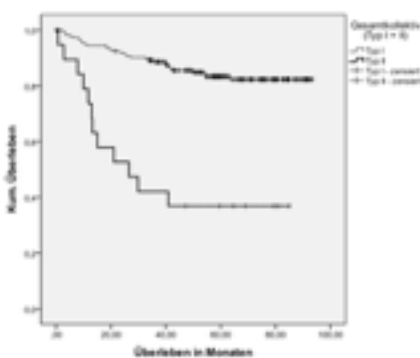


Abb. 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei Betrachtung des Gesamtüberlebens bei Typ I vs Typ II ($p < 0.0001$)

3.5 Cox-Regressions-Analysen

In den multivariaten Regressions-Analysen, in welchen der Einfluss einzelner Variablen - adjustiert nach OP-Alter, FIGO, Grading, untersuchte Biomarker - auf die Prognose untersucht wurde, stellten sich bei allen Typ I-Karzinomen das Tumorstadium und das Grading als die wichtigsten die Prognose bestimmenden Faktoren heraus. Sogar innerhalb der FIGO-Stadien Ia bis Ic zeigten sich deutliche Unterschiede in der Überlebenszeit und stellen somit die prognostische Relevanz des Tumorstadiums weiter in den Vordergrund. Auch die p53- und IMP1-Expression erwiesen sich als unabhängige Prognosefaktoren. Bei den Typ II-Karzinomen stellte sich lediglich das Tumorstadium als starker unabhängiger prognostischer Faktor heraus (**Tab. 15**). Die übrigen Faktoren ergaben bei Typ II-Karzinomen keine statistisch belastbaren Zusammenhänge.

Tabelle 15: Darstellung des Relativen Risikos (RR) anhand der Cox-Regression für OP-Alter, FIGO, Grading, p53 und IMP1 (Typ I, Typ II)

Parameter	RR	p-Wert (Chi ² -Test)
Typ I		
OP-Alter < 69 Jahre	1	0.001
OP-Alter >= 69 Jahre	4,65	
FIGO Ia	1	0.38
FIGO Ib-II	3	
FIGO III-IV	9,6	
FIGO Ia	1	0.31
FIGO Ib	5,6	
FIGO Ic	2,2	
G1	1	0.001
G2	2,7	
G3	6,5	
p53 (IRS < 4)	1	0.034
p53 (IRS >= 4)	3,8	
IMP1 (IRS < 6)	1	0.056

Parameter	RR	p-Wert (Chi ² -Test)
IMP1 (IRS \geq 6)	2,3	
Typ II		
FIGO Ia	1	< 0.0001
FIGO Ib-II	27,8	
FIGO III-IV	43,5	
FIGO Ia	1	0.72
FIGO Ib	1,1	
FIGO Ic	0,6	
p53 (IRS < 4)	1	0.16
p53 (IRS \geq 4)	2,3	
IMP1 (IRS < 6)	1	0.76
IMP1 (IRS \geq 6)	1,2	

4 Diskussion

4.1 Allgemeine Aspekte zu Prognosefaktoren des Endometriumkarzinoms

EC entstehen häufig postmenopausal,⁶ beispielsweise aufgrund einer langdauernden Einnahme von Östrogen-/Gestagenpräparaten bei postmenopausalen Störungen infolge einer hormonellen Dysbalance, und zeichnen sich überwiegend durch einen hohen histologischen Differenzierungsgrad aus.⁷ Sie weisen meist eine hohe Expression von ER und PR auf und sind mit einer guten Prognose assoziiert.⁷⁵ Diese Charakteristika konnten in der vorliegenden Untersuchung mit einer mittleren Überlebenszeit von 81,8 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 79,4% im Gesamtkollektiv bestätigt werden. Aufgrund dieser günstigen Prognose empfiehlt die Leitlinie für EC-Patientinnen nur in Ausnahmefällen eine Lymphadenektomie bzw. additive Therapieverfahren. Zu diesen Ausnahmen zählen grundsätzlich alle Karzinome ab einem FIGO-Stadium pT1b sowie alle G3-Tumoren. In dem untersuchten Patientinnenkollektiv kam es in der pT1a / G1-Gruppe zu keinen unerwartet schlechten Verläufen, wobei die Qualität der FIGO-Einordnung eventuell auch vom klinischen Allgemeinzustand der Patientinnen abhängig sein kann. In anderen Studien wurden dagegen auch in der prognostisch günstigen Gruppe fatale Verläufe beschrieben.^{76, 77} Aufgrund dieser prognostischen Unsicherheit sind neue verlässliche biologische Prognosefaktoren erforderlich.

Das Tumorstadium sowie das histologische Grading wurden in der vorliegenden Studie als (unabhängige) prognostische Faktoren beim Typ I-Karzinom bestätigt. Dies zeigte sich anhand einer deutlich längeren Überlebenszeit bei EC mit niedrigerem FIGO-Stadium (Ia-Ic) im Vergleich zu invasiven Tumoren (FIGO-Stadium II-IV) und bei hochdifferenzierten (G1) EC in Relation zu G2- und G3-Tumoren. Erwartungsgemäß war die Proliferationsrate bei G3-Tumoren höher als bei G1-Karzinomen (**p = 0.005**). In der Gruppe der G3-Karzinome waren keine Verlaufsunterschiede zwischen Tumoren mit hoher und niedrigerer Proliferation bei den Patientinnen festzustellen. Gegenüber anderen Studien bestanden im vorliegenden Patientinnenkollektiv keine Korrelationen des Gradings zum FIGO-Stadium, zum p53- oder Hormonrezeptor-Status.⁷⁸⁻⁸⁰ Diese Diskrepanz könnte auf die Verwendung anderer Cut-off-Werte für die p53- und Hormonrezeptor-Expression zurückzuführen sein. Dieser betrug in der vorliegenden Untersuchung bei einem IRS ≥ 6 beziehungsweise IRS ≥ 4 . Entsprechenden Literaturangaben zufolge werden in endometrioiden Tumoren p53-Cut-off-Werte⁸¹ von IRS ≥ 4 angegeben; eine „positive“ Hormonrezeptorexpression in EA wird ab einem IRS von > 1 angezeigt.⁸² Ein Vergleich prämenopausaler vs. postmenopausaler Patientinnen ergab eine tendenziell längere Überlebenszeit der jüngeren Patientinnen (87,2 Monate vs. 77,6 Monate), jedoch keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Prognose. Möglicherweise beruht die fehlende Signifikanz auf der Tatsache, dass in dem vorliegenden Patientinnenkollektiv nur zehn Patientinnen mit einem OP-Alter < 50 Jahre vorhanden waren. Der negative, von anderen Faktoren unabhängige Einfluss eines höheren Lebensalters auf die Gesamtmortalität von Patientinnen mit Typ I-Karzinomen wurde auch von anderen Autoren beschrieben.

83-85

Die aktuell etablierten Prognosekriterien (FIGO, Grading) erlauben eine optimierte Therapieplanung (operatives Staging, adjuvante Therapie) und ermöglichen Fortschritte bei der Behandlung von bösartigen Tumoren des Endometriums, insbesondere bei rezidivierenden Ereignissen.¹¹⁰

Sowohl die ER- als auch die PR-Expression blieb bei den Typ-I Karzinomen ohne erkennbaren prognostischen Einfluss. In Tumoren hormonabhängig wachsender Gewebe kann der Erhalt der Hormonrezeptor-Expression als Differenzierungsmerkmal und damit als Zeichen für eine bessere Prognose angesehen werden. Ein derartiger Zusammenhang besteht beispielsweise beim Mammakarzinom und wird daher bei dieser Tumorentität als prädiktiver Faktor verwendet. Auch beim EC halten die meisten Autoren eine vorhandene ER- als auch PR-Expression in Östrogen-abhängigen Tumoren im Vergleich zu einer fehlenden Expression für prognostisch günstig.^{17-19, 86, 88} In anderen Untersuchungen wiederum ließ sich nur beim PR¹²⁸ oder bei keinem der beiden Rezeptoren (ER und PR) ein Einfluss auf das Überleben feststellen.⁸⁷ In vielen Arbeiten lassen sich Zusammenhänge zwischen der Hormonrezeptor-Expression und dem Tumorstadium sowie dem Grading erkennen, wobei eine signifikant geringere ER- und PR-Expression in höhergradigen (G2, G3) und fortgeschrittenen Tumoren beobachtet wird.^{88, 89} Der positive Effekt der Hormonrezeptor-Expression auf das Überleben wird bei gleichzeitiger ER- und PR-Expression verstärkt.^{86, 88} Diese Zusammenhänge konnten auch in dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie bestätigt werden.

