

Zusammenfassung

Philipp Deuringer

Dr. med. dent.

Histopathologische Charakterisierung von Gallengangsadenomen mit Fokus auf BRAF V600E, Proliferations- und Differenzierungsmarker

Fach/Einrichtung: Pathologie

Doktormutter: Prof. Dr. Stephanie Rössler

Die BDA (bile duct adenoma) sind eine bislang wenig charakterisierte benigne Tumorklasse der Leber, welche durch heterogene Morphologie und schwierige Differentialdiagnostik nicht immer leicht zu diagnostizieren sind. Eine erhöhte Verwechslungsgefahr besteht vor allem zu den VMC (von Meyenburg complex) und teilweise zu den iCCA (intrahepatic cholangiocarcinoma). Es existierten bislang weder verlässliche Diagnosemerkmale hinsichtlich der Lokalisation, des Wachstumsmusters oder der histologischen Differenzierung, noch gibt es etablierte immunhistochemische Marker, welche für BDA spezifisch sind. Da der Ursprung der BDA nach wie vor nicht abschließend geklärt ist, lässt sich anhand demografischer und biologischer Parameter der Patienten keine Aussage über eine potentielle Diagnose gewinnen. Eine umfassende Charakterisierung der BDA stellt auch unter dem Gesichtspunkt der BDA-CCA-Sequenzhypothese einen wichtigen Beitrag zur Therapie verschiedener Formen von BDA dar.

Ziel der Studie war eine ganzheitliche Charakterisierung der BDA über eine umfangreiche und heterogene europäische Kohorte und daraus resultierend die Optimierung der Diagnose von BDA im klinischen Alltag. Hierzu gilt es hervorzuheben, dass der großen Anzahl an BDA (N=245) eine große VMC-Kohorte (N=115) und einige ausgewählte iCCA-Fälle (N=70) gegenübergestellt werden konnten. In einer Subkohorte der BDA, VMC und iCCA wurde das Auftreten der BRAF V600E-Mutation untersucht. Des Weiteren wurden mehrere immunhistologische Marker auf ihre Eignung als Differenzierungsmarker von BDA evaluiert. Somit ist dies die bisher umfassendste und größte Untersuchung dieser Art an BDA.

Charakteristisch für BDA stellte sich gegenüber VMC vor allem der durchschnittliche Größenunterschied dar. BDA waren im Schnitt mit 0,4 cm deutlich größer als VMC mit durchschnittlichen 0,21 cm (p -Wert $<0,001$). Außerdem lagen BDA bedeutend öfter intrahepatisch vor als VMC. Während nahezu alle VMC subkapsulär vorlagen (96,5%), lagen demgegenüber 72,7% der BDA subkapsulär und folglich 27,3% der BDA in intrahepatischer Lokalisation (p -Wert $>0,001$). Ursächlich für die Entstehung von Lebertumoren vermutete BRAF V600E-Mutationen lagen lediglich bei BDA (23,1%) vor und konnten in keinem VMC detektiert werden. Da in einem kleinen Prozentsatz der iCCA nachgewiesenermaßen ebenfalls eine BRAF V600E-Mutation auftritt, ist eine Vorstufenrolle der BDA mit dieser übereinstimmenden Mutation überaus denkbar, jedoch äußerst selten.

Zusätzlich konnten anhand des morphologisch-histologischen Phänotyp der BDA drei Klassifizierungen im Rahmen dieser Studie vorgenommen werden. Die BDA gliedern sich somit in konventionelle, sklerosierte und inflammatorische Subtypen auf, wobei vor allem die inflammatorische Form durch eine hohe Übereinstimmung mit BRAF V600E-Mutationen (p -Wert $<0,001$) charakterisiert war. BRAF V600E-positive BDA zeigten meist ein inflammatorisches Erscheinungsbild. Somit könnte eine BRAF V600E Mutation die Inflammation beeinflussen.

Der Differenzierungsmarker CD56 wurde auf seine Eignung als spezifischer Marker von BDA untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass in BDA die Tumorzellen eine hohe CD56-Expression aufweisen, während die Tumorzellen von VMC und iCCA mehrheitlich gar nicht oder nur schwach fokal angefärbt wurden. Mit dem bereits als Routinemarkers für einige Tumorerkrankungen verfügbaren CD56-Färber könnten differentialdiagnostische Fragestellungen im laboranalytischen Alltag geklärt und eine höhere Diagnosequalität gesichert werden. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine hohe Spezifität der CD56 Expression für BDA in einer europäischen Kohorte vorliegt, wobei dieses Ergebnis in einer unabhängigen Kohorte validiert werden sollte.