



Technische Universität München
Klinik und Poliklinik für Viszeralchirurgie
Klinikum rechts der Isar
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. H. Friess

**High-risk Stigmata und worrisome features bei intraduktalen papillär-
muzinösen Neoplasien des Pankreas**

Untersuchung der Validität der International Consensus Guidelines 2012 anhand
einer monozentrischen Studie

Sarah Céline Graupner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München, zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten
Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Ihsan Ekin Demir, Ph.D.
2. Prof. Dr. Maximilian Reichert

Die Dissertation wurde am 12.01.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2021 angenommen.

Abkürzungsverzeichnis

AGA	American Gastroenterological Association
ACG	American College of Gastroenterology
bzw.	beziehungsweise
BD-IPMN	Branch-duct-IPMN
BMI	Body mass index
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CBD	Common bile duct
CEA	Carcinoembryonales Antigen
c-Whipple	klassische Duodenopankreatektomie
CT	Computertomographie
Diff	Differential
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	Endosonographie
EUS-FNA	Endosonographische Feinnadelpunktion
HRS	High-risk stigmata
IAP	International Association of Pancreatology
IBM	International Business Machines
ICG	International Consensus Guidelines
IPMN	Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
J	Joules
KM	Kontrastmittel
MCN	Muzinös-zystische Neoplasie
MD-IPMN	Main-duct-IPMN
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm/J	Millimeter pro Jahr
MRT	Magnetresonanztomographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MPD	Main Pancreatic Duct
ng	Nanogramm
OP	Operation
OR	Odds Ratio

PDAC	Pancreatic ductal adenocarcinoma
Postop	Postoperativ
pp-Whipple	pyloruserhaltenden partiellen Duodenopankreatektomie
Prädis	Prädisposition
Präop	Präoperativ
ROC	Receiver-Operating Characteristic
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte
SCN	Serös-zystische Neoplasie
SPN	Serös-pseudopapilläre Neoplasie
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
U	Unified atomic mass unit
WF	Worrisome features
US	Ultraschall
Zyto	Zytologie
5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
95% KI	95%-Konfidenzintervall

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Vorbemerkung	1
1.2 Grundlagen IPMN	2
1.2.1 Definition	2
1.2.2 Einteilung	2
1.2.3 Epidemiologie	3
1.2.4 Ätiologie/Histologie/Pathologie	3
1.2.5 Klinik	8
1.3 Grundlagen worrisome features und high-risk stigmata	8
1.3.1 International Association of Pancreatology, American Gastroenterological Association, American College of Gastroenterology und European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas	
1.3.2 Worrisome features	12
1.3.3 High-risk stigmata	12
1.4 Diagnostik	13
1.4.1 Bildgebende Diagnostik	13
1.4.2 Transkutane Sonographie	14
1.4.3 Endosonographie	15
1.4.4 Computertomographie	17
1.4.5 Magnetresonanztomographie/Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie	18
1.4.6 Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie	19
1.5 Therapie und Follow-up	20
2. Ziel und Zweck der Studie	22
3. Material und Methoden	23
3.1 Patientenkollektiv	23
3.2 Datenerhebung und Parameter	23
3.3 Statistische Auswertung	25
4. Ergebnisse	26
4.1. Patientenkollektiv und Demographie	26
4.2 Deskriptive Statistik	29
4.2.1 Patienten mit high-risk Stigmata und worrisome features	29
4.2.2 Patienten ohne high-risk Stigmata	37
	III

4.3 Regressionsanalyse	41
4.3.1 Patienten mit high-risk Stigmata und worrisome features	41
4.3.2 Patienten ohne high-risk Stigmata	43
4.4 Multivariate Analyse	45
4.4.1 Patienten ohne high-risk Stigmata	45
5. Diskussion	49
6. Zusammenfassung	55
7. Literaturverzeichnis	56
8. Appendix	66
Abbildungsverzeichnis	66
Tabellenverzeichnis	68
Danksagung	70

1. Einleitung

1.1 Vorbemerkung

Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN) des Pankreas gehören mit einer Beteiligung von bis zu 38% (Valsangkar et al., 2012) zu den fünf häufigsten zystischen Pankreastumoren und sind durch eine Proliferation des Gangepithels des Ductus pancreaticus oder seiner Seitenäste gekennzeichnet. Zudem zeigen sie eine extensive Schleimproduktion mit charakteristischer papillärer Wucherung (Choudhary et al., 2017). Diese als „Papillomatose“ des Pankreas bezeichnete Formation wurde bereits 1936 durch Habán beschrieben, konnte aber erst in den darauf folgenden Jahren näher verstanden werden (Habán, 1936, S. 207). Eine primäre Veröffentlichung erfolgte 1982 durch Ohhashi (Grützmann & Saeger, 2010; Ohhashi, 1982). Diese „Papillomatose“ wurde zunächst noch den muzinproduzierenden Tumoren zugeschrieben, gewann über die Jahre aber, mit Weiterentwicklung bildgebender Verfahren, an Bedeutung und wurde schlussendlich als eigenständige Entität charakterisiert (Morohoshi et al., 1989). Als „intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie“ wurde die Läsion somit erst im Jahre 1994 getauft (Sessa et al., 1994) und ging 1996 in die Klassifizierung der WHO (World Health Organisation) ein (Klöppel et al., S. 7-11, 1996).

Empfehlungen für das Management von Patienten mit IPMN sowie klare Operationsindikationen, konnten bislang aufgrund einer unzureichenden Datenlage noch nicht in einer evidenz-basierten Leitlinie verfasst werden (Hackert & Büchler, 2017; Tanaka et al., 2017). Konsensusberichte wurden bereits über den Umgang mit zystischen Pankreastumoren niedergeschrieben. Bezug genommen wird hier auf die 2006 erstmals erschienenen „Sendai“-Kriterien, die eine Empfehlung zur Resektion nahe legen (Tanaka et al., 2006). Diese wurden in überarbeiteter Version im Jahre 2012 als „Fukuoka“-Kriterien veröffentlicht und stellen bislang das internationale Richtmaß dar (Tanaka et al., 2012). Fast zeitgleich wurde von der „European Study Group On Cystic Tumours“ 2013 ein der ‚International Association of Pancreatology‘ ähnlicher Konsensusbericht namens „European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas“ veröffentlicht, der die gleiche Problematik behandelt (Del Chiaro et al., 2013). Desweiteren wurden von der „American Gastroenterological Association“ Konsensusberichte veröffentlicht, die sich ebenfalls mit dem Management von IPMNs befassen, mit letzter Überarbeitung im Jahr 2018 (Elta et al., 2018; Lennon et al., 2015). Dies

zeigt die starke Heterogenität im Zusammenhang mit dem Prozedere bei Verdacht auf IPMN. Gerade im Hinblick auf diese Arbeit wird den „International Consensus Guidelines 2012“ besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Diese haben zwei Begriffe und damit Hilfsgrößen eingeführt, sogenannte „worrisome features“ (dt. „besorgniserregende Zeichen“, WF) und „high-risk stigmata“ (dt. „Hochrisikostigmata“, HRS), die dabei helfen sollen, das Malignitätspotential von IPMNs vorherzusagen. Diese umfassen eine Reihe von Parameter, aufgrund welcher dann eine eventuelle Resektion oder ein konservatives Prozedere erwogen wird (Tanaka, 2015, 2016; Tanaka et al., 2006; Tanaka et al., 2012; Tanaka et al., 2017). Trotz beachtlichem Entartungsrisiko präsentieren sich diese zystischen Vorläuferläsionen als inhomogene Entität, was die Vorhersagbarkeit der Malignität betrifft (Ceyhan et al., 2017; Patra et al., 2017). Diese unbefriedigende Datenlage stellt die Aussagekraft dieser Risikofaktoren in Frage. Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, diese Parameter in kritische Betrachtung zu setzen und die Vorhersagekraft von HRS und WF mit der endgültigen Histologie zu vergleichen.

1.2 Grundlagen IPMN

1.2.1 Definition

„IPMN sind makroskopisch intraduktal wachsende papilläre und zum Teil stark schleimproduzierende Tumoren, die histologisch durch atypisches Zylinderepithel gekennzeichnet sind“ (Schlitter et al., 2011).

1.2.2 Einteilung

Intraduktal papillär-muzinöse Neoplasien gehören zu den zystischen Pankreastumoren. Etwa 95% der zystischen Tumoren werden von fünf Typen dominiert: Pseudozysten, serös-mikrozystisch (SCN), muzinös-zystisch (MCN), intraduktal papillär-muzinös (IPMN) und solid-pseudopapilläre (SPN) (Schlitter et al., 2011). Etwa 20%-33% (Brugge et al., 2004; Grützmann & Saeger, 2010) aller zystischen Pankreastumoren sind IPMN. Diese zystischen Neoplasien machen also einen Anteil von bis zu einem Drittel aus, wobei sie nur rund 1% aller Pankreastumorentitäten ausmachen (Belyaev et al., 2008; Brugge et al., 2004; Freeman, 2008).

1.2.3 Epidemiologie

IPMN sind mit bis zu 33% (Brugge et al., 2004) einer der häufigsten zystischen Pankreastumoren und lassen sich bevorzugt bei älteren Männern als bei Frauen finden mit einem Verhältnis von 3:2 und einem Altersgipfel von 60-70 Jahren (Buerke & Schülke, 2015; Grützmann & Saeger, 2010).

1.2.4 Ätiologie/Histologie/Pathologie

Die fünf Haupttypen, Pseudozysten, SCN, MCN, IPMN und SPN der zystischen Pankreastumoren, zeigen große Unterschiede in ihrer Pathologie und ihrem Malignitätspotential. Pseudozysten sind mit einem Anteil von 15-30% in den zystischen Läsionen vertreten (Emuron et al., 2012), häufig mit der chronischen Pankreatitis assoziiert und haben oft eine Kommunikation mit dem Gangsystem ohne Entartungsrisiko (Kosmahl et al., 2005; Schlitter et al., 2011). 5% der zystischen Neoplasien machen die solid-pseudopapillären Neoplasien (SPN) aus, die etwa zu 90% bei jungen Frauen vorkommen und oft zufällig entdeckt werden (Schlitter et al., 2011). Sie haben ein geringes Malignitätspotential von circa 10% und eine sehr gute Prognose (Adsay et al., 2000; Lühr & Hackert, 2018). Serös-zystische Neoplasien (SCN) sind mit einer Prävalenz von etwa 10% vertreten, produzieren keinen Schleim und gehören ebenfalls zu den Entitäten mit geringem Malignitätsrisiko (<5%) (de Jong et al., 2012; Lühr & Hackert, 2018; Matsumoto et al., 2005). Operationsindikationen zeigen sich lediglich bei Auftreten von Symptomen, rascher Größenprogredienz oder Infiltration von Nachbarorganen mit komplikativem Verlauf. (Grützmann & Saeger, 2010; Schlitter et al., 2011) Neben den oben genannten Typen, die durch kein oder ein geringes Entartungsrisiko gekennzeichnet sind, stechen zwei Haupttypen heraus, die sich aggressiver im Malignitätsverhalten zeigen. Die muzinös-zystischen Neoplasien (MCN) nehmen einen Anteil von etwa 10-20% (Berger et al., 2017) ein, sind schleim-produzierend und können in ein Adenokarzinom entarten (Lawson et al., 2015). Sie zeigen keine Kommunikation mit dem Gangsystem, was sie von IPMN abgrenzt (Zamboni et al., 1999). Ihre Lokalisation ist oft im Pankreasschwanz und epidemiologisch lassen sie sich fast nur bei Frauen finden (Ethun et al., 2016). MCN können sich, wie IPMN zu invasiven Adenokarzinomen entwickeln, weshalb eine chirurgische Resektion, laut Fukuoka-Kriterien empfohlen wird (Esposito et al., 2015; Tanaka et al., 2012). Trotz dessen wirft auch diese muzinöse Veränderung Fragen bezüglich des Malignitätspotentials auf. Bei vorliegender Invasivität liegt die spezifische 5-

Jahresüberlebensrate (5-JÜR) bei 57% und 100% bei fehlender Invasivität (Crippa et al., 2008). Somit zeigt sich die Tendenz im Umgang mit MCN vermehrt konservativ (Nilsson et al., 2016). Die IPMN, welche in dieser Arbeit behandelt werden, gehören ebenfalls zu den Tumoren, mit einem hohen Entartungsrisiko und einer nicht zu unterschätzenden Adenom-Karzinom-Sequenz mit potentiell maligner Transformation (Grützmann & Saeger, 2010; Kaiser et al., 2017).

Tabelle 1. Charakteristika der wichtigsten zystischen Raumforderungen des Pankreas (in Anlehnung an Grützmann & Saeger, 2010; Löhr & Hackert, 2018).

	SCN	SPN	MCN	IPMN	Pseudozyste
Alter (Jahre)	70	30	40-50	60-70	30-50
Weiblich (%)	90	90	>95	30-40	20-30
Lokalisation	Vor allem Schwanz	Überall	Meist Korpus/Schwanz	Meist Kopf	Überall
Entartungsrisiko	Selten (<5%)	Selten (10%)	6-36%	Variabel	
Bildgebung	Mikrozystisch, honigwabenartig mit zentraler Narbe und Verkalkung	Gemischt solid-zystische Läsion	Makrozystische Läsion mit Septierungen und Wandverkalkung	Diffuse oder segmentale Gangerweiterung, Kommunikation mit Pankreasgang	Makrozystische Läsion der chronischen Pankreatitis oder Zustand nach akuter Pankreatitis
Kapsel	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
Verkalkungen	Ja, zentral	Nein	Selten	Nein	Ja
Verbindung zum Pankreasgang	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Hauptgang	Normal	Normal	Normal	Erweitert	Unregelmäßig
Muzin	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
CEA-Zyste	Niedrig	Niedrig	Hoch	Hoch	Niedrig
Amylasezyste	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Hoch	Hoch
Zytologie	Glykogenreiche Zellen		Muzinöse Zellen	Muzinöse Zellen	Entzündungszellen

CEA karzinoembryonales Antigen, **IPMN** intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie, **MCN** muzinös-zystische Neoplasie, **SCN** mikrozystische Neoplasie, **SPN** solid-pseudeopapilläre Neoplasie.

Tabelle 2. Charakteristika der IPMN des Pankreas (in Anlehnung an Siveke et al., 2013).

	MD-IPMN	BD-IPMN
Geschlecht (m:f)	66:33	40:60
Alter	60-70	60-70
Prozent (%)	20	40
Ganganschluss	Ja	Ja
Multifokalität	Ja	Ja
Lokalisation	Kopf	Keine Prädisilektion
Symptome	Häufig	Intermediär
Vorgehen	Resektion	Differenziert
Bemerkung	Hohes Malignitätspotential (40-60%)	Malignitätspotential abhängig von Risikofaktoren und Subtyp (bis zu 25%)

Die Intraduktal papillär-muzinösen Neoplasien sind am häufigsten im Pankreaskopf (80%) (Esposito et al., 2010) und im Processus uncinatus zu finden, beschränken sich jedoch nicht auf diese und können in der gesamten Bauchspeicheldrüse auftreten (Freeman, 2008; Grützmann & Saeger, 2010). IPMN können ein breites Spektrum an Dysplasien annehmen und werden nach der WHO-Klassifikation in niedrig-, mäßiggradig- und hochgradige Dysplasien, eingeteilt (Esposito et al., 2015). Es besteht darüber hinaus die Möglichkeit des gleichzeitigen Vorkommens eines Adenokarzinoms in selbiger oder in Angrenzung zur Läsion (Adsay et al., 2010). Dies stützt wiederum die Hypothese der Adenom-Karzinom-Sequenz in besagten Läsionen. Es ist jedoch ungewiss, ob alle IPMN Läsionen ein relevantes Malignitätspotential besitzen und in welcher Zeitspanne diese Läsionen entarten (Kamisawa et al., 2002; Salvia et al., 2007).

Klinisch werden, je nach Krankheitslokalisierung, IPMN in drei verschiedene Typen eingeteilt: Hauptgangs-IPMN (MD-IPMN), Seitengangs-IPMN (BD-IPMN) und eine gemischte Haupt-/Seitengangs-IPMN (mixed type-IPMN) (Han et al., 2016). Diese unterscheiden sich in ihrem Malignitätspotential. Nach Tanaka et al. von 2012 sei die Entartungsrate 24,4% bei BD-IPMN, 62,2% bei MD-IPMN und 57,6% bei mixed type-IPMN (Tanaka et al., 2012). BD-IPMN sind durch eine Seitengangsdilatation >5mm charakterisiert, mit klarer Kommunikation zum Hauptgang, jedoch ohne Aufweitung dessen (Tanaka et al., 2012). IPMN mit Seitengangsbeteiligung weisen in bis zu 37% Eigenschaften eines Carcinoma-in-situ beziehungsweise eines invasiv wachsenden Tumors auf (Jang et al., 2017). Zudem zeigen BD-IPMN ein etwa 10%-iges Risiko, ein begleitendes duktales Pankreaskarzinom zu entwickeln

(Kaiser et al., 2017). Bei Auftreten von Adenokarzinomen des Pankreasgangs (PDAC) ist es schwierig, eine Abstammung des PDAC aus IPMN mit Progression von einem begleitenden PDAC zu unterscheiden. Diesbezüglich zeigten Yamaguchi et al. 2011, dass begleitende PDAC, im Vergleich zu alleinig diagnostizierten PDAC, häufiger bei BD-IPMN zu finden sind, als in anderen Entitäten. Hiervon zeigten die meisten eine histologische Subklassifizierung vom tubulären Typ, also ähnlich den regulären PDAC sowie eine Lokisationshäufigkeit im Pankreaskörper oder -schwanz (Yamaguchi et al., 2011). MD-IPMN zeigen sich nach Tanaka et. al, mit starker Dilatation des Hauptganges (> 5 mm) in Kombination mit einer eventuellen Beteiligung eines Seitenganges, ohne etwaige Ursache für diese Dilatation (Furukawa et al., 1992; Nieß et al., 2017; Tanaka et al., 2017). IPMN sind meistens unifokal zu finden. Etwa 20-30% treten jedoch auch multifokal auf und 5-10% infiltrieren sogar diffus das gesamte Gangsystem (Grützmann & Saeger, 2010). Histologisch sind IPMN durch ein Wachstum von neoplastischem Gangepithel gekennzeichnet und lassen sich in vier Subtypen klassifizieren: dem gastrischen, dem intestinalen, dem pankreatobiliären und dem onkozytären Typ. Von diesen hat der gastrische die beste und der pankreatobiliäre die schlechteste Prognose mit circa 15-25% bzw. 60-75% Malignitätsrisiko, mit einer insgesamt besseren 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei gastrischem Typ (78%) (Ceyhan et al., 2017; Rong et al., 2017). Die endgültige Charakterisierung durch immunhistochemische Typisierung durch eine Färbung mit Muzinantikörpern ist jedoch erst im postoperativen Resektat möglich und bietet derzeit nur eine Ableitung einer prognostischen Relevanz ohne therapeutische Konsequenz (Grützmann & Saeger, 2010; Rong et al., 2017).

Tabelle 3. Histologische Klassifikation der intraduktal papillär-muzinösen Neoplasien (in Anlehnung an Grützmann & Saeger, 2010; Lühr & Hackert, 2018).

Typ	MUC-Expression	Prognose (5-JÜR)	Vorliegen bei invasivem Karzinom	Häufigkeit	Bemerkung
Intestinal	MUC2+ MUC1- MUC5AC+	Gut (77%)	30-60%	++	30-50% invasiv
Pankreatobiliär	MUC1+ MUC2- MUC5AC+	Schlecht (51%)	60-75%	+	50% invasiv
Gastrisch	MUC1- MUC2- MUC5AC	Sehr gut (78%)	15%	+	20-30% invasiv, Mixed/BD-IPMN
Onkozytär	MUC1+ MUC2- MUC5AC+	Eher Schlecht	25%	-	Histologisch ähnlich dem pankreatobiliären Typ

5-JÜR: 5-Jahresüberlebensrate

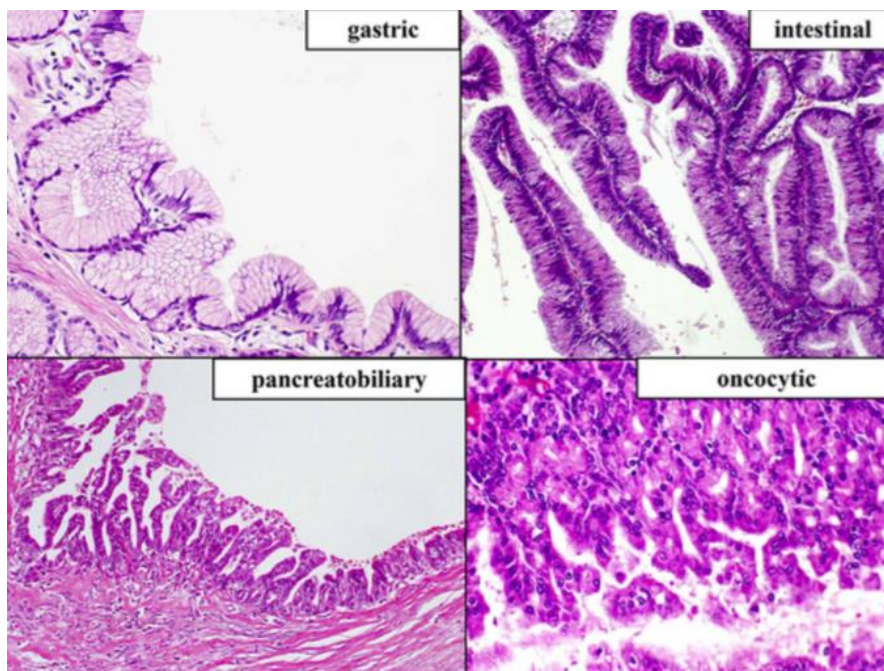


Abbildung 1: Histologische Subklassifikation von intraduktal papillär-muzinösen Neoplasien (Tanaka et al., 2017)

1.2.5 Klinik

Da IPMN im Gangsystem des Pankreas wachsen, liegt es nahe, dass durch Verlegung des Ductus pancreaticus und seiner Seitenäste, sich das Bild einer Pankreatitis zeigen kann (Klöppel et al., 2005). Meistens handelt es sich jedoch klinisch um Zufallsbefunde (40-70%), zum Teil vergesellschaftet mit leichten Oberbauchschmerzen (55%) (Esposito et al., 2010; Farrell & Fernández-del Castillo., 2013; Grützmann & Saeger, 2010). Vor allem bei MD-IPMN und mixed-type-IPMN können Symptome wie Steatorrhoe, Ikterus (17%) Gewichtsverlust (45%), akute Pankreatitiden (15%) und Übelkeit mit Erbrechen (14-38%) auftreten (Berger et al., 2017; Crippa et al., 2010; Farrell & Fernández-del Castillo, 2013; Tanaka et al., 2012), was auch an ein malignes Geschehen denken lassen sollte (Klöppel et al., 2005; Rodriguez et al., 2007). BD-IPMN zeigen sich häufig asymptomatisch (Laffan et al., 2008).

