

Diplomarbeit

**Klinisch-pathologische Eigenschaften und das  
Outcome bei der intraduktal papillär-muzinösen  
Neoplasie des Pankreas (IPMN)  
eine Single-Center-Analyse**

eingereicht von

**Dora Csengeri**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Chirurgie Graz**

**Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. PD Dr. med. univ. Peter Kornprat**

**Dr. med. univ. Katharina Marsoner**

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 08.02.2015

Dora Csengeri eh

Hinweis:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit wird im Folgenden das generische Maskulinum gebraucht. Falls nicht anders angegeben, gelten selbstverständlich alle Aussagen für beide Geschlechter gleichermaßen.

## **Danksagungen**

Ich möchte mich zuerst ganz herzlich bei meinem Betreuer Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Peter Kornprat für die Ermöglichung und freundliche Betreuung meiner Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Zweitbetreuerin Dr. med. Katharina Marsoner, für die hervorragende, ausdauernde Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit, kritische Kommentare, für das Beantworten unzähliger Fragen und nette Worte zum Durchhalten.

Ein herzlicher Dank gilt meiner Mutter für ihre unermüdliche Unterstützung und ihr großes Verständnis.

Zuletzt danke ich meinen Freunden Bejian Noori und Nora Schneider für all ihre Unterstützung, Motivation und Geduld.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** IPMN ist eine wichtige Vorläuferläsion des Pankreaskarzinoms und war während des letzten Jahrzehnts Objekt vieler Studien. Unsere Studie zielt auf die Erhebung des Outcome der resezierten IPMNs und die Erfassung der Prävalenz klinisch-pathologischer Eigenschaften.

**Methoden:** In der retrospektiven Analyse dieser Single-Center-Studie wurden 54 Patienten eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2013 eine Operation mit der Diagnose IPMN durchgeführt wurde. Die Patienten wurden gruppiert in nicht-invasive und invasive IPMN um die demographischen, klinisch-pathologischen Eigenschaften und das Outcome zu vergleichen. Für die Parameter wurden der Chi-Square-Unabhängigkeitstest, der U-Test und eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Anschließend wurde das Langzeitüberleben innerhalb der Gruppen verglichen.

**Ergebnisse:** Bei 24 Patienten wurde eine nicht-invasive und bei 30 eine invasive IPMN diagnostiziert. Das Durchschnittsalter betrug  $67 \pm 11$  Jahre, davon waren 43% weiblich. Die präoperative Symptomatik umfasste Abdominalschmerzen (63% vs. 70%), Gewichtsverlust (21% vs. 33%), Pankreatitis (37% vs. 33%), Ikterus (4% vs. 10%), Übelkeit (4% vs. 20%) und neu aufgetretener Diabetes (29% vs. 67%). Zu den chirurgischen Methoden zählten die Pankreatikoduodenektomie (n=30), die distale Pankreatektomie (n=13) und die totale Pankreatektomie (n=11). Die Invasivität korrelierte mit erhöhtem CA 19-9 ( $p=0.01$ ), ALP ( $p=0.002$ ) im Serum, positivem Lymphknotenstatus ( $p=0.002$ ), lymphovaskulärer ( $p=0.018$ ) und perineuraler Invasion ( $p<0.0001$ ). Des Weiteren wurde die Invasivität mit positivem Resektionsrand ( $p=0.002$ ) und Gallengangsobstruktion ( $p<0.0001$ ) assoziiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 42 Monaten (Zeitspanne 0 – 127); die 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten lagen jeweils bei 87%; 84% und 51%. Das Gesamtüberleben für nicht-invasive IPMN war signifikant besser als für invasive IPMN ( $p=0.008$ ). Als wesentlicher prognostischer Faktor für ein schlechtes Outcome wurden der positive Nachweis von Lymphknotenmetastasen, perineurale und lymphovaskuläre Invasion ( $p<0.0001$ ;  $p<0.0001$  und  $p=0.001$ ) gefunden. Weiterhin wiesen Patienten, sowohl mit einem erhöhtem CA 19-9  $>37$  U/l als auch mit Serumlipasewerten  $>60$  U/l ein schlechteres Outcome auf als jene mit normalen Serumwerten ( $p=0.009$  und  $p=0.018$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Langzeitüberlebensrate für Patienten mit resezierter IPMN ist exzellent. Eine operative Therapie sollte in Abhängigkeit von präoperativer Symptomatik und von radiologischen Kriterien angestrebt werden. Wir empfehlen die Resektion aller Hauptgang-, und Mischtyp-IPMN und eine abwartende beobachtende Strategie für die Nebengang-IPMN unter Berücksichtigung der sog. besorgniserregenden Merkmale.

## Abstract

**Objective:** IPMNs are being diagnosed with increasing frequency. The aim of this study is to review the outcome of resected IPMNs of the pancreas and recognize clinical and pathological prognostic features.

**Methods:** A retrospective review of a single center cohort of 54 patients with IPMN who have undergone pancreatic resection between January 2000 and December 2013 at the Department of General Surgery of the Medical University of Graz. The patients were grouped into non-invasive and invasive IPMN and compared for demographics, clinicopathological findings and outcome. X<sup>2</sup> analysis was used to identify factors predictive of survival and recurrence. Long-term overall survival for patients having IPMN with invasive cancer was compared to survival rates of without an invasive component.

**Results:** Twenty-four of the patients have exhibited noninvasive, compared to thirty invasive IPMNs. Mean age was 67±11 years, 43% being female. The clinical presentation of the groups included abdominal pain (63% vs. 70%) weight loss (21% vs. 33%) pancreatitis (37% vs. 33%), jaundice (4% vs. 10%) nausea (4% vs. 20%) and new onset diabetes (29% vs. 67%). Surgical strategies included pancreaticoduodenectomy (n=30), distal pancreatectomy (n=13) or total pancreatectomy (n=11). The presence of invasiveness was associated with elevated CA 19-9 (p=0.01), ALP (p=0.002), positive nodes (p=0.002), lymphovascular (p=0.018) and perineural invasion (p<0.0001) respectively in addition to positive margin (p=0.002) and biliary obstruction (p<0.0001). The median follow up was 42 (range 0 – 127) months; 1-, 5- and 10-year overall survival was 87%; 84% and 51%, respectively. On the other hand, overall survival rates for noninvasive IPMN were significantly better than the former (p=0.008). Significant predictors of poor outcome included positive lymph nodes, perineural and lymphovascular invasion (p<0.0001; p <0.0001 and p=0.001, respectively). Furthermore those patients with an elevated CA19-9 >37U/l as well as elevated lipase >60 U/l had poor survival rates compared to those with normal level (p=0.009 and p=0.018; respectively).

**Conclusion:** Long-term outcomes after pancreatic resection for noninvasive IPMN are relatively better. Indications for surgical resection for IPMNs are mainly based upon radiological evaluation of malignancy. While the main duct IPMNs should be

resected, the branch duct neoplasms may be maintained under observation, in absence of the worrisome features.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen</b> .....	ii
<b>Zusammenfassung</b> .....	iii
<b>Abstract</b> .....	v
<b>Abkürzungen</b> .....	ix
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	xi
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	xii
<b>1 Einleitung</b> .....	1
1.1 Allgemeine Grundlagen.....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	1
1.1.3 Klassifikation und Lokalisation .....	2
1.1.4 Ätiologie.....	5
1.1.5 Klinische Symptomatik.....	5
1.2 Präoperative Diagnostik .....	6
1.2.1 Differentialdiagnose .....	7
1.3 Therapie .....	10
1.3.1 Operative Therapie .....	10
1.3.2 Observanz .....	11
1.4 Prognose.....	11
1.5 Ziele der Diplomarbeit .....	13
<b>2 Material und Methoden</b> .....	14
2.1 Studiendesign .....	14
2.2 Datenerfassung.....	14
2.3 Statistik.....	15
<b>3 Ergebnisse – Resultate</b> .....	16
3.1 Deskriptive Statistik .....	16
3.1.1 Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs.....	16
3.1.2 Demographische Daten .....	17
3.1.3 Präoperative Symptomatik und Risikofaktoren .....	18
3.1.4 Diagnostik.....	21
3.1.5 Operative Therapie .....	25
3.1.6 Postoperative Daten .....	26
3.1.7 Histopathologie.....	27

3.1.8	Klinisches Follow-Up .....	31
3.2	Langzeitüberleben.....	34
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>41</b>
4.3	Limitationen der Studie.....	50
4.4	Conclusio .....	50
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>51</b>
<b>Anhang –</b>	<b>Projektplan</b> .....	<b>59</b>
<b>Anhang –</b>	.....	<b>62</b>

## Abkürzungen

<b>ALP</b>	Alkalische Phosphatase
<b>ALT</b>	Alanin-Aminotransferase
<b>ASA</b>	American Society of Anaesthesiologists
<b>AST</b>	Aspartat-Aminotransferase
<b>BD-IPMN</b>	Branch duct type - intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie (Seitengangstyp)
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CA 19-9</b>	Carbohydrate-Antigen 19-9
<b>CEA</b>	Carcinoembryonales Antigen
<b>CHE</b>	Cholinesterase
<b>CIS</b>	Carcinoma in situ
<b>COPD</b>	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>ERCP</b>	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
<b>EUS</b>	Endoskopischer Ultraschall
<b>EUS-FNA</b>	Endosonographische Feinnadelpunktion
<b>GÖR</b>	Gastroösophagealer Reflux
<b>γGT</b>	γ-Glutamyltransferase
<b>IPMN</b>	Intraduktal papillär muzinöse-Neoplasie
<b>ISGPF</b>	International Study Group on Pancreatic Fistula
<b>KHK</b>	Koronare Herzerkrankung
<b>LKH</b>	Landeskrankenhaus
<b>MCN</b>	Muzinös-zystische Neoplasie
<b>MD-IPMN</b>	Main duct type– intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie
<b>MRCP</b>	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MUC</b>	Muzin
<b>MUG</b>	Medizinische Universität Graz
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie
<b>PP-Whipple</b>	Pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie

<b>SCN</b>	Serös-zystische Neoplasie
<b>SPN</b>	Solide pseudopapilläre Neoplasie
<b>U/l</b>	Unit/Liter
<b>WHO</b>	World Health Organization

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Schema der morphologischen Klassifikation der IPMN aus Castellano-Megias V.M., et al. aus World J Gastrointest Oncol. 2014 September 15;6(9): 311-324.....	2
<b>Abbildung 2</b> Histologische Subtypen der IPMN aus Yamaguchi H, et al. aus Mod Pathol. 2007 May;20(5):552-61 .....	3
<b>Abbildung 3</b> klinisches Management von IPMN des Pankreas.....	12
<b>Abbildung 4</b> Beschreibung des Gesamtkollektivs .....	16
<b>Abbildung 5</b> Häufigkeitsverteilung der relevanten Symptomen und Risikofaktoren der IPMN .....	18
<b>Abbildung 6</b> Häufigkeitsverteilung der bildgebenden Diagnostik bei der IPMN ..	21
<b>Abbildung 7</b> Häufigkeitsverteilung der Morbiditäten bei der IPMN .....	27
<b>Abbildung 8</b> Häufigkeitsverteilung der histopathologischen Tumorlokalisation (Werte in %.....	28
<b>Abbildung 9</b> Kaplan-Meier Kurve: Gesamtüberleben.....	34
<b>Abbildung 10</b> Kaplan-Meier Kurve: Invasivität; Log-Rank = 0,008.....	35
<b>Abbildung 11</b> Kaplan-Meier Kurve: Lymphknotenstatus; Log-Rank < 0,0001....	36
<b>Abbildung 12</b> Kaplan-Meier Kurve: perineurale Invasion; Log-Rank < 0,0001 ..	37
<b>Abbildung 13</b> Kaplan-Meier Kurve: lymphovaskuläre Invasion; Log-Rank = 0,001 .....	38
<b>Abbildung 14</b> Kaplan-Meier Kurve: CA 19-9; Log-Rank = 0,009 .....	39
<b>Abbildung 15</b> Kaplan-Meier Kurve: Lipase; Log-Rank 0,018 .....	40

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1</b> Eigenschaften der zystischen Läsionen des Pankreas nach Jenssen C., Möller K: Schwierige endonosographische Differentialdiagnosen .....	9
<b>Tabelle 2</b> Verteilung der demographischen Daten.....	17
<b>Tabelle 3</b> Vergleich der relevanten präoperativen Symptomatik und Risikofaktoren bei der IPMN .....	19
<b>Tabelle 4</b> Verteilung der Komorbiditäten zwischen den Subgruppen der IPMN ..	20
<b>Tabelle 5</b> Vergleich der radiologischen Parameter Tumordurchmesser und Lokalisation zwischen den Subgruppen der IPMN .....	22
<b>Tabelle 6</b> Vergleich der Mittelwerte der Laborparameter zwischen den Subgruppen.....	23
<b>Tabelle 7</b> Vergleich der Laborparameter bei der IPMN.....	24
<b>Tabelle 8</b> Vergleich der Häufigkeitsverteilung der operativen Verfahren bei der IPMN .....	25
<b>Tabelle 9</b> Vergleich der histopathologischen Eigenschaften der Subgruppen bei der IPMN.....	29
<b>Tabelle 10</b> Vergleich der histopathologischen Eigenschaften in Bezug auf das Outcome.....	30
<b>Tabelle 11</b> Status Follow-Up.....	31
<b>Tabelle 12</b> Vergleich des Status Last-Follow-Up zwischen den Subgruppen bei der IPMN .....	33
<b>Tabelle 13</b> Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur .....	49

# **1 Einleitung**

## **1.1 Allgemeine Grundlagen**

### **1.1.1 Definition**

Die intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) ist eine zystische Neoplasie des Pankreas, die von den Epithelien des Ductus pancreaticus und/oder dessen Seitenästen ausgeht und durch Schleimproduktion zur Dilatation der Pankreasgänge führt und wurde erstmals im Jahre 1982 von Ohhashi et al. beschrieben [1;2].

1996 wurde die IPMN durch die Weltgesundheitsorganisation WHO als eigene Entität in die WHO-Klassifikation aufgenommen. Für die histopathologische Diagnose der IPMN muss ein intraduktales, muzinproduzierendes Tumorgewebe mit hochprismatischem, schleimbildendem Epithel mit meist papillärem Wachstumsmuster nachgewiesen werden. Die IPMN kann den Pankreashauptgang und/oder dessen Nebengänge betreffen [2].

Das durch die IPMN produzierte visköse Muzin kann bis zur Papilla vateri reichen und bildet dann das sogenannte „fish-eye ampulla“ Zeichen, das faktisch beweisend für eine IPMN ist, aber nur in ungefähr 25% der Fälle nachgewiesen werden kann [3].

### **1.1.2 Epidemiologie**

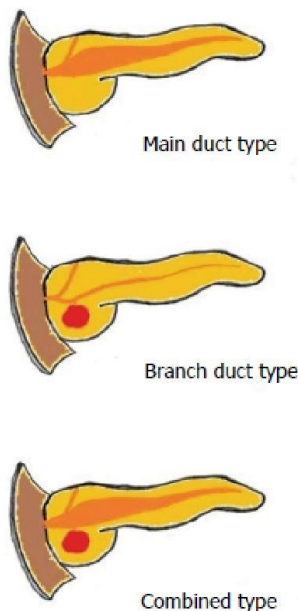
Die Inzidenz der IPMN ist in der allgemeinen Bevölkerung aufgrund des asymptomatischen oft mehrjährigen Verlaufes schlecht erfassbar. Ein scheinbarer Anstieg der Inzidenz in den letzten Jahren ist erklärbar durch die - oft zufällige - Detektion der Pankreasläsion im Rahmen einer Schichtbildgebung des Abdomens mittels Computertomographie (CT) und/oder Magnetresonanz-Tomographie (MRT), welche oft aufgrund einer anderen diagnostischen Fragestellung durchgeführt wurde [4].

In den achtziger Jahren ging man von einer seltenen zystischen Neoplasie des Pankreas aus [1]; jedoch haben einige Studien in den letzten Jahren gezeigt, dass die IPMN, v.a. in spezialisierten Kliniken 1-3% der exokrinen und 20-25% der zystischen Pankreasneoplasien ausmachen [5; 6].

### 1.1.3 Klassifikation und Lokalisation

Anhand der radiologischen und makroskopischen Morphologie wird die IPMN in einen Hauptgangtyp (MD-IPMN) (16-36%), einen Nebengangtyp (BD-IPMN) (40-65%) und in einen gemischten Typ (15 - 23%) eingeteilt [6]. Die MD-IPMN und der gemischte Typ weisen ein höheres Malignitätsrisiko im Vergleich zum BD-IPMN auf [7].

Diese makroskopische Klassifikation hat derzeit eine erhebliche praktische Auswirkung auf das präoperative klinische Management, vor allem die Wahl des Resektionsverfahrens und –ausmasses betreffend [6; 8].



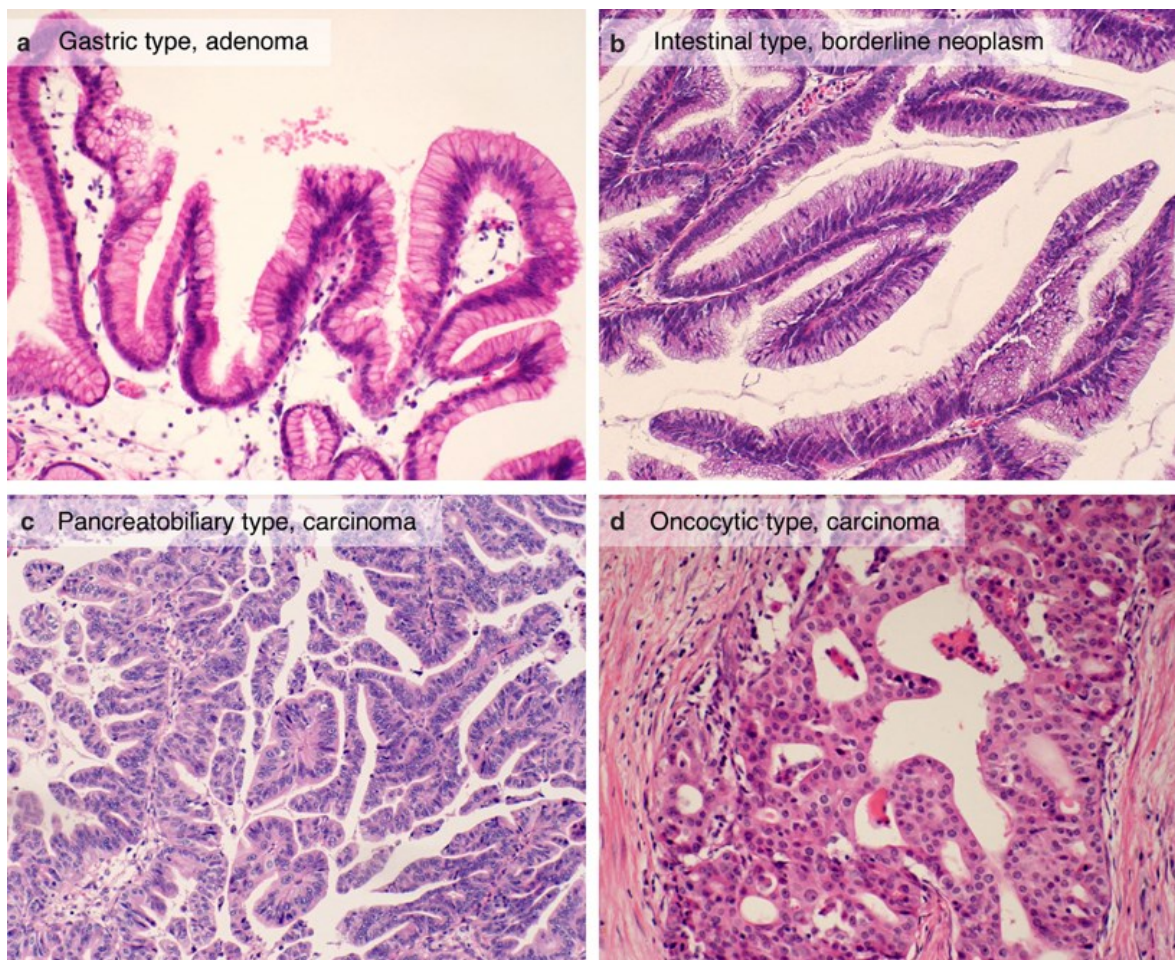
**Abbildung 1** Schema der morphologischen Klassifikation der IPMN aus Castellano-Megias V.M., et al. aus *World J Gastrointest Oncol.* 2014 September 15;6(9): 311-324.

Des Weiteren wird die IPMN in der WHO-Klassifikation nach dem Grad der Dysplasie in IPMN mit gering-, mäßig-, und hochgradiger Dysplasie und IPMN mit assoziiertem invasivem Karzinom unterteilt [9; 10]. Diese von der WHO definierte Nomenklatur ersetzt die zuvor etablierten Begriffe Adenom (geringgradige Dysplasie), Borderline (mäßiggradige Dysplasie) und Carcinoma in situ (hochgradige Dysplasie) [8; 10].

