Amplifikation und Expression des HER-2 Onkogens in Karzinomvorstadien und Karzinomen des Endometriums

K.F.		Czerwenka ^a
F.		Heuss ^a
R.		Zeillinger ^a
J.W.		Hosmann ^a
T.		Wagner ^a
M.		Manavi ^a
D.		Jelincic ^b
Y.		Lu ^a
E.		Kubista ^a

^aI. Univers.-Frauenklinik, Wien (Vorst.: Univ.-Prof. Dr. P. Husslein) ^bII. Univers.-Frauenklinik, Wien (Vorst.: Prof. Dr. H. Janisch)

Dr. K. F. Czerwenka, I. Univers.-Frauenklinik, B 900, Spitalgasse 23, A-1090 Wien

Die Aktivierung des HER-2 Onkogens (c-erbB-2/neu), das zu der EGF-R Familie gehört und in seinem biologischen Verhalten dem EGF-Rezeptor (c-erbB-1) ähnlich ist, wird als Progressionsfaktor in der Karzinomentstehung gewertet. Slamon et al. [1] konnten aufzeigen, daß die Amplifikation dieses Onkogens und/oder die Expression des Proteins (p-185) in Mamma- und Ovarial-karzinomen mit kurzer Erkrankungsfreiheit und verkürztem Gesamtüberleben korreliert.

Überdies konnten Wang et al. [2, 3] eine HER-2 Protein Expression in Geweben des weiblichen Genitaltrakts, ausgehend vom Müller'schen Gangepithel, nachweisen.

Material und Methode

Wir untersuchten normales Endometrium, endometriale Hyperplasien sowie endometrioiden Adenokarzinome und mikro-invasive Zervixkarzinome. Von Tumor-Paraffinschnitten wurden dabei mittels der Polymerase-Kettenreaktion die Amplifikation des HER-2 Onkogens, ferner immunhistochemisch das p-185, sowie flowzytometrisch der DNS-Gehalt bestimmt.

Ergebnisse

Die Amplifikationswerte des Onkogens wurden jeweils mit dem klinisch-pathologischen Korrelat verglichen. In 8 % (2 von 25 Fällen) war die HER-2 Amplifikation im normalen Endometrium, in 48,4 % (15 von 31 Fällen) in Hyperplasien und in 62,2 % (56 von 90 Fällen) in endometrioiden Adenokarzinomen bestimmbar. Bei einer weiteren Analyse der hyperplastischen Endometriumfälle zeigte sich eine Amplifikationsrate in den leichten Formen in 16,7%, in den mäßigen Formen in 66,7 % und in den atypischen Hyperplasien in 70,0 %.

Die Aneuploidie-Rate stieg bei den mäßigen bis atypischen Hyperplasien von 50 auf 69,2% an. Keine eindeutige Signifikanz konnte zwischen den amplifizierten und den nicht – amplifizierten endometrioiden Karzinomen bezüglich des Stadiums, des histologischen Grades, der Myometrium-invasion bzw. der Gefäßinbrüche errechnet werden. Bei den endometrioiden

Endometrium-karzinomen der Grade I/II war jedoch – bei einem klinischen Beobachtungszeitraum von über 90 Monaten – ein signifikanter Unterschied ($p < 0,025$) hinsichtlich der Überlebensrate zu beobachten, je nach Amplifikationsrate des HER-2 Onkogens.

Das amplifizierte Onkogen HER-2 kann somit als potentieller Faktor in der frühen malignen Transformation des Endometriums angesehen werden.

Die Überexpression des p-185 konnte an 72 Proben mit bekannter HER-2 Amplifikation und an 30 Proben mit nicht-amplifizierter Gen-Kopienanzahl untersucht werden.

Es zeigt sich, daß die Färbereaktion des HER-2 Onkogens gut mit der Gen-Amplifikation korreliert (83,3 %).

Schlußbetrachtung

Ein hochsignifikanter Unterschied der HER-2 Amplifikation besteht zwischen normalen gegenüber dem mäßiggradigen und atypischen Endometriumhyperplasien bzw. endometrioiden Karzinomen.

Ein signifikanter Unterschied der HER-2 Amplifikation zeigt sich bei den endometrialen Hyperplasien mit leichtem Grad gegenüber den mäßiggradigen und atypischen Formen.

Die immunhistochemische HER-2 Proteinexpression korreliert gut mit der Gen-Amplifikation.

Das amplifizierte HER-2 Gen in den endometrioiden Karzinomen zeigt keine Signifikanz in bezug auf die klinisch-pathologischen Charakteristika.

Hinsichtlich der Überlebensrate endometrioider Karzinome der Grade I/II findet sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,025$), je nach Amplifikationsrate des HER-2 Onkogens.

Zusammenfassung Ein signifikanter Unterschied der HER-2 Amplifikation ergibt

Die Amplifikation des HER-2 Onkogens war in 48,4 % in endometrialen Hyperplasien mit leichtem Grad gegen-

metrialen Hyperplasien, in 62,2% in endometrioiden Karzinomen über den atypischen Formen bzw. endometrioiden Karzinomen.

bestimmbar. Das amplifizierte Onkogen zeigt keine Signifikanz in bezug auf die klinisch-pathologischen Charakteristika.

Literatur

1 Slamon, DJ, Godolphin W, Jones LA et al: Studies of the HER-2/neu protooncogene in human breast and ovarian cancer. Science 1992; 244: 707.

2 Wang DP, Fuijii S, Konishi I et al.: Expression of c-erbB-2 protein and epidermal growth factor receptor in normal tissues of the female genital tract and in the placenta. Virchows Archiv A 1992;420:385.

3 Wang DP, Konishi I, Koshiyama M et al.: Immunohistochemical localization of c-erbB-2 protein and epidermal growth factor receptor in normal surface epithelium, surface inclusion cysts, and common epithelial tumours of the ovary. Virchows Archiv A 1992; 421: 393.

288

Czerwenka/Heuss/Zellinger/Hosmann/ Wagner/Manavi/Jelincic/Lu/Kubista

Amplifikation und Expression des HER-2 Onkogens in Karzinomvorstadien und Karzinomen des Endometriums