Gesellschaft der Chirurgen in Wien

Multimodale Behandlungsstrategie – Pankreaskarzinom

Sitzung am Donnerstag, 19. März 1998
Universitätsklinik Wien – Hörsaalzentrum

Stellenwert der Laparoskopie und laparoskopischen Endosonographie beim Pankreaskarzinom

J. Tschmelitsch, K. Glaser und E. Bodner (Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie II der Universitätsklinik für Chirurgie, Innsbruck)

Grundlagen: Das exakte präoperative Staging ist bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms von großer Bedeutung. Bei der schlechten Prognose und der Möglichkeit gering invasiver palliativer Verfahren (perkutanes oder endoskopisches Stenting) ist es entscheidend, den Patienten unnötige Laparotomien oder sogar Resektionen zu ersparen und den Krankenhausaufenthalt so kurz wie möglich zu halten.

Grundlage für die Indikationsstellung zu einem ausgedehnten operativen Vorgehen ist die möglichst genaue Kenntnis des Tumorstadiums. Bezüglich Tumorstaging wurden für die Laparoskopie (2) und den laparoskopischen Ultraschall (1) vielversprechende Ergebnisse publiziert. Um unser Management zu optimieren, haben wir seit 1986 die Laparoskopie und seit 1992 den laparoskopischen Ultraschall (LUS) zum Staging des Pankreaskarzinoms eingesetzt.

Methodik: Patienten mit Pankreaskarzinomen, die in den üblichen präoperativen Untersuchungen (perkutaner Ultraschall, CT) als Kandidaten für eine radikale Resektion gelten (resektabler Primärtumor, keine Fernmetastasen), werden vor der Laparotomie einer Laparoskopie/LUS unterzogen. Bei eindeutigen Befunden (histologische Sicherung einer intraabdominellen Metastasierung) wird, wenn keine Indikation für ein palliatives chirurgisches Vorgehen gegeben ist, auf eine Laparotomie verzichtet.

Die Laparoskopie/LUS wird in der üblichen Technik, über 2 Trokare (intraumbilikal und im rechten Oberbauch) durchgeführt. Zuerst wird laparoskopisch eine oberflächliche Lebermetastasierung bzw. Peritonealkarzinose ausgeschlossen, dann wird mit der Ultraschallsonde (5,0 bis 7,5 MHz, Brüel & Kjaer 8555, B & K Medical, Gentofte, Dänemark) die Leber auf intraparenchymatöse Metastasen bzw. der Primärtumor auf eine Gefäßinfiltration hin untersucht. Vergrößerte Lymphknoten können ebenfalls diagnostiziert werden. Verdächtige Läsionen werden, wenn möglich, biopsiert und im Schnellschnitt untersucht. Bei zweifelhaften Befunden wird laparotomiert.

Ergebnisse: Von 1986 bis 1991 wurden 45 Patienten mit Pankreaskarzinomen einer Laparoskopie unterzogen. Bei 16 Patienten wurden Metastasen diagnostiziert, 27 Patienten waren negativ. Bei 2 Patienten war eine Laparoskopie wegen Voroperationen nicht möglich gewesen. Es fanden sich 7 falsch negative und 2 falsch positive Befunde. Bei den falsch negativen Befunden zeigten sich im Rahmen der anschließenden Laparotomie Metastasen an der hinteren Oberfläche der Leber, im Douglas oder im Bereich der Mesenterialwurzel. Die beiden falsch positiven Befunde waren zytologische Verdachtsdiagnosen auf Tumorzellen in Aszitespunktionen, wobei weder in der Laparoskopie, noch in der folgenden Laparotomie Karzinoseherde sichtbar waren. Eine Überprüfung der Zytologie ergab, daß mesotheliale Proliferationszellen in diesen Fällen als Tumorzellen fehlinterpretiert worden waren. Obwohl eine echte positive Zytologie als ungünstiger prognostischer Faktor anzusehen ist, sind wir der Überzeugung, daß dieser Befund alleine, eine kurative Operation nicht ausschließt. Die Sensitivität und Spezifität der Laparoskopie bezüglich Diagnostik okkulter Metastasen war 67% bzw. 91%.

