

Ferdinand Frederic Toberer
Dr. med.

Lymphangiogenese und neuroendokrines Karzinom der Haut (Merkelzellkarzinom)

Promotionsfach: Dermatologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Helmbold

Es wurden in der vorliegenden Arbeit 27 paraffineingebettete Proben von Merkelzellkarzinomen immunhistochemisch und immunfluoreszenzoptisch im Hinblick auf ein lymphangiogenetisches Potential des MZK analysiert.

Hierzu wurden Antikörper verwendet, die für lymphatische Endothelzellen weitgehend spezifisch sind (Podoplanin, LYVE-1). Es kam insbesondere der exakten Erfassung der Dichten von Lymphgefäßen unterschiedlichen Kalibers (in verschiedenen klar definierten Arealen der entnommenen Hautproben) die entscheidende Bedeutung zu. Dafür wurden die Lymphgefäße anhand ihres Durchmessers in drei Klassen eingeteilt: kleine Gefäße (Durchmesser <10 µm), mittlere Gefäße (Durchmesser 10-25 µm) und große Gefäße (Durchmesser >25 µm).

Darüber hinaus wurden Untersuchungen durchgeführt, die zeigen sollen, welche Zelltypen und Botenstoffe für die Neubildung von Lymphgefäßen im Rahmen von MZK von Bedeutung sind. Hierfür erfolgten immunhistochemische und immunfluoreszenzoptische Untersuchungen zur Detektion lymphatischer Wachstumsfaktoren (VEGF-C), sowie deren zellulären Ursprung (CD 68, CD 163, DNA-Fluorochrom).

Schließlich wurden klinische Merkmale der Patienten erfasst und diese im Hinblick auf mögliche Korrelationen mit Parametern der Lymphangiogenese untersucht.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich mit den angewendeten Methoden eine Zunahme der Dichte kleinster Lymphgefäße vor allem in unmittelbarer Tumornähe sowie im Tumor selbst zeigen ließ, was als ein starker Hinweis für die Neubildung von Lymphgefäßen gelten kann. Der Produktion des Wachstumsfaktors VEGF-C von CD68 und CD 163

koexprimierenden Zellen, die als M2-polarisierte, tumorassoziierte Makrophagen gedeutet werden können, kommt hierbei die zentrale pathogenetische Bedeutung zu.

Insgesamt findet sich also beim Merkelzellkarzinom eine bisher nicht beschriebene Neubildung von Lymphgefäßen, die im wesentlichen von VEGF-C produzierenden, tumorassoziierten Makrophagen initiiert wird.

Aus diesen grundlegenden Erkenntnissen zur Pathogenese des Merkelzellkarzinoms erwachsen im Sinne eines translationalen Ansatzes neue Aspekte für eine molekularpathogenetisch orientierte Therapie und damit womöglich für eine Verbesserung der Prognose, der an diesem aggressiven Tumor leidenden Patienten.