



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Detektion von Mikrometastasen nach kurativer Resektion beim  
duktalen Adenokarziom des Pankreas**

Autor: Stefanie Knob  
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. S. Post

Frühzeitig auftretende Rezidive nach vermeintlich kurativer Resektion beim Adenomkarzinom des Pankreas bedingen die derzeit hohe Mortalitätsrate des Tumors, deren Fünfjahresüberlebensrate bei 10 – 25 % liegt. Okkulte Mikrometastasen, die bereits zum Zeitpunkt der Operation vorliegen, scheinen den momentan gebräuchlichen Diagnoseformen Routinehistologie und Immunhistologie zu entgehen.

Die vorgelegte Dissertation vergleicht in einer prospektiven Untersuchung die Sensitivität von Routinehistologie, Immunhistologie und molekularbiologischer Nachweismethode - anhand der Detektion der K-ras-Mutation, die im untersuchten Tumor eine Mutationshäufigkeit von 70 - 90% aufweist. Der Mikrometastasennachweis soll in paraaortalen Lymphknoten erfolgen. Anhand der Überlebenszeiten sollen prognostisch relevante Subgruppen definiert und unabhängige prognostische Marker bestimmt werden.

Im Beobachtungszeitraum von 1999 bis 2002 konnten von 69 Patienten Normalgewebe, Tumorgewebe und Gewebe der paraaortalen Lymphknoten asserviert werden. Der molekularbiologische Nachweis von Mikrometastasen erfolgte nach DNS-Extraktion mittels Mismatch-PCR und Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus durch MvaI-Verdau.

Durch die Routinehistologie wurde in drei der 69 Proben, durch die Immunhistologie in fünf der 69 Proben okkulte Tumorzellen aufgefunden. Die molekularbiologische Aufarbeitung konnten bei 42 von 69 Patienten (61%) eine K-ras-Mutation im Primärtumor detektiert, 12 der 69 Patienten (17,4%) wiesen in paraaortalen Lymphknoten K-ras-Mutationen und damit Mikrometastasen auf. Der Nachweis der größeren Sensitivität der molekularbiologischen Analyse ist somit erbracht.

Alle Patienten mit molekularbiologisch nachgewiesenen residualen Tumorzellen erkrankten im Beobachtungszeitraum an einem Rezidiv oder Fernmetastasen und wiesen eine signifikant schlechtere Überlebenszeit auf als die Vergleichsgruppe ohne K-ras-Mutation in paraaortalen Lymphknoten. Eine Einteilung in „low“- und „high-risk“-Patienten in Ergänzung zur bestehenden TNM- und UICC-Klassifikation scheint sinnvoll. Des Weiteren konnte ein Auftreten der K-ras-Mutation in paraaortalen Lymphknoten mittels multivariater Analyse als unabhängiger prognostischer Marker identifiziert werden.