

Invited Commentary

From the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the Semmelweis University, Budapest, Hungary

Invited Commentary to: "The Traumatic Orbital Lesion – Methods and Quality Control"

G. Szabó and R. Kovács

It is interesting to consider the changes that have taken place in connection with midface fractures in recent times. There have been substantial changes in the pattern of fractures of the maxillofacial skeleton, and also in the diagnostic and therapeutic possibilities.

As concerns the etiology of fractures, an interesting compilation was published by *Beck* and *Merkx* (2). This can be regarded as characteristic for European countries. There has been a rise in the number of sport accidents, and particularly those involving cycles and mountain bikes. The number of fractures caused by aggression and ensuing fights has risen. However, the number of fractures due to traffic accidents has fallen. These data draw attention to the circumstance that demographic and socio-economic factors greatly influence the results of any study.

The changes in the diagnostic possibilities, and in the closely connected treatment possibilities, perhaps best reflect the rapid developments in modern technology. Since the introduction of computed tomography, this technique has become indispensable in the diagnosis of facial fractures. Besides CT and MRI, three-dimensional imaging and, if required, modelling have become routine procedures in the everyday diagnostics. The ever faster developments in technology may be illustrated by intraoperative computed tomography with the mobile CT Tomoscan during the surgical treatment of orbital fractures (5). The first study carried out concerned the intraoperative monitoring of the reduction of orbital floor fractures with coronal sections. The advantages of intraoperative monitoring are immediate control of the surgical reduction, the presence of the surgeon during scanning, and the resulting minimal radiation exposure.

The aim of treatment is no longer merely the restoration of the bony orbital framework, the orbital base and the ethmoid cells. It is now mandatory to devise a precise concept and strategies to detect and deal with anterior visual pathway disorders. A knowledge of the pathomechanism of potential optic nerve trauma, the performance of primary radiological investigations and further diagnostic measures are important. *Gellrich* (4) considers that, in the interest of a rapid diagnosis, flash-evoked visual potentials and electroretinogram examinations may also become necessary.

Another critical point concerning orbital reconstruction is how to calculate and counter the development of fat-pad atrophy around the eye after trauma. The answer suggested by *Beer* et al. (3) is over-correction, which is often effective. Even then, however, enophthalmus can unfortunately not be prevented.

Particular attention should be paid to the management of medial orbital wall fractures, which can cause horizontal diplopia and enophthalmus. *Baumann* and *Ewers* (1) used a transcaruncular approach to reconstruct the medial wall after acute injuries, and also as a secondary procedure for enophthalmus correction. A transplant up to 2 cm in height could be inserted for reconstruction. In acute trauma, resorbable polydioxane was used, whereas cortical bone was utilized for the reconstruction of late enophthalmus. *Beer* et al. (3) described six surgical approaches;

the transcaruncular approach is the seventh, and is of great value in some cases.

References

- (1) Baumann A, Ewers R: Transcaruncular approach for reconstruction of medial orbital wall fracture. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000;29:264–267.
- (2) Beck van J, Merckx CA: Changes in the pattern of fractures of the maxillofacial skeleton. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999;28:424–428.
- (3) Beer F, Beer A, Beinhauer R, Gruber H, Porteder H: Die traumatische Orbitalläsion: Methodik und Qualitätssicherung. *Acta Chir Austriaca* 2001;33:81–84.
- (4) Gellrich NC: Kontroversen und aktueller Stand der Therapie von Sehnervschäden in der kraniofazialen Traumatologie und Chirurgie. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1999;3:176–194.
- (5) Hoelzle F, Klein M, Schwerdtner O, Lueth T, Albrecht J, Hosten N, Felix R, Bier J: Intraoperative computed tomography with the mobile CT Tomoscan M during surgical treatment of orbital fractures. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30:26–31.

