

Hélène Lucie Gros  
Dr. med.

## **Entwicklung einer präziseren prognostischen Stadieneinteilung des resezierten Pankreaskarzinoms unter Einbeziehung des Tumorgradings**

Fach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Oliver Strobel

Mit Veröffentlichung der 8. Stadieneinteilung der Krebsgesellschaften ‚American Joint Committee on Cancer‘ und ‚Union Internationale Contre le Cancer‘ im Jahr 2016 für das Pankreaskarzinom gelten Anpassungen innerhalb des T-(lokale Tumorausdehnung) und N-(Lymphknoten)Status – jedoch nicht des M-(Metastasen)Status – der TNM-Klassifikation. Die auf der TNM-Klassifikation beruhende prognostische Stadieneinteilung soll Karzinome mit ähnlicher Prognose in sechs Stadien einteilen: IA, IB, IIA, IIB, III und IV (beste bis schlechteste Prognose). Gemäß internationalen Validierungsstudien besteht Verbesserungspotenzial, da die Prognose innerhalb derselben Stadien eine hohe Varianz aufweist. Zusätzlich wird in der 8. Stadieneinteilung das Grading (G- oder Tumordifferenzierungsgrad) trotz langjähriger Aufrufe aus der Literatur weiterhin nicht berücksichtigt. Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, nach Validierung der 8. Stadieneinteilung diese durch eine angepasste und TNM+G-basierte Stadieneinteilung zu optimieren.

In dieser Arbeit wurden 1 946 Patienten aus einer institutsinternen prospektiven Datenbank untersucht, die in der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Heidelberg aufgrund eines Adenokarzinoms des Pankreas von 10/2001 bis 12/2015 operiert wurden. Die Überlebensanalysen (medianes Überleben und Fünf-Jahres-Überlebensrate) wurden in drei Schritten durchgeführt: Im ersten Schritt wurden Patienten entsprechend der 8. Stadieneinteilung eingeteilt und die Prognoseverteilung der jeweils enthaltenen TNM-Subgruppen wurde analysiert. Im zweiten Schritt wurden einzelne, seltene TNM-Subgruppen gemäß ihrer Prognosen in andere Stadiengruppen umverteilt mit dem Ergebnis einer modifizierten TNM-basierten Stadieneinteilung. Im dritten Schritt wurde die Prognose der Stadien der modifizierten Einteilung zusätzlich in Bezug auf das Grading analysiert. Beim Grading wurde hierbei in ‚low-grade‘ (G1/G2) und ‚high-grade‘ (G3/G4) unterteilt. ‚High-grade‘-Karzinome wurden in das nächsthöhere modifizierte Stadium verlegt. Diese TNM+G-basierte, neu definierte Stadieneinteilung (Stadien 1a, 1b, 2a, 2b, 3 und 4) wurde abschließend mit der 8. Stadieneinteilung verglichen.

Die Prognose des Stadiums IB der 8. Stadieneinteilung (rein pathologische (p) Subgruppe pT2pN0pM0, medianes Überleben von 31,8 Monaten und Fünf-Jahres-Überlebensrate von 32,3 %) war ähnlich zur Prognose einer Subgruppe des Stadiums IIB (pT1pN1pM0, medianes Überleben von 31,3 Monaten und Fünf-Jahres-Überlebensrate von 31,4 %), jedoch schlechter als die Prognose des Stadiums IIA (rein Subgruppe pT3pN0pM0, medianes Überleben von 38,1 Monaten und Fünf-Jahres-Überlebensrate von 40,6 %). Diese drei Subgruppen wurden im modifizierten Stadium IB zusammengefügt. Die Subgruppe pT1pN2pM0 des Stadiums III (medianes Überleben von 22,8 Monaten und Fünf-Jahres-Überlebensrate von 14,9 %) wurde aufgrund von Prognoseähnlichkeiten in das modifizierte Stadium II umverteilt. Mithin sind fünf Stadien entstanden, die stetig steigende Hazard Ratios (relativer Unterschied der Sterblichkeit zwischen einem beliebigen Stadium und dem modifizierten Stadium IA) aufweisen. Innerhalb der modifizierten Stadien IA bis III zeigen ‚low-grade‘-Patienten jeweils ein signifikant längeres medianes Überleben (und eine signifikant höhere Fünf-Jahres-Überlebensrate) als ‚high-grade‘-Patienten, insbesondere bei den niedrigeren Stadien. Die Differenz des medianen Überlebens (und der Fünf-Jahres-Überlebensrate) für ‚low-grade‘-Tumore im Vergleich zu ‚high-grade‘-Tumoren betrug für die modifizierten Stadien IA, IB, II und III jeweils 96,6 Monate (37,3 %), 17,4 Monate (18,1 %), 9,9 Monate (5,1 %) und 5,6 Monate (3,9 %). In einer vergleichenden Analyse zeigte sich eine Überlegenheit der TNM+G-Stadieneinteilung gegenüber der modifizierten 8. Stadieneinteilung hinsichtlich der Diskriminanz zwischen den einzelnen prognostischen Stadien.

Insgesamt zeigt diese Arbeit, dass die derzeit verwendete 8. Stadieneinteilung noch verbesserungsbedürftig ist. Eine durch Umverteilung der TNM-Subgruppen angepasste sowie durch Hinzunahme des Gradings erweiterte TNM+G-Stadieneinteilung erlaubt präzisere Aussagen zur Prognose des Pankreaskarzinoms. Diese TNM+G-Stadieneinteilung kann in Zukunft zur präziseren Einschätzung der Prognose des resezierten Pankreaskarzinoms und zur Überprüfung Prognose-adaptierter Therapiestrategien dienen.