Aus der Frauenklinik der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. W. Janni

Immunhistochemische Untersuchung von Hormonrezeptoren und deren Koaktivatoren sowie Korepressoren in verschiedenen Mammaläsionen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Holger Czock

2009

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr.med Joachim Windolf

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. Janni

Korreferent: Prof. Dr. Baldus

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung…… 6

1.1 Bedeutung der Steroidrezeptoren und deren Kofaktoren in der Entstehung von Veränderungen der Brustdrüse…… 6

1.2 Definition und Epidemiologie verschiedener Mammaläsionen……. 7

1.2.1 Mastopathie des Brustdrüsengewebes……... 7

1.2.2 Fibroadenome des Brustdrüsengewebes…… 7

1.2.3 Carcinomata in situ des Brustdrüsengewebes……..8

1.2.4 Mammakarzinom……... 11

1.3 Bedeutung der Östrogenwirkung für die Klinik maligner Mammaläsionen 13

1.4 Antiöstrogenwirkung beim Mammakarzinom…… 16

1.5 Östrogenwirkung in der Karzinogenese……. 18

1.6 Familie der Steroidhormonrezeptoren…… 20

1.7 Der molekulare Wirkmechanismus der Steroidhormonrezeptoren…… 21

1.8 Koaktivatoren und Korepressoren für nukleare Rezeptoren…….. 22

2. Studienbeschreibung……. 25

3. Fragestellung…….. 25

4. Zielsetzung…….. 26

5. Material und Methoden…… 27

5.1. Patientenkollektiv…….. 27

5.2. Gewebeproben…… 27

5.3. Gewebearten…… 27

5.4. Jetnadelbiopsien……... 28

5.5. Herstellung von Paraffinschnitten…… 28

5.6. Immunhistochemie…….. …… 29

5.7. Durchführung der Färbungen…….. 31

5.8. Auswertung der histologischen Schnitte…….. 32

6. Ergebnisse…….. 33

6.1. Expressionsanalyse von nukleären Rezeptoren und deren Kofaktoren in verschiedenen Mammaläsionen …… 33

6.1.1. Analyse der Östrogenrezeptorexpression ……..……..…… 33

6.1.2. Analyse der Progesteronrezeptorexpression……35

6.1.3. Analyse der SRC1-Koaktivatorexpression……. 37

6.1.4. Analyse der p300-Koaktivatorexpression…….…….. 39

6.1.5. Analyse der SMRT-Korepressorexpression…… 41

6.1.6. Analyse der NCoR-Korepressorexpression…….……43

6.2. Expression der Steroid-Rezeptoren und deren Kofaktoren innerhalb der einzelnen Gewebe…….……... 45

6.2.1. Verteilungsmuster in mastopathischem Gewebe…… 45

6.2.2. Verteilungsmuster bei Fibroadenomen……46

6.2.2.1. Verteilungsmuster im Normalgewebe der Fibroadenome…….. 46

6.2.2.2. Verteilungsmuster im Läsionsgewebe der Fibroadenome…… 48

6.2.3. Verteilungsmuster bei den Carcinomata in situ…… 49

6.2.3.1. Verteilungsmuster im Normalgewebe der Carcinomata in situ….. 49

6.2.3.2. Verteilungsmuster im Läsionsgewebe der Carcinomata in situ….. 50

6.2.4. Verteilungsmuster beim Mammakarzinom…….…… 52

6.2.4.1. Verteilungsmuster im Normalgewebe des Mammakarzinoms……52

6.2.4.2. Verteilungsmuster im Läsionsgewebe des Mammakarzinom…… 52

6.3. Statistische Auswertung der Korrelation von Steroidhormonrezeptor-Expression und der Expression deren Kofaktoren ……... 55

7. Diskussion…… 57

7.1. Verteilung der Steroidhormonrezeptoren in physiologischem Brustdrüsen-gewebe……. 57

7.2. Verteilung der Steroidhormonrezeptoren in benignen Mamma-Läsionen…. 58

7.3. Verteilung der Steroidhormonrezeptoren in malignen Mamma-Läsionen…. 60

7.4. Expression der Steroidhormonrezeptoren und deren Kofaktoren SMRT, SRC-1, p300 und NCoR……. 61

7.4.1. Expression der Koaktivatoren und Korepressoren in benignen Mamma-Läsionen…… 63

7.4.2. Expression der Koaktivatoren und Korepressoren in malignen

Mamma-Läsionen……...…. 64
7.5. Her-2/neu Expression in malignem Mammagewebe……... 66

8. Zusammenfassung…… 69
9. Literaturverzeichnis…… 71
10. Lebenslauf…… 81
11. Danksagung…… 82

12. Anhang: Tabellen…….. 83
12.1. Tabellen Kontingenzkoeffizient/Kappa aus 0/1 Werten……. 83
12.1.1. Tabelle 1: Mastopathien …… 83
12.1.2. Tabelle 2: Fibroadenome…… 84
12.1.3. Tabelle 3: Carcinomata in situ…….. 84
12.1.4. Tabelle 4: invasive Karzinome…….. 85

12.2. Tabellen berechnet mit 0-12 Werten nach Corr.koeff nach Spearman…….... 86
12.2.1. Tabelle 5: Korrelation Mastopathien…… 86
12.2.2. Tabelle 6: Korrelation Fibroadenome…….. 87
12.2.3. Tabelle 7: Korrelation Carcinomata in situ……. 88
12.2.4. Tabelle 8: Korrelation invasive Karzinome……. 89
12.2.5. Tabelle 9: Korrelation Normalgewebe Fibroadenome……. 90
12.2.6. Tabelle 10: Korrelation Normalgewebe Carcinomata in situ……. 91
12.2.7. Tabelle 11: Korrelation Normalgewebe inv. Karzinome…….. 92

12.3. Tabellen Anfärbung und Bewertung der Gewebe…… 93
12.3.1. Tabelle 12: ER-Rezeptor und PR-Rezeptor Mastopathien und Fibroadenome…… 93
12.3.2. Tabelle 13: ER-Rezeptor und PR-Rezeptor Carcinomata in situ…….. 94
12.3.3 Tabelle 14: ER-Rezeptor und PR-Rezeptor invasive Karzinome…….. 95
12.3.4 Tabelle 15: SMRT und SRC1 Mastopathie und Fibroadenome……... 96
12.3.5 Tabelle 16: SMRT und SRC1 Carcinomata in situ……...97
12.3.6 Tabelle 17: SMRT und SRC1 invasive Karzinome……... 98
12.3.7 Tabelle 18: NCoR und p300 Mastopathie und Fibroadenome…….. 99

12.3.8 Tabelle 19: NCoR und p300 Carcinomata in situ…….. 100
12.3.9 Tabelle 20: NCoR und p300 invasive Karzinome……. 101

12.4 Tabelle Her2/neu ……. 102

Eidesstattliche Erklärung 103
Abstract 104

1 Einleitung

1.1 Bedeutung der Steroidrezeptoren und deren Kofaktoren in der Entstehung von Veränderungen der Brustdrüse

Pathologische Veränderungen des Brustdrüsenparenchyms gehören zu den häufigsten Erkrankungen bei der Frau. Wie das Statistische Bundesamt mitteilt, starben im Jahr 2004 17 590 Frauen an Brustkrebs. Dies entspricht 4% aller Todesfälle bei Frauen. Der Anteil von Brustkrebs an den durch Krebs verursachten Todesfällen bei Frauen lag 2004 bei 17%. Damit ist Brustkrebs bei Frauen die am häufigsten zum Tode führende Krebsart. Neben dem Mammakarzinom finden sich zahlreiche unterschiedliche proliferative Veränderungen der Brustdrüse, welche von benignen bis zu prämalignen Läsionen reichen.

In der vorliegenden Arbeit beschränken wir uns auf vier verschiedene pathologische Veränderung der Brustdrüse, die benignen Mastophathien und Fibroadenome, sowie die Carcinomata in situ und letzlich invasive Mammakarzinome. Diese werden immunchemisch untersucht und Hormonrezeptoren und deren Koaktivatoren (SRC1 und p300) bzw. Korepressoren (NCoR und SMRT) werden in den verschiedenen Läsionen miteinander verglichen. In früheren Studien wurden diese Rezeptoren bereits genauer analysiert und Zusammenhänge zwischen der Expression der Steroidhormonrezeptoren und den Wirkmechanismen der Koaktivatoren und Korepressoren hergestellt. Untersucht wurde vor allem Endometriumgewebe, welches ebenfalls wie das Brustdrüsengewebe zu den Zielorganen der Steroidhormone zählt. Es wurde festgestellt, dass signifikante Unterschiede in der Expression verschiedener Aktivatoren abhängig vom Zeitpunkt innerhalb des Menstruationszyklus gefunden werden können *(Chien et al. 1999)*.

So führt besonders SRC1 durch seine Bindung an die Steroidrezeptoren zu einer Erhöhung der Transkriptionsrate innerhalb der Zelle, wogegen NCoR und SMRT durch Bindung an ihren Rezeptor und der Aktivierung der Histon-Acetylase-1 eher die Gen-Transkription hemmen *(Chien et al. 1999)*. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die vier unterschiedlichen Gewebearten auf die Expression der Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren zu untersuchen, die Verteilung der zwei Koaktivatoren SRC1 und p300 sowie der zwei Korepressoren SMRT und NCoR zu analysieren, und somit einen Zusammenhang zu der Pathogenese der Gewebeläsionen herzustellen.

Heutzutage spielen Antiöstrogene (z.B.Tamoxifen®) bzw. Aromataseinhibitoren (Anastrozol ®, Letrozol ® oder Exemestan ®) in der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms eine bedeutende Rolle. Wenn die einzelnen Wirkungsmechanismen der Entstehung von Karzinomzellen in Zusammenhang mit den verschiedenen Rezeptoren und deren Aktivatoren geklärt sind, könnte dies ein Ansatzpunkt für weitere Therapiemöglichkeiten sein und uns eine Aussage über die Prognose der Erkrankung liefern.

1.2 Definition und Epidemiologie verschiedener Mammaläsionen

1.2.1 Mastopathie des Brustdrüsengewebes

Die Mastopathien sind die häufigsten noch gutartigen Erkrankungen der Brustdrüse und treten mit einer Inzidenz von 40%-50% der Frauen im Alter von 46-52 Jahren auf *(Bender et al. 2002).* Unter Mastopathie versteht man eine Vielzahl hormonabhängiger , proliferativer und regressiver Veränderungen im Brustdrüsenparenchym *(Schindler et al. 1991).*
Dazu gehören im wesentlichen Mikro- und Makrozystenbildung durch Fibrosklerose des Brustdrüsengewebes, Epithelhyperplasien, einschließlich Adenosen und Papillomatosen sowie Ödembildung und ein Umbau der mesenchymalen Drüsenarchitektur *(Schindler et al. 1991).* Zu den Mastopathieerkrankungen rechnet man die Mastopathia cystica fibrosa und die Fibrosis mammae.
Bezogen auf die Epithelveränderungen unterscheidet man nach Prechtel:

Grad I:	einfache Mastopathie ohne Epithelproliferation
Grad II:	Mastopathie mit Epithelproliferation, aber ohne Zellatypien
Grad III:	Mastopathien mit atypischer Epithelproliferation, aber ohne die als Carcinoma in situ definierten Zellveränderungen.

1.2.2 Fibroadenome im Brustdrüsengewebe

Das Fibroadenom der Mamma ist die häufigste benigne Neoplasie der Mamma und tritt bevorzugt bei jungen Frauen zwischen 20 und 30 Jahren auf.

Fibroadenome sind einzelne, gegenüber der Unterlage verschiebliche, dezent verhärtete Tumoren der Brust. Sie wachsen unter Hormoneinfluss in der Spätphase des Menstruationszyklus und während einer Schwangerschaft *(Dickson et al. 1988)*. Nach der Menopause zeigen die meisten Fibroadenome dementsprechend eine Regression. Eine Exzision ist nicht erforderlich, wenn in der Stanzbiopsie die Diagnose eines Fibroadenoms gesichert werden kann oder der Befund kleiner als 3 cm ist und in der Bildgebung sonst nicht suspekt ist. Falls eine Entfernung dennoch notwendig ist oder von der Patientin gewünscht wird, lässt sich das Fibroadenom leicht aus der restlichen Brustdrüse herausschälen.

1.2.3 **Carcinomata in situ des Brustdrüsengewebes**

Das Carcinoma in situ (CIS) ist eine Läsion, deren Zellen morphologisch die typischen Veränderungen eines Karzinoms aufweisen, wobei diese jedoch nur vor allem innerhalb des duktalen Systems (ductales Carcinomata in situ (DCIS)) der Brustdrüse anzutreffen sind, eine Invasion ins umgebende Stromagewebe liegt noch nicht vor und die Basalmembran ist noch intakt *(Badve et al. 1998)*. Somit gilt es als noch nicht metastasierungsfähige Vorstufe invasiver Karzinome. Trotz dieser klaren Definition stellt das CIS eine sehr heterogene Gruppe von Läsionen dar. Diese Heterogenität betrifft die Histopathologie, die Klinik und nicht zuletzt die Prognose.
Noch Anfang der 80er Jahre umfaßte das DCIS lediglich etwa 2% aller Brustkrebsfälle, heute liegt die Rate bei mehr als 12% (Bundesamt für Statistik). Ursache hierfür ist der zunehmende Einsatz des Mammographie-Screenings mit dem Leitsymptom «Mikrokalk». Während der Anteil an DCIS an allen entdeckten Karzinomen bei etwa 3–5% liegt, macht er bei Screeningkollektiven inzwischen 20–30% aus. Aus historischen und teilweise unbehandelten Fällen weiß man, dass etwa 30% der Patientinnen mit einem DCIS ohne Therapie ein invasives Karzinom entwickeln, das Zeitintervall liegt hier zwischen 3 und 10 Jahren (Mittel: 6,1 Jahre) *(Lagios et al. 2005)*.
Erst durch die Mammographie ist es, überwiegend durch Nachweis

von Mikroverkalkungen, möglich, ein DCIS bei einer asymptomatischen Patientin zu erkennen. Somit bedeutet die Mammographie Früherkennung mit der Chance auf Heilung im eigentlichen Sinn. Sonographie und MR-Mammographie spielen bei der Erkennung des DCIS nur eine untergeordnete Rolle. Die Mastektomie stellt beim DCIS für 98% aller Fälle eine kurative Behandlung mit definitiver Heilung dar *(Badve et al. 1998)*.
Auch heute noch müssen sich alle anderen Therapieverfahren an diesem Standard messen.

Eine alleinige Exzision ist mit einer relativ hohen (bis 43%), auch invasiven (bis 50%) Rezidivrate verknüpft. Die Exzision mit anschließender Strahlentherapie senkt die Rezidivrate deutlich (<20%), dennoch gibt es auch hier invasive Rezidive (~50%) *(Boyages et al. 1999).* Die mittlere Zeit bis zum Auftreten des intramammären Rezidivs liegt bei über 5 Jahren. Tritt dann ein nichtinvasives Rezidiv auf, das durch eine Mastektomie behandelt wird, sind alle Patientinnen nach 5 Jahren tumorfrei. Bei invasiven Rezidiven müssen wir von 10% Todesfällen nach 5 Jahren ausgehen. Bislang waren keine sicheren prädiktiven Faktoren für die Therapiewahl etabliert.
Die Vorhersage des Rezidivs war ebensowenig möglich wie die Art des Rezidivs (invasiv vs. nicht-invasiv). In den letzten Jahren wurde versucht, über neuere Klassifikationssysteme diese Problematik zu lösen. So haben verschiedene Arbeitsgruppen unterschiedliche Klassifikations-systeme entwickelt, wobei die von Silverstein und Mitarbeitern *(Silverstein et al. 1996)* publizierte Klassifizierung , die derzeit am weiteste Verwendung findet. Hierbei werden drei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 besteht aus den «non high nuclear grade»-Fällen ohne Nekrose, Gruppe 2 aus den «non high nuclear grade»- Fällen mit Nekrose und Gruppe 3 aus den «high nuclear grade»-Fällen. Hierauf baut auch der Van-Nuys-Prognostic-Index (VNPI) auf, wobei neben der pathologischen Klassifizierung, welche entsprechend der jeweiligen Gruppe mit 1 bis 3 Punkten bewertet wird, die Tumorgröße sowie der tumorfreie Resektionsrand Eingang finden. Es können prinzipiell Punktwerte von minimal 3 bis maximal 9 erreicht werden. Wiederum werden drei Klassen gebildet (VNPI 3 oder 4, VNPI 5–7, VNPI 8 oder 9), die sich – zumindest am retrospektiven Untersuchungsgut ausgewertet – prinzipiell voneinander unterscheiden:
Die Niedrigrisikogruppe (VNPI 3 oder 4) weist nur etwa 2% Rezidive auf, die 8 Jahre rezidivfreie Überlebenszeit (RFS) liegt bei 97%. In der mittleren

Gruppe (VNPI 5–7) liegt die Rezidivrate bei 19%, die 8 Jahre-RFS liegt bei 77%, in der Hochrisikogruppe (VNPI 8 oder 9) beträgt die Rezidivrate 57%, die 8-Jahre-RFS liegt bei nur 20%. Darüber hinaus scheint es möglich, Patientinnen, die von einer Strahlentherapie profitieren, mit dem VNPI identifizieren zu können: In der Niedrigrisikogruppe beträgt die 8-Jahre-RFS mit Strahlentherapie 100%, ohne Strahlentherapie 97%, in der mittleren Gruppe liegen die Werte bei 88 versus 71%, in der Hochrisikogruppe bei 35 versus 0%. Bislang ist der VNPI jedoch nie prospektiv validiert worden. Kürzlich konnte von Silverstein und Mitarbeitern *(Silverstein et al. 1999)* gezeigt werden, dass die Größe des tumorfreien Randsaumes bei der Exzision *der* entscheidende Parameter für das Risiko der Rezidiventstehung ist. Bei Patientinnen mit einem Randsaum von >10 mm scheint unabhängig vom VNPI ein Verzicht auf eine Strahlentherapie möglich. Nur Patientinnen mit einem chirurgischen Randsaum von weniger als 1 mm sollen von einer Strahlentherapie profitieren *(Julien et al. 2000)*.

Auch in der Prävention einer nicht-invasiven Brustkrebserkrankung gibt es neue Erkenntnisse *(Wickerham et al.1999, Fisher et al. 1999)*: So konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit dem Östrogenrezeptorantagonisten Tamoxifen nicht nur das Risiko für eine nicht-invasive Brustkrebserkrankung um etwa die Hälfte senken kann, sondern dass auch bei vorausgehendem lobulärem Carcinoma in situ und bei vorausgehender atypisch proliferierender duktaler Hyperplasie das Risiko einer nachfolgenden nichtinvasiven Brustkrebserkrankung deutlich reduziert wird.

Sollten sich diese Ergebnisse auch in weiteren Untersuchungen bestätigen lassen, so stehen sowohl im operativen als auch im präventiven Bereich grundlegende Veränderungen an: Zum einen ist es dann erstmals möglich, das Risiko auch für eine nichtinvasive Brustkrebserkrankung durch eine medikamentöse Vorsorge deutlich senken zu können, zum anderen gewinnt die chirurgische Strategie für das weitere rezidivfreie Überleben der Patientin weiter an Bedeutung. Daher müssen Pathologen und Kliniker umfangreiche Anforderungen erfüllen, damit die für eine Brusterhaltung geeigneten Fälle von den hierfür nicht geeigneten unterschieden werden können: So muss eine metrische Bestimmung der Läsion in drei Dimensionen auch bei makroskopischer Nicht-Abgrenzbarkeit gewährleistet sein, bei einer invasiven Komponente muss diese semiquantitativ von der nichtinvasiven ausgewertet werden. Von überragender Bedeutung ist die Metrik des minimal tumorfreien

Abstandes zwischen Läsion und chirurgischem Resektionsrand in allen Ebenen. Vom Kliniker muss die vollständige Entfernung der Läsion, möglichst in einem operativen Schritt, gefordert werden.
War das Leitsymptom Mikrokalk, ist neben einem Präparatradiogramm die Anfertigung einer postoperativen Mammographieaufnahme unerläßlich. Bei brusterhaltender Therapie ist ein intensives Follow-up der betroffenen Brust mit 1/2jährlichen Mammographiekontrollen für 4 Jahre und später jährlichen Kontrollen erforderlich. Falls irgend möglich, sollte eine brusterhaltende Therapie angestrebt werden. Die Rezidivrate innerhalb von 10 Jahren liegt bei etwa 10–15%. Ungefähr die Hälfte der Rezidive sind invasiv (5–7%). Das Risiko der Mortalität liegt etwa bei 1/3 der Erkrankten (2–3%). Das Risiko «Tod durch DCIS/invasives Karzinom nach Mastektomie wegen DCIS» liegt bei etwa 1–2%. Insofern beträgt die Differenz in der Mortalitätsrate zwischen Brusterhaltung und Mastektomie beim DCIS 1–2%. Möglicherweise kann diese Differenz durch neue präventive und/oder operative Strategien in Zukunft weiter verringert werden. *(Wickerham et al.1999, Fisher et al. 1999)*

1.2.4 **Mammakarzinome**

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister und das Robert-Koch-Institut geben 55 150 Mammakarzinom-Neuerkrankungsfälle für das Jahr 2002 an, das sind 26,8 % aller weiblichen Krebserkrankungen (Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland e.V.et al. 2006). Das *invasive duktale Karzinom* ist mit 40–75% der häufigste histopathologische Tumortyp unter den Mammakarzinomen. In der Häufigkeit folgen das invasive lobuläre mit seinen Subtypen (5–15 %), das medulläre (1–7 %), das tubuläre (1–2 %), das muzinöse (1–2 %) und das papilläre Karzinom (1–2 %). Die weiteren Karzinomformen treten in einer Häufigkeit von unter 1% auf *(Engel et al. 2007)*.
Bislang ist die Ursache wie bei den meisten bösartigen Tumoren unbekannt, man geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Eine familiäre Disposition ist jedoch unumstritten. Frauen, deren weibliche Verwandte ersten Grades (Mutter, Schwester) an einem Mammakarzinom erkrankten, haben ein zwei- bis neunfach erhöhtes Erkrankungsrisiko (*Knörr, K. et al 1989).*Es steigt

auf 50%, wenn Mutter oder Schwester prämenopausal ein bilaterales Mammakarzinom aufweisen (*Helzlsouer, K.J. 1994).*

Neben diesen genetischen Faktoren scheinen vor allem hormonelle Einflüsse wie Nulliparität, späte Erstparität, kurze Stillperiode, frühe Menarche und späte Menopause werden als Risikofaktoren angesehen mit Erhöhungen des Risikos auf das 1,5- bis 3- fache (*Helzlsouer, K.J. 1994).*

Das Mammakarzinom ist somit ein klassischer hormonabhängiger Tumor. Als Ursache kommt eine hormonale Imbalance im Verhältnis von Östrogen zu Gestagen mit einem relativen Gestagenmangel in Frage. Diese hormonelle Beeinflussung gilt als gesichert, sei es als Kokarzinogen oder, was wahrscheinlicher erscheint, als ”promoting-factor” (*Knörr, K. et al 1989).*

Im Verlauf der Tumorgenese verlieren die Östrogene als Proliferationspromotoren ihre Wirkung und werden verdrängt durch die Wachstumsfaktoren aus der FGF-Familie (*Riede UN, 1993)*. Bei den Östrogenrezeptor-negativen Fällen dominiert das c-erb-B2 (neu) Onkogen, welches für einen durch Punktmutation veränderten Rezeptor für den epithelialen Wachstumsfaktor (EGF) kodiert. Hinzu kommt noch die Inaktivierung der Tumorsuppressorgene p53 und pRB110 (*Riede UN, 1993).*

1.3 Bedeutung der Östrogenwirkung für die Klinik maligner Mammaläsionen

Da Östrogene die Funktion von nicht-reproduktivem Gewebe, wie z.B. dem Gehirn, Knochen und Gefäßsystem aber ebenso von reproduktivem Gewebe, wie der Mamma, dem Uterus, oder des Ovars steuern, spielen sie eine bedeutende Rolle in der Regulation von Zelldifferenzierung und- wachstum. Weiterhin sind besonders in der Brustdrüse Östrogene an der Initiierung und Aufrechterhaltung von neoplastischen Ereignissen beteiligt *(Enmark and Gustafsson, 1999).* In der heutigen hormonellen Therapie des Mammakarzinoms werden mit Antiöstrogenen Hormonrezeptoren in neoplastischem Gewebe der Mamma geblockt und somit das Wachstum der Krebszellen manipuliert.

Östrogen vermittelt seine vielfältigen physiologischen Funktionen hauptsächlich über zwei Liganden-induzierte nukleäre Transkriptionsfaktoren aus der Steroidhormonrezeptor Familie, die Östrogenrezeptoren (ER) α und (ER) β, welche die Expression eines komplexen Gen-Netzwerks regulieren *(Enmark and Gustafsson, 1999)*.

Im Rahmen der Routinediagnostik bei Patienten mit Mammakarzinomen hat die Hormonrezeptoranalyse (Östrogen- und Progesteronrezeptoren) zur Prognosebestimmung, Tumoranalyse und bei der Festlegung des therapeutischen Verfahrens eine wichtige klinische Bedeutung. Immunhistochemisch findet sich in über der Hälfte aller primären Mammakarzinome eine ER-und PR-Expression *(Dickson and Lippman, 1988)* Eine Expression von Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren im primären Mammakarzinom ist positiv mit dem rezidivfreien Intervall sowie mit einer verlängerten Überlebenszeit korreliert *(Osborne, 1998)*.

Von den fortgeschrittenen Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomen sprechen circa 2/3 auf eine Therapie mit Antiöstrogen wie z.B. Tamoxifen an *(Harris JR, 1991)*. Auch wenn eine Mehrzahl der rezeptorpositiven Mammakarzinome initial auf eine antiöstrogene Therapie angesprochen haben, können diese im Verlauf der Therapie resistent dagegen werden *(Dowsett, 1996)*. Es gab bereits Studien, die die Rolle von Tamoxifen als Präventiv-therapie untersucht haben, da sich die weite Verbreitung von Tamoxifen erfolgreich bei der Therapie beim Mammakarzinom und in der reduzierten

Inzidenz von kontralateralen Mammakarzinomen gezeigt hat *(Dunn and Ford, 2001)*.

Die größte Studie, die die Bedeutung von Tamoxifen zur Prävention von Mammakarzinomen bei Frauen mit hohem Erkrankungsrisiko evaluieren sollte, wurde vorzeitig im September 1997 abgebrochen, da sich zu diesem Zeitpunkt gezeigt hatte, dass 154 Patientinnen in der Placebogruppe (2,3%), aber nur 85 Patientinnen der Verumgruppe (1,3%) an einem invasiven Mammakarzinom erkrankt waren. Dies entsprach einer Reduktion des Mammakarzinomrisikos um 45% in allen Altersgruppen *(Dunn and Ford, 2001)*.

Bei der Ovarektomie, die erste endokrine Therapie von Mammakarzinomen, zeigte sich, dass es dadurch zu einer Tumorregression kommen kann *(Beatson, 1896)*. In frühen Studien lag die Gesamtansprechrate auf eine Ovarektomie für Patientinnen mit Mammakarzinom bei ca. 30% *(Boyd et al. 1987)*. Dies entspricht den heutigen Ansprechraten auf eine endokrine Therapie in unselektionierten Patientenkollektiven. Trotz der eindeutigen positiven Effekte einer endokrinen Therapie, blieb der Grund für das heterogene Ansprechen der Mammakarzinome auf diese Therapieform ungeklärt, bis in den 60er Jahren der Östrogenrezeptor von Toft, Gorski *(Toft and Gorski, 1966)* und Jensen *(Jensen et al, 1968)* identifiziert wurde. Aufgrund dieser Untersuchungen konnte eine positive Korrelation zwischen der Expression des Östrogenrezeptors und einer endokrinen Therapie erklärt werden.

Bei der Therapie des primären Mammakarzinoms waren nun die Östrogene (wie auch Androgene) die ersten hormonellen Substanzen die Anwendung fanden. Bei 20-40% der postmenopausalen Frauen zeigte die Therapie mit Diethystilbestrol (DES) eine signifikante Ansprechrate, die jedoch aufgrund ihrer hohen Toxizität im Vergleich zu anderen hormonellen Substanzen heute kaum noch Anwendung finden. Nichtsdestotrotz konnte in mehreren klinischen Studien gezeigt werden, dass Östrogene vergleichbare Ansprechraten haben wie Antiöstrogene. *(Carter et al, 1977)*, *(Ingle et al.,1981)*. Kortikosteroide *(Pritchard and Sutherland, 1989)* und Androgene *(Henderson, 1991)* erreichten bei postmenopausalen Frauen Ansprechraten von 20-25% und 5-10%. Aufgrund ähnlicher Ansprechraten, jedoch besserer Verträglichkeit für die Patientinnen werden bevorzugt andere Substanzen wie Antiöstrogene und keine Kortikosteroide oder Androgene in der heutigen hormonellen Therapie eingesetzt. Außer dem Antiöstrogen Tamoxifen werden auch Antiöstrogene mit reinen antagonistischen Effekten wie ICI 182,780 (Faslodex) und neue

gezielte Antiöstrogene wie Raloxifen getestet. Bis heute gibt es aber noch keine medizinische Erkärung dafür, weshalb sowohl Östrogene als auch Antiöstrogene ähnliche Effizienzen in der Therapie des Mammakarzinoms aufweisen.

1.4 Antiöstrogenwirkung beim Mammakarzinom

Das Antiöstrogen Tamoxifen bindet an den Östrogenrezeptor und verhindert so die Anlagerung des körpereigenen Östrogens. Damit wird den neoplastischen

Zellen das Wachstumssignal entzogen. Allerdings ist die Blockade der Östrogenwirkung auf die Tumorzellen durchTamoxifen nicht vollständig, sodass in den letzten Jahren intensiv an der Weiterentwicklung der Hormontherapie gearbeitet wurde. Die dabei entwickelten neuen Aromatase-hemmer wie Anastrozol, Letrozol und Exemestan verhindern die Entstehung des körpereigenen Östrogens *(Winer et al. 2005)*. Aromatase-hemmer sind Substanzen, die das Enzym Aromatase in der menschlichen Zelle blockieren, welches für die Bildung von Östrogenen aus Androgenen in Muskeln und Fettgewebe verantwortlich ist.