1.3 Grundlagen worrisome features und high-risk stigmata

1.3.1 International Association of Pancreatology, American Gastroenterological Association, American College of Gastroenterology und European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas

Die Datenlage im Hinblick auf die medizinische Herangehensweise bei Vorliegen eines IPMN ist schwach. Es gibt tatsächlich nur wenig hochrelevante Belege im Zusammenhang mit dem Umgang von IPMN. Die drei hervorstechendsten Konsensusberichte wurden von der „International Association of Pancreatology“ (IAP) im Jahr 2012 mit Überarbeitung 2017 (Tanaka et al., 2012; Tanaka et al., 2017), der „American Gastroenterological Association“ (AGA) 2015 (Vege et al., 2015), die „American College of Gastroenterology“ (ACG) 2018 (Elta et al., 2018) und der „European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas“ beziehungsweise mit überarbeiteter Version von 2018: “European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms” (Del Chiaro et al., 2013; European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas, 2018) herausgegeben.

Während sich die jeweiligen Empfehlungen zum Management von MCN und SPN ähneln, zeigen sie eine deutliche Diskrepanz in der Empfehlung zur Handhabung von IPMN (Lekkerkerker et al., 2017).

Die „International Consensus Guidelines“, welche 2006 erstmals als „Sendai-Kriterien“ (Tanaka et al., 2006) veröffentlicht und 2012 in Fukuoka, Japan, als „Fukuoka-Kriterien“ (Tanaka et al., 2012) überarbeitet wurden, stellen die derzeit am häufigsten klinisch benutzten und somit am stärksten anerkanntesten Kriterien bzw. Leitlinien dar. (Aso et al., 2014; Goh et al., 2015; Roch et al., 2014). Das Management von MD-IPMN bietet aufgrund einer bewiesenen hohen Malignitätsrate wenig Diskussionsfläche. Die Frage nach einer adäquaten Versorgung bei BD-IPMN ist noch Gegenstand vieler Debatten (Ohtsuka et al., 2012; Tanaka, 2014; Tanaka et al., 2017). Die Fukuoka-Kriterien führten die Begriffe der high-risk stigmata (HRS) und worrisome features (WF) ein, welche die Risikofaktoren für eine maligne Entartung somit in zwei Kategorien einteilen. Bei Vorkommen einer oder mehrerer HRS ist eine operative Versorgung empfohlen, während das Auftreten von WF eine weiterführende Diagnostik mittels Endosonographie bedarf. Diese Differenzierung ist einer der wichtigsten Aussagen der Fukuoka Kriterien (Tanaka et al., 2012). Aufgrund dieser Herangehensweise ist die Indikationsstellung zur Resektion bei BD-IPMN fortlaufend konservativer geworden (Yamada et al., 2016). Diesbezüglich ist es jedoch trotz dessen wichtig hervorzuheben, dass die klinische Überwachung bezogen auf die Diagnostik, Häufigkeit der bildgebenden Kontrolluntersuchungen und die Frage nach dem Sistieren der Überwachung immer noch kontrovers diskutiert wird (Tanaka, 2016; Tanaka et al., 2017).

Die europäischen Leitlinien der „European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas“ von 2018, welche eine überarbeitete Version der Leitlinien 2013 darstellt, empfehlen eine konservative Herangehensweise bei asymptomatischen MCN und IPMN <40mm ohne kontrastmittelaufnehmende intramurale Knoten. Eine relative Indikation zur Operation ist eine Pankreashauptgang-Größe (engl. „main pancreatic duct“, MPD) von 5 bis 9,9mm oder Zystengröße >40mm. Absolute Operationsindikationen sind Vorkommen von Ikterus, kontrastmittelaufnehmender intramuraler Knoten >5mm und MPD-Größe >10mm. Eine lebenslange Beobachtung von IPMN soll für klinisch stabile, operable Patienten veranlasst werden. (European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas, 2018)

Die Empfehlungen der ‚American Gastroenterological Association‘ (AGA) sind 2015 herausgegebene Richtlinien. Diese schlagen ein konservativeres Management vor. Während bei den anderen Konsensusberichten eine relative Indikation zur Operation bei Hauptgangserweiterung beschrieben wird (siehe vorher beschriebene britische Leitlinie), fordert die AGA 2015 zusätzlich zu einer in der Endosonographie (EUS) und MRT diagnostizierten Pankreashauptgangserweiterung von >5 mm, noch das Vorliegen von intramuralen Knoten bzw. solider Strukturkomponenten oder einer pathologischen Zytologie.

Die neueren amerikanischen Leitlinien von 2018 haben eine stärkere Anlehnung an Tanaka et al. mit einer Postulierung zur EUS/FNA und interdisziplinären Begutachtung bei Vorliegen von sekundärem Ikterus oder Pankreatitis, erhöhtem CA 19-9, intramuralen Knoten, solider zystischer Strukturkomponente, Dilatation des Pankreashauptganges >5mm und muzinproduzierenden Zysten mit Größe >3cm (Elta et al., 2018).

Es ist nicht unschwer zu erkennen, dass diese Berichte voneinander abweichen und eine adäquate Therapie, gemäß einer einheitlichen Leitlinie bislang nicht ermöglichen. So stehen immer noch Fragen im Raum, im Hinblick auf den geeigneten Resektionszeitpunkt, wie auch die Frequenz und Länge des Beobachtungszeitraums.

Tabelle 4. Indikation zur Operation von intraduktal papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN) nach der International Association of Pancreatology (IAP), European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas und American Gastroenterological Association (AGA) PD=Pancreatic duct (dt. Pankreasgang) (in Anlehnung an Lekkerkerker et al., 2017).

Guideline	Absolute Operationsindikation	Relative Operationsindikation
International Association of Pancreatology (Tanaka et al., 2012)	<ul style="list-style-type: none"> • Ikterus • KM-aufnehmender intramuraler Knoten • PD >10mm 	<ul style="list-style-type: none"> • Zystengröße > 3 cm • Zystenwanddicke • PD 5-9mm • Nicht-KM-aufnehmender intramuraler Knoten • Kalibersprung des PD mit distaler Atrophie • Rezidivierende Pankreatitis
European guideline (Del Chiaro et al., 2013)	<ul style="list-style-type: none"> • Ikterus, Diabetes, akute Pankreatitis • Knoten • PD >6mm • Größe >4cm 	<ul style="list-style-type: none"> • Rasante Größenzunahme • Erhöhtes CA19-9
American Gastroenterological Association (Vege et al, 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Solide Zystenkomponente und PD >5mm (MRI/EUS) • Positive Zytologie für Malignität 	

Unten aufgeführtes Flussdiagramm zeigt die aktuelle Fukuoka-Richtlinie im Umgang mit BD-IPMN aus dem Jahre 2012 von Tanaka et al.

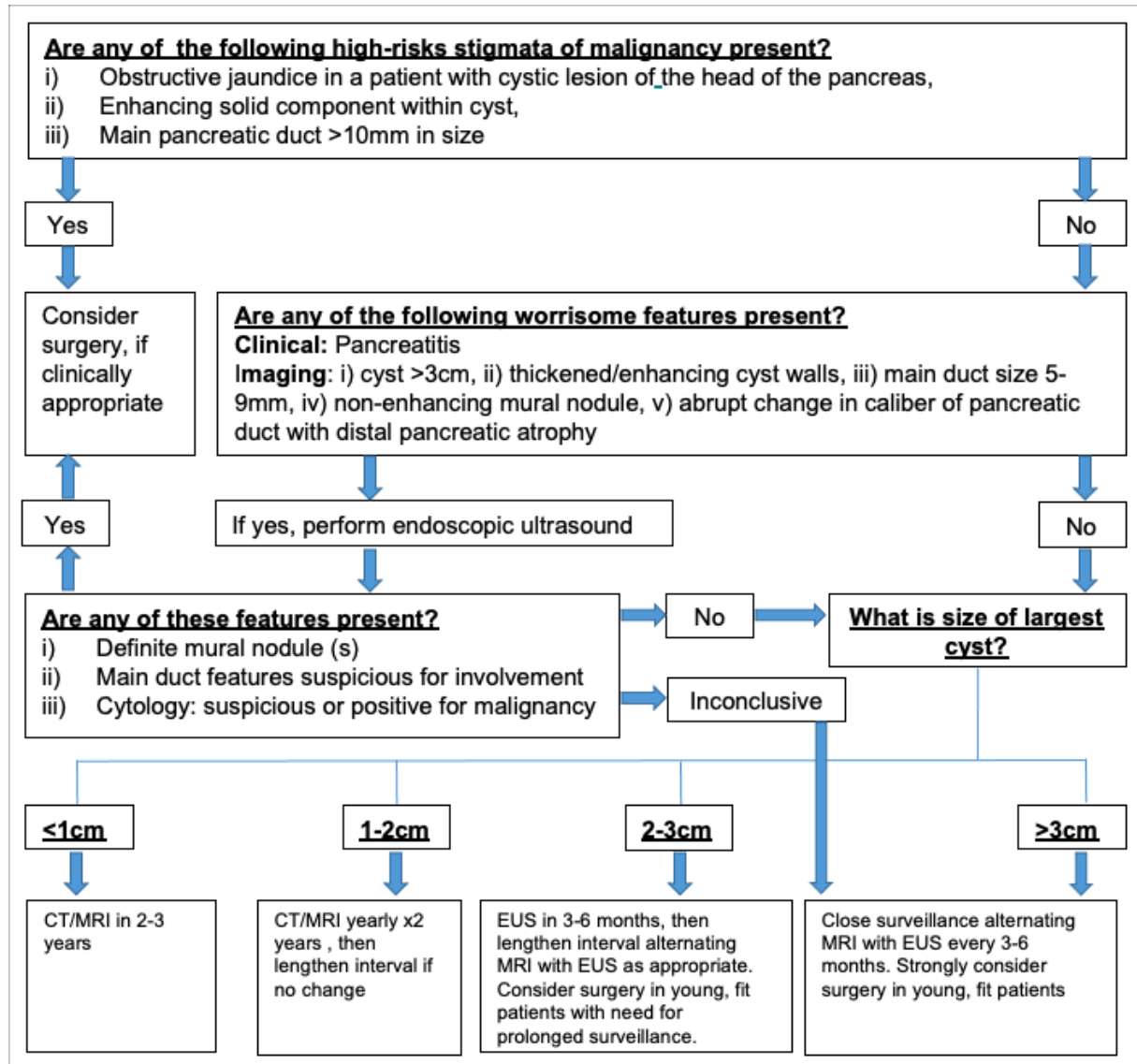


Abbildung 2: Algorithmus für die Handhabung von branch-duct-IPMN (BD-IPMN) in Anlehnung an (Tanaka et al., 2012).

1.3.2 Worrisome features

Das oben aufgeführte Diagramm zeigt die sogenannten *worrisome features* (WF), welche als Parameter zur Identifikation der Interventionsbedürftigkeit dienen. Diese beinhalten die klinische Diagnose einer Pankreatitis oder eine Zystengröße von > 3 cm, eine Verdickung oder Kontrastverstärkung der Zystenwand, eine Pankreashauptgangsgröße von 5-9 mm, nicht-kontrastmittelverstärkte wandständige (intramurale) Knoten und Pankreasgangkaliberschwankungen mit distaler Atrophie in der Bildgebung. Sind diese Zeichen vorhanden, sollte eine EUS durchgeführt werden. Zeigen sich hier intramurale Knoten, eine Hauptgangsbeteiligung oder eine verdächtige Zytologie sollte bei stabiler klinischer Lage des Patienten eine Resektion erwogen werden.

Ist diese Untersuchung nicht aufschlussreich, sind engmaschige Kontrolluntersuchungen alle 3-6 Monate indiziert mit alternierender Bildgebung mittels EUS und MRT. Bei jungen Patienten in gutem Allgemeinzustand kann eine Operation in Erwägung gezogen werden.

Sind keine WF vorhanden ist das Vorgehen von der Zystengröße abhängig.

Bei Zysten < 1 cm wird eine CT/MRT Untersuchung nach 2-3 Jahren, bei 1-2 cm eine zweimalige CT/MRT Untersuchung pro Jahr, mit Intervallsverlängerung bei unverändertem Befund vorgeschlagen. Bei Zysten mit 2-3 cm Größe sollte eine EUS in 3-6 Monaten durchgeführt werden mit alternierender Bildgebung mittels EUS und MRT. Zudem kann hier bei jungen und gesunden Patienten eine Operation in Erwägung gezogen werden. (Tanaka et al., 2012)

1.3.3 High-risk stigmata

Als high-risk stigmata (HRS) sind ein obstruktiver Ikterus, solide Strukturkomponente innerhalb der Zystenwand bzw. kontrastmittelaufnehmende solide Komponente in der Zyste und eine Pankreashauptgangsgröße von >10 mm definiert. Ist eines dieser Zeichen vorhanden, besteht die Indikation zur Operation. Sind keine HRS nachweisbar, wird nach WF gefahndet und nach oben beschriebenem Schema vorgegangen (Tanaka et al., 2012).

Tabelle 5. „High risk stigmata“ (HRS) und „worrisome features“ (WF) gemäß den internationalen Konsensusguidelines 2012 nach Tanaka et al. (aus Brunner et al., 2017).

“High-risk stigmata” (Hochrisikozeichen)	“Worrisome features” (Besorgniserregende Zeichen)
Ikterus bei Obstruktion des Ductus choledochus durch die zystische Pankreasläsion	Zysten mit einem Durchmesser > 3 cm
KM-aufnehmende solide Komponente in der Zyste	Verdickte und KM-aufnehmende Zystenwand
Pankreashauptgang > 10 mm	Knotige Veränderungen (engl. „mural nodules“)
	Abrupte Kaliberschwankung des Pankreasgangs mit distaler Atrophie des Pankreasparenchyms
	Vergrößerte peripankreatische Lymphknoten
	Pankreashauptgang 5-9mm

KM: Kontrastmittel.

1.4 Diagnostik

1.4.1 Bildgebende Diagnostik

Gerade im Hinblick auf das Malignitätspotential und die Resektabilität ist die präoperative Abklärung mittels bildgebender Diagnostik essentiell (Distler et al., 2014). Durch die immer besser werdende Qualität der Schnittbildverfahren seit den 1980er Jahren, steigt die Häufigkeit der zufällig diagnostizierten Pankreasläsionen, meist aufgrund von abdominellen Beschwerden, stetig an (Brambs & Juchems, 2011; Hackert & Büchler, 2017; Kosmahl et al., 2005; Scheiman, 2005; Waters et al., 2008).

Hierfür kommen verschiedene bildgebende Verfahren zum Einsatz: die transkutane Sonographie (US), die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatiographie (MRCP), die Endosonographie (EUS) und die endoskopische retrograde Cholangiopankreatiographie (ERCP).

Die Frequenzen zur Detektion von IPMN liegen bei circa 0,2% in der Sonographie (Ikeda et al., 1994) , 1,2% (Spinelli et al., 2004) bis 2,6% (Laffan et al., 2008) in der CT und bis 19,9% in der MRT (Azzopardi, 2014 ; Zhang et al., 2002).

1.4.1.1 Malignitätsverdacht in der Bildgebung

Unabhängig davon, welches Verfahren zur Diagnostik angewendet wird, gibt es bildmorphologische Kriterien, die das Vorhandensein von zystischen Formationen charakterisieren. Als Indikatoren für die Bildung zystischer Strukturen gelten gerade bei IPMN eine verdickte Zystenwand mit eventueller Kontrastmittelaufnahme, sowie der Nachweis von intramuralen Knoten (Berger et al., 2017). Da IPMN das Gangsystem betreffen, zeigt sich bildmorphologisch schon früh im Krankheitsverlauf eine Pankreasgangerweiterung oder Kaliberschwankungen, zum Teil mit distaler Pankreasatrophie. Gerade die BD-IPMN, die in diesem Kontext von besonderem Interesse sind, können sich im Aussehen stark unterscheiden. Sie stellen sich zu Beginn der Erkrankung oft als längliche oder rundliche Erweiterung der Seitenäste dar, können aber diverse Formen annehmen (Berger et al., 2017; Brambs & Juchems, 2011; Brugge, 2015). Wenn mehrere Seitenäste bereits erweitert sind, zeigt sich das Bild einer gekammerten Zyste. Die Räume zwischen den zystischen Formationen entsprechen Pankreasgewebe. Schreitet die Krankheit weiter fort, werden vermehrt solide Strukturmerkmale sichtbar, und die Läsion nimmt vermehrt das Bild eines Tumors mit charakteristisch infiltrativem Wachstum an. (Brambs & Juchems, 2011)

Bildmorphologische Kriterien für eine maligne Entartung entsprechen größtenteils den HRS oder WF, mit starker Erweiterung des Hauptgangs >10 mm, Obstruktion des Gallengangs, Beteiligung des Hauptgangs, diffuser oder multifokaler Befall, intraduktale Verkalkungen und große intramurale Knoten (Brambs & Juchems, 2011). Strauss et al. zeigten in einer Studie von 2016 eine Malignitätsprädiktion durch Vorhandensein einer Gallengangserweiterung (CBD = engl. common bile duct) und einer Parenchymatrophie. Sie schlugen vor, diesen Parameter als radiologischen Prädiktor mit in aktuelle Leitlinien aufzunehmen (Strauss et al., 2016).

Als WF in der Bildgebung wurden eine Zystengröße von >3 cm, eine Wandverdickung, MPD-Größe 5-9 mm, intramurale Knoten, Kaliberschwankungen des MPD und Lymphadenopathie gewertet. Bei Fehlen von WF oder HRS erfolgt eine Anpassung des Therapieregimes, gen Richtung intensiviertere Beobachtung (Tanaka et al., 2012).

1.4.2 Transkutane Sonographie

Die transkutane Sonographie ist in der klinischen Diagnostik unabdingbar. Sie wird häufig als Diagnostikum bei Routinekontrollen des Abdomens verwendet und stellt somit oft die Erstdiagnose. Zudem unterliegt die US einer kontinuierlichen Qualitätsverbesserung. Die US

stellt eine nicht-invasive, kostengünstige Methode dar, bei der sich zystische Tumore zwar echoarm oder echofrei zeigen, eine adäquate Darstellung des Pankreasgangs jedoch normalerweise ausbleibt und sich eine weitere bildgebende Untersuchung anschließt (D’Haese et al., 2015). Mit Hilfe von Kontrastmitteln ist es möglich, auch entzündliche von tumorösen Raumforderungen abzugrenzen (Kersting et al., 2009).

1.4.3 Endosonographie

Die Endosonographie (EUS) ist ein invasives Verfahren, kann vor allem bei kleineren Läsionen zum Einsatz kommen und folgt oft entweder einem CT oder MRT (Salvia et al., 2007). Dahingehend können in dieser Untersuchung, dessen Genauigkeit jedoch vom Untersucher abhängig ist, besonders im Vergleich zu anderen Diagnostika, intramurale Knoten und Invasivität besser abgegrenzt werden und eignet sich so zum Versuch des Ausschlusses von Malignität (Ohno et al., 2009; Tanaka et al., 2012). Auch die Ermittlung von muzinösen Zysten kann mittels EUS erfolgen (Zhong et al., 2012). Die EUS bietet durch Feinnadelpunktionen, bzw. Feinnadelflüssigkeitsaspirationen die Möglichkeit zur Gewinnung von Zystenflüssigkeit zur zytologischen und laborchemischen Analyse (D’Haese et al., 2015; Teshima & Sandha, 2014). Das EUS präsentiert sich aber mit hoher Auflösung und guter Darstellung des lokalen Gewebes und der Umgebungsstrukturen, ohne hohe Komplikationsraten aufzuweisen (Bao et al., 2008; Brugge, 2009; Kubo et al., 2009).

1.4.3.1 Endosonographische Feinnadelpunktion und Tumormarker

Wie bereits erwähnt, wird die EUS, obwohl sehr von der subjektiven Qualität des Untersuchers abhängig, oft zur Darstellung lokaler Gewebestrukturen gebraucht und ist gerade im Detektieren von intramuralen Knoten eine vertrauenswürdige bildgebende Maßnahme (Kubo et al., 2001; Schmid & Siveke, 2014). Bei der Flüssigkeitsaspiration kommen Nadeln mit Durchmesser zwischen 27 und 19 Gauge zum Einsatz, wobei deren genaue Form von der Lokalisation und Konstellation der Läsion abhängt (Jenssen et al., 2011). Hierbei können die Tumormarker Carcinoembryonales Antigen (CEA) und Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA-19-9) bestimmt werden. Die bereits erläuterten International Consensus Guidelines von 2012, fordern die Durchführung einer EUS mit Feinnadelaspiration (EUS-FNA) (engl. fine needle aspiration) bei BD-IPMNs ohne WF, jedoch nur an Zentren mit ausreichender klinischer Expertise (Tanaka

et al., 2012). Ridditid et al. haben 2016 den Stellenwert von EUS mit und ohne FNA in der Prädiktion des Malignitätsgrades bei BD-IPMN analysiert. Die Daten zeigten eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten von intramuralen Knoten, MPD-Beteiligung und einer verdächtigen Zytologie bei FNA und der Malignität von BD-IPMN. Vor allem bei Patienten ohne WF und kleineren Zysten nimmt die EUS-FNA, im Vergleich zu radiologisch bildgebenden Verfahren, in der Vorhersagekraft von malignen BD-IPMN einen höheren Stellenwert ein (Ridditid et al., 2016).

