

Annick Buckowitz

Dr. med.

Mikrosatelliteninstabilität, lokale lymphozytäre Infiltration und ihre Bedeutung für Stadium und Prognose kolorektaler Karzinome

Geboren am 24.03.1980 in Wiesbaden-Sonnenberg

Staatsexamen am 09.05.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. von Knebel Doeberitz

Kolorektale Karzinome (CRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) weisen mehrere klinische und histopathologische Gemeinsamkeiten auf, die sie deutlich von mikrosatellitenstabilen CRC (MSS-CRC) unterscheiden. Das Alter, in dem Patienten im Durchschnitt an einem MSI-H-Karzinom erkranken, ist im Durchschnitt signifikant niedriger als das der Patienten, die an einem MSS-CRC erkranken. MSI-H-CRC treten im Gegensatz zu MSS-CRC überwiegend rechtsseitig im Kolon auf und sind häufig durch eine starke lymphozytäre Infiltration charakterisiert. Ebenso weisen die meisten MSI-H-CRC eine muzinöse Differenzierung, siegelringzellige Komponenten oder ein solides beziehungsweise medulläres Wachstum auf. Trotz dieser Faktoren konnte in mehreren Studien bewiesen werden, daß Patienten mit MSI-H-Karzinomen eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit nach chirurgischer Resektion des Tumors haben als Patienten, die an einem MSS-Karzinom erkrankten.

Um das offensichtliche Paradoxon der besseren Prognose an MSI-H-Karzinomen erkrankter Patienten zu untersuchen, wurden die CRC von 120 Personen, die die Bethesda-Kriterien als Verdachtskriterien auf eine familiäre kolorektale Krebserkrankung erfüllten, auf klinische und histopathologische Merkmale untersucht. Sowohl der Mikrosatellitenstatus als auch Crohn's like reaction (CLR) als Parameter für die lymphozytäre Reaktion auf das Karzinom wurden mit dem UICC-Stadium und der Überlebenszeit der Patienten korreliert. Statistische Analysen bestätigten bekannte Verhältnisse, beispielsweise die statistisch signifikante Korrelation des Mikrosatellitenstatus mit der Überlebenswahrscheinlichkeit (Log-Rank-Test, $p < 0,001$) sowie

mit der Präsenz einer CLR im Karzinom (Fisher's exact test, $p < 0,001$). Multivariate Analysen (Cox proportional hazard regression-Modell) zeigten dagegen, daß lediglich das UICC-Stadium sowie das Alter des Patienten bei der Erstdiagnose des CRC statistisch signifikante Prädiktoren des Überlebens darstellten, nicht jedoch MSI-Status und die Präsenz einer CLR.

Um den prognostischen Wert der Parameter Mikrosatellitenstatus, Crohn's like reaction, UICC-Stadium und Ersterkrankungsalter unabhängig von der Infiltrationstiefe untersuchen zu können, wurde eine fokussierte Subgruppenanalyse von 76 Patienten mit CRC im Stadium T3 (Infiltration der Lamina muscularis propria) durchgeführt. Die statistischen Analysen ergaben, daß Patienten des Subkollektivs, deren CRC MSI aufwies, signifikant seltener Fernmetastasen aufwies (vier Karzinome von insgesamt 35 MSI-H-CRC versus 20 von insgesamt 41 MSS-CRC, $p < 0,001$). Eine ähnliche Tendenz, die allerdings nicht statistisch signifikant bewiesen werden konnte, wurde bei CLR-positiven CRC beobachtet (Von 28 CLR-positiven CRC wiesen fünf Patienten Fernmetastasen auf, von 46 CLR-negativen CRC dagegen 18, Fisher's exact test: $p = 0,07$). Im ordinalen logistischen Regressionsmodell stellten sich MSI-Status und die Präsenz von CLR als unabhängige Prädiktoren eines niedrigen UICC-Stadiums dar ($p = 0,006$ und $p = 0,04$). Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit erstmalig gezeigt werden, daß Mikrosatelliteninstabilität in CRC mit lokaler Lymphozyteninfiltration und niedriger Fernmetastasenfrequenz assoziiert ist und sowohl Mikrosatelliteninstabilität in CRC als auch die Präsenz einer CLR im Präparat mit deutlich besserer Prognose korreliert.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sowohl zur Überlebenswahrscheinlichkeit der verschiedenen Gruppen als auch zur prognostischen Bedeutung der häufigen Präsenz von CLR in MSI-H-CRC, sprechen zusammen mit der aktuellen Definition hochimmunogener Neo-Antigene, die in MSI-H-Tumorzellen exprimiert werden, dafür, daß das Immunsystem des Patienten eine protektive lymphozytäre Antwort gegen MSI-H-CRC entwickelt. Dies könnte unter anderem erklären, wieso die Fernmetastasenfrequenz bei Patienten mit MSI-H-CRC deutlich niedriger ist als bei MSS-Patienten, indem die Streuung und Formation von Metastasen durch funktionell aktive Lymphozyten unterdrückt würde. Der protektive Einfluß der lymphozytären Infiltration in MSI-H-CRC scheint sich so direkt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten auszuwirken, wobei die Assoziation mit niedrigem UICC-Stadium sicherlich eine wesentliche Rolle spielt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß die Bestimmung des Mikrosatellitenstatus zukünftig Teil der Routinediagnostik bei allen CRC spielen sollte. Sowohl prognostisch als auch therapeutisch in Hinblick auf die Entwicklung einer Vakzine zur Prävention und Therapie von MSI-CRC könnte der Mikrosatellitenstatus eines CRC fundamentale Bedeutung erlangen. Zudem zeigt sich mehr und mehr die Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung der CRC bei der Planung der adjuvanten Therapie. Die Aufklärung der molekularen Mechanismen der protektiven antitumoralen Immunantwort ist für ein besseres Verständnis dieses Phänomens und letztlich für die Entwicklung klinischer Anwendungen von entscheidender Bedeutung.