



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

**Untersuchung der klinischen, histologischen und
immunhistochemischen Charakteristika des atypischen
Fibroxanthoms**

Autor: Marisa Bach
Institut / Klinik: Klinische Kooperationseinheit Dermatoonkologie (DKFZ) an der
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Prof. Dr. J. Utikal

Das AFX ist ein seltener Tumor der Haut, der sich häufig als schnell wachsender, haut- bis fleischfarbener, knotiger Tumor präsentiert, der insbesondere in sonnenexponierten Arealen auftritt und vornehmlich Männer im höheren Alter betrifft. Die Diagnostik des AFX stellt eine Herausforderung dar, da bisher keine spezifischen histologischen oder immunhistochemischen Marker zur Verfügung stehen. Darüber hinaus sind die genetischen Mechanismen, die der Tumorgenese zu Grunde liegen und die potentielle Ansatzpunkte für therapeutische Strategien im Falle nicht operabler Tumore darstellen könnten, bisher nicht abschließend identifiziert worden. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb das histologische, immunhistochemische und molekulargenetische Profil von AFX-Tumorpräparaten von zwei Kohorten mit N=27 und N=29 Patientinnen und Patienten mit Hilfe etablierter Standardprozeduren untersucht und verglichen. Die Ergebnisse der vorliegenden Auswertung bestätigen die Erkenntnisse, die aus vorherigen Arbeiten zu der klinischen Präsentation des AFX gewonnen wurden. So zeigte sich eine Lokalisation der Tumore in sonnenexponierten Arealen, insbesondere im Bereich des Kopfes und typische klinische Symptome wie Juckreiz und Blutung. Durch die Nachbefragung der Patientinnen und Patienten nach einem Zeitraum von bis zu 5 Jahren nach initialer Tumorresektion, ließen sich Hinweise auf die Rezidivfreiheit über diesen Zeitraum ermitteln, was die Diagnose eines AFX bei diesen Patientinnen und Patienten unterstützte. Im Hinblick auf die immunhistochemischen Charakteristika der Tumorproben der Mannheimer Kohorte (N=27) wurde eine Negativität für die Marker PanCK, MART1 und S100 sowie eine geringe Expression von CD34 und Desmin nachgewiesen. Im Unterschied dazu zeigte sich ein hoher Anteil an Zellen, die CD10, Ki67, Aktin, Vimentin und CD99 exprimierten. Im Hinblick auf CD68 zeigte sich ein intermediäres Expressionsmuster. Diese Befunde ließen sich, abgesehen von einer höheren Expression von S100 und CD34, in der unabhängigen Stichprobe externer Patientinnen und Patienten (N=29) replizieren. In den anschließenden Analysen der Expression von Proteinen der MAP- Kinase Kaskade (BRAF, MEK, pMEK, ERK, pERK) wurde in den Präparaten der Mannheimer Kohorte eine Expression von pMEK in fast allen untersuchten Proben (95%) sowie eine positive Expression von ERK in mehr als 80% der Proben detektiert. BRAF Expression war in 2/3 und MEK und pERK Expression in 1/3 der untersuchten Präparate sichtbar. Im Vergleich zu den Proben der Mannheimer Kohorte, zeigten sich in den Proben der externen Kohorte ähnliche Expressionsmuster für ERK und pERK, aber im Unterschied signifikant geringere Expressionen für pMEK, MEK und BRAF, was auf eine deutliche Variabilität der Expressionsmuster hindeutet. In der durchgeführten Mutationsanalyse der 7 Tumoren mit der stärksten Aktivierung im MAP-Kinase-Signalweg konnten keine Mutationen in den BRAF- und NRAS-Genen nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass die erhöhte Aktivität des MAP- Kinase-Signalwegs durch andere Mechanismen hervorgerufen wird. Indirekte Hinweise für diese Vermutung liefern auch die Ergebnisse der zusätzlichen Analysen von NF1 und EGFR. In beiden Stichproben wurde eine niedrige NF1 Expression gefunden, was als möglicher Hinweis auf eine NF1-assoziierte Disinhibition der MAP- Kinase-Kaskade aufgefasst werden kann. Darüber hinaus weist die hohe Expression von EGFR im Tumorgewebe auf eine mögliche EGFR-assoziierte Dysregulation der MAP-Kinase-Kaskade hin. Beide Signalwege könnten perspektivisch Ansatzpunkte für Therapien darstellen in Fällen, in denen weder eine operative Therapie, noch eine Strahlentherapie des AFX aussichtsreich erscheint.