



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Untersuchung der intranukleären Lokalisation der  
Heterochromatinregionen 1q12 und 16q11.2 in hyperplastischen  
und neoplastischen Läsionen der Mamma**

Autor: Maria Barbara Stiller  
Institut / Klinik: Pathologisches Institut  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. R. Hildenbrand

Zytogenetische und molekularzytogenetische Untersuchungen an Mamma-karzinomen haben in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von Chromosomen-veränderungen zu Tage gefördert. In über 90% der Fälle konnten dabei chromosomale Imbalancen im Bereich der Chromosomen 1 oder 16 nachgewiesen werden. Die Häufigkeit des Auftretens sowie die Tatsache, dass in vielen Fällen ausschließlich diese beiden Chromosomen Anomalien zeigten, weisen auf eine besondere Bedeutung dieser Veränderungen für die Tumorentwicklung hin.

In der vorliegenden Arbeit wurden von insgesamt 17 formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Gewebeproben Serienschnitte angefertigt. Das Kollektiv setzte sich zusammen aus Duktalen Hyperplasien (DH), Atypischen Duktalen Hyperplasien (ADH), sowie in-situ Karzinomen (DCIS). Erstmals wurden diese Vorläuferläsionen von Mammakarzinomen mittels Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH) und Immunhistochemie sowie einer Kombination beider Methoden (FICTION-Assay; fluorescence immunophenotyping and interphase cytogenetics as a tool for the investigation of neoplasms) untersucht. Mithilfe der Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH) wurde nach dem histomorphologischen Äquivalent für das erste Auftreten intranukleär gepaarter Chromosom-1- und Chromosom-16-spezifischer Signale, als Hinweis auf eine Translokation t(1;16) und somit eine beginnende Entartung des Karyotyps gesucht. Die histomorphologische Klassifizierung der untersuchten Läsionen und Zellen wurde mittels immunhistochemischer Färbungen unter Verwendung spezifischer Antikörper gegen Progenitorzell-spezifische Zytokeratine (CK5/6) sowie Epithelzell-spezifische Zytokeratine (CK8/18) unterstützt.

Sowohl in ADH- als auch in DCIS-Gewebeproben konnte eine deutlich erhöhte Rate von Fusionsignalen der Chromosomen 1 und 16 im Vergleich zu DH-Proben und zu normalen Drüsenepithelzellen nachgewiesen werden. Dabei traten die Fusionssignale bevorzugt im glandulär differenzierten Drüsenepithel auf.

Diesen Resultaten kann man entnehmen, dass die ADH das histomorphologische Äquivalent für eine beginnende Veränderung des Karyotyps darstellt, die sich im DCIS fortsetzen wird.

Aufgrund der unterschiedlichen Befunde bezüglich des 1/16-Status in der DH und der ADH, wäre es denkbar, die nicht immer einfache histomorphologische Differentialdiagnostik dieser beiden Läsionen in der Routinediagnostik durch eine FISH-Untersuchung unter Verwendung von Chromosom-1- und Chromosom-16-spezifischen DNA-Sonden zu ergänzen.