



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

**Immunhistochemische und molekulargenetische Charakterisierung
von Pankreaskarzinomen**

Autor: Dominik Haas
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Prof. Dr. A. Marx

In der vorgelegten Arbeit wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen immunhistochemischen und molekularen Markern und dem Überleben von Patienten mit einem histologisch gesicherten Pankreaskarzinom besteht.

Das Patientenkollektiv bestand aus Patienten, bei denen zwischen 2006 und 2011 ein Pankreaskarzinom diagnostiziert wurde und die in der chirurgischen Universitätsklinik Mannheim operiert wurden. Es wurden die Daten zu Alter, Geschlecht, Tumorgroße, Lymphknotenstatus, Perineuralscheideninfiltration, Veneninfiltration, Lymphgefäßinfiltration, Resektionsstatus, Tumorstadium, Überlebenszeit, Grading, KRAS Mutation, c-Myc Amplifikation, c-Myc Expression, *uPAR* Amplifikation sowie die p16 und p53 Expression erfasst und analysiert.

Es erfolgten dabei immunologische Färbungen auf p16, p53 sowie c-Myc. Bei p16 und p53 erfolgte zudem ein Vergleich der Expression von der Tumorstufe zum invasiven Karzinom. Das *KRAS*-Gen wurde mittels einer Genanalyse auf bestehende Mutationen im Karzinom untersucht. Eine Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung (FISH) erfolgte bei den Genloci von *uPAR* und *c-Myc* zur Quantifizierung von Genamplifikationen.

Die Auswertung der Daten ergab Hinweise auf molekulare Subgruppen mit prognostischer Relevanz. Bei Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom spielte das Alter bei Operation keine entscheidende Rolle für das tumorspezifische Überleben. Bei Lymphknotenmetastasen zeigte sich eine Tendenz bezüglich eines schlechteren Überlebens. Die Lymphgefäß- und Venengefäßinfiltration, der Resektionsstatus und das Grading zeigten eine signifikante Korrelation mit der Überlebenszeit. Lymphgefäßinfiltration und Lymphknotenstatus zeigten einen signifikanten Zusammenhang.

Vor allem high-level-Amplifikationen von *uPAR* gingen mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit einher. Der *c-Myc*-Genamplifikationsstatus zeigte dagegen keine signifikante Korrelation mit dem Überleben. Es zeigte sich jedoch sowohl für *c-Myc* als auch für *uPAR* ein statistischer Trend zu einem höheren Tumorgrading bei Vorliegen einer Amplifikation. Die immunhistochemische c-Myc-Färbung zeigte mit dem hier verwendeten Antikörper keine Korrelation mit der *c-Myc*-Amplifikation in der FISH-Untersuchung.

Sämtliche immunhistochemischen Marker (c-Myc, p16, p53) und die DNA-Analyse von *KRAS* zeigten keine Korrelation mit der Überlebenszeit, der Lymphknotenmetastasierung, sowie dem Grading. Beim Übergang von Pankreatischen Intraepithelialen Neoplasien (PanIN-Läsionen) in Karzinome war aber in knapp 90% der Fälle ein Verlust von p16 als Hinweis auf den Zusammenbruch einer Seneszenz-Barriere, sowie eine deutliche Zunahme der p53 Expression nachweisbar. Diese Befunde bestätigen das Konzept, dass der Verlust von p16 und die Akkumulation von vermutlich mutiertem p53 eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Pankreaskarzinoms spielen.

Die high-level-Amplifikation von *uPAR* erwies sich als relevanter prognostischer Marker und sollte bezüglich ihrer zellulären Konsequenzen weiter untersucht werden.