Weiterführende laborchemische Diagnostik hat einen Einfluss auf das Therapieregime, bezogen auf die Zusammensetzung besagter Zysten. Ob eine Pankreasläsion serös- oder muzinös-zystisch ist, lässt sich vor allem mit Hilfe des Tumormarkers CEA bestimmen (D'Haese et al., 2015). Es ist jedoch wichtig hervorzuheben, dass die Höhe der CEA-Konzentration nicht mit der Malignität der Läsion korreliert (Siveke et al., 2013). Zudem liefern ohnehin nicht alle Punktionen mittels EUS-FNA auch einen aussagekräftigen laborchemischen Nachweis und die Tumormarker CEA und CA19-9 treten gerade bei zystischen Pankreastumoren in der Aussagekraft eher in den Hintergrund (de Jong et al., 2011; Fritz et al., 2011). Bei den meisten zystischen Läsionen zeigt sich ein normalwertiges CEA und CA19-9, mit einer Sensitivität von <50% (Ng et al., 2009). Pitman et al. beschreiben eine Sensitivität von 72% und einen positiv prädiktiven Wert von 80% in der Vorhersagekraft einer Malignität bei hochgradiger epithelialer Atypien (Pitman et al., 2010). Das Fehlen eines Nachweises von Atypie oder Tumorzellen schließt nichtsdestotrotz ein invasives Geschehen nicht aus (Maker et al., 2008). De Jong et al. beschreiben 2011 eine nur in etwa 1/3 der Fälle erfolgte zytologische Diagnose und in 1/2 der Fälle eine verwertbare CEA-Messung bei einer 87% technischen Ausführbarkeit der Punktion (de Jong et al., 2011).

Auch der Tumormarker CA19-9 und die Amylase/Lipase-Konzentration im Zystenpunktat lassen sich zur besseren Klassifikation bestimmen (Grützmann & Saeger, 2010; Siveke et al., 2013). CA 19-9 zeigt sich häufig jedoch erst eleviert bei bereits vorliegendem Karzinom (Fritz et al., 2011).

Aufgrund der offensichtlichen Schwierigkeiten zur Dignitätsbestimmung durch laborchemische Diagnostik, soll in Zukunft die molekulare Analyse mehr in den Vordergrund geraten. Mit Hilfe von genomweiter Sequenzierung verschiedener zystischer Läsionen, konnte ein Gen, GNAS, für eine IPMN-spezifische Mutation verantwortlich gemacht werden (Wu et al., 2011). Dies ist jedoch noch experimentell und hat derzeit noch keine klinische Anwendbarkeit (Siveke et al., 2013).

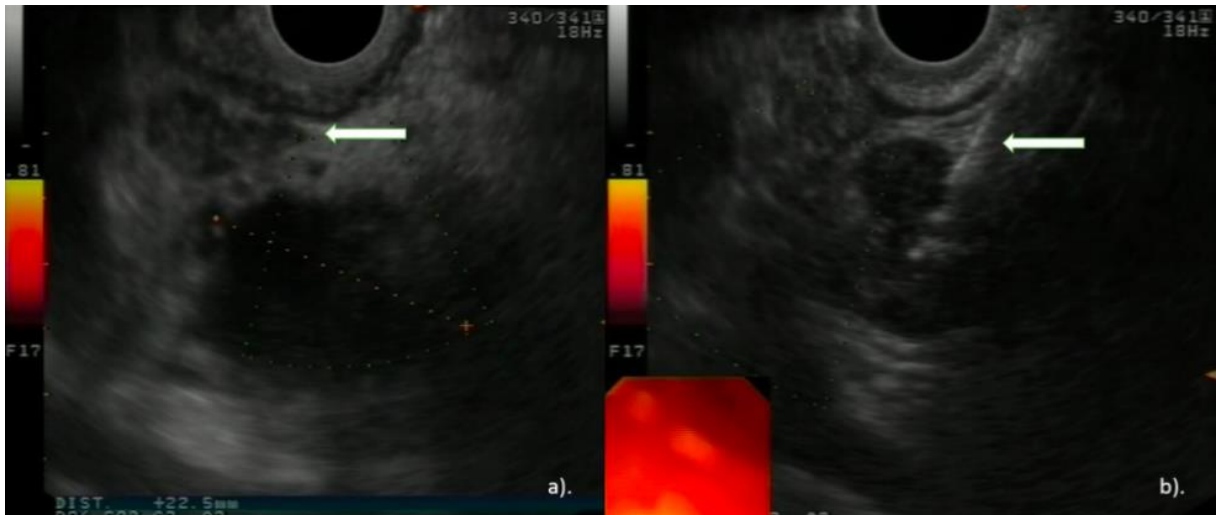


Abbildung 3. (a) Endosonographie von einem 22mm BD-IPMN im Pankreaskopf, ohne intramurale Knoten und einem kleinen (<1cm) unsignifikanten peripancreatischen Lymphknoten (Pfeil). (b) EUS- Feinnadelpunktion mit Flüssigkeitsaspiration (EUS-FNA) für die biochemische und zytologische Analyse (Pfeil: Feinnadelpunktion durch das Pankreasparenchym zum IPMN) (Azzopardi, 2014)

1.4.4 Computertomographie

Es wird bei rund 1% der Patienten eine zystische Pankreasläsion in einer CT-Untersuchung des Abdomens erstdiagnostiziert (Buerke et al., 2012). Dies liegt mitunter daran, dass zystische Läsionen gut mit der CT detektiert werden können, insbesondere wenn Veränderungen, wie ein diffus erweiterter Pankreasgang mit eventuellen Füllungsdefekten oder traubenförmiger Formation vorliegen (Grützmann & Saeger, 2010). Besonders kalzifizierte Strukturen lassen sich gut nachweisen (Berger et al., 2017). Lage und Größe sind gut abgrenzbar. Trotz Fortschritte der Mehrschicht-CT-Aufnahmen mit deutlicher Verbesserung der Detailwahrnehmung, scheint die CT gegenüber dem MRT/MRCP und EUS unterlegen zu sein, wenn es um die Visualisierung der Gangkommunikation geht (D’Haese et al., 2015; Grützmann & Saeger, 2010; Sahani et al., 2006).

Bei malignen Prozessen, wie bei Lymphknotenmetastasen kann die CT, gerade im Vergleich zum MRT, jedoch hervorragend detektieren (Michl & Schober, S. 277, 2013).

1.4.5 Magnetresonanztomographie/Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie

Wie bereits erläutert, zeigt sich die MRT bzw. MRCP im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren als deutlich überlegen (Berger et al., 2017). Aufgrund einer sehr genauen Differenzierung bei flüssigkeitshaltigen Räumen in der T2-Wichtung, ist das MRT bzw. MRCP eine geeignete und sensitive Methode intrapankreatische Zysten aufzufinden und zeigt eine Genauigkeit beim Detektieren von Septen, intramuralen Knoten und einer Gangkommunikation (Berger et al., 2017; Berland et al., 2010; Brambs & Juchems, 2011; Tanaka et al., 2012; Waters et al., 2008). Vor allem wenn in der sonographischen Untersuchung eine Zyste oder eine Hauptgangsdilatation beschrieben wird, eignet sich eine darauf folgende MRCP zur Diagnostik einer intraduktal papillär-muzinösen Neoplasie, welche sich bei MD-IPMN als Hauptgangerweiterung >5mm darstellen lässt (D'Haese et al., 2015; Nakazawa et al. 2016). Bei BD-IPMN wird eine Kommunikation zum Hauptgang ohne Erweiterung dessen sichtbar (D'Haese et al., 2015). Zudem weist das MRT wegen des Fehlens von Strahlenbelastung bei länger beobachteten Patienten einen beachtlichen Vorteil für die zum Teil langjährige Beobachtung auf (Tanaka et al., 2012). Besonders strukturelle, für die Evaluation der intraduktal papillär-muzinösen Neoplasie wichtigen Bestandteile, wie die Gangkommunikation kann die Magnetresonanztomographie meist besser als alle anderen bildgebenden Verfahren, respektive der EUS, differenzieren (Berger et al., 2017; Brambs & Juchems, 2011). Die EUS steht der MRCP nicht nach, wenn es darum geht einen Nachweis der Gangkommunikation zu erbringen (Berger et al., 2017).

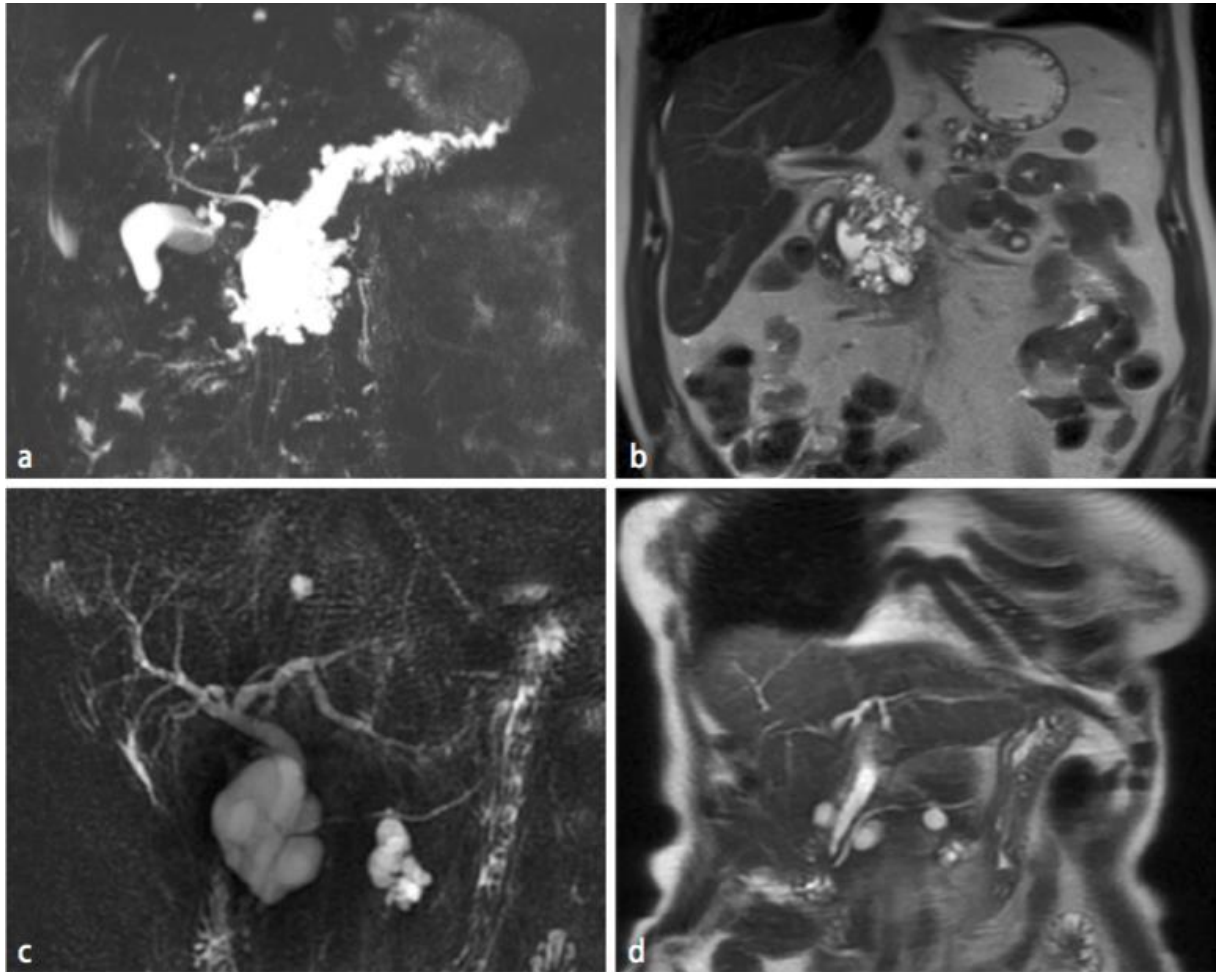


Abbildung 4. „Mischtyp- (a,b) und Seitengangs-IPMN (c,d). In der MRCP zeigen sich ein deutlich erweiterter Pankreasgang (a), in der T2-gewichteten MRT multiple Zysten im Kopfbereich (b). In c zeigen sich in der MRCP einzelne Zysten mit Anschluss an den Pankreasgang, ohne dass dieser erweitert erscheint. Das bestätigt sich in der MRT (d)“ (D’Haese et al., 2015).

1.4.6 Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie

Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie ist zwar ein sensitives Mittel zur Darstellung des Pankreasganges, wird aber, anders als früher, heute nur selten angewendet, da durch den Eingriff Komplikationen hervorgerufen werden können (Konstantinou et al., 2013; Yamao et al., 2003). Somit stellt es keine beachtliche Alternative zur bildgebenden Diagnostik dar (Berger et al., 2017).

1.5 Therapie und Follow-up

Ziel der operativen Therapie ist es, durch vollständiges Entfernen eines zystischen Tumors einen Sicherheitsabstand zu erzielen und vor allem dadurch dessen tatsächliche Dignität zu bestimmen. Gemäß den International Consensus Guidelines 2012 wird bei klinischer und histologischer Indikation ein operatives Verfahren gewählt. Dieses hängt stark von der Lokalisation und des Typs der Läsion ab. Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit MD-IPMN wird ein operativer Eingriff empfohlen. Wenn der Absetzungsrand positiv für eine hochgradige Dysplasie zeigt, kann eine Nachresektion in Erwägung gezogen werden, um zumindest eine mäßiggradige Dysplasie zu erzielen. Bei BD-IPMN sind die Operationsindikationen sehr viel konservativer. So kann ein BD-IPMN mit einem WF, wie einer Zystengröße >3cm, ohne HRS ohne sofortigen Eingriff beobachtet werden. Da eine Zystengröße von >3cm weniger malignitätsverdächtig ist als intramurale Knoten oder eine positive Zytologie kann auch hier, (vor allem bei älteren Patienten) bei dessen alleinigem Vorliegen, abgewartet werden (Tanaka et al., 2012). Durch vorgeschaltete bildgebende Verfahren wie CT, EUS, MRT/MRCP können Tumore mit signifikanter invasiver Komponente meist schon im Vorhinein detektiert werden (Kobayashi, 1999). Je nach Resektionsausmaß wird zwischen der klassischen bzw. der pyloruserhaltenden partiellen Duodenopankreatektomie (c/pp-Whipple), die Pankreaslinksresektion, die subtotale Pankreaslinksresektion, die totale Pankreatektomie und der Pankreassegmentresektion entschieden. Bei Vorliegen einer invasiven Komponente eignet sich die Duodenopankreatektomie, die Pankreaslinksresektion und die totale Pankreatektomie mit konsekutiver Lymphadenektomie (Falconi et al., 2001; Sugiyama et al., 1998). Limitierte Resektionen oder auch Fokalresektionen sind bei BD-IPMN ohne klinische, radiologische, zytopathologische oder serologische Malignitätsanzeichen denkbar (Tanaka et al., 2012). Diese können jedoch mit dem Austritt von Muzin vergesellschaftet sein und zu Pseudomyxoma peritonei führen (Lee et al., 2007; Mizuta et al., 2005). Ebenso kann, nach erfolgter Operation, bei postoperativ nicht ausreichendem Sicherheitsabstand oder Nachweis einer hochgradigen Dysplasie eine Revisionsoperation in Erwägung gezogen werden (Tanaka et al., 2012).

In welchen zeitlichen Abständen sich die Patienten Kontrolluntersuchungen unterziehen müssen und ob eine Operation, nach den International Consensus Guidelines 2012 in Erwägung gezogen wird, wurde in dieser Arbeit bereits verdeutlicht (s. Kapitel WF und HRS) und lässt sich in folgendem Algorithmus von Tanaka et al. noch einmal zusammenfassen:

Wie bei dem Umgang mit HRS und WF, gibt es keine aussagekräftigen Daten zur Langzeitbeobachtung (*engl.* „follow-up“). Die follow-up Zeiträume sollen nicht Thema dieser Arbeit sein, fordern jedoch auch eine einheitliche evidenz-basierte Protokollierung in einer Leitlinie zur bestmöglichen Behandlung der IPMN (Tanaka et al., 2012). Nach europäischen Leitlinien wird eine engmaschige Beobachtung vorgeschlagen bei Patientin die initial nicht chirurgisch behandelt werden. Es soll im ersten Jahr halbjährlich und im Anschluss eine jährliche Kontrolluntersuchung stattfinden, bei Patienten ohne Risikofaktoren. Bei klinischer Symptomatik wird weiterführende Diagnostik gefordert. Bei Patienten mit relativer chirurgischer Indikation oder älteren Menschen soll halbjährlich untersucht werden (European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas, 2018).

2. Ziel und Zweck der Studie

Zystische Pankreasraumforderungen umfassen eine heterogene Gruppe von Krankheitsbildern mit deutlich variierender Malignitätstendenz. Mit dem Einzug der Schnittbildgebung in den klinischen Routinealltag ist die Anzahl der inzidentell diagnostizierten zystischen Pankreastumore im letzten Jahrzehnt deutlich angestiegen. Diese stellen Ärzte und Wissenschaftler vor neue Herausforderungen; insbesondere der Umgang mit intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN) ist heftig diskutiert. Aufgrund der unzureichenden Datenlage existieren hier keine evidenz-basierten Leitlinien sondern lediglich Konsensusberichte. (Del Chiaro et al., 2013; Tanaka et al., 2012)

Die internationalen Konsensusleitlinien führen zwei Kategorien von Risikofaktoren ein, die sog. „high-risk stigmata“ (dt. Hochrisiko Stigmata) und die „worrisome features“ (dt. „besorgniserregende Zeichen“). Während beim Vorliegen von high-risk stigmata überwiegend einstimmig zur onkologischen Resektion geraten wird, ist das Management von IPMN mit „worrisome features“ weiter heftig diskutiert, mit einer Tendenz zur Lockerung der Kriterien. Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, diese „high-risk stigmata“ und „worrisome features“ für die im Klinikum rechts der Isar mit Verdacht auf IPMN operierten Patienten zu validieren und somit die Datenlage des Malignitätspotentials für IPMNs zu stabilisieren. Hierfür wurde von 2007 bis 2016 eine Datenbank analysiert mit IPMN Patienten die am Klinikum rechts der Isar operiert wurden. Hierdurch könnte eine bessere Handhabbarkeit wie auch prognostische Risikostratifizierung möglich sein, wobei sich unnötige Operationen eventuell vermeiden ließen und eine schnellere und adäquate Behandlung von Patienten möglich wäre.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der retrospektiven Analyse umfasst alle Patienten, bei denen eine intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie des Pankreas (IPMN) diagnostiziert wurde und die am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München vom Jahr 2007 bis 2016 operativ versorgt wurden. Es erfolgte die Einreichung eines akzeptierten Ethikantrages mit dem Titel: „Validierung der sogenannten „besorgniserregenden Zeichen“ in der Evaluation des Malignitätspotentials von intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN) des Seitengangtyps im Pankreas. Eine retrospektive Studie.“ und der Referenznummer: 574/16 s. Die Indikation zur Operation wurde gemäß dem hausinternen, interdisziplinären Tumorboard gestellt, in Kooperation mit den Abteilungen der Inneren Medizin (Onkologie, Gastro-Onkologie), der Radiologie und Strahlentherapie. In die Entscheidungsfindung wurden entsprechend der oben beschriebenen Konsensusberichte, neben präoperativer Bildgebung, Alter und Wunsch des Patienten, vor allem die Parameter der WF und HRS berücksichtigt. Insgesamt wurden 76 Patienten im oben genannten Zeitraum operiert. Ausgeschlossen von der Analyse wurden Patienten, die an auswärtigen Krankenhäusern primär operiert wurden.

3.2 Datenerhebung und Parameter

Die Daten wurden mittels Patientenakten, SAP Kliniksoftware inklusive SAP-Archiv erhoben. In die Datenerfassung sind folgende Parameter mit aufgenommen worden: Name, Vorname, Alter bei OP, Geschlecht, Gewicht, Größe, BMI, Symptome, Schnittbildgebung der Erstdiagnose von HRS, Schnittbildgebung der Erstdiagnose von WF, EUS Erstdiagnose intramurale Knoten/Zytologie/MD, Symptome ja/nein, CT, MRT, EUS, US, Bildgebung für WF, Datum erstmalig WF, Datum der Diagnose, Zeit zwischen Diagnose und WF, Anzahl Termine, IPMN Lokalisation (Kopf, Körper, Schwanz), morphologischer Typ präoperativ, Operationsart, Datum der Operation, Zeit zwischen Diagnose und Operation, Zeit zwischen WF und Operation, obstruktiver Ikterus, Solide Strukturkomponente, MPD >10mm, MPD Durchmesser, Anzahl HRS, MPD 5-9mm, Pankreatitisvorgeschichte, Kalibersprung des Pankreasgangs, Zystengröße in mm, Zyste >3cm, Wandverdickung der Zyste, intramurale

Knoten, Lymphadenopathie, Anzahl WF, CEA Zytologie (ng/ml), CA 19-9 Zytologie (U/ml), Größenzunahme Zyste >2mm/J, Solide Strukturkomponente postoperativ, MPD Größe in mm postoperativ, Zystengröße in mm postoperativ, intramurale Knoten postoperativ, Lymphadenopathie postoperativ, morphologischer Typ postoperativ, histologischer Typ postoperativ, low-grade Dysplasie postoperativ, intermediate-grade Dysplasie postoperativ, high-grade Dysplasie postoperativ, Invasivität, benigne/maligne, gleichzeitig auftretendes PDAC, familiäre Prädisposition.

Tabelle 6. Tabelle zur Darstellung der gebrauchten Parameter.