Histopathologisch kann die IPMN in vier Subtypen unterteilt werden, die für die Prognose von Bedeutung sind [11], den intestinalen, den gastrischen, den pankreatobiliären und den onkozystischen Typ. Diese histologische Einteilung ist nicht nur rein deskriptiv, sondern gibt auch Hinweise auf die verschiedenen

Differenzierungswege und eine mögliche Progression der nicht-invasiven Form der IPMN zum invasiven Karzinom [12 – 14].

Diese vier Subtypen unterscheiden sich im Muster der Papillen und der immunhistochemisch nachweisbaren Expression der Muzine Muc1, Muc2 und Muc5a [13] (Abbildung 2).



**Abbildung 2 Histologische Subtypen der IPMN aus Yamaguchi H, et al. aus Mod Pathol. 2007 May;20(5):552-61**

- (a) Gastraler Subtyp bestehend aus Tumorzellen mit einer geringgradigen Dysplasie, zeigt einen antralen/foveolären Phänotyp
- (b) Intestinaler Subtyp bestehend aus Tumorzellformationen mit mäßig oder hochgradiger Atypie, mit Ähnlichkeit zur intestinalen villösen Neoplasie
- (c) Pankreatobiliär mit hochgradiger Atypie mit Ähnlichkeit zur cholangiopapillären Neoplasie
- (d) Onkozytär mit hochgradiger Atypie mit Ähnlichkeit zur onkozytären Neoplasie

Ungefähr 40% der IPMN sind mit einem invasiven Karzinom assoziiert, obwohl das beschriebene Malignitätsrisiko bevölkerungsabhängig erscheint und hohe Schwankungen zeigt (von 1.4% und 80.8%) [8; 15]. Das invasive Karzinom kann uni- oder multifokal auftreten; entwickelt sich häufiger im Hauptgang und betrifft somit auch den gemischten Typ der IPMN [8; 16]. Die Prognose verschlechtert sich, wenn ein invasives Karzinom besteht, nicht jedoch im Fall einer minimalen Invasion [4]. Der Begriff der minimalen Invasion wird als eine geringfügige Invasion außerhalb der Wand des Ductus pancreaticus definiert [4; 43]. Nara et al. hat die minimale Invasion als eine prominente muzinöse Sekretion im Lumen des Ductus pancreaticus und/oder seiner Seitenästen charakterisiert, die bei einem Durchbruch des dilatierten Ganges einen muzinösen See um den pankreatischen Gang herumbildet (muköse Ruptur) [44].

Bei Patienten mit IPMN muss weiterhin zwischen einem IPMN-assoziierten Adenokarzinom und einem konkomitanten Adenokarzinom unterschieden werden [17].

Das assoziierte Adenokarzinom entwickelt sich direkt aus der IPMN während das begleitende Adenokarzinom mit einer IPMN synchron auftritt, jedoch an einer anderen Stelle im Pankreas. Somit existiert weder eine topographische Beziehung noch eine histologische Umwandlung zwischen den beiden Läsionen [15].

Meist wird die IPMN, die mit einem invasiven Karzinom assoziiert ist, erst in einem fortgeschrittenen Alter diagnostiziert, somit ergibt sich laut zahlreichen Studien ein Altersunterschied von 3-5 Jahren zwischen der benignen und malignen IPMN. Diese Zeitspanne wurde in einigen Untersuchungen als Ausdruck der Transformation zum Karzinom interpretiert [5; 26].

Die IPMN kann im überall im Pankreas auftreten, die häufigste Lokalisation ist das Caput des Pankreas (70%); 20% sind im Bereich des Corpus und der Cauda lokalisiert; 5-10% zeigen eine diffuse Beteiligung der Bauchspeicheldrüse. Bei 20-40% wurde eine Multifokalität beschrieben [2; 8; 10; 16; 18; 20- 22].

Die MD-IPMN (Abbildung 1) ist in erster Linie im Hauptgang lokalisiert [6; 8]. Bei der makroskopischen Betrachtung, kann das Pankreas in dem betroffenen Areal verdickt erscheinen. Nach der Eröffnung, zeigt dieser Typ eine charakteristische Dilatation im Hauptgang, das Lumen ist mit viskösem Sekret gefüllt und zeigt

tumoröse Ausstülpungen. Der restliche Teil des Pankreas zeigt oft das Bild einer obstruktiven Pankreatitis aufgrund der Gangobstruktion [19].

Die BD-IPMN (Abbildung 1) kommt überwiegend in den Seitenästen der Pankreasgänge vor [8; 10]. Typischerweise hat der betroffene Gang das Bild einer muzingefüllten Zyste. Da der Hauptgang nicht infiltriert ist und somit auch keine Obstruktion vorliegt, können die nicht betroffenen Areale makroskopisch normal erscheinen [19]. Die meisten BD-IPMN sind wie die MD-IPMN im Kopf des Pankreas aber auch sehr häufig im Processus uncinatus lokalisiert.

Der gemischte Typ (Abbildung 1) befällt in erster Linie den Hauptgang und auch die Seitenäste [8; 10].

In einigen wenigen Fällen wurde eine IPMN auch in der Ampulla Vateri oder in dem Ductus choledochus diagnostiziert [23; 10].

#### **1.1.4 Ätiologie**

Es wurden bislang keine etablierten umweltbedingten Faktoren die die Entstehung einer IPMN begünstigen nachgewiesen. In einer Studie waren die meisten mit IPMN diagnostizierten Patienten Raucher [24].

In anderen Studien wurde diskutiert, dass die IPMN eventuell mit einer positiven Familienanamnese bzgl. eines Pankreaskarzinoms assoziiert ist [25; 26].

#### **1.1.5 Klinische Symptomatik**

Die IPMN hat ein breites Altersspektrum (30-94 Jahre). Mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren bei der Diagnosestellung ist sie dennoch häufiger bei einem älteren Patientenkollektiv zu finden [2; 6; 10] und kommt bei Männern geringfügig häufiger vor als bei Frauen [5; 26; 28].

Die klinische Symptomatik ist untypisch, die Patienten klagen über Abdominalschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, exokrine (z.B. Fettstühle) und endokrine (Diabetes mellitus) Pankreasinsuffizienz, chronische Pankreatitis, Gewichtsverlust und Ikterus [5; 21; 26]. Darüber hinaus scheinen Symptome ein Hinweis auf das Vorliegen eines malignen Geschehens zu sein [2; 26].

Manche Patienten weisen eine jahrelange Vorgeschichte einer chronischen Pankreatitis auf, was darauf hindeutet, dass die IPMN vor der Diagnosestellung schon lange bestand [10; 21].

## **1.2 Präoperative Diagnostik**

Ziel der präoperativen Diagnostik ist der Ausschluss von Differentialdiagnosen, die Einteilung nach morphologischen Kriterien (MD-IPMN oder BD-IPMN) und die Entscheidung über die Operabilität. Insbesondere sollte die Frage der Malignität (Metastasen vorhanden? Wandverdickungen?) geklärt werden. Zur Abklärung einer IPMN stehen heute der transabdominelle sowie endoskopische Ultraschall (EUS), die Magnetresonanztomographie (MRT) mit der Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikografie (MRCP), die Computertomographie (CT) und die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP) zur Verfügung [8; 30].

Eine zytologische Aufarbeitung des Bauchspeicheldrüsensekretes durch Feinnadelaspiration (EUS-FNA) und dessen laborchemische Analyse wird zusätzlich zur bildgebenden Diagnostik empfohlen. Weiterhin sollten Serumentumormarker wie Carcinoembryonales Antigen (CEA) und Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA-19-9) als Verlaufsp Parameter bei Verdacht auf Malignität präoperativ mitbestimmt werden. Des Weiteren sind die Lipase und Amylase-Werte im Serum in vielen Fällen erhöht, haben jedoch allein keinen gesicherten prognostischen Wert [9; 21; 31].

Die IPMN kann wegen des langsamen und schmerzlosen Wachstums eine beachtliche Größe erreichen bevor sie entdeckt wird. Trotzdem werden heute immer mehr kleinere pankreatischen Zysten zufallsweise detektiert, dank einer modernen hochspezifischen und sensitiven Bildgebung [8; 29].

In der Untersuchung von Laffan et al. [29] wurden Pankreaszysten mittels radiologischer Bildgebung mit einer Durchschnittsgröße von 8,9mm (Range von 2-38 mm) in 2,6% der Patienten zufällig gefunden, bei denen zuvor keine Pankreaserkrankung bekannt war.

Die klinische Herausforderung besteht darin, zu unterscheiden, welche IPMN durch klinisches und radiologisches Follow-Up und welche nur durch eine chirurgische Intervention aufgrund der Gefahr der Invasivität behandelt werden sollten.

Die International Association of Pancreatology hat im Jahr 2006 ein Konsensus-Statement für das präoperative Management der IPMN und anderen zystischen

Läsionen des Pankreas veröffentlicht, die sogenannten Sendai Kriterien; 2012 wurde deren überarbeitete Form als Fukuoka Richtlinien publiziert [6; 8].

Die Empfehlung zusammengefasst:

- MD-IPMN und IPMN vom gemischten Typ sollten aufgrund des Malignitätsrisikos reseziert werden.
- Bei der BD-IPMN ist beim Vorhandensein von besorgniserregenden Merkmalen oder hochmalignitätsverdächtigen Zeichen die Indikation zur operativen Intervention gegeben. („worrisome features“: Zystengröße >30mm, verdickte Zystenwände, nicht kontrastmittelanreichernde murale Noduli, Dilatation des Ductus pancreaticus auf 5-9mm, Lymphadenopathie, distale Pankreasatrophie oder große Kaliberschwankungen des Pankreasganges. Hochmalignitätsverdächtige Faktoren: Gangdilatation >5mm, Nachweis solider Tumoranteile mit KM-Anreicherung und Obstruktion des Gallengangssystems)
- Eine BD-IPMN mit einer Größe von >30mm kann ohne das Vorhandensein von anderen oben aufgeführten Merkmalen primär im Verlauf kontrolliert werden.
- Bei bestehender klinischer Symptomatik besteht immer die Indikation zur operativen Intervention [8].

Zusammenfassend kann man sagen, dass trotz veröffentlichten Richtlinien und Kriterien die präoperative Diagnostik suboptimal ist, da in bis zu einem Drittel der Fälle die vollständige Abklärung der Herkunft und Dignität nicht gelingt [32].

### **1.2.1 Differentialdiagnose**

Die meisten präoperativen Differentialdiagnosen der IPMN beinhalten neoplastische und nicht-neoplastische Pankreaszysten, unter anderem: seröz-zystische Neoplasie (SCN), muzinös-zystische Neoplasie (MCN), solide pseudopapilläre Neoplasie (SPN), Retentionszysten, Pseudozysten und andere selten vorkommende und klinisch weniger relevante Entitäten [9; 33].

Der endgültige Ausschluss der oben angeführten Differentialdiagnosen gelingt normalerweise erst mit der definitiven histopathologischen Aufarbeitung des Operationspräparates, v.a. mit Hilfe der Immunhistochemie. Im präoperativen

Management kann die zytologische Untersuchung des Pankreassekretes helfen, die muzinöse von den nicht-muzinösen Neoplasien zu unterscheiden und die Malignität zu bestimmen. Die Unterscheidung zwischen IPMN und MCN ist nicht exakt möglich, da die radiologische Diagnostik eine geringe Sensitivität bei hoher Spezifität in der Malignitätserkennung bei hoher Spezifität besitzt. [34].

Gemäß Fukuoka Richtlinien sollte außerhalb von erfahrenen spezialisierten Zentren von einer zytologischen Untersuchung mittels EUS-FNA bei muzinöz-zystischen Pankreasläsionen zu vernachlässigen aufgrund des potentiellen Risikos einer Leckage des Zysteninhaltes Abstand genommen werden [8].

Die Eigenschaften zystischer Pankreasläsionen sind in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt.

	IPMN	SCN	MCN	SPN	Pseudozyste
Geschlecht	m = w	w > m (3:1)	w > m (20:1)	w > m (9:1)	m > w
Durchschnittsalter	65J	62J	45J	20J	Variabel
Pankreatitis	>30% akut oder chronisch	Nein	Selten	Nein	Obligat
Zystischer Anteil	20-35%	30-40%	10-45%	>10%	Kein Tumor
Prädilektion	>70% Caput, BD-IPMN: oft multifokal	>70% links, meist unifokal	>70% links, meist unifokal	Überwiegend links und unifokal	Variabel, meist unifokal
Morphologie	MD-IPMN: zystische Gangdilatation, murale Noduli BD-IPMN: hypervaskulär, Zyste an Zyste	Mikrozystisch: Honigwaben-muster Makrozystisch: lobuliert, hypervaskulär, unilokulär oder multilokulär	Oft septiert, dicke Wand, hypervaskulär, murale Noduli	Oft riesig, hypervaskulär, mit Nekrosen	Keine Septen oder solide Anteile
Gangkommunikation	Obligat	Nein	Nein	Nein	Im Regelfall
Malignität	MD: ~ 70% BD: ~ 20%	~3%	~25%	~15%	Nein

**Tabelle 1 Eigenschaften der zystischen Läsionen des Pankreas nach Jenssen C., Möller K: Schwierige endonosographische Differentialdiagnosen am Pankreas ; zystische Läsionen. Endo heute 2010;23 (4); 253-266**

## **1.3 Therapie**

Das therapeutische Management bei IPMN wurde von der International Association of Pancreatology in einem Konsensus-Statement festgelegt [6], welches 2012 aktualisiert wurden [8].

### **1.3.1 Operative Therapie**

#### **MD-IPMN**

MD-IPMN sind mit einem höheren Risiko (35,7 -100%) [8] zur malignen Entartung vergesellschaftet. Die 5-Jahres-Überlebensrate für den Hauptgangtyp beträgt 31-54% [8]. Des Weiteren sind bei der MD-IPMN hauptsächlich die pankreatobiliäre und die intestinale Subtypen zu finden, die auch eine hohe Malignität und somit eine schlechtere Prognose besitzen [12; 38].

Aus diesem Grund wird von den Leitlinien dringend die chirurgische Resektion der MD-IPMN und somit auch des gemischten Typs empfohlen [6; 8].

Ziel der chirurgischen Therapie ist die vollständige Entfernung des Tumors mit einem negativen Resektionsrand und einer stadiengerechten Lymphadenektomie [8]. Falls im histologischen Schnellschnitt am Resektionsrand eine hochgradige Dysplasie bzw. ein Teil des invasiven Karzinoms nachweisbar ist, ist eine Nachresektion indiziert bis eine R0-Resektion erreicht wird; falls dies aufgrund der Tumorlokalisation nicht gewährleistet werden kann, besteht eine Indikation für eine totale Pankreatektomie [8].

#### **BD-IPMN**

Die Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung bei BD-IPMN ist im Vergleich zu MD-IPMN geringer [37]. Die Indikationen für eine Resektion wurden – wie weiter oben beschrieben - in den Sendai Kriterien festgelegt und später in den Fukuoka Richtlinien revidiert [6]. Zahlreiche Studien haben diese Leitlinie klinisch überprüft und kritisiert, v.a. die Zystengröße hat eine heftige Diskussion ausgelöst, in der gezeigt worden ist, dass in etwa 10-20% der Fälle auch bei Zysten < 30mm ein invasives Geschehen detektierbar ist [39-42]. Nach kritischer Betrachtung dieser Ergebnisse wurden die Sendai-Kriterien bearbeitet und die Empfehlungen neu definiert [8].

Das operative Vorgehen ist das gleiche wie bei MD-IPMN unter Berücksichtigung der besorgniserregenden und hochmalignitätsverdächtige Merkmale [8].

### **1.3.2 Observanz**

Eine Beobachtung ist in zwei Fällen möglich. Zum einen bei Patienten mit kleinen BD-IPMN ohne besorgniserregenden Merkmalen oder hochmalignitätsverdächtigen Zeichen und zum anderen bei Patienten nach chirurgischen Resektion einer IPMN. Bei Patienten, bei denen eine BD-IPMN ohne Hinweis auf eine Malignität diagnostiziert worden ist, ist eine engmaschige klinische Kontrolle alle 3-6 Monate zu empfehlen. Für die zweite Gruppe ergeben sich zwei weitere Möglichkeiten. Die mit einem negativen Resektionsrand und keine weiteren zystischen Läsionen im Pankreas genügt eine halbjährliche und im weiteren Verlauf eine jährliche Kontrolle. Für die mit einer Dysplasie am abgesetzten Pankreasrand ist dieselbe Strategie wie für die nicht operierten Patienten empfohlen [8].

### **1.4 Prognose**

Der ausschlaggebende prognostische Faktor für das Überleben bei chirurgisch resezierten IPMN ist das Vorliegen eines assoziierten invasiven Karzinoms. IPMN ohne eine invasive Komponente haben eine fast 100%ige 5-Jahres-Überlebensrate [5].

Dennoch ist die Prognose für eine IPMN mit einem invasiven Karzinomanteil im Allgemeinen besser ist als für Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas [5; 35-36].

Die günstige Prognose beruht auf der häufigen Erkennung der Erkrankung in früheren Stadien [35], und auf das spärliche Vorkommen von anderen ungünstigen histopathologischen Eigenschaften wie vaskuläre oder perineruale Invasion, positiver Resektionsrand und niedrige Tumordifferenzierung [36].

Manche Patienten mit einer resezierten IPMN entwickeln im Laufe der Jahre ein lokales invasives Rezidiv oder eine metastatische Läsion. Obwohl die IPMN eine hochgradige Dysplasie oder ein Carcinoma in situ entwickeln kann, hat sie nach chirurgischer Intervention eine sehr gute Prognose [16; 12].

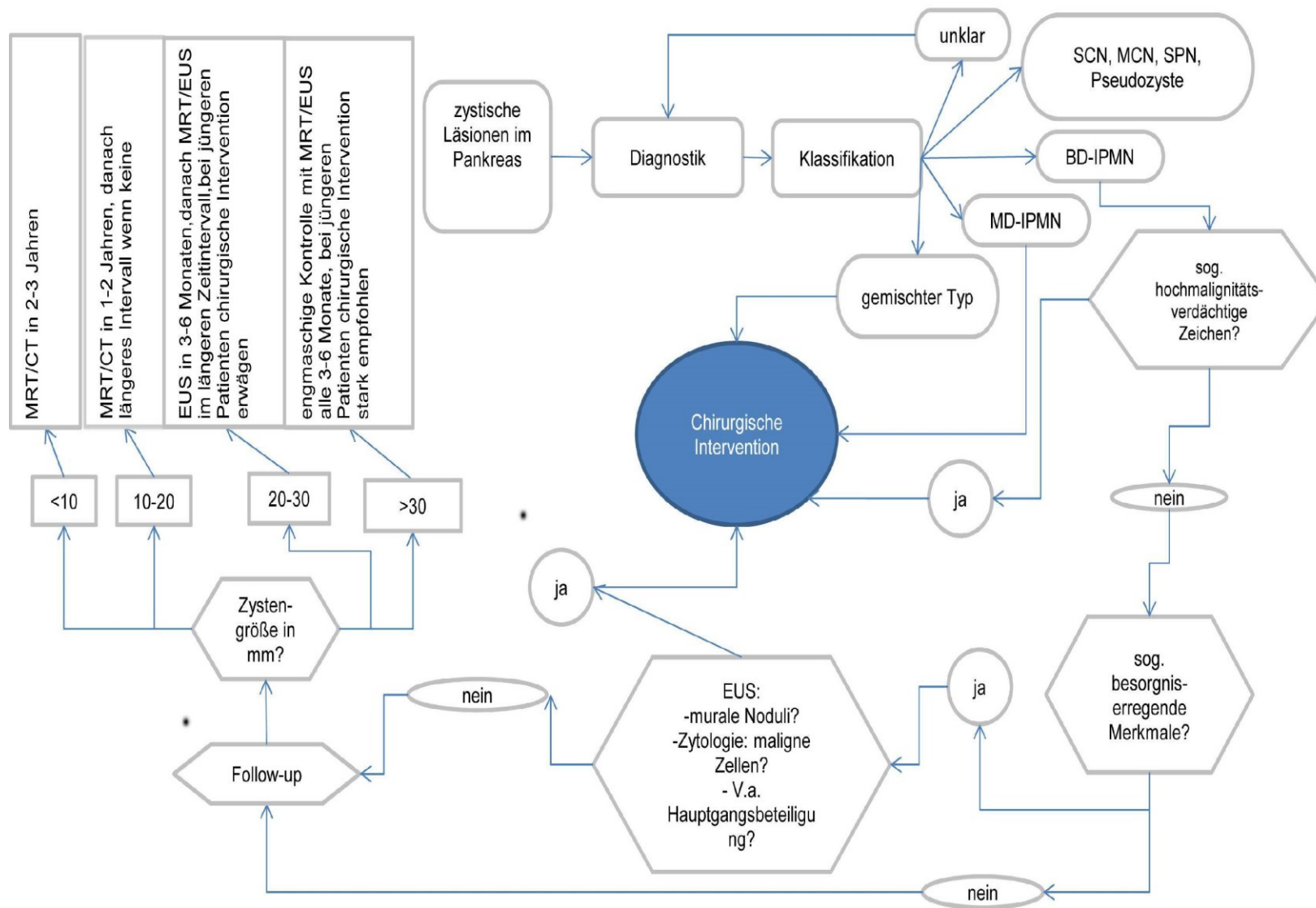


Abbildung 3 klinisches Management von IPMN des Pankreas

## **1.5 Ziele der Diplomarbeit**

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, alle Patienten die mit einer IPMN an der Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie der Medizinischen Universität Graz (MUG) in den letzten 13 Jahren therapiert wurden, aufzuarbeiten. Weiterhin einen Überblick über die Entität der IPMN zu gewinnen und den Datensatz im Hinblick auf demographische Merkmale, präoperative Symptomatik, Diagnostik, chirurgische Therapie, Histopathologie auf Unterschiede zwischen invasiver und nichtinvasiver IPMN zu analysieren. Anschließend werden die etwaigen Unterschiede im Vergleich zur aktuellen Literatur diskutiert.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die retrospektive Studie wurde als Single-Center-Analyse an der klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie der MUG durchgeführt.

