

Lena Maria Frauenschuh

Dr.med.

Tumor-infiltrierende Entzündungszellen im Gallengangskarzinom

Fach/Einrichtung: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Wilko Weichert

Cholangiokarzinome sind insgesamt zurzeit noch seltene, jedoch zunehmend häufiger auftretende maligne Tumore des Gallengangssystems mit äußerst schlechter Prognose, die in den Anfangsstadien klinisch meist unbemerkt verlaufen und regelhaft erst in späten Stadien apparent werden. Aus anderen soliden Tumorentitäten ist bekannt, dass eine antitumorale Entzündungsreaktion, repräsentiert durch Tumor-infiltrierende Entzündungszellen, eine große Bedeutung für das biologische Verhalten des Tumors und die Prognose der Patienten hat. Ziel dieser Arbeit war es daher, an einem repräsentativen und klinisch-pathologisch gut charakterisierten Patientenkollektiv die Tumor-infiltrierenden Entzündungszellen im Gallengangskarzinom qualitativ und quantitativ zu analysieren, um eine Aussage über das prognostische Potential der Tumor-infiltrierenden Immunzellen im Hinblick auf den klinischen Verlauf der Patienten machen zu können. Mit Hilfe von Gewebsmikroarrays (Tissue Microarrays, TMA) wurde dazu die Qualität und Quantität des Entzündungszellinfiltrates in einer großen Kohorte von Gallengangskarzinomen (n=375) unter Einschluss von intrahepatischen sowie extrahepatischen Cholangiokarzinomen (ICC, ECC) sowie von Gallenblasenkarzinomen (GBAC) immunhistochemisch analysiert. In diesem Kollektiv wurden die Tumor-infiltrierenden T-Lymphozyten (CD4-positive T-Lymphozyten, CD8-positive zytotoxische T-Lymphozyten, Foxp3-positive regulatorische T-Lymphozyten), natürlichen Killerzellen (Perforin-positive Zellen), B-Lymphozyten (CD20-positive Lymphozyten), Makrophagen (CD68-positive Zellen) und Mastzellen (CD117-positive Zellen) immunhistochemisch sowohl insgesamt (pro repräsentativem Gewebeareal) als auch intraepithelial (pro 100 Tumorzellen) quantifiziert und die Daten mit den klinisch-pathologischen Parametern und dem Patientenüberleben korreliert. Die in dieser Kohorte am frequentesten nachweisbaren Entzündungszellen im Gallengangskarzinom waren T-Lymphozyten, wobei von allen

T-Lymphozyten CD8-positive T-Lymphozyten den zahlenmäßig größten Anteil darstellten. Während der Dysplasie-Primärkarzinom-Metastasen-Sequenz nahmen die Komponenten der angeborenen (unspezifischen) Immunantwort (Makrophagen) zu, bei den Zellen des adaptiven (spezifischen) Immunsystems kam es zu einer signifikanten Abnahme der Zelldichte. Patienten deren Karzinome eine höhere Dichte von Tumor-infiltrierenden intraepithelialen CD4-positiven T-Lymphozyten, CD8-positiven zytotoxischen T-Lymphozyten und Foxp3-positiven regulatorischen T-Lymphozyten aufwiesen, zeigten ein signifikant längeres Überleben im Vergleich zur Patientengruppe mit geringerem Entzündungszellinfiltrat. Multivariate Analysen unter Berücksichtigung der UICC-Stadien und des Tumorgrades ergaben eine unabhängige prognostische Aussagekraft für die Dichte Tumor-infiltrierender intraepithelialer CD4-positiver T-Lymphozyten und Foxp3-positiver regulatorischer T-Lymphozyten. In der vergleichenden Analyse der einzelnen Tumor-Subgruppen (ICC, ECC, GBAC) zeigte sich, dass das Tumor-infiltrierende Lymphozyteninfiltrat sowohl für das ECC als auch für das GBAC einen positiven prognostischen Wert besitzt, während dies im ICC nicht der Fall war. Zudem zeigte sich insgesamt für das ICC im Vergleich zum ECC und zum GBAC ein schwächer ausgeprägtes Entzündungszellinfiltrat.

Die Ergebnisse dieser Arbeit charakterisieren erstmals systematisch die Zusammensetzung und das Ausmaß der Tumor-infiltrierenden Entzündungszellen im Rahmen der antitumoralen Immunreaktion im Gallengangskarzinom und identifizieren diejenigen Entzündungszellen, die den klinischen Verlauf der Patienten prognostisch beeinflussen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass sich die Gallengangskarzinomsubtypen (ICC, ECC, GBAC) hinsichtlich der Qualität und Dichte der Entzündungszellinfiltrate und ihrer Bedeutung für das Patientenüberleben wesentlich voneinander unterscheiden.