Die Bedeutung von p53-Defekten wurde in EA schon häufig untersucht und konnte in 10-20% der immunhistochemischen Präparate nachgewiesen werden.^{78, 91} Der Nachweis von p53 war stets mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert.⁹³ Nur in wenigen Studien wurde p53 als ein unabhängiger prognostischer Faktor beschrieben.⁹⁶ Dagegen trat häufig eine Korrelation mit dem Grading (G3), dem (fortgeschrittenen) Tumorstadium und einer hohen Proliferation auf.^{96, 120} Diese Befunde - wie auch unsere Berechnungen zeigten - legen nahe, dass es sich bei dem p53-Defekt um einen abhängigen Parameter handelt.^{121, 122} In einigen Studien hatte eine nachweisbare p53-Expression auch bei high-grade- und high-stage-Tumoren einen zusätzlichen prognostischen Effekt;^{123, 124} diese Befunde konnten in der vorliegenden Analyse nicht bestätigt werden. Dabei belegen z.B. Mutationsanalysen deutlich höhere p53-Expressionsraten in high-grade EA¹⁰⁰ und in EA mit fortgeschrittenen FIGO-Stadien.⁹⁵ Die morphologische Verteilung von p53 innerhalb Typ I zeigte auch in anderen vergleichbaren Studien^{78, 98} ein überwiegend diffuses Muster, ein Einfluss auf die Prognose wurde jedoch nicht beschrieben. Vermutlich hängt der in dieser Untersuchung ersichtliche prognostische Effekt einer diffusen p53-Verteilung in EA mit der überwiegend in Typ 2 beobachteten starken diffusen p53-Positivität^{78, 99} und (ohnehin) deutlich schlechteren Prognose zusammen. Gleichzeitig weisen diese Tumoren - so auch in der vorliegenden Studie - oft eine geringe Hormonrezeptor-Expression auf. Das führt zu dem malignen Phänotyp dieser Tumoren.¹⁰⁰ Im Allgemeinen wurde allein der immunhistochemische Nachweis von p53 mit dem Vorliegen einer Mutation und somit mit einem Defekt der p53-Funktion gleichgesetzt. Jedoch zeigen auch Null-Mutationen (vollständiges Fehlen von p53 und fehlender immunhistochemischer Nachweis) sowie eine Wildtyp-Überexpression z.B. beim Ovarialkarzinom eine besonders schlechte Prognose. Zudem lässt sich eine direkte Korrelation zwischen älteren Patientinnen (> 60 Jahre) und einer p53-Positivität in endometrioiden EC im Sinne eines prognostisch ungünstigeren Faktors beobachten.¹²⁵⁻¹²⁷ Dieser Zusammenhang deutet darauf hin, dass es sich bei p53-positiven EC um einen aggressiven Phänotyp handelt. Die beschriebenen p53-Effekte konnten auch in der vorliegenden Analyse detektiert werden und unterstreicht damit die prognostische Wertigkeit dieses Faktors.

Wie auch für andere solide Tumorentitäten (Ovar, Colon, Lunge) ist auch für das EA eine hohe Ki-67-Expressionsrate bei fortgeschrittenen und schlecht differenzierten endometrioiden Tumoren gut belegt.^{80, 100,}

¹⁰¹ Letztere Befunde wurden in der vorliegenden Studie bestätigt. Ein prognostischer Einfluss von Ki-67 ließ sich in dem vorliegenden Patientenkollektiv nicht nachweisen. Nur wenige Studien kamen bisher zu dem gleichen Ergebnis.^{102, 103} Bei der Mehrzahl der Untersuchungen war eine deutlich schlechtere Prognose bei EA mit einem Anteil von Ki-67-positiven Zellen > 10% ersichtlich als bei EA mit einem geringeren Ki-67-Anteil.^{96, 104}

Typ II-Karzinome entstehen nahezu ausschließlich bei älteren Frauen in einem atrophem Endometrium und sind durch einen defekten p53-Signalweg, eine hohe Ki-67-Expression sowie durch den weitgehenden Verlust von ER und PR gekennzeichnet.^{6, 105} Die Prognose dieser hochgradigen Tumoren ist schlecht. In der Literatur wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von durchschnittlich 34,4% angegeben, für das seröse Karzinom (SC) liegt diese Rate bei etwa 27% und für das klarzellige Karzinom (CC) bei 42%.^{106, 107}

Beim Vergleich der histologischen Typ II-Subtypen wies auch in der vorliegenden Studie das seröse Karzinom mit einer mittleren Überlebenszeit von 20,9 Monaten die schlechteste Prognose auf, gefolgt von den gemischten Typ-II / Typ-I-Karzinomen mit 37,8 Monaten ($p = 0.762$). Ein Vergleich der verschiedenen Tumorstadien ergab für Patientinnen mit Typ II-Karzinomen keinen prognostischen Unterschied. Auch das Alter zum Zeitpunkt der Operation (< 69 Jahre vs \geq 69 Jahre) spielte beim Outcome in dieser Subgruppe keine Rolle ($p = 0.823$), was in der per se schlechten Differenzierung und hohen p53-Expression begründet sein könnte. Dieser Befund widerspricht den Ergebnissen anderer Analysen, in welchen ein höheres Lebensalter (>60 Jahre) als ein unabhängiger¹⁰⁶ prognostischer Faktor gilt und mit einer verkürzten Überlebenszeit einhergeht.¹¹⁶

Wie in der Literatur beschrieben, verbesserte eine geringe ER- und PR-Expression die Prognose nicht.^{108, 109} Typ II-Karzinome sind durch eine hohe p53-Expression charakterisiert, weswegen dieser daher keine zusätzliche prognostische Bedeutung beizumessen ist.⁹⁴ In der vorliegenden Untersuchung wurde seröse, klarzellige und gemischte (Typ I + Typ II) untersucht, wobei lediglich beim serösen Subtyp eine vermehrte p53-Expression zu sehen war.

Es stellte sich in der vorliegenden Dissertation die Frage, ob IMP1 auch bei diesen Tumoren eine prognostische Bedeutung hat.

Die Majorität der vorliegenden Typ-II-Karzinome wies eine erhöhte IMP1-Expression auf, allerdings war diese Eigenschaft ohne prognostischen Effekt. Möglicherweise besteht eine Korrelation zwischen der IMP1-Expression und dem p53-Defekt in Typ II-Karzinomen im Sinne einer kompensatorischen Expression von IMP1; dies ist bisher von anderen Autoren noch nicht beschrieben worden. Dieser Zusammenhang könnte den fehlenden prognostischen Effekt von IMP1 in diesen Tumoren erklären. Derzeit gibt es keine Literaturdaten, die diese These stützen oder widerlegen, da IMP1 in dieser Studie erstmalig untersucht wurde.

Der Effekt einer hohen Proliferationsrate in Typ II-Tumoren auf das Überleben wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Autoren konnten keinen,⁹⁶ andere wiederum einen deutlichen Einfluss⁷⁸ auf die Prognose erkennen. In diese Untersuchungen wurden jedoch ausschliesslich Patientinnen mit serös differenzierten Karzinomen eingeschlossen. In der vorliegenden Untersuchung hatte das Ausmaß der Ki-67-Expression keinen Einfluss auf die Überlebensrate der Patientinnen mit Typ II-Karzinomen. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl von Typ II-Karzinomen ($n=19$) als

kritisch zu betrachten, zumal beim klarzelligen Typ eine Ki-67-Expression nur bei zwei Fällen (= 10,5%) nachgewiesen werden konnte.

