

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

des Klinikums rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff

Die Expression von Cortactin und EGFR beim humanen
Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs

Christina Alma Caecilia Lutz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Zahnheilkunde genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Herbert Deppe

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Dr. Andreas Kolk
2. Priv.-Doz. Dr. Anja C. Pickhard

Die Dissertation wurde am 09.07.2020 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.12.2020
angenommen.

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen.....	8
I. Einleitung.....	13
1. Das humane Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich.....	13
2. Cortactin	16
2.1 Aufbau und Funktion.....	16
2.2 Die Rolle von Cortactin bei der Krebsentstehung.....	19
3. EGFR.....	23
3.1 Aufbau und Funktion.....	23
3.2 Die Rolle von EGFR bei der Krebsentstehung.....	25
4. Die gegenseitige Beeinflussung von Cortactin und EGFR bei Tumorgeschehen.....	31
5. Der EGFR als Ziel therapeutischer Strategien.....	33
6. Zielsetzung	37
II. Materialien und Methoden.....	38
1. Materialien.....	38
2. Patientengewebeprobe.....	38
3. Methoden.....	40
3.1 Versuchsdurchführung.....	40
3.2 Immunhistochemischer Nachweis von Cortactin.....	40
3.3 Immunhistochemischer Nachweis von EGFR	42
3.4 Immunhistochemische Bewertung der Cortactin- und EGFR-Expression.....	42
III. Ergebnisse.....	45
1. Korrelation der Parameter der Cortactin- und EGFR-Expression innerhalb der einzelnen Lokalisationen und zwischen den Lokalisationen	45
1.1 Korrelation der Parameter der Cortactinexpression innerhalb der einzelnen Lokalisationen und zwischen den Lokalisationen	45
1.1.1 Korrelation der Parameter der Cortactinexpression innerhalb der einzelnen Lokalisationen.....	45
1.1.2 Korrelation der Parameter der Cortactinexpression zwischen den Lokalisationen.....	45
1.2 Korrelation der Parameter der membranären EGFR-Expression innerhalb der einzelnen Lokalisationen und zwischen den Lokalisationen.....	48
1.2.1 Korrelation der Parameter der membranären EGFR-Expression innerhalb der einzelnen Lokalisationen	48
1.2.2 Korrelation der Parameter der membranären EGFR-Expression zwischen den Lokalisationen	49
1.3 Korrelation der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression innerhalb der einzelnen Lokalisationen und zwischen den Lokalisationen.....	51
1.3.1 Korrelation der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression innerhalb der einzelnen Lokalisationen	51
1.3.2 Korrelation der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression zwischen den Lokalisationen	52
2. Korrelation der Parameter der Cortactinexpression mit den Parametern der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression sowie der Parameter der membranären mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression innerhalb der Lokalisationen und zwischen den Lokalisationen.....	55
2.1 Korrelation der Parameter der Cortactinexpression mit den Parametern der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression innerhalb der Lokalisationen und zwischen den Lokalisationen	55

2.1.1	Korrelation der Parameter der Cortactinexpression mit den Parametern der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression innerhalb der Lokalisationen	55
2.1.2	Korrelation der Parameter der Cortactinexpression mit den Parametern der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression zwischen den Lokalisationen	59
2.2	Korrelation der Parameter der membranären mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression innerhalb der Lokalisationen und zwischen den Lokalisationen	67
2.2.1	Korrelation der Parameter der membranären mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression innerhalb der Lokalisationen.....	67
2.2.2	Korrelation der Parameter der membranären mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression zwischen den Lokalisationen.....	69
3.	Die Cortactin- und EGFR-Expression in Korrelation mit dem TNM-Status getrennt nach Lokalisation	74
3.1	Die Cortactinexpression in Korrelation mit dem TNM-Status getrennt nach Lokalisation	74
3.1.1	Die Cortactinexpression im Tumorzentrum in Korrelation mit dem TNM-Status.....	74
3.1.2	Die Cortactinexpression in der Invasionsfront in Korrelation mit dem TNM-Status.....	75
3.1.3	Die Cortactinexpression im beteiligten Lymphknotengewebe in Korrelation mit dem TNM-Status	76
3.2	Die membranäre EGFR-Expression in Korrelation mit dem TNM-Status getrennt nach Lokalisation	77
3.2.1	Die membranäre EGFR-Expression im Tumorzentrum in Korrelation mit dem TNM-Status	77
3.2.2	Die membranäre EGFR-Expression in der Invasionsfront in Korrelation mit dem TNM-Status	78
3.2.3	Die membranäre EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe in Korrelation mit dem TNM-Status	79
3.3	Die zytoplasmatische EGFR-Expression in Korrelation mit dem TNM-Status getrennt nach Lokalisation	80
3.3.1	Die zytoplasmatische EGFR-Expression im Tumorzentrum in Korrelation mit dem TNM-Status	80
3.3.2	Die zytoplasmatische EGFR-Expression in der Invasionsfront in Korrelation mit dem TNM-Status	81
3.3.3	Die zytoplasmatische EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe in Korrelation mit dem TNM-Status	82
4.	Die Cortactin- und EGFR-Expression in Korrelation mit dem Tumorgrading	83
4.1	Die Cortactinexpression in Korrelation mit dem Tumorgrading.....	83
4.2	Die membranäre EGFR-Expression in Korrelation mit dem Tumorgrading.....	84
4.3	Die zytoplasmatische EGFR-Expression in Korrelation mit dem Tumorgrading.....	85
5.	Die Cortactin- und EGFR-Expression in Korrelation mit der Rezidivierung getrennt nach Lokalisation	87
5.1	Die Cortactinexpression in Korrelation mit der Rezidivierung getrennt nach Lokalisation	87

5.1.1	Die Cortactinexpression im Tumorzentrum in Korrelation mit der Rezidivierung	87
5.1.2	Die Cortactinexpression in der Invasionsfront in Korrelation mit der Rezidivierung	88
5.1.3	Die Cortactinexpression im beteiligten Lymphknotengewebe in Korrelation mit der Rezidivierung	88
5.2	Die membranäre EGFR-Expression in Korrelation mit der Rezidivierung getrennt nach Lokalisation	89
5.2.1	Die membranäre EGFR-Expression im Tumorzentrum in Korrelation mit der Rezidivierung	89
5.2.2	Die membranäre EGFR-Expression in der Invasionsfront in Korrelation mit der Rezidivierung	90
5.2.3	Die membranäre EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe in Korrelation mit der Rezidivierung	91
5.3	Die zytoplasmatische EGFR-Expression in Korrelation mit der Rezidivierung getrennt nach Lokalisation	92
5.3.1	Die zytoplasmatische EGFR-Expression im Tumorzentrum in Korrelation mit der Rezidivierung	92
5.3.2	Die zytoplasmatische EGFR-Expression in der Invasionsfront in Korrelation mit der Rezidivierung	93
5.3.3	Die zytoplasmatische EGFR-Expression in einer mit dem Tumorgewebe assoziierten Lymphknotenbeteiligung in Korrelation mit der Rezidivierung	94
6.	Die Überexpression von Cortactin und EGFR im Tumorzentrum, der Invasionsfront und dem befallenen Lymphknotengewebe	95
6.1	Die Cortactinüberexpression im Tumorzentrum, der Invasionsfront und dem befallenen Lymphknotengewebe	95
6.2	Die membranäre EGFR-Überexpression im Tumorzentrum, der Invasionsfront und dem befallenen Lymphknotengewebe	97
6.3	Die zytoplasmatische EGFR-Überexpression im Tumorzentrum, der Invasionsfront und dem befallenen Lymphknotengewebe	99
7.	Der Einfluss der Cortactin- und EGFR-Überexpression auf die Überlebensdauer der Patienten getrennt nach Lokalisation	101
7.1	Einfluss der Cortactinüberexpression auf die Überlebensdauer der Patienten getrennt nach Lokalisation	102
7.1.1	Einfluss der Cortactinüberexpression im zentralen Tumorgewebe auf die Überlebensdauer der Patienten	102
7.1.2	Einfluss einer abweichenden Cortactinexpression in der Invasionsfront auf die Überlebensdauer der Patienten	105
7.1.3	Einfluss der Cortactinüberexpression im beteiligten Lymphknotengewebe auf die Überlebensdauer der Patienten	109
7.2	Einfluss der membranären EGFR-Überexpression auf die Überlebensdauer der Patienten getrennt nach Lokalisation	112
7.2.1	Einfluss der membranären EGFR-Überexpression im Tumorzentrum auf die Überlebensdauer der Patienten	112
7.2.2	Einfluss der membranären EGFR-Überexpression in der Invasionsfront auf die Überlebensdauer der Patienten	115
7.2.3	Einfluss der membranären EGFR-Überexpression im befallenen Lymphknotengewebe auf die Überlebensdauer der Patienten	118
7.3	Einfluss der zytoplasmatischen EGFR-Überexpression auf die Überlebensdauer der Patienten getrennt nach Lokalisation	121

7.3.1	Einfluss der zytoplasmatischen EGFR-Überexpression im Tumorzentrum auf die Überlebensdauer der Patienten	121
7.3.2	Einfluss der zytoplasmatischen EGFR-Überexpression in der Invasionsfront auf die Überlebensdauer der Patienten	124
7.3.3	Einfluss der abweichenden zytoplasmatischen EGFR-Expression im befallenen Lymphknotengewebe auf die Überlebensdauer der Patienten.....	127
7.4	Einfluss der gleichzeitigen Cortactin- und membranären EGFR-Überexpression auf die Überlebensdauer der Patienten getrennt nach Lokalisation.....	131
7.4.1	Einfluss der gleichzeitigen Cortactin- und membranären EGFR-Überexpression im Tumorzentrum auf die Überlebensdauer der Patienten.....	131
7.4.2	Einfluss der gleichzeitigen abweichenden Cortactin- und membranären EGFR-Expression in der Invasionsfront auf die Überlebensdauer der Patienten.....	134
7.4.3	Einfluss der gleichzeitigen Cortactin- und membranären EGFR-Überexpression im beteiligten Lymphknotengewebe auf die Überlebensdauer der Patienten.....	138
7.5	Einfluss der gleichzeitigen Cortactin- und zytoplasmatischen EGFR-Überexpression auf die Überlebensdauer der Patienten getrennt nach Lokalisation.....	141
7.5.1	Einfluss der gleichzeitigen Cortactin- und zytoplasmatischen EGFR-Überexpression im Tumorzentrum auf die Überlebensdauer der Patienten.....	141
7.5.2	Einfluss der gleichzeitigen abweichenden Cortactin- und zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront auf die Überlebensdauer der Patienten.....	144
7.5.3	Einfluss der gleichzeitigen abweichenden Cortactin- und zytoplasmatischen EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe auf die Überlebensdauer der Patienten	148
7.6	Einfluss der gleichzeitigen membranären und zytoplasmatischen EGFR-Überexpression auf die Überlebensdauer der Patienten getrennt nach Lokalisation.....	151
7.6.1	Einfluss der gleichzeitigen membranären und zytoplasmatischen EGFR-Überexpression im Tumorzentrum auf die Überlebensdauer der Patienten	151
7.6.2	Einfluss der gleichzeitigen membranären und zytoplasmatischen EGFR-Überexpression in der Invasionsfront auf die Überlebensdauer der Patienten	154
7.6.3	Einfluss der gleichzeitigen abweichenden membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe auf die Überlebensdauer der Patienten	157
7.7	Einfluss der gleichzeitigen Cortactin-, membranären und zytoplasmatischen EGFR-Überexpression auf die Überlebensdauer der Patienten getrennt nach Lokalisation.....	160
7.7.1	Einfluss der gleichzeitigen Cortactin-, membranären und zytoplasmatischen EGFR-Überexpression im Tumorzentrum auf die Überlebensdauer der Patienten.....	160

7.7.2	Einfluss der gleichzeitigen abweichenden Cortactin-, membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront auf die Überlebensdauer der Patienten	163
7.7.3	Einfluss der gleichzeitigen abweichenden Cortactin-, membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe auf die Überlebensdauer der Patienten	167
IV.	Diskussion	171
1.	Korrelation der Cortactin- und EGFR-Expression	171
2.	Aussagekraft der Cortactin- und EGFR-Expression hinsichtlich der Tumorcharakteristik.....	175
2.1	Aussagekraft der Cortactinexpression hinsichtlich der Tumorcharakteristik.....	175
2.2	Aussagekraft der EGFR-Expression hinsichtlich der Tumorcharakteristik.....	180
3.	Die Überexpression von Cortactin und dem EGFR im Tumorgewebe im Zusammenhang mit der Überlebensdauer der Patienten	185
4.	Ausblick.....	200
V.	Zusammenfassung.....	202
VI.	Verwendete Materialien und Hilfsmittel.....	203
VII.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	206
VIII.	Literaturverzeichnis.....	218
IX.	Vorveröffentlichung.....	226
X.	Danksagung.....	227

Verzeichnis der Abkürzungen

µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
5-FU	5-Fluoruracil
AG	Aktiengesellschaft
AKT	serine/threonine kinase
AMAP1	GTPase aktivierendes Protein
Aqua dest.	Aqua destillata, destilliertes Wasser
Arp2/3-Komplex	actin related protein 2/3-Komplex
ATP	Adenosintriphosphat
B-Myb	Protoonkogen
BPGAP1	GTPase aktivierendes Protein
bzw.	beziehungsweise
c-Cbl	E3 Ubiquitin-Ligase
CD2AP	CD2-associated proteins
CDC42	cell division cycle 42
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid
c-ErbB1	Protoonkogen
Co. KG	Compagnie Kommanditgesellschaft
c-Src	Tyrosinkinase
C-terminal	Carboxyterminal
CTTN	Cortactin codierendes Gen
DAG	Diacylglycerol
DNA	deoxyribonucleic acid
DNA-PK	DNA-dependent protein kinase
Dyn2	Dynamamin 2
ECM	extracellular matrix
EC-MLCK	endothelial cell myosin light chain kinase
EGF	Epidermal Growth Factor

EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor(s)
EGFRm	Membranäre EGFR-Färbung
EGFRz	Zytoplasmatische EGFR-Färbung
EMS1	Ältere Bezeichnung für CTTN
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ErbB1-4	Mitglieder der EGFR-Familie
et al.	et alii
F-Aktin	Filamentöses Aktin
FDA	US Food and Drug Administration
FGD1	faciogenital dysplasia protein
FISH	Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung
g	Gramm
G	Histopathologisches Grading
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
G-Protein	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
GRB2	growth factor receptor binding protein 2
GTPase	Guanosine Triphosphatase
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HCL	Salzsäure
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma(s)
HPV, HP-Virus	Humanes Papillomavirus
HS1	hematopoietic lineage cell-specific protein 1
IF	Invasionsfront
IgG1	Immunglobulin G1
IHC	Immunhistochemie
iNOS	inducible nitric oxide synthase
IP3	intracellular 1,4,5-triphosphate
IRS	Immunreaktiver Score
JAK	Januskinase
Kap.	Kapitel

kDa	Kilodalton
KGaA	Kommanditgesellschaft auf Aktien
L	Liter
LK	Beteiligtes Lymphknotengewebe
m ²	Quadratmeter
MAPK	Mitogen aktivierte Proteinkinase
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase
mg	Milligramm
MIM	Missing In Metastasis
ml	Milliliter
MLCK	Myosin light chain kinase
mR	Mittlerer Rang
mRNA	messenger ribonucleic acid
mTOR	mammalian target of rapamycin
N	Fallzahl, Häufigkeit der beobachteten Fälle
N	Normalität, Konzentrationsmaß
NaCl	Natriumchlorid
NaOH	Natriumhydroxid
NSCLC	non-small cell lung carcinoma
NTA	N-terminal acidic domain
N-terminal	aminoterminal
N-WASP	Neurales Wiskott-Aldrich-Syndrom-Protein
OSCC	oral squamous cell carcinoma(s)
p	Signifikanzwert
PCR	polymerase chain reaction
PI3K	Phosphatidylinositol 3-Kinase
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PIP3	Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate
PKC	Proteinkinase C
PLC- γ 1	Phospholipase C-gamma 1

Q-PCR	real-time polymerase chain reaction
qRT-PCR	real-time reverse transcription polymerase chain reaction
r	Korrelationskoeffizient
RAF	Serin/Threonin Proteinkinase
RAF-1	RAF-Kinase
RAS	Kleine GTPase
RNA	ribonucleic acid
RTK	Rezeptortyrosinkinase
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction
s.	siehe
S.	Seite
SCC	squamous cell carcinoma
SH2	Src homology 2
SH3	Src homology 3
SHANK2	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 2
SOS1	son of sevenless 1
Src	Tyrosinkinase
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
Syn.	Synonym
TGF α	Transforming Growth Factor α
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TMA	Tissue Micro Array
TNM/ T, N, M	Tumor, Nodus, Metastasen
TU	Technische Universität
TZ	Tumorzentrum
UICC	Union internationale contre le cancer/ International Union against Cancer
US	United States
USA	United States of America
v. a.	vor allem

vgl.

WASP

WIP

vergleiche

Wiskott-Aldrich syndrome protein

WASP-interacting protein

I. Einleitung

1. Das humane Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich

Als Plattenepithelkarzinome werden Tumore bezeichnet, die histologisch aus maligne entarteten Plattenepithelzellen bestehen (Oliveira and Ribeiro-Silva 2011; Uribe and Gonzalez 2011; Ihrler, Mollenhauer et al. 2014). HNSCC erscheinen als Tumore verschiedener anatomischer Lokalisationen (Frampton 2010; Prince, Aguirre-Ghizo et al. 2010): An den Lippen (Specenier and Vermorken 2011; Specenier and Vermorken 2013), in der Mundhöhle, im Naso-, Oro- und Hypopharynx sowie im Larynx (Rubin Grandis, Melhem et al. 1998; Specenier and Vermorken 2013) und in der Nase sowie den Nasennebenhöhlen (Johansson, Ansell et al. 2012; Jedlinski, Ansell et al. 2013).

Die Kanzerogenese erfolgt als ein mehrstufiger Prozess (Singh 2008; Sarkis, Abdullah et al. 2010; Specenier and Vermorken 2013). In diesem erfahren die Plattenepithelzellen genetische Veränderungen (Singh 2008; Sarkis, Abdullah et al. 2010; Oliveira and Ribeiro-Silva 2011), durch welche es zu einer Fehlregulation der Zellzyklusabläufe kommt (Oliveira and Ribeiro-Silva 2011). In der Folge entwickeln sich die Zellen vom histologisch gesunden Gewebe (Specenier and Vermorken 2013) zunächst zu prämaligen Stadien (Singh 2008). Diese werden histopathologisch unterteilt in Dysplasie und carcinoma in situ (Singh 2008; Specenier and Vermorken 2013). Zuletzt kommt es zur malignen Entartung in ein invasives Karzinom (Singh 2008; Specenier and Vermorken 2013).

Die Gefahr für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms steigt mit der Exposition gegenüber kanzerogenen Risikofaktoren (Singh 2008; Specenier and Vermorken 2013). In der Literatur anerkannte Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung von HNSCC stellen Tabak- und Alkoholkonsum dar (Singh 2008; Bauman and Ferris 2014; Ihrler, Mollenhauer et al. 2014) sowie eine Infektion mit high-risk HP-Viren (HPV) (Singh 2008; Ihrler, Mollenhauer et al. 2014; Götz, Drecoll et al. 2016).

HNSCC zeichnen sich durch eine hohe Tumoraggressivität (Slaughter, Southwick et al. 1953; Santini, Formento et al. 1991; Dassonville, Formento et al. 1993; Jemal, Siegel et al. 2007; Freier, Hofele et al. 2010), eine starke Tendenz zu lokaler Invasion und häufige Metastasierung in die Hals-Lymphknoten aus (Oliveira and Ribeiro-Silva 2011). Dies erschwert zusammen mit den besonderen Lokalisationen der Tumore die medizinische

Intervention, da eine operative Entfernung sowie eine unterstützende Radiatio oftmals nur eingeschränkt möglich sind, um lebensnotwendige Strukturen zu schonen (Ganly and Kaye 2000; Prince, Aguirre-Ghizo et al. 2010; Oliveira and Ribeiro-Silva 2011).

Als Kriterien, die für eine Therapieentscheidung herangezogen werden und als Basis der Prognosestellung für die Patienten dienen, haben sich klinische Parameter wie die Beurteilung der Tumorgröße, das Feststellen von Lymphknotenbefall oder des Vorliegens von Metastasen gemäß der TNM-Klassifikation der International Union against Cancer (UICC) etabliert (Gibcus, Mastik et al. 2008; Freier, Hofele et al. 2010; Forastiere, Koch et al. 2001, zit. nach Kolk, Jubitz et al. 2011). Hinzu kommen pathohistologische Parameter wie die Beurteilung der Resektionsränder, das Tumorgrading sowie Knocheninvasion und extrakapsuläres Lymphknotenwachstum (Forastiere, Koch et al. 2001, zit. nach Kolk, Jubitz et al. 2011; Munoz Guerra, Naval Gias et al. 2003 und Shaw, Lowe et al. 2010, zit. nach Jin, Liu et al. 2016).

Unter Anwendung des TNM-Schemas lassen sich die Patienten zwar zum einen in verschiedene Gruppen einteilen, denen die gleichen Primärtumormerkmale zugrunde liegen (Piccirillo and Feinstein 1996). Zum anderen zeigt allerdings nicht jeder einzelne Patient der gleichen Gruppe den gleichen klinischen Verlauf der Krankheit oder gar die gleiche Überlebensdauer (Piccirillo and Feinstein 1996; Chung, Parker et al. 2004; Yu, Weinberger et al. 2005; Gupta, Khan et al. 2015). Das TNM-Schema erscheint daher also als alleiniges Kriterium nicht ausreichend bei der Auswahl einer adäquaten individuellen Therapie für den einzelnen Patienten sowie bei der hinreichend genauen Vorhersage des klinischen Verlaufs der Krankheit mit voraussichtlicher Überlebensdauer (Piccirillo and Feinstein 1996; Yu, Weinberger et al. 2005; Freier, Hofele et al. 2010; Kolk, Jubitz et al. 2011; Oliveira and Ribeiro-Silva 2011).

HNSCC besitzen unter den Krebserkrankungen weltweit eine der größten Mortalitätsraten (Sharafinski, Ferris et al. 2010). Die Überlebensraten der Patienten konnten bisher trotz intensiver wissenschaftlicher und klinischer Bemühungen in den vergangenen Jahren nicht signifikant verbessert werden (Yu, Weinberger et al. 2005; Singh 2008; Oliveira and Ribeiro-Silva 2011; Götz, Drecoll et al. 2016).

Daher fordern viele Wissenschaftler die Identifikation von weiteren prognostischen Parametern, die Hilfestellung bei der Entscheidung über die individuelle Tumorthherapie geben und zuverlässig Hinweise auf die Aggressivität des Tumors oder den

Krankheitsverlauf liefern können (Dassonville, Formento et al. 1993; Ganly and Kaye 2000; Chung, Parker et al. 2004; Yu, Weinberger et al. 2005; Gupta, Khan et al. 2015). Darüber hinaus wäre es erstrebenswert, dass diese Charakteristika Aussagen bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten erlauben (Chung, Parker et al. 2004).

Solche objektiv messbaren Merkmale, die Indiz von normalen biologischen oder pathologischen Prozessen sind und Hinweise auf Kriterien wie beispielsweise Überleben der Patienten liefern, werden als Biomarker bezeichnet. Dabei wird ein Biomarker vor allem dann als bedeutend erachtet, wenn er sowohl diagnostischen als auch prognostischen und therapeutischen Wert besitzt. Der diagnostische Wert besteht darin, anhand des Markers eine vorhandene Krebserkrankung zu identifizieren, auch wenn die Individuen noch symptomlos sind. Prognostisch soll ein Biomarker individuell für jeden Patienten den Krankheitsverlauf und das zu erwartende Ansprechen auf Therapien prophezeien. Therapeutischen Wert erzielt ein Biomarker letztlich, wenn er selbst als Ziel von speziellen Antikörpertherapien eingesetzt werden kann. (Chang and Califano 2008)

In früheren Studien wurden bereits anhand verschiedener Karzinomarten viele Proteine auf ihren möglichen Wert als Biomarker untersucht. Dabei geben die Ergebnisse einiger Studien Grund zu weiteren Untersuchungen mit dem Ziel, Cortactin und den Epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor als möglicherweise geeignete prognostische sowie therapeutische Parameter für das klinische Management bei HNSCC bewerten zu können (Santini, Formento et al. 1991; van Rossum, Moolenaar et al. 2006; Fantozzi, Grall et al. 2008; Zhang, Liu et al. 2017).

2. Cortactin

2.1 Aufbau und Funktion

Das Protein Cortactin ist ein Substrat der Src-Tyrosinkinase (Weaver 2008; Wei, Zhao et al. 2014; Zhang, Liu et al. 2017), welches an das Strukturprotein Aktin bindet (Buday and Downward 2007; Timpson, Wilson et al. 2007; Freier, Hofele et al. 2010). Das früher als EMS1 bezeichnete (Luo, Shen et al. 2006; Buday and Downward 2007; Timpson, Wilson et al. 2007) CTTN-Gen, das sich auf Chromosom 11q13 befindet, codiert Cortactin, welches in zwei Isoformen mit Molekulargewichten von 80 kDa und 85 kDa vorkommt (Buday and Downward 2007; Timpson, Wilson et al. 2007; Fantozzi, Grall et al. 2008). Cortactin wird in nahezu allen Zellen des menschlichen Körpers exprimiert (Buday and Downward 2007; Hofman, Butori et al. 2008; Kirkbride, Sung et al. 2011). Eine Ausnahme stellen allerdings die hämatopoetischen Zellen dar, da diese anstelle von Cortactin das Cortactin-Homolog hematopoietic cell-specific 1 (HS1) exprimieren (Tehrani, Faccio et al. 2006; Buday and Downward 2007; Kirkbride, Sung et al. 2011).

Cortactin besteht in seiner Struktur aus drei Hauptdomänen, die in Abbildung 1 schematisch dargestellt sind. N-terminal befindet sich eine säurehaltige Region NTA (Buday and Downward 2007; Fantozzi, Grall et al. 2008; Kirkbride, Sung et al. 2011). An diese Region bindet Cortactin den Proteinkomplex Arp2/3 (Buday and Downward 2007; Fantozzi, Grall et al. 2008; Kirkbride, Sung et al. 2011), der für die Ausbildung von Aktinfilamenten benötigt wird (Urano, Liu et al. 2001, zit. nach Li, Tondravi et al. 2001; Urano, Liu et al. 2001, zit. nach Yuan, Zhou et al. 2003). Im Anschluss an die NTA-Region weist Cortactin sechseinhalb Tandemwiederholungen von 37 Aminosäuren auf (Buday and Downward 2007; Fantozzi, Grall et al. 2008). Dabei bindet die vierte Wiederholung filamentöses Aktin (F-Aktin) (Buday and Downward 2007; Fantozzi, Grall et al. 2008). C-terminal endet Cortactin mit einer prolinreichen Region, welche drei c-Src-Tyrosinphosphorylierungsstellen sowie eine SH3-Domäne besitzt (Buday and Downward 2007; Fantozzi, Grall et al. 2008; Kirkbride, Sung et al. 2011). Mit dieser Domäne interagiert Cortactin mit einer Vielzahl von Proteinen, welche wiederum in den Ablauf verschiedener Zellfunktionen involviert sind (Buday and Downward 2007).

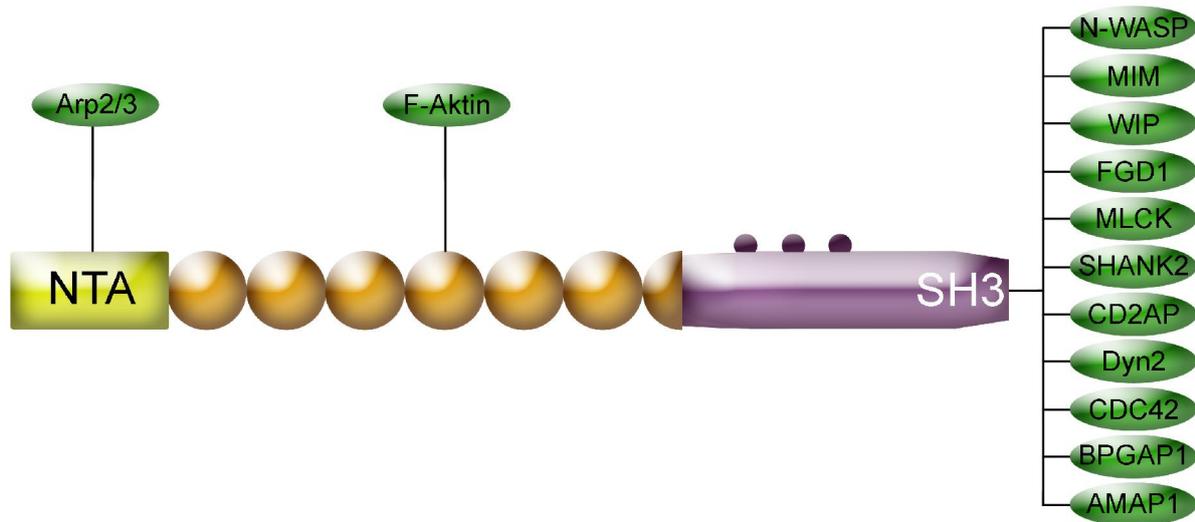


Abbildung 1 Schematische Darstellung von Cortactin modifiziert nach Behrendt (Behrendt 2005)

Jeder der drei Hauptdomänen kommen wichtige Aufgaben bei der Regulation von Zellfunktionen zu. Durch Bindung der NTA-Region an den Arp2/3-Komplex sowie Bindung der vierten Aminosäurewiederholung an F-Aktin wird die Arp2/3-Komplex-Aktinnukleationsaktivität gestartet (Rothschild, Shim et al. 2006; Buday and Downward 2007; Kirkbride, Sung et al. 2011). Dies charakterisiert Cortactin als einen Regulator der Aktinpolymerisation (Buday and Downward 2007; Weaver 2008). Ferner ist Cortactin entscheidend an dynamischen Veränderungen des Aktinzytoskeletons beteiligt, indem es die in Folge der Aktinpolymerisation entstehenden Aktinnetzwerke fördert und stabilisiert (Buday and Downward 2007; Hofman, Butori et al. 2008; Weaver 2008; Kirkbride, Sung et al. 2011).

Diese grundlegenden Vorgänge sind Voraussetzung für den Ablauf von zellulären Prozessen, an denen Aktinfilamente beteiligt sind (van Rossum, Gibcus et al. 2005). Dies sind beispielsweise die Endozytose (van Rossum, Gibcus et al. 2005; Buday and Downward 2007; Kimura, Iwaya et al. 2010) und der intrazelluläre Vesikeltransport (van Rossum, Gibcus et al. 2005; Buday and Downward 2007; Weaver 2008), Veränderungen der Zellform (van Rossum, Gibcus et al. 2005), die Zelladhäsion (van Rossum, Gibcus et al. 2005; Weaver 2008) und die Zellkontraktion (van Rossum, Gibcus et al. 2005). Außerdem sind Aktinfilamente beteiligt an der Signaltransduktion zum Zytoskeletton (van Rossum, Gibcus et al. 2005; Kirkbride, Sung et al. 2011) sowie an der Podosomen- und Lamellipodiaformation (Buday and Downward 2007; Weaver 2008) und damit letztlich an der Zellmotilität (van Rossum, Gibcus et al. 2005; Weaver 2008) sowie auch an der zellulären Invasion (Buday and Downward 2007; Weaver 2008).

Die Fähigkeit von Cortactin, die Arp2/3-Aktivität zu regulieren, stellt auch die Basis für die korrekte Funktion der Invadopodia dar (Weaver 2008; Clark, Brown et al. 2009). Als Invadopodia werden Membranstrukturen von Tumorzellen bezeichnet, die sich von der Zelloberfläche ausgehend vorwölben (Buccione, Orth et al. 2004, zit. nach Rothschild, Shim et al. 2006; Weaver 2008; Kirkbride, Sung et al. 2011). Sie steuern die Protrusion der Zelle sowie die Zersetzung der extrazellulären Matrix (ECM) (Buccione, Orth et al. 2004, zit. nach Rothschild, Shim et al. 2006; Weaver 2008; Kirkbride, Sung et al. 2011).

Für die Funktion von Cortactin bei der Entstehung von Invadopodia werden zwei Mechanismen angenommen. Zum einen fördert Cortactin an den betreffenden Orten die Entstehung von Invadopodia durch die Polymerisation von Aktin. Zum anderen steuert Cortactin den Transport von ECM-zersetzenden Proteinasen zu den Entstehungsorten der Invadopodia. (Weaver 2008; Kirkbride, Sung et al. 2011)

Cortactin interagiert auch über seine SH3-Domäne mit verschiedenen Proteinen, welche wiederum in die Aktinpolymerisation und die Kontraktilität involviert sind (van Rossum, Moolenaar et al. 2006; Fantozzi, Grall et al. 2008). Beispiele hierfür sind N-WASP (Fantozzi, Grall et al. 2008; Weaver 2008), MIM (Lin, Liu et al. 2005; van Rossum, Moolenaar et al. 2006; Buday and Downward 2007), WIP (Fantozzi, Grall et al. 2008; Weaver 2008), Fgd 1 (Fantozzi, Grall et al. 2008; Kirkbride, Sung et al. 2011) und EC-MLCK (Fantozzi, Grall et al. 2008).

Andere Bindungspartner regulieren die Zusammenlagerung von Rezeptoren sowie die Endozytose und den Vesikeltransport. Hierzu zählen Shank2, CD2AP und Dynamin2. (Fantozzi, Grall et al. 2008)

Weitere Bindungspartner sind Cdc42, BPGAP1 und AMAP1, welche die GTPase regulieren (Fantozzi, Grall et al. 2008).

Die vielfältige Beteiligung an Prozessen der Zellfunktionen spiegelt sich auch im zellulären Vorkommen von Cortactin wider. So ist Cortactin gehäuft in den peripheren Strukturen der Zellen zu finden, in denen auch Aktin angereichert ist (Buday and Downward 2007; Kirkbride, Sung et al. 2011). Hierzu zählen Lamellipodia (Buday and Downward 2007; Weaver 2008; Kirkbride, Sung et al. 2011) und Membranfaltungen (Buday and Downward 2007), Endosomen, Podosomen (Daly 2004; Bryce, Clark et al. 2005; Fantozzi, Grall et al. 2008) und Invadopodia von Tumorzellen (Weaver 2008; Kimura, Iwaya et al. 2010; Kirkbride, Sung et al. 2011).

2.2 Die Rolle von Cortactin bei der Krebsentstehung

In früheren Studien wurde bereits herausgefunden, dass Cortactin in einigen Karzinomarten überexprimiert vorliegt (Rothschild, Shim et al. 2006; Buday and Downward 2007; Hofman, Butori et al. 2008; Zhang, Liu et al. 2017). Beispiele hierfür sind Karzinome der Brust (Buday and Downward 2007; Weaver 2008), HNSCC (Rothschild, Shim et al. 2006; Buday and Downward 2007; Fantozzi, Grall et al. 2008; Weaver 2008), Melanome (Kirkbride, Sung et al. 2011), Ovarialkarzinome, Magenkarzinome, Leberkarzinome (Weaver 2008; Kirkbride, Sung et al. 2011), Kolorektalkarzinome (Ni, Yu et al. 2015; Zhang, Liu et al. 2017) und Plattenepithelkarzinome des Ösophagus (Weaver 2008; Kirkbride, Sung et al. 2011).

Dabei finden sich Hinweise, dass Cortactin einen Einfluss auf die Tumoraggressivität ausübt (Fantozzi, Grall et al. 2008; Weaver 2008; Clark, Brown et al. 2009; Kirkbride, Sung et al. 2011). So wurden bei erhöhter Cortactinexpression eine erhöhte Tumorphiliferation (Timpson, Wilson et al. 2007; Clark, Brown et al. 2009; Wei, Zhao et al. 2014; Ni, Yu et al. 2015), eine erhöhte Zellmigration (Buday and Downward 2007; Wei, Zhao et al. 2014) und ein vermehrtes Auftreten von regionalen Lymphknoten- und Fernmetastasen beobachtet (Li, Tondravi et al. 2001; Rothschild, Shim et al. 2006; Buday and Downward 2007; Weaver 2008; Rodrigo, Garcia-Carracedo et al. 2009; Kirkbride, Sung et al. 2011; Zhang, Liu et al. 2017). Darüber hinaus gibt es Studien, die bei erhöhter Cortactinexpression von größeren Tumoren (Hofman, Butori et al. 2008; Clark, Brown et al. 2009; Rodrigo, Garcia-Carracedo et al. 2009; Wei, Zhao et al. 2014; Ni, Yu et al. 2015), einer höheren histologischen Graduierung und erhöhten Lokalrezidivraten berichten (Hofman, Butori et al. 2008). Ferner werden Zusammenhänge vermutet zwischen der Cortactinexpression und der Apoptose sowie der Cortactinexpression und der Vaskularisierung (Clark, Brown et al. 2009). Cortactin scheint außerdem die Tumordinvasion zu fördern (Rothschild, Shim et al. 2006; Weaver 2008; Clark, Brown et al. 2009; Wei, Zhao et al. 2014). Schließlich führt nach Meinung vieler Autoren eine erhöhte Cortactinexpression zu einer verschlechterten Prognose (Weaver 2008; Kirkbride, Sung et al. 2011; Ni, Yu et al. 2015) mit verringerter durchschnittlicher Überlebensdauer der betroffenen Tumorkranken (Hofman, Butori et al. 2008; Rodrigo, Garcia-Carracedo et al. 2009; Kirkbride, Sung et al. 2011; Ni, Yu et al. 2015).

Es gibt verschiedene Erklärungsversuche für die Art und Weise, wie eine erhöhte Cortactinexpression zur Entwicklung eines invasiven Tumorphänotyps beitragen könnte (Buday and Downward 2007).

Zum einen wird eine gesteigerte Aktinpolymerisation vermutet, welche durch die Bindung von Cortactin an den Arp2/3-Komplex gestartet wird (Rothschild, Shim et al. 2006; Buday and Downward 2007). Es wird angenommen, dass dies speziell die Protrusion in den Lamellipodia von Tumorzellen begünstigt, wodurch diese beweglicher werden. Dies fördert die Fähigkeit zur Intra- und Extravasation. Auf diesem Weg kann Cortactin Einfluss auf die Zellinvasion und die systemische Streuung nehmen. (Rothschild, Shim et al. 2006)

Zum zweiten werden in der Literatur die Zell-Zell-Kontakte als weitere Stelle vermutet, an der Cortactin Einfluss auf die Tumoraggressivität nehmen kann. Dabei wird diskutiert, dass eine erhöhte Expression von Cortactin zu einer Schwächung der interzellulären Adhäsionen und damit zu erhöhter Migration führt. (van Rossum, Moolenaar et al. 2006; Kirkbride, Sung et al. 2011)

Zum dritten weisen Lai et al. auf eine mögliche indirekte Förderung der Zellmigration durch Cortactin hin, indem dieses an der Aktivierung bestimmter Rho-GTPasen beteiligt ist (Lai, Szczodrak et al. 2009; Kirkbride, Sung et al. 2011).

Zum vierten findet sich in der Literatur der Hinweis, dass Cortactin mittels der Beeinflussung der EGFR-Regulierung in die Zellproliferation eingreift (Timpson, Lynch et al. 2005; Buday and Downward 2007). Dies wird in der vorliegenden Arbeit an anderer Stelle erläutert (s. Kapitel I.4).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Cortactin eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von Tumoren zukommt. Allerdings finden sich auch Hinweise darauf, dass Cortactin keine essenzielle Voraussetzung für die Entwicklung von Tumoren ist (van Rossum, van Bragt et al. 2006; Buday and Downward 2007). In einer Studie an Mäusen fanden van Rossum et al. heraus, dass die Entwicklung von Brusttumoren und Fernmetastasen weder bei transgenen Mäusen, noch bei Wildtyp-Mäusen durch eine Überexpression von humanem Cortactin in den Brustdrüsen begünstigt wurde (van Rossum, van Bragt et al. 2006). Lai et al. stellten bei ihren Untersuchungen fest, dass Zellen ohne Cortactin ebenso wie Zellen mit Cortactin ein normales Aktinzytoskeletton bilden konnten und sogar die Lamellipodia beider Gruppen sich in ihrer Ultrastruktur nicht unterschieden (Lai, Szczodrak et al. 2009).

In der Gesamtsicht verdient allerdings die sehr heterogene Zusammensetzung der Studienlage im Hinblick auf die zur Untersuchung verwendeten Materialien und die zugrunde liegenden Untersuchungsmethoden besonderes Augenmerk. Viele der genannten Studien bauen auf Modellen wie Zellkulturlinien oder Tierversuchen auf oder untersuchen eine CTTN-Genervielfältigung (Li, Tondravi et al. 2001; Yuan, Zhou et al. 2003; Bryce, Clark et al. 2005; Timpson, Lynch et al. 2005; Luo, Shen et al. 2006; van Rossum, Moolenaar et al. 2006; Timpson, Wilson et al. 2007; Fantozzi, Grall et al. 2008; Clark, Brown et al. 2009; Lai, Szczodrak et al. 2009; Rodrigo, Garcia-Carracedo et al. 2009; Freier, Hofele et al. 2010; Kimura, Iwaya et al. 2010; Wei, Zhao et al. 2014; Ni, Yu et al. 2015; Zhang, Liu et al. 2017). Zum Nachweis von Cortactin und CTTN wird dabei häufig die Immunfluoreszenz angewandt.

Im direkten Verfahren der Immunfluoreszenz werden Gewebeproben mit einem fluoreszenzmarkierten Antikörper für das gesuchte Protein inkubiert. Durch diese Markierung wird das interessierende Protein mittels Fluoreszenzmikroskop sichtbar. (Odell and Cook 2013)

Bei der indirekten Immunfluoreszenzmethode werden die Gewebeproben zunächst mit einem Primärantikörper für das darzustellende Protein inkubiert. In einem zweiten Schritt wird ein fluoreszenzmarkierter Sekundärantikörper zugegeben, der an den Primärantikörper bindet, wodurch das so gekennzeichnete Protein ebenfalls im Fluoreszenzmikroskop sichtbar wird. (Odell and Cook 2013)

Eine weitere in der Literatur genannte Methode ist die Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH). Bei dieser Technik wird die zu untersuchende einzelsträngige DNA mit ihrem fluoreszenzmarkierten Komplement hybridisiert. Mit Hilfe eines Fluoreszenzmikroskops können die einzelnen Abschnitte anschließend visualisiert werden. (Petrides 2003)

Ferner kommen Blots zur Anwendung, bei welchen die für Cortactin codierende DNA (Southern Blot) oder RNA (Northern Blot) bzw. das Protein selbst (Western Blot) dargestellt werden.

Bei der Methode des Southern Blot wird die gesuchte einzelsträngige DNA-Sequenz mit einer zu ihr komplementären Sonde in Form einer DNA- oder RNA-Sequenz, welche radioaktiv oder mit Chromophoren markiert ist, hybridisiert, um sie so sichtbar zu machen. Hierfür wird die DNA zunächst mittels Gelelektrophorese ihrem Molekulargewicht nach aufgetrennt, danach denaturiert und anschließend auf Nitrozellulose übertragen. Durch die nachfolgende Hybridisierung mit der markierten DNA- oder RNA-Sonde wird die gesuchte DNA sichtbar. (Löffler 2003)

Das Prinzip des Northern Blot entspricht dem des Southern Blot, wobei hier lediglich anstelle der DNA-Sequenz eine gesuchte RNA-Sequenz dargestellt wird (Löffler 2003).

Bei der Western Blot-Methode werden Proteine aus Zelllysaten anhand ihres spezifischen molekularen Gewichts mittels Gelelektrophorese aufgetrennt. Nach Übertragung auf eine Membran, Inkubation mit Antikörpern für das gesuchte Protein und anschließendem Waschen kann die vorhandene Menge des untersuchten Proteins in einer Bande sichtbar gemacht werden. (Mahmood and Yang 2012)

Um eine CTTN-Vervielfältigung festzustellen, kommt beispielsweise auch die real-time Reverse Transkription-Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR) zur Anwendung. Bei dieser Methode wird zunächst die gewünschte RNA mittels der Reversen Transkriptase in cDNA umkodiert, mit welcher anschließend eine Polymerase-Kettenreaktion durchgeführt wird. Durch Zugabe von Fluoreszenzmarkern können die vervielfältigten Produkte schließlich in Echtzeit quantifiziert werden. (Bustin 2000)

Zum Nachweis von Cortactin wird außerdem noch ein immunhistochemisches Verfahren verwendet. Hierbei wird das zu untersuchende Protein zunächst mit einem Primärantikörper markiert. Durch Zugabe eines Sekundärantikörpers, welcher an den Primärantikörper bindet, Enzymen und Färbung kann das gesuchte Protein im Gewebe sichtbar gemacht werden. (Löffler and Wiederanders 2003)

Jedoch betrachten nur wenige Autoren die Expression von Cortactin in humanen Tumorgewebeproben mittels IHC (Rothschild, Shim et al. 2006; Fantozzi, Grall et al. 2008; Gibcus, Mastik et al. 2008; Hofman, Butori et al. 2008; Rodrigo, Garcia-Carracedo et al. 2009; Ni, Yu et al. 2015), wobei sich lediglich vier dieser Studien mit Gewebeproben von humanen HNSCC beschäftigen (Rothschild, Shim et al. 2006; Gibcus, Mastik et al. 2008; Hofman, Butori et al. 2008; Rodrigo, Garcia-Carracedo et al. 2009). In einer dieser Studien wird nur ein sehr kleines Kollektiv von 39 Patienten untersucht (Rothschild, Shim et al. 2006), eine andere Studie nimmt ausschließlich Tumore, die noch keine Metastasen ausgebildet haben, in die Untersuchungen auf (Hofman, Butori et al. 2008).

3. EGFR

3.1 Aufbau und Funktion

Der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor EGFR ist ein transmembranäres Glykoprotein (Rivera, Garcia-Castano et al. 2009; Christy and Bojan 2013) und gehört zur Familie der Rezeptortyrosinkinasen (RTK) (Rivera, Garcia-Castano et al. 2009; Keren, Shoude et al. 2014). Diese umfasst ErbB1, ErbB2, ErbB3 und ErbB4 (Hirsch, Varella-Garcia et al. 2003; Patel, Mehnert et al. 2012). Der EGFR wird durch das c-ErbB1 Protoonkogen codiert, welches sich auf Chromosom 7p12 befindet (Shaib, Kono et al. 2012; Zhu, Zhang et al. 2013). Der Rezeptor umfasst eine Größe von 170 kDa (Sharafinski, Ferris et al. 2010; Zhu, Zhang et al. 2013) und ist in vielen Epithelgeweben exprimiert, wie beispielsweise im Gastrointestinaltrakt, im Haarfollikel und in der Haut (Frampton 2010; Shaib, Kono et al. 2012). Er dient als Rezeptor für Mitglieder der EGF-Familie (Bagan, Mata-Roig et al. 2012). Zu den zurzeit bekannten Liganden dieser Familie zählen EGF, TGF α , Amphiregulin, Heparinbindender EGF und Epiregulin sowie Neuregulin2- α und β -Zellulin (Reuter, Morgan et al. 2007; Rivera, Garcia-Castano et al. 2009).

Der EGFR besteht aus drei Domänen. Einer extrazellulären N-terminalen Domäne (Kalyankrishna and Grandis 2006; Uribe and Gonzalez 2011), einer hydrophobischen (Patel, Mehnert et al. 2012) transmembranären Domäne (Kalyankrishna and Grandis 2006; Uribe and Gonzalez 2011) sowie einer intrazellulären C-terminalen Domäne (Kalyankrishna and Grandis 2006) mit Tyrosinkinaseaktivität (Reuter, Morgan et al. 2007). Die extrazelluläre Domäne fungiert dabei als Bindungsstelle für Liganden der EGF-Familie (Sharafinski, Ferris et al. 2010; Uribe and Gonzalez 2011; Patel, Mehnert et al. 2012), während die transmembranäre Domäne in die Interaktion zwischen Rezeptoren untereinander involviert ist (Patel, Mehnert et al. 2012). Die intrazelluläre Domäne letztlich dient der Signalübermittlung (Dai, Li et al. 2014), indem sie verschiedene intrazelluläre Signalproteine sowie den Rezeptor selbst phosphoryliert (Patel, Mehnert et al. 2012).

Abbildung 2 stellt den Aufbau des EGFR schematisch dar.

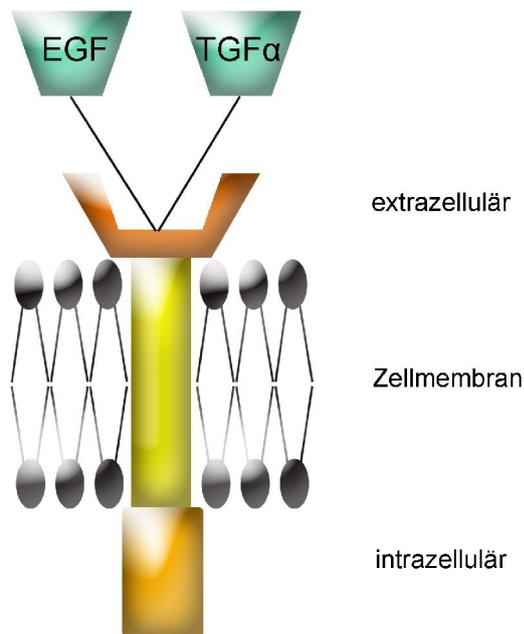


Abbildung 2 Schematische Darstellung des EGFR modifiziert nach Brand et al. (Brand, Iida et al. 2011)

Bindet ein Ligand an die extrazelluläre Domäne des EGFR, löst dies die Homo- oder Heterodimerisierung des Rezeptors aus, was Voraussetzung für die Autophosphorylierung der Tyrosinreste an den intrazellulären Tyrosinkinasedomänen ist (Kalyankrishna and Grandis 2006; Patel, Mehnert et al. 2012). Dadurch entstehen neue Bindungsstellen für die Anbindung weiterer Moleküle, die komplexe intrazelluläre Signalkaskaden nach sich ziehen (Uribe and Gonzalez 2011).

Beispiele für auf diesem Weg aktivierte Proteine sind die mitogenaktivierte Proteinkinase MAPK, welche mit der Zellproliferation in Verbindung steht und die Phosphatidylinositol-3-Kinase PI3K, welche die Zellzyklusprogression und das Überleben der Zelle sowie die Fähigkeit der Apoptose zu entgehen vermittelt (Tejani, Cohen et al. 2010; Patel, Mehnert et al. 2012). Ein weiteres Beispiel sind die Transkriptionsfaktoren der STAT-Familie, welche nach ihrer Aktivierung die Zellteilung und das Überleben der Zelle, aber auch die Adhäsion, die Motilität und die Invasion beeinflussen (Patel, Mehnert et al. 2012).

Neben seinem Vorkommen in Epithelgeweben kann der EGFR auch im Nukleus exprimiert sein (Tejani, Cohen et al. 2010; Brand, Iida et al. 2011; Wee and Wang 2017). Dort ist er entscheidend beteiligt bei der Aktivierung der DNA-abhängigen Proteinkinase DNA-PK durch Phosphorylierung (Tejani, Cohen et al. 2010; Brand, Iida et al. 2011). Die DNA-PK ist ein Enzym, welches bei der Reparatur von Brüchen des DNA-Doppelstrangs beteiligt ist (Tejani, Cohen et al. 2010; Brand, Iida et al. 2011). Solche Defekte können sowohl durch

ionisierende Strahlung, reaktive Sauerstoff- oder Stickstoffverbindungen, aber auch durch Radiatio oder Chemotherapie verursacht worden sein (Tejani, Cohen et al. 2010; Brand, Iida et al. 2011; Meers, Keskin et al. 2016).

Im Nukleus kann der EGFR als Co-Aktivator auch in Transkriptionsvorgänge von verschiedenen Proteinen eingreifen (Tejani, Cohen et al. 2010; Brand, Iida et al. 2011; Wee and Wang 2017). Beispiele sind der Zellzyklusregulator Cyclin D1, die bei der Mitose beteiligte Serin-Threonin-Kinase Aurora A, das Protoonkogen B-Myb, das eine Rolle bei der Passage der G1/S-Phase des Zellzyklus spielt, oder das Signalmolekül iNOS, das die Metastasierung und Angiogenese beeinflusst (Tejani, Cohen et al. 2010; Brand, Iida et al. 2011; Wee and Wang 2017). In diesem Zusammenhang finden sich auch Hinweise, die dem nukleären Vorkommen von EGFR eine ursächliche Beteiligung an der Entstehung von Resistenzen gegenüber Radiatio oder Cisplatintherapie sowie gegenüber Therapien mit den speziell auf den EGFR abzielenden Medikamenten Cetuximab und Gefitinib zuschreiben (Brand, Iida et al. 2011; Wee and Wang 2017).

3.2 Die Rolle von EGFR bei der Krebsentstehung

Bei vielen Tumoren epithelialen Ursprungs wurde bereits eine Überexpression des EGFR entdeckt, beispielsweise bei Karzinomen des Gebärmutterhalses, des Ösophagus, der Ovarien, der Lunge, des Kolorektalbereichs, des Pankreas, des Gehirns, der Harnblase und der Brust, in oralen Plattenepithelkarzinomen sowie in HNSCC im Allgemeinen (Sharafinski, Ferris et al. 2010; Brand, Iida et al. 2011).

Hohe Expressionslevels von EGFR scheinen dabei in Verbindung zu stehen mit fortgeschrittenen Stadien und einer aggressiven Krankheit (Hofman, Butori et al. 2008; Frampton 2010; Bagan, Mata-Roig et al. 2012), einer hohen histologischen Graduierung (Hofman, Butori et al. 2008) und einer Neigung zu Rezidiven (Tejani, Cohen et al. 2010). Ebenso wurde in früheren Studien von der Ausbildung von Metastasen berichtet, einer schlechten Prognose für die Patienten (Temam, Kawaguchi et al. 2007; Christy and Bojan 2013) sowie einem verminderten oder Nicht-Ansprechen auf Radio- oder Chemotherapie (Tejani, Cohen et al. 2010; Brand, Iida et al. 2011).

Ferner wird auch ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Expression von EGFR und der Pathogenese der Krebserkrankung (Sharafinski, Ferris et al. 2010; Christy and Bojan 2013) sowie der Tumorinvasion vermutet (Lu, Jiang et al. 2001). Es wird diskutiert, dass dies allerdings nicht nur durch eine abweichende Expression des Rezeptors begründet sein kann, sondern auch aus einer strukturellen Veränderung oder einer fehlregulierten Aktivität des Rezeptors resultieren kann (Sharafinski, Ferris et al. 2010; Brand, Iida et al. 2011). Bei Aktivierung des EGFR kommt es zum Ablauf verschiedenster zellulärer Reaktionen, die für das Tumorstadium eine wichtige Rolle spielen (Rivera, Garcia-Castano et al. 2009; Oliveira and Ribeiro-Silva 2011; Christy and Bojan 2013). Wichtig ist hierbei die Beteiligung des EGFR bei der Zelldifferenzierung und der Zellproliferation, der Verhinderung der Apoptose sowie bei der Angiogenese, wodurch letztlich die Entstehung von Metastasen begünstigt und das maligne Potenzial der Gewebe und damit die Invasivität gesteigert werden (Kalyankrishna and Grandis 2006; Reuter, Morgan et al. 2007; Rivera, Garcia-Castano et al. 2009; Brand, Iida et al. 2011; Oliveira and Ribeiro-Silva 2011; Gupta, Khan et al. 2015). Dies geschieht durch Bindung seiner Liganden wie beispielsweise EGF oder TGF α (Reuter, Morgan et al. 2007; Oliveira and Ribeiro-Silva 2011; Shaib, Kono et al. 2012; Wee and Wang 2017). Aufgrund der Ligandenbindung kommt es zur Dimerisierung des Rezeptors und anschließender Autophosphorylierung seiner intrazellulären Tyrosinreste (Kalyankrishna and Grandis 2006; Reuter, Morgan et al. 2007; Brand, Iida et al. 2011; Shaib, Kono et al. 2012; Wee and Wang 2017). Auf diese Weise werden untereinander verbundene intrazelluläre Signalwege aktiviert, indem intrazelluläre Moleküle, welche eine SH2-Domäne besitzen, an den phosphorylierten EGFR binden (Shaib, Kono et al. 2012; Wee and Wang 2017).

Dies sind beispielsweise die Phosphatidylinositol-3-Kinase PI3K, welche nachfolgend Phosphatidylinositol-(3,4,5)-Triphosphat (PIP3) aktiviert, wodurch wiederum die Proteinkinase B (AKT) und mTOR (mammalian target of rapamycin) aktiviert werden (Reuter, Morgan et al. 2007; Brand, Iida et al. 2011; Wee and Wang 2017). Über diese Signalkaskade (Abbildung 3) ist der EGFR bei der Steuerung der Zellproliferation, dem Überleben der Zelle, der Zellmotilität und dem Entgehen der Apoptose beteiligt (Tejani, Cohen et al. 2010; Shaib, Kono et al. 2012; Keren, Shoude et al. 2014; Wee and Wang 2017).

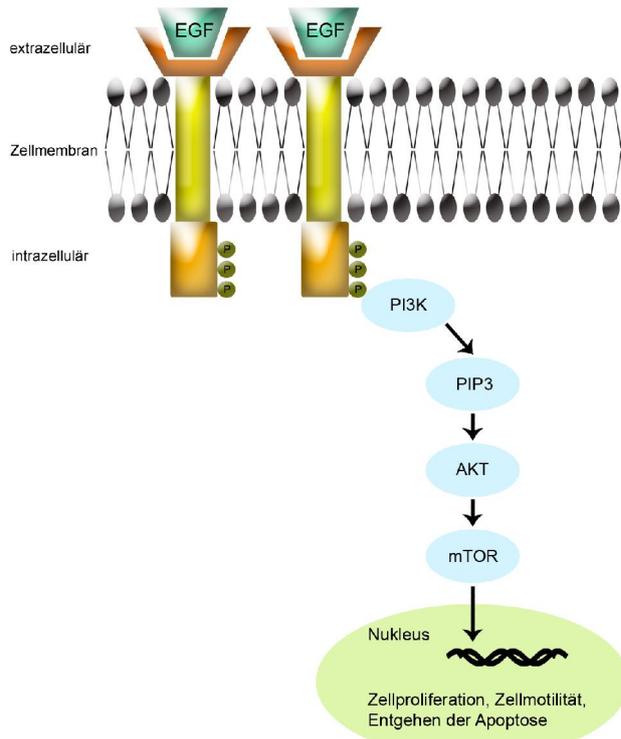


Abbildung 3 Schematische Darstellung des PI3K-Signalwegs modifiziert nach Brand et al. (Brand, Iida et al. 2011)

Ein weiterer Signalweg (Abbildung 4), welcher zu Zellproliferation, Zelldifferenzierung, Zellmigration und zur Verhinderung der Apoptose führt, wird über die Bindung von GRB2 (growth factor receptor binding protein 2) an den durch Ligandenbindung aktivierten und phosphorylierten EGFR gestartet (Reuter, Morgan et al. 2007; Brand, Iida et al. 2011; Wee and Wang 2017). GRB2 bindet anschließend SOS1 (son of sevenless 1), wodurch zunächst das kleine G-Protein RAS und danach die Serin/Threonin-Proteinkinase RAF aktiviert werden, was zur Stimulation der MEK (mitogen-activated protein kinase kinase) und der MAPK führt (Kalyankrishna and Grandis 2006; Reuter, Morgan et al. 2007; Brand, Iida et al. 2011; Wee and Wang 2017).

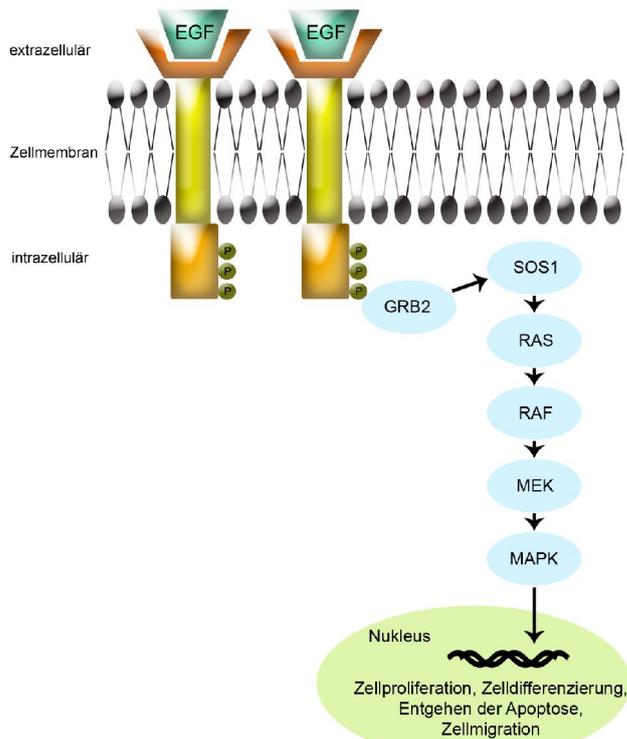


Abbildung 4 Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs modifiziert nach Brand et al. (Brand, Iida et al. 2011)

Bindet die Januskinase JAK an den aktivierten und phosphorylierten EGFR (Abbildung 5), werden direkt Mitglieder der STAT-Familie (signal transducer and activator of transcription) aktiviert, was, da diese als Transkriptionsfaktoren bei der Transkription von beispielsweise Cyclin D1 beteiligt sind, zur Zellproliferation, Angiogenese und Zellzyklusprogression führt (Reuter, Morgan et al. 2007; Tejani, Cohen et al. 2010; Brand, Iida et al. 2011; Shaib, Kono et al. 2012).