Nach einem positiven Votum für den Ethikantrag 25-404 ex 12/13 erfolgte die retrospektive Erhebung der Patientendaten. Es wurden jene Patienten eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2013 eine Operation des Pankreas auf der Abteilung für Allgemeinchirurgie durchgeführt wurde. Die vorliegende Analyse wurde auf Patienten mit IPMN beschränkt. Patienten, zu denen nicht genügend Informationen zu finden waren, wurden von der Studie ausgeschlossen.

### **2.2 Datenerfassung**

Die Patientendaten wurden retrospektiv aus der papierförmigen und/oder digitalen Krankenakte erhoben und in einer Excel Database gesammelt. Folgende Daten wurden von jedem Patienten erhoben:

1. Demographische Daten
2. Präoperative Symptomatik
3. Erfassung der Begleiterkrankungen
4. Diagnostik (Bildgebung und Laborparameter)
5. Verlauf/Ablauf der chirurgischen Therapie incl. Krankenhausaufenthalt, OP-Methode intra- und postoperative Komplikationen
6. Pathologische Diagnostik
7. Erfassung der tumorspezifischen Therapie
8. Follow-Up (Daten übernommen aus dem österreichischen Krebsregister)

Die Diagnostik umfasste bei allen Patienten neben der Anamnese und klinischer Untersuchung die bildgebende Verfahren CT, MRT, MRCP, ERCP, abdominelle Sonographie sowie PET und die Bestimmung der Laborparameter CEA, CA 19-9, Lipase, Amylase und die Lebercholestatasewerte Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (ASP), Alkalische Phosphatase (ALP), Gesamtbilirubin, Cholinesterase (CHE) und  $\gamma$ -Glutamyltransferase (GGT) im Serum. Bei dem Vergleich der Laborparameter wurde der p-Wert bei den Mittelwerten anhand des Mann-

Whitney-U-Tests und bei dem Vergleich der Anzahl der erhöhten Werte mittels ANOVA berechnet.

### **2.3 Statistik**

Die Auswertung erfolgte anonymisiert, sodass eine Identifikation der Patienten nicht mehr möglich war und gemäß Ethikvotum auf eine Patienteneinwilligung verzichtet werden konnte.

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS 22.0 für Microsoft Windows (IBM Inc. Somers, USA) durchgeführt.

In erster Linie wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt, in der absolute und relative Häufigkeiten für die kategoriale Variablen sowie Median mit Range und Mittelwert/Standardabweichung (SD) für die stetigen Parameter verwendet worden ist.

Weiterhin wurden für die zwei Teilgruppen (invasive und nicht-invasive IPMN) Kontingenztafeln aufgestellt, in denen die Häufigkeiten mit den unterschiedlichen klinisch-pathologischen Parametern angeführt sind. Darüber hinaus wurden für die Parameter der Chi-Square-Unabhängigkeitstest, der U-Test und eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Als signifikant wurden Werte bei einem  $p < 0,05$  erachtet.

Anschließend wurde für das krebsspezifische Überleben die Kaplan-Meier-Methode angewendet. Hier wurde wiederum zwischen invasiven und nicht-invasiven IPMN mittels Log-Rank-Test unterschieden, bzw. der Einfluss verschiedener histopathologischen Größen und Laborparameter auf das Outcome untersucht.

## 3 Ergebnisse – Resultate

### 3.1 Deskriptive Statistik

#### 3.1.1 Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs

Es wurden 708 Patienten retrospektiv untersucht, die sich im Zeitraum von 01.01.2000 bis zum 31.12.2013 an der Allgemeinchirurgie des Landeskrankenhaus Graz (LKH) einer Operation am Pankreas unterzogen haben. 114 Patienten mussten aufgrund fehlender Daten von der Studie ausgeschlossen werden. Insgesamt wurde bei 62 Patienten eine IPMN diagnostiziert. Bei acht Patienten mit IPMN war aufgrund von fehlenden Krankenakten der Krankheitsverlauf nicht mehr nachvollziehbar, und somit mussten auch sie von der Studie ausgeschlossen werden. Von den verblieben 54 Patienten wurde bei 24 eine nicht invasive und bei 30 eine invasive IPMN nachgewiesen.

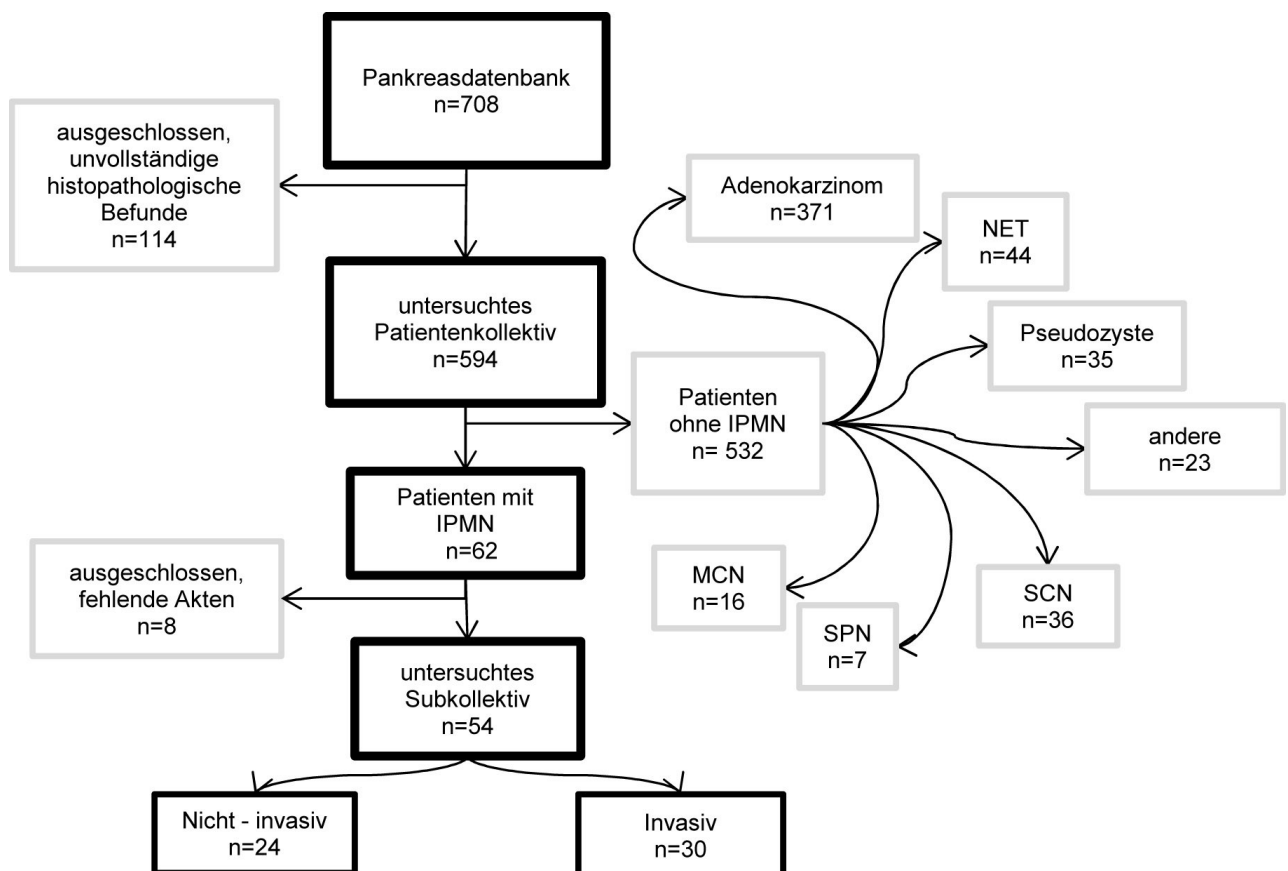


Abbildung 4 Beschreibung des Gesamtkollektivs

### 3.1.2 Demographische Daten

Das durchschnittliche Alter des Gesamtkollektivs betrug 67 Jahre (SD  $\pm$  11, Range 29-84), Frauen waren im Schnitt  $69 \pm 9$ , Männer  $65 \pm 12$  Jahre alt. Insgesamt befanden sich im Gesamtkollektiv mehr Patienten mit einem Alter über 70 Jahre.

Von diesen 54 Patienten waren 43% weiblich (n=23) und 57% männlich (n=31).

Der Body Mass Index (BMI) betrug im Durchschnitt  $25 \pm 4$ .

Der größte Anteil der Patienten wurde in die ASA-Klasse 2 und 3 eingeteilt.

Die deskriptiv vergleichende Statistik zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Kollektiv der nicht-invasiven mit der invasiven IPMN bei den demographischen Patientendaten (Tabelle 2).

	<b>Nicht - invasiv n = 24</b>	<b>Invasiv n = 30</b>	<b>p</b>
Alter in Jahren $\pm$ SD	66 $\pm$ 12	67 $\pm$ 11	0,695
Alter >70 n ( % )			
Nein	15 ( 63% )	16 ( 53% )	0,498
Ja	9 ( 38% )	14 ( 47% )	
Geschlecht n ( % )			
Weiblich	14 ( 58% )	17 ( 57% )	0,902
Männlich	10 ( 42% )	13 ( 43% )	
BMI $\pm$ SD	26,04 $\pm$ 4,7	24,83 $\pm$ 4,0	0,508
ASA $\pm$ SD	2 $\pm$ 1	3 $\pm$ 1	0,236

**Tabelle 2** Verteilung der demographischen Daten

### 3.1.3 Präoperative Symptomatik und Risikofaktoren

Siebenundsechzig Prozent aller Patienten klagten über abdominelle Schmerzen, 50% wiesen einen Diabetes mellitus und 35% eine präoperative Pankreatitis auf. Bei der nicht-invasiven IPMN sind ebenfalls die Abdominalschmerzen mit 63% die führende Symptomatik, gefolgt von Pankreatitis mit 37%. Bei der invasiven IPMN steht mit 70% die klinische Beschwerdesymptomatik „Abdominalschmerz“ an erster Stelle, gefolgt von Diabetes mellitus mit 67% und von Pankreatitis mit 33% an dritter Stelle. Ein Gewichtsverlust wurde von 33% der Patienten mit einer invasiven IPMN bejaht. Weiterhin wurde ein Nikotinabusus als Risikofaktor in beiden Subgruppen von 33% der Patienten angegeben und ein Alkoholabusus haben 8% der nicht-invasiven Gruppe und 17% der invasiven Gruppe angegeben.

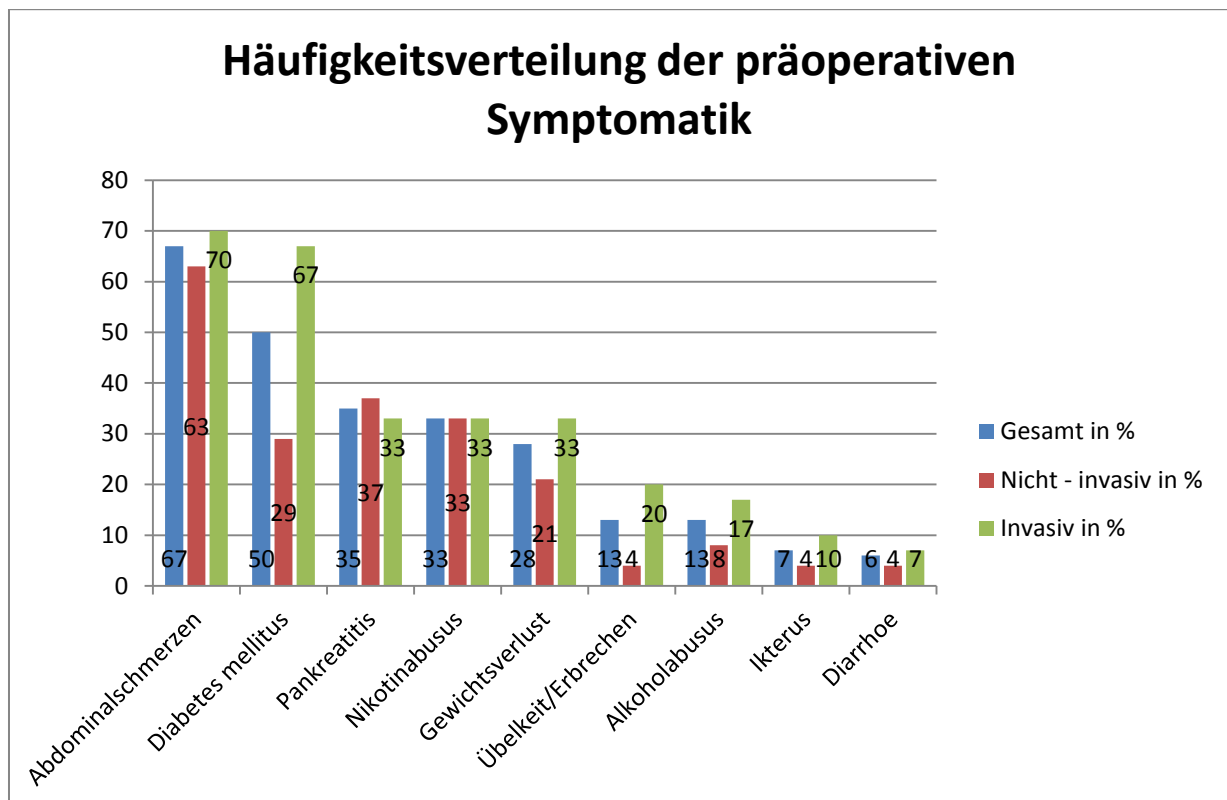


Abbildung 5 Häufigkeitsverteilung der relevanten Symptomen und Risikofaktoren der IPMN

Die vergleichende deskriptive Statistik ergab keinen signifikanten Unterschied in der präoperativen Symptomatik zwischen dem Kollektiv der nicht-invasiven und invasiven IPMN (Tabelle 3).

		Nicht - invasiv n = 24	Invasiv n = 30	p
Abdominalschmerzen	n ( % )			0,570
	0	9 ( 38% )	9 ( 30% )	
	1	15 ( 63% )	21 ( 79% )	
Diabetes Mellitus	n ( % )			0,095
	0	17 ( 71% )	10 ( 33% )	
	1	7 ( 29% )	20 ( 77% )	
Pankreatitis	n ( % )			0,756
	0	15 ( 63% )	20 ( 77% )	
	1	9 ( 37% )	10 ( 33% )	
Nikotinabusus	n ( % )			1,000
	0	16 ( 67% )	20 ( 77% )	
	1	8 ( 33% )	10 ( 33% )	
Gewichtsverlust	n ( % )			0,317
	0	19 ( 79% )	20 ( 77% )	
	1	5 ( 21% )	10 ( 33% )	
Übelkeit/Erbrechen	n ( % )			0,088
	0	23 ( 96% )	24 ( 80% )	
	1	1 ( 4% )	6 ( 20% )	
Alkoholabusus	n ( % )			0,374
	0	22 ( 92% )	25 ( 83% )	
	1	2 ( 8% )	5 ( 17% )	
Ikterus	n ( % )			0,426
	0	23 ( 96% )	27 ( 90% )	
	1	1 ( 4% )	3 ( 10% )	
Diarrhoe	n ( % )			0,687
	0	23 ( 96% )	28 ( 93% )	
	1	1 ( 4% )	2 ( 7% )	

**Tabelle 3 Vergleich der relevanten präoperativen Symptomatik und Risikofaktoren bei der IPMN**

Neben der Diagnose IPMN bestehen häufig noch weitere Begleiterkrankungen, die einen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf nehmen können und eventuell als Prädiktoren für die perioperativen Mortalität interpretiert werden können (Tabelle 4).

Insgesamt 29 Patienten (54%) hatten eine arterielle Hypertonie.

Die zweithäufigste Begleiterkrankung war die neoplastische Zweiterkrankung (14 Patienten, 26%) gefolgt von gastroösophagealem Reflux (GÖR) (9 Patienten, 17%) und der koronaren Herzkrankheit (8 Patienten, 15%). Sechs Patienten (11%) wiesen eine Hiatushernie auf und nur vier (7%) hatten eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

		Nicht - invasiv n = 24	Invasiv n = 30	p
Arterielle Hypertonie	n ( % )			0,906
	0	10 ( 42% )	15 ( 50% )	
	1	14 ( 58% )	15 ( 50% )	
KHK	n ( % )			0,732
	0	20 ( 83% )	26 ( 87% )	
	1	4 ( 17% )	4 ( 13% )	
COPD	n ( % )			0,816
	0	22 ( 92% )	28 ( 93% )	
	1	2 ( 8% )	2 ( 7% )	
GÖR	n ( % )			0,142
	0	22 ( 92% )	23 ( 77% )	
	1	2 ( 8% )	7 ( 23% )	
Gastritis	n ( % )			0,872
	0	23 ( 96% )	29 ( 97% )	
	1	1 ( 4% )	1 ( 3% )	
Hiatushernie	n ( % )			0,561
	0	22 ( 92% )	26 ( 87% )	
	1	2 ( 8% )	4 ( 13% )	
Neoplastische Zweiterkrankung	n ( % )			0,890
	0	18 ( 75% )	22 ( 73% )	
	1	6 ( 25% )	8 ( 27% )	

**Tabelle 4 Verteilung der Komorbiditäten zwischen den Subgruppen der IPMN**

In Tabelle 4 zeigt sich, dass die Komorbiditäten zwischen der nicht-invasiven und invasiven Gruppe der IPMN keinen signifikanten Unterschied aufweisen.

### 3.1.4 Diagnostik

#### 3.1.4.1 Bildgebende Verfahren

Die Diagnose der IPMN wurde bei den meisten Patienten mittels CT (n=49) bzw. MRT (n=37) gestellt. Bei 22 Patienten wurde weiterhin eine ERCP, bei 19 Patienten eine MRCP durchgeführt. Elf Patienten mit unklarer Dignität der Läsion erhielten zur differentialdiagnostischen Abklärung eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und 10 Patienten eine CT-gezielte Biopsie (Abbildung 6).

Die meisten bildgebende Verfahren wurden gruppiert angewendet, so erhielten 76% der Patienten (n=41) mehr als eine der oben angeführten Untersuchungen. Die CT als einzige Untersuchung kam bei 19% Patienten (n=10) zum Einsatz. Die MRT wurde zweimal und die ERCP nur einmal als einzelnes Verfahren angewendet.

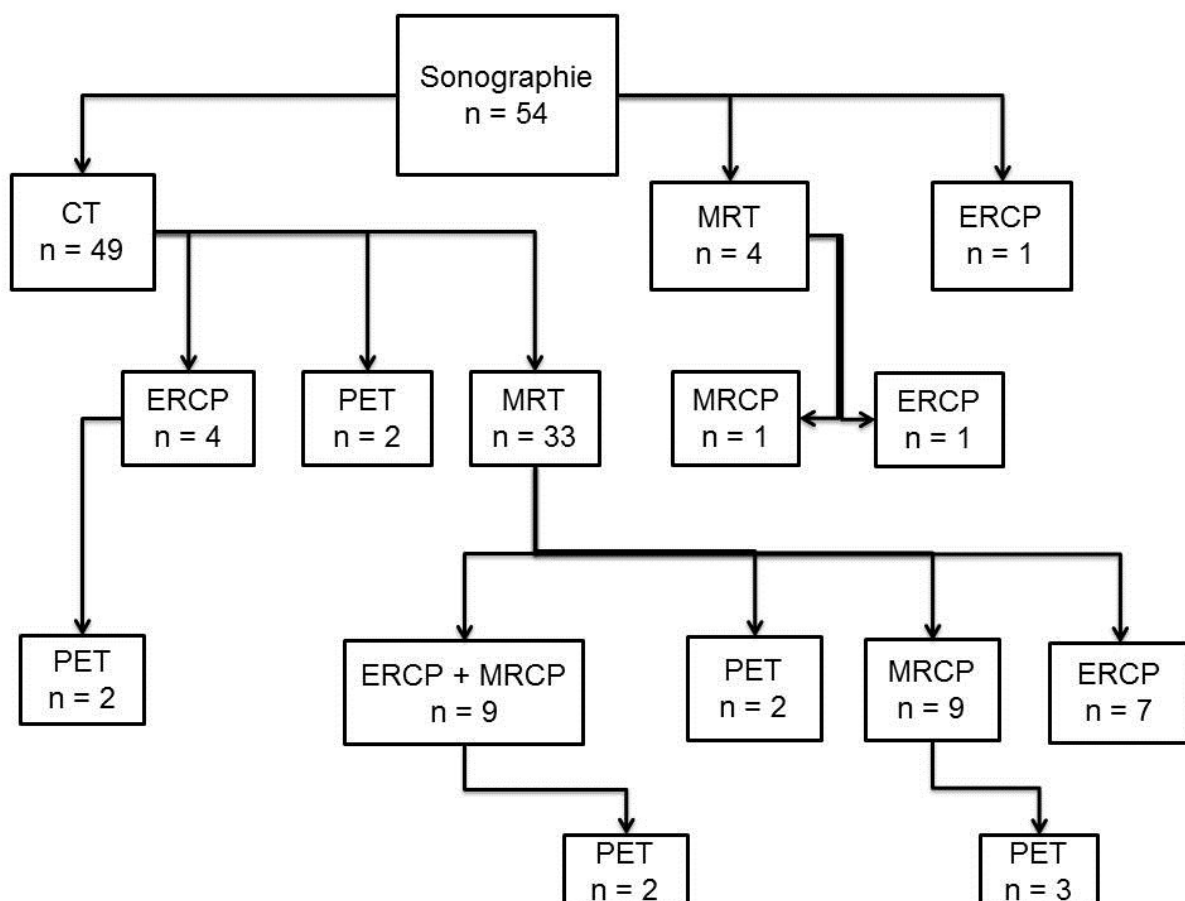


Abbildung 6 Häufigkeitsverteilung der bildgebenden Diagnostik bei der IPMN

In der nachfolgenden Tabelle 5 wurden die radiologischen Parameter „Tumordurchmesser“ und „Tumorlokalisation“ zwischen der nicht-invasiven und invasiven Gruppe der IPMN verglichen.