4.2 Einfluss von IMP1 auf die Prognose

In der vorliegenden Studie konnte ein prognostischer Einfluss von p53, Ki-67 und des Transkriptionsfaktors IMP1 in endometrioiden EC nachgewiesen werden. Eine Überexpression dieser Proteine in den Tumorzellen erwies sich als ein negativer prognostischer Faktor bei Patientinnen mit Typ I-Tumoren. Trotz des häufigeren Nachweises bei den Typ II-Tumoren zeigte IMP1 in dieser Subgruppe keine prognostische Auswirkung.

Die Expression von IMP1 in EC wurde bislang noch nicht erforscht. In unseren Untersuchungen wurde eine Expression dieses Proteins in 9,7% der Fälle nachgewiesen. Eine starke IMP1-Expression (\geq IRS 6) war mit einer verkürzten Überlebenszeit (67,7 vs. 83 Monate) assoziiert. Auch in der multivariaten Analyse erwies sich IMP1 mit einem relativen Risiko von 2,3 als ein bedeutender Risikofaktor ($p = 0.056$). Vorbehaltlich einer Evaluation dieser Befunde in prospektiven Studien, handelt es sich bei IMP1 somit um einen sinnvollen biologischer Prognosefaktor für EA. Darüber hinaus war der Effekt von IMP1 bei p53-positiven EA deutlich größer. Dies könnte durch die fehlende genomische Wächterfunktion von p53 in diesen Tumoren begründet liegen, was u.a. eine geringere Apoptoserate genetisch abnormer Zellen zur Folge hätte und somit das Wachstum von EA fördert. Das Grading hatte einen deutlichen Einfluss auf die IMP1-Expression, wobei eine hohe IMP1-Expression (IRS \geq 6) in schlecht differenzierten Karzinomen mit einem aggressiveren Verlauf korreliert (**Abb. 7**). Eine mögliche Erklärung für diese Befunde ist der wachstumsfördernde Wirkmechanismus des IMP1, wodurch sein stärkerer Einfluss auf wenig differenzierte Tumoren begründet liegen könnte.

IMP1 besitzt vielfältige Funktionen in der Zelle und beeinflusst zahlreiche posttranskriptionelle Prozesse, wie die Lokalisation und Stabilisierung spezifischer mRNA sowie die Differenzierung und Migration von Zellen. Die vorliegenden Ergebnisse lassen eine weitreichende Funktion des Transkriptionsfaktors IMP1 in malignen Tumoren des Endometriums vermuten. Die prognostische Relevanz von IMP1 in anderen Tumoren (Kap. 1.6.7) ist vermutlich auf ein Zusammenspiel pro-onkogener Faktoren zurückzuführen, welche ein Tumorwachstum initiieren bzw. dessen Progression fördern können. Zu den beteiligten Faktoren gehören p53, c-Myc und das Adhäsionsmolekül CD44. Neben c-Myc und CD44^{65, 66} reguliert IMP1 auch die Transkription der Zytoskelettbestandteile β -Actin und β -Catenin.¹¹⁹ CD44 wird eine bedeutende Rolle bei Metastasierungsverfahren zugeschrieben, zeigte allerdings, wie auch c-Myc und β -Catenin, in unseren Analysen keine Korrelationen zu den anderen Faktoren (Histologie, FIGO-Stadium, Grading, OP-Alter, Prognose). Dieser fehlende Zusammenhang schließt jedoch eine Fehlfunktion von CD44, c-Myc und β -Catenin in EA nicht aus. Eine dysregulierte Expression von Zytoskelettbestandteilen im Rahmen eines malignen Prozesses könnte einen Einfluss auf die IMP1-Expression ausüben, welcher wiederum eine Tumorprogression zur Folge haben könnte. Die Reaktivierung und Überexpression von IMP1 in malignen Tumoren wurde bereits beim Mammakarzinom ausführlich analysiert.^{73, 74} Dort führt eine Inaktivierung von

β -Catenin-mRNA, einem obligaten Bindungspartner von IMP1, beim Mammakarzinom zu einer Suppression sowie vermehrten intrazellulären Akkumulation von IMP1. Die Folge war ein progressives Tumorwachstum infolge unkontrollierter zellulärer Migration. Eine weitere wichtiger Funktion des IMP1 im Rahmen des Tumorgeschehens ist die Erhöhung der Halbwertszeit von c-Myc infolge einer direkten Stabilisierung der c-myc-mRNA. Dieser Effekt wurde in serösen Ovarialkarzinomen untersucht und führte zu einer deutlich verkürzten Gesamtüberlebenszeit bei diesen Patientinnen.¹¹⁵

Zwar wurde der prognostisch ungünstige Effekt von IMP1 in EC noch nicht beschrieben, jedoch fanden Li und Zheng^{111, 112} den gleichen Effekt bei einer vermehrten Expression von IMP3, einer Spleißvariante von IMP1. Die beiden Befunde sind jedoch nicht direkt vergleichbar, da die biologischen Prozesse und damit möglichen Überschneidungen der Aufgaben von IMP1 und IMP3 noch nicht vollständig analysiert wurden. Funktionelle Gemeinsamkeiten von IMP1 und IMP3 bestehen aufgrund ihrer Affinität zu Zinkfingerbindenden DNA-Strukturen und aufgrund ihres Einflusses auf die transkriptionelle Aktivität wachstumsfördernder Gene.¹¹⁷

Die Untersuchungen von Li¹¹¹ und Zheng¹¹² belegen eine signifikant erhöhte IMP3-Expression in Typ II-EC., insbesondere beim serösen Subtyp. Sie beeinflusst, wie auch die anderen Mitglieder der IMP-Familie, die Expression zellstabilisierender bzw. wachstumsfördernder Gene (u.a. CD44) und ist in anderen Tumorarten mit einer schlechten Prognose assoziiert.¹¹³⁻¹¹⁵ Ein IMP3-Nachweis korreliert positiv mit der p53-Expression und dem histologischen Grad bei Typ I-Tumoren.¹¹² Die IMP1-Expression in der vorliegenden Studie (Typ I und Typ II) korrelierte ebenfalls mit dem p53-Status und dem Grading. Darüber hinaus war in Typ I-Tumoren eine deutliche Assoziation mit der Proliferationsrate (Ki-67-Expression) erkennbar. Daraus könnte man ableiten, dass die erhöhte Expression von IMP1 die Progression von Tumoren über eine Steigerung der Mitoserate fördert. Der Nachweis von IMP1 in vorwiegend schlecht differenzierten Tumoren, stützt diese Hypothese (vgl. Tab. 13). IMP1 wies in Untersuchungen eine Verwandtschaft mit ZBP1 und CRD-BP auf, wobei Letzteres stabilisierend auf den Zytoskelettbestandteil β -Actin und auf den Wachstumsfaktor c-Myc wirkt.^{117, 118} Auch IMP1 hat bei zellulärem Stress eine stabilisierende Funktion, indem es die Transkription verschiedener Wachstumsfaktoren reguliert.⁶⁶ Diese Befunde lassen die Vermutung zu, dass bei malignen Prozessen diese natürliche Regulation gestört ist, was zu einem unkontrollierten zellulären Wachstum beitragen kann.

Die ungünstige Prognose einer vermehrten IMP1-Expression in endometrioiden Karzinomen beruht daher möglicherweise auf einer Expressionssteigerung (Transkriptionssteigerung + Erhöhung der Halbwertszeit) bestimmter wachstumsfördernder Gene, wie c-Myc. Der fehlende Zusammenhang zwischen der IMP1- und Hormonrezeptor-Expression ist pathogenetisch möglicherweise von besonderer Bedeutung und lässt einen unabhängigen IMP1-Effekt in EA vermuten. Sie könnte das Augenmerk auf eine intensivere pathologische Diagnostik zur Identifizierung IMP1-positiver und somit prognostisch „schlechterer“ EA richten, um eine frühzeitigere Therapie (incl. obligater Lymphadenektomie?) einleiten zu können. Die IMP1-Wirkung scheint demnach hormonunabhängig zu sein. Ein möglicher Grund für den stärkeren Effekt von IMP1 in p53-positiven EA könnte die Akkumulation funktionell veränderter (inaktiver) Proteine (c-Myc, CD44) sein. Durch den gleichzeitig eintretenden Funktionsverlust von p53 und der erhöhten IMP1-Expression wird die

Wachstumsdysregulation gefördert, was wiederum die Prognose ungünstig beeinflusst.

