

Zhenlin Wang

Dr. med.

Characterization of the tumor microenvironment of chordoma

Fach/Einrichtung: Neurochirurgie

Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Christel Herold-Mende

Das Chordom ist ein seltener Tumor des zentralen Nervensystems, der sich durch einen schleichenden Beginn, langsames Wachstum und eine hohe Rezidivrate auszeichnet. Dies führt zu wiederholten Operationen, die wiederum die Prognose der Patienten verschlechtern. Daher kann eine geeignete adjuvante Therapie die Rezidivrate deutlich senken und die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessern entsprechend ist die Erforschung der Immunbiologie des Chordoms dringend erforderlich. Dementsprechend wurde in der vorliegenden Studie eine Mehrfarben-Immunfluoreszenzfärbung (IF) in Kombination mit einer halbautomatischen Analyse ganzer Objektträger-Scans von 53 Chordom-Geweben verwendet, wobei auch klinische Daten einbezogen wurden. Das Ziel war ein zweifaches: Erstens sollte der Einfluss der klinischen Merkmale auf das Überleben untersucht werden, und zweitens sollte die immunologische Mikroumgebung des Chordoms untersucht werden, um potenzielle Immunmerkmale und -ziele zu identifizieren und ihren Zusammenhang mit klinischen Parametern zu bestimmen. Bei den klinischen Parametern erwiesen sich die Abwesenheit von Weichteilinfiltrationen und die Vorgeschichte einer postoperativen Strahlentherapie als günstige prognostische Faktoren. Zur Untersuchung der Mikroumgebung des Chordoms wurde eine Reihe von Antikörpern, CD68, CD163, CD3, CD8 und FoxP3, eingesetzt, um das Vorhandensein von tumorassoziierten Makrophagen (TAMs) M2-TAMs, tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs), T-Helferzellen (Ths), zytotoxischen T-Zellen (CTLs) und regulatorischen T-Zellen zu bestimmen. Die Infiltration von TILs (Median 6,28 %) war höher als die von TAMs (Median 3,67 %). Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Infiltration der verschiedenen Arten von Immunzellen und den klinischen Parametern,

einschließlich Geschlecht, Alter und Weichteilinfiltration, festgestellt. Ein signifikantes Ergebnis wurde jedoch bei der Infiltration von T-Helferzellen beobachtet, die bei neu diagnostizierten Chordomen höher war als bei rezidivierenden. Eine höhere TAM-Infiltration erwies sich in Überlebensanalysen, die neu diagnostizierte und rezidivierende Chordome einschlossen, als prognostisch günstig. In Analysen, die sich ausschließlich auf neu diagnostizierte Chordome beschränkten, wurden jedoch nur CTLs als potenziell günstiger prognostischer Biomarker identifiziert. Schließlich bestätigten die RNA-seq-Daten den Befund aus den IF-Färbedaten, dass TAMs der Schlüsselfaktor für die Verbesserung des Überlebens von Chordompatienten sind. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine höhere Infiltration von TAMs und CTLs potenziell günstige prognostische Biomarker für das rezidivfreie und das Gesamtüberleben bei Chordomen zu sein scheinen und eine weitere Untersuchung der zugrunde liegenden Mechanismen erfordern.