Name, Vorname	Zyste >3cm
Alter bei OP	Wandverdickung der Zyste
Geschlecht	Intramurale Knoten
Gewicht	Lymphadenopathie
Größe	Anzahl WF
BMI	CEA Zytologie (ng/ml)
Symptome	CA 19-9 Zytologie (U/ml)
Schnittbildgebung Erstdiagnose HRS	Größenzunahme Zyste >2mm/J
Schnittbildgebung Erstdiagnose WF	Solide Strukturkomponente postoperativ
EUS Erstdiagnose intramurale Knoten/Zytologie/MPD	MPD Größe in mm postoperativ
Symptome ja/nein	Zystengröße in mm postoperativ
CT	Intramurale Knoten postoperativ
MRT	Lymphadenopathie postoperativ
EUS	Morphologischer Typ postoperativ
US	Histologischer Typ postoperativ
Bildgebung für „worrisome features“	Low-grade Dysplasie postoperativ
Datum erstmalig WF	Intermediate-grade Dysplasie postoperativ
Datum der Diagnose	High-grade Dysplasie postoperativ
Zeitdifferenz Diagnose WF	Invasivität
Anzahl Termine	Benigne/maligne
IPMN Lokalisation	Concomitant Ductal Adeno-CA
Präoperativer morphologischer Typ	Familiäre Prädisposition
Operationsart	Zystengröße in mm in der Pathologie
Datum der Operation	Zyste >3cm in der Pathologie
Zeitdifferenz der Diagnose	Wandverdickung der Zyste in der Pathologie
Zeitdifferenz ED WF	Intramurale Knoten in der Pathologie
Obstruktiver Ikterus	Lymphadenopathie in der Pathologie
Solide Strukturkomponente	Anzahl WF in der Pathologie
MPD >10	MPD Durchmesser
Anzahl „high-risk stigmata“	MPD 6-9mm
Pankreatitis Vorgeschichte	Kalibersprung Pankreasgang
Zystengröße in mm	

Alle erhobenen Patientendaten wurden nach Erfassung pseudonymisiert.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der retrospektiven Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics Programm (Version 23; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die deskriptive Statistik wird mit Hilfe von Kreuztabellen berichtet. Stetige Variablen werden entweder mittels des Medians mit Range berichtet. Um die Signifikanz zu Überprüfen werden Chi-Quadrat-Tests nach Pearson oder bei niedriger Fallzahl mittels exaktem Test nach Fisher sowie mittels Rangkorrelation nach Spearman weitergehend untersucht. Die Unterschiede werden mit Mann-Whitney-U-Tests überprüft.

Die Risikoeinschätzung der einzelnen Variablen im Hinblick auf das Malignitätspotential erfolgt mittels binärer logistischer Regression. Es erfolgten univariate Analysen sowie multivariate Analysen mit Hilfe des davor verwendeten Modells. Das Konfidenzintervall beträgt 95%.

Darüber hinaus wurde eine Sensitivitätsanalyse zur Ermittlung der Auswirkung der Einflussfaktoren gemacht und diese mit Hilfe der Flächenberechnung einer Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve überprüft.

Ein p -Wert von ≤ 0.05 wurde für alle Analysen als Signifikanzniveau a priori gewählt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv und Demographie

Im Zeitraum von 2007 bis 2016 wurden 76 Patienten, mit präoperativ diagnostizierter intraduktal papillär-muzinöser Neoplasie am Klinikum rechts der Isar, München operiert. Die Altersverteilung reichte von 36 bis 83 Jahre bei einem medianen Alter von 68 Jahren. In der Geschlechterverteilung überwog der Anteil weiblicher Patienten (53%) gegenüber männlichen Patienten (47%). Intraduktal papillär-muzinöse Neoplasien zeigten sich mit 38,2% am häufigsten multifokal, gefolgt von der Lokalisation im Pankreaskopf (32,9%), Pankreasschwanz (15,8%), Processus uncinatus (7,9%), Pankreaskörper (5,3%). (Tabelle 7).

Tabelle 7. Tabelle zur Darstellung der Demographie

Alle Patienten (n=76)	
Alter in Jahren (median, range)	68 (36-83)
Geschlecht (männlich)	36 (47%)
BMI (median, range)	24,38 (20,7-26,8)
Tumorlokalisation	
Processus uncinatus	6 (7,9%)
Kopf	25 (32,9%)
Körper	4 (5,3%)
Schwanz	12 (15,8%)
Multifokal	29 (38,2%)
Symptome	47 (61,8%)
Pathologie	
Niedrig/intermediäre Dysplasie	55 (72,4%)
Hochgradige Dysplasie	12 (15,8%)
Invasives Karzinom	10 (13,2%)
IPMN-Typ	
Hauptgang (MD-IPMN)	10 (13,2%)
Seitengang (BD-IPMN)	37 (48,7%)
Gemischt (mixed-IPMN)	29 (38,2%)

Von den insgesamt 76 Patienten mit IPMN hatten 55 (72,4%) eine niedriggradige oder intermediäre Dysplasie, 12 (15,8%) eine hochgradige Dysplasie und 10 (13,2%) ein invasives Karzinom.

Von diesem Kollektiv zeigten 39 Patienten Hauptgang- und Mischtyp-IPMN auf (51,3%), während 37 Patienten einen Seitengangs IPMN hatten (48,7%). Diese Gruppen wurden weiter in Untergruppen mit geringem (engl. „low“) (niedriggradige- und mittelgradige Dysplasie) und hohem (engl. „high“) (hochgradige Dysplasie oder invasivem Karzinom) Risiko unterteilt. Von Hauptgang- oder Mischtyp-Karzinomen waren 22 Patienten in der Gruppe mit niedrig- und mittelgradiger Dysplasie (56,4%) und 17 mit höhergradiger Dysplasie (43,6%), wovon 8 eine Invasivität zeigten (20,5%). Bei Befall des Seitengangs hatten 33 Patienten ein geringes Risiko (89,2%), während 4 zur Hochrisiko-Gruppe zählten (10,8%), wovon wiederum nur 2 ein invasives Karzinom aufwiesen (5,4%). (Abbildung 5).

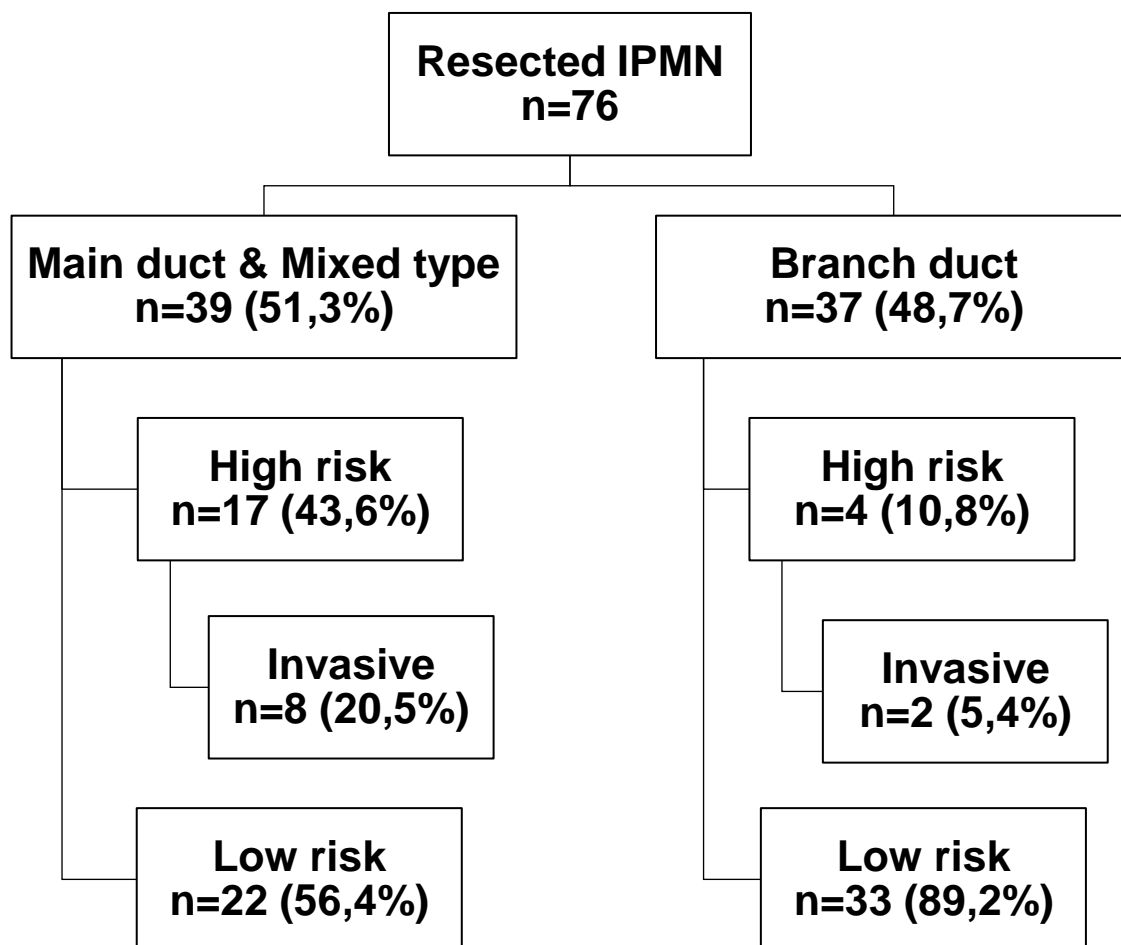


Abbildung 5: Demographie. Low risk: niedrig- oder mittelgradige Dysplasie, High risk: hochgradige Dysplasie oder invasives Karzinom.

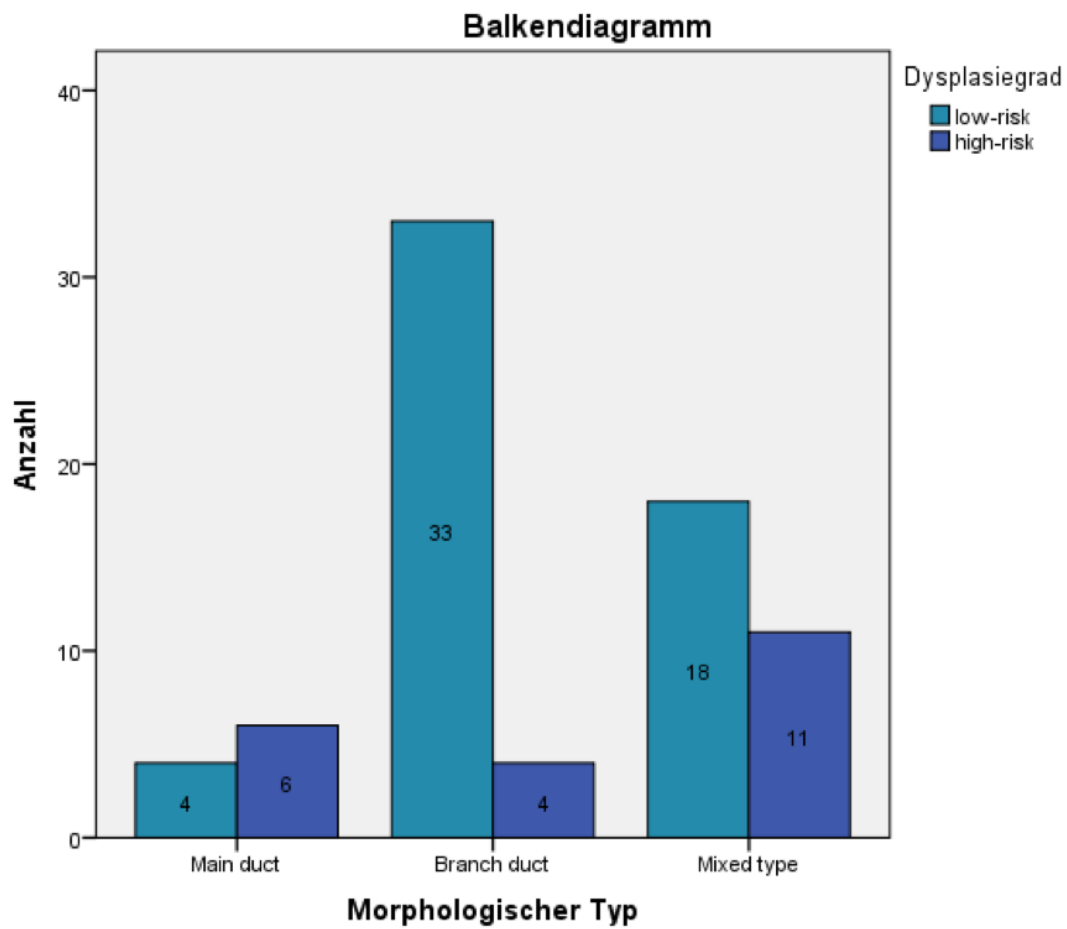


Abbildung 6: Balkendiagramm zur Darstellung des morphologischen Typs in Abhängigkeit vom Dysplasiegrad

4.2 Deskriptive Statistik

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Gesamtkollektivs berechnet und interpretiert.

4.2.1 Patienten mit high-risk Stigmata und worrisome features

Insgesamt gingen 76 IPMN Patienten in die Analyse ein. Die Verteilungen werden in Abhängigkeit zu den gebildeten Dysplasie-Untergruppen (niedrig- und mittelgradiger Dysplasie (low-risk) und höhergradiger Dysplasie (high-risk)) berichtet und auf Signifikanz untersucht.

Altersverteilung und Geschlecht

In der Geschlechterverteilung überwog der Anteil weiblicher Patienten mit 40/76 (53%) gegenüber männlichen Patienten mit 36/76 (47%). Innerhalb der weiblichen Kohorte zeigten sich 31/40 (77,5%) mit niedrig- oder mäßiggradiger Dysplasie und 9/40 (22,5%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität. Bei den männlichen Patienten zeigte sich bei 24/36 (66,6%) eine niedrig- oder mäßiggradige Dysplasie und 12/36 (33,3%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität. Die Verteilung zwischen den Geschlechtern zeigte sich nicht signifikant ($p=0,316$).

BMI und Symptome

Der BMI der Patienten lag im Median bei 24,38 (20,7-26,8). In Bezug auf höhergradige Dysplasie zeigte sich keine Signifikanz ($p=0,428$). (Tabelle 7)

Symptome zeigten von den insgesamt 76 Patienten 47 (61,8%). Hiervon 32/47 (68,0%) mit niedriggradig – oder mäßiggradiger Dysplasie und 15/47 (31,9%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität. Spezielle Symptome werden innerhalb der Differenzierung zwischen WF und HRS noch einmal aufgegriffen. Beide Parameter zeigten sich in Zusammenhang mit höhergradiger Dysplasie als nicht signifikant ($p=0,429$). (Tabelle 8)

Tumorlokalisation, IPMN-Typen und Pathologie

In Zusammenhang mit einer höhergradigen Dysplasie zeigte sich die multifokale Lokalisation am häufigsten mit 29/76 (38,2%), hiervon 18/29 (62,0%) mit niedrig- oder mäßiggradiger Dysplasie und 11/29 (37,9%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität. Der Pankreaskopf zeigte sich mit 25/76 (32,8%) als zweit häufigste Lokalisation, hiervon 17/25 (68,0%) mit niedrig- oder mäßiggradiger Dysplasie und 8/25 (32,0%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität. Die Tumorlokalisation im Pankreasschwanz zeigte sich in 12/76 (15,7%) Fällen, hiervon 10/12 (83,3%) mit niedrig- oder mäßiggradiger Dysplasie und 2/12 (16,6%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität. Bei 6/76 (7,8%) zeigte sich der Processus uncinatus als Lokalisation der IPMN, hiervon 6/6 (100,0%) mit einer niedrig- oder mäßiggradigen Dysplasie. Am seltensten war die Lokalisation im Pankreaskorpus zu sehen mit 4/76 (5,3%) mit 4/4 (100%) niedrig- oder mäßiggradige Dysplasie. Die Verteilung der Tumorlokalisation zeigte sich nicht als signifikant ($p=0,177$).

Im Hinblick auf die IPMN Typen zeigten sich 10/76 (13,2%) MD-IPMN, hiervon 4/10 (40%) low-risk und 6/10 (60%) high-risk. 37/76 (48,7%) zeigten BD-IPMN, hiervon 33/37 (89,2%) low-risk und 4/37 (10,8%) high-risk. Mixed-Type-IPMN hatten 29/76 (38,2%) mit 18/29 (62,1%) low-risk und 11/29 (37,9%) high-risk. Die Ergebnisse zeigte sich hochsignifikant ($p=0,002$).

Tabelle 8. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse nicht signifikanter und signifikanter Faktoren, ein p -Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

		Total (n=76)	Low-risk (n=55)	High-risk (n=21)	p-Wert
Geschlecht	weiblich	40 (53%)	31 (77,5%)	9 (22,5%)	0,316¹
	männlich	36 (47%)	24 (66,6%)	12 (33,3%)	
Symptome		47 (61,8%)	32 (71,4%)	8 (28,5%)	0,429¹
Lokalisation	Multifokal	29 (37,9%)	18 (62,0%)	11 (37,9%)	0,177²
	Kopf	25 (32,8%)	17 (68,0%)	8 (32,0%)	
	Schwanz	12 (15,7%)	10 (83,3%)	2 (16,6%)	
	Processus uncinatus	6 (7,6%)	6 (100%)	0 (0,0%)	
	Körper	4 (5,3%)	4 (100,0%)	0 (0,0%)	
IPMN Typ	MD-IPMN	10 (13,2%)	4 (40%)	6 (60%)	0,002²
	BD-IPMN	37 (48,7%)	33 (89,2%)	4 (10,8%)	
	Mixed-IPMN	29 (38,2%)	18 (62,1%)	11 (37,9%)	

1: Exakter Test nach Fisher; 2: Chi-Quadrat-Test

Obstruktiver Ikterus

Im Rahmen der Symptomatik, aber auch eingehend in die Kriterien der HRS zeigten 3/76 (3,9%) einen obstruktiven Ikterus. 1 (33%) Patient zeigte niedriggradige- und mittelgradige Dysplasie und 2 (66%) zeigten höhergradige Dysplasie oder Invasivität. Das Vorkommen von Ikterus zeigte sich nicht als signifikant ($p=0,183$). (Tabelle 8)

Pankreatitis

Pankreatitiden in der Patienten-Vorgeschichte zeigten sich mit einer Inzidenz von 28 (36,8%) von 76 Patienten. 8/28 (28,5%) zeigten high-risk und 20/28 (71,4%) waren low-risk Konstellationen. Das Vorkommen von Pankreatitiden zeigte sich nicht als ein signifikanter Faktor ($p=1,00$). (Tabelle 8)

KM aufnehmende Zysten

Kontrastmittelaufnehmende Zysten zeigten 8/76 (10,5%) der Patienten mit der Einteilung in 5 (62,5%) low-risk und 3 (37,5%) mit high-risk Patienten. Kontrastmittelaufnehmende Zysten zeigte keine Assoziation mit einer Malignität ($p=0,677$). (Tabelle 9)

Tabelle 9. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse nicht signifikanter Faktoren, ein p - Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

	Total (n=76)	Low-risk (n=55)	High-risk (n=21)	p-Wert
Obstruktiver Ikterus	3 (3,9%)	1 (33%)	2 (66%)	0,123¹ 0,183²
Pankreatitis	28 (36,8%)	20 (71,4%)	8 (28,5%)	0,889¹ 1,00²
KM aufnehmende Zysten	8 (10,5%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,509¹ 0,677²

1: Chi-Quadrat-Test; 2: Exakter Test nach Fisher

MPD Durchmesser

Der MPD Durchmesser wurde gemäß der Risikostratifizierung der International Consensus Guidelines basierenden Angaben in drei Gruppen unterteilt: MPD Größe ≤ 5 mm ($n=40$, 52,6%), 6-9mm ($n=20$, 26,3%) und >10 mm ($n=16$, 21,1%).

In der Gruppe der MPD-Größe ≤ 5 mm waren 35 (87,5%) IPMN mit niedriggradiger –und mittelgradiger Dysplasie und 5 (12,5%) mit einer höhergradigen Dysplasie oder invasivem Karzinom. Bei einer MPD-Größe von 6-9mm zeigten 12 (60%) eine niedriggradige- oder mittelgradige Dysplasie. 8 (40%) hatten eine höhergradige Dysplasie. Bei MPD >10 mm hatten 8 (50%) eine niedriggradige- oder mittelgradige Dysplasie sowie gleichwertig viele eine höhergradige Dysplasie oder invasives Karzinom. Es zeigte sich insgesamt eine deutliche Signifikanz mit Assoziation zu höhergradiger Dysplasie oder invasivem Karzinom ($p= 0,006$). (Tabelle 10)

Tabelle 10. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse signifikanter Faktoren, ein p -Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

		Total (n=76)	Low-risk (n=55)	High-risk (n=21)	p-Wert
MPD Durchmesser	≤5mm	40 (52,6%)	35 (87,5%)	5 (12,5%)	0,006¹ 0,363²
	6-9mm	20 (26,3%)	12 (60%)	8 (40%)	
	>10mm	16 (21,1%)	8 (50%)	8 (50%)	

1: Chi-Quadrat-Test; 2: Spearman-Test

Die International Consensus Guidelines empfehlen eine Unterteilung in HRS und WF, somit ist die Anzahl der Parameter ausschlaggebend. Somit wurden nicht nur die HRS selbst, sondern auch die Anzahl der HRS und damit das wachsende Risiko bei steigender Anzahl untersucht.

High-Risk Stigmata & Worrisome Features

Insgesamt zeigten 23/76 (30,2%) HRS. Hiervon waren 10/23 (43,4%) high-risk und 13/23 (56,5%) low-risk. In dieser Analyse wurde die Anzahl der HRS gegliedert (0-3): 0 HRS ($n = 53$ (69,73%)), davon 11 (20,8%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität und 42 (79,2%) mit niedriggradiger- und mittelgradiger Dysplasie, 1 HRS ($n = 18$ (23,68%)), davon 7 (28,9%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität und 11 (61,1%) mit niedriggradiger- und mittelgradiger Dysplasie. 2 HRS ($n = 4$ (5,26%)), davon 2 (50%) high-risk und 2 (50%) mit niedriggradiger- und mittelgradiger Dysplasie und 3 HRS ($n = 1$ (1,31%)) davon 1 (100%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität.