4.3 IMP1 als prognostischer Faktor bei der Therapie endometrioider Karzinome

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen weitgehend die prognostische Relevanz der etablierten Prognosefaktoren (Tumorstadium, Grading, histologischer Typ, Lebensalter). Weiter erwiesen sich bei den Typ I-Tumoren auch p53 sowie IMP1 als prognostisch bedeutsam. Insbesondere IMP1 könnte als zusätzlicher Marker bei künftigen diagnostischen Fragestellungen in Erwägung gezogen werden, vor allem bei den rein endometrioiden Karzinomen insbesondere bei EA mit squamöser, villoglandulärer und sekretorischer Komponente. Die Expressionsrate von IMP1 unterschied sich signifikant in Typ I- und Typ II-Karzinomen, wobei IMP in Typ II-Karzinomen keine prognostische Bedeutung zugemessen werden konnte. Die Rolle von IMP1 in nicht-endometrioiden Tumoren ist somit noch unklar und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Expression von p53, des Östrogen- (ER) und des Progesteronrezeptors (PR), Ki-67 und dem Insulin-like growth factor 2-binding protein (IGF2-BP1 oder IMP1 (IGF2-mRNA-binding protein) zur diagnostischen Beurteilung und Charakterisierung von Endometriumkarzinomen (EC) untersucht. Davon wurden 199 Fälle endometrioider Tumoren (Typ I) und 19 Fälle non-endometrioider (Typ II) Tumoren zur Auswertung herangezogen.

Die Analysen ergaben eine heterogene Expression der Marker in beiden histologischen Typen. Typ I Tumoren zeichneten sich durch eine schwache p53-, Ki-67- und IMP1- und durch eine starke Hormonrezeptor-Expression aus. Bei den Typ II-Tumoren war die Expression reziprok verteilt. Bei den endometrioiden Karzinomen erwies sich die p53-Expression sowie die p53-IMP1-Koexpression als statistisch signifikanter Prognosefaktor für eine schlechte Prognose. Die Koexpression von p53 und IMP1 ging auch in Typ II-Tumoren mit einer verringerten Überlebensrate einher. Diese Befunde verdeutlichen die potentielle prognostische Relevanz von IMP1. Weitere Studien sollten durchgeführt werden, um IMP1 als onkogenen Faktor beim endometrioiden Karzinom zu bekräftigen. Für die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten sollte darüber hinaus die funktionelle Rolle von IMP1 im Rahmen der Tumorprogression untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Uharcsek P (2008) Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 34(5): 776-83.
- 2 AWMF - Leitlinien der Behandlung und Therapie des Endometriumkarzinoms
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-034l_S2k_Endometriumkarzinom_01.pdf
(aktueller Stand 29.12.2010; Leitlinie wird derzeit überprüft; letzter Zugriff: 21.11.2105)
- 3 O'Hara AJ, Bell DW (2012) The genomics and genetics of endometrial cancer. *Adv Genomics Genet* (2): 33–47.
- 4 Bartosch C, Manuel Lopes J, Oliva E (2010) Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Azueta A, Gatus S, Matias-Guiu X; Semin Diagn Pathol* 27(4): 226-40.
- 5 Bartosch C, Manuel Lopes J, Oliva E (2011) Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistological features. *Adv Anat Pathol* 18(6): 415-37.
- 6 Sivridis E, Giatromanolaki A (2011) The pathogenesis of endometrial carcinomas at menopause: facts and figures. *J Clin Pathol* 64(7):553-60.
- 7 Liu FS (2007) Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 46(1): 26-32.
- 8 Beckmann MW, Hanstein B, Niederacher D, Jap D, Kuschel B, Bender HG (2000) Wirkungsmechanismen ovarieller Steroidhormone und Antiöstrogene in der Karzinogenese der Mamma und des Endometriums. *Geburtsh Frauenheilk* 60:71-76.
- 9 Zhou Y, Jorgensen EM, Gan Y, Taylor HS (2011) Cigarette Smoke Increases Progesterone Receptor and Homeobox A10 Expression in Human Endometrium and Endometrial Cells: A Potential Role in the Decreased Prevalence of Endometrial Pathology in Smokers. *Biol Reprod* 84(6):1242-7.
- 10 Kommission Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (2013) Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms
URL:http://www.agoonline.de/fileadmin/downloads/leitlinien/uterus/empfehlungen_diagnostik_therapie_EC.pdf

Letzter Zugriff am: 21.11..2015

- 11 L.-C. Horn, K. Schierle, D. Schmidt, U. Ulrich, A. Liebmann, C. Wittekind: Aktualisiertes TNM/FIGO-Staging-System für das Zervix- und Endometriumkarzinom sowie maligne Müller'sche Mischtumoren (MMMT) des Uterus. Fakten und Hintergrund. Pathologe 2010, PMID: 20084383
- 12 Pessini SA, Zettler CG, Wender MC, Pellanda LC, Silveira GP (2007) Survival and prognostic factors of patients treated for stage I to stage III endometrial carcinoma in a reference cancer center in Southern brazil. Eur J Gynecol Oncol 28(1):48-50.
- 13 Ivanov I (2009) Survival, prognostic factors and modern tendencies in adjuvant treatment of diagnosed endometrial cancer patients with or without lymph node dissection. Akush Ginekol (Sofia) 48 Suppl 1:3-11.
- 14 Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I et al. (2004) Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol 95(3):463-8.
- 15 Bassarak N, Blankenstein T, Brüning A, Dian D, Bergauer F et al. (2010) Is lymphadenectomy a prognostic marker in endometrial adenocarcinoma of the human endometrium? BMC Cancer 10:224.
- 16 Sultana N, Kiyani N (2005) Histopathological features of endometrial carcinoma. J Coll Physicians Surg Pak 15(9):539-42.
- 17 Benedetti Pancini P, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, et al. (2008) Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. JNCI 23:1707–16.
- 18 Thomas-Tikhomenko A: Cancer, genome and tumor microenvironment. 1. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2010, S. 190-192.
- 19 Bild-URL:<http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/schelwies-katharina-2004-11-19/HTML/chapter1.html>
Letzter Zugriff am: 21.11.2015
- 20 Weihua Z, Andersson S, Cheng G, Simpson ER, Warner M, Gustafsson JA. (2003) Update on estrogen signaling. FEBS Lett 546(1):17-24.

- 21 Giguère V. (2008) Transcriptional control of energy homeostasis by the estrogen-related receptors. *Endocr Rev* 29(6):677-96.
- 22 Liu D, Zhang Z, Teng CT. (2005) Estrogen-related receptor gamma and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 alpha regulate estrogen-related receptor-alpha gene expression via a conserved multi-hormone response element. *J Mol Endocrinol* 34(2):473-87.
- 23 Riggins RB (2007) ERR Gamma: Does an orphan nuclear receptor link steroid hormone biogenesis to endocrine resistance?
URL: <http://www.dtic.mil/cgi-bin/GetTRDoc?AD=ADA475778>
- 24 Anderson E, Clarke RB. (2004) Steroid receptors and cell cycle in normal mammary epithelium. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 9(2004)3-13.
- 25 Huppunen J, Aarnisalo P (2004). Dimerization modulates the activity of the orphan nuclear receptor ERRgamma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 314 (4): 964-70.
- 26 Bradshaw RA, Dennis EA, Giguère V: *Handbook of cell signaling - Vol 3. 2. Auflage*, Elsevier Academic Press, 2010, S. 2015.
- 27 Rekawiecki R, Kowalik MK, Kotwica J. (2011) Nuclear progesterone receptor isoforms and their functions in the female reproductive tract. *Pol J Vet Sci* 14(1):149-58.
- 28 Huber JC, Ott J. (2009) The dialectic role of progesterone. *Maturitas* 62(4):326-9.
- 29 Ballaré C, Uhrig M, Bechold T, Sancho E, Di Domenico M et al. (2003) Two domains of the progesterone receptor interact with the estrogen receptor and are required for progesterone activation of the c-Src/Erk pathway in mammalian cells. *Mol Cell Biol* 23(6):1994-2008.
- 30 Graham JD, Clarke CL. (2002) Expression and transcriptional activity of progesterone receptor A and progesterone receptor B in mammalian cells. *Breast Cancer Res* 4(5):187-90.