Eingeladener Kommentar

Aus der Klinik für Viszerale und Transplantationschirurgie des Inselspitals Bern, Schweiz

Eingeladener Kommentar zu: „Der prognostische Wert der p53-Immunhistochemie beim Gallenblasenkarzinom“

J. Kleeff, H. Friess und M. W. Büchler

Das Gallenblasenkarzinom ist ein aggressiver und zumeist erst spät entdeckter Tumor, der seinen Häufigkeitsgipfel in der 7. Lebensdekade hat. Nach neueren europäischen Studien liegt die Inzidenz bei 0,8/100 000 für Männer und bei 1,5/100 000 für Frauen (8). Das Gallenblasenkarzinom hat eine extrem schlechte Prognose mit einer relativen Ein-Jahres-Überlebensrate von etwa 17 % und einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 6 %, wenn alle Stadien berücksichtigt werden (8). Ultraschall, CT und MRI sind die Diagnoseverfahren, die am genauesten eine Resektabilität vorhersagen können; nicht selten werden Gallenblasenkarzinome jedoch auch nach Cholezystektomien zufällig entdeckt, was eine onkologisch adäquate Nachresektion erforderlich macht. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind allerdings nur zwischen 10 %–40 % der Gallenblasenkarzinome resektabel (7, 8), was die Prognose dieser Tumoren entscheidend beeinflusst. Wird das Gallenblasenkarzinom in einem frühen Stadium entdeckt, wenn der Tumor nur die Mucosa infiltriert (Tumor Stadium I), kann eine Heilungsrate nach Cholezystektomie von annähernd 100 % erreicht werden. Im Tumorstadium II, wenn der Tumor die Muskelschicht der Gallenblase infiltriert, ist eine ausgedehntere Operation mit Cholezystektomie, Lebersegmentresektion (IVb und V) und eine Lymphknotendissektion der Leberpforte, sowie der posterioren pankreatikoduodenalen Lymphknoten indiziert. Mit dieser Technik können im Tumor-Stadium II beim Gallenblasenkarzinom Drei-Jahres-Überlebensraten von 90–100 % erzielt werden. Die Prognose der anderen Stadien (III und IV), in denen das Gallenblasenkarzinom häufig diagnostiziert wird, ist dagegen wesentlich schlechter, da hier keine effektiven chirurgischen oder onkologischen Zusatztherapien zur Verfügung stehen (1).

Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, über ein besseres Verständnis der molekularen Pathogenese des Gallenblasenkarzinoms neue Ansätze für eine frühzeitige Diagnose, zuverlässige Prognose und effiziente Therapie dieses Tumors zu entwickeln.

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. M. W. Büchler, Klinik für Viszerale und Transplantationschirurgie, Inselspital, Universität Bern, CH-3010 Bern, Schweiz.

Fax: ++41/31/6 32 97 32

E-mail: markus.buechler@insel.ch

Corresponding address: G. Szabó, M. D., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Semmelweis University, Mária u. 52, H-1085 Budapest, Hungary.

