

Vanessa da Silva Mourato Henriques Dr. med.

Analysis of the clinical value and applicability of tumour regression grading systems for pancreatic ductal adenocarcinoma with FOLFIRINOX as first-line neoadjuvant therapy

Fach/Einrichtung: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas Longerich

Trotz im letzten Jahrzehnt kontinuierlich verbesserter Überlebenschancen bleibt das duktale Adenokarzinom des Pankreas auch im Jahr 2024 weiterhin eine meist tödlich verlaufende Erkrankung. Durch die Wirksamkeit von FOLFIRINOX als neoadjuvante Erstlinientherapie sowie Fortschritte bei den chirurgischen Techniken konnten die Indikationen für onkologische Resektionen erweitert werden und umfassen nun auch *borderline*-resektable, lokal fortgeschrittene sowie selektierte oligometastasierte Adenokarzinome des Pankreas. In diesem sich entwickelnden klinischen Kontext ist eine erneute Validierung traditioneller pathologischer Prognosefaktoren und die Identifizierung neuer, klinisch relevanter, histologischer Marker erforderlich.

In dieser Doktorarbeit wurde die prognostische Relevanz und Anwendbarkeit der von Evans (1992), Ryan (2005) und der MD Anderson Gruppe (2012) vorgeschlagenen Systeme zur Graduierung der Tumorregression in einer Kohorte von initial *borderline*-resektablen oder nicht resezierbaren duktalem Adenokarzinom des Pankreas nach neoadjuvanter Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX untersucht. Ein sekundäres Ziel der Studie war die vergleichende Analyse der Tumorregression zwischen Primärtumoren und synchron resezierten Lebermetastasen.

Histologische Schnittpräparate von 317 neoadjuvant vorbehandelten und in kurativer Intention operierten Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas wurden retrospektiv histopathologisch ausgewertet. Mittels UICC-Klassifikation konnten in dieser Kohorte keine prognostisch unterschiedlichen Gruppen identifiziert werden. Auch die etablierten Tumorregressionsgrading nach Evans (1992), Ryan (2005) und der MD Anderson Gruppe (2012) ermöglichten keine robuste Stratifikation der Pankreaskarzinompatienten. Insbesondere waren die Überlebensrate bei den Patienten mit vollständigem oder nahezu vollständigem histopathologischem Therapieansprechen vergleichbar. Die Dichotomisierung der Graduierungssysteme führte jeweils zu zwei Subgruppen mit signifikanten Unterschieden in der Gesamtüberlebensrate, wobei keines der bereits etablierten Systeme bei Anwendung in dieser Kohorte einen optimalen Cut-off-Wert vorgab. Darüber hinaus erwiesen sich die Graduierungssysteme nach CAP und Evans als subjektiv und nicht reproduzierbar.

Folglich wurde ein zweistufiges Heidelberger Tumorregressionsgrading abgeleitet und validiert. Dieses basiert auf einem 10%-Cut-off für residualen vitalen Tumor. Dieses neue, einfach anwendbare Graduierungssystem konnte verlässlich die Subgruppe der Patienten mit besserer Überlebenswahrscheinlichkeit identifizieren. Es behielt außerdem seine prognostische Relevanz auch nach Ausschluss der metastatischen Fälle von der Kohorte.

Eine vergleichende Analyse ergab, dass der Tumorregressionsgrad von Metastase und Primärtumor in 41.2 bis zu 76.5% der Fälle übereinstimmte.

Ein erfolgreiches *Downstaging* wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten erzielt. Trotz dieser ermutigenden Ergebnisse ergab die Studie, dass der histologische Nachweis residualer, vitaler metastatischen Absiedlungen des PDAC nach neoadjuvanter Therapie einen ungünstigen prognostischen Faktor darstellt.

Zusammenfassend unterstützen die in dieser Promotionsarbeit erhobenen Daten die Integration eines niedrigstufigen Systems zum histopathologischen Tumorregressionsgrading in die diagnostische Praxis tertiärer Pankreaszentren. Dieses Ergebnis sollte prospektiv validiert werden. Die klinische Relevanz der Metastasen Chirurgie beim dukalen Adenokarzinom des Pankreas bedarf der weiteren Forschung.