



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

**Prognostische und therapeutische Marker der malignen
Adnextumore der Haut**

Autor: Pia Nagel
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Prof. Dr. J. Utikal

Die malignen Adnextumoren der Haut umfassen ein diverses Spektrum von verschiedenen Entitäten mit ekkriner, apokriner, sebozytärer und follikulärer Differenzierung, die teils ein lokal aggressiveres Wachstum als andere nicht-melanozytäre kutane Malignome sowie ein deutliches Potenzial für eine Filialisierung aufweisen können. Verschiedene klinische Faktoren und molekulargenetische Alterationen werden als Treiber der Genese und Progression der einzelnen Entitäten vermutet, insgesamt ist ihre Pathogenese jedoch schlecht verstanden. Richtlinien für das Management dieser Tumorentitäten existieren aufgrund der spärlichen Evidenzlage nur wenige. Eine Erforschung der Pathogenese und Identifikation möglicher Therapieansätze erscheint deshalb dringend erforderlich.

In dieser Dissertationsarbeit wurden im Rahmen eines multizentrischen, explorativen Projektes retrospektive klinische Daten von 247 Fällen mit malignen Adnextumoren der Haut erhoben und ausgewertet. Für die Analysen wurden Daten zu Alter, Geschlecht, Entitäten, Lokalisation des Primarius, Metastasierung, Rezidiven, Zweitumoren, Tumordicke, Sonnenexposition, Immunsuppression sowie anamnestischem Vorliegen von weiteren Hauttumoren oder anderen Malignomen herangezogen. Von 200 Fällen konnten im experimentellen Abschnitt dieser Arbeit Tumorgewebeproben zur Herstellung von Tissue Microarrays und anschließender Färbung der Marker MEK, pMEK, ERK, pERK des MAPK-Signalweges und panTRK verwendet werden. Die Quantifizierung der endogenen Expressionslevel der Marker erfolgte mithilfe eines immunhistochemischen Scores (IHC-Score). Die klinischen Daten und IHC-Scores wurden hinsichtlich möglicher Zusammenhänge statistisch analysiert.

Eingeschlossen wurden vierzehn verschiedene Entitäten, wobei die Fälle mit apokriner und ekkriner Differenzierung überwogen. Das untersuchte Kollektiv zeigte ein Überwiegen des männlichen Geschlechts sowie ein hohes Durchschnittsalter. Eine Filialisierung wurde in einer Minderheit der Fälle festgestellt, allerdings variierten die Metastasierungsraten entitätsabhängig stark. In der Analyse möglicher klinischer Risikofaktoren für eine Metastasierung und damit potenziell prognostischer Prädiktoren korrelierte eine größere Tumordicke signifikant positiv mit einer Filialisierung. Bei der Analyse der IHC-Scores wurde in einem Großteil der Fälle eine Expression von MEK, pMEK sowie ERK und pERK nachgewiesen. Bei dem Vergleich der vier häufigsten Entitäten zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Expression der einzelnen Marker zwischen den Gruppen. In den meisten Fällen waren die Expressionslevel beim Porokarzinom am niedrigsten. Diese Ergebnisse konnten als Aktivierung des MAPK-Signalweges zumindest in einem Teil der malignen Adnextumore der Haut gewertet werden, was den Einsatz von entsprechenden zielgerichteten Therapeutika für manche Entitäten interessant macht. Die Expression von panTRK war im Vergleich zu den Markern des MAPK-Signalweges häufiger negativ. Jedoch waren auch hier entitätsabhängige Unterschiede zu verzeichnen. Die Expressionslevel waren bei dem extramammären Morbus Paget am höchsten, wobei sich dieser Unterschied nur zum Porokarzinom und mikrozystischen Adnexkarzinom signifikant zeigte. Im Zusammenhang mit panTRK wurde zudem eine signifikant höhere Expression bei Fällen mit Rezidivbildung gefunden, so dass für den extramammären Morbus Paget aufgrund seiner anteilig häufigen panTRK-Expression und Neigung zu Rezidiven eine Therapie mit NTRK-Inhibitoren besonders vielversprechend erscheint.

Die beschriebenen Ergebnisse dieser Arbeit konnten vorbeschriebene Befunde bezüglich demographisch-klinischer Parameter und der Aktivierung des MAPK-Signalweges bei malignen kutanen Adnexkarzinomen bestätigen und bezüglich der Expression von panTRK neue Erkenntnisse beitragen. Weitere Untersuchungen sind jedoch erforderlich, um die Relevanz des MAPK-Signalweges, panTRK und anderer pathogenetischer Treiber der Karzinogenese der einzelnen Entitäten weiter zu verifizieren.