Fax: ++36/1/26 60-45 56

E-mail: szabo@szajseb.sote.hu

Die Gründe für das aggressive Wachstum des Gallenblasenkarzinoms sind jedoch bisher nur ansatzweise bekannt. Zu den herausragenden Merkmalen malignen Wachstums gehören die Fähigkeit von Tumorzellen durch Eigenproduktion von Wachstumsfaktoren unabhängig gegenüber externen Wachstumssignalen zu werden, die Resistenz gegenüber wachstumshemmenden Signalen, die Fähigkeit, in das umgebende Gewebe zu infiltrieren und die Gefäßneubildung zu initiieren (4). Eine Reihe von Studien konnte zu diesen Punkten wichtige Teilaspekte entschlüsseln. So wird der für die Gefäßneubildung wichtige Faktor „Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)“ von Gallenblasenkarzinomen vermehrt gebildet, und Patienten, deren Tumoren eine verstärkte Expression dieses angiogenen Faktors aufweisen, sterben signifikant früher als solche deren Tumoren diesen Faktor nicht verstärkt exprimierten (10). Ein anderer prognostischer Marker, der beim Gallenblasenkarzinom identifiziert wurde ist das Adhäsionsmolekül CD44, welches eine Rolle in der Gewebeeinfiltration und Metastasierung zu spielen scheint. Bei Patienten, deren Tumoren eine Variante von CD44 (CD44v8-10) exprimierten, fanden sich eine verstärkte perineurale Invasion, häufiger Lymphknotenmetastasen und eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten, deren Tumoren CD44v8-10 negativ waren (13). Weitere Faktoren, wie zum Beispiel cyclin D1, ein Protein, das eine entscheidende Rolle in der Zellzykluskontrolle spielt (5), und Bcl-2, ein Protein, welches Tumorzellen vor Apoptose schützen kann (9), sind als prognoseverschlechternde Faktoren beim Gallenblasenkarzinom identifiziert worden. Große Aufmerksamkeit in der molekularbiologischen Erforschung des Gallenblasenkarzinoms ist p53 gewidmet worden. Das Tumorsuppressorgen p53 ist in ungefähr der Hälfte aller Tumoren des Menschen mutiert, und eine Vielzahl von Untersuchungen konnten nachweisen, dass p53-Mutationen prognostische und therapeutische Signifikanz haben (3). Beim Gallenblasenkarzinom konnten unter anderem *Kanthan et al.* (6) zeigen, dass eine verstärkte p53-Expression (ein Hinweis auf p53-Mutationen) in der Mehrzahl der Gallenblasenkarzinome beobachtet wird und zusammen mit einer verstärkten CEA Expression die Prognose negativ beeinflusst. In einer weitergehenden Untersuchung von *Billo et al.* (2) an 80 Gallenblasenkarzinomen und peritumoralen Dysplasien konnte nachgewiesen werden, dass die p53-Expression je nach histologischem Subtyp variierte, z. B. zeigten 100 % der Gallenblasenkarzinome vom intestinalen Typ p53 Immunreaktivität, jedoch nur 66 % der Karzinome vom papillären Typ. Ferner fand sich, dass die differenzierten Karzinome zu 60 % p53-Immunreaktivität aufwiesen, im Gegensatz zu 83 % der undifferenzierten Gallenblasenkarzinome. Interessanterweise zeigte sich bei 60 % der in der Nähe des Tumors vorhandenen dysplastischen Läsionen eine verstärkte p53-Immunreaktivität. Die Autoren folgerten aus dieser Untersuchung, dass eine verstärkte p53-Expression (und damit Mutation) häufig und früh in der Pathogenese des Gallenblasenkarzinoms anzutreffen ist.

Puhalla et al. (11) untersuchten in einer retrospektiven Studie den prognostischen Wert der p53-Immunhistochemie beim Gallenblasenkarzinom. In die immunhistochemische Analyse wurden 42 Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom eingeschlossen. Die Patienten wurden je nach Grad der p53-Expression in zwei Gruppen eingeteilt: Bei Patienten der Gruppe 1 lag eine p53-Immunreaktivität bei weniger als 75 % der Tumorzellen vor, in Gruppe 2 wurde p53-Immunreaktivität bei mehr als 75 % der Tumorzellen beobachtet. Die Autoren konnten zeigen, dass Tumoren der ersten Gruppe in 34 % resektabel waren, in den restlichen Fällen wurden palliative Operationen oder explorative Laparotomien durchgeführt. Das mediane Patientenüberleben in dieser Gruppe lag bei 5 Monaten. Im Gegensatz dazu konnte keiner der Patienten, bei denen p53-Immunreaktivität in mehr als 75 % der Tumorzellen beobachtet wurde (Gruppe 2), reseziert werden. Das mediane Patientenüberleben in dieser Gruppe war signifikant kürzer als in Gruppe 1 und lag bei 3 Monaten. Die Autoren folgern aus ihren Untersuchungen, dass eine verstärkte p53-Expression mit einem fortgeschritteneren Tumorstadium und letztendlich mit einer schlechteren Prognose korreliert.

Die Autoren greifen ein hochinteressantes und klinisch bedeutsames Thema auf: die Möglichkeit, mit Hilfe der Immunhistochemie oder Molekularbiologie neue relevante Marker für die Diagnostik, Therapie, und Prognoseabschätzung von malignen Erkrankungen zu etablieren. Die Analyse der p53-Expression und die Korrelation von diesen molekularen Daten mit klinischen Parametern besitzt eine nachhaltige klinische Relevanz. Die vorliegende Arbeit wirft jedoch auch Fragen bezüglich Patientenkollektiv, Methodik und Analyse auf.

