



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

**Diagnostische und prognostische Marker für das
Merkelzellkarzinom**

Autor: Bettina Marie Naber
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Prof. Dr. J. Utikal

Das Merkelzellkarzinom ist ein seltener, sehr aggressiver neuroendokriner Hauttumor, welcher mit einer schlechten Prognose und früher Metastasierung einhergeht.

In dieser Studie untersuchten wir retrospektiv klinische Daten von 44 Patienten und Patientinnen und untersuchten mit verschiedenen immunhistochemischen Markern gefärbte Tissue Micro Arrays von 29 Primären von Merkelzellkarzinomen der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsmedizin Mannheim. Zielsetzung dieser Arbeit war, weitere Informationen zu diesem seltenen Hauttumor zu gewinnen und anhand neuer immunhistochemischer Marker diagnostische und prognostische Aussagen treffen zu können.

Als diagnostische Marker untersuchten wir CK20 und NSE, welche in der Diagnosestellung für das Merkelzellkarzinom aktuell am relevantesten sind. Unsere Untersuchungen für CK20 konnten ebenso wie bei Rastrelli et al. nachweisen, dass ein erhöhter CK20- Score mit reduziertem Gesamt- und krankheitsspezifischem Überleben assoziiert war und somit auch als prognostischer Faktor dienen könnte (Rastrelli et al., 2018). Patienten, welche tumorbedingt verstarben, wiesen einen signifikant höheren Gesamtscore für CK20 auf (*p=0,035). Bei erhöhtem CK20- Gesamtscore konnten in unserem Kollektiv auch eine gehäufte Metastasierung beobachtet werden. Somit kann CK20 nicht nur zur Diagnosesicherung herangezogen werden, sondern kann anhand eines hohen Gesamtscores von CK20 auch eher von einer ungünstigen Prognose bezüglich des Tumorverlaufs ausgegangen werden. Bezüglich der Expression von NSE als diagnostischer Marker lassen sich anhand unserer Ergebnisse keine weiteren diagnostischen Aussagen treffen. Eine starke Expression von NSE konnte bei Patienten, welche Metastasen oder ein Rezidiv entwickelten, beobachtet werden. Ebenso bei Patienten, die weitere kutane Malignome aufwiesen, zeigte sich ein erhöhter Wert für NSE.

Wir haben MEK/PMEK/ERK/PERK als Kinasen des MAP-Kinase-Signalweges in Bezug auf das Merkelzellkarzinom untersucht. Es zeigte sich bei den meisten Merkelzellkarzinomen unserer Studie eine Expression dieses Signalweges. Auffällig zeigte sich eine deutliche Abnahme der Signalexpression von PERK. Diagnostische oder prognostische Aussagen lassen sich hieraus nicht ableiten, jedoch könnte die Expression dieses Signalweges in Merkelzellkarzinomen Ansatzpunkte für neue zielgerichtete Therapien darstellen. Dafür infrage kämen MEK-Inhibitoren, welche bereits bei therapieresistenten Melanomen in Kombination mit BRAF-Inhibitoren eingesetzt werden. Eine Therapie mit PD-1/PD-L1 Inhibitoren in Kombination mit MEK-Inhibitoren wäre für das Merkelzellkarzinom ein weiterer Forschungsansatz, wozu weitere Analysen dieses Signalweges in Rahmen großangelegter Studien nötig wären.

PD-1/und PD-L1 Inhibitoren sind bereits fest in der Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinomes etabliert. PD-L1 kann abhängig von der jeweiligen Tumorart als positiv oder negativ prognostischer Marker eingeordnet werden. Für das Merkelzellkarzinom konnte bei einer hohen Expression von PD-L1 eine günstige Prognose beobachtet werden (Lipson et al., 2013; Wang et al., 2016). In unseren Ergebnissen zeigte sich ebenfalls bei Patienten mit einer hohen Expression von PD-L1 eine signifikant bessere Prognose für das Gesamtüberleben.

SOX2 steuert bei verschiedenen Malignomen Proliferation, Metastasierung und Resistenzentwicklung gegenüber Apoptose und Therapie Entstehung verschiedener Tumoren. Für das Merkelzellkarzinom liegen bisher wenige Studien zur Expression von SOX2 vor. In unserer Studie zeigte sich eine hohe Expression von SOX2 als prognostisch ungünstig. Patienten, welche tumorbedingt verstarben, wiesen einen signifikant höheren Gesamtscore für SOX2 auf. In unseren Untersuchungen ergab sich für fernmetastasierte Tumoren ein signifikant erhöhter Gesamtscore. So kann man annehmen, dass durch eine stärkere SOX2-Aktivität das Risiko für eine Fernmetastasierung erhöht sein kann. Basierend auf

unseren Ergebnissen gehen wir davon aus, dass eine hohe Expression von SOX2 in Merkelzellkarzinomen eine Metastasierung fördert. Insgesamt wiesen Patienten, bei denen weitere Tumoren in der Anamnese bestanden, ebenfalls eine signifikant höhere Expression von SOX2 auf. Aktuell gibt es noch keine zielgerichteten Therapien gegenüber SOX2, jedoch könnte dies in Zukunft ein potentielles therapeutisches Ziel darstellen.

GD2 konnte in unserer Studie keine prognostische Aussage zugeordnet werden. Allerdings zeigten sich bei uns knapp die Hälfte der Merkelzellkarzinome positiv für diesen Marker. Daraus könnten sich in therapeutischer Hinsicht neue Optionen für die Therapie mit GD2-spezifischen monoklonalen Antikörpertherapien ergeben, welche sie bisher beim Neuroblastom zum Einsatz kommen (Kholodenko et al., 2018; Schowalter et al., 2011).

Durch diese Studie konnten wir einige neue Aspekte bezüglich diagnostischer und prognostischer Aussagen bezüglich des klinischen Verlaufes, neuer diagnostischer und prognostischer Marker aufzeigen. In Zukunft werden weitere Studien nötig sein, um an diese Forschungsergebnisse anzuknüpfen und diese weiterzuentwickeln.