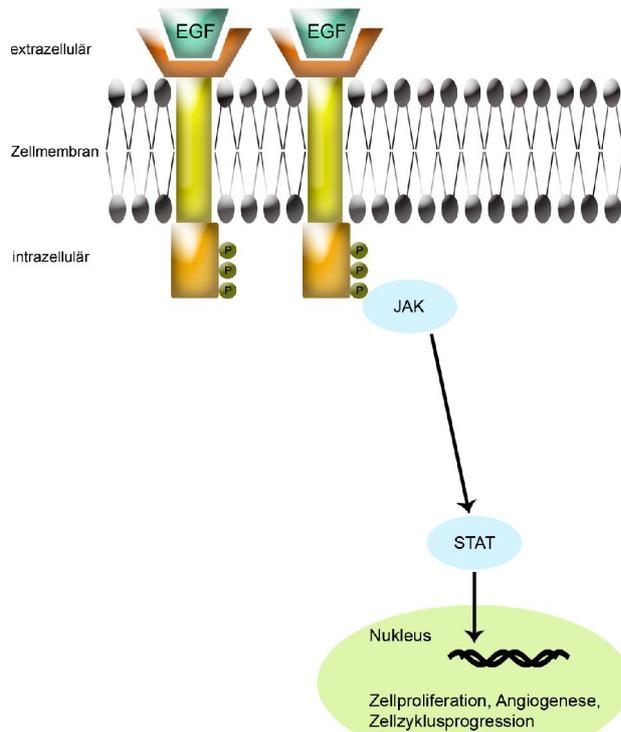


Abbildung 5 Schematische Darstellung des STAT-Signalwegs modifiziert nach Brand et al. (Brand, Iida et al. 2011)

Eine weitere intrazelluläre Signalkaskade (Abbildung 6) läuft nach Bindung der PLC- γ 1 (Phospholipase C-gamma 1) an den aktivierten und phosphorylierten EGFR ab, da hierdurch PIP₂ (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat) in freies intrazelluläres 1,4,5-Triphosphat (IP₃) und Diacylglycerol (DAG) hydrolysiert wird. In der Folge bindet IP₃ an das endoplasmatische Retikulum (ER), wodurch Calcium freigesetzt wird, das zusammen mit DAG die Proteinkinase C (PKC) aktiviert. Die aktivierte PKC kann dann eine Reihe zellulärer Proteine wie den EGFR oder RAF-1 phosphorylieren. (Brand, Iida et al. 2011; Wee and Wang 2017)

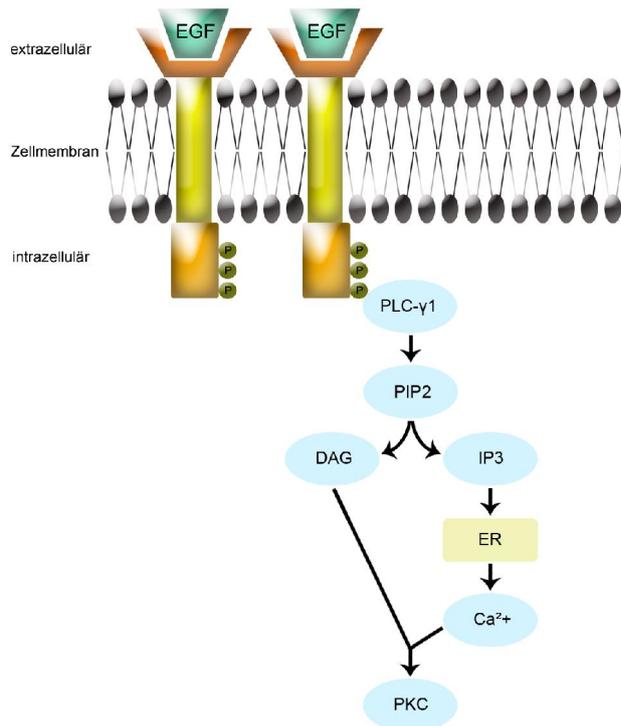


Abbildung 6 Schematische Darstellung des PLC- γ 1-Signalwegs modifiziert nach Brand et al. (Brand, Iida et al. 2011)

Da EGFR auch im Nukleus vorkommen können, stellen die DNA-Reparatur, bei welcher der EGFR durch Phosphorylierung der DNA-PK beteiligt ist, und die Transkription von verschiedenen krebsfördernden Proteinen, wie beispielsweise Cyclin D1, iNOS oder Aurora A weitere Wege dar, über die der EGFR in die Krebsformation und -progression eingreifen kann (vgl. Kapitel I.3.1) (Tejani, Cohen et al. 2010; Brand, Iida et al. 2011; Wee and Wang 2017).

Aufgrund dieser Erkenntnisse wird der EGFR überwiegend als starker prognostischer Marker bei verschiedenen Krebslokalisationen, wie zum Beispiel Kopf, Hals, Eierstock, Gebärmutterhals, Harnblase und Ösophagus gesehen (Oliveira and Ribeiro-Silva 2011; Patel, Mehnert et al. 2012).

4. Die gegenseitige Beeinflussung von Cortactin und EGFR bei Tumorgeschehen

Die gegenseitige Beeinflussung von Cortactin und dem EGFR bei Tumorgeschehen wurde bereits früher untersucht.

Zhang et al. konnten in einer Studie an Kolorektalkrebszelllinien und im Nacktmausmodell herausfinden, dass die Expressionen von CTTN und dem EGFR gekoppelt sind, da die Reduktion von CTTN zu einem geringeren EGFR-Level führte, während eine Überexpression von CTTN das Vorkommen von EGFR erhöhte. Die Beeinflussung der EGFR-Expression durch CTTN scheint dabei posttranslational zu erfolgen, da eine künstliche Veränderung der CTTN-Expression keine Auswirkung auf die vorhandenen mRNA-Level für EGFR hatte. Hingegen dämpfte CTTN den EGF-induzierten Abbau von EGFR in Kolorektalkrebszellen. (Zhang, Liu et al. 2017)

Dies geschieht auf verschiedenen Wegen. Zum einen verhindert CTTN die Endozytose des EGFR durch die Bindung von Dynamin 2, welches die Spaltung von endozytischen Vesikeln reguliert und bei der Endozytose von Rezeptoren wie dem EGFR beteiligt ist (McNiven, Kim et al. 2000; Sousa, Lax et al. 2012; Zhang, Liu et al. 2017).

Zum anderen verhindert CTTN die Bindung von EGFR mit dem Protein c-Cbl, das die Bindung von Ubiquitin an den EGFR und damit dessen Abbau bewirkt (Marmor and Yarden 2004; Timpson, Lynch et al. 2005; Zhang, Liu et al. 2017). Als weitere Folge der Verhinderung des Anbindens von c-Cbl an den EGFR fördert CTTN die Aktivierung des MAPK-Signalwegs (Zhang, Liu et al. 2017). Nachfolgend führt dies einerseits zur Zellproliferation (vgl. Kap. I.3.2) (Tejani, Cohen et al. 2010; Brand, Iida et al. 2011; Patel, Mehnert et al. 2012), andererseits wird weiterhin der lysosomale Abbau des EGFR verhindert, da hierfür eine Dämpfung des MAPK-Signalweges nötig ist (Zhang, Liu et al. 2017).

Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit weiteren Studien, die die Zusammenhänge der Cortactin- und EGFR-Expression in Krebszelllinien und Nacktmausmodellen, aber auch in humanen Tumorgewebeproben untersuchten.

In diesen Studien korrespondierte ebenfalls eine Cortactinüberexpression mit einer EGFR-Überexpression (Hofman, Butori et al. 2008; Wei, Zhao et al. 2014).

Ebenso wurde berichtet, dass eine erhöhte Cortactinexpression die Niederregulierung des EGFR verhindert. Als Erklärungsansatz für die Störung der EGFR-Niederregulierung durch

eine Cortactinüberexpression wird auch hier die mangelnde c-Cbl-Phosphorylierung genannt, was in der Folge zur anhaltenden Signalübertragung mit resultierender Aktivierung der EGFR-Signalwege führt. Außerdem werden als Gründe für eine reduzierte EGFR-Niederregulierung eine verminderte Internalisierungsrate der aktivierten EGFR gesehen sowie ein vermehrtes Zurückführen der Rezeptoren in die Zellmembran aufgrund eines beeinträchtigten lysosomalen Abbaus. (Timpson, Lynch et al. 2005; Timpson, Wilson et al. 2007)

Diesen Ergebnissen stehen jedoch auch Studien gegenüber, die keine gegenseitige Beeinflussung der Expressionen von Cortactin und EGFR beobachten konnten (Fantozzi, Grall et al. 2008; Hofman, Butori et al. 2008).

Die Bedeutung von Cortactin und dem EGFR und ihre gegenseitigen Wechselwirkungen beim Tumorgeschehen scheinen somit nach aktueller Studienlage noch nicht abschließend geklärt. Um die genaue Funktion von Cortactin und EGFR in Karzinomen besser zu verstehen, bedarf es daher nach Meinung einiger Autoren weiterer Studien (Buday and Downward 2007; Weaver 2008; Wei, Zhao et al. 2014).

5. Der EGFR als Ziel therapeutischer Strategien

Die Standardtherapie für HNSCC besteht aus chirurgischer Resektion des Tumorgewebes, Chemotherapie basierend auf der Gabe von Methotrexat oder Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil sowie Radiatio oder einer Kombination aus diesen (Ganly and Kaye 2000; Frampton 2010; Markovic and Chung 2012; Patel, Mehnert et al. 2012; Christy and Bojan 2013). Seit einigen Jahren findet auch die so genannte „Targeted Therapy“ in der Behandlung der Plattenepithelkarzinome klinische Anwendung. Bei dieser Art der Therapie kommen Medikamente zum Einsatz, die zielgerichtet mit spezifischen Molekülen interagieren, welche entscheidend an der Tumorentstehung bzw. -progression beteiligt sind (Frampton 2010; Christy and Bojan 2013). Dadurch kann ein Voranschreiten der Krankheit verhindert, aber verglichen mit der klassischen Chemotherapie gleichzeitig gesundes Gewebe besser geschont werden (Ganly and Kaye 2000; Christy and Bojan 2013).

Für HNSCC ist seit 2006 Cetuximab (Handelsname Erbitux®) durch die US Food and Drug Administration FDA für die klinische Behandlung zugelassen. Cetuximab ist ein chimärer (35 % murin, 65 % human) monoklonaler IgG1 Antikörper gegen den EGFR. (Kondo, Tsukuda et al. 2011; Kono, Haight et al. 2012; Markovic and Chung 2012; Patel, Mehnert et al. 2012; Bauman and Ferris 2014)

Sein Wirkmechanismus beruht auf einer kompetitiven Hemmung des EGFR, wobei Cetuximab mit einer fünf- bis zehnfach stärkeren Affinität an den Rezeptor bindet als dessen natürliche Liganden. Durch Bindung von Cetuximab an den EGFR wird dessen Dimerisierung verhindert, sodass keine Rezeptorphosphorylierung und damit keine Signalübertragung in die Zelle stattfinden können. (Frampton 2010; Kondo, Tsukuda et al. 2011; Patel, Mehnert et al. 2012)

Da es in der Folge nicht zum Ablauf der intrazellulären Signalkaskaden kommt (vgl. Kap. I.3.2), werden beispielsweise das Zellwachstum sowie die Angiogenese und Metastasierung gehemmt, was insgesamt das Tumorwachstum dämpft (Frampton 2010; Tejani, Cohen et al. 2010).

Als weitere Effekte von Cetuximab werden die Stimulation der Internalisierung der EGFR mit nachfolgend weniger Antwort auf natürliche Liganden, eine erhöhte Sensibilität gegenüber Radio- und Chemotherapie mit Verhinderung der DNA-Reparatur sowie die Induktion der antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität durch Interaktion mit natürlichen Killerzellen und Makrophagen genannt (Frampton 2010; Tejani, Cohen et al.

2010; Markovic and Chung 2012; Patel, Mehnert et al. 2012). Neben einem Eingreifen in den Zellzyklus (Patel, Mehnert et al. 2012) wurde insbesondere bei der Kombination mit Radiatio ein Verweilen der Zellen in den für Strahlung empfindlichen G1-, G2- und M-Phasen des Zellzyklus beobachtet (Frampton 2010). Beschrieben werden auch eine Migration und Invasion hemmende Eigenschaft von Cetuximab auf Tumorzellen sowie eine verringerte EGFR-Expression und eine erhöhte EGFR-Ubiquitinierung durch das Medikament (Dai, Li et al. 2014).

Obwohl jedoch der genaue Ablauf der einzelnen Anti-Tumor-Mechanismen noch unklar ist (Kondo, Tsukuda et al. 2011), findet Cetuximab in der zeitgemäßen Therapie sowohl bei lokal fortgeschrittenen als auch bei metastasierenden und rezidivierenden HNSCC Anwendung.

Seit 2006 empfiehlt die FDA Cetuximab in Verbindung mit Radiatio für lokal fortgeschrittene Karzinome. Ab März 2006 ist Cetuximab in den USA von der FDA zugelassen als Medikament der zweiten Linie zur Monotherapie für Patienten mit rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinomen nach gescheiterter platinbasierter Chemotherapie. Im November 2011 erteilte die FDA Cetuximab die Zulassung für die Verwendung in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zusammen mit 5-FU als Behandlungsmethode der ersten Wahl bei Patienten mit rezidivierenden oder metastasierenden HNSCC. (Frampton 2010; Patel, Mehnert et al. 2012)

Die empfohlene Dosierung sieht dabei eine Initialdosis von 400 mg/m² vor, welche intravenös über einen Zeitraum von zwei Stunden verabreicht wird. Danach schließt sich eine wöchentliche intravenöse Gabe von 250 mg/m² über einen Zeitraum von einer Stunde an. Vor allen Infusionen ist dabei eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Corticosteroid angeraten. (Frampton 2010)

Wird die Antikörpertherapie mit einer Radiotherapie kombiniert, wird empfohlen, bereits eine Woche vor der Radiatio mit der Cetuximab-Gabe zu beginnen und für die Dauer der Radiatio-Periode weiterzuführen (Frampton 2010).

Bei Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie darf diese frühestens eine Stunde nach Beendigung der Cetuximabinfusion verabreicht werden. Außerdem sollte die Cetuximab-Gabe nach Beendigung der Chemotherapie solange fortgeführt werden, bis die Krankheit voranschreitet. (Frampton 2010)

Vorteile der Antikörpertherapie mit Cetuximab gegenüber Standardtherapien sind die schwächer ausgeprägten Nebenwirkungen wie Hautausschlag oder Störungen im Elektrolythaushalt sowie ein längeres Überleben der Patienten (Frampton 2010; Tejani, Cohen et al. 2010; Kono, Haigentz et al. 2012; Markovic and Chung 2012; Patel, Mehnert et al. 2012). Allerdings liegt der Anteil der Patienten, die auf eine Cetuximabtherapie ansprechen, bei nur 10-20 % (Johansson, Ansell et al. 2012; Markovic and Chung 2012; Bauman and Ferris 2014). Die Gründe für ein Nicht-Ansprechen gegenüber Cetuximab sind noch nicht hinreichend geklärt (Tejani, Cohen et al. 2010; Markovic and Chung 2012). Diskutiert werden beispielsweise ein im Tumorgewebe vermehrtes Vorkommen einer Mutationsform des EGFR, an welche Cetuximab nicht binden kann, oder eine Hochregulierung der natürlichen EGFR-Liganden, welche mit Cetuximab um die Bindung mit dem Rezeptor konkurrieren (Tejani, Cohen et al. 2010; Kono, Haigentz et al. 2012; Markovic and Chung 2012; Patel, Mehnert et al. 2012). Das vermehrte Vorkommen von EGFR in der Zelle und dem Nukleus wird ebenfalls als mögliche Ursache für eine Resistenz gegenüber Cetuximab erwogen (Brand, Iida et al. 2011).

Indikatoren, die für ein Ansprechen des Patienten auf die Cetuximabtherapie stehen, sind bisher nicht bekannt und Gegenstand aktueller Forschung. Eine Überexpression des EGFR oder eine entsprechende Genervielfältigung konnten jedoch als Marker bereits ausgeschlossen werden. (Frampton 2010; Bauman and Ferris 2014)

Eine Alternative zur Behandlung mit Antikörpern, die jedoch klinisch standardmäßig noch keine Anwendung findet, stellt die Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) dar (Frampton 2010; Markovic and Chung 2012; Patel, Mehnert et al. 2012).

Ziel der TKI ist die ATP-Bindungsstelle der intrazellulären Tyrosinkinasedomäne von EGFR. Da sie die Bindung von ATP an die ATP-Bindungsstelle reversibel blockieren, verhindern TKI die Phosphorylierung von EGFR und damit den Start der intrazellulären Signalkaskaden. (Markovic and Chung 2012; Patel, Mehnert et al. 2012)

Die Einnahme der TKI per os stellt einen Vorteil gegenüber Cetuximab dar, da ambulante Klinikbesuche und unerwünschte Infusionsreaktionen entfallen. Nachteilig sind jedoch die gegenüber Cetuximab verstärkt auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Diarrhoe. Von den Patienten mit rezidivierenden oder metastasierenden HNSCC, die in Studien mit Präparaten der ersten Generation der TKI wie Gefitinib (Handelsname Iressa®) oder Erlotinib (Handelsname Tarceva®) behandelt wurden, sprachen nur 1,4-10,6 % auf die Therapie an. TKI, welche irreversibel an die ATP-Bindungsstelle binden oder auch die

Tyrosinkinasen anderer Rezeptoren der EGF-Familie inhibieren können, sind daher in Entwicklung. (Markovic and Chung 2012)

6. Zielsetzung

In der Literatur sind bereits einige Studien, die die Expression von Cortactin und dem EGFR in Tumoren untersuchen, zu finden. Auffällig ist dabei die Variabilität der zugrunde liegenden Untersuchungsmethoden sowie der verwendeten Gewebe. Die prognostische Relevanz der Expression der beiden Proteine bleibt jedoch umstritten. Zudem gibt es nur wenige Studien, in denen die Expression von Cortactin und dem EGFR gemeinsam betrachtet werden.

In der vorliegenden Arbeit sollen daher die Expressionen von Cortactin und dem EGFR in Gewebeproben von humanen HNSCC mittels IHC untersucht werden, wobei die Lokalisationen Tumorzentrum, Invasionsfront und beteiligtes Lymphknotengewebe stets gesondert betrachtet werden. Hinsichtlich der Expression von EGFR soll zusätzlich zwischen membranärer und zytoplasmatischer Expression unterschieden werden.

Dabei soll zuerst überprüft werden, ob Zusammenhänge zwischen der Expression von Cortactin und der Expression von EGFR bestehen.

Außerdem soll untersucht werden, ob die Expression von Cortactin oder dem EGFR mit den klinischen Parametern TNM-Klassifikation und pathohistologisches Grading des jeweiligen Tumors oder mit dem Auftreten von Rezidiven korreliert.

Schließlich soll herausgefunden werden, ob eine gegenüber dem gesunden Referenzgewebe erhöhte Expression von Cortactin und dem EGFR im Tumorgewebe in Relation mit dem Überleben der Patienten steht.

Aus klinischer Sicht wäre es dabei von Interesse, ob eine immunhistochemische Untersuchung der Karzinome auf die Expressionen von Cortactin und dem EGFR Hinweise auf die Aggressivität des jeweiligen Tumors und das Überleben der Patienten geben und damit Hilfestellung bei der für jeden Patienten individuellen Therapiewahl leisten kann.

II. Materialien und Methoden

1. Materialien

Bei der Versuchsdurchführung und der Erstellung der Arbeit genutzte Antikörper, Chemikalien, Geräte, Hilfsmittel, Pufferlösungen, und Software sind im Kap. VI, S. 203 ff. aufgeführt.

2. Patientengewebeproben

Untersucht wurden in der vorliegenden Arbeit Tumorgewebeproben von 222 Patienten, die sich im Zeitraum von 1994 bis 2010 in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München einer medizinisch notwendigen operativen Entfernung eines HNSCC unterzogen.

Jeder der Patienten gab vorab sein Einverständnis für postoperative wissenschaftliche Untersuchungen des Tumorgewebes. Die Durchführung der Untersuchungen an den humanen Präparaten wurde durch das Ethikvotum 2121/08 aus dem Jahr 2008 genehmigt.

Das Pathologische Institut der TU München begutachtete und klassifizierte die Gewebeproben. Dabei erfolgte die Tumorklassifikation nach dem TNM-Schema von 2010 der International Union against Cancer sowie der histopathologischen Malignitätsgraduierung (Wittekind and Meyer 2010).

Zur vollständigen Erhebung der für die Untersuchungen wichtigen klinischen Informationen wurden Daten der entsprechenden Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München einbezogen.

Das untersuchte Patientenkollektiv setzte sich aus 172 männlichen und 50 weiblichen Patienten zusammen. Die Altersspanne zum Zeitpunkt der Diagnosestellung reichte von 29,5 Jahren bis zu 85,8 Jahren mit einem medianen Alter von 58,015 Jahren. Vier der Patienten hatten zum Operationszeitpunkt bereits Metastasen ausgebildet.

Die Zeit der Nachsorge reichte bis Juni 2013. In dieser Zeit erlitten 63 Tumorpatienten ein Rezidiv. Innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben 111 der 222 Patienten. Die mediane Überlebensdauer lag bei 67,92 Monaten.

Einen Überblick über das untersuchte Patientenkollektiv mit den entsprechenden klinischen und histomorphologischen Parametern zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1 Übersicht über das untersuchte Patientenkollektiv mit erhobenen klinischen und histomorphologischen Parametern

Kriterium	Anzahl der Fälle	Prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv
Patienten	222	100
Geschlecht		
Männlich	172	77,5
Weiblich	50	22,5
Diagnosealter		
< 50 Jahre	51	22,97
> 50 Jahre	171	77,02
Tumorgröße		
T1	89	40,1
T2	70	31,5
T3	25	11,3
T4	37	16,7
Lymphknotenstatus		
N0	103	46,4
N1	36	16,2
N2	79	35,6
Metastasenstatus		
M0	42	18,9
M1	4	1,8
Grading		
G1	8	3,6
G2	151	68,0
G3	61	27,5
G4	1	0,5
Rezidiv		
Ja	63	28,4
Nein	159	71,6
Mediane Überlebensdauer		
In Monaten	67,92	

3. Methoden

3.1 Versuchsdurchführung

Zur immunhistochemischen Untersuchung gelangten durch zwei Pathologen des Klinikums rechts der Isar markierte repräsentative Tumorgewebeareale von einem Millimeter Durchmesser aus dem Tumorzentrum, der Invasionsfront und dem beteiligten Lymphknotengewebe von HNSCC sowie gesundes Referenzgewebe von insgesamt 222 Patienten. Die Gewebeproben lagen als Tissue Micro Arrays in 4 µm dicken Schnitten auf Objektträgern fixiert und in Paraffin eingebettet vor.

Die Färbungen zur immunhistochemischen Detektion von Cortactin und dem EGFR wurden im Labor des Pathologischen Instituts des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt.

3.2 Immunhistochemischer Nachweis von Cortactin

Der Immunhistochemische Nachweis von Cortactin erfolgte gemäß einem in der Literatur bereits beschriebenen Färbeprotokoll (Kolk, Jubitz et al. 2011).

Um die Gewebeproben für die Inkubation mit den Antikörpern vorzubereiten, wurden die TMA-Schnitte zunächst für zwölf Stunden in einem Trockenschrank mit 58 °C Innentemperatur erwärmt und danach durch zweimaliges zehninütiges Baden in Xylol entparaffiniert.

Im Anschluss wurden die Gewebeproben in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert. Hierfür wurden die Gewebeproben für zweimal fünf Minuten in Bädern mit 100 % Alkohol und anschließend jeweils fünf Minuten in Bädern mit 96 % Alkohol und 70 % Alkohol belassen.

Danach wurden die Gewebeproben für fünf Minuten in Trispuffer gewaschen. Da durch das Einbetten in Paraffin und die Inkubation in Alkohol Epitope durch gegenseitige Vernetzung verloren gehen können, was eine Bindung von Antikörpern verhindern würde, wurden die Gewebeproben durch vierminütiges Kochen in einem Dampfkochtopf mit Citratpuffer mit einem pH-Wert von 6,0 vorbehandelt. Durch diesen Vorgang kommt es zur Epitop-

Demaskierung, was die Epitope wieder für eine Inkubation mit Antikörpern zugänglich macht.

Im Anschluss an die Vorbehandlung wurden die Gewebeproben für fünf Minuten mit fließendem Leitungswasser gespült und für weitere fünf Minuten in Trispuffer gewaschen.

Im nächsten Schritt wurden die TMAs für 20 Minuten bei Raumtemperatur mit dreiprozentigem Wasserstoffperoxid inkubiert, um die gewebeeigenen Peroxidasen zu blockieren. Daran schlossen sich eine kurze Spülung mit Leitungswasser und ein fünfminütiges Waschen in Trispuffer an.

Nun erfolgte die Benetzung der Schnitte mit 130 µl der im Verhältnis 1:100 verdünnten Primär-Antikörperlösung gegen Cortactin. Die Inkubation erfolgte über Nacht, wobei die TMAs in einer Feuchtkammer im Kühlschrank gelagert wurden, um ein Austrocknen zu vermeiden.

Im Anschluss an die Inkubation mit dem Primärantikörper wurden die TMAs für fünf Minuten in Trispuffer gewaschen. Daran schloss sich die Benetzung der Gewebeproben mit dem Sekundärantikörper LSAB in zwei Schritten mit jeweils 20 Minuten Inkubationszeit und fünfminütigem Waschen in Trispuffer an. Um die gebundenen Sekundärantikörper für die mikroskopische Auswertung sichtbar zu machen, wurden die TMAs dann mit DAB-Substrat, einem braunen Farbstoff, für acht Minuten bei Raumtemperatur inkubiert.

Nach dem anschließenden fünfminütigen Waschen in Trispuffer erfolgte die Gegenfärbung für 50 Sekunden in Hämalaun. Danach wurden die Gewebeproben für fünf Minuten mit fließendem Leitungswasser gespült. Durch diesen Vorgang des Bläuens kommt es zu einem Wechsel des pH-Wertes und der Hintergrund sowie die Zellkerne werden blau sichtbar (s. Abbildung 7 C-F).

Zuletzt wurden die Schnitte für 30 Sekunden in destilliertes Wasser übertragen und mit einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert. Hierfür wurden die Objektträger mit den Gewebeproben für jeweils drei Minuten mit 70 % Alkohol, 96 % Alkohol, zweimal mit 100 % Alkohol und zuletzt zweimal mit Xylol bedeckt.

Um die gefärbten Gewebeproben für die mikroskopische Auswertung haltbar zu machen, wurden sie mit Pertex blasenfrei unter Deckgläsern fixiert.

Als Negativkontrolle wurde in jedem Färbegang ein Gewebeschnitt mitgefärbt, der gleichermaßen den beschriebenen Prozess durchlief, jedoch ohne Zugabe des Primärantikörpers. Eine falsch positive Färbung konnte dadurch ausgeschlossen werden.

3.3 Immunhistochemischer Nachweis von EGFR

Der Vorgang des immunhistochemischen Nachweises des EGFR erfolgte analog der Vorgehensweise für den immunhistochemischen Nachweis von Cortactin. Die Verdünnung des Primärantikörpers gegen den EGFR betrug 1:50 (s. Abbildung 7 A, B, D, E).

3.4 Immunhistochemische Bewertung der Cortactin- und EGFR-Expression

Die gefärbten Gewebeschnitte wurden zunächst mit dem Scanner NDP Nano Zoomer Digital Pathology RS und der Software NDP.scan 2.5 eingescannt und anschließend am Computer mittels der Software NDP.view 2 zum Auswerten betrachtet.

Die Beurteilung der Färbung erfolgte dabei ohne Kenntnis der korrespondierenden klinischen Parameter nach dem Immunreaktiven Score nach Remmele und Stegner, der sich aus dem Produkt der Intensität der Färbung und der Anzahl der gefärbten Tumorzellen zusammensetzt (Srinath, Iyengar et al. 2016). Hierbei wird die Intensität der Färbung auf einer Skala von 0-3 und die Anzahl der gefärbten Zellen anhand einer Skala von 0-4 bewertet, wodurch sich Remmele-Scores der Größe 0-12 ergeben (Tabelle 2, Abbildung 7).

Tabelle 2 Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner modifiziert nach Srinath et al. (Srinath, Iyengar et al. 2016)

Intensität der Färbung		Anzahl der gefärbten Zellen		Remmele-Score	
0	Keine Färbung	0	Keine Zelle des Tumorareals	0-1	negativ
1	Schwache Färbung	1	≤ 10 % des Tumorareals	2-3	schwach
2	Mäßige Färbung	2	10-50 % des Tumorareals	4-8	moderat
3	Starke Färbung	3	51-80 % des Tumorareals	9-12	stark positiv
		4	≥ 80 % des Tumorareals		

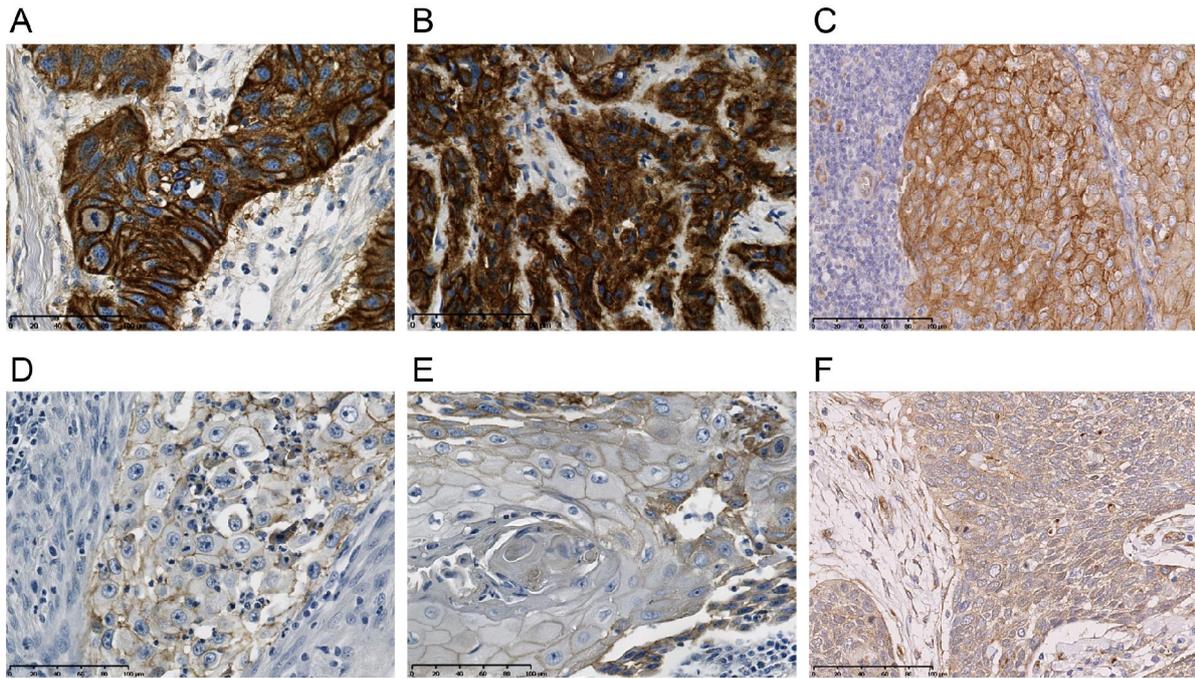


Abbildung 7 Beispiele für gefärbte Gewebeprobe mit verschiedenen Remmele-Scores; (A) membranäre EGFR-Färbung Remmele-Score 9; (B) zytoplasmatische EGFR-Färbung Remmele-Score 9; (C) Cortactin-Färbung Remmele-Score 8; (D) membranäre EGFR-Färbung Remmele-Score 4; (E) zytoplasmatische EGFR-Färbung Remmele-Score 2; (F) Cortactin-Färbung Remmele-Score 3 (Bissinger, Kolk et al. 2017)

3.5 Statistik

Die Korrelationen der Proteinexpression innerhalb und zwischen den Lokalisationen, die Zusammenhänge zwischen den Expressionen beider Proteine und die Zusammenhänge der Proteinexpression mit den klinischen Parametern Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Grading wurden mit dem Spearman-Rang-Korrelationstest untersucht.

Mögliche Zusammenhänge der Proteinexpressionen mit der Rezidivierung oder dem Auftreten von Metastasen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test geprüft. Bezüglich der Rezidivierung wurde getestet, ob generell eine Korrelation der Cortactin- und EGFR-Expression mit dem Auftreten eines Rezidivs besteht und ob sich darüber hinaus ein Zusammenhang zum Auftreten von Lokalrezidiven, Lymphknotenrezidiven und Fernmetastasenrezidiven nachweisen lässt.

Die Überprüfung einer eventuellen Überexpression von Cortactin oder dem EGFR im Tumorgewebe gegenüber gesundem Referenzgewebe erfolgte mittels des Wilcoxon-Rang-Tests.

Der Einfluss einer Cortactin- bzw. EGFR-Überexpression gegenüber einer normalen Expression der Proteine auf die Überlebensdauer der Patienten wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und durch den Log-Rank-Test nach Mantel-Cox auf Signifikanz überprüft.

Die mediane Überlebensdauer ist dabei nur bestimmbar, sofern der Kaplan-Meier-Schätzer für den gesamten Beobachtungszeitraum über 50 % liegt. Bei der Erstellung der Überlebensdiagramme wird für alle Patienten, von denen infolge Überlebens oder Abbruchs der Teilnahme an der Nachsorge kein Todesdatum bekannt ist, durch das Statistikprogramm die Überlebensrate geschätzt und in den Überlebenskurven als Zensierung zum Ausdruck gebracht. (Zwiener, Blettner et al. 2011)

Bei allen Tests wurden die Lokalisationen Tumorzentrum, Invasionsfront und beteiligtes Lymphknotengewebe jeweils getrennt betrachtet. Bei der Expression von EGFR wurde zusätzlich unterschieden zwischen membranärer und zytoplasmatischer Expression.

Alle Tests wurden auf einem Signifikanzniveau von $p=0,05$ durchgeführt.

III. Ergebnisse

1. Korrelation der Parameter der Cortactin- und EGFR-Expression innerhalb der einzelnen Lokalisationen und zwischen den Lokalisationen

1.1 Korrelation der Parameter der Cortactinexpression innerhalb der einzelnen Lokalisationen und zwischen den Lokalisationen

1.1.1 Korrelation der Parameter der Cortactinexpression innerhalb der einzelnen Lokalisationen

In den zentralen Tumorgewebe der untersuchten TMAs (N=134) standen die Intensität der Cortactinfärbung und die Anzahl der gefärbten Zellen in einem statistisch nicht signifikanten sehr schwachen positiven Zusammenhang ($p=0,080$). Statistisch signifikante starke positive Korrelationen bestanden zwischen diesen beiden Parametern und dem Remmele-Score ($p=0,000$).

Innerhalb der Invasionsfront (N=140) konnte eine statistische Signifikanz für die moderate positive Korrelation von Intensität der Cortactinfärbung und Remmele-Score sowie für die moderate positive Korrelation von Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen und Remmele-Score festgestellt werden ($p=0,000$). Die Intensität der Cortactinfärbung und die Anzahl der gefärbten Zellen standen hier in einem sehr schwachen negativen Zusammenhang, der keine statistische Signifikanz zeigte ($p=0,380$).

In dem beteiligten Lymphknotengewebe (N=78) standen die Intensität und Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen in statistisch signifikantem schwachem positivem Zusammenhang ($p=0,025$). Des Weiteren bestand eine statistisch signifikante starke positive Korrelation der beiden Parameter mit dem Remmele-Score ($p=0,000$).

1.1.2 Korrelation der Parameter der Cortactinexpression zwischen den Lokalisationen

Beim Vergleich der Cortactinexpression im zentralen Tumorgewebe mit der Cortactinexpression in der Invasionsfront (N=119; Tabelle 3) zeigten sich zum einen statistische Signifikanzen in der moderaten positiven Korrelation der Intensitäten der

Färbungen ($p=0,000$) sowie in der schwachen positiven Korrelation der Anzahlen der für Cortactin gefärbten Zellen ($p=0,000$) und den Remmele-Scores ($p=0,001$). Zum anderen bestand statistische Signifikanz im schwachen positiven Zusammenhang der Intensität der Cortactinfärbung im Tumorzentrum mit dem Remmele-Score der Cortactinfärbung der Invasionsfront ($p=0,001$) sowie der sehr schwachen positiven Korrelation des Remmele-Scores der Cortactinfärbung im Tumorzentrum mit der Intensität der Cortactinfärbung der Invasionsfront ($p=0,043$) und dem schwachen positiven Zusammenhang des Remmele-Scores der Cortactinfärbung im Tumorzentrum mit der Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen der Invasionsfront ($p=0,025$). Zwischen der Intensität der für Cortactin gefärbten Zellen des Tumorzentrums und der Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen der Invasionsfront bestand ein sehr schwacher negativer Zusammenhang, der statistisch keine Signifikanz zeigte ($p=0,916$). Eine sehr schwache statistisch nicht signifikante negative Korrelation bestand außerdem zwischen der Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen im Tumorzentrum und der Intensität der Cortactinfärbung in der Invasionsfront ($p=0,114$). Ein statistisch nicht signifikanter sehr schwacher positiver Zusammenhang bestand zwischen der Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen im Tumorzentrum und dem Remmele-Score der Invasionsfront ($p=0,144$).

Tabelle 3 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ) und in der Invasionsfront (IF), N=119

	Intensität TZ	Anzahl TZ	Remmele-Score TZ
Intensität IF	$r= 0,423$ $p= 0,000$	$r= -0,146$ $p= 0,114$	$r= 0,186$ $p= 0,043$
Anzahl IF	$r= -0,010$ $p= 0,916$	$r= 0,331$ $p= 0,000$	$r= 0,205$ $p= 0,025$
Remmele-Score IF	$r= 0,311$ $p= 0,001$	$r= 0,135$ $p= 0,144$	$r= 0,301$ $p= 0,001$

Die Expressionen im zentralen Tumorgewebe und im Gewebe des beteiligten lymphatischen Gewebes (N=39; Tabelle 4) zeigten statistische Signifikanzen in den moderaten positiven Zusammenhängen der Intensitäten der Färbungen ($p=0,001$) sowie zwischen der Intensität der Färbung im zentralen Tumorgebiet und dem Remmele-Score der Färbung des beteiligten Lymphknotengewebes ($p=0,001$). Die Intensität der Cortactinfärbung im Tumorzentrum stand in sehr schwachem statistisch nicht signifikantem positivem Zusammenhang mit der Anzahl der gefärbten Zellen im beteiligten Lymphknotengewebe ($p=0,404$). Die Anzahlen der für Cortactin gefärbten Zellen beider

Lokalisationen standen in sehr schwachem positivem Zusammenhang, der keine statistische Signifikanz zeigte ($p=0,759$). Die Anzahl der gefärbten Zellen im zentralen Tumorgewebe korrelierte jeweils sehr schwach sowie statistisch nicht signifikant und negativ mit der Intensität und dem Remmele-Score der Cortactinfärbung im beteiligten Lymphknotengewebe ($p=0,812$ und $p=0,870$). Der Remmele-Score der Cortactinfärbung im Tumorzentrum stand mit der Intensität der Cortactinfärbung ($p=0,075$) und dem Remmele-Score des Lymphknotengewebes ($p=0,058$) jeweils in statistisch nicht signifikantem schwachem positivem Zusammenhang sowie mit der Anzahl der gefärbten Zellen des Lymphknotengewebes in sehr schwachem positivem Zusammenhang, der ebenfalls keine statistische Signifikanz zeigte ($p=0,403$).

Tabelle 4 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ) und im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=39

	Intensität TZ	Anzahl TZ	Remmele-Score TZ
Intensität LK	$r= 0,508$ $p= 0,001$	$r= -0,039$ $p= 0,812$	$r= 0,288$ $p= 0,075$
Anzahl LK	$r= 0,138$ $p= 0,404$	$r= 0,051$ $p= 0,759$	$r= 0,138$ $p= 0,403$
Remmele-Score LK	$r= 0,496$ $p= 0,001$	$r= -0,027$ $p= 0,870$	$r= 0,306$ $p= 0,058$

Beim Vergleich der Cortactinexpression in der Invasionsfront mit der Cortactinexpression im beteiligten Lymphknotengewebe (N=44; Tabelle 5) war lediglich zwischen den Intensitäten der Färbungen ein schwacher statistisch signifikanter positiver Zusammenhang festzustellen ($p=0,021$). Die Intensität der Cortactinfärbung der Invasionsfront korrelierte statistisch jeweils nicht signifikant mit der Anzahl der gefärbten Zellen im beteiligten Lymphknotengewebe sehr schwach und negativ ($p=0,307$) und mit dem Remmele-Score des Lymphknotengewebes sehr schwach und positiv ($p=0,297$). Der Remmele-Score der Cortactinfärbung in der Invasionsfront stand statistisch nicht signifikant in sehr schwachem positivem Zusammenhang mit der Anzahl der gefärbten Zellen im beteiligten Lymphknotengewebe ($p=0,434$) und in jeweils schwachem positivem Zusammenhang mit der Intensität ($p=0,100$) und dem Remmele-Score der Cortactinfärbung des beteiligten lymphatischen Gewebes ($p=0,174$).

Tabelle 5 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression in der Invasionsfront (IF) und im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=44

	Intensität IF	Anzahl IF	Remmele-Score IF
Intensität LK	r= 0,348 p= 0,021	r= -0,002 p= 0,989	r= 0,251 p= 0,100
Anzahl LK	r= -0,157 p= 0,307	r= 0,218 p= 0,154	r= 0,121 p= 0,434
Remmele-Score LK	r= 0,161 p= 0,297	r= 0,077 p= 0,621	r= 0,208 p= 0,174

1.2 Korrelation der Parameter der membranären EGFR-Expression innerhalb der einzelnen Lokalisationen und zwischen den Lokalisationen

1.2.1 Korrelation der Parameter der membranären EGFR-Expression innerhalb der einzelnen Lokalisationen

Im zentralen Tumorgewebe (N=132) standen die Intensität der membranären EGFR-Färbung und die Anzahl der für EGFR gefärbten Zellen jeweils in statistisch signifikantem moderatem positivem Zusammenhang mit dem Remmele-Score (p=0,000). Die Intensität der Färbung korrelierte statistisch nicht signifikant sehr schwach und negativ mit der Anzahl der gefärbten Zellen (p=0,575).

Innerhalb der Invasionsfront (N=90) stand die Intensität der Färbung mit der Anzahl der gefärbten Zellen in sehr schwachem statistisch nicht signifikantem positivem Zusammenhang (p=0,104). Mit dem Remmele-Score stand die Intensität der membranären EGFR-Färbung in statistisch signifikantem moderatem positivem Zusammenhang (p=0,000) und die Anzahl der gefärbten Zellen in statistisch signifikantem starkem positivem Zusammenhang (p=0,000).

In dem beteiligten Lymphknotengewebe (N=91) korrelierte der Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung statistisch signifikant moderat und positiv mit der Intensität der membranären EGFR-Färbung (p=0,000) und statistisch signifikant stark und positiv mit der Anzahl der gefärbten Zellen (p=0,000). Die Intensität und die Anzahl der gefärbten Zellen standen in statistisch nicht signifikantem sehr schwachem positivem Zusammenhang (p=0,066).

1.2.2 Korrelation der Parameter der membranären EGFR-Expression zwischen den Lokalisationen

Die Intensität der membranären EGFR-Färbung im zentralen Tumorgewebe stand in statistisch signifikantem moderatem positivem Zusammenhang mit der Intensität der Färbung der Invasionsfront ($p=0,000$) und in statistisch signifikantem schwachem positivem Zusammenhang mit dem Remmele-Score der Färbung der Invasionsfront ($p=0,002$; $N=87$; Tabelle 6). Eine statistisch nicht signifikante sehr schwache positive Korrelation bestand zwischen der Anzahl der gefärbten Zellen der Invasionsfront und der Intensität der membranären EGFR-Färbung im Tumorzentrum ($p=0,491$). Die Anzahl der gefärbten Zellen im zentralen Tumorgewebe korrelierte statistisch jeweils nicht signifikant sehr schwach und negativ mit der Intensität der membranären EGFR-Färbung der Invasionsfront ($p=0,474$), sehr schwach und positiv mit der Anzahl der gefärbten Zellen in der Invasionsfront ($p=0,209$) und sehr schwach und positiv mit dem Remmele-Score der Invasionsfront ($p=0,455$). Der Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung im Tumorzentrum stand in jeweils statistisch signifikantem schwachem positivem Zusammenhang mit der Intensität ($p=0,008$) und dem Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung der Invasionsfront ($p=0,004$). Der Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung im zentralen Tumorgewebe und die Anzahl der gefärbten Zellen in der Invasionsfront standen in einer statistisch nicht signifikanten sehr schwachen positiven Relation ($p=0,091$).

Tabelle 6 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) und in der Invasionsfront (IF), $N=87$

	Intensität TZ	Anzahl TZ	Remmele-Score TZ
Intensität IF	$r= 0,485$ $p= 0,000$	$r= -0,078$ $p= 0,474$	$r= 0,281$ $p= 0,008$
Anzahl IF	$r= 0,075$ $p= 0,491$	$r= 0,136$ $p= 0,209$	$r= 0,182$ $p= 0,091$
Remmele-Score IF	$r= 0,325$ $p= 0,002$	$r= 0,081$ $p= 0,455$	$r= 0,305$ $p= 0,004$

Bezüglich der Expressionen im zentralen Tumorgewebe und im beteiligten Lymphknotengewebe ($N=39$; Tabelle 7) ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen. Die Intensität der membranären EGFR-Färbung im Tumorzentrum stand in schwachem positivem Zusammenhang mit der Intensität der Färbung im beteiligten

Lymphknotengewebe ($p=0,101$). Zur Anzahl der gefärbten Zellen des beteiligten lymphatischen Gewebes bestand schwache negative Korrelation ($p=0,143$) und zum Remmele-Score des beteiligten Lymphknotengewebes bestand sehr schwache negative Korrelation der Färbungsintensität im Tumorzentrum ($p=0,820$). Eine sehr schwache negative Korrelation bestand ferner zwischen der Anzahl der gefärbten Zellen im Tumorzentrum und der Intensität der membranären EGFR-Färbung des Lymphknotengewebes ($p=0,899$). Sehr schwache positive Zusammenhänge zeigten sich zwischen der Anzahl der gefärbten Zellen im zentralen Tumorgewebe und der Anzahl der gefärbten Zellen ($p=0,675$) sowie dem Remmele-Score des lymphatischen Gewebes ($p=0,701$). Sehr schwache negative Korrelationen bestanden zwischen den Remmele-Scores der untersuchten Tumorlokalisationen ($p=0,995$) sowie zwischen dem Remmele-Score des zentralen Tumorgewebes und der Anzahl der gefärbten Zellen im Lymphknotengewebe ($p=0,419$). Der Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung im Tumorzentrum korrelierte sehr schwach und positiv mit der Intensität der membranären EGFR-Färbung des beteiligten lymphatischen Gewebes ($p=0,347$).

Tabelle 7 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) und im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=39

	Intensität TZ	Anzahl TZ	Remmele-Score TZ
Intensität LK	$r= 0,266$ $p= 0,101$	$r= -0,021$ $p= 0,899$	$r= 0,155$ $p= 0,347$
Anzahl LK	$r= -0,239$ $p= 0,143$	$r= 0,069$ $p= 0,675$	$r= -0,133$ $p= 0,419$
Remmele-Score LK	$r= -0,038$ $p= 0,820$	$r= 0,063$ $p= 0,701$	$r= -0,001$ $p= 0,995$

Die Intensität der membranären EGFR-Färbung der Invasionsfront stand in jeweils statistisch nicht signifikantem sehr schwachem positivem Zusammenhang mit der Intensität der Färbung ($p=0,857$) sowie mit der Anzahl der gefärbten Zellen ($p=0,957$) und mit dem Remmele-Score der Färbung im beteiligten Lymphknotengewebe ($p=0,568$; N=27; Tabelle 8).

Statistisch signifikante moderate positive Korrelationen bestanden zwischen den Anzahlen der gefärbten Zellen der Invasionsfront und des Lymphknotengewebes ($p=0,015$) sowie zwischen der Anzahl der gefärbten Zellen in der Invasionsfront und dem Remmele-Score des beteiligten lymphatischen Gewebes ($p=0,028$). Ein sehr schwacher statistisch nicht signifikanter negativer Zusammenhang ergab sich zwischen der Anzahl der gefärbten

Zellen in der Invasionsfront und der Intensität der membranären EGFR-Färbung im Lymphknotengewebe ($p=0,755$). Schwache statistisch nicht signifikante positive Korrelationen zeigten sich zwischen dem Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung in der Invasionsfront und der Anzahl der gefärbten Zellen ($p=0,113$) und dem Remmele-Score im Lymphknotengewebe ($p=0,109$). Ein sehr schwacher statistisch nicht signifikanter negativer Zusammenhang bestand zwischen dem Remmele-Score der Invasionsfront und der Intensität der membranären EGFR-Färbung im beteiligten lymphatischen Gewebe ($p=0,798$).

Tabelle 8 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF) und im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=27

	Intensität IF	Anzahl IF	Remmele-Score IF
Intensität LK	$r= 0,036$ $p= 0,857$	$r= -0,063$ $p= 0,755$	$r= -0,052$ $p= 0,798$
Anzahl LK	$r= 0,011$ $p= 0,957$	$r= 0,464$ $p= 0,015$	$r= 0,312$ $p= 0,113$
Remmele-Score LK	$r= 0,115$ $p= 0,568$	$r= 0,424$ $p= 0,028$	$r= 0,316$ $p= 0,109$

1.3 Korrelation der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression innerhalb der einzelnen Lokalisationen und zwischen den Lokalisationen

1.3.1 Korrelation der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression innerhalb der einzelnen Lokalisationen

Bei der Expression von zytoplasmatischem EGFR im zentralen Tumorgewebe (N=132) stand der Remmele-Score statistisch jeweils signifikant mit der Intensität der Färbung in starkem positivem Zusammenhang ($p=0,000$) und mit der Anzahl der gefärbten Zellen in moderatem positivem Zusammenhang ($p=0,000$). Die Färbungsintensität und die Anzahl gefärbter Zellen zeigten eine sehr schwache negative Korrelation, die keine statistische Signifikanz erreichte ($p=0,135$).

In der Invasionsfront (N=90) bestand zwischen der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung und der Anzahl der gefärbten Zellen ein sehr schwacher negativer Zusammenhang ohne statistische Signifikanz ($p=0,185$). Der Remmele-Score korrelierte statistisch signifikant stark und positiv mit der Färbungsintensität ($p=0,000$) sowie statistisch signifikant moderat und positiv mit der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,000$).

Moderate positive statistisch signifikante Korrelationen bestanden im beteiligten Lymphknotengewebe (N=91) zwischen dem Remmele-Score und sowohl der Färbungsintensität ($p=0,000$) als auch der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,000$). Die Intensität der Färbung und die Anzahl der gefärbten Zellen standen in sehr schwachem negativem Zusammenhang, der keine statistische Signifikanz erreichte ($p=0,268$).

1.3.2 Korrelation der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression zwischen den Lokalisationen

Die Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im Tumorzentrum korrelierte jeweils statistisch signifikant sowie moderat und positiv mit der Intensität ($p=0,000$) sowie dem Remmele-Score der Färbung der Invasionsfront ($p=0,000$; N=87; Tabelle 9). Ein sehr schwacher statistisch nicht signifikanter positiver Zusammenhang ergab sich zwischen der Färbungsintensität im Tumorzentrum und der Anzahl gefärbter Zellen in der Invasionsfront ($p=0,648$).

Zwischen der Anzahl gefärbter Zellen im Tumorzentrum und den Färbungsparametern in der Invasionsfront konnte keine statistisch signifikante Relation ermittelt werden. Mit der Intensität der Färbung der Invasionsfront bestand ein sehr schwacher negativer Zusammenhang ($p=0,093$), ebenso mit dem Remmele-Score der Invasionsfront ($p=0,759$). Die Anzahlen der gefärbten Zellen im Tumorzentrum und in der Invasionsfront korrelierten sehr schwach und positiv ($p=0,078$).

Statistisch signifikante schwache positive Korrelationen zeigten sich zwischen den Remmele-Scores der zytoplasmatischen EGFR-Färbungen in Tumorzentrum und Invasionsfront ($p=0,000$) und zwischen dem Remmele-Score des zentralen Tumorgewebes und der Färbungsintensität der Invasionsfront ($p=0,000$). Ein statistisch nicht signifikanter sehr schwacher positiver Zusammenhang bestand zwischen dem Remmele-Score des zentralen Tumorgewebes und der Anzahl der gefärbten Zellen der Invasionsfront ($p=0,257$).

Tabelle 9 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) und in der Invasionsfront (IF), N=87

	Intensität TZ	Anzahl TZ	Remmele-Score TZ
Intensität IF	r= 0,521 p= 0,000	r= -0,181 p= 0,093	r= 0,369 p= 0,000
Anzahl IF	r= 0,050 p= 0,648	r= 0,190 p= 0,078	r= 0,123 p= 0,257
Remmele-Score IF	r= 0,460 p= 0,000	r= -0,033 p= 0,759	r= 0,382 p= 0,000

Die Auswertung der Korrelation der zytoplasmatischen EGFR-Expression des zentralen Tumorgewebes mit der zytoplasmatischen EGFR-Expression des befallenen Lymphknotengewebes (N=39; Tabelle 10) ergab keine statistische Signifikanz. Die Intensität der Färbung im beteiligten Lymphknotengewebe stand mit der Färbungsintensität (p=0,076) sowie dem Remmele-Score (p=0,085) des Tumorzentrums jeweils in schwachem positivem Zusammenhang, mit der Anzahl gefärbter Zellen in sehr schwachem positivem Zusammenhang (p=0,615). Sehr schwache negative Korrelationen zeigten sich zwischen der Anzahl der gefärbten Zellen im lymphatischen Gewebe und sowohl der Färbungsintensität (p=0,478) als auch der Anzahl gefärbter Zellen (p=0,925) und dem Remmele-Score des Tumorzentrums (p=0,433). Der Remmele-Score des Lymphknotengewebes stand mit der Färbungsintensität (p=0,504), der Anzahl gefärbter Zellen (p=0,947) und dem Remmele-Score (p=0,750) des zentralen Tumorgewebes in sehr schwachem positivem Zusammenhang.

Tabelle 10 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) und im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=39

	Intensität TZ	Anzahl TZ	Remmele-Score TZ
Intensität LK	r= 0,287 p= 0,076	r= 0,083 p= 0,615	r= 0,280 p= 0,085
Anzahl LK	r= -0,117 p= 0,478	r= -0,016 p= 0,925	r= -0,129 p= 0,433
Remmele-Score LK	r= 0,110 p= 0,504	r= 0,011 p= 0,947	r= 0,053 p= 0,750

Die Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung in der Invasionsfront korrelierte statistisch jeweils nicht signifikant sehr schwach und positiv sowohl mit der Färbungsintensität (p=0,482) als auch mit dem Remmele-Score (p=0,815) des beteiligten Lymphknotengewebes (N=27; Tabelle 11). Mit der Anzahl gefärbter Zellen des

lymphatischen Gewebes bestand ein statistisch nicht signifikanter sehr schwacher negativer Zusammenhang der Färbungsintensität der Invasionsfront ($p=0,581$).

Statistisch signifikante moderate positive Relationen ergaben sich zwischen der Anzahl gefärbter Zellen in der Invasionsfront und der Anzahl gefärbter Zellen des Lymphknotengewebes ($p=0,006$) sowie dem Remmele-Score des beteiligten Lymphknotengewebes ($p=0,035$). Statistisch nicht signifikant sehr schwach und negativ korrelierten die Anzahl der gefärbten Zellen der Invasionsfront und die Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des beteiligten lymphatischen Gewebes ($p=0,882$).

Keine statistische Signifikanz zeigten die schwachen positiven Korrelationen des Remmele-Scores der Invasionsfront mit der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,166$) und dem Remmele-Score ($p=0,169$) des beteiligten Lymphknotengewebes. Ein sehr schwacher positiver statistisch nicht signifikanter Zusammenhang bestand zwischen dem Remmele-Score der Invasionsfront und der Färbungsintensität des lymphatischen Gewebes ($p=0,870$).

Tabelle 11 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF) und im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), $N=27$

	Intensität IF	Anzahl IF	Remmele-Score IF
Intensität LK	$r= 0,141$ $p= 0,482$	$r= -0,030$ $p= 0,882$	$r= 0,033$ $p= 0,870$
Anzahl LK	$r= -0,111$ $p= 0,581$	$r= 0,514$ $p= 0,006$	$r= 0,274$ $p= 0,166$
Remmele-Score LK	$r= 0,047$ $p= 0,815$	$r= 0,407$ $p= 0,035$	$r= 0,273$ $p= 0,169$

2. Korrelation der Parameter der Cortactinexpression mit den Parametern der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression sowie der Parameter der membranären mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression innerhalb der Lokalisationen und zwischen den Lokalisationen

2.1 Korrelation der Parameter der Cortactinexpression mit den Parametern der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression innerhalb der Lokalisationen und zwischen den Lokalisationen

2.1.1 Korrelation der Parameter der Cortactinexpression mit den Parametern der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression innerhalb der Lokalisationen

Im Tumorzentrum (N=105; Tabelle 12) korrelierte die Intensität der Cortactinfärbung statistisch nicht signifikant sehr schwach und positiv mit der Intensität der membranären EGFR-Färbung ($p=0,278$). Statistisch jeweils signifikant waren die schwache positive Korrelation der Intensität der Cortactinfärbung mit der Anzahl gefärbter Zellen der membranären EGFR-Färbung ($p=0,030$) und die sehr schwache positive Korrelation der Intensität der Cortactinfärbung mit dem Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung ($p=0,041$).

Ein statistisch nicht signifikanter sehr schwacher positiver Zusammenhang bestand zwischen der Intensität der Cortactinfärbung und der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,583$). Statistische Signifikanz erreichte der schwache positive Zusammenhang zwischen der Intensität der Cortactinfärbung und der Anzahl der gefärbten Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,028$). Ein sehr schwacher statistisch nicht signifikanter positiver Zusammenhang bestand zwischen der Intensität der Cortactinfärbung und dem Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,059$).

Die Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen im Tumorzentrum stand in statistisch signifikantem schwachem positivem Zusammenhang mit der Intensität der membranären EGFR-Färbung im Tumorzentrum ($p=0,008$). Statistisch signifikant war auch die schwache positive Korrelation der Anzahlen der Cortactin- und membranären EGFR-Färbung ($p=0,014$). Die Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen stand in statistisch nicht signifikantem sehr schwachem positivem Zusammenhang mit dem Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung ($p=0,685$).

Eine statistisch signifikante schwache negative Korrelation bestand zwischen der Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen und der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,032$). Statistisch signifikant war auch die schwache positive Korrelation der Anzahlen gefärbter Zellen der Cortactin- und der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,009$). Der sehr schwache negative Zusammenhang zwischen der Anzahl für Cortactin gefärbter Zellen und dem Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung erreichte keine statistische Signifikanz ($p=0,773$).

Der Remmele-Score der Cortactinfärbung stand mit der Intensität der membranären EGFR-Färbung in sehr schwachem statistisch nicht signifikantem Zusammenhang ($p=0,309$). Statistisch signifikant waren die schwache positive Korrelation des Remmele-Scores der Cortactinfärbung mit der Anzahl gefärbter Zellen der membranären EGFR-Färbung ($p=0,000$) und die sehr schwache positive Korrelation des Remmele-Scores der Cortactinfärbung mit dem Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung ($p=0,044$). Statistische Signifikanz erreichte der schwache positive Zusammenhang des Remmele-Scores der Cortactinfärbung mit der Anzahl gefärbter Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,000$). Der sehr schwache negative Zusammenhang des Remmele-Scores der Cortactinfärbung mit der Intensität ($p=0,132$) und der sehr schwache positive Zusammenhang mit dem Remmele-Score ($p=0,325$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung erreichten jeweils keine statistische Signifikanz.

Tabelle 12 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ), N=105

		Cortactin		
		Intensität TZ	Anzahl TZ	Remmele TZ
EGFRm	Intensität TZ	r= 0,107 p= 0,278	r= -0,258 p= 0,008	r= -0,100 p= 0,309
	Anzahl TZ	r= 0,211 p= 0,030	r= 0,239 p= 0,014	r= 0,342 p= 0,000
	Remmele TZ	r= 0,199 p= 0,041	r= 0,040 p= 0,685	r= 0,197 p= 0,044
EGFRz	Intensität TZ	r= 0,054 p= 0,583	r= -0,210 p= 0,032	r= -0,148 p= 0,132
	Anzahl TZ	r= 0,214 p= 0,028	r= 0,255 p= 0,009	r= 0,349 p= 0,000
	Remmele TZ	r= 0,185 p= 0,059	r= -0,029 p= 0,773	r= 0,097 p= 0,325

Innerhalb der Invasionsfront (N=72; Tabelle 13) bestand jeweils statistische Signifikanz in der schwachen positiven Korrelation der Intensität der Cortactinfärbung sowohl mit der Intensität ($p=0,046$) als auch mit dem Remmele-Score ($p=0,015$) der membranären EGFR-Färbung. Die schwache positive Korrelation der Intensität der Cortactinfärbung mit der Anzahl gefärbter Zellen der membranären EGFR-Färbung erreichte keine statistische Signifikanz ($p=0,080$). Der sehr schwache positive Zusammenhang der Intensität der Cortactinfärbung mit der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,250$) und der schwache positive Zusammenhang der Intensität der Cortactinfärbung mit der Anzahl gefärbter Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,080$) zeigten jeweils keine statistische Signifikanz. Die Intensität der Cortactinfärbung und der Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung standen in statistisch signifikanter schwacher positiver Relation ($p=0,029$).

Die Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen stand in statistisch jeweils signifikantem moderatem positivem Zusammenhang mit der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,000$) und dem Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung ($p=0,000$). Zwischen der Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen und der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung bestand eine statistisch nicht signifikante schwache negative Korrelation ($p=0,066$). Eine statistisch signifikante moderate positive Relation zeigte sich zwischen den Anzahlen der gefärbten Zellen der Cortactin- und zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,000$). Statistisch nicht signifikant war der sehr schwache positive Zusammenhang zwischen der Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen und dem Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,224$).

Der Remmele-Score der Cortactinfärbung stand jeweils in statistisch signifikantem moderatem positivem Zusammenhang mit der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,000$) und dem Remmele-Score ($p=0,000$) der membranären EGFR-Färbung. Der schwache positive Zusammenhang des Remmele-Scores der Cortactinfärbung mit der Intensität der membranären EGFR-Färbung war statistisch nicht signifikant ($p=0,248$). Zwischen dem Remmele-Score der Cortactinfärbung und der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung bestand eine statistisch nicht signifikante sehr schwache negative Relation ($p=0,720$). Die moderate positive Korrelation zwischen dem Remmele-Score der Cortactinfärbung und der Anzahl der gefärbten Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,000$) und die schwache positive Korrelation des Remmele-Scores der Cortactinfärbung mit dem Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,028$) erreichten jeweils statistische Signifikanz.