Wie von den Autoren in der Diskussion bereits erwähnt, ist die verstärkte Expression von p53 nur ein indirekter Hinweis auf die funktionell wichtigen p53-Mutationen (das mutierte p53 weist eine längere Halbwertszeit auf und ist somit im Vergleich zum normalen p53 vermehrt vorhanden). Wesentlich sind daher weitergehende Analysen, die untersuchen, ob in den vorliegenden Fällen mit verstärkter p53-Expression tatsächlich p53-Mutationen vorliegen. In diesem Zusammenhang erscheint auch wichtig herauszustreichen, dass der von den Autoren gewählte „cut-off“ von 75 % p53-positiven Tumorzellen relativ willkürlich gewählt wurde, und nichts über die tatsächliche p53-Mutationsrate in den Zellen aussagt.

Kritisch anzumerken ist weiter die relativ kleine Patientenzahl von 42 sowie die heterogene Verteilung in die einzelnen Tumorstadien sowie in unterschiedliche Operations- und Resektionsverfahren. Dies macht eine nachhaltige Analyse des prognostischen Wertes der p53-Immunhistochemie beim Gallenblasenkarzinom schwierig. Gleichwohl deuten die Ergebnisse der Studie auf einen wichtigen Zusammenhang zwischen p53 und der Prognose von Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom hin.

Weitere interessante Gesichtspunkte, die sich aus dieser Studie ergeben, sind die hohe Rate von explorativen Laparotomien (31 %), die relativ hohe Mortalität der operativen Verfahren (16 %–23 %) sowie die durchschnittlich extrem niedrige mediane Überlebenszeit in beiden Gruppen, die 3 und 5 Monate betrug. Diese Zahlen belegen in aller Deutlichkeit die Notwendigkeit eines zuverlässigen präoperativen Stagings, um die Anzahl von explorativen Laparotomien zu reduzieren und nur diejenigen Patienten zu operieren, die einen Vorteil von einer Operation bezüglich Überleben oder Lebensqualität erreichen können. Momentan sind moderne bildgebende Verfahren entscheidend in der präoperativen Beurteilung der Resektabilität von Gallenblasenkarzinomen, und die histopathologische Aufarbeitung erlaubt bis anhin die zuverlässigsten prognostischen Aussagen – eine Erkenntnis, die auch durch die vorliegende Studie unterstrichen wird.

Die molekularbiologische Forschung hat in den letzten Jahren rasante Fortschritte gemacht, ein Meilenstein bildet die vor kurzem nahezu vollständig entschlüsselte Sequenz des menschlichen Genoms (12). Mit diesem Wissen und mit modernen Methoden, wie z. B. der DNA-Array-Technologie, wird es in Zukunft möglich sein, Marker zu etablieren, mit deren Hilfe Patienten identifiziert werden können, die von einer Resektion profitieren. Es wird möglich werden, das Ansprechen von Patienten auf Chemo- oder Radiotherapie vor der Behandlung abzuschätzen. Langfristig werden aus diesen Informationen hoffentlich auch neue Therapieoptionen für das Gallenblasenkarzinom entstehen.

Literatur

- (1) Bartlett DL: Gallbladder cancer. *Semin Surg Oncol* 2000;19:145–155.
- (2) Billo P, Marchegiani C, Capella C, Sessa F: Expression of p53 in gallbladder carcinoma and in dysplastic and metaplastic lesions of the surrounding mucosa. *Pathologica* 2000;92:249–256.
- (3) Camplejohn RS, Rutherford J: p53 functional assays: detecting p53 mutations in both the germline and in sporadic tumours. *Cell Prolif* 2001;34:1–14.
- (4) Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57–70.
- (5) Itoi T, Shinohara Y, Takeda K: Nuclear cyclin D1 overexpression is a critical event associated with cell proliferation and invasive growth in gallbladder carcinogenesis. *J Gastroenterol* 2000;35:142–149.
- (6) Kanthan R, Radhi JM, Kanthan SC: Gallbladder carcinomas: an immunoprognostic evaluation of P53, Bcl-2, CEA and alpha-fetoprotein. *Can J Gastroenterol* 2000;14:181–184.
- (7) Levin B: Gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* 1999;10:129–130.
- (8) Manfredi S, Benhamiche AM, Isambert N, Prost P, Jouve JL, Faivre J: Trends in incidence and management of gallbladder carcinoma: a population-based study in France. *Cancer* 2000;89:757–762.