Im Gesamtkollektiv waren 54% der IPMN (n=27) kleiner als drei Zentimeter, 32% (n=16) hatten eine Größe zwischen drei und fünf Zentimeter, 12% (n=6) hatten einen Durchmesser von fünf bis sieben Zentimeter und nur ein einziger Patient wies eine Tumorgöße größer als sieben Zentimeter auf. Bei vier Patienten konnte man keine Angabe zur radiologischen Tumorgöße in den Krankenakten finden. Unter den 54 Patienten befanden sich 54% der Tumore im Processus uncinatus und/oder im Caput, 17% im Corpus, 11% im Pankreasschwanz und 10% wiesen ein diffuses Wachstum auf, wobei jeweils einmal der Caput und das Corpus bzw. Caput und DHC befallen waren, bei zwei Patienten wurde die Läsion im Caput, Corpus und in der Cauda des Pankreas, und in drei Fällen im Caput und in der Cauda diagnostiziert. Des Weiteren wurde die IPMN in einem Fall in der Papilla vateri, und im DHC lokalisiert und einmal multifokal im Corpus und in der Cauda.

Anschließend konnte kein Zusammenhang zwischen Invasivität und radiologischer Tumorgöße oder Lokalisation festgestellt werden (Tabelle 5).

	Nicht - invasiv n = 24	Invasiv n = 30	p
Radiologischer Tumordurchmesser in cm			
n ( % )			
< 3	14 ( 61% )	13 ( 48% )	0,301
3-5	7 ( 30% )	9 ( 34% )	
5-7	1 ( 4% )	5 ( 19% )	
>7	1 ( 4% )	0 ( 0% )	
Radiologische Tumorlokalisation			
n ( % )			
Caput	16 ( 67% )	13 ( 43% )	0,075
Corpus	5 ( 21% )	4 ( 13% )	
Cauda	2 ( 8% )	4 ( 13% )	
Papilla vateri	0 ( 0% )	0 ( 0% )	
DHC	0 ( 0% )	0 ( 0% )	
Diffus	1 ( 4% )	9 ( 30% )	

**Tabelle 5 Vergleich der radiologischen Parameter Tumordurchmesser und Lokalisation zwischen den Subgruppen der IPMN**

### 3.1.4.2 Labordiagnostik

Tabelle 6 und 7 zeigen die Verteilung der Serumlaborparameter im Gesamtkollektiv und in den Subgruppen der IPMN. Der statistische Vergleich der Mittelwerte zeigte einen signifikanten Unterschied bei ALP ( $p=0,022$ ),  $\gamma$ GT ( $p=0,009$ ) und CA 19-9 ( $p=0,001$ ) zwischen den Subgruppen der IPMN. Wenn man die prozentualen Anteile der Anzahl der erhöhten Laborwerte miteinander vergleicht, so kann man bei ALP ( $p=0,002$ ) und bei CA 19-9 ( $p=0,010$ ) einen statistisch signifikanten Unterschied erkennen.

Bei allen anderen Laborparametern konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt werden (Tabelle 6 und 7).

		Gesamtkollektiv mean $\pm$ SD	Nicht - invasiv mean $\pm$ SD	Invasiv mean $\pm$ SD	p
ALT	( U/l )				
	M 0-45				
	W 0-35	45,0 $\pm$ 63,9	39,6 $\pm$ 67,5	49,5 $\pm$ 61,5	0,155
AST	( U/l )				
	M 0-35				
	W 0-30	34,8 $\pm$ 29,1	33,4 $\pm$ 32,6	36 $\pm$ 26,5	0,339
CHE	( U/l )				
	M 4600-13000				
	W 3900-11000	6566,8 $\pm$ 2101,9	6409,7 $\pm$ 2230,9	6701,4 $\pm$ 2016,1	0,582
ALP	( U/l )				
	M 40-130				
	W 35-105	126 $\pm$ 136,1	78,6 $\pm$ 29,5	166,3 $\pm$ 174,7	<b>0,022</b>
$\gamma$ GT	( U/l )				
	M 0-55				
	W 0-38	126,9 $\pm$ 194,6	69,8 $\pm$ 154,3	174,1 $\pm$ 194,6	<b>0,009</b>
CEA	( ng/ml )				
	<5	3,1 $\pm$ 2,8	2,6 $\pm$ 2,8	3,8 $\pm$ 2,7	0,069
CA19-9	( U/l )				
	<37	202,7 $\pm$ 734	20,3 $\pm$ 31,6	352,4 $\pm$ 972,2	<b>0,001</b>
Lipase	( U/l )				
	<60	80,1 $\pm$ 209,9	106,2 $\pm$ 311,6	59,1 $\pm$ 50	0,577
Amylase	( U/l )				
	13-53	41,7 $\pm$ 80,7	55,2 $\pm$ 116	30,8 $\pm$ 31	0,192
Bilirubin	( mg/dl )				
	0,1-1,2	1,2 $\pm$ 2,8	1,1 $\pm$ 1,8	1,3 $\pm$ 3,4	0,626

**Tabelle 6 Vergleich der Mittelwerte der Laborparameter zwischen den Subgruppen**

		Gesamtkollektiv	Nicht - invasiv	Invasiv	p
		n ( % )	n ( % )	n ( % )	
ALT	( U/l )				
	Normal	40 ( 76% )	19 ( 79% )	21 ( 72% )	0,587
	Erhöht	13 ( 25% )	5 ( 21% )	8 ( 28% )	
AST	( U/l )				
	Normal	40 ( 74% )	18 ( 75% )	21 ( 72% )	0,836
	Erhöht	14 ( 26% )	6 ( 25% )	8 ( 28% )	
CHE	( U/l )				
	Normal	42 ( 81% )	19 ( 79% )	23 ( 82% )	0,791
	Erhöht	10 ( 19% )	5 ( 21% )	5 ( 18% )	
ALP	( U/l )				
	Normal	35 ( 70% )	21 ( 91% )	14 ( 52% )	<b>0,002</b>
	Erhöht	15 ( 30% )	2 ( 8% )	13 ( 48% )	
γGT	( U/l )				
	Normal	31 ( 59% )	16 ( 67% )	15 ( 52% )	0,281
	Erhöht	22 ( 42% )	8 ( 33% )	14 ( 48% )	
CEA	( ng/ml )				
	Normal	42 ( 82% )	20 ( 87% )	22 ( 79% )	0,445
	Erhöht	9 ( 18% )	3 ( 13% )	6 ( 21% )	
CA19-9	( U/l )				
	Normal	30 ( 59% )	18 ( 78% )	12 ( 43% )	<b>0,010</b>
	Erhöht	21 ( 41% )	5 ( 22% )	16 ( 57% )	
Lipase	( U/l )				
	Normal	40 ( 74% )	20 ( 83% )	20 ( 67% )	0,171
	Erhöht	14 ( 26% )	4 ( 17% )	10 ( 33% )	
Amylase	( U/l )				
	Normal	30 ( 56% )	15 ( 63% )	15 ( 50% )	0,368
	Erhöht	24 ( 44% )	9 ( 38% )	15 ( 50% )	
Bilirubin	( mg/dl )				
	Normal	43 ( 80% )	18 ( 75% )	25 ( 83% )	0,459
	Erhöht	11 ( 20% )	6 ( 25% )	5 ( 17% )	

**Tabelle 7 Vergleich der Laborparameter bei der IPMN**

Die Normbereiche aller Laborwerte wurden in Tabelle 6 unter dem jeweiligen Laborparameter definiert.

### 3.1.5 Operative Therapie

Die mediane Operationszeit war 292,5 Minuten (Range 115 - 525). Im Kollektiv der nicht-invasiven IPMN-Patienten war bei einer Operationszeit von median 273 Minuten (Range 115 – 425) kein Unterschied zum Kollektiv der invasiven IPMN-Patienten mit einem Median von 350,5 Minuten (Range 117 - 525) feststellbar.

In Abhängigkeit der Lokalisation bzw. der Haupt- oder Seitengangbeteiligung der Läsion kamen verschiedene Operationsverfahren zur Anwendung. Insgesamt wurde bei acht Patienten (15%) eine klassische Kausch-Whipple-Operation (Whipple), bei 22 (41%) eine pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (pp-Whipple), bei 13 Patienten (24%) eine Pankreaslinksresektion und bei elf Patienten (20%) eine totale Pankreatektomie durchgeführt (Tabelle 8). In drei Fällen wurde zusätzlich eine Pfortaderresektion mit Goretexinterponat durchgeführt.

Die vergleichend deskriptive Statistik zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die verschiedenen Operationsmethoden.

Zehn von den 24 (42%) der nicht-invasiven Gruppe haben intraoperativ Blutkonserven erhalten versus 17 Patienten der invasiven Gruppe (30, 57%).

Im Mittel wurden pro Patient 3,5 Konserven bei der nicht-invasiven und vier Konserven bei der invasiven Gruppe transfundiert.

	Nicht - invasiv n = 24	Invasiv n = 30	p
Whipple	5 ( 21% )	3 ( 10% )	0,265
Pp_Whipple	10 ( 42% )	12 ( 40% )	0,901
Pankreaslinksresektion	6 ( 25% )	7 ( 23% )	0,887
Totale Pankreatektomie	3 ( 13% )	8 ( 27% )	0,178

**Tabelle 8 Vergleich der Häufigkeitsverteilung der operativen Verfahren bei der IPMN**

### **3.1.6 Postoperative Daten**

Der Krankenhausaufenthalt betrug im Durchschnitt 26 Tage (Median 22,5 Tage, Range 7 - 87). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes unterscheidet sich zwischen nicht-invasiver (Durchschnittsaufenthalt 25,7 Tage, Median 23,5 Tage) und invasiver (Durchschnittsaufenthalt 26,8 Tage, Median 22 Tage) IPMN nicht signifikant.

Die Dauer des postoperativen Aufenthalts auf einer Intensivstation betrug zwischen einem und 87 Tagen (Median 3 Tage). Im Hinblick auf die Invasivität konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, da für die nicht-invasive ebenso wie für die invasive Subgruppe die mediane Dauer drei Tage (Range 1 – 13 vs. Range 0 – 87) betrug.

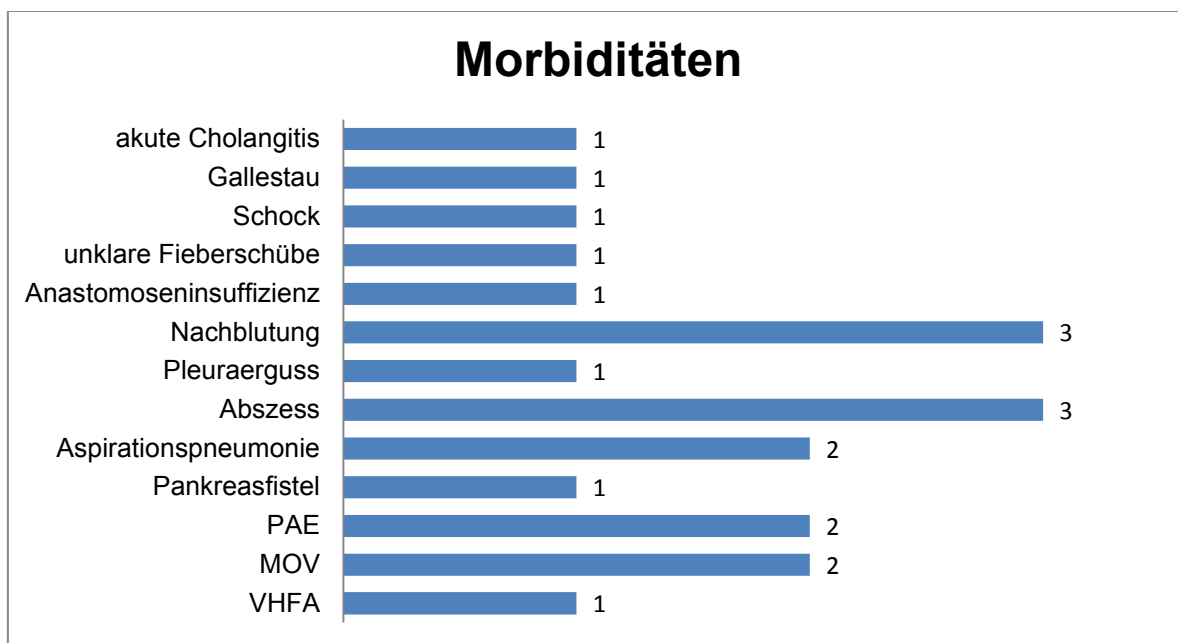
Patienten, die intraoperativ kein Fremdblut erhielten, hatten median einen Intensivaufenthalt von zwei Tagen (Range 0 – 13). Wurden intraoperativ Blutkonserven verabreicht, betrug der Intensivaufenthalt median vier Tage (Range 1 – 87).

#### **3.1.6.1 Postoperative Morbidität nach Clavien Dindo**

Vierunddreißig Patienten zeigten einen komplikationslosen postoperativen Verlauf. Bei 20 Patienten traten postoperative Komplikationen unterschiedlichen Schweregrades auf (z.B. Nachblutung, Abszessbildung, Pulmonalarterienembolie (PAE), Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA) oder Multiorganversagen (MOV)). Die detaillierte Auflistung der postoperativen Morbidität ist in Abbildung 7 dargestellt (Abbildung 7).

Die 30-Tage Mortalität betrug 3,7% (2 von 54) und die Intrahospitalmortalität 9,3% (5 von 54), allesamt bei Patienten mit einer invasiven Form der IPMN.

Die Pankreasfistel wurden nicht nach der Konsensusdefinition der International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF) klassifiziert, sondern nur die klinisch apparenten wurden erfasst und als Morbidität aufgelistet.

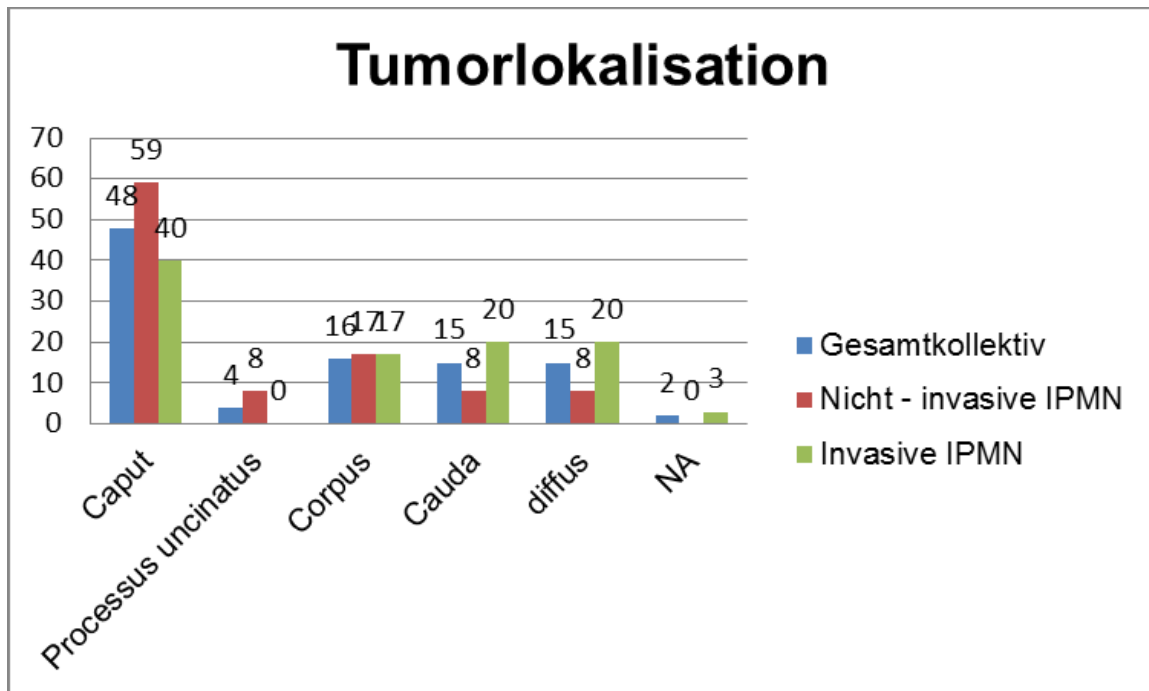


**Abbildung 7 Häufigkeitsverteilung der Morbiditäten bei der IPMN**

### 3.1.7 Histopathologie

Von den 54 Patienten, die an einer IPMN erkrankt waren, handelte es sich bei 44% (n=24) histologisch um eine nicht-invasive Neoplasie und bei 56% (n=30) um eine Neoplasie mit einem assoziierten Karzinom. In sieben Prozent der Fälle (n=4) lag eine MD-, bei 17% (n=9) eine BD und bei 32% eine gemischte Form vor; bei 24 Patienten wurde im definitiven histopathologischen Befund keine weitere Unterscheidung ob BD oder MD vorgenommen.

Bei 15% (n=8) der Patienten ergab die Immunhistochemie einen gastralen, bei 17% (n=9) einen intestinalen, bei 6% (n=3) einen pankreatobiliären und bei 11% (n=6) einen gemischten Typ. Bei 52% (n=28) wurde keine immunhistochemische Färbung durchgeführt. Die Tumore waren in 48% (n=26) im Caput, in 4% (n=2) im Processus uncinatus, in 17% (n=9) im Corpus und in 15% (n=8) in der Cauda lokalisiert. Bei 15% (n=8) wurde eine Multifokalität beschrieben; bei einem Fall erfolgte keine Zuordnung der Lokalisation.



**Abbildung 8** Häufigkeitsverteilung der histopathologischen Tumorlokalisation (Werte in % angegeben)

Der Vergleich der histopathologischen Eigenschaften zwischen den Patienten mit einer nicht-invasiven und einer invasiven IPMN ist in der Tabelle 9 gezeigt. Bei dem Parameter „Grad der Dysplasie“ wurden die Patienten nach der bekannten Einteilung klassifiziert. Insgesamt 19 Patienten (35%) zeigten einen gemischten Dysplasiegrad; bei zehn Patienten wurde eine geringe bis mittelgradige und bei neun Patienten eine mittel-, bis hochgradige Dysplasie angegeben. Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subgruppen konnte man bei der Gangobstruktion ( $p < 0,0001$ ) feststellen. Andere histopathologische Eigenschaften wie lymphovaskuläre, vaskuläre und perineurale Invasion oder ein positiver Lymphknotenstatus wurden nicht untersucht, da diese Faktoren bei der Invasivität mit inbegriffen sind (Tabelle 9).

