

Christina Anna Maria Wolf  
Dr. med.

## **Chromosomale Veränderungen in tumorumgebenden Schleimhäuten des Kopf-Hals-Bereiches**

Geboren am 13.11.1973 in Heidelberg

Reifeprüfung am 13.05.1993 in Hockenheim

Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom WS 1993/1994 bis WS 1996/1997

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1997 bis zum SS 2001

Physikum am 13.09.1997 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und Zürich

Staatsexamen am 24.10.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. H.Weidauer

Bei der Tumorentwicklung eines Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereiches kommt es im Laufe der makroskopisch nachvollziehbaren Entartung auch zu detektierbaren chromosomalen Veränderungen. Allerdings ist der Zeitpunkt der ersten chromosomalen Veränderungen und der Veränderung hin zu einem Tumor bis heute noch nicht definiert.

In der hier vorliegenden Doktorarbeit wurden 72 Schleimhautbiopsien von insgesamt 53 Tumorpatienten mit bekannter Raucher- und Alkoholanamnese auf numerische Aberrationen der Chromosomen 1, 10, 17 und 18 untersucht. Die Schleimhautbiopsien entstammten dem gesamten Mund- und Rachenraum der Patienten und waren makroskopisch unauffällig, sie waren den Patienten im Rahmen der Operation ihrer Ersttumoren entnommen worden. Es handelte sich um 52 tumorferne und 20 tumornahe Schleimhäute. Diese Schleimhautbiopsien waren zu einem Teil schon routinemäßig mittels Immunhistochemie auf ihren p53-Status hin untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass mittels FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) chromosomale Aberrationen in makroskopisch intakt erscheinender Schleimhaut bei Risikopatienten detektiert werden können, diese Veränderungen sind allerdings wesentlich geringer ausgeprägt als bei Tumoren oder dysplastischen Leukoplakien. Es treten vorwiegend monosomische Aberrationen und zu einem kleinem Teil trisomische Veränderungen auf, höhergradige Veränderungen fanden sich nur bei einem sehr geringen Teil der Patienten und

betragen maximal 1%. Es zeigte sich eine leichte Tendenz von höheren Werten monosomischer Aberrationen in der p53-positiven Gruppe im Vergleich zur p53-negativen Gruppe. Dieses Ergebnis war für das Chromosom 17 statistisch signifikant ( $p=0,047$ ), für das Chromosom 1, 10 und 18 ergab sich weder bei den Monosomien noch bei den Trisomien und für das Chromosom 17 auch bei den Trisomien keine statistische Signifikanz.

Das Auftreten von Monosomien wird in der Literatur kontrovers diskutiert und häufig als ein durch die Hybridisierungseffizienz und die Schneidetechnik bedingter Fehler betrachtet und nicht als der Realität entsprechend angesehen. In dieser Arbeit konnte allerdings gezeigt werden, dass es unter Heranziehung des p53-Status einen Unterschied zwischen verschiedenen Gruppen gibt und diese monosomischen Veränderungen, wenn auch nur in geringem Ausmass nachweisbar, einen realen Hintergrund zu haben scheinen und zur Unterscheidung der Dignität oder Malignität einer Schleimhaut beitragen könnten.

Es ist in einer Studie bereits gezeigt worden, dass p53-positive Schleimhäute mit einem erhöhten Zweitkarzinomrisiko, aber nicht mit dem Rezidivaufreten korrelieren.

Die Untersuchung in der hier vorgelegten Doktorarbeit zeigt, dass die zuvor beobachtete p53-Überexpression mit selektivem Allelverlust korreliert und dass die Monosomie für Chromosom 17 ebenfalls prädiktiv sein kann für das Zweitkarzinomrisiko im oberen Aerodigestivtrakt. Weitere klinische Untersuchungen in grösser angelegten Studien müssen dies noch bestätigen.