(9) Mikami T, Yanagisawa N, Baba H, Koike M, Okayasu I: Association of Bcl-2 protein expression with gallbladder carcinoma differentiation and progression and its relation to apoptosis. *Cancer* 1999;85:318-325.
 (10) Okita S, Kondoh S, Shiraishi K, Kano S, Hatano S, Okita K: Expression of vascular endothelial growth factor correlates with tumor progression in gallbladder cancer. *Int J Oncol* 1998;12:1013-1018.
 (11) Puhalla H, Wild T, Filipits M, Wrba F, Raderer M, Krizanec F, Andonovski A, Steingner R, Mühlbacher F, Längle F: Der prognostische Wert der p53-Im-

munohistochemie beim Gallenblasenkarzinom. *Acta Chir Austriaca* 2001;33:85-88.

(12) Venter JC, Adams MD, Myers EW: The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351.

(13) Yamaguchi A, Zhang M, Goi T, Fujita T, Niimoto S, Katayama K, Hirose K: Expression of variant CD44 containing variant exon v8-10 in gallbladder cancer. *Oncol Rep* 2000;7:541-544.

Kongreßankündigungen/Congress Announcements

14. Grazer Workshop „Sonographie am Stütz- und Bewegungsapparat“ Diagnostik typischer Sportverletzungen

Ort: Landesinternat für Schwesternschülerinnen, LKH Graz
Termin: 10.–11. November 2001
Kursorganisation: OA Dr. H. Clement
Kursleitung: Prof. Dr. W. Grechenig
Anmeldung: Fortbildungssekretariat der Univ.-Klinik für Unfallchirurgie, Frau Evelyne Greiner (Mo.–Fr. von 8.00–12.00 Uhr), Tel.: ++43/3 16/3 85-35 47, Handy: ++43/6 64/3 95 02 22, Fax: ++43/3 16/3 85-35 82, E-mail: evelyne.greiner@klinikum-graz.at

Minimal Invasive Chirurgie – Trainingszentrum des Universitätsklinikums Tübingen Fundoplicatio, endoskopische Nahttechniken

11.–12. Juli, 26.–27. September, 12.–13. Dezember 2001

Laparoskopische Kolonchirurgie (Rektopexie, Kolonresektionen)

30.–31. Juli, 24.–25. September, 5.–6. November 2001

Behandlung von Rektumtumoren durch TEM (Transanale Endoskopische Mikrochirurgie)

12.–16. November, 26.–30. November 2001

Basis- und fortgeschrittene laparoskopische Techniken (Cholezystektomie, Appendektomie, Nahttechniken)

2.–6. Juli, 16.–20. Juli, 10.–14. September, 3.–7. Dezember

Praktische Übungen an Trainingsphantomen, Evaluierung des Trainingserfolges, Op-Visitationen, Video-Demonstrationen, klinische Diskussionen, Zertifizierung

Organisation: Universitätsklinik für Allgemeine Chirurgie (Prof. Dr. H. D. Becker), Sektion Minimal Invasive Chirurgie (Prof. Dr. G. Buess), Hoppe-Seyler-Straße 3, D-72076 Tübingen, Deutschland.

Kontakt: Dr. Heike Raestrup, Tel.: ++49/70 71/2 98 12 33, E-mail: heike.raestrup@med.uni-tuebingen.de, <http://mic.uni-tuebingen.de>

Grazer Workshop – Arthroskopie mit praktischen Übungen – Basiskurs Knie, Schulter

Ort: Anatomisches Institut der Universität Graz

Termin: 1.–2. Februar 2002

Kursorganisation: Prof. W. Grechenig

Kursleitung (Knie): Prof. J. Passler, Prof. M. Fellingner

Kursleitung (Schulter): Prof. W. Seggl

Demonstratoren: Prof. J. Passler, Prof. M. Fellingner, Prof. W. Seggl, Prof. W. Grechenig, OA M. Plecko (UKH Graz)

Anmeldung: Fortbildungssekretariat der Univ.-Klinik für Unfallchirurgie, Frau Evelyne Greiner (Mo.–Fr. von 8.00–12.00 Uhr), Tel.: ++43/3 16/3 85-35 47, Handy: ++43/6 64/3 95 02 22, Fax: ++43/3 16/3 85-35 82, E-mail: evelyne.greiner@klinikum-graz.at