In großen klinischen Studien, die insgesamt an mehreren tausend Patientinnen durchgeführt wurden, konnte die Wirksamkeit der Aromatasehemmer bewiesen werden. Mittlerweile werden die Aromatasehemmer sowohl bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom als auch in der adjuvanten Behandlung in zunehmendem Maße eingesetzt.

In der adjuvanten Therapie sind dabei insbesondere zwei Studien bahnbrechend: die ATAC-Studie (Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination), bei der mehr als 9.300 Patientinnen über einen Zeitraum von fünf Jahren entweder mit Anastrozol oder mit Tamoxifen behandelt wurden und die BIG-1-98 Studie der International Breast Cancer Study Group mit über 8.000 Patientinnen, in der der Aromatasehemmer Letrozol mit Tamoxifen verglichen wurde. Beide Studien konnten zeigen, dass durch die Behandlung mit einem Aromatasehemmer das Rückfallrisiko im Vergleich zu Tamoxifen reduziert werden konnte *(Howell et al. 2005)*. Das Wiederauftreten der Erkrankung, ein Krebsbefall in der gesunden Brust sowie die Streuung der Krebszellen in andere Organe konnte in vielen Fällen verhindert werden. Das Rückfallrisiko von Brust-krebspatientinnen, das durch Tamoxifen bereits etwa halbiert wird, verringert bei Anastrozol noch einmal um 26 %.Neben der gesteigerten Wirksamkeit konnten die Aromatasehemmer aber auch mit einer besseren Verträglichkeit punkten. Die Rate schwerer Nebenwirkungen war unter Anastrozol-Behandlung in der ATAC-Studie nur etwa halb so hoch und wegen seiner besseren Verträglichkeit wurde der Aromatasehemmer auch seltener abgesetzt *(Howell et al. 2005)*. Typische Nebenwirkungen von Tamoxifen sind Hitzewallungen, Vaginalblutungen und Ausfluss. Es besteht aber auch ein gewisses Risiko für das Auftreten von zerebrovaskulären

Ischämien,Thromboembolien und des Endometriumkarzinoms. Bei Patientinnen mit bestehenden Polyarthrosebeschwerden oder Osteoporose sollte jedoch beachtet werden, dass bei Anwendung von Aromatasehemmern spezifische Nebenwirkungen in Form von erhöhten Gelenksschmerzen und erhöhter Knochenbruchgefahr nach jahrelanger Anwendung beschrieben werden. In solchen Fällen kann eine Therapie mit Tamoxifen sinnvoller sein. Da das Rezidivrisiko in den ersten drei Jahren nach Operation am höchsten ist, zeigt sich der Vorteil der Aromatasehemmer besonders in den ersten Therapiejahren. In mehreren klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Patientinnen auch von einer Umstellung auf einen Aromatasehemmer nach einer zwei- bis dreijährigen Tamoxifentherapie profitieren. Das gilt sowohl für das Anastrozol als auch für das Exemestan. In zwei großen Studien (ABCSG 8 und ARNO; ES-031-Studie) konnte eine erhebliche Risikoreduktion gegenüber einer 5-jährigen Tamoxifentherapie belegt werden *(Jakesz et al. 2005)*.

1.5 Östrogenwirkung in der Karzinogenese

Im Tierversuch konnte der Einfluss von natürlichem und synthetischem Östrogenen auf die Entstehung und Progression von benignen und malignen

Tumoren mittlerweile eindeutig belegt werden *(Lupulescu, 2006).* Dabei scheinen die Steroidhormone eher mitogene Koaktivatoren als Tumorpromotoren zu sein *(Cohen and Ellwein, 1991) (Devilee and Cornelisse, 1994).*Welche Rolle in der Progression von Mammakarzinomen die Steroidhormone wirklich spielen ist bis heute noch weitgehend unverstanden. Unter physiologischen Bedingungen steuern Östrogene die Proliferation und Apoptose des Drüsenepithels der Mamma, indem es die Expression einer Vielzahl von Genen in den östrogenabhängigen Epithelzellen reguliert *(Hewitt et al., 2003).* Dabei stehen die Östrogenrezeptoren in Wechselwirkung mit anderen Regulationssystemen der Proliferations- und Zellzykluskontrolle *(Katzenellenbogen, 1996)*. Es konnten Wechselwirkungen mit Wachstumsfaktoren (z.B. EGF, TGFα, TGFβ, PDGF, IGF-I und IGF-II), Protoonkogenen (z.B. Fos, Jun, myc, int-2, erbb2 und ras), Tumorsupressorgenen (z.B. TP53, BRCA1, MST1, HIC, NME1), Zellzyklusregulatoren (z.B. Cyclinen, CDKs, p16, p21), Telomerase,"Missmatch Repair" Genen (z.B.MSH2, MLH1, PMS1/2) und Apoptose-Gene (CD95, bcl2) gezeigt werden *(Elledge et al.,1997) (Lemieux and Fuqua, 1996).* Wenn in einem dieser Regulationssysteme Fehlfunktionen auftreten, kann dieses im Modell der Mehrschritt-Karzinogenese zu neoplastischen Veränderungen in diesem Gewebe kommen, und somit Mammakarzinome induzieren. Diese Defekte führen unter Umständen zu einem Verlust der Östrogeninduzierten Apoptose und induzieren eine unphysiologische Zellproliferation *(Dickson and Stancel, 2000).*
Entsprechend der zunehmenden Erkenntnis zur Bedeutung der Östrogenwirkung in der Karzinogenese und Tumorprogression ist basierend auf Daten, die eine vermehrte Inzidenz von Mammakarzinomen unter einer Hormonersatztherapie postmenopausaler Frauen eine weit über die medizinische Fachliteratur hinaus reichende Diskussion über diese Therapie entstanden. Im August 2003 wurden Resultate aus der Million Women Study zur Assoziation der Hormontherapie mit dem Brustkrebsrisiko in der Fachzeitschrift *The Lancet* publiziert (*Million Women Study Collaborators 2003)*. Die Million Women Study untersuchte 1.084.110 Frauen im Alter zwischen 50 und 64 Jahren. Es handelt sich um ein Kooperationsprojekt der Cancer Research UK, dem National Health Service Breast Screening Programme und dem Medical Research Council. Das Hauptziel der Studie besteht in der Untersuchung des Effektes der Hormontherapie auf das Brustkrebsrisiko. Die

Studienteilnehmerinnen rekrutieren sich aus Frauen, die an einem nationalen Brustkrebs Screening Programm teilnehmen. 70% dieser Frauen haben an der Erhebung teilgenommen. Dieses bedeutet, dass eine von vier Frauen im UK an der Studie teilnimmt. Es handelt sich somit um die weltgrößte Studie dieser Art. Die Hälfte der Frauen hat eine Hormontherapie angewendet. Es liegen Daten aus den Jahren von 1996 bis 2001 vor. Verschiedene Formen der Hormontherapie waren mit einer unterschiedlich ausgeprägten Risikosteigerung verbunden. In absoluten Zahlen bedeuten die Ergebnisse, dass nach zehnjähriger Anwendung einer Hormontherapie 5 zusätzliche Brustkrebse pro 1000 Anwenderinnen einer Östrogenmonotherapie - das entspricht einem relativen Risiko RR von 1,30 ([95% CI 1,21-1,40], p<0,0001) - und 19 zusätzliche Karzinome pro 1000 Frauen bei Anwenderinnen einer Östrogen-Gestagen-Kombination - RR 2,00 ([95 % CI 1,88-2,12], p<0,0001) - auftreten. Für die nationalen Verhältnisse im UK bedeutet dies, dass die Hormontherapie bei 50-64-jährigen Frauen in den letzten 10 Jahren zu 20.000 zusätzlichen Brustkrebsen geführt hat, wovon 15.000 mit der Östrogen-Gestagen-Anwendung assoziiert waren. Die zusätzlichen Todesfälle können aufgrund der Daten nicht zuverlässig geschätzt werden. Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Anwendungsdauer und dem Anstieg des Brustkrebsrisikos. Die Anwendung von Tibolon führte ebenfalls zu einer Steigerung des Brustkrebsrisikos auf ein relatives Risiko von 1,45 ([95% CI 1,25-1,68], p<0,0001). Die Gruppe der Anwenderinnen war allerdings deutlich kleiner als die der Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Anwenderinnen.

1.6 Familie der Steroidhormonrezeptoren

Östrogen, Progesteron, Androgene, Glucokortikoide und Mineralkortikoide gehören zu den klassischen Steroidhormonen und werden von endokrinen Zellen synthetisiert und sezerniert. Über das Blut gelangen die Steroidhormone

zu ihren Zielzellen, dringen dort ein und binden sich an spezifische Rezeptoren. Ungeklärt ist noch immer der Mechanismus der Passage der Hormone in die Zelle und wie diese reguliert wird *(Mangelsdorf et al., 1995).* Die Steroidhormonrezeptoren sind intrazelluläre Transkriptionsfaktoren, die als inaktive Apoproteine entweder im Zytoplasma oder im Nukleus existieren *(Mangelsdorf et al., 1995)*.

Die Bindung der Liganden führt zu einer allosterischen Konformationsänderung des Rezeptors, gefolgt von der Dimerisierung zweier Liganden-gebundener Rezeptormoleküle. Diese Dimerisierung erlaubt dann die Bindung des Rezeptor-Hormon-Komplexes an seine spezifische Ziel-DNA, das Hormon-responsive-Element (HRE). Diese DNA-Sequenzen finden sich in der Promotorregion von Zielgenen in der Nähe der Transkriptionsinitiierungsstelle. Nach HRE-Bindung aktiviert der Liganden-gebundene Rezeptor die Transkription , welche schließlich zu erhöhter Expression derjenigen Proteine führt, für welche diese Gene kodieren *(Beato et al., 1995).*

Als Ende der 60er Jahre ein allgemeingültiger Wirkmechanismus der Steroidhormonrezeptoren vorgeschlagen wurde, waren viele der einzelnen Schritte im Detail noch völlig ungeklärt. Erst Mitte der 80er Jahre konnte durch die Klonierung von cDNAs, die für unterschiedliche Steroidhormonrezeptoren kodieren, ein erheblicher Gewinn an struktureller Information über Steroidhormonrezeptoren erzielt werden *(Evans, 1988).*

1.7 *Der molekulare Wirkmechanismus der Steroidhormonrezeptoren*

Die nukleären Rezeptoren können eingeteilt werden, entsprechend ihrer Dimerisation und ihrer DNA-Bindungskapazität. Steroidhormon-Rezeptoren binden an die DNA als Dimere, indem sie kurze palindromartige Sequenzen besetzen und darüber hinaus komplexe „response-elements" mit anderen

Transkriptionsfaktoren aktivieren können. Entsprechend ihrer Dimerisierung kann man folgende Einteilung treffen: Rezeptoren für Östrogen, Progesteron, Androgen und Cortisol binden als Homodimer am Hormonrezeptor. Östrogen-Response Elements bestehen aus der palindrome Sequenz AGGTCA NNN TGACCT. Androgen-Glucocorticoid und Progesteron binden ebenfalls an eine palindrome Sequenz.

Die zweite Gruppe der nuklearen Rezeptoren beinhalten den Retinol-Säure-Rezeptor, den Thyroid-Hormon-Rezeptor und den Vitamin-D-Rezeptor: Sie binden an die DNA als Heterodimer und beinhalten jeweils den Retinoid-X-Rezeptor. Die DNA-Stellen für diese Rezeptoren beinhalten die palindromförmige Sequenz GGTCA, die durch fünf Nukleotide von der komplimentären Sequenz getrennt sind. Allerdings kann der Zwischenraum zwischen den komplimentären Basen unterschiedlich lang sein, was eine unterschiedliche Wirkung vermittelt.

Die Transkriptionsaktivierung durch Steroidrezeptoren wird durch zwei Aktivator-Teile des Rezeptors mediiert: AF-1 und AF-2. Hierbei wird die transkriptionsaktivierende Wirkung dieser Domainen vor allem über damit assoziierende Proteine, sogenannte Koaktivatoren bzw. Korepressoren reguliert.

1.8 *Koaktivatoren und Korepressoren für nukleare Rezeptoren*

Die p-160 Proteine und CBP/p300 sind die wichtigsten Proteine, welche mit den Rezeptoren interagieren. Die p-160 Proteine SRC-1, TIF-2 sowie p/CIP besitzen eine starke homologe Sequenz. Sind die Koaktivatoren am Rezeptor gebunden, so erfüllen sie zwei unterschiedliche Rollen: Sie stabilisieren den Transkriptionskomplex der DNA Polymerase, andererseits formen sie das

Chromatin um, und sie destabilisieren die Bindung der Nukleosome und bereiten damit die Transkription vor. Beide Familien der Rezeptor interagierenden Proteine besitzen die Aktivität einer Histon-Acetyl-Transferase, welche die Lysin-Reste von Histonen acetylieren, dadurch das Nukleosom destabilisieren und die Gentranskription ermöglichen *(Huang et al. 2002)*.

Die Bindung des AntiöstrogensTamoxifen erlaubt dem Rezeptor zwar zu dimerisieren und an die DNA zu binden, es blockiert allerdings die Transkriptionsaktivität, welche durch das AF-2 vermittelt wird. Beim AF-1-Teil des Rezeptors bewirkt Tamoxifen hingegen einen agonistischen Effekt. Dementsprechend agiert das Tamoxifen als Antagonist, wenn die Transkriptionsaktivität des Rezeptors durch AF-2 vermittelt ist, hingegen als partieller Agonist über die AF-1 Domäne. Liganden unspezifische Stimulation des Östrogen-Rezeptors Auch der Epidermal-growth-factor moduliert die Aktivität des Östrogen-Rezeptors. Diese Aktivierung scheint über MAPK zu laufen, welche den Serin-Rest der Aminosäure 118 im AF-1-Anteil des Rezeptors phosphorylieren. Es gibt Rezeptor interagierende Proteine die in zwei Gruppen eingeteilt werden können:
Die Gruppe 1 besteht aus zwei Protein-Familien, welche die Transkription stimulieren. Eine Familie beinhaltet die Steroid-Rezeptor-Co-Aktivator-Proteine (SRC1a-1e), den Transkriptions-intermediary-Faktor (TIF-2) und das CREB-Bindungsprotein – Interacting-Protein (p/CIP). Die zweite Familie besteht aus dem CBP und dem p300; beide Proteine agieren als Koaktivatoren für das cAMP-response-element-Bindungs-Protein (CREB), jenem Transkriptionsfaktor, der die Protein Kinase-A vermittelten Stimuli weiterleitet. Beide Proteine (CBP, p300) spielen bei zahlreichen Transkriptionsfaktoren die Rolle eines Koaktivators. Die Gruppe 2 sind die Korepressoren NCoR (nuclear receptor corepressor and SMRT (silencing mediator for retinoid and thyroid-hormone receptors).

Gezielt untersucht wurde der Zusammenhang zwischen den Steroidrezeptoren und deren Koaktivatoren/Korepressoren in Studien am Endometriumgewebe *(Tanri et al., 2002).* In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass SRC1 und der Östrogenrezeptor eng miteinander verkoppelt sind und die Expression und die Lokalisation von SRC1 während des Menstruationszyklus variiert. Damit ist

laut der Autoren zum ersten mal bewiesen worden, dass es Schwankungen in der Expression von Korezeptoren in hormonabhängigem Gewebe gibt. Ebenso hat die Regulation des SRC1 entscheidenen Einfluß auf die Progestronrezeptoren. SRC1 gehört zu der p160 Familie und ist durch eine helix-loop-helix Struktur am einen Ende (n-terminus) und durch eine CBP Bindungsstelle im mittleren Teil charakterisiert. Immunhistochemische Untersuchungen haben ergeben, dass SRC1 eine Histon-Acetyl-Transferase Aktivität aufweist und damit die Gentranskription unterstützt *(Spencer TE et al. 1997)*. Ein weitere Koaktivator, der p300 ist in Anwesenheit von SRC1 durch eine Bindungsstelle am C-Ende (c-terminus) und ebenfalls einer Histon-Acetyl-Transferase Aktivität charakterisiert und steht damit ebenfalls in engem Kontakt zur Steroidrezeptorexpression und der des SMRT *(Shibata H, et al. 1997).* Es ist bekannt, dass SRC1 und p300 sich aneinander binden und mit den Steroidrezeptoren einen großen Komplex bilden.

So wurde auch ein Zusammenhang zwischen SRC1 und p300 bei der Entstehung von östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomen festgestellt *(Hanstein, et al 1996)*.

Die Korepressoren NCoR und SMRT hingegen sind durch einen Repressor-Bereich am N-terminus und einem Rezeptor-Bereich am C-terminus charakterisiert *(Park, EJ, et al. 1999 und Ordentlich, P et al. 1999).* NCoR und SMRT binden an nukleäre Rezeptoren , wie zum Beispiel Thyroid-Hormon-Rezeptoren und Retinoid-Rezeptoren in Abwesenheit der jeweiligen Liganden, während sie sich wieder davon lösen, sobald die Liganden daran binden. Zusätzlich fördern die Korepressoren die Histon-Deacetylase-1 *(Heinzel T, et al. 1997)*, welche die Gen-Transkription normalerweise hemmt. Daher werden Korepressoren für die Suppression der Gen-Transkription in der Zielzelle verantwortlich gemacht. Frühere Studien haben bereits eine mögliche Interaktion zwischen NCoR und den ER und PR gezeigt *(Zhang X, et al 1998 und Huang HJ, et al. 2002).* Es wurde beschrieben, dass eine NCoR-ER Verbindung eine östrogeninduzierte Transkription von Brustkrebszellen unterdrückt *(Chien PY, et al. 1999.*

2 Studienbeschreibung

Da Steroidhormon-Koaktivatoren und Korepressoren eine entscheidene Rolle in der Östrogen-vermittelten Transkriptionsregulation zukommt, charakterisiert dies diese Proteine als mögliche Prognosemarker für östrogenabhängige Tumoren. Daher war es Ziel der vorliegenden Arbeit, deren Expression mit

histologischen Subtypen und klinischem Verlauf von Mammaläsionen zu korrelieren.

Die in dieser Arbeit analysierten Daten wurden im Rahmen einer klinischen Studie an der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf erhoben.
Der Zeitraum der Erfassung erstreckte sich von Januar 1999 bis Dezember 2004. Es wurden Jetnadelbiopsien von 154 ($\sum$ n = 154) Patientinnen im Alter von 20-86 Jahren beurteilt. Diese Biopsate wurden in vier Gruppen, die Mastopathien (n_1= 41), die Fibroadenome (n_2= 25), die Carcinomata in situ (n_3= 45) und die Karzinome (n_4= 43) aufgeteilt.
Es wurden die Hormonrezeptoren (Östrogen und Progesteron) und deren Kofaktoren SMRT, SRC1, p300 und NCoR immunhistochemisch detektiert. Insgesamt wurden also 924 Schnitte beurteilt. Die Beurteilung erfolgte nach dem IRS Score (siehe 5.8).

3 Fragestellung

Durch die von uns erhobenen Daten und deren statistischer Auswertung soll eine Korrelation zwischen der Expression von Hormonrezeptoren und deren Koaktivatoren SRC1 und p300 sowie den Korepressoren SMRT und NCoR in Abhängigkeit von histologischen Variationen von Mamma-Läsionen untersucht werden. Im Falle einer Korelation würde dieses Verfahren möglicherweise neue Prognosemarker von Mamma-Läsionen definieren.

4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es die Expression von Östrogen- und Progesteron Rezeptoren in verschiedenen Läsionen des Brustdrüsengewebes im Verhältnis zu den Koaktivatoren, SRC1 (**S**teroid-**R**ezeptor-**C**oaktivator-Protein) und p300 bzw. den Korepressoren SMRT (**s**ilencing **m**ediator of **r**etinoic acid and

thyroid hormone receptors)und NCoR (**n**uclear receptor **cor**epressor) zu setzen.

5 Material und Methoden

5.1 *Patientenkollektiv*

In dieser Arbeit wurden Proben von 154 Patientinnen aus der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf untersucht, Paraffinschnitte aus den Stanzen angefertigt und nach Zugabe der verschiedenen Antikörpern von einer

Gynäkopathologin der Pathologie Düsseldorf befundet. Dabei lag das Durchschnittsalter aller Patientinnen bei 43,3 Jahren. Die 152 Gewebeproben teilen sich auf in 41 Präparate in der Gruppe der Masthopathien, 25 Präparate konnten den Fibroadenomen zugeordnet werden, 44 Präparate zeigten ein Carcinoma in situ und 42 Proben hatten einen invasiven Charakter. Das Durchschnittsalter der Mathopathie-Patientinnen liegt in der vorliegenden Arbeit bei 37,8 Jahren, bei den Fibroadenomen 32,2 Jahre, bei den Carcinoma in situ bei 42,7 Jahren und bei den invasiven Karzinomen bei 53,1 Jahren.

5.2 *Gewebeproben*

Die Tumorgewebsproben wurden aus dem pathologischen Archiv des Klinikums gewonnen, und stammen aus den Jahren 1998 bis 2004, wobei die Anzahl der Stanzen sich von Jahr zu Jahr erhöhten. Daher stammt der Großteil der von uns untersuchten Gewebeproben aus den Jahren 2003 und 2004. (> 65 %).

5.3 *Gewebearten*

Bei der vorliegenden Arbeit haben wir uns zunächst auf vier große Gruppen der Mammaläsionen beschränkt. Wir haben dabei die verschiedenen gutartigen Erkrankungen des Brustdrüsengewebes in zwei Gruppen, die Mastopathien und die Fibroadenome gefasst. Das Kollektiv der Mastopathien umfasst in unserer Arbeit die proliferativen und regressiven Veränderungen des Brustdrüsengewebes. Dazu gehören im wesentlichen Mikro- und Makrozystenbildung durch Fibrosklerose, Epithelhyperplasien, einschließlich Adenosen und Papillomatosen sowie Ödembildung und ein Umbau der mesenchymalen Drüsenarchitektur (mastopathia cystica fibrosa und fibrosis mammae). Auch haben wie aufgrund des relativ kleinen Kollektivs bei den Carcinoma in situ auf eine Unterscheidung zwischen duktalen und lobulären Ca in situ verzichtet, da nur in 4 Fällen ein lobuläres Carcinoma in situ gefunden wurde, gegenüber 40 duktalen Carcinomata in situ. Ebenfalls waren nur 3 der 42 untersuchten invasiven Karzinome vom lobulären Typ und nur in einer Gewebsprobe war ein tubuläres Karzinom zu finden, sodass auch hier nicht die einzelnen Untergruppen unterschieden wurden.

5.4 *Minimalinvasiv-bioptische Verfahren*

Die Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie (LCB= Large Core Biopsie, syn. Jetnadelbiopsie) gilt heute in der minimal-invasiven Mammadiagnostik mit 14G-Nadeln als die Methode der Wahl zur Gewinnung von Gewebe aus mammographisch, sonographisch oder magnet-resonanztomographisch suspekten Läsionen. Mit dieser Technik lassen sich mit Hilfe einer 14-G Biopsie Nadel Proben mit einem Gewicht von bis zu 15 mg pro Stanzvorgang gewinnen. Zur Sicherung der histo-logischen Diagnose sind bei soliden Läsionen etwa drei bis fünf und bei Läsionen mit Mikrokalzifikationen fünf bis zehn Stanzvorgänge notwendig. (Blohmer et al. 1999).
Neben der histologischen Diagnose ist die Bestimmung zusätzlicher tumorbiologischer Faktoren am Biopsat möglich.
Größere Gewebemengen lassen sich mit neueren bioptischen Verfahren wie der Vakuum-Stanzbiopsie und dem ABBI-System (Advanced Breast Biopsy Instrumentation) gewinnen. Während bei der Vakuum-Stanzbiopsie mit 11G-Nadeln über einem Zugang bis zu 24 Proben mit einem Gewicht von jeweils etwa 95 mg gewonnen werden, wird mit dem ABBI-System jeweils eine Probe mit einem Durchmesser von bis zu 20 mm entnommen.
Alle interventionellen Techniken werden ambulant in Lokalanästhesie durchgeführt. Nur bei der ABBI-Prozedur ist ein operativer Verschluss der Wunde notwendig. Die Vakuum-Stanzbiopsie kann unter mammographischer (stereotaktischer) Kontrolle in sitzender oder liegender Position erfolgen, während die ABBI-Prozedur nur im Liegen durchführbar ist. Bioptische minimalinvasive Verfahren dienen der Diagnosesicherung. Sie können nur diagnostisch, nicht aber therapeutisch eingesetzt werden.

5.5 *Herstellung von Paraffinschnitten*

Von den in Formaldehyd fixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebeproben wurden mit Hilfe des Mikrotoms ca. 3 - 5 µm dicke Schnitte angefertigt, welche zur “Entfaltung” zunächst kurz (max. 1 - 2 min) in ein 40 °C warmes Wasserbad und anschließend auf ChemMate™- Objektträger gebracht wurden. Nach etwa 12 - 24 Stunden Lufttrocknung bei Raumtemperatur oder Trocknung bei 37 °C in einem Inkubator war die Weiterverarbeitung möglich.

5.6 *Immunhistochemie*

Grundprinzip immunhistochemischer Färbemethoden ist, mit Hilfe von Antikörpern korrespondierende Antigene im Gewebe zu markieren. Immunologische Reaktionen zwischen Antigenen und spezifischen monoklonalen oder polyklonalen Antikörpern stellen den ersten Schritt jeder immunhistologischen Färbung dar. Der zweite Schritt besteht in der Detektion der entstandenen Antigen-Antikörper-Komplexe durch eine Farbreaktion. Die Antigenbindung kann durch Enzymkopplung sichtbar gemacht werden. Bei den sog. „indirekten" Methoden, die in der diagnostischen Immunhistochemie heute überwiegend angewendet werden, werden zusätzliche immunologische oder chemische Reaktionen zwischengeschaltet. Die gebräuchlichsten Detektionssysteme sind die Peroxidase-Anti-Peroxidase-Technik (PAP), die alkalische Phosphatase-Antialkalische-Phosphatase-Technik (APAAP) und die Avidin-Biotin-Komplex-Technik (ABC)*(Hsu SM RL, 1981)*.
Wir haben die standardisierte Avidin-Biotin-Komplex-Technik (ABC) mit dem Maus-IgG-Vectastain Elite ABC Kit (Vector Laboratories, Burlingame, California,USA) durchgeführt *(Mylonas I, et al 2006,)*.
Im Gegensatz zur PAP, welche auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion basiert, wird bei der Avidin-Biotin-Methode die starke Affinitat von Avidin (Eiweisglykoprotein) Biotin (Vitamin H) physikalisch zu binden, genutzt. Avidin besitzt 4 Bindungstellen für Biotin. Jedoch binden aufgrund der molekularen Konfiguration in der Regel weniger als 4 Biotinmoleküle (siehe Abb. 5.1). Dieser Komplex ist in seiner Stabilitat aufgrund seiner hoheren Affinitat von Avidin zu Biotin, der PAP-Technik überlegen. Er verfügt über eine hohe Sensitivitat, da die Möglichkeit einer Komplexbildung mehrerer Biotin-Moleküle mit Avidin besteht, und somit zusätzlich eine kostensparende höhere Verdünnung der Primärantikörper möglich ist *(Hsu SM RL et al 1981)*.
Das erste ist ein Primärantikörper (monoklonale Maus-Primärantikörper), der sich spezifisch gegen das zu bestimmende Antigen richtet (das gesuchte Antigen im Gewebeschnitt wird markiert). Zur Verstärkung und Sichtbarmachung der Primärantikörper-Bindung erfolgt zunächst die Zugabe eines Biotin-konjugierten Sekundärantikörpers (zweite Reagenz). Das dritte Reagenz ist ein Peroxidase-konjugierter Avidin-Biotin- Komplex. Die freien Stellen des Avidinmoleküls ermöglichen die Bindung an das Biotin des

Sekundärantikörpers. Am Ende werden die Antigene durch Einsatz einer Chromogen-Substratlösung sichtbar gemacht *(Bourne J., 1983).*

Da eine Reihe von Antigenen durch die Formalinfixation verändert sind, ist es häufig notwendig, deren Epitope durch Vorbehandlung der Schnitte, zum Beispiel durch Mikrowellenbehandlung oder proteolytische Enzyme, zu demaskieren. Vor dem Färbevorgang ist die vollständige Entfernung des Einbettungsmediums (Entparaffinierung) zur Vermeidung von Hintergrundfärbung und Überdeckung positiv gefärbter Zellen außerordentlich wichtig *(Handbuch Immunchemische Färbemethoden, 2003).* Von Formaldehyd bzw. auf Formaldehyd basierenden Lösungen ist bekannt, dass in Antigenen sterische Veränderungen, sogenannte Molekülvernetzungen, induziert werden, beziehungsweise insbesondere Zelloberflächenantigene denaturiert werden können. Durch eine Vorbehandlung mit proteolytischen Enzymen kann versucht werden überschüssige Aldehydvernetzungen aufzuspalten und die verdeckten Antigene freizulegen (*Handbuch Immunchemische Färbemethoden, 2003).*

Abb. 5.1:
Bei der ABC/SABC-Methode reagiert der Avidin/Streptavidin-Biotin-Komplex mit dem biotinylierten Sekundärantikörper.(57)
Bei der LAB/LSAB-Methode reagiert enzymmarkiertes Avidin/Streptavidin mit dem biotinylierten Sekundärantikörper.(57)

5.7 *Durchführung der Färbungen*

Bei den Paraffin-Schnitten, die wir benutzt haben, wurden folgende Schritte durchgeführt: die Entparaffinierung erfolgte durch zweimal zehnminütiges (2x 10 min) Inkubieren im Xylol und danach ebenso zehnminütiges Inkubieren in reinem Ethanol.