Bei Betrachtung des Vorhandenseins von HRS zeigte sich eine Signifikanz im Zusammenhang mit höhergradiger Dysplasie mit $p=0,042$. Im exakten Test nach Fisher zeigte es sich als knapp nicht signifikant. Dies ist womöglich auf die geringe Fallzahl zurückzuführen ($p=0,054$). (Tabelle 11)

Tabelle 11. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse signifikanter Faktoren, ein p -Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

		Total (n=76)	Low-risk (n=55)	High-risk (n=21)	p -Wert
Anzahl HRS	0	53 (69,73%)	42 (79,2%)	11 (20,8%)	0,042¹ 0,054²
	1	18 23,68%	11 (61,1%)	7 (28,9%)	
	2	4 5,26	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
	3	1 (1,31%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	

1: Chi-Quadrat-Test; 2: Exakter Test nach Fisher

Für diese Arbeit besonders relevant war die Ermittlung der WF und die Korrelation zu höhergradigen Dysplasie. Folgend aufgeführte Parameter gehen in die Aufteilung der WF ein: Kalibersprung, Zystengröße $>3\text{cm}$, Wandverdickung, intramurale Knoten ohne KM-Aufnahme und Lymphadenopathie.

Kalibersprung

Ein Kalibersprung war bei 27/76 (35,5%) der Patienten detektierbar. Veränderungen der Kaliberweite des MPD wurden bei 13 (48,1%) in der high-risk Gruppe und 14 (51,8%) in der low-risk Gruppe festgestellt. Eine abrupte Veränderung des Kalibers des Pankreashauptganges war signifikant mit einer höhergradigen Dysplasie assoziiert ($p=0,006$). (Tabelle 12)

Zystengröße

Eine kritische Zystengröße $>3\text{cm}$ wird als ein WF charakterisiert. In der Untersuchungskohorte war die Zystengröße im Median bei 2,7cm (16,75 - 35,25). Betrachtet man nur die Zysten ab einer Größe von $>3\text{cm}$, so zeigt sich hier eine Inzidenz von 25/76 (32,9%). Hiervon waren 19/25 (76%) low-risk Patienten und 6/25 (24%) high-risk Patienten. Hier konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,620$). (Tabelle 12)

Wandverdickung und intramurale Knoten

Eine Wandverdickung zeigten $n=5$ (6,6%) der 76 Patienten. Hiervon waren 4% (2/5) low-risk und 60% (3/5) high-risk Patienten. Intramurale Knoten, ohne KM-Aufnahme waren bei 24/76 (31,6%) zu beobachten. Dies zeigte sich bei low-risk Patienten bis zu 70,8% (17/24) und bei high-risk bis zu 29,1% (7/24). Beide Parameter zeigten sich nicht signifikant ($p=0,126$ bzw. 1,00). (Tabelle 12)

Lymphadenopathie

Eine Lymphadenopathie waren bei 14/76 (18,4%) Patienten, unabhängig vom Grad der Dysplasie zu finden. Eine Lymphadenopathie betraf 7 (50%) high-risk und ebenso viele low-risk Patienten. Dies zeigte sich als signifikant ($p=0,038$). Im exakten Test nach Fisher als knapp nicht signifikant ($p=0,051$). Dies ist wiederum wahrscheinlich zu erklären mit dem Vorliegen einer geringen Fallzahl. (Tabelle 12)

Tabelle 12. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse von WF, ein p - Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

		Total (n=76)	Low- risk (n=55)	High- risk (n=21)	p-Wert
Kalibersprung		27 (35,5%)	14 (51,8%)	13 (48,1%)	0,006¹
Zystengröße	>3cm	25 (32,9%)	19 (76%)	6 (24%)	0,620¹
Wandverdickung		5 (6,6%)	2 (4%)	3 (60%)	0,126¹
Intramurale Knoten		24 (31,6%)	17 (70,8%)	7 (29,1%)	1,00¹
Lymphadenopathie		14 (18,4%)	7 (50%)	7 (50%)	0,051¹ 0,038²

1: Exakter Test nach Fisher; 2: Chi-Quadrat-Test

Anzahl worrisome features

Da nicht nur ein einzelnes WF selbst, sondern auch die Anzahl der WF das Malignitätsrisiko erhöht, wurde der Effekt der Anzahl der WF untersucht.

Diese reichten von 0-6: 0 WF ($n = 7$ (0,09%)), davon 0 (0%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität, 1 WF ($n = 23$ (30,26%)), davon 19 (82,6%) mit niedriggradige- und mittelgradige Dysplasie und 4 (17,4%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität, 2 WF ($n = 26$ (34,21%)), davon 20 (76,9%) mit niedriggradige- und mittelgradige Dysplasie und 6 (23,1%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität und, 3 WF ($n = 12$ (15,78%)), davon 5 (41,7%) mit niedriggradiger- und mittelgradiger Dysplasie und 7 (58,3%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität, 4 WF ($n = 6$ (7,89%)), davon 2 (33,3%) mit niedriggradiger- und mittelgradiger Dysplasie und 4 (66,7%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität. 5 und 6 WF (jeweils $n = 1$ (1,31%)) zeigten nur niedriggradige- und mittelgradige Dysplasien und keine höhergradige Dysplasie oder Invasivität (0%).

Das Vorhandensein von multiplen WF mit steigender Anzahl zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit einer high-risk Konstellation. ($p=0,019$). (Tabelle 13)

Tabelle 13. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse von WF, ein p - Wert von $<0,05$ wurde als signifikant angesehen.

		Total (n =76)	Low-risk (n =55)	High-risk (n = 21)	p-Wert
Anzahl WF	0	7 (0,09%)	7 (100%)	0 (0%)	0,019¹ 0,351²
	1	23 (30,26%)	19 (82,6%)	4 (17,4%)	
	2	26 (34,21%)	20 (76,9%)	6 (23,1%)	
	3	12 (15,78%)	5 (41,7%)	7 (58,3%)	
	4	6 (7,89%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
	5	1 (1,31%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
	6	1 (1,31%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	

1: Chi-Quadrat-Test; 2: Spearman-Test

Aufgrund der hohen Anzahl der WF und dadurch verfälschten Aussagekraft wurde wie in der deskriptiven Analyse ein Cutoff von >2 WF gebildet. 20/76 (26,3%) der Patienten gingen

hierbei in die Statistik ein. Hierbei zeigten bei 9/20 (45%) niedriggradige- und mittelgradige Dysplasien und 11/20 (55%) höhergradige Dysplasie oder Invasivität ($p=0,003$; Tabelle 14).

Tabelle 14. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse von WF>2, ein p - Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

	Total (n=76)	Low-risk (n=55)	High-risk (n=21)	p-Wert
Anzahl WF>2	20 (26,3%)	9 (45%)	11 (55%)	0,003¹

1: Exakter Test nach Fisher

4.2.2 Patienten ohne high-risk Stigmata

Da die Therapie-Entscheidungspfade vor allem für die Patienten ohne HRS kritisch sind stellte diese besondere Gruppe das Hauptinteresse und Hauptaugenmerk dieser Arbeit dar. Von den ursprünglichen 76 Patienten bestand das Kollektiv nun noch aus 53/76 (69,7%), hiervon hatten 42/53 (79,2%) niedriggradige- und mäßiggradige Dysplasie (low-risk) und 11/53 (20,7%) hatten höhergradige Dysplasie oder eine Invasivität. 20% der Patienten ohne HRS zeigten also postoperativ eine high-grade Dysplasie oder ein invasives Karzinom. Innerhalb der high-risk Konstellation, zeigten 11,3% (6/53) eine höhergradige Dysplasie und 9,4% (5/53) ein invasives Karzinom.

Anzahl der worrisome features

In der Analyse der WF im gruppe der HRS Patienten zeigte sich folgende Konstellation: . 0-6: 0 WF ($n = 6$ (11,3%)), davon 0 (0%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität, 1 WF ($n = 18$ (33,9%)), davon 16 (88,8%) mit niedriggradiger- und mittelgradiger Dysplasie und 2 (11,1%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität, 2 WF ($n = 16$ (30,1%)), davon 14 (87,5%) mit niedriggradiger- und mittelgradiger Dysplasie und 2 (12,5%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität und, 3 WF ($n = 8$ (15,0%)), davon 3 (37,5%) mit niedriggradiger- und mittelgradiger Dysplasie und 5 (62,5%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität, 4 WF ($n = 4$ (7,5%)), davon 2 (50%) mit niedriggradiger- und mittelgradiger Dysplasie und 2 (50%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität. 5 WF wurden nicht gefunden. 6 WF ($n = 1$ (1,88%))

zeigten nur niedriggradige- und mittelgradige Dysplasien und keine höhergradige Dysplasie oder Invasivität (0%). (Abbildung 7). Die ansteigende Anzahl der WF war unmittelbar mit dem Vorhandensein von HRS assoziiert ($p=0,015$; Tabelle 15)

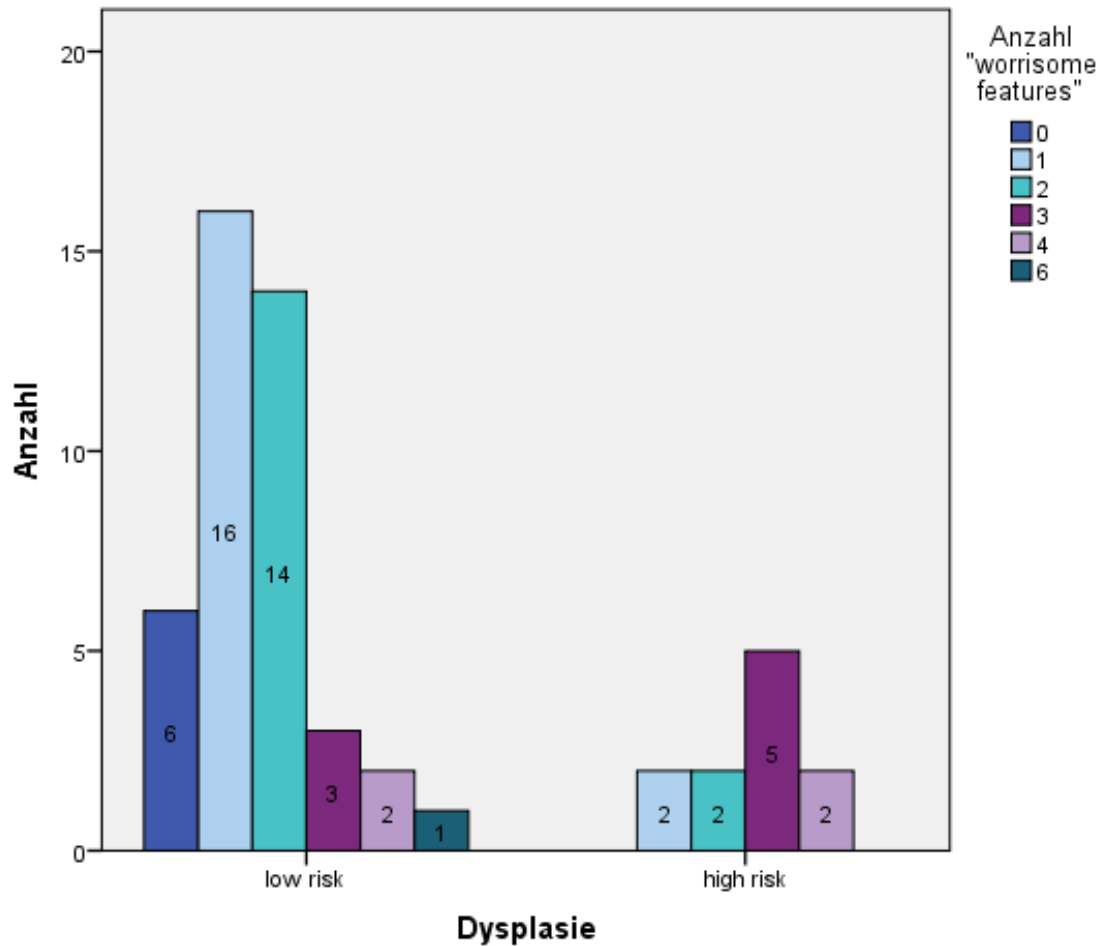


Abbildung 7. Balkendiagramm zur Darstellung der Anzahl an worrisome features (WF) in Abhängigkeit der Dysplasie.

Tabelle 15. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse von WF, ein *p*- Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

		Total (n =53)	Low-risk (n =42)	High-risk (n = 11)	<i>p</i>-Wert
Anzahl WF	0	6 (11,3%)	6 (100%)	0 (0%)	0,015¹ 0,388²
	1	18 (33,9%)	16 (88,8%)	2 (11,1%)	
	2	16 (30,1%)	14 (87,5%)	2 (12,5%)	
	3	8 (15,0%)	3 (37,5%)	5 (62,5%)	
	4	4 (7,5%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
	5	0 (0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	6	1 (1,88%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	

1: Chi-Quadrat-Test; 2: Spearman-Test

Zur besseren Übersichtigkeit wurden in der weiteren Analyse aller IPMN-Patienten der Cutoff von >2 WF gewählt. Hier zeigte sich, dass 53 Patienten 13/53 (24,5%) über 2 WF besaßen und hiervon 6/13 (46,2%) mit low-risk und 7/13 (53,8%) eine high-risk Konstellation aufwiesen. Auch unter Benutzung dieses Cutoffs konnte der obige Trend signifikant bestätigt werden (*p*= 0,002). (Tabelle 16)

Tabelle 16. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse von WF>2, ein *p*- Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

	Total (n=53)	Low-risk (n=42)	High-risk (n=11)	<i>p</i>-Wert
Anzahl WF>2	13 (24,5%)	6 (46,2%)	7 (53,8%)	0,002¹

1: Exakter Test nach Fisher

MPD Durchmesser

35/53 (66,0%) hatten eine mittlere Gangerweiterung von 6-9mm. Davon 32 (91,4%) mit niedriggradige- und mittelgradige Dysplasie und 3 (8,5%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität. 18/53 (33,9%) zeigten eine Gangerweiterung von >9mm auf. Davon 10 (55,5%) mit niedriggradiger- und mittelgradiger Dysplasie und 8 (44,4%) mit höhergradiger Dysplasie oder Invasivität. Die Ergebnisse waren signifikant ($p=0,002$). Dies lässt vermuten, dass eine erhöhte Gangerweiterung mit höherem Malignitätsgrad einhergeht (Tabelle 17)

Kalibersprung

Ein Kalibersprung im Gangsystem war bei 14/53 (26,4%) der Patienten ersichtlich. Veränderungen der Kaliberweite des MPD wurden bei 6 (42,8%) in der high-risk Gruppe und 8 (57,1%) in der low-risk Gruppe festgestellt. Eine abrupte Veränderung des Kalibers des Pankreashauptganges war signifikant mit einer höhergradiger Dysplasie assoziiert ($p=0,049$). (Tabelle 17)

Zystengröße

Die Zystengröße, die bei WF ab 3cm in die Charakterisierung eingeht, war im Median 2,45cm groß (1,57 - 3,52cm). Betrachtet man nur die Zysten >3cm, so zeigt sich eine Inzidenz von 17/53 (32,0%), hiervon 14 (82,3%) low-risk und 3/17 (17,6%) high-risk Patienten wiesen dieses WF auf. Dies zeigte sich nicht als signifikant ($p=0,100$). (Tabelle 17)

Wandverdickung und intramurale Knoten

Eine Wandverdickung zeigten $n=1$ (1,88%) der 53 Patienten. Dieser eine Patient hatte eine niedriggradige- bis mäßiggradige Dysplasie.

Intramurale Knoten, ohne KM-Aufnahme waren bei 16/53 (30,1%) zu beobachten. Dies zeigten 81,2 % (13/16) der low-risk Patienten und 18,7% (3/16) high-risk Patienten. Hier zeigte sich keine signifikante Zuordnung ($p=0,100$ bzw. $0,100$). (Tabelle 17)

Lymphadenopathie

Lymphadenopathien waren bei 10/53 (18,8%) Patienten, unabhängig vom Grad der Dysplasie zu finden. Eine Lymphadenopathie betraf 4 (40%) high-risk und 6 (60%) low-risk Patienten. Lymphadenopathie zeigte keine signifikanten Assoziationen zu einer höhergradigen Dysplasie ($p=0,187$). (Tabelle 17)

Tabelle 17. Beschreibung von Faktoren der IPMN-Patienten ohne HRS in Assoziation zu high-grade Dysplasie und invasivem Karzinom

		Total (n=53)	Low- risk (n=42)	High- risk (n=11)	p-Wert
MPD Durchmesser	6-9mm	18 (33,9%)	10 (55,5%)	8 (44,4%)	0,002² 0,419³
Kalibersprung		14 (26,4%)	8 (57,1%)	6 (42,8%)	0,049¹
Zystengröße	>3cm	17 (32,0%)	14 (82,3%)	3 (17,6%)	0,100¹
Wandverdickung		1 (1,88%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0,100¹
Intramurale Knoten		16 (30,1%)	13 (81,2%)	3 (18,7%)	0,1,00¹
Lymphadenopathie		10 (18,8%)	6 (60%)	4 (40%)	0,187¹

1: Exakter Test nach Fisher; 2: Chi-Quadrat-Test; 3: Spearman-Test

4.3 Regressionsanalyse

4.3.1 Patienten mit high-risk Stigmata und worrisome features

Nach Analyse der Verteilung innerhalb der Gruppen folgt eine univariate Analyse. Es wurden hierbei diejenigen Merkmale verwendet, deren unterschiedliche Verteilung signifikant war. Somit gingen der MPD Durchmesser, Kalibersprung, Lymphadenopathie, die Anzahl von WF >2 sowie die Anzahl an HRS in die Analyse ein.

MPD Durchmesser

Mittels binärer Regressionsanalyse zeigt sich auch hier eine Signifikanz ($p=0,003$) mit einer Odds Ratio (OR) von 2,68 (95% KI 1,392 - 5,191) bei Betrachtung der MPD-Größe in der Analyse. Dies bedeutet, dass mit steigendem MPD Durchmesser, das relative Risiko für eine höhergradige Dysplasie um den Faktor 2,7 steigt. (Tabelle 18)

Kalibersprung Pankreasgang

Wiederum konnte der Kalibersprung des Pankreasgangs als signifikanter Prognosefaktor bestätigt werden ($p=0,004$, OR 4,7, 95% KI 1,633-13,867). Es gibt ein fast 5-faches Risiko für höhergradige Dysplasie oder Invasivität bei Vorliegen von einer abrupten Veränderung des MPD. (Tabelle 18)

Lymphadenopathie

Das Vorhandensein einer auffälligen Lymphadenopathie zeigte sich ebenfalls als ein signifikanter Faktor ($p=0,045$, OR 3,4, 95% KI 1,028 – 11,440). Das Malignitätsrisiko bei einer Lymphadenopathie ist hierbei um den Faktor 3,4 erhöht. (Tabelle 18)

Anzahl worrisome features

Das Vorhandensein von WF mit steigender Anzahl zeigte sich ebenfalls als signifikant an ($p=0,012$, OR 1,783, 95% KI 1,135 – 2,802). Mit steigender Anzahl an WF steigt also das Risiko für höhergradige Dysplasien oder ein invasives Karzinom um fast das Doppelte an. Aufgrund der hohen Anzahl der WF wurde wie in der deskriptiven Analyse ein Cutoff von >2 WF gebildet. Dieser zeigt sich hochsignifikant in der binären Regression mit einem erhöhten relativen Risiko von 5,6 ($p=0,002$, OR 5,6, 95% KI 1,8 – 17,149). Das Malignitätsrisiko ist also circa 5-mal so hoch bei Vorkommen von >2 WF. Dies bestätigt deutlich die Relevanz der Anzahl der WF. (Tabelle 18)

Anzahl high-risk Stigmata

Die Anzahl an HRS zeigte sich als signifikant ($p=0,027$, OR 2,3 (95% KI 1,103 – 5,151). Mit steigender Anzahl an HRS, steigt das Risiko um 2,3 für das Vorhandenseins eines invasiven Karzinoms. Obwohl dieses Ergebnis nicht überraschend ist, wird die aktuelle Datenlage hierdurch unterstrichen. (Tabelle 18)

Alle anderen untersuchten Variablen ergaben keine signifikanten Ergebnisse in der Regressionsanalyse ($p > 0,05$).

Tabelle 18. Univariate Analyse von Faktoren der IPMN-Patienten mit HRS und WF in Assoziation zu high-grade Dysplasie und invasivem Karzinom, ein p - Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

		Odds Ratio (OR)	Konfidenzintervall (95% KI)	p -Wert
MPD Durchmesser	$\leq 5\text{mm}$	2,68	1,392-5,191	0,003
	6-9mm			
	$\geq 10\text{mm}$			
Kalibersprung		4,7	1,633-13,867	0,004
Lymphadenopathie		3,4	1,028-11,440	0,045
Anzahl WF		1,8	1,135-2,802	0,012
	Anzahl WF >2	5,6	1,8-17,149	0,002
Anzahl HRS		2,3	1,103-5,151	0,027

4.3.2 Patienten ohne high-risk Stigmata

Von 76 ursprünglichen Patienten zeigten 53 (69,7%) keine HRS, davon hatten 42/53 (79,24%) eine niedrig- oder mittelgradige Dysplasie (low-risk) und 11/53 (20,75%) eine höhergradige Dysplasie oder Invasivität (high-risk). 20% der Patienten ohne HRS zeigten also postoperativ

eine high-grade Dysplasie oder invasives Karzinom. Innerhalb der high-risk Konstellation, zeigten 11,3% (6/53) eine höhergradige Dysplasie und 9,4% (5/53) ein invasives Karzinom. In einer erneuten univariaten Analyse wurde also wiederum die Assoziation zu high-risk Dysplasie und invasivem Karzinom untersucht.

Anzahl worrisome features

Die Anzahl an WF zeigte sich als signifikant, mit einem fast 2-fach erhöhten Malignitätsrisiko ($p=0,024$, OR 1,97, 95% KI 1,094-3,553).