Tabelle 13 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF), N=72

		Cortactin		
		Intensität IF	Anzahl IF	Remmele IF
EGFRm	Intensität IF	r= 0,235 p= 0,046	r= 0,032 p= 0,791	r= 0,138 p= 0,248
	Anzahl IF	r= 0,208 p= 0,080	r= 0,591 p= 0,000	r= 0,505 p= 0,000
	Remmele IF	r= 0,285 p= 0,015	r= 0,402 p= 0,000	r= 0,416 p= 0,000
EGFRz	Intensität IF	r= 0,137 p= 0,250	r= -0,218 p= 0,066	r= -0,043 p= 0,720
	Anzahl IF	r= 0,208 p= 0,080	r= 0,562 p= 0,000	r= 0,484 p= 0,000
	Remmele IF	r= 0,258 p= 0,029	r= 0,145 p= 0,224	r= 0,260 p= 0,028

Im Gewebe der beteiligten Lymphknoten (N=77; Tabelle 14) ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen der Parameter der Cortactinfärbung mit den Parametern der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Färbung. Ein sehr schwacher negativer Zusammenhang bestand zwischen der Intensität der Cortactinfärbung und der Intensität (p=0,766) und der Anzahl gefärbter Zellen (p=0,942) der membranären EGFR-Färbung. Sehr schwach war die positive Relation zwischen der Intensität der Cortactinfärbung und dem Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung (p=0,733). Die Intensität der Cortactinfärbung stand mit der Intensität (p=0,575) und der Anzahl gefärbter Zellen (p=0,863) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung jeweils in sehr schwachem negativem Zusammenhang. Positiv war die sehr schwache Korrelation der Intensität der Cortactinfärbung mit dem Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung (p=0,725).

Sehr schwach waren die negativen Zusammenhänge der Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen mit der Intensität (p=0,116), der Anzahl gefärbter Zellen (p=0,571) und dem Remmele-Score (p=0,199) der membranären EGFR-Färbung. Die Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen korrelierte sehr schwach und positiv mit der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung (p=0,930) und sehr schwach und negativ mit der Anzahl gefärbter Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung (p=0,733). Zwischen der Anzahl für Cortactin gefärbter Zellen und dem Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung bestand kein Zusammenhang (p=0,999).

Die Relationen des Remmele-Scores der Cortactinfärbung mit der Intensität ($p=0,349$), der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,732$) und dem Remmele-Score ($p=0,657$) der membranären EGFR-Färbung waren sehr schwach und negativ. Gleiches galt für die Zusammenhänge des Remmele-Scores der Cortactinfärbung mit der Intensität ($p=0,774$) und der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,807$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung. Die Remmele-Scores der Cortactin- und zytoplasmatischen EGFR-Färbung standen in sehr schwachem positivem Zusammenhang ($p=0,807$).

Tabelle 14 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=77

		Cortactin		
		Intensität LK	Anzahl LK	Remmele LK
EGFRm	Intensität LK	$r = -0,034$ $p = 0,766$	$r = -0,181$ $p = 0,116$	$r = -0,108$ $p = 0,349$
	Anzahl LK	$r = -0,008$ $p = 0,942$	$r = -0,066$ $p = 0,571$	$r = -0,040$ $p = 0,732$
	Remmele LK	$r = 0,039$ $p = 0,733$	$r = -0,148$ $p = 0,199$	$r = -0,051$ $p = 0,657$
EGFRz	Intensität LK	$r = -0,065$ $p = 0,575$	$r = 0,010$ $p = 0,930$	$r = -0,033$ $p = 0,774$
	Anzahl LK	$r = -0,020$ $p = 0,863$	$r = -0,040$ $p = 0,733$	$r = -0,028$ $p = 0,807$
	Remmele LK	$r = 0,041$ $p = 0,725$	$r = 0,000$ $p = 0,999$	$r = 0,028$ $p = 0,807$

2.1.2 Korrelation der Parameter der Cortactinexpression mit den Parametern der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression zwischen den Lokalisationen

Zwischen der Intensität der Cortactinfärbung im Tumorzentrum und den Parametern der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront (N=72; Tabelle 15) bestanden keine statistisch signifikanten Korrelationen. Die Intensität der Cortactinfärbung im Tumorzentrum korrelierte sehr schwach und negativ mit der Intensität ($p=0,589$) und dem Remmele-Score ($p=0,961$) sowie sehr schwach und positiv mit der Anzahl der gefärbten Zellen ($p=0,840$) der membranären EGFR-Färbung der Invasionsfront. Weiterhin bestanden sehr schwache negative Zusammenhänge zwischen der

Intensität der Cortactinfärbung im Tumorzentrum und der Intensität ($p=0,915$) und dem Remmele-Score ($p=0,952$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung der Invasionsfront sowie ein sehr schwacher positiver Zusammenhang mit der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,840$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung der Invasionsfront.

Zwischen der Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen im zentralen Tumorgewebe und der Intensität der membranären EGFR-Färbung bestand ein statistisch signifikanter schwacher negativer Zusammenhang ($p=0,013$). Der sehr schwache positive Zusammenhang zwischen der Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen im Tumorzentrum und der Anzahl der Zellen mit membranärer EGFR-Färbung in der Invasionsfront erreichte ebenso wenig statistische Signifikanz ($p=0,903$) wie der sehr schwache negative Zusammenhang zwischen der Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen im Tumorzentrum und dem Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung der Invasionsfront ($p=0,332$).

Mit der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung in der Invasionsfront stand die Anzahl der im Tumorzentrum für Cortactin gefärbten Zellen in statistisch signifikantem schwachem negativem Zusammenhang ($p=0,010$). Die sehr schwache positive Relation der Anzahl der im Tumorzentrum für Cortactin gefärbten Zellen und der Anzahl gefärbter Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung der Invasionsfront ($p=0,708$) und die schwache negative Relation der Anzahl der für Cortactin im zentralen Tumorgewebe gefärbten Zellen mit dem Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung in der Invasionsfront ($p=0,068$) erreichten keine statistische Signifikanz.

Statistisch signifikant war die schwache negative Korrelation des Remmele-Scores der Cortactinfärbung im Tumorzentrum mit der Intensität der membranären EGFR-Färbung in der Invasionsfront ($p=0,039$). Die sehr schwache positive Relation des Remmele-Scores der Cortactinfärbung im zentralen Tumorgewebe mit der Anzahl gefärbter Zellen der membranären EGFR-Färbung der Invasionsfront ($p=0,963$) und die sehr schwache negative Korrelation des Remmele-Scores der Cortactinfärbung im Tumorzentrum mit dem Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung der Invasionsfront ($p=0,421$) zeigten jeweils keine statistische Signifikanz.

Keine statistische Signifikanz bestand ferner in der Korrelation des Remmele-Scores der Cortactinfärbung im zentralen Tumorgewebe mit den Parametern Intensität (schwache negative Korrelation, $p=0,076$), Anzahl gefärbter Zellen (sehr schwache positive Korrelation, $p=0,769$) und Remmele-Score (sehr schwache negative Korrelation, $p=0,202$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung der Invasionsfront.

Tabelle 15 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF), N=72

		Cortactin		
		Intensität TZ	Anzahl TZ	Remmele TZ
EGFRm	Intensität IF	r= -0,065 p= 0,589	r= -0,291 p= 0,013	r= -0,244 p= 0,039
	Anzahl IF	r= 0,024 p= 0,840	r= 0,015 p= 0,903	r= 0,006 p= 0,963
	Remmele IF	r= -0,006 p= 0,961	r= -0,116 p= 0,332	r= -0,096 p= 0,421
<hr/>				
EGFRz	Intensität IF	r= -0,013 p= 0,915	r= -0,303 p= 0,010	r= -0,210 p= 0,076
	Anzahl IF	r= 0,024 p= 0,840	r= 0,045 p= 0,708	r= 0,035 p= 0,769
	Remmele IF	r= -0,007 p= 0,952	r= -0,216 p= 0,068	r= -0,152 p= 0,202

Zwischen den Parametern der Cortactinexpression im Tumorzentrum und den Parametern der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe (N=43; Tabelle 16) bestanden keine statistisch signifikanten Korrelationen.

Die Intensität der Cortactinfärbung im Tumorzentrum korrelierte jeweils sehr schwach und positiv mit der Intensität (p=0,549) und dem Remmele-Score (p=0,684) der membranären EGFR-Färbung sowie der Intensität (p=0,868) und dem Remmele-Score (p=0,869) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des Lymphknotengewebes. Zwischen der Intensität der Cortactinfärbung im Tumorzentrum und den Anzahlen der gefärbten Zellen der membranären (p=0,843) und zytoplasmatischen (p=0,733) EGFR-Färbungen im befallenen Lymphknotengewebe bestand jeweils ein sehr schwacher negativer Zusammenhang.

Schwache negative Relationen bestanden zwischen der Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen des Tumorzentrums und der Intensität (p=0,195) und dem Remmele-Score (p=0,092) der membranären EGFR-Färbung sowie dem Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung (p=0,158) des Lymphknotengewebes. Mit der Anzahl der gefärbten Zellen der membranären EGFR-Färbung (p=0,331), der Intensität (p=0,457) und Anzahl der gefärbten Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung (p=0,353) des Lymphknotengewebes korrelierte die Anzahl der im Tumorzentrum für Cortactin gefärbten Zellen jeweils sehr schwach und negativ.

Die Zusammenhänge zwischen dem Remmele-Score der Cortactinfärbung im zentralen Tumorgewebe und Intensität ($p=0,969$), Anzahl der gefärbten Zellen ($p=0,438$) und Remmele-Score ($p=0,466$) der membranären EGFR-Färbung sowie Anzahl der gefärbten Zellen ($p=0,379$) und Remmele-Score ($p=0,652$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des Lymphknotengewebes waren jeweils sehr schwach und negativ. Ein sehr schwacher positiver Zusammenhang bestand zwischen dem Remmele-Score der Cortactinfärbung im Tumorzentrum und der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im lymphatischen Gewebe ($p=0,820$).

Tabelle 16 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=43

		Cortactin		
		Intensität TZ	Anzahl TZ	Remmele TZ
EGFRm	Intensität LK	$r= 0,094$ $p= 0,549$	$r= -0,201$ $p= 0,195$	$r= -0,006$ $p= 0,969$
	Anzahl LK	$r= -0,031$ $p= 0,843$	$r= -0,152$ $p= 0,331$	$r= -0,121$ $p= 0,438$
	Remmele LK	$r= 0,064$ $p= 0,684$	$r= -0,260$ $p= 0,092$	$r= -0,114$ $p= 0,466$
EGFRz	Intensität LK	$r= 0,026$ $p= 0,868$	$r= -0,116$ $p= 0,457$	$r= 0,036$ $p= 0,820$
	Anzahl LK	$r= -0,054$ $p= 0,733$	$r= -0,145$ $p= 0,353$	$r= -0,138$ $p= 0,379$
	Remmele LK	$r= 0,026$ $p= 0,869$	$r= -0,219$ $p= 0,158$	$r= -0,071$ $p= 0,652$

Zwischen der Cortactinexpression in der Invasionsfront und der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression im zentralen Tumorgewebe (N=92; Tabelle 17) bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Die Parameter der Cortactinfärbung in der Invasionsfront korrelierten jeweils sehr schwach und positiv mit den Parametern der membranären EGFR-Färbung des Tumorzentrums.

Die Intensität der Cortactinfärbung der Invasionsfront korrelierte außerdem sehr schwach und positiv mit der Intensität ($p=0,169$), der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,436$) und dem Remmele-Score ($p=0,112$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des Tumorzentrums. Zwischen der Anzahl der in der Invasionsfront für Cortactin gefärbten Zellen und der Intensität ($p=0,482$) und dem Remmele-Score ($p=0,823$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im Tumorzentrum bestand jeweils ein sehr schwacher negativer Zusammenhang,

mit der Anzahl gefärbter Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im Tumorzentrum ein sehr schwacher positiver Zusammenhang ($p=0,267$). Sehr schwach und positiv waren auch die Relationen von Remmele-Score der Cortactinfärbung in der Invasionsfront und Intensität ($p=0,603$), Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,305$) und Remmele-Score ($p=0,408$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im Tumorzentrum.

Tabelle 17 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ), N=92

		Cortactin		
		Intensität IF	Anzahl IF	Remmele IF
EGFRm	Intensität TZ	r= 0,017 p= 0,875	r= 0,064 p= 0,543	r= 0,045 p= 0,672
	Anzahl TZ	r= 0,063 p= 0,552	r= 0,071 p= 0,500	r= 0,076 p= 0,473
	Remmele TZ	r= 0,058 p= 0,583	r= 0,107 p= 0,310	r= 0,117 p= 0,267
EGFRz	Intensität TZ	r= 0,145 p= 0,169	r= -0,074 p= 0,482	r= 0,055 p= 0,603
	Anzahl TZ	r= 0,082 p= 0,436	r= 0,117 p= 0,267	r= 0,108 p= 0,305
	Remmele TZ	r= 0,167 p= 0,112	r= -0,024 p= 0,823	r= 0,087 p= 0,408

Zwischen der Cortactinexpression der Invasionsfront und der EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe (N=46; Tabelle 18) bestand lediglich zwischen der Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen und dem Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ein statistisch signifikanter schwacher positiver Zusammenhang ($p=0,041$).

Intensität und Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung im Lymphknotengewebe standen jeweils in sehr schwachem positivem Zusammenhang mit den drei Parametern der Cortactinexpression in der Invasionsfront. Die Anzahl der gefärbten Zellen der membranären EGFR-Expression im befallenen Lymphknotengewebe zeigte jeweils eine sehr schwache negative Relation zu den drei Parametern der Cortactinexpression in der Invasionsfront.

Die Intensität der Cortactinfärbung der Invasionsfront korrelierte außerdem sehr schwach und negativ mit Intensität, Anzahl gefärbter Zellen und Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des Lymphknotengewebes. Die Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen der Invasionsfront stand in schwachem positivem Zusammenhang mit der

Intensität und in sehr schwachem positivem Zusammenhang mit der Anzahl gefärbter Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Lymphknotengewebe. Der Remmele-Score der Cortactinfärbung in der Invasionsfront korrelierte sehr schwach und positiv mit der Intensität ($p=0,228$) und der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,906$) sowie schwach und positiv mit dem Remmele-Score ($p=0,121$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im lymphatischen Gewebe.

Tabelle 18 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=46

		Cortactin		
		Intensität IF	Anzahl IF	Remmele IF
EGFRm	Intensität LK	$r= 0,055$ $p= 0,717$	$r= 0,078$ $p= 0,607$	$r= 0,059$ $p= 0,698$
	Anzahl LK	$r= -0,011$ $p= 0,940$	$r= -0,012$ $p= 0,935$	$r= -0,027$ $p= 0,861$
	Remmele LK	$r= 0,044$ $p= 0,773$	$r= 0,109$ $p= 0,470$	$r= 0,076$ $p= 0,616$
EGFRz	Intensität LK	$r= -0,022$ $p= 0,883$	$r= 0,237$ $p= 0,113$	$r= 0,181$ $p= 0,228$
	Anzahl LK	$r= -0,019$ $p= 0,901$	$r= 0,050$ $p= 0,744$	$r= 0,018$ $p= 0,906$
	Remmele LK	$r= -0,011$ $p= 0,942$	$r= 0,302$ $p= 0,041$	$r= 0,232$ $p= 0,121$

Zwischen der Cortactinexpression im beteiligten Lymphknotengewebe und sowohl membranärer als auch zytoplasmatischer EGFR-Expression im zentralen Tumorgewebe (N=30; Tabelle 19) ergaben sich keine statistisch signifikanten Beziehungen.

Die Intensität der Cortactinfärbung im Lymphknotengewebe stand jeweils in sehr schwachem positivem Zusammenhang mit den Parametern der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression im Tumorzentrum. Die Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen im Lymphknotengewebe korrelierte mit der Färbungsintensität ($p=0,381$) und dem Remmele-Score ($p=0,951$) der membranären EGFR-Färbung sowie mit der Intensität ($p=0,323$) und dem Remmele-Score ($p=0,676$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im Tumorzentrum sehr schwach und negativ, mit den Anzahlen der gefärbten Zellen der membranären ($p=0,769$) und zytoplasmatischen ($p=0,769$) EGFR-Färbung des Tumorzentrums sehr schwach und positiv.

Ein sehr schwacher negativer Zusammenhang bestand zwischen dem Remmele-Score der Cortactinfärbung im Lymphknotengewebe und der Intensität der membranären EGFR-Färbung ($p=0,857$) sowie der Intensität ($p=0,824$) und dem Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,769$) im Tumorzentrum. Sehr schwach waren die positiven Relationen zwischen dem Remmele-Score der Cortactinfärbung im beteiligten Lymphknotengewebe und der Anzahl der gefärbten Zellen ($p=0,879$) und dem Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung ($p=0,757$) sowie der Anzahl der gefärbten Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im Tumorzentrum ($p=0,879$).

Tabelle 19 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ), N=30

		Cortactin		
		Intensität LK	Anzahl LK	Remmele LK
EGFRm	Intensität TZ	r= 0,062 p= 0,744	r= -0,166 p= 0,381	r= -0,034 p= 0,857
	Anzahl TZ	r= 0,037 p= 0,847	r= 0,056 p= 0,769	r= 0,029 p= 0,879
	Remmele TZ	r= 0,089 p= 0,638	r= -0,012 p= 0,951	r= 0,059 p= 0,757
<hr/>				
EGFRz	Intensität TZ	r= 0,140 p= 0,460	r= -0,187 p= 0,323	r= -0,042 p= 0,824
	Anzahl TZ	r= 0,037 p= 0,847	r= 0,056 p= 0,769	r= 0,029 p= 0,879
	Remmele TZ	r= 0,015 p= 0,938	r= -0,079 p= 0,676	r= -0,056 p= 0,769

Zwischen der Cortactinexpression des beteiligten Lymphknotengewebes und der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront (N=23; Tabelle 20) bestanden keine statistisch signifikanten Korrelationen.

Die Intensität der Cortactinexpression im lymphatischen Gewebe korrelierte sehr schwach und positiv mit der Intensität ($p=0,562$) und dem Remmele-Score ($p=0,415$) der membranären EGFR-Färbung sowie mit der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,415$) der Invasionsfront. Schwach und positiv waren die Korrelationen der Intensität der Cortactinfärbung im Lymphknotengewebe mit der Anzahl der gefärbten Zellen der membranären EGFR-Färbung ($p=0,355$) sowie mit der Anzahl der gefärbten Zellen ($p=0,355$) und dem Remmele-Score ($p=0,266$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung der Invasionsfront.

Die Zusammenhänge zwischen der Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen im befallenen Lymphknotengewebe und den Anzahlen gefärbter Zellen der membranären ($p=0,646$) und zytoplasmatischen ($p=0,646$) EGFR-Färbung und mit dem Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,380$) in der Invasionsfront waren sehr schwach und negativ. Schwach und negativ waren die Korrelationen von Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen im Lymphknotengewebe mit der Intensität ($p=0,115$) und dem Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung ($p=0,308$) und der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,350$) in der Invasionsfront.

Sehr schwache negative Relationen des Remmele-Scores der Cortactinfärbung im Lymphknotengewebe bestanden mit der Intensität ($p=0,484$) und dem Remmele-Score ($p=0,769$) der membranären EGFR-Färbung sowie mit der Intensität ($p=0,879$) und dem Remmele-Score ($p=0,983$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung der Invasionsfront. Zwischen dem Remmele-Score der Cortactinfärbung im lymphatischen Gewebe und den Anzahlen der gefärbten Zellen der membranären ($p=0,921$) und zytoplasmatischen ($p=0,921$) EGFR-Färbungen der Invasionsfront bestand ein sehr schwacher positiver Zusammenhang.

Tabelle 20 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF), N=23

		Cortactin		
		Intensität LK	Anzahl LK	Remmele LK
EGFRm	Intensität IF	$r= 0,127$ $p= 0,562$	$r= -0,338$ $p= 0,115$	$r= -0,154$ $p= 0,484$
	Anzahl IF	$r= 0,202$ $p= 0,355$	$r= -0,101$ $p= 0,646$	$r= 0,022$ $p= 0,921$
	Remmele IF	$r= 0,178$ $p= 0,415$	$r= -0,222$ $p= 0,308$	$r= -0,065$ $p= 0,769$
EGFRz	Intensität IF	$r= 0,178$ $p= 0,415$	$r= -0,204$ $p= 0,350$	$r= -0,034$ $p= 0,879$
	Anzahl IF	$r= 0,202$ $p= 0,355$	$r= -0,101$ $p= 0,646$	$r= 0,022$ $p= 0,921$
	Remmele IF	$r= 0,242$ $p= 0,266$	$r= -0,192$ $p= 0,380$	$r= -0,005$ $p= 0,983$

2.2 Korrelation der Parameter der membranären mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression innerhalb der Lokalisationen und zwischen den Lokalisationen

2.2.1 Korrelation der Parameter der membranären mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression innerhalb der Lokalisationen

Im zentralen Tumorgewebe (N=132; Tabelle 21) stand die Intensität der membranären EGFR-Färbung in statistisch signifikantem moderatem positivem Zusammenhang sowohl mit der Intensität (p=0,000) als auch dem Remmele-Score (p=0,000) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung. Mit der Anzahl der gefärbten Zellen der zytoplasmatischen Färbung war die Relation sehr schwach und positiv sowie statistisch nicht signifikant (p=0,909).

Die Anzahlen gefärbter Zellen der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Färbung im Tumorzentrum korrelierten statistisch signifikant sehr stark und positiv (p=0,000). Die Anzahl gefärbter Zellen der membranären Färbung korrelierte ferner statistisch signifikant moderat und positiv mit dem Remmele-Score (p=0,000) und statistisch nicht signifikant sehr schwach und negativ mit der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung (p=0,053).

Statistisch signifikant war der schwache positive Zusammenhang des Remmele-Scores der membranären EGFR-Färbung mit der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung (p=0,002). Die starken positiven Relationen des Remmele-Scores der membranären EGFR-Färbung zu Anzahl gefärbter Zellen und Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung waren statistisch signifikant (p=0,000).

Tabelle 21 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression (EGFRm) im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression (EGFRz) im Tumorzentrum (TZ), N=132

		EGFRm		
		Intensität TZ	Anzahl TZ	Remmele-Score TZ
EGFRz	Intensität TZ	r= 0,590 p= 0,000	r= -0,169 p= 0,053	r= 0,270 p= 0,002
	Anzahl TZ	r= 0,010 p= 0,909	r= 0,945 p= 0,000	r= 0,705 p= 0,000
	Remmele-Score TZ	r= 0,490 p= 0,000	r= 0,517 p= 0,000	r= 0,725 p= 0,000

Innerhalb der Invasionsfront (N=90; Tabelle 22) bestanden statistische Signifikanzen in der moderaten positiven Korrelation der Intensität der membranären EGFR-Färbung mit der Intensität (p=0,000) und dem Remmele-Score (p=0,000) der zytoplasmatischen EGFR-

Färbung sowie in der schwachen positiven Korrelation der Intensität der membranären EGFR-Färbung mit der Anzahl gefärbter Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,046$).

Der sehr schwache negative Zusammenhang der Anzahl gefärbter Zellen der membranären EGFR-Färbung und der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung war statistisch nicht signifikant ($p=0,357$). Zwischen der Anzahl gefärbter Zellen der membranären EGFR-Färbung und der Anzahl gefärbter Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung bestand eine statistisch signifikante sehr starke positive Korrelation ($p=0,000$). Die Anzahl gefärbter Zellen der membranären EGFR-Färbung korrelierte zudem statistisch signifikant moderat und positiv mit dem Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,000$).

Eine statistisch nicht signifikante sehr schwache positive Beziehung bestand zwischen dem Remmele-Score der membranären und der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,129$). Die starke Korrelation des Remmele-Scores der membranären EGFR-Färbung mit der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,000$) und die moderate Korrelation mit dem Remmele-Score ($p=0,000$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung waren statistisch jeweils signifikant.

Tabelle 22 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression (EGFRm) in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression (EGFRz) in der Invasionsfront (IF), N=90

		EGFRm		
		Intensität IF	Anzahl IF	Remmele-Score IF
EGFRz	Intensität IF	r= 0,455 p= 0,000	r= -0,098 p= 0,357	r= 0,161 p= 0,129
	Anzahl IF	r= 0,211 p= 0,046	r= 0,962 p= 0,000	r= 0,799 p= 0,000
	Remmele-Score IF	r= 0,478 p= 0,000	r= 0,492 p= 0,000	r= 0,626 p= 0,000

Im beteiligten Lymphknotengewebe (N=91; Tabelle 23) stand die Intensität der membranären EGFR-Färbung mit der Intensität ($p=0,000$) und dem Remmele-Score ($p=0,000$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung jeweils in statistisch signifikantem moderatem positivem Zusammenhang und mit der Anzahl gefärbter Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung in statistisch signifikantem schwachem positivem Zusammenhang ($p=0,041$).

Die Anzahl gefärbter Zellen der membranären EGFR-Färbung korrelierte statistisch signifikant sehr stark und positiv mit der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,000$) und ebenfalls

statistisch signifikant moderat und positiv mit dem Remmele-Score ($p=0,000$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung. Zur Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung bestand ein statistisch nicht signifikanter sehr schwacher negativer Zusammenhang ($p=0,302$).

Der Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung korrelierte jeweils statistisch signifikant sowie stark und positiv mit der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,000$) und dem Remmele-Score ($p=0,000$) sowie statistisch nicht signifikant sehr schwach und positiv mit der Intensität ($p=0,462$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung.

Tabelle 23 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression (EGFRm) im beteiligten Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression (EGFRz) im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=91

		EGFRm		
		Intensität LK	Anzahl LK	Remmele-Score LK
EGFRz	Intensität LK	r= 0,443 p= 0,000	r= -0,109 p= 0,302	r= 0,078 p= 0,462
	Anzahl LK	r= 0,214 p= 0,041	r= 0,989 p= 0,000	r= 0,855 p= 0,000
	Remmele-Score LK	r= 0,442 p= 0,000	r= 0,680 p= 0,000	r= 0,730 p= 0,000

2.2.2 Korrelation der Parameter der membranären mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression zwischen den Lokalisationen

Beim Vergleich der membranären EGFR-Färbung des zentralen Tumorgewebes mit der zytoplasmatischen EGFR-Färbung der Invasionsfront (N=87; Tabelle 24) bestanden statistisch signifikante schwache positive Zusammenhänge der Intensität der membranären EGFR-Färbung im Tumorzentrum mit der Intensität ($p=0,000$) und dem Remmele-Score ($p=0,001$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung der Invasionsfront. Der sehr schwache positive Zusammenhang der Intensität der membranären EGFR-Färbung im Tumorzentrum mit der Anzahl gefärbter Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung der Invasionsfront erreichte keine statistische Signifikanz ($p=0,460$).

Die sehr schwachen negativen Korrelationen der Anzahl gefärbter Zellen der membranären EGFR-Färbung im Tumorzentrum mit der Intensität ($p=0,113$) und dem Remmele-Score ($p=0,783$) sowie die sehr schwache positive Korrelation mit der Anzahl gefärbter Zellen

($p=0,106$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung in der Invasionsfront waren statistisch nicht signifikant.

Der Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung des Tumorzentrums zeigte einen statistisch nicht signifikanten positiven Zusammenhang mit der Intensität ($p=0,160$), einen schwachen positiven, statistisch nicht signifikanten Zusammenhang mit der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,051$) und eine statistisch signifikante schwache positive Relation mit dem Remmele-Score ($p=0,021$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung in der Invasionsfront.

Tabelle 24 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression (EGFRm) im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression (EGFRz) in der Invasionsfront (IF), N=87

		EGFRm		
		Intensität TZ	Anzahl TZ	Remmele-Score TZ
EGFRz	Intensität IF	$r= 0,385$ $p= 0,000$	$r= -0,171$ $p= 0,113$	$r= 0,152$ $p= 0,160$
	Anzahl IF	$r= 0,080$ $p= 0,460$	$r= 0,174$ $p= 0,106$	$r= 0,210$ $p= 0,051$
	Remmele-Score IF	$r= 0,353$ $p= 0,001$	$r= -0,030$ $p= 0,783$	$r= 0,247$ $p= 0,021$

Beim Vergleich der membranären EGFR-Expression der Invasionsfront mit der zytoplasmatischen EGFR-Expression des zentralen Tumorgewebes (N=87; Tabelle 25) zeigten sich statistische Signifikanzen in der moderaten positiven Korrelation der Intensität der membranären EGFR-Färbung der Invasionsfront mit der Intensität ($p=0,000$) und dem Remmele-Score ($p=0,005$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im Tumorzentrum. Der sehr schwache negative Zusammenhang mit der Anzahl gefärbter Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im Tumorzentrum war statistisch nicht signifikant ($p=0,414$).

Die sehr schwachen positiven Zusammenhänge der Anzahl gefärbter Zellen der membranären EGFR-Färbung der Invasionsfront mit der Intensität ($p=0,538$), der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,157$) und dem Remmele-Score ($p=0,254$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im Tumorzentrum waren statistisch jeweils nicht signifikant.

Der Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung der Invasionsfront korrelierte statistisch signifikant schwach und positiv mit der Intensität ($p=0,011$) und dem Remmele-Score ($p=0,012$), aber statistisch nicht signifikant sehr schwach und positiv mit der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,431$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des Tumorzentrums.

Tabelle 25 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression (EGFRm) in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression (EGFRz) im Tumorzentrum (TZ), N=87

		EGFRm		
		Intensität IF	Anzahl IF	Remmele-Score IF
EGFRz	Intensität TZ	r= 0,410 p= 0,000	r= 0,067 p= 0,538	r= 0,272 p= 0,011
	Anzahl TZ	r= -0,089 p= 0,414	r= 0,153 p= 0,157	r= 0,086 p= 0,431
	Remmele-Score TZ	r= 0,299 p= 0,005	r= 0,124 p= 0,254	r= 0,268 p= 0,012

Die Korrelationen der Expression der membranären EGFR-Färbung des zentralen Tumorgewebes mit der Expression der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des beteiligten Lymphknotengewebes (N=39; Tabelle 26) zeigten keine statistischen Signifikanzen.

Die Intensität der membranären EGFR-Expression des Tumorzentrums stand mit der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des Lymphknotengewebes hinsichtlich der Färbungsintensität in schwachem positivem (p=0,057), hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen in schwachem negativem (p=0,137) und hinsichtlich des Remmele-Scores in sehr schwachem positivem Zusammenhang (p=0,892).

Die Anzahl der gefärbten Zellen der membranären EGFR-Färbung im Tumorzentrum korrelierte mit allen drei Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des Lymphknotengewebes sehr schwach und positiv (Intensität p=0,405; Anzahl gefärbter Zellen p=0,367; Remmele-Score p=0,570).

Der Zusammenhang des Remmele-Scores der membranären EGFR-Färbung im Tumorzentrum mit der Färbungsintensität (p=0,085) war schwach und positiv, mit der Anzahl gefärbter Zellen (p=0,367) sehr schwach und negativ und mit dem Remmele-Score (p=0,720) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des Lymphknotengewebes sehr schwach und positiv.

Tabelle 26 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=39

		EGFRm		
		Intensität TZ	Anzahl TZ	Remmele-Score TZ
EGFRz	Intensität LK	r= 0,308 p= 0,057	r= 0,137 p= 0,405	r= 0,279 p= 0,085
	Anzahl LK	r= -0,243 p= 0,137	r= 0,046 p= 0,779	r= -0,149 p= 0,367
	Remmele-Score LK	r= 0,022 p= 0,892	r= 0,094 p= 0,570	r= 0,059 p= 0,720

Zwischen den Parametern der membranären EGFR-Expression im beteiligten lymphatischen Gewebe und den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Tumorzentrum (N=39; Tabelle 27) bestanden keine statistisch signifikanten Relationen.

Die Intensität der membranären EGFR-Färbung des Lymphknotengewebes stand mit der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des Tumorzentrums in schwachem positivem Zusammenhang ($p=0,173$), mit der Anzahl gefärbter Zellen in sehr schwachem negativem Zusammenhang ($p=0,935$) und mit dem Remmele-Score in sehr schwachem positivem Zusammenhang ($p=0,528$).

Die Korrelation der Anzahl gefärbter Zellen der membranären EGFR-Färbung im Lymphknotengewebe mit Intensität ($p=0,540$) und Remmele-Score ($p=0,523$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des Tumorzentrums war jeweils sehr schwach und negativ, die Korrelation mit der Anzahl gefärbter Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im Tumorzentrum war sehr schwach und positiv ($p=0,978$).

Der Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung im Lymphknotengewebe stand mit der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des Tumorzentrums hinsichtlich der Intensität ($p=0,828$) und der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,926$) in sehr schwachem positivem Zusammenhang und hinsichtlich des Remmele-Score in sehr schwacher negativer Relation ($p=0,833$).

Tabelle 27 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression (EGFRm) im beteiligten Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression (EGFRz) im Tumorzentrum (TZ), N=39

		EGFRm		
		Intensität LK	Anzahl LK	Remmele-Score LK
EGFRz	Intensität TZ	r= 0,223 p= 0,173	r= -0,101 p= 0,540	r= 0,036 p= 0,828
	Anzahl TZ	r= -0,014 p= 0,935	r= 0,005 p= 0,978	r= 0,015 p= 0,926
	Remmele-Score TZ	r= 0,104 p= 0,528	r= -0,105 p= 0,523	r= -0,035 p= 0,833

Die Intensität der membranären EGFR-Färbung der Invasionsfront stand mit der Intensität ($p=0,916$) und dem Remmele-Score ($p=0,760$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im beteiligten Lymphknotengewebe in sehr schwachem negativem Zusammenhang, mit der Anzahl gefärbter Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des Lymphknotengewebes in sehr schwachem positivem Zusammenhang ($p=0,957$; N=27; Tabelle 28). Die Zusammenhänge waren statistisch jeweils nicht signifikant.

Die moderaten positiven Korrelationen der Anzahl gefärbter Zellen der membranären EGFR-Färbung in der Invasionsfront mit der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,015$) und dem Remmele-Score ($p=0,020$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des Lymphknotengewebes waren statistisch jeweils signifikant. Die sehr schwache positive Relation der Anzahl gefärbter Zellen der membranären EGFR-Färbung der Invasionsfront und Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des Lymphknotengewebes war statistisch nicht signifikant ($p=0,771$).

Der Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung der Invasionsfront stand mit der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,113$) sowie dem Remmele-Score ($p=0,215$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des lymphatischen Gewebes in statistisch nicht signifikantem schwachem positivem Zusammenhang und mit der Färbungsintensität ($p=0,943$) in statistisch nicht signifikantem sehr schwachem positivem Zusammenhang.

Tabelle 28 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression (EGFRm) in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression (EGFRz) im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=27

		EGFRm		
		Intensität IF	Anzahl IF	Remmele-Score IF
EGFRz	Intensität LK	$r = -0,021$ $p = 0,916$	$r = 0,059$ $p = 0,771$	$r = 0,014$ $p = 0,943$
	Anzahl LK	$r = 0,011$ $p = 0,957$	$r = 0,464$ $p = 0,015$	$r = 0,312$ $p = 0,113$
	Remmele-Score LK	$r = -0,062$ $p = 0,760$	$r = 0,445$ $p = 0,020$	$r = 0,247$ $p = 0,215$

Beim Vergleich der Expression von membranärem EGFR im Lymphknotengewebe mit der zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront (N=27; Tabelle 29) bestanden statistische Signifikanzen in den moderaten positiven Korrelationen zwischen der Anzahl gefärbter Zellen der zytoplasmatischen EGFR-Färbung in der Invasionsfront und sowohl der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,006$) als auch dem Remmele-Score ($p=0,020$) der membranären EGFR-Färbung im Lymphknotengewebe.

Die sehr schwachen negativen Beziehungen zwischen der Intensität der membranären EGFR-Färbung im Lymphknotengewebe und der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,551$) und dem Remmele-Score ($p=0,811$) sowie die sehr schwache positive Beziehung zur Färbungsintensität ($p=0,652$) jeweils der zytoplasmatischen EGFR-Färbung der Invasionsfront waren statistisch nicht signifikant.

Die Korrelation der Anzahl der gefärbten Zellen der membranären EGFR-Färbung im Lymphknotengewebe mit der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung in der Invasionsfront war statistisch nicht signifikant sehr schwach und negativ ($p=0,581$), die Korrelation mit dem Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung der Invasionsfront statistisch nicht signifikant schwach und positiv ($0,166$).

Der sehr schwache positive Zusammenhang des Remmele-Scores der membranären EGFR-Färbung im Lymphknotengewebe mit der Intensität ($p=0,961$) und der schwache positive Zusammenhang mit dem Remmele-Score ($p=0,138$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung in der Invasionsfront waren statistisch nicht signifikant.

Tabelle 29 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression (EGFRm) im beteiligten Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression (EGFRz) in der Invasionsfront (IF), N=27

		EGFRm		
		Intensität LK	Anzahl LK	Remmele-Score LK
EGFRz	Intensität IF	r= 0,091 p= 0,652	r= -0,111 p= 0,581	r= 0,010 p= 0,961
	Anzahl IF	r= -0,120 p= 0,551	r= 0,514 p= 0,006	r= 0,445 p= 0,020
	Remmele-Score IF	r= -0,048 p= 0,811	r= 0,274 p= 0,166	r= 0,293 p= 0,138

3. Die Cortactin- und EGFR-Expression in Korrelation mit dem TNM-Status getrennt nach Lokalisation

3.1 Die Cortactinexpression in Korrelation mit dem TNM-Status getrennt nach Lokalisation

3.1.1 Die Cortactinexpression im Tumorzentrum in Korrelation mit dem TNM-Status

Zwischen den Parametern der Cortactinfärbung im Tumorzentrum und den Parametern des TNM-Schemas konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge beobachtet werden (Tabelle 30).

Die Intensität der Cortactinfärbung korrelierte mit der Tumorgröße sehr schwach und negativ ($p=0,312$) und mit dem Lymphknotenstatus sehr schwach und positiv ($p=0,122$). Eine höhere Färbungsintensität stand mit dem Nicht-Auftreten von Metastasen in Zusammenhang ($p=0,155$).

Die Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen stand mit der Tumorgröße ($p=0,076$) und dem Lymphknotenbefall ($p=0,254$) in jeweils sehr schwachem positivem Zusammenhang. In Bezug auf den Metastasenstatus stand das Nicht-Auftreten von Metastasen mit einer höheren Anzahl an für Cortactin gefärbten Zellen in Verbindung ($p=0,365$).

Der Remmele-Score zeigte sehr schwache positive Relationen zur Tumorgröße ($p=0,773$) sowie dem Lymphknotenbefall ($p=0,056$). Ein höherer Remmele-Score wurde bei dem Nicht-Auftreten von Metastasen beobachtet ($p=0,178$).

Tabelle 30 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang)

	Fallzahl	Cortactin					
		Intensität TZ		Anzahl TZ		Remmele-Score TZ	
T	N=133	$r = -0,088$ $p = 0,312$		$r = 0,155$ $p = 0,076$		$r = 0,025$ $p = 0,773$	
N	N=130	$r = 0,136$ $p = 0,122$		$r = 0,101$ $p = 0,254$		$r = 0,168$ $p = 0,056$	
M	0: N=28 1: N=1	0	mR= 15,39	0	mR= 15,25	0	mR= 15,39
		1	mR= 4,00	1	mR= 8,00	1	mR= 4,00
		$p = 0,155$		$p = 0,365$		$p = 0,178$	

3.1.2 Die Cortactinexpression in der Invasionsfront in Korrelation mit dem TNM-Status

In der Invasionsfront (Tabelle 31) korrelierte die Intensität der Cortactinfärbung statistisch nicht signifikant sehr schwach und negativ mit der Tumorgröße ($p=0,075$). Der Zusammenhang der Färbungsintensität mit dem Lymphknotenbefall war statistisch nicht signifikant sehr schwach und positiv ($p=0,390$). Eine stärkere Färbungsintensität lag beim Nicht-Auftreten von Metastasen vor, ebenfalls ohne statistische Signifikanz ($p=0,884$).

Die Anzahl der in der Invasionsfront für Cortactin gefärbten Zellen zeigte eine sehr schwache positive Korrelation mit der Tumorgröße ($p=0,798$) sowie eine sehr schwache negative Korrelation mit dem Lymphknotenbefall ($p=0,661$). Eine hohe Anzahl gefärbter Zellen stand mit dem Auftreten von Metastasen in Verbindung ($p=0,105$). Diese Relationen waren statistisch nicht signifikant.

Im Hinblick auf den Remmele-Score bestand eine sehr schwache negative Korrelation mit der Tumorgröße ($p=0,275$) sowie eine sehr schwache positive Korrelation mit dem Lymphknotenstatus ($p=0,555$). Ein höherer Remmele-Score stand im Zusammenhang mit

dem Auftreten von Metastasen ($p=0,194$). Dabei bestand jeweils keine statistische Signifikanz.

Tabelle 31 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang)

	Fallzahl	Cortactin					
		Intensität IF		Anzahl IF		Remmele-Score IF	
T	N=140	r= -0,151 p= 0,075		r= 0,022 p= 0,798		r= -0,093 p= 0,275	
N	N=139	r= 0,073 p= 0,390		r= -0,038 p= 0,661		r= 0,050 p= 0,555	
M	0: N=27 1: N=1	0	mR= 14,54	0	mR= 14,06	0	mR= 14,13
		1	mR= 13,50	1	mR= 26,50	1	mR= 24,50
		p= 0,884		p= 0,105		p= 0,194	

3.1.3 Die Cortactinexpression im beteiligten Lymphknotengewebe in Korrelation mit dem TNM-Status

Die Intensität der Cortactinfärbung im beteiligten Lymphknotengewebe stand sowohl mit der Tumorgröße ($p=0,319$) als auch mit dem Lymphknotenstatus ($p=0,687$) in jeweils statistisch nicht signifikanter, sehr schwacher negativer Relation (Tabelle 32). Eine stärkere Färbungsintensität wurde beim Nicht-Auftreten von Metastasen beobachtet. Dabei bestand ebenfalls keine statistische Signifikanz ($p=0,379$).

Die Anzahl der gefärbten Zellen korrelierte mit der Tumorgröße ($p=0,399$) und dem Lymphknotenbefall ($p=0,122$) statistisch nicht signifikant sehr schwach und negativ. Höhere Anzahlen an gefärbten Zellen standen in statistisch nicht signifikantem Zusammenhang mit dem Nicht-Auftreten von Metastasen ($p=0,316$).

Auch der Remmele-Score zeigte je einen statistisch nicht signifikanten sehr schwachen negativen Zusammenhang mit der Tumorgröße ($p=0,308$) und dem Lymphknotenstatus ($p=0,283$). Ein höherer Remmele-Score war mit dem Nicht-Auftreten von Metastasen verbunden, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,258$).

Tabelle 32 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang)

	Fallzahl	Cortactin					
		Intensität LK		Anzahl LK		Remmele-Score LK	
T	N=78	r= -0,114 p= 0,319		r= -0,097 p= 0,399		r= -0,117 p= 0,308	
N	N=78	r= -0,046 p= 0,687		r= -0,176 p= 0,122		r= -0,123 p= 0,283	
M	0: N=18 1: N=4	0	mR= 12,03	0	mR= 12,11	0	mR= 12,22
		1	mR= 9,13	1	mR= 8,75	1	mR= 8,25
		p= 0,379		p= 0,316		p= 0,258	

3.2 Die membranäre EGFR-Expression in Korrelation mit dem TNM-Status getrennt nach Lokalisation

3.2.1 Die membranäre EGFR-Expression im Tumorzentrum in Korrelation mit dem TNM-Status

Im zentralen Tumorgewebe (Tabelle 33) korrelierte die Intensität der membranären EGFR-Färbung jeweils statistisch nicht signifikant sehr schwach und negativ mit der Tumorgroße ($p=0,414$) und dem Lymphknotenbefall ($p=0,189$). Eine höhere Färbungsintensität stand mit dem Auftreten von Metastasen in Zusammenhang, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,121$).

Die Anzahl der gefärbten Zellen stand mit der Tumorgroße in statistisch nicht signifikanter sehr schwacher negativer Relation ($p=0,910$). Mit dem Lymphknotenstatus konnte ein statistisch signifikanter sehr schwacher positiver Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,047$). Eine hohe Anzahl gefärbter Zellen wurde beim Nicht-Auftreten von Metastasen beobachtet, wobei keine statistische Signifikanz bestand ($p=0,667$).

Die Beziehungen des Remmele-Scores mit den Parametern des TNM-Schemas waren statistisch nicht signifikant. Zur Tumorgroße bestand eine sehr schwache negative Relation ($p=0,481$), zum Lymphknotenstatus war ein sehr schwacher positiver Zusammenhang zu beobachten ($p=0,735$). Höhere Remmele-Scores standen zudem mit dem Auftreten von Metastasen in Verbindung ($p=0,320$).

Tabelle 33 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang)

	Fallzahl	EGFRm					
		Intensität TZ		Anzahl TZ		Remmele-Score TZ	
T	N=131	r= -0,072 p= 0,414		r= -0,010 p= 0,910		r= -0,062 p= 0,481	
N	N=129	r= -0,116 p= 0,189		r= 0,175 p= 0,047		r= 0,030 p= 0,735	
M	0: N=31 1: N=1	0	mR= 16,11	0	mR= 16,60	0	mR= 16,23
		1	mR= 28,50	1	mR= 13,50	1	mR= 25,00
		p= 0,121		p= 0,667		p= 0,320	

3.2.2 Die membranäre EGFR-Expression in der Invasionsfront in Korrelation mit dem TNM-Status

In der Invasionsfront (Tabelle 34) korrelierte die Intensität der membranären EGFR-Färbung statistisch signifikant schwach und negativ mit der Tumorgröße ($p=0,004$). Mit dem Lymphknotenstatus bestand ein statistisch nicht signifikanter sehr schwacher negativer Zusammenhang ($p=0,148$). Eine hohe Färbungsintensität stand mit dem Auftreten von Metastasen in Zusammenhang, der ebenfalls keine statistische Signifikanz erreichte ($p=0,221$).

Hinsichtlich der Anzahl der gefärbten Zellen bestanden sehr schwache positive Korrelationen mit der Tumorgröße ($p=0,580$) und dem Lymphknotenbefall ($p=0,995$). Hohe Anzahlen an gefärbten Zellen wurden auch beim Auftreten von Metastasen beobachtet ($p=0,251$). Diese Beziehungen zeigten keine statistische Signifikanz.

Der Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung stand statistisch jeweils nicht signifikant mit der Tumorgröße ($p=0,484$) und dem Lymphknotenbefall ($p=0,633$) in sehr schwachem negativem Zusammenhang. Ein hoher Remmele-Score war mit dem Auftreten von Metastasen verbunden, jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,141$).

Tabelle 34 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang)

	Fallzahl	EGFRm					
		Intensität IF		Anzahl IF		Remmele-Score IF	
T	N=90	r= -0,303 p= 0,004		r= 0,059 p= 0,580		r= -0,075 p= 0,484	
N	N=90	r= -0,154 p= 0,148		r= 0,001 p= 0,995		r= -0,051 p= 0,633	
M	0: N=24 1: N=1	0	mR= 12,69	0	mR= 12,71	0	mR= 12,58
		1	mR= 20,50	1	mR= 20,00	1	mR= 23,00
		p= 0,221		p= 0,251		p= 0,141	

3.2.3 Die membranäre EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe in Korrelation mit dem TNM-Status

Zwischen der membranären EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe und den Parametern des TNM-Schemas konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Tabelle 35).

Die Korrelationen der Intensität der Färbung mit der Tumorgroße (p=0,706) und dem Lymphknotenstatus (p=0,708) waren sehr schwach und negativ. Hohe Färbungsintensitäten standen mit dem Auftreten von Metastasen in Verbindung (p=0,928).

Bezüglich der Anzahl der gefärbten Zellen bestanden ein sehr schwacher negativer Zusammenhang mit der Tumorgroße (p=0,673) sowie ein sehr schwacher positiver Zusammenhang mit dem Lymphknotenstatus (p=0,145). Höhere Anzahlen gefärbter Zellen fanden sich beim Vorliegen von Metastasen (p=0,405).

Der Remmele-Score zeigte eine sehr schwache negative Relation zur Tumorgroße (p=0,510) und eine sehr schwache positive Relation zu dem Lymphknotenstatus (p=0,410). Höhere Remmele-Scores standen in Zusammenhang mit dem Auftreten von Metastasen (p=0,575).

Tabelle 35 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang)

	Fallzahl	EGFRm					
		Intensität LK		Anzahl LK		Remmele-Score LK	
T	N=91	r= -0,040 p= 0,706		r= -0,045 p= 0,673		r= -0,070 p= 0,510	
N	N=91	r= -0,040 p= 0,708		r= 0,154 p= 0,145		r= 0,087 p= 0,410	
M	0: N=20 1: N=4	0	mR= 12,45	0	mR= 12,00	0	mR= 12,15
		1	mR= 12,75	1	mR= 15,00	1	mR= 14,25
		p= 0,928		p= 0,405		p= 0,575	

3.3 Die zytoplasmatische EGFR-Expression in Korrelation mit dem TNM-Status getrennt nach Lokalisation

3.3.1 Die zytoplasmatische EGFR-Expression im Tumorzentrum in Korrelation mit dem TNM-Status

Die Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im zentralen Tumorgewebe korrelierte statistisch signifikant sehr schwach und negativ mit der Tumorgröße ($p=0,029$; Tabelle 36). Mit dem Lymphknotenstatus bestand eine statistisch nicht signifikante sehr schwache negative Beziehung ($p=0,243$). Höhere Färbungsintensitäten standen außerdem mit dem Auftreten von Metastasen in Zusammenhang, der statistisch ebenfalls nicht signifikant war ($p=0,159$).

Die Relationen der Anzahl der gefärbten Zellen mit der Tumorgröße ($p=0,514$) und dem Lymphknotenbefall ($p=0,152$) waren statistisch nicht signifikant sehr schwach und positiv. Die Relation der höheren Anzahl gefärbter Zellen mit dem Auftreten von Metastasen war statistisch nicht signifikant ($p=0,667$).

Zwischen dem Remmele-Score und der Tumorgröße ($p=0,051$) sowie dem Lymphknotenbefall ($p=0,990$) bestanden statistisch nicht signifikante sehr schwache negative Korrelationen. Der Zusammenhang von höheren Remmele-Scores mit dem Auftreten von Metastasen war statistisch nicht signifikant ($p=0,253$).

Tabelle 36 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang)

	Fallzahl	EGFRz					
		Intensität TZ		Anzahl TZ		Remmele-Score TZ	
T	N=131	r= -0,191 p= 0,029		r= 0,058 p= 0,514		r= -0,171 p= 0,051	
N	N=129	r= -0,104 p= 0,243		r= 0,127 p= 0,152		r= -0,001 p= 0,990	
M	0: N=31 1: N=1	0	mR= 16,16	0	mR= 16,60	0	mR= 16,19
		1	mR= 27,00	1	mR= 13,50	1	mR= 26,00
		p= 0,159		p= 0,667		p= 0,253	

3.3.2 Die zytoplasmatische EGFR-Expression in der Invasionsfront in Korrelation mit dem TNM-Status

Hinsichtlich der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung der Invasionsfront bestand eine statistisch signifikante schwache negative Korrelation mit der Tumorgroße (p=0,044; Tabelle 37). Die sehr schwache negative Korrelation mit dem Lymphknotenbefall (p=0,650) erreichte keine statistische Signifikanz. Der Zusammenhang zwischen einer höheren Färbungsintensität und dem Auftreten von Metastasen war statistisch ebenfalls nicht signifikant (p=0,345).

Die Anzahl gefärbter Zellen zeigte ohne statistische Signifikanzen einen sehr schwachen positiven Zusammenhang mit der Tumorgroße (p=0,366) sowie einen sehr schwachen negativen Zusammenhang mit dem Lymphknotenstatus (p=0,968). Höhere Anzahlen gefärbter Zellen waren zudem statistisch nicht signifikant mit dem Auftreten von Metastasen verbunden (p=0,251).

Ebenfalls statistisch nicht signifikant waren die sehr schwachen negativen Korrelationen des Remmele-Scores mit der Tumorgroße (p=0,346) und dem Lymphknotenstatus (p=0,969). Die Relation zwischen hohen Remmele-Scores und dem Auftreten von Metastasen waren statistisch ebenfalls nicht signifikant (p=0,171).

Tabelle 37 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang)

	Fallzahl	EGFRz					
		Intensität IF		Anzahl IF		Remmele-Score IF	
T	N=90	r= -0,213 p= 0,044		r= 0,096 p= 0,366		r= -0,101 p= 0,346	
N	N=90	r= -0,048 p= 0,650		r= -0,004 p= 0,968		r= -0,004 p= 0,969	
M	0: N=24 1: N=1	0	mR= 12,75	0	mR= 12,71	0	mR= 12,60
		1	mR= 19,00	1	mR= 20,00	1	mR= 22,50
		p= 0,345		p= 0,251		p= 0,171	

3.3.3 Die zytoplasmatische EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe in Korrelation mit dem TNM-Status

Im beteiligten Lymphknotengewebe bestand eine statistisch signifikante schwache negative Korrelation der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung mit der Tumorgroße ($p=0,041$; Tabelle 38). Die sehr schwache negative Relation mit dem Lymphknotenbefall war statistisch nicht signifikant ($p=0,814$). Hohe Färbungsintensitäten wurden beim Vorliegen von Metastasen beobachtet. Dabei bestand keine statistische Signifikanz ($p=0,145$).

Die sehr schwache negative Korrelation der Anzahl gefärbter Zellen mit der Tumorgroße ($p=0,761$) und die sehr schwache positive Korrelation mit dem Lymphknotenstatus erreichten keine statistische Signifikanz ($p=0,215$). Der Zusammenhang von hohen Anzahlen gefärbter Zellen und dem Auftreten von Metastasen war statistisch ebenfalls nicht signifikant ($p=0,405$).

Zwischen dem Remmele-Score und der Tumorgroße bestand ein sehr schwacher negativer Zusammenhang ($p=0,085$) ohne statistische Signifikanz. Die sehr schwache positive Beziehung zum Lymphknotenstatus ($p=0,563$) war statistisch ebenfalls nicht signifikant. Auch in der Relation zwischen den hohen Remmele-Scores und dem Auftreten von Metastasen bestand keine statistische Signifikanz ($p=0,059$).

Tabelle 38 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang)

	Fallzahl	EGFRz					
		Intensität LK		Anzahl LK		Remmele-Score LK	
T	N=91	r= -0,215 p= 0,041		r= -0,032 p= 0,761		r= -0,181 p= 0,085	
N	N=91	r= -0,025 p= 0,814		r= 0,131 p= 0,215		r= 0,061 p= 0,563	
M	0: N=20 1: N=4	0	mR= 11,68	0	mR= 12,00	0	mR= 11,33
		1	mR= 16,63	1	mR= 15,00	1	mR= 18,38
		p= 0,145		p= 0,405		p= 0,059	

4. Die Cortactin- und EGFR-Expression in Korrelation mit dem Tumorgrading

4.1 Die Cortactinexpression in Korrelation mit dem Tumorgrading

Die Intensität (p=0,750) und der Remmele-Score (p=0,066) der Cortactinfärbung im zentralen Tumorgewebe korrelierten sehr schwach und negativ statistisch nicht signifikant mit dem Grading (N=133; Tabelle 39). Eine statistisch signifikante schwache negative Korrelation zeichnete sich zwischen der Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen und dem Grading ab (p=0,020).

Tabelle 39 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ) mit dem Grading, N=133

	Cortactin		
	Intensität TZ	Anzahl TZ	Remmele-Score TZ
Grading	r= -0,028 p= 0,750	r= -0,202 p= 0,020	r= -0,160 p= 0,066

Innerhalb der Invasionsfront (N=139; Tabelle 40) konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den Parametern der Cortactinexpression und dem Tumorgrading festgestellt werden.

Die Intensität der Färbung stand in sehr schwachem positivem Zusammenhang (p=0,547), die Anzahl der gefärbten Zellen (p=0,081) und der Remmele-Score (p=0,198) in sehr schwachem negativem Zusammenhang mit dem Grading.

Tabelle 40 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression in der Invasionsfront (IF) mit dem Grading, N=139

	Cortactin		
	Intensität IF	Anzahl IF	Remmele-Score IF
Grading	r= 0,051 p= 0,547	r= -0,148 p= 0,081	r= -0,110 p= 0,198

Für die Anzahl gefärbter Zellen (p=0,001) und den Remmele-Score (p=0,001) der Cortactinfärbung im befallenen Lymphknotengewebe (N=78; Tabelle 41) konnten statistisch signifikante schwache negative Korrelationen mit dem Grading festgestellt werden. Der schwache negative Zusammenhang der Färbungsintensität mit dem Grading erreichte keine statistische Signifikanz (p=0,063).

Tabelle 41 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Lymphknotengewebe (LK) mit dem Grading, N=78

	Cortactin		
	Intensität LK	Anzahl LK	Remmele-Score LK
Grading	r= -0,211 p= 0,063	r= -0,374 p= 0,001	r= -0,377 p= 0,001

4.2 Die membranäre EGFR-Expression in Korrelation mit dem Tumorgrading

Die Intensität (p=0,427) und der Remmele-Score (p=0,960) der membranären EGFR-Färbung im Tumorzentrum (N=131; Tabelle 42) korrelierten statistisch nicht signifikant sehr schwach und positiv mit dem Grading. Für die Anzahl gefärbter Zellen konnte im Tumorzentrum eine statistisch nicht signifikante sehr schwache negative Korrelation festgestellt werden (p=0,782).

Tabelle 42 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) mit dem Grading, N=131

	EGFRm		
	Intensität TZ	Anzahl TZ	Remmele-Score TZ
Grading	r= 0,070 p= 0,427	r= -0,024 p= 0,782	r= 0,004 p= 0,960

In der Invasionsfront (N=89; Tabelle 43) ergab sich sowohl für die Färbungsintensität ($p=0,709$), als auch für die Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,474$) und den Remmele-Score ($p=0,648$) eine jeweils statistisch nicht signifikante sehr schwache negative Korrelation mit dem Tumorgrading.

Tabelle 43 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF) mit dem Grading, N=89

	EGFRm		
	Intensität IF	Anzahl IF	Remmele-Score IF
Grading	$r = -0,040$ $p = 0,709$	$r = -0,077$ $p = 0,474$	$r = -0,049$ $p = 0,648$

Für die Färbungsintensität im beteiligten Lymphknotengewebe (N=91; Tabelle 44) ergab sich eine statistisch nicht signifikante sehr schwache negative Korrelation mit dem Grading ($p=0,980$). Die sehr schwachen positiven Zusammenhänge der Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,284$) und des Remmele-Scores ($p=0,344$) mit dem Grading waren statistisch ebenfalls nicht signifikant.

Tabelle 44 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Lymphknotengewebe (LK) mit dem Grading, N=91

	EGFRm		
	Intensität LK	Anzahl LK	Remmele-Score LK
Grading	$r = -0,003$ $p = 0,980$	$r = 0,114$ $p = 0,284$	$r = 0,100$ $p = 0,344$

4.3 Die zytoplasmatische EGFR-Expression in Korrelation mit dem Tumorgrading

Die Intensität ($p=0,768$) und der Remmele-Score ($p=0,771$) der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im zentralen Tumorgewebe (N=131; Tabelle 45) korrelierten jeweils statistisch nicht signifikant sehr schwach und positiv mit dem Grading. Die Anzahl gefärbter Zellen korrelierte sehr schwach und negativ, statistisch nicht signifikant mit dem Grading ($p=0,772$).

Tabelle 45 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) mit dem Grading, N=131

	EGFRz		
	Intensität TZ	Anzahl TZ	Remmele-Score TZ
Grading	r= 0,026 p= 0,768	r= -0,026 p= 0,772	r= 0,026 p= 0,771

Innerhalb der Invasionsfront (N=89; Tabelle 46) konnten für die sehr schwachen negativen Zusammenhänge der Anzahl gefärbter Zellen (p=0,523) und des Remmele-Scores (p=0,968) mit dem Grading sowie für den sehr schwachen positiven Zusammenhang der Färbungsintensität mit dem Grading (p=0,890) ebenfalls keine statistischen Signifikanzen festgestellt werden.

Tabelle 46 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF) mit dem Grading, N=89

	EGFRz		
	Intensität IF	Anzahl IF	Remmele-Score IF
Grading	r= 0,015 p= 0,890	r= -0,069 p= 0,523	r= -0,004 p= 0,968

Im beteiligten Lymphknotengewebe (N=91; Tabelle 47) stand die Färbungsintensität mit dem Grading in sehr schwacher negativer statistisch nicht signifikanter Relation (p=0,959), die Anzahl der gefärbten Zellen (p=0,438) und der Remmele-Score (p=0,809) korrelierten sehr schwach und positiv ohne statistische Signifikanz.

Tabelle 47 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Lymphknotengewebe (LK) mit dem Grading, N=91

	EGFRz		
	Intensität LK	Anzahl LK	Remmele-Score LK
Grading	r= -0,006 p= 0,959	r= 0,082 p= 0,438	r= 0,026 p= 0,809

5. Die Cortactin- und EGFR-Expression in Korrelation mit der Rezidivierung getrennt nach Lokalisation

5.1 Die Cortactinexpression in Korrelation mit der Rezidivierung getrennt nach Lokalisation

5.1.1 Die Cortactinexpression im Tumorzentrum in Korrelation mit der Rezidivierung

Die drei untersuchten Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum korrelierten nicht statistisch signifikant mit dem generellen Auftreten eines Rezidivs (Tabelle 48).

Zwischen einer hohen Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen und dem Auftreten von Lokalrezidiven gab es einen statistisch nicht signifikanten Zusammenhang ($p=0,068$). Auch hinsichtlich eines hohen Remmele-Scores war der Zusammenhang mit dem Auftreten von Lokalrezidiven statistisch nicht signifikant ($p=0,195$).

Hinsichtlich des Auftretens von Lymphknotenrezidiven bestand ein statistisch nicht signifikanter Zusammenhang mit hohen Intensitäten der Cortactinfärbung ($p=0,058$), aber ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einem hohen Remmele-Score ($p=0,044$).

Mit dem Auftreten von Fernmetastasenrezidiven bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang der Parameter der Cortactinexpression.

Tabelle 48 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ) mit dem Auftreten von Rezidiven

		Cortactin TZ			
		Fallzahl	Intensität Mittlerer Rang	Anzahl Mittlerer Rang	Remmele Mittlerer Rang
Rezidiv generell	ja	N=38	65,95	70,80	68,41
	nein	N=96	68,11	66,19	67,14
			$p=0,742$	$p=0,506$	$p=0,861$
Lokalrezidiv	ja	N=24	66,02	79,71	76,58
	nein	N=110	67,82	64,84	65,52
			$p=0,816$	$p=0,068$	$p=0,195$
LK-Rezidiv	ja	N=14	84,00	78,71	86,82
	nein	N=120	65,58	66,19	65,25
			$p=0,058$	$p=0,221$	$p=0,044$
Fernmetastasenrezidiv	ja	N=16	68,09	65,63	64,97
	nein	N=118	67,42	67,75	67,84
			$p=0,941$	$p=0,825$	$p=0,776$

5.1.2 Die Cortactinexpression in der Invasionsfront in Korrelation mit der Rezidivierung

In der Invasionsfront bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang der Cortactinexpression mit dem generellen Auftreten eines Rezidivs (Tabelle 49).