		<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>Nicht - invasiv</b>	<b>Invasiv</b>	<b>p</b>
		<b>n = 54</b>	<b>n = 24</b>	<b>n = 30</b>	
Grad der Dysplasie	n ( % )				
	Gering	3 ( 6% )	3 ( 13% )	0 ( 0% )	-
	Mäßig	11 ( 20% )	11 ( 46% )	0 ( 0% )	
	Hoch	21 ( 39% )	0 ( 0% )	21 ( 70% )	
	Gemischt	19 ( 35% )	10 ( 42% )	9 ( 30% )	
Tumorgröße in cm	n ( % )				
	<3	24 ( 48% )	11 ( 48% )	13 ( 48% )	0,309
	3-5	19 ( 38% )	10 ( 44% )	9 ( 33% )	
	5-7	6 ( 12% )	1 ( 4% )	5 ( 19% )	
	>7	1 ( 2% )	1 ( 4% )	0 ( 0% )	
Marginalstatus R	n ( % )				
	0	36 ( 67% )	17 ( 71% )	19 ( 63% )	0,561
	1	18 ( 33% )	7 ( 29% )	11 ( 37% )	
Gangobstruktion	n ( % )				
	0	41 ( 76% )	24 ( 100% )	17 ( 57% )	<0,0001
	1	13 ( 24% )	0 ( 0% )	13 ( 43% )	
Konkremente	n ( % )				
	0	52 ( 96% )	24 ( 100% )	28 ( 93% )	0,205
	1	2 ( 4% )	0 ( 0% )	2 ( 7% )	
Kalzifikation	n ( % )				
	0	46 ( 85% )	21 ( 87% )	25 ( 83% )	0,675
	1	8 ( 15% )	3 ( 13% )	5 ( 17% )	
Histologische Pankreatitis	n ( % )				
	0	24 ( 44% )	10 ( 42% )	14 ( 47% )	0,713
	1	30 ( 66% )	14 ( 58% )	16 ( 53% )	

**Tabelle 9 Vergleich der histopathologischen Eigenschaften der Subgruppen bei der IPMN**

Tabelle 10 zeigt den Vergleich der histopathologischen Eigenschaften in Bezug auf das Outcome

		tumorfrei n = 43	verstorben n = 9	p
N	n ( % )			
	0	36 ( 84% )	3 ( 33% )	<b>0,002</b>
1	7 ( 16% )	6 ( 67% )		
Lymphovaskuläre Invasion	n ( % )			
	0	38 ( 88% )	5 ( 56% )	<b>0,018</b>
1	5 ( 12% )	4 ( 44% )		
Perineurale Invasion	n ( % )			
	0	41 ( 95% )	5 ( 56% )	<b>&lt;0,0001</b>
1	2 ( 5% )	4 ( 44% )		
Vaskuläre Invasion	n ( % )			
	0	42 ( 98% )	9 ( 100% )	0,652
1	1 ( 2% )	0 ( 0% )		
Marginalstatus R	n ( % )			
	0	43 ( 100% )	7 ( 78% )	<b>0,002</b>
1	0 ( 0% )	2 ( 22% )		
Gangobstruktion	n ( % )			
	0	34 ( 79% )	6 ( 67% )	0,432
1	9 ( 21% )	3 ( 33% )		
Konkremente	n ( % )			
	0	41 ( 95% )	9 ( 100% )	0,519
1	2 ( 5% )	0 ( 0% )		
Kalzifikation	n ( % )			
	0	36 ( 84% )	9 ( 89% )	0,703
1	7 ( 16% )	1 ( 11% )		
Histologische Pankreatitis	n ( % )			
	0	20 ( 47% )	3 ( 33% )	0,469
1	23 ( 53% )	6 ( 67% )		

**Tabelle 10 Vergleich der histopathologischen Eigenschaften in Bezug auf das Outcome**

Einen statistisch signifikanten Unterschied konnte beim Lymphknotenstatus ( $p=0,002$ ), bei der lymphovaskulären ( $p=0,018$ ) und perineuralen Invasion ( $p<0,0001$ ) und beim Resektionsrand ( $p=0,002$ ) nachgewiesen werden.

### 3.1.8 Klinisches Follow-Up

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum lag bei Median 49 Monaten (Range 0-127).

Status Last-Follow-Up	Gesamtkollektiv
Tumorfrei n ( % )	43 ( 83% )
Verstorben n ( % )	9 ( 17% )
Tumorfrei n ( % )	37 ( 71% )
Rezidiv n ( % )	6 ( 12% )
Verstorben n ( % )	9 ( 17% )

**Tabelle 11 Status Follow-Up**

Fünf von neun Patienten sind noch während ihres Krankenhausaufenthaltes verstorben. Ein Patient starb an einem Multiorganversagen am 40. postoperativen Tag. Bei ihm wurde die Resektion mittels PP-Whipple durchgeführt, die definitive histopathologische Untersuchung ergab ein geringgradig differenziertes papillär-muzinöses Adenokarzinom des Caput pancreatis. Der Tumor wurde nicht im Gesunden entfernt (R1), am Resektionsrand befanden sich also noch Zellverbände der IPMN.

Ein weiterer Patient verstarb unmittelbar nach dem Eingriff (klassische Kausch-Whipple Resektion) in Folge einer fulminanten Nachblutung. Die Histopathologie ergab ein ausgedehntes, partiell nekrotisches, niedrig differenziertes duktales Adenokarzinom mit Nervenscheiden-, und Blutgefäßeinbrüchen sowie Lymphknotenmetastasen, das wiederum mit einer IPMN des Ductus pancreaticus und seiner Seitenäste assoziiert war. Hier reichten die Tumorformationen der IPMN auch bis zum Resektionsrand.

Intraoperativ zeigte sich ein Tumor mit Infiltration des distalen Segments der VMS so wurde ein Veneninterponat in diesem Bereich notwendig. Die Durchführung der Interposition erfolgte durch die Gefäßchirurgie und zeigte sich technisch als schwierig. Unmittelbar intraoperativ kam es zu einer Thrombose, die eine Embolektomie erforderlich machte. Als Folge dieser entstand eine hämorrhagische Infarzierung im Bereich des proximalen Jejunums, sodass eine

Resektion notwendig war. Aufgrund der eingeschränkten Durchblutungsverhältnisse wurde auf eine primäre Anlage der Anastomosen verzichtet. Bei der second-look-Operation zeigte sich eine signifikant erhöhte Blutungsneigung durch gestörte Koagulationsverhältnisse, weswegen der Patient anschließend erneut revidiert werden musste. Dabei zeigte sich eine diffuse Blutung bei einer nicht mehr einstellbaren Gerinnungssituation. Trotz aller intensivmedizinischen Maßnahmen und durch Substitution von Gerinnungsfaktoren verstarb der Patient.

Bei dem dritten verstorbenen Patienten wurde eine totale Pankreatektomie durchgeführt und ein mittelgradig differenziertes duktales Adenokarzinom nahe der Papilla vateri mit Lymphknotenmetastasen und Nervenscheideneinbrüchen in Assoziation mit einer IPMN diagnostiziert. Er erlitt ein postoperatives Multiorganversagen nach einem Tag auf der Intensivstation.

Der vierte Patient wurde aufgrund eines niedrig differenzierten Adenokarzinoms in Assoziation mit einer IPMN ebenfalls nach Kausch-Whipple-operiert. Die Tumorformationen erreichten hier den Resektionsrand auch bis auf unter 1mm. Am 31.Tag des Krankenhausaufenthaltes verstarb der Patient an den Folgen einer Aspirationspneumonie im septischen Schock mit konsekutivem Multiorganversagen.

Der fünfte Patient verbrachte insgesamt 87 Tage auf der Intensivstation. Das mittelgradig differenzierte papillär-muzinöse Zystadenokarzinom der Cauda wurde im Gesunden entfernt, es bestanden jedoch bereits zum Zeitpunkt der Diagnose Nebennierenmetastasen. Dieser Patient entwickelte während seines Intensivaufenthaltes eine Peritonitis, einen Pankreasabszess mit konsekutivem septischen Schock und Multiorganversagen. Er wurde mehrfach chirurgisch revidiert (insgesamt vier Relaparotomien) bei einem septisch protrahierten Zustandsbild.

Die anderen vier Patienten starben im Spätverlauf an einem Rezidiv. Ein Patient starb an einer Peritonealkarzinose und Lebermetastasen in Folge eines invasiven papillär-muzinösen Karzinoms des Ductus pancreaticus und seiner Seitenäste. Der Tumor wurde im Rahmen einer Pankreaslinksresektion nicht im Gesunden entfernt, die Tumorzellverbände reichten bis auf unter 1mm am Resektionsrand. Der nächste Patient erlitt im Rahmen einer pulmonalen Metastasierung eines intraduktalen papillär-muzinösen Karzinoms eine Tumorzellverschleppung in die

Pulmonalarterie und verstarb daran nach 108 Monaten. Bei diesem Fall erreichten die Ausläufer des Karzinoms auch den Resektionsrand.

Die zwei verbleibenden Patienten verstarben gemäß der Mortalitätsdaten des österreichischen Krebsregisters nach 27 bzw. 93 Monaten an einem Tumorrezidiv. Bei dem Vergleich des Follow-up zwischen der nicht-invasiven und der invasiven Gruppe konnte man einen statistisch signifikanten Unterschied feststellen ( $p=0,001$ ) so ist bzw. sind nur ein Patient in der nicht-invasiven und acht in der invasiven Gruppe verstorben. Weiterhin wurde in der invasiven Gruppe bei acht Patienten ein Rezidiv diagnostiziert während in der nicht-invasiven Gruppe kein Zeichen einer Tumorrekurrenz zu finden war.

Status Last-Follow-Up	Nicht - invasiv	Invasiv	p
Tumorfrei n ( % )	23 ( 96% )	20 ( 71% )	<b>0,02</b>
Verstorben n ( % )	1 ( 4% )	8 ( 29% )	
Tumorfrei n ( % )	23 ( 96% )	14 ( 50% )	<b>0,001</b>
Rezidiv n ( % )	0 ( 0% )	6 ( 21% )	
Verstorben n ( % )	1 ( 4% )	8 ( 29% )	

**Tabelle 12 Vergleich des Status Last-Follow-Up zwischen den Subgruppen bei der IPMN**

### 3.2 Langzeitüberleben

Das mediane Follow-Up vom Tag der Operation betrug 42 Monate (Range 0-127)

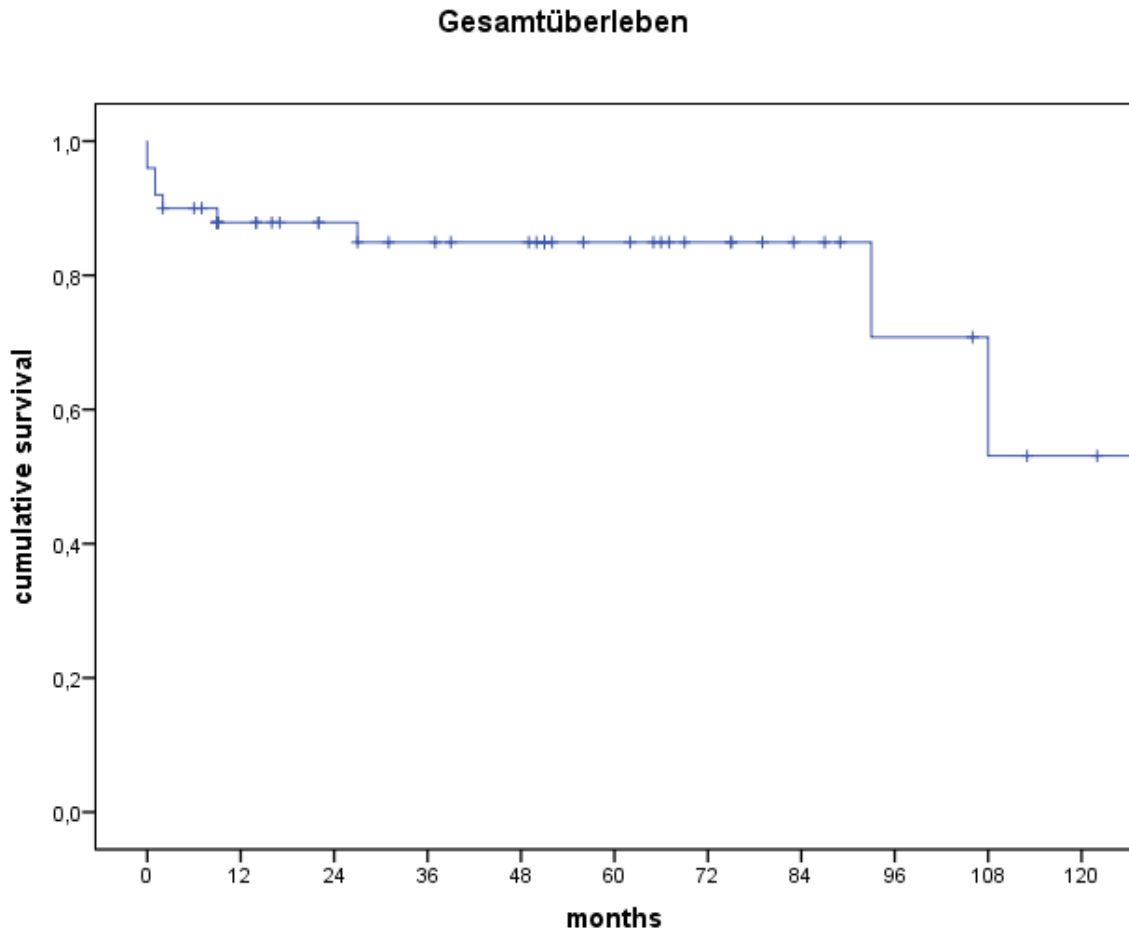


Abbildung 9 Kaplan-Meier Kurve: Gesamtüberleben

Months	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Pat. at risk	46	33	29	26	21	14,5	10	7	4,5	3,5	1

In Abbildung 9 ist die Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben aller Patienten abgebildet. Das 1-, 2-, 5- und 10-Overall-Survival liegt bei 87%, 84%, 84% und 51%.

Der Median der Überlebenszeit beträgt 120 Monate.

Abbildung 10 zeigt die Überlebenskurven aufgeteilt nach der Invasivität, wobei die nicht-invasive IPMN eine deutlich bessere Überlebenswahrscheinlichkeit aufweist als die invasive IPMN ( $p < 0,008$ ).

Das 1-, 2- und 5-Overall-Survival beträgt bei der nicht-invasiven IPMN 100%, 100% und 100% während es bei der invasiven IPMN 76%, 69% und 69% beträgt.

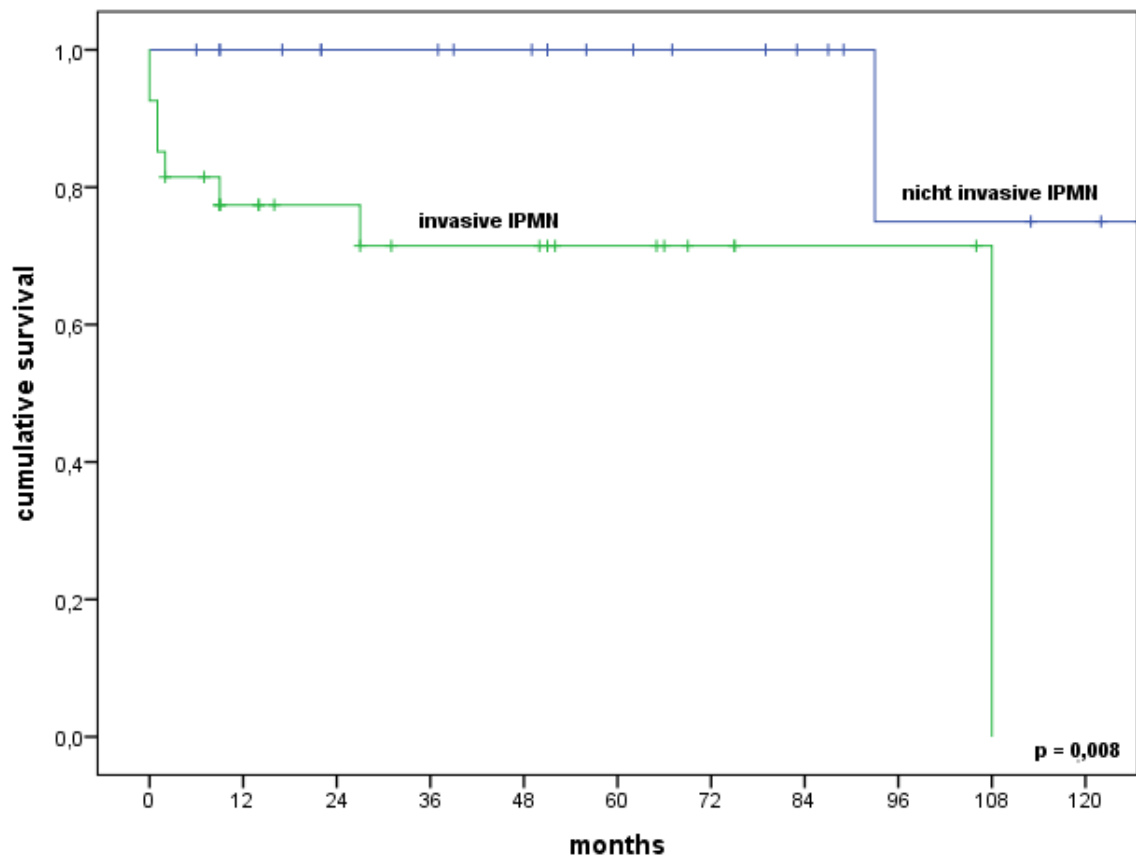


Abbildung 10 Kaplan-Meier Kurve: Invasivität; Log-Rank = 0,008

Months	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Pat. at risk											
nicht invasiv	21,5	18,5	17	16	12,5	9	7	5	3	2,5	1
invasiv	24,5	14,5	12	10	8,5	5,5	3	2	1,5	1	

Der Median der Überlebenszeit beträgt 120 Monate für die nicht-invasive und 111,332 Monate für die invasive IPMN.

Die Abbildung 11 zeigt das Gesamtüberleben der Patienten abhängig vom Lymphknotenstatus. Die Wahrscheinlichkeit 1-, 2-, und 5 Jahre ohne positiven Lymphknotenstatus und mit einer nicht-invasiven IPMN zu überleben liegt bei 100%, 100% und 100%. Dahingegen beträgt das 1-, 2-, und 5-Overall-Survival bei der invasiven IPMN mit einem negativen Lymphknotenstatus 100%, 90% und 90% und mit einem positiven Lymphknotenstatus 48%, 48% und 48% ( $p < 0,0001$ ).

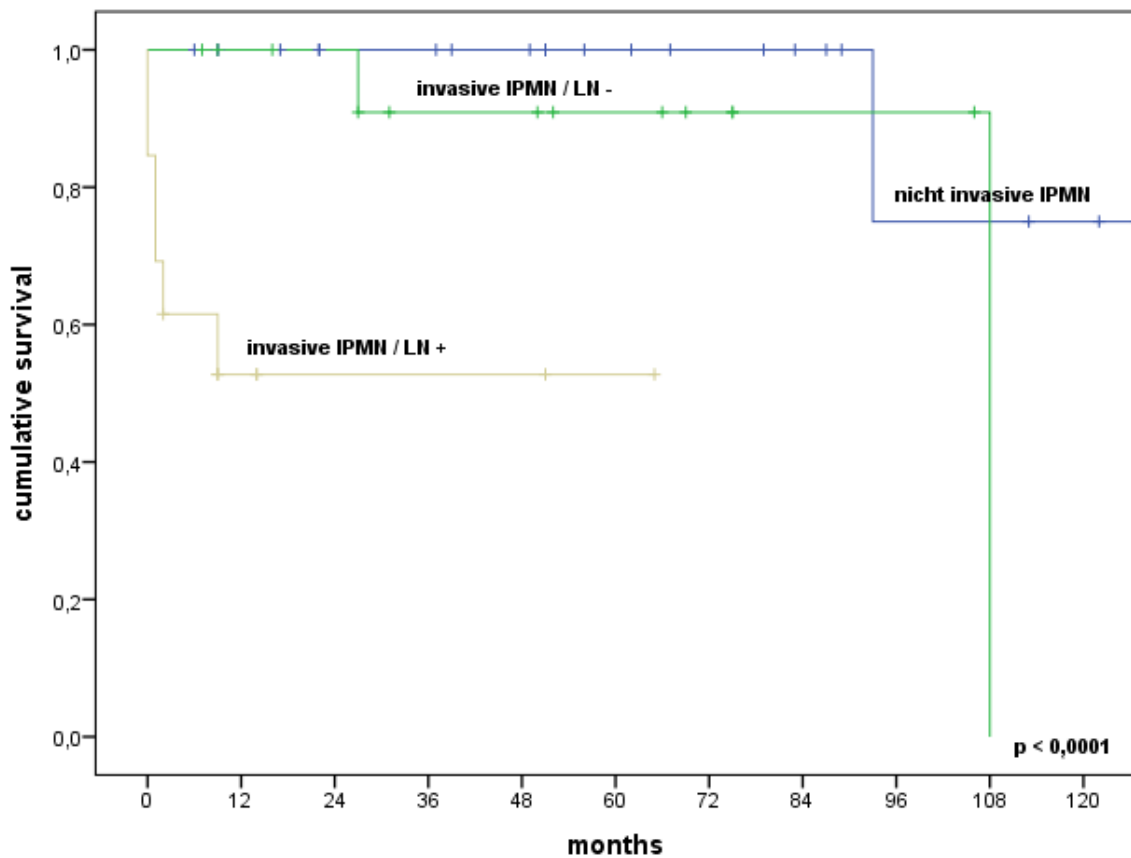


Abbildung 11 Kaplan-Meier Kurve: Lymphknotenstatus; Log-Rank  $< 0,0001$

Months	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Pat. at risk											
nicht invasiv	21,5	18,5	17	16	12,5	9	7	5	3	2,5	1
invasiv / LN -	13	11,5	10	8	7	5	3	2	1,5	1	
invasiv / LN +	11,5	3	2	2	1,5	0,5					

Der Median der Überlebenszeit beträgt bei der nicht-invasiven IPMN 120 Monate bei der invasiven IPMN mit einem negativen Lymphknotenstatus 113,33 Monate und mit einem positiven Lymphknotenstatus 11,5 Monate.

