

Chirurgische Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar  
der Technischen Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Helmut Friess

## **Die Inzidenz extrapankreatischer Neoplasien bei Patienten mit einer IPMN**

**Valentina Zuber**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktors der Medizin (Dr. med.)**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Güralp O. Ceyhan

2. Prof. Dr. Helmut Friess

**Die Dissertation wurde am 21.01.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.06.2019 angenommen.**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1 Die Bedeutung der <i>Intraduktalen Papillären Muzinösen Neoplasien des Pankreas</i> (IPMN).....	6
1.2 Einteilung und Klassifizierung der zystischen Pankreasläsionen...	8
1.2.1 Intraduktale Papilläre Muzinöse Neoplasien (IPMN) .....	8
1.2.1.1 Hauptgang-IPMN .....	9
1.2.1.2 Seitengang-IPMN.....	12
1.2.1.3 Prognose.....	14
1.2.1.4 Genetik.....	14
1.2.2 Muzinös Zystische Neoplasien (MCN) .....	14
1.2.3 Serös Zystische Neoplasien (SCN) .....	16
1.2.4 Solid Pseudopapilläre Neoplasien (SPN) .....	18
1.3 Diagnostik und klinisches Vorgehen bei IPMN .....	19
1.4 Die Bedeutung der Extrapankreatischen Neoplasien (EPN) unter den IPMN.....	25
1.5 Darstellung der bisherigen Erkenntnisse in der Literatur .....	26
1.5.1 Sugiyama et al., 1999.....	26
1.5.2 Eguchi et al., 2006.....	26
1.5.3 Choi et al., 2006 .....	27
1.5.4 Riall et al., 2007 .....	28
1.5.5 Baumgaertner et al., 2008.....	29
1.5.6 Reid-Lombardo et al., 2010.....	29
1.5.7 Kawakubo et.al., 2011.....	30
1.6 Fragestellung der vorliegenden Studie .....	31
<b>2 Patienten und Methoden.....</b>	<b>32</b>
2.1 Hintergrund.....	32
2.2 Studiendesign .....	32
2.3 Datenbank .....	33
2.4 Patienten.....	33
2.4.1 Kriterien.....	33

2.4.2	Patientenakquirierung .....	34
2.4.3	Information der Patienten .....	35
2.4.4	Etablierung eines Vergleichskollektivs .....	36
2.5	Statistik und Computerprogramme .....	36
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>37</b>
3.1	Ergebnisse der Münchner Datenbank .....	37
3.2	Ergebnisse der internationalen Kohorte.....	47
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>57</b>
4.1	Interpretation der Ergebnisse national und international.....	57
4.2	Limitationen und methodische Einschränkungen.....	65
4.3	Schlussfolgerung .....	67
<b>5</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>68</b>
<b>6</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>70</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>72</b>
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>73</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>74</b>
<b>10</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>80</b>
10.1	Patienteninformation .....	80
10.2	Fragebogen .....	83

## **Abkürzungsverzeichnis**

BD-IPMN – Branch Duct IPMN, Seitengang IPMN

BPH – Benigne Prostatahyperplasie

CT – Computertomographie

EPC – Europäischer Pankreasklub

EPN – extrapankreatische Neoplasie

ERCP – endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie

EUS – Endoskopischer Ultraschall

F – Female, Weiblich

IARC – International agency for research on cancer, Internationale Agentur für Krebsforschung

ICD – International Classification of Diseases

IPMN – Intraduktale Papilläre Muzinöse Neoplasie des Pankreas

IPMT – Intraduktaler Papillärer Muzinöser Tumor des Pankreas

M – Male, Männlich

MCN – Muzinös Zystische Neoplasie

MD-IPMN – Main Duct IPMN, Hauptgang IPMN

MRT – Magnetresonanztomographie

MRCP – Magnetresonanzcholangiopankreatikographie

MT-IPMN – Mixed-type IPMN, Mischtyp IPMN

NET – Neuroendokriner Tumor

O/E – Ratio – Observed/Expected Ratio, Beobachtet/Erwartet Ratio

OP – Operation

PDAC – Pancreatic ductal adenocarcinoma, Duktales Adenokarzinom des Pankreas

SCA – Serös Mikrozystisches Adenom

SCN – Serös Zystische Neoplasie

SIR – Standardisierte Inzidenz Ratio

SOIA – Serös oligozystisches Adenom

SPN – Solid Pseudopapilläre Neoplasie

SPR – Standardisierte Prävalenz Ratio

VHL – Von-Hippel-Lindau

WHO – World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation

ZNS – Zentrales Nervensystem

## 1 Einleitung

### 1.1 Die Bedeutung der *Intraduktalen Papillären Muzinösen Neoplasien des Pankreas (IPMN)*

Zystische Pankreasläsionen rücken immer mehr in das Bewusstsein von Ärzten, da sie bei zunehmenden diagnostischen Möglichkeiten und zunehmend häufiger durchgeführter Schnittbildgebung im Rahmen von Vor- bzw. Nachsorgeuntersuchungen vermehrt erkannt werden. Darüber hinaus scheint aber auch die reale Inzidenz zuzunehmen. Für Gastroenterologen, ebenso wie für Chirurgen und Radiologen stellt die Behandlung dieser Krankheitsentität eine Herausforderung dar. Einerseits ist die Diagnosestellung schwierig, da IPMN radiologisch leicht mit Muzinösen Zystischen Neoplasien (MCN) oder Serösen Zystischen Neoplasien (SCN) verwechselt werden können, sowie mit benignen Zysten, Pankreaspseudozysten oder Solid Pseudopapillären Neoplasien (Esposito, Schlitter, & Klöppel, 2011). Andererseits gibt es nach wie vor keine klare Therapieempfehlung. Dies liegt insbesondere daran, dass noch nicht abschließend geklärt werden konnte, wie hoch das Risiko der malignen Entartung von Nebengang-IPMN einzustufen ist. Erstmals entdeckt und beschrieben wurden sie 1982 (Ohashi, Murakami, & Maruyama, 1982), nachdem diese Zysten zuvor noch wie Pankreaskarzinome eingestuft wurden. In der WHO tauchten IPMN ab 1996 (Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, et al., 1996) als eigenständige Entität auf. In der Folge kam es bis 2005 zu einem 14-fachen Anstieg der Inzidenz, der eher auf exaktere diagnostische