Der Zusammenhang der hohen Anzahl gefärbter Zellen mit dem Auftreten von Lokalrezidiven war statistisch nicht signifikant ($p=0,054$).

Mit dem Auftreten von Lymphknoten- und Fernmetastasenrezidiven bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang der Cortactinexpression.

Tabelle 49 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression in der Invasionsfront (IF) mit dem Auftreten von Rezidiven

		Cortactin IF			
		Fallzahl	Intensität Mittlerer Rang	Anzahl Mittlerer Rang	Remmele Mittlerer Rang
Rezidiv generell	ja	N=39	67,55	76,38	70,68
	nein	N=101	71,64	68,23	70,43
			$p=0,534$	$p=0,251$	$p=0,973$
Lokalrezidiv	ja	N=24	64,17	83,98	75,71
	nein	N=116	71,81	67,71	69,42
			$p=0,329$	$p=0,054$	$p=0,471$
LK-Rezidiv	ja	N=14	56,71	71,71	61,50
	nein	N=126	72,03	70,37	71,50
			$p=0,119$	$p=0,899$	$p=0,361$
Fernmetastasenrezidiv	ja	N=16	72,88	59,72	60,75
	nein	N=124	70,19	71,89	71,76
			$p=0,772$	$p=0,224$	$p=0,287$

5.1.3 Die Cortactinexpression im beteiligten Lymphknotengewebe in Korrelation mit der Rezidivierung

Im beteiligten Lymphknotengewebe konnte für keinen Parameter der Cortactinexpression ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines generellen Rezidivs festgestellt werden (Tabelle 50).

Für das Auftreten von Lokalrezidiven bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit hohen Remmele-Scores ($p=0,042$). Die Relation der hohen Anzahlen gefärbter Zellen mit dem Auftreten von Lokalrezidiven war statistisch nicht signifikant ($p=0,086$).

Mit dem Auftreten eines Lymphknoten- oder Fernmetastasenrezidivs gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang der Cortactinexpression.

Tabelle 50 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Lymphknotengewebe (LK) mit dem Auftreten von Rezidiven

		Cortactin LK			
		Fallzahl	Intensität Mittlerer Rang	Anzahl Mittlerer Rang	Remmele Mittlerer Rang
Rezidiv generell	ja	N=26	38,75	41,29	40,69
	nein	N=52	39,88	38,61	38,90
				p=0,816	p=0,600
Lokalrezidiv	ja	N=14	46,75	48,36	50,43
	nein	N=64	37,91	37,56	37,11
				p=0,136	p=0,086
LK-Rezidiv	ja	N=16	43,69	44,38	45,50
	nein	N=62	38,42	38,24	37,95
				p=0,350	p=0,305
Fernmetastasenrezidiv	ja	N=14	31,89	38,11	35,32
	nein	N=64	41,16	39,80	40,41
				p=0,118	p=0,787

5.2 Die membranäre EGFR-Expression in Korrelation mit der Rezidivierung getrennt nach Lokalisation

5.2.1 Die membranäre EGFR-Expression im Tumorzentrum in Korrelation mit der Rezidivierung

Im Hinblick auf die membranäre EGFR-Expression bestand im zentralen Tumorgewebe ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen Färbungsintensität und dem generellen Nicht-Auftreten von Rezidiven ($p=0,029$; Tabelle 51). Der Zusammenhang von hohen Remmele-Scores mit dem generellen Nicht-Auftreten von Rezidiven war statistisch nicht signifikant ($p=0,088$).

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand weiterhin zwischen einer hohen Färbungsintensität und dem Nicht-Auftreten von Lokalrezidiven ($p=0,023$).

Zu dem Auftreten von Lymphknoten- oder Fernmetastasenrezidiven konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang der membranären EGFR-Expression festgestellt werden.

Tabelle 51 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Tumorzentrum (EGFRm TZ) mit dem Auftreten von Rezidiven

		EGFRm TZ			
		Fallzahl	Intensität Mittlerer Rang	Anzahl Mittlerer Rang	Remmele Mittlerer Rang
Rezidiv generell	ja	N=36	56,07	66,46	57,61
	nein	N=96	70,41	66,52	69,83
			p=0,029	p=0,993	p=0,088
Lokalrezidiv	ja	N=21	51,24	70,50	58,60
	nein	N=111	69,39	65,74	68,00
			p=0,023	p=0,536	p=0,281
LK-Rezidiv	ja	N=14	65,79	71,71	68,71
	nein	N=118	66,58	65,88	66,24
			p=0,933	p=0,523	p=0,811
Fernmetastasenrezidiv	ja	N=17	58,91	76,26	64,53
	nein	N=115	67,62	65,06	66,79
			p=0,317	p=0,182	p=0,812

5.2.2 Die membranäre EGFR-Expression in der Invasionsfront in Korrelation mit der Rezidivierung

Kein Parameter der membranären EGFR-Expression in der Invasionsfront korrelierte statistisch signifikant mit dem generellen Auftreten eines Rezidivs (Tabelle 52).

Statistische Signifikanz zeigte allerdings der Zusammenhang von hohen Anzahlen gefärbter Zellen mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs (p=0,028).

Zwischen der membranären EGFR-Expression und dem Auftreten eines Lymphknoten- oder Fernmetastasenrezidivs bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 52 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression in der Invasionsfront (EGFRm IF) mit dem Auftreten von Rezidiven

		EGFRm IF			
		Fallzahl	Intensität Mittlerer Rang	Anzahl Mittlerer Rang	Remmele Mittlerer Rang
Rezidiv generell	ja	N=22	46,59	50,66	48,66
	nein	N=68	45,15	43,83	44,48
			p=0,797	p=0,234	p=0,496
Lokalrezidiv	ja	N=11	40,86	60,00	51,36
	nein	N=79	46,15	43,48	44,68
			p=0,474	p=0,028	p=0,407
LK-Rezidiv	ja	N=7	56,00	44,93	48,29
	nein	N=83	44,61	45,55	45,27
			p=0,207	p=0,946	p=0,759
Fernmetastasenrezidiv	ja	N=10	45,95	38,35	39,25
	nein	N=80	45,44	46,39	46,28
			p=0,947	p=0,305	p=0,403

5.2.3 Die membranäre EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe in Korrelation mit der Rezidivierung

Im beteiligten Lymphknotengewebe korrelierte kein Parameter der membranären EGFR-Expression statistisch signifikant mit dem generellen Auftreten eines Rezidivs oder dem Auftreten eines Lokalrezidivs (Tabelle 53).

Zwischen einer hohen Anzahl gefärbter Zellen ($p=0,048$) sowie einem hohen Remmele-Score ($p=0,041$) und dem Auftreten eines Lymphknotenrezidivs bestanden statistisch signifikante Zusammenhänge.

Mit dem Auftreten von Fernmetastasenrezidiven konnte keine statistisch signifikante Relation der membranären EGFR-Expression festgestellt werden.

Tabelle 53 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Lymphknotengewebe (EGFRm LK) mit dem Auftreten von Rezidiven

		EGFRm LK			
		Fallzahl	Intensität Mittlerer Rang	Anzahl Mittlerer Rang	Remmele Mittlerer Rang
Rezidiv generell	ja	N=30	47,22	52,08	52,07
	nein	N=61	45,40	43,01	43,02
			p=0,719	p=0,095	p=0,111
Lokalrezidiv	ja	N=16	41,75	55,16	52,41
	nein	N=75	46,91	44,05	44,63
			p=0,408	p=0,098	p=0,268
LK-Rezidiv	ja	N=18	50,25	56,17	57,00
	nein	N=73	44,95	43,49	43,29
			p=0,374	p=0,048	p=0,041
Fernmetastasenrezidiv	ja	N=19	51,97	48,42	51,95
	nein	N=72	44,42	45,36	44,43
			p=0,196	p=0,627	p=0,253

5.3 Die zytoplasmatische EGFR-Expression in Korrelation mit der Rezidivierung getrennt nach Lokalisation

5.3.1 Die zytoplasmatische EGFR-Expression im Tumorzentrum in Korrelation mit der Rezidivierung

Für das generelle Auftreten eines Rezidivs oder das Auftreten eines Lokal-, Lymphknoten- oder Fernmetastasenrezidivs wurde für keinen Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Tumorzentrum eine statistisch signifikante Korrelation ermittelt (Tabelle 54).

Tabelle 54 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Tumorzentrum (EGFRz TZ) mit dem Auftreten von Rezidiven

		EGFRz TZ			
		Fallzahl	Intensität Mittlerer Rang	Anzahl Mittlerer Rang	Remmele Mittlerer Rang
Rezidiv generell	ja	N=36	61,42	66,04	61,60
	nein	N=96	68,41	66,67	68,34
			p=0,252	p=0,922	p=0,338
Lokalrezidiv	ja	N=21	58,31	70,05	61,45
	nein	N=111	68,05	65,83	67,45
			p=0,190	p=0,590	p=0,484
LK-Rezidiv	ja	N=14	67,14	71,36	71,39
	nein	N=118	66,42	65,92	65,92
			p=0,935	p=0,559	p=0,591
Fernmetastasenrezidiv	ja	N=17	67,15	75,68	72,12
	nein	N=115	66,40	65,14	65,67
			p=0,927	p=0,218	p=0,491

5.3.2 Die zytoplasmatische EGFR-Expression in der Invasionsfront in Korrelation mit der Rezidivierung

Kein Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront stand in statistisch signifikantem Zusammenhang mit dem generellen Auftreten eines Rezidivs (Tabelle 55).

Zwischen einer hohen Anzahl gefärbter Zellen und dem Auftreten von Lokalrezidiven bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,027$).

Das Auftreten von Lymphknoten- oder Fernmetastasenrezidiven stand in keiner statistisch signifikanten Relation zur zytoplasmatischen EGFR-Expression.

Tabelle 55 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront (EGFRz IF) mit dem Auftreten von Rezidiven

		EGFRz IF			
		Fallzahl	Intensität Mittlerer Rang	Anzahl Mittlerer Rang	Remmele Mittlerer Rang
Rezidiv generell	ja	N=22	44,80	50,91	47,57
	nein	N=68	45,73	43,75	44,83
			p=0,870	p=0,215	p=0,659
Lokalrezidiv	ja	N=11	41,82	60,18	51,91
	nein	N=79	46,01	43,46	44,61
			p=0,574	p=0,027	p=0,370
LK-Rezidiv	ja	N=7	56,14	45,21	51,21
	nein	N=83	44,60	45,52	45,02
			p=0,206	p=0,973	p=0,534
Fernmetastasenrezidiv	ja	N=10	50,30	38,70	44,05
	nein	N=80	44,90	46,35	45,68
			p=0,488	p=0,332	p=0,847

5.3.3 Die zytoplasmatische EGFR-Expression in einer mit dem Tumorgewebe assoziierten Lymphknotenbeteiligung in Korrelation mit der Rezidivierung

Für das generelle Auftreten eines Rezidivs, für Lokalrezidive, LK-Rezidive und Fernmetastasenrezidive wurde für keinen Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe eine statistisch signifikante Korrelation ermittelt (Tabelle 56).

Der Zusammenhang von hohen Anzahlen gefärbter Zellen mit dem Auftreten von Lokalrezidiven zeigte ebenfalls keine statistische Signifikanz ($p=0,057$).

Tabelle 56 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Lymphknotengewebe (EGFRz LK) mit dem Auftreten von Rezidiven

		EGFRz LK			
		Fallzahl	Intensität Mittlerer Rang	Anzahl Mittlerer Rang	Remmele Mittlerer Rang
Rezidiv generell	ja	N=30	44,68	51,70	50,00
	nein	N=61	46,65	43,20	44,03
			p=0,697	p=0,120	p=0,285
Lokalrezidiv	ja	N=16	37,63	54,84	47,38
	nein	N=75	47,79	44,11	45,71
			p=0,103	p=0,112	p=0,809
LK-Rezidiv	ja	N=18	45,67	55,83	53,47
	nein	N=73	46,08	43,58	44,16
			p=0,944	p=0,057	p=0,157
Fernmetastasenrezidiv	ja	N=19	50,08	48,08	51,37
	nein	N=72	44,92	45,45	44,58
			p=0,377	p=0,677	p=0,293

6. Die Überexpression von Cortactin und EGFR im Tumorzentrum, der Invasionsfront und dem befallenen Lymphknotengewebe

6.1 Die Cortactinüberexpression im Tumorzentrum, der Invasionsfront und dem befallenen Lymphknotengewebe

Die Cortactinexpression im Gewebe des Tumorzentrums, der Invasionsfront und dem beteiligten Lymphknotengewebe wurde jeweils mit der Cortactinexpression in gesundem Referenzgewebe verglichen.

Im Tumorzentrum bestand sowohl für die Anzahl der gefärbten Zellen ($p=0,000$) als auch für den Remmele-Score ($p=0,000$) eine statistisch signifikant stärkere Expression gegenüber dem Referenzgewebe (Tabelle 57). Auch für die Intensität der Cortactinfärbung konnte im zentralen Tumorgewebe ein Trend zur stärkeren Expression gegenüber dem Referenzgewebe festgestellt werden, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,059$).

Tabelle 57 Vergleich der Parameter der Cortactinexpression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.

	N	Rangsumme	p
Intensität Referenz < Intensität TZ	13	123,50	0,059
Intensität Referenz > Intensität TZ	5	47,50	
Intensität Referenz = Intensität TZ	28		
Anzahl Referenz < Anzahl TZ	35	699,00	0,000
Anzahl Referenz > Anzahl TZ	3	42,00	
Anzahl Referenz = Anzahl TZ	8		
Remmele-Score Referenz < Remmele-Score TZ	34	733,00	0,000
Remmele-Score Referenz > Remmele-Score TZ	5	47,00	
Remmele-Score Referenz = Remmele-Score TZ	7		

Innerhalb der Invasionsfront war die Intensität der Cortactinfärbung statistisch signifikant schwächer gegenüber der Intensität der Färbung im Referenzgewebe ($p=0,006$; Tabelle 58). Hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen zeigte sich in der Invasionsfront eine statistisch signifikant stärkere Expression als im Referenzgewebe ($p=0,008$). Auch der Remmele-Score zeigte in der Invasionsfront höhere Werte verglichen mit dem Referenzgewebe, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,680$).

Tabelle 58 Vergleich der Parameter der Cortactinexpression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der Cortactinexpression in der Invasionsfront (IF). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.

	N	Rangsumme	p
Intensität Referenz < Intensität IF	8	100,00	0,006
Intensität Referenz > Intensität IF	21	335,00	
Intensität Referenz = Intensität IF	33		
Anzahl Referenz < Anzahl IF	29	540,00	0,008
Anzahl Referenz > Anzahl IF	9	201,00	
Anzahl Referenz = Anzahl IF	24		
Remmele-Score Referenz < Remmele-Score IF	27	706,00	0,680
Remmele-Score Referenz > Remmele-Score IF	24	620,00	
Remmele-Score Referenz = Remmele-Score IF	11		

Im beteiligten Lymphknotengewebe bestand sowohl für die Intensität der Färbung ($p=0,003$), als auch für die Anzahl der gefärbten Zellen ($p=0,000$) und den Remmele-Score

($p=0,000$) eine statistisch signifikante Überexpression von Cortactin im Vergleich zur Expression im gesunden Referenzgewebe (Tabelle 59).

Tabelle 59 Vergleich der Parameter der Cortactinexpression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der Cortactinexpression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.

	N	Rangsumme	p
Intensität Referenz < Intensität LK	9	45,00	0,003
Intensität Referenz > Intensität LK	0	0,00	
Intensität Referenz = Intensität LK	13		
<hr/>			
Anzahl Referenz < Anzahl LK	21	231,00	0,000
Anzahl Referenz > Anzahl LK	0	0,00	
Anzahl Referenz = Anzahl LK	1		
<hr/>			
Remmele-Score Referenz < Remmele-Score LK	22	253,00	0,000
Remmele-Score Referenz > Remmele-Score LK	0	0,00	
Remmele-Score Referenz = Remmele-Score LK	0		

6.2 Die membranäre EGFR-Überexpression im Tumorzentrum, der Invasionsfront und dem befallenen Lymphknotengewebe

Analog der Untersuchung auf Überexpression von Cortactin im Tumorgewebe wurde für EGFR verfahren, wobei hier zusätzlich zwischen membranärer und zytoplasmatischer EGFR-Expression unterschieden wurde.

Für die Intensität der membranären EGFR-Färbung zeigte sich im zentralen Tumorareal im Vergleich zum Referenzgewebe keine statistisch signifikante Überexpression ($p=0,405$). Die höhere Anzahl der gefärbten Zellen gegenüber dem Referenzgewebe wies mit $p=0,003$ statistische Signifikanz auf. Der Remmele-Score war ebenfalls im zentralen Tumorgewebe statistisch signifikant erhöht ($p=0,012$; Tabelle 60).

Tabelle 60 Vergleich der Parameter der membranären EGFR-Expression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der membranären EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.

	N	Rangsumme	p
Intensität Referenz < Intensität TZ	6	35,00	0,405
Intensität Referenz > Intensität TZ	4	20,00	
Intensität Referenz = Intensität TZ	11		
<hr/>			
Anzahl Referenz < Anzahl TZ	11	66,00	0,003
Anzahl Referenz > Anzahl TZ	0	0,00	
Anzahl Referenz = Anzahl TZ	10		
<hr/>			
Remmele-Score Referenz < Remmele-Score TZ	11	81,00	0,012
Remmele-Score Referenz > Remmele-Score TZ	2	10,00	
Remmele-Score Referenz = Remmele-Score TZ	8		

Beim Vergleich der Expression der Invasionsfront mit der Expression im gesunden Referenzgewebe zeigten sich für die membranäre EGFR-Färbung hinsichtlich Intensität der Färbung ($p=0,577$), Anzahl der gefärbten Zellen ($p=0,655$) und Remmele-Score ($p=0,461$) stärkere Expressionen im Referenzgewebe, jedoch ohne statistische Signifikanzen (Tabelle 61).

Tabelle 61 Vergleich der Parameter der membranären EGFR-Expression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der membranären EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.

	N	Rangsumme	p
Intensität Referenz < Intensität IF	1	3,50	0,577
Intensität Referenz > Intensität IF	3	6,50	
Intensität Referenz = Intensität IF	2		
<hr/>			
Anzahl Referenz < Anzahl IF	1	1,00	0,655
Anzahl Referenz > Anzahl IF	1	2,00	
Anzahl Referenz = Anzahl IF	4		
<hr/>			
Remmele-Score Referenz < Remmele-Score IF	1	3,00	0,461
Remmele-Score Referenz > Remmele-Score IF	3	7,00	
Remmele-Score Referenz = Remmele-Score IF	2		

Gegenüber dem gesunden Referenzgewebe ergab sich im beteiligten Lymphknotengewebe keine statistisch signifikante Überexpression der Parameter der membranären EGFR-Färbung (Tabelle 62).

Tabelle 62 Vergleich der Parameter der membranären EGFR-Expression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der membranären EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.

	N	Rangsumme	p
Intensität Referenz < Intensität LK	9	64,50	0,790
Intensität Referenz > Intensität LK	6	55,50	
Intensität Referenz = Intensität LK	8		
<hr/>			
Anzahl Referenz < Anzahl LK	9	67,00	0,347
Anzahl Referenz > Anzahl LK	5	38,00	
Anzahl Referenz = Anzahl LK	9		
<hr/>			
Remmele-Score Referenz < Remmele-Score LK	14	163,00	0,094
Remmele-Score Referenz > Remmele-Score LK	7	68,00	
Remmele-Score Referenz = Remmele-Score LK	2		

6.3 Die zytoplasmatische EGFR-Überexpression im Tumorzentrum, der Invasionsfront und dem befallenen Lymphknotengewebe

Im zentralen Tumorgewebe war die zytoplasmatische EGFR-Expression hinsichtlich der Intensität der Färbung statistisch nicht signifikant geringer ausgeprägt als im Referenzgewebe ($p=0,059$; Tabelle 63). Bezüglich der Anzahl gefärbter Zellen bestand im Tumorzentrum eine statistisch signifikante Überexpression gegenüber dem Referenzgewebe ($p=0,002$). Im Vergleich zum Referenzgewebe war der Remmele-Score im Tumorzentrum statistisch nicht signifikant erhöht ($p=0,435$).

Tabelle 63 Vergleich der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.

	N	Rangsumme	p
Intensität Referenz < Intensität TZ	1	4,00	0,059
Intensität Referenz > Intensität TZ	6	24,00	
Intensität Referenz = Intensität TZ	14		
<hr/>			
Anzahl Referenz < Anzahl TZ	12	78,00	0,002
Anzahl Referenz > Anzahl TZ	0	0,00	
Anzahl Referenz = Anzahl TZ	9		
<hr/>			
Remmele-Score Referenz < Remmele-Score TZ	11	73,50	0,435
Remmele-Score Referenz > Remmele-Score TZ	4	46,50	
Remmele-Score Referenz = Remmele-Score TZ	6		

Innerhalb der Invasionsfront konnte hinsichtlich einer Überexpression der Intensität der Färbung und des Remmele-Scores der zytoplasmatischen EGFR-Färbung keine Aussage getroffen werden, da es jeweils gleich viele Bindungen, positive und negative Ränge gab (Tabelle 64). Die Anzahl der gefärbten Zellen war in der Invasionsfront statistisch nicht signifikant geringer als im Referenzgewebe ($p=0,655$).

Tabelle 64 Vergleich der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.

	N	Rangsumme	p
Intensität Referenz < Intensität IF	2	5,00	1,000
Intensität Referenz > Intensität IF	2	5,00	
Intensität Referenz = Intensität IF	2		
Anzahl Referenz < Anzahl IF	1	1,00	0,655
Anzahl Referenz > Anzahl IF	1	2,00	
Anzahl Referenz = Anzahl IF	4		
Remmele-Score Referenz < Remmele-Score IF	2	5,00	1,000
Remmele-Score Referenz > Remmele-Score IF	2	5,00	
Remmele-Score Referenz = Remmele-Score IF	2		

Die Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung des Lymphknotengewebes war gegenüber dem gesunden Referenzgewebe statistisch signifikant geringer ($p=0,017$; Tabelle 65). Hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen lag im Lymphknotengewebe eine statistisch nicht signifikant stärkere Expression ($p=0,273$) und bezüglich des Remmele-Scores eine statistisch ebenfalls nicht signifikant geringere Expression gegenüber dem Referenzgewebe vor ($p=0,666$).

Tabelle 65 Vergleich der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.

	N	Rangsumme	p
Intensität Referenz < Intensität LK	2	10,00	0,017
Intensität Referenz > Intensität LK	10	68,00	
Intensität Referenz = Intensität LK	11		
<hr/>			
Anzahl Referenz < Anzahl LK	9	69,50	0,273
Anzahl Referenz > Anzahl LK	5	35,50	
Anzahl Referenz = Anzahl LK	9		
<hr/>			
Remmele-Score Referenz < Remmele-Score LK	7	67,50	0,666
Remmele-Score Referenz > Remmele-Score LK	10	85,50	
Remmele-Score Referenz = Remmele-Score LK	6		

7. Der Einfluss der Cortactin- und EGFR-Überexpression auf die Überlebensdauer der Patienten getrennt nach Lokalisation

Um festzustellen, ob eine gegenüber dem gesunden Referenzgewebe erhöhte Expression von Cortactin und dem EGFR Einfluss auf die Überlebensdauer der Patienten hat, wurden diese anhand des gerundeten mittleren Expressionswertes jeweils in zwei Gruppen aufgeteilt und auf ihre Überlebensdauer untersucht. Die Gruppe mit Expressionswerten bis einschließlich zum gerundeten mittleren Wert entsprach den Patienten ohne Überexpression, die Gruppe mit Werten größer dem gerundeten mittleren Wert entsprach den Patienten mit Überexpression.

Tabelle 66 gibt einen Überblick über die gerundeten mittleren Expressionswerte der Cortactin- und EGFR-Expression im Referenzgewebe.

Tabelle 66 Gerundete mittlere Werte der Parameter der Cortactin- und EGFR-Expression im Referenzgewebe

	Fallzahl	Intensität der Färbung	Anzahl der gefärbten Zellen	Remmele-Score
Cortactin	N=66	2	2	5
EGFR membranär	N=65	2	2	3
EGFR zytoplasmatisch	N=65	1	2	2

Für Cortactin lag eine Überexpression entsprechend ab einer Intensität der Färbung von drei, einer Anzahl gefärbter Zellen von drei und einem Remmele-Score von sechs vor.

Da zuvor festgestellt wurde, dass hinsichtlich der Intensität der Cortactinfärbung in der Invasionsfront eine statistisch signifikant geringere Expression gegenüber dem gesunden Referenzgewebe vorlag (vgl. Kap. III.6.1), wurde zudem noch die Auswirkung einer gegenüber dem Referenzgewebe verringerten Intensität der Cortactinfärbung auf das Überleben der Patienten untersucht (Intensität in der Invasionsfront kleiner zwei).

Eine membranäre EGFR-Überexpression bestand ab den Werten Intensität der Färbung drei, Anzahl gefärbter Zellen drei und Remmele-Score vier.

Die zytoplasmatische EGFR-Färbung galt ab einer Intensität der Färbung von zwei, einer Anzahl gefärbter Zellen von drei und einem Remmele-Score von drei als überexprimiert.

Da auch für die Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im Lymphknotengewebe eine statistisch signifikant geringere Expression gegenüber dem gesunden Referenzgewebe festgestellt wurde (vgl. Kap. III.6.3), wurde auch hier die Überlebensdauer der Patienten mit geringerer Färbungsintensität (Intensität der Färbung kleiner eins) im Lymphknotengewebe mit der Überlebensdauer der übrigen Patienten verglichen.

7.1 Einfluss der Cortactinüberexpression auf die Überlebensdauer der Patienten getrennt nach Lokalisation

7.1.1 Einfluss der Cortactinüberexpression im zentralen Tumorgewebe auf die Überlebensdauer der Patienten

Im zentralen Tumorgewebe ergab sich für Patienten mit einer Überexpression hinsichtlich der Intensität der Cortactinfärbung (N=42) eine verringerte Überlebensdauer verglichen mit der Überlebensdauer der Patienten ohne Überexpression (N=92, Abbildung 8). Dieser Unterschied besaß mit $p=0,055$ des Log-Rank-Tests knapp keine statistische Signifikanz.

Die mediane Überlebensdauer betrug für Patienten, die keine Überexpression hinsichtlich der Intensität der Cortactinfärbung zeigten, 71,08 Monate, für Patienten mit Überexpression der Intensität der Färbung 40,60 Monate.

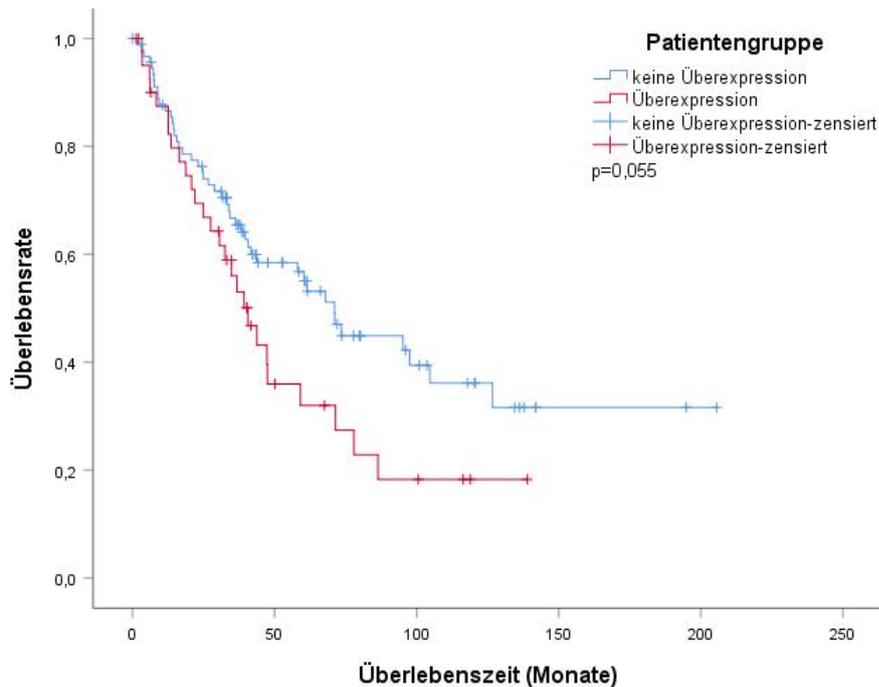


Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=92) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=42) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Die mediane Überlebensdauer von 47,41 Monaten für Patienten, die eine Überexpression von Cortactin bezüglich der Anzahl gefärbter Zellen aufwiesen (N=90), war gegenüber der medianen Überlebensdauer von 71,15 Monaten für Patienten ohne diese Überexpression (N=44) deutlich reduziert. Dieser Unterschied zeigte mit $p=0,491$ des Log-Rank-Tests allerdings keine statistische Signifikanz (Abbildung 9).

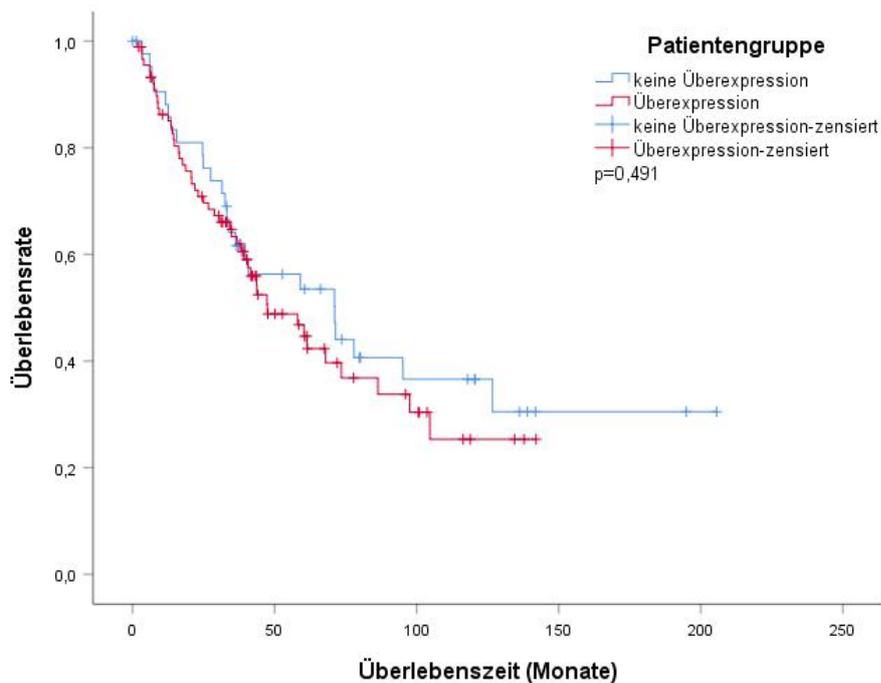


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=44) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=90) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Für Patienten mit einem überdurchschnittlich hohen Remmele-Score (N=95) ergab sich eine verringerte Überlebensdauer gegenüber den übrigen Patienten (N=39). Der Unterschied war mit $p=0,463$ des Log-Rank-Tests statistisch nicht signifikant. Die mediane Überlebensdauer betrug für Patienten ohne erhöhten Remmele-Score 71,15 Monate, für Patienten mit überdurchschnittlichem Remmele-Score 47,41 Monate (Abbildung 10).

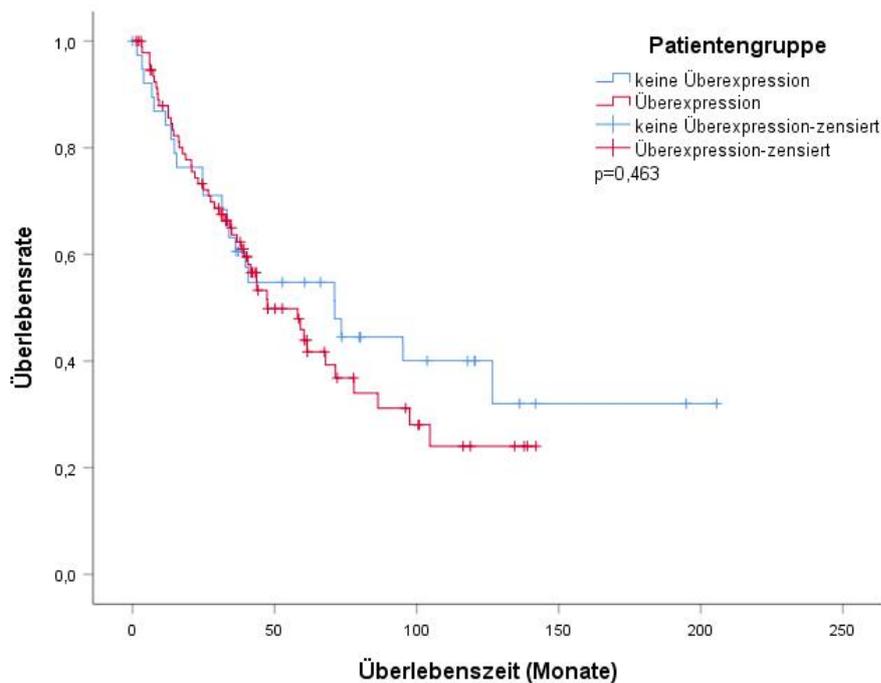


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich des Remmele-Scores (blau, N=39) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich des Remmele-Scores (rot, N=95) im Tumorzentrum (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.1.2 Einfluss einer abweichenden Cortactinexpression in der Invasionsfront auf die Überlebensdauer der Patienten

Bei der Analyse des Überlebens der Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung in der Invasionsfront konnte eine längere mediane Überlebensdauer festgestellt werden verglichen mit der medianen Überlebensdauer der Patienten, die keine Überexpression bezüglich der Intensität der Cortactinfärbung zeigten. Für die Patientengruppe ohne Überexpression der Intensität der Färbung (N=112) ergab sich eine mediane Überlebensdauer von 47,31 Monaten. Für die Patientengruppe mit überdurchschnittlicher Intensität der Färbung (N=28) betrug die mediane Überlebensdauer 71,08 Monate (Abbildung 11). Für den Unterschied bestand mit $p=0,447$ des Log-Rank-Tests keine statistische Signifikanz.

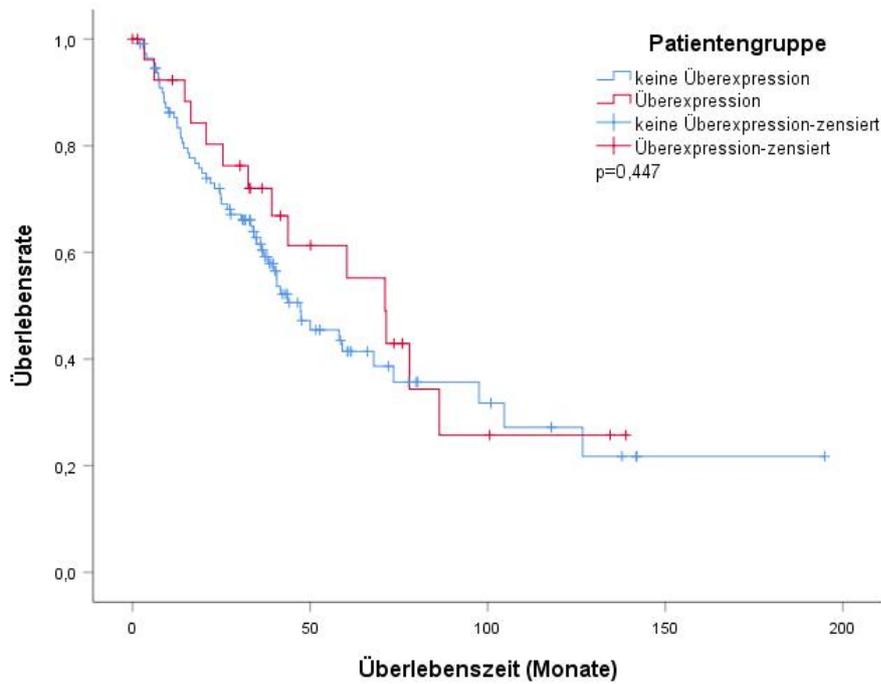


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=112) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=28) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Patienten, die eine im Vergleich zum Referenzgewebe verringerte Intensität der Cortactinfärbung zeigten (N=24), besaßen mit 43,69 Monaten eine verringerte mediane Überlebensdauer verglichen mit den übrigen Patienten (N=116), deren mediane Überlebensdauer 50,04 Monate betrug. Der Log-Rank-Test ergab keine statistische Signifikanz (p=0,690; Abbildung 12).

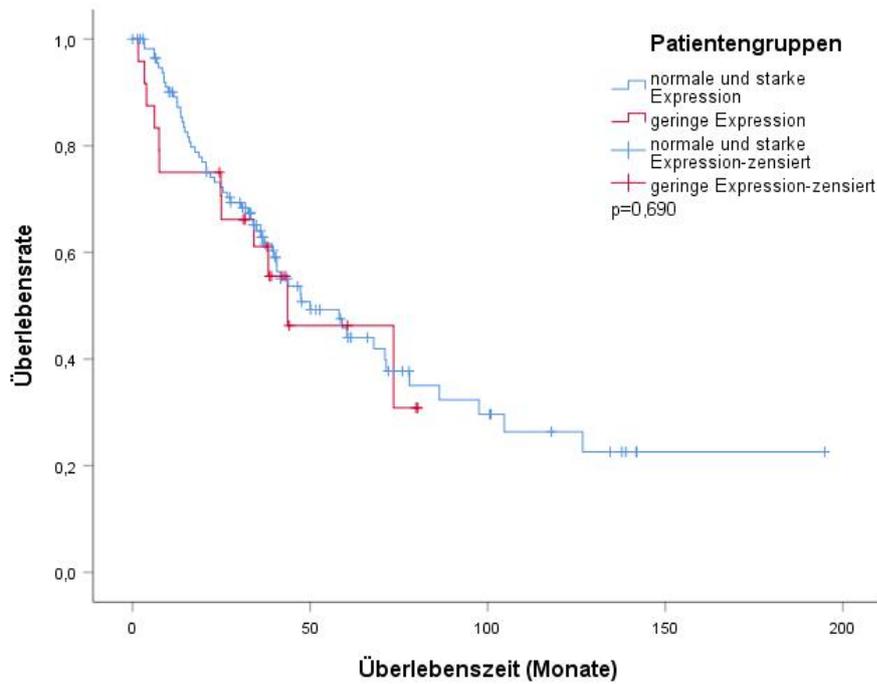


Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit normaler und starker Cortactinexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=116) und Patienten mit geringer Cortactinexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=24) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Bei Patienten, die eine Cortactinüberexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen zeigten (N=81), betrug die mediane Überlebensdauer 47,41 Monate gegenüber 71,08 Monaten bei Patienten ohne Cortactinüberexpression bezüglich der Anzahl gefärbter Zellen (N=59). Der Unterschied im Überleben war mit $p=0,165$ des Log-Rank-Tests statistisch nicht signifikant (Abbildung 13).

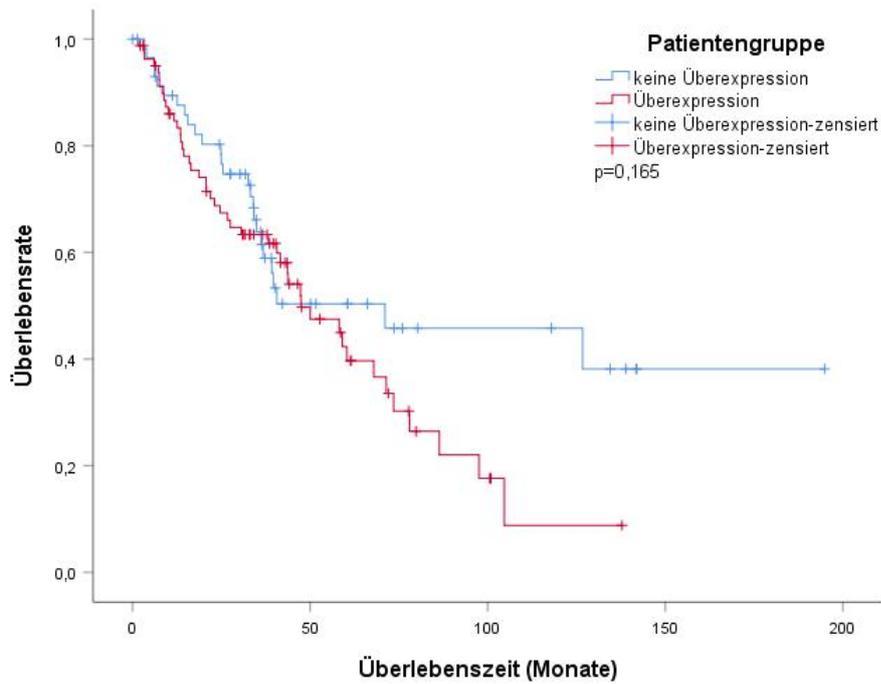


Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=59) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=81) in der Invasionsfront (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Die mediane Überlebensdauer für Patienten ohne erhöhten Remmele-Score (N=57) lag bei 40,64 Monaten, die für Patienten mit Überexpression bezüglich des Remmele-Scores (N=83) bei 58,13 Monaten. Mit $p=0,788$ des Log-Rank-Tests bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben beider Gruppen (Abbildung 14).

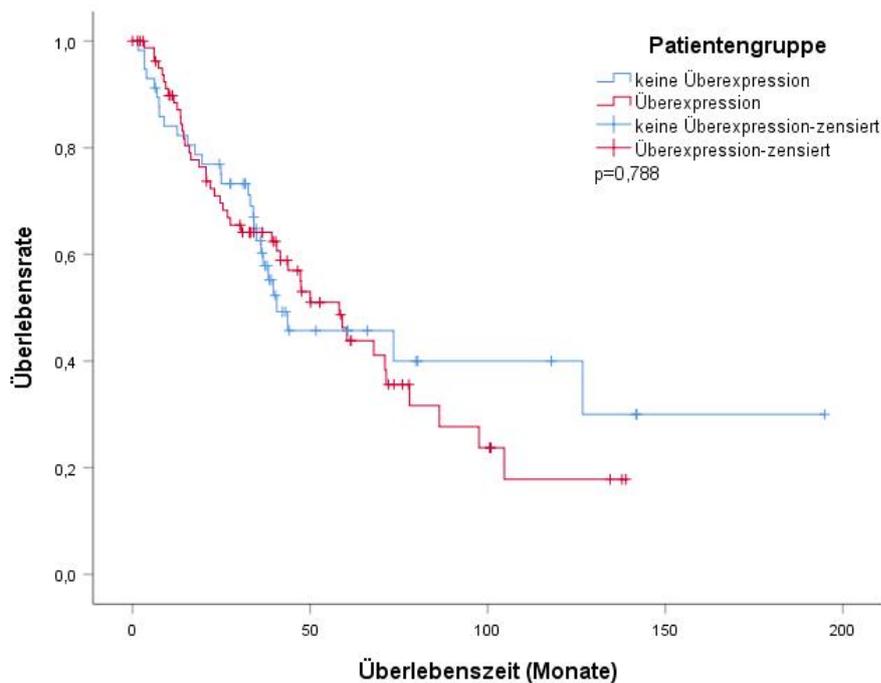


Abbildung 14 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich des Remmele-Scores (blau, N=57) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich des Remmele-Scores (rot, N=83) in der Invasionsfront (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.1.3 Einfluss der Cortactinüberexpression im beteiligten Lymphknotengewebe auf die Überlebensdauer der Patienten

Die Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit und ohne Cortactinüberexpression bezüglich der Intensität der Färbung im beteiligten Lymphknotengewebe ließen eine verringerte Überlebensdauer für Patienten mit Überexpression erkennen. Dies spiegelte sich auch in der medianen Überlebensdauer wider, die 52,18 Monate für Patienten ohne Überexpression (N=50) und nur 21,96 Monate für Patienten mit Überexpression (N=28) betrug. Die Unterschiede waren mit $p=0,025$ des Log-Rank-Tests statistisch signifikant (Abbildung 15).

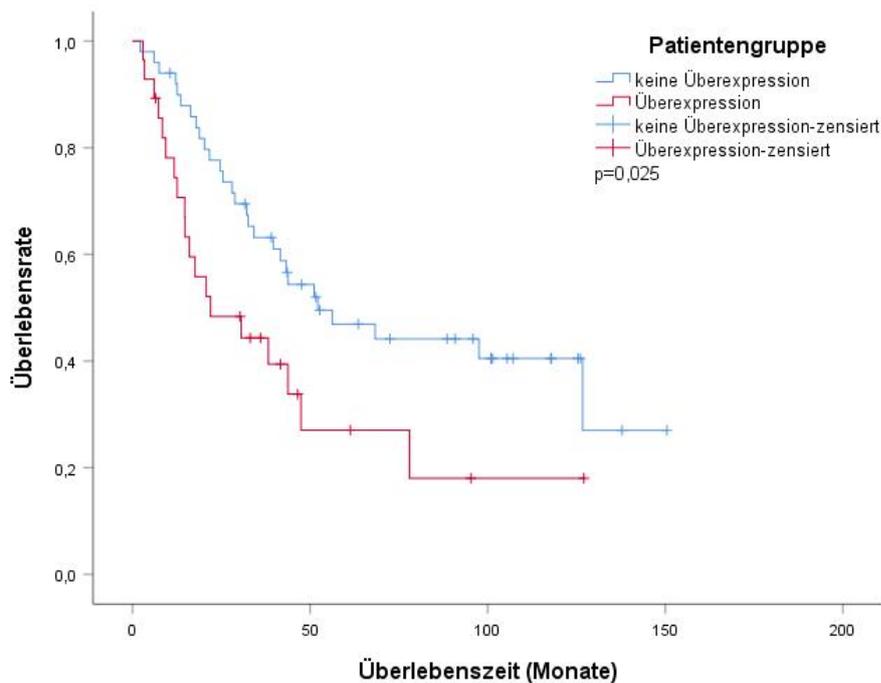


Abbildung 15 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=50) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=28) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Zeigten Patienten eine Überexpression bezüglich der Anzahl der gefärbten Zellen (N=44), so hatten sie mit 41,59 Monaten eine ähnliche mediane Überlebensdauer wie die Patientengruppe ohne Überexpression (N=34), die eine mediane Überlebensdauer von 47,41 Monaten aufwies. Hier zeigte der Log-Rank-Test mit $p=0,649$ keine statistische Signifikanz (Abbildung 16).

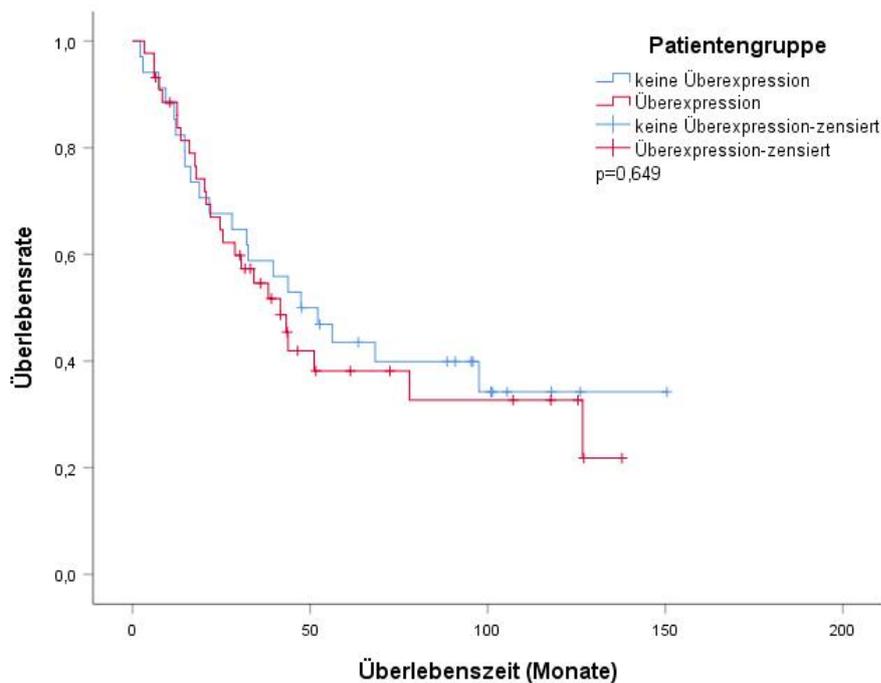


Abbildung 16 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=34) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=44) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Hinsichtlich des Remmele-Scores ergab sich für Patienten mit überdurchschnittlich hohem Remmele-Score eine verringerte Überlebensdauer (mediane Überlebensdauer 34,22 Monate, N=51) verglichen mit Patienten ohne erhöhten Remmele-Score (mediane Überlebensdauer 97,55 Monate, N=27). Dieses Ergebnis besaß mit $p=0,030$ des Log-Rank-Tests statistische Signifikanz (Abbildung 17).

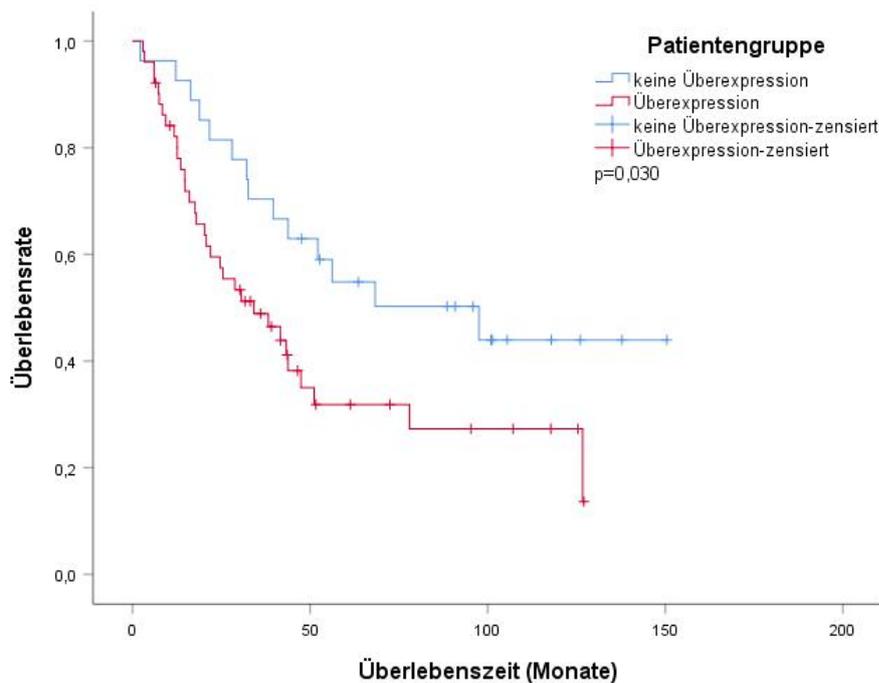


Abbildung 17 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich des Remmele-Scores (blau, N=27) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich des Remmele-Scores (rot, N=51) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.2 Einfluss der membranären EGFR-Überexpression auf die Überlebensdauer der Patienten getrennt nach Lokalisation

7.2.1 Einfluss der membranären EGFR-Überexpression im Tumorzentrum auf die Überlebensdauer der Patienten

Hinsichtlich der Intensität der membranären EGFR-Färbung konnte für die Patientengruppe ohne Überexpression eine mediane Überlebensdauer von 60,36 Monaten ermittelt werden (N=90), für die Patientengruppe mit Überexpression eine mediane Überlebensdauer von 77,95 Monaten (N=42). Der Unterschied im Überleben besaß mit $p=0,171$ des Log-Rank-Tests keine statistische Signifikanz (Abbildung 18).

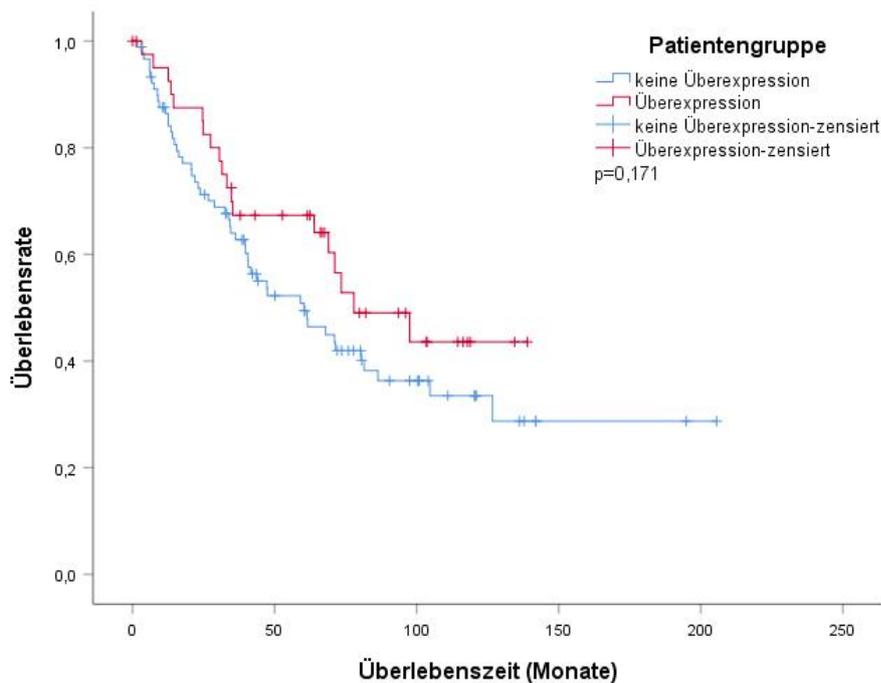


Abbildung 18 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=90) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=42) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Bezüglich der Anzahl der gefärbten Zellen konnte mit $p=0,480$ des Log-Rank-Tests kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben von Patienten mit und ohne Überexpression von membranärem EGFR nachgewiesen werden. Für die Patientengruppe ohne Überexpression betrug die mediane Überlebensdauer 69,01 Monate (N=93). Die Patientengruppe mit Überexpression wies eine mediane Überlebensdauer von 71,08 Monaten auf (N=39; Abbildung 19).

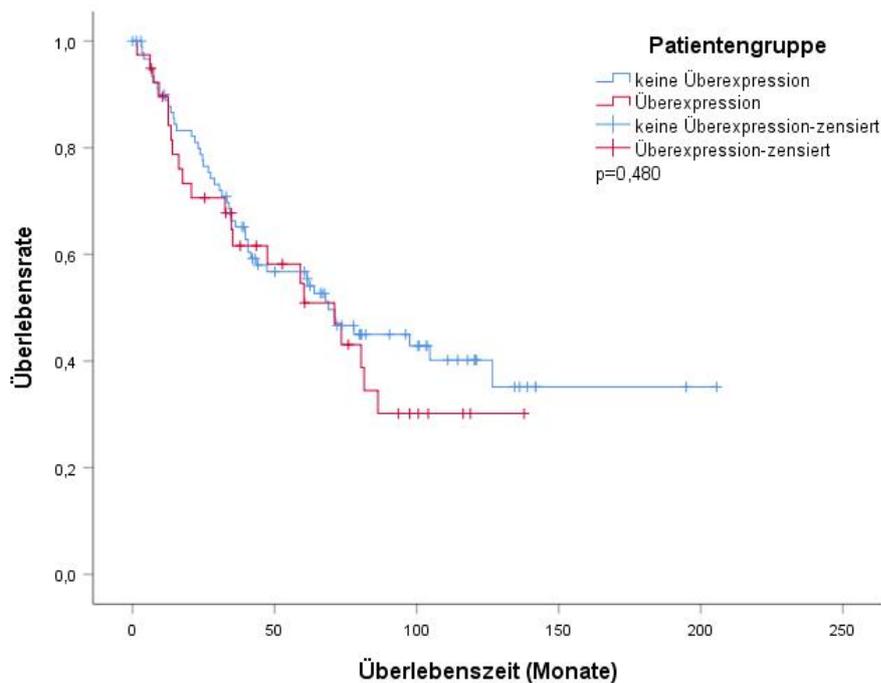


Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=93) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=39) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

War der Remmele-Score im zentralen Tumorgewebe erhöht, so konnte für diese Patientengruppe eine verlängerte Überlebensdauer gegenüber den Patienten ohne erhöhten Remmele-Score festgestellt werden. Der Unterschied war mit $p=0,230$ des Log-Rank-Tests statistisch nicht signifikant. Die mediane Überlebensdauer betrug 47,31 Monate für Patienten ohne Überexpression (N=21) und 71,44 Monate für Patienten mit Überexpression (N=111; Abbildung 20).

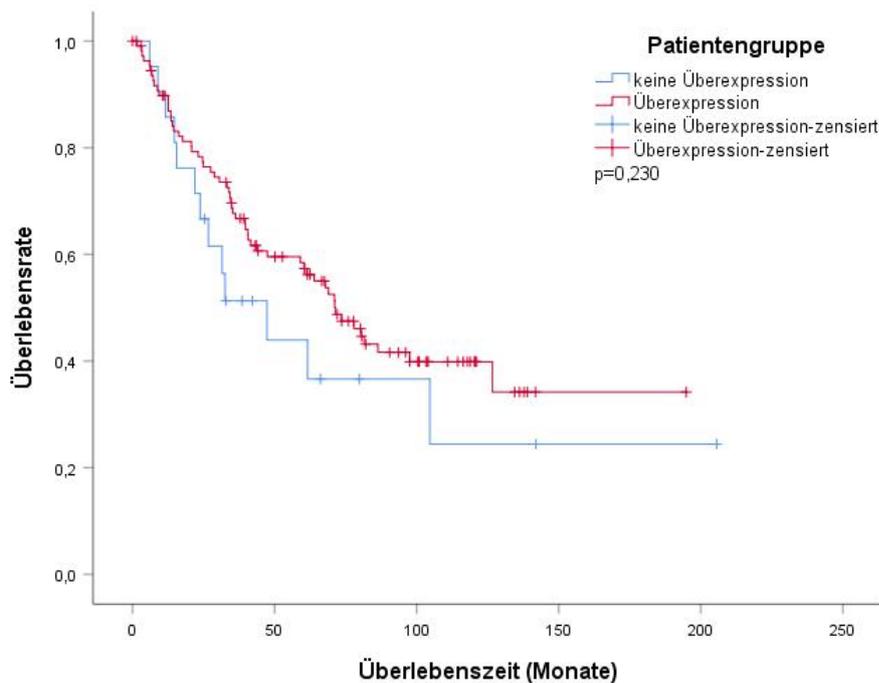


Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=21) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=111) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.2.2 Einfluss der membranären EGFR-Überexpression in der Invasionsfront auf die Überlebensdauer der Patienten

Patienten, die eine übermäßig starke Intensität der membranären EGFR-Färbung in der Invasionsfront zeigten (N=33), wiesen mit einer medianen Überlebensdauer von 77,95 Monaten ein längeres Überleben auf als Patienten ohne Überexpression der Färbungsintensität (N=57), welche eine mediane Überlebensdauer von 61,61 Monaten hatten. Der Unterschied war mit $p=0,546$ des Log-Rank-Tests statistisch nicht signifikant (Abbildung 21).

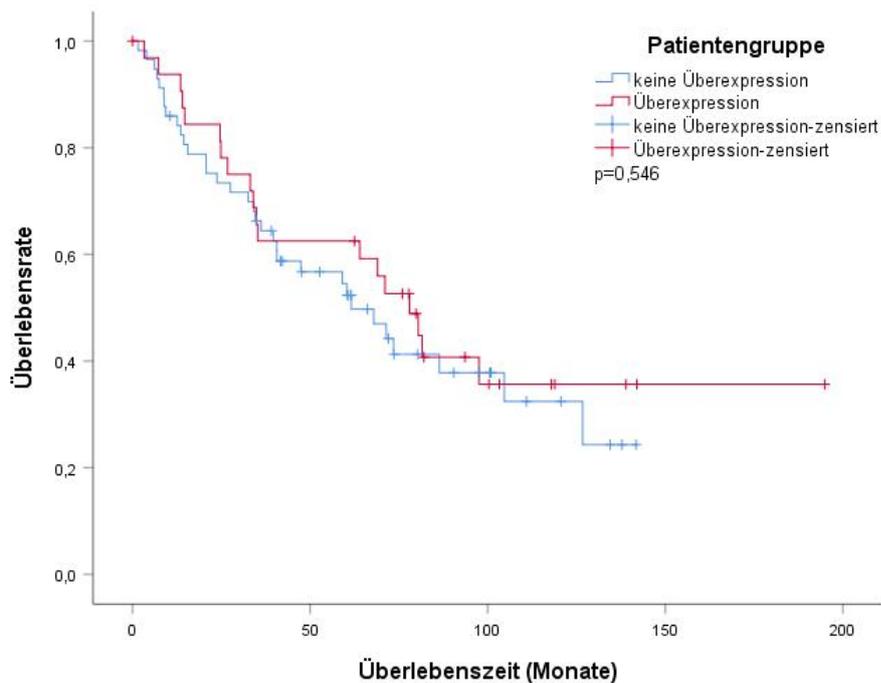


Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=57) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=33) in der Invasionsfront (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Eine überexprimierte Anzahl an gefärbten Zellen in der Invasionsfront wirkte sich als verringerte Überlebensdauer der betroffenen Patienten gegenüber der Überlebensdauer der Patienten ohne erhöhte Anzahl an gefärbten Zellen aus. Das mediane Überleben betrug 60,36 Monate für Patienten mit (N=33) und 80,48 Monate für Patienten ohne Überexpression (N=57) von membranärem EGFR. Der Unterschied war mit $p=0,029$ des Log-Rank-Tests statistisch signifikant (Abbildung 22).

