



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Immunologische Reaktionen in Karzinomen der  
Pankreaskopfgregion unter besonderer Berücksichtigung der  
HLA-Antigene**

Autor: Alexander Philipp  
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. M. V. Singer

Das Ziel dieser Studie bestand in einer umfassenden Darstellung der immunologischen Aktivität in diversen Adenokarzinomen der Pankreaskopfgregion. Wir untersuchten mit immunhistochemischen Färbemethoden Paraffin- und Kryopräparate von 62 Patienten mit ductalen Pankreaskarzinomen, Karzinomen der Ampulla Vateri und des distalen Ductus choledochus. Zur Anwendung kam ein Panel von 13 Antikörpern gegen verschiedene gewebeständige Antigene (CEA, HLA-I, HLA-II, Adhärenzmolekül ICAM-1, Tumorsuppressorprotein p53) und Oberflächenmarker von immunkompetenten Zellen (CD<sub>3</sub>, CD<sub>45</sub>, CD<sub>20</sub>, CD<sub>68</sub>). Die Gewebe aller Tumor-Entitäten zeigten eine deutliche Expression von HLA-I Molekülen mit 89%, 80% bzw. 100% positiv gefärbten Pankreas-, Ampullen-, respektive Gallengangskarzinompräparaten. Einschränkend muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass wir mit der Markierung des  $\beta_2$ -Mikroglobulin nur eine Teilstruktur des HLA-I Moleküls nachweisen, und keine Aussage über eine Koexpression der  $\alpha$ -Kette und die strukturelle Vollständigkeit des HLA-I Moleküls getroffen werden kann. Weiterhin fanden wir eine starke Neuexpression der HLA-II Peptide im Karzinomgewebe, wobei ductale Pankreaskarzinome zu 61%, Ampullenkarzinome zu 73% und Choledochuskarzinome zu 60% positiv waren. In allen Präparaten exprimierten die ductalen Pankreas- und Ampullenkarzinome das zur Initiation einer Immunreaktion notwendige Adhärenzmolekül ICAM-1. Bei nur spärlicher Verteilung von Lymphozyten und Monozyten/Makrophagen im gesunden Pankreas war die Infiltration mit CD<sub>45</sub><sup>+</sup>, CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, und CD<sub>68</sub><sup>+</sup>-Zellen in den Neoplasmen generell deutlich intensiviert, wobei sich die höchsten Zellzahlen in direkter Umgebung des Tumors und im Kontaktbereich zum gesunden Gewebe fanden. Lediglich die CD<sub>20</sub> B-Lymphocyten zeigten in ihrer Verteilung keine Assoziation zum malignen Gewebe. Die Dichte der CD<sub>45</sub><sup>+</sup>-Infiltration mit aktivierten T-Lymphocyten überschritt zumeist die Infiltrationsstärke der übrigen Zellpopulationen und konnte für die ductalen Pankreaskarzinome statistisch signifikant mit der Stärke der HLA-II Neoexpression auf den Karzinomzellen korreliert werden (Wilcoxon-Test  $p < 0,05$ ). In unseren statistischen Analysen erwies sich der HLA-II Status als bedeutender unabhängiger Faktor für die Prognose von ductalen Pankreaskarzinomen des UICC-Stadiums III. Patienten mit HLA-II Neoexpression überlebten nach Tumorresektion signifikant länger als Patienten mit HLA-II negativen Karzinomen (log-rank-Test  $p < 0,05$ ). Weiterhin gelang uns der immunhistochemische Nachweis eines mutierten p53-Proteins in einem Großteil der Karzinome. Das Tumorsuppressorprotein war bei 64% der Pankreas-, 70% der Ampullen- und bei 100% der Choledochuskarzinome intrazellulär vorhanden. Für die ductalen Pankreaskarzinome konnten wir eine positive Korrelation zwischen dem histologischen Grading und der Expression eines mutierten p53 darstellen. Stark entdifferenzierte G3-Tumoren hatten einen signifikant höheren Anteil p53 positiver Tumorzellen als G1- oder G2-Tumoren ( $\chi^2$ -Test  $p < 0,05$ ). Insgesamt ergeben sich aus dieser Studie deutliche Hinweise auf eine Aktivierung der lokalen Immunabwehr in den Adenokarzinomen der Pankreasregion. Bei Bestätigung durch Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven könnten diese Ergebnisse Grundlage für die Einbeziehung neuer immunologischer Therapiekonzepte in die Behandlung des Pankreaskarzinoms sein. Denkbar wären neben dem Einsatz immunmodulatorischer Zytokine (IL-2, IFN, TNF) zur Verstärkung der HLA- und Adhärenzmolekül-Expression auch Vakzineverfahren zur direkten Stimulation von Tumor-infiltrierenden CD<sub>4</sub><sup>+</sup>- und CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-Lymphocyten, zum Beispiel durch in vitro Inkubation mit Tumorzellen und Zytokinen. Passive Immunisierung könnte mit gegen HLA-Moleküle oder p53-Proteine des Tumors gerichteten, Toxin- oder Zytostatika-gekoppelten Antikörpern durchgeführt werden. Der hohe Anteil von p53-Mutationen in Pankreaskarzinomen rechtfertigt Hoffnungen auf Erfolge durch gentherapeutische Behandlungsmethoden.