- 31 Leslie KK, Stein MP, Kumar NS, Dai D, Stephens J, Wandinger-Ness A, Glueck DH (2005) Progesterone receptor isoform identification and subcellular localization in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 96(1):32-41.
- 32 Mote PA, Balleine RL, McGowan EM, Clarke CL. (1999) Colocalisation of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2963-2971.
- 33 Rowan BG, O'Malley BW. (2000) Progesterone receptor coactivators. *Steroids* 65(10-11):545-9.
- 34 Arnett-Mansfield RL, deFazio A, Wain GV, Jaworski RC et al. (2001) Relative expression of progesterone receptors A and B in endometrioid cancers of the endometrium. *Cancer Res* 61(11):4576-82.
- 35 Clarke CL, Sutherland RL. (1990) Progestin regulation of cellular proliferation. *Endocr Rev* 11(2):266-301.
- 36 Schütz G (2008) Regulation der Genexpression durch nukleäre Rezeptoren. (Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ)
URL:http://www.biopro.de/magazin/wissenschaft/forscherportraits_bw/index.html?lang=de&artikel-id=/artikel/01006/index.html
Letzter Zugriff am: 21.11.2015
- 37 Sodir NM, Evan GI. (2011) Finding cancer's weakest link. *Oncotarget* 2(12):1307-1313.
- 38 Adhikary S, Eilers M. (2005) Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6(8):635-45.
- 39 Soucek L, Evan GI. The ups and downs of Myc biology. (2010) *Curr Opin Genet Dev* 20(1):91-5.
- 40 Oster SK, Ho CS, Soucie EL, Penn LZ. (2002) The myc oncogene: Marvelously Complex. *Adv Cancer Res* 84:81-154.
- 41 Nilsson JA, Cleveland JL. (2003) Myc pathways provoking cell suicide and cancer. *Oncogene* 22(56):9007-21.

- 42 Adhikary S, Eilers M (2005) Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6(8):635-45.
- 43 Liao DJ, Thakur A, Wu J, Biliran H, Sarkar FH. (2007) Perspectives on c-Myc, Cyclin D1, and their interaction in cancer formation, progression, and response to chemotherapy. *Crit Rev Oncog* 13(2):93-158.
- 44 Sodir NM, Evan GI. (2011) Finding cancer's weakest link. *Oncotarget* 2(12):1307-1313.
- 45 Prochownik EV (2008) C-Myc: linking transformation and genomic instability. *Curr Mol Med* 8(6):446-58.
- 46 van RJ, Felsher DW. (2010) Myc and a Cdk2 senescence switch. *Nat Cell Biol* 12:7-9.
- 47 Bai MK, Costopoulos JS, Christoforidou BP, Papadimitriou CS (1994) Immunohistochemical detection of the c-myc oncogene product in normal, hyperplastic and carcinomatous endometrium. *Oncology* 51(4):314-9.
- 48 Spandidos DA, Dokianakis DN, Kallergi G, Aggelakis E. (2000) Molecular basis of gynecological cancer. *Ann N Y Acad Sci* 900:56-64.
- 49 Sahin AA, Ro JY, el-Naggar AK, Wilson PL, Teague K, Blick M, Ayala AG (1991) Tumor proliferative fraction in solid malignant neoplasms. A comparative study of Ki-67 immunostaining and flow cytometric determinations. *Am J Clin Pathol* 96(4):512-9.
- 50 Mackay CR, Terpe HJ, Stauder R, Marston WL et al. (1994) Expression and modulation of CD44 variant isoforms in humans. *J Cell Biol* 124(1):71-82.
- 51 Misra S, Heldin Paraskevi, Hascall VC, Karamanos NK et al. (2011) HA/CD44 interactions as potential targets for cancer therapy. *FEBS J* 278(9):1429-1443.
- 52 Afify AM, Craig S, Paulino AF, Stern R (2005) Expression of hyaluronic acid and its receptors, CD44s and CD44v6, in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Ann Diagn Pathol* 9(6):312-8.

- 53 Lin Z, Cho S, Jeong H, Kim H, Kim I (2001) Immunohistochemical analysis of CD44s and CD44v6 in endometriosis and adenomyosis : comparison with normal, hyperplastic, and malignant endometrium. J Korean Med Sci 16(3):317-22.
- 54 Ponta H, Sherman L, Herrlich PA. (2003) CD44: from adhesion molecules to signaling regulators. Nat Rev Mol Cell Biol 4(1):33-45.
- 55 Leblanc M, Poncelet C, Soriano D, Walker-Combrouze F, Madelenat P, Scoazec JY, Darai E (2001) Alteration of CD44 and cadherins expression: possible association with augmented aggressiveness and invasiveness of endometrial carcinoma. Virchows Arch 438(1):78-85.
- 56 Knudson CB, Knudson W (2004) Hyaluronan and CD44: modulators of chondrocyte metabolism. Clin Orthop Relat Res (427 suppl):152-62.
URL: <http://glycoforum.gr.jp/science/hyaluronan/HA10/images/fig6.gif>
Letzter Zugriff am: 07.12.2004
- 57 Wagner C, Müller O: Molekulare Onkologie - Entstehung, Progression, klinische Aspekte. 3. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 2010, S. 292-296, 342-346.
- 58 Thomas-Tikhomenko A, Lien WH, Vasioukhin V: Cancer, genome and tumor microenvironment. 1. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2010, S. 33-36.
- 59 Bild-URL: <http://www.valasciences.com/articles/applications/monitoring-expression-and-distribution-of-catenin-z-05/>
- 60 Ha SC, Kim D, Hwang HY, Rich A et al. (2008) The crystal structure of the second Z-DNA binding domain of human DAI (ZBP1) in complex with Z-DNA reveals an unusual binding mode to Z-DNA. Proc Natl Acad Sci U S A. 105(52):20671-6.
- 61 Thiel G, Lietz, M (2004) Regulator neuronaler Gene: Zinkfingerprotein REST. Biologie in unserer Zeit 34, S. 96-101.
- 62 Kulozik AE, Hentze MW, Hagemeier C, Bartram CR: Molekulare Medizin. Grundlagen,

Pathomechanismen, Klinik. 1. Auflage, de Gruyter, Berlin, New York, 2000, S. 30, 485-86.

- 63 Kim MY, Hur J, Jeong S (2009) Emerging roles of RNA and RNA-binding protein network in cancer cells. *BMB Rep.* 42(3):125-30.
- 64 Noubissi FK, Elcheva I, Bhatia N, Shakoori A, Ougolkov A, Liu J, Minamoto T, Fuchs SY, Spiegelman VS (2006) CRD-BP mediates stabilization of betaTrCP1 and c-myc mRNA in response to beta-catenin signalling. *Nature* 441(7095):898-901.
- 65 Vikesaa J, Hansen TV, Jønson L, Borup R, Wewer UM, Christiansen J, Nielsen FC (2006) RNA-binding IMPs promote cell adhesion and invadopodia formation. *EMBO J* 25(7):1456-68.
- 66 Stöhr N, Lederer M, Reinke C, Meyer S, Hatzfeld M, Singer RH, Hüttelmaier S (2006) ZBP1 regulates mRNA stability during cellular stress. *J Cell Biol* 175(4):527-34.
- 67 Deigendesch N, Koch-Nolte F, Rothenburg S (2006) ZBP1 subcellular localization and association with stress granules is controlled by its Z-DNA binding domains. *Nucleic Acids Res* 34(18):5007-20.
- 68 Liao B, Patel M, Hu Y, Charles S, Herrick DJ, Brewer G. (2004) Targeted knockdown of the RNA-binding protein CRD-BP promotes cell proliferation via an insulin-like growth factor II-dependent pathway in human K562 leukemia cells. *J Biol Chem* 279(47):48716-24; 14(11):1279-86.
- 69 Wang Z, Choi MK, Ban T, Yanai H, Negishi H, Lu Y, Tamura T, Takaoka A, Nishikura K, Taniguchi T (2008) Regulation of innate immune responses by DAI (DLM-1/ZBP1) and other DNA-sensing molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(14):5477-82.
- 70 Lukong KE, Chang KW, Khandjian EW, Richard S. (2008) RNA-binding proteins in human genetic disease. *Trends Genet.* 24(8):416-25.
- 71 Kim MY, Hur J, Jeong S. (2009) Emerging roles of RNA and RNA-binding protein network in cancer cells. *BMB Rep* 42(3):125-30.

