

- Zusammenfassung -

Paul Louis Fitzner

Dr. med.

Die Rolle von Zellzyklus- und Zelltod-regulierenden Genen für das Langzeitüberleben beim duktalen Adenokarzinom des Pankreas

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Univ. Prof. Dr. med. Oliver Strobel, MBA

Das duktales Pankreaskarzinom hat trotz der vehementen Bestrebungen der letzten 20 Jahre zur Verbesserung der Therapie und Aufklärung der Tumorbilogie weiterhin eine sehr schlechte Prognose. Durch die Etablierung neuer Chemotherapieregime konnte zwar das mediane Überleben verlängert werden, dennoch bleibt die chirurgische Resektion die einzig kurative Therapieoption und nach wie vor werden viele Pankreaskarzinome erst in einem zunächst inoperablen Stadium erstdiagnostiziert.

In dieser Arbeit wurde eine Kohorte von 96 Langzeitüberlebenden nach Resektion hinsichtlich Zellzyklus- und Zelltod-regulierender Gene unter Miteinbezug klinischer Charakteristika untersucht und mit einer Kohorte Kurzzeitüberlebender verglichen. Zielsetzung war das Erlangen neuer tumorbiologischer Erkenntnisse mit Potenzial der Verbesserung von Prognosegenauigkeit, Diagnostik und Therapie des duktalen Adenokarzinoms des Pankreas.

Aus einer Gesamtkohorte von 1370 Patienten, die sich zwischen Oktober 2001 und Dezember 2011 einer Resektion bei Verdacht auf PDAC mit kurativer Intention in der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg unterzogen haben, wurden letztendlich 96 Patienten die mindestens 5 Jahre nach Resektion überlebt haben auf biologische und klinische Einflussfaktoren untersucht. Zum Vergleich wurde aus der Gesamtkohorte eine Gruppe von 72 Kurzzeitüberlebenden eingeschlossen, die mindestens 6 und maximal 18 Monate nach Resektion überlebt haben.

Methodisch wurden für die Charakterisierung des untersuchten Patientenkollektivs und die Validierung klinischer Prognosefaktoren statistische Gruppenvergleiche durchgeführt. Nach umfangreicher Literaturrecherche und mit einem histopathologischen Auswahlverfahren

wurden vier potenzielle Kandidatengene ausgewählt, deren Expression durch immunhistochemische Färbungen untersucht wurde. Die semiquantitative Auswertung der Immunhistochemie erfolgt KI-unterstützt und automatisiert mit dem Programm QuPath. Für die hiermit generierten Allred-Scores wurden ein statistischer Gruppenvergleich und Gruppen-unabhängige Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Anschließend wurden unter Miteinbezug der signifikanten klinischen Charakteristika für zwei Kandidatengene logistische Regressionsmodelle erstellt, um deren Unabhängigkeit zu bestätigen.

Klinisch zeigten sich die bereits bekannten Prognosefaktoren UICC-Stadium, Grading und Resektionsstatus signifikant ungleich verteilt in den Subgruppen der Kurz- und Langzeitüberlebenden.

Tumorbiologisch konnte die Expression von TP53 nicht als Prognosefaktor identifiziert werden, wobei immunhistochemisch nur die Mutante untersucht werden konnte. Es konnte gezeigt werden, dass eine hohe Expression von MKI67 unabhängig von klinischen Charakteristika mit einer längeren Überlebenszeit assoziiert ist. Obwohl Karzinome mit hoher MKI67-Expression aggressiver wachsen, könnten diese möglicherweise besser auf verschiedene Chemotherapien ansprechen. Auch wenn die Daten über die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie innerhalb dieser Studie nicht miteinbezogen werden konnten, sollte aufgrund der Leitlinienempfehlungen ein Großteil der Patienten einer Chemotherapie zugeführt worden sein. GATA6 konnte in dieser Arbeit nicht als Prognosefaktor bestätigt werden. Die in der vorliegenden Arbeit gezeigte signifikant höhere Expression von USP28 in der Gruppe der Kurzzeitüberlebenden sowie die von klinischen Charakteristika unabhängige Assoziation einer hohen Expression mit kürzerem Überleben lassen eine onkogene Funktion von USP28 vermuten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die Aussagekraft bekannter klinischer Prognosefaktoren und identifizieren MKI67 und USP28 als zwei Gene mit unabhängig und signifikant unterschiedlicher Expression auf Proteinebene im Tumorgewebe von Patienten mit Lang- und Kurzzeitüberleben. Diese Ergebnisse bilden die Grundlage für weitere Untersuchungen, welche Rolle MKI67 und USP28 im Detail für die Prognose des Pankreaskarzinoms spielen.