Seit 1991 haben wir auch die LUS routinemäßig angewendet. Mit der Kombination dieser beiden Untersuchungsmethoden konnten wir bei 35% unserer Patienten okkulte Metastasen finden. In 25% der Fälle ergaben sich zusätzliche Informationen bezüglich der Resektabilität des Primärtumors.

Schlußfolgerungen: Es ist vielfach nicht möglich, kleine oberflächliche oder intraparenchymatöse Lebermetastasen mit konventionellen bildgebenden Verfahren zu diagnostizieren. Das möglichst exakte präoperative Staging ist allerdings entscheidend für die Indikationsstellung zur Laparotomie und radikalen Resektion sowie für die Beurteilung der Prognose. Nach unserer Erfahrung ist die präoperative Laparoskopie/LUS eine geeignete Methode, um zusätzliche Staging-Informationen bei Patienten mit Pankreaskarzinomen zu erhalten.

Literatur

- (1) Bemelman WA, Wit LT, Delden OM, Smits NJ, Obertop H, Rauws EJA, Gouma DJ: Diagnostic laparoscopy combined with laparoscopic ultrasonography in staging of cancer of the pancreatic head region. *Br J Surg* 1995;82:820-824.
- (2) Cuschieri A, Hall AW, Clark J: Value of laparoscopy in the diagnosis and management of pancreatic carcinoma. *Gut* 1978;19:672-677.

K-ras Mutations as Pathogenetic and Diagnostic Markers in Pancreatic Cancer

C. Mannhalter, D. Koizar, A. Chott, G. Mitterbauer, and G. Udvardi (Department of Laboratory Medicine and Department of Clinical Pathology, University Vienna, Medical School, and Department of Gastroenterology, Kaiser Franz Josef Hospital, Vienna, Austria)

Background: Three different mammalian ras genes are known: H-ras 1 on chromosome 11p15.1-p15.5, K-ras 2 on chromosome 12p12.1-pter and N-ras on chromosome 1p22-p32. All 3 genes have been shown to code for very similar proteins with molecular weights around 21 kD. The proteins, also called p 21ras, have important functions. They bind guanine nucleotides, possess GTPase activity, are associated with plasma membranes and participate in signal transduction. Ras genes are expressed at low levels in most cell lineages throughout the embryonic development. Increased gene expression has been shown to be associated with cellular proliferation. Point mutations in the ras genes can occur preferentially in codons 12, 13, 59, and 61, and the mutations confer transforming properties and result in oncogenic activation. Mutations in the K-ras gene are frequently found in carcinomas of pancreas, colon, lung and ovaries. In pancreatic cancers, point mutations occur exclusively at codon 12 of the K-ras gene and have been reported in 90% of patients with pancreatic cancer. Frequent K-ras mutations have also been described in atypical mucin-producing tumors of the pancreas. The question has been asked if K-ras gene mutations in codon 12 are an early event in pancreatic carcinogenesis and are a useful marker for the identification of patients with chronic pancreatitis who are at risk to proceed to pancreatic carcinoma.

Methods: PCR methods for the detection of K-ras mutations and their usefulness for early diagnosis of pancreatic cancer are reviewed.

Results: In 1996, Iguchi et al. (2) reported that K-ras mutations were detected in 12/19 (63%) patients with pancreatic cancer, but only 1/41 (2.5%) patients with chronic pancreatitis tested positive for a K-ras codon 12 mutation. The authors concluded that the K-ras codon 12 mutation represents a pathogenetic marker and mutation analysis is useful in the diagnosis of pancreatic cancer. In contrast, in 1997 Furuya et al. (1) published data on a high incidence of K-ras codon 12 mutations (37%) in patients with chronic pancreatitis (20/54). However, no pancreatic neoplasms were found by ERCP in 16/20 mutation positive patients during a mean follow up period of 78 months. Interestingly, in 4/5 patients even the same type of mutation was present in the diagnostic and the follow up samples that were free of pancreatic neoplasms. Possible explanations for the contradictory results may be methodological differences, differences in cell sampling procedures, or differences in mutation analyses systems, especially with respect to their detection sensitivity levels. Our own results showed that 63% of tissue samples from patients with chronic pan-