



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

Immuninfiltratanalyse in primären Melanomen, assoziierten Metastasen und korrespondierenden melanozytären Naevi

Autor: Anna-Luisa Hufeland
Institut / Klinik: Klinische Kooperationseinheit Dermatookologie (DKFZ) an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Prof. Dr. J. Utikal

Die Analyse des Tumor-Mikromilieus mit Bezug auf das intraläsionale und periläsionale Immunzellinfiltrat dient in anderen Tumorentitäten wie dem kolorektalen Karzinom als neuartiger prognostischer Biomarker. Im malignen Melanom ist die Immuninfiltratsanalyse zur Identifizierung von prognostischen Biomarkern bis dato noch unzureichend erforscht. Das Ziel dieser Arbeit war daher das Immuninfiltrat im Melanom auf seinen diagnostischen und prognostischen Wert als Melanommarker zu prüfen.

Für die Immuninfiltratanalyse standen 326 Gewebeproben von primären Melanomen, assoziierten Metastasen und korrespondierenden melanozytären Naevi von 53 Patienten zur Verfügung. Für die Analyse wurden die Gewebeproben auf zwei *Tissue microarrays* assembliert und mittels Immunhistochemie gefärbt. Als Immunzellmarker dienten hier der Pan-T-Zell-Marker CD3, der T-Gedächtniszell-Marker CD45RO, der Marker neutrophiler Granulozyten Lipocalin sowie Siglec8 als Marker von eosinophilen Granulozyten. Mit dem Ziel der Überprüfung des Immuninfiltrats auf seinen diagnostischen und prognostischen Wert wurden die spezifischen Infiltrate anschließend softwaregestützt mikroskopisch untersucht sowie statistisch unter Zuhilfenahme umfangreicher bioklinischer Daten wie dem pathohistologischen Befund, dem Progressions-freien Überleben sowie dem Gesamtüberleben korreliert. Ferner erfolgte eine intraindividuelle Korrelation der spezifischen Infiltrate in Primärtumoren, assoziierten Metastasen und korrespondierenden melanozytären Naevi.

In unserer Studie im malignen Melanom zeigten eine Reihe spezifischer Immunzellinfiltrate prognostische Markerqualität. Mit Ausnahme des periläsionalen Lipocalin positiven Infiltrats korrelierten bei allen anderen Immunzellsubgruppen starke Infiltrate mit niedrigem Metastasierungsrisiko und schwache bzw. fehlende Infiltrate mit hohem Risiko für Metastasierung und Progress. Das spezifische Immuninfiltrat als Biomarker könnte daher klinisch wichtige Hinweise auf die Intensität der Nachsorge und auf die Wahl der Therapie liefern. In den Überlebenszeitanalysen konnten für die Kombination von starkem CD3 positiven, CD45RO positiven und Siglec8 positiven Infiltrat signifikante Verlängerungen im Progressions-freien Überleben sowie im Gesamtüberleben beobachtet werden. Die Kombination eines starken Infiltrats dieser Immunzellsubgruppen scheint daher als Marker für eine gute Prognose geeignet. Siglec8 stellte sich außerdem als ähnlich guter prognostischer Marker wie die Tumordicke nach Breslow dar. Das Infiltrat Lipocalin positiver Zellen zeigte als einziger Marker pleiotrope Eigenschaften und war in Abhängigkeit vom Infiltrationsort entweder mit guter oder mit schlechter Prognose korreliert. Ferner stellten sich die Immuninfiltrate in melanozytären Naevuszellnaevi und Melanomen ein und desselben Patienten als voneinander unabhängige Ereignisse dar, wohingegen die Immuninfiltrate in Metastasen vom jeweiligen Patienten bzw. vom primären Melanom abhängig zu sein schienen.

Mit der Einschränkung eines relativ kleinen Patientenkollektivs konnte diese Arbeit den Nachweis erbringen, dass spezifische Immuninfiltrate im malignen Melanom als prognostische Biomarker dienen können. Neben dem lymphozytären Infiltrat scheint besonderes auch das myeloide Infiltrat (hier: neutrophile und eosinophile Granulozyten) ein geeigneter Marker zu sein und Hinweise für die noch wenig verstandene, komplexe Rolle der angeborenen Immunität in Wachstum und Progress des malignen Melanoms zu liefern.