

3 Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde die Häufigkeit von neun Polymorphismen in den DNA-Reparaturenzymen PCNA, ERCC1, XPF(ERCC4) und XPC bei 295 Kehlkopfkrebspatienten und 179 Kontrollen untersucht.

3.1 Demographische Angaben zu Larynxkarzinom- und Kontrollkollektiv

Tabelle 15: Demographische Angaben zu Larynxkarzinom- und Kontrollkollektiv

Variable	Larynxkarzinomkollektiv (n=295)		Kontrollkollektiv (n=179)	
	n	%	n	%
Geschlecht				
Männlich	270	91,5	161	89,9
Weiblich	25	8,5	18	10,1
Gesamt	295	100	179	100
Alter				
≤45	21	7,1	15	8,4
>45-65	168	57,0	70	39,1
>65	106	35,9	94	52,5
Gesamt	295	100	179	100
Altersmedian	61		72	
Raucherstatus				
Nichtraucher	18	6,1	117	65,4
Raucher	277	93,9	62	34,6
<u>davon:</u>				
<30 PJ	91	32,8	38	61,3
30-50 PJ	129	46,5	17	27,4
>50 PJ	57	20,7	7	11,3
Gesamt	295	100	179	100
Alkoholkonsum				
Nichttrinker	24	8,2	36	67,9
Trinker	269	91,8	17	32,1
<u>davon:</u>				
gelegentl.	141	52,4	10	58,8
mäßig	46	17,1	6	35,3
stark	82	30,5	1	5,9
gesamt	293 ^a	100	53 ^a	100

^aBei 293 Larynxkarzinompatienten und 53 Kontrollpatienten waren detaillierte Angaben zum Alkoholkonsum vorhanden; Patienten und Kontrollen mit fehlenden oder unvollständigen Angaben diesbezüglich wurden nicht mit in die entsprechende Subgruppenanalyse einbezogen (siehe Abschnitt 2.1.2).

Die Verteilung der Geschlechter in Patienten- und Kontrollkollektiv war sehr ähnlich. In der Larynxkarzinomgruppe waren 91,5% Männer und 8,5% Frauen. Dem gegenüber standen 89,9% Männer und 10,1% Frauen im Kontrollkollektiv. Diese Unterschiede waren nicht signifikant ($p=0,621$; OR 1,21; 95%-VB [0,64-2,28]).

Das Larynxkarzinomkollektiv und das Kontrollkollektiv unterschieden sich jedoch signifikant bezüglich der Altersstruktur ($p=0,001$). Während 57% der Larynxkarzinompatienten zwischen

45 und 65 Jahren alt waren, gehörten nur 39,1% der Kontrollen dieser Altersgruppe an. Demgegenüber waren nur 35,9% der Ca-Patienten älter als 65, während 52,5% der Kontrollen über 65 Jahre alt waren. Die Probanden der Kontrollgruppe waren demnach deutlich älter als die der Fallgruppe.

Bezüglich der Rauchgewohnheiten unterschieden sich Fall- und Kontrollgruppe ebenfalls deutlich. In der Larynxkarzinompatientengruppe fanden sich 93,9% Raucher und nur 6,1% Nichtraucher. Demgegenüber standen nur 34,6% Raucher und 65,4% Nichtraucher bei den Kontrollen ($p=0$). In der Gruppe der Raucher war insbesondere der Anteil der starken (30-50 PJ) und sehr starken Raucher (>50 PJ) bei den Kehlkopfkrebspatienten sehr viel höher (46,5% bzw. 20,7%) als unter den Kontrollen (27,4% bzw. 11,3%). 32,8% der Krebspatienten, jedoch 61,3% der Kontrollen, hatten bei Diagnosestellung bzw. zum Erhebungszeitpunkt weniger als 30 Packungsjahre.

Auch bezüglich des Alkoholkonsums waren signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollkollektiv festzustellen: In der Larynxkarzinomgruppe waren 91,8% der Patienten Alkoholkonsumenten und nur 8,2% „Nichttrinker“, während in der Kontrollgruppe 32,1% Alkoholkonsumenten und 67,9% „Nichttrinker“ waren ($p=0$). Unter den Alkoholkonsumenten war der Anteil der Personen mit starkem Alkoholkonsum bei den Fällen mit 30,5% deutlich höher als bei den Kontrollen (5,9%). Demgegenüber war der Anteil derer, die mäßig (35,3%) oder nur wenig (58,8%) Alkohol tranken, unter den Kontrollen höher als unter den Patienten (17,1% bzw. 52,4%).

Bei Gegenüberstellung der Fall- und Kontrollgruppe wurden diese oben genannten Unterschiede berücksichtigt, indem bei der statistischen Auswertung eine Subgruppenanalyse durchgeführt wurde, bei der jeweils nur Fall- und Kontrollpersonen derselben Altersgruppe bzw. mit ähnlichem Tabak- oder Alkoholkonsum miteinander verglichen wurden.

3.2 Häufigkeitsverteilung der DNA-Reparaturenzym polymorphismen in Larynxkarzinom- und Kontrollkollektiv

Tabelle 16 zeigt die Verteilung der neun Polymorphismen unter 295 Larynxkarzinom- und 179 Kontrollpatienten. Zunächst wurden die Genotypenverteilungen nach dem additiven Vererbungsmodell in Fall- und Kontrollgruppe miteinander verglichen und mithilfe des Chi-Quadrat-Tests auf Homogenität untersucht. Das additive Modell berücksichtigte die Verteilung aller drei möglichen Genotypen im Larynxkarzinom- bzw. Kontrollkollektiv.

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen bei 295 Larynxkarzinom- und 179 Kontrollpatienten

Polymorphismus	Modell		Larynx-Ca		Kontrollen		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
			n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G	add.	CC	232	79,2	137	76,5			0,773
		CG	56	19,1	38	21,2			
		GG	5	1,7	4	2,2			
	Allelfrequenz (G)		66	11,3	46	12,8	0,86	[0,58-1,29]	0,469
	dom.(CG/GG)		61	20,8	42	23,5	0,86	[0,55-1,34]	0,566
rez.(GG)		5	1,7	4	2,2	0,76	[0,20-2,87]	0,736	
PCNA Intron 1 C ₁₆₈₄ A	add.	CC	232	79,2	137	76,5			0,773
		CA	56	19,1	38	21,2			
		AA	5	1,7	4	2,2			
	Allelfrequenz (A)		66	11,3	46	12,8	0,86	[0,58-1,29]	0,469
	dom.(CA/AA)		61	20,8	42	23,5	0,86	[0,55-1,34]	0,566
rez.(AA)		5	1,7	4	2,2	0,76	[0,20-2,87]	0,736	
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	add.	AA	122	41,9	82	47,1			0,536
		AG	133	45,7	71	40,8			
		GG	36	12,4	21	12,1			
	Allelfrequenz (G)		205	35,2	113	32,5	1,13	[0,85-1,50]	0,432
	dom.(AG/GG)		169	58,1	92	52,9	1,24	[0,85-1,80]	0,289
rez.(GG)		36	12,4	21	12,1	1,03	[0,58-1,83]	1,000	
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	add.	CC	169	57,9	109	60,9			0,744
		CA	108	37,0	60	33,5			
		AA	15	5,1	10	5,6			
	Allelfrequenz (A)		138	23,6	80	22,3	1,08	[0,79-1,47]	0,691
	dom.(CA/AA)		123	42,1	70	39,1	1,13	[0,78-1,66]	0,563
rez.(AA)		15	5,1	10	5,6	0,92	[0,40-2,08]	1,000	
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	add.	GG	256	88,3	149	87,6			0,882
		GA	34	11,7	21	12,4			
		AA	0	0,0	0	0,0			
	Allelfrequenz (A)		34	5,9	21	6,2	0,95	[0,54-1,66]	0,886
	dom.(GA/AA)		34	11,7	21	12,4	0,94	[0,53-1,68]	0,882
rez.(AA)		0	0,0	0	0,0				
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	add.	AA	283	97,3	164	95,9			0,588
		AG	8	2,7	7	4,1			
		GG	0	0,0	0	0,0			
	Allelfrequenz (G)		8	1,4	7	2,0	0,67	[0,24-1,86]	0,591
	dom.(AG/GG)		8	2,7	7	4,1	0,66	[0,24-1,86]	0,588
rez.(GG)		0	0,0	0	0,0				
XPC Intron 9 Poly-AT PAT -/PAT+	add.	PAT--	89	30,6	58	32,8			0,712
		PAT+-	151	51,9	85	48,0			
		PAT++	51	17,5	34	19,2			
	Allelfrequenz (PAT+)		253	43,5	153	43,2	1,01	[0,77-1,32]	0,946
	dom.(PAT-+/++)		202	69,4	119	67,2	1,11	[0,74-1,65]	0,681
rez.(PAT++)		51	17,5	34	19,2	0,89	[0,55-1,45]	0,711	

dom.: dominantes Vererbungsmodell; rez.: rezessives Vererbungsmodell; add.: additives Vererbungsmodell