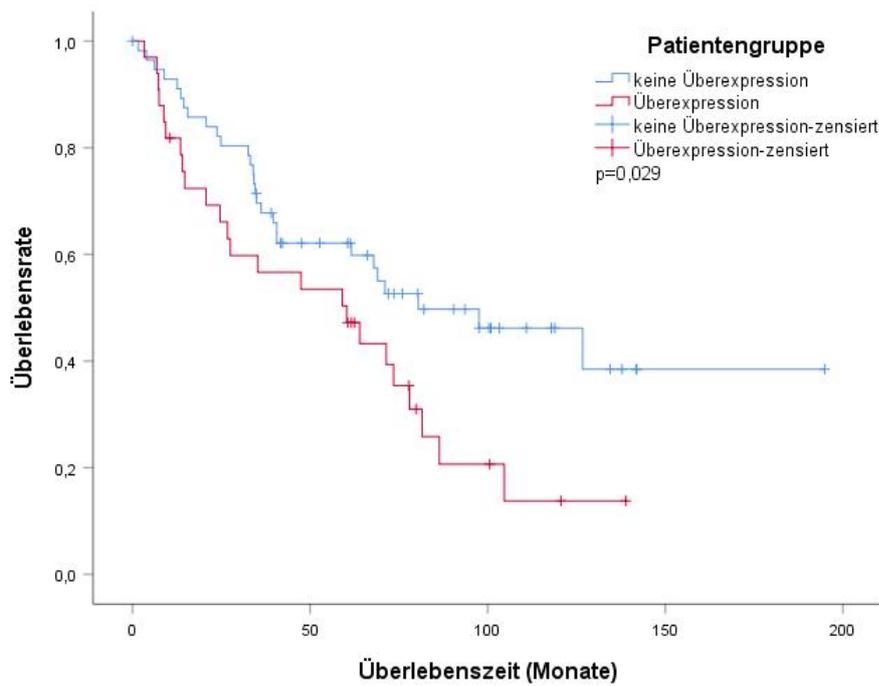


Abbildung 22 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=57) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=33) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Patienten mit erhöhtem Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung in der Invasionsfront hatten eine mediane Überlebensdauer von 71,08 Monaten (N=81). Patienten ohne erhöhten Remmele-Score hatten hingegen eine mediane Überlebensdauer von 104,68 Monaten (N=9). Der Unterschied war mit $p=0,956$ des Log-Rank-Tests statistisch nicht signifikant (Abbildung 23).

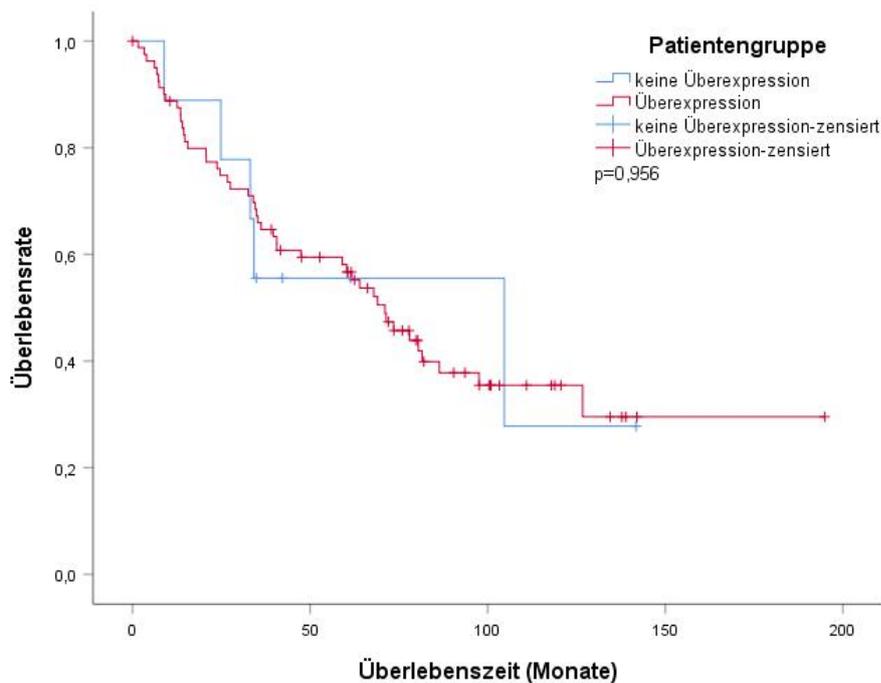


Abbildung 23 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=9) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=81) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.2.3 Einfluss der membranären EGFR-Überexpression im befallenen Lymphknotengewebe auf die Überlebensdauer der Patienten

Für Patienten mit überdurchschnittlicher Intensität der membranären EGFR-Färbung des beteiligten Lymphknotengewebes konnte eine mediane Überlebensdauer von 41,59 Monaten festgestellt werden (N=24). Für Patienten ohne Überexpression der Intensität der Färbung lag die mediane Überlebensdauer bei 43,79 Monaten (N=67; Abbildung 24). Der Log-Rank-Test ergab mit $p=0,736$ keine statistische Signifikanz.

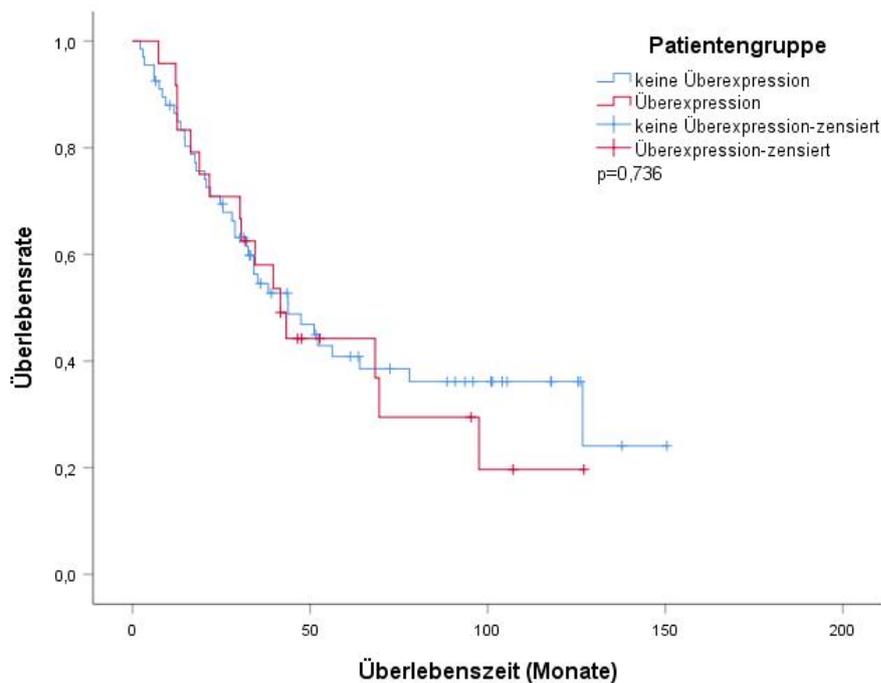


Abbildung 24 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=67) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=24) im beteiligten Lymphknotengewebe (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Hinsichtlich der erhöhten Anzahl an gefärbten Zellen wiesen die Patienten mit einer medianen Überlebensdauer von 32,15 Monaten (N=30) eine deutlich geringere Überlebensdauer auf als Patienten ohne erhöhte Anzahl an gefärbten Zellen (N=61). Für diese Patientengruppe ergab sich eine mediane Überlebensdauer von 52,18 Monaten (Abbildung 25). Der Log-Rank-Test ergab mit $p=0,044$ eine statistische Signifikanz.

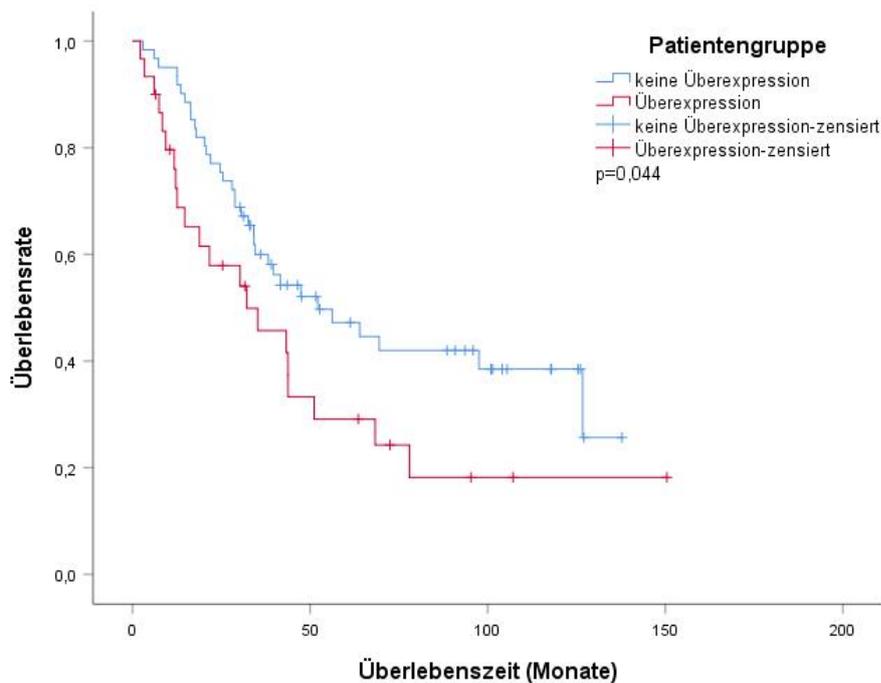


Abbildung 25 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=61) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=30) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Patienten mit einem überdurchschnittlich hohen Remmele-Score zeigten eine geringere Überlebensdauer als Patienten ohne überdurchschnittlichen Remmele-Score. Für die erste Patientengruppe ergab sich eine mediane Überlebensdauer von 38,24 Monaten (N=72). Die zweite Gruppe hatte eine mediane Überlebensdauer von 97,55 Monaten (N=19; Abbildung 26). Der Log-Rank-Test ergab keine statistische Signifikanz ($p=0,094$).

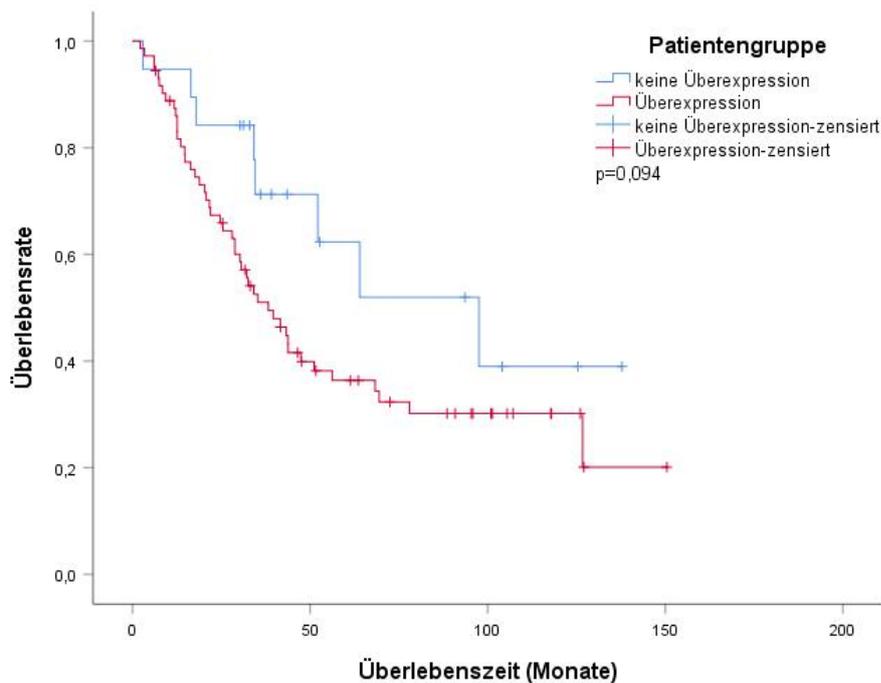


Abbildung 26 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=19) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=72) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.3 Einfluss der zytoplasmatischen EGFR-Überexpression auf die Überlebensdauer der Patienten getrennt nach Lokalisation

7.3.1 Einfluss der zytoplasmatischen EGFR-Überexpression im Tumorzentrum auf die Überlebensdauer der Patienten

Patienten mit einer Überexpression hinsichtlich der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im Tumorzentrum hatten eine mediane Überlebensdauer von 71,15 Monaten (N=41). Patienten ohne diese Überexpression besaßen eine mediane Überlebensdauer von 67,92 Monaten (N=91; Abbildung 27). Der Log-Rank-Test war statistisch nicht signifikant (p=0,784).

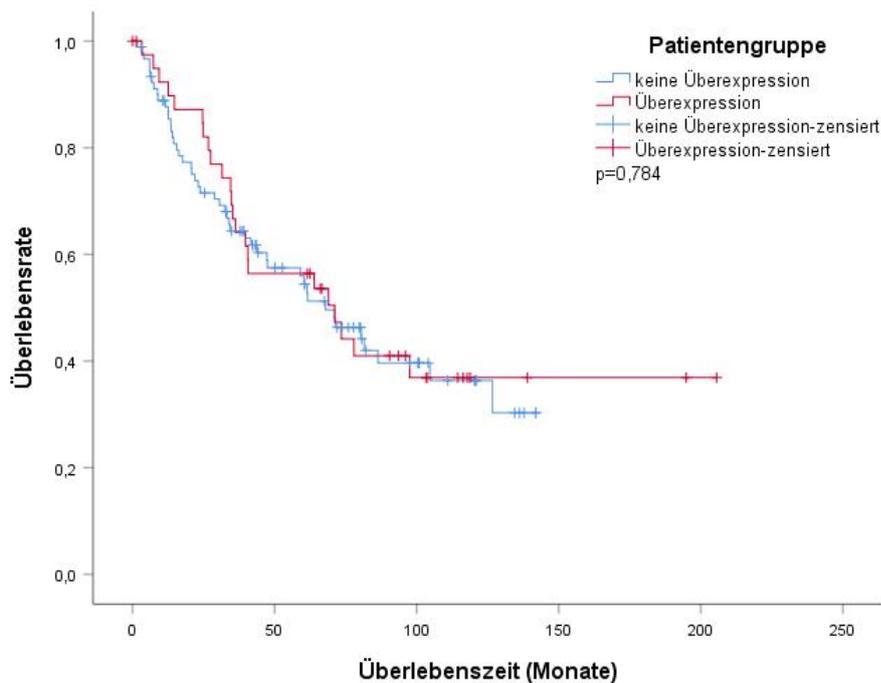


Abbildung 27 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=91) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=41) im Tumorzentrum (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

War die Anzahl der gefärbten Zellen überdurchschnittlich hoch, lag die mediane Überlebensdauer der Patienten bei 73,51 Monaten (N=41). Für Patienten ohne Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen betrug die mediane Überlebensdauer 67,92 Monate (N=91; Abbildung 28). Der Log-Rank-Test ergab keine statistische Signifikanz ($p=0,788$).

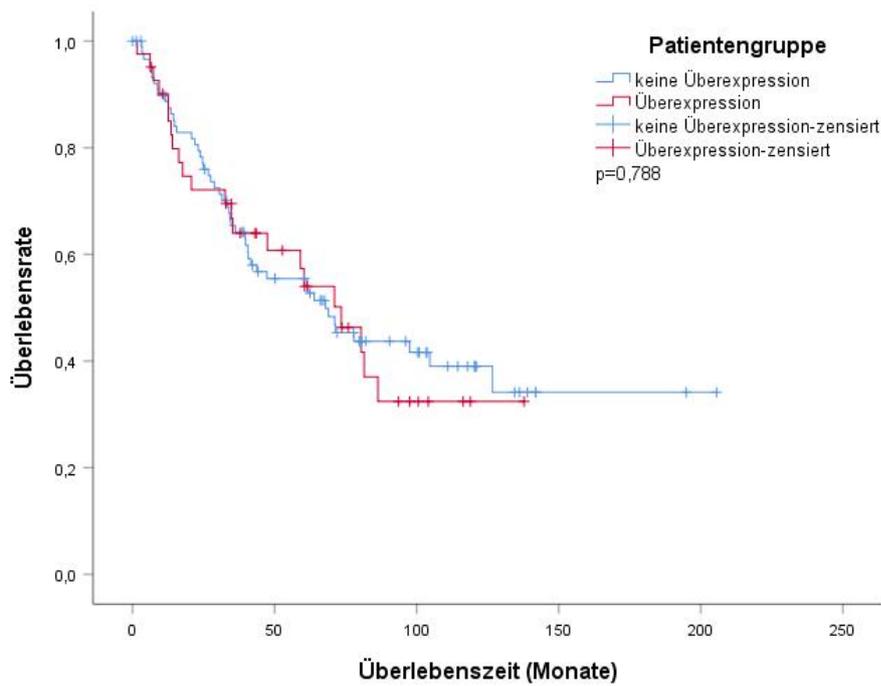


Abbildung 28 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=91) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=41) im Tumorzentrum (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Die mediane Überlebensdauer der Patienten mit überdurchschnittlich hohem Remmele-Score lag bei 71,15 Monaten (N=68), die der Patienten ohne überdurchschnittlich hohen Remmele-Score bei 61,38 Monaten (N=64). Der Log-Rank-Test lieferte mit $p=0,683$ keine statistische Signifikanz (Abbildung 29).

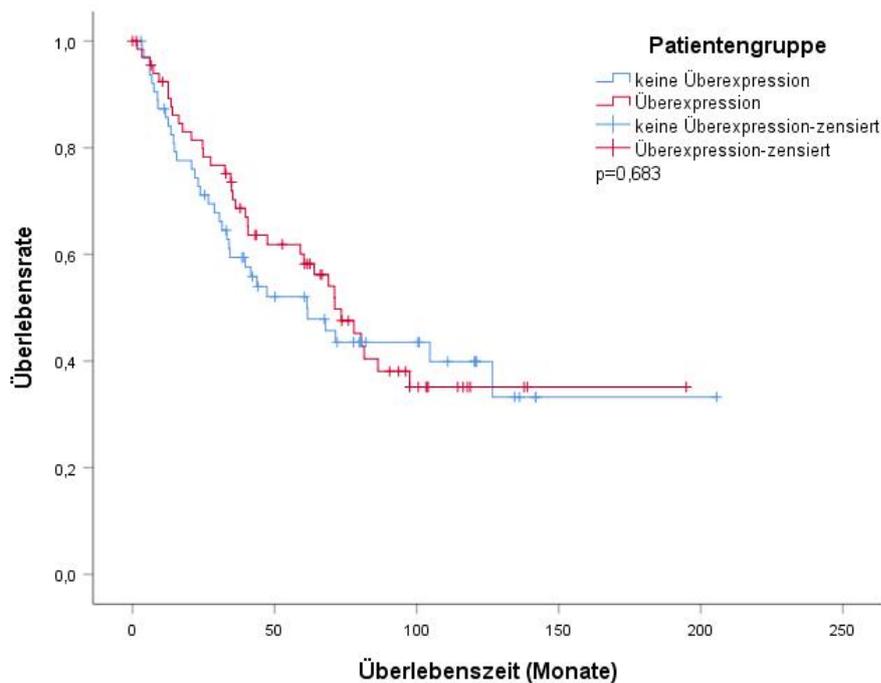


Abbildung 29 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=64) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=68) im Tumorzentrum (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.3.2 Einfluss der zytoplasmatischen EGFR-Überexpression in der Invasionsfront auf die Überlebensdauer der Patienten

Patienten mit einer Überexpression bezüglich der Intensität der Färbung in der Invasionsfront hatten eine mediane Überlebensdauer von 69,01 Monaten (N=46). Die mediane Überlebensdauer von Patienten ohne Überexpression der Intensität der Färbung betrug hingegen 71,44 Monate (N=44). Der Log-Rank-Test ergab keine statistische Signifikanz ($p=0,785$; Abbildung 30).

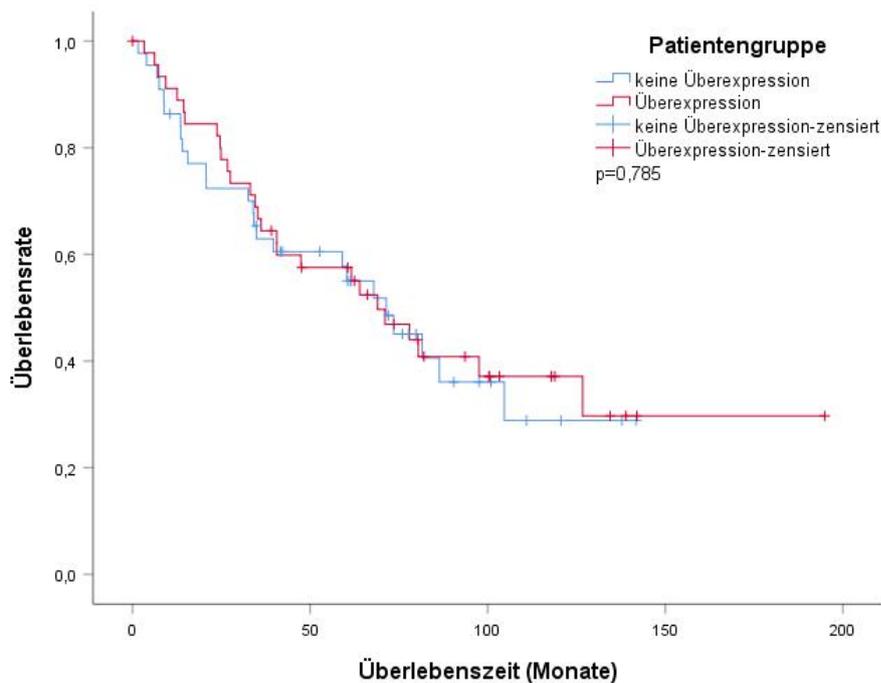


Abbildung 30 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=44) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=46) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Eine statistisch signifikant reduzierte Überlebensdauer ergab sich für Patienten mit einer Überexpression von zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl der gefärbten Zellen ($p=0,032$). Die mediane Überlebensdauer für diese Patientengruppe betrug 60,36 Monate (N=33). Für Patienten ohne diese Überexpression lautete die mediane Überlebensdauer 80,48 Monate (N=57; Abbildung 31).

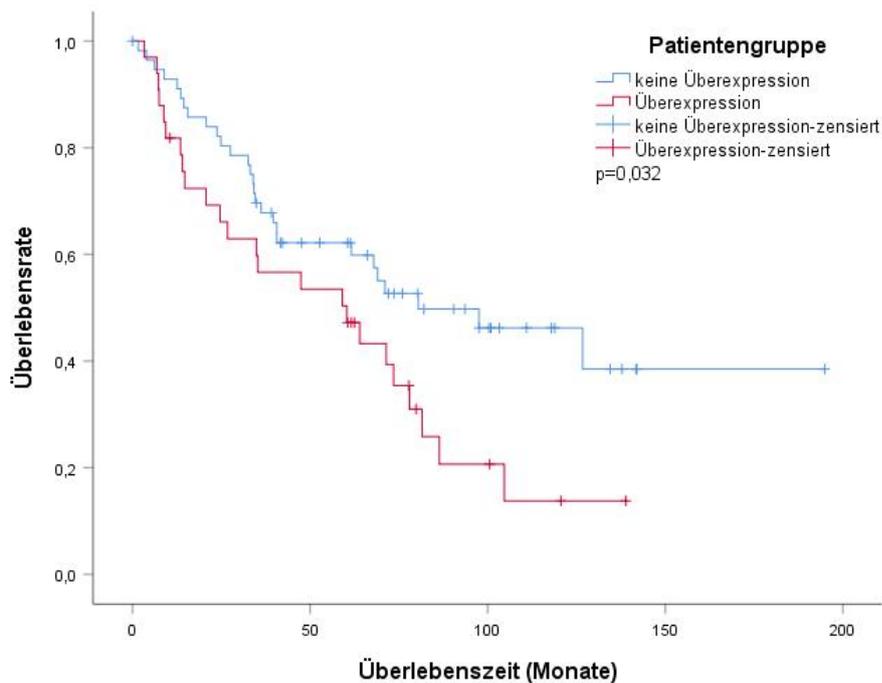


Abbildung 31 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=57) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=33) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Für Patienten ohne erhöhten Remmele-Score in der Invasionsfront betrug die mediane Überlebensdauer 67,92 Monate (N=27; Abbildung 32). Die mediane Überlebensdauer der Patienten mit überdurchschnittlich hohem Remmele-Score betrug 71,08 Monate (N=63). Der Log-Rank-Test ergab keine statistische Signifikanz (p=0,598).

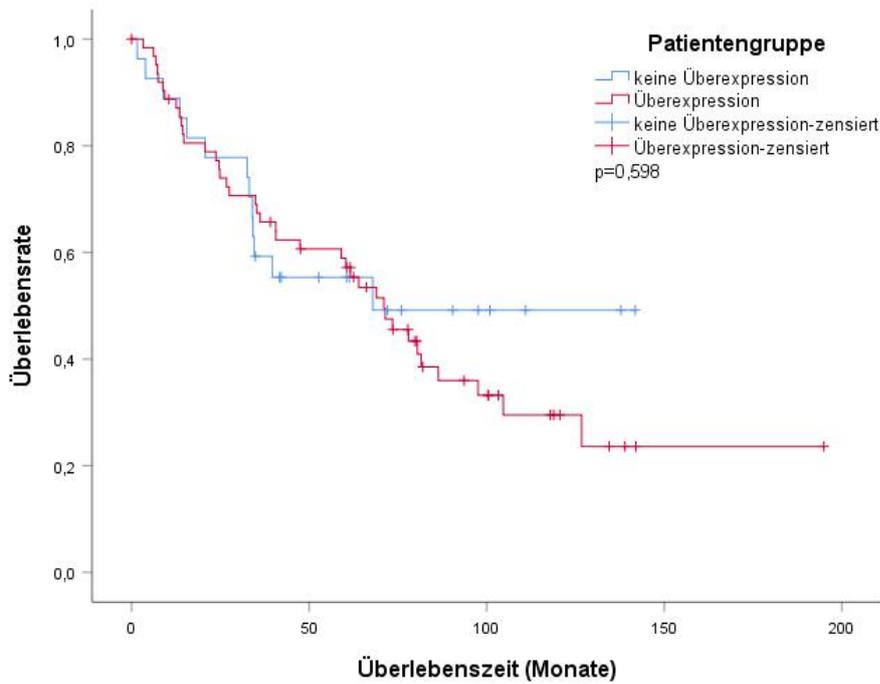


Abbildung 32 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=27) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=63) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.3.3 Einfluss der abweichenden zytoplasmatischen EGFR-Expression im befallenen Lymphknotengewebe auf die Überlebensdauer der Patienten

War bei Patienten die Intensität der Färbung im beteiligten Lymphknotengewebe überexprimiert, so betrug die mediane Überlebensdauer 43,27 Monate (N=32). Die mediane Überlebensdauer von Patienten ohne Überexpression der Intensität der Färbung lag bei 43,76 Monaten (N=59). Der Log-Rank-Test war mit $p=0,530$ statistisch nicht signifikant (Abbildung 33).

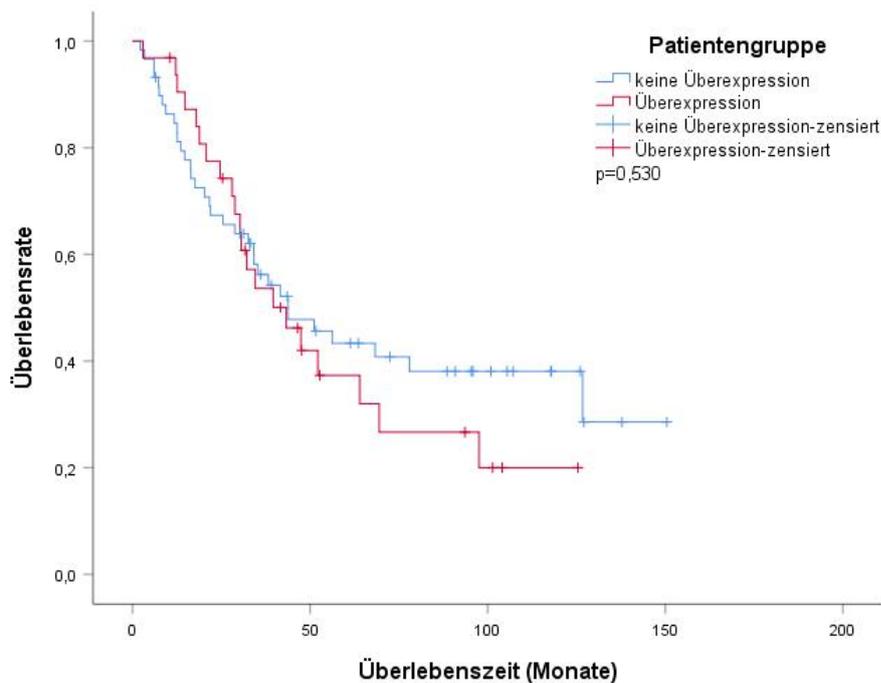


Abbildung 33 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=59) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=32) im beteiligten Lymphknotengewebe (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Für Patienten, die eine im Vergleich zum Referenzgewebe geringere Expression von zytoplasmatischem EGFR zeigten (N=3), konnte die mediane Überlebensdauer nicht bestimmt werden. Patienten mit normaler und starker zytoplasmatischer EGFR-Expression (N=88) besaßen eine mediane Überlebensdauer von 43,76 Monaten (Abbildung 34). Der Log-Rank-Test ergab keine statistische Signifikanz ($p=0,856$).

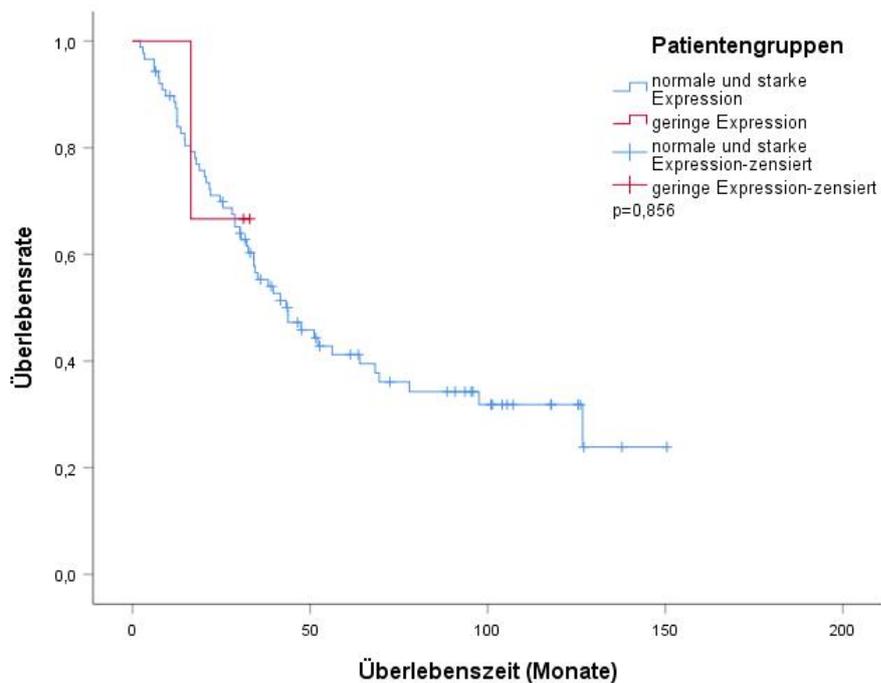


Abbildung 34 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit normaler und starker zytoplasmatischer EGFR-Expression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=88) und Patienten mit geringer zytoplasmatischer EGFR-Expression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=3) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Der Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit Überexpression hinsichtlich der Anzahl an gefärbten Zellen (mediane Überlebensdauer 35,24 Monate, N=31) und Patienten ohne diese Überexpression (mediane Überlebensdauer 56,22 Monate, N=60) war mit $p=0,036$ des Log-Rank-Tests statistisch signifikant (Abbildung 35).

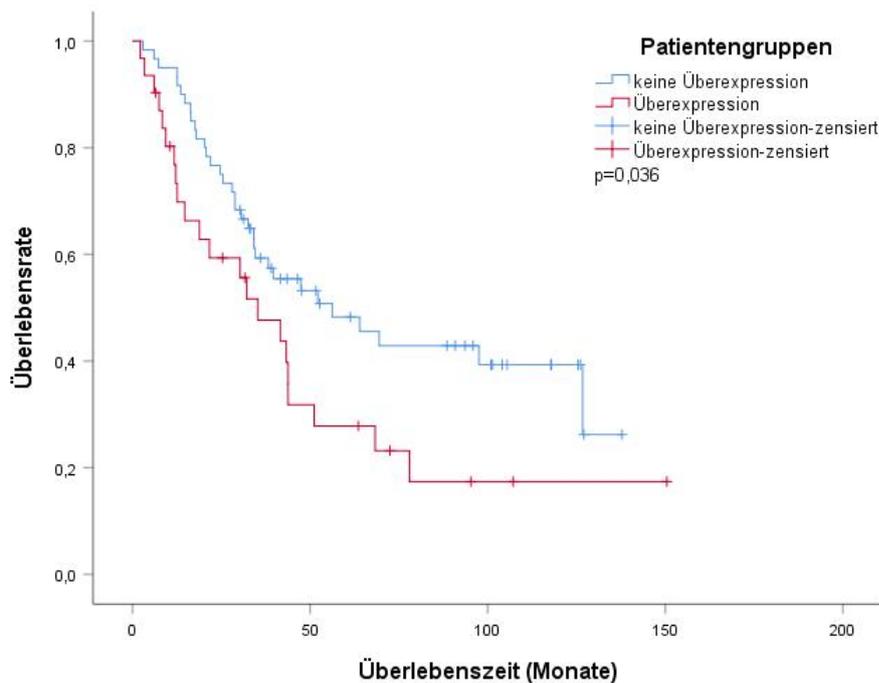


Abbildung 35 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=60) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=31) im beteiligten Lymphknotengewebe (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Bei Patienten mit einem überdurchschnittlich hohen Remmele-Score wurde eine geringere mediane Überlebensdauer beobachtet als bei Patienten ohne erhöhten Remmele-Score. Die mediane Überlebensdauer lag bei 34,52 Monaten für Patienten mit erhöhtem Remmele-Score (N=46). Patienten ohne erhöhten Remmele-Score hatten eine mediane Überlebensdauer von 97,55 Monaten (N=45). Dieser Unterschied zeigte im Log-Rank-Test statistische Signifikanz ($p=0,010$; Abbildung 36).

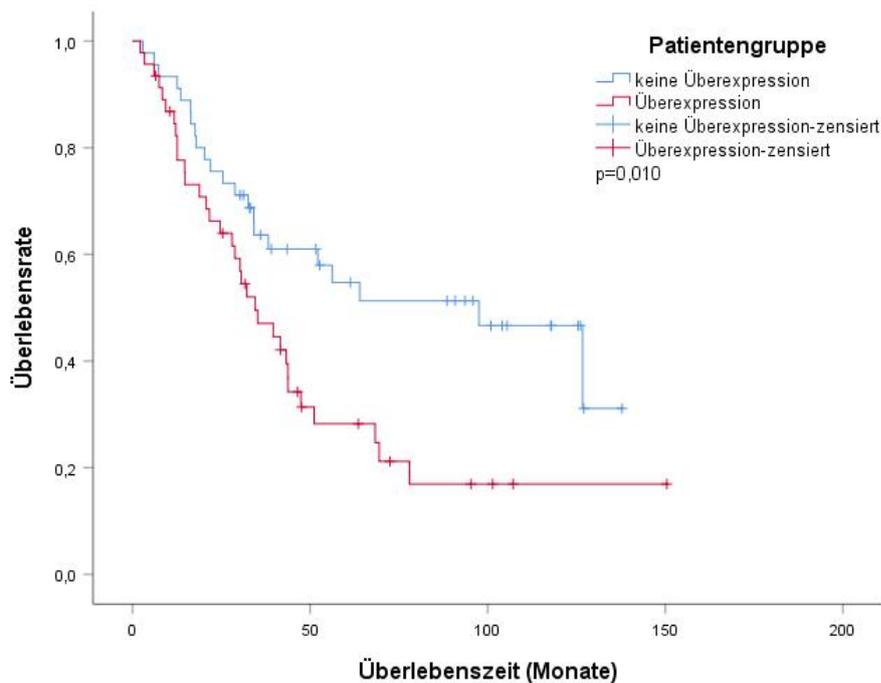


Abbildung 36 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=45) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=46) im beteiligten Lymphknotengewebe (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.4 Einfluss der gleichzeitigen Cortactin- und membranären EGFR-Überexpression auf die Überlebensdauer der Patienten getrennt nach Lokalisation

7.4.1 Einfluss der gleichzeitigen Cortactin- und membranären EGFR-Überexpression im Tumorzentrum auf die Überlebensdauer der Patienten

Die mediane Überlebensdauer der Patientengruppe mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR im Tumorzentrum hinsichtlich des Parameters Intensität der Färbung (N=12) lautete 77,95 Monate. Bei der Patientengruppe ohne diese Überexpression (N=126) betrug die mediane Überlebensdauer 67,92 Monate (Abbildung 37). Der Log-Rank-Test lieferte keine statistische Signifikanz für diesen Unterschied ($p=0,898$).

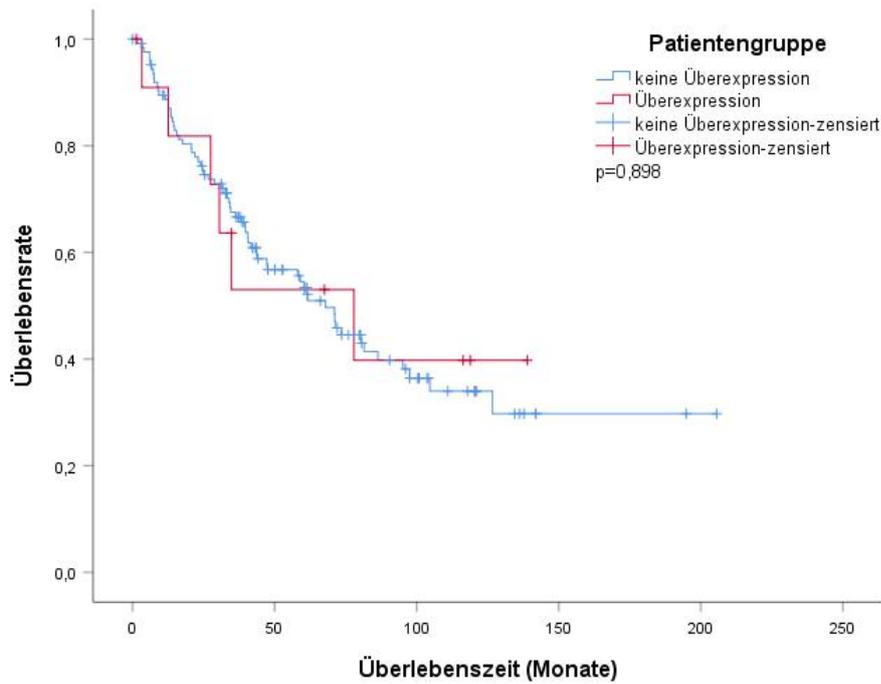


Abbildung 37 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=126) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=12) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Für die Patientengruppe mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR bezüglich der Anzahl gefärbter Zellen betrug die mediane Überlebensdauer 60,36 Monate (N=25) gegenüber 71,08 Monaten für die Patientengruppe ohne die genannte Überexpression (N=103; Abbildung 38). Der Log-Rank-Test zeigte keine statistische Signifikanz (p=0,310).

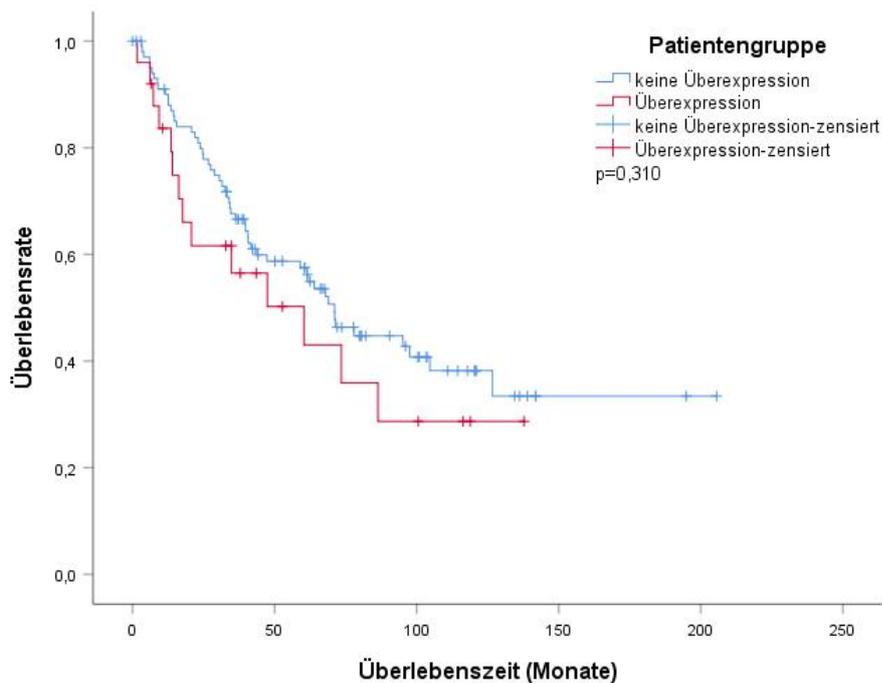


Abbildung 38 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=103) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=25) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores wiesen eine mediane Überlebensdauer von 60,36 Monaten auf (N=59), die Patienten ohne die genannte Überexpression bezüglich des Remmele-Scores eine mediane Überlebensdauer von 61,61 Monaten (N=53; Abbildung 39). Der Unterschied zeigte im Log-Rank-Test keine statistische Signifikanz (p=0,817).

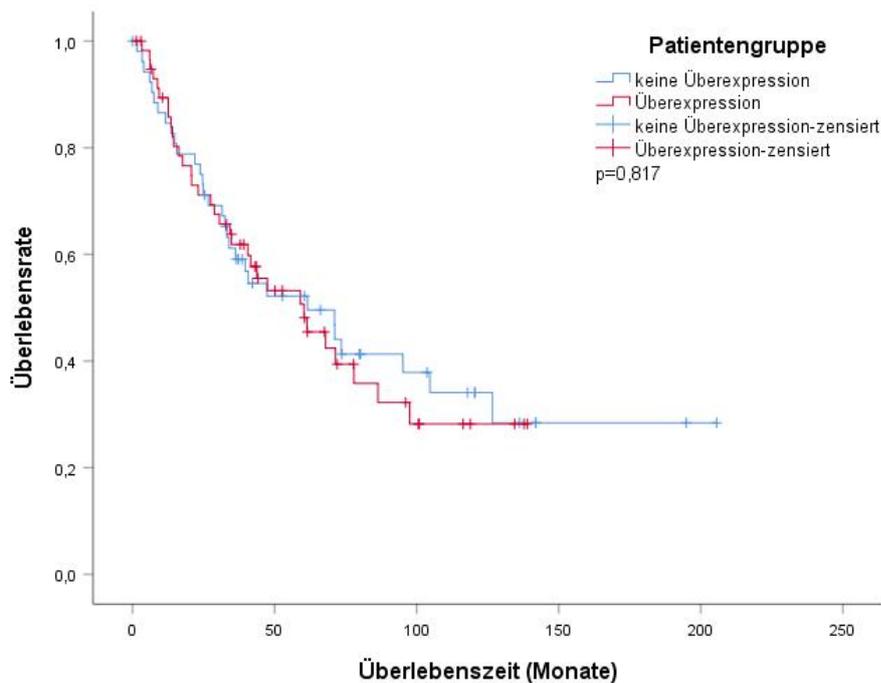


Abbildung 39 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=53) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=59) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.4.2 Einfluss der gleichzeitigen abweichenden Cortactin- und membranären EGFR-Expression in der Invasionsfront auf die Überlebensdauer der Patienten

Wiesen die Patienten in der Invasionsfront eine gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich des Kriteriums Intensität der Färbung auf, so betrug ihre mediane Überlebensdauer 71,08 Monate (N=7). Patienten ohne das genannte Überexpressionsmuster besaßen eine mediane Überlebensdauer von nur 58,13 Monaten (N=128). Der Unterschied im Überleben war statistisch nicht signifikant (p=0,874; Abbildung 40).

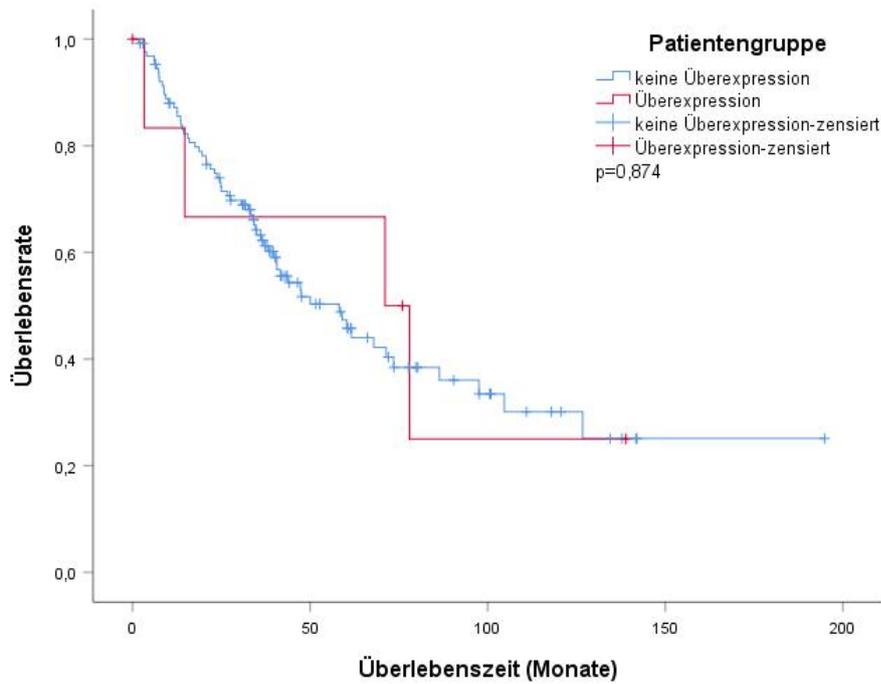


Abbildung 40 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=128) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=7) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Patienten, die in der Invasionsfront eine geringe Intensität der Cortactinfärbung bei gleichzeitiger Überexpression hinsichtlich der Intensität der membranären EGFR-Färbung zeigten (N=2), hatten eine mediane Überlebensdauer von 24,85 Monaten. Die übrigen Patienten (N=133) besaßen eine mediane Überlebensdauer von 58,13 Monaten (Abbildung 41). Der Log-Rank-Test ergab keine statistische Signifikanz (p=0,778).

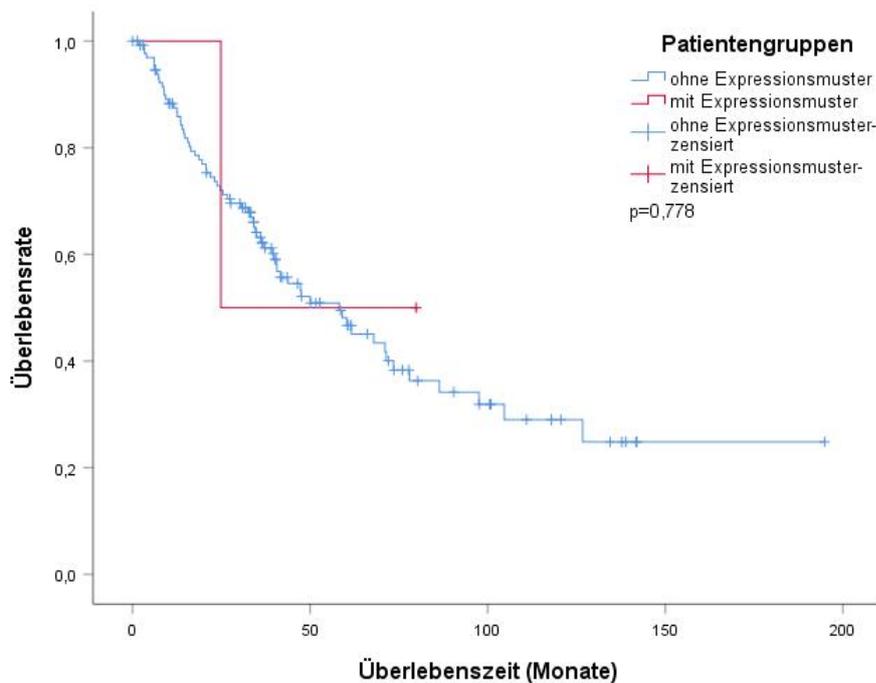


Abbildung 41 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige geringe Expression von Cortactin und Überexpression von membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=133) und Patienten mit dem genannten Expressionsmuster hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=2) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Patienten, die das Überexpressionsmuster hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen zeigten (N=24), hatten mit 47,41 Monaten eine statistisch signifikant geringere mediane Überlebensdauer als Patienten ohne diese Überexpression (N=87, mediane Überlebensdauer 80,48 Monate, $p=0,012$; Abbildung 42).

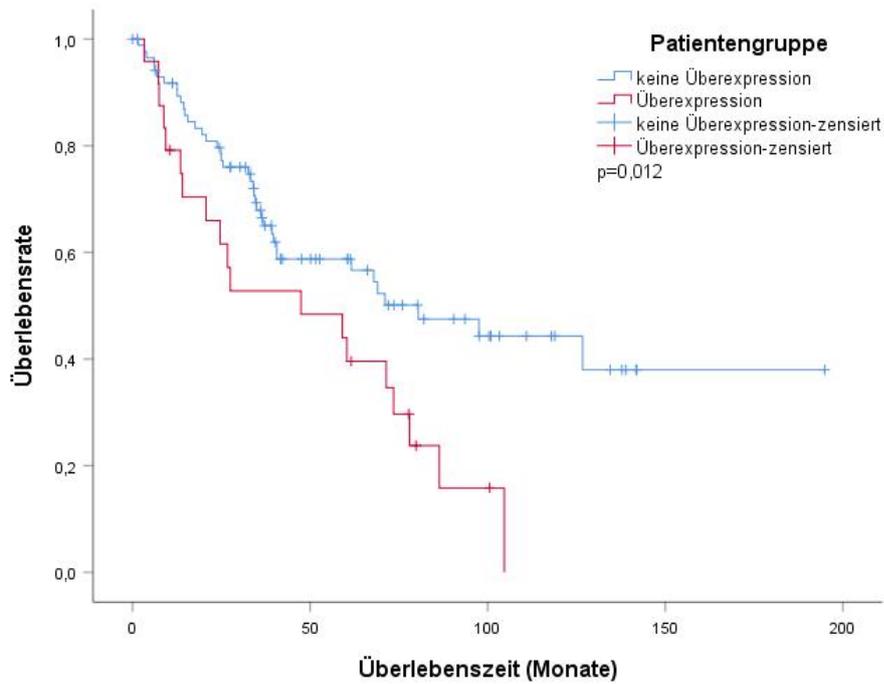


Abbildung 42 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=87) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=24) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Für die gemäß dem genannten Muster überexprimierende Patientengruppe hinsichtlich des Remmele-Scores (N=40) lautete die mediane Überlebensdauer 60,36 Monate. Für die Patientengruppe ohne diese Überexpression ergab sich eine mediane Überlebensdauer von 43,69 Monaten (N=59). Das Ergebnis des Log-Rank-Tests ergab keine statistische Signifikanz (p=0,747; Abbildung 43).

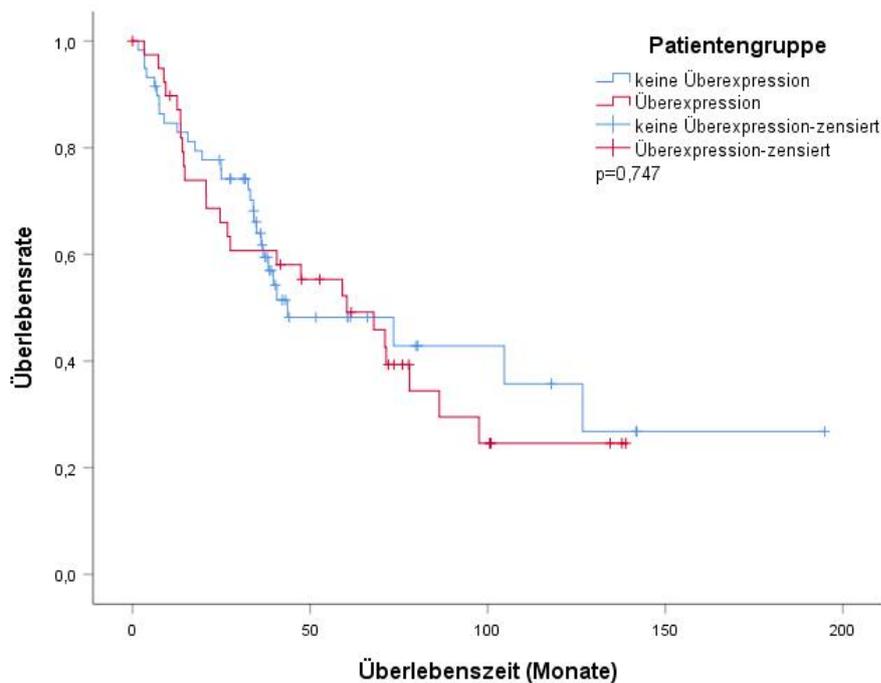


Abbildung 43 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=59) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=40) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.4.3 Einfluss der gleichzeitigen Cortactin- und membranären EGFR-Überexpression im beteiligten Lymphknotengewebe auf die Überlebensdauer der Patienten

Im beteiligten Lymphknotengewebe war für eine gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR bezüglich der Intensität der Färbung die mediane Überlebensdauer nur für die Patientengruppe ohne Überexpression bestimmbar. Diese betrug 43,76 Monate, der Mittelwert lag bei 67,504 Monaten (N=81). Der Mittelwert der Überlebensdauer der Patienten mit genannter Überexpression betrug 79,821 Monate (N=7). Der Log-Rank-Test ergab keine statistische Signifikanz (p=0,485; Abbildung 44).

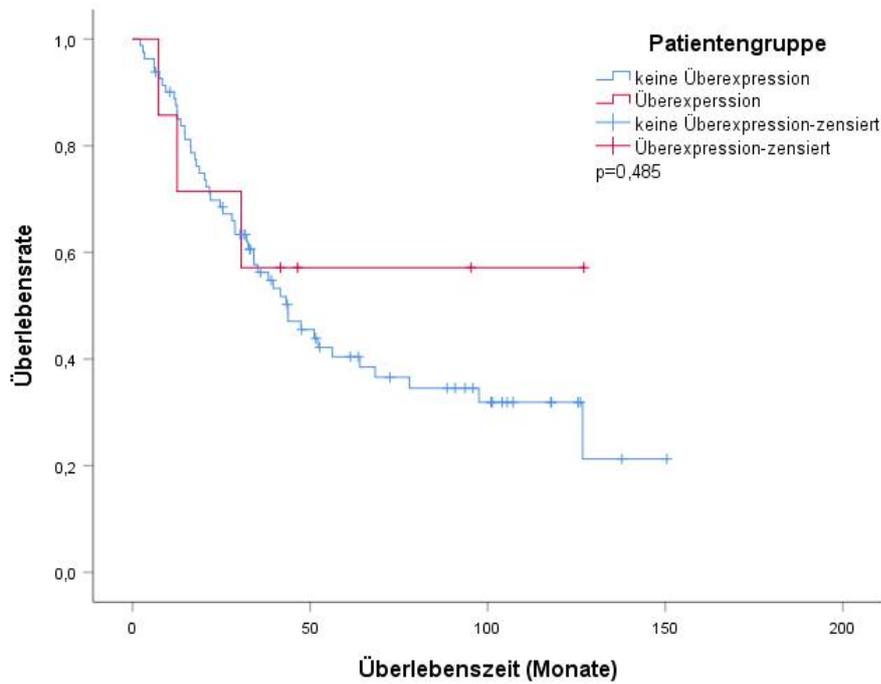


Abbildung 44 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=81) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=7) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Die mediane Überlebensdauer der Patienten, die eine gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen zeigten, betrug 43,79 Monate (N=13), die der Patientengruppe ohne genannte Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen betrug 43,76 Monate (N=74; Abbildung 45). Der Log-Rank-Test ergab keine statistische Signifikanz (p=0,414).

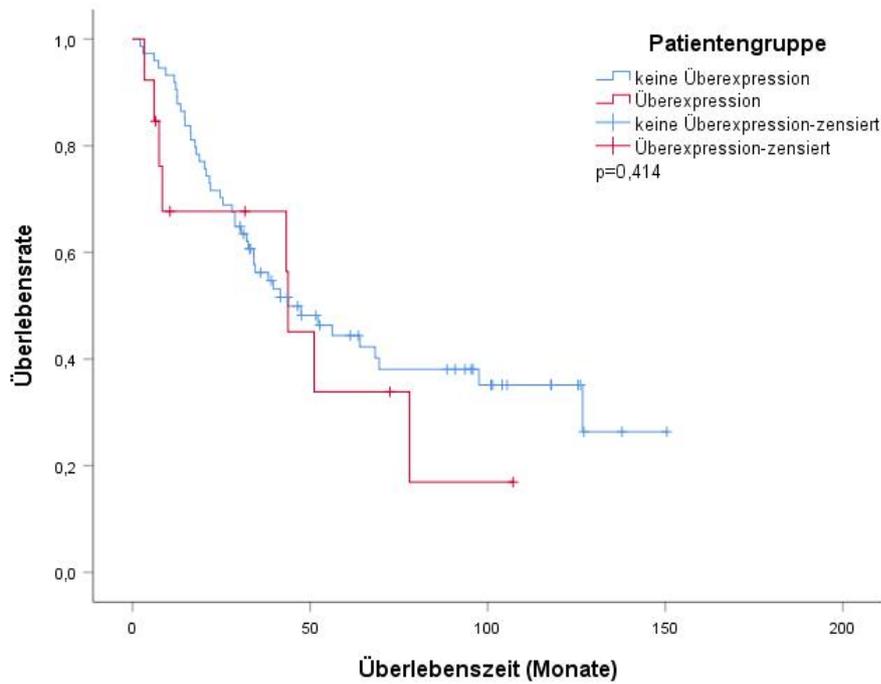


Abbildung 45 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=74) und mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=13) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Hinsichtlich des Remmele-Scores betrug die mediane Überlebensdauer 30,58 Monate für die Patientengruppe mit genannter Überexpression (N=42) und 68,32 Monate für die Patientengruppe ohne diese Überexpression (N=42; Abbildung 46). Der Log-Rank-Test zeigte eine statistische Signifikanz (p=0,009).

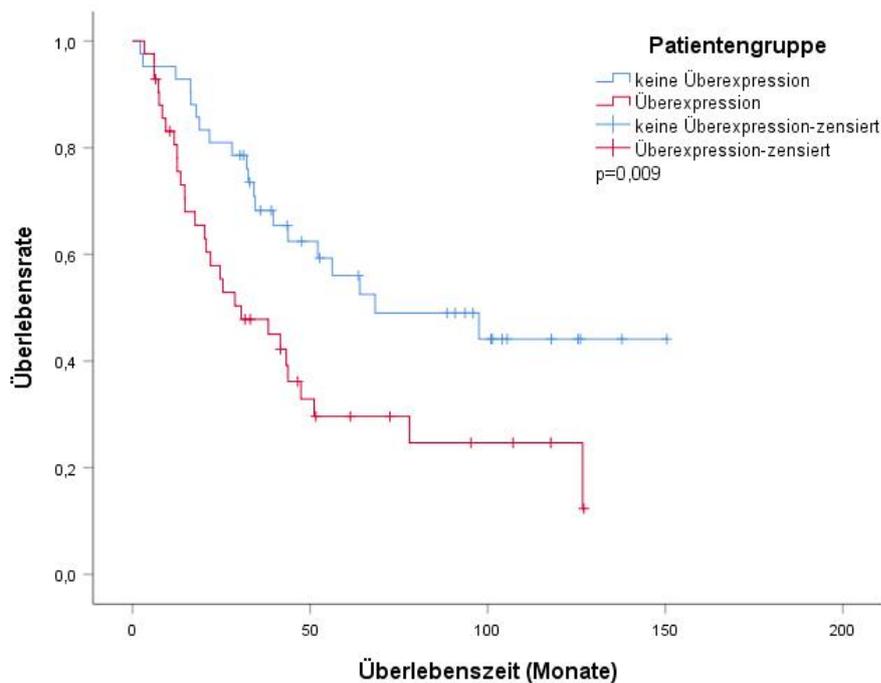


Abbildung 46 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=42) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=42) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.5 Einfluss der gleichzeitigen Cortactin- und zytoplasmatischen EGFR-Überexpression auf die Überlebensdauer der Patienten getrennt nach Lokalisation

7.5.1 Einfluss der gleichzeitigen Cortactin- und zytoplasmatischen EGFR-Überexpression im Tumorzentrum auf die Überlebensdauer der Patienten

Die mediane Überlebensdauer der Patientengruppe, die eine gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung zeigte, betrug 40,60 Monate (N=10) gegenüber einer medianen Überlebensdauer von 71,15 Monaten der Patientengruppe ohne diese Überexpression (N=126; Abbildung 47). Der Unterschied im Überleben war statistisch nicht signifikant (p=0,756).

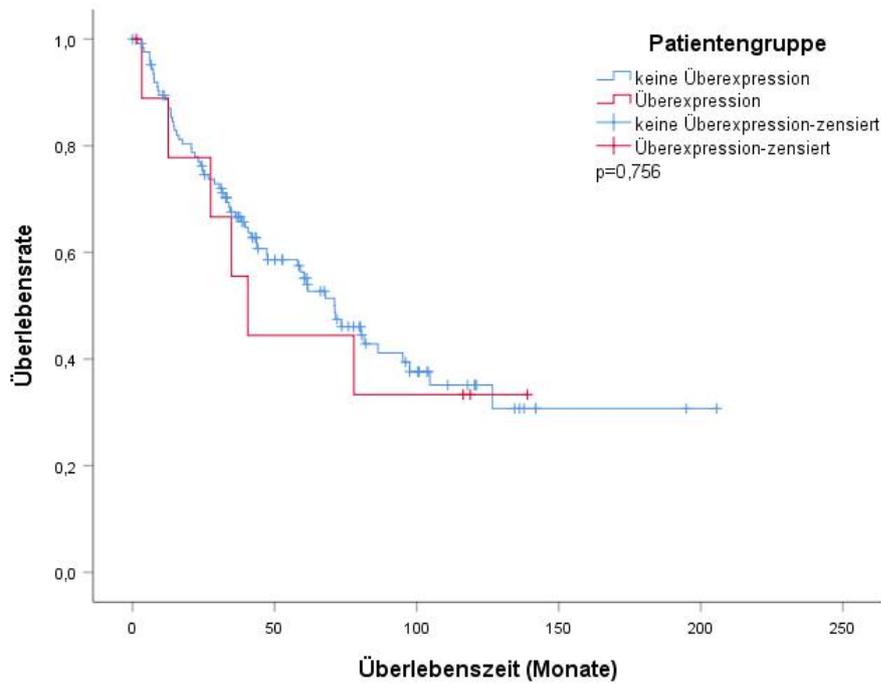


Abbildung 47 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=126) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=10) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Die mediane Überlebensdauer der Patientengruppe mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl der gefärbten Zellen (N=27) betrug 60,36 Monate, die der Patientengruppe ohne Überexpression (N=102) 71,08 Monate (Abbildung 48). Der Log-Rank-Test ergab keine statistische Signifikanz (p=0,523).

