

Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin
Aus der Klinik für Frauenheilkunde
Direktor Prof. Dr. med. A. Schneider

**Expressionsmuster und prognostische Relevanz der
menschlichen Wachstumsfaktorrezeptoren (HER) in
Plattenepithelkarzinomen der Zervix**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der Medizinischen Doktorwürde
der Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

**vorgelegt von Nana Franziska Vorsteher
aus Berlin**

2004

Referent: Prof. Dr. Gerhard Schaller

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Mecke

Gedruckt mit Genehmigung der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 16.9.05

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Herleitung der Aufgabenstellung	4
1.2	Die Familie der erb B-Rezeptoren	5
1.2.1	Der erbB2-Rezeptor (HER2)	9
1.2.2	Der erb B1-Rezeptor (HER1/EGFR)	14
1.2.3	Der erb B3-Rezeptor (HER3)	16
1.2.4	Der erb B4-Rezeptor (HER4)	18
1.2.5	Die Koexpression der Rezeptoren	20
1.3	Klinische Implikationen	21
1.4	Fragestellung	23
2	Material und Methoden	24
2.1	Das Kollektiv	24
2.2	Methoden und Antikörper	25
2.3	Das immunhistochemische Detektionssystem	26
2.3.1	Die APAAP-Methode	26
2.3.2	Das Dako-Färbesystem	27
2.3.3	Die Streptavidin-Biotin-Methode	27
2.3.4	Probenverarbeitung	28
2.3.5	Deparaffinierung	28
2.3.6	Antigendemaskierung	28
2.3.7	Antikörperapplikation	29
2.3.8	Entwicklung	30
2.3.9	Lösungen und Reagenzien	30
2.3.10	Positiv- und Negativkontrollen	32
2.4	Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)	32
2.4.1	Probenverarbeitung	33
2.4.2	Deparaffinierung	33
2.4.3	Andauung	33
2.4.4	Sondenapplikation	33
2.4.5	Entwicklung	34
2.4.6	Lösungen und Reagenzien	34

2.5	Auswertung.....	34
2.5.1	EGFR-Auswertung.....	34
2.5.2	HER2-Auswertung.....	35
2.5.3	FISH-Auswertung.....	36
2.5.4	HER3- und HER4-Auswertung.....	36
2.6	Statistik.....	37
3	Ergebnisse.....	38
3.1	Gesamtüberleben.....	38
3.1.1	Aufschlüsselung der Todesursachen.....	39
3.1.2	FIGO-Stadien und Gesamtüberleben.....	39
3.1.3	Grading und Gesamtüberleben.....	40
3.1.4	Lymphknotenstatus und Gesamtüberleben.....	41
3.2	Die Expression der Rezeptoren.....	42
3.2.1	HER2.....	42
3.2.1.1	Die prognostische Bedeutung von HER2.....	43
3.2.2	EGFR.....	44
3.2.2.1	Die prognostische Bedeutung von EGFR.....	46
3.2.3	HER3.....	47
3.2.3.1	Die prognostische Bedeutung von HER3.....	49
3.2.4	HER4.....	50
3.2.4.1	Die prognostische Bedeutung von HER4.....	51
3.2.5	Genamplifikation von HER2.....	52
3.2.5.1	Die prognostische Bedeutung einer Genamplifikation.....	54
3.3	Die Koexpression der Rezeptoren.....	55
3.3.1	EGFR und HER2.....	55
3.3.1.1	Koexpression EGFR/HER2 in Bezug auf das Überleben.....	57
3.3.2	EGFR und HER3.....	58
3.3.2.1	Koexpression EGFR/HER3 in Bezug auf das Überleben.....	58
3.3.3	EGFR und HER4.....	59
3.3.3.1	Koexpression EGFR/HER4 in Bezug auf das Überleben.....	60
3.3.4	HER2 und HER3.....	62
3.3.4.1	Koexpression HER2/HER3 in Bezug auf das Überleben.....	63
3.3.5	HER3 und HER4.....	64

	3.3.5.1 Koexpression HER3/HER4 in Bezug auf das Überleben.....	65
	3.3.6 HER2 und HER4.....	65
	3.3.6.1 Koexpression HER2/HER4 in Bezug auf das Überleben.....	65
	3.3.7 HER2 und Genamplifikation.....	65
	3.3.7.1 HER2-Überexpression des Rezeptorproteins und gleichzeitige Amplifikation des dazugehörigen Gens in Bezug auf das Überleben.....	66
4	Diskussion.....	68
5	Zusammenfassung.....	84
6	Literaturverzeichnis.....	86
7	Danksagung.....	99
8	Lebenslauf.....	100