Abbildung 12 zeigt die Überlebenskurven aufgeteilt nach der perineuralen Invasion, wobei Patienten mit einer positiven perineuralen Invasion deutlich schlechtere Überlebensprognosen aufweisen als die, die frei von einer Invasion sind ( $p < 0,0001$ ).

Das 1-, 2- und 5-Overall-Survival beträgt bei der Gruppe ohne perineurale Invasion 93%, 93% und 93% und bei der Gruppe mit einer perineuralen Invasion 45%, 45% und 0%.

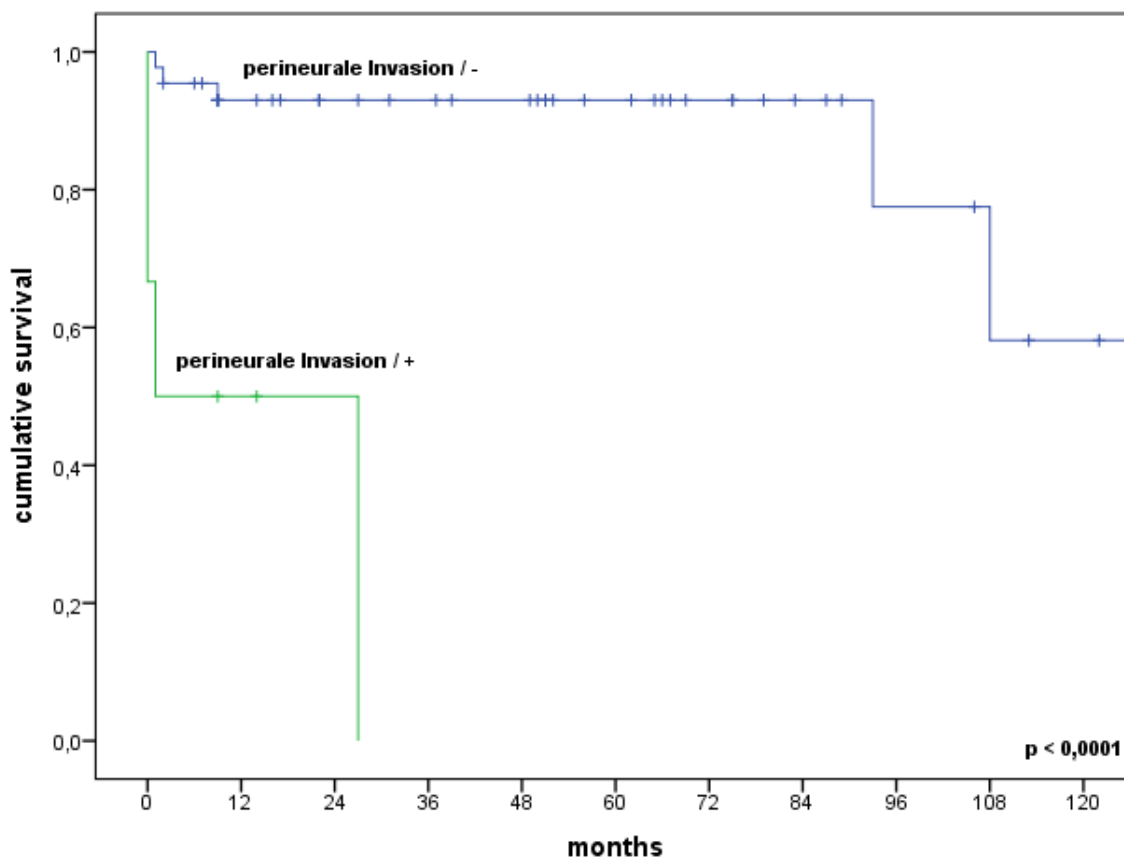


Abbildung 12 Kaplan-Meier Kurve: perineurale Invasion; Log-Rank  $< 0,0001$

Months	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Pat. at risk										
Invasion / -	31,5	28	26	21	14,5	10	7	4,5	3,5	1
Invasion / +	1,5	1								

Der Median der Überlebenszeit beträgt bei der Gruppe ohne eine perineurale Invasion 120 Monate und bei der Gruppe mit einer perineuralen Invasion 11 Monate.

Abbildung 13 zeigt die Überlebenskurven aufgeteilt nach der lymphovaskulären Invasion. Hier kann man auch den deutlichen Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen ( $p < 0,001$ ). Patienten ohne eine lymphovaskuläre Invasion weisen ein 1-, 2- und 5-Jahresgesamtüberleben von 95%, 95% und 91% auf, während die Wahrscheinlichkeit zum Überleben bei der Gruppe mit einer lymphovaskulären Invasion nach 1, 2- und 5 Jahren nur noch 47%, 47% und 47% beträgt.

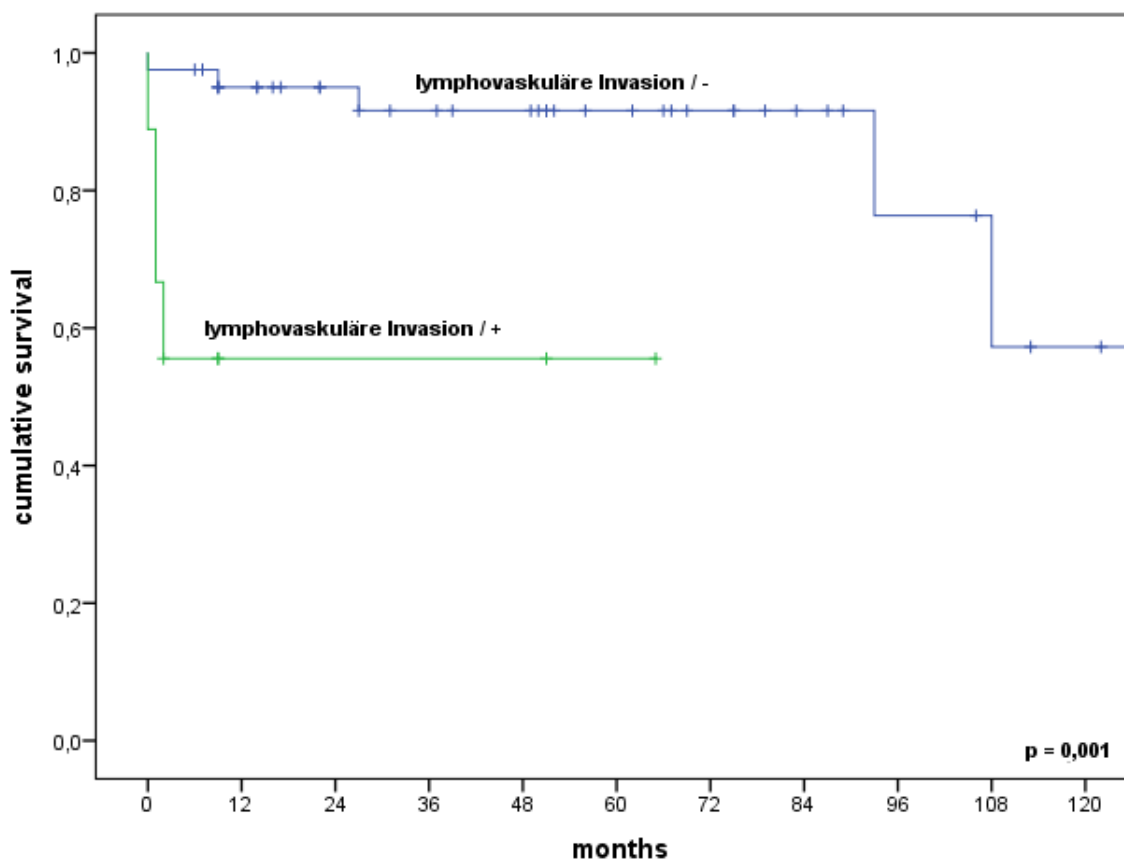


Abbildung 13 Kaplan-Meier Kurve: lymphovaskuläre Invasion; Log-Rank = 0,001

Months	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Pat. at risk										
Invasion / -	31	27	24	19,5	14	10	7	4,5	3,5	1
Invasion / +	2	2	2	1,5	0,5					

Der Median der Überlebenszeit beträgt 120 Monate ohne und 11,25 Monate mit einer lymphovaskulären Invasion.

Abbildung 14 zeigt den Einfluss des Tumormarkers CA 19-9 auf das Überleben. Das Gesamtüberleben liegt bei Patienten mit einem normalen CA 19-9-Spiegel nach 1-, 2-, und 5-Jahren bei 96%, 91% und 91% und bei Patienten mit einem erhöhtem CA 19-9 bei 70%, 70% und 70%.

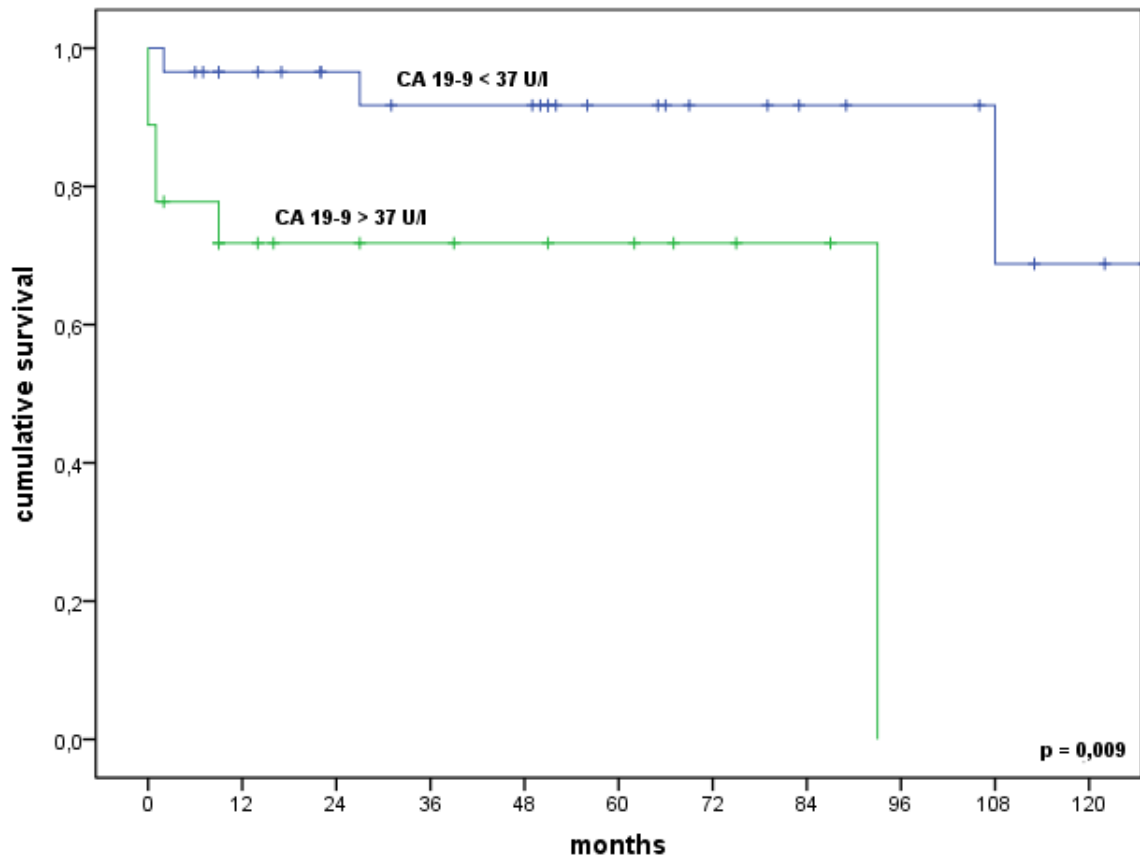


Abbildung 14 Kaplan-Meier Kurve: CA 19-9; Log-Rank = 0,009

Months	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Pat. at risk											
< 37 U/l	27	22	19,5	18	14,5	9,5	7	5,5	4,5	3,5	1
> 37 U/l	16,5	9	7,5	6,5	5,5	4	2,5	1,5			

Der Median der Überlebenszeit beträgt bei CA 19-9 < 37 U/l 120 Monate und bei > 37 U/l 89,09 Monate.

Abbildung 15 zeigt die Auswirkung eines erhöhten Lipasewertes auf das Überleben. Das Overall-Survival beträgt nach 1-, 2- und 5-Jahren bei Patienten mit einem Lipasewert im Normbereich 92%, 92% und 92% während bei Patienten mit einem erhöhten Lipasewert das Overall-Survival bei 70%, 56% und 56% liegt.

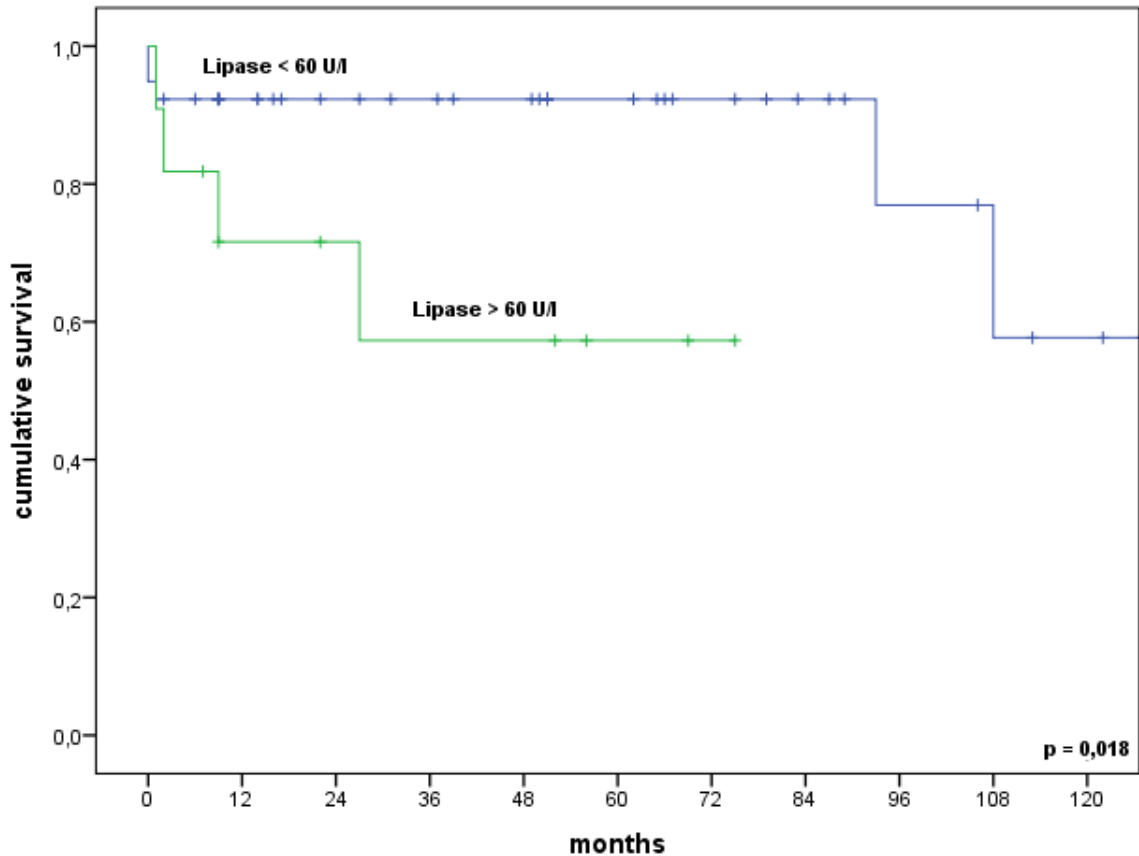


Abbildung 15 Kaplan-Meier Kurve: Lipase; Log-Rank 0,018

Months	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Pat. at risk											
< 60 U/l	36	27,5	24	22	18	13	9,5	7	4,5	3,5	1
> 60 U/l	10	5,5	5	4	3	1,5	0,5				

Der Median der Überlebenszeit beträgt für einen Lipasewert < 60 U/l 120 Monate und für einen Lipasewert > 60 U/l 72 Monate.

## 4 Diskussion

Die IPMN des Pankreas zählt nach ihrer Aufnahme in die WHO-Klassifikation 1996 zum häufigsten zystischen Pankreastumor, und weist ein breites Spektrum in Bezug auf Dignität auf [6]. Aufgrund moderner diagnostischer Verfahren wird sie zunehmend bei asymptomatischen Patienten detektiert. Neben der genauen Kenntnis bildgebender Kriterien zur Einschätzung der Malignität sollten zusätzlich andere Faktoren wie demographische Daten, präoperative Symptomatik und Labordiagnostik in Betracht gezogen werden. Die derzeit angewandten präoperativen diagnostischen Verfahren können zwar Hinweise für die Dignität der IPMN liefern, aber eine endgültige Diagnose, ob zum Untersuchungszeitpunkt bereits eine maligne Entartung vorliegt, kann bisher nur mit Hilfe histopathologischer Diagnostik bestätigt werden [3-5; 15; 21].

Die Erstdiagnose einer IPMN wird häufig bei männlichen Patienten zwischen dem sechsten und achten Lebensjahrzehnten gestellt [18]. In unserem Kollektiv konnte ebenso wie in der Literatur [16; 27; 35] keine eindeutige geschlechtsspezifische Verteilung gefunden werden; es erkrankten etwa zu gleichen Anteilen Männer (57%) wie Frauen (43%). Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 67 Jahren und einem weiten Range von 29 bis 84 Jahren; in anderen Serien lag das durchschnittliche Alter auch bei 67 Jahren [4; 5; 45].

In der vorliegenden Studie waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unspezifische Oberbauchbeschwerden (67%), Diabetes mellitus (50%) Pankreatitis (35%), Gewichtsverlust (28%) und Ikterus (7%) die häufigsten klinischen Symptome; bei Sohn et al. berichteten 52% der Patienten über Abdominalschmerzen, bei 29% über Gewichtsverlust, 17% klagten über Ikterus und 13% über akute Pankreatitis. In der Studie von Traverso et al. klagten 82% der Patienten über epigastrische Schmerzen, 56% hatten eine Pankreatitis, 36% einen Gewichtsverlust, 27% wiesen einen neu aufgetretenen Diabetes und 9% einen Ikterus auf [5; 21].

Anhand der radiologischen und makroskopischen Morphologie wird die IPMN in eine MD-IPMN, eine BD-IPMN und in einen gemischten Typ eingeteilt [5; 6; 8; 46].

In unserem Kollektiv fand sich im Gegensatz zur Literatur eine überwiegende Zahl BD-IPMN (n=9, 17%) vs. 7% MD-IPMN (n=4) und 17 IPMN vom gemischten Typ (32%). Da in dieser Studie aber bei lediglich 56% der Patienten eine histologische Zuordnung der Lokalisation erfolgte, ist dieses Ergebnis nicht repräsentativ. Sohn et al. beschrieben in ihrem Kollektiv 46% BD-IPMN, 28% MD-IPMN und bei 26% wurde ein gemischter Typ detektiert [5].

Hinsichtlich der Einschätzung der Malignität und der Prognose ist die Differenzierung in einen MD-, BD- oder gemischten Typ von enormer Bedeutung. Die Spannweite epithelialer Atypien bis zum CIS entlang einer Adenom-Karzinom-Sequenz, vollzieht sich in einem Zeitraum von etwa sechs Jahren [16; 27].

Invasivität wurde bei ca. 30-50% der IPMN beobachtet (in unserer Studie 56%) [42; 47], wobei das Malignitätspotential einer MD-IPMN mit 50-90% sehr hoch und das eines BD-Typs deutlich geringer anzusetzen ist [48-50].

Nach den Fukuoka Richtlinien besteht eine chirurgische Indikation bei Vorliegen eines MD-Typs bzw. der gemischten Form unabhängig von dem Vorhandensein einer invasiven Komponente [6; 8; 51]; sowie bei einer BD-IPMN bei bestehender präoperativen Symptomatik [52]. Bournet et. al. untersuchte 52 gemischte,- und 47 BD-IPMN. Präoperative Symptome (83% vs. 55%), Malignität (33% vs. 13%), häufigere chirurgische Resektionen (67% vs. 38%) traten bei der gemischten Form häufiger auf. Weiterhin war das krebsspezifische Überleben (15% vs. 4%) schlechter.

Eine Gallengangsobstruktion findet sich in dieser Studie ausschließlich bei Patienten mit invasiver IPMN ( $p < 0,0001$ ). Ursächlich für die Obstruktion ist ein verdrängendes Wachstum in der Nähe des DHC im Pankreaskopf. Alle Patienten mit einer Gallengangsobstruktion wiesen einen invasiven Anteil mit Lokalisation im Caput auf. Dagegen zeigten Patienten mit einer nicht-invasiven IPMN keine Obstruktion. Natürlich ist anzunehmen, dass auch benigne, nicht-invasive IPMN ab einer bestimmten Größe und mit einer Lokalisation im Pankreaskopf allein durch ihren verdrängenden Effekt eine Gallengangsobstruktion hervorrufen können. Die Ergebnisse dieser Studie deuten jedoch darauf hin, dass invasive IPMN, die im Pankreaskopf lokalisiert sind, in kürzester Zeit und bereits bei kleineren Durchmessern zu einer entsprechenden Obstruktion führen. Brambs et

al. und Juchems et al. beschrieben die Gallengangsobstruktion als hinweisgebend für das Vorliegen einer Malignität [46; 53], wobei sie keine konkreten Grenzen genannt haben, ab wann diese histopathologische Größe als positiv zu werten ist. In den internationalen Konsensus-Richtlinien [6; 8] wird die Gallengangsobstruktion nicht gesondert berücksichtigt. Ogawa et al. beschrieben ebenfalls die Gallengangsobstruktion als malignitätsverdächtig; sie wurde ab einer Gallengangsweite von 10 mm oder größer als positiv bewertet [54].