Zusätzlich wurde die Verteilung der Genotypen in beiden Gruppen nach dem dominanten und dem rezessiven Vererbungsmodell miteinander verglichen und die Allelfrequenzen des jeweils selteneren Allels in beiden Gruppen berechnet. Nach dem dominanten Vererbungsmodell wurden heterozygote und homozygot mutierte Genotypen in einer Gruppe zusammengefasst und mit der Gruppe der homozygoten Referenztypen verglichen. Beim rezessiven Vererbungsmodell ging man davon aus, dass ein Polymorphismus nur bei homozygoten Trägern der Variante eine

Auswirkung zeigt und verglich deshalb diese Gruppe mit den Heterozygoten und den homozygoten Trägern des Referenztyp-Allels.

Es wird deutlich, dass alle neun Polymorphismen in beiden Kollektiven eine ähnliche Verteilung aufwiesen. Am häufigsten fand sich jeweils der Poly-AT-Polymorphismus in Intron 9 von XPC, gefolgt von der Adenin/Guanin-Transition in Exon 4 von ERCC1 und der Cytosin/Adenin-Transversion in der 3'-nichttranslatierten Region von ERCC1.

Selten hingegen traten mit Allelfrequenzen von 0,059 im Larynxkarzinom- und 0,062 im Kontrollkollektiv bzw. 0,014 im Larynxkarzinom- und 0,02 im Kontrollkollektiv die Polymorphismen G₁₇₁₀₃A in Exon 8 von XPF(ERCC4) und A₃₀₁₄₇G in Exon 11 von XPF(ERCC4) auf.

Die Transversionen C₁₆₆₁G und C₁₆₈₄A in Intron 1 von PCNA waren erwartungsgemäß immer gleichzeitig vorhanden. Das galt in allen Fällen sowohl für die homozygoten Referenztypen und die Heterozygoten als auch für diejenigen, die homozygot für die Variante waren. Die Häufigkeitsverteilung dieser beiden Polymorphismen wird deshalb in allen nachfolgenden Tabellen des Ergebnisteils in einer Zeile zusammengefasst dargestellt.

Die Transitionen Thymin/Cytosin in Position 26729 in Exon 10 und Guanin/Adenin in Position 30258 in Exon 11 von XPF(ERCC4) fand sich weder im Larynxkarzinomkollektiv noch bei den Kontrollen (Abbildung 10). Sie sind deshalb in obiger Ergebnisdarstellung (Tabelle 16) nicht mit angeführt und werden auch in der nachfolgenden Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Polymorphismen in ausgewählten Untergruppen vernachlässigt.

In der Gruppe der Larynxkarzinompatienten waren die Häufigkeiten der selteneren Allele aller neun untersuchten Polymorphismen denen im Kontrollkollektiv sehr ähnlich (Abbildung 10). Auch in der Verteilung der Genotypen nach dem additiven, dominanten bzw. rezessiven Vererbungsmodell zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

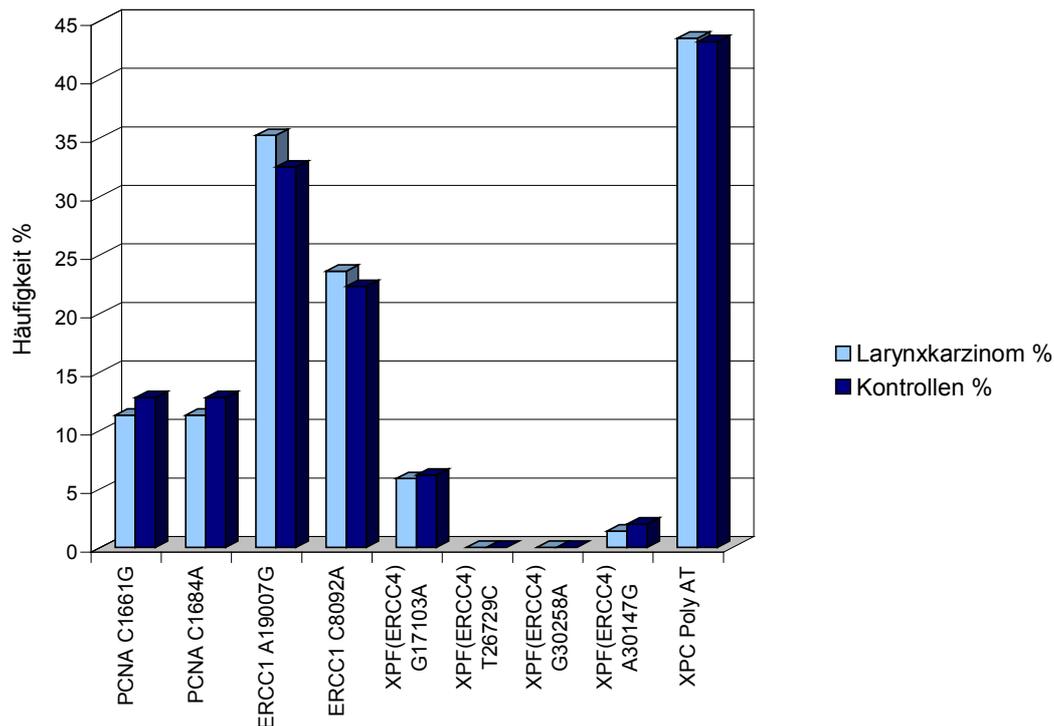


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen bei 295 Larynxkarzinom- und 179 Kontrollpatienten

3.3 Häufigkeitsverteilung der Polymorphismen in Abhängigkeit von weiteren individuellen Faktoren

3.3.1 Geschlecht

Beide Kollektive wurden im Hinblick auf Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Polymorphismen in Abhängigkeit vom Geschlecht untersucht. Wie Tabelle 17 zeigt, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Allelfrequenz zwischen männlichen Larynxkarzinompatienten und Kontrollen. Die p-Werte als Maß für das Signifikanzniveau bewegten sich zwischen $p=0,386$ und $p=1,000$.

Tabelle 17: Häufigkeit der untersuchten Polymorphismen bei Männern

Polymorphismus	Larynx-Ca		Kontrollen		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	60	11,2	43	13,4	0,82	[0,54-1,24]	0,386
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	183	34,3	99	31,7	1,12	[0,83-1,51]	0,496
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	121	22,6	70	21,7	1,05	[0,75-1,46]	0,800
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	31	5,8	21	6,9	0,84	[0,47-1,48]	0,554
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	8	1,5	5	1,6	0,93	[0,30-2,86]	1,000
XPC Intron 9 Poly-AT PAT -/PAT+	231	43,3	140	43,8	0,98	[0,74-1,30]	0,943

Auch in der Gruppe der Frauen unterschieden sich die Häufigkeitsverteilungen der Polymorphismen zwischen Larynxkarzinompatientinnen und Kontrollen nicht signifikant voneinander ($p > 0,05$, siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Häufigkeit der untersuchten Polymorphismen bei Frauen

Polymorphismus	Larynx-Ca		Kontrollen		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	6	12,0	3	8,3	1,50	[0,35-6,45]	0,729
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	22	45,8	14	38,9	1,33	[0,55-3,21]	0,656
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	17	35,4	10	27,8	1,43	[0,56-3,65]	0,489
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	3	6,5	0	0,0			0,258
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	0	0,0	2	5,9			0,161
XPC Intron 9 Poly-AT PAT -/PAT+	22	45,8	13	38,2	1,37	[0,56-3,34]	0,508

3.3.2 Alter

Zum Vergleich der Häufigkeiten der Polymorphismen in beiden Kollektiven in Abhängigkeit vom Alter wurden Larynxkarzinompatienten und Kontrollen in drei Subgruppen eingeteilt. Die Altersstratifizierung wurde unter Berücksichtigung von epidemiologischen Daten des Krebsregisters Saarland und in Anlehnung an frühere Fall-Kontroll-Studien vorgenommen (siehe Abschnitt 2.1.2, S. 19). In der ersten Gruppe befanden sich alle Larynxkarzinompatienten und Kontrollen, die zum Zeitpunkt der Probeentnahme 45 Jahre oder jünger waren. In die zweite Gruppe wurden die Patienten eingeteilt, die älter als 45 Jahre und bis zu 65 Jahre alt waren. Die dritte Gruppe schloss alle diejenigen ein, die älter als 65 Jahre alt waren.

