

Sebastian Strieth
Dr. med.

Vaskularisierung und Expression von Vaskulärem endothelialelem Wachstumsfaktor (VEGF) in unterschiedlichen Stadien der epithelialen Hautkarzinogenese unter besonderer Berücksichtigung des Beginns der Angiogenese

Geboren am 29.11.1973 in Villingen-Schwenningen.
Reifeprüfung am 22.5.1993 in Karlsruhe.
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/ 94 bis SS 2000.
Physikum am 28.8.1995 an der Universität Heidelberg.
Klinisches Studium in Heidelberg, Wien, München.
Praktisches Jahr in München, Boston/ USA.
Staatsexamen am 16.5.2000 an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Prof. Dr. med. N. E. Fusenig

Angiogenese, die Bildung neuer Kapillaren aus bereits bestehenden Gefäßen, ist ein entscheidender Schritt beim Wachstum vieler Tumoren über eine bestimmte Größe hinaus. Sie wird auch bei der UV-bedingten Karzinogenese des Plattenepithelkarzinoms (SCC) der Haut beschrieben, die über verschiedene definierte Stadien abläuft. Man spekuliert, daß mit dem Beginn der angiogenen Phase ein Tumor erst imstande ist, sein malignes Potential voll zu entfalten. Mit dem Verständnis der Regulation der Angiogenese verbinden sich demnach neue therapeutische Ansätze in der Krebstherapie. In diesem Zusammenhang ist VEGF einer der am besten untersuchten Angiogeneseinduktoren.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, in welchem Stadium der epithelialen Hautkarzinogenese Angiogenese einsetzt („*angiogenic switch*“) und ob VEGF als funktioneller Angiogeneseinduktor in Frage kommt. Außerdem sollte auch das Keratoakanthom als benigner epithelialer Tumor vergleichend untersucht werden.

Als Hautkarzinogenesestadien wurden neben Normalhaut, aktinische Keratose, hypertrophe aktinische Keratose, SCC-Frühestadium (Tumordicke < 2mm; Infiltration ins Korium) und SCC-Spätstadium (Tumordicke > 2mm; Infiltration ins Subkutanfett) untersucht. Die immunhistochemisch dargestellten Gefäße im Stroma dieser Läsionen und des Keratoakanthoms wurden mittels Gefäßzählung und eines computerisierten Morphometrieverfahrens in Bereichen offensichtlich erhöhter Gefäßdichte („*hot spots*“) quantifiziert und mit Normalhaut verglichen.

Semiquantitativ wurde die begleitende Entzündungsreaktion erfaßt. Nach immunhistochemischer Darstellung proliferierender Zellen wurden die Proliferationsraten der Läsionen bestimmt.

Mittels In-situ-Hybridisierung und Immunhistochemie konnte die VEGF-Expression auf RNA- und Proteinebene untersucht werden.

Die vorliegenden Daten belegen mit statistischer Signifikanz, daß das Einsetzen der Angiogenese, der „*angiogenic switch*“, in der Hautkarzinogenese erst in einem späten Stadium des Plattenepithelkarzinoms erfolgt. Die Vaskularisierung des benignen Keratoakanthoms war ebenfalls stark und statistisch nicht signifikant von SCC-Spätstadien unterschieden.

Die begleitenden Entzündungsreaktionen und die Proliferationsraten hatten wahrscheinlich keinen entscheidenden Einfluß auf die Stärke der Vaskularisierung der Läsionen.

Bezüglich der zugrundeliegenden Regulationsmechanismen war in allen untersuchten Karzinogenesestadien und beim Keratoakanthom auf RNA- und Proteinebene eine deutliche VEGF-Expression nachweisbar. Einen signifikanten Anstieg der VEGF-Expression gab es in keinem Stadium, so daß dieser Faktor allein höchstwahrscheinlich nicht den Beginn der Angiogenese kontrolliert.

Somit konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, daß die Angiogenese für Spätstadien maligner epithelialer Tumore der Haut ein prognostisches Kriterium sein könnte. Das späte Einsetzen der Angiogenese in der Hautkarzinogenese und damit die geringe Vaskularisierung von SCC-Frühestadien könnten wesentliche Gründe für die späte Metastasierung des Plattenepithelkarzinoms der Haut sein.