Um die Aktivität endogener Peroxidase zu blocken, welche sonst zu falsch positiven Ergebnissen führen würde, wurden die Schnitte 20 Minuten im Methanol (194 ml) mit 6 ml 30%igem H2O2 (Merck, Darmstadt) bei Raumtemperatur inkubiert und dann 5 - 10 Minuten mit fließendem Leitungswasser gespült. Nach Rehydration der Schnitte in 70%igem Ethanol, 50%igem Ethanol und destilliertem Wasser erfolgte die Antigen-Demaskierung in der Mikrowelle. Dazu wurden die Schnitte in 10 ml Natriumzitrat-Waschpuffer (pH 6,0) inkubiert und die Präparate für dreimal fünf Minuten in der Mikrowelle bei 600 Watt gekocht. Nach Abkühlung wurden die Präparate zweimal in phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) gewaschen. Eine unspezifische Bindung des primären Antikörpers wurde durch Inkubation der Schnitte mit verdünntem normalen Serum (10ml PBS + 150Wl horse serum; Vectastain Elite ABC Kit) für 20 Minuten geblockt. Die Schnitte wurden dann bei Zimmertemperatur für 60 Minuten mit den primären Antkörpern inkubiert. ER-α und PR-A wurden in einem hintergrundsreduzierendem Medium *(Dako, Glostrup, Denmark)* verdünnt, während die gegen die Kofaktoren gerichteten Antikörper mit PBS verdünnt wurden. Nach dem Waschen mit PBS wurden die Präparate mit dem biotinylierten Sekundärantikörper für 30 Minuten bei Zimmertemperatur inkubiert (10ml PBS +150ml horse Serum und 50ml Anti-mouse-Antikörper; Vectastain Elite ABC Kit).

Danach wurden die Schnitte mit dem Avidin-Biotin Peroxidase-Komplex (10ml PBS + 200ml Lösung A + 200ml Lösung B; Vectastain Elite ABC Kit) für 30 Minuten inkubiert und erneute 2x10 Minuten in PBS gewaschen.

Zur Visializierung der immunologisch detektierbaren nukleären Rezeptoren und deren Kofaktoren wurde die Chromogen- Substratlösung Diaminobenzidine Tetrachloride *(DAB Dako,Glostrup, Denmark)* für 8-10 Minuten zugefügt. Dies ergab ein braunes Endprodukt an der Stelle des gesuchten Rezeptors. Die Präparate wurden in Mayers Hämatoxylin für 2 Minuten gegengefärbt und danach in der aufsteigenden Alkoholreihe (50-98%) dehydriert. Aus dem als Intermedium fungierendem Xylol wurden die Schnitte mit Eindeckmedium *(Consul MountTM; Shandon, Pittsburgh, USA*) und einem Deckglas eingedeckt .

Die negativen Kontrollen wurden durch Ersetzen der primären Antikörper mit normalem Mausserum durchgeführt. Als positive Kontrolle für ER-α, PR und den Koaktivatoren haben wir Gewebschnitte vom humanen invasiven Mammakarzinom benutzt.

5.8 *Immunhistochemische Auswertung der histologischen Schnitte*

Die Intensitat und das Verteilungsmuster der immunohistologischen Färbung der spezifischen Steroidrezeptoren ist durch eine unabhängige Untersucherin der Pathologie Düsseldorf ausgewertet worden. Dafür wurde ein semiquantitativer Score (IRS) benutzt, wie in früheren Arbeiten beschrieben (*Remmele, W., et al. 1987).*

Der IRS Score wurde durch Multiplikation der optischen Färbungsintensität (graduiert als: 0= kein, 1 = schwach, 2 = mäßig, 3 = stark gefärbt) und dem Prozentsatz positiv gefärbter Zellen (0 = kein Färbung, 1 = 10% der Zellen, 2 = 11-50% der Zellen, 3 = 51-80% der Zellen und 4 ≥ 81% der Zellen) berechnet. Die Schnitte wurden mit Hilfe des Photomikroskopes untersucht. Bilder wurden durch eine digitale Kamera angefertigt und gespeichert.

Die Korrelation der Expression der Steroidrezeptoren (ER, PR) und deren Kofaktoren (SMRT, SRC1, NCoR und p300) wurde durch den Spearman-rank-Korrelationstest verglichen. Ein signifikanter Unterschied war bei Wert $p \leq 0.05$ (at two-sided test) angenommen worden.

6 Ergebnisse

6.1 *Expressionsanalyse von nukleären Rezeptoren und deren Kofaktoren in verschiedenen Mammaläsionen*

6.1.1 Analyse der Östrogenrezeptorexpression

Zunächst haben wir in den vier verschiedenen Mammaläsionsgeweben (Mastopathien, Fibroadenome, Carcinomata in situ und Mammakarzinome) die Expression von ERα als klassisches Diagnosekriterium untersucht. Hierbei fällt auf, dass in allen Geweben eine Expression an ERα-Rezeptoren von über 50% der untersuchten Präparate detektierbar ist (Abb. 6.1).

So ist die Expressionsrate bei den Mastopathien (58,54%) und den Carcinomata in situ (54,55%) vergleichbar mit denen der Normalgewebe (Tab.1), während die ERα-Rezeptorexpression bei den Fibroadenomen (72%) und den Mammakarzinomen (71,43%) deutlich höher liegt.

Bei der Analyse sollte jedoch auch beachtet werden, dass bei ca. 10% der Karzinomschnitte kein Normalgewebe detektierbar war, und somit nicht beurteilt werden konnte.

Tab.1: Analyse des ERα-Rezeptors

ges. ∑n = 152	**Mastopathien**		**Fibroadenome**		**Carcinomata in situ**		**invasive Karzinome**	
Läsion	ges. ∑n = 41		ges. ∑n = 25		ges. ∑n = 44		ges. ∑n = 42	
	∑n = 24 pos.	58,54 %	∑n = 18 pos.	72 %	∑n = 24 pos.	54,55 %	∑n = 30 pos.	71,43 %
	∑n = 17 neg.	41,46 %	∑n = 7 neg.	28 %	∑n = 20 neg.	45,45 %	∑n = 12 neg.	28,57 %
Normalgewebe			ges. ∑n = 24		ges. ∑n = 42		ges. ∑n = 38	
			∑n = 12 pos.	50 %	∑n = 20 pos.	47,6 %	∑n = 21 pos.	55,3 %
			∑n = 12 neg.	50%	∑n = 22 neg.	52,4%	∑n = 17 neg.	44,7 %

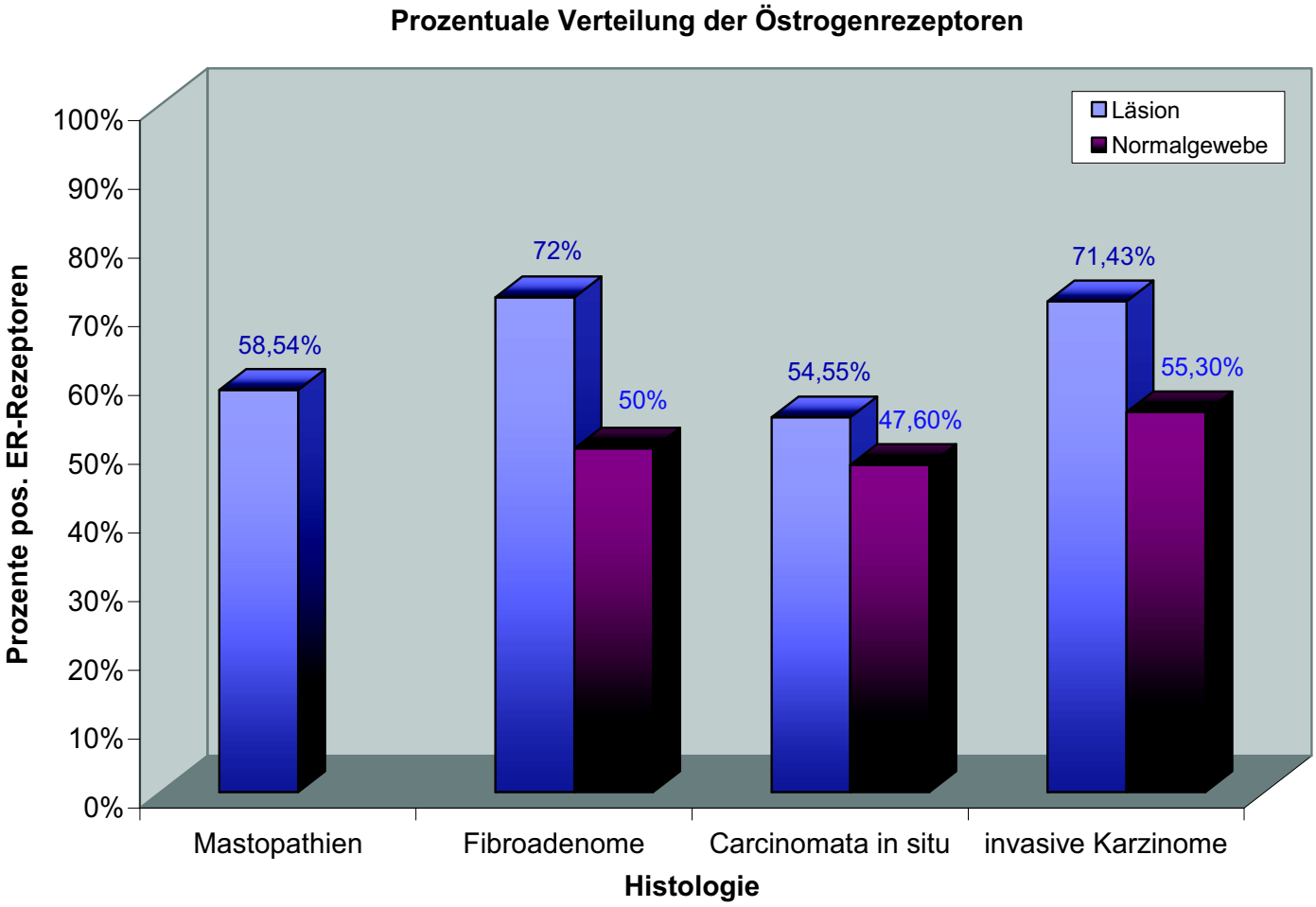

Abb. 6.1.1 *Dargestellt ist der prozentuale Anteil an ERα-Rezeptor positiven Läsionsgeweben (blau) am Gesamtkollektiv im Vergleich zu den dazugehörigen Normalgeweben (lila).*

6.1.2 Analyse der Progesteronrezeptorexpression

Bei der Analyse der Progesteronrezeptorexpression zeigt sich, dass die Läsionen Mastopathien, Fibroadenome und Karzinome der PR-Rezeptor gleich häufig exprimieren wird, wie im dazugehörigen Normalgewebe (Tab. 2).
So zeigt sich in unserer Studie eine deutliche Rezeptorexpression von über 70 % bei den gutartigen Läsionen (Mastopathien und Fibroadenomen) und noch über Zweidrittel aller untersuchten invasiven Karzinompräparate (∑n = 28 pos. von ges. ∑n = 42)(Tab.2).
Im Gegensatz dazu zeigen nur ca. 40% aller untersuchten Carcinomata in situ Schnitte (∑n = 17 pos. von ges. ∑n = 43) unserer Studie eine PR-Rezeptorexpression und und ist somit deutlich geringer exprimiert als in den anderen Mammaläsionen (Tab.2).
Hier zeigt sich demnach, dass es in den malignen Vorstufen der invasiven Mammakarzinome scheinbar zu einer Herabregulation der Progesteronrezeptoren kommt.

Tab.2: Analyse des Progesteronrezeptors

ges. ∑n = 152	**Mastopathien**		**Fibroadenome**		**Carcinomata in situ**		**invasive Karzinome**	
Läsion	ges. ∑n = 41		ges. ∑n = 24		ges. ∑n = 43		ges. ∑n = 42	
	∑n = 30 pos.	73,2 %	∑n = 21 pos.	87,5 %	∑n = 17 pos.	39,5 %	∑n = 28 pos.	66,7 %
	∑n = 11 neg.	26,8 %	∑n = 3 neg.	22,5 %	∑n = 26 neg.	60,5 %	∑n = 14 neg.	33,3 %
Normalgewebe			ges. ∑n = 23		ges. ∑n = 40		ges. ∑n = 37	
			∑n = 15 pos.	65 %	∑n = 25 pos.	62,5 %	∑n = 24 pos.	64,9 %
			∑n = 8 neg.	35 %	∑n = 15 neg.	37,5 %	∑n = 13 neg.	35,1 %

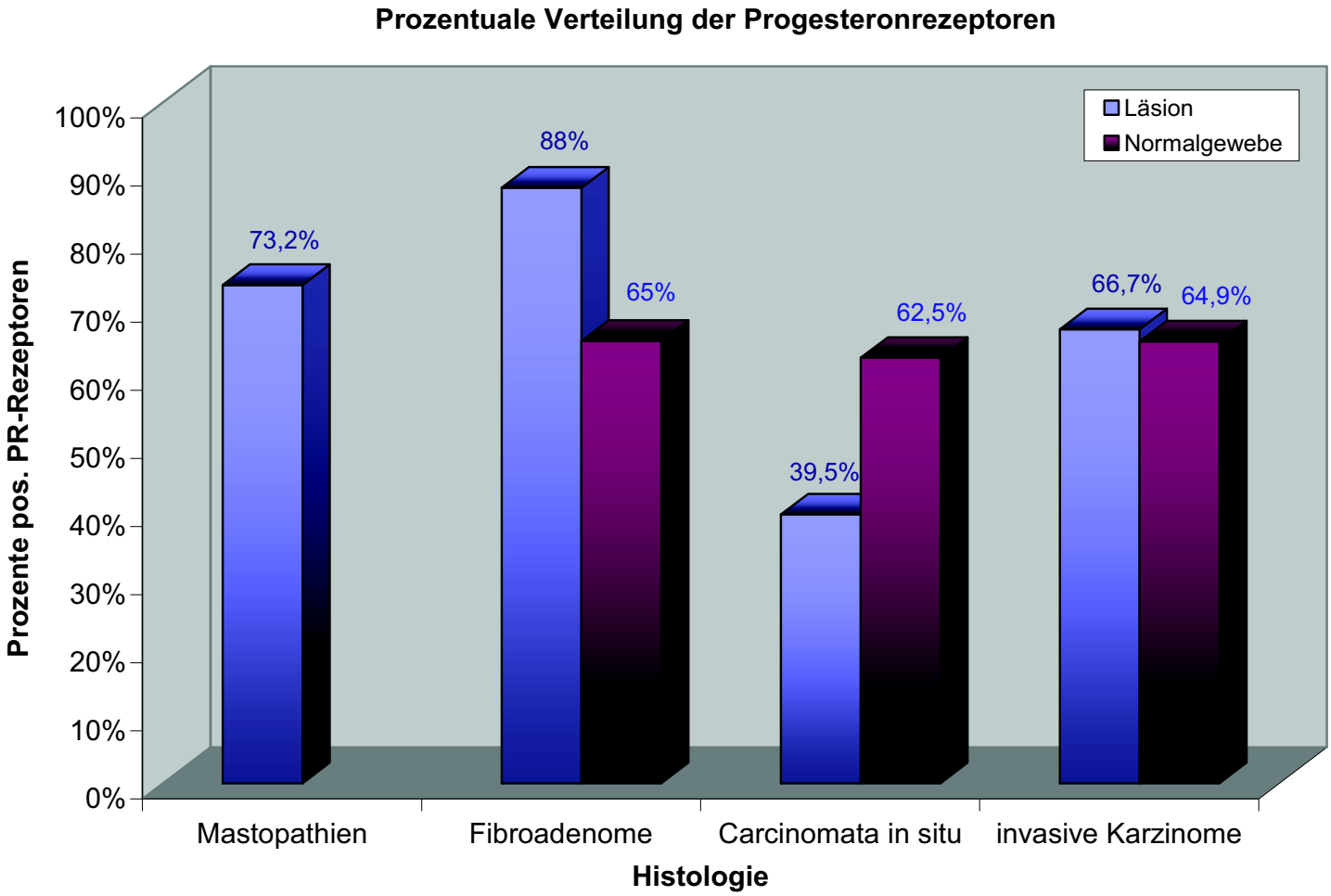

Abb. 6.1.2 *Dargestellt ist der prozentuale Anteil an PR-Rezeptor positiven Läsionsgeweben (blau) am Gesamtkollektiv im Vergleich zu den dazugehörigen Normalgeweben (lila).*

6.1.3 Analyse der SRC1-Koaktivatorexpression

Die Analyse des SRC1 Koaktivators zeigt eine signifikante Anfärbung aller Gewebeläsionen und deren Normalgeweben. Bei allen untersuchten Mastopathie- und Fibroadenompräparaten (n_{pos}=41 bzw. n_{pos}=25) , bei 95% (n_{pos}=40) der invasiven Karzinome und bei 95,3 % (n_{pos}=41) der Carcinomata in situ wurde der Koaktivator gefunden (Tab. 3) Auch die Normalgewebe zeigen eine signifikant positive Anfärbung in allen untersuchten Präparaten. Hier zeigen alle Fibroadenom-NG (n_{pos}=21) eine deutlich positive Anfärbung, 95% der Carcinomata in situ-NG (n_{pos}=38) und 86,5% (n_{pos}=32) der Normalgewebe der invasiven Karzinome. Auch in dieser Versuchsreihe konnten bei einigen Schnittpräparaten kein Normalgewebe detektiert werden, und fließen somit nicht in die Beurteilung der SRC1-Koaktivator Analyse mit ein.

So zeigt unsere Studie eine identische SRC1-Expression in allen von uns analysierten Gewebepräparaten, sowohl im Läsionsgewebe, als auch im dazugehörigen Normalgewebe.

Tab.3: Analyse des SRC1-Koaktivators

ges. ∑n = 152	**Mastopathien**		**Fibroadenome**		**Carcinomata in situ**		**invasive Karzinome**	
Läsion	ges. ∑n = 41		ges. ∑n = 25		ges. ∑n = 43		ges. ∑n = 42	
	∑n = 41 pos.	100 %	∑n = 25 pos.	100 %	∑n = 41 pos.	95,3 %	∑n = 40 pos.	95,2 %
	∑n = 0 neg.	0 %	∑n = 0 neg.	0 %	∑n = 2 neg.	4,7 %	∑n = 2 neg.	4,8 %
Normalgewebe			ges. ∑n = 21		ges. ∑n = 40		ges. ∑n = 37	
			∑n = 21 pos.	100 %	∑n = 38 pos.	95 %	∑n = 32 pos.	86,5 %
			∑n = 0 neg.	0 %	∑n = 2 neg.	5 %	∑n = 5 neg.	13,5 %

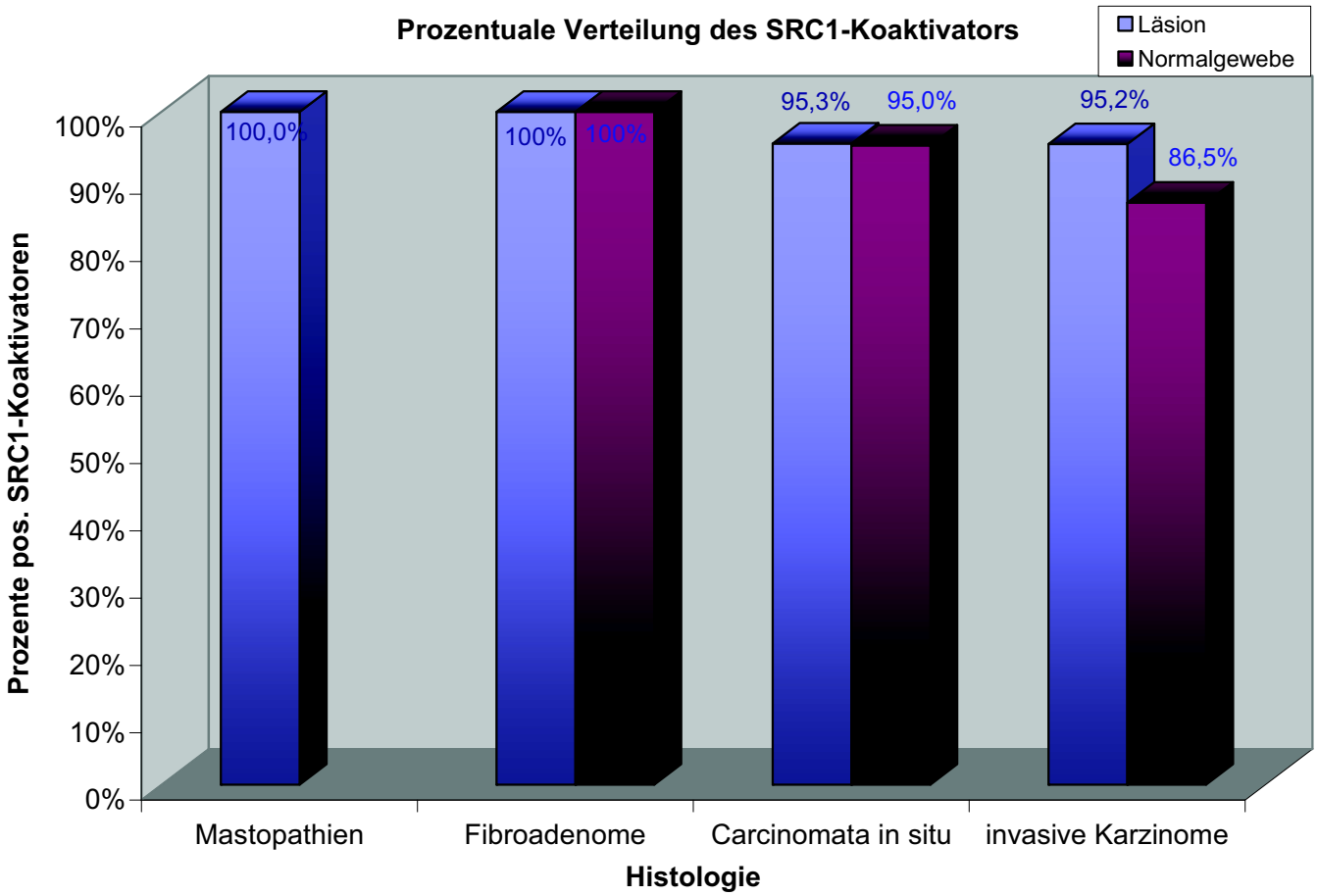

Abb. 6.1.3 *Dargestellt ist der prozentuale Anteil an SRC1-Koaktivator positiven Läsionsgeweben (blau) am Gesamtkollektiv im Vergleich zu den dazugehörigen Normalgeweben (lila).*

6.1.4 Analyse der p300-Koaktivatorexpression

Ein weiterer Kofaktor der Steroid-Hormonrezeptoren stellt der p300 Koaktivator dar und zeigt sich in allen unseren untersuchten Gewebeläsionen signifikant positiv. Alle in unserer Studie untersuchten Carcinaomata in situ Präparate (n_{pos}=43) (Tab.4) zeigten eine positiver Anfärbungen für p300, bei den Mastopathien waren es 97,6% (n_{pos}=40) und bei den Fibroadenome 96% (n_{pos}=24) (Tab. 4). Immer noch signifikant positiv, jedoch prozentual geringer als dir übrigen Läsionen haben sich die invasiven Karzinome mit 85,7% (n_{pos}=36) anfärben lassen, wobei 14,3% (n_{neg}=6) keine Reaktion auf die Antikörper gezeigt haben (Tab.4) Nur 4% der Fibroadenome (n_{neg}=1) und 2,4% der Mastopathien (n_{neg}=1) zeigten sich negativ für p300. Auch die zu den Gewebeläsionen gehörigen Normalgewebe zeigten durchweg eine positive Anfärbereaktion. Dabei zeigte das Fibroadenome-NG mit 96% (n_{pos}=24) die höchste Expressionsrate für p300, gefolgt vom invasiven Karzinomen-NG und den Cacinomata in situ-NG mit 84,2 % (n_{pos}=32) bzw. 78,6% (n_{pos}=33) (Tab.4). In 21,4% (n_{neg}=9) der Ca in situ-NG und 15,8% (n_{neg}=6) der Karzinom-NG konnten wir keine p300 Koaktivatoren detektieren. Bei bis zu 10% der Karzinompräparaten könnte kein Normalgewebe gefunden werden.

So zeigt unserer Studie eine identische Expression des p300 Koaktivators in allen von unseren untersuchten Gewebepräparaten.

Tab.4: Analyse des p300-Koaktivators

ges. ∑n = 152	**Mastopathien**		**Fibroadenome**		**Carcinomata in situ**		**invasive Karzinome**	
Läsion	ges. ∑n = 41		ges. ∑n = 25		ges. ∑n = 43		ges. ∑n = 42	
	∑n = 40 pos.	97,6 %	∑n = 24 pos.	96 %	∑n = 43 pos.	100 %	∑n = 36 pos.	85,7 %
	∑n = 1 neg.	2,4 %	∑n = 1 neg.	4 %	∑n = 0 neg.	0 %	∑n = 6 neg.	14,3 %
Normalgewebe			ges. ∑n = 25		ges. ∑n = 42		ges. ∑n = 38	
			∑n = 24 pos.	96 %	∑n = 33 pos.	78,6 %	∑n = 32 pos.	84,2 %
			∑n = 1 neg.	4 %	∑n = 9 neg.	21,4 %	∑n = 6 neg.	15,8 %

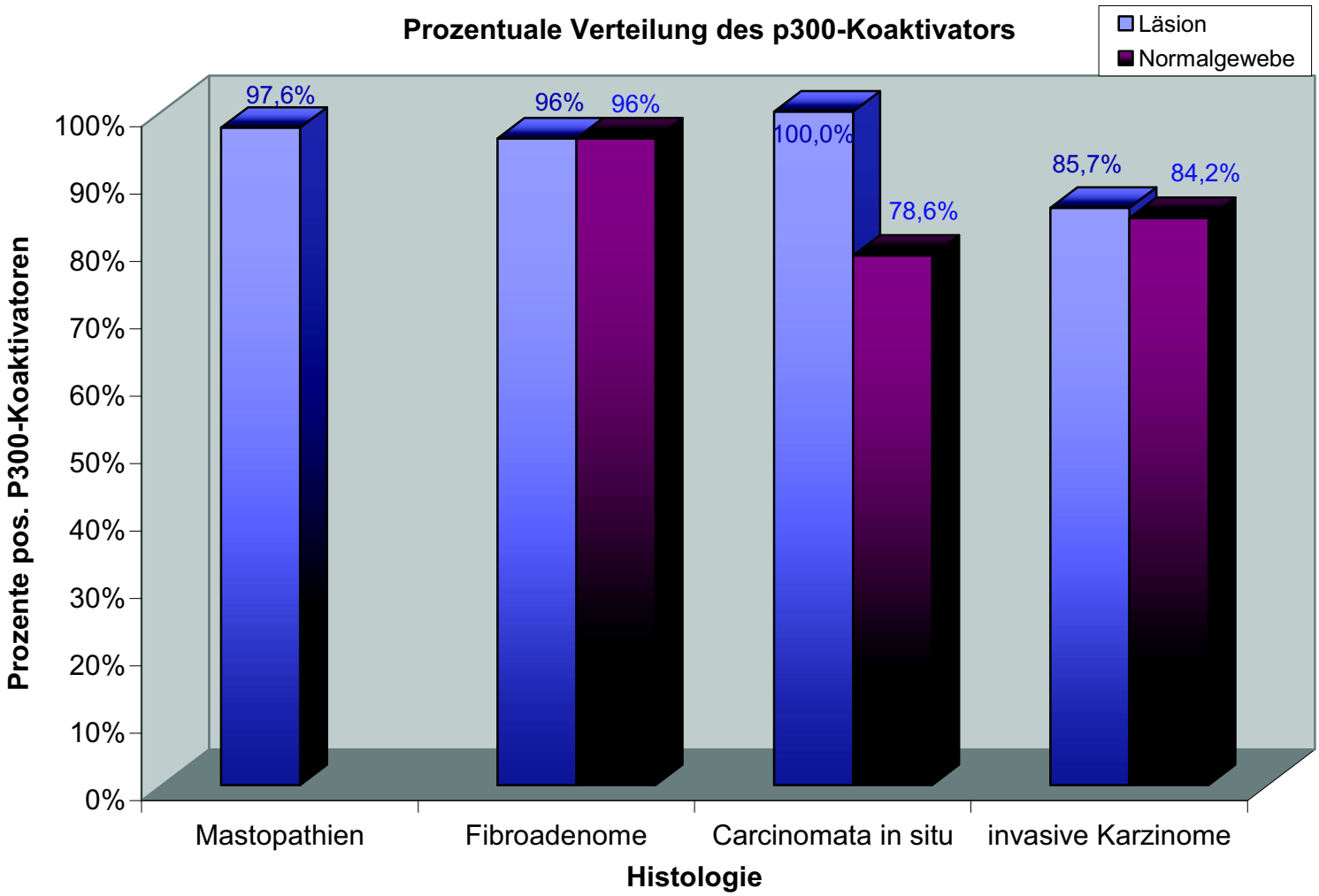

Abb. 6.1.4 *Dargestellt ist der prozentuale Anteil an p300 Koaktivator- positiven Läsionsgeweben (blau) am Gesamtkollektiv im Vergleich zu den dazugehörigen Normalgeweben (lila).*

6.1.5 Analyse der SMRT-Korepressorexpression

Bei der Verteilung des SMRT Korepressor zeigt sich eine signifikante positive Anfärbung in allen Gewebeläsionen. Auch die dazugehörigen Normalgewebe zeichnen sich durch einen zum Teil sogar noch höheren positiven Anteil an diesem Steroidrezeptor-Kofakor aus, als ihre Läsion. Am prominentesten zeigen sich erneut die Fibroadenome mit 80% (n_{pos}=20) Positivanfärbungen, gefolgt von den invasiven Karzinomen und den Mastopathien mit 78,6% (n_{pos}=33) bzw. 70% (n_{pos}=28) (Tab.5). Mit 64,3 % (n_{pos}=27) liegen die Carcinomata in situ zwar hinter den restlichen Läsionen in der positiven Anfärbung zurück, aber noch deutlich im positiven Bereich. Bei lediglich 35,7 % (n_{neg}= 15) der CIS Präparate konnte kein SMRT-Korepressor detektiert werden, gegenüber den 30 % (n_{neg}=12) bzw. den 21,4% (n_{neg}=9) der Mastopathien bzw. der invasiven Karzinome (Tab.5).