Tabelle 19: Häufigkeit der untersuchten Polymorphismen unter Patienten und Kontrollen jüngeren Alters (≤ 45 Jahre)

Polymorphismus	Larynx-Ca		Kontrollen		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	2	4,8	6	20,0	0,20	[0,04-1,72]	0,060
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	19	45,2	11	36,7	1,43	[0,55-3,73]	0,628
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	14	33,3	10	33,3	1,00	[2,70-0,37]	1,000
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	1	2,50	4	13,3	0,17	[0,02-1,58]	0,157
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	0	0,0	1	3,3			0,417
XPC Intron 9 Poly-AT PAT -/PAT+	18	42,9	10	35,7	1,35	[0,50-3,61]	0,623

In der ersten Gruppe (≤ 45 Jahre) ergaben sich interessanterweise keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kollektiven in der Häufigkeit aller sieben auftretenden Polymorphismen ($p > 0,05$). Die Polymorphismen C₁₆₆₁G und C₁₆₈₄A in Intron 1 von PCNA traten mit einer Allelfrequenz von 0,200 häufiger im Kontrollkollektiv auf als unter den

Larynxkarzinompatienten (Allelfrequenz: 0,048), aufgrund der Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,060$ kann dieses Ergebnis jedoch lediglich als Trend gewertet werden (siehe Tabelle 19).

Tabelle 20: Häufigkeit der untersuchten Polymorphismen unter Patienten und Kontrollen mittleren Alters (>45-65 Jahre)

Polymorphismus	Larynx-Ca		Kontrollen		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	39	11,6	14	10,0	1,18	[0,62-2,25]	0,637
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	113	33,6	44	31,4	1,11	[0,73-1,69]	0,670
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	84	25,1	32	22,9	1,13	[0,71-1,81]	0,641
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	20	6,0	6	4,4	1,39	[0,55-3,53]	0,520
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	5	1,5	0	0,0			0,328
XPC Intron 9 Poly-AT PAT ⁻ /PAT ⁺	155	46,4	68	48,6	0,92	[0,62-1,36]	0,687

In der zweiten Altersgruppe (>45-65 Jahre) zeigten sich vergleichbare Ergebnisse in Patienten- und Kontrollkollektiv (Signifikanzniveau zwischen 0,328 und 0,687; Tabelle 20). Auch in der dritten Altersgruppe (>65 Jahre) waren keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der genetischen Varianten festzustellen (Tabelle 21).

Tabelle 21: Häufigkeit der untersuchten Polymorphismen unter Patienten und Kontrollen höheren Alters (>65 Jahre)

Polymorphismus	Larynx-Ca		Kontrollen		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	25	11,9	26	13,8	0,84	[0,47-1,52]	0,653
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	73	35,8	58	32,6	1,15	[0,75-1,76]	0,519
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	40	19,2	38	20,2	0,94	[0,57-1,54]	0,899
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	13	6,3	11	6,3	0,99	[0,43-2,37]	1,000
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	3	1,4	6	3,4	0,41	[0,10-1,66]	0,311
XPC Intron 9 Poly-AT PAT ⁻ /PAT ⁺	80	38,8	75	40,3	0,94	[0,63-1,41]	0,836

3.3.3 Tabakkonsum

Sowohl die Larynxkarzinompatienten als auch alle Personen des Kontrollkollektivs wurden bezüglich ihres Tabakkonsums befragt. Die Häufigkeitsverteilungen der Polymorphismen unter Karzinompatienten und Kontrollen wurden für die Kategorien „Raucher“ und „Nichtraucher“ gesondert berechnet.

Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen bei Rauchern

Polymorphismus	Larynx-Ca		Kontrollen		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	64	11,6	15	12,1	0,96	[0,53-1,73]	0,878
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	191	35,0	39	32,0	1,15	[0,75-1,74]	0,598
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	130	23,7	23	18,5	1,37	[0,84-2,23]	0,237
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	33	6,1	8	6,6	0,92	[0,42-2,01]	0,835
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	7	1,3	0	0,0			0,360
XPC Intron 9 Poly-AT PAT ⁻ /PAT ⁺	236	43,2	50	40,3	1,13	[0,76-1,67]	0,615

Unter den Rauchern ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Polymorphismen zwischen Kehlkopfkrebspatienten und Kontrollen (Tabelle 22).

Tabelle 23: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen bei Nichtrauchern

Polymorphismus	Larynx-Ca		Kontrollen		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	2	5,6	31	13,2	0,39	[0,10-1,53]	0,275
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	14	38,9	74	32,7	1,31	[0,64-2,68]	0,455
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	8	22,2	57	24,4	0,89	[0,39-2,02]	1,000
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	1	2,8	13	6,0	0,45	[0,07-2,80]	0,700
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	1	2,8	7	3,2	0,87	[0,14-5,65]	1,000
XPC Intron 9 Poly-AT PAT ⁻ /PAT ⁺	17	47,2	103	44,8	1,10	[0,55-2,21]	0,858

In der Kategorie „Nichtraucher“ ergab sich ebenfalls eine ähnliche Häufigkeitsverteilung der Varianten in beiden Kollektiven. Das Vorkommen der Polymorphismen unterschied sich in keinem der Fälle signifikant voneinander (Tabelle 23).

Da sich die Menge des Tabakkonsums im Larynxkarzinomkollektiv deutlich von der im Kontrollkollektiv unterschied, wurden in beiden Kollektiven Subgruppen gebildet, die diese Unterschiede berücksichtigten und Raucher mit weniger als 30, mit 30-50 und mit mehr als 50 Packungsjahren in jeweils einer Gruppe zusammenfassten.

In der Gruppe der Raucher, die verhältnismäßig wenig geraucht hatten, bei denen also weniger als 30 Packungsjahre zu verzeichnen waren, ergab sich ein erstaunlicher Befund: Die Häufigkeitsverteilung der Genotypen der Poly-AT-Variante in Intron 9 von XPC unter den Larynxkarzinompatienten unterschied sich signifikant von der unter den Kontrollen ($p=0,028$). Betrachtete man diese Unterschiede etwas näher, so ergab sich folgendes: Die Allelfrequenz des selteneren PAT⁺-Allels war mit 0,472 signifikant höher unter den Kehlkopfkrebspatienten (0,316; $p=0,021$). Zudem waren in der Fallgruppe deutlich mehr Patienten, die Träger mindestens eines PAT⁺-Allels waren (76,4%) als in der Kontrollgruppe (52,6%). Dieser nach dem dominanten Vererbungsmodell berechnete Unterschied war statistisch signifikant

($p=0,011$). Tabelle 24 gibt einen Überblick über alle Ergebnisse in der Gruppe der Raucher mit weniger als 30 Packungsjahren.