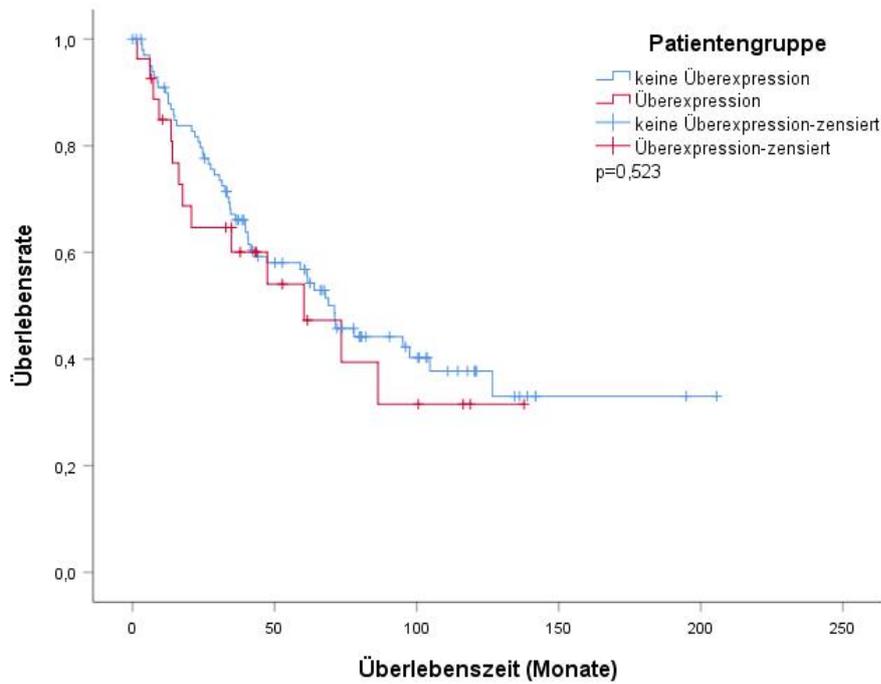


Abbildung 48 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=102) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=27) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Wiesen die Patienten die genannte Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores auf, so betrug die mediane Überlebensdauer für sie 59,08 Monate (N=36; Abbildung 49). Zeigten die Patienten dieses Überexpressionsmuster hinsichtlich des Remmele-Scores nicht, betrug die mediane Überlebensdauer 71,08 Monate (N=83). Der Unterschied im Überleben war statistisch nicht signifikant (p=0,504).

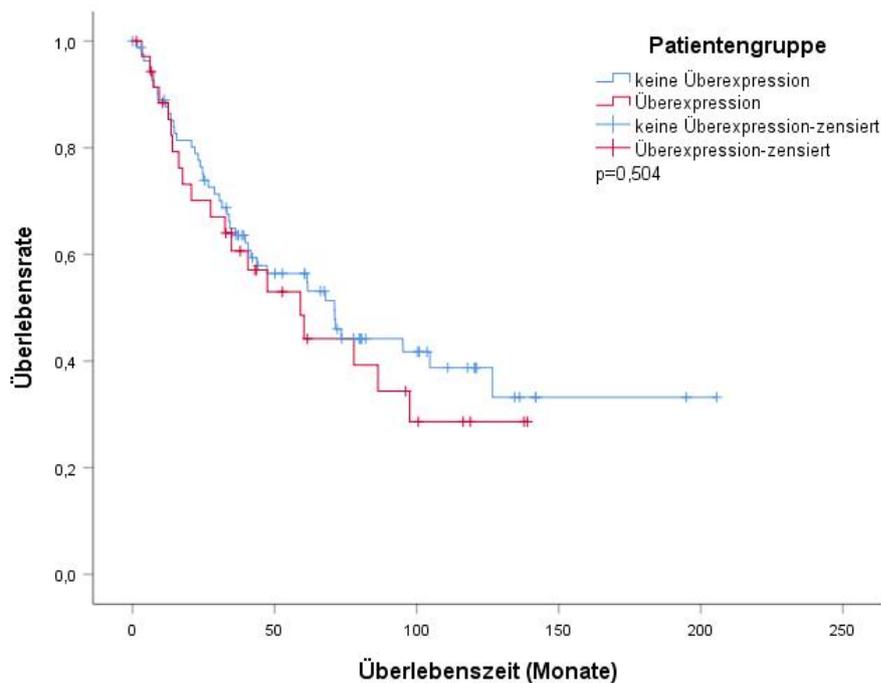


Abbildung 49 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=83) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=36) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.5.2 Einfluss der gleichzeitigen abweichenden Cortactin- und zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront auf die Überlebensdauer der Patienten

In der Invasionsfront konnte für die Patientengruppe, die eine gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung zeigte, eine statistisch nicht signifikant ($p=0,281$) längere mediane Überlebensdauer (77,95 Monate; N=9) festgestellt werden gegenüber der Patientengruppe ohne diese Überexpression (mediane Überlebensdauer 58,13 Monate; N=124; Abbildung 50).

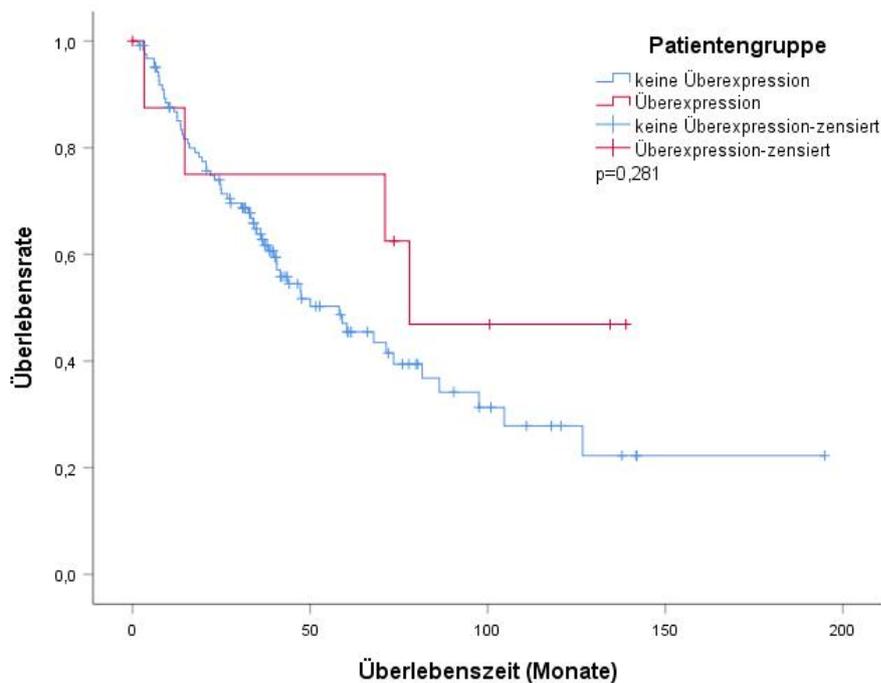


Abbildung 50 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=124) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=9) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Besaßen die Patienten eine geringe Intensität der Cortactinfärbung bei gleichzeitiger Überexpression der Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung (N=4), so betrug ihre mediane Überlebensdauer 24,85 Monate. Die mediane Überlebensdauer der Patienten ohne dieses Expressionsmuster (N=129) war mit 59,08 Monaten statistisch nicht signifikant länger (p=0,870; Abbildung 51).

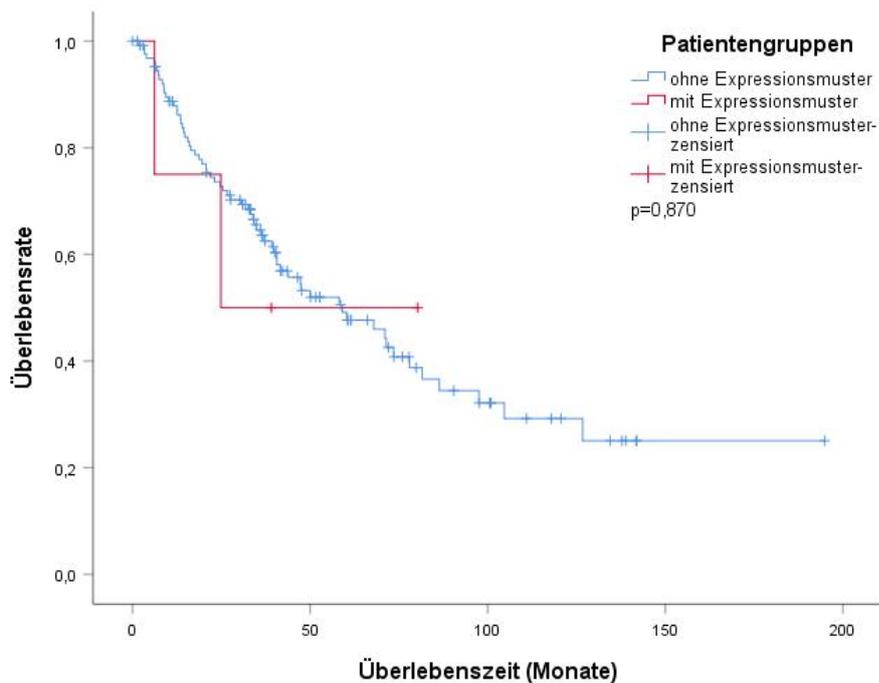


Abbildung 51 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige geringe Expression von Cortactin und Überexpression von zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=129) und Patienten mit diesem Expressionsmuster hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=4) in der Invasionsfront (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Patienten, die eine gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen aufwiesen (N=23), besaßen eine mediane Überlebensdauer von 59,08 Monaten (Abbildung 52). Patienten ohne diese Überexpression (N=88) hatten eine mediane Überlebensdauer von 71,08 Monaten. Der Unterschied im Überleben war statistisch signifikant ($p=0,021$).

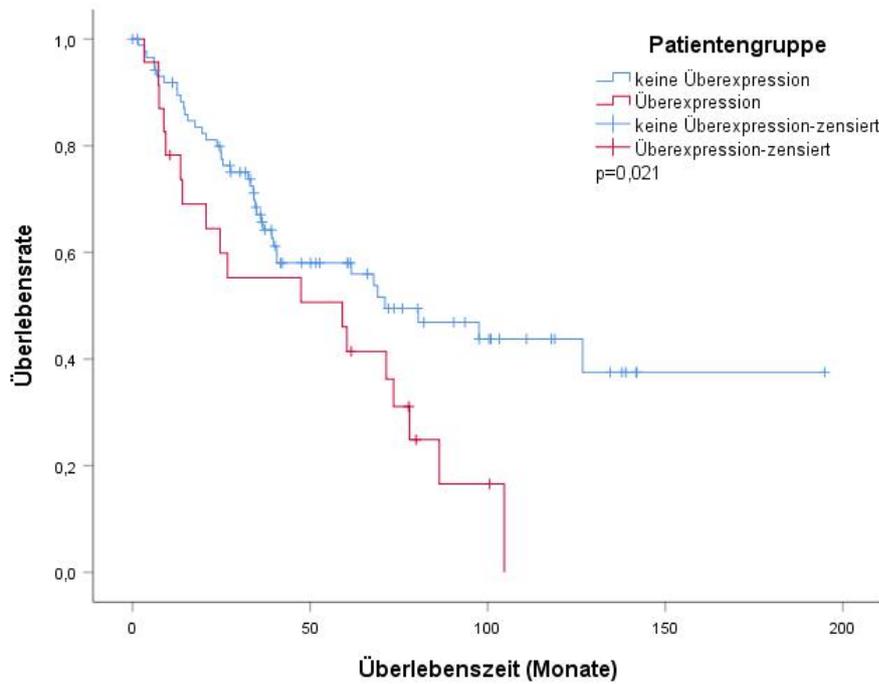


Abbildung 52 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=88) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=23) in der Invasionsfront (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Besaßen die Patienten das Überexpressionsmuster bezüglich des Remmele-Scores (N=32), betrug die mediane Überlebensdauer 59,08 Monate (Abbildung 53). Die mediane Überlebensdauer der Patientengruppe ohne diese Überexpression (N=71) lautete hingegen 73,51 Monate. Der Log-Rank-Test zeigte keine statistische Signifikanz ($p=0,102$).

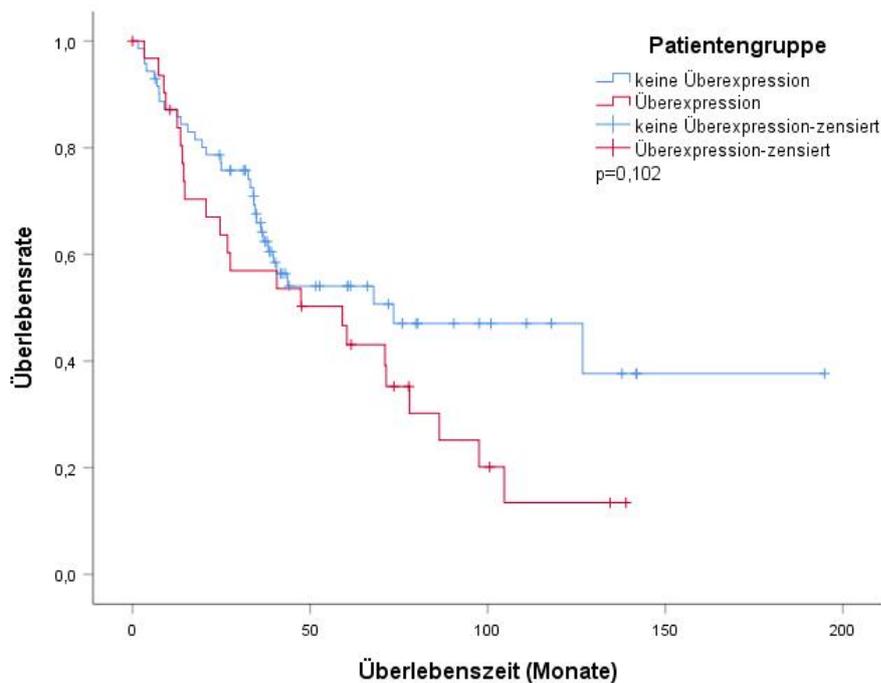


Abbildung 53 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=71) und mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=32) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.5.3 Einfluss der gleichzeitigen abweichenden Cortactin- und zytoplasmatischen EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe auf die Überlebensdauer der Patienten

Die mediane Überlebensdauer der Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung betrug 20,78 Monate (N=8), die der Patienten ohne diese Überexpression betrug 43,27 Monate (N=76; Abbildung 54). Der Unterschied im Überleben zeigte im Log-Rank-Test keine statistische Signifikanz ($p=0,167$).

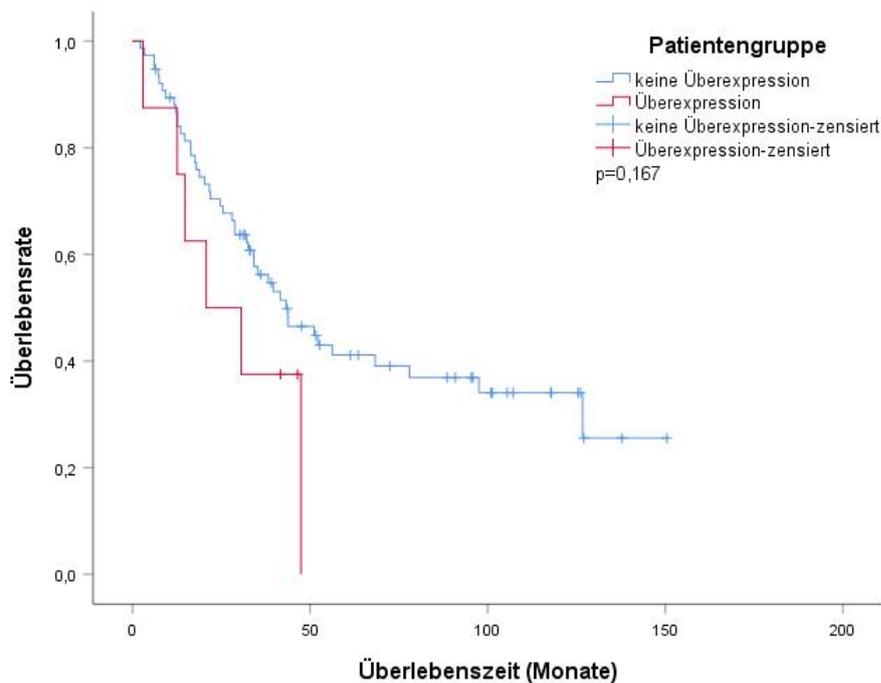


Abbildung 54 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=76) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=8) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Kein Patient des Kollektivs wies eine geringe Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung bei gleichzeitiger Überexpression der Cortactinfärbung im Lymphknotengewebe auf, sodass bezüglich dieser Kombination der Proteinexpressionen kein Vergleich des Überlebens durchgeführt werden konnte.

Zeigten die Patienten eine gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR bezüglich der Anzahl gefärbter Zellen, so betrug die mediane Überlebensdauer 43,79 Monate (N=14). Die mediane Überlebensdauer der Patienten ohne diese Überexpression lag bei 47,41 Monaten (N=73; Abbildung 55). Der Log-Rank-Test ergab keine statistische Signifikanz (p=0,348).

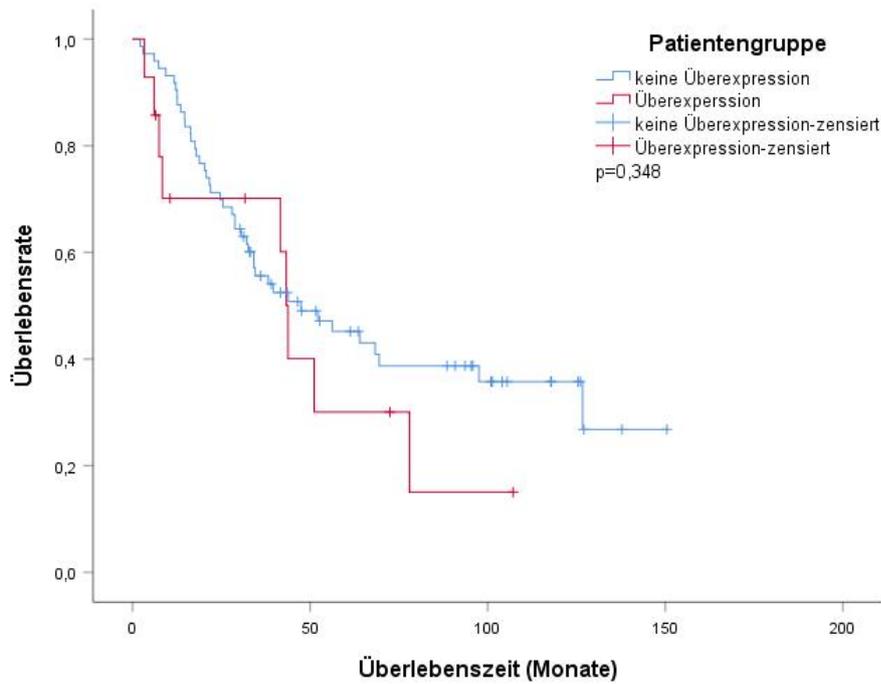


Abbildung 55 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=73) und mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=14) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Bestand das genannte Überexpressionsmuster bezüglich des Remmele-Scores, so war die mediane Überlebensdauer der betroffenen Patienten (N=27) mit 30,58 Monaten statistisch signifikant geringer als die der Patienten ohne diese Überexpression (N=58). Diese besaßen eine mediane Überlebensdauer von 63,95 Monaten (p=0,021; Abbildung 56).

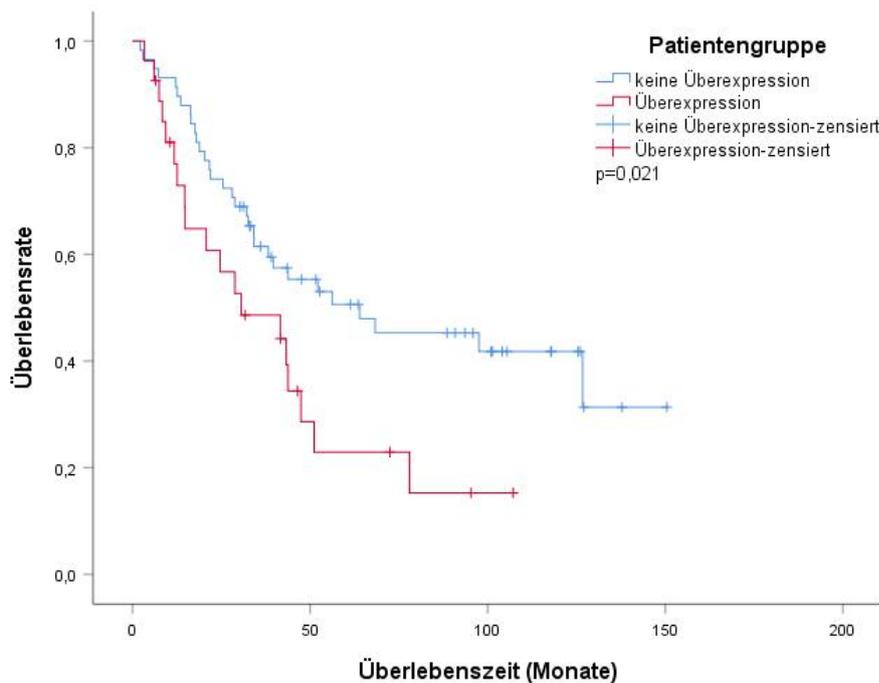


Abbildung 56 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=58) und mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=27) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.6 Einfluss der gleichzeitigen membranären und zytoplasmatischen EGFR-Überexpression auf die Überlebensdauer der Patienten getrennt nach Lokalisation

7.6.1 Einfluss der gleichzeitigen membranären und zytoplasmatischen EGFR-Überexpression im Tumorzentrum auf die Überlebensdauer der Patienten

Besaßen die Patienten im zentralen Tumorgewebe hinsichtlich aller drei Parameter Intensität der Färbung, Anzahl der gefärbten Zellen und Remmele-Score eine gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR, so hatten sie eine statistisch jeweils nicht signifikant längere mediane Überlebensdauer als die Patienten ohne Überexpression.

Die genauen Werte betragen 77,95 Monate für Patienten mit dem genannten Überexpressionsmuster hinsichtlich der Intensität der Färbung (N=30) gegenüber 61,38 Monaten für Patienten ohne dieses Überexpressionsmuster (N=102; p=0,395; Abbildung 57).

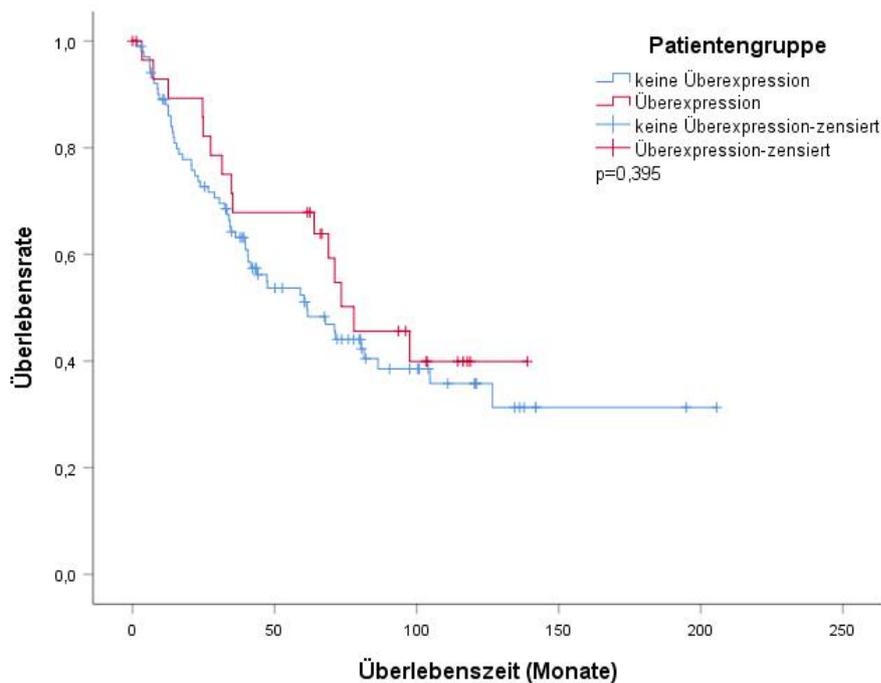


Abbildung 57 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=102) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=30) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Für Patienten mit dem genannten Überexpressionsmuster bezüglich der Anzahl gefärbter Zellen betrug die mediane Überlebensdauer 71,08 Monate (N=38), für Patienten ohne diese Überexpression 69,01 Monate (N=94; p=0,432; Abbildung 58).

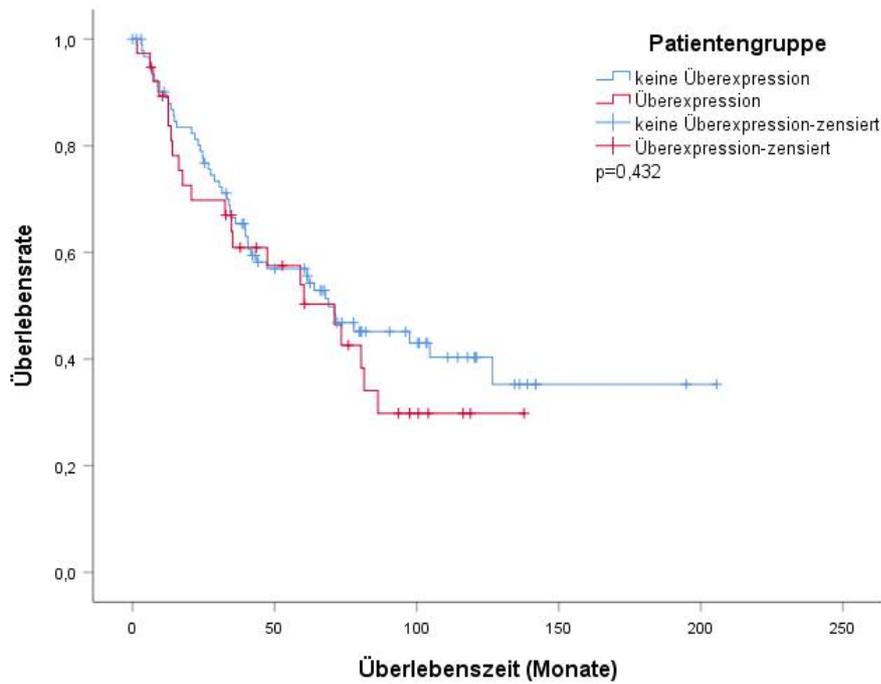


Abbildung 58 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=94) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=38) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Zeigten die Patienten das genannte Überexpressionsmuster hinsichtlich des Remmele-Scores, so betrug ihre mediane Überlebensdauer 71,15 Monate (N=65) gegenüber einer medianen Überlebensdauer von 61,61 Monaten für Patienten ohne diese Überexpression (N=67; p=0,747; Abbildung 59).

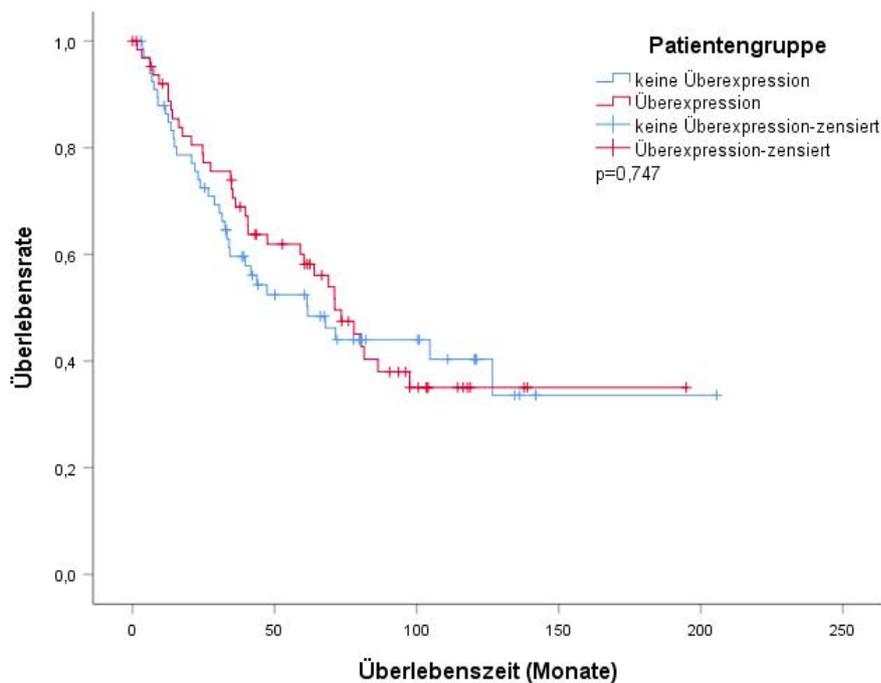


Abbildung 59 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=67) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=65) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.6.2 Einfluss der gleichzeitigen membranären und zytoplasmatischen EGFR-Überexpression in der Invasionsfront auf die Überlebensdauer der Patienten

Eine statistisch nicht signifikant ($p=0,403$) längere mediane Überlebensdauer (77,95 Monate; N=25) für Patienten mit gleichzeitiger membranärer und zytoplasmatischer EGFR-Überexpression in der Invasionsfront gegenüber den Patienten ohne Überexpression (61,61 Monate; N=65) war hinsichtlich der Intensität der Färbung festzustellen (Abbildung 60).

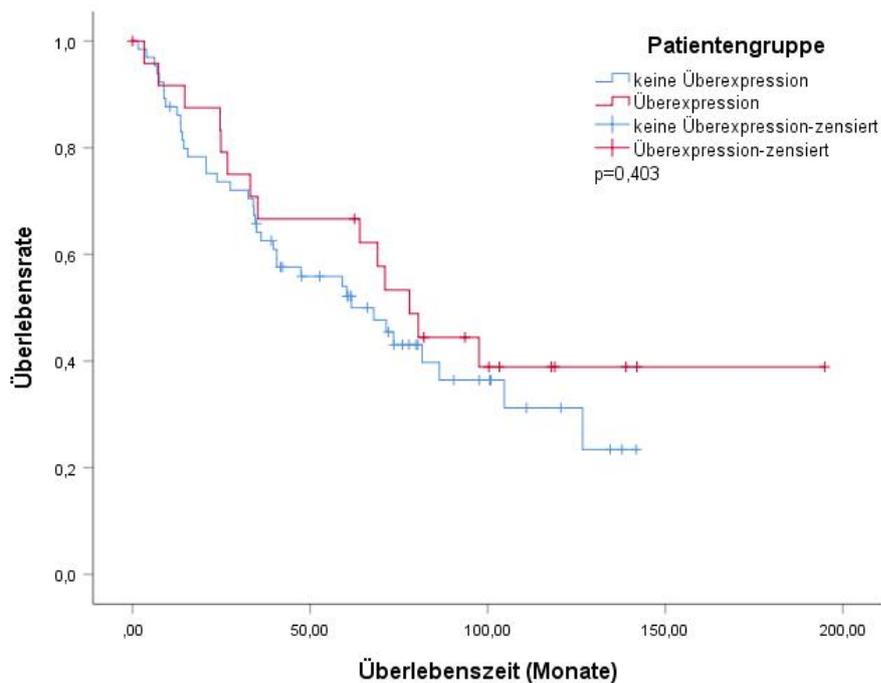


Abbildung 60 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=65) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=25) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Bezüglich einer Überexpression der Anzahl der gefärbten Zellen nach dem genannten Muster (Abbildung 61) betrug die mediane Überlebensdauer 60,36 Monate für Patienten mit dieser Überexpression (N=32) und 80,48 Monate für Patienten ohne die genannte Überexpression (N=58). Der Unterschied im Überleben war statistisch signifikant ($p=0,047$).

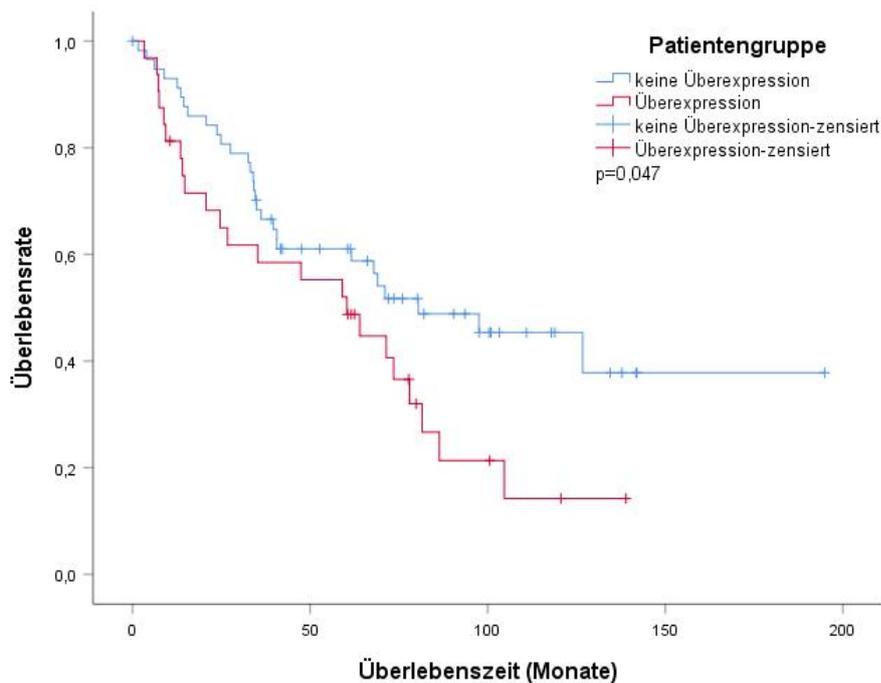


Abbildung 61 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=58) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=32) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung zeigten die Patienten ohne das genannte Überexpressionsmuster eine statistisch nicht signifikant ($p=0,747$) verringerte mediane Überlebensdauer (67,92 Monate; N=29) gegenüber den Patienten mit diesem Überexpressionsmuster (71,08 Monate; N=61; Abbildung 62).

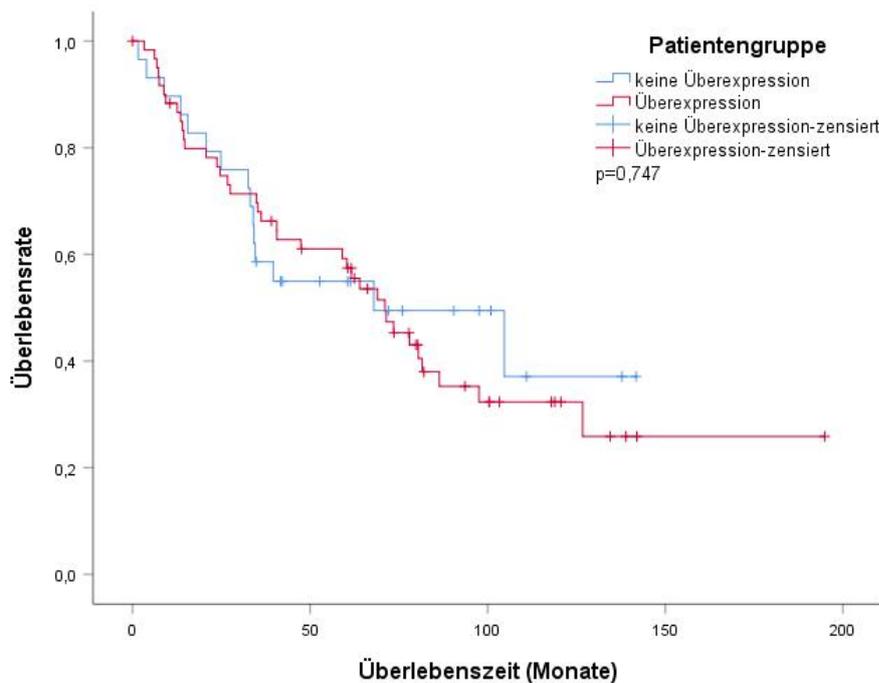


Abbildung 62 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=29) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=61) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.6.3 Einfluss der gleichzeitigen abweichenden membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe auf die Überlebensdauer der Patienten

Die Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung im beteiligten Lymphknotengewebe (N=15) hatten mit 43,27 Monaten eine ähnlich lange mediane Überlebensdauer wie die Patientengruppe ohne diese Überexpression (43,76 Monate; N=76; Abbildung 63). Der Log-Rank-Test ergab keine statistische Signifikanz (p=0,695).

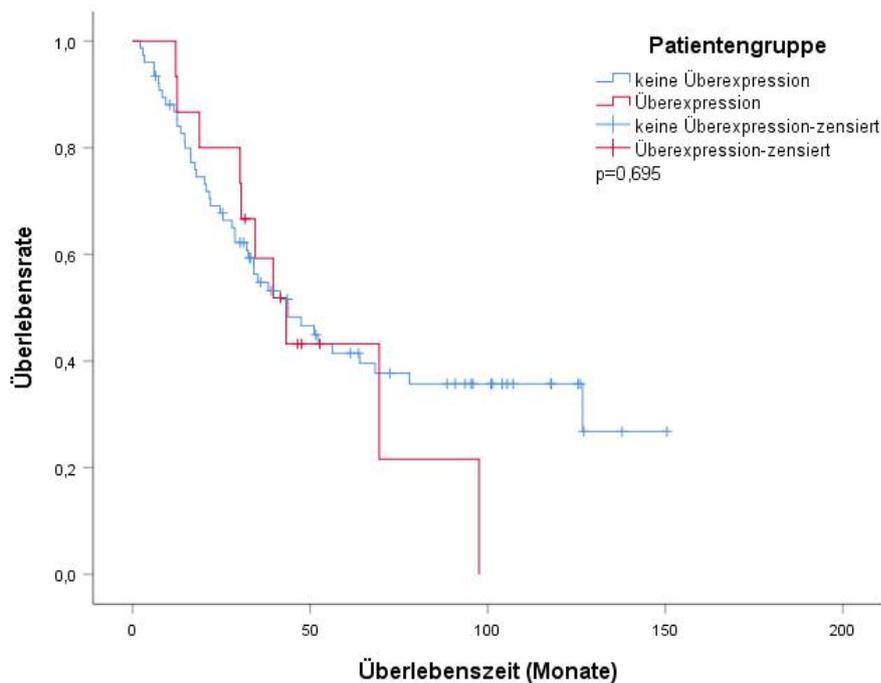


Abbildung 63 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=76) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=15) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Da kein Patient des Kollektivs eine geringe Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung bei gleichzeitiger Überexpression der membranären EGFR-Färbung im Lymphknotengewebe zeigte, konnte bezüglich dieser Expressionskombination kein Vergleich für das Überleben durchgeführt werden.

Die Patienten, die eine gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR bezüglich der Anzahl gefärbter Zellen zeigten (N=30), hatten eine statistisch signifikant verringerte mediane Überlebensdauer ($p=0,044$) verglichen mit dem Überleben der übrigen Patienten (N=61; Abbildung 64). Für die erste Gruppe betrug die mediane Überlebensdauer 32,15 Monate, für die zweite Gruppe 52,18 Monate.

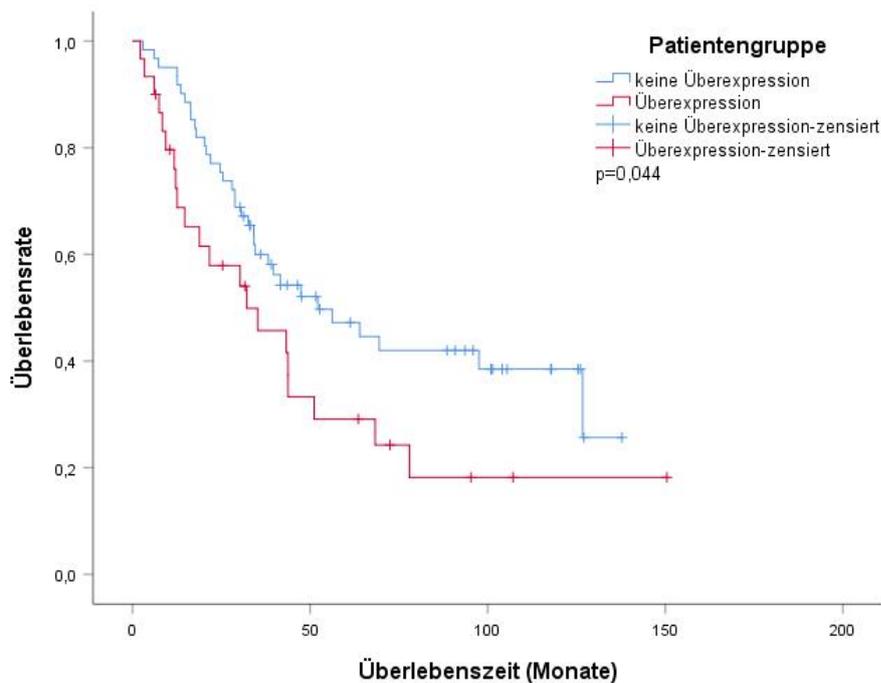


Abbildung 64 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=61) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=30) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Wiesen die Patienten die genannte Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores auf (N=45), so besaßen sie eine mediane Überlebensdauer von 35,24 Monaten (Abbildung 65). Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR im beteiligten Lymphknotengewebe (N=46) hatten eine mediane Überlebensdauer von 63,95 Monaten. Der Unterschied im Überleben war statistisch signifikant ($p=0,014$).

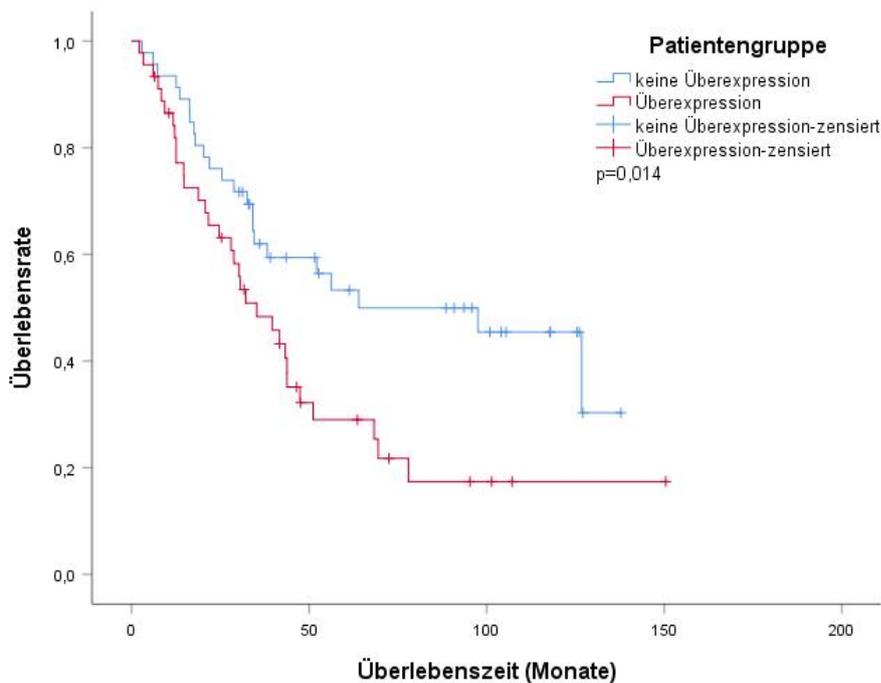


Abbildung 65 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=46) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=45) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.7 Einfluss der gleichzeitigen Cortactin-, membranären und zytoplasmatischen EGFR-Überexpression auf die Überlebensdauer der Patienten getrennt nach Lokalisation

7.7.1 Einfluss der gleichzeitigen Cortactin-, membranären und zytoplasmatischen EGFR-Überexpression im Tumorzentrum auf die Überlebensdauer der Patienten

Im zentralen Tumorgewebe zeigten neun Patienten eine gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem sowie zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (Abbildung 66). Ihre mediane Überlebensdauer betrug 34,88 Monate. Die mediane Überlebensdauer der Patienten, die dieses Überexpressionsmuster nicht zeigten (N=130), lautete 71,08 Monate. Der Log-Rank-Test ergab keine statistische Signifikanz (p=0,947).

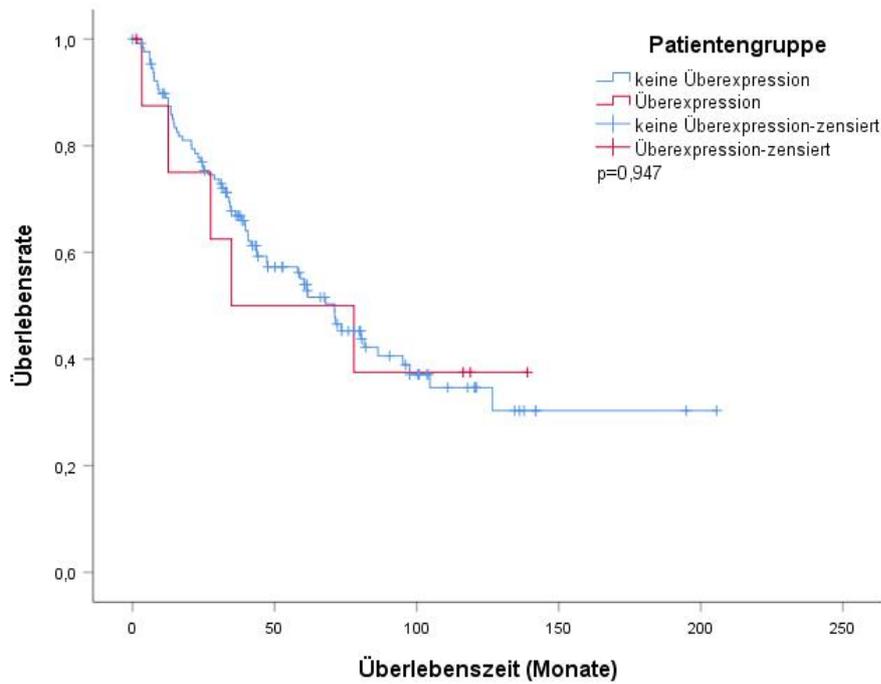


Abbildung 66 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=130) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=9) im Tumorzentrum (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Bestand die genannte Überexpression bezüglich der Anzahl gefärbter Zellen, so betrug die mediane Überlebensdauer der betroffenen Patienten 60,36 Monate (N=25) gegenüber einer medianen Überlebensdauer von 71,08 Monaten für Patienten ohne die genannte Überexpression (N=104; Abbildung 67). Der Unterschied im Überleben beider Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,301$).

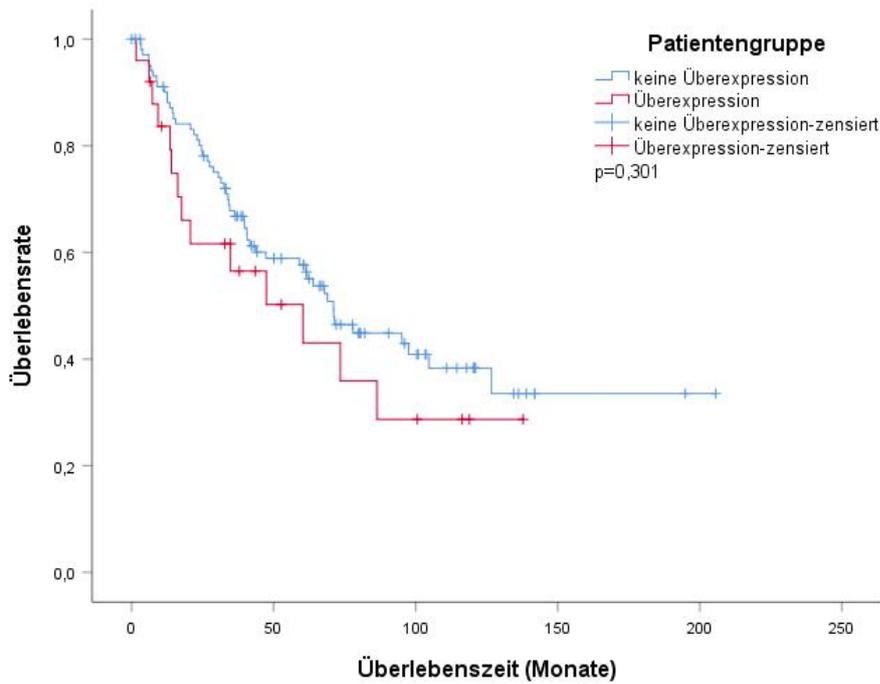


Abbildung 67 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=104) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=25) im Tumorzentrum (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Betrifft die genannte Überexpression den Remmele-Score, so lautete die mediane Überlebensdauer für die entsprechende Patientengruppe 59,08 Monate (N=34). Die Überlebensdauer der Patientengruppe ohne die genannte Überexpression betrug 71,08 Monate (N=85; Abbildung 68). Es bestand keine statistische Signifikanz für den Unterschied im Überleben ($p=0,537$).

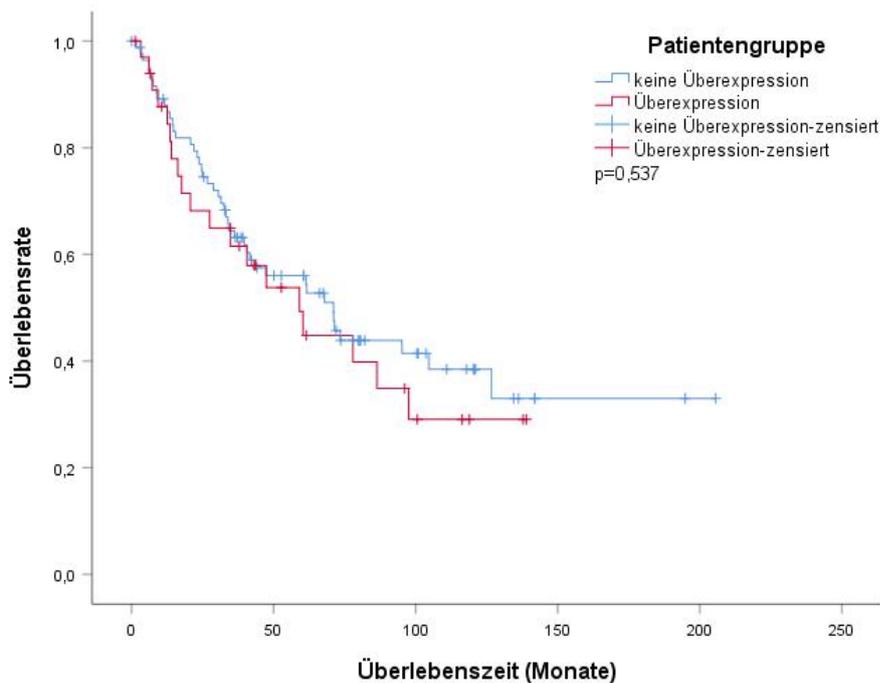


Abbildung 68 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=85) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=34) im Tumorzentrum (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.7.2 Einfluss der gleichzeitigen abweichenden Cortactin-, membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront auf die Überlebensdauer der Patienten

In der Invasionsfront wiesen die Patienten, die eine gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung zeigten, eine mediane Überlebensdauer von 71,08 Monaten auf (N=6). Die Patienten ohne diese Überexpression hatten eine reduzierte mediane Überlebensdauer. Sie betrug 58,13 Monate (N=130; Abbildung 69). Der Log-Rank-Test lieferte keine statistische Signifikanz ($p=0,731$).

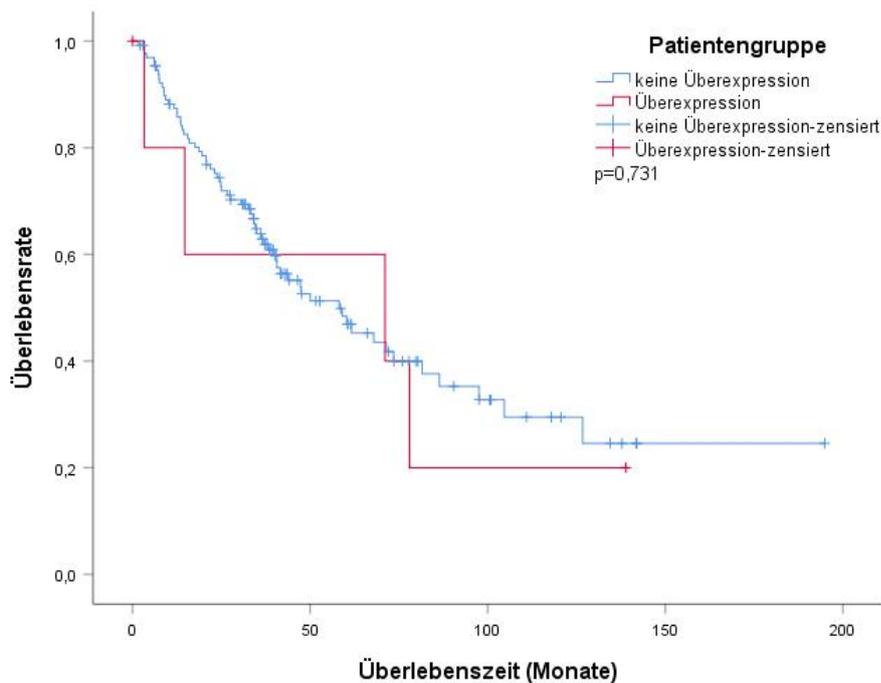


Abbildung 69 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=130) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=6) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Nur ein Patient des Kollektivs zeigte eine geringe Intensität der Cortactinfärbung bei gleichzeitiger Überexpression der Intensität der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Färbung. Sein Überleben betrug 24,85 Monate. Die Überlebensdauer der Patienten ohne dieses Expressionsmuster (N=135) betrug 59,08 Monate (Abbildung 70). Der Log-Rank-Test ergab keine statistische Signifikanz ($p=0,239$).

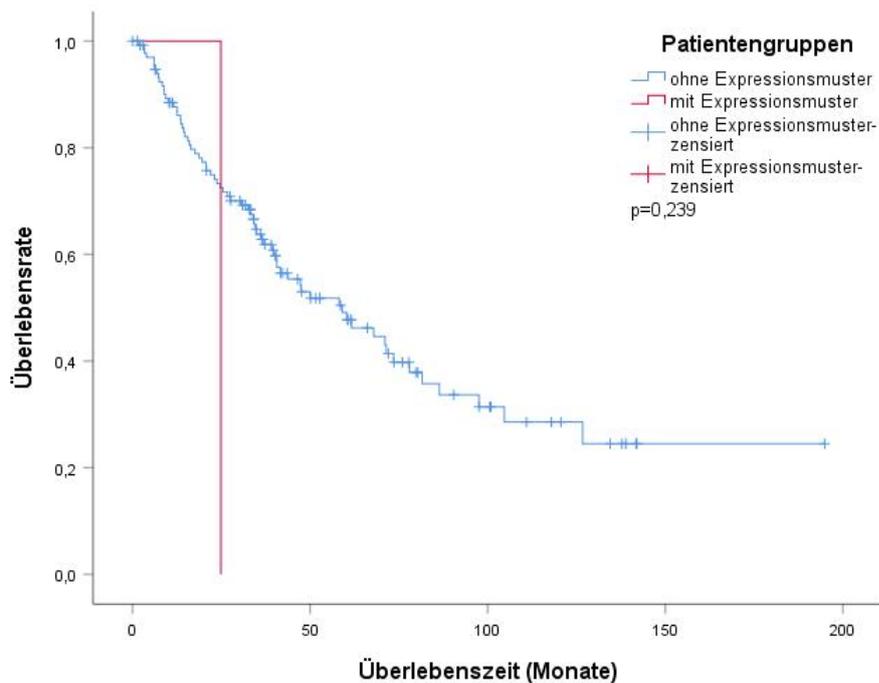


Abbildung 70 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne geringe Expression von Cortactin bei gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=135) und für den Patienten mit diesem Expressionsmuster hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=1) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Zeigten die Patienten eine gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR bezüglich der Anzahl gefärbter Zellen, hatten sie eine geringere mediane Überlebensdauer (59,08 Monate; N=23) als die Patienten ohne diese Überexpression (71,08 Monate; N=88; Abbildung 71). Der Unterschied im Überleben war statistisch signifikant (p=0,021).

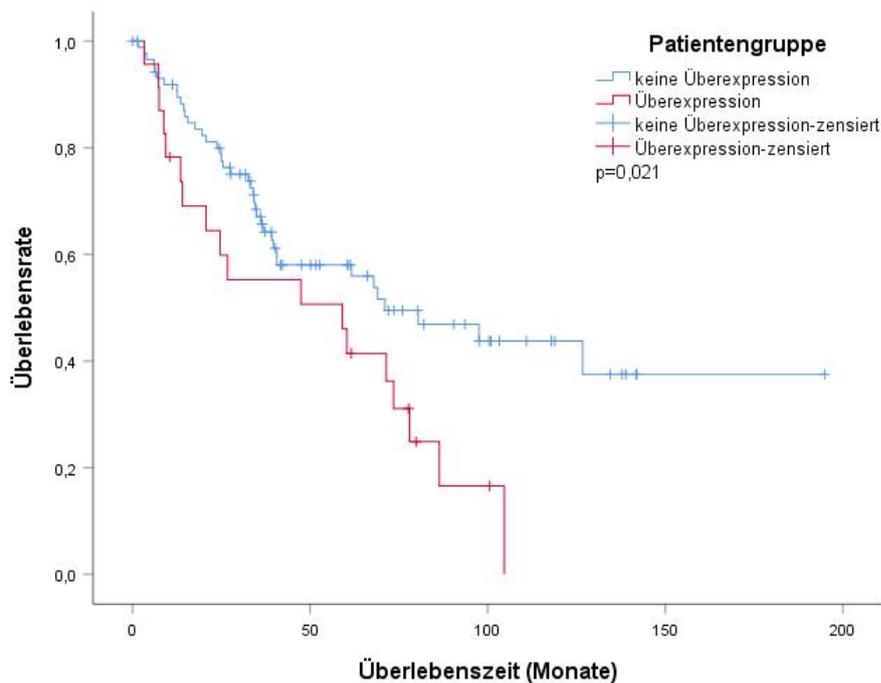


Abbildung 71 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=88) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=23) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Im Hinblick auf den Remmele-Score betrug die mediane Überlebensdauer für Patienten mit der genannten Überexpression 47,41 Monate (N=31), für Patienten ohne diese Überexpression betrug sie 73,51 Monate (N=72; Abbildung 72). Der Log-Rank-Test zeigte keine statistische Signifikanz (p=0,088).

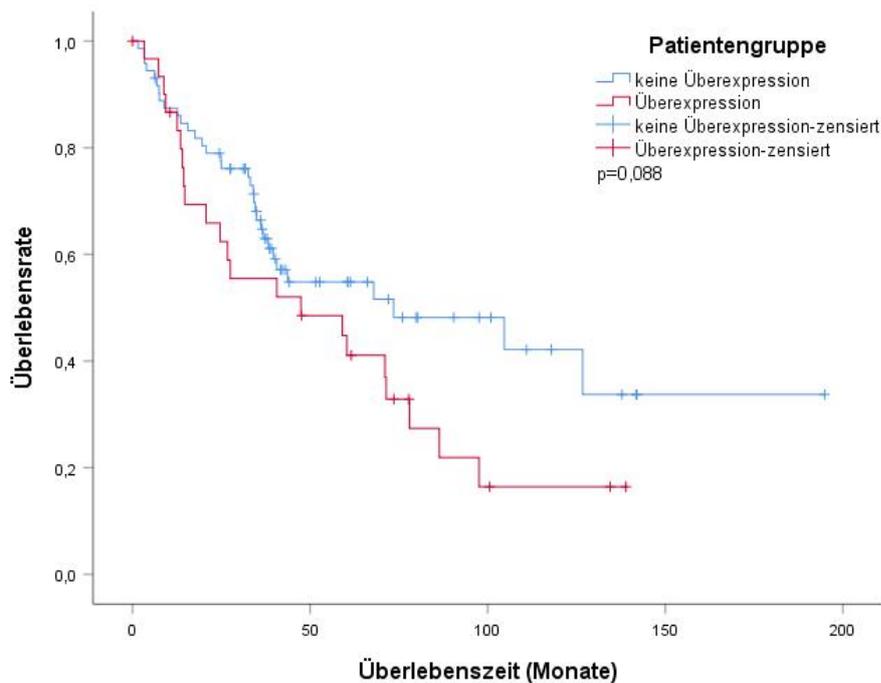


Abbildung 72 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=72) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=31) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

7.7.3 Einfluss der gleichzeitigen abweichenden Cortactin-, membranären und zytoplasmatischen EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe auf die Überlebensdauer der Patienten

Im Gewebe der befallenen Lymphknoten war für die Patientengruppe mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung eine statistisch nicht signifikant ($p=0,995$) verringerte mediane Überlebensdauer (30,58 Monate; N=4) zu beobachten verglichen mit der Patientengruppe ohne diese Überexpression (43,76 Monate; N=84; Abbildung 73).

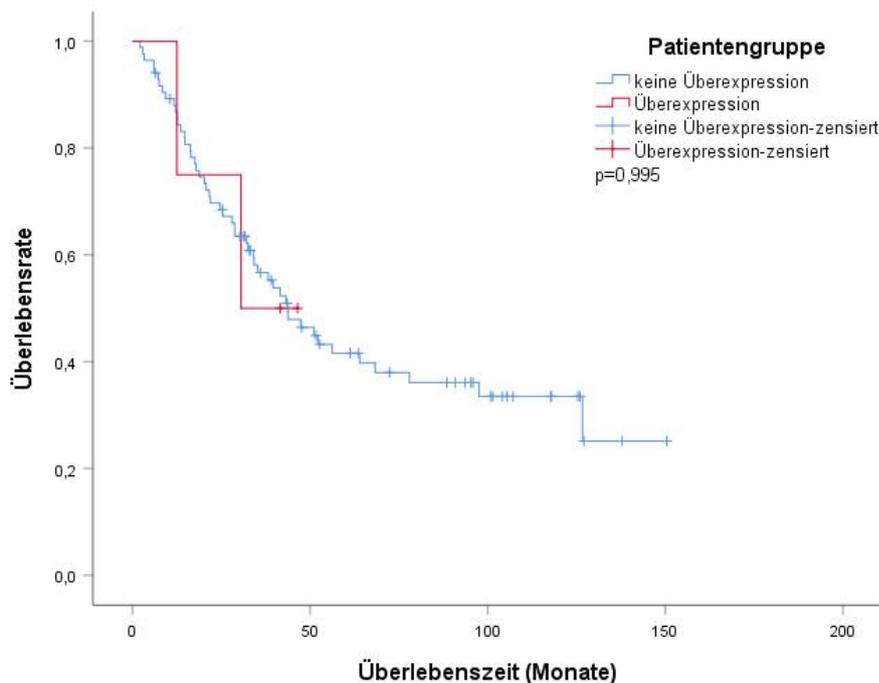


Abbildung 73 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=84) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=4) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Da kein Patient des untersuchten Kollektivs eine gleichzeitige Überexpression hinsichtlich der Färbungsintensität von Cortactin und membranärem EGFR bei geringer Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung zeigte, konnte bezüglich dieser Expressionskombination kein Vergleich hinsichtlich des Überlebens durchgeführt werden.

