



**Zwischenbericht zum Promotionsstipendium
„Erforschung von molekularpathologischen Markern des
malignen Melanoms hinsichtlich des
Wächterlymphknotenbefalls und des Krankheitsverlaufs“**

Stipendiat Noah Zimmermann

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
E-Mail: noah.zimmermann@stud.uke.uni-hamburg.de

AG Prof. Dr. Christoffer Gebhardt

Stellvertretender Klinikdirektor
Leiter Universitäres Hauttumorzentrum Hamburg
Leiter Experimentelle Dermatologie Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
Martinistraße 52
20246 Hamburg
E-Mail: ch.gebhardt@uke.de
Tel. Nr.: 040-7410 57626

Das maligne Melanom, auch „schwarzer Hautkrebs“ genannt, verursacht über 90% aller Todesfälle durch Hautkrebs. Die Prognose des Melanoms variiert jedoch stark abhängig von dem Zeitpunkt der Diagnose. Im frühen Stadium des lokal begrenzten Tumors ist das 5-Jahres Gesamtüberleben über 99% und fällt in den fernmetastasierten Stadien auf unter 30% ab. Bei der Erstdiagnose eines Melanoms wird deshalb, solange das Melanom eine hinreichende Tumordicke oder andere Hochrisikofaktoren aufweist, eine Wächterlymphknotenbiopsie (WLKB) durchgeführt. Dieser chirurgische Eingriff erlaubt die Prognose der Erkrankung besser einzuschätzen, indem der erste Lymphknoten in der Abflussbahn des Melanoms auf Tumorzellen untersucht wird. Einzelne Tumorzellen im Wächterlymphknoten zeigen ein fortgeschrittener Melanomerkrankung an und bedingen verschlechterte Prognose. Der Tumor wird zusätzlich zur lokalen Exzision auch mit einer systematischen Immuntherapie behandelt, um einer Fortschreitung der Metastasierung vorzubeugen.

Jedoch ist die WLKB ein invasives Verfahren und ist nur von prognostischer Bedeutung. Weiter ist es nur mit klinischen Faktoren wie z.B. der Dicke des Primärtumors schwierig abzuschätzen, wer eine WLKB bekommen sollte. Um jedoch keine positiven Wächterlymphknoten zu übersehen, wird die Indikation für eine WLKB großzügig gestellt und über 80% werden ein unauffälliges Ergebnis haben. Zusätzlich zeigt die aktuelle Forschung, dass moderne systemische Therapieverfahren auch für Patienten ohne positiven Wächterlymphknoten (Stadium II B und IIC) geeignet sein können. Demnach bedarf es idealerweise einer weniger invasiven und genaueren Abschätzung der Prognose abhängig von dem Primärtumor.

Die Genexpressionsprofilierung (GEP), d.h. die differentielle Expression ausgewählter Gene, hat sich im Melanom und auch in anderen Krebsentitäten wie z.B. dem Mammakarzinom als vielversprechende Methodik erwiesen, Prognoseabschätzung nicht-invasiv zu ermitteln.

Um diese Methode auch für das Melanom, insbesondere in Hinblick auf den Wächterlymphknotenbefall zu erforschen, haben wir in unserer AG von Prof. Dr. Christoffer Gebhardt eine Kohorte von 451 Patienten gesammelt, die eine WLKB erhalten haben. Von nahezu allen Patienten konnten wir das Gewebe der Wächterlymphknoten und von der Mehrzahl das Primärtumorgewebe einsammeln. Weiter konnten wir die klinischen Daten aller Patienten erheben, insbesondere auch ihren langjährigen klinischen Verlauf inklusive einer potenziell aufgetretenen Metastasierung und ihres Überlebens.

Um den aktuellen Forschungsstand in unser Vorhaben miteinzubinden, haben wir in einer Übersichtsarbeit, alle jemals verwendeten GEPs des Melanoms hinsichtlich des Ergebnisses der WLKB systematisch miteinander verglichen. Insbesondere haben wir die Auswahl der Gene der etablierten GEP verglichen und mit den bekannten Mutationen in der Metastasierung des Melanoms kontrastiert. Diese Übersichtsarbeit soll in den zeitnah publiziert werden. Hieraus ergab sich zusätzlich, dass die in der Literatur zu diesem Thema beschriebenen GEP auf großen Genexpressionsdatensätzen beruhen, die mit bioinformatischen Methoden einen statistischen Zusammenhang zwischen dem GEP und dem klinischen Verlauf des Patienten korreliert haben. Entgegen dieses Ansatzes wollen wir einen hypothesen-gestützten Ansatz verfolgen, indem wir den aktuellen Forschungsstand zu Metastasierung, Wachstum und Therapieresistenz des Melanoms für die Auswahl der Kandidatengene für das GEP nutzen.

Von all unseren Proben konnten wir zusammen mit Kollaborationspartnern bereits einen Tissue Micro-Array (TMA) erstellen, welches eine schnelle und konsistente immunhistochemische Färbung unserer gesamten Kohorte erlaubt. Zusätzlich isolieren wir zurzeit Gesamt-RNA unserer Proben, um damit eine Genexpressionsanalyse unserer Kandidatengene durchzuführen. Sobald wir den Genexpressions-Datensatz erhalten, prüfen wir, ob unser GEP mit dem klinischen Verlauf, insbesondere dem Ergebnis der WLKB, korreliert. Danach folgt u.a. die immunhistochemische Validierung. Eine Publikation dieser Daten streben wir für das Jahr 2024 an.