Tabelle 24: : Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen bei Rauchern mit weniger als 30 Packungsjahren

Polymorphismus	Modell		Larynx-Ca		Kontrollen		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
			n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G/ C ₁₆₈₄ A	add.	CC/CC	72	80,0	30	78,9			0,652
		CG/CA	16	17,8	6	15,8			
		GG/AA	2	2,2	2	5,3			
	Allelfrequenz (G)/(A)		20	11,1	10	13,2	0,83	[0,37-1,83]	0,642
dom.(CG/GG)/(CA/AA)		18	20,0	8	21,1	0,94	[0,37-2,34]	0,892	
rez.(GG)/(AA)		2	2,2	2	5,3	0,41	[0,07-2,41]	0,582	
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	add.	AA	37	42,0	18	48,7			0,690
		AG	37	42,0	15	40,5			
		GG	14	15,9	4	10,8			
	Allelfrequenz (G)		65	36,9	23	31,1	1,30	[0,73-2,31]	0,377
dom.(AG/GG)		51	58,0	19	51,4	1,31	[0,61-2,80]	0,556	
rez.(GG)		14	15,9	4	10,8	1,56	[0,50-4,84]	0,583	
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	add.	CC	53	59,6	26	68,4			0,625
		CA	31	34,8	10	26,3			
		AA	5	5,6	2	5,3			
	Allelfrequenz (A)		41	23,0	14	18,4	1,33	[0,68-2,59]	0,414
dom.(CA/AA)		36	40,4	12	31,6	1,47	[0,66-3,25]	0,425	
rez.(AA)		5	5,6	2	5,3	1,07	[0,23-4,99]	1,000	
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	add.	GG	78	86,7	33	89,2			0,778
		GA	12	13,3	4	10,8			
		AA	0	0	0	0			
	Allelfrequenz (A)		12	6,7	4	5,4	1,25	[0,41-3,80]	0,707
dom.(GA/AA)		12	13,3	4	10,8	1,27	[0,40-4,00]	0,778	
rez.(AA)		0	0	0	0				
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	add.	AA	90	100	37	100			
		AG	0	0	0	0			
		GG	0	0	0	0			
	Allelfrequenz (G)		0	0,0	0	0,0			
dom.(AG/GG)		90	100	37	100				
rez.(GG)		0	0	0	0				
XPC Intron 9 Poly-AT PAT ⁻ /PAT ⁺	add.	PAT ⁻	21	23,6	18	47,4			0,028
		PAT ⁺	52	58,4	16	42,1			
		PAT ⁺⁺	16	18,0	4	10,5			
	Allelfrequenz (PAT ⁺)		84	47,2	24	31,6	1,94	[1,10-3,40]	0,021
dom.(PAT ⁻ /PAT ⁺⁺)		68	76,4	20	52,6	2,91	[1,32-6,46]	0,011	
rez.(PAT ⁺⁺)		16	18,0	4	10,5	1,86	[0,60-5,69]	0,426	

Das Risiko für Raucher mit weniger als 30 Packungsjahren, die Träger mindestens eines PAT⁺-Allels waren, an einem Larynxkarzinom zu erkranken, war knapp 3 mal höher als für diejenigen Raucher mit weniger als 30 PJ, die homozygot für den Referenztyp (PAT⁻/PAT⁻) waren (OR 2,91; 95%-VB [1,32-6,46]). In Abbildung 11 wird die unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen in Larynxkarzinom- und Kontrollkollektiv in der Subgruppe aller Raucher mit weniger als 30 Packungsjahren graphisch verdeutlicht.

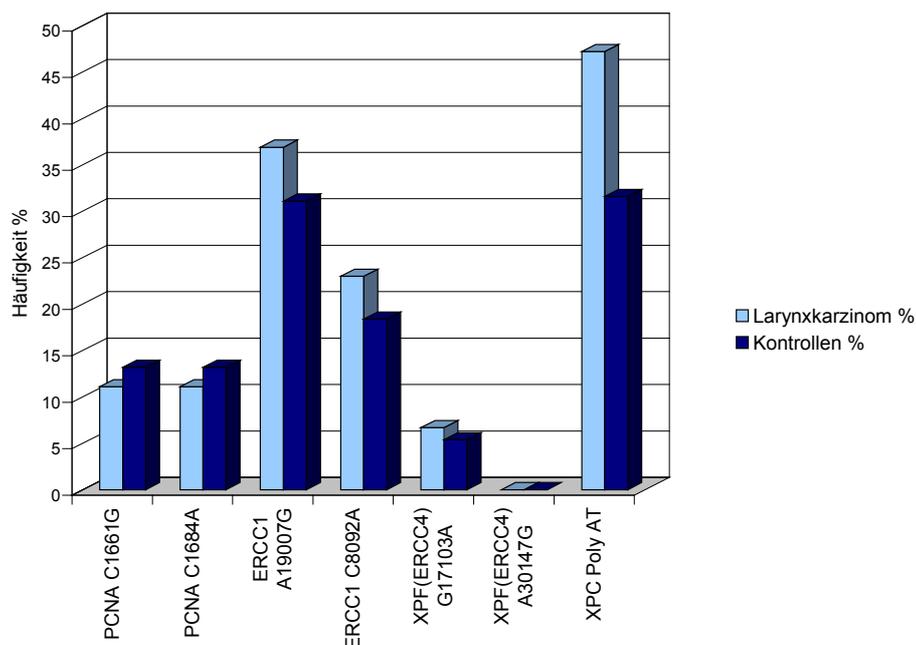


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen bei Rauchern mit weniger als 30 Packungsjahren

Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen bei Rauchern mit 30-50 Packungsjahren

Polymorphismus	Larynx-Ca		Kontrollen		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	29	11,3	4	11,8	0,96	[0,33-2,78]	1,000
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	84	32,8	10	29,4	1,17	[0,54-2,52]	0,846
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	58	22,7	5	14,7	1,70	[0,65-4,43]	0,378
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	12	4,8	4	11,8	0,38	[0,12-1,18]	0,109
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	4	1,6	0	0,0			1,000
XPC Intron 9 Poly-AT PAT ⁻ /PAT ⁺	100	39,4	18	52,9	0,58	[0,28-1,17]	0,141

Weder in der Gruppe der starken Raucher (30-50 PJ) (Tabelle 25) noch in der Gruppe der sehr starken Raucher (>50PJ) (Tabelle 26) waren signifikante Unterschiede in der Häufigkeit der Varianten in Larynxkarzinom- bzw. Kontrollkollektiv festzustellen.

Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen bei Rauchern mit mehr als 50 Packungsjahren

Polymorphismus	Larynx-Ca		Kontrollen		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	15	13,2	1	7,1	1,97	[0,30-12,39]	1,000
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	42	36,8	6	42,9	0,78	[0,26-2,30]	0,772
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	31	27,2	4	28,6	0,93	[0,29-3,02]	1,000
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	9	7,9	0	0,0			0,596
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	3	2,6	0	0,0			1,000
XPC Intron 9 Poly-AT PAT ⁻ /PAT ⁺	52	45,6	8	57,1	0,63	[0,21-1,86]	0,572

3.3.4 Alkoholkonsum

Alle 295 Larynxkarzinompatienten wurden zu ihrem Alkoholkonsum befragt. Entsprechend dieser Angaben und der subjektiven Einschätzung des Alkoholkonsums wurden die Patienten daraufhin in die Gruppe der „Alkoholkonsumenten“ bzw. der „Nichttrinker“ eingeteilt. 53 der 179 Kontrollpersonen wurden aufgrund detaillierter Angaben bezüglich des Alkoholkonsums in diesen Teil der Untersuchung mit einbezogen.

Die Häufigkeiten der Polymorphismen wurde für Alkoholkonsumenten und Nichttrinker getrennt berechnet. In der Subgruppenanalyse wurde – analog zu den Berechnungen bei Rauchern mit weniger als 30 PJ – die Untergruppe I der Patienten und Kontrollen mit nur gelegentlichem Alkoholkonsum gesondert betrachtet. Die Untergruppen II und III wurden zusammengefasst zur Gruppe mit mäßigem bis starkem Alkoholkonsum bzw. vorliegender Alkoholkrankheit (siehe Tabelle 15, S.37).

Tabelle 27: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen bei Alkoholkonsumenten

Polymorphismus	Larynx-Ca		Kontrollen		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	61	11,4	3	8,8	1,33	[0,42-4,21]	1,000
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	126	23,7	9	26,5	0,862	[0,40-1,86]	0,682
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	126	23,7	9	26,5	0,862	[0,40-1,86]	0,682
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	30	5,6	1	3,1	1,85	[0,31-10,99]	1,000
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	7	1,3	0	0,0			1,000
XPC Intron 9 Poly-AT PAT ⁻ /PAT ⁺	233	44,0	9	26,5	2,18	[1,01-4,68]	0,050

Tabelle 27 fasst die Ergebnisse beim Vergleich der Allelfrequenzen der Genvarianten zwischen Fällen und Kontrollen in der Gruppe aller Alkoholkonsumenten zusammen. Dabei wird deutlich, dass die Variante in Intron 9 von XPC unter den Larynxkarzinompatienten mit einer Allelfrequenz von 0,44 wesentlich häufiger auftrat als unter den Kontrollen (Allelfrequenz: 0,26). Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,05$ wird dieser Unterschied als Trend gewertet.