Bezüglich einer gleichzeitigen Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen lag die mediane Überlebensdauer der betroffenen Patienten bei 43,79 Monaten (N=13), die der Patienten ohne Überexpression bei 43,76 Monaten (N=74; Abbildung 74). Der Log-Rank-Test ergab keine statistische Signifikanz (p=0,414).

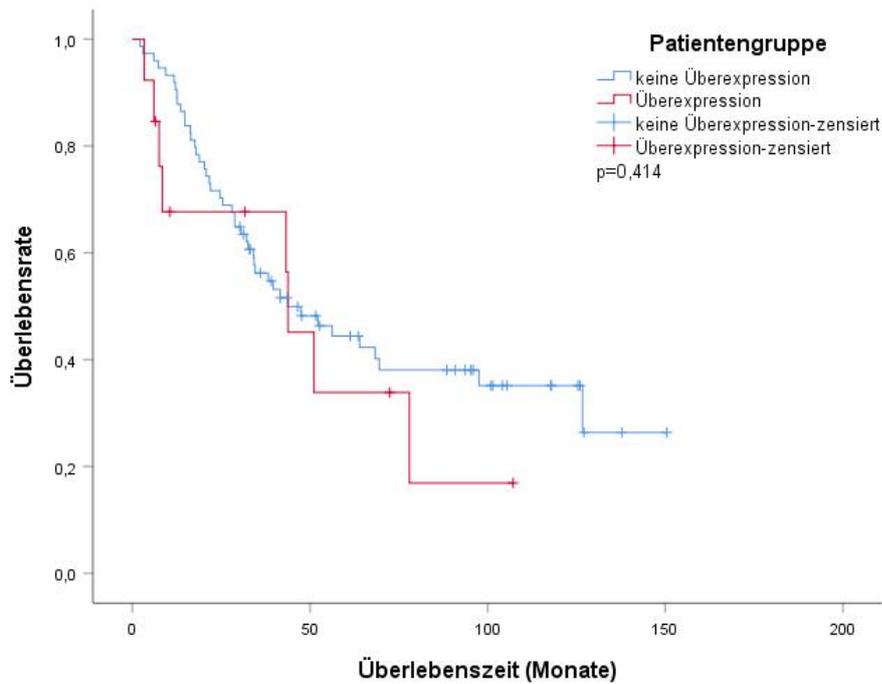


Abbildung 74 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=74) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=13) im beteiligten Lymphknotengewebe (p =Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

Eine gleichzeitige Überexpression der beschriebenen Proteine äußerte sich bezüglich des Remmele-Scores in einer statistisch signifikant ($p=0,024$) verringerten medianen Überlebensdauer (30,58 Monate; N=27) der betroffenen Patienten verglichen mit der medianen Überlebensdauer der Patienten ohne diese Überexpression (56,22 Monate; N=59; Abbildung 75).

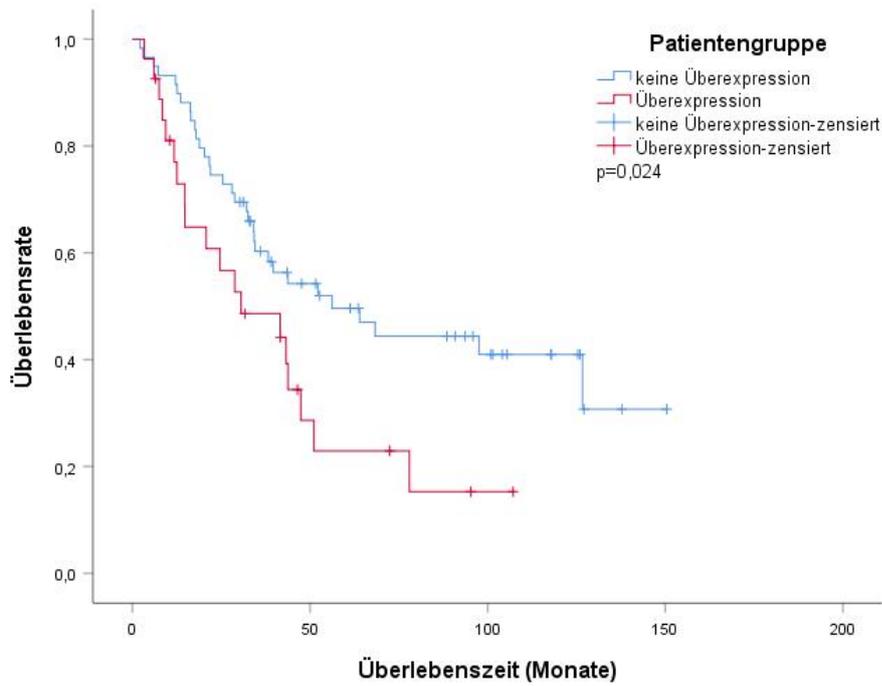


Abbildung 75 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=59) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=27) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)

IV. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war zunächst, zu untersuchen, ob in den zur Verfügung gestandenen Gewebeproben von humanen HNSCC ein Zusammenhang zwischen den mittels IHC dargestellten Expressionen von Cortactin und dem EGFR besteht. Des Weiteren sollte die Cortactin- und EGFR-Expression auf eine mögliche Korrelation mit den Parametern des TNM-Schemas und dem pathohistologischen Grading sowie der Rezidivierung überprüft werden. Schließlich galt es, der Frage nachzugehen, ob eine Überexpression von Cortactin und dem EGFR im Tumorgewebe mit der Überlebensdauer der Patienten in Verbindung steht. Die Ergebnisse sollten dabei Hinweise auf die Wertigkeit der beiden Proteine Cortactin und EGFR als Biomarker geben.

Ein Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden mit denen vorangegangener Arbeiten ist nur unter der Berücksichtigung möglich, dass früheren Studien oft andere Tumorarten oder Untersuchungsmethoden zugrunde liegen.

1. Korrelation der Cortactin- und EGFR-Expression

In vorangegangenen Studien wurde der Zusammenhang der Cortactinexpression mit der EGFR-Expression kontrovers beurteilt.

In in vitro- und in vivo-Studien an Magenkarzinomzellen (Wei, Zhao et al. 2014) und Kolonkrebszelllinien (Ni, Yu et al. 2015) wurde mittels Western Blot herausgefunden, dass Cortactin die Expression von EGFR begünstigt. Wei et al. und Ni et al. beobachteten jeweils eine hohe EGFR-Expression, wenn auch die Cortactinexpression erhöht war und umgekehrt eine geringe EGFR-Expression, wenn auch die Cortactinexpression gering war (Wei, Zhao et al. 2014; Ni, Yu et al. 2015).

Diesen Feststellungen steht die Arbeit von Fantozzi et al. gegenüber, in welcher die Zusammenhänge der EGFR- und Cortactinexpressionen an humanen Zelllinien von Kopf-Hals-Karzinomen sowie von Brustkarzinomen ebenfalls mittels Western Blot untersucht wurden. In dieser Studie wurde in den HNSCC-Zelllinien mit mäßiger Cortactinexpression die höchste EGFR-Expression beobachtet, während die EGFR-Expression in den Zelllinien, die Cortactin überexprimierten, gering war. In den Brustkarzinom-Zelllinien, die eine mäßige Cortactinexpression zeigten, konnten Fantozzi et al. sogar keine EGFR-Expression feststellen. (Fantozzi, Grall et al. 2008)

Hofman et al. untersuchten in ihrer Arbeit Gewebeproben von humanen HNSCC, die noch keine Metastasen ausgebildet hatten, mittels IHC. Bei den meisten der untersuchten Fälle konnten die Autoren zwar zugleich eine Überexpression von Cortactin und dem EGFR beobachten, jedoch fanden sie auch bei einigen Gewebeproben lediglich eine erhöhte Cortactinexpression ohne gleichzeitige Überexpression von EGFR. (Hofman, Butori et al. 2008)

Diese Ergebnisse konnten durch die vorliegende Studie an einem größeren Kollektiv (222 Patienten gegenüber 176 Patienten) weiter untermauert werden.

Im Tumorzentrum korrelierte die Intensität der Cortactinfärbung jeweils statistisch signifikant positiv mit der Anzahl der für EGFR membranär ($p=0,030$) und zytoplasmatisch ($p=0,028$) gefärbten Zellen sowie mit dem Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung ($p=0,041$). Auch zwischen den Anzahlen der Zellen mit Cortactinexpression und membranärer und zytoplasmatischer EGFR-Expression bestand eine statistisch signifikante positive Korrelation ($p=0,014$ für EGFR_m und $p=0,009$ für EGFR_z). Der Remmele-Score der Cortactinfärbung zeigte ebenfalls statistisch signifikant einen positiven Zusammenhang mit dem Remmele-Score ($p=0,044$) und der Anzahl gefärbter Zellen der membranären ($p=0,000$) und zytoplasmatischen ($p=0,000$) EGFR-Expression.

In der Invasionsfront waren die Intensitäten der Cortactin- und membranären EGFR-Färbung statistisch signifikant positiv miteinander verknüpft ($p=0,046$), was auch für die Verbindung der Färbungsintensität von Cortactin mit den Remmele-Scores der membranären ($p=0,015$) und zytoplasmatischen ($p=0,029$) EGFR-Färbung galt. Zudem korrelierte die Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen positiv und statistisch absolut signifikant mit der Anzahl an gefärbten Zellen mit membranärer oder zytoplasmatischer EGFR-Expression sowie dem Remmele-Score der membranären EGFR-Expression ($p=0,000$). Ferner stand der Remmele-Score der Cortactinfärbung in der Invasionsfront statistisch signifikant in positivem Zusammenhang mit den Anzahlen ($p=0,000$) sowie dem Remmele-Score der membranären ($p=0,000$) und der zytoplasmatischen ($p=0,028$) EGFR-Färbung.

Die hier festgestellte Kopplung der Expressionen von Cortactin und dem EGFR könnte die Thesen von Zhang et al. sowie Timpson et al. unterstützen, dass Cortactin den lysosomalen bzw. ubiquitinvermittelten Abbau von EGFR verhindert und deren Zurückführung auf die Zelloberfläche fördert (vgl. Kap. I.4) (Timpson, Lynch et al. 2005; Timpson, Wilson et al. 2007; Zhang, Liu et al. 2017). Denn die untersuchten Zellen zeigten eine EGFR-Färbung sowohl im Zytoplasma als auch in der Zellmembran. Zudem bestanden innerhalb der

Lokalisationen statistisch signifikante positive Korrelationen zwischen den Parametern der membranären und der zytoplasmatischen EGFR-Expression. Innerhalb des zentralen Tumorgewebes standen beispielsweise die Intensitäten, die Anzahlen der gefärbten Zellen und die Remmele-Scores der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Färbung in jeweils statistisch absolut signifikantem positivem Zusammenhang ($p=0,000$). Gleiches galt auch innerhalb der Invasionsfront und des Lymphknotengewebes ($p=0,000$).

Ebenso wie auch Hofman et al. sowie Fantozzi et al. bei einigen Proben keine gemeinsame Überexpression der beiden Proteine finden konnten, war in der vorliegenden Arbeit im befallenen Lymphknotengewebe keine statistisch signifikante Kopplung der Expressionen von Cortactin und dem EGFR zu beobachten (Fantozzi, Grall et al. 2008; Hofman, Butori et al. 2008). Dieser Unterschied gegenüber den Studien von Wei et al. und Ni et al. könnte darauf zurückzuführen sein, dass den Untersuchungen unterschiedliche Kollektive und Methoden zugrunde liegen (Wei, Zhao et al. 2014; Ni, Yu et al. 2015). Zwar untersuchten Fantozzi et al. die Expression von Cortactin und dem EGFR wie Ni et al. und Wei et al. auch mittels Western Blot an Zelllinien und im Mausmodell, jedoch verwendeten sie HNSCC-Zelllinien sowie Brustkrebszelllinien, während Ni et al. Kolonkrebszelllinien und Wei et al. Magenkarzinomzelllinien verwendeten (Fantozzi, Grall et al. 2008; Wei, Zhao et al. 2014; Ni, Yu et al. 2015).

In der vorliegenden Arbeit sowie der von Hofman et al. kamen Gewebeproben von tatsächlich in situ gewachsenen humanen HNSCC zur Untersuchung (Hofman, Butori et al. 2008). Dadurch ergibt sich jeweils eine durchmischte Zusammensetzung der Kollektive, da zum einen die Genetik, das Alter und das Geschlecht, zum anderen aber auch eine bestehende Infektion mit Viren wie dem HPV und äußere Faktoren wie Wohnort, Lebensstil, Ernährungsgewohnheiten sowie Habits der Patienten das Tumorwachstum beeinflussen konnten. Die Kollektive von Wei et al. sowie Ni et al. sind hingegen einheitlicher, da sie sich künstlich modifizierter, unter den jeweils selben Laborbedingungen gewachsener Magen- bzw. Kolonkrebszelllinien bzw. des Mausmodells bedienen (Wei, Zhao et al. 2014; Ni, Yu et al. 2015). Auch die unterschiedlichen Arten der Darstellung der Proteine mittels Western Blot und IHC könnten zu abweichenden Ergebnissen führen. Bei der Auswertung des Western Blot kann die vorhandene Menge des untersuchten Proteins anhand einer Bande abgelesen werden (Mahmood and Yang 2012). Die mikroskopische Auswertung der immunhistochemischen Untersuchung erlaubt nicht nur die Färbungsintensität, sondern auch die Menge der gefärbten Zellen zu bewerten

(Srinath, Iyengar et al. 2016). Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Remmele-Score (vgl. II.2.4) wird zwar häufig zur Auswertung von immunhistochemischen Färbungen verwendet. Jedoch ist dieses Bewertungssystem im Hinblick auf die Beurteilung der Färbungsintensität eher schwer standardisierbar. Zudem existieren noch weitere unterschiedliche Bewertungssysteme für immunhistochemische Färbungen, was einen Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien mit unterschiedlichen Bewertungs-Scores zusätzlich erschwert. Somit ist es denkbar, dass Western Blot und IHC zu Differenzen in den Ergebnissen führen.

In der vorliegenden Arbeit wurden auch negative Zusammenhänge zwischen Cortactin und dem EGFR beobachtet. Die Anzahl der im Tumorzentrum für Cortactin gefärbten Zellen korrelierte jeweils statistisch signifikant negativ mit der Intensität der membranären ($p=0,008$) und zytoplasmatischen ($p=0,032$) EGFR-Färbung. Auch Fantozzi et al. notierten die geringsten EGFR-Levels in den Zellen mit der höchsten Cortactinüberexpression und die höchsten EGFR-Levels in den Zellen mit mäßiger Cortactinexpression (Fantozzi, Grall et al. 2008). Da die Expressionen von Cortactin und dem EGFR also nicht immer in gleichsinnig linearem Zusammenhang stehen, ließe sich vermuten, dass neben der Verhinderung des Abbaus des EGFR durch Cortactin eventuell noch weitere Mechanismen existieren, welche die Expression von EGFR beeinflussen.

2. Aussagekraft der Cortactin- und EGFR-Expression hinsichtlich der Tumorcharakteristik

2.1 Aussagekraft der Cortactinexpression hinsichtlich der Tumorcharakteristik

In mehreren vorangegangenen Arbeiten wurde einer erhöhten Cortactinexpression eine beschleunigende Wirkung auf das Tumorzellwachstum bzw. die Tumorprogression zugesprochen (Fantozzi, Grall et al. 2008; Wei, Zhao et al. 2014; Ni, Yu et al. 2015; Zhang, Liu et al. 2017). Hofman et al. beobachteten bei ihren immunhistochemischen Untersuchungen an Gewebeproben von HNSCC, die noch keine Metastasen ausgebildet hatten, eine signifikante Korrelation einer Cortactinüberexpression mit einem höheren TNM-Stage (Hofman, Butori et al. 2008). Auch in Studien an Plattenepithelkarzinom-Zelllinien sowie im Mausmodell konnte eine fördernde Wirkung von Cortactin auf das Tumorstadium festgestellt werden.

Clark et al. beobachteten in ihrer Studie an Nacktmäusen, dass Cortactin einen Einfluss auf die Tumorstadium ausübt. Sie pflanzten Plattenepithelkarzinomzellen mit erhöhtem bzw. verringertem Cortactinvorkommen in Nacktmäuse ein und untersuchten die entstandenen Tumore nach vier Wochen Wachstumszeit. Dabei waren die Tumore mit Cortactinüberexpression größer als die Kontrolltumore. (Clark, Brown et al. 2009)

Wei et al. konnten dies für Magenkarzinomzellen mit erhöhtem Cortactinvorkommen und zwei Wochen Wachstumszeit in Nacktmäusen ebenfalls feststellen (Wei, Zhao et al. 2014). Bezüglich des Kriteriums Lymphknotenmetastasen beobachteten Rothschild et al. in ihrer Studie an Gewebeproben von humanen Plattenepithelkarzinomen in 28 % der Fälle eine Cortactinüberexpression mit gleichzeitiger CTTN-Genvervielfältigung bei Tumoren, die bereits Lymphknotenmetastasen ausgebildet hatten, während Tumore ohne Lymphknotenbeteiligung eine geringe Cortactinexpression ohne CTTN-Genvervielfältigung zeigten (Rothschild, Shim et al. 2006).

Hinsichtlich des Auftretens von Metastasen beobachteten Wei et al. in ihrem Nacktmausmodell nach drei Monaten höhere Anzahlen an Lebermetastasen bei Mäusen, die mit Magenkarzinomzellen mit erhöhtem Cortactinvorkommen infiziert wurden gegenüber den Mäusen, die mit Magenkarzinomzellen mit geringerem Cortactinvorkommen infiziert wurden (Wei, Zhao et al. 2014).

Diese Beobachtungen konnten in der vorliegenden Studie in dieser Eindeutigkeit nicht nachvollzogen werden. Hinsichtlich des Kriteriums Tumorstadium war im Tumorzentrum mit

der Cortactinexpression bezüglich der Anzahl gefärbter Zellen zwar eine Tendenz zur positiven Korrelation zu erkennen, jedoch erreichte diese keine statistische Signifikanz ($p=0,076$). In der Invasionsfront zeichnete sich hingegen ein statistisch nicht signifikanter Trend des negativen Zusammenhangs der Intensität der Cortactinfärbung mit der Tumorgroße ab ($p=0,075$). Im beteiligten Lymphknotengewebe wies kein Parameter der Cortactinfärbung statistisch signifikante Korrelationen mit der Tumorgroße auf.

Bezüglich des Kriteriums Lymphknotenbefall war in der vorliegenden Arbeit zwar für das Tumorzentrum eine statistisch beinahe signifikante positive Korrelation mit dem Remmele-Score der Cortactinfärbung zu erkennen ($p=0,056$), jedoch konnte hier für die restlichen Parameter ebenso wie in der Invasionsfront und dem Lymphknotengewebe keine statistisch signifikante Korrelation mit der Cortactinexpression beobachtet werden.

Zwischen dem Kriterium Vorliegen von Metastasen und den Parametern der Cortactinfärbung ergaben sich in der vorliegenden Arbeit weder im zentralen Tumorgewebe, noch in der Invasionsfront oder dem befallenen Lymphknotengewebe statistisch signifikante Beziehungen.

Die Unterschiede der Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit bezüglich der Korrelation der Cortactinexpression mit den Parametern Tumorgroße, Vorliegen von Lymphknotenbefall sowie Vorkommen von Metastasen und den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen könnten auf die unterschiedlichen Kollektive und Methoden, die bei der jeweiligen Versuchsdurchführung benutzt wurden, zurückzuführen sein. Die meisten in der Literatur zu findenden Studien arbeiten mit extrahierten Zelllinien, wodurch die Expression von Cortactin direkt beeinflusst und die entsprechenden Auswirkungen im weiteren Wachstumsverlauf untersucht werden können. Des Weiteren kann bei Übertragung der entsprechenden Zelllinien auf ein Mausmodell das Tumorstadium über einen definierten Zeitraum beobachtet und dann genau festgelegt werden, zu welchem Zeitpunkt die gewachsenen Tumore histologisch untersucht werden. In der vorliegenden Arbeit wurden humane Gewebeproben von in situ gewachsenen Plattenepithelkarzinomen betrachtet. Der Zeitraum, über den die Karzinome bis zum Resektionszeitpunkt bereits gewachsen sind, ist dabei nicht bestimmbar, da kanzeröse Veränderungen von Patienten oder Ärzten unterschiedlich früh im Krankheitsverlauf entdeckt werden, und zudem nicht nachvollziehbar ist, zu welchem Zeitpunkt genau das Karzinomwachstum begonnen hat. Die Tumore haben sich unter Umständen vielleicht über eine unterschiedlich lange Dauer entwickelt, bis sie entfernt und pathohistologisch begutachtet wurden. Dies könnte eine allgemeine Aussage hinsichtlich einer möglichen Korrelation der Cortactinexpression mit

den Parametern des TNM-Schemas erschweren. Denn manche Karzinome könnten sehr früh in ihrer Entwicklung entdeckt und entfernt worden sein, während andere eventuell über längere Zeit unentdeckt wachsen konnten, was die Größe des Tumors beeinflussen und eine höhere Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenbefall sowie Metastasierungen bieten könnte. Hinsichtlich Tumorgöße und Metastasenstatus ist zudem die ungleiche Verteilung der Fälle im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit zu berücksichtigen. Nur 28 % der untersuchten Gewebeproben waren als T3 oder T4 klassifiziert und lediglich vier Patienten hatten zum Operationszeitpunkt bereits Fernmetastasen ausgebildet. Zudem lag von diesen Patienten nicht für jede Tumorlokalisation eine Gewebeprobe vor. Hinsichtlich der in der vorliegenden Arbeit beobachteten negativen Korrelation der Intensität der Cortactinfärbung in der Invasionsfront und der Tumorgöße ist es aber auch interessant, dass in den Gewebeproben des Referenzgewebes Cortactin hinsichtlich der Intensität der Färbung stärker exprimiert war als in der Invasionsfront, wobei dabei trotz unterschiedlich großer Fallzahlen statistische Signifikanz bestand ($p=0,006$). Die Anzahl der gefärbten Zellen in der Invasionsfront war wiederum im Vergleich zum Referenzgewebe statistisch signifikant überexprimiert ($p=0,008$). Es könnte also die Vermutung entstehen, dass eine hohe Anzahl an Zellen mit Cortactinexpression für das Tumorgeschehen entscheidender ist als ein hohes Vorkommen von Cortactin allein, auch wenn für die Invasionsfront und das Tumorzentrum kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen und der Tumorgöße festgestellt werden konnte ($p=0,798$ und $p=0,076$). Zudem wäre zu fragen, ob Regulationsmechanismen existieren, welche die Anzahl der Zellen mit Cortactinexpression zu Lasten der Häufigkeit von Cortactin erhöhen, da in dieser Arbeit innerhalb der Invasionsfront ($p=0,380$) sowie zwischen der Invasionsfront und dem Tumorzentrum jeweils ein statistisch nicht signifikanter negativer Zusammenhang zwischen der Färbungsintensität und der Anzahl gefärbter Zellen beobachtet werden konnte ($p>0,05$). Zu beachten ist weiterhin, dass in dieser Arbeit untersucht wurde, ob prinzipiell ein Zusammenhang zwischen der Cortactinexpression und den Parametern des TNM-Schemas besteht, während in den genannten Studien der Zusammenhang einer Cortactinüberexpression mit dem Tumorverhalten überprüft wurde. Letztlich sollte aber auch berücksichtigt werden, dass weitere Faktoren existieren könnten, die das Tumorwachstum eventuell stärker beeinflussen als Cortactin.

Bezüglich der histopathologischen Graduierung beobachteten Hofman et al. in ihrer Studie eine signifikante Verbindung mit einer Cortactinüberexpression (Hofman, Butori et al.

2008). In der vorliegenden Studie konnte kein positiver Zusammenhang der Cortactinexpression mit dem Grading beobachtet werden. Hier stand die Cortactinexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen im Tumorzentrum und im beteiligten Lymphknotengewebe in statistisch signifikantem negativem Zusammenhang mit der histopathologischen Graduierung ($p=0,020$ und $p=0,001$). Gleiches galt für die Cortactinexpression hinsichtlich des Remmele-Scores im beteiligten Lymphknotengewebe ($p=0,001$). Auch innerhalb der Invasionsfront war eine Tendenz zum negativen Zusammenhang zwischen der Anzahl der gefärbten Zellen und dem Grading zu erkennen, ebenso zwischen der Intensität der Cortactinfärbung im Lymphknotengewebe und dem Grading, wenn auch jeweils ohne statistische Signifikanz ($p=0,081$ und $p=0,063$). Die abweichenden Ergebnisse könnten zum einen wiederum dadurch begründet sein, dass in der vorliegenden Arbeit der Zusammenhang zwischen der Cortactinexpression generell und dem histopathologischen Grading untersucht wurde. Hofmann et al. hingegen legten den Fokus auf die Korrelation einer Cortactinüberexpression mit dem Grading. Ein weiterer Grund für die Differenz der Ergebnisse könnte die unterschiedlich große Fallzahl der untersuchten Gewebeproben sein. In die Studie von Hofman et al. wurden Karzinome von 176 Patienten aufgenommen, die noch keine Metastasen ausgebildet hatten. (Hofman, Butori et al. 2008)

In der vorliegenden Arbeit standen im Tumorzentrum 133 Gewebeproben für einen Test auf Korrelation mit dem histopathologischen Grading zur Verfügung, in der Invasionsfront waren es 139 Gewebeproben und im Lymphknotengewebe nur 78 Gewebeproben. Dabei wurden auch Karzinome, die bereits Metastasen ausgebildet hatten, in die Untersuchung eingeschlossen. Obwohl in der vorliegenden Arbeit sowie der von Hofman et al. die IHC zur Detektion der Cortactinexpression unter Berücksichtigung von Färbungsintensität und Anzahl der gefärbten Zellen genutzt wurde, könnte auch dies aufgrund von Unterschieden in der Methodik zu abweichenden Ergebnissen geführt haben (Hofman, Butori et al. 2008).

In der Literatur wurde eine Korrelation einer Cortactinüberexpression mit dem Auftreten von Lokalrezidiven beschrieben (Hofman, Butori et al. 2008). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen der Cortactinexpression und der Rezidivierung beobachtet werden. Die Anzahl der für Cortactin gefärbten Zellen stand in Zusammenhang mit dem Auftreten von Lokalrezidiven, wenn auch statistisch knapp nicht signifikant. Dies galt sowohl für das Tumorzentrum ($p=0,068$) als auch für die Invasionsfront ($p=0,054$) sowie für den Remmele-Score der Cortactinfärbung im Lymphknotengewebe ($p=0,086$).

Für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Remmele-Score ($p=0,044$) und ein statistisch knapp nicht signifikanter Zusammenhang mit der Intensität der Cortactinfärbung im Tumorzentrum ($p=0,058$). Für die weiterhin untersuchte Rezidivart Fernmetastasenrezidiv zeichneten sich keine eindeutigen Korrelationen ab.

Das Auftreten von Lokalrezidiven könnte also mit einer hohen Cortactinexpression zusammenhängen. Jedoch konnte hierfür in der Literatur keine Erklärung gefunden werden. Ob möglicherweise eine erhöhte Cortactinexpression in der noch gesunden Tumorumgebung oder die Promoterfunktion von Cortactin bei der Ausbildung von Aktinnetzwerken oder seine Rolle bei Zellmotilität und Invadopodiaformierung zur Entstehung von Lokalrezidiven beitragen, ist nicht geklärt und müsste Gegenstand künftiger Untersuchungen sein.

Da die Ergebnisse vorangegangener Studien und die der vorliegenden Arbeit hinsichtlich einer Korrelation der Cortactinexpression mit den Parametern des TNM-Schemas und der histopathologischen Graduierung kontrovers erscheinen und die Ergebnisse vorheriger Studien durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht durchweg untermauert werden konnten, ist es fraglich, ob zukünftig die mittels IHC beobachtete Cortactinexpression allein als Kriterium für Therapieentscheidungen herangezogen werden kann, da nach aktueller Lage das TNM-Schema mit pathohistologischem Grading aussagekräftiger erscheint als die ausschließliche immunhistochemische Beurteilung der Proteinexpression. Denkbar wäre auch, dass Faktoren existieren, die das Grading und die Parameter des TNM-Schemas stärker beeinflussen als die Cortactinexpression. Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse zum Zusammenhang der Cortactinexpression mit dem Auftreten von Rezidiven könnte allerdings eine immunhistochemische Untersuchung der Cortactinexpression des Tumorgewebes zur klinischen Therapie- und Nachsorgeplanung als sinnvoll erachtet werden.

2.2 Aussagekraft der EGFR-Expression hinsichtlich der Tumorcharakteristik

Wenngleich in früheren Studien oft von einem Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von EGFR und einem aggressiven Tumorphänotyp berichtet wird, differieren die Aussagen der hier zugrunde liegenden Literatur bezüglich statistisch signifikanter Korrelationen zwischen der EGFR-Expression und den Parametern des TNM-Schemas. Rubin Grandis et al. und Hirsch et al. konnten bei ihren Untersuchungen an Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtrakts sowie NSCLCs keine signifikante Korrelation der mittels IHC dargestellten EGFR-Expression und der Tumorgröße feststellen (Rubin Grandis, Melhem et al. 1998; Hirsch, Varella-Garcia et al. 2003). Ang et al. beobachteten bei ihren immunhistochemischen Untersuchungen an HNSCC ebenfalls keine Korrelation der EGFR-Expression mit dem Tumorstage (Ang, Berkey et al. 2002). Auch Temam et al., welche die EGFR-Genkopiezahlen und die EGFR-Vervielfältigung bzw. -Expression in HNSCC mittels PCR, FISH und IHC untersuchten, konnten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer abweichenden EGFR-Genkopienzahl und der Tumorgröße ermitteln (Temam, Kawaguchi et al. 2007).

In der vorliegenden Arbeit konnte ebenso keine statistisch signifikante positive Korrelation der EGFR-Expression mit der Tumorgröße beobachtet werden. Jedoch wurde für die membranäre EGFR-Färbung in der Invasionsfront hinsichtlich der Intensität der Färbung eine statistisch signifikante negative Korrelation mit der Tumorgröße festgestellt ($p=0,004$). Gleiches galt dort für die Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung ($p=0,044$). Auch für die zytoplasmatische EGFR-Färbung im Tumorzentrum konnte hinsichtlich der Intensität der Färbung eine statistisch signifikante negative Korrelation mit der Tumorgröße beobachtet werden ($p=0,029$) sowie eine beinahe statistisch signifikante negative Korrelation des Remmele-Scores der zytoplasmatischen EGFR-Färbung mit der Tumorgröße ($p=0,051$). Für die Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung galt die statistisch signifikante negative Korrelation auch für das beteiligte Lymphknotengewebe ($p=0,041$).

Hinsichtlich des Kriteriums Lymphknotenbefall bestand in der vorliegenden Arbeit mit der Anzahl gefärbter Zellen der membranären EGFR-Färbung im Tumorzentrum eine statistisch signifikante positive Beziehung ($p=0,047$). Dies untermauert die Beobachtungen von Rubin Grandis et al., die bei ihren Untersuchungen eine Assoziation zwischen den EGFR-Levels und dem Lymphknotenstatus feststellen konnten (Rubin Grandis, Melhem et al. 1998).

Auch Temam et al. beobachteten einen Zusammenhang zwischen einer aberranten EGFR-Genkopiezahl und dem Lymphknotenstatus. Jedoch wurde hier nicht genauer unterschieden zwischen einer geringeren und einer erhöhten Genkopiezahl. (Temam, Kawaguchi et al. 2007)

In Bezug auf die zytoplasmatische EGFR-Färbung konnte in der vorliegenden Arbeit kein eindeutiger Zusammenhang mit dem Lymphknotenbefall ermittelt werden. Diese Beobachtungen stehen in Einklang mit den Ergebnissen von Hirsch et al., die in Gewebeproben von NSCLCs ebenfalls keine Korrelation der mittels IHC festgestellten EGFR-Expression mit dem Lymphknotenstatus feststellen konnten (Hirsch, Varella-Garcia et al. 2003). Auch Ang et al. konnten in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen der EGFR-Expression und dem Lymphknotenstatus feststellen (Ang, Berkey et al. 2002). Jedoch sollte berücksichtigt werden, dass in den genannten Studien nicht differenziert wurde zwischen membranärer und zytoplasmatischer EGFR-Expression.

In Bezug auf das Vorliegen von Metastasen konnten in der vorliegenden Arbeit mit den Parametern der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Färbung im Tumorzentrum, der Invasionsfront und dem Lymphknotengewebe zwar überwiegend Tendenzen zum Zusammenhang festgestellt werden, jedoch ohne statistische Signifikanzen. Lediglich die Verbindung von erhöhten Remmele-Scores der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im beteiligten Lymphknotengewebe mit dem Vorliegen von Metastasen erreichte beinahe statistische Signifikanz ($p=0,059$).

In der Literatur wird eine hohe EGFR-Expression zwar häufig mit dem Auftreten von Metastasen in Verbindung gebracht, allerdings konnte trotz umfangreicher Suche keine Studie gefunden werden, in welcher dieser Zusammenhang exakt untersucht und bestätigt wurde. Hingegen berichteten Ang et al. in ihrer Studie, dass zwischen der mittels IHC festgestellten EGFR-Expression und dem Auftreten von Fernmetastasen keine signifikante Korrelation bestand (Ang, Berkey et al. 2002).

In der Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Korrelationen der EGFR-Expression mit den Parametern des TNM-Schemas fällt auf, dass diese weitgehend, aber nicht vollständig mit den in der Literatur geschilderten Erkenntnissen übereinstimmen. Gründe hierfür könnten die unterschiedlich großen verglichenen Fallzahlen sein sowie die unterschiedliche Zusammensetzung der verglichenen Kollektive. Außerdem könnten die variierende Methodik der immunhistochemischen Färbungen sowie die verschiedenen Bewertungssysteme zur

Auswertung der immunhistochemischen Färbungen die Ergebnisse beeinflussen. Speziell in Bezug auf die EGFR-Färbung fällt auf, dass in der Literatur nicht strikt unterschieden wird zwischen membranärer und zytoplasmatischer EGFR-Färbung. Des Weiteren werden nicht wie hier verschiedene Tumorlokalisationen (Tumorzentrum, Invasionsfront und beteiligtes Lymphknotengewebe) unterschieden.

Speziell im Hinblick auf die in dieser Arbeit festgestellten negativen Korrelationen zwischen der EGFR-Expression und der Tumorgröße sollte allerdings auch beachtet werden, dass in den vorliegenden Gewebeproben die EGFR-Expression in den Tumorealen zum Teil geringer war als im gesunden Referenzgewebe. Bezüglich der Intensität der membranären EGFR-Färbung in der Invasionsfront zeigte die Tendenz zur geringeren Färbungsintensität gegenüber dem Referenzgewebe zwar keine statistische Signifikanz ($p=0,577$). Die geringere Färbungsintensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im Vergleich zur zytoplasmatischen EGFR-Färbung im Referenzgewebe erreichte im Tumorzentrum jedoch beinahe statistische Signifikanz ($p=0,059$), im Lymphknotengewebe bestand statistische Signifikanz ($p=0,017$).

Daher könnte vermutet werden, dass auch eine verglichen mit dem Referenzgewebe verminderte EGFR-Expression Einfluss auf die Tumorgröße hat, auch wenn Temam et al. dies hinsichtlich einer abweichenden Genkopienzahl nicht beobachten konnten. Dies könnte eventuell auch darin begründet sein, dass in dieser Studie nicht wie hier die Proteinexpression, sondern die EGFR-Genkopiezahl in Zusammenhang mit der Tumorgröße gebracht wurde. Ferner wurden auch Tumore, die eine erhöhte oder verminderte EGFR-Genkopienzahl hatten, gemeinsam als eine Gruppe untersucht, was ebenfalls zu einem abweichenden Ergebnis führen könnte. (Temam, Kawaguchi et al. 2007) Denkbar wäre allerdings auch, dass noch weitere Faktoren existieren, welche die Tumorgröße beeinflussen.

In Bezug auf Zusammenhänge der EGFR-Expression mit der histopathologischen Graduierung sind in der Literatur differierende Ergebnisse zu finden.

Hofman et al. beobachteten bei ihren immunhistochemischen Untersuchungen an HNSCC eine positive Korrelation der beiden Parameter (Hofman, Butori et al. 2008).

Dem gegenüber steht die Arbeit von Hirsch et al., in der zwar eine Korrelation zwischen der EGFR-Expression in NSCLCs und dem Grading festgestellt wurde, jedoch war diese negativ. Gut differenzierte Tumore waren also mit höherer EGFR-Expression assoziiert,

während bei schlecht differenzierten Tumoren geringere EGFR-Expressionen zu finden waren. (Hirsch, Varella-Garcia et al. 2003)

Bei der Analyse des Zusammenhangs der EGFR-Genkopienzahl mit der Tumordifferenzierung konnten Temam et al. keinerlei statistisch signifikante Assoziationen beobachten (Temam, Kawaguchi et al. 2007). Auch Rubin Grandis et al. konnten in ihrer Studie keine signifikante Verbindung der EGFR-Levels mit dem Tumorgrad feststellen (Rubin Grandis, Melhem et al. 1998).

In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls weder für die membranäre, noch für die zytoplasmatische EGFR-Expression eine statistisch signifikante Korrelation mit der histopathologischen Graduierung festgestellt werden.

Im Hinblick auf die nicht einheitlich übereinstimmenden Ergebnisse bezüglich eines Zusammenhangs der EGFR-Expression mit der histopathologischen Graduierung erscheint die histopathologische Beurteilung des Differenzierungsgrades des jeweiligen Tumors daher weiterhin als unerlässlich für die weitere klinische Therapieplanung. Dass sowohl positive als auch negative und fehlende Korrelationen der EGFR-Expression mit dem Grading beobachtet wurden, könnte dafür sprechen, dass die Häufigkeit des Vorkommens von EGFR nicht allein Einfluss auf den Differenzierungsgrad der Karzinome ausübt, sondern dass dieser von noch weiteren Faktoren beeinflusst werden kann.

In der Literatur wird von positiven Zusammenhängen der EGFR-Expression mit der Rezidivierung von Tumoren berichtet (Rubin Grandis, Melhem et al. 1998).

In der vorliegenden Arbeit konnte dieser Zusammenhang ebenso festgestellt werden. In der Invasionsfront stand eine hohe Anzahl an Zellen mit membranärer EGFR-Färbung in statistisch signifikantem Zusammenhang mit dem Auftreten von Lokalrezidiven ($p=0,028$). Im beteiligten Lymphknotengewebe wurde zudem hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen und Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung eine jeweils statistisch signifikante Korrelation mit dem Auftreten von Lymphknotenrezidiven festgestellt ($p=0,048$ und $p=0,041$). Auch zwischen der Anzahl gefärbter Zellen der membranären EGFR-Färbung im Lymphknotengewebe und dem Auftreten von Lokalrezidiven bestand eine Tendenz zum Zusammenhang, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,098$). Bei Betrachtung der zytoplasmatischen EGFR-Expression manifestierte sich eine statistische Signifikanz im Zusammenhang der Anzahl gefärbter Zellen in der Invasionsfront mit dem Auftreten von Lokalrezidiven ($p=0,027$). Im befallenen Lymphknotengewebe bestand eine Relation

zwischen der Anzahl der gefärbten Zellen und dem Auftreten von Lymphknotenrezidiven, jedoch knapp ohne statistische Signifikanz ($p=0,057$).

Eine Ausnahme zu den positiven Korrelationen der EGFR-Expression mit dem Auftreten von Rezidiven, die die Beobachtungen von Rubin Grandis et al. (Rubin Grandis, Melhem et al. 1998) bestätigen, war in dieser Arbeit allerdings in Bezug auf das zentrale Tumorgewebe zu beobachten. Hier standen hohe Intensitäten der membranären EGFR-Färbung in statistisch signifikantem Zusammenhang mit dem Nicht-Auftreten von Rezidiven ($p=0,029$) sowie einer Lokalrezidivfreiheit ($p=0,023$).

Eine mögliche Ursache für dieses konträre Ergebnis der vorliegenden Arbeit zu dem von Rubin Grandis et al. könnte wiederum in den unterschiedlich großen Fallzahlen der Untersuchungen liegen. Während 35 Patienten des Kollektivs von Rubin Grandis et al. ein Rezidiv oder Fernmetastasen ausbildeten, waren es in der vorliegenden Arbeit alleine schon 63 Patienten mit Tumorrezidiv, die jedoch nicht vollständig in die Untersuchung mit einfließen konnten, da nicht zu allen Patienten Gewebeproben der jeweiligen Tumorlokalisation verfügbar waren. (Rubin Grandis, Melhem et al. 1998)

Ebenso bieten die schon bei der Diskussion der Ergebnisse zur Korrelation der EGFR-Expression mit dem TNM-Schema genannten Aspekte mögliche Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse (vgl. S. 181 f.). Denkbar wäre zudem noch, dass der EGFR nicht alleine die Rezidivierung von HNSCC beeinflusst.

Mit Blick auf die Ergebnisse der in dieser Arbeit beobachteten Korrelationen der Cortactinexpression mit dem Auftreten von Lokalrezidiven (vgl. Kap. III.5.1.1) könnte vermutet werden, dass das Cortactinvorkommen im Tumorzentrum möglicherweise einen stärkeren Einfluss auf die Rezidivierung von Tumoren ausübt als die Expression von EGFR.

3. Die Überexpression von Cortactin und dem EGFR im Tumorgewebe im Zusammenhang mit der Überlebensdauer der Patienten

In früheren Studien wurde bereits berichtet, dass Cortactin in Tumorgeweben häufig überexprimiert vorliegt (vgl. Kap. I.2.2).

Zhang et al. beobachteten in Gewebeproben von Kolorektalkarzinomen zum einen mittels qRT-PCR ein vermehrtes Vorkommen von CTTN mRNA im Vergleich zum Nicht-Tumorgewebe. Zum anderen stellten sie mittels IHC eine gegenüber dem normalen Gewebe stärkere CTTN-Proteinexpression im Tumorgewebe fest. (Zhang, Liu et al. 2017)

Bei der immunhistochemischen Untersuchung von 39 HNSCC-Geweben beobachteten Rothschild et al. in elf Geweben eine Cortactinüberexpression im Zellzytoplasma, wobei Cortactin vor allem im Bereich der Invasionsfront und in Lymphknotenmetastasen stark vorzufinden war. Dabei konnten sie gleichzeitig eine CTTN-Vervielfältigung mittels FISH feststellen, wenn die Tumore Cortactin überexprimierten. (Rothschild, Shim et al. 2006)

Ni et al. untersuchten Colonkrebsgewebeproben sowie nicht-kanzeröses Nachbargewebe von 60 Patienten mittels qRT-PCR auf die Cortactin mRNA-Expression sowie mittels IHC auf die Cortactinproteinexpression. Dabei stellten sie in 75 % der Fälle eine höhere Cortactin mRNA-Expression im Tumorgewebe fest. 70 % dieser kanzerösen Gewebeproben zeigten dabei auch eine positive immunhistochemische Färbung (definiert als $IRS \geq 3$). Im nicht-kanzerösen Gewebe zeigten sich 30 % positive Färbung. Zusätzlich untersuchten sie noch Colonkrebszelllinien mittels qRT-PCR auf Cortactin mRNA-Expression, wobei sie eine signifikant erhöhte Expression im Vergleich zu normalen humanen Colonepithelzellen fanden. (Ni, Yu et al. 2015)

Rodrigo et al. untersuchten HNSCC-Gewebeproben auf vorhandene CTTN-Genervielfältigung, mRNA-Levels und Cortactinproteinexpression. Im Vergleich mit gesundem Gewebe der Patienten konnten sie in 49 von 86 Gewebeproben eine erhöhte Cortactinexpression mittels IHC feststellen, wobei die Cortactinexpression signifikant mit dem CTTN-Genstatus korrelierte, obwohl nur 32 der 49 Cortactin überexprimierenden Tumore eine CTTN-Vervielfältigung zeigten. (Rodrigo, Garcia-Carracedo et al. 2009)

Bei ihren immunhistochemischen Untersuchungen von 176 humanen HNSCC-Geweben, die noch keine Metastasen ausgebildet hatten, beobachteten Hofman et al. für Cortactin sowohl starke, als auch schwache und fehlende Färbungen (Hofman, Butori et al. 2008). Dabei konnten sie bei 77 Tumoren eine Cortactinüberexpression feststellen, die definiert

war als „[...] intense diffuse cytoplasmic and/or plasma membrane staining in >50% of tumour cells“ (Hofman, Butori et al. 2008).

Diese Beobachtungen konnten durch die vorliegende Arbeit weitgehend bestätigt werden. Für Cortactin bestand im Tumorzentrum hinsichtlich aller drei Färbungsparameter eine höhere Expression als im gesunden Referenzgewebe. Dabei bestand für die Färbungsintensität knapp keine statistische Signifikanz ($p=0,059$), während sowohl für die Anzahl gefärbter Zellen als auch den Remmele-Score absolute statistische Signifikanz bestand ($p=0,000$). Auch im befallenen Lymphknotengewebe war die Cortactinexpression hinsichtlich aller drei Färbungsparameter statistisch signifikant stärker exprimiert als im gesunden Referenzgewebe ($p=0,000$ für Anzahl gefärbter Zellen und Remmele-Score, $p=0,003$ für Färbungsintensität). Lediglich in der Invasionsfront bestand eine statistisch signifikant stärkere Cortactinexpression nur für die Anzahl der gefärbten Zellen ($p=0,008$) sowie eine statistisch nicht signifikant stärkere Expression hinsichtlich des Remmele-Scores ($p=0,680$). In Bezug auf die Färbungsintensität bestand jedoch eine statistisch signifikant schwächere Expression gegenüber dem gesunden Referenzgewebe ($p=0,006$). Dieser Unterschied im Vergleich zu früheren Arbeiten könnte darauf zurückzuführen sein, dass in dieser Arbeit strikt unterschieden wurde zwischen Tumorzentrum und Invasionsfront sowie zwischen Färbungsintensität und Anzahl gefärbter Zellen, während dies in früheren Studien meist nicht differenziert wurde. Zudem ist zu beachten, dass hier konservierte Gewebeproben zur Untersuchung gelangten, während in früheren Studien auch Zelllinien und frische Gewebeproben verwendet wurden, was unter Umständen ebenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen führen könnte, da die Fixierungsmethode der Gewebe wie auch die Dauer, für die die Gewebe fixiert waren, das Färbeverhalten beeinflussen können (Rivera, Garcia-Castano et al. 2009). Ob die Intensität der immunhistochemischen Cortactinfärbung in der Tumordinvasionsfront stets schwächer ausgeprägt ist als im Referenzgewebe, müsste in künftigen Studien verifiziert und auf mögliche Ursachen und Folgen überprüft werden.

EGFR lag in dieser Arbeit in Bezug auf die Anzahl gefärbter Zellen und den Remmele-Score der membranären EGFR-Färbung im Tumorgewebe statistisch signifikant stärker exprimiert vor als im gesunden Referenzgewebe ($p=0,003$ und $p=0,012$). Die stärkere Expression hinsichtlich der Intensität der Färbung war statistisch nicht signifikant ($p=0,405$). Im beteiligten Lymphknotengewebe war die membranäre EGFR-Expression hinsichtlich aller drei Färbungsparameter stärker als im gesunden Referenzgewebe, wenn

auch statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Ebenso wie bei Cortactin stellte die Tumorinvasionsfront eine Ausnahme bei den Expressionsverhältnissen dar. Hier war die membranäre EGFR-Färbung hinsichtlich aller drei Färbungsparameter schwächer ausgeprägt als im gesunden Referenzgewebe, wobei in keinem Fall statistische Signifikanz bestand ($p > 0,05$).

Für die zytoplasmatische EGFR-Färbung konnte in der vorliegenden Arbeit in allen untersuchten Tumorlokalisationen keine klare Tendenz einer Überexpression festgestellt werden. Im Tumorzentrum zeigte sich eine statistisch beinahe signifikant schwächere Expression von zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Färbungsintensität gegenüber dem Referenzgewebe ($p = 0,059$). Bezüglich der Anzahl gefärbter Zellen und Remmele-Score bestand allerdings eine stärkere Expression, wobei nur hinsichtlich der Anzahl an gefärbten Zellen statistische Signifikanz bestand ($p = 0,002$). Für die Färbungsintensität und den Remmele-Score der zytoplasmatischen EGFR-Färbung in der Invasionsfront lagen jeweils gleich viele Fälle für stärkere, schwächere und gleich starke Expression verglichen mit dem Referenzgewebe vor. Bezüglich der Anzahl gefärbter Zellen war zwar im Referenzgewebe eine stärkere Expression als in der Invasionsfront zu erkennen, wobei auch dieses Ergebnis mit Blick auf die sehr geringen Fallzahlen wenig aussagekräftig erscheint ($p = 0,655$). Im betroffenen Lymphknotengewebe bestand nur hinsichtlich der Färbungsintensität eine statistisch signifikant schwächere Expression von zytoplasmatischem EGFR verglichen mit dem gesunden Referenzgewebe ($p = 0,017$). Hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen bestand eine statistisch nicht signifikant stärkere Expression, hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung eine statistisch ebenfalls nicht signifikant schwächere Expression als im Referenzgewebe ($p > 0,05$).

Dass nicht für jede Lokalisation und jeden Färbungsparameter der membranären und zytoplasmatischen EGFR-Färbung eine stärkere Expression gegenüber dem Referenzgewebe festgestellt werden konnte, überrascht zunächst angesichts der in der Literatur anerkannten Erkenntnis, dass der EGFR in Tumorgeweben überexprimiert vorliegt. Grund dafür, dass dies in der vorliegenden Arbeit nicht nachvollzogen werden konnte, könnten zunächst die teilweise sehr geringen Fallzahlen sein, die für die Untersuchung zur Verfügung standen, da nur Patienten berücksichtigt wurden, für die sowohl Tumorgewebe als auch Referenzgewebe zum Vergleich verfügbar waren. Jedoch ist auch hier, wie oben bereits zu Cortactin erwähnt, zu berücksichtigen, dass in der Literatur nicht immer die Expression getrennt nach den verschiedenen Bereichen des Tumorgewebes anhand der IHC mit separater Beurteilung von Färbungsintensität und Anzahl gefärbter

Zellen hinsichtlich des membranären und zytoplasmatischen EGFR betrachtet wird und anschließend mit der Expression im gesunden Referenzgewebe verglichen wird, so wie hier verfahren wurde.

Hirsch et al. untersuchten beispielsweise unter anderem 89 NSCLC-SCC Gewebeproben mittels IHC auf die Expression von EGFR. Dabei stellten sie eine gegenüber dem nicht-SCC-Gewebe signifikant abweichende Expression im SCC-Gewebe fest, denn 82 % zeigten eine mittlere oder starke Expression. Dabei galt jedoch nur eine klare Färbung der Tumorzellmembranen als positiv, während diffuse zytoplasmatische oder granuläre Färbungen als negativ bewertet wurden, was einen Unterschied zur vorliegenden Studie darstellt. (Hirsch, Varella-Garcia et al. 2003)

Bagan et al. untersuchten die EGFR-Kopiezahl mittels RT-PCR in Gewebeproben oraler Leukoplakien von 20 Patienten und verglichen diese mit der EGFR-Kopiezahl in OSCC-Gewebeproben von 19 Patienten. Dabei beobachteten sie eine höhere Kopiezahl in den OSCC-Geweben. (Bagan, Mata-Roig et al. 2012)

Gupta et al. untersuchten Gewebeproben von 120 Stage III oder Stage IV OSCC unter anderem immunhistochemisch auf die Expression von EGFR. Eine geringe Expression war dabei definiert als ≤ 50 %, eine hohe Expression als > 50 %. Dabei fanden sie bei 33 Patienten (27,5 %) eine geringe EGFR-Expression und bei 87 Patienten (72,5 %) eine hohe EGFR-Expression. (Gupta, Khan et al. 2015)

Temam et al. untersuchten unter anderem 16 humane HNSCC-Gewebeproben mittels IHC und konnten bei acht Geweben eine starke EGFR-Expression feststellen. Bei fünf dieser Gewebeproben hatten sie dabei zuvor auch eine erhöhte EGFR-Kopiezahl mittels Q-PCR festgestellt, die drei restlichen Gewebe hatten keine EGFR-Vervielfältigung. (Temam, Kawaguchi et al. 2007)

In mehreren früheren Studien wurde bereits herausgefunden, dass quantitativ unterschiedliche Expressionen von Cortactin oder dem EGFR in HNSCC zu einer verminderten Überlebensdauer der betroffenen Patienten führen (Ang, Berkey et al. 2002; Temam, Kawaguchi et al. 2007; Hofman, Butori et al. 2008; Rodrigo, Garcia-Carracedo et al. 2009).

In der vorliegenden Arbeit wurde daher die Überlebensdauer der Patienten in Abhängigkeit von den gegenüber dem Referenzgewebe überexprimierten Proteinen untersucht, wodurch diese Beobachtungen verifiziert werden konnten. Zusätzlich war es noch von besonderem Interesse, die Auswirkungen einer gleichzeitigen Cortactin- und EGFR-Überexpression auf

die Überlebensdauer der Patienten festzustellen. Beim Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit den in der Literatur präsentierten Beobachtungen muss jedoch berücksichtigt werden, dass in dieser Arbeit eine Überexpression der Proteine definiert wurde als eine stärkere Expression als die durchschnittliche Expression im gesunden Referenzgewebe, während in früheren Studien oft unterschiedliche Definitionen einer Überexpression zugrunde liegen (Hofman, Butori et al. 2008; Kimura, Iwaya et al. 2010). Dies erschwert direkte Vergleiche und könnte für Differenzen in den Ergebnissen mit ursächlich sein.

Für Patienten, die in der vorliegenden Arbeit im Tumorzentrum eine Überexpression von Cortactin hinsichtlich aller drei untersuchten Parameter, Intensität der Färbung, Anzahl der gefärbten Zellen und Remmele-Score, aufwiesen, konnte eine deutlich verringerte Überlebensdauer gegenüber den Patienten festgestellt werden, die diese Überexpression von Cortactin im Tumorzentrum nicht zeigten. Die Unterschiede im Überleben waren jedoch, wenn teilweise auch nur knapp, statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Im betroffenen Lymphknotengewebe war das Überleben der Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung statistisch signifikant geringer als das Überleben der Patienten ohne Überexpression ($p = 0,025$). Gleiches galt auch für eine Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores, wobei die Unterschiede im Überleben auch hier statistische Signifikanz erreichten ($p = 0,030$). Eine Überexpression von Cortactin in der Invasionsfront hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen und des Remmele-Scores drückte sich ebenso in einer verringerten medianen Überlebensdauer der betroffenen Patienten aus im Vergleich zu der medianen Überlebensdauer der übrigen Patienten, wobei hier keine statistischen Signifikanzen bestanden ($p > 0,05$). Lediglich eine im Vergleich zum gesunden Referenzgewebe erhöhte Intensität der Cortactinfärbung in der Invasionsfront stand mit einer statistisch nicht signifikant verlängerten medianen Überlebensdauer der Patienten in Verbindung ($p = 0,447$). Da jedoch in der Invasionsfront, wie zuvor bereits geschildert, die Intensität der Cortactinfärbung verglichen mit dem Referenzgewebe geringer ausfiel, wurde zusätzlich die Auswirkung einer im Vergleich zum Referenzgewebe verringerten Intensität der Cortactinfärbung auf die Überlebensdauer der Patienten untersucht. Daraus resultierte eine statistisch nicht signifikant reduzierte mediane Überlebensdauer der betroffenen Patienten verglichen mit der medianen Überlebensdauer der übrigen Patienten ($p > 0,05$).

Unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen negativen Korrelation zwischen der Intensität der Cortactinfärbung in der Invasionsfront und der Tumorgröße, könnte in

Verbindung mit dem hier beobachteten reduzierten Überleben der Patienten mit verringerter Intensität der Cortactinfärbung vermutet werden, dass speziell in der Invasionsfront auch ein geringes Cortactinvorkommen mit einem aggressiven Tumor in Verbindung steht. Als mögliche Gründe hierfür könnten wiederum die bereits oben genannten Überlegungen gesehen werden (vgl. S. 176 f.). Dass sich eine Cortactinüberexpression jedoch überwiegend in verringertem Überleben der betroffenen Patienten äußert, wäre möglicherweise mit den zellulären Aufgaben dieses Proteins zu erklären. Ein denkbarer Ansatzpunkt wäre beispielsweise die Funktion von Cortactin als Initiator der Aktinpolymerisation. Würde aufgrund eines verstärkten Vorkommens von Cortactin die Ausbildung von Aktinnetzwerken gesteigert, könnte dies ein schnelles und auch aggressives Tumorwachstum fördern. Das Zellwachstum sowie die Ausbildung von Lamellipodia und Invadopodia könnten möglicherweise durch vermehrte Aktinpolymerisation beschleunigt werden, wodurch die Zellmotilität, Gewebeeinfiltration und Metastasierung begünstigt wären. In der Folge könnte dies die klinische Kontrolle des kanzerösen Geschehens zunehmend erschweren, was zu einem schnelleren Tod der betroffenen Patienten führen könnte.

Bezüglich der EGFR-Expression konnten in der vorliegenden Arbeit im Tumorzentrum teils nur knappe Unterschiede im Überleben der Patienten mit und ohne Überexpression ermittelt werden. Dennoch waren für Patienten, die eine Überexpression von membranärem oder zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Parameter Intensität, Anzahl gefärbter Zellen oder Remmele-Score der Färbung aufwiesen, eine etwas längere mediane Überlebensdauer festzustellen verglichen mit den Patienten ohne Überexpression. Die Unterschiede im Überleben waren allerdings statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Kaplan-Meier-Kurven der Patienten, die in der Invasionsfront eine Überexpression von membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung zeigten, unterschieden sich nur gering von den Überlebenskurven der Patienten ohne die genannte Überexpression. Trotzdem war für die Patientengruppe mit Überexpression eine statistisch nicht signifikant längere mediane Überlebensdauer feststellbar verglichen mit der Patientengruppe ohne Überexpression ($p = 0,546$). Bei der weiteren Untersuchung des Zusammenhangs einer EGFR-Überexpression in der Invasionsfront mit dem Überleben der betroffenen Patienten war eine statistisch signifikant verringerte mediane Überlebensdauer für Patienten festzustellen, die eine Überexpression von membranärem EGFR bezüglich der Anzahl der gefärbten Zellen aufwiesen ($p = 0,029$). Auch in Bezug auf den Remmele-Score war bei

einer Überexpression die mediane Überlebensdauer verringert verglichen mit der medianen Überlebensdauer der Patienten ohne Überexpression, wenn auch statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Während sich bei einer zytoplasmatischen EGFR-Überexpression in der Invasionsfront hinsichtlich der Intensität der Färbung und des Remmele-Scores gegenüber einer normalen Expression nur geringe Unterschiede bei den Überlebenskurven der Patienten zeigten, imponierten bei einer zytoplasmatischen EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen deutliche Auswirkungen. Die betroffenen Patienten hatten eine statistisch signifikant verringerte mediane Überlebensdauer verglichen mit den übrigen Patienten ($p = 0,032$).

Bei Betrachtung der membranären EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe verliefen die Kaplan-Meier-Kurven für die Gruppen mit und ohne Überexpression hinsichtlich des Kriteriums Intensität der Färbung ähnlich. Lag eine Überexpression von membranärem EGFR jedoch hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen vor, so hatten die betroffenen Patienten eine statistisch signifikant deutlich geringere mediane Überlebensdauer als die Patienten ohne diese Überexpression ($p = 0,044$). Auch in Bezug auf den Remmele-Score war für die Patienten mit Überexpression eine weit geringere mediane Überlebensdauer festzustellen als für die Patienten ohne Überexpression. Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant ($p = 0,094$).

Während sich das Überleben der Patienten mit und ohne zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung im beteiligten Lymphknotengewebe kaum unterschied, war die mediane Überlebensdauer der Patienten mit Überexpression von zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen oder des Remmele-Scores gegenüber der medianen Überlebensdauer der Patienten ohne diese Überexpression statistisch signifikant verringert ($p = 0,036$ und $p = 0,010$).