Neben dem Nachweis der Beteiligung des Hauptgangs, und einer Größe der zystischen Neoplasie über 30mm sowie Multifokalität [6; 8; 55], ist auch ein Anstieg des CA 19-9 ein prognostischer Faktor für das Vorliegen einer invasiven Variante einer IPMN [56-57]. Neben der Erhöhung des CA 19-9 finden sich bei der IPMN in unserer Studie ebenfalls meist Anstiege der ALP und  $\gamma$ GT; diese Laborparameter können natürlich variieren [58]. Erhöhte Werte finden sich nicht nur bei zystischen Pankreastumoren, sondern können auch bei dem duktalem Adenokarzinom des Pankreas oder bei biliären Obstruktionen, z.B. durch Gallengangskonkremente und Cholangitiden auftreten [62].

Beim Vergleich zwischen den Serumkonzentrationen von CA 19-9 bei Patienten mit nicht-invasiver und invasiver IPMN konnte nachgewiesen werden, dass bei der Invasivität im Mittel statistisch signifikant höhere Werte ( $p = 0,001$ ) für diesen Parameter gemessen wurden. Dies bestätigt die Ergebnisse früherer Arbeiten, welche einen erhöhten CA 19-9-Spiegel im Serum bereits als unabhängigen Risikofaktor für das Vorliegen von Malignität bei IPMN identifizierten [59-61].

Weiterhin ergab der Anstieg der Serum-ALP und  $\gamma$ GT signifikant höhere Werte ( $p=0,022$ ;  $p=0,009$ ) und erwiesen sich in unserer Studie auch als Risikofaktoren für eine maligne Entartung.

Alle übrigen in dieser Arbeit untersuchten Laborparameter konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen aufzeigen. Sie scheinen somit zur Differenzierung zwischen nicht-invasiver und invasiver IPMN nicht geeignet.

Zur Detektierung der IPMN werden diverse bildgebende Verfahren verwendet.

Die am häufigsten durchgeführte diagnostische Methode nach der Basisuntersuchung Sonographie ist die Abdomen-CT, gefolgt von der MRT inklusive MRCP. Insgesamt hat die Anzahl der durchgeführten Schnittbilddiagnostik in den letzten Jahren zu Ungunsten der interventionellen Diagnostik wie ERCP und EUS deutlich zugenommen.

Die Sensitivität und Spezifität des transabdominellen Ultraschalls ist insbesondere zur Differenzierung der chronischen Pankreatitis oder anderer zystischer Pankreastumore limitiert [58; 63].

Der EUS hingegen ist dem konventionellen Ultraschall hinsichtlich Erkennung und Differenzierung deutlich überlegen [58; 63]. In dieser Studie erhielten 100% der Patienten eine transabdominelle Sonographie, welche als orientierende Basisuntersuchung in allen Fällen durchgeführt wurde.

Bei der ERCP zeigt sich eine prominente, sich vorwölbende Papille, über die sich visköser Schleim spontan entleert. Fukukura et al. berichtete, dass die Kommunikation mit dem Ductus pancreaticus im Vergleich mit der Schnittbilddiagnostik in 80% der Fälle am deutlichsten mittels ERCP zu detektieren war [64]. Die entsprechenden Areale stellen sich in der ERCP dilatiert mit durch erhöhte Schleimproduktion verursachten Kontrastmittelaussparungen dar, wodurch allerdings das Ausmaß der Erkrankung nicht immer eindeutig zu klassifizieren ist [65].

Die ERCP wurde in unserer Studie bei 22 Patienten durchgeführt; die Detektierung einer IPMN durch die alleinige Verwendung der ERCP konnte nur in einem Fall durchgeführt werden. Eine PET hat sich in der Beurteilung zystischer Neoplasien wie der IPMN bisher nicht bewährt [66] und wurde lediglich bei elf Patienten durchgeführt, konnte jedoch in keinem Fall einen Informationsgewinn bezüglich der Charakterisierung der IPMN liefern.

In dieser Studie wurden zur Detektion bzw. Charakterisierung einer IPMN die Schnittbildverfahren CT (n=49) und MRT (n=37) inklusive der MRCP (n=19) am häufigsten als diagnostischen Methoden herangezogen. Eine histopathologische Bestätigung des radiologischen Verdachtes wurde in zehn Fällen mittels CT-

gezielter Biopsie durchgeführt. Eine Erweiterung des Ductus pancreaticus und die vermehrte Kontrastmittelaufnahme der Wand des Pankreasgangs ist mittels MRT bzw. MRCP zu finden; somit ist dieses Verfahren der CT hinsichtlich Beurteilbarkeit malignitätsverdächtigen Faktoren sensitiver [67]. Ein statistisch signifikanter Unterschied, um zystische Läsionen zu unterscheiden findet sich aber in unserer Studie ebenso wenig wie in anderen Untersuchungen [68].

In den meisten Fällen wurden mehrere bildgebende Verfahren bei der Diagnosefindung kombiniert. Die Darstellung der Gangkommunikation ist eine Hauptaufgabe der MRT und kann zur frühzeitigen Erkennung einer IPMN dienen. Bezüglich Strahlenexposition ist die MRT zur Verlaufskontrolle vorzuziehen.

Die perioperative Morbidität betrug in unserer Studiengruppe 37% und die Intrahospitalmortalität 9,3%. In großen Serien von resezierten IPMN, bei denen die standardchirurgischen Resektionsverfahren zum Einsatz kamen [42; 60], liegen die Gesamtmorbiditätsraten bei ca. 35–50%, die Mortalität bei 0–1%. Die relativ hohe Mortalität lässt sich dadurch erklären, dass die fünf Patienten, die noch während ihres Krankenhausaufenthaltes verstorben sind, ein weit fortgeschrittenes Tumorstadium aufwiesen mit vaskulärer und/oder perineuraler Invasion bzw. Fernmetastasen.

Durch adäquate chirurgische Therapie ist die Langzeitprognose der IPMN deutlich besser als bei duktalem Adenokarzinom einzustufen. Dennoch unterscheidet sich die individuelle Prognose stark abhängig vom histologischen Subtyp. Die Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung eines MD-IPMN liegt je nach Studie zwischen 60 und 92% [1; 4-7]. Aufgrund dieser hohen Rate stellt sich grundsätzlich die Indikation zur Resektion – eine „watchful waiting“ Strategie ist bei dieser Form nicht indiziert. Die Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung eines BD-IPMN hingegen ist deutlich niedriger und variiert zwischen 6 und 40% [5; 27; 42; 69]. In einer der größten Studien bei Rodriguez et al., wo bei 145 Patienten ausschließlich die BD-IPMN untersucht wurde, wurde eine Rezidivrate von 6,9% berichtet (mediane Nachbeobachtungszeit 45,9 Monate) [42]. Das Risiko einer malignen Entartung steigt mit zunehmender Tumorgöße und dem Nachweis intramuraler Knotenbildung. Aus diesem Grunde sollten BD-IPMN bei einer Größe > 3 cm immer reseziert werden [6; 8; 70].

Patienten mit BD-IPMN < 3 cm zeigten in zahlreichen Studien keine Größenprogression und keine Tendenz zur Entartung. Daher kann einzig in diesem Stadium eine beobachtende Strategie erwogen werden. Es ist jedoch eine engmaschige bildgebende Überwachung des Patienten notwendig, um im Falle einer Größenprogredienz rasch reagieren zu können [5; 27; 42].

Weiterhin hängt die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs davon ab, ob eine invasive oder nicht-invasive IPMN vorliegt. Im Falle einer nachgewiesenen invasiven Komponente ist die Rezidivrate hoch und wird in der Literatur zwischen 28 und 60% beschrieben [8; 27; 42; 69]; in unserem Kollektiv war das Rezidivrisiko mit 21% etwas geringer. Dagegen ist die Rezidivrate bei fehlendem Nachweis invasiver IPMN-Komponenten deutlich geringer und liegt zwischen 5 und 13%. Diese geringe Wahrscheinlichkeit wurde in unserer Patientenpopulation mit 100% Rezidivfreiheit bestätigt [5; 27].

Die Prognose im Falle eines fehlenden Nachweises einer invasiven Komponente ist nach primärer Resektion gut, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 80 und 100%. Sohn et al. (n=136) beobachteten bei fehlendem Nachweis invasiver Areale 1-, 2-, und 5-Jahres- Überlebensraten von 97%, 94% und 77% [5]. In unserem Kollektiv hingegen lagen die 1-, 2-, und 5-Jahres- Überlebensraten bei 100%, 100% und 100%.

In der Studie bei Mimura et al. konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 100% für IPMN ohne invasive Komponente und 70% bei Nachweis invasiver Anteile gefunden werden [61]. Chari et al. haben auch ähnliche Ergebnisse erhoben, hier wurden 5-Jahres-Überlebensraten von 88% bei Patienten ohne invasive Komponente berichtet [71].

Dem gegenüber steht bei Nachweis der Invasivität ein in nahezu allen Studien nachgewiesenes signifikant kürzeres krebsspezifisches Überleben [16; 21; 35; 42]. In der Untersuchung von Sohn et al. wurden 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten von 72%, 58% und 43% beobachtet [5]. Unsere 1-, 2-, und 5-Jahres-Überlebensraten für invasive IPMN-Komponenten von 76%, 69% und 69% ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien [16; 21; 35; 42; 69].

Als wesentlicher prognostischer Faktor wurde ein positiver Nachweis von Lymphknotenmetastasen im Resektat gefunden, in diesem Fall lagen die 1-, 2-

und 5-Jahres- Überlebensraten bei Sohn et al. bei 45%, 24% und 0% und damit deutlich unter den Überlebensraten von Patienten mit negativen Lymphknotenstatus (95%, 95 % und 85%) [5].

Diese Ergebnisse konnten in unserer Studie bestätigt werden: Patienten mit einem positiven Lymphknotenstatus wiesen ein Gesamtüberleben von 48%, Patienten mit einem negativen Lymphknotenstatus aber einer invasiven Komponente wiesen eine 100%-iges 1-Jahresüberleben und ein 90%-iges 5-Jahresüberleben auf; die dritte Subgruppe mit einem negativen Lymphknotenstatus und einer nicht invasiven IPMN hatten eine exzellente Überlebensrate mit 100%.

Ein weiterer prognostischer Faktor war die perineurale Invasion (93%, 93% 93% vs. 43%, 43% und 0% bei einer medianen Überlebenszeit von 11 Monaten). Weiterhin die lymphovaskuläre Invasion scheint auch einen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben. (95%, 95%, 95% vs. 47%, 47% und 47%) Die mediane Überlebenszeit beträgt in der Studie von Poultsides et al. bei perineuraler Invasion 25 Monate [36].

Ob jährlich durchgeführte bildgebende Diagnostik wie CT und MRT zu einer Reduzierung der krankheitsspezifischen Mortalität beitragen, ist nicht belegt. Dennoch wird nach den Fukuoka Richtlinien zunächst ein jährliches Follow-Up in Form von diesen oben genannten Untersuchungen empfohlen [8].

Im Falle eines Rezidivs sollte eine erneute Resektion durchgeführt werden, evtl. mit einer kompletten Restpankreatektomie. Die onkologische Prognose bei einem IPMN-assoziierten Karzinoms ist deutlich besser als beim sporadischen Pankreaskarzinom. In einer Studie von Wasif et al. wurden diesbezüglich 729 Patienten mit IPMN- assoziierten Karzinomen mit 8082 Patienten verglichen, bei denen ein duktales Adenokarzinom bestand [72]. Das mittlere Gesamtüberleben lag bei 34 vs. 18 Monaten. Der wichtigste prognostische Faktor spielte hierbei die frühzeitige Resektion, durch die bei den IPMN-assoziierten Karzinomen eine 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 70% bzw. 60% erreicht wurden. Die Studie von Poultsides et al. mit 132 Patienten mit IPMN-Karzinom und 1128 Patienten mit duktalem Pankreaskarzinom [36] zeigte, dass diese exzellente Überlebenswahrscheinlichkeit dramatisch sinkt, sobald das Tumorstadium T1

überschritten wird oder ein positiver Lymphknotenstatus vorliegt. Laut Turrini et al. kann auch durch eine adjuvante Chemotherapie kein besseres Überleben als bei Patienten mit duktalem Pankreaskarzinom erzielt werden [73]. Beide Arbeiten unterstreichen die große Bedeutung einer frühzeitigen Resektion sowie einer konsequenten postoperativen Nachsorge bei IPMN-Patienten.

Anschließend wurden die wichtigsten Ergebnisse der Studie in Tabelle 13 mit der Literatur vergleichend zusammengefasst und dargestellt.

	D'Angelica et al. (2004)	Salvia et al. (2004)	Sohn et al. (2004)	Csengeri et al. (2015)
	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York	Massachusetts Hospital, Boston, Verona	General University of	Medical University of Graz, Austria
Zeitintervall in Jahre	17	12	17	13
Fallzahl n	63	140	136	54
Typ n (%)				
- MD-IPMN	43 (69)	140 (100)	36 (26)	4 (7)
- BD-IPMN	19 (31)	0 (0)	60 (44)	9 (17)
			Gemischt: 33 (24)	Gemischt: 17 (32)
			Nicht klassifiziert: 7 (5)	Nicht klassifiziert: 24 (44)
Invasiv n (%)	30 (48)	58 (41)	52 (48)	30 (56)
Nicht - invasiv n (%)	32 (52)	82 (59)	84 (62)	24 (44)
Alter des Patienten in Jahre	70 (41-87)	64,8 (56-71)	66,8	67 (29-84)
		Nicht - invasiv 60,9 (54-70)	Nicht - invasiv 63,2 ± 4	Nicht - invasiv 66 ± 12
		Invasiv 67,3 (58-72)	Invasiv 68,1 ± 1,5	Invasiv 67 ± 11
Geschlecht n (%)	M 31 (49) W 32 (51)	M 71 (51) W 69 (49)	M (75) W (25)	M 31 (57) W 23 (43)
Präop. Symptomatik n (%)				
- Keine	12 (19)	38 (27)	Nicht - invasiv (51)	Nicht - invasiv (63)
- Abdominalschmerzen	31 (49)	90 (65)	Invasiv (54)	Invasiv (79)
- Gewichtsverlust	27 (43)	62 (44)	(20)	(44)
			(21)	(33)
Operative Eingriffe n (%)				
- Whipple	56 (89)	88 (63)	97 (71)	30 (56)
- Totale Pankreatektomie	6 (10)	26 (19)	21 (15)	11 (20)
- Pankreaslinksresektion	0 (0)	24 (17)	16 (12)	13 (24)
- Zentrale Pankreatektomie	0 (0)	2 (1)	3 (2)	0 (0)
Morbidität %	50	31	35	37
Intrahospitalmortalität n (%)	2 (3)		5 (4)	5 (9)
30-Tage Mortalität n (%)	4 (6)			2 (4)
Lymphknotenstatus n (%)				
Negativ	52 (84)			39 (75)
Positiv	10 (16)			13 (25)
Vaskuläre Invasion n (%)				
Negativ	58 (94)			51 (98)
Positiv	4 (6)			1 (2)
Perineurale Invasion n (%)				
Negativ	54 (87)			46 (88)
Positiv	8 (13)			6 (12)
Marginalstatus n (%)				
Negativ	30 (48)			36 (67)
Positiv	32 (52)			18 (33)
Überleben in %				Gesamt: 84 (51)
5-(10)-Jahres-Überlebensraten	Gesamt: 75 (60)	Nicht - invasiv 100 (100)	Invasiv 60 (50)	Nicht - invasiv 77
				Invasiv 43
				Nicht - invasiv 69
				Invasiv 100
Rezidive n	14	8	Nicht - invasiv 5	Nicht - invasiv 8
			Invasiv 4	Invasiv 0

**Tabelle 13 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur**

## **4.1 Limitationen der Studie**

Die vorliegende Analyse ist mit den Nachteilen einer retrospektiven Single-Center Analyse mit limitierter Patientenzahl behaftet.

Die retrospektive Datenanalyse ermöglichte keine standardisierte histopathologische Auswertung, es waren nur bei 26 Patienten Daten der MUC-Analyse und bei 30 Patienten eine Gangtypzuordnung verfügbar.

Die Ergebnisse müssten durch eine prospektive Studie mit größerer Patientenanzahl und standardisierter klinischer und histopathologischer Diagnostik validiert werden.

## **4.2 Conclusio**

Unter Berücksichtigung der Lokalisation und Zystengröße ist ein abwartendes Verhalten in einigen Fällen gerechtfertigt. Eine operative Therapie sollte in Abhängigkeit von präoperativer Symptomatik und von radiologischen Kriterien angestrebt werden. Bei entsprechender Therapie können die meisten Tumore kurativ reseziert werden, eine State-of-the-Art Therapie asymptomatischer Patienten besteht aktuell nicht.

Zusammenfassend kann man sagen, dass in dieser Arbeit die derzeitigen in der Literatur beschriebenen Malignitätshinweise und Kriterien für ein schlechtes Outcome weitgehend bestätigt werden konnten. Insbesondere der Präsenz eines invasiven Karzinoms ist der ungünstigste Prädiktor bezüglich Langzeitüberleben, und ist ersichtlich, dass Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium wie positivem Lymphknotenstatus und/oder Resektionsrand ein schlechteres Outcome haben, ähnlich wie Patienten mit einem invasiven duktalem Adenokarzinom. Des Weiteren scheinen perineurale und lymphovaskuläre Invasion und erhöhte CA19-9 und Serumlipasewerte Faktoren zu sein, die mit einem schlechteren Outcome positiv korrelieren.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Ohhashi K, Murakami Y, Murayama M, Taketoshi T, Ohta T, Ohashi I. Four cases of mucin-secreting cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater. *Prog Dig Endosc* 1982; 20:348-351
2. Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capellac C, Sobin LH. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. World Health Organization international classification of tumours, 2nd ed. Berlin, Germany: Springer, 1996:11-20
3. Fernandez-del Castillo C, Adsay NV. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology* 2010;139:708-13.
4. Furukawa T, Kloppel G, Volkan Adsay N, Albores-Saavedra J, Fukushima N, Horii A, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch.* 2005;447(5):794-9.
5. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg.* 2004 Jun;239(6):788-97; discussion 97-9.
6. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology.* 2006;6(1-2):17-32.
7. Japan Pancreas Society. Classification of Pancreatic Carcinoma. 2nd English ed. Tokyo: Kanehara Pub; 2003.
8. Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology.* 2012 May-Jun;12(3):183-97.
9. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2004 Aug;28(8):977-87.
10. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds.), WHO Classification of Tumours of the Digestive System., 4th Edition, International Agency for Research on Cancer, Lyon 2010

11. Luttges J, Zamboni G, Longnecker D, Kloppel G. The immunohistochemical mucin expression pattern distinguishes different types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and determines their relationship to mucinous noncystic carcinoma and ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(7):942-8.
12. Furukawa T, Hatori T, Fujita I, Yamamoto M, Kobayashi M, Ohike N, et al. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut*. 2011 Apr;60(4):509-16.
13. Adsay NV, Merati K, Andea A, Sarkar F, Hruban RH, Wilentz RE, et al. The dichotomy in the preinvasive neoplasia to invasive carcinoma sequence in the pancreas: differential expression of MUC1 and MUC2 supports the existence of two separate pathways of carcinogenesis. *Mod Pathol*. 2002 Oct;15(10):1087-95.
14. Takasu N, Kimura W, Moriya T, Hirai I, Takeshita A, Kamio Y, et al. Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the gastric and intestinal types may have less malignant potential than the pancreatobiliary type. *Pancreas*. 2010;39(5):604-10.
15. Lafemina J, Katabi N, Klimstra D, Correa-Gallego C, Gaujoux S, Kingham TP, et al. Malignant progression in IPMN: a cohort analysis of patients initially selected for resection or observation. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):440-7.
16. Crippa S, Fernandez-Del Castillo C, Salvia R, Finkelstein D, Bassi C, Dominguez I, et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb;8(2):213-9.
17. Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, Nakano K, Tanaka M. Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatol*. 2002;2(5):484-90.
18. Azar C, Van de Stadt J, Rickaert F, Deviere M, Baize M, Kloppel G, et al. Intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas. Clinical and therapeutic issues in 32 patients. *Gut*. 1996 Sep;39(3):457-64.
19. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the Pancreas. *Atlas of Tumor Pathology*. 4th ed. In: Silverberg SG, Sobin LH, editors. Washington DC: Am Registry Pathol AFIP; 2007. pp. 75–110.