Bei den Normalgeweben zeigen sich signifikant positive Anfärbungen für SMRT in allen Schnitten. Die stärkste Ausprägung zeigen die Normalgewebe der Karzinome mit 91,4 % (n_{pos}=32), gefolgt von denen der Fibroadenomen mit 79,2 % (n_{pos}=19) (Tab.5). Fast Zweidrittel der Normalgewebe in den Carcinomata in situ Präparaten sind positiv gegenüber den SMRT-Antikörpern, während es bei den Mastopathien lediglich Eindrittel sind.

So wurde in unserer Studie gezeigt, dass die SMRT-Expression in allen von uns analysierten Geweben nahezu identisch ist, mit einer geringen Abweichung bei den Carcinomata in situ-Präparaten, mit leicht verminderter Expression

Tab.5: Analyse des SMRT-Korepressors

ges. ∑n = 152	**Mastopathien**		**Fibroadenome**		**Carcinomata in situ**		**invasive Karzinome**	
Läsion	ges. ∑n = 40		ges. ∑n = 25		ges. ∑n = 42		ges. ∑n = 42	
	∑n = 28 pos.	70 %	∑n = 20 pos.	80 %	∑n = 27 pos.	64,3 %	∑n = 33 pos.	78,6 %
	∑n = 12 neg.	30 %	∑n = 5 neg.	20 %	∑n = 15 neg.	35,7 %	∑n = 9 neg.	21,4 %
Normalgewebe			ges. ∑n = 24		ges. ∑n = 40		ges. ∑n = 35	
			∑n = 19 pos.	79,2 %	∑n = 28 pos.	70 %	∑n = 32 pos.	91,4 %
			∑n = 5 neg.	20,8 %	∑n = 12 neg.	30 %	∑n = 3 neg.	8,6 %

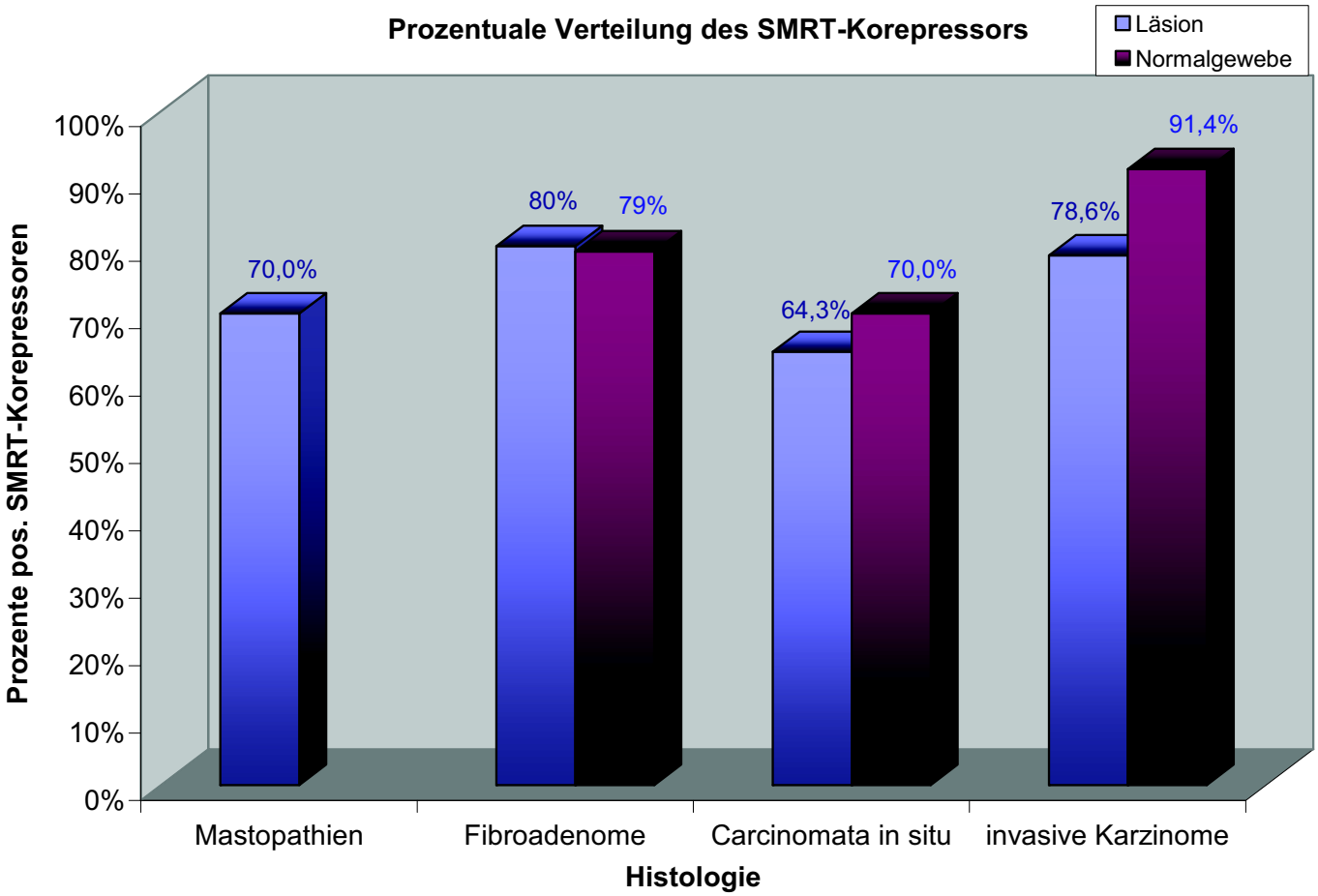

Abb. 6.1.5 *Dargestellt ist der prozentuale Anteil an SMRT Korepressor positiven Läsionsgeweben (blau) am Gesamtkollektiv im Vergleich zu den dazugehörigen Normalgeweben (lila).*

6.1.6 Analyse der NCoR Korepressorexpression

Bei der Analyse der NCoR-Korepressor Expression zeigt sich ein signifikant unterschiedliches Verteilungsmuster gegenüber den vorhergehenden Geweben. Erneut zeigt sich die stärkste Positivreaktion bei den Fibroadenomen mit 76% (n_{pos}=19), gefolgt von den Carcinomata in situ Präparaten und den invasiven Karzinomen mit 67,4% (n_{pos}=29) bzw. 64,3 % (n_{pos}=27) (Tab. 6). Nur die Hälfte aller in unsrere Studie analysierten Mastopathiepräparate haben sich mit dem Antikörper anfärben lassen und zeigen einen prozentualen Anteil von 51,2% (n=21).

Betrachtet man die Normalgewebe der einzelnen Läsionen so findet man auch hier signifikant unterschiedliche Verteilungsmuster. Am häufigsten ließen sich NCoR im Fibroadenom-NG mit 70,8 % (n_{pos}=17) detektieren. Nur zwei Drittel der CIS-NG mit 62,5 % (n_{pos}=25), und nur circa ein Drittel der invasiven Karzinome-NG mit 39,5 % (n_{pos}=23) (siehe Tab. 6) zeigten eine Positivreaktion auf den NCoR-Antikörper.

So zeigt unsere Studie, dass in den malignen Mammaläsionen (CIS und Karzinom) NCoR zwar identisch exprimiert, jedoch in den dazugehörigen Normalgeweben der invasiven Karzinompräparate die Expression an NCoR signifikant vermindert ist, was eventuell auf eine erhöhte Östrogenwirkung in der unmittelbaren Nachbarschaft der malignen Läsionen hindeuten könnte.

Tab.6: Analyse des NCoR-Korepressors

ges. ∑n = 152	**Mastopathien**		**Fibroadenome**		**Carcinomata in situ**		**invasive Karzinome**	
Läsion	ges. ∑n = 41		ges. ∑n = 25		ges. ∑n = 43		ges. ∑n = 42	
	∑n = 21 pos.	51,2 %	∑n = 19 pos.	76 %	∑n = 29 pos.	67,4 %	∑n = 27 pos.	64,3 %
	∑n = 20 neg.	48,8 %	∑n = 6 neg.	24 %	∑n = 14 neg.	32,6 %	∑n = 15 neg.	35,7 %
Normalgewebe			ges. ∑n = 24		ges. ∑n = 40		ges. ∑n = 38	
			∑n = 17 pos.	70,8 %	∑n = 25 pos.	62,5 %	∑n = 15 pos.	39,5 %
			∑n = 7 neg.	29,2 %	∑n = 15 neg.	37,5 %	∑n = 23 neg.	60,5 %

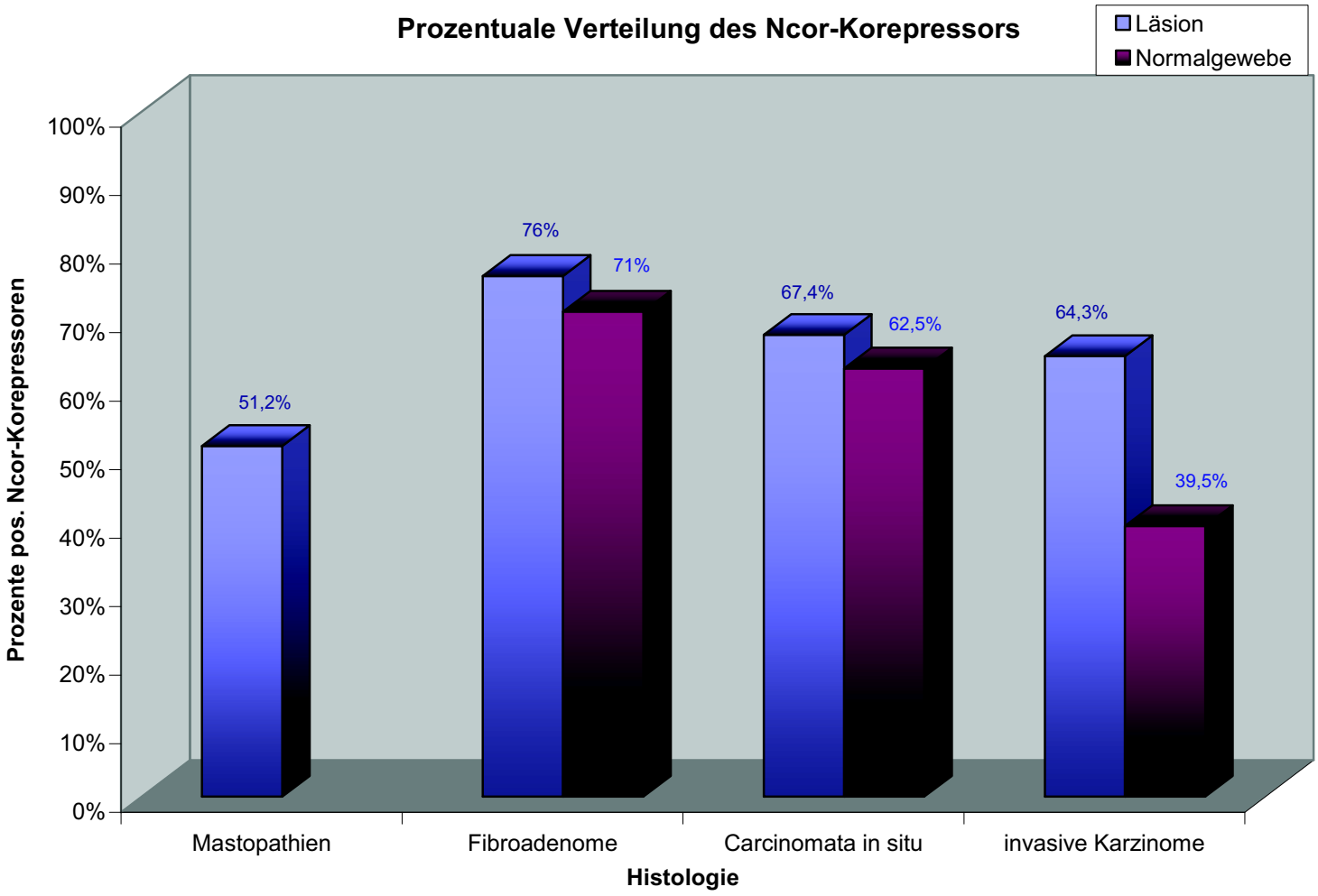

Abb. 6.1.6 *Dargestellt ist der prozentuale Anteil an NCoR Korepressor positiven Läsionsgeweben (blau) am Gesamtkollektiv im Vergleich zu den dazugehörigen Normalgeweben (lila).*

6.2 *Expression der Steroid-Rezeptoren und deren Kofaktoren innerhalb der einzelnen Gewebe*

6.2.1 Verteilungsmuster in mastopathischem Gewebe

Vergleicht man das Grading der einzelnen Rezeptoren in den Mastopathie-Präparaten so fällt auf, das sich besonderes der Co-Faktor SRC1 mit einem Median von 10 besonders stark hat anfärben lassen, wobei die Mediane der anderen Co-Faktoren sich eher zwischen 8 (p300) und 4 (SMRT und NCoR) bewegen. Betrachtet man die Bandbreite, in welcher sich die meisten Werte bewegen, so sieht man beim PR und beim SMRT eine relativ große Bandbreite der Werte von circa Grad 2 zu Grad 8, während die anderen Co-Faktoren kleinere Quartile aufweisen.

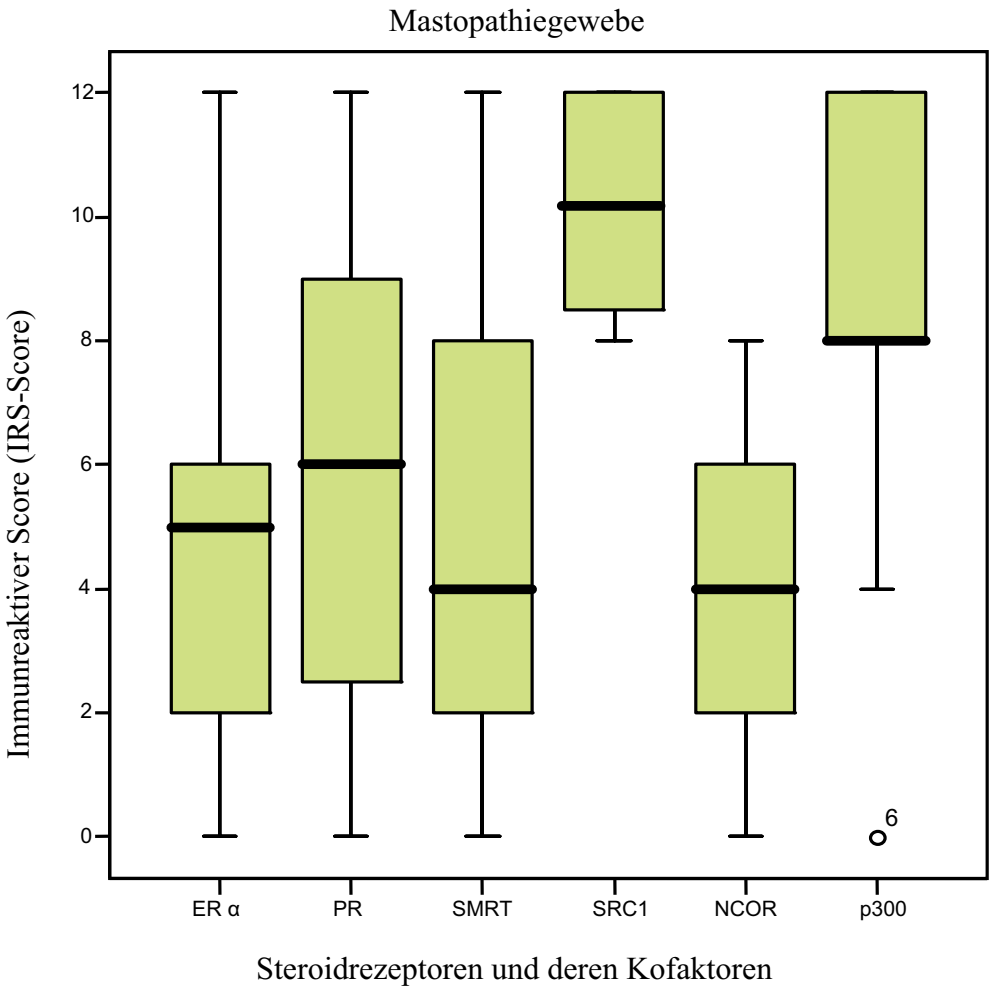

Abb. 6.2.1 *Dargestellt ist ein Vergleich der quantitativen Verteilung der untersuchten Mastopathiepräparate nach Beurteilung der optischer Färbeintensität (Immunreaktiver Score IRS, siehe Kap. 5.10) (Y-Achse), unterschieden nach Östrogenrezeptor (ERα) und Progesteronrezeptor (PR) und deren Koaktivatoren SRC1 und p300 und Korepressoren SMRT und NCoR (X-Achse)*

6.2.2 Verteilungsmuster bei den Fibroadenomen

6.2.2.1 Verteilungsmuster im Normalgewebe der Fibroadenome

Wie auch bei den Mastopathie-Präparaten sieht man hier einen deutlich stark angefärbten SRC1 mit einem Median bei 12. Auch zeichnet sich dieser Koaktivator durch eine geringe Bandbreite aus. Nur in vereinzelten Schnitten gab es leichte Abweichungen (siehe oben). Auch p300 zeigt bei einem Median von 8 eine signifikant hohe Anfärbung, während es nur ein oberes Quartil für diesen Koaktivator gibt. Die anderen Mediane liegen deutlich unter den SRC1 und p300 mit 6 beim PR, 4 bei SMRT und NCoR und nur 3 beim ER. Die

Bandbreite liegt auch in diesen Normalgeweben der Fibroadenompräparate relativ dicht beieinander, sodass die Abweichungen vom Median lediglich bei 2-3 Gradings, im Falle es positiven Quartil des NCoR bei 4 Grading-Stufen liegt.

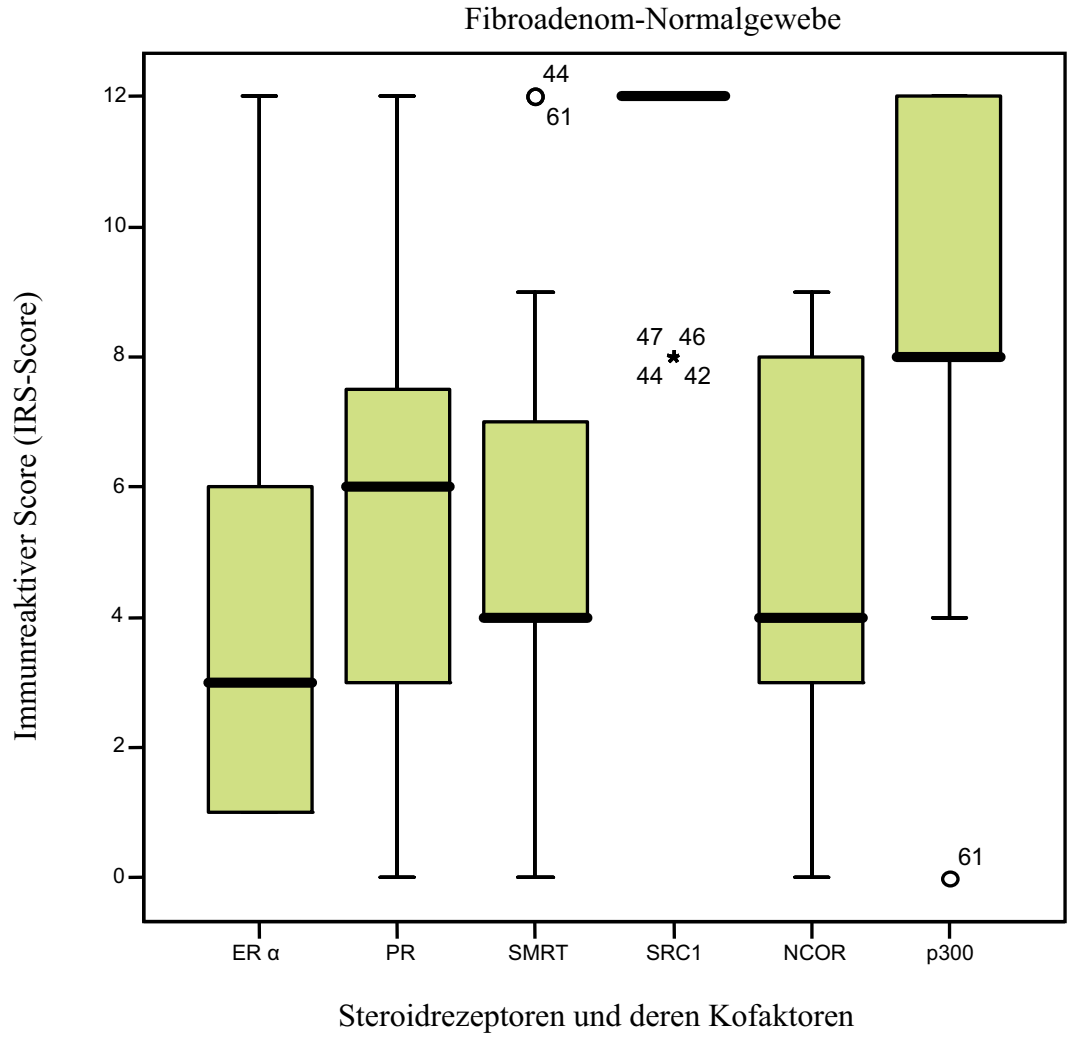

Abb. 6.2.2 *Dargestellt ist ein Vergleich der quantitativen Verteilung der untersuchten Fibroadenom-Normalgewebe nach Beurteilung der optischer Färbeintensität (Immunreaktiver Score IRS, siehe Kap. 5.10) (Y-Achse), unterschieden nach Östrogenrezeptor (ERα) und Progesteronrezeptor (PR) und deren Koaktivatoren SRC1 und p300 und Korepressoren SMRT und NCoR (X-Achse).*

6.2.2.2 Verteilungsmuster im Läsionsgewebe der Fibroadenome

Bei den Fibroadenomen sieht man beim Grading im Gegensatz zum Normalgewebe eine deutlich größere Bandbreite der Werte, sodass zum Beispiel bei den Östrogenrezeptoren bei einem Median von 6 noch zahlreiche Werte bis hin zur stark angefärbten 12 zu finden sind. Auch bei den Progesteronrezeptoren, die in unserer Studie einen Median von 9 aufweisen, finden sich ebenfalls Werte von 6 bis 12. Die stärkste Anfärbung zeigten aber die p300 und die SRC1 mit einem Median von 12, während die niedrigste Anfärberate die SMRT mit einem Median von 4 zeigen. Ein mittleres Grading zeigen die NCoR-Schnitte mit einem Median von 6 und einer Bandbreite von 4 bis 8 für das obere bzw. untere Quartil.

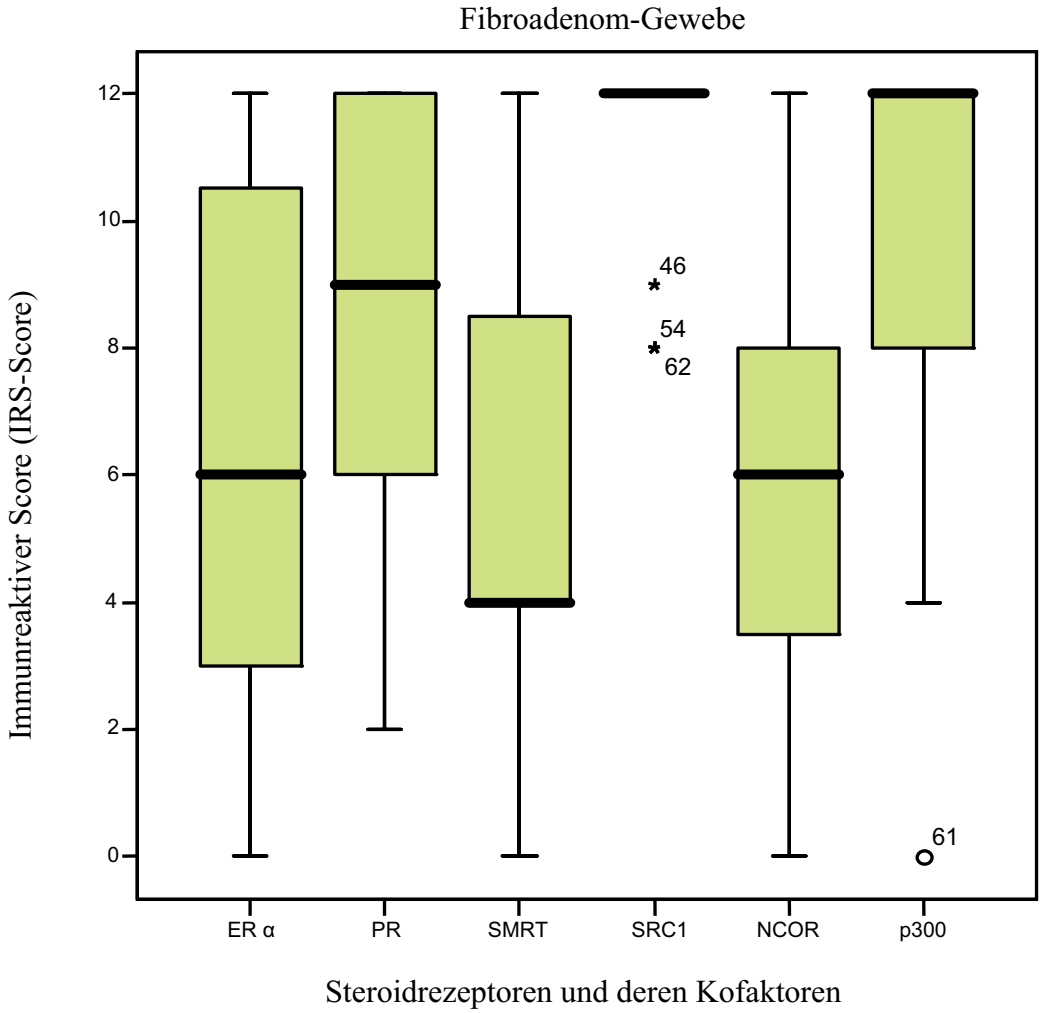

Abb. 6.2.3 *Dargestellt ist ein Vergleich der quantitativen Verteilung der untersuchten Fibroadenomgewebe nach Beurteilung der optischer Färbeintensität (Immunreaktiver Score IRS, siehe Kap. 5.10) (Y-Achse), unterschieden nach Östrogenrezeptor (ERα) und Progesteronrezeptor (PR) und deren Koaktivatoren SRC1 und p300 und Korepressoren SMRT und NCoR (X-Achse).*

6.2.3 Verteilungsmuster bei den Carcinomata in situ

6.2.3.1 Verteilungsmuster im Normalgewebe der Carcinomata in situ

Beim Normalgewebe der Carcinoma in situ ließen sich die Präparate deutlich geringer anfärben als bei den vorhergehenden Fibroadenomen. Lediglich der SRC1 zeigte wieder einen Median von 12, während die Mediane der restlichen Rezeptoren teilweise deutlich unter 6 liegen. So haben SMRT, NCoR und p300 jeweils einen Median von 4 und der Östrogenrezeptor sogar nur von 3. Auffällig ist, dass bei dreien der Rezeptoren (PR, SRC-1 und NCoR nur ein unteres Quartil zu finden ist und kein oberes wie bei ER und p300. Beim SMRT zeigt sich ein Median von 4, wobei es vereinzelt Werte gibt, die weder ins obere noch ins untere Quartil passen.

