

Ute Baumstark  
Dr. med.

### **Klinische und prognostische Bedeutung der Proteinexpression von Mismatch-Repair-Genen in Zusammenhang mit konservativen und neuen Prognosefaktoren beim Endometriumkarzinom**

Geboren am 06.05.1967 in Rastatt  
Reifeprüfung am 06.06.1986 in Grünstadt  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1986 – SS 1993  
Physikum am 17.08.1988 in Gießen  
Klinisches Studium in Mannheim/ Heidelberg  
Praktisches Jahr in Nizza-Frankreich und Mannheim  
Staatsexamen am 18.05.1993 an der Universität Heidelberg-Mannheim

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. P. Sinn

Wir evaluierten 125 konsekutive Patientinnen mit primärem EC, welche von Januar 1991 bis Dezember 1998 an der Universitätsfrauenklinik Heidelberg operiert wurden. Neben den klassischen Prognosefaktoren wurde eine Reihe tumorbiologischer Marker als Prognosefaktoren beim EC evaluiert. Sie sollen helfen, Subgruppen weiter zu differenzieren und einer risikoadaptierten Behandlung zuzuführen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die relative prognostische Bedeutung der Mismatch-Repairgenexpression von MSH2, MSH6 und MLH1 bezüglich des krankheitsfreien, progressionsfreien und Gesamtüberlebens im Vergleich zu den etablierten und potentiellen Prognosefaktoren Stadium, myometrane Infiltrationstiefe, Grading, ER, PR, Ki67, Bcl2, Her-2/neu und p53 zu evaluieren. Das Profil unseres Patientenkollektives entspricht in der Prävalenz vieler Prognosefaktoren anderen Studienpopulationen. Auch wir fanden multivariat die vorrangige prognostische Bedeutung der klassischen Prognosefaktoren FIGO-Stadium, bzw. Myometriuminfiltration, Erkrankungsalter und histologische Entität. Univariat-signifikant war das Grading. Bezüglich der potentiellen Prognosefaktoren Hormonrezeptoren, Her2-neu-, Ki-67-, bcl-2- und p53-Status und MMR-Gen-Expression waren nur Ki-67 und MSH6 univariat, aber nicht multivariat signifikant. Trotzdem gelang es uns die prognostische Potenz von bcl-2 und MSH6 in der rekursiven Partitionierung herauszuarbeiten. Die Ergebnisse der MSH2- und MLH1-Analyse erlauben keine Prädiktion des Krankheitsverlaufes, auch wenn sich ein Trend der MSH2- positiven Fälle zu einem schlechterem Verlauf abzeichnet. In der Gruppe von Patientinnen mit Tumorstadium >IB zeigte sich ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben bei den bcl-2-negativen Fällen ( $p=0,001$ ). Bei höherem Stadium (>IB) und Alter (>64 Jahre) korrelierte die MSH6-Negativität signifikant mit dem besseren Gesamtüberleben ( $p=0,02$ ). Noch deutlicher war die MSH6-Negativität signifikant ( $p=0,004$ ) assoziiert mit besserem progressionsfreiem Überleben bei Tumoren mit ungünstigerem Stadium (>IB). Eventuell kann somit die Mikrosatelliteninstabilität, bzw. der Verlust der Proteinexpression von MMR-Genen- insbesondere von MSH6- eine prognostische Bedeutung besitzen. Der endgültige Nachweis hierfür muß jedoch anhand von Studien an großen, homogenen Kollektiven mit ausreichend langer Beobachtungszeit erbracht werden.