

Susanne Carina Tremmel

Dr. med.

**Untersuchung der intratumoralen genomischen Heterogenität
in fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen
mit Hilfe der
Vergleichenden Genomischen Hybridisierung**

Geboren am 21.09.1974 in Rheinfeldern/ Baden

Reifeprüfung am 20.05.1996 in Ganderkesee

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1997 bis SS 2004

Physikum am 06.04.1999 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg, Jersey und Lund (Schweden)

Staatsexamen am 08.06.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Humangenetik

Doktorvater: Prof. Dr. med. C. R. Bartram

Durch die Bestimmung der intratumoralen genomischen Heterogenität zwischen multiplen Tumorbiopsien von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen sollten in dieser Arbeit Einblicke in die Progression dieser Tumorentität gewonnen werden. Dazu wurden 79 Tumorbiopsien von 35 Patienten, darunter Biopsien von Primärtumoren (P) und korrespondierenden Lymphknotenmetastasen (M), mit Hilfe der „Vergleichenden Genomischen Hybridisierung“ (comparative genomic hybridization, CGH) auf chromosomale Imbalancen hin untersucht. Auffallend war die Verteilung hinsichtlich der Häufigkeit von chromosomalen Gewinnen und Verlusten zwischen Primärtumoren und Metastasen. Das Verhältnis zwischen Gewinnen und Verlusten betrug 4: 1 bei den Primärtumoren im Vergleich zu einem Verhältnis von 2,5: 1 bei den Metastasen. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass die Tumorzellen der Lymphknotenmetastasen in der Tumorprogression weiter fortgeschritten sind. Chromosomale Gewinne auf 3q (78,1 % P vs. 87,5 % M) und 11q (78,1% P vs. 62,5 % M) sowie chromosomale Verluste auf 3p (43,8 % P vs. 34,4 % M) und

9p (31.3 % P vs. 15.6 % M) waren die am häufigsten detektierten Veränderungen. Die höchste durchschnittliche Diskordanzrate wurde zwischen Primärtumoren und korrespondierenden Lymphknotenmetastasen gefunden (32.8 %), verglichen mit der durchschnittlichen Diskordanzrate zwischen zwei Metastasen eines Patienten (26.5 %) und zwischen zwei an unterschiedlichen Stellen entnommenen Biopsien aus einem Primärtumor (24.3 %). Die durchschnittliche Diskordanzrate zwischen Primärtumoren und Metastasen war darüber hinaus von der Lokalisation des Primärtumors abhängig. Bei Tumoren der Mundhöhle wurde die höchste Diskordanzrate detektiert (49.2 %) im Vergleich zu Tumoren des Oropharynx (31 %), Hypopharynx (30.3 %) und Larynx (27.3 %). Dies ist möglicherweise auf ein unterschiedliches Verhalten der Schleimhautzellen in bezug auf die Tumorentstehung zurückzuführen. In einigen Tumoren war das Ausmaß der Diskordanz so hoch, dass nicht von einem monoklonalen Ursprung ausgegangen werden konnte. Zusammengefasst fand sich eine hohe individuelle Variabilität einer intratumoralen genomischen Heterogenität, die von der Lokalisation sowie von der Auswahl der untersuchten Tumorbiopsien abhängig war. Dieses Ergebnis hat Bedeutung in bezug auf die Etablierung genomischer Marker zur Prognoseeinschätzung.