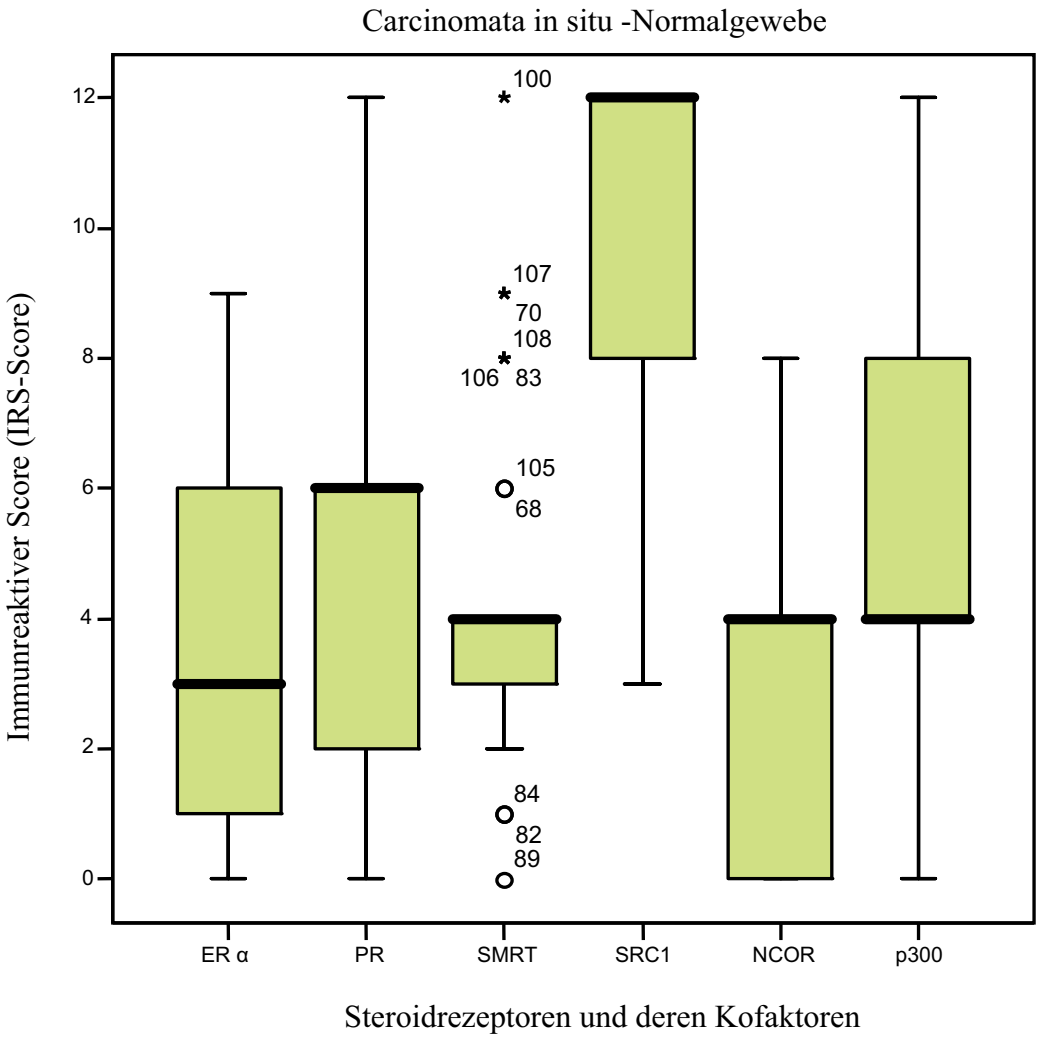

Abb. 6.2.4 *Dargestellt ist ein Vergleich der quantitativen Verteilung der untersuchten CIS Normalgewebe nach Beurteilung der optischer Färbeintensität (Immunreaktiver Score IRS, siehe Kap. 5.10) (Y-Achse), unterschieden nach Östrogenrezeptor (ERα) und Progesteronrezeptor (PR) und deren Koaktivatoren SRC1 und p300 und Korepressoren SMRT und NCoR (X-Achse).*

6.2.3.2 Verteilungsmuster im Läsionsgewebe der Carcinomata in situ

Bei den Carcinoma in situ Präparaten zeigt sich zunächst einmal sehr auffällig bei jedem Rezeptor und Co-Faktor, ausgenommen dem SRC1, eine deutlich vergrößerte Bandbreite der Werte. So erstreckt sich das obere und untere Quartil der Östrogenrezeptoren von 0 bis 12 bei einem Median von 6. Auch der SMRT zeigt die meisten Werte zwischen 0 und 8, bei einem Median von 5. Beim Progesteronrezeptor liegt der Median bei 0, zeigt aber eine Bandbreite im oberen Quartil bis 6 und einige vereinzelte Werte bis 12. Stärker ließen sich die p300-Präparate anfärben, mit einem Median von 8 bei einer Bandbreite von 4 bis 12 für

das untere und obere Quartil. Der NCoR zeigte 75 % seiner Werte bis 8, wobei der Median deutlich niedriger bei nur 4 lag.

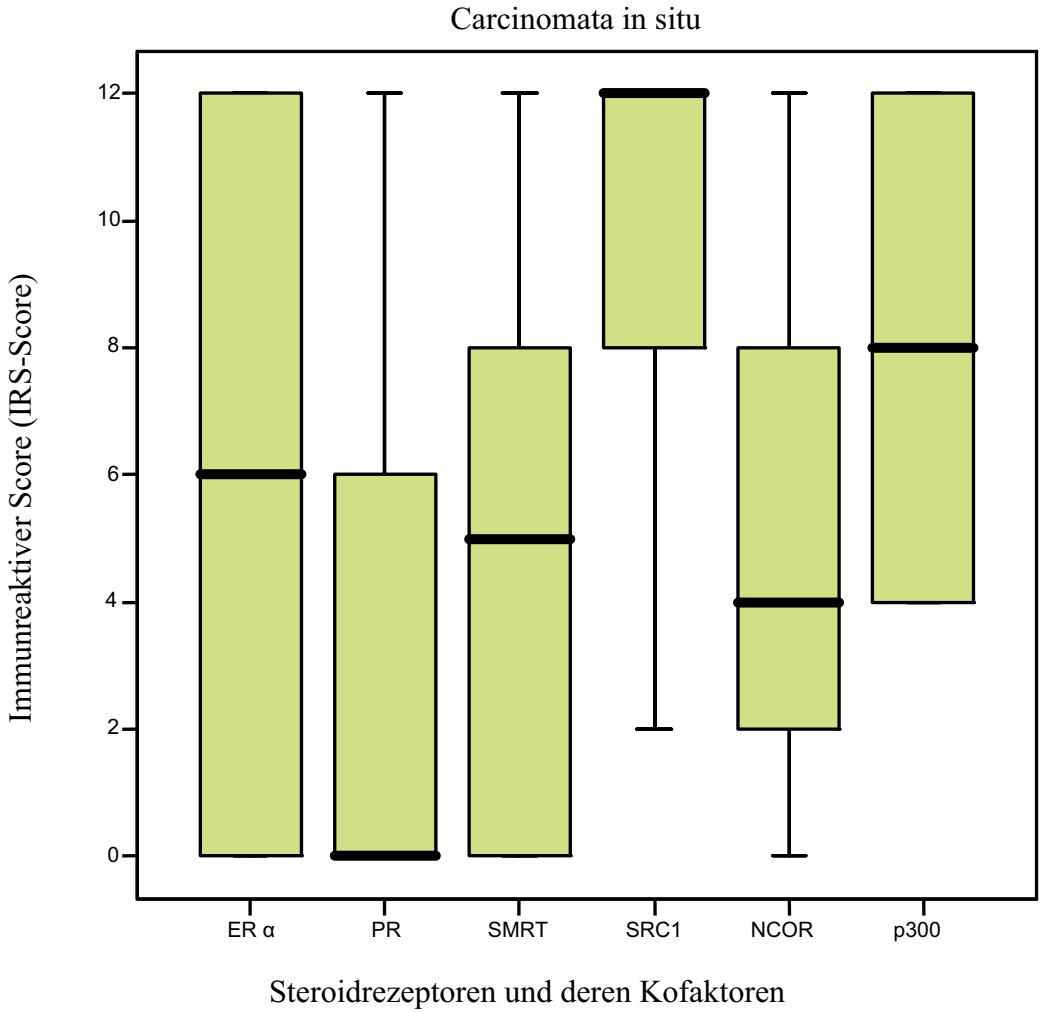

Abb. 6.2.5 *Dargestellt ist ein Vergleich der quantitativen Verteilung der untersuchten CIS nach Beurteilung der optischer Färbeintensität (Immunreaktiver Score IRS, siehe Kap. 5.10) (Y-Achse), unterschieden nach Östrogenrezeptor (ERα) und Progesteronrezeptor (PR) und deren Koaktivatoren SRC1 und p300 und Korepressoren SMRT und NCoR (X-Achse).*

6.2.4 Verteilungsmuster beim Mammakarzinom

6.2.4.1 Verteilungsmuster im Normalgewebe des Mammakarzinoms

Bei den Normalgeweben der invasiven Karzinome sieht man die Mehrheit der untersuchten Rezeptoren und Co-Faktoren nur mäßig stark angefärbt. So liegt der Median der Östrogenrezeptoren, der Progesteronrezeptoren und der p300 gerade einmal bei 4. Nur der NCoR zeigt eine noch schwächere Anfärbung mit einem Median von 2, allerdings einer Bandbreite, bei der 75% der Präparate sich mit 4 oder weniger stark haben anfärben lassen. Der SMRT zeigt sich mit einem Median von 6 deutlich stärker gefärbt, bei einer Bandbreite von einem oberen Quartil bis 8. Einige wenige Werte der SMRT zeigten sogar einen Grad von 12. Am stärksten von allen ließ sich der SCR1 im Normalgewebe der Karzinomschnitte anfärben und zeigt einen Median von 8, bei einem oberen Quartil bis 12 und Werten im unteren Quartil bis 6.

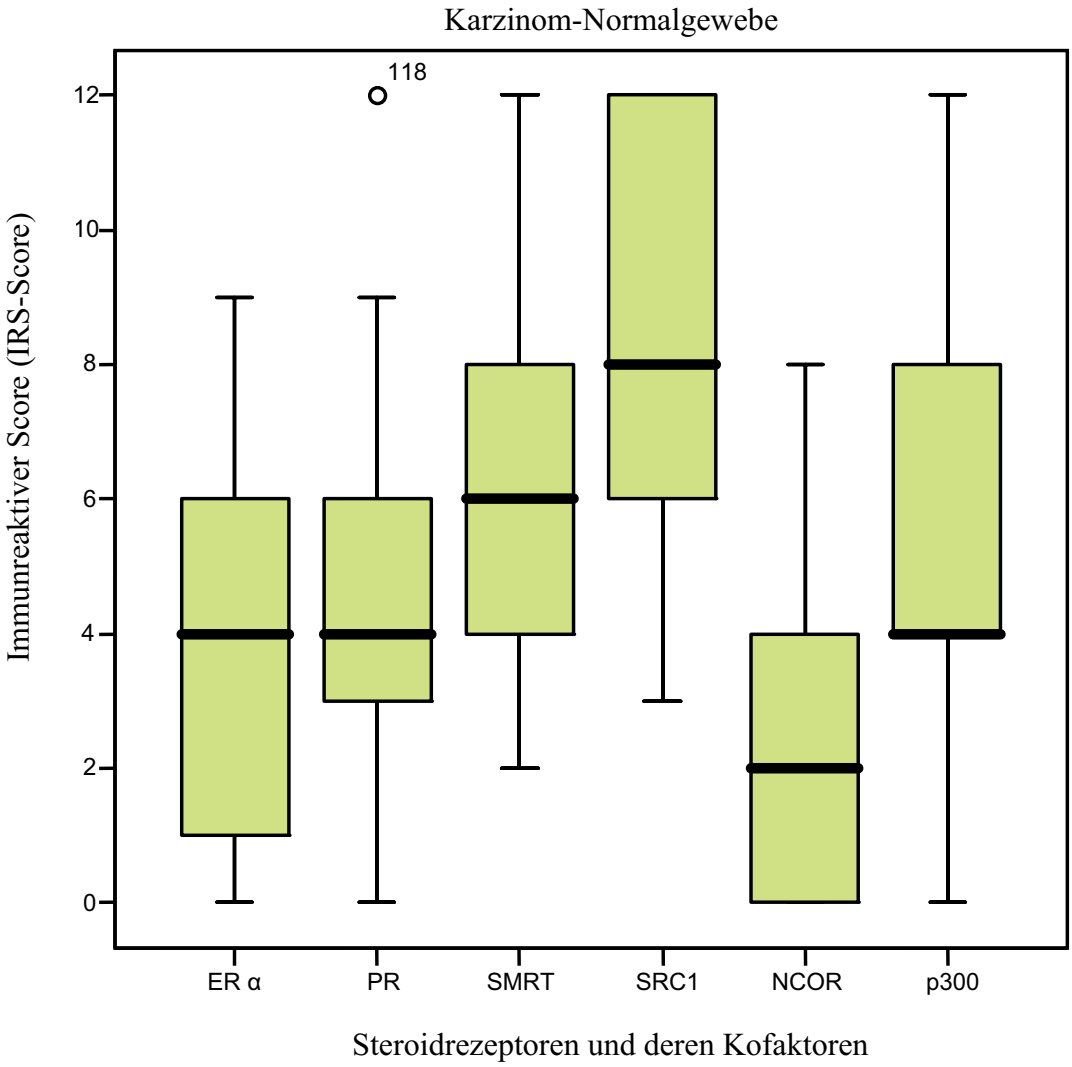

Abb. 6.2.6 *Dargestellt ist ein Vergleich der quantitativen Verteilung der untersuchten Mammakarzinom-Normalgewebe nach Beurteilung der optischer Färbeintensität (Immunreaktiver Score IRS, siehe Kap. 5.10) (Y-Achse), unterschieden nach Östrogenrezeptor (ERα) und Progesteronrezeptor (PR) und deren Koaktivatoren SRC1 und p300 und Korepressoren SMRT und NCoR (X-Achse).*

6.2.4.2 Verteilungsmuster im Läsionsgewebe des Mammakarzinoms

Das Verteilungsmuster innerhalb des invasiven Karzinomkollektivs zeichnet sich durch eine große Bandbreite der Werte aus. So zeigt zum Beispiel der Östrogenrezeptor bei einem Median von 8 Werte im oberen Quartil bis 12 und im unteren Quartil bis 2. Ebenso zeigt der

Progesteronrezeptor Werte zwischen 0 und 12, wobei sich 75 % der Schnitte mit 9 oder geringer haben anfärben lassen, bei einem Median von 6. Mit einem Median von 12, jedoch einigen „Ausreißerwerten“, zeigt sich der SRC1, wogegen sich der NCoR nur gering mit einem Median von 4 hat anfärben lassen. Der SMRT und p300 zeichnen sich beide durch eine relativ große Bandbreite der Wertre aus, die von 4 im unteren Quartil bis zu 12 im oberen Quartil reichen. Der Median liegt bei beiden ungefähr bei 8.

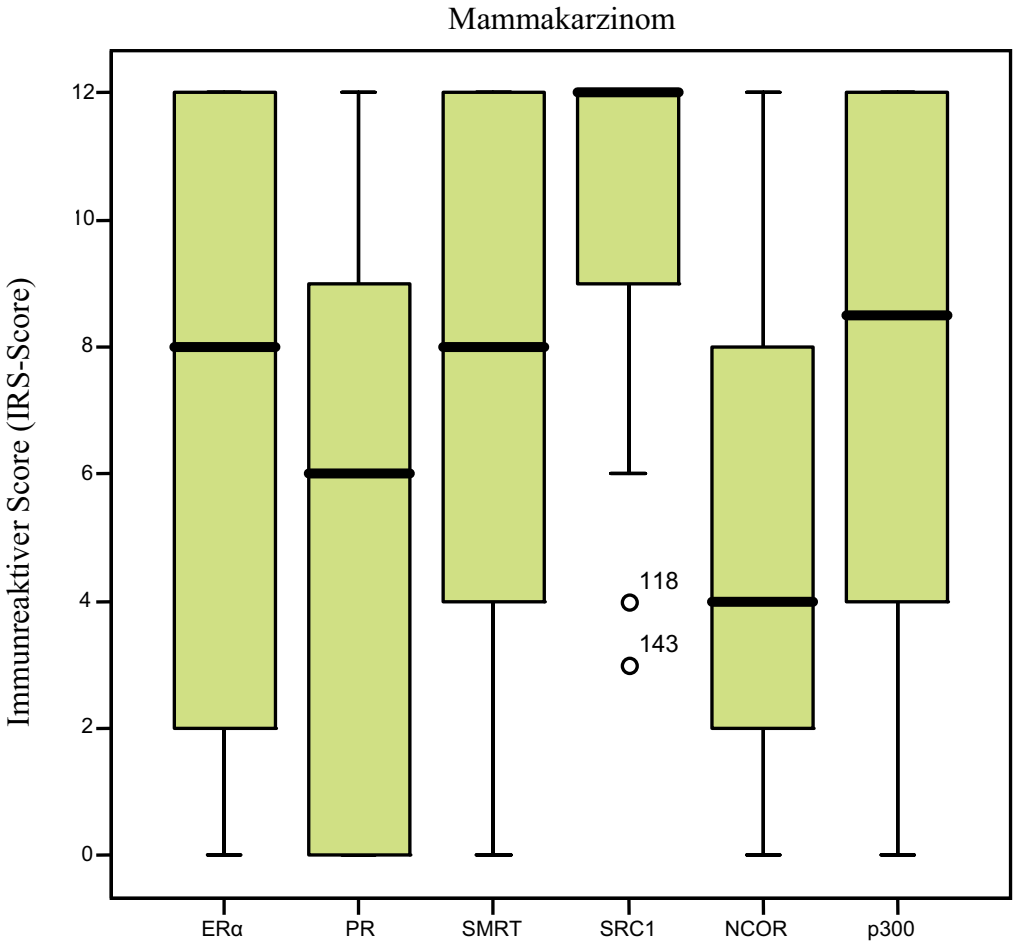

Abb. 6.2.7 *Dargestellt ist ein Vergleich der quantitativen Verteilung der untersuchten Mammakarzinome nach Beurteilung der optischer Färbeintensität (Immunreaktiver Score IRS, siehe Kap. 5.10) (Y-Achse), unterschieden nach Östrogenrezeptor (ERα) und Progesteronrezeptor (PR) und deren Koaktivatoren SRC1 und p300 und Korepressoren SMRT und NCoR (X-Achse).*

6.3 *Statistische Auswertung der Korrelation von Steroidhormonrezeptor-Expression und der Expression deren Kofaktoren*

Zunächst wurden die verschiedenen Schnitte auf die Expression der unterschiedlichen Rezeptoren (ER und PR), sowie auf deren Koaktivatoren (SRC1 und p300) und deren Korepressoren (SMRT und NCoR) untersucht und auf einer Scala von 1 bis 12 je nach Anfärbung bewertet, wobei 1 den niedrigsten und 12 den höchsten Färbegrad darstellt.

Es wurden zunächst zwei Gruppen gebildet, mit den Werte 1 bis 3 als 0 (negativ) und die Werte 4 bis 12 als 1 (positiv). Mit Hilfe des Kontingenzkoeffizient/ Kappa wurden nun die einzelnen Gewebe (Mastopathien, Fibroadenome, Carcinomata in situ und invasives Karzinom) hinsichtlich ihrer Expression der Rezeptoren und dem Verhältnis untereinander analysiert, wobei Werte $p < 0,05$ als signifikant angenommen werden. (Werte können den Tabellen im Anhang entnommen werden).

Bei den Mastopathien finden sich keine signifikanten Verteilungsmuster der Rezeptoren. Mit $p=0,081$ und $p=0,095$ zeigen sich andeutungsweise Zusammenhänge zwischen den Steroidrezeptoren und dem p300 (*siehe Tabelle 1, Anhang)*.

Bei den Fibroadenomen findet man signifikante Korrelationen zunächst bei den Normalgeweben der PR und ER ($p=0,057$) sowie zwischen dem Progesteronrezeptor und dem p300 ($p=0,007$) der Fibroadenomzellen *(siehe Tabelle 2, Anhang)*. Die restlichen Kontingenzkoeffizienten liegen deutlich über $p=0,05$, und zeigen damit in unserer Versuchsreihe keine weiteren signifikanten Merkmale.

Betrachtet man die Korrelation der Rezeptoren mit ihren Koaktivatoren und Korepressoren der Carcinomata in situ, so kann man hier einige signifikante Kontingenzkoeffizienten feststellen. So findet sich verständlicherweise eine hohe Korrelation zwischen den ER und den PR ($p<0,001$) und den ER mit den SMRT ($p=0,006$). Aber auch das Normalgewebe zeigt signifikante Übereinstimmungen bei den ER mit dem NCoR Repressor ($p=0,005$) *(siehe Tabelle 3, Anhang)*.

Desweiteren finden sich in Cis-Zellen gehäuft SRC1 mit NCoR (p=0,037). Die meisten positiven Korrelation finden sich in den Schnitten der invasiven Karzinome. Zunächst, wie auch bei den CIS-Zellen, treten die Steroidrezeptoren signifikant häufig gemeinsam auf (p<0,001) (siehe Tabelle 4, Anhang). Auch das SRC1 und der Progesteronrezeptor zeigen eine hohe Korrelation mit p=0,040, sowie der SRC1 mit dem NCoR mit p=0,052. Im Normalgewebe der invasiven Karzinompräparate korrelieren signifikant der SMRT mit dem p300 (p=0,020) und der Östrogenrezeptor mit SMRT (p=0,036) (siehe Tabelle 4, Anhang).

Aufgrund doch eher geringer Korrelationen bei der Einteilung in 0=neg und 1=pos haben wir auch mit Hilfe des Corr.koeff. nach Spearman die Werte von 1 bis 12 getrennt voneinander beurteilt, um so noch detailierter eine Aussage über Korrelationen herauszufinden. Hier zeigt sich zunächst bei den Mastopathien eine signifikante Übereinstimmung zwischen den Progesteronrezeptoren und dem p300 (p=0,015), sowie bei den SRC1 und dem p300 (p=0,002) in den Mastopathiezellen (siehe Tabelle 5, Anhang).

Bei den Fibroadenomen zeigen sich signifikante Zusammenhänge zwischen den Steroidrezeptoren ER und PR im Normalgewebe (p=0,008), den PR des Normalgewebes mit dem p300 (p=0,004) und dem NCoR in den Fibroadenomzellen mit dem p300. (p=0,02)(siehe Tabelle 6, Anhang). Wie auch beim Kappa-Kontingenzkoeffizient aus den 0/1 Werten, zeigt sich auch beim Spearman-Corr.koeff. bei den Carcinomata in situ ein signifikanter Zusammenhang der Steroidhormonrezeptoren untereinander (p< 0,001), dem ER und dem SMRT innerhalb der Läsion (p=0,008), dem Östrogenrezeptor des Normalgewebes mit dem SMRT (p=0,011) bzw. dem NCoR (p=0,028) und dem SRC1 mit dem NCoR (p=0,008) innerhalb der Cis-Zellen *(siehe Tabelle 7, Anhang)*. Auch bei den invasiven Karzinomzellen zeigt sich bei den Steroidrezeptoren mit p=0,002 signifikant eine Korrelation, wobei der Östrogenrezeptor des Normalgewebes ebenfalls mit dem SMRT korreliert (p< 0,001), der Progesteronrezeptor in der Karzinomzelle mit dem NCoR (p=0,032) sowie der SMRT mit dem SRC1 (p=0,005), bzw. dem NCoR (p=0,008) *(siehe Tabelle 8, Anhang).* Ein weiterer signifikanter Zusammenhang scheint es innerhalb der Karzinomzelle auch zwischen dem NCoR und dem p300 (p=0,022) zu geben *(siehe Tabelle 8, Anhang).*

7 Diskussion

7.1 *Verteilung der Steroidhormonrezeptoren in physiologischem Brustdrüsengewebe*

Das Risiko einer Frau an Brustkrebs zu erkranken hängt von der Dauer der Östrogenexposition und der Menge an Östrogenrezeptoren im betroffenen Gewebe ab. Eine Studie aus dem Jahre 2000 von *S.A. Khan et al.*, welche im „European Journal of Cancer“ veröffentlicht wurde, hat immunhistologisch in Formalin fixiertes und in Paraffin eingebettetes Brustdrüsengewebe von dreißig Frauen untersucht, wobei die Hälfte (n=15) am Mammakarzinom erkrankt waren und die andere Hälfte ein gleichaltriges Kollektiv ohne maligne Läsion darstellte. Es wurden ausschließlich postmenopausale Frauen (Durchschittsalter 57 Jahre) in die Studie aufgenommen, um mögliche Zyklusschwankungen und damit zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme unterschiedliche Hormonexpositionen zu vermeiden. Es wurden ER-TE111 und ER-6F11 Antikörper verwendet und untersucht, ob es im Gewebe der malignen Läsionen eine erhöhte Rezeptorexposition im Gegensatz zu den Präparaten ohne neoplastische Zellen nachgewiesen werden kann. Die Studie ergab, dass zwar im Generellen eine höhere Exposition an Steroid-Rezeptoren in Paraffinpräparaten als in vorhergehenden Studien an Gefrierschnitten festgestellt werden konnte, es aber aufgrund der kleinen Studie mit nur einer geringen Anzahl an Präparaten keine signifikanten Unterschiede zwischen malignem und nicht-malignem Gewebe gefunden werden konnte.

Im Gegensatz zu der oben genannten Studie, haben wir in unserer Studie Normalgewebe mit den dazugehörigen Läsionen (Mastopathie, Fibroadenom, Carcinoma in situ und Mammakarzinom) verglichen, um so einen möglichen signifikanten Unterschied in der Rezeptorexpression nachzuweisen. Wenn wir auch mit einer Gesamtmenge von 152 Präparaten ein wesentlich größeres Kollektiv an Patienten untersucht haben, muss man dennoch bei den einzelnen Geweben eher von einer kleinen Studie sprechen (Mastopathie $\sum n= 41$, Fibroadenome $\sum n= 25$, Ca in situ $\sum n= 44$ und inv. Ca $\sum n= 42$) (siehe Tabelle 1: ER-Rezeptoren). In dieser Untersuchung zeigen gerade einmal die Hälfte

aller Normalgewebe eine deutliche ER-Expression, wobei beim Normalgewebe der invasiven Karzinompräparate mit genau 50% noch die höchste Expression gefunden wurde. Mit 48% der Fibroadenom-Normalgewebe und 45% der Ca in situ-Normalgewebe *(siehe Tabelle 1:ER-Rezeptoren)* liegen diese knapp hinter den Normalgeweben der malignen Läsionen. Nichts desdo trotz findet sich in unserem Kollektiv eine deutlich erhöhte Expression von ERα in Fibroadenomen und invasiven Karzinomen, konsistent mit der Tatsache, dass diese Entitäten eine ausgesprochene Hormonsensitivität aufweisen.

7.2 *Verteilung der Steroidhormonrezeptoren in benignen Mamma-Läsionen*

Es ist bekannt, dass gutartige Veränderungen im Brustdrüsengewebe (Mastopathien und Fibroadenome) durch eine abnormal hohe Hormonexposition des Gewebes verursacht werden. Auf natürliche Weise führen zyklisch bedingte Schwankungen von Östrogen und Progesteron an der Brustdrüse zur Proliferation und Differenzierung des Drüsenparenchyms.
Im Gegensatz zum Endometrium erreicht das Brustdrüsenepithel seinen höchsten Proliferationsgrad während der Corpus luteum Phase. Die gesteigerte Mitoserate ist vergesellschaftet mit einem vermehrten Zelluntergang. Das größte Gesamtvolumen der Brust in der zweiten Zyklushälfte lässt sich auf eine verstärkte Durchblutung und Ödemneigung des Brustgewebes zurückführen *(Katzenellenbogen 1996)*.
Eine hormonelle Überstimulation des Brustdrüsengewebe kann nun zu einer pathologischen Veränderung innerhalb des Mammaparenchyms führen. In einer Studie von *G.B. Nardelli et al.* aus dem „Institute of Obstetric and Gynaecology, *University of Padua (Italy)* wurden benigne Mammaläsionen auf Steroidrezeptoren untersucht. Dabei wurde zwischen Benign Breast Disease (BBD), Gross Cystic Disease (GCD) und Fibroadenomen (FA) unterschieden. Von 16 Frauen mit BBD wurden jeweils zwei Gewebeproben entnommen, und zwar zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und 18 Monate später, nachdem diese Probanden mit oralem und topischem Progesteron behandelt worden waren. Bei 7 Patientinnen mit Zysten im Brustdrüsengewebe wurde zunächst die Flüssigkeit abpunktiert und anschließend Drüsengewebe entnommen. Auch dieses Kollektiv erhielt 18 Monate oral und topisch ein Progesteronpräparat. In der Gruppe der Fibroadenome wurden 6 Patientinnen der Herd chirurgisch entfernt und anschließend das Gewebe auf Östrogen-und

Progesteronrezeptoren untersucht. Bei allen drei Gruppen wurde versucht, quantitativ die Menge an Östrogen- und Progesteronrezeptoren vor und nach der Hormonbehandlung zu bestimmen. Aufgrund der unterschiedlichen Dichte des Gewebes vor und nach der Behandlung mit Hormonen und der unterschiedlichen Heterogenität des entnommen Gewebes, konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden. Jedoch zeigten sich eine höhere Expression an Östrogenrezeptoren in den Fibroadenomen (12-18 fmol/mg im Cytoplasma und 29-37,5 fmol/mg im Nucleus) im Gegensatz zu 1-6 fmol/mg in BBD und weniger als 2fmol/mg in GCD. Desweiteren wurde für die Progesteronrezeptoren eine deutlich stärkere Expression innerhalb des Cytoplasmas gefunden (43,5-50 fmol/mg), wogegen nur 0,2-10 fmol/mg im Nucleus gefunden wurde. *(G.B. Nardelli et al. Clin.Exp.Obst.Gyn 1987)*.

Auch wenn diese Studie schon älter ist, zeigt diese eine eindeutig erhöhte Exposition von Steroidrezeptoren in benignen Mammaläsionen und eine unterschiedliche Verteilung derer zwischen Cytoplasma und Nucleus. In unserer Studie zeigten sich für die Östrogenrezeptoren eindeutig erhöhte Expositionen in den Fibroadenomen (72% pos.) und den malignen Läsionen (71,43 % pos.). Aber auch die Mastopathien (58,54% pos.) und die Carcinoma in situ (54,55% pos.) zeigten sich in der Mehrzahl eindeutig positiv auf Östrogenrezeptoren *(siehe 6.1.1 und 6.1.2.)*. Auch bei den Progesteronrezeptoren fiel das Ergebnis eindeutig positiv aus. Die Fibroadenome zeigten sich mit über 84% positiv auf die PR, die Mastopathien und die invasiven Karzinome mit 73 % bzw. 67% ebenfalls eindeutig positiv. Etwas niedriger mit nur 38,64% positiver Progesteronrezeptoren zeigten sich die Carcinoma in situ *(siehe 6.1.1 und 6.1.2).* Aber auch in unserer Studie wurde damit eindeutig belegt, dass pathologische Veränderungen am Brustdrüsengewebe positiv mit der Expression der Steroidrezeptoren korrelieren.

7.3 *Verteilung der Steroidhormonrezeptoren in malignen Mamma-Läsionen*

Heutzutage gilt als gesichert, dass Östrogen die Mitoserate der Mamma- und Endometriumgewebe erhöht und ein Fehler im Mechanismus der Zellteilung zu Malignität führt. Die Östrogenwirksamkeit beruht auf einem Zusammenspiel des Hormons mit dem dazugehörigen Rezeptor innerhalb des Zellkerns der Zielzelle. Hierbei spielen besonders der ERα und der ERβ eine entscheidende Rolle. Das ERα Protein besteht aus 595 Aminosäuren und ist, genauso wie das aus 485 Aminosäuren bestehende ERβ-Protein ein Liganden regulierender Transkriptionsfaktor *(Kurebayashi et al. 2000)*. Beide Rezeptoren kommen in unterschiedlichen Geweben in unterschiedlicher Dichte vor, und können von verschiedenen steroidalen und nicht-steroidalen Komponenten aktiviert werden. *Khan und Kollegen* haben den Zusammenhang zwischen malignen Mammatumoren und der ER Expression in benignem Brustdrüsengewebe untersucht und einen signifikanten Unterschied feststellen können *(Kurebayashi et al. 2000)*. So fanden sich im Mammakarzinomgewebe eindeutig mehr ER-Rezeptoren als in vergleichbaren Geweben benigner Mammaläsionen. In unserer Studie haben wir uns auf die Darstellung der Expression der ERα und der PR konzentriert und auch hier signifikant eine höhere Expression der Steroidrezeptoren in den Läsionsgeweben gefunden, als in den dazugehörigen Normalgeweben (71 % pos. ER inv. Ca ,vs. 50 % pos. NG) (siehe Anhang Tabelle 1: ER-Rezeptoren). Jedoch wurde in unserer Studie kein gesundes Brustdrüsengewebe untersucht, sondern lediglich bereits pathologisch verändertes Gewebe. Es zeigten sich bei uns auch erhöhte Steroidrezeptorexpression bei den benignen Läsionen, wie den Mastopathien und den Fibroadenomen. Aufgrund eines eher kleineren Kollektivs unserer Studie lässt sich hierdurch nicht signifikant eine erhöhte Rezeptorexpression der Steroidrezeptoren für maligne Läsionen im Vergleich zu den benignen Läsionen zeigen.