Alle anderen Varianten (PCNA C₁₆₆₁G und C₁₆₈₄A, ERCC1 A₁₉₀₀₇G, ERCC1 C₈₀₉₂A, XPF G₁₇₁₀₃A und XPF A₃₀₁₄₇G) wiesen in der Gruppe aller Alkoholkonsumenten eine ähnliche Verteilung in Larynx- bzw. Kontrollkollektiv auf. Die entsprechenden Allelfrequenzen unterschieden sich nur unwesentlich voneinander.

Auch in der Gruppe der Nichttrinker war die Verteilung der Polymorphismen zwischen beiden Kollektiven vergleichbar (Tabelle 28).

Tabelle 28: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen bei Nichttrinkern

Polymorphismus	Larynx-Ca		Kontrollen		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	5	10,4	11	15,3	0,65	[0,22-1,92]	0,586
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	17	37,0	24	33,3	1,17	[0,68-1,71]	0,697
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	11	22,9	14	19,4	1,23	[0,51-2,96]	0,654
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	4	9,1	4	5,6	1,70	[0,44-6,58]	0,476
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	1	2,1	0	0,0			0,400
XPC Intron 9 Poly-AT PAT -/PAT+	18	37,5	28	40,0	0,90	[0,43-1,91]	0,849

Betrachtete man jedoch die Trinkgewohnheiten etwas differenzierter, ergab sich ein überraschender Befund (Tabelle 29): In der Gruppe derer, die nur gelegentlich Alkohol konsumierten, unterschied sich die Genotypenverteilung der Poly-AT-Variante in XPC im Larynxkarzinomkollektiv signifikant von der im Kontrollkollektiv (p=0,009).

Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen bei Studienteilnehmern mit nur gelegentlichem Alkoholkonsum

Polymorphismus	Larynx-Ca		Kontrollen		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	33	11,8	0	0,0			0,144
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	99	35,6	6	30,0	1,29	[0,50-3,35]	0,809
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	59	21,2	6	30,0	0,63	[0,24-1,65]	0,400
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	17	6,1	0	0,0			0,615
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	4	1,4	0	0,0			1,000
XPC Intron 9 Poly-AT PAT -/PAT+	130	46,4	3	15,0	4,91	[1,50-16,01]	0,009

Während nur 25,7% der Kehlkopfkrebspatienten (n=36) homozygot für den Referenztyp waren, wiesen unter den Kontrollen 70,0% diesen Genotyp auf (n=7). Besonders Heterozygote waren deutlich häufiger im Fall- (55,7%, n=78) als im Kontrollkollektiv (30,0%, n=3) vertreten. 18,6% (n=26) Homozygote für die Poly-AT-Variante waren unter den Fallpatienten, während kein einziger Kontrollpatient diesen Genotyp aufwies. Dies spiegelte sich auch in den Berechnungen nach dem dominanten Vererbungsmodell wider, nach denen 74,3% (n=104) der Kehlkopfkrebspatienten Träger mindestens eines Poly-AT-Allels waren, wohingegen dies für nur 30,0% (n=3) der Kontrollen zutraf. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant (OR 6,76; 95%-VB [1,66-27,78]; p=0,006). Die Allelfrequenz der Variante war unter den Fällen mit 0,46 höher als unter den Kontrollen (0,15). Dieser Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant (p=0,009).

Die Häufigkeitsverteilung aller anderen Polymorphismen in dieser Gruppe wies keine signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollkollektiv auf (Tabelle 29).

In Abbildung 12 werden die Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollkollektiv in der Gruppe derer, die nur gelegentlich Alkohol konsumierten, noch einmal graphisch verdeutlicht.

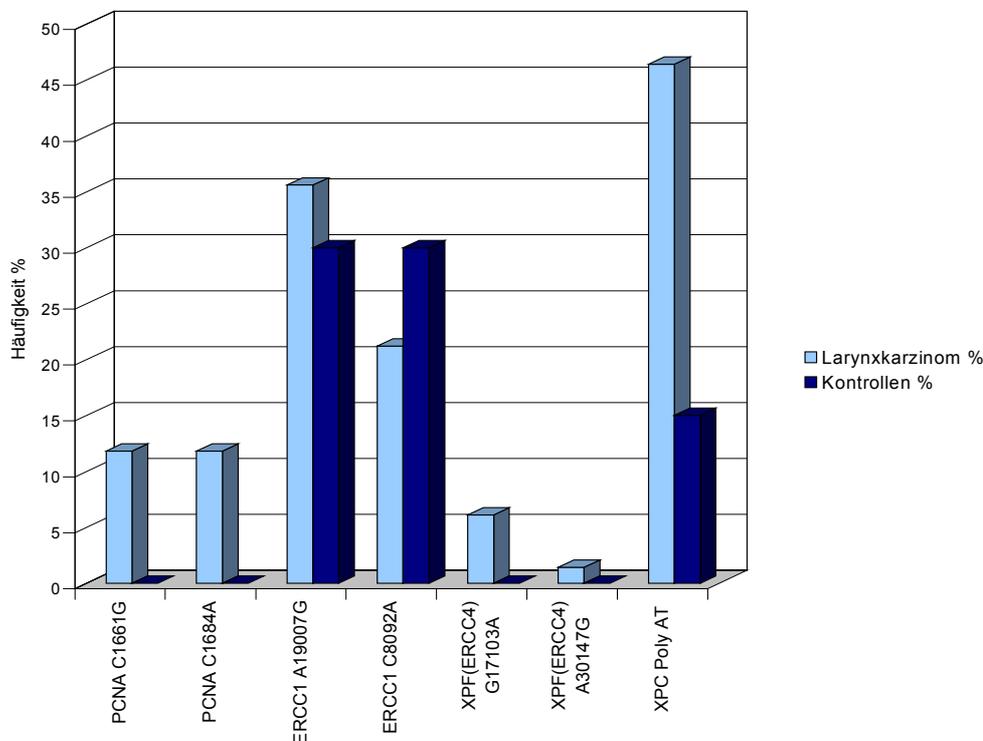


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Polymorphismen bei Patienten, die nur gelegentlich Alkohol konsumierten

In der Gruppe der Patienten mit mäßigem bis starkem Alkoholkonsum dagegen war die Häufigkeitsverteilung der Genvarianten in Fall- und Kontrollgruppe sehr ähnlich. Einzig die Genotypenverteilung der Variante in Exon 4 von ERCC1 nach dem additiven Modell war in beiden Kollektiven unterschiedlich ($p=0,045$). Dieser Unterschied bestand darin, dass im Kontrollkollektiv keiner der 7 Patienten heterozygot für die Variante war, während 5 (71,4%) homozygot für die Referenzsequenz und 2 (28,6%) homozygot für die Genvariante waren. Demgegenüber standen 59 (46,5%) Heterozygote, 54 (42,5%) für die Referenzsequenz Homozygote und 14 (11,0%) für die Variante Homozygote in der Fallgruppe. Die Allelfrequenzen in Fall- und Kontrollkollektiv unterschieden sich jedoch bei keiner der Genvarianten signifikant voneinander (Tabelle 30) und auch die Berechnungen nach dem dominanten und rezessiven Vererbungsmodell wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 30: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen bei mäßigem bis starkem Alkoholkonsum

Polymorphismus	Larynx-Ca		Kontrollen		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	28	11,0	3	21,4	0,45	[0,13-1,60]	0,211
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	87	34,3	4	28,6	1,30	[0,42-2,04]	0,778
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	67	26,4	3	21,4	1,31	[0,38-4,50]	1,000
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	13	5,2	1	8,3	0,60	[0,09-3,81]	0,487
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	3	1,2	0	0,0			1,000
XPC Intron 9 Poly-AT PAT -/PAT+	103	41,2	6	42,9	0,93	[0,33-2,66]	1,000

3.3.5 Berufliche Schadstoffexposition

Die Befragung der Larynxkarzinompatienten zu ihren Berufen und einer möglichen Schadstoffexposition ergab, dass 113 (38,3%) der Kehlkopfkrebspatienten den Berufsgruppen mit erhöhter Schadstoffexposition (Maier et al., 1992c) angehörten. 177 (60,0%) waren nicht exponiert und bei 5 Patienten (1,7%) war der Status unbekannt. Um einen möglichen Einfluss der genetischen Varianten auf die Entstehung von Kehlkopfkrebs in Zusammenhang mit beruflicher Schadstoffexposition der Patienten zu untersuchen, wurden die Häufigkeiten der Polymorphismen unter den beruflich exponierten Larynxkarzinompatienten bestimmt. Da bei der Kontrollgruppe keine Angaben zur beruflichen Schadstoffexposition vorhanden waren, wurde diese Häufigkeiten mit denen der nicht exponierten Larynxkarzinompatienten verglichen (Tabelle 31).