20. Longnecker DS. Observations on the etiology and pathogenesis of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Hepatogastroenterology*. 1998 Nov-Dec;45(24):1973-80.
21. Traverso LW, Peralta EA, Ryan JA, Jr., Kozarek RA. Intraductal neoplasms of the pancreas. *Am J Surg*. 1998 May;175(5):426-32.
22. Loftus EV, Jr., Olivares-Pakzad BA, Batts KP, Adkins MC, Stephens DH, Sarr MG, et al. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: clinicopathologic features, outcome, and nomenclature. Members of the Pancreas Clinic, and Pancreatic Surgeons of Mayo Clinic. *Gastroenterology*. 1996 Jun;110(6):1909-18.
23. Solcia E, Capella C, and Kloppel G, *Tumours of the Pancreas.*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 1997.
24. Fukushima N, Mukai K. Pancreatic neoplasms with abundant mucus production: emphasis on intraductal papillary-mucinous tumors and mucinous cystic tumors. *Adv Anat Pathol*. 1999 Mar;6(2):65-77.
25. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jun;4(6):766-81; quiz 665.
26. Shi C, Klein AP, Goggins M, Maitra A, Canto M, Ali S, et al. Increased Prevalence of Precursor Lesions in Familial Pancreatic Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 15;15(24):7737-43.
27. Salvia R, Fernandez-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg*. 2004 May;239(5):678-85; discussion 85-7.
28. Shi C, Hruban RH. Intraductal papillary mucinous neoplasm. *Hum Pathol*. 2012 Jan;43(1):1-16.
29. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Sep;191(3):802-7.
30. Waters JA, Schmidt CM, Pinchot JW, White PB, Cummings OW, Pitt HA, et al. CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent. *J Gastrointest Surg*. 2008 Jan;12(1):101-9.

31. Fritz S, Hackert T, Hinz U, Hartwig W, Buchler MW, Werner J. Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Br J Surg*. 2011 Jan;98(1):104-10.
32. Salvia R, Malleo G, Marchegiani G, Pennacchio S, Paiella S, Paini M, et al. Pancreatic resections for cystic neoplasms: from the surgeon's presumption to the pathologist's reality. *Surgery*. 2012 Sep;152(3 Suppl 1):S135-42.
33. Farrell JJ, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1303-15.
34. Khashab MA, Kim K, Lennon AM, Shin EJ, Tignor AS, Amateau SK, et al. Should we do EUS/FNA on patients with pancreatic cysts? The incremental diagnostic yield of EUS over CT/MRI for prediction of cystic neoplasms. *Pancreas*. 2013;42(4):717-21.
35. D'Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA, Klimstra D, Conlon KC. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg*. 2004 Mar;239(3):400-8.
36. Poultsides GA, Reddy S, Cameron JL, Hruban RH, Pawlik TM, Ahuja N, et al. Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg*. 2010 Mar;251(3):470-6.
37. Salvia R, Crippa S, Falconi M, Bassi C, Guarise A, Scarpa A, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate? *Gut*. 2007;56(8):1086-90.
38. Distler M, Kersting S, Niedergethmann M, Aust DE, Franz M, Ruckert F, et al. Pathohistological subtype predicts survival in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Ann Surg*. 2013;258(2):324-30.
39. Fritz S, Klauss M, Bergmann F, Hackert T, Hartwig W, Strobel O, et al. Small (Sendai negative) branch-duct IPMNs: not harmless. *Ann Surg*. 2012;256(2):313-20.
40. Schmidt CM, White PB, Waters JA, Yiannoutsos CT, Cummings OW, Baker M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of

- malignant and invasive pathology. *Ann Surg.* 2007 Oct;246(4):644-51; discussion 51-4.
41. Lee CJ, Scheiman J, Anderson MA, Hines OJ, Reber HA, Farrell J, et al. Risk of malignancy in resected cystic tumors of the pancreas < or =3 cm in size: is it safe to observe asymptomatic patients? A multi-institutional report. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(2):234-42.
  42. Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, Warshaw AL, Bassi C, Falconi M, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology.* 2007 Jul;133(1):72-9; quiz 309-10.
  43. Nakata K, Ohuchida K, Aishima S, Sadakari Y, Kayashima T, Miyasaka Y, et al. Invasive carcinoma derived from intestinal-type intraductal papillary mucinous neoplasm is associated with minimal invasion, colloid carcinoma, and less invasive behavior, leading to a better prognosis. *Pancreas.* 2011;40:581-587.
  44. Nara S, Shimada K, Kosuge T, Kanai Y, Hiraoka N. Minimally invasive intraductal papillary-mucinous carcinoma of the pancreas: clinicopathologic study of 104 intraductal papillary-mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:243-255.
  45. Schnelldorfer T, Sarr MG, Nagorney DM, Zhang L, Smyrk TC, Qin R, et al. Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Arch Surg.* 2008; 143: 639-46; discussion 646.
  46. Brambs, H. J., Juchems, M. Radiologische Diagnostik der intraduktalen papillär muzinösen Neoplasie. *Chirurg* 2012;83(2):116-122
  47. Kloppel G, Luttges J. The pathology of ductal-type pancreatic carcinomas and pancreatic intraepithelial neoplasia: insights for clinicians. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004 Apr;6(2):111-8.
  48. Kobari M, Egawa S, Shibuya K, Shimamura H, Sunamura M, Takeda K, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management. *Arch Surg.* 1999 Oct;134(10):1131-6.
  49. Doi R, Fujimoto K, Wada M, Imamura M. Surgical management of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Surgery.* 2002 Jul;132(1):80-5.

50. Kitagawa Y, Unger TA, Taylor S, Kozarek RA, Traverso LW. Mucus is a predictor of better prognosis and survival in patients with intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2003 Jan;7(1):12-8; discussion 8-9.
51. Farnell MB. Surgical management of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2008 Mar;12(3):414-6.
52. Bournet B, Kirzin S, Carrere N, Portier G, Otal P, Selves J, et al. Clinical fate of branch duct and mixed forms of intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jul;24(7):1211-7.
53. Brambs HJ, Juchems M. [Cystic tumors of the pancreas]. *Radiologe.* 2008 Aug;48(8):740-51.
54. Ogawa H, Itoh S, Ikeda M, Suzuki K, Naganawa S. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: assessment of the likelihood of invasiveness with multisection CT. *Radiology.* 2008 Sep;248(3):876-86.
55. Kirkpatrick ID, Desser TS, Nino-Murcia M, Jeffrey RB. Small cystic lesions of the pancreas: clinical significance and findings at follow-up. *Abdom Imaging.* 2007 Jan-Feb;32(1):119-25.
56. Kawai M, Uchiyama K, Tani M, Onishi H, Kinoshita H, Ueno M, et al. Clinicopathological features of malignant intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the differential diagnosis from benign entities. *Arch Surg.* 2004 Feb;139(2):188-92.
57. Goh BK, Tan YM, Thng CH, Cheow PC, Chung YF, Chow PK, et al. How useful are clinical, biochemical, and cross-sectional imaging features in predicting potentially malignant or malignant cystic lesions of the pancreas? Results from a single institution experience with 220 surgically treated patients. *J Am Coll Surg.* 2008 Jan;206(1):17-27.
58. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med.* 2004 Sep 16;351(12):1218-26.
59. Baiocchi GL, Bertagna F, Gheza F, Grazioli L, Calanducci D, Giubbini R, et al. Searching for indicators of malignancy in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms: the value of 18FDG-PET confirmed. *Ann Surg Oncol.* 2012 Oct;19(11):3574-80.

60. Fritz S, Hackert T, Hinz U, Hartwig W, Buchler MW, Werner J. Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Br J Surg*. 2011 Jan;98(1):104-10.
61. Mimura T, Masuda A, Matsumoto I, Shiomi H, Yoshida S, Sugimoto M, et al. Predictors of malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Oct;44(9):e224-9.
62. Dogan UB, Gumurdulu Y, Golge N, Kara B. Relationship of CA 19-9 with choledocholithiasis and cholangitis. *Turk J Gastroenterol*. 2011;22(2):171-7.
63. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004 May;126(5):1330-6.
64. Fukukura Y, Fujiyoshi F, Hamada H, Takao S, Aikou T, Hamada N, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Comparison of helical CT and MR imaging. *Acta Radiol*. 2003 Sep;44(5):464-71.
65. Cellier C, Cuillerier E, Palazzo L, Rickaert F, Flejou JF, Napoleon B, et al. Intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas: accuracy of preoperative computed tomography, endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography, and long-term outcome in a large surgical series. *Gastrointest Endosc*. 1998 Jan;47(1):42-9.
66. Mansour JC, Schwartz L, Pandit-Taskar N, D'Angelica M, Fong Y, Larson SM, et al. The utility of F-18 fluorodeoxyglucose whole body PET imaging for determining malignancy in cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2006 Dec;10(10):1354-60.
67. Manfredi R, Graziani R, Motton M, Mantovani W, Baltieri S, Tognolini A, et al. Main pancreatic duct intraductal papillary mucinous neoplasms: accuracy of MR imaging in differentiation between benign and malignant tumors compared with histopathologic analysis. *Radiology*. 2009 Oct;253(1):106-15.
68. Sainani NI, Saokar A, Deshpande V, Fernandez-del Castillo C, Hahn P, Sahani DV. Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Sep;193(3):722-31.

69. Niedergethmann M, Grutzmann R, Hildenbrand R, Dittert D, Aramin N, Franz M, et al. Outcome of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN): a 10-year experience. *World J Surg.* 2008 Oct;32(10):2253-60.
70. Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, Masaki T, Mori T, Atomi Y. Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas. *Br J Surg.* 2003 Oct;90(10):1244-9.
71. Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, DiMagno EP, Miller LJ, Raimondo M, et al. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology.* 2002 Nov;123(5):1500-7.
72. Wasif N, Bentrem DJ, Farrell JJ, Ko CY, Hines OJ, Reber HA, et al. Invasive intraductal papillary mucinous neoplasm versus sporadic pancreatic adenocarcinoma: a stage-matched comparison of outcomes. *Cancer.* 2010 Jul 15;116(14):3369-77.
73. Turrini O, Waters JA, Schnelldorfer T, Lillemoe KD, Yiannoutsos CT, Farnell MB, et al. Invasive intraductal papillary mucinous neoplasm: predictors of survival and role of adjuvant therapy. *HPB (Oxford).* 2010 Sep;12(7):447-55.

# Anhang –Projektplan

FB-OSL-04(05)  
Konzeptformular für wissenschaftliche Arbeiten



Medizinische Universität Graz

<p><b>(Arbeits-)Titel</b></p> <p><i>Das Thema der Diplomarbeit ist einem der im Curriculum festgelegten Prüfungsfächer zu entnehmen.</i></p>	<p>Klinisch-pathologische Eigenschaften und das Outcome bei der intraduktal papillär-muzinösen Neoplasie des Pankreas (IPMN) - eine Single-Center-Analyse</p>
<p><b>Untertitel</b> (optional)</p>	<p>-</p>
<p>Konzept erstellt von: Erstellt am: Version: <i>(Erste eingereichte Version ist „01“)</i> Matrikelnummer: Studienkennzahl:</p>	<p>Dora Csengeri 13.02.2014 01 0933040 Q202</p>
<p>Betreuer/in: Institut/Klinik: Kontakt: <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i> Zweite/r Betreuer/in: Kontakt: <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i> MitarbeiterInnen:</p>	<p>Assoz.Prof.Priv.Doz.Dr.Peter Kornprat Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie, LKH Graz Auenbruggerplatz 29 8036 Graz; 0316-385-80524; peter.kornprat@medunigraz.at  Dr. Katharina Meszaros katharina.meszaros@gmx.at</p>
<p><b>Kernfrage</b> und Zielsetzung</p> <p><i>Wie lautet die Fragestellung? Warum ist diese Frage von Bedeutung? Welche Ergebnisse sind im Wesentlichen zu erwarten? Worin besteht der theoretische Kern der Arbeit?</i></p> <p>Sind die Forschungsfrage und die mit dem Projekt angestrebte Zielsetzung für Männer und Frauen gleichermaßen bedeutsam? Detaillierte Angaben!</p>	<p>Ziel dieser Studie ist die retrospektive Aufarbeitung aller PatientInnen der letzten 13 Jahre, bei denen an der Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie eine Pankreasresektion wegen einer Pankreasneoplasie durchgeführt worden ist. In dieser Diplomarbeit soll in einem retrospektiven Ansatz die Prävalenz und die biologische Signifikanz verschiedener, mit der Diagnose IPMN assoziierter Parameter untersucht werden</p> <p>Warum ist die Beantwortung dieser Frage von Bedeutung? Die IPMN ist neben der intraepithelialen Neoplasie des Pankreas (PanIN) die wichtigste Vorläuferläsion eines invasive duktales Pankreaskarzinoms.</p> <p>Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der Korrelation zwischen perioperativen Daten und dem Outcome bzw. dem 5-Jahresüberleben der PatientInnen, in Bezug auf Tumorlokalisierung, histopathologischen Subtyp und Malignität. Primär kann untersucht werden: präoperative Symptomatik, In-Hospital-Mortalität, postoperative Komplikationen, Gesamtüberleben, sowie rezidivfreies Überleben. Geschlechts-, und Altersverteilung. Weiterhin kann die Korrelation zwischen präoperativer radiologischer Diagnostik zu intraoperativen Befunden und definitiver Histopathologie untersucht werden.</p>

<p><b>Kurzbeschreibung</b> (max. 20 Zeilen)</p> <p><i>Worin besteht der Neuigkeitswert?</i></p> <p><i>Siehe auch unter Dokumente und Links: „Erläuternde Bemerkungen“</i></p>	<p>Systematische retrospektive Analyse aller prä-,peri-,und postoperativen Parameter.</p> <p>Die IPMN macht etwa 25% der Neoplasien des Pankreas aus. Klinisch äußert sich die IPMN häufig wie eine chronische Pankreatitis somit kann häufig erst die histopathologische Untersuchung die Dignität der Pankreasläsion endgültig bestimmen.</p> <p>Ein zuverlässiger biologischer Marker der die IPMN von einem invasiven duktalem Adenokarzinom des Pankreas unterscheidet, existiert zur Zeit nicht.</p> <p>Über 95 % der Pankreas malignome sind duktales Adenokarzinome. Als Präkanzerosen des invasiven Pankreaskarzinoms gelten die muzinös - zystische Neoplasie (MCN), die intraduktales papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN) sowie die pankreatische intraepitheliale Neoplasien (PanIN). Durch die zunehmende Durchführung radiologischer Schnittbildverfahren (MRT, CT, PET) mit einer erhöhten Sensitivität und Spezifität werden vor allem zystische Pankreasläsionen mittlerweile häufiger schon in einem asymptomatischen Stadium entdeckt. Die radikale chirurgische Resektion stellt nach wie vor die einzige kurative Therapie aller (benigner wie maligner) Pankreasraumforderungen dar.</p>
<p><b>Methodenwahl</b></p> <p><i>Welche Methoden stehen zur Beantwortung der Frage zur Verfügung? Wieso wählen Sie genau diese Methode?</i></p>	<p>Retrospektive Single Center-Analyse</p> <p>Ermittlung und Berechnung von Alters-, und Geschlechtsverteilung, Outcome und Langzeitüberleben mit Hilfe von Kaplan Meier-Kurve, Multivariate und Univariate Analyse, Chi Quadrat-Test, P-Wert-Bestimmung für Signifikanz.</p>
<p><b>Ethikkommissionsvotum</b></p> <p><i>Ist ein Votum der Ethikkommission erforderlich?</i></p> <p><i>Siehe Informationsblatt „Genehmigung Ethikkommission“</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Erforderlich</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht erforderlich</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Bereits vorhanden</p>
<p><b>Datenerhebung</b> (falls zutreffend)</p> <p><i>Werden aufgrund der oben genannten Methodenwahl medizinische Daten benötigt? Wenn ja, welche? Mit welcher Fallzahl ist zu rechnen? Wie wurde die Fallzahl ermittelt?</i></p> <p><i>Wie ist das PatientInnenkollektiv zu beschreiben (Mindest-/Höchstalter, Geschlechtsverteilung, Begleiterkrankungen, etc.)?</i></p> <p>Bitte beachten Sie , dass eine Weitergabe der Daten an projektfremde Personen gemäß Datenschutzgesetz nicht zulässig ist. Das Bekanntwerden von PatientInnendaten ist durch Pseudonymisierung (Codierung mit fortlaufender Nummer) und ggf. Zugriffsbeschränkungen zu verhindern.</p>	<p>ja, alle Daten wurden mit Hilfe von Medocs rausgesucht, bzw. für die Jahren 2000 bis 2006 wurden die benötigten Krankenakten im Archiv der Chirurgie Graz angefordert. Ermittelt wurden die allgemeinen demographischen, präoperativen, perioperativen und postoperativen Daten zur Erfassung eines Gesamtbildes über den Zustand aller PatientInnen.</p> <p>Da die IPMN eine seltene Entität der Pankreastumoren darstellt, rechnen wir mit einer Fallzahl von ca. 50 PatientInnen. Alle PatientInnen wurden in einer Excel-Datenbank erfasst, die zwischen 2000 und 2013 auf der Chirurgie des LKH Graz an Pankreas operiert wurden. PatientInnen mit der Diagnose IPMN wurden speziell selektiert.</p> <p>Patientenkollektiv ist durchgemischt, Männer Frauen gleich betroffen, Mindestalter 18, Höchstalter 90. Begleiterkrankungen sind u.a. art. Hypertonie, Diabetes, Adipositas, andere maligne Erkrankungen.</p>
<p><b>Datenauswertung</b></p> <p><i>Welche Hauptzielgröße wird analysiert (z.B. Alter bei Diagnosestellung/Alter bei Operation/Diagnose, etc.)? Wie wird die Hauptzielgröße analysiert?</i></p> <p><i>Welche Nebenzielparemeter sollen betrachtet werden? Mit welchen Methoden erfolgt die Auswertung?</i></p>	<p>Alter, Geschlecht, perioperatives Outcome und Langzeitüberleben, Häufigkeiten ( Vergleich zwischen maligne und benigne IPMN, Lokalisation von IPMN) mittels Excel und SPSS ( Häufigkeitsverteilung, Kaplan-Meier-Kurve, Chi-Quadrat-Test, Bestimmung von P-Werten)</p>
<p><b>Zeitplan</b> (grob strukturiert)</p> <p><i>Wann wird mit der Arbeit begonnen? Welche Meilensteine wurden zwischen dem/der Studierenden und den</i></p>	<p>Datenerhebung: Januar- März 2014</p> <p>Literaturrecherche April-Mai 2014</p>

<p><i>BetreuerInnen vereinbart?</i>  <i>Wann ist voraussichtlich mit der Beendigung der Arbeit zu rechnen?</i>  <i>Welche formalen Schritte sind für die Umsetzung der Diplomarbeit notwendig?</i></p>	<p>Auswertung der Daten Juni- September 2014</p> <p>Zusammenschreiben der Arbeit Oktober-Dezember 2014</p> <p>Abgabe der Arbeit Dezember 2014</p> <p>Ausfüllung der Konzeptformular, Zuordnung zum Thema im Mugthesis, Ethikkommission ist schon vorhanden</p>
<p><b>Referenzen</b></p> <p>Welche Literatur ist relevant? Gibt es Vergleichsstudien?</p>	<p>u.a.</p> <p>D'Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA, Klimstra D, Conlon KC. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome. <i>Ann Surg.</i> 2004 Mar;239(3):400-8.</p> <p>Tanaka et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. 2006</p> <p>Sohn TA, Yec CJ, Cameron JL. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. <i>Ann Surg.</i> 2004 239:788-797</p>
<p><b>Benötigte Ressourcen</b></p> <p><i>Werden Geld- oder Sachmittel von Einrichtungen der Med Uni Graz benötigt?</i>  Die Vergabe ist nur zulässig, wenn die Leiterin/der Leiter dieser Einrichtung über die beabsichtigte Vergabe informiert wurde und diese nicht binnen eines Monats untersagt hat.</p>	<p>Medocs-Zugang</p>

# Anhang –

## Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz  
ethikkommission@medunigraz.at  
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

### VOTUM gültig bis 27.05.2014

**EK-Nummer:** 25-404 ex 12/13  
**Studientitel:** Die chirurgische Therapie bei Pankreastumoren - Analyse von Outcome und Korrelation der radiologischen und histopathologischen Diagnostik  
**Prüfer:** Doz.Dr. Peter Kornprat  
Univ.Klinik für Chirurgie  
**Sponsor:** -  
**CRO:** -  
**Antragsteller:** Univ.Klinik für Chirurgie  
**Ansprechpartner:** Dr. Katharina Meszaros, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 29

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 17.05.2013 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

#### Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befugten anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

#### Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

<b>Dokumente eingegangen am 30.04.2013, begutachtet im 'expedited Review' am 17.05.2013</b>	
✓ Antragsformular	29.04.2013
Originalprotokoll undatiert	
<b>Dokumente eingegangen am 22.05.2013, begutachtet im 'expedited Review' am 27.05.2013</b>	
✓ Originalprotokoll 1.1	20.05.2013
✓ Informed Consent Form 1.0	20.05.2013
<b>Dokumente eingegangen am 24.05.2013, begutachtet im 'expedited Review' am 27.05.2013</b>	
✓ Sonstiges: Meldung eines zusätzlichen Mitarbeiters - Langeder	24.05.2013

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

EK-Nummer: 25-404 ex 12/13

Votum

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at)

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at). DVR-Nr. 210 9494. UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.