Auch bei den Progesteronrezeptoren wird zwar eine erhöhte Expression bei den invasiven Karzinomen gefunden (66,7% pos.), allerdings ebenso bei den Mastopathien (73,17% pos.) und bei den Fibroadenome (84%) (siehe Tabelle 2:PR-Rezeptoren). Nur bei den Carcinoma in situ zeigt sich mit nur 39% pos. PR-Rezeptoren eine deutliche geringere Expression. Festzuhalten ist also, dass es in den Normalgeweben der unterschiedlichen Läsionen kaum Unterschiede

der Anzahl an Steroidrezeptoren gibt, jedoch leichte Schwankungen bei den Läsionsgeweben, was den Verdacht nahe legt, dass noch andere Faktoren, sog. Koaktivatoren und Korepressoren Einfluss auf die Induktion von malignen Ereignissen innerhalb der Zellen haben.

7.4 *Expression der Steroidhormonrezeptoren und deren Kofaktoren SMRT, SRC-1, p300 und NCoR*

Es ist bereits erwiesen, dass die Steroidrezeptoren ER-α, ER-β und PR eine entscheidende Rolle bei der physiologischen Regulation von Wachstum und Differenzierung von Zellen im Brustdrüsenparenchym und anderen Zielgeweben spielen und außerdem bedeutenden Einfluss auf die Entstehung von malignen Prozessen haben. Diese Rezeptoren dienen gewissermaßen als Schaltstellen und nehmen Einfluss auf die Transkription von Genen innerhalb der Zellen, entweder durch die Repression oder die Aktivierung der Transkriptionsrate, abhängig von der An- oder Abwesendheit verwandter Hormone *(Torchia J. et al., 1998)*.
Seit einigen Jahren sind zahlreiche Koaktivatoren und Korepressoren identifiziert worden, die eng mit dem Transkriptions-Mechanismus in Verbindung stehen und als wichtige Modulatoren beim hormonellen Effekt auf die Zielzellen gelten *(Shang Y. et al., 2000)*. In Abwesendheit von Hormonen unterdrücken nukleäre Rezeptoren aktiv die Transkription von Genen über die Interaktion mit den nukleären Rezeptoren der Korepressoren SMRT (silencing mediator for retinoid X receptor and thyroid hormon receptor) und NCoR (nuclear receptor co-repressor) *(Kurebayashi J, et al., 2000).* Wenn die Steroidhormone in die Zielzelle eindringen, trennen sich SMRT und NCoR von dem DNA-Bindungsrezeptor, in Folge welcher eine Anzahl von Ko-aktivatoren angeregt werden, die zu einer Aktivierung der Transkription führen *(Leo C et al., 2000).* Zahlreiche Koaktivatoren gehören zu der p160 Familie, zu welchen unter anderem der SRC-1 (steroid receptor co-activator), der TIF 2 (transcription intermediary factor 2) und der AIB1 (amplified in breast cancer 1) zählen. Die Bedeutsamkeit dieser Koaktivatoren im Zusammenspiel mit den Östrogenrezeptoren ist in zahlreichen Studien sowohl *in vitro* als auch *in vivo* demonstriert worden. So hat zum Beispiel das Fehlen vom SRC-1 Gen in Mäusezellen zu einer verminderten Ansprechbarkeit es Östrogenrezeptors, und somit zu einer Unterentwicklung der weiblichen

Geschlechtsorgane der Versuchstiere geführt *(Xu J et al., 1998).* In weiteren Studien fand man ebenfalls heraus, dass E2 in der Hypophyse von Ratten das SCR-1 down-reguliert und in Brustkrebszellen die Expression des SRC-1 fördert *(Thenot S, et al., 1999).*

CREB binding protein (CBP) p300 und TIF 2 ähneln sich in ihrem molekularen Aufbau und Studien haben eine Interaktion zwischen den einzelnen Faktoren und eine potenzierenden Wirkung auf die Transkriptionrate beim gemeinsamen Vorkommen gezeigt *(Torchia J, et al. 1997).*

In einer Studie von *Hudelist* G. et al. aus dem Jahre 2003, veröffentlicht im *Breast Cancer Research and Treatment, 2003,* wurde das Gewebe von 25 Frauen mit Mammakarzinom und das anzugehörige Normalgewebe auf die Expression der Steroidhormonrezeptoren ER-α, ER-β und PR und die Expression der Kofaktoren p300/CBP, TIF 2, AIB1, NCoR und SRC-1 und deren Verhältnis zueinander untersucht.

Es zeigte sich eine signifikant hohe Expression der AIB1 im *high-grade* Karzinomgewebe mit einer erhöhten Expression von p300/CBP. Desweiteren stellte die Studiengruppe um Hudelist et al. fest, dass ER-β, p300 und AIB1 häufiger zusammen im malignen duktalen Mammakarzinomgewebe als im Normalgewebe vorkommen. Der im Tumorgewebe vorkommende ER-α korrelierte signifikant häufig mit PR und NCoR, während die ER-β Expression häufiger mit SRC-1, TIF 2 und NCoR korrelierte. Im Gegensatz zu der Studie von Hudelist et al., haben wir in unserer Studie nicht nur malignes Brustdrüsengewebe auf die Steroidrezeptoren und deren Koaktivatoren/Ko-repressoren untersucht, sondern haben auch benigne Gewebeproben (Mastopathien und Fibroadenome) sowie Carcinoma in situ Präparate untersucht.

Bei den Koktivatoren haben wir uns auf p300 und SRC-1 und bei den Ko-repressoren auf SMRT und NCoR beschränkt, da in vorherigen Studien eindeutig eine Korrelation zu den Steroidrezeptoren festgestellt worden ist. Im Gegensatz zu Hudelist et al wurden unsere Präparate ausschließlich bioptisch mittels Jetnadelpunktion gewonnen, während in der Studie von Hudelist Mastektomiegewebe verwendet worden ist. Aufgrund der kleineren Menge an Gewebe was uns zur Verfügung stand, kam es des öfteren zum Mangel an Normalgeweben, welches entweder gar nicht erst gestanzt wurde, oder bei den Schnittanfertigungen nicht auf den Trägerobjekt aufgetragen wurde. So konnte in einigen Schnitten nur das pathologisch veränderte Gewebe, nicht aber das

dazugehörige Normalgewebe angefärbt und beurteilt werden, was das Auswerten nur bedingt möglich gemacht hat. *Hudelist et al*. untersuchten ein kleines Kollektiv von 25 Frauen die alle postmenopausal waren, während wir mit 42 malignen Präparaten und einem Kollektiv von insgesamt 152 Gewebeproben eine wesendlich größere Menge an Daten auswerten konnten. In der oben genannten Studie wurden die Präparate nach 0 – 3+ bewertet, wobei 0= neg. und 3+ die stärkste Anfärbung zeigte. Wir haben uns zunächst auf 0 und 1 beschränkt, um so positive und negative Präparate zu identifizieren, wurden jedoch aufgrund unserer Ergebnisse bei der statistischen Auswertung dazu gedrängt, die Bewertung von 1-12 auszuweiten, um eine bessere Korrelation der einzelnen Faktoren untereinander zu gewährleisten. Dies birgt zwar die Fehlerquelle einer verringerten Signifikanz aber hohe Spezifität der Werte. Der Koaktivator SRC1 sowie der Korepressor SMRT sind beide vor allem im Zellkern zu finden, wobei der Koaktivator p300 sowie der Korepressor NCoR sowohl in Nucleus als auch im Cytoplasma zu finden war.
In einer Studie wurde Endometriumgewebe von 49 Frauen auf ihre Steroidrezeptoren und die Kofaktoren SRC-1, AIB1, TIF 2 untersucht. Hier fanden sich vornehmlich die Koaktivatoren im Nukleus, welches mit der Theorie konform geht, dass diese einen entscheidenden Einfluss auf die Transkription von Genen ausüben *(Gregory et al. 2002, Hudelist et al. 2002).*

7.4.1 Expression der Koaktivatoren und Korepressoren in benignen Mamma-Läsionen

In der Literatur sind nur wenige Informationen zu Koaktivatoren bzw. Korepressoren der Steroidhormonrezeptoren in benignem Mammagewebe zu finden. Da man diese für Mediatoren der Karzinogenese hält, haben sich die meisten Studien auf maligne Prozesse beschränkt und diese mit dem Normalgewebe aus der gleichen Untersuchungsreihe verglichen *(Hudelist G., et al. 2003)*. Vor allem über die Östrogen – und Progesteronrezeptoren sind zahlreiche Veröffentlichungen bekannt (siehe oben), sowohl in benignem als auch in malignem Mammagewebe. In unserer Studie haben wir Mastopathie- und Fibroadenomstanzen neben den Steroidhormonrezeptoren auch auf die Koaktivatoren SRC-1 und p300 sowie auf die Korepressoren SMRT und NCoR hin untersucht. Mit dem Korrelations-Koeffizient nach Spearman haben wir jeden der Kofaktoren miteinander und mit den ERα und PR verglichen.

Bei den Mastopathien zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Expression der Progesteronrezeptoren und dem Koaktivator p300 (p= 0,015) *(siehe Tabelle 5 im Anhang).* Ebenfalls signifikant häufig korrelieren die beiden Koaktivatoren p300 und SRC1 miteinander, was für eine gemeinsame Interaktion bei der Aktivierung der Gen-Transkription spricht. Bei den restlichen Kofaktoren scheint es keinen signifikanten Zusammenhang im Auftreten zu geben, was allerdings auch auf unser kleines Kollektiv von nur 41 Stanzen zurück zu führen sein kann.
Auch bei den Fibroadenomen scheint es zwischen den einzelnen Kofaktoren der Steroidhormonrezeptoren kaum signifikante Korrelationen zu geben. So findet sich innerhalb des Fibroadenomgewebes nur eine deutlich signifikante Korrelation zwischen dem Koaktivator p300 und dem Korepressor NCoR (p= 0,020) *(siehe Tabelle 6 in Anhang).* Diese beiden Kofaktoren könnten im Gleichgewicht zueinander stehen und sich gegenseitig regulieren und somit zu einer eingeschränkten Gen-Transkription führen, was das langsame Wachstum der Fibroadenome erklären könnte.

7.4.2 Expression der Koaktivatoren und Korepressoren in malignen Mamma-Läsionen

Bei den malignen Mammastanzen haben wir uns auf die Carcinomata in situ und die invasiven Mammakarzinome beschränkt, wobei die geringe Anzahl der nicht duktalen pathologischen Veränderungen (lobulär, tubulär...etc.) mit ins Kollektiv eingeschlossen wurden. Wie oben bereits beschrieben, haben zahlreiche Studiengruppen bereits malignes Mammagewebe auf die Steroidrezeptoren ER und PR, sowie auf Co-Faktoren wie SRC-1, TIF 2, p300/CBP, NCoR und SMRT untersucht. In unserer Studie fanden wir signifikante Korrelationen bei den Carcinomata in situ zwischen den Östrogen- und Progesteronrezeptoren (p< 0,001), wie es auch unter anderem von *Hudelist et al. 2003* beschrieben worden ist. Wenn einer der Steroidrezeptoren expremiert wird, dann größtenteils auch der Andere. Dies spricht für eine genetische Kopplung der Expression der Steroidrezeptoren innerhalt des Carcinomata in situ Gewebes.

Ebenso signifikant korreliert der Korepressor SMRT mit dem Östrogenrezeptor (p= 0,008) und dem Progesteronrezeptor (p=0,039) (siehe Tabelle 7 im Anhang). Auch im dazugehörigen Normalgewebe korreliert der SMRT mit dem Östrogenrezeptor (p=0,011), was eine enge Bindung der Steroidrezeptoren mit diesem Korepressor zeigt. Dieses spricht für eine wichtige Rolle des SMRT in Zusammenhang mit der Gen-Transkription im Zellkern und einen entscheidenden Faktor in der Karzinogenese. SMRT scheint also eine schnelle Teilung der Tumorzellen zu verhindern und damit das charakteristische Bild des wenig invasiven Wachstums der Carcinomata in situ zu erklären.

Eine signifikante Korrelation gibt es auch zwischen dem Koaktivator SRC-1 und dem Korepressor NCoR (p=0,008). Ähnlich den Fibroadenomen stellen hier wieder zwei Antagonisten der Gen-Transkription ein Gleichgewicht zwischen Aktivierung und Repression innerhalb des Transkriptions-Mechanismus im Zellkern da und kontrollieren sich auf diese Art gegenseitig. Auch dieses führt, wie bei den Fibroadenomen zu einer Verringerung der Zellteilungsrate in der Zielzelle.
Gernot Hudelist et al. hat in seiner bereits erwähnten Studie aus dem Jahre 2003 eine signifikante Korrelation zwischen ERα und PR (p=0,001) und NCoR (p=0,043) in malignem Mammagewebe festgestellt. Dieses Ergebnis hat unsere Studie nicht gezeigt. Wir fanden lediglich eine Korrelation von p= 0,311 zwischen dem ERα und dem Korepressor NCoR. Wir hingegen fanden eine signifikante Korrelation zwischen den beiden Korepressoren SMRT und NCoR (p= 0,008) und einer Korrelation zwischen SMRT und dem Koaktivator SRC-1 (p=0,005). Ebenso korrelierten der Korepressor NCoR mit dem Koaktivator p300 (p= 0,022).
Auf dieser Ebene scheint es also zu einer komplexen Interaktion zwischen den einzelnen Kofaktoren zu kommen, die je nach Ausprägung und Hormonstatus zu einer gesteigerten Gen-Transkription innerhalb der Tumorzelle führen können und somit zu einer erhöhten Karzinogenese führen. Aufgrund des eher kleinen Kollektivs unserer Studie und der Zusammenfassung der verschiedenen Karzinomarten zu einer Gruppe, kann man nur wage die Rolle einzelner Kofaktoren vorhersagen. Was unsere Studie auf jeden Fall gezeigt hat, ist ein direktes Zusammenspiel der SMRT, SRC-1, NCoR und p300 untereinander und mit den Steroidhormonrezeptoren. Wenn es therapeutisch gelingt einzelne Kofaktoren, zum Beispiel die Koaktivatoren der Gen-Transkription im Zellkern

zu hemmen, so würde dieses einen positiven Effekt auf die Karzinogenese der einzelnen Zelle ausüben. Ansätze wie dieser haben bereits mit dem Her2/neu Therapie Einzug in die Klinik erhalten.

7.5 *Her-2/neu Expression in malignem Mammagewebe*

Bei etwa 20 bis 25 von 100 Patientinnen weisen die Krebszellen in verstärktem Maß so genannte Her2neu-Rezeptoren auf, über die Wachstums- und Überlebenssignale in die Zelle geleitet werden *(Konecny et al 2003)*.
Her2 bedeutet „humaner (menschlicher) epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2“. Es hat sich gezeigt, dass die Überexpression dieser Her2-Rezeptoren auf einen aggressiveren Tumor schließen lässt. Ähnlich wie die Hormonrezeptoren hat das Vorhandensein des Her2neu-Rezeptors einen sehr starken prädiktiven Wert für das Ansprechen auf eine gezielte Behandlung, in diesem Fall mit dem Antikörper Trastuzumab (Herceptin®), der die Funktion des Rezeptors blockiert und die Signalweiterleitung unterbindet. Die Her2/neu - Ausprägung wird ebenfalls mit einem Färbeverfahren gemessen und als Her2-negativ und Her2-positiv der Ausprägung 1+, 2+ oder 3+ angegeben. Dies sagt aus, welche Mengen des Rezeptors auf der Zelloberfläche vorhanden sind.
3+ zeigt die stärkste Ausprägung an, die ein Ansprechen auf die Antikörpertherapie wahrscheinlich macht, dies versteht man im allgemeinen unter Her2/neu positiv. Bei Tumoren, die nur eine mittelgradige Expression (2+) aufweisen ist eine spezielle Zusatzuntersuchung sinnvoll, die die Zahl der Kopien des Her2neu-Gens im Zellkern misst (FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung). Mit diesem Verfahren lässt sich bei etwa 25 von 100 der 2+-Patientinnen dann eine Vermehrung des Gens feststellen, und bei diesen ist eine Herceptin-Behandlung ebenfalls sinnvoll. Die Bestimmung des Her2/neu-Status soll heute bei jeder Brustkrebspatientin durchgeführt werden.
Patientinnen, deren Tumorzellen eine starke Ausprägung des Her2neu-Rezeptors auf der Zelloberfläche zeigen (Her2 3+) oder bei denen in der FISH-Untersuchung zahlreiche Kopien des Her2neu-Gens in der FISH-Untersuchung nachweisbar sind, erhalten zusätzlich zu Hormon- und/oder Chemotherapie eine Behandlung mit Trastuzumab.

Über die prognostische Bedeutung des HER-2/neu-Onkogens wurde erstmals 1987 berichtet *(Slamon et al. 1987)*. Ein positiver HER-2/neu-Status weist auf einen aggressiveren, rascher metastasierenden Phänotyp und damit eine schlechtere Prognose der Mammakarzinomerkrankung hin. Dies drückt sich in einem verkürzten rezidivfreien Überleben sowie einer verkürzten Gesamtüberlebenszeit aus *(Slamon et al. 1987, Slamon et al. 1989a, Gusterson et al. 1992, Toikkanan et al. 1992, Seshadri et al. 1993, Hynes und Stern 1994, Press et al. 1997, Revillion et al. 1998).*

Eine Amplifikation beziehungsweise Überexpression ist häufiger bei axillärem Lymphknotenbefall, hoher Proliferationsrate, negativem Östrogenrezeptorstatus sowie hohem Grading des Primärtumors *(Kallioniemi et al. 1991, Lovekin et al. 1991, McCann et al. 1991, Rilke et al. 1991, Winstanley et al. 1991)*.

Ob ein positiver HER-2/neu-Status auch unabhängig von anderen Prognosefaktoren prognostische Relevanz besitzt, ist allerdings noch nicht endgültig geklärt *(Revillon et al. 1998, Jacobs et al. 1999).* Die teilweise widersprüchlichen Angaben zum Stellenwert von HER-2/neu als Prognosefaktor beim nodal-negativen Mammakarzinom sind vermutlich größtenteils auf technische und methodische Unterschiede in der Bestimmung des HER-2/neu-Status zurückzuführen *(Slamon et al. 1989b, Bianci et al. 1993, Press et al. 1994b)*.

Auch in anderen malignen Tumoren wie dem Ovarial- *(Berchuck et al. 1990, Meden und Kuhn 1997)*, Pulmonal- *(Kern et al. 1990*), Endometrium- *(Hetzel et al. 1992, Saffari et al. 1995)*, Speicheldrüsen- *(Press et al. 1994a)* und Magenkarzinom *(Ranzani et al. 1990)* können HER-2/neu-Genamplifikationen beziehungsweise Proteinüberexpressionen nachgewiesen werden. Hier bedeutet dies ebenfalls eine schlechtere Prognose bezüglich des rezidivfreien sowie des Gesamtüberlebens. Eine prädiktive Bedeutung hat ein positiver HER-2/neu-Status beim metastasierten Mammakarzinom in Bezug auf das Ansprechen einer Immuntherapie mit dem monoklonalen Antikörper Herceptin® (siehe 1.4.5) (*Slamon et al. 2000).*

Auch in unserer Studie haben wir den Her2/neu Status der malignen Mammastanzen mit der Expression der Steroidrezeptoren und deren Ko-Faktoren verglichen. Insgesamt lag und das Ergebnis der Her2/neu Expressioon von 43 Präparaten vor ($\sum n = 43$), wobei 19 Stanzen den Score 0 ($n_0 = 19$) erhielten, was einem Her2/neu negativ Status entspricht. 13 Stanzen zeigten

eine schwache Expression Score 1+ (n_1=13), während 3 Präparate eine mäßige Ausprägung Score 2+ (n_2=3) zeigten. 8 der insgesamt 43 untersuchten Stanzen zeigten eine deutliche Her2/neu Überexpression und erhielten damit den Score 3+. Auffällig zeigte sich bei den Präparaten mit der Überexpression an Her2/neu ein stets negativer Östrogen- und Progesteronrezeptor *(siehe Tabelle 21. Anhang)*. Die Koaktivatoren SRC1 und p300 zeigen in diesen Präparaten eine deutlich stärker ausgeprägte Expression als die Korepressoren SMRT und NCoR *(siehe Tabelle 21, Anhang)*. In der Praxis hat sich gezeigt, dass Steroidrezeptor negative Mammakarzinome mit einer deutlichen Überexpression an Her2/neu oft ein wesentlich agressiveres Wachstumsverhalten zeigen, als rezeptorpositive Karzinome. Eine der Ursache dafür könnte ein entkoppelter Mechanismus zur Steigerung der Gen-Transkription im Zellkern durch die Koaktivatoren sein, denen ein Kontrollsystem durch die Steroidrezeptoren und deren Korepressoren fehlt.

8 Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau. Es ist schon seit Jahren bekannt, dass die Steroidhormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron einen entscheidenen Einfluß auf das Tumorwachstum haben. Medikamente, die ihren Ansatz auf dieser Hormonebene haben, wie zum Beispiel das Antiöstrogen Tamoxifen® oder Aromatasehemmer wie Arimidex® oder Aromasin® , sind schon fest in die Therapieschemata des Mammakarzinoms integriert. Die „targeted therapy“ ist ein neuer Ansatz in der Behandlung von Krebserkrankungen und Dank neuer Erkenntnisse der Molekularbiologie und Biomedizin können in der gezielten Krebstherapie bestimmte Merkmale und Eigenschaften maligner Tumorzellen für die Entwicklung neuer, spezifischer Arzneistoffe genutzt werden. In diesem Zusammenhang stellt die Analyse molekularer Signaturen von Tumoren einen wichtigen Ausgangspunkt für die Erstellung neuer Therapiekonzepte

In der vorliegenden Studie haben wir daher in benignen (Mastopathien und Fibroadenomen) und malignen Mammaläsionen (Carcinomata in situ und Mammakarzinom) die Expression der Steroidhormonrezeptoren aber auch deren Koaktivatoren und Korepressoren untersucht. In allen untersuchten Läsionsgeweben werden die Koaktivatoren SRC1 und p300 deutlich häufiger exprimiert, als die Korepressoren SMRT und NCoR. Auch in den dazugehörigen Normalgeweben werden die Kofaktoren der Steroidhormonrezeptoren exprimiert, jedoch quantitativ geringer. Desweiteren konnte unsere Studie ein Gleichgewicht der Koaktivatoren zu den Korepressoren in den benignen Mammaläsionen detektieren.

Bei den malignen Läsionen zeigte sich eine gleichmäßige Expression der Östrogen-und Progesteronrezeptoren. Eine signifikante Korrelation der Korepressoren, besonders des SMRT, zu den Hormonrezeptoren im Carcinomata in situ Gewebe könnte das langsam invasive Wachstum der CIS erklären, während die komplexe Interaktion der Kofaktoren untereinander in den Mammakarzinomzellen je nach Ausprägung und Hormonstatus zu einer gesteigerten Gen-Transkrition und somit möglicherweise zu einer erhöhten Karzinogenese führt.

Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse auf eine differenzierte Regulation der Expression von Koaktivatoren und Korepressoren in der Karzinogenese hin.

9 Literaturverzeichnis

***Adams-Cameron, M.**, Gilliland FD, Hunt WC, Key CR (1999) Trends in incidence and treatment for ductal carcinoma in situ in Hispanic, American Indian, and non-Hispanic white women in New Mexico. Cancer 85: 1084–1090*

***Allred, D.C.**, Bryant J, Land S, Paik S, Fisher ER, Julian T, Margolese R Smith R, Mamounas E, Osborne CK, Fisher B,Wolmark N (2002) Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: Findings from NSABP protocol B-24. Breast Cancer Res Treat 76 (suppl 1): S36*

***Badve, S.**, A'Hern RP,Ward AM, Millis RR, Pinder SE, Ellis IO, Gusterson BA, Sloane JP (1998) Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological classifications: a comparative study with long follow-up. Hum Pathol 29: 915–923*

***Beato, M.**, Herrlich, P., and Schutz, G. (1995). Steroid hormone receptors: many actors in search of a plot. Cell 83, 851-857*

***Beatson (1896)**. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 2, 104-107*

***Boenisch, T.** (Hrsg.). Handbuch Immunchemische Färbemethoden. 3. Aufl., DakoCytomation Corporation, Carpinteria, DakoCytomation GmbH, Hamburg , 2003:5-79.*

***Bourne J**: Handbuch I der Immunperoxidase-Färbemethoden, 1983, 12-13*

***Boyages, J.**, Delaney G, Taylor R: Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ. A meta-analysis. Cancer 1999;85:616–628.*

***Boyd, D**., Manoil, C. and Beckwith, J.(1987). Determinants of membrane protein topology. Proc Natl Acad Sci USA 84, 8525-8529*

***Carter, A.C.**, Sedransk, N., Kelley,R.M., Ansfield,F.J., Ravin,R.G., Tally,R.W., and Potter, N.R.(1977). Diethylstilbestrol: recommended dosage for different categories of breast cancer patients. Report of the Cooperative Breast Cancer Group. Jama 237,2079-2078*

***Chien, P.Y.**, Ito M, Park Y, Tagami T, Gehm BD, Jameson JL (1999) A fusion protein of the estrogen receptor (ER) and nuclear receptor corepressor (NCoR) strongly inhibits estrogene-dependent response in breast cancer cells. Mol Endocrinol 13:2122-2236*

***Cohen, S.M.**, and Ellwein,L.B.(1991), Genetic errors, cell proliferation and carcinogenesis. Cancer Res 51, 6493-6505*

***Dhingra, K.**, Hittelman WN, Hortobagyi GN (1995): Genetic changes in breast cancer-consequences for therapy? Gene 159: 59-63*

***Dickson, R.B.**, and Lippman,M.E. (1988). Control of human breast cancer by estrogen, growth factors, and oncogenes.*
Cancer Treat Res 40, 119-165

***Dickson, R.B.**, and Stancel, G.M. (2000). Estrogen receptor-mediated processes in normal and cancer cells. J Natl Cancer Inst Monogr, 135-145*

***Dowsett, M.** (1996). Endocrine resistance in advanced breast cancer. Acta Oncol 35, 91-95*

***Dunn, B.K.**, and Ford, L.G.(2001). From adjuvant therapy to breast cancerprevention: BCPT and STAR.Breast J7, 144-157*

***Elledge, R.M.**, Green, S., Howes, L., Clark, G.M., Berardo, M., Allred, D.C., Pugh, R., Ciocca, D., Ravidin, P., O´Sullivan,J. et al. (1997). Bcl-2, p53, and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a Southwest Oncology group study. J Clin Oncol 15, 1916-1922*

***Ellis, I.O.**, Galea M, Broughton N, Locker A, BlameyRW, Elston CW (1992) Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with longterm follow-up. Histopathology 20: 479–489*

***Engel J.**, Schmidt,M., Schubert-Fritschle, Tretter,W., Hölzel,D. (2007) Jahresbericht 2006 des klinisch-epidemiologischen Krebsregister am Tumorzentrum München*

***Enmark, E.**,and Gustafsson,J.A. (1999) Oestrogen receptors- an overview. J Intern Med 246, 133-138*

***Ernster, V.L.**, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D, Henderson IC (1996) Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. JAMA 275: 913–918*

***Evans, R.M.** (1988). The steroid and thyroid hormone rezeptor superfamily. Science 240, 889-895.*

***Fisher, B.**, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, Smith R, Begovic M, Dimitrov NV, Margolese RG, Kardinal CG, Kavanah MT, Fehrenbacher L, Oishi RH: Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project B-24 randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1993–2000.*

***Gusterson, B.**, R. Gelber, A. Goldhirsch, K. Price, J. Säve-Söderborgh, R. Anbazhagan, J. Styles, C.-M. Rudenstam, R. Reed, F. Martinez-Tello, A. Tiltman, J. Torhorst, P. Grigolato, R. Bettelheim, A. Neville, K. Bürki, M. Castiglione, J. Collins, J. Lindtner, H.-J. Senn, Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer J. Clin. Onco.;10(7):1049-1056(1992)*

***Gregory, C.W.**, Wilson EM, Apparao KBC, Lininger RA, Meyer WR et al., Steroid Receptor Coactivator Expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal Endometrium, J. Clin.Endoc. 87(6):2960-2966, 2002*

***Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister** in Deutschland e.V. (ed) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (2006)*

Handbuch Immunchemische Färbemethoden. *Edited by Hamburg, DakoCytomation Corporation, Carpinteria, DakoCytomation GmbH, 2003:2005-2079.*

Hanstein, B.*,Eckner R., DiRenzo J, Halachmi S, Lui H., Searcy B., Kurokawa R., Brown M, (1996), p300 is a component of an estrogen receptor coactivator complex. Proc Natl Acad Sci USA 93:11540-11545*

Harris, J.R.*., H.S., Henderson IC et al. (1991). Breast Disease (Lippincott, Philadelphia)*

Heinzel, T.*., Lavinsky RM, Mullen TM, Sonderstrom M, Laherty CD, Torchia J, Yang WM, Brard G, Ngo SD, Davie JR et al. (1997) A complex containing NCoR, mSin3 and histone deacetylase mediates transcriptional repression. Nature 387:43-48*

Helzlsouer, K.J. *(1994): Epidemiology, prevention, and early detection of breast cancer,Current opinion in Oncology 6: 541-48*

Hendersen, *(1991). Endocrine therapie of metastatic breast cancer (Lippincott, New York).*

Hewitt, S.C.*., Deroo,B.J.,Hansen,K., Collins,J.,Grissom,S.,Afshari,C.A. and Korach,K.S. (2003). Estrogene Receptor Dependent Genomic Response in the Uterus Mirror the Biphasic Physiological Response to Estrogen. Mol Endocrinol.*

Howell, A.*., Cuzick J, Baum M et al (2005) Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 365(9453): 60–62*

Hsu, S.M.*., Raine L, Fanger H: Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures*. *J Histochem Cytochem*. 1981;29:577-580.

