

Thomas Held

Dr. med.

Immunohistochemical Profiling of Liver Metastases and Matched-Pair Analysis in Patients with Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Oliver Strobel

Das Pankreaskarzinom stellt aufgrund der spät eintretenden, unspezifischen Klinik und der frühzeitigen Metastasierung eine Tumorentität mit besonders schlechter Prognose dar. Das Ziel der aktuellen Auswertung war die Charakterisierung von Lebermetastasen des Pankreaskarzinoms mittels immunhistochemischer Methoden zur Identifizierung potenzieller prognostischer Faktoren. Zudem wurden in einer Subgruppe gepaarte Gewebeproben von Lebermetastase und Primärtumor ausgewertet.

Insgesamt wurden 77 Patienten mit Pankreaskarzinom, diagnostiziert zwischen 2010 und 2014, und histologisch gesicherten Lebermetastasen retrospektiv analysiert. Nach Aufbereitung und immunhistochemischer Färbung der Gewebeproben mit 15 verschiedenen Antikörpern wurden die Präparate mittels semiquantitativer Methoden von zwei verschiedenen Untersuchern unabhängig voneinander ausgewertet. Evaluiert wurden insbesondere der Differenzierungsgrad, die Histologie, das Wachstumsmuster und die Epithelial-mesenchymale Transition. Zudem wurden Korrelationen zwischen der Immunhistologie, klinisch-pathologischen Charakteristika und klinischen Endpunkten untersucht. In einer speziellen Subgruppe von zwölf Patienten ($n = 12$) wurde außerdem die Heterogenität der Immunhistologie in gepaarten Gewebeproben (Lebermetastase und Primärtumor) ausgewertet.

Die Interobserver-Variabilität war gering (Kappa median 0,87). Kein Patient in der primären Auswertung erhielt eine neoadjuvante Systemtherapie vor der histologischen Sicherung der Lebermetastasen. Der Großteil der Lebermetastasen war mäßig bis schlecht differenziert. Das Infiltrationsmuster war zumeist ersetzend (80%) sowie schiebend (10%) und desmoplastisch (10%) in wenigen Fällen. Die meisten Lebermetastasen waren pankreatobiliär (92%) und nur vier Patienten (5%) hatten Metastasen mit intestinaler Differenzierung.

Das mediane Gesamtüberleben nach histologischer Sicherung der Lebermetastasen betrug 3,1 Monate (95% Konfidenzintervall 1,8-4,3 Monate) bezogen auf das Gesamtkollektiv. Es zeigte

sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit pankreatobiliärer und intestinaler Differenzierung der Lebermetastasen. Vimentin, ein mesenchymaler Marker, war positiv in zehn Patienten (13%) und assoziiert mit einem reduzierten Überleben, allerdings ohne Signifikanz ($p = 0,100$). In der multivariaten Analyse waren Alter ≥ 70 Jahre ($p = 0,047$), Mutation von SMAD4 ($p = 0,026$), Expression von CDX2 ($p = 0,003$) und undifferenzierte Lebermetastasen ($p = 0,031$) negative prognostische Faktoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

In der Subgruppe von gepaarten Gewebeproben ($n = 12$) war die Expression der immunhistochemischen Marker in Lebermetastasen und Primärtumor prinzipiell homogen. Allerdings zeigten CDX2 (50% Zunahme, $p = 0,125$) und SMAD4 (33% Abnahme, $p = 0,375$) relevante Veränderungen.

Patienten mit hepatisch metastasiertem Pankreaskarzinom und erhöhter Expression von CDX2 sowie Mutation von SMAD4 in Lebermetastasen zeigten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben. In gepaarten Gewebeproben (Lebermetastase und Primärtumor) wurden zudem deutliche Veränderungen in der Expression von CDX2 und SMAD4 nachgewiesen.