- 72 Köbel M, Weidensdorfer D, Reinke C, Lederer M, Schmitt WD, Zeng K, Hauptmann S, Hüttelmaier S (2007) Expression of the RNA-binding protein IMP1 correlates with poor prognosis in ovarian carcinoma. *Oncogene* 26(54):7584-9.
- 73 Gu W, Wells AL, Pan F, Singer RH (2008) Feedback regulation between zipcode binding protein 1 and beta-catenin mRNAs in breast cancer cells. *Mol Cell Biol* 28(16):4963-74.
- 74 Gu W, Katz Z, Wu B, Park HY et al (2012) Regulation of local expression of cell adhesion and motility-related mRNAs in breast cancer cells by IMP1/ZBP1. *J Cell Sci* 125(Pt 1):81-91.
- 75 Marková I, Pilka R, Dusková M, Zapletalová J, Kudela M (2010) Prognostic significance of clinic pathological and selected immunohistochemical factors in endometrial cancer. *Ceska Gynekol.* 75(3):193-9.
- 76 Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Shin KH (1997) Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38(2):373-80.
- 77 Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM, Lybeert MLM, Jobsen JJ et al (2000) Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. *The Lancet* 355(9213):1404-1411
- 78 Kounelis S, Kapranos N, Kouri E, Coppola D, Papadaki H, Jones MW. (2000) Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. *Mod Pathol* 13(4):379-88.
- 79 Steiner E, Eicher O, Sagemüller J, Schmidt M, Pilch H, Tanner B et al. (2003) Multivariate independent prognostic factors in endometrial carcinoma: a clinicopathologic study in 181 patients: 10 years experience at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Mainz University. *Int J Gynecol Cancer* 13(2):197-203.
- 80 Yao YY, Xu WZ, Wang Y, Shen DH, Wang JL, Wie LH (2011) Relationships between the molecular biomarkers and the clinicopathologic features and prognosis in endometrial carcinoma. *Beijing Da Xue Xue Bao* 43(5):743-8.

- 81 Norimatsu Y, Miyamoto M, Kobayashi TK, Moriya T et al (2008) Diagnostic utility of phosphatase and tensin homolog, beta-catenin, and p53 for endometrial carcinoma by thin-layer endometrial preparations. *Cancer* 114(3):155-64.
- 82 Liang YJ, Hao Q, Zhang HM, Wu YZ, Wang JD (2012) Insulin-like growth factors in endometrioid adenocarcinoma: Correlation with clinico-pathological features and estrogen receptor expression. *BMC Cancer* 12:262.
- 83 Jolly S, Vargas CE, Kumar T, Weiner SA, Brabbins DS, Chen PY, Floyd W, Martinez AA (2006) The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation. *Gynecol Oncol* 103(1):87-93.
- 84 Gottwald L, Chałubińska J, Moszyńska-Zielińska M, Piekarski J, Tyliński W, Szwalski J et al. (2011) Endometrioid endometrial cancer—the prognostic value of selected clinical and pathological parameters. *Ginecol Pol* 82(10):743-8.
- 85 Wright JD, Lewin SN, Barrena Medel NI, Sun X, Burke WM, Deutsch I, Herzog TJ. (2011) Endometrial cancer in the oldest old: Tumor characteristics, patterns of care, and outcome. *Gynecol Oncol* 122(1):69-74.
- 86 Suthipintawong C, Wejaranayang C, Vipupinyo C (2008) Prognostic significance of ER, PR, Ki67, c-erbB-2, and p53 in endometrial carcinoma. *J Med Assoc Thai* 91(12):1779-84.
- 87 Jeon YT, Park IA, Kim YB, Kim YW, Park NH et al. (2006) Steroid receptor expressions in endometrial cancer: clinical significance and epidemiological implication. *Cancer Lett* 239(2):198-204.
- 88 Chakravarty D, Gupta N, Goda JS, Srinivasan R, Patel FD, Dhaliwal L (2010) Steroid receptors, HER2/neu and Ki-67 in endometrioid type of endometrial carcinoma: Correlation with conventional histomorphological features of prognosis. *Acta Histochem* 112(4):355-63.
- 89 Mylonas I (2010) Prognostic significance and clinical importance of estrogen receptor alpha and beta in human endometrioid adenocarcinomas. *Oncol Rep.* 24(2):385-93.

- 90 Lundgren C, Auer G, Frankendal B, Nilsson B, Nordström B (2004) Prognostic factors in surgical stage I endometrial carcinoma. *Acta Oncol* 43(1):49-56.
- 91 Halperin R, Zehavi S, Habler L, Hadas E, Bukovsky I, Schneider D (2001) Comparative immunohistochemical study of endometrioid and serous papillary carcinoma of the endometrium. *Eur J Gynecol Oncol* 22(2):122-6.
- 92 Osmanağaoğlu MA, Kadioğlu S, Osmanağaoğlu S, Bozkava H, Reis A, Tekelioğlu Y. (2005) The relationship between mutant p53 gene, DNA contents and conventional clinicopathological prognostic variables in cases with endometrial carcinoma. *Eur J Gynecol Oncol* 26(1):64-70.
- 93 Alkushi A, Lim P, Coldman A, Huntsman D, Miller D, Gilks CB (2004) Interpretation of p53 immunoreactivity in endometrial carcinoma: establishing a clinically relevant cut-off level. *Int J Gynecol Pathol* 23(2):129-37.
- 94 Erdem O, Erdem M, Dursun A, Akyol G, Erdem A (2003) Angiogenesis, p53, and bcl-2 expression as prognostic indicators in endometrial cancer: comparison with traditional clinicopathologic variables. *Int J Gynecol Pathol* 22(3):254-60.
- 95 Athanassiadou P, Athanassiades P, Grapsa D, Gonidi M, Athanassiadou AM et al. (2007) The prognostic value of PTEN, p53, and beta-catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *Int J Gynecol Cancer* 17(3):697-704.
- 96 Al Kushi A, Lim P, Aquino-Parsons C, Gilks CB (2002) Markers of proliferative activity are predictors of patient outcome for low-grade endometrioid adenocarcinoma but not papillary serous carcinoma of endometrium. *Mod Pathol* 15(4):365-71.
- 97 Bonfitto VL, de Angelo Andrade LA (2003) P53, estrogen and progesterone receptors in diagnostic curettage for endometrial adenocarcinoma and their correlation with morphological data and disease stage at hysterectomy. *Sao Paulo Med J* 121(4):163-6.
- 98 Ambros RA, Ross JS, Kallakury BV, Malfetano J, Kim Y et al. (1995) p53 gene status in endometrial carcinomas showing diffuse positivity for p53 protein by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 8(4):441-5.
- 99 Fadare O, Zheng W (2009) Insights into endometrial serous carcinogenesis and progression. *Int J Clin Exp Pathol* 2(5):411-432.