Hsu SM RL, *Fanger H: A comparative study of the peroxidase-antiperoxidase method and an avidin-biotin complex method for studying polypeptide hormones with radioimmunoassay antibodies., Am J Clin Pathol 1981, May;75(75):734-738.*

Hsu SM RL*, Fanger H: Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures., J Histochem Cytochem. 1981,29:577-580.*

Huang, H.J.*, Norris JD, McDonnell DP, (2002) Identification of a negative regulatory surface within estrogen receptor alpha provides evidence in support of a role for corepressors in regulating cellular response to agonists and antagonists. Mol Endocrinol 16:1778-1792*

Hudelist, G.*, Czerwenka K, Kubista E, Marton E, Pischinger K und Singer CF: Expression of sex steroid receptors and their co-factors in normal and malignant breast tissue: AIB1 is a carcinoma-specific co-activator, Breast Cancer Res. and Treat. 78:193-204, 2003*

Ingle, J.N.*, Ahmann,D.L., Green,S.J., Edmonson,J.H., Bisel,H.F., Kvols,L.K., Nichols,W.C., Creagan,E.T., Hahn,R.G., Rubin,J., and Frytak,S. (1981). Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. N Engl J Med 304, 16-21*

Jacobs, T.*, A. Gown, H, Yaziji, M. Barnes, S. Schnitt*
Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the united states food and drug administration-approved scoring system
J.Clin.Oncol.;17(7):1983-1987(1999b)

Jakesz, R.*, Jonat W, Gnant M et al (2005) Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 366(9484): 455–462*

Jensen, E.V.*, Suzuki,T.,Kawashima,T.,Stumpf,W.E., Jungblut, P.W., and DeSombre,E.R. (1968). A two step mechanismfor the interaction of estradiol with rat uterus. Proc. Natl Acid Sci USA 59, 632-63*

***Julien, J.P.**, Radiotherapy in breast-conserving treatment fot ductal carcinomata in situ: first results of the EORTC randomised phase II trial 10853. Lancet 355(9203): 528-533*

***Katzenellenbogen, B.S.** (1996). Estrogen rezeptors: bioactivities and interactions with cell signaling pathways. Biol Reprod 54, 287-293*

***Khan, S.A.,** Rogers MAM et al. Oestrogen receptor expression in normal breast epithelium, Eur J Cancer 2000, 36 (Suppl.4) S21-S23*

***Knörr, K.**, Knörr-Gärtner H, Beller FK, Lauritzen C: Geburtshilfe und Gynäkologie, Physiologie und Pathologie der Reproduktion. 3. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 1989*

***Konecny, G.**, Pauletti G, Pegram M, Untch M, Dandekar S, Aguilar Z, Wilson C, Rong HM, Bauerfeind I, Felber M,Wang HJ, Beryt M, Seshadri R, Hepp H, Slamon DJ (2003) Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 95: 142–153*

***Kurebayashi, J.**, Otsuki T, Kunisue H, Tanaka K, Yamamoto S, Sonoo H, Expression levels of estrogene receptor-alpha, estrogene receptor-beta, co-activators and co-repressors in breast cancer. Clin Cancer Res 6: 512-518, 2000)*

***Lagios, M.D.** (2005) Duct carcinoma in situ. Pathology and treatment. Surg Clin North Am 70: 853–871*

***Lemieux, P.**, and Fuqua, S. (1996). The role of the estrogen rezeptor in tumor progression. J Steroid Biochem Mol Biol 56, 87-91*

***Leo, C.**, Chen JD The SRC family of nuclear receptor co-activators,: Gene 245:1-11, 2000)*

***Lupulescu, A.** (2006) Estrogene use and cancer risk: a review. Exp Clin Endocrinol 101, 204-214*

***Mangelsdorf, D.J.**, Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schutz, G., Umesono, K., Blumberg, B., Kaster, P., Mark, M., Chambon, P., and et al. (1995). The nuclear receptor superfamily: the second decade. Cell 83, 835-839*

***Million Women Study Collaborators** (2003) Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 362: 419–427*

***Mylonas I**, Jeschke U, Shabani N, Kuhn C, Kunze S, Dian D, Friedl C, Kupka MS,Friese K: Steroid receptors (ER-alpha, ER-beta, PR-A and PR-B) are immunohistochemically differentially expressed in normal and atrophic human endometrium., Histol Histopathol 2006, in press:*

***Mylonas I**, Jeschke U, Shabani N, Kuhn C, Kriegel S, Kupka MS, Friese K: Normal and malignant human endometrium express immunohistochemically estrogen receptor alpha (ER-alpha), estrogen receptor beta (ER-beta) and progesterone receptor (PR),Anticancer Res 2005, 25:1679-1686*

***Mylonas I**, Jeschke U, Shabani N, Kuhn C, Balle A, Kriegel S, Kupka MS, Friese K:Immunohistochemical analysis of estrogen receptor alpha, estrogen receptor beta and progesterone receptor in normal human endometrium, Acta Histochem 2004, 106:245-252*

***Ordentlich, P.**, Downes M, Xie W, Genin A, Spinner NB, Evans RM (1999), Unique forms of human and mouse nuclear receptor corepressor SMRT. Proc. Natl Acad Sci USA 96:2639-2644*

***Osborne, C.K.,** (1998) Steroid hormone rezeptors in breast cancer management. Breast Cancer Res Treat 51, 227-238*

***Parker, S.H.**, Jobe WE, Dennis MA (1993) US-guided automated large-core breast biopsy. Radiology 187: 507–511*

***Park, E.J.**, Schroen DJ, Yang M, Li H, Li L, Chen JD (1999), SMRTe, a silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors-extended isoform that is more related to the nuclear receptor corepressor. Proc Natl Acad Sci USA 96:3519-3524*

***Parker, S.H.**, Burbank FR (1996) A practical approach to minimally invasive breast biopsy. Radiology 200: 11–20*

***Parker, S.H.**, Lovin JD, Jobe WE, Burke BJ, Hopper KD, Yakes WF (1991) Nonpalpable breast lesions: stereotaxic automated large-core biopsies. Radiology 180: 403–407*

***Perlet, C.**, Heywang-Köbrunner SH, Heinig A, Sittek H, Casselman J, Anderson I,Taourel P (2006) MRguided vacuum-assisted breast biopsy: Results of a European multicenter study in 538 lesions.*

***Press, M.**, L. Jones, W. Godolphin, C. Edwards, D. Slamon HER-2/neu oncogene amplification and expression in breast and ovarian cancer Effects of therapie an biology and kinetics of the residual tumor, Part A: Pre-clinical aspects, 209-221 (1990)*

***Pritchard, K.I.**, and Sutherland,D.J. (1989). The use of endocrine therapy. Hematol Oncol Clin North Am 3, 765-805*

***Remmel,W.**, Stegner HE: Vorschlag zur einheitlichen Definierung eines immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptornachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe., Pathologe 1987,8:138-140*

***Riede, U.N.**, Schaefer HE: Allgemeine und spezielle Pathologie, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York 1993*

***Seshadri, R.**, F.A. Firgaira, D.J. Horsfall, K. McCaul, V. Setlur, P. Kitchen Clinical significance or HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer J.Clin.Oncol.;11(10):1936-1942(1993)*

***Shang, Y.,** Hu X, DiRenzo J, Lazar MA, Brown M, Cofactor dynamics and sufficiency in estrogen receptor-regulated transcription*

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

Silverstein, M.J. *(2003) The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Am J Surg 186: 337–343*

Silverstein, M.J.*, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, Poller DN: A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 1996;77:2267–2274.*

Silverstein, M.J.*, Lagios MD, Groshen S,Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, Gamagami P, Colburn WJ: The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 1999;340:1455–1461.*

Silverstein, M.J. *(1997) Ductal carcinoma in situ of the breast.Williams & Wilkins, Baltimore*

Slamon, D.*, G. Clark, S. Wong, W. Levin, A. Ullrich, W. McGuire*
Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the Her-2/neu Oncogene Science;235:177-182(1987)

Slamon, D.*, W. Godolphin, L. Jones, J. Holt, S. Wong, D. Keith, W. Levin, S. Stuart, J. Udove, A. Ullrich, M. Press Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer Science;244:707-712(1989)*

Statistisches Bundesamt *(2006)*

Todesursachen in Deutschland 2005

Thenot S, Charpin M, Bonnet S, Cavailles V, : Estrogen receptor cofactors expression in breast and endometrial human cancer cells. Mol Cell Endocrinol 156: 85-93, 1999.)

Toft, D.*, and Gorski, J. (1966). A receptor molecule for estrogens: isolation from the rat uterus and preliminary characterization. Proc Natl Acad Sci USA 55, 1574-1581*

Torchia J*, Glass C, Rosenfeld MG (1998) Co-activators and co-repressors in the integration of transcriptional responses. Curr Opin Cell Biol 10: 373-383*

***Wagner BL**, Norris JD, Knotts TA, Weigel NL, McDonnell DP (1998) The nuclear corepressor NCoR and SMRT are key regulators of both ligand- and 8-bromo-cyclic AMP-dependent transcriptional activity of the human progesterone receptor . Mol Cell Biol. 18:1369-1378*

***Wickerham, D.L.**, Costantino J, Fisher B, Kavanah M, Wolmark N Average annual rates of invasive and noninvasive breast cancer by history of LCIS and atypical hyperplasia for participants in the BCPT.*
Proc ASCO 1999;327.

***Winer, E.P.**, Hudis C, Burstein HJ (2005) American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. J Clin Oncol 23(3): 619–629*

***Xu, J.**, Qui Y, DeMayo FJ, Tsai SY, O´Malley BW: Partial hormone resistance in mice with disruption of steroid receptor co-activator-1 (SRC-1) gene. Science 279: 19222-1925, 1998*

***Zhang, X.**, Jeyakumar M, Petukhov S, Bagchi MK, (1998),a nuclear receptor corepressor modulates transcriptional activity of antagonist-occupied steroid hormone receptor. Mol Endocrinol 12:513-524*

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Holger Czock
Adresse:	Holzstrasse 23, 80469 München
	Tel.: 0178-4576829
Geburtsdatum:	23. November 1973
Geburtsort:	Düsseldorf
Familienstand:	ledig

Schulausbildung:

1980-1984	Carl-Sonnenschein Grundschule, Düsseldorf
1984-1990	Gymnasium Hochdahl, Erkrath
1990-1991	Spotswood College, New Plymouth Neuseeland
1991-1994	Gymnasium Hochdahl, Erkrath
1994	Abitur

Berufsausbildung:

1994-1995	Zivildienst, Rettungsdienst Ausbildung Rettungssanitäter
1995-2002	Medizinstudium Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
03/1998	Physikum
03/2000	1. Staatsexamen
08/2001	2. Staatsexamen
2001-2002	Praktisches Jahr Bethesda Krankenhaus Duisburg Port Elisabeth Hospital, Südafrika
10/2002	3. Staatsexamen
04/2003-09/2004	AiP Gynäkologie und Geburtshilfe St. Willibrord Hospital Emmerich
10/2004-03/2007	Assistenzarzt, St.Willibrord, Emmerich
04/2007-01/2009	Assistenzarzt, Endoskopiezentrum Krüsmannklinik, München
10/2008	Facharztprüfung, Bayrische Landesärztekammer
02/2009- heute	Oberarzt Geburtshilfe Krüsmannklinik, München

11 Danksagung

Mein Dank gilt vor allem Prof. Dr. H.-G. Bender, der es mir ermöglicht hat, in seiner Klinik für meine Dissertation zu forschen und mir alle dazu benötigten Mittel zur Verfügung gestellt hat.

Desweiteren danke ich Prof. Dr. W. Janni, der meine Dissertation betreut und mich in allen Angelegenheiten beraten und unterstützt hat.

Besonderer Dank gebührt PD Bettina Hanstein, die mich in all den Jahren außerordentlich geduldig betreut, beraten und nicht aufgegeben hat.
Ohne Ihre Unterstützung wäre diese Dissertation nie fertig gestellt worden.

Ebenso danke ich Frau PD R. Danebrock, Pathologie Universität Düsseldorf, die sich so manchen Nachmittag mit mir vor das Mikroskop gesetzt hat, und unendlich viele Schnittpräparate beurteilt hat.

Und ohne die grenzenlose und uneingeschränkte Unterstützung meiner Eltern könnte ich nicht in der Position sein in der jetzt glücklicherweise bin. Sie waren immer für mich da und haben meine innere Ausgeglichenheit und Stärke aufgebaut und gefestigt, die ich während des Medizin-Studiums, während meiner Dissertationsarbeit und in manchen Lebenssituationen dringend gebraucht habe.

Ich danke allen Mitarbeitern der Gynäkologie und Pathologie Düsseldorf, die meine Dissertation unterstützt haben.

12 Anhang Tabellen:

12.1 Tabellen Kontingenzkoeffizient/Kappa aus 0/1 Werten

12.1.1

Tabelle 1: Mastopathien

	ER_a_Läs	PR_Läs	SMRT_Läs	SRC1_Läs	NCOR_Läs	P300_Läs
ER_a_Läs	0,000	0,081	0,185	n.b. const.	0,279	0,229
PR_Läs		0,000	0,189	n.b. const.	0,655	0,095
SMRT_Läs			0,000	n.b. const.	0,836	0,122
SRC1_Läs				0,000	n.b. const.	n.b. const.
NCOR_Läs					0,000	0,300
P300_Läs						0,000

*kein NG

12.1.2

Tabelle 2: Fibroadenome

	ER_a_Läs	ER_a_NG	PR_Läs	PR_NG	SMRT_Läs	SMRT_NG	SRC1_Läs	SRC1_NG	NCOR_Läs	NCOR_NG	P300_Läs	P300_NG
ER_a_Läs	0,000	---	0,865	---	0,504.	---	n.b. const.	---	0,080	---	0,524	---
ER_a_NG		0,000	---	0,057	---	0,132	---	n.b. const.	---	0,653	---	0,307
PR_Läs			0,000	---	0,569	---	n.b. const.	---	0,285	---	0,007	---
PR_NG			---	0,000	---	0,433	---	n.b. const.	---	0,363	---	0,161
SMRT_Läs					0,000	---	n.b. const.	---	0,160	---	0,610	---
SMRT_NG					---	0,000	---	n.b. const.	---	0,612	---	0,600
SRC1_Läs							0,000	---	n.b. const.	---	n.b. const.	---
SRC1_NG							---	0,000	---	n.b. const.	---	n.b. const.
NCOR_Läs									0,000	---	0,566	---
NCOR_NG									---	0,000	---	0,512
P300_Läs											0,000	---
P300_NG											---	0,000

12.1.3

Tabelle 3: Carcinomata in situ

	ER_a_Läs	ER_a_NG	PR_Läs	PR_NG	SMRT_Läs	SMRT_NG	SRC1_Läs	SRC1_NG	NCOR_Läs	NCOR_NG	P300_Läs	P300_NG
ER_a_Läs	0,000	---	<0,001	---	0,006	---	0,198	---	0,437	---	n.b. const.	---
ER_a_NG		0,000	---	0,567	---	0,240	---	0,942	---	0,005	---	0,751
PR_Läs			0,000	---	0,174	---	0,779	---	0,824	---	n.b. const.	---
PR_NG			---	0,000	---	0,323	---	0,731	---	0,717	---	0,965
SMRT_Läs					0,000	---	0,280	---	0,172	---	n.b. const.	---
SMRT_NG					---	0,000	---	0,527	---	0,368	---	0,512
SRC1_Läs							0,000	---	0,037	---	n.b. const.	---
SRC1_NG							---	0,000	---	0,731	---	0,461
NCOR_Läs									0,000	---	n.b. const.	---
NCOR_NG									---	0,000	---	0,380
P300_Läs											0,000	---
P300_NG											---	0,000

12.1.4

Tabelle 4: invasive Karzinome

	ER_a_Läs	ER_a_NG	PR_Läs	PR_NG	SMRT_Läs	SMRT_NG	SRC1_Läs	SRC1_NG	NCOR_Läs	NCOR_NG	P300_Läs	P300_NG
ER_a_Läs	0,000	---	<0,001	---	0,721	---	0,492	---	0,103	---	0,780	---
ER_a_NG		0,000	---	0,478	---	0,036	---	0,259	---	0,970	---	0,592
PR_Läs			0,000	---	0,425	---	0,040	---	0,172	---	>0,999	---
PR_NG			---	0,000	---	0,210	---	0,733	---	0,086	---	0,343
SMRT_Läs					0,000	---	0,449	---	0,161	---	0,759	---
SMRT_NG					---	0,000	---	0,212	---	0,324	---	0,020
SRC1_Läs							0,000	---	0,052	---	0,139	---
SRC1_NG							---	0,000	---	0,272	---	0,829
NCOR_Läs									0,000	---	0,895	---
NCOR_NG									---	0,000	---	0,694
P300_Läs											0,000	---
P300_NG											---	0,000

12.2 Tabellen (berechnet mit 0-12 Werten nach Corr.koeff nach Spearman

12.2.1

Tabelle 5: Korrelation Mastopathien

		ER a Laes	PR Laes	SMRT Laes	SRC1 Laes	NCOR Laes	p300 Laes
ER a Laes	Correlation Coefficient	1,000	,167	,174	,095	,232	,091
	Sig. (2-tailed)	.	,296	,284	,555	,144	,572
	N	41	41	40	41	41	41
PR Laes	Correlation Coefficient	,167	1,000	-,125	,156	,114	,377(*)
	Sig. (2-tailed)	,296	.	,441	,330	,478	,015
	N	41	41	40	41	41	41
SMRT Laes	Correlation Coefficient	,174	-,125	1,000	,293	,207	,058
	Sig. (2-tailed)	,284	,441	.	,066	,201	,722
	N	40	40	40	40	40	40
SRC1 Laes	Correlation Coefficient	,095	,156	,293	1,000	,199	,477(**)
	Sig. (2-tailed)	,555	,330	,066	.	,213	,002
	N	41	41	40	41	41	41
NCOR Laes	Correlation Coefficient	,232	,114	,207	,199	1,000	,226
	Sig. (2-tailed)	,144	,478	,201	,213	.	,156
	N	41	41	40	41	41	41
p300 Laes	Correlation Coefficient	,091	,377(*)	,058	,477(**)	,226	1,000
	Sig. (2-tailed)	,572	,015	,722	,002	,156	.
	N	41	41	40	41	41	41

12.2.2

Tabelle 6: Korrelation Fibroadenome

		ER a Laes	PR Laes	SMRT Laes	SRC1 Laes	NCOR Laes	p300 Laes
ER a Laes	Correlation Coefficient	1,000	,199	-,226	,020	-,025	,216
	Sig. (2-tailed)	.	,352	,277	,925	,905	,299
	N	25	24	25	25	25	25
PR Laes	Correlation Coefficient	,199	1,000	,218	,005	-,110	,186
	Sig. (2-tailed)	,352	.	,305	,983	,609	,384
	N	24	24	24	24	24	24
SMRT Laes	Correlation Coefficient	-,226	,218	1,000	-,148	,023	-,305
	Sig. (2-tailed)	,277	,305	.	,481	,913	,139
	N	25	24	25	25	25	25
SRC1 Laes	Correlation Coefficient	,020	,005	-,148	1,000	,168	,222
	Sig. (2-tailed)	,925	,983	,481	.	,422	,287
	N	25	24	25	25	25	25
NCOR Laes	Correlation Coefficient	-,025	-,110	,023	,168	1,000	,463(*)
	Sig. (2-tailed)	,905	,609	,913	,422	.	,020
	N	25	24	25	25	25	25
p300 Laes	Correlation Coefficient	,216	,186	-,305	,222	,463(*)	1,000
	Sig. (2-tailed)	,299	,384	,139	,287	,020	.
	N	25	24	25	25	25	25

12.2.3

Tabelle 7: Korrelation Carcinomata in situ

		ER a Laes	PR Laes	SMRT Laes	SRC1 Laes	NCOR Laes	p300 Laes
ER a Laes	Correlation Coefficient	1,000	,636(**)	,401(**)	-,083	-,217	-,135
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,008	,598	,162	,389
	N	44	43	42	43	43	43
PR Laes	Correlation Coefficient	,636(**)	1,000	,319(*)	,097	-,130	,132
	Sig. (2-tailed)	,000	.	,039	,539	,413	,404
	N	43	43	42	42	42	42
SMRT Laes	Correlation Coefficient	,401(**)	,319(*)	1,000	,196	,260	,150
	Sig. (2-tailed)	,008	,039	.	,214	,097	,343
	N	42	42	42	42	42	42
SRC1 Laes	Correlation Coefficient	-,083	,097	,196	1,000	,397(**)	,248
	Sig. (2-tailed)	,598	,539	,214	.	,008	,108
	N	43	42	42	43	43	43
NCOR Laes	Correlation Coefficient	-,217	-,130	,260	,397(**)	1,000	,211
	Sig. (2-tailed)	,162	,413	,097	,008	.	,174
	N	43	42	42	43	43	43
p300 Laes	Correlation Coefficient	-,135	,132	,150	,248	,211	1,000
	Sig. (2-tailed)	,389	,404	,343	,108	,174	.
	N	43	42	42	43	43	44

12.2.4

Tabelle 8: Korrelation invasive Karzinome

		ER a Laes	PR Laes	SMRT Laes	SRC1 Laes	NCOR Laes	p300 Laes
ER a Laes	Correlation Coefficient	1,000	,466(**)	,237	,147	-,160	-,156
	Sig. (2-tailed)	.	,002	,131	,353	,311	,324
	N	42	42	42	42	42	42
PR Laes	Correlation Coefficient	,466(**)	1,000	,014	,223	-,331(*)	-,085
	Sig. (2-tailed)	,002	.	,931	,155	,032	,594
	N	42	42	42	42	42	42
SMRT Laes	Correlation Coefficient	,237	,014	1,000	,428(**)	,401(**)	,261
	Sig. (2-tailed)	,131	,931	.	,005	,008	,095
	N	42	42	42	42	42	42
SRC1 Laes	Correlation Coefficient	,147	,223	,428(**)	1,000	,100	-,076
	Sig. (2-tailed)	,353	,155	,005	.	,527	,630
	N	42	42	42	42	42	42
NCOR Laes	Correlation Coefficient	-,160	-,331(*)	,401(**)	,100	1,000	,352(*)
	Sig. (2-tailed)	,311	,032	,008	,527	.	,022
	N	42	42	42	42	42	42
p300 Laes	Correlation Coefficient	-,156	-,085	,261	-,076	,352(*)	1,000
	Sig. (2-tailed)	,324	,594	,095	,630	,022	.
	N	42	42	42	42	42	43

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

12.2.5

Tabelle 9: Korrelation Normalgewebe Fibroadenome

		ER a Laes	PR Laes	SMRT Laes	SRC1 Laes	NCOR Laes	p300 Laes
ER a NG	Correlation Coefficient	1,000	,535(**)	-,189	-,083	-,070	,365
	Sig. (2-tailed)	.	,008	,376	,721	,747	,079
	N	24	23	24	21	24	24
PR NG	Correlation Coefficient	,535(**)	1,000	-,002	,135	,097	,576(**)
	Sig. (2-tailed)	,008	.	,993	,570	,661	,004
	N	23	23	23	20	23	23
SMRT NG	Correlation Coefficient	-,189	-,002	1,000	-,021	-,313	-,200
	Sig. (2-tailed)	,376	,993	.	,929	,136	,348
	N	24	23	24	21	24	24
SRC1 NG	Correlation Coefficient	-,083	,135	-,021	1,000	,218	,153
	Sig. (2-tailed)	,721	,570	,929	.	,343	,507
	N	21	20	21	21	21	21
NCOR NG	Correlation Coefficient	-,070	,097	-,313	,218	1,000	,025
	Sig. (2-tailed)	,747	,661	,136	,343	.	,908
	N	24	23	24	21	24	24
p300 NG	Correlation Coefficient	,365	,576(**)	-,200	,153	,025	1,000
	Sig. (2-tailed)	,079	,004	,348	,507	,908	.
	N	24	23	24	21	24	25

12.2.6

Tabelle 10 : Korrelation Normalgewebe der Carcinomata in situ

		ER a Laes	PR Laes	SMRT Laes	SRC1 Laes	NCOR Laes	p300 Laes
ER a NG	Correlation Coefficient	1,000	-,023	,400(*)	,145	,352(*)	,013
	Sig. (2-tailed)	.	,889	,011	,372	,028	,939
	N	42	40	40	40	39	40
PR NG	Correlation Coefficient	-,023	1,000	,088	-,087	-,027	,060
	Sig. (2-tailed)	,889	.	,594	,598	,873	,720
	N	40	40	39	39	38	38
SMRT NG	Correlation Coefficient	,400(*)	,088	1,000	-,211	-,094	,148
	Sig. (2-tailed)	,011	,594	.	,190	,569	,370
	N	40	39	40	40	39	39
SRC1 NG	Correlation Coefficient	,145	-,087	-,211	1,000	,246	,296
	Sig. (2-tailed)	,372	,598	,190	.	,131	,067
	N	40	39	40	40	39	39
NCOR NG	Correlation Coefficient	,352(*)	-,027	-,094	,246	1,000	,163
	Sig. (2-tailed)	,028	,873	,569	,131	.	,321
	N	39	38	39	39	40	39
p300 NG	Correlation Coefficient	,013	,060	,148	,296	,163	1,000
	Sig. (2-tailed)	,939	,720	,370	,067	,321	.
	N	40	38	39	39	39	43

12.2.7

Tabelle 11: Korrelation Normalgewebe der Karzinome

		ER a Laes	PR Laes	SMRT Laes	SRC1 Laes	NCOR Laes	p300 Laes
ER a NG	Correlation Coefficient	1,000	-,004	,584(**)	-,119	,173	-,092
	Sig. (2-tailed)	.	,982	,000	,484	,306	,587
	N	38	37	35	37	37	37
PR NG	Correlation Coefficient	-,004	1,000	-,092	-,344(*)	,145	,001
	Sig. (2-tailed)	,982	.	,606	,040	,400	,997
	N	37	37	34	36	36	36
SMRT NG	Correlation Coefficient	,584(**)	-,092	1,000	,108	-,038	-,019
	Sig. (2-tailed)	,000	,606	.	,536	,828	,915
	N	35	34	35	35	35	34
SRC1 NG	Correlation Coefficient	-,119	-,344(*)	,108	1,000	,044	,144
	Sig. (2-tailed)	,484	,040	,536	.	,796	,403
	N	37	36	35	37	37	36
NCOR NG	Correlation Coefficient	,173	,145	-,038	,044	1,000	,130
	Sig. (2-tailed)	,306	,400	,828	,796	.	,443
	N	37	36	35	37	38	37
p300 NG	Correlation Coefficient	-,092	,001	-,019	,144	,130	1,000
	Sig. (2-tailed)	,587	,997	,915	,403	,443	.
	N	37	36	34	36	37	39

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

12.3 Tabellen Anfärbung und Bewertung der Gewebe

12.3.1

Tabelle 12: ERα-Rezeptor und PR-Rezeptor Mastopathien und Fibroadenome

	ER a			ER a			PR			PR		
Mastopathie	Läsion			NG			Läsion			NG		
1	9	1	2				6	1	1			
2	6	1	1				4	1	1			
3	2	0	0				12	1	3			
4	12	1	3				12	1	3			
5	6	1	1				0	0	0			
6	0	0	0				0	0	0			
7	9	1	2				6	1	1			
8	2	0	0				6	1	1			
9	4	1	1				6	1	1			
10	6	1	1				6	1	1			
11	2	0	0				2	0	0			
12	3	0	0				0	0	0			
13	6	1	1				9	1	2			
14	9	1	2				9	1	2			
15	2	0	0				2	0	0			
16	1	0	0				0	0	0			
17	2	0	0				9	1	2			
18	2	0	0				6	1	1			
19	6	1	1				3	0	0			
20	12	1	3				1	0	0			
21	6	1	1				4	1	1			
22	6	1	1				6	1	1			
23	6	1	1				9	1	2			
24	9	1	2				9	1	2			
25	6	1	1				2	0	0			
26	6	1	1				9	1	2			
27	4	1	1				8	1	2			
28	6	1	1				6	1	1			
29	3	0	0				6	1	1			
30	0	0	0				2	0	0			
31	9	1	2				4	1	1			
32	8	1	2				12	1	3			
33	2	0	0				9	1	2			
34	2	0	0				9	1	2			
35	3	0	0				6	1	1			
36	3	0	0				2	0	0			
37	4	1	1				6	1	1			
38	6	1	1				9	1	2			
39	9	1	2				6	1	1			
40	2	0	0				9	1	2			
41	2	0	0				9	1	2			
Fibroadenom	Läsion			NG			Läsion			NG		
1	9	1	2	2	0	0	6	1	1	0	0	0
2	12	1	3	12	1	3	6	1	1	6	1	1
3	3	0	0	2	0	0	12	1	3	3	0	0
4	12	1	3	6	1	1	9	1	2	12	1	3
5	12	1	3	4	1	1	9	1	2	6	1	1
6	9	1	2	6	1	1	12	1	3	9	1	2
7	12	1	3	6	1	1	2	0	0	2	0	0
8	9	1	2	1	0	0	fehlt					
9	2	0	0	1	0	0	9	1	2	6	1	1
10	0	0	0	1	0	0	4	1	1	2	0	0
11	12	1	3	6	1	1	9	1	2	6	1	1
12	9	1	2	6	1	1	6	1	1	3	0	0
13	6	1	1	6	1	1	12	1	3	6	1	1
14	9	1	2	4	1	1	12	1	3	9	1	2
15	12	1	3	9	1	2	12	1	3	12	1	3
16	8	1	2	6	1	1	12	1	3	9	1	2
17	2	0	0	1	0	0	6	1	1	6	1	1
18	6	1	1	6	1	1	12	1	3	12	1	3
19	6	1	1	2	0	0	6	1	1	6	1	1
20	6	1	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0
21	3	0	0	1	0	0	2	0	0	2	0	0
22	6	1	1	1	0	0	9	1	2	3	0	0
23	4	1	1	k.NG			4	1	1	k.NG		
24	3	0	0	2	0	0	6	1	1	6	1	1
25	3	0	0	1	0	0	9	1	2	6	1	1