Tabelle 31: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen unter Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit von der Schadstoffexposition

Polymorphismus	exponiert		nicht exponiert		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	25	11,2	41	11,6	1,05	[1,62-1,78]	0,894
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	78	34,5	124	35,8	1,06	[0,75-1,51]	0,789
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	53	23,7	82	23,4	0,99	[0,67-1,47]	1,000
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	12	5,4	21	6,0	1,12	[0,54-2,33]	0,855
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	2	0,9	6	1,7	1,92	[0,38-9,62]	0,494
XPC Intron 9 Poly-AT PAT -/PAT+	99	44,2	148	42,5	0,94	[0,67-1,31]	0,730

Dabei waren die Allelfrequenzen des jeweils selteneren Allels aller untersuchten Varianten bei exponierten und nicht exponierten Patienten sehr ähnlich (Tabelle 31). Auch die Berechnungen nach dem additiven, dominanten und rezessiven Vererbungsmodell zeigten nur geringfügige Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

3.3.6 Tumorlokalisation

Die Patienten wurden je nach Lokalisation des Kehlkopfkrebses in die Gruppe mit supra-/epiglottischem, glottischem oder subglottischem Karzinom eingeteilt bzw. in die Gruppe derer, bei denen mehrere anatomische Ebenen befallen waren (siehe Abschnitt 2.1.3, S.20). Erwartungsgemäß war der Anteil der Patienten mit glottischen Karzinomen mit 67,5% (n=199) am größten. Die Gruppe der Patienten mit supra-/epiglottischen Karzinomen war mit 23,7% (n=70) am zweitgrößten. Nur 1,7% (n=5) der Patienten hatten subglottische Karzinome. Bei 21 (7,1%) Patienten waren mehrere Ebenen befallen.

Keiner der untersuchten Polymorphismen trat signifikant häufiger oder seltener in der Gruppe der Patienten mit supra- oder epiglottischem Karzinom auf als in der Gruppe aller übrigen Larynxkarzinome (Tabelle 32).

Tabelle 32: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen unter Larynxkarzinompatienten mit supra- bzw. epiglottischen Karzinomen

Polymorphismus	supra- bzw. epiglott. Ca		übrige Larynx-Ca		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	12	8,6	54	12,1	0,68	[0,36-1,30]	0,248
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	53	37,9	152	34,4	1,16	[0,79-1,72]	0,454
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	36	25,7	102	23,0	1,16	[0,75-1,80]	0,506
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	7	5,1	27	6,1	0,84	[0,37-1,93]	0,685
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	1	0,7	7	1,6	0,45	[0,07-2,82]	0,441
XPC Intron 9 Poly-AT PAT -/PAT+	57	40,7	196	44,3	0,86	[0,59-1,27]	0,450

Demgegenüber unterschied sich nach dem additiven Vererbungsmodell die Häufigkeitsverteilung der gleichzeitig auftretenden Varianten C₁₆₆₁G und C₁₆₈₄A in Intron 1 von PCNA in der Gruppe der glottischen Karzinome signifikant von der in der Gruppe aller übrigen Larynxkarzinome (p=0,024; Tabelle 33).

Tabelle 33: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen unter Larynxkarzinompatienten mit glottischen Karzinomen

Polymorphismus	Modell		glott. Ca		übrige Larynx-Ca		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
			n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G/ C ₁₆₈₄ A	add.	CC/CC	154	77,8	78	82,1			0,024
		CG/CA	43	21,7	13	13,7			
		GG/AA	1	0,5	4	4,2			
	Allelfrequenz (G)/(A)		45	11,4	21	11,1	1,03	[0,60-1,78]	0,991
	dom.(CG/GG)/(CA/AA)		44	22,2	17	17,9	1,31	[0,71-2,43]	0,393
rez.(GG)/(AA)		1	0,5	4	4,2	0,12	[0,02-0,78]	0,022	
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	add.	AA	85	43,4	37	38,9			0,748
		AG	88	44,9	45	47,4			
		GG	23	11,7	13	13,7			
	Allelfrequenz (G)		134	34,2	71	37,4	0,87	[0,61-1,25]	0,451
	dom.(AG/GG)		111	56,6	58	61,1	0,83	[0,51-1,37]	0,474
rez.(GG)		23	11,7	13	13,7	0,84	[0,41-1,72]	0,636	
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	add.	CC	116	59,2	53	55,2			0,803
		CA	70	35,7	38	39,6			
		AA	10	5,1	5	5,2			
	Allelfrequenz (A)		90	23,0	48	25,0	0,89	[0,60-1,34]	0,585
	dom.(CA/AA)		80	40,8	43	44,8	0,85	[0,52-1,39]	0,518
rez.(AA)		10	5,1	5	5,2	0,98	[0,34-2,82]	0,969	
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	add.	GG	173	88,3	83	88,3			0,994
		GA	23	11,7	11	11,7			
		AA	0	0	0	0			
	Allelfrequenz (A)		23	5,9	11	5,9	1,00	[0,49-2,07]	0,994
	dom.(GA/AA)		23	11,7	11	11,7	1,00	[0,47-2,13]	0,994
rez.(AA)		0	0	0	0				
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	add.	AA	189	96,9	94	97,9			0,626
		AG	6	3,1	2	2,1			
		GG	0	0	0	0			
	Allelfrequenz (G)		6	1,5	2	1,0	1,48	[0,34-6,48]	0,628
	dom.(AG/GG)		6	3,1	2	2,1	1,49	[0,34-6,57]	0,626
rez.(GG)		0	0	0	0				
XPC Intron 9 Poly-AT PAT -/PAT+	add.	PAT--	59	29,9	30	31,9			0,871
		PAT+	102	51,8	49	52,1			
		PAT++	36	18,3	15	16,0			
	Allelfrequenz (PAT+)		174	44,2	79	42,0	1,09	[0,77-1,55]	0,626
	dom.(PAT-+/++)		138	70,1	64	68,1	1,10	[0,65-1,86]	0,734
rez.(PAT++)		36	18,3	15	16,0	1,18	[0,61-2,26]	0,627	

Während sich die Allelfrequenz der selteneren Allele von PCNA in der Gruppe der glottischen Karzinome nur unwesentlich von der in der Gruppe der nicht-glottischen Karzinome unterschied, waren nach dem rezessiven Vererbungsmodell diejenigen Patienten, die homozygot für die Variante waren, mit einem Anteil von 0,5% in der Gruppe der glottischen Karzinome deutlich unterrepräsentiert ($p=0,022$).

Beim Vergleich der Gruppe der subglottischen Karzinome mit der Gruppe aller übrigen Larynxkarzinome fielen einige interessante Unterschiede auf: Die Häufigkeitsverteilung der Varianten PCNA C₁₆₆₁G/C₁₆₈₄A in der Gruppe der subglottischen Karzinome unterschied sich signifikant von der in der Gruppe der nicht-subglottischen Larynxkarzinome ($p=0,002$).

Betrachtete man diese Unterschiede genauer, so zeigte sich, dass die Allelfrequenz des jeweils selteneren Allels bei Patienten mit subglottischen Karzinomen mit 0,40 deutlich höher war als bei Patienten mit anderen Karzinomen ($p=0,004$). Unter Annahme des dominanten Vererbungsmodells zeigte sich eine ebenfalls statistisch signifikante Überrepräsentation der Träger mindestens eines der selteneren Allele in der Gruppe mit subglottischen Karzinomen (60,0%) im Verhältnis zu den übrigen Gruppen (20,1%) ($p=0,030$; OR 5,95; 95%-VB [1,16-30,44]). Auch das rezessive Vererbungsmodell zeigte einen signifikant höheren Anteil an homozygoten Trägern der Genvarianten bei Patienten mit subglottischen Karzinomen (20,0%) als bei Patienten mit nicht-subglottischen Karzinomen (1,4%) ($p=0,001$; OR 17,75; 95%.VB [2,27-155,03]).