- 100 Markova I, Duskova M, Lubusky M, Kudela M, Zapletová J et al. (2010) Selected immunohistochemical prognostic factors in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 20(4):576-82.
- 101 Pilka R, Mícková I, Lubuský M, Dusková M, Ríčánková M, Kudela M (2008) Expression of p53, Ki-67, bcl-2, c-erb-2, estrogen, and progesterone receptors in endometrial cancer. *Ceska Gynekol* 73(4):222-7.
- 102 Ozuysal S, Oztürk H, Bilgin T, Filiz G (2005) Expression of cyclin D1 in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium and its correlation with Ki-67 and clinicopathological variables. *Arch Gynecol Obstet* 271(2):123-6.
- 103 Suzuki C, Matsumoto T, Sonoue H, Arakawa A, Furugen Y, Kinoshita K (2003) Prognostic significance of the infiltrative pattern invasion in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Pathol Int* 53(8):495-500.
- 104 Stefansson IM, Salvesen HB, Immervoll H, Akslen LA (2004) Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology* 44(5):472-9.
- 105 Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schultze-Mosgau A, Schneider KTM, Weiss JM: *Gynäkologie und Geburtshilfe*, 2. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007, S. 240.
- 106 Tropé C, Kristensen GB, Abeler VM (2001) Clear-cell and papillary serous cancer: treatment options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 15(3):433-46.
- 107 Mendivil A, Schuler KM, Gehrig PA (2009) Non-endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus: a review of selected histological subtypes. *Cancer Control* 16(1):46-52.
- 108 Engelsen IB, Stefansson IM, Akslen LA, Salvesen HB (2008) GATA3 expression in estrogen receptor alpha-negative endometrial carcinomas identifies aggressive tumors with high proliferation and poor patient survival. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Nov;199(5):543.
- 109 Togami S, Sasajima Y, Oi T, Ishikawa M, Onda T, Ikeda S et al. (2012) Clinicopathological and prognostic impact of human epidermal growth factor type 2 (HER2) and hormone receptor expression in uterine papillary serous carcinoma. *Cancer Sci* 103(5):926-32.

- 110 van Wijk FH, van der Burg ME, Burger CW, Vergote I, van Doorn HC (2009) Management of recurrent endometrioid endometrial cancer: an overview. *Int J Gynecol Cancer* 19(3):314-20.
- 111 Li C, Zota V, Woda BA, Rock KL, Fraire AE, Jiang Z, Lu D, Xu B, Dresser K, Lutman CV, Fischer AH (2007) Expression of a novel oncofetal mRNA-binding protein IMP3 in endometrial carcinomas: diagnostic significance and clinicopathologic correlations. *Mod Pathol* 20(12):1263-8.
- 112 Zheng W, Yi X, Fadare O, Liang SX, Martel M, Schwartz PE, Jiang Z (2008) The oncofetal protein IMP3: a novel biomarker for endometrial serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 32(2):304-15.
- 113 Szarvas T, vom Dorp F, Niedworok C, Melchior-Becker A et al (2012) High insulin-like growth factor mRNA-binding protein 3 (IMP3) protein expression is associated with poor survival in muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 110(6 Pt B):E308-17.
- 114 Szarvas T, Tschirdewahn S, Niedworok C, Kramer G et al (2014) Prognostic value of tissue and circulating levels of IMP3 in prostate cancer. *Int J Cancer* 135(7):1596-604.
- 115 Li D, Yan D, Tang H, Zhou C, Fan J, Li S, Wang X, Xia J, Huang F, Qiu G, Peng Z (2009) IMP3 is a novel prognostic marker that correlates with colon cancer progression and pathogenesis. *Ann Surg Oncol* 16(12):3499-506.
- 116 Cirisano FD Jr, Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR et al. (2000) The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 77(1):55-65.
- 117 Nielsen FC, Nielsen J, Christiansen J (2001) A family of IGF-II mRNA binding proteins (IMP) involved in RNA trafficking. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 234:93-9.
- 118 Ioannidis P, Trangas T, Dimitriadis E, Samiotaki M, Kyriazoglou I, Tsiapalis CM, Kittas C, Agnantis N, Nielsen FC, Nielsen J, Christiansen J, Pandis N (2001) C-MYC and IGF-II mRNA-binding protein (CRD-BP/IMP-1) in benign and malignant mesenchymal tumors. *Int J Cancer* 94(4):480-4.
- 119 Chao JA, Patskovsky Y, Patel V, Levy M, Almo SC, Singer RH (2010) ZBP1 recognition of beta-actin zipcode induces RNA looping. *Genes Dev* 24(2):148-58.
- 120 Horr e N, van Diest PJ, Sie-Go DM, Heintz AP (2008) The invasive front in endometrial carcinoma: higher proliferation and associated derailment of cell cycle regulators. *Hum Pathol* 38(8):1232-8.

- 121 Urabe R, Hachisuga T, Kurita T, Kagami S, Kawagoe T, Matsuura Y, Shimajiri S (2014) Prognostic significance of overexpression of p53 in uterine endometrioid adenocarcinomas with an analysis of nuclear grade. *J Obstet Gynaecol Res* 40(3):812-9.
- 122 Brunner AH, Hinterholzer S, Riss P, Heinze G, Weiss K, Brustmann H (2011) Expression of γ -H2AX in endometrial carcinomas: an immunohistochemical study with p53. *Gynecol Oncol* 121(1): 206-11.
- 123 Lee EJ, Kim TJ, Kim DS, Choi CH, Lee JW, Bae DS, Kim BG (2010) p53 alteration independently predicts poor outcomes in patients with endometrial cancer: a clinicopathologic study of 131 cases and literature review. *Gynecol Oncol* 116(3):533-8.
- 124 Jongen VH, Briet JM, de Jong RA et al (2009) Aromatase, cyclooxygenase 2, HER-2/neu, and p53 as prognostic factors in endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 19(4):670-6.
- 125 Gonzalez-Rodilla I, Verna V, Munoz AB, Estevez J, Boix M, Schneider J (2011) Expression of the apoptosis-related genes Bcl-2 and p53 in clinical samples from endometrial carcinoma patients. *Anticancer Res* 31(12):4191-3.
- 126 Gonzalez-Rodilla I, Boix M, Verna V, Munoz AB, Estevez J, Jubete Y, Schneider J (2012) Patient age and biological aggressiveness of endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 32(5):1817-20.
- 127 Kalogiannidis I, Bobos M, Papanikolaou A, Makedos A, Amplianitis I, Vergote I, Nenopoulou E, Makedos G (2008) Immunohistochemical bcl-2 expression, p53 overexpression, PR and ER status in endometrial carcinoma and survival outcomes. *Eur J Gynecol Oncol* 29(1):19-25.
- 128 Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, Sutton GP, Alford WM (1988) Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium, *Am J Obstet Gynecol* 158:796-807.

Anhang

Thesen zur Dissertation

1. Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Endometriumkarzinom (Typ I, n=199; Typ II, n=19) wurden nach Alter, Tumorstadium und Grading klassifiziert und auf die Expression bestimmter biologischer Marker (p53, Ki-67, Hormonrezeptoren, IMP1) untersucht, um deren Einfluss auf die Prognose zu bestimmen.
2. Bislang sind die „klassischen“ Faktoren (histologischer Typ, Alter, Tumorstadium, Grading) beim EC in vielen Studien hinreichend erörtert und gelten als gesicherte prognostische Kriterien.
3. Der Transkriptionsfaktor IMP1 erwies sich bereits in anderen Tumorentitäten, z.B. beim serösen Ovarialkarzinom als ein neuer prognostischer Marker. Es stellt sich nun die Frage, ob IMP1 auch beim Endometriumkarzinom eine prognostische Bedeutung hat.
4. Der histologische Typ, das Tumorstadium sowie das Grading konnten als „klassische“ (unabhängige) Prognosefaktoren, vor allem bei endometrioiden (Typ I) Karzinomen bestätigt werden. Ebenfalls stellte sich die p53-Expression als ein unabhängiger prognostischer Indikator in EA heraus.
5. Innerhalb der histologischen Subtypen (Typ I, Typ II) gibt es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit.
6. Mit zunehmenden Lebensalter steigt, unabhängig von anderen Faktoren, das Risiko, frühzeitiger an einem Typ I-Karzinom zu versterben.
7. Der Proliferationsstatus allein ist nicht ausschlaggebend für die Prognose von Typ I-Karzinomen, korreliert jedoch positiv mit der p53-Expression in dieser Tumorgruppe.
8. Eine erhöhte IMP1-Expression in endometrioiden Tumoren ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Dieser Effekt ist unabhängig und verstärkt sich bei simultaner p53-Expression sowie bei älteren Patientinnen.
9. Die serösen Karzinome zeigten eine starke p53-, Ki-67- und IMP1-Expression. Diese Expression hat keinen Einfluss auf die ohnehin niedrige Überlebenszeit. Korrelationen zum FIGO-Stadium, Grading oder Lebensalter treten nicht auf.
10. IMP1 könnte als diagnostischer Marker zur Prognoseabschätzung bei endometrioiden Karzinomen herangezogen werden und zeigt eine positive Korrelation zum Grading in dieser Tumorgruppe. Dar-

über hinaus scheint der IMP1-Effekt hormonunabhängig zu sein, was auch das verstärkte Auftreten von IMP1 in Typ II-Karzinomen erklären könnte.