12.3.2

Tabelle 13: ERα-Rezeptor und PR-Rezeptor Carcinomata in situ

	ER a			ER a			PR			PR		
Ca in situ	Läsion			NG			Läsion			NG		
1	12	1	3	2	0	0	6	1	1	9	1	2
2	12	1	3	6	1	1	4	1	1	0	0	0
3	12	1	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	12	1	3	9	1	2	9	1	2	6	1	1
5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	6	1	1
6	0	0	0	9	1	2	0	0	0	2	0	0
7	0	0	0	4	1	1	0	0	0	6	1	1
8	0	0	0	1	0	0	0	0	0	6	1	1
9	0	0	0	9	1	2	0	0	0	3	0	0
10	2	0	0	0	0	0	9	1	2	k.NG		
11	0	0	0	9	1	2	0	0	0	9	1	2
12	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
13	12	1	3	6	1	1	12	1	3	6	1	1
14	8	1	2	3	0	0	6	1	1	6	1	1
15	0	0	0	3	0	0	0	0	0	12	1	3
16	0	0	0	4	1	1	0	0	0	12	1	3
17	0	0	0	6	1	1	0	0	0	6	1	1
18	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	12	1	3	6	1	1	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	3	0	0	0	0	0	6	1	1
21	0	0	0	12	1	3	0	0	0	4	1	1
22	6	1	1	4	1	1	0	0	0	2	0	0
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1	1
24	12	1	3	6	1	1	12	1	3	6	1	1
25	12	1	3	k. NG			3	0	0	k. NG		
26	0	0	0	4	1	1	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	8	1	2	1	0	0	8	1	2	6	1	1
29	8	1	2	0	0	0	k. Cis			0	0	0
30	12	1	3	4	1	1	6	1	1	4	1	1
31	8	1	2	0	0	0	12	1	3	6	1	1
32	8	1	2	1	0	0	9	1	2	6	1	1
33	12	1	3	0	0	0	0	0	0	2	0	0
34	12	1	3	6	1	1	0	0	0	2	0	0
35	6	1	1	0	0	0	0	0	0	4	1	1
36	3	0	0	4	1	1	0	0	0	k.NG		
37	8	1	2	1	0	0	12	1	3	3	0	0
38	0	0	0	4	1	1	0	0	0	4	1	1
39	12	1	3	0	0	0	12	1	3	6	1	1
40	6	1	1	1	0	0	4	1	1	9	1	2
41	8	1	2	4	1	1	4	1	1	9	1	2
42	9	1	2	9	1	2	4	1	1	2	0	0
43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	1	2
44	12	1	3	k.NG			8	1	2	k.NG		

12.3.3

Tabelle 14: ERα-Rezeptor und PR-Rezeptor invasive Karzinome

	ER			ER			PR			PR		
invasive Karzinome	Läsion			NG			Läsion			NG		
1	8	1	2	1	0	0	6	1	1	6	1	1
2	8	1	2	0	0	0	12	1	3	0	0	0
3	0	0	0	4	1	1	0	0	0	4	1	1
4	4	1	1	0	0	0	9	1	2	6	1	1
5	2	0	0	1	0	0	12	1	3	6	1	1
6	6	1	1	0	0	0	9	1	2	2	0	0
7	12	1	3	6	1	1	0	0	0	2	0	0
8	9	1	2	0	0	0	6	1	1	4	1	1
9	0	0	0	4	1	1	0	0	0	k.NG		
10	6	1	1	1	0	0	12	1	3	3	0	0
11	0	0	0	4	1	1	0	0	0	4	1	1
12	12	1	3	0	0	0	12	1	3	6	1	1
13	8	1	2	1	0	0	6	1	1	9	1	2
14	8	1	2	4	1	1	8	1	2	9	1	2
15	9	1	2	9	1	2	2	0	0	2	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	1	2
17	12	1	3	k.NG			8	1	2	k.NG		
18	8	1	2	4	1	1	4	1	1	0	0	0
19	12	1	3	2	0	0	8	1	2	3	0	0
20	12	1	3	4	1	1	2	0	0	0	0	0
21	12	1	3	9	1	2	8	1	2	9	1	2
22	6	1	1	4	1	1	12	1	3	6	1	1
23	3	0	0	6	1	1	0	0	0	9	1	2
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	1	3
25	12	1	3	9	1	2	6	1	1	6	1	1
26	4	1	1	0	0	0	12	1	3	6	1	1
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1
28	12	1	3	k.NG			9	1	2	k.NG		
29	0	0	0	4	1	1	0	0	0	8	1	2
30	12	1	3	9	1	2	12	1	3	4	1	1
31	0	0	0	k.NG			0	0	0	k.NG		
32	0	0	0	6	1	1	1	0	0	4	1	1
33	12	1	3	2	0	0	4	1	1	0	0	0
34	8	1	2	4	1	1	12	1	3	9	1	2
35	12	1	3	6	1	1	4	1	1	2	0	0
36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	12	1	3	6	1	1	12	1	3	2	0	0
38	12	1	3	6	1	1	6	1	1	6	1	1
39	6	1	1	k.NG			6	1	1	k.NG		
40	12	1	3	2	0	0	12	1	3	0	0	0
41	8	1	2	6	1	1	4	1	1	6	1	1
42	12	1	3	9	1	2	6	1	1	4	1	1

12.3.4

Tabelle 15: SMRT und SRC1 in Mastopathie und Fibroadenom

	SMRT			SMRT			SRC1			SRC1		
Mastopathie	Läsion			NG			Läsion			NG		
1	8	1	2				12	1	3			
2	0	0	0				8	1	2			
3	2	0	0				12	1	3			
4	2	0	0				12	1	3			
5	4	1	1				8	1	2			
6	0	0	0				12	1	3			
7	4	1	1				12	1	3			
8	6	1	1				12	1	3			
9	8	1	2				12	1	3			
10	6	1	1				12	1	3			
11	2	0	0				8	1	2			
12	3	0	0				8	1	2			
13	12	1	3				12	1	3			
14	6	1	1				8	1	2			
15	4	1	1				12	1	3			
16	12	1	3				12	1	3			
17	4	1	1				8	1	2			
18	6	1	1				12	1	3			
19	2	0	0				12	1	3			
20	12	1	3				12	1	3			
21	8	1	2				12	1	3			
22	8	1	2				12	1	3			
23	2	0	0				9	1	2			
24	4	1	1				12	1	3			
25	8	1	2				12	1	3			
26	4	1	1				12	1	3			
27	4	1	1				9	1	2			
28	xxx	xxx					12	1	3			
29	6	1	1				12	1	3			
30	8	1	2				9	1	2			
31	9	1	2				12	1	3			
32	2	0	0				12	1	3			
33	4	1	1				12	1	3			
34	2	0	0				8	1	2			
35	0	0	0				12	1	3			
36	0	0	0				8	1	2			
37	4	1	1				8	1	2			
38	4	1	1				12	1	3			
39	9	1	2				8	1	2			
40	4	1	1				12	1	3			
41	9	1	2				12	1	3			
Fibroadenom	Läsion			NG			Läsion			NG		
1	6	1	1	4	1	1	12	1	3	8	1	2
2	4	1	1	2	0	0	12	1	3	12	1	3
3	12	1	3	12	1	3	12	1	3	8	1	2
4	2	0	0	0	0	0	12	1	3	k. NG		
5	2	0	0	2	0	0	9	1	2	8	1	2
6	4	1	1	6	1	1	12	1	3	8	1	2
7	0	0	0	0	0	0	12	1	3	12	1	3
8	12	1	3	12	1	3	12	1	3	12	1	3
9	4	1	1	4	1	1	12	1	3	12	1	3
10	4	1	1	4	1	1	12	1	3	k. NG		
11	4	1	1	4	1	1	12	1	3	12	1	3
12	4	1	1	4	1	1	12	1	3	12	1	3
13	12	1	3	8	1	2	8	1	2	k.NG		
14	4	1	1	4	1	1	12	1	3	12	1	3
15	6	1	1	8	1	2	12	1	3	12	1	3
16	8	1	2	8	1	2	12	1	3	12	1	3
17	2	0	1	4	1	1	12	1	3	12	1	3
18	9	1	2	6	1	1	12	1	3	12	1	3
19	12	1	3	9	1	2	12	1	3	12	1	3
20	12	1	3	12	1	3	12	1	3	12	1	3
21	9	1	2	6	1	1	8	1	2	12	1	3
22	4	1	1	4	1	1	12	1	3	12	1	3
23	4	1	1	k.NG			12	1	3	k. NG		
24	2	0	0	3	0	0	12	1	3	12	1	3
25	8	1	2	4	1	1	12	1	3	12	1	3

12.3.5

Tabelle 16: SMRT und SRC1
Carcinomata in situ

	SMRT			SMRT			SRC1			SRC1		
Ca in situ	Läsion			NG			Läsion			NG		
1	12	1	3	4	1	1	12	1	3	12	1	3
2	12	1	3	6	1	1	12	1	3	12	1	3
3	4	1	1	4	1	1	8	1	2	8	1	2
4	8	1	2	9	1	2	12	1	3	8	1	2
5	0	0	0	4	1	1	12	1	3	6	1	1
6	0	0	0	3	0	0	9	1	2	8	1	2
7	0	0	0	4	1	1	12	1	3	12	1	3
8	0	0	0	2	0	0	6	1	1	9	1	2
9	12	1	3	4	1	1	12	1	3	12	1	3
10	2	0	0	k.NG			12	1	3	k. NG		
11	12	1	3	4	1	1	12	1	3	12	1	3
12	0	0	0	2	0	0	12	1	3	12	1	3
13	12	1	3	4	1	1	12	1	3	8	1	2
14	8	1	2	4	1	1	3	0	0	12	1	3
15	0	0	0	4	1	1	12	1	3	12	1	3
16	4	1	1	1	0	0	12	1	3	12	1	3
17	0	0	0	8	1	2	12	1	3	12	1	3
18	6	1	1	1	0	0	12	1	3	12	1	3
19	4	1	1	4	1	1	8	1	2	8	1	2
20	0	0	0	2	0	0	12	1	3	12	1	3
21												
22	6	1	1	3	0	0	8	1	2	12	1	3
23	0	0	0	0	0	0	8	1	2	12	1	3
24	2	0	0	4	1	1	12	1	3	12	1	3
25	12	1	3	k.NG			12	1	3	k. NG		
26	0	0	0	3	0	0	6	1	1	12	1	3
27	9	1	2	2	0	0	12	1	3	12	1	3
28	6	1	1	2	0	0	12	1	3	8	1	2
29	k. Cis			4	1	1	12	1	3	12	1	3
30	6	1	1	4	1	1	8	1	2	8	1	2
31	0	0	0	4	1	1	8	1	2	4	1	1
32	12	1	3	4	1	1	12	1	3	12	1	3
33	0	0	0	4	1	1	12	1	3	8	1	2
34	6	1	1	12	1	3	2	0	0	3	0	0
35	9	1	2	4	1	1	12	1	3	6	1	1
36	8	1	2	9	1	3	12	1	3	12	1	3
37	8	1	2	4	1	1	12	1	3	12	1	3
38	4	1	1	4	1	1	8	1	2	8	1	2
39	9	1	2	6	1	1	6	1	1	8	1	2
40	0	0	0	8	1	2	12	1	3	8	1	2
41	4	1	1	9	1	2	12	1	3	8	1	2
42	8	1	2	8	1	2	12	1	3	12	1	3
43	8	1	2	2	0	0	12	1	3	3	0	0
44	4	1	1	k.NG			12	1	3	k. NG		

12.3.6

Tabelle 17: SMRT und SRC1
invasive Karzinome

	SMRT			SMRT			SRC1			SRC1		
invasive Karzinome	Läsion			NG			Läsion			NG		
1	8	1	2	2	0	0	12	1	3	8	1	2
2	12	1	3	4	1	1	12	1	3	12	1	3
3	12	1	3	4	1	1	12	1	3	8	1	2
4	0	0	0	4	1	1	8	1	2	4	1	1
5	12	0	3	4	1	1	12	1	3	12	1	3
6	0	0	0	4	1	1	12	1	3	8	1	2
7	12	1	3	12	1	3	3	0	0	3	0	0
8	8	1	2	4	1	1	12	1	3	6	1	1
9	12	1	3	9	1	3	12	1	3	12	1	3
10	8	1	2	4	1	1	12	1	3	12	1	3
11	4	1	1	4	1	1	8	1	2	8	1	2
12	9	1	2	6	1	1	12	1	3	8	1	2
13	0	0	0	8	1	2	12	1	3	8	1	2
14	4	1	1	9	1	2	12	1	3	8	1	2
15	12	1	3	8	1	2	12	1	3	12	1	3
16	12	1	3	2	0	0	12	1	3	3	0	0
17	8	1	2	k.NG			12	1	3	k. NG		
18	0	0	0	4	1	1	9	1	2	12	1	3
19	9	1	2	4	1	1	12	1	3	8	1	2
20	12	1	3	12	1	3	9	1	2	12	1	3
21	12	1	3	8	1	2	12	1	3	6	1	1
22	8	1	2	8	1	2	9	1	2	9	1	2
23	12	1	3	12	1	3	12	1	3	12	1	3
24	3	0	0	2	0	0	4	1	1	9	1	2
25	12	1	3	8	1	2	12	1	3	3	0	0
26	9	1	2	k.NG			12	1	3	8	1	2
27	3	0	0	8	1	2	6	1	1	12	1	3
28	12	1	3	k.NG			12	1	3	k.NG		
29	4	1	1	8	1	2	8	1	2	3	0	0
30	12	1	3	12	1	3	12	1	3	12	1	3
31	8	1	2	k.NG			12	1	3	k.NG		
32	4	1	1	8	1	2	12	0	3	12	1	3
33	8	1	2	4	1	1	12	1	3	12	1	3
34	8	1	2	4	1	1	8	1	2	4	1	1
35	12	1	3	12	1	3	12	1	3	8	1	2
36	8	1	2	8	1	2	12	1	3	9	1	2
37	4	1	1	k.NG			9	1	2	0	0	0
38	3	0	0	4	1	1	12	1	3	8	1	2
39	2	0	0	k.NG			9	1	2	k.NG		
40	8	1	2	k.NG			12	1	3	k.NG		
41	4	1	1	8	1	2	8	1	2	4	1	1
42	6	1	1	8	1	2	8	1	2	4	1	1

12.3.7

Tabelle 18: NCoR und p300
Mastopathie und Fibroadenome

	NCOR			NCOR			p300			p300		
Mastopathie	Läsion			NG			Läsion			NG		
1	8	1	2				8	1	2			
2	3	0	0				12	1	3			
3	8	1	2				12	1	3			
4	8	1	2				12	1	3			
5	4	1	1				4	1	1			
6	0	0	0				0	0	0			
7	4	1	1				8	1	2			
8	0	0	0				8	1	2			
9	8	1	2				12	1	3			
10	8	1	2				8	1	2			
11	4	1	1				4	1	1			
12	0	0	0				8	1	2			
13	6	1	1				12	1	3			
14	1	0	0				8	1	2			
15	2	0	0				12	1	3			
16	6	1	1				12	1	3			
17	0	0	0				4	1	1			
18	1	0	0				12	1	3			
19	4	1	1				12	1	3			
20	3	0	0				8	1	2			
21	8	1	2				8	1	2			
22	8	1	2				12	1	3			
23	8	1	2				8	1	2			
24	2	0	0				8	1	2			
25	6	1	1				8	1	2			
26	2	0	0				12	1	3			
27	3	0	0				8	1	2			
28	3	0	0				12	1	3			
29	6	1	1				8	1	2			
30	2	0	0				4	1	1			
31	6	1	1				12	1	3			
32	2	0	0				12	1	3			
33	2	0	0				12	1	3			
34	8	1	2				12	1	3			
35	2	0	0				12	1	3			
36	2	0	0				4	1	1			
37	6	1	1				8	1	2			
38	2	0	0				12	1	3			
39	2	0	0				8	1	2			
40	4	1	1				8	1	2			
41	4	1	1				12	1	3			
Fibroadenom	Läsion			NG			Läsion			NG		
1	2	0	0	0	0	0	8	1	2	8	1	2
2	6	1	1	9	1	2	8	1	2	12	1	3
3	8	1	2	2	0	0	8	1	2	4	1	1
4	8	1	2	4	1	1	12	1	3	12	1	3
5	8	1	2	8	1	2	12	1	3	8	1	2
6	2	0	0	4	1	1	12	1	3	12	1	3
7	8	1	2	0	0	0	12	1	3	12	1	3
8	8	1	2	2	0	0	12	1	3	12	1	3
9	4	1	1	4	1	1	8	1	2	8	1	2
10	8	1	2	4	1	1	12	1	3	8	1	2
11	0	0	0	4	1	1	8	1	2	8	1	2
12	6	1	1	6	1	1	12	1	3	4	1	1
13	1	0	0	0	0	0	4	1	1	4	1	1
14	0	0	0	2	0	0	12	1	3	12	1	3
15	12	1	3	4	1	1	12	1	3	12	1	3
16	3	0	0	2	0	0	8	1	2	8	1	2
17	4	1	1	4	1	1	12	1	3	8	1	2
18	8	1	2	8	1	2	12	1	3	12	1	3
19	8	1	2	4	1	1	12	1	3	12	1	3
20	4	1	1	4	1	1	0	0	0	0	0	0
21	4	1	1	8	1	2	8	1	2	8	1	2
22	8	1	2	8	1	2	12	1	3	8	1	2
23	8	1	2	k. NG			4	1	1	4	1	1
24	4	1	1	8	1	2	8	1	2	8	1	2
25	12	1	3	8	1	2	12	1	3	8	1	2

12.3.8

Tabelle 19: NCoR und p300
Carcinomata in situ

	NCoR			NCoR			p300			p300		
Ca in situ	Läsion			NG			Läsion			NG		
1	8	1	2	8	1	2	8	1	2	2	0	0
2	12	1	3	4	1	1	12	1	3	2	0	0
3	0	0	0	0	0	0	4	1	1	2	0	0
4	3	0	1	4	1	1	4	1	1	2	0	0
5	8	1	2	0	0	0	4	1	1	2	0	0
6	0	0	0	4	1	1	12	1	3	0	0	0
7	0	0	0	1	0	0	12	1	3	8	1	2
8	2	0	0	3	0	0	4	1	1	4	1	1
9	4	1	1	8	1	2	12	1	3	4	1	1
10	4	1	1	k. NG			4	1	1	4	1	1
11	12	1	3	4	1	1	8	1	2	8	1	2
12	8	1	2	8	1	2	8	1	2	8	1	2
13	4	1	1	4	1	1	12	1	3	8	1	2
14	0	0	0	3	0	0	12	1	3	8	1	2
15	4	1	1	0	0	0	8	1	2	4	1	1
16	12	1	3	8	1	2	12	1	3	2	0	0
17	12	1	3	8	1	2	12	1	3	12	1	3
18	6	1	1	4	1	1	8	1	2	4	1	1
19	4	1	1	4	1	1	4	1	1	4	1	1
20	0	0	0	0	0	0	12	1	3	8	1	2
21												
22	6	1	1	4	1	1	4	1	1	4	1	1
23	2	0	0	0	0	0	4	1	1	4	1	1
24	4	1	1	4	1	1	12	1	3	8	1	2
25	4	1	1	k. NG			4	1	1	1	0	0
26	8	1	2	4	1	1	8	1	2	k.NG		
27	4	1	1	k. NG			12	1	3	4	1	1
28	12	1	3	4	1	1	12	1	3	2	0	0
29	4	1	1	2	0	0	12	1	3	12	1	3
30	4	1	1	8	1	2	12	1	3	8	1	2
31	0	0	0	0	0	0	8	1	2	4	1	1
32	8	1	2	8	1	2	8	1	2	8	1	2
33	0	0	0	0	0	0	4	1	1	4	1	1
34	0	0	0	0	0	0	8	1	2	4	1	1
35	8	1	2	4	1	1	8	1	2	4	1	1
36	8	1	2	4	1	1	12	1	3	8	1	2
37	2	0	0	0	0	0	12	1	3	4	1	1
38	8	1	2	8	1	2	12	1	3	8	1	2
39	0	0	0	0	0	0	8	1	2	4	1	1
40	4	1	1	4	1	1	12	1	3	8	1	2
41	0	0	0	0	0	0	4	1	1	4	1	1
42	4	1	1	4	1	1	12	1	3	4	1	1
43	8	1	2	4	1	1	12	1	3	4	1	1
44	8	1	2	4	1	1	12	1	3	4	1	1

12.3.9

Tabelle 20: NCoR und p300
invasive Karzinome

	NCoR			NCoR			p300			p300		
invasive Karzinome	Läsion			NG			Läsion			NG		
1	4	1	1	4	1	1	2	0	0	2	0	0
2	4	1	1	2	0	0	12	1	3	12	1	3
3	4	1	1	8	1	2	12	1	3	8	1	2
4	0	0	0	0	0	0	8	1	2	4	1	1
5	12	1	3	8	1	2	12	1	3	8	1	2
6	0	0	0	0	0	0	4	1	1	4	1	1
7	0	0	0	0	0	0	4	1	1	4	1	1
8	4	1	1	4	1	1	8	1	2	4	1	1
9	8	1	2	4	1	1	12	1	3	8	1	2
10	2	0	0	0	0	0	4	1	1	4	1	1
11	8	1	2	8	1	2	12	1	3	8	1	2
12	0	0	0	0	0	0	4	1	1	4	1	1
13	4	1	1	4	1	1	12	1	3	8	1	2
14	0	0	0	0	0	0	4	1	1	4	1	1
15	8	1	2	4	1	1	12	1	3	4	1	1
16	8	1	2	4	1	1	12	1	3	4	1	1
17	8	1	2	4	1	1	8	1	2	4	1	1
18	0	0	0	1	0	0	4	1	1	4	1	1
19	2	0	0	2	0	0	12	0	3	4	1	1
20	8	1	2	2	0	0	9	1	2	0	0	0
21	8	1	2	2	0	0	8	1	2	8	1	2
22	2	0	0	4	1	1	12	1	3	6	1	1
23	12	1	3	8	1	2	9	1	2	6	1	1
24	4	1	1	0	0	0	12	1	3	3	0	0
25	6	1	1	4	1	1	12	1	3	4	1	1
26	2	0	0	2	0	0	9	1	2	8	1	2
27	3	0	0	0	0	0	12	1	3	12	1	3
28	4	1	1	k.NG			12	1	3	k.NG		
29	6	1	1	6	1	1	3	0	0	0	0	0
30	4	1	1	2	0	0	3	0	0	0	0	0
31	6	1	1	k.NG			12	1	3	k.NG		
32	2	0	0	2	0	0	2	0	0	4	1	1
33	8	1	2	4	1	1	8	1	2	8	1	2
34	12	1	3	1	0	0	12	1	3	12	1	3
35	4	1	1	0	0	0	8	1	2	8	1	2
36	8	1	2	1	0	0	6	1	1	k.NG		
37	3	0	0	2	0	0	12	1	3	4	1	1
38	3	0	0	0	0	0	6	1	1	4	1	1
39	6	1	1	k.NG			0	0	0	k.NG		
40	1	0	0	k.NG			8	1	2	4	1	1
41	4	1	1	2	0	0	12	1	3	3	0	0
42	4	1	1	2	0	0	8	1	2	8	1	2

12.4 Tabelle Her2/neu

Tabelle 21: Expression des Her2/neu Status im Mammakarzinom

		ER a		PR		SMRT		SRC1		NCOR		p300	
		Ca		Ca		Ca		Ca		Ca		Ca	
1	score 0	8	1	6	1	8	1	12	1	4	1	2	0
2	score 1	8	1	12	1	12	1	12	1	4	1	12	1
3	score 3	0	0	0	0	12	1	12	1	4	1	12	1
4	score 2	4	1	9	1	0	0	8	1	0	0	8	1
5	score 1	2	0	12	1	12	0	12	1	12	1	12	1
6	score 1	6	1	9	1	0	0	12	1	0	0	4	1
7	score 3	12	1	0	0	12	1	3	0	0	0	4	1
8	score 1	9	1	6	1	8	1	12	1	4	1	8	1
9	score 3	0	0	0	0	12	1	12	1	8	1	12	1
10	score 0	6	1	12	1	8	1	12	1	2	0	4	1
11	score 0	0	0	0	0	4	1	8	1	8	1	12	1
12	score 2	12	1	12	1	9	1	12	1	0	0	4	1
13	score 0	8	1	6	1	0	0	12	1	4	1	12	1
14	score 1	8	1	8	1	4	1	12	1	0	0	4	1
15	score 1	9	1	2	0	12	1	12	1	8	1	12	1
16	score 3	0	0	0	0	12	1	12	1	8	1	12	1
17	score 0	12	1	8	1	8	1	12	1	8	1	8	1
18	score 1											4	1
19	score 0	8	1	4	1	0	0	9	1	0	0	4	1
20	score 0	12	1	8	1	9	1	12	1	2	0	12	0
21	score 1	12	1	2	0	12	1	9	1	8	1	9	1
22	score 1	12	1	8	1	12	1	12	1	8	1	8	1
23	score 1	6	1	12	1	8	1	9	1	2	0	12	1
24	score 0	3	0	0	0	12	1	12	1	12	1	9	1
25	score 1	0	0	0	0	3	0	4	1	4	1	12	1
26	score 0	12	1	6	1	12	1	12	1	6	1	12	1
27	score 0	4	1	12	1	9	1	12	1	2	0	9	1
28	score 3	0	0	0	0	3	0	6	1	3	0	12	1
29	score 2	12	1	9	1	12	1	12	1	4	1	12	1
30	score 0	0	0	0	0	4	1	8	1	6	1	3	0
31	score 0	12	1	12	1	12	1	12	1	4	1	3	0
32	score 3	0	0	0	0	8	1	12	1	6	1	12	1
33	score 3	0	0	1	0	4	1	12	1	2	0	2	0
34	score 0	12	1	4	1	8	1	12	1	8	1	8	1
35	score 0	8	1	12	1	8	1	8	1	12	1	12	1
36	score 0	12	1	4	1	12	1	12	1	4	1	8	1
37	score 3	0	0	0	0	8	1	12	1	8	1	6	1
38	score 0	12	1	12	1	4	1	9	1	3	0	12	1
39	score 0	12	1	6	1	3	0	12	1	3	0	6	1
40	score 0	6	1	6	1	2	0	9	1	6	1	0	0
41	score 0	12	1	12	1	8	1	12	1	1	0	8	1
42	score 1	8	1	4	1	4	1	8	1	4	1	12	1
43	score 1	12	1	6	1	6	1	8	1	4	1	8	1

Eidesstattliche Erklärung zur eingereichten Dissertation

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und nur unter Verwendung der genannten Hilfen und Hilfsmittel verfasst habe.

_____

Holger Czock

Abstract

Immunhistochemische Untersuchung von Hormonrezeptoren und deren Koaktivatoren sowie Korepressoren in verschiedenen Mammaläsionen

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau. Es ist schon seit Jahren bekannt, dass die Steroidhormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron einen entscheidenen Einfluß auf das Tumorwachstum haben. Medikamente, die ihren Ansatz auf dieser Hormonebene haben, wie zum Beispiel das Antiöstrogen Tamoxifen® oder Aromatasehemmer wie Arimidex® oder Aromasin® , sind schon fest in die Therapieschemata des Mammakarzinoms integriert. Die „targeted therapy“ ist ein neuer Ansatz in der Behandlung von Krebserkrankungen und Dank neuer Erkenntnisse der Molekularbiologie und Biomedizin können in der gezielten Krebstherapie bestimmte Merkmale und Eigenschaften maligner Tumorzellen für die Entwicklung neuer, spezifischer Arzneistoffe genutzt werden. In diesem Zusammenhang stellt die Analyse molekularer Signaturen von Tumoren einen wichtigen Ausgangspunkt für die Erstellung neuer Therapiekonzepte

In der vorliegenden Studie haben wir daher in benignen (Mastopathien und Fibroadenomen) und malignen Mammaläsionen (Carcinomata in situ und Mammakarzinom) die Expression der Steroidhormonrezeptoren aber auch deren Koaktivatoren und Korepressoren untersucht. In allen untersuchten Läsionsgeweben werden die Koaktivatoren SRC1 und p300 deutlich häufiger exprimiert, als die Korepressoren SMRT und NCoR. Auch in den dazugehörigen Normalgeweben werden die Kofaktoren der Steroidhormonrezeptoren exprimiert, jedoch quantitativ geringer. Desweiteren konnte unsere Studie ein Gleichgewicht der Koaktivatoren zu den Korepressoren in den benignen Mammaläsionen detektieren.

Bei den malignen Läsionen zeigte sich eine gleichmäßige Expression der Östrogen-und Progesteronrezeptoren. Eine signifikante Korrelation der Korepressoren, besonders des SMRT, zu den Hormonrezeptoren im Carcinomata in situ Gewebe könnte das langsam invasive Wachstum der CIS erklären, während die komplexe Interaktion der Kofaktoren untereinander in den Mammakarzinomzellen je nach Ausprägung und Hormonstatus zu einer gesteigerten Gen-Transkrition und somit möglicherweise zu einer erhöhten Karzinogenese führt.

Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse auf eine differenzierte Regulation der Expression von Koaktivatoren und Korepressoren in der Karzinogenese hin.