

**Athanasios Tampakis**

**Dr. med.**

**Molecular characteristics associated with neoplastic transformation and tumor progression in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas**

**Fach: Chirurgie**

**Doktorvater: Prof. Dr. med. Jens Werner**

Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien des Pankreas bilden eine eigenständige Entität von zystischen Pankreastumoren. Sie werden klinisch und morphologisch als präkanzeröse Pankreasläsionen betrachtet. Es wird angenommen, dass sie ähnlich wie Kolonpolypen einer Adenom- Karzinom-Sequenz unterliegen, sodass sich über die Zeit ein invasives Karzinom entwickeln kann. Über die molekularen Merkmale, die an dieser neoplastischen Progression beteiligt sind, ist jedoch noch wenig bekannt. Folglich sind die Erkennung und das Verständnis der molekularen Eigenschaften von IPMN bei der Diagnose und deren weitere Bewertung bezüglich einer potenziell kurativen Therapie von Bauchspeicheldrüsenkrebs von überragender Bedeutung. *KRAS*- und *p53*-Mutationen sind zwei der häufigsten Mutationen, die während der neoplastischen Progression des duktales Adenokarzinoms des Pankreas auftreten. Ziel dieser Studie war es, zu bestimmen, ob und wie oft diese molekularen Veränderungen bei IPMN auftreten und wie sie mit Malignität in Bezug auf Diagnose und Management dieser Entität korreliert sind. Zur Untersuchung des genannten Sachverhalts wurde ein translationaler Ansatz gewählt.

Aus einer prospektiv gesammelten Datenbank wurden 94 Patienten retrospektiv als Studienpopulation ausgewählt. Immunhistochemie wurde durchgeführt, um den Status des *p53*-Tumorsuppressorgens zu untersuchen. Die DNA-Isolierung wurde unter Verwendung von festem, in Paraffin eingebettetem Gewebe durchgeführt. Die Amplifikation der DNA wurde mittels PCR durchgeführt und die endgültige Lösung durch direkte Sequenzierung analysiert, um mögliche Mutationen in Codon 12 des *KRAS*-Onkogens nachzuweisen. Die Ergebnisse wurden statistisch hinsichtlich pathomorphologischer Merkmale und laborchemischer Daten analysiert.

Von insgesamt 94 Proben wurden bei IPMN mit niedrig- und mittelgradigen Dysplasien in 10/36 Fällen *KRAS*-Mutationen und in 32/58 Mutationen bei hochgradiger Dysplasie und

invasivem IPMN beobachtet ( $p = 0.011$ ). In Bezug auf  $p53$ -Mutationen wurden keine (0/34) bei niedrig- und mittelgradiger Dysplasie gefunden. Dagegen lagen in 16/56 Proben mit hochgradiger Dysplasie und invasivem Karzinom  $p53$ -Mutationen vor ( $p < 0.001$ ). Die Inzidenz von  $KRAS$ -Mutationen in IPMN mit Beteiligung des Hauptganges war signifikant höher im Vergleich zu Seitengangs-IPMN ( $p = 0.010$ ). Die Rate der  $p53$ -Mutationen war signifikant höher bei Patienten mit erhöhtem Serum-CA 19-9 und/oder CEA ( $p = 0.005$ ).

Die Aktivierung des  $KRAS$ -Onkogens tritt als frühes Ereignis während der neoplastischen Transformation von IPMN auf. Mutationen im Tumorsuppressor-Gen  $p53$  treten eher später auf, am wahrscheinlichsten während der Progression von einer moderaten zu einer hochgradigen Dysplasie und können potentiell eine Malignität initiieren. Aus molekularer Sicht scheint das Malignitätsrisiko bei Patienten mit IPMNs der Pankreasseitengänge geringer zu sein. Erhöhte Serumentumormarker können zu Diagnosezwecken als Prädiktor für Malignität verwendet werden.