Da im Lymphknotengewebe die Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Vergleich zum Referenzgewebe statistisch signifikant vermindert war ($p = 0,017$), war es von Interesse, die Auswirkung einer verringerten Färbungsintensität auf das Überleben der betroffenen Patienten zu untersuchen. Jedoch zeigten nur drei Patienten eine im Vergleich zum Referenzgewebe verringerte Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im beteiligten Lymphknotengewebe, sodass hier hinsichtlich des Überlebens kein statistisch aussagekräftiges Ergebnis ermittelt werden konnte ($p = 0,856$), wenngleich die Mittelwerte der Überlebensdauer eine stark verringerte Überlebensdauer für die Patienten mit geringerer Färbungsintensität zeigten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bezüglich des Einflusses einer EGFR-Überexpression auf die Überlebensdauer der Patienten stehen somit weitgehend in Einklang mit den in der Literatur zu findenden Beobachtungen. Grund für die fehlenden statistischen Signifikanzen könnte hier wiederum neben der gewählten Definition der Überexpression die teilweise nicht ausgewogene Verteilung der Fallzahlen der jeweils miteinander verglichenen Gruppen sein. Auffällig ist jedoch, dass sich eine Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR in der Invasionsfront und dem beteiligten Lymphknotengewebe und dabei speziell hinsichtlich der Anzahl der für EGFR gefärbten Zellen eher in einer verringerten Überlebensdauer der Patienten niederschlagen scheint als hinsichtlich der Intensität der EGFR-Färbung oder einer Überexpression im Tumorzentrum. Dass eine Überexpression im beteiligten Lymphknotengewebe in engem Zusammenhang mit einer verringerten Überlebensdauer der betroffenen Patienten steht, könnte einmal durch das aggressive Wachstumsverhalten des Tumors erklärt werden. Die klinische Kontrolle des kanzerösen Geschehens mit vollständiger chirurgischer Resektion der Tumorherde sowie die langfristige Kontrolle mit Erhalt der Tumorfreiheit könnten sich dadurch wesentlich schwieriger gestalten verglichen mit dem Beherrschen von Tumoren, die noch nicht metastasiert haben. Zum anderen wäre zu prüfen, ob einer möglicherweise unterschiedlichen Qualität der Immunsysteme von Patienten, die zum Operationszeitpunkt bereits Lymphknotenmetastasen ausgebildet hatten, im Vergleich zu der von Patienten ohne Lymphknotenmetastasen, eine prädiktorische Bedeutung zukommt. Der Einfluss auf die Überlebensdauer der Patienten durch eine EGFR-Überexpression in der Invasionsfront könnte hingegen aus der zellulären Funktion von EGFR selbst resultieren. Exprimieren überdurchschnittlich viele Zellen EGFR, könnte dies die Fähigkeit zur Ligandenbindung steigern. Würden außerordentlich viele Wachstumsfaktoren an ihren Rezeptor binden, könnte dies zu erhöhter Signalübertragung in die Zellen führen. Als resultierende Folgen wären beispielsweise eine erhöhte Zellproliferation oder die Verhinderung der Apoptose denkbar. Dadurch könnte das Tumorstadium aufrechterhalten werden. Andererseits könnten ebenso die Angiogenese und die Zellmotilität begünstigt werden, was speziell in der Invasionsfront bedeutungsvoll erscheint. Fraglich wäre etwa, ob zum Zeitpunkt der Tumorresektion bereits einzelne Zellen migriert sein könnten. Dies könnte unter Einbeziehung der in dieser Arbeit festgestellten Korrelation der EGFR-Expression mit der Rezidivierung im Hinblick auf die postoperative Betreuung der Patienten Bedeutung erfahren. Eventuell wäre zu überlegen, für Patienten, welche eine Überexpression von EGFR in der Invasionsfront aufweisen, ein engermaschigeres Nachsorgeintervall mit

Ganzkörperscreenings zu organisieren mit dadurch eventuell verbesserten Überlebenschancen der Patienten in der Folge.

Bei allen denkbaren Vorgängen scheint es jedoch von größerer Bedeutung zu sein, wenn viele Zellen EGFR exprimieren, als wenn wenige Zellen viel EGFR exprimieren. Dass viele Zellen auch in ihrem Zytoplasma eine EGFR-Färbung zeigen, könnte in der Struktur des EGFR begründet sein. Es könnte allerdings auch dafür sprechen, dass in den jeweiligen Zellen, wie von Timpson et al. beobachtet, vermehrt EGFR produziert oder wieder recycled werden (Timpson, Lynch et al. 2005). Würden diese Rezeptoren wieder in die Zellmembran eingebaut werden, könnte dies über die zuvor beschriebenen Prozesse ein aggressives Tumorwachstum unterstützen. Unter Berücksichtigung der Lokalisationen Invasionsfront und beteiligtes Lymphknotengewebe könnte dies infolge schwieriger medizinischer Beherrschbarkeit und Schwächung des Allgemeinzustands der Patienten zu einer verringerten Überlebensdauer beitragen.

Der Tatsache, dass in der Literatur wie auch in dieser Arbeit meist von einer verringerten Überlebensdauer bei vorhandener EGFR-Überexpression berichtet wird, scheinen die in dieser Arbeit vereinzelt beobachteten Fälle von statistisch nicht signifikant verlängerter medianer Überlebensdauer der Patienten mit EGFR-Überexpression entgegen zu stehen. Dazu konnten Temam et al. in ihrer Studie an 134 HNSCC eine verringerte Überlebensdauer der Patienten feststellen, sowohl wenn diese eine erhöhte als auch wenn sie eine verminderte EGFR-Genervielfältigung aufwiesen (Temam, Kawaguchi et al. 2007). Gleiches konnte, wenn auch statistisch nicht signifikant, ebenso in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich einer verminderten Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung im befallenen Lymphknotengewebe beobachtet werden. Dies erweckt den Anschein, dass nicht nur ein vermehrtes Vorkommen von EGFR einen Einfluss auf das Überleben der Patienten ausüben könnte, sondern auch ein vermindertes Vorkommen von EGFR.

Bei der Untersuchung der Auswirkung einer gleichzeitigen Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR auf die Überlebensdauer der Patienten konnten in dieser Arbeit im Tumorzentrum keine statistisch signifikanten Ergebnisse ermittelt werden. Patienten, die das genannte Überexpressionsmuster hier hinsichtlich der Intensität der Färbung zeigten, besaßen eine längere Überlebensdauer ($p=0,898$). Patienten, die diese Überexpression bezüglich der Anzahl gefärbter Zellen oder des Remmele-Scores aufwiesen, hatten verringerte mediane Überlebensdauer als Patienten ohne dieses Überexpressionsmuster ($p>0,05$). Bei Betrachtung des Überlebens der Patienten mit gleichzeitiger Überexpression

von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR im Vergleich mit dem Überleben der Patienten ohne dieses Überexpressionsmuster konnte hinsichtlich aller drei Färbungsparameter im Tumorzentrum für die Patienten mit Überexpression eine verringerte Überlebensdauer festgestellt werden ($p > 0,05$). Zeigten die Patienten im zentralen Tumorgewebe bezüglich Intensität der Färbung, Anzahl der gefärbten Zellen und Remmele-Score eine gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR, so war für sie eine statistisch nicht signifikant längere Überlebensdauer erkennbar verglichen mit der Überlebensdauer der Patienten ohne dieses Überexpressionsmuster ($p > 0,05$).

In der Invasionsfront drückte sich eine gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität und des Remmele-Scores der Färbung in einer statistisch nicht signifikant längeren medianen Überlebensdauer der betroffenen Patienten aus verglichen mit dem medianen Überleben der Patienten ohne diese Überexpression ($p > 0,05$). Lediglich eine Überexpression bezüglich der Anzahl gefärbter Zellen war mit einer statistisch signifikant verringerten medianen Überlebensdauer der betroffenen Patienten verbunden verglichen mit der Überlebensdauer der Patienten ohne dieses Überexpressionsmuster ($p = 0,012$). Patienten, die eine im Vergleich zum Referenzgewebe geringere Intensität der Cortactinfärbung bei gleichzeitiger Überexpression hinsichtlich der Intensität der membranären EGFR-Färbung zeigten, hatten eine statistisch nicht signifikant, aber deutlich geringere Überlebensdauer als die übrigen Patienten ($p > 0,05$). Bestand in der Invasionsfront eine gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR, so war für die Patienten mit dem genannten Überexpressionsmuster hinsichtlich der Intensität der Färbung eine statistisch nicht signifikant längere Überlebensdauer gegenüber den Patienten ohne das genannte Überexpressionsmuster erkennbar ($p = 0,281$). Hingegen war die Überlebensdauer der Patienten verringert, wenn die Färbungsintensität für Cortactin geringer war als im Referenzgewebe und gleichzeitig die Intensität der zytoplasmatischen EGFR-Färbung überexprimiert war ($p > 0,05$). Hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen war die mediane Überlebensdauer der betroffenen Patienten verglichen mit der medianen Überlebensdauer der Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR statistisch signifikant reduziert ($p = 0,021$). Verringert war die mediane Überlebensdauer auch, wenn die Überexpression den Remmele-Score betraf, jedoch ergab sich hier keine statistische Signifikanz ($p = 0,102$).

Statistisch nicht signifikant längeres Überleben wurde in der vorliegenden Arbeit auch für eine gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Färbungsintensität und des Remmele-Scores in der Invasionsfront festgestellt ($p > 0,05$). Allerdings war die mediane Überlebensdauer der Patienten mit der genannten Überexpression in Bezug auf die Anzahl der gefärbten Zellen statistisch signifikant verringert verglichen mit der medianen Überlebensdauer der Patienten ohne diese Überexpression ($p = 0,047$).

Im beteiligten Lymphknotengewebe konnte ein Vergleich hinsichtlich der medianen Überlebensdauer der Patienten mit und ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung nicht durchgeführt werden. Die Mittelwerte der beiden Patientengruppen ließen jedoch eine statistisch nicht signifikant längere Überlebensdauer für die Patienten mit dem genannten Überexpressionsmuster erkennen ($p = 0,485$). Hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen zeigten beide Patientengruppen eine in etwa gleich lange mediane Überlebensdauer ($p = 0,414$). Besaß die Patientengruppe die Überexpression nach genanntem Muster hinsichtlich des Remmele-Scores, war ihre mediane Überlebensdauer verglichen mit der der Patientengruppe ohne Überexpression statistisch signifikant verringert ($p = 0,009$). Betraf die Überexpression Cortactin und die zytoplasmatischen EGFR, so hatten die betroffenen Patienten bezüglich aller drei Färbungsparameter Intensität, Anzahl der gefärbten Zellen und Remmele-Score eine verringerte mediane Überlebensdauer verglichen mit den übrigen Patienten, wobei nur hinsichtlich des Remmele-Scores statistische Signifikanz bestand ($p = 0,021$). Da kein Patient im Lymphknotengewebe hinsichtlich der Intensität der Färbung eine Überexpression von Cortactin bei gleichzeitig verminderter Expression von zytoplasmatischem EGFR aufwies, konnte die Auswirkung dieses Expressionsmusters auf die Überlebensdauer der Patienten nicht untersucht werden. Während Patienten, die im betroffenen Lymphknotengewebe eine gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung zeigten, eine annähernd gleich lange mediane Überlebensdauer wie die übrigen Patienten besaßen ($p = 0,695$), war die mediane Überlebensdauer der Patienten, die diese Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen und des Remmele-Scores zeigten, im Vergleich zu der medianen Überlebensdauer der Patienten, die diese Überexpression nicht zeigten, statistisch jeweils signifikant reduziert ($p = 0,044$ und $p = 0,014$). Eine Überexpression der Intensität der membranären EGFR-Färbung bei

gleichzeitiger verminderter zytoplasmatischer Färbungsintensität wies kein Patient des untersuchten Kollektivs auf.

Diese auf den ersten Blick überraschenden Ergebnisse könnten zunächst auf die teilweise geringen Fallzahlen der Patientengruppen mit den genannten Überexpressionsmustern zurückzuführen sein. Beim Vergleich der Überlebensdauer der Patienten, die die verschiedenen Überexpressionsmuster im Tumorzentrum aufwiesen, mit den restlichen Patienten scheint es aber auch, als hätte Cortactin einen stärkeren verkürzenden Einfluss auf die Überlebensdauer der Patienten als EGFR. Denn das Überleben der betroffenen Patienten war verringert, obwohl eine Überexpression von zytoplasmatischem oder membranärem EGFR, wie oben bereits beschrieben, mit einer verlängerten Überlebensdauer der Patienten in Zusammenhang stand. Für eine gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR war dies hinsichtlich aller drei Färbungsparameter zu beobachten. Bei einer gleichzeitigen Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR galt dies nur für die Anzahl gefärbter Zellen und den Remmele-Score. Insgesamt war das bei gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem oder zytoplasmatischem EGFR verringerte Überleben im Vergleich zu der Überlebensdauer bei alleiniger Überexpression von Cortactin jedoch meist etwas länger.

Auch Hofmann et al. verglichen in ihrer Studie das Überleben der Patienten mit Cortactinüberexpression ohne gleichzeitige EGFR-Überexpression mit der Überlebensdauer der Patienten mit gleichzeitiger Cortactin- und EGFR-Überexpression. Dabei stellten sie eine ähnliche Überlebensrate beider Gruppen fest. (Hofman, Butori et al. 2008)

Dies erweckt den Anschein, dass Cortactin einen stärkeren Einfluss auf das Überleben der Patienten hat als der EGFR. Lediglich hinsichtlich der Färbungsintensität scheint in der vorliegenden Arbeit das vermehrte Vorkommen von membranären EGFR das Überleben der Patienten stärker zu beeinflussen als das vermehrte Vorkommen von Cortactin. Denn eine gleichzeitige Überexpression der Färbungsintensität von Cortactin und membranärem EGFR war, wie bei alleiniger Überexpression der Intensität der membranären EGFR-Färbung auch, mit verlängertem Überleben der Patienten verbunden und nicht mit verringertem Überleben wie bei der alleinigen Überexpression der Intensität der Cortactinfärbung (vgl. Kap. III.7). Eine gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR äußerte sich wie schon bei alleiniger Überexpression von membranärem oder zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich aller drei Färbungsparameter in einer verlängerten Überlebensdauer der Patienten.

Ein Erklärungsansatz dafür, dass Cortactin einen stärkeren Einfluss auf die Tumorprogression und damit das Überleben der Patienten ausüben könnte als EGFR, könnten die zellulären Funktionen von Cortactin sein, etwa durch seine Beteiligung bei der Zellmotilität und der zellulären Invasion oder durch seine regulierende Funktion der Invadopodiaaktivität. Dies alles sind Funktionen, die dazu beitragen könnten, das Aggressivitätspotenzial der Tumorgewebe zu steigern. Es könnte jedoch auch vermutet werden, dass EGFR in der Invasionsfront und im beteiligten Lymphknotengewebe stärkeren Einfluss auf das Überleben der Patienten ausüben als im Tumorzentrum, da hier das Überleben der Patienten sowohl mit gemeinsamer Überexpression von Cortactin und membranärem oder zytoplasmatischem EGFR als auch bei gemeinsamer Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR meist verringert war verglichen mit dem Überleben der Patienten, die diese gemeinsamen Überexpressionen nicht zeigten. Lediglich hinsichtlich der Färbungsintensität und des Remmele-Scores wirkte sich eine gemeinsame membranäre und zytoplasmatische EGFR-Überexpression in der Invasionsfront als eine längere Überlebensdauer aus, ebenso eine gemeinsame Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Färbungsintensität im Lymphknotengewebe. In Bezug auf die gemeinsame Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR scheint das membranäre Vorkommen des EGFR gewichtiger zu sein, da sich eine alleinige membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung in der Invasionsfront in einer längeren Überlebensdauer niederschlägt, während diese Überexpression hinsichtlich der zytoplasmatischen EGFR in einer reduzierten Überlebensdauer resultiert. Interessant ist auch, dass eine Überexpression von Cortactin und membranärem oder zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Färbungsintensität verlängernden Einfluss auf das Überleben der Patienten hat, während eine im Vergleich zum Referenzgewebe geringere Cortactinexpression bei gleichzeitiger Überexpression von membranärem oder zytoplasmatischem EGFR eine reduzierte Überlebensdauer zur Folge hat. Auch dass eine Überexpression der membranären und zytoplasmatischen EGFR im Tumorzentrum, der Invasionsfront und dem Lymphknotengewebe vor allem hinsichtlich der Färbungsintensität oftmals mit einer verlängerten Überlebensdauer der Patienten verbunden ist, scheint überraschend und müsste in weiteren Studien verifiziert und auf Kausalität untersucht werden.

Dass das Überleben verringert ist, wenn die Überexpressionen im beteiligten Lymphknotengewebe zu finden sind, könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Krankheit an sich schon weiter vorangeschritten ist, da bereits eine Metastasierung

stattgefunden hat. Dies könnte die vollständige chirurgische Resektion der Tumorherde sowie die langfristige klinische Kontrolle erschweren. Dass das Überleben der Patienten mit einer Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen in der Invasionsfront verringert ist, während diese gemeinsame Überexpression im Tumorzentrum zu längerem Überleben führt, könnte dadurch erklärbar sein, dass die Funktionen des EGFR als förderndes Element zum Zellwachstum, zur Angiogenese und zum Verhindern der Apoptose speziell in der Invasionsfront für das Tumorstadium und damit für den Krankheitsfortschritt bedeutsam sind. Bei allen Lokalisationen scheint es dabei wiederum gewichtiger zu sein, wenn eine Überexpression hinsichtlich der Anzahl der gefärbten Zellen besteht anstatt hinsichtlich der Intensität der Färbung.

Zeigten die Patienten im Tumorzentrum eine gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR, so war in der vorliegenden Arbeit für diese Patientengruppe eine deutlich verringerte mediane Überlebensdauer gegenüber den Patienten ohne das genannte Überexpressionsmuster zu erkennen. Besonders deutlich ließ sich dies wiederum in den Kaplan-Meier-Kurven erkennen, die den Vergleich hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen darstellen, wenngleich der Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte ($p=0,301$), was auf die unterschiedlich großen Fallzahlen in den beiden Gruppen zurückzuführen sein könnte. Patienten, die eine Überexpression nach genanntem Muster in der Invasionsfront zeigten, hatten bezüglich der Anzahl gefärbter Zellen eine statistisch signifikant verringerte ($p=0,021$) und hinsichtlich des Remmele-Scores eine statistisch knapp nicht signifikant verringerte mediane Überlebensdauer ($p=0,088$) verglichen mit den übrigen Patienten. Lediglich in Bezug auf die Färbungsintensität bestand für die überexprimierende Patientengruppe eine statistisch nicht signifikant ($p=0,731$) längere Überlebensdauer, wobei hier die stark unterschiedlich großen Fallzahlen (sechs Patienten mit genannter Überexpression gegenüber 130 Patienten ohne Überexpression) zu berücksichtigen sind.

Patienten, die im beteiligten Lymphknotengewebe eine gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl der gefärbten Zellen aufwiesen, besaßen zwar eine ähnlich lange mediane Überlebensdauer wie die Patienten ohne die genannte Überexpression, jedoch war die mediane Überlebensdauer der Patienten mit der Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung verringert ($p=0,995$), was sich besonders eindrucksvoll in Bezug auf den Remmele-Score

widerspiegelte. Patienten, die hinsichtlich dieses Kriteriums die genannte Überexpression zeigten, besaßen eine statistisch signifikant verringerte mediane Überlebensdauer im Vergleich zu den übrigen Patienten ($p=0,024$).

Das in der vorliegenden Arbeit ermittelte mediane Überleben der Patienten mit einer gleichzeitigen Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR war zudem fast durchgehend geringer als das mediane Überleben der Patienten mit alleiniger Überexpression von membranärem oder zytoplasmatischem EGFR. Werden sowohl Cortactin als auch EGFR überexprimiert, so scheint dieser Effekt einen bestimmenden Einfluss auf das Tumorgeschehen zu haben mit einer verringerten Überlebensdauer als Folge. Dies würde in Einklang stehen mit der Theorie, dass eine erhöhte Expression von Cortactin die Niederregulierung des EGFR stört (Timpson, Lynch et al. 2005; Timpson, Wilson et al. 2007; Zhang, Liu et al. 2017). Könnte es also infolge eines durch Cortactin verhinderten lysosomalen oder ubiquitinvermittelten Abbaus von EGFR zu erhöhter Präsentation der Rezeptoren in der Zellmembran kommen, könnte dies das Tumorwachstum auf zweifache Weise vorantreiben. Zum einen möglicherweise durch EGFR-vermittelte Beschleunigung der Zellwachstumsabläufe aufgrund erhöhter Zellsignale, zum anderen etwa durch das von Cortactin induzierte Aktinremodelling. Eventuell könnte hierdurch das Aggressivitätspotenzial der Karzinome gesteigert werden. Durch die oben beschriebenen Funktionen von Cortactin und dem EGFR wäre es zudem denkbar, dass es infolge einer verstärkten Expression der Proteine zu erhöhter Zellmigration, Lamellipodia- und Invadopodiaformierung kommen könnte, wodurch Gewebsinfiltrationen und Metastasierungen begünstigt wären. Die Summe dieser Faktoren könnte dazu beitragen, die Überlebensdauer der Patienten zu vermindern.

In der Gesamtheit bleibt allerdings festzuhalten, dass eine alleinige Überexpression von Cortactin weitgehend mit dem geringsten Überleben der Patienten verbunden war und nur hinsichtlich einzelner Parameter durch eine Überexpression des EGFR weiter verringert werden konnte. Warum ein erhöhtes Vorkommen des EGFR teils mit verlängertem Überleben in Verbindung steht, bleibt fraglich und könnte Gegenstand neuer Studien werden.

4. Ausblick

In der Gesamtsicht der in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse eingebunden in den Kontext aktueller Literatur wird deutlich, dass zukünftig weitere Studien nötig sind, welche die Regulierung von Cortactin und dem EGFR sowie deren gegenseitige Beeinflussung genauer untersuchen. Dabei wäre es erstrebenswert, über Gewebeproben von großen, möglichst homogenen Patientenkollektiven als Forschungsgrundlage zu verfügen, um aussagekräftige Ergebnisse hinsichtlich verschiedener Einflussfaktoren und deren Auswirkungen zu erhalten. Bei Nutzung der IHC als Untersuchungsmethode wäre dabei im Hinblick auf eine bessere Vergleichbarkeit der Studien untereinander die Verwendung eines einheitlichen Bewertungsscores wünschenswert sowie eine standardisierte Definition einer Proteinüberexpression. Diese Forderungen stehen in Einklang mit Erkenntnissen des Reviews von Oliveira und Ribeiro-Silva (Oliveira and Ribeiro-Silva 2011).

Bezüglich der klinischen Therapieentscheidung scheint die pathohistologische Beurteilung und Klassifizierung der Tumorgewebe weiterhin unerlässlich. Jedoch könnte die Einbeziehung der immunhistochemischen Auswertung der Gewebe eine zusätzliche Hilfe bei der Entscheidungsfindung sein. Mit Blick auf die festgestellten Zusammenhänge der Proteinexpressionen mit beispielsweise der Rezidivierung oder dem Überleben der Patienten könnte dies wertvolle Hinweise für die Wahl der Therapie oder des Nachsorgeintervalls liefern.

Das in dieser Arbeit gewonnene Ergebnis, dass eine gemeinsame Überexpression von Cortactin und dem EGFR mit einem geringeren Überleben der betroffenen Patienten verbunden ist als bei einfacher Überexpression des EGFR und teilweise auch von Cortactin, wäre an größeren Kollektiven zu verifizieren. Angesichts der bereits existierenden EGFR-Antikörpertherapie, die nicht bei jedem Patienten gleichermaßen zum gewünschten Erfolg führt (Johansson, Ansell et al. 2012; Markovic and Chung 2012; Bauman and Ferris 2014), könnte die Frage nach Cortactin als mögliche Ursache für ein Nicht-Ansprechen auf eine EGFR-Antikörpertherapie Gegenstand zukünftiger Forschung sein, zumal ein solcher Einfluss von Cortactin bei Gefitinibanwendung bereits beschrieben ist (Timpson, Wilson et al. 2007). Möglicherweise könnten dann Patienten mit bestehender gemeinsamer Überexpression von Cortactin und dem EGFR, bei welchen eine alleinige EGFR-Antikörpertherapie wenig erfolgversprechend ist, künftig von einer Doppel-Antikörpertherapie profitieren, wie es auch Wei et al. in Bezug auf Magenkarzinome vermuten (Wei, Zhao et al. 2014). Sollten sich diese Zusammenhänge bestätigen, könnte

Cortactin zukünftig nicht nur als prognostischer Biomarker dienen, sondern auch als Biomarker mit therapeutischem Wert (Bissinger, Kolk et al. 2017).

V. Zusammenfassung

HNSCC charakterisieren sich durch ein aggressives Wachstumsverhalten mit lokaler Invasion und Metastasierung in Halslymphknoten (Slaughter, Southwick et al. 1953; Oliveira and Ribeiro-Silva 2011). Trotz steter Bemühungen und bereits angewandter Antikörpertherapie konnte die Überlebensrate der betroffenen Patienten in den vergangenen Jahren nicht verbessert werden, weshalb Wissenschaftler nun eine Chance auf Verbesserung in der Identifikation von neuen Biomarkern sehen (Yu, Weinberger et al. 2005).

Bei der Pathogenese der Krankheit scheint Cortactin und dem EGFR eine wichtige Rolle zuzukommen, beispielsweise durch Förderung des Zellwachstums oder der Zellmigration (Buday and Downward 2007; Oliveira and Ribeiro-Silva 2011).

In der vorliegenden Arbeit wurden daher in 222 Gewebeproben von humanen HNSCC die Expressionen von Cortactin und dem EGFR mittels IHC dargestellt und auf einen Zusammenhang mit klinischen Parametern untersucht. Neben statistisch signifikanten Korrelationen zwischen der Cortactin- und EGFR-Expression im Tumorzentrum und der Invasionsfront zeigten sich Zusammenhänge der Cortactin- und EGFR-Expression v. a. mit dem Auftreten von Lokal- und Lymphknotenrezidiven, wenn auch teilweise statistisch knapp nicht signifikant. Bezüglich der Korrelation der beiden Proteinexpressionen mit der TNM-Klassifizierung und der histopathologischen Graduierung fielen die Ergebnisse nicht einheitlich aus. In der Analyse der Überlebensdauer zeigte sich überwiegend ein verringertes Überleben, wenn eine Cortactinüberexpression vorlag. Auch eine EGFR-Überexpression äußerte sich weitgehend als verringerte Überlebensdauer. Bei bestehender gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und dem EGFR zeigte sich teilweise ein statistisch signifikant reduziertes Überleben gegenüber keiner Überexpression.

Sollten sich die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse in weiteren künftigen Studien verifizieren lassen, so könnten die Expressionen von Cortactin und EGFR bei HNSCC künftig eine weitere Hilfe zur Festlegung der individuellen postoperativen Therapiestrategie bieten. Ebenso wäre denkbar, dass Cortactin künftig auch als therapeutischer Biomarker eingesetzt werden könnte, vielleicht sogar in Form einer Doppel-Antikörpertherapie gegen Cortactin und EGFR, wovon Patienten mit erhöhter gleichzeitiger Expression von Cortactin und EGFR profitieren könnten (Bissinger, Kolk et al. 2017).

VI. Verwendete Materialien und Hilfsmittel

Antikörper

Antikörper gegen Cortactin

Hersteller

BD Bioscience, Heidelberg, Deutschland

Antikörper gegen EGFR

Dako, Hamburg, Deutschland

Chemikalien

Alkohollösung 100 %, 96 %, 70 %

Hersteller

Abfüllanlage der Pathologie, Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland

Antibody Diluent

Zytomed Systems, Berlin, Deutschland

Citric acid monohydrate

Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland

DAB Substrate Kit High Contrast

Zytomed Systems GmbH, Berlin, Deutschland

Destilliertes Wasser

Hausinterne Demineralisierungsanlage, Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland

H₂O₂ Hydrogen Peroxide 30 %, Perhydrol®

Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland

Hämalaunlösung sauer nach Mayer für die Mikroskopie

Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland

HCl EMSURE® Hydrochloric acid fuming

Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland

LSAB Biotinyl Secondary Antibody polyvalent ZytoChem Plus HRP-Kit, Broad Spectrum, Streptavidin-HRP-Conjugate

Zytomed Systems, Berlin, Deutschland

NaCl

Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland

NaOH Titripur® Sodium hydroxide solution	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Pertex Eindeckmedium	Medite GmbH, Burgdorf, Deutschland
Trizma Base	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
Tris(hydroxymethyl)aminomethane (Syn.)	
Xylol	Abfüllanlage der Pathologie, Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland
Geräte und Hilfsmittel	Hersteller
Adobe Photoshop Software	Adobe Inc., San Jose, USA
Deckgläser	R. Langenbrinck, Labor- und Medizintechnik, Emmendingen, Deutschland
Eppendorf Tubes®	Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Wesseling-Berzdorf, Deutschland
Feuchtkammer	TissueGnostics GmbH, Wien, Österreich
Magnetrührer RTC basic	IKA®-Werke GmbH + Co. KG, Staufen im Breisgau, Deutschland
Microsoft Office Excel 2003	Microsoft Corp., Redmond/Washington, USA
Mikroskop Axioskop	Carl Zeiss Microscopy GmbH, Deutschland
MS1 Minishaker	IKA®-Werke GmbH + Co. KG, Staufen im Breisgau, Deutschland
NDP.scan 2.5 Software, NDP.view 2 Software	Hamamatsu Photonics Deutschland GmbH, Herrsching am Ammersee, Deutschland
pH-Elektrode BlueLine 18 pH	SI Analytics, Mainz, Deutschland
pH-Meter Typ CG 842	SCHOTT Instruments GmbH, Mainz, Deutschland

Pipette Eppendorf Research	Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Wesseling-Berzdorf, Deutschland
Pipettenspitzen Eppendorf T.I.P.S.	Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Wesseling-Berzdorf, Deutschland
Pumpspender eppendorf Varispenser® plus	Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Wesseling-Berzdorf, Deutschland
Scanner NDP Nano Zoomer Digital Pathology RS	Hamamatsu Photonics Deutschland GmbH, Herrsching am Ammersee, Deutschland
Schnellkochtopf	Ähnlich zu Perfect, WMF Group GmbH, Geislingen/Steige, Deutschland
IBM SPSS Statistics Subscription	IBM Corporation, Armonk, New York, United States
SuperFrost® Plus Objektträger	R. Langenbrinck, Labor- und Medizin- technik, Emmendingen, Deutschland
Trockenschrank	Memmert GmbH + Co. KG, Schwabach, Deutschland
Waage Sartorius PB 310 S	Sartorius AG, Göttingen, Deutschland
Pufferlösungen	
Citratpuffer	2,1 g Citric Acid + 1 L Aqua dest. + NaOH; pH 6,0
Tris	100 ml Trispuffer-Stocklösung + 1000 ml Aqua dest.
Trispuffer-Stocklösung	60,5 g Trizma Base + 700 ml Aqua dest. + 2 N HCl; pH 7,6

VII. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung von Cortactin modifiziert nach Behrendt (Behrendt 2005).....	17
Abbildung 2 Schematische Darstellung des EGFR modifiziert nach Brand et al. (Brand, Iida et al. 2011).....	24
Abbildung 3 Schematische Darstellung des PI3K-Signalwegs modifiziert nach Brand et al. (Brand, Iida et al. 2011)	27
Abbildung 4 Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs modifiziert nach Brand et al. (Brand, Iida et al. 2011).....	28
Abbildung 5 Schematische Darstellung des STAT-Signalwegs modifiziert nach Brand et al. (Brand, Iida et al. 2011).....	29
Abbildung 6 Schematische Darstellung des PLC- γ 1-Signalwegs modifiziert nach Brand et al. (Brand, Iida et al. 2011).....	30
Abbildung 7 Beispiele für gefärbte Gewebeproben mit verschiedenen Remmele-Scores; (A) membranäre EGFR-Färbung Remmele-Score 9; (B) zytoplasmatische EGFR-Färbung Remmele-Score 9; (C) Cortactin-Färbung Remmele-Score 8; (D) membranäre EGFR-Färbung Remmele-Score 4; (E) zytoplasmatische EGFR-Färbung Remmele-Score 2; (F) Cortactin-Färbung Remmele-Score 3 (Bissinger, Kolk et al. 2017)	43
Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=92) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=42) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	103
Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=44) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=90) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	104
Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich des Remmele-Scores (blau, N=39) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich des Remmele-Scores (rot, N=95) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests).....	105
Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=112) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=28) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	106
Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit normaler und starker Cortactinexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=116) und Patienten mit geringer Cortactinexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=24) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	107
Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=59) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=81) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	108

Abbildung 14 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich des Remmele-Scores (blau, N=57) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich des Remmele-Scores (rot, N=83) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests).....	109
Abbildung 15 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=50) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=28) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	110
Abbildung 16 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=34) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=44) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	111
Abbildung 17 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne Cortactinüberexpression hinsichtlich des Remmele-Scores (blau, N=27) und Patienten mit Cortactinüberexpression hinsichtlich des Remmele-Scores (rot, N=51) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	112
Abbildung 18 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=90) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=42) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	113
Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=93) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=39) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	114
Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=21) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=111) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests).....	115
Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=57) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=33) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	116
Abbildung 22 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=57) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=33) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	117
Abbildung 23 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=9) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=81) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests).....	118
Abbildung 24 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=67) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=24) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests).....	119
Abbildung 25 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=61) und Patienten mit	

membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=30) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	120
Abbildung 26 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne membranäre EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=19) und Patienten mit membranärer EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=72) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	121
Abbildung 27 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=91) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=41) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	122
Abbildung 28 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=91) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=41) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	123
Abbildung 29 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=64) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=68) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	124
Abbildung 30 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=44) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=46) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	125
Abbildung 31 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=57) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=33) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	126
Abbildung 32 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=27) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=63) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	127
Abbildung 33 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=59) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=32) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)....	128
Abbildung 34 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit normaler und starker zytoplasmatischer EGFR-Expression hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=88) und Patienten mit geringer zytoplasmatischer EGFR-Expression hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=3) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	129
Abbildung 35 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=60) und Patienten mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=31) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)....	130
Abbildung 36 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne zytoplasmatische EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=45) und Patienten	

mit zytoplasmatischer EGFR-Überexpression hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=46) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	131
Abbildung 37 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=126) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=12) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	132
Abbildung 38 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=103) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=25) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	133
Abbildung 39 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=53) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=59) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	134
Abbildung 40 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=128) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=7) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	135
Abbildung 41 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige geringe Expression von Cortactin und Überexpression von membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=133) und Patienten mit dem genannten Expressionsmuster hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=2) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	136
Abbildung 42 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=87) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=24) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	137
Abbildung 43 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=59) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=40) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	138
Abbildung 44 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=81) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=7) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	139
Abbildung 45 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=74) und mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich	

der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=13) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	140
Abbildung 46 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=42) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und membranärem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=42) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	141
Abbildung 47 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=126) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=10) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	142
Abbildung 48 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=102) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=27) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	143
Abbildung 49 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=83) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=36) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	144
Abbildung 50 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=124) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=9) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	145
Abbildung 51 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige geringe Expression von Cortactin und Überexpression von zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=129) und Patienten mit diesem Expressionsmuster hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=4) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank- Tests)	146
Abbildung 52 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=88) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=23) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	147
Abbildung 53 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=71) und mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=32) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	148
Abbildung 54 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=76) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=8) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	149

Abbildung 55 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=73) und mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=14) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	150
Abbildung 56 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=58) und mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=27) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	151
Abbildung 57 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=102) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=30) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	152
Abbildung 58 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=94) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=38) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	153
Abbildung 59 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=67) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=65) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	154
Abbildung 60 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=65) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=25) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	155
Abbildung 61 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=58) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=32) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	156
Abbildung 62 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=29) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=61) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	157
Abbildung 63 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=76) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=15) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	158
Abbildung 64 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen	

(blau, N=61) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=30) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests).....	159
Abbildung 65 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=46) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=45) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	160
Abbildung 66 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=130) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=9) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	161
Abbildung 67 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=104) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=25) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	162
Abbildung 68 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=85) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=34) im Tumorzentrum (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	163
Abbildung 69 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=130) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=6) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	164
Abbildung 70 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne geringe Expression von Cortactin bei gleichzeitiger Überexpression von membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=135) und für den Patienten mit diesem Expressionsmuster hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=1) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	165
Abbildung 71 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=88) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=23) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	166
Abbildung 72 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=72) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=31) in der Invasionsfront (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)	167
Abbildung 73 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (blau, N=84) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin,	

membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Intensität der Färbung (rot, N=4) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests)..... 168

Abbildung 74 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (blau, N=74) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich der Anzahl gefärbter Zellen (rot, N=13) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests).... 169

Abbildung 75 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten ohne gleichzeitige Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (blau, N=59) und Patienten mit gleichzeitiger Überexpression von Cortactin, membranärem und zytoplasmatischem EGFR hinsichtlich des Remmele-Scores der Färbung (rot, N=27) im beteiligten Lymphknotengewebe (p=Signifikanzwert des Log-Rank-Tests) 170

Tabelle 1 Übersicht über das untersuchte Patientenkollektiv mit erhobenen klinischen und histomorphologischen Parametern	39
Tabelle 2 Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner modifiziert nach Srinath et al. (Srinath, Iyengar et al. 2016).....	42
Tabelle 3 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ) und in der Invasionsfront (IF), N=119	46
Tabelle 4 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ) und im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=39	47
Tabelle 5 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression in der Invasionsfront (IF) und im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=44	48
Tabelle 6 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) und in der Invasionsfront (IF), N=87.....	49
Tabelle 7 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) und im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=39	50
Tabelle 8 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF) und im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=27	51
Tabelle 9 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) und in der Invasionsfront (IF), N=87.....	53
Tabelle 10 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) und im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=39	53
Tabelle 11 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF) und im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=27.....	54
Tabelle 12 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ), N=105	56
Tabelle 13 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF), N=72	58
Tabelle 14 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=77.....	59
Tabelle 15 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF), N=72	61
Tabelle 16 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=43	62
Tabelle 17 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ), N=92	63

Tabelle 18 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=46	64
Tabelle 19 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ), N=30	65
Tabelle 20 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern der membranären (EGFRm) und zytoplasmatischen (EGFRz) EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF), N=23	66
Tabelle 21 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression (EGFRm) im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression (EGFRz) im Tumorzentrum (TZ), N=132	67
Tabelle 22 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression (EGFRm) in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression (EGFRz) in der Invasionsfront (IF), N=90.....	68
Tabelle 23 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression (EGFRm) im beteiligten Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression (EGFRz) im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=91.....	69
Tabelle 24 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression (EGFRm) im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression (EGFRz) in der Invasionsfront (IF), N=87.....	70
Tabelle 25 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression (EGFRm) in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression (EGFRz) im Tumorzentrum (TZ), N=87	71
Tabelle 26 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=39	71
Tabelle 27 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression (EGFRm) im beteiligten Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression (EGFRz) im Tumorzentrum (TZ), N=39.....	72
Tabelle 28 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression (EGFRm) in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression (EGFRz) im beteiligten Lymphknotengewebe (LK), N=27	73
Tabelle 29 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression (EGFRm) im beteiligten Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression (EGFRz) in der Invasionsfront (IF), N=27.....	74
Tabelle 30 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang).....	75
Tabelle 31 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang).....	76
Tabelle 32 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang).....	77
Tabelle 33 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang)	78

Tabelle 34 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang).....	79
Tabelle 35 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang) 80	
Tabelle 36 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang)	81
Tabelle 37 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang).....	82
Tabelle 38 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Lymphknotengewebe (LK) mit den Parametern des TNM-Schemas (mR=mittlerer Rang) 83	
Tabelle 39 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ) mit dem Grading, N=133	83
Tabelle 40 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression in der Invasionsfront (IF) mit dem Grading, N=139	84
Tabelle 41 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Lymphknotengewebe (LK) mit dem Grading, N=78	84
Tabelle 42 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) mit dem Grading, N=131	84
Tabelle 43 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF) mit dem Grading, N=89	85
Tabelle 44 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Lymphknotengewebe (LK) mit dem Grading, N=91	85
Tabelle 45 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ) mit dem Grading, N=131	86
Tabelle 46 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF) mit dem Grading, N=89	86
Tabelle 47 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Lymphknotengewebe (LK) mit dem Grading, N=91	86
Tabelle 48 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ) mit dem Auftreten von Rezidiven	87
Tabelle 49 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression in der Invasionsfront (IF) mit dem Auftreten von Rezidiven	88
Tabelle 50 Korrelationen der Parameter der Cortactinexpression im Lymphknotengewebe (LK) mit dem Auftreten von Rezidiven	89
Tabelle 51 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Tumorzentrum (EGFRm TZ) mit dem Auftreten von Rezidiven	90
Tabelle 52 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression in der Invasionsfront (EGFRm IF) mit dem Auftreten von Rezidiven.....	91
Tabelle 53 Korrelationen der Parameter der membranären EGFR-Expression im Lymphknotengewebe (EGFRm LK) mit dem Auftreten von Rezidiven	92
Tabelle 54 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Tumorzentrum (EGFRz TZ) mit dem Auftreten von Rezidiven.....	93

Tabelle 55 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront (EGFRz IF) mit dem Auftreten von Rezidiven.....	94
Tabelle 56 Korrelationen der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Lymphknotengewebe (EGFRz LK) mit dem Auftreten von Rezidiven.....	95
Tabelle 57 Vergleich der Parameter der Cortactinexpression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der Cortactinexpression im Tumorzentrum (TZ). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.	96
Tabelle 58 Vergleich der Parameter der Cortactinexpression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der Cortactinexpression in der Invasionsfront (IF). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.	96
Tabelle 59 Vergleich der Parameter der Cortactinexpression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der Cortactinexpression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.	97
Tabelle 60 Vergleich der Parameter der membranären EGFR-Expression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der membranären EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.....	98
Tabelle 61 Vergleich der Parameter der membranären EGFR-Expression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der membranären EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.	98
Tabelle 62 Vergleich der Parameter der membranären EGFR-Expression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der membranären EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.	99
Tabelle 63 Vergleich der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Tumorzentrum (TZ). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.....	99
Tabelle 64 Vergleich der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression in der Invasionsfront (IF). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.....	100
Tabelle 65 Vergleich der Parameter der zytoplasmatischen EGFR-Expression im Referenzgewebe (Referenz) mit den Parametern der zytoplasmatischen EGFR-Expression im beteiligten Lymphknotengewebe (LK). Intensität=Intensität der Färbung, Anzahl=Anzahl der gefärbten Zellen, N=beobachtete Häufigkeit, p=Signifikanzwert.	101
Tabelle 66 Gerundete mittlere Werte der Parameter der Cortactin- und EGFR-Expression im Referenzgewebe	101

VIII. Literaturverzeichnis

- Ang, K.K., Berkey, B.A., Tu, X., Zhang, H.Z., Katz, R., Hammond, E.H., Fu, K.K., Milas, L.
Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma.
Cancer Res 62 (2002) 7350-7356
- Bagan, J.V., Mata-Roig, M., Cortio-Gimeno, J., Murillo-Cortes, J., Hens-Aumente, E., Poveda-Roda, R., Bagan, L.
Epidermal growth factor receptor copy number in potentially malignant oral disorders and oral squamous cell carcinoma: a short communication and preliminary study.
J Oral Pathol Med 41(2012) 662-666
- Bauman, J.E., Ferris, R.L.
Integrating novel therapeutic monoclonal antibodies into the management of head and neck cancer.
Cancer 120 (2014) 624-632
- Behrendt, A.
"Untersuchungen zur Interaktion zwischen dem Zelladhäsionsmolekül L1 und dem Zytoskelettprotein Cortactin"
Universität Hamburg, 2005
- Bissinger, O., Kolk, A., Drecoll, E., Straub, M., Lutz, C., Wolff, K.D., Götz, C.
EGFR and Cortactin: Markers for potential double target therapy in oral squamous cell carcinoma.
Exp Ther Med 14 (2017) 4620-4626
- Brand, T.M., Iida, M., Li, C., Wheeler, D.L.
The nuclear epidermal growth factor receptor signaling network and its role in cancer.
Discov Med 12 (2011) 419-432
- Bryce, N.S., Clark, E.S., Leysath, J.L., Currie, J.D., Webb, D.J., Weaver, A.M.
Cortactin promotes cell motility by enhancing lamellipodial persistence.
Curr Biol 15 (2005) 1276-1285
- Buday, L., Downward, J.
Roles of cortactin in tumor pathogenesis.
Biochim Biophys Acta 1775 (2007) 263-273
- Bustin, S.A.
Absolute quantification of mRNA using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays.
J Mol Endocrinol 25 (2000) 169-193
- Chang, S.S., Califano J.
Current status of biomarkers in head and neck cancer.
J Surg Oncol 97 (2008) 640-643
- Christy, A.W., Bojan, A.
Targeted therapy: A novel approach in head and neck cancer.
Indian J Dent Res 24 (2013) 261-266

- Chung, C.H., Parker, J.S., Karaca, G., Wu, J., Funkhouser, W.K., Moore, D., Butterfoss, D., Xiang, D., Zanation, A., Yin, X., Shockley, W.W., Weissler, M.C., Dressler, L.G., Shores, C.G., Yarbrough, W.G., Perou, C.M.
Molecular classification of head and neck squamous cell carcinomas using patterns of gene expression.
Cancer cell 5 (2004) 489-500
- Clark, E.S., Brown, B., Whigham, A.S., Kochaishvili, A., Yarbrough, W.G., Weaver, A.M.
Aggressiveness of HNSCC tumors depends on expression levels of cortactin, a gene in the 11q13 amplicon.
Oncogene 28 (2009) 431-444
- Dai, W., Li, Y., Zhou, Q., Xu, Z., Sun, C., Tan, X., Lu, L.
Cetuximab inhibits oral squamous cell carcinoma invasion and metastasis via degradation of epidermal growth factor receptor.
J Oral Pathol Med 43 (2014) 250-257
- Daly, R.J.
Cortactin signalling and dynamic actin networks.
Biochem J 382 (2004) 13-25.
- Dassonville, O., Formento, J.L., Francoual, M., Ramaioli, A., Santini, J., Schneider, M., Demard, F., Milano, G.
Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer.
J Clin Oncol 11 (1993) 1873-1878
- Fantozzi, I., Grall, D., Cagnol, S., Stanchi, F., Sudaka, A., Brunstein, M.C., Bozec, A., Fischel, J.L., Milano, G., van Obberghen-Schilling, E.
Overexpression of cortactin in head and neck squamous cell carcinomas can be uncoupled from augmented EGF receptor expression.
Acta Oncol 47 (2008) 1502-1512
- Frampton, J.E.
Cetuximab: a review of its use in squamous cell carcinoma of the head and neck.
Drugs 70 (2010) 1987-2010
- Freier, K., Hofele, C., Knoepfle, K., Gross, M., Devens, F., Dyckhoff, G., Plinkert, P., Lichter, P., Herold-Mende, C.
Cytogenetic characterization of head and neck squamous cell carcinoma cell lines as model systems for the functional analyses of tumor-associated genes.
J Oral Pathol Med 39 (2010) 382-389
- Ganly, I., Kaye, S.B.
Recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck: overview of current therapy and future prospects.
Ann Oncol 11 (2000) 11-16
- Gibcus, J.H., Mastik, M.F., Menkema, L., de Bock, G.H., Kluin, P.M., Schuurin, E., van der Wal, J.E..
Cortactin expression predicts poor survival in laryngeal carcinoma.
Br J Cancer 98 (2008) 950-955
- Götz, C., Drecoll, E., Straub, M., Bissinger, O., Wolff, K.D., Kolk, A.
Impact of HPV infection on oral squamous cell carcinoma.
Oncotarget 7 (2016) 76704-76712
- Gupta, S., Khan, H., Kushwaha, V.S., Husain, N., Negi, M.P.S., Ghatak, A., Bhatt, M.L.B.
Impact of EGFR and p53 expressions on survival and quality of life in locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with chemoradiation.
Cancer Biol Ther 16 (2015) 1269-1280

- Hirsch, F.R., Varella-Garcia, M., Bunn P.A. Jr., Di Maria, M.V., Veve, R., Bremnes, R.M., Barón, A.E., Zeng, C., Franklin, W.A.
Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis.
J Clin Oncol 21 (2003) 3798-3807
- Hofman, P., Butori, C., Havet, K., Hofman, V., Selva, E., Guevara, N., Santini, J., van Obberghen-Schilling, E.
Prognostic significance of cortactin levels in head and neck squamous cell carcinoma: comparison with epidermal growth factor receptor status.
Br J Cancer 98 (2008) 956-964
- Ihrler, S., Mollenhauer, M., Weiler, C.
Tumorentitäten und pathohistologische Grundlagen.
In: "Manual Kopf-Hals-Malignome, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge", Mast, G. (Hrsg.), Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2014, 5. Auflage, 1-8
- Jedlinski, A., Ansell, A., Johansson, A.C., Roberg, K.
EGFR status and EGFR ligand expression influence the treatment response of head and neck cancer cell lines.
J Oral Pathol Med 42 (2013) 26-36
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., Thun, M. J.
Cancer statistics, 2007.
CA Cancer J Clin 57 (2007) 43-66
- Jin, X., Liu, D., Zhao, X., Zhou, Y., Jiang, L., Li, J., Zeng, X., Chen, Q.
Analysis of clinicopathological characteristics associated with the outcome of oral squamous cell carcinoma and the establishment of tissue microarrays.
Oncol Lett 12 (2016) 3175-3182
- Johansson, A.C., Ansell, A., Jerhammar, F., Lindh, M.B., Grénman, R., Munck-Wikland, E., Östman, A., Roberg, K.
Cancer-associated fibroblasts induce matrix metalloproteinase-mediated cetuximab resistance in head and neck squamous cell carcinoma cells.
Mol Cancer Res 10 (2012) 1158-1168
- Kalyankrishna, S., Grandis, J.R.
Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer.
J Clin Oncol 24 (2006) 2666-2672
- Keren, S., Shoude, Z., Lu, Z., Beibei, Y.
Role of EGFR as a prognostic factor for survival in head and neck cancer: a meta-analysis.
Tumour Biol 35 (2014) 2285-2295
- Kimura, F., Iwaya, K., Kawaguchi, T., Kaise, H., Yamada, K., Mukai, K., Matsubara, O., Ikeda, N., Kohno, N.
Epidermal growth factor-dependent enhancement of invasiveness of squamous cell carcinoma of the breast.
Cancer Sci 101 (2010) 1133-1140
- Kirkbride, K.C., Sung, B.H., Sinha, S., Weaver, A.M.
Cortactin: a multifunctional regulator of cellular invasiveness.
Cell Adh Migr 5 (2011) 187-198
- Kolk, A., Jubitz, N., Mengele, K., Mantwill, K., Bissinger, O., Schmitt, M., Kremer, M., Holm, P.S.
Expression of Y-box-binding protein YB-1 allows stratification into long- and short-term survivors of head and neck cancer patients.
Br J Cancer 105 (2011) 1864-1873

- Kondo, N., Tsukuda, M., Taguchi, T., Nakazaki, K., Sakakibara, A., Takahashi, H., Toth, G., Nishimura, G.
Gene status of head and neck squamous cell carcinoma cell lines and cetuximab-mediated biological activities.
Cancer Sci 102 (2011) 1717-1723
- Kono, S.A., Haigentz, M. Jr., Yom, S.S., Saba, N.
EGFR Monoclonal Antibodies in the Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A View beyond Cetuximab.
Chemother Res Pract 2012 (2012) 901320
- Lai, F.P.L., Szczodrak, M., Oelkers, J.M., Ladwein, M., Acconcia, F., Benesch, S., Auinger, S., Faix, J., Small, J.V., Polo, S., Stradal, T.E.B., Rottner, K.
Cortactin promotes migration and platelet-derived growth factor-induced actin reorganization by signaling to Rho-GTPases.
Mol Biol Cell 20 (2009) 3209-3223
- Li, Y., Tondravi, M., Liu, J., Smith, E., Haudenschild, C.C., Kaczmarek, M., Zhan, X.
Cortactin potentiates bone metastasis of breast cancer cells.
Cancer Res 61 (2001) 6906-6911
- Lin, J., Liu, J., Wang, Y., Zhu, J., Zhou, K., Smith, N., Zhan, X.
Differential regulation of cortactin and N-WASP-mediated actin polymerization by missing in metastasis (MIM) protein.
Oncogene 24 (2005) 2059-2066
- Löffler, G.
Nucleotide und Nucleinsäuren.
In: "Biochemie und Pathobiochemie", Löffler, G., Petrides, P.E. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2003, 7. Auflage, 142-168
- Löffler, G., Wiederanders, B.
Bioenergetik und Enzymologie.
In: "Biochemie und Pathobiochemie", Löffler, G., Petrides, P.E. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2003, 7. Auflage, 104-139
- Lu, Z., Jiang, G., Blume-Jensen, P., Hunter, T.
Epidermal growth factor-induced tumor cell invasion and metastasis initiated by dephosphorylation and downregulation of focal adhesion kinase.
Mol Cell Biol 21 (2001) 4016-4031
- Luo, M.L., Shen, X.M., Zhang, Y., Wei, F., Xu, X., Cai, Y., Zhang, X., Sun, Y.T., Zhan, Q.M., Wu, M., Wang, M.R.
Amplification and overexpression of CTTN (EMS1) contribute to the metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by promoting cell migration and anoikis resistance.
Cancer Res 66 (2006) 11690-11699
- Mahmood, T., Yang, P.C.
Western blot: technique, theory, and trouble shooting.
N Am J Med Sci 4 (2012) 429-434
- Markovic, A., Chung, C.H.
Current role of EGF receptor monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors in the management of head and neck squamous cell carcinoma.
Expert Rev Anticancer Ther 12 (2012) 1149-1159
- Marmor, M.D., Yarden, Y.
Role of protein ubiquitylation in regulating endocytosis of receptor tyrosine kinases.
Oncogene 23 (2004) 2057-2070

- McNiven, M.A., Kim, L., Krueger, E.W., Orth, J.D., Cao, H., Wong, T.W.
Regulated interactions between dynamin and the actin-binding protein cortactin modulate cell shape.
J Cell Biol 151 (2000) 187-198
- Meers, C., Keskin, H., Storici, F.
DNA repair by RNA: Templated, or not templated, that is the question.
DNA repair (Amst) 44 (2016) 17-21
- Ni, Q.F., Yu, J.W., Qian, F., Sun, N.Z., Xiao, J.J., Zhu, J.W.
Cortactin promotes colon cancer progression by regulating ERK pathway.
Int J Oncol 47 (2015) 1034-1042
- Odell, I.D., Cook, D.
Immunofluorescence techniques.
J Invest Dermatol 133 (2013) e4
- Oliveira, L.R., Ribeiro-Silva, A.
Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in oral squamous cell carcinoma.
Int J Oral Maxillofac Surg 40 (2011) 298-307
- Patel, A.N., Mehnert, J.M., Kim, S.
Treatment of recurrent metastatic head and neck cancer: focus on cetuximab.
Clin Med Insights Ear Nose Throat 5 (2012) 1-16
- Petrides, P.E.
Gendiagnostik und Genterapie.
In: "Biochemie und Pathobiochemie", Löffler, G., Petrides, P.E. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2003, 7. Auflage, 331-371
- Piccirillo, J.F., Feinstein, A.R.
Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer.
Cancer 77 (1996) 834-842
- Prince, A., Aguirre-Ghizo, J., Genden, E., Posner, M., Sikora, A.
Head and neck squamous cell carcinoma: new translational therapies.
Mt Sinai J Med 77 (2010) 684-699
- Reuter, C.W.M., Morgan, M.A., Eckardt, A.
Targeting EGF-receptor-signalling in squamous cell carcinomas of the head and neck.
Br J Cancer 96 (2007) 408-416
- Rivera, F., Garcia-Castano, A., Vega, N., Vega-Villegas, M.E., Gutierrez-Sanz, L.
Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial.
Expert Rev Anticancer Ther 9 (2009) 1421-1428
- Rodrigo, J.P., Garcia-Carracedo, D., Garcia, L.A., Menendez, S.T., Allonca, E., Gonzalez, M.V., Fresno, M.F., Suarez, C., Garcia-Pedrero, J.M.
Distinctive clinicopathological associations of amplification of the cortactin gene at 11q13 in head and neck squamous cell carcinomas.
J Pathol 217 (2009) 516-523
- Rothschild, B.L., Shim, A.H., Ammer, A.G., Kelley, L.C., Irby, K.B., Head, J.A., Chen, L., Varella-Garcia, M., Sacks, P.G., Frederick, B., Raben, D., Weed, S.A.
Cortactin overexpression regulates actin-related protein 2/3 complex activity, motility, and invasion in carcinomas with chromosome 11q13 amplification.
Cancer Res 66 (2006) 8017-8025

- Rubin Grandis, J., Melhem, M.F., Gooding, W.E., Day, R., Holst, V.A., Wagener, M.M., Drenning, S.D., Tweardy, D.J.
Levels of TGF- α and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival.
J Natl Cancer Inst 90 (1998) 824-832
- Santini, J., Formento, J.L., Francoual, M., Milano, G., Schneider, M., Dassonville, O., Demard, F.
Characterization, quantification, and potential clinical value of the epidermal growth factor receptor in head and neck squamous cell carcinomas.
Head Neck 13 (1991) 132-139
- Sarkis, S.A., Abdullah, B.H., Abdul Majeed, B.A., Talabani, N.G.
Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in oral squamous cell carcinoma in relation to proliferation, apoptosis, angiogenesis and lymphangiogenesis.
Head Neck Oncol 2 (2010) 13
- Shaib, W., Kono, S., Saba, N.
Antiepidermal growth factor receptor therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck.
J Oncol 2012 (2012) 521215
- Sharafinski, M.E., Ferris, R.L., Ferrone, S., Grandis, J.R.
Epidermal growth factor receptor targeted therapy of squamous cell carcinoma of the head and neck.
Head Neck 32 (2010) 1412-1421
- Singh, B.
Molecular pathogenesis of head and neck cancers.
J Surg Oncol 97 (2008) 634-639
- Slaughter, D.P., Southwick, H.W., Smejkal, W.
Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin.
Cancer 6 (1953) 963-968
- Sousa, L.P., Lax, I., Shen, H., Ferguson, S.M., De Camilli, P., Schlessinger, J.
Suppression of EGFR endocytosis by dynamin depletion reveals that EGFR signaling occurs primarily at the plasma membrane.
Proc Natl Acad Sci U S A 109 (2012) 4419-4424
- Specenier, P., Vermorken, J.B.
Cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck.
Expert Rev Anticancer Ther 11 (2011) 511-524
- Specenier, P., Vermorken, J.B.
Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment.
Biologics 7 (2013) 77-90
- Srinath, S., Iyengar, A.R., Mysorekar, V.
Sonic hedgehog in oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study.
J Oral Maxillofac Pathol 20 (2016) 377-383
- Tehrani, S., Faccio, R., Chandrasekar, I., Ross, F.P., Cooper, J.A.
Cortactin has an essential and specific role in osteoclast actin assembly.
Mol Biol Cell 17 (2006) 2882-2895
- Tejani, M.A., Cohen, R.B., Mehra, R.
The contribution of cetuximab in the treatment of recurrent and/or metastatic head and neck cancer.
Biologics 4 (2010) 173-185

- Temam, S., Kawaguchi, H., El-Naggar, A.K., Jelinek, J., Tang, H., Liu, D.D., Lang, W., Issa, J.P., Lee, J.J., Mao, L.
Epidermal growth factor receptor copy number alterations correlate with poor clinical outcome in patients with head and neck squamous cancer.
J Clin Oncol 25 (2007) 2164-2170
- Timpson, P., Lynch, D.K., Schramek, D., Walker, F., Daly, R.J.
Cortactin overexpression inhibits ligand-induced down-regulation of the epidermal growth factor receptor.
Cancer Res 65 (2005) 3273-3280
- Timpson, P., Wilson, A.S., Lehrbach, G.M., Sutherland, R.L., Musgrove, E.A., Daly, R.J.
Aberrant expression of cortactin in head and neck squamous cell carcinoma cells is associated with enhanced cell proliferation and resistance to the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib.
Cancer Res 67 (2007) 9304-9314
- Uribe, P., Gonzalez, S.
Epidermal growth factor receptor (EGFR) and squamous cell carcinoma of the skin: molecular bases for EGFR-targeted therapy.
Pathol Res Pract 207 (2011) 337-342
- van Rossum, A.G.S.H., Gibcus, J., van der Wal, J., Schuurin, E.
Cortactin overexpression results in sustained epidermal growth factor receptor signaling by preventing ligand-induced receptor degradation in human carcinoma cells.
Breast Cancer Res 7 (2005) 235-237
- van Rossum, A.G.S.H., Moolenaar, W.H., Schuurin, E.
Cortactin affects cell migration by regulating intercellular adhesion and cell spreading.
Exp Cell Res 312 (2006) 1658-1670
- van Rossum, A.G.S.H., van Bragt, M.P.A., Schuurin-Scholtes, E., van der Ploeg, J.C.M., van Krieken, J.H.J.M., Kluin, P.M., Schuurin, E.
Transgenic mice with mammary gland targeted expression of human cortactin do not develop (pre-malignant) breast tumors: studies in MMTV-cortactin and MMTV-cortactin/-cyclin D1 bitransgenic mice.
BMC Cancer 6 (2006) 58.
- Weaver, A.M.
Cortactin in tumor invasiveness.
Cancer Lett 265 (2008) 157-166
- Wee, P., Wang, Z.
Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways.
Cancers 9 (2017) 52
- Wei, J., Zhao, Z.X., Li, Y., Zhou, Z.Q., You, T.G.
Cortactin expression confers a more malignant phenotype to gastric cancer SGC-7901 cells.
World J Gastroenterol 20 (2014) 3287-3300
- Wittekind, C., Meyer, H.J. (Hrsg.)
"TNM Klassifikation maligner Tumoren"
Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2010, 7. Auflage
- Yu, Z., Weinberger, P.M., Haffty, B.G., Sasaki, C., Zerillo, C., Joe, J., Kowalski, D., Dziura, J., Camp, R.L., Rimm D.L., Psyrrri, A.
Cyclin d1 is a valuable prognostic marker in oropharyngeal squamous cell carcinoma.
Clin Cancer Res 11 (2005) 1160-1166

- Yuan, B.Z., Zhou, X., Zimonjic, D.B., Durkin, M.E., Popescu, N.C.
Amplification and overexpression of the EMS 1 oncogene, a possible prognostic marker, in human hepatocellular carcinoma.
J Mol Diagn 5 (2003) 48-53
- Zhang, X., Liu, K., Zhang, T., Wang, Z., Qin, X., Jing, X., Wu, H., Ji, X., He, Y., Zhao, R.
Cortactin promotes colorectal cancer cell proliferation by activating the EGFR-MAPK pathway.
Oncotarget 8 (2017) 1541-1554
- Zhu, X., Zhang, F., Zhang, W., He, J., Zhao, Y., Chen, X.
Prognostic role of epidermal growth factor receptor in head and neck cancer: a meta-analysis.
J Surg Oncol 108 (2013) 387-397
- Zwiener, I., Blettner, M., Hommel, G.
Überlebenszeitanalyse - Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen.
Dtsch Arztebl 108 (2011) 163-169

IX. Vorveröffentlichung

Bissinger, O., Kolk, A., Drecol, E., Straub, M., Lutz, C., Wolff, K.D., Götz, C.

EGFR and Cortactin: Markers for potential double target therapy in oral squamous cell carcinoma.

Exp. Ther. Med. 14 (2017) 4620 – 4626

DOI: 10.3892/etm.2017.5120

X. Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Andreas Kolk für die Überlassung des Dissertationsthemas und die wissenschaftliche Betreuung meiner Arbeit.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Klaus Dietrich Wolff danke ich dafür, dass ich meine Dissertation an seiner Klinik erstellen durfte.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. med. Dr. med. dent. Carolin Götz für die einführende Anleitung zur Durchführung der immunhistochemischen Untersuchungen und für die wissenschaftliche Beratung.

Frau Daniela Hellmann danke ich für die fachliche Begleitung im Labor.

Bei Herrn Armin Ott bedanke ich mich für die unterstützende Beratung bei der Erstellung der statistischen Auswertung der Daten.

Meiner Familie und meinen Freunden gilt mein Dank für die moralische Unterstützung und stete Motivation während der Erstellung der Arbeit.