Auch die Häufigkeitsverteilung der Variante A₃₀₁₄₇G in Exon 11 von XPF unterschied sich signifikant zwischen subglottischen und den übrigen Karzinomen ($p=0,017$). Hier war wieder die Allelfrequenz des selteneren Allels bei Patienten mit subglottischen Larynxkarzinomen signifikant höher (0,100) als bei Patienten mit Larynxkarzinomen anderer Lokalisationen (0,012) ($p=0,018$). Auch waren die Träger mindestens eines der selteneren Allele unter den Patienten mit subglottischen Karzinomen wieder deutlich stärker vertreten (20,0%) als unter den Patienten mit nicht-subglottischen (2,4%), wie die Berechnungen nach dem dominanten Vererbungsmodell zeigen ($p=0,017$; OR 9,96; 95%-VB [1,36-78,83]).

Bei der Häufigkeitsverteilung der Poly-AT-Variante in XPC zeigten sich ebenfalls Unterschiede zwischen Patienten mit subglottischen Karzinomen und Patienten mit nicht-subglottischen Karzinomen ($p=0,031$). Die Allelfrequenz des Poly-AT+-Allels war mit 0,80 in der Gruppe der Patienten mit subglottischen Karzinomen statistisch signifikant höher als die Allelfrequenz dieser Variante in den übrigen Gruppen (0,428). Die Odds-Ratio betrug hier 5,34 bei einem 95%-Vertrauensbereich von [1,27-22,39] ($p=0,019$). Die Tatsache, dass unter den Patienten mit subglottischem Karzinom keiner vertreten war, der homozygot für den Referenztyp war, spiegelte sich in den Ergebnissen des rezessiven Vererbungsmodells wider. Hier betrug der Anteil derer, die homozygot für das Poly-AT+-Allel waren, in der Gruppe der Patienten mit subglottischen Karzinomen 60,0% und war damit signifikant höher als bei den Gruppen mit anderen Karzinomen (16,8%). Die Odds-Ratio betrug hier 7,44 bei einem 95%-Vertrauensbereich von [1,44-38,21] ($p=0,012$).

Tabelle 34 und Abbildung 13 fassen die Ergebnisse in der Gruppe der Patienten mit subglottischen Karzinomen zusammen. Insgesamt sind die Ergebnisse in diesem Unterkollektiv aufgrund der geringen Fallzahlen nur bedingt aussagekräftig.

Tabelle 34: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen unter Larynxkarzinompatienten mit subglottischen Karzinomen

Polymorphismus	Modell		subglott. Ca		übrige Larynx- Ca		Odds- Ratio	95%-VB	p- Wert
			n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G/ C ₁₆₈₄ A	add.	CC/CC	2	40,0	230	79,9			0,002
		CG/CA	2	40,0	54	18,8			
		GG/AA	1	20,0	4	1,4			
	Allelfrequenz (G)/(A)		4	40,0	62	10,8	5,53	[1,63-18,80]	0,004
dom.(CG/GG)/(CA/AA)		3	60,0	58	20,1	5,95	[1,16-30,44]	0,030	
rez.(GG)/(AA)		1	20,0	4	1,4	17,75	[2,27-155,03]	0,001	
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	add.	AA	1	20,0	121	42,3			0,283
		AG	4	80,0	129	45,1			
		GG	0	0	36	12,6			
	Allelfrequenz (G)		4	40,0	201	35,1	1,23	[0,37-4,11]	0,750
dom.(AG/GG)		4	80,0	165	57,7	2,93	[0,43-19,71]	0,316	
rez.(GG)		0	0	36	12,6			0,397	
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	add.	CC	3	60,0	166	57,8			0,870
		CA	2	40,0	106	36,9			
		AA	0	0	15	5,2			
	Allelfrequenz (A)		2	20,0	136	23,7	0,81	[0,19-3,40]	0,785
dom.(CA/AA)		2	40,0	121	42,2	0,92	[0,18-4,66]	0,923	
rez.(AA)		0	0	15	5,2			0,600	
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	add.	GG	4	80,0	252	88,4			0,562
		GA	1	20,0	33	11,6			
		AA	0	0	0	0			
	Allelfrequenz (A)		1	10,0	33	5,8	1,81	[0,29-11,49]	0,574
dom.(GA/AA)		1	20,0	33	11,6	1,91	[0,28-13,25]	0,562	
rez.(AA)		0	0	0	0				
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	add.	AA	4	80,0	279	97,6			0,017
		AG	1	20,0	7	2,4			
		GG	0	0	0	0			
	Allelfrequenz (G)		1	10,0	7	1,2	8,97	[1,45-63,71]	0,018
dom.(AG/GG)		1	20,0	7	2,4	9,96	[1,36-78,83]	0,017	
rez.(GG)		0	0	0	0				
XPC Intron 9 Poly-AT PAT -/PAT+	add.	PAT--	0	0,0	89	31,1			0,031
		PAT-+	2	40,0	149	52,1			
		PAT++	3	60,0	48	16,8			
	Allelfrequenz (PAT+)		8	80,0	245	42,8	5,34	[1,27-22,39]	0,019
dom.(PAT-+/++)		5	100	197	68,9			0,134	
rez.(PAT++)		3	60,0	48	16,8	7,44	[1,44-38,21]	0,012	

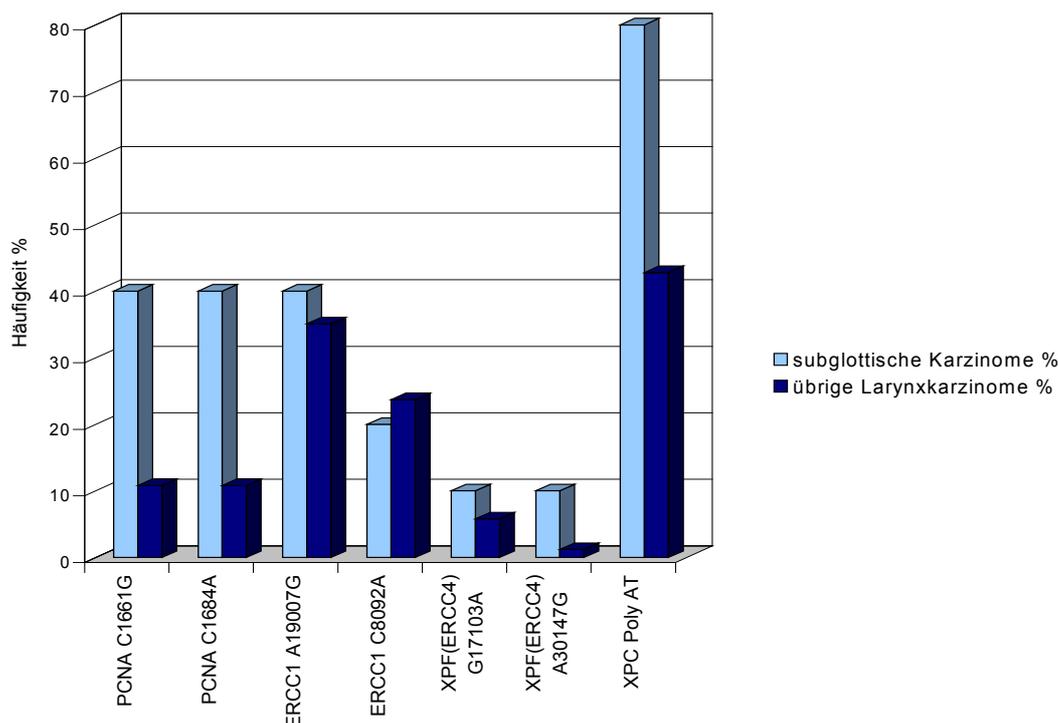


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen unter Larynxkarzinompatienten mit subglottischen Karzinomen

Die Allelfrequenzen aller untersuchten Genvarianten in der Gruppe der Patienten, bei denen mehrere anatomische Ebenen von dem Larynxkarzinom befallen waren, unterschieden sich nur unwesentlich von denen in der Gruppe der Patienten, bei denen nur eine Ebene befallen war (Signifikanzniveau zwischen $p=0,499$ und $p=1,000$; Tabelle 35). Dasselbe galt für die Berechnungen nach dem additiven, dominanten und rezessiven Vererbungsmodell.