Durch die bereits erwähnte Undurchsichtigkeit und hier nur schwach aufgezeichnete Signifikanz wurde wie in der Analyse aller IPMN-Patienten der Cutoff von >2 WF gewählt. Hierbei zeigte sich eine deutliche Signifikanz mit einer bis zu 10-fach höherem Risiko zur Entwicklung einer höhergradigen Dysplasie oder Invasivität bei > 2 WF. ($p=0,002$, OR 10,5, 95% KI 2,338 – 47,153). (Tabelle 19)

MPD Durchmesser

In der Betrachtung der bereits in der Literatur bekannten Malignitätserhöhung durch Durchmesservergrößerung des MPD zeigte sich bei Patienten mit einer Pankreashauptgängerweiterung und IPMN ohne HRS als ein 8,5-fach erhöhtes Malignitätsrisiko ($p=0,005$, OR 8,533, 95% KI 1,895-38,433). (Tabelle 19)

Lymphadenopathie

Lymphadenopathie ergab keine signifikanten Ergebnisse in der Regressionsanalyse ($p > 0,05$) $p=0,108$ (OR 3,42, 95% KI 0,763-15,397). Sie stellt deshalb in der Gruppe der IPMN-Patienten ohne HRS keine Assoziation zu high-grade Dysplasie dar. (Tabelle 19)

Tabelle 19. Univariate Analyse von Faktoren mit Assoziation zu high-grade Dysplasie und invasivem Karzinom bei IPMN ohne HRS.

		Odds Ratio (OR)	Konfidenzintervall (95% KI)	p-Wert
MPD Durchmesser	6-9mm	8,53	1,895-38,433	0,005
Kalibersprung		5,10	1,239-20,990	0,024
Lymphadenopathie		3,42	0,763-15,397	0,108
Anzahl WF		1,97	1,094-3,553	0,024
	Anzahl WF >2	10,5	2,338-47,153	0,002

Es zeigte sich bei beiden Parametern, MPD Größe 6-9mm und Anzahl WF und Kalibersprung des Pankreasgangs, eine deutliche Signifikanz mit hohem Einfluss auf die Vorhersagekraft der Malignität bei Patienten mit IPMN ohne HRS. (Tabelle 19)

4.4 Multivariate Analyse

4.4.1 Patienten ohne high-risk Stigmata

In dem Versuch ein allumfassendes Modell zur Beurteilung der adjustierten Odds Ratios der Einflussfaktoren zu ermitteln, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Hierbei wurden alle in der univariaten Analyse als signifikant bezeichneten Faktoren bei Patienten ohne HRS erneut untersucht, sprich Anzahl WF, MPD Größe und Kalibersprung des Pankreasgangs (Tabelle 19).

Im Vergleich zu der Anzahl an WF und einem Kalibersprung des Pankreasgangs, zeigte sich einzig der MPD Durchmesser als signifikant mit einem 5-fach erhöhtem Entartungsrisiko ($p = 0,034$, OR 5,65, 95% KI 1,138-28,077). Ein Kalibersprung ($p=0,376$; OR 2,292, 95% KI 0,365-14,382) als auch die Anzahl an WF waren nicht signifikant ($p=0,453$, OR 1,343, 95% KI 0,622-2,901).

Dieses Ergebnis zeigt also, dass der MPD Durchmesser von 6-9mm als unabhängiger und stärkster Faktor für eine maligne Entartung von IPMN zu sehen ist. Dies lässt darauf schließen, dass die Gangweite (MPD) bei WF ein ernstzunehmender Risikofaktor darstellt. (Tabelle 20)

Tabelle 20. Multivariate Analyse von Faktoren mit Assoziation mit high-grade Dysplasie und invasivem Karzinom, ein *p*-Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

		Odds Ratio (OR)	Konfidenzintervall (95% KI)	<i>p</i> -Wert
MPD-Größe	6-9mm	5,65	1,138-28,077	0,034
Kalibersprung		2,29	0,365-14,382	0,376
Anzahl WF		1,343	0,622-2,901	0,453

Führt man eine Sensitivitätsanalyse durch, so zeigt sich der MPD bei den Patienten aus der Gruppe aller IPMN (inklusive HRS) als wenig aussagekräftig mit einer Sensitivität bei HRS von 78,2%, Spezifität von 63%, positiv prädiktiver Wert von 43,5%, und negativ prädiktiver Wert von 79,25%. MPD Durchmesser von 6-9mm vs. MPD >10mm zeigen sich ebenfalls wenig aussagekräftig: Sensitivität 38,1% vs. 42,9%, Spezifität 50% vs. 83,6%, positiv prädiktiver Wert von 40% vs. 50% und negativ prädiktiver Wert von 76,8% vs. 79,3%. (Tabelle 21)

Tabelle 21. Sensitivitätsanalyse für HRS und WF mit MPD Durchmesser von > 5 mm.

	Alle IPMN <i>n</i> = 76			IPMN ohne HRS <i>n</i> = 53
	HRS	MPD 6-9mm	MPD ≥10mm	MPD 6-9mm
Sensitivität (%)	78,2	38,1	42,9	72,7
Spezifität (%)	63,0	50,0	83,6	76,2
Positiver prädiktiver Wert (%)	43,5	40,0	50,0	44,4
Negativer prädiktiver Wert (%)	79,2	76,8	79,3	91,4

In der Sensitivitätsanalyse von IPMN ohne HRS für MPD 6-9mm zeigte sich eine Sensitivität von 72,7%, eine Spezifität von 76,2%, ein positiv prädiktiver Wert von 44,4% und jedoch ein negativ prädiktiver Wert von 91,4%. Dieser sehr hohe negativ prädiktive Wert bedeutet also, dass eine Gangerweiterung von 6-9mm bei Patienten ohne HRS zwar keine Garantie für eine maligne Entartung darstellt, jedoch bei Fehlen einer Gangerweiterung von 6-9mm ein sehr geringes Risiko für eine Malignität zu erwarten ist. (Tabelle 21)

Dieser hohe negative prädiktive Wert (91,4%) deutet also darauf hin, dass 91,4% aller Patienten bei denen keine MPD-Vergrößerung von 6-9 mm festgestellt wurde tatsächlich auch keine maligne Entartung aufweisen können. Zudem stellt somit ein MPD Durchmesser von mehr als 5 mm einen unabhängigen Risikofaktor für maligne Entartung der IPMN dar.

Die Aussagekraft der Sensitivität und Spezifität, wurde mittels einer Receiver-Operating Characteristic (ROC-Kurve) überprüft und weist mit einer Fläche unter der Kurve (*area under the curve*) von 0,77 auf eine verlässliche Spezifität sowie Sensitivität hin. (Abbildung 8).

Eine MPD Größe von >5mm ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malignität mit einem hohem negativen prädiktivem Wert. Multiple WF, vor allem >2 WF, zeigen eine Assoziation zu hohem Malignitätspotential.

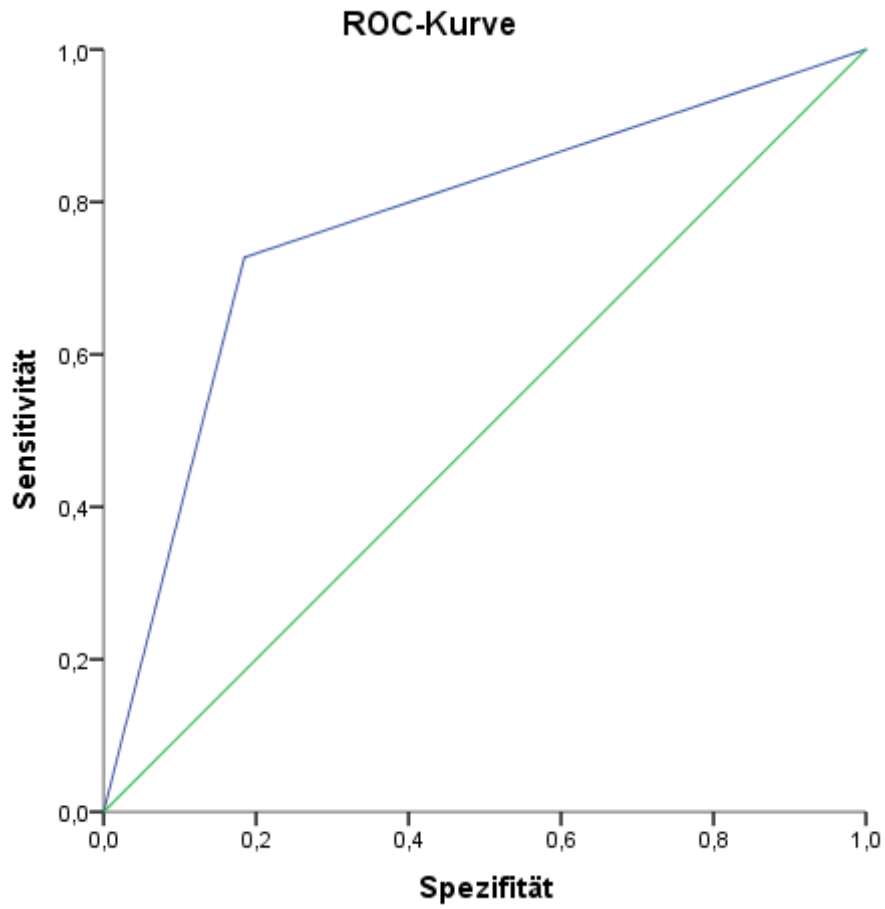


Abbildung 8. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Kurve der high-risk IPMN Patienten ohne high-risk stigmata (HRS).

5. Diskussion

Aufgrund der aktuell schwachen Datenlage zur therapeutischen Strategie von vor allem BD-IPMN-Patienten mit WF, wurde in der vorgelegten Arbeit eine retrospektive unizentrische Studie durchgeführt. Hierbei sollten die International Consensus Guidelines von 2012 bezüglich der Vorhersagekraft von HRS und WF auf das potentielle Malignitätsrisiko überprüft werden.

Hier konnte die vorgelegte Arbeit klar zeigen, dass die Parameter abrupter Kalibersprung, Lymphadenopathie, MPD Durchmesser mit der high-grade Dysplasie oder einem invasivem Karzinom assoziiert waren. In der umfangreichen Analyse zeigte sich der MPD-Durchmesser als prognostisch stärkster prädiktiver Faktor. Des Weiteren zeigten 20% der Patienten unserer Kohorte ohne HRS postoperativ nachgewiesene hochgradige Dysplasien oder ein invasives Karzinom, was schlussfolgern lässt, dass WF nicht außer Acht zu lassen sind. Daraus ergibt sich eine weitere Fragestellung, die ebenso wichtig für die Schlussfolgerung der Ergebnisse dieser Arbeit ist: wie verändert sich die Wahrscheinlichkeit der Malignität bei Patienten mit hochgradiger Dysplasie und Invasivität ohne HRS. Hierfür bleiben vor allem zwei Merkmale ausschlaggebend: MPD Durchmesser und Anzahl der WF >2. In der univariaten Analyse bei Patienten ohne HRS steigt die Wahrscheinlichkeit der Malignität um das 11-fache MPD Größenveränderung von 6-9mm und um das 7-fache bei einer WF-Anzahl >2. In der multivariate Analyse zeigte sich, dass der Durchmesser des MPD sich als alleiniger unabhängiger Risikofaktor für die Vorhersagekraft einer potentiellen malignen Entartung zeigte. Bei Vorliegen einer MPD Größe von 6-9mm stieg das Risiko der Entartung um das 5-fache. Darüber hinaus zeigt die Sensitivitätsanalyse, dass ein Durchmesser von 6-9 mm einen hohen negativ prädiktiven Wert (91,4%) für das Entstehen einer malignen Entartung hat und somit das Fehlen einer MPD-Größenprogression von 6-9mm ein relativ sicherer Ausschluss für Malignität zu sein scheint. Das Vorhandensein einer höhergradigen Gangerweiterung zeigt sich somit mit erhöhtem Risiko maligne zu entarten.

Im Hinblick darauf, in welchen Kontext unsere Ergebnisse in die aktuelle Datenlage zu integrieren ist, ist es sinnvoll, den diese Arbeit beherrschenden Konsensusbericht von 2012 nochmals zu inspizieren.

MD-IPMN haben eine bewiesenen hohe Malignitätsrate, wobei die adäquate Therapiestrategie für BD-IPMN noch immer Grund für Debatten darstellt (Ohtsuka et al., 2012; Tanaka et al.,

2012). Tanaka et. al (2012) geben bei Fehlen von WF vor, je nach Zystengröße CT/MRT-Untersuchungen in 2-3 jährlichen bis 3-6 monatlichen Abständen zu unternehmen, mit steigender Indikation zur Resektion bei einer Zystengröße > 2-3 cm. In einer großen multizentrischen Studie Koreas wurde eine Zystengröße >3cm, KM-aufnehmende intramurale Knoten im CT sowie intramurale Knoten >5mm im EUS als unabhängige Risikofaktoren für Malignität bei BD-IPMN gezeigt (Kim et al., 2015). Eine Metaanalyse von über 40 Studien zeigte ebenfalls, dass die Zystengröße >3cm den höchsten prädiktiven Wert für die maligne Entartung zeigte. Neben der Zystengröße, zeigten sich MPD-Größenzunahme, intramurale Knoten und MD-IPMN als prognostische Parameter. (Anand et al., 2013). Die Zystengröße konnte in unserer Analyse nicht als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden. Nichtsdestotrotz scheinen nach unseren Ergebnissen die Anzahl der WF eine entscheidende Rolle zu spielen. Da aber eine Zystengröße ab 3 cm ein WF darstellt, könnte sich hier doch eine mögliche Deckung der Daten zeigen. Hierbei ist vor allem hervorzuheben, dass die Anzahl an WF, das heißt jedes weitere hinzukommende besorgniserregende Zeichen, das Risiko signifikant erhöhte (>2 WF). Ähnliches wurde in einer großen retrospektiven Studie mit 7 involvierten Zentren gezeigt, die Daten von 324 Patienten ausgewerteten, die die aktuelle Herangehensweise bei potentiell zu operierenden IPMN untersuchten. Diese postulierte die strenge Beobachtung mit eventueller Resektion derer IPMN ohne high-risk Konstellation aber multiplen WF (Wilson et al., 2017).

Im Hinblick auf die Frage, ob sich eine Resektion bei BD-IPMN mit WF als sinnvoll darstellt, zeigten Hu und Kollegen (2018), dass eine frühe Resektion eine 94%-ige Wahrscheinlichkeit für ein Langzeitüberleben bietet. Patienten die sich einer Resektion unterzogen hatten, hatten nach 4,25 Jahren eine höhere krebsfreie Überlebensrate mit ebenfalls höherem Gesamtüberleben nach 6,5 Jahren (Hu et al., 2018; Strobel & Büchler., 2018). Dies unterstützt, kein abwartendes Verhalten anzustreben, sondern eine frühe chirurgische Intervention zu befürworten.

Hipp und Kollegen beobachteten in einer retrospektiven Analyse von 2017, die Abhängigkeit eines malignen Progresses von der BD-IPMN-Größenzunahme. Es zeigte sich bei initial konservativ behandelten BD-IPMN <20 mm ein Progress in 5% der Fälle mit sekundärer Operationsindikation. Bei großen unauffälligen BD-IPMN von 20-29 mm, wurde in 25% der Fälle eine Operation aufgrund einer Größen-Progression durchgeführt. Die initiale BD-IPMN Größe hatte somit einen Einfluss auf den Progress. Es zeigten sich zudem bei IPMN

Resektionen besonders im Vergleich zu Pankreaskarzinomen vermehrte Komplikationsraten nach Resektion und somit eine höhere perioperative Morbidität und Mortalität (Hipp et al., 2017).

Die Malignitätsprogression bei selbst kleinen Läsionen bestätigen sich auch bei einem chirurgischen Patientenkollektiv, bei denen sich eine maligne Entartung von 57% bei kleinen BD-IPMN fand (Wong et al., 2013). Somit sei die Größe des BD-IPMN alleine kein valider Parameter zur Malignitätsabschätzung (Kaiser et al., 2017). Auch bei uns hat sich, wie bereits oben erwähnt, die Tumorgöße alleine nicht als prognostischer Faktor gezeigt, jedoch lediglich die MPD-Größe.

Viele BD-IPMNs werden aufgrund der Symptomatik sowie suspekter Bildgebung bereits früh reseziert. Gelegentlich werden BD-IPMN jedoch bei älteren, asymptomatischen Patienten diagnostiziert und sind manchmal, wie oben bereits erwähnt, gutartig. Somit lässt sich eine gewisse Überrepräsentation an diesen symptomatischen BD-IPMN diskutieren mit eventueller Schlussfolgerung, dass sich eine Überschätzung der Malignität aufzeichnen könnte (Brunner et al., 2017). In dieser Arbeit zeigten sich 4 BD-IPMN (10,8%) mit high-risk Dysplasie, wovon wiederum 2 Patienten ein invasives Karzinom aufwiesen (5,4%). Dies steht im statistischen Vergleich mit 89,2% low-risk BD-IPMN. Dieser Aspekt könnte die erwähnte Überschätzung interpretatorisch stabilisieren (Abbildung 5).

Prophylaktische Resektionen, so wie sie von den Fukuoka Kriterien empfohlen wird, könnten somit eine Art „Übertherapie“ darstellen. Hier ist auf die Studie von Del Chiaro et al. (2014) zu verweisen, die präoperative Tumorboard-Beschlüsse mit postoperativen histologischen Ergebnissen verglichen. Bei nur 60,9% der Fälle, stimmte die präoperative histologische Zuordnung mit der postoperativen pathologischen Untersuchung überein. Rückschlüssig wurden also circa 8,5% der Patienten ohne valide Indikation operiert (Del Chiaro et al., 2014). Eine muzinöse Komponente hat sich hier als Faktor für korrekte Diagnostik gezeigt, somit weist dies wieder auf eine mögliche Übertherapie bei BD-IPMN hin. Ein MPD-Durchmesser von 6-9mm hat sich nach unseren Analysen mit hohem negativen prädiktiven Wert gezeigt (91,4 %). Nach Petrone et al. konnte sich ebenfalls die MPD Erweiterung >5mm bei BD-IPMN als unabhängiger Risikofaktor darstellen lassen (Petrone et al., 2018). Die Beachtung dessen könnte eine mögliche Richtlinie sein, mit der Vermeidung der verfrühten Resektion und dadurch Senkung des Patientenrisikos.

Ebenfalls von Interesse ist eine Studie von Pergolini et al. (2017). Hier fand eine Beobachtung der Progression bei BD-IPMN Patienten statt: 363 von 577 Patienten standen > 5 Jahre in Beobachtung. 5,5% der 363 Patienten zeigten eine Malignitätsprogression. Bei 4,4% zeigte sich sogar ein invasives Karzinom. Eine allgemeine Größen-Progression zeigten > 50% der Patienten. 22% von 282 Patienten mit BD-IPMN ohne WF oder HRS entwickelten eine Größen-Progression. Von dieser Kohorte zeigte sich in 4,3% Fälle ein invasives Karzinom nach 5 Jahren. Die einzige Kohorte die keine Malignitätsprogression zeigte, waren Patienten mit unauffälligem BD-IPMN < 1,5 cm nach 5 Jahren Beobachtungszeit (Pergolini et al., 2017). Ähnlich belegt auch Crippa et al., dass eine Langzeitbeobachtung bei BD-IPMN ohne WF oder HRS ohne chirurgische Intervention eine Sicherheit bietet, wenn jedoch die Beobachtung nicht nach 5 Jahren eingestellt wird (Crippa et al., 2017). Dadurch, dass unser Patientenkollektiv aus resezierten IPMN mit WF oder HRS besteht lässt sich hier, aus vorhandenen Daten, nur schwer eine Aussage über eine Langzeitbeobachtung machen. Was sich jedoch zeigen lässt ist, dass 20% der Patienten unserer Stichprobe ohne HRS postoperative hochgradige Dysplasien oder ein invasives Karzinom vorwiesen, was schlussfolgern lässt, dass die WF nicht außer Acht gelassen werden dürfen.

Mukewar et al. (2017) bestätigten die Vorhersagekraft der Fukuoka Leitlinien. Die Daten zeigen bei den sogenannten Fukuoka negativen (FN) zystischen Läsionen, also ohne HRS oder WF, eine niedrige Entartungstendenz (2-3%) in einem fünfjährigen Beobachtungszeitraum (Mukewar et al., 2017), wobei Fukuoka positive Tumore, für HRS-IPMN eine deutlich höhere Malignitätsrate als WF-IPMN zeigten (49,7% vs. 4,1%). Bei HRS BD-IPMN Patienten zeigten sich ein obstruktiver Ikterus als führender Parameter in Zusammenhang mit der Entartungstendenz zu einem Karzinom (79,8%) (Mukewar et al., 2017). Somit lässt sich auch hier durchaus belegen, dass eine operative Intervention bei symptomatischen HRS-IPMN indiziert ist. Unsere Daten zeigten eine deutliche Signifikanz in der Anzahl an HRS in Verbindung mit der Entartungstendenz. Da das Vorhandensein eines Ikterus eines der drei Merkmale ist, lässt sich dies mit unseren Daten ebenfalls interpretieren.

Eine Verlängerung des zeitlichen Intervalls zwischen den Verlaufskontrollen könnte nach Fernandez-del Castillo (2016) und Kimura et al. (2016) möglicherweise ein vernünftiger Ansatz zur sinnvollen Abschätzung der möglichen Entartung sein. In einer Metaanalyse von Crippa et al. (2016), die eine Langzeitbeobachtung bei low-risk BD-IPMN Patienten ohne Operation analysierten, konnte sich lediglich ein jährliches Entartungsrisiko von 0,7% darstellen lassen.

Die Mortalitätsrate bei diesen konservativ behandelten BD-IPMN wurde mit 0,2% angegeben. Das Risiko für die Entartung eines low-risk BD-IPMN ließe sich wohl vergleichen mit dem postoperativem Mortalitätsrisiko einer chirurgischen Intervention. Schlussfolgernd könnte es somit vertretbar sein, eine Übertherapie vermeiden zu wollen und einen längeren Überwachungszeitraum zu wählen (Crippa et al., 2016; Lekkerkerker et al., 2017). Dies sei insbesondere der Fall, wenn zwei oder mehr HRS vorliegen (Kwong et al., 2016). Ohtsuka et al. beschreiben für das Vorkommen eines Pankreaskarzinoms eine Inzidenz von 9,9% in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 84 Monaten nach Resektion von BD-IPMN (Ohtsuka et al., 2012). Diese und Tanaka zeigten, dass Verlaufskontrollen durchaus eine Relevanz haben und sowohl bei nach fünf Jahren unveränderten, wie auch bei bereits resezierten Läsionen angewendet werden sollten (Tanaka, 2015).

