

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Expression der Wachstumsfaktorrezeptoren HER1-4
und Genamplifikation von HER2 in Primärtumor und
korrespondierender Metastase beim Mammakarzinom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ildiko Siemer

aus Greifswald

Gutachter: 1.: Prof. Dr. med. W. Lichtenegger
2.: Prof. Dr. med. J.-U. Blohmer
3.: Priv.-Doz. Dr. med. K. Kalache

Datum der Promotion: 27. April 2007

Inhalt

1	Einleitung.....	5
1.1	Das Mammakarzinom	5
1.1.1	Epidemiologie und Prognosefaktoren.....	5
1.1.2	Rolle des Östrogenrezeptors	6
1.1.3	Fernmetastasierung	7
1.2	Die Typ I-Wachstumsfaktorrezeptoren.....	9
1.2.1	Struktur	9
1.2.2	Agonismus und Signaltransduktion	10
1.2.3	Expression.....	12
1.3	Wachstumsfaktorrezeptoren als therapeutischer Angriffspunkt	17
1.3.1	Prinzipien der Immuntherapie.....	17
1.3.2	Bestimmung des HER-2/ <i>neu</i> -Status	18
1.3.3	Therapie mit dem humanisierten Antikörper Trastuzumab	20
1.4	Fragestellung	22
2	Material und Methoden	23
2.1	Studienaufbau.....	23
2.2	Geräte und Reagenzien	24
2.3	Immunhistochemische Färbungen	25
2.3.1	Vorbereitung	25
2.3.2	APAAP-Nachweismethode.....	26
2.3.3	ABC-Nachweismethode	26
2.3.4	Chromogen und Gegenfärbung.....	27
2.3.5	Positiv- und Negativkontrollen	28
2.4	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung	29
2.5	Auswertung	30
2.6	Statistische Analyse	32
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Klinische und pathologische Daten.....	33
3.2	Untersuchung des HER-Status.....	37
3.2.1	HER-1	37
3.2.2	HER-2	39
3.2.3	HER-3	43
3.2.4	HER-4	45
3.2.5	Überexpression mehrerer HER-Rezeptoren	48
3.2.6	Östrogenrezeptor und HER-Rezeptoren	50

4	Diskussion.....	53
4.1	Expression der HER-Rezeptoren im Verlauf der Metastasierung	53
4.2	Einfluss der Expression von HER-Rezeptoren auf das Überleben	57
4.3	Expression und prognostischer Einfluss des Östrogenrezeptors.....	60
5	Zusammenfassung	63
6	Literaturverzeichnis	65
7	Danksagung	78
8	Lebenslauf.....	79