Tabelle 35: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen bei Befall mehrerer anatomischer Ebenen

Polymorphismus	mehrere Ebenen befallen		nur eine Ebene befallen		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	5	12,5	61	11,2	1,14	[0,44-2,92]	0,795
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	14	35,0	191	35,2	0,99	[0,51-1,92]	1,000
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	10	23,8	128	23,6	1,01	[0,49-2,09]	1,000
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	3	7,1	31	5,8	1,26	[0,39-4,06]	0,729
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	0	0	8	1,5			1,000
XPC Intron 9 Poly-AT PAT ⁻ /PAT ⁺	14	36,8	239	43,9	0,74	[0,38-1,46]	0,499

3.3.7 Tumorstadium

Im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang der untersuchten Polymorphismen mit dem Tumorstadium wurden alle Larynxkarzinompatienten in zwei Gruppen unterteilt. Diejenigen, deren Tumor sich bei Diagnosestellung in den UICC-Stadien 0, I oder II befand, wurden in die Gruppe der Patienten mit wenig fortgeschrittenen Karzinomen eingeteilt. Diejenigen, deren Tumor bei Diagnosestellung bereits den UICC-Stadien III, IVa, IVb oder IVc entsprach, wurden in die Gruppe der Patienten mit weiter fortgeschrittenen Karzinomen eingeteilt. In dieser Studie hatten 131 (44,4%) Patienten wenig fortgeschrittene und 141 (47,8%) weit fortgeschrittene Larynxkarzinome. Bei 23 (7,8%) Patienten waren keine Angaben zum Tumorstadium vorhanden.

Die Häufigkeitsverteilungen der Genotypen bei allen untersuchten Polymorphismen waren in beiden Gruppen sehr ähnlich. Die Allelfrequenzen der jeweils selteneren Allele unterschieden sich nur unwesentlich (Signifikanzniveau zwischen $p=0,133$ und $p=0,961$; Tabelle 36). Auch die Berechnungen nach dem additiven, dominanten und rezessiven Vererbungsmodell zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 36: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Polymorphismen unter Larynxkarzinompatienten in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Polymorphismus	weit fortgeschr. Ca		wenig fortgeschr. Ca		Odds-Ratio	95%-VB	p-Wert
	n	%	n	%			
PCNA Intron 1 C ₁₆₆₁ G bzw. C ₁₆₈₄ A	31	11,9	33	11,8	1,01	[0,60-1,70]	0,961
ERCC1 Exon 4 A ₁₉₀₀₇ G	98	37,7	87	31,5	1,31	[0,92-1,88]	0,133
ERCC1 3'UTR C ₈₀₉₂ A	62	23,8	63	22,7	1,07	[0,72-1,59]	0,745
XPF(ERCC4) Exon 8 G ₁₇₁₀₃ A	16	6,2	16	5,8	1,07	[0,53-2,17]	0,844
XPF(ERCC4) Exon 11 A ₃₀₁₄₇ G	4	1,5	3	1,1	1,42	[0,35-5,73]	0,645
XPC Intron 9 Poly-AT PAT ⁻ /PAT ⁺	114	44,5	122	43,6	1,04	[0,74-1,46]	0,823

3.4 Haplotypenrekonstruktion für die Varianten A₁₉₀₀₇G und C₈₀₉₂A in ERCC1, sowie G₁₇₁₀₃A und A₃₀₁₄₇G in XPF(ERCC4)

Für die zwei auf Chromosom 19 befindlichen SNPs A₁₉₀₀₇G und C₈₀₉₂A in ERCC1 und die zwei auf Chromosom 16 befindlichen SNPs G₁₇₁₀₃A und A₃₀₁₄₇G in XPF(ERCC4) wurden Haplotypenanalysen durchgeführt. Tabelle 37 zeigt die Genotypen mit den zugeordneten Haplotypenpaaren, die sich aus der Haplotypenrekonstruktion ergaben.

Tabelle 37: Genotypen und Haplotypenpaare für die ERCC1 SNPs C₈₀₉₂A und A₁₉₀₀₇G und die XPF(ERCC4) SNPs G₁₇₁₀₃A und A₃₀₁₄₇G

ERCC1 C ₈₀₉₂ A/A ₁₉₀₀₇ G			XPF(ERCC4) G ₁₇₁₀₃ A/A ₃₀₁₄₇ G		
Genotyp	Haplotypenpaar		Genotyp	Haplotypenpaar	
	I	II		I	II
00	11	11	00	11	11
01	11	12	01	11	12
-	-	-	-	-	-
10	11	21	10	11	21
11	11	22 ^a	-	-	-
12	12	22	-	-	-
20	21	21	-	-	-
21	21	22	-	-	-
22	22	22	-	-	-

Die Genotypen sind wie folgt kodiert: 0=homozygot für das der Referenzsequenz entsprechende Nukleotid auf beiden Chromosomen; 1=heterozygot; 2=homozygot für das von der Referenzsequenz abweichende Nukleotid auf beiden Chromosomen. Die Haplotypen sind wie folgt kodiert: 1=identisch mit der Referenzsequenz (SNP an Position 8092C; SNP an Position 19007A; SNP an Position 17103G; SNP an Position 30147A); 2=nicht identisch mit der Referenzsequenz (SNP an Position 8092A; SNP an Position 19007G; SNP an Position 17103A; SNP an Position 30147G). ^a Bei Vorliegen des Genotyps 11 ist ein zweites Haplotypenpaar möglich (12/21), jedoch sehr viel weniger wahrscheinlich.

Der Genotyp 02 trat weder bei der Haplotypenrekonstruktion für ERCC1 C₈₀₉₂A/A₁₉₀₀₇G noch bei der für XPF(ERCC4) G₁₇₁₀₃A/A₃₀₁₄₇G auf. Bei letzterer fehlten auch die Genotypen 11, 12, 20, 21 und 22. Dementsprechend wurden hier keine Haplotypenpaare zugeordnet. Bei Vorliegen des Genotyps 11 ist ein zweites Haplotypenpaar möglich (12/21), das Vorliegen des Haplotypenpaares 11/22 ist jedoch sehr viel wahrscheinlicher (John et al., 2002).

In Tabelle 38 sind die Frequenzen aufgelistet, mit denen die verschiedenen Haplotypen in Larynxkarzinom- und Kontrollkollektiv auftraten. Die Standardabweichung ist jeweils in Klammern angegeben.

Tabelle 38: Häufigkeitsverteilung der Haplotypen im Larynxkarzinom- und Kontrollkollektiv

Haplotyp	Larynx-Ca ^a	Kontrollen ^a	p
ERCC1 C ₈₀₉₂ A/A ₁₉₀₀₇ G			
11	0,641 (±0,002)	0,666 (±0,003)	0,956
12	0,125 (±0,002)	0,110 (±0,003)	
21	0,007 (±0,001)	0,007 (±0,002)	
22	0,227 (±0,002)	0,217 (±0,002)	
XPF G ₁₇₁₀₃ A/A ₃₀₁₄₇ G			
11	0,928 (±0,001)	0,919 (±0,003)	0,736
12	0,014 (±0,001)	0,020 (±0,001)	
21	0,058 (±0,001)	0,061 (±0,003)	

^aDie Frequenzen, mit denen die Haplotypen in Larynx- bzw. Kontrollkollektiv auftraten, sind jeweils mit der Standardabweichung in Klammern angegeben.

Alle vier möglichen Haplotypen für ERCC1 C₈₀₉₂A/A₁₉₀₀₇G und drei der möglichen vier Haplotypen für XPF G₁₇₁₀₃A/A₃₀₁₄₇G traten auf. Im Larynxkarzinomkollektiv waren die ERCC1-Haplotypen 11 (0,641) und 22 (0,227) häufig vertreten, die Haplotypen 12 (0,125) und 21 (0,007) seltener. Bei XPF kam der Haplotyp 11 mit einer Frequenz von 0,928 sehr häufig vor, die Haplotypen 12 (0,014) und 21 (0,058) nur selten und der Haplotyp 22 gar nicht. Die Häufigkeitsverteilung der Haplotypen von ERCC1 C₈₀₉₂A/A₁₉₀₀₇G in Fall- und Kontrollkollektiv unterschied sich nicht signifikant voneinander (p=0,956). Ebenso verhielt es sich mit der Haplotypenverteilung von XPF(ERCC4) G₁₇₁₀₃A/A₃₀₁₄₇G (p=0,736).