Im Gegensatz dazu zeigen sich die AGA Guidelines von 2016. Deren ausdrückteste Aussage ist, dass bildgebende Verlaufskontrollen eingestellt werden sollen bei Patienten, bei denen sich nach fünf Jahren keine signifikante Veränderung im BD-IPMN-Verhalten gezeigt hat (Basar & Brugge, 2016; Lennon et al., 2015; Vege et al., 2015). Wie bereits schon erwähnt, wurden im Jahr 2018 sowohl die britischen wie auch amerikanischen Leitlinien überarbeitet. Die amerikanischen Leitlinien schlagen bei asymptomatischen Patienten mit BD-IPMN ein beobachtendes Vorgehen vor. Tritt jedoch Diabetes auf oder eine Zystengrößenzunahme von > 3 mm/Jahr so soll eine weiterführende radiologische Diagnostik mit MRCP oder EUS und FNA nachgegangen werden. Es wird gefordert, die Beobachtung bei Patienten einzustellen, die nicht mehr für eine Operation in Frage kommen, also Patienten die sich nicht in körperlicher Verfassung, aufgrund von Alter oder Komorbiditäten, für einen operative Intervention zeigen (Elta et al., 2018). Wir konnten eine deutliche Malignitätsprogression von bereits erwähnten 20% bei BD-IPMN ohne HRS zeigen. Dies spricht vermehrt dafür, dass Beobachtungen durchaus notwendig sind.

Gerade im Hinblick auf Verlaufskontrollen wird von den Briten ein engmaschiges Prozedere gefordert, welches sich dadurch kennzeichnet, dass im ersten Jahr halbjährliche und darauffolgend jährliche Kontrollen stattfinden sollen. Selbst bei Patienten mit resezierten IPMN wird in 10-15% der Fälle eine Progression der Läsion in den ersten 3-5 Jahren erwartet. Somit ist trotz Abwägung der Belastung von Verlaufskontrollen eine lebenslange Beobachtung notwendig. (European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas, 2018)

Aufgrund dieser Diskrepanz im Umgang plant die *Japan Pancreas Society* eine prospektive multizentrische Studie bei BD-IPMN ohne WF mit Alternation von Labor- und bildgebenden Kontrollen in einem Zeitraum von fünf Jahren. Diese Studie soll die wirkliche Prävalenz von maligner Transformation, die Inzidenz von begleitendem Pankreaskarzinom und die beste diagnostische Methode und Bestimmung des Intervallzeitraums bis zum Jahre 2019 erfassen (Tanaka, 2016).

6. Zusammenfassung

Diese Arbeit versucht einen Beitrag zur Stabilisierung und Förderung einer weltweit anerkannten Leitlinie, nämlich der „International Consensus Guidelines 2012“, im Umgang mit IPMN zu liefern.

20% der Patienten ohne HRS zeigten postoperativ eine high-grade Dysplasie oder invasives Karzinom. Multiple WF zeigen eine Assoziation zu hohem Malignitätspotential, insbesondere eine Anzahl >2 WF. WF sind also durchaus wichtig für die klinische Handhabung von IPMN. Bei IPMN Patienten ohne HRS zeigte sich in der univariaten Analyse ein MPD Durchmesser von 6-9mm, die Anzahl der WF und ein abrupter Kalibersprung als signifikant.

In der multivariaten Analyse erreichte ein MPD Durchmesser von 6-9 mm als einzige Variable ein Signifikanzniveau. Eine MPD Größe von >5 mm ist ein somit unabhängiger Risikofaktor für Malignität.

Die Sensitivitätsanalyse zeigte, dass ein MPD Durchmesser von 6-9 mm einen hohen negativ prädiktiven Wert aufweist und somit bei Fehlen einer Größenzunahme des MPD von 6-9mm das Malignitätsrisiko gering ist.

Diese Daten zeigen eine gewisse Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur. Dennoch wäre eine prospektive multizentrische Studie mit hoher Fallzahl sinnvoll und notwendig, um eine definitive Leitlinie für die Handhabung von BD-IPMN mit WF und HRS zu ermöglichen, nicht nur um eine Sicherheit der Indikationsstellung zu erlangen, sondern auch um möglicherweise komplikationsassoziierte Operationen zu vermeiden und um eine Progression nicht zu übersehen.

7. Literaturverzeichnis

- Adsay, N., Fukushima, N., & Furukawa, T. (2010). Intraductal neoplasms of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds) World Health Organization Classification of Tumors of the Digestive System 4th (edn). IARC: Lyon, 304-313.
- Adsay, N. V., Klimstra, D. S., & Compton, C. (2000). *Cystic lesions of the pancreas. Introduction*. Paper presented at the Seminars in diagnostic pathology.
- al., D. C. e. (2018). European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*, 67(5), 789-804. doi:10.1136/gutjnl-2018-316027
- Anand N, Sampath K, Wu BU. (2013). Cyst features and risk of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:913–921.
- Aso T, Ohtsuka T, Matsunaga T, Kimura H, Watanabe Y, Tamura K, Ideno N, Osoegawa T, Takahata S, Shindo K, Ushijima Y, Aishima S, Oda Y, Ito T, Mizumoto K, Tanaka M. (2014) "High-risk stigmata" of the 2012 international consensus guidelines correlate with the malignant grade of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas*. 2014 Nov;43(8):1239-43. doi: 10.1097/MPA.000000000000199. PMID: 25036910.
- Azzopardi, N. (2014). Cystic Lesions of the Pancreas. *Malta Medical Journal*. 2014, Vol.26(2), p. 58-62
- Bao, P. Q., Johnson, J. C., Lindsey, E. H., Schwartz, D. A., Arildsen, R. C., Grzeszczak, E., Parikh, A. A., Merchant, N. B. (2008). Endoscopic Ultrasound and Computed Tomography Predictors of Pancreatic Cancer Resectability. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 12(1), 10-16. doi:10.1007/s11605-007-0373-y
- Basar, O., & Brugge, W. R. (2016). Which guidelines should be used for branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms? *Gastrointestinal Endoscopy*, 84(3), 446-449. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2016.04.044
- Belyaev, O., Seelig, M. H., Muller, C. A., Tannapfel, A., Schmidt, W. E., & Uhl, W. (2008). Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Journal of clinical gastroenterology*, 42(3), 284-294.
- Berger, A. W., Seufferlein, T., & Kleger, A. (2017). Zystische Pankreastumoren: Diagnostik und neue Biomarker. *Der Chirurg*, 88(11), 905-912. doi:10.1007/s00104-017-0493-1
- Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, Brink JA, Baker ME, Federle MP, Foley WD, Francis IR, Herts BR, Israel GM, Krinsky G, Platt JF, Shuman WP, Taylor AJ.(2010) Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol*. 2010 Oct;7(10):754-73. doi: 10.1016/j.jacr.2010.06.013. PMID: 20889105.
- Brambs, H., & Juchems, M. (2011). Radiologische Diagnostik zystischer Pankreastumoren. *Visceral Medicine*, 27(3), 205-213.
- Brugge, W. R. (2009). The use of EUS to diagnose cystic neoplasms of the pancreas. *Gastrointestinal Endoscopy*, 69(2), S203-S209.
- Brugge, W. R. (2015). Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 6(4), 375-388. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.057

- Brugge, W. R., Lauwers, G. Y., Sahani, D., Fernandez-del Castillo, C., & Warshaw, A. L. (2004). Cystic neoplasms of the pancreas. *New England Journal of Medicine*, 351(12), 1218-1226.
- Brunner, M., Weber, G. F., Kersting, S., & Grützmann, R. (2017). Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie des Seitengangs– Kontra Resektion. *Der Chirurg*, 88(11), 918-926. doi:10.1007/s00104-017-0495-z
- Buerke, B., Domagk, D., Heindel, W., & Wessling, J. (2012). Diagnostic and radiological management of cystic pancreatic lesions: Important features for radiologists. *Clinical Radiology*, 67(8), 727-737. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2012.02.008
- Buerke, B., & Schülke, C. (2015). Zystische Tumoren des Pankreas. *Der Radiologe*, 55(2), 145-158. doi:10.1007/s00117-014-2770-z
- Ceyhan, G. O., Scheufele, F., & Friess, H. (2017). Resektion von Hauptgang- und Mischtyp-IPMN ≥ 5 mm. *Der Chirurg*, 88(11), 913-917. doi:10.1007/s00104-017-0494-0
- Choudhary, A., Barakat, M. T., Leal, J. N., Louie, C. Y., Visser, B. C., & Banerjee, S. (2017). Green Sludge: Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Bile Duct Presenting with Intermittent Biliary Obstruction Due to Abundant Mucus. *Digestive Diseases and Sciences*, 62(8), 1897-1900. doi:10.1007/s10620-016-4244-9
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.
- Crippa, S., Capurso, G., Cammà, C., Fave, G. D., Castillo, C. F.-d., & Falconi, M. (2016). Risk of pancreatic malignancy and mortality in branch-duct IPMNs undergoing surveillance: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*, 48(5), 473-479. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.02.003
- Crippa, S., Castillo, C. F. D., Salvia, R., Finkelstein, D., Bassi, C., Dominguez, I., Muzikansky, A., Thayer, S. P., Falconi, M., Mino-Kenudson, M., Capelli, P., Lauwers, G. Y., Partelli, S., Pederzoli, P., Warshaw, A. L. (2010). Mucin-Producing Neoplasms of the Pancreas: An Analysis of Distinguishing Clinical and Epidemiologic Characteristics. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 8(2), 213-219. doi:10.1016/j.cgh.2009.10.001
- Crippa S, Pezzilli R, Bissolati M, Capurso G, Romano L, Brunori MP, Calculli L, Tamburrino D, Piccioli A, Ruffo G, Fave GD, Falconi M. (2017) Active Surveillance Beyond 5 Years Is Required for Presumed Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Undergoing Non-Operative Management. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):1153-1161. doi: 10.1038/ajg.2017.43. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28244498.
- Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Domínguez I, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Zamboni G, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Capelli P, Pederzoli P, Castillo CF.(2008) Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg*. 2008 Apr;247(4):571-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31811f4449. PMID: 18362619; PMCID: PMC3806104.
- D’Haese, J. G., Hartwig, W., Angele, M., & Werner, J. (2015). Zufallsbefund zystischer Pankreastumor. *MMW-Fortschritte der Medizin*, 157(5), 60-65.

- de Jong, K., Bruno, M. J., & Fockens, P. (2012). Epidemiology, diagnosis, and management of cystic lesions of the pancreas. *Gastroenterology Research and Practice*, 2012.
- de Jong, K., Poley, J.-W., van Hooft, J., Visser, M., Bruno, M., & Fockens, P. (2011). Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions provides inadequate material for cytology and laboratory analysis: initial results from a prospective study. *Endoscopy*, 43(07), 585-590.
- Del Chiaro M, Segersvärd R, Pozzi Mucelli R, Rangelova E, Kartalis N, Ansorge C, Arnelo U, Blomberg J, Löhr M, Verbeke C. (2014) Comparison of preoperative conference-based diagnosis with histology of cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg Oncol*. 2014 May;21(5):1539-44. doi: 10.1245/s10434-013-3465-9. Epub 2014 Jan 3. PMID: 24385209.
- Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, Klöppel G, Werner J, McKay C, Friess H, Manfredi R, Van Cutsem E, Löhr M, Segersvärd R; European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. (2013) European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2013 Sep;45(9):703-11. doi: 10.1016/j.dld.2013.01.010. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23415799.
- Distler, M., Welsch, T., Aust, D., Weitz, J., & Grützmann, R. (2014). Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN) des Pankreas—Standards und neue Aspekte. *Zentralblatt für Chirurgie-Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-und Gefäßchirurgie*, 139(03), 308-317.
- Elta, G. H., Enestvedt, B. K., Sauer, B. G., & Lennon, A. M. (2018). ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *The American journal of gastroenterology*, 113(4), 464.
- Emuron, D., Senadhi, V., Teagarden, S., & Parasher, V. K. (2012). Pancreatic cysts: a systematic approach and second look. *Journal of gastrointestinal cancer*, 43(4), 526-531.
- Esposito, I., Schlitter, A., & Klöppel, G. (2010). Zystische Pankreastumoren: Klassifikation und malignes Potenzial. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, 9(3), 30-36.
- Esposito, I., Schlitter, A. M., Sipos, B., & Klöppel, G. (2015). Klassifikation und malignes Potenzial der zystischen Pankreastumoren. *Der Pathologe*, 36(1), 99-114. doi:10.1007/s00292-014-1971-6
- Ethun CG, Postlewait LM, McInnis MR, Merchant N, Parikh A, Idrees K, Isom CA, Hawkins W, Fields RC, Strand M, Weber SM, Cho CS, Salem A, Martin RCG, Scoggins CR, Bentrem D, Kim HJ, Carr J, Ahmad SA, Abbott DE, Wilson G, Kooby DA, Maithel SK. (2017) The diagnosis of pancreatic mucinous cystic neoplasm and associated adenocarcinoma in males: An eight-institution study of 349 patients over 15 years. *J Surg Oncol*. 2017 Jun;115(7):784-787. doi: 10.1002/jso.24582. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28211072; PMCID: PMC5560255.
- European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas (2018). European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. (2018). *Gut*, 67(5), 789-804. doi:10.1136/gutjnl-2018-316027
- Falconi, M., Salvia, R., Bassi, C., Zamboni, G., Talamini, G., & Pederzoli, P. (2001). Clinicopathological features and treatment of intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas. *British Journal of Surgery*, 88(3), 376-381.
- Farrell, J. J., & Fernández-del Castillo, C. (2013). Pancreatic Cystic Neoplasms: Management and Unanswered Questions. *Gastroenterology*, 144(6), 1303-1315. doi:https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.073
- Freeman, H. J. (2008). Intraductal papillary mucinous neoplasms and other pancreatic cystic lesions. *World J Gastroenterol*, 14(19), 2977.

- Fritz, S., Hackert, T., Hinz, U., Hartwig, W., Büchler, M., & Werner, J. (2011). Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *British Journal of Surgery*, 98(1), 104-110.
- Furukawa, T., Takahashi, T., Kobari, M., & Matsuno, S. (1992). The mucus-hypersecreting tumor of the pancreas. Development and extension visualized by three-dimensional computerized mapping. *Cancer*, 70(6), 1505-1513.
- Goh BK, Lin Z, Tan DM, Thng CH, Khor CJ, Lim TK, Ooi LL, Chung AY. (2015) Evaluation of the Fukuoka Consensus Guidelines for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Results from a systematic review of 1,382 surgically resected patients. *Surgery*. 2015 Nov;158(5):1192-202. doi: 10.1016/j.surg.2015.03.021. Epub 2015 May 29. PMID: 26032832.
- Grützmann, R., & Saeger, H.-D. (2010). Zystische Tumoren des Pankreas. *Der Chirurg*, 81(8), 755-769. doi:10.1007/s00104-009-1861-2
- Habán, G. (1936). Papillomatose und carcinom des gangsystems der bauchspeicheldrüse. *Virchows Archiv*, 297(1), 207-220.
- Hackert, T., & Büchler, M. W. (2017). Zystische Pankreastumoren. *Der Chirurg*, 88(11), 903-904. doi:10.1007/s00104-017-0497-x
- Han, D. H., Lee, H., Park, J. Y., Kwon, W., Heo, J. S., Choi, S. H., & Choi, D. W. (2016). Validation of international consensus guideline 2012 for intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas. *Annals of Surgical Treatment and Research*, 90(3), 124-130. doi:10.4174/ast.2016.90.3.124
- Hipp, J., Rwafal, S. M., Fichtner-Feigl, S., Hopt, U., Sick, O., Makowiec, F., & Wittel, U. (2017). Ergebnis chirurgisch und konservativ behandelter Nebengang-IPMNs. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 55(08), KV 193.
- Hu, Y., Johnston, L. E., Shami, V. M., Bauer, T. W., Adams, R. B., Stukenborg, G. J., & Zaydfudim, V. M. (2018). Comparative Effectiveness of Resection vs Surveillance for Pancreatic Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms With Worrisome Features. *Jama Surgery*, 153(3), 225-232.
- Ikeda, M., Sato, T., Morozumi, A., Fujino, M. A., Yoda, Y., Ochiai, M., & Kobayashi, K. (1994). Morphologic changes in the pancreas detected by screening ultrasonography in a mass survey, with special reference to main duct dilatation, cyst formation, and calcification. *Pancreas*, 9(4), 508-512.
- Jang JY, Park T, Lee S, Kim Y, Lee SY, Kim SW, Kim SC, Song KB, Yamamoto M, Hatori T, Hirono S, Satoi S, Fujii T, Hirano S, Hashimoto Y, Shimizu Y, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Motoi F, Matsumoto I, Lee WJ, Kang CM, Han HS, Yoon YS, Sho M, Nagano H, Honda G, Kim SG, Yu HC, Chung JC, Nagakawa Y, Seo HI, Yamaue H. (2017) Predicting the Individual Risk of Malignancy in the Patients With Branch Duct Type Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg*. 2017 Dec;266(6):1062-1068. doi: 10.1097/SLA.0000000000001985. PMID: 27607098.
- Jenssen, C., & Beyer, T. (2011). Feinnadelaspirations-Zytologie. Dietrich CF, Herausgeber. *Interventioneller Ultraschall. Lehrbuch und Atlas für die Interventionelle Sonografie*. Stuttgart, New York: Thieme, 75-98.
- Kaiser, J., Büchler, M. W., & Hackert, T. (2017). Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie des Seitengangs – Pro Resektion. *Der Chirurg*, 88(11), 927-933. doi:10.1007/s00104-017-0491-3

- Kamisawa, T., Fujiwara, T., Tu, Y., Egawa, N., Tanaka, T., Sakaki, N., Funata, N., Koike, M. (2002). Long-term follow-up of intraductal papillary adenoma of the pancreas. *Journal of Gastroenterology*, 37(10), 868-873. doi:10.1007/s005350200144
- K Kersting S, Konopke R, Kersting F, Volk A, Distler M, Bergert H, Saeger HD, Grützmann R, Bunk A. Quantitative perfusion analysis of transabdominal contrast-enhanced ultrasonography of pancreatic masses and carcinomas. *Gastroenterology*. 2009 Dec;137(6):1903-11. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.049. Epub 2009 Aug 26. PMID: 19715694.
- Kim TH, Song TJ, Hwang JH, Yoo KS, Lee WJ, Lee KH, Dong SH, Park CH, Park ET, Moon JH, Kim HG, Kim EY, Cho KB, Kim HJ, Lee SO, Cheon YK, Lee JM, Oh DW, Kim MH. (2015) Predictors of malignancy in pure branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: A nationwide multicenter study. *Pancreatology*. 2015 Jul-Aug;15(4):405-10. doi: 10.1016/j.pan.2015.04.010. Epub 2015 May 7. PMID: 25998516.
- Klöppe, G., Solcia, E., Longnecker, D. S., Capella, C., & Sobin. (1996). Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. *Springer Science & Business Media, 1996*.
- Klöppe, G., Kosmahl, M., & Lüttges, J. (2005). Intraduktale Pankreasneoplasien. *Der Pathologe*, 26(1), 31-36. doi:10.1007/s00292-004-0728-z
- Kobayashi, G. (1999). Histologic features and prognosis of mucinous cystic tumor of the pancreas. *Carcinoma of the pancreas and biliary tract*. 213-218.
- Konstantinou, F., Syrigos, K. N., & Saif, M. W. (2013). Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (IPMNs): epidemiology, diagnosis and future aspects. *Jop*, 14(2), 141-144. doi:10.6092/1590-8577/1467
- Kosmahl, M., Pauser, U., Anlauf, M., Sipos, B., Peters, K., Lüttges, J., & Klöppe, G. (2005). Zystische Pankreastumoren und ihre Klassifikation. *Der Pathologe*, 26(1), 22-30.
- Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, Hamada S, Harada N, Sumii T, Takashima M, Nawata H. (2001) Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol*. 2001 May;96(5):1429-34. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03794.x. PMID: 11374678.
- Kubo H, Nakamura K, Itaba S, Yoshinaga S, Kinukawa N, Sadamoto Y, Ito T, Yonemasu H, Takayanagi R. Differential diagnosis of cystic tumors of the pancreas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 2009 Aug;41(8):684-9. doi: 10.1055/s-0029-1214952. Epub 2009 Aug 10. PMID: 19670136.
- Kwong WT, Hunt GC, Fehmi SM, Honerkamp-Smith G, Xu R, Lawson RD, Tang RS, Gonzalez I, Krinsky ML, Giap A, Savides TJ. (2016) Low Rates of Malignancy and Mortality in Asymptomatic Patients With Suspected Neoplastic Pancreatic Cysts Beyond 5 Years of Surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;14(6):865-871. doi: 10.1016/j.cgh.2015.11.013. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26656298.
- Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, Johnson PT, Fishman EK, Hruban RH. (2008) Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Sep;191(3):802-7. doi: 10.2214/AJR.07.3340. PMID: 18716113; PMCID: PMC2692243.
- Lawson RD, Hunt GC, Giap AQ, Krinsky ML, Slezak J, Tang RS, Gonzalez I, Kwong WT, Fehmi SA, Savides TJ. (2015) Pancreatic cysts suspected to be branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm

- without concerning features have low risk for development of pancreatic cancer. *Ann Gastroenterol.* 2015 Oct-Dec;28(4):487-94. PMID: 26423829; PMCID: PMC4585397.
- Lee, S. E., Jang, J.-Y., Yang, S. H., & Kim, S.-W. (2007). Intraductal papillary mucinous carcinoma with atypical manifestations: report of two cases. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 13(10), 1622.
- Lekkerkerker SJ, Besselink MG, Busch OR, Verheij J, Engelbrecht MR, Rauws EA, Fockens P, van Hooft JE. (2017) Comparing 3 guidelines on the management of surgically removed pancreatic cysts with regard to pathological outcome. *Gastrointest Endosc.* 2017 May;85(5):1025-1031. doi: 10.1016/j.gie.2016.09.027. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27693645.
- Lennon, A. M., Ahuja, N., & Wolfgang, C. L. (2015). AGA guidelines for the management of pancreatic cysts. *Gastroenterology*, 149(3), 825.
- Löhr, J.-M., & Hackert, T. (2018). Zystische Pankreasneoplasie – eine interdisziplinäre Herausforderung. *Der Gastroenterologe*, 13(6), 444-449. doi:10.1007/s11377-018-0304-3
- Maker, A. V., Lee, L. S., Raut, C. P., Clancy, T. E., & Swanson, R. S. (2008). Cytology from pancreatic cysts has marginal utility in surgical decision-making. *Annals of Surgical Oncology*, 15(11), 3187-3192.
- Matsumoto T, Hirano S, Yada K, Shibata K, Sasaki A, Kamimura T, Ohta M, Kitano S, Kashima K. (2005) Malignant serous cystic neoplasm of the pancreas: report of a case and review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 2005 Mar;39(3):253-6. doi: 10.1097/01.mcg.0000152749.64526.38. PMID: 15718870.
- Michl, P., & Schober, M. (2013). Evidenz der instrumentellen Diagnostik bei zystischen Pankreasneoplasien: EUS, MD-CT/MRT, FNP. *Erkrankungen des Pankreas: Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf* (pp. 277-281). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Mizuta Y, Akazawa Y, Shiozawa K, Ohara H, Ohba K, Ohnita K, Isomoto H, Takeshima F, Omagari K, Tanaka K, Yasutake T, Nakagoe T, Shirono K, Kohno S. Pseudomyxoma peritonei accompanied by intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology.* 2005;5(4-5):470-4. doi: 10.1159/000086551. Epub 2005 Jun 27. PMID: 15983445.
- Morohoshi, T., Kanda, M., Asanuma, K., & Klöppel, G. (1989). Intraductal papillary neoplasms of the pancreas. A clinicopathologic study of six patients. *Cancer*, 64(6), 1329-1335. doi:10.1002/1097-0142(19890915)64:6<1329::AID-CNCR2820640627>3.0.CO;2-S
- Mukewar S, de Pretis N, Aryal-Khanal A, Ahmed N, Sah R, Enders F, Larson JJ, Levy MJ, Takahashi N, Topazian M, Pearson R, Vege SS, Chari ST. (2017) Fukuoka criteria accurately predict risk for adverse outcomes during follow-up of pancreatic cysts presumed to be intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gut.* 2017 Oct;66(10):1811-1817. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311615. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27390303; PMCID: PMC7597030.
- Nakazawa, K., Sakamoto, H., & Higuchi, K. (2016). Prospective comparative study of the US and MRCP in patients with IPMN. *Pancreatology*, 16(4), 130.
- Ng, D. Z., Goh, B. K., Tham, E. H., Young, S. M., & Ooi, L. L. P. (2009). Cystic neoplasms of the pancreas: current diagnostic modalities and management. *Annals Academy of Medicine Singapore*, 38(3), 251.
- Nieß, H., Mayerle, J., D'Anastasi, M., & Werner, J. (2017). Zystische Pankreastumoren. *Der Onkologe*, 23(2), 149-162. doi:10.1007/s00761-016-0160-z

- Nilsson, L. N., Keane, M. G., Shamali, A., Millastre Bocos, J., Marijijnissen van Zanten, M., Antila, A., Gil, V., Del Chiaro, M., Laukkanen, J. (2016). Nature and management of pancreatic mucinous cystic neoplasm (MCN): A systematic review of the literature. *Pancreatology*, 16(6), 1028-1036. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.09.011>
- Ohhashi, K. (1982). Four cases of mucous secreting pancreatic cancer. *Prog. Digest. Endosc.*, 20, 348-351.
- Ohno E, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, Katano Y, Ohmiya N, Niwa Y, Goto H. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: differentiation of malignant and benign tumors by endoscopic ultrasound findings of mural nodules. *Ann Surg.* 2009 Apr;249(4):628-34. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a189a8. PMID: 19300203.
- Ohtsuka T, Kono H, Nagayoshi Y, Mori Y, Tsutsumi K, Sadakari Y, Takahata S, Morimatsu K, Aishima S, Igarashi H, Ito T, Ishigami K, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. (2012) An increase in the number of predictive factors augments the likelihood of malignancy in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Surgery.* 2012 Jan;151(1):76-83. doi: 10.1016/j.surg.2011.07.009. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21875733.
- Ohtsuka T, Kono H, Tanabe R, Nagayoshi Y, Mori Y, Sadakari Y, Takahata S, Oda Y, Aishima S, Igarashi H, Ito T, Ishigami K, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. (2012) Follow-up study after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas; special references to the multifocal lesions and development of ductal carcinoma in the remnant pancreas. *Am J Surg.* 2012 Jul;204(1):44-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.04.007. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21996346.
- Patra, K. C., Bardeesy, N., & Mizukami, Y. (2017). Diversity of Precursor Lesions For Pancreatic Cancer: The Genetics and Biology of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Clinical And Translational Gastroenterology*, 8, 86. doi:10.1038/ctg.2017.3
- Pergolini I, Sahara K, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, Wolpin BM, Mucci LA, Brugge WR, Mino-Kenudson M, Patino M, Sahani DV, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernández-Del Castillo C. (2017). Long-term Risk of Pancreatic Malignancy in Patients With Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in a Referral Center. *Gastroenterology.* 2017 Nov;153(5):1284-1294.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.019. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28739282.
- Petrone, M. C., Magnoni, P., Pergolini, I., Capurso, G., Traini, M., Doglioni, C., Mariani, A., Crippa, S., Arcidiacono, P. G. (2018). Long-term follow-up of low-risk branch-duct IPMNs of the pancreas: is main pancreatic duct dilatation the most worrisome feature? *Clinical And Translational Gastroenterology*, 9(6), 158. doi:10.1038/s41424-018-0026-3
- Pitman, M. B., Genevay, M., Yaeger, K., Chebib, I., Turner, B. G., Mino-Kenudson, M., & Brugge, W. R. (2010). High-grade atypical epithelial cells in pancreatic mucinous cysts are a more accurate predictor of malignancy than “positive” cytology. *Cancer cytopathology*, 118(6), 434-440.
- Riditid, W., DeWitt, J. M., Schmidt, C. M., Roch, A., Stuart, J. S., Sherman, S., & Al-Haddad, M. A. (2016). Management of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: a large single-center study to assess predictors of malignancy and long-term outcomes. *Gastrointestinal Endoscopy*, 84(3), 436-445.
- Roch, A. M., Ceppia, E. P., DeWitt, J. M., Al-Haddad, M. A., House, M. G., Nakeeb, A., & Schmidt, C. M. (2014). International Consensus Guidelines parameters for the prediction of malignancy in intraductal

papillary mucinous neoplasm are not properly weighted and are not cumulative. *HPB*, 16(10), 929-935.

- Rodriguez, J. R., Salvia, R., Crippa, S., Warshaw, A. L., Bassi, C., Falconi, M., Thayer, S. P., Lauwers, G. Y., Capelli, P., Mino-Kenudson, M., Razo, O., McGrath, D., Pederzoli, P., Fernández-Del Castillo, C. (2007). Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: Observations in 145 Patients Who Underwent Resection. *Gastroenterology*, 133(1), 72-79. doi:http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.010
- Rong, Y., Wang, D., Xu, C., Ji, Y., Jin, D., Wu, W., Xu, X., Kuang, T., Lou, W. (2017). Prognostic value of histological subtype in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: A retrospective analysis of outcome from one single center. *Medicine*, 96(15), 6599. doi:10.1097/MD.0000000000006599
- Sahani, D. V., Kadavigere, R., Blake, M., Fernandez-del Castillo, C., Lauwers, G. Y., & Hahn, P. F. (2006). Intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas: multi-detector row CT with 2D curved reformations—correlation with MRCP. *Radiology*, 238(2), 560-569.
- Salvia, R., Crippa, S., Falconi, M., Bassi, C., Guarise, A., Scarpa, A., & Pederzoli, P. (2007). Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate? *Gut*, 56(8), 1086.
- Scheiman, J. M. (2005). Cystic lesion of the pancreas. *Gastroenterology*, 128(2), 463-469.
- Schlitter, A. M., Esposito, I., & Klöppel, G. (2011). Klassifikation und Diagnose zystischer Pankreastumoren. *Visceral Medicine*, 27(3), 182-188.
- Schmid, R. M., & Siveke, J. T. (2014). Approach to cystic lesions of the pancreas. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 164(3-4), 44-50.
- Sessa, F., Solcia, E., Capella, C., Bonato, M., Scarpa, A., Zamboni, G., Pellegata, N. S., Ranzani, G. N., Rickaert, F., Klöppel, G. (1994). Intraductal papillary-mucinous tumours represent a distinct group of pancreatic neoplasms: an investigation of tumour cell differentiation and K-ras, p53 and c-erbB-2 abnormalities in 26 patients. *Virchows Archiv*, 425(4), 357-367. doi:10.1007/bf00189573
- Siveke, J., Jung, A., & Michalski, C. (2013). Zystische Pankreastumoren: Diagnostik und Therapie. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, 11(4), 24-30.
- Spinelli, K. S., Fromwiller, T. E., Daniel, R. A., Kiely, J. M., Nakeeb, A., Komorowski, R. A., Wilson, S. D., Pitt, H. A. (2004). Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Annals of Surgery*, 239(5), 651.
- Strauss, A., Birdsey, M., Fritz, S., Schwarz-Bundy, B. D., Bergmann, F., Hackert, T., Kauczor, H.-U., Grenacher, L., Klauss, M. (2016). Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: radiological predictors of malignant transformation and the introduction of bile duct dilation to current guidelines. *The British Journal of Radiology*, 89(1061), 20150853. doi:10.1259/bjr.20150853
- Strobel, O., & Büchler, M. W. (2018). Seitengang-IPMN: Resektion oder Beobachtung? *Der Chirurg*, 89(2), 155-155. doi:10.1007/s00104-018-0594-5
- Sugiyama, M., & Atomi, Y. (1998). Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: imaging studies and treatment strategies. *Annals of Surgery*, 228(5), 685.
- Tanaka, M. (2014). Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Pancreas*, 43(8), 1136-1140. doi:10.1097/mpa.0000000000000233

- Tanaka, M. (2015). Thirty years of experience with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: from discovery to international consensus. *Digestion*, 90(4), 265-272.
- Tanaka, M. (2016). Current best practice and controversies in the follow up of patients with asymptomatic branch duct IPMN of the pancreas. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 18(9), 709-711. doi:10.1016/j.hpb.2016.06.014
- Tanaka, M., Chari, S., Adsay, V., Castillo, F.-D. C., Falconi, M., Shimizu, M., Yamagushi, K., Yamao, K., Matsuno, S. (2006). International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*, 6(1-2), 17-32.
- Tanaka, M., Fernández-del Castillo, C., Adsay, V., Chari, S., Falconi, M., Jang, J.-Y., Kimura, W., Levy, P., Pitman, M. B., Schmidt, M. C., Shimizu, M., Wolfgang, C. L., Yamagushi, K., Yamao, K., International Association of Pancreatology (2012). International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*, 12(3), 183-197. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2012.04.004
- Tanaka, M., Fernández-del Castillo, C., Kamisawa, T., Jang, J. Y., Levy, P., Ohtsuka, T., Salvia, R., Shimizu, Y., Tada, M., Wolfgang, C. L. (2017). Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*, 17(5), 738-753.
- Teshima, C. W., & Sandha, G. S. (2014). Endoscopic ultrasound in the diagnosis and treatment of pancreatic disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(29), 9976.
- Valsangkar, N. P., Morales-Oyarvide, V., Thayer, S. P., Ferrone, C. R., Wargo, J. A., Warshaw, A. L., & Castillo, C. F.-d. (2012). 851 resected cystic tumors of the pancreas: A 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Surgery*, 152(3 0 1), S4-12. doi:10.1016/j.surg.2012.05.033
- Vege, S. S., Ziring, B., Jain, R., Moayyedi, P., Adams, M. A., Dorn, S. D., Dudley-Brown, S. L., Flamm, S., Gellad, Z. F., Gruss, C. B., Kosinski, L. R., Lim, J. K., Romero, Y., Rubenstein, J. H., Smalley, W. E., Sultan, S., Weinberg, D. S., Yang, Y.-X. (2015). American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*, 148(4), 819-822. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.015
- Waters, J. A., Schmidt, C. M., Pinchot, J. W., White, P. B., Cummings, O. W., Pitt, H. A., Sandrasegaran, K., Akisik, F., Howard, T. J., Nakeeb, A., Zyromski, N. J., Lillemoe, K. D. (2008). CT vs MRCP: Optimal Classification of IPMN Type and Extent. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 12(1), 101-109. doi:10.1007/s11605-007-0367-9
- Wilson, G. C., Maithel, S. K., Bentrem, D., Abbott, D. E., Weber, S., Cho, C., Martin, R. C. G., Scoggins, C. R., Kim, H. J., Merchant, N. B., Kooby, D. A., Edwards, M. J., Ahmad, S. A. (2017). Are the Current Guidelines for the Surgical Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas Adequate? A Multi-Institutional Study. *Journal of the American College of Surgeons*, 224(4), 461-469. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.031
- Wong, J., Weber, J., Centeno, B. A., Vignesh, S., Harris, C. L., Klapman, J. B., & Hodul, P. (2013). High-grade dysplasia and adenocarcinoma are frequent in side-branch intraductal papillary mucinous neoplasm measuring less than 3 cm on endoscopic ultrasound. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 17(1), 78-85.

- Wu, J., Matthaei, H., Maitra, A., Dal Molin, M., Wood, L. D., Eshleman, J. R., Goggins, M., Canto, M. I., Schulick, R. D., Edil, B. H., Wolfgang, C. L., Klein, A. P., Diaz Jr., L. A., Allen, P. J., Schmidt, C. M., Kinzler, K. W., Papadopoulos, N., Hruban, R. H., Vogelstein, B. (2011). Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Science translational medicine*, 3(92)
- Yamada, S., Fujii, T., Murotani, K., Kanda, M., Sugimoto, H., Nakayama, G., Koike, M., Fujiwara, M., Nakao, A., Kodera, Y. (2016). Comparison of the international consensus guidelines for predicting malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery*, 159(3), 878-884. doi:<https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.08.042>
- Yamaguchi, K., Kanemitsu, S., Hatori, T., Maguchi, H., Shimizu, Y., Tada, M., Nakagohri, R., Keiji, H., Osanai, M., Noda, Y., Akihiko, N., Furukawa, T., Ban, S., Nobukawa, B., Kato, Y., Tanaka, M. (2011). Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Derived From IPMN and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Concomitant With IPMN. *Pancreas*, 40(4), 571-580. doi:10.1097/MPA.0b013e318215010c
- Yamao, K., Nakamura, T., Suzuki, T., Sawaki, A., Hara, K., Kato, T., Okubo, K., Matsumoto, K., Shimizu, Y. (2003). Endoscopic diagnosis and staging of mucinous cystic neoplasms and intraductal papillary-mucinous tumors. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*, 10(2), 142-146.
- Zamboni, G., Scarpa, A., Bogina, G., Iacono, C., Bassi, C., Talamini, G., Sessa, F., Capella, C., Solcia, E., Rickaert, F., Mariuzzi, G. M., Klöppel, G. (1999). Mucinous Cystic Tumors of the Pancreas: Clinicopathological Features, Prognosis, and Relationship to Other Mucinous Cystic Tumors. *The American Journal of Surgical Pathology*, 23(4), 410-422.
- Zhang, X.-M., Mitchell, D. G., Dohke, M., Holland, G. A., & Parker, L. (2002). Pancreatic Cysts: Depiction on Single-Shot Fast Spin-Echo MR Images. *Radiology*, 223(2), 547-553. doi:10.1148/radiol.2232010815
- Zhong, N., Zhang, L., Takahashi, N., Shalimiyev, V., Canto, M. I., Clain, J. E., Deutsch, J. C., DeWitt, J., Eloubeidi, M. A., Gleeson, F. C., Levy, M. J., Mallery, S., Raimondo, M., Rajan, E., Stevens, T., Topazian, M. (2012). Histologic and imaging features of mural nodules in mucinous pancreatic cysts. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(2), 192-198.

8. Appendix

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologische Subklassifikation von intraduktal papillär-muzinösen Neoplasien (Tanaka, M., Fernández-del Castillo, C., Kamisawa, T., Jang, J. Y., Levy, P., Ohtsuka, T., Salvia, R., Shimizu, Y., Tada, M., Wolfgang, C. L. (2017). Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*, 17(5), 738-753., (S. 8))

Retrieved from:

<https://www.webaigo.it/download/tanaka%20pancreatology%202017%20-%20new%20guidelines%20cystic%20lesions.pdf>

Abbildung 2: Algorithmus für die Handhabung von branch-duct-IPMN (BD-IPMN) in Anlehnung an (Tanaka M. et al., 2012).

Abbildung 3: (a) Endosonographie von einem 22mm BD-IPMN im Pankreaskopf, ohne intramurale Knoten und einem kleinen (<1cm) unsignifikanten peripankreatischen Lymphknoten (Pfeil). (b) EUS- Feinnadelpunktion mit Flüssigkeitsaspiration (EUS-FNA) für die biochemische und zytologische Analyse (Pfeil: Feinnadelpunktion durch das Pankreasparenchym zum IPMN) (Azzopardi, N. (2014). Cystic Lesions of the Pancreas. *Malta Medical Journal*. 2014, Vol.26(2), S. 58-62)

Retrieved from:

<https://pdfs.semanticscholar.org/a74c/e2741522871c488d7b3c0c81643140f3a9db.pdf>

Abbildung 4. „Mischtyp- (a,b) und Seitengangs-IPMN (c,d). In der MRCP zeigen sich ein deutlich erweiterter Pankreasgang (a), in der T2-gewichteten MRT multiple Zysten im Kopfbereich (b). In c zeigen sich in der MRCP einzelne Zysten mit Anschluss an den Pankreasgang, ohne dass dieser erweitert erscheint. Das bestätigt sich in der MRT (d).“ (D’Haese, J. G., Hartwig, W., Angele, M., & Werner, J. (2015). Zufallsbefund zystischer Pankreastumor. *MMW-Fortschritte der Medizin*, 157(5), S. 64.)

Retrieved from: <https://link-springer-com.eaccess.ub.tum.de/content/pdf/10.1007%2Fs15006-015-2827-6.pdf>

Abbildung 5: Demographie. Low risk: niedrig- oder mittelgradige Dysplasie, High risk: hochgradige Dysplasie oder invasives Karzinom.

Abbildung 6: Balkendiagramm zur Darstellung des morphologischen Typs in Abhängigkeit vom Dysplasiegrad

Abbildung 7. Balkendiagramm zur Darstellung der Anzahl an worrisome features (WF) in Abhängigkeit der Dysplasie.

Abbildung 8. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Kurve der high-risk IPMN Patienten ohne high-risk stigmata (HRS).

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Charakteristika der wichtigsten zystischen Raumforderungen des Pankreas (in Anlehnung an Grützmann & Saeger, 2010; Löhrl & Hackert, 2018).

Tabelle 2. Charakteristika der IPMN des Pankreas (in Anlehnung an Siveke et al., 2013).

Tabelle 3. Histologische Klassifikation der intraduktal papillär-muzinösen Neoplasien (in Anlehnung an Grützmann & Saeger, 2010; Löhrl & Hackert, 2018).

Tabelle 4. Indikation zur Operation von intraduktal papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN) nach der International Association of Pancreatology (IAP), European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas und American Gastroenterological Association (AGA) PD=Pancreatic duct (dt. Pankreasgang) (in Anlehnung zu Lekkerkerker et al., 2017).

Tabelle 5. „High risk stigmata“ (HRS) und „worrisome features“ (WF) gemäß den internationalen Konsensusguidelines 2012 nach Tanaka et al. (aus Brunner et al., 2017)
KM: Kontrastmittel.

Tabelle 6. Tabelle zur Darstellung der gebrauchten Parameter.

Tabelle 7. Tabelle zur Darstellung der Demographie

Tabelle 8. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse nicht signifikanter Faktoren, ein p - Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

Tabelle 9. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse nicht signifikanter Faktoren, ein p - Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

Tabelle 10. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse signifikanter Faktoren, ein p - Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

Tabelle 11. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse signifikanter Faktoren, ein p - Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

Tabelle 12. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse von WF, ein p - Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

Tabelle 13. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse von WF, ein p - Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

Tabelle 14. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse von $WF > 2$, ein p - Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

Tabelle 15. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse von WF, ein p - Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

Tabelle 16. Tabelle zur Darstellung der deskriptiven Analyse von $WF > 2$, ein p - Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

Tabelle 17. Beschreibung von Faktoren der IPMN-Patienten ohne HRS in Assoziation zu high-grade Dysplasie und invasivem Karzinom

Tabelle 18. Univariate Analyse von Faktoren der IPMN-Patienten mit HRS und WF in Assoziation zu high-grade Dysplasie und invasivem Karzinom, ein p - Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

Tabelle 19. Univariate Analyse von Faktoren mit Assoziation zu high-grade Dysplasie und invasivem Karzinom bei IPMN ohne HRS.

Tabelle 20. Multivariate Analyse von Faktoren mit Assoziation mit high-grade Dysplasie und invasivem Karzinom, ein p - Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen.

Tabelle 21. Sensitivitätsanalyse für HRS und WF mit MPD Durchmesser von > 5 mm.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Friess, Direktor der Klinik für Viszeralchirurgie der Technischen Universität München für die Möglichkeit, diese Promotion an der von ihm geleiteten Klinik durchführen zu können.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. G. O. Ceyhan, ehemaliger leitender Oberarzt der Viszeralchirurgie in der Klinik für Viszeralchirurgie der Technischen Universität München. In seiner motivierenden und geradlinigen Betreuung wird er mir immer als Vorbild dienen.

Ebenfalls danke ich ganz besonders Frau Dr. med. Lenika Calavrezos, für ihr großes Engagement und die intensive Betreuung, sowie Ihre fortwährende positive und kompetente Art, die diese Dissertation maßgeblich geprägt haben.

Als omnipräsente Unterstützung im Leben und auch bei der Fertigstellung dieser Arbeit möchte ich meinen Eltern, meinem Ehemann und insbesondere meiner Schwester danken, die mir immer Liebe, Kraft, Motivation und ein offenes Ohr schenken.

