



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Immunhistochemische Untersuchung prognostischer Marker beim malignen Melanom

Autor: Katharina Christa Jäger
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Prof. Dr. J. Utikal

Das maligne Melanom ist unter den Hauttumoren der Aggressivste. Aufgrund der hohen und frühen Neigung zur lymphogenen und hämatogenen Metastasierung hat der schwarze Hautkrebs eine schlechte Prognose. Gängige Marker zur Prognoseabschätzung wie die Tumordicke nach Breslow, der Ulzerationsstatus des Primarius und der Befall des Wächterlymphknotens erlauben häufig nur eine ungenau Abschätzung der Prognose, so dass weitere prognostische Marker benötigt werden. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Expressionen spezifischer Gene, die sowohl in Neuralleistenzellen, den Vorläuferzellen der Melanozyten, als auch in Melanomzellen exprimiert werden, als prognostische Marker für den Verlauf einer Melanomerkrankung genutzt werden können. Unter der Annahme, dass Melanomzellen Eigenschaften ihrer Vorläuferzellen wiedergewinnen, wurden in einer vorangegangenen Arbeit Gene identifiziert, die sowohl in Neuralleistenzellen, als auch in Melanomzellen exprimiert werden. Hierbei handelt es sich um folgender Gene: GLDC, ERFF1, TWIST, MSX1, PTPRF, TNFRSF21, TNFRSF12A und IGF2BP2. Zusätzlich wurden in der vorliegenden Arbeit der bekannte Neuralleistenzellmarker CD271 und der bekannte Proliferationsmarker Ki67 betrachtet. Hierfür wurden Tumorproben von vier Patientengruppen immunhistochemisch untersucht. In der ersten Gruppe wurden Metastasen von Patienten untersucht, die nach Diagnosestellung eines malignen Melanoms im Stadium IV innerhalb von 12 Monaten verstarben. Diese Gruppe wurde einer Patientengruppe gegenübergestellt, die aus der gleichen Ausgangssituation länger als 30 Monate überleben. Darüber hinaus wurden Primaries mit der Tumordicke ≥ 2 mm von Patienten, die eine Metastase in 12 Monaten entwickelten mit einer weiteren Patientengruppe verglichen, in der Patienten zusammengefasst wurden, die einen Primarius der Tumordicke ≥ 2 mm aufwiesen, allerdings keine Metastase in 30 Monaten entwickelten.

Um die Genexpression zu quantifizieren, kamen Antikörper gegen Proteinprodukte der oben genannten Gene zum Einsatz. Anhand dieser immunhistochemischen Färbungen von Melanomschnitten wurden sogenannte immunhistochemische Werte (IHC-Werte) berechnet, die ein Maß für die Stärke der Expression der untersuchten Gene darstellten. Durch den Vergleich der IHC-Werte mit den Überlebensdaten der Patienten konnte eine Korrelation zwischen der Expression eines Gens und der Überlebenszeit bzw. dem Risiko, früh eine Metastase zu entwickeln, hergestellt werden. Die IHC-Werte, die aus den Färbungen mit den Antikörpern gegen CD271, GLDC und ERFF1 ermittelt wurden, zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten, die nach Diagnosestellung Stadium IV früh verstarben und denjenigen, die über 30 Monate überlebten. Darüber hinaus wurde in dieser Arbeit dargestellt, dass Antikörper gegen CLDC und TWIST genutzt werden können, um eine Prognose hinsichtlich des Zeitpunkts der Metastasenentwicklung bei Hochrisikopatienten (Tumordicke ≥ 2 mm) abzugeben. Erhöhte IHC-Werte nach Färbungen mit diesen Antikörpern gehen mit einer früheren Metastasierung einher.

Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnisse wurden in einem Artikel bei 'cancers' unter dem Namen „Expression of Neural Crest Markers GLDC and ERFF1 is Correlated with Melanoma Prognosis“ im Januar 2019 veröffentlicht.