Tabellen:**Tabelle 16: Histologische und graduelle Einteilung der EC (nach WHO-Kriterien)**

Histologische Typisierung des EMCA-Kollektivs	<i>Typ I</i>	<i>Typ II</i>
	Endometrioides Adenokarzinom (EA) - klassisch	Klarzelliges Karzinom
	Sekretorischer Subtyp	Seröses Karzinom
	Villoglandulärer Subtyp	Typ I + II (gemischte Anteile)
	Muzinöser Subtyp	
	Feinpapillärer Subtyp	
	Clear-cell-change Subtyp	
	Mikroglandulärer Subtyp	
	Typ I (gemischte Anteile)	
Graduierung des EMCA-Kollektivs	<i>Typ I</i>	<i>Typ II</i>
	Gut differenziert (G1)	-
	Mäßig differenziert (G2)	-
	Schlecht differenziert (G3)	Schlecht differenziert (G3)

Tabelle 17: Cut-off (IRS; %) der untersuchten Antikörper

Antikörper	Einheit	Cut-off-Wert
Östrogenrezeptor (ER)	IRS	≥ 3
Progesteronrezeptor (PR)	IRS	≥ 6
p53	IRS	≥ 4
Ki-67	%	≥ 15
IMP1	IRS	≥ 6

Tabelle 18: Stadieneinteilung der EC (nach FIGO-Kriterien)

Tumorstadium	
FIGO I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
FIGO Ia	Tumor begrenzt auf Endometrium oder weniger als 50% myometrale Invasionstiefe
FIGO Ib	50% oder mehr myometrale Invasionstiefe
FIGO II	Tumor infiltriert zervikales Stroma ohne weitere Ausdehnung
FIGO III	Lokale oder regionale Ausbreitung ausserhalb des Tumors
FIGO IIIa	Tumor infiltriert Serosa des Corpus uteri oder Adnexe
FIGO IIIb	Tumor befällt Vagina und/oder parametrales Gewebe
FIGO IIIc	Regionale Metastasen (para-aortale und/oder pelvine Lymphknoten)
FIGO IVa	Infiltration von Blase und/oder Rektumschleimhaut
FIGO IVb	Fernmetastasen

Tabelle 19: Klinische Einteilung nach FIGO-Stadien, Typ I + Typ II-Karzinome

Tumorstadium	Typ I		Typ II	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Häufigkeit
FIGO Ia	35	17,6	3	15,8
FIGO Ib	106	53,3	6	31,6
FIGO Ic	42	21,1	3	15,8
FIGO II	9	4,5	1	5,2
FIGO III	6	3,0	6	31,6
FIGO IV	1	0,5	0	-
Gesamt	199	100	19	100

Tabelle 20: Typ I-Karzinome – FIGO-Stadien und histologische Subtypen nach Grading

FIGO-Stadium	G1	G2	G3	Gesamt
FIGO Ia	30	4	1	35
FIGO Ib	87	15	4	106
FIGO Ic	25	10	7	42
FIGO II	6	3	0	9
FIGO III	1	4	1	6
FIGO IV	1	0	0	1
Gesamt	150	36	13	199
EA-Subtyp				
EA (klassisch)	113	22	13	148
EA villoglandulär	8	1	0	9
EA sekretorisch	8	2	0	10
EA clear-cell-change	2	6	0	8
EA plattenepithelial	11	1	0	12
EA feinpapillär	2	0	0	2
EA mikroglandulär	1	1	0	2
EA gemischt (Typ I)	5	3	0	8
Gesamt	150	36	13	199

Tabelle 21: Einfluss der IMP1-Expression auf das Gesamtüberleben der Patientinnen mit Typ I-EC und IMP1-Expression in Abhängigkeit vom OP-Alter, FIGO-Stadium und Grading

[Legende: keine / schwache Expression: IRS < 6; starke Expression: IRS >= 6; *nur IMP1 >= IRS 6]

Parameter	Mittlere Überlebenszeit in Monaten	Fälle	p-Wert (Chi ² -Test)
IMP1-Expression			
IRS < 6	83,1	165	0,049
IRS >= 6	66,5	19	
OP-Alter*			
< 69 Jahre	85,6	6	0,001
>= 69 Jahre	70,5	13	
Tumorstadium	IMP1-Expressionsrate (%)	Fälle	
FIGO Ia	17,1	6 (35)	-
FIGO Ib-II	7,8	12 (154)	-
FIGO III-IV	14,3	1 (7)	-
Grading			
G1	10,2	15 (147)	-
G2	2,8	1 (36)	-
G3	23,1	3 (13)	-
OP-Alter			
< 69 Jahre	9,9	9 (91)	-
>= 69 Jahre	7,6	8 (105)	-

Lebenslauf

Name: Annette Bangemann

Geburtsdatum: 19.12.1979

Geburtsort: Potsdam

Staatsbürgerschaft: deutsch

Familienstand: ledig

Wohnort: Vogelsang 30,
14478 Potsdam

Eltern: Petra Bangemann, geb. Kabjoll
Wolfgang Bangemann

Schulische Ausbildung:

1986 - 1991 Polytechnische Oberschule 6 „Werner Seelenbinder“, Potsdam

1991 - 1999 Voltaire - Gesamtschule mit gymnasialer Oberstufe, Potsdam; Abitur

Beruflicher Werdegang:

1999 - 2001 Ausbildung zur Justizsekretärin am Kammergericht Berlin

2001 - 2002 Praxiserfahrung, Amtsgericht Berlin-Charlottenburg

Hochschule:

10/2002 - 12/2008 Aufnahme des Medizin-Studiums an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; Staatsexamen

08/2007 - 07/2008 Praktisches Jahr (Kinderspital Zürich, UniSpital Zürich)

Klinische Tätigkeit:

- 04/2009 - 11/2009: Weiterbildungsassistentin Innere Medizin, Kantonsspital Schaffhausen (CH), Prof. Rüttimann
- 01/2012 - 06/2012: Weiterbildungsassistentin Kardiologie, Herzzentrum Leipzig, Prof. Schuler
- 01/2013 - 02/2016: Weiterbildungsassistentin (Stabsarzt) Augenheilkunde am Bundeswehrkrankenhaus Ulm (OTA Prof. Gumbel), Hamburg (OFA Meinke), Berlin (OFA Dr. Deiermann)
- 02/2016 – heute Weiterbildungsassistentin Praxis Dr. Rasch & Kollegen, Potsdam

Wissenschaftliche Tätigkeit:

- 01/2009 - heute: Dissertation: „Zur prognostischen Bedeutung von IGF2-BP1 (IMP1) in Endometriumkarzinomen; eine Studie an 218 Fällen mit Korrelation zu anderen Prognosefaktoren und zum Überleben“, Institut für Pathologie, MLU Halle-Wittenberg (Direktor a.D. Prof. Hauptmann)

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides Statt, dass ich die vorliegende Promotionsarbeit ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und die benutzte Literatur vollständig erwähnt habe. Die in der Arbeit durchgeführten Versuche sind, falls nicht gesondert angegeben, von mir selbst durchgeführt worden.

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass von mir keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation erfolgt sind.

Danksagung

Für die großartige und herzliche Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich beim gesamten Institut für Pathologie der MLU Halle-Wittenberg, vor allem bei Herrn Prof. Dr. Steffen Hauptmann, Herrn PD Dr. Frank Bartel, Frau Jana Beer (MTA) sowie Herrn Dr. Wolfgang Schmitt, sehr bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt jedoch meiner Familie, welche mir das Studium erst ermöglichten und für deren wertvolle Unterstützung in dieser Zeit.