

Klinischer Hintergrund - Immunsystem

Körpereigene Abwehrzellen, die in Tumorgewebe eindringen, sogenannte „tumorinfiltrierende Lymphozyten“, markieren den Kampf des Immunsystems gegen den Tumor. Das Vorhandensein von Immunzellen im Primärtumor deutet auf ein besseres Überleben von PatientInnen mit Darmkrebs ⁽¹⁾ und Brustkrebs ⁽²⁾ und ist in frühen und späteren Stadien von Bedeutung (Fig.1). Bei Brustkrebs konnte zudem gezeigt werden, dass das Ansprechen auf Chemotherapie insbesondere bei Tumoren mit sehr vielen tumorinfiltrierenden Immunzellen hoch ist ⁽³⁾⁽⁴⁾. Auch für das Überleben nach erfolgter Chemotherapie ist das Immunsystem von großer Bedeutung ⁽⁵⁾. Bestimmte Immunzellen, insbesondere Makrophagen, können zudem die Blutgefäßneubildung und dadurch auch das Fortschreiten der Tumorerkrankung hemmen ⁽⁶⁾.

Diagnostisches Problem

Immunzellen im Primärtumor sind allerdings nicht generell förderlich beim Kampf gegen Tumorzellen. Vielmehr gibt es auch Immunzellen, die die körpereigene Abwehr schwächen. So ist bekannt, dass sogenannte „regulatorische T-Zellen“ nach Kontakt mit den Tumorzellen andere Abwehrzellen (zytotoxische T-Zellen oder Helferzellen) hemmen oder sogar abtöten können und somit die Aggressivität des Tumors steigern ⁽⁷⁾. Es ist also von Bedeutung die Art und Zahl der tumorinfiltrierenden Immunzellen möglichst exakt zu erfassen. Die komplexe Bedeutung des Immunsystems für das Überleben von Krebspatienten ist in den letzten 5 Jahren immer mehr in den Vordergrund getreten. In der histopathologischen Routinediagnostik von Tumorerkrankungen werden tumorinfiltrierende Immunzellen aber meist nicht erfasst. Zudem ist es mittels klassischer Methoden sehr aufwendig und nur eine semi-quantitative Abschätzung der Komposition der Immunzellen möglich.

Technische Lösung

Im Rahmen industrieller Spitzenforschung wurden in den letzten Jahren hochpräzise Techniken zur molekularen Analyse von Tumorgeweben aus der klinischen Routine entwickelt. Hierdurch ist es auch möglich geworden die Komposition und Aktivität der tumorinfiltrierenden Immunzellen detailliert und quantitativ zu erfassen.

Neue Diagnostik

Die molekularen Methoden ermöglichen es erstmals die Heterogenität der Immunzellinfiltration in paraffin-eingebetteten und formalin-fixierten Primärtumorproben objektiv zu quantifizieren. Dabei wird in einem ersten Schritt die Menge der T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen (=Fresszellen) erfasst. Gleichzeitig werden Chemokine und tumorspezifische Invasionsmarker gemessen, um die Aggressivität des Tumors zu bestimmen. Anschließend können weitere Detailanalysen durchgeführt werden, um die spezifische Aktivität der jeweiligen Immunzellsubpopulationen zu erfassen. Dies soll helfen die Prognose und Wirksamkeit von chemotherapeutischen und ggf. auch immunmodulatorischen Therapien besser abschätzen zu können.

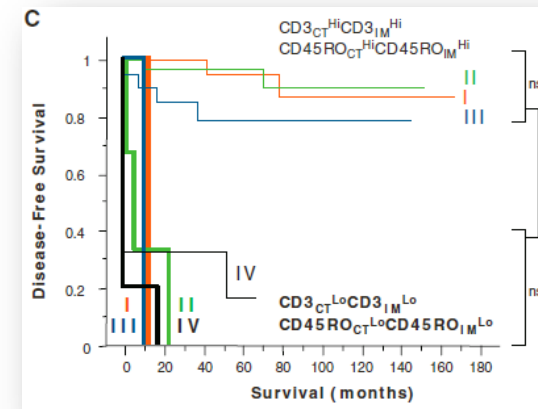


Fig.1 Tumorinfiltrierende Immunzellen sind bei Darmtumoren des UICC Stadiums I, II und III gleichermaßen von Bedeutung⁽¹⁾.

Literatur

- (1) Galon J et al. (2006) Type, Density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 313(5795):1960-4
- (2) Schmidt M et al. (2008) The humoral immune system has a key prognostic impact in node-negative breast cancer. *Cancer Res* 68(13):5405-13.
- (3) Lenhard MS, Wirtz RM et al. (2007) Relation of intratumoral B-cells and response to neoadjuvant chemotherapy. *SABCS #2110*
- (4) Denkert C et al. (2010) Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *JCO* 28(1):105-113
- (5) Wirtz RM(2010) Immunantwort und Brustkrebs – gute Abwehrzellen bestimmen über den Erfolg einer Chemotherapie. Wie man jndurch neue Biomarker vorhersagen kann.
- (6) Naschberger E et al. (2008) Angiostatic immune reaction in colorectal carcinoma: Impact on survival and perspectives for antiangiogenic therapy. *Int J Cancer* 123(9): 2120-9.
- (7) Curiel TJ, Coukos G, Zou L. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004; 10:9:942-9
- (8) Ruter J, Barnett BG, Kryczek I, et al. Altering regulatory T cell function in cancer immunotherapy: a novel means to boost the efficacy of cancer vaccines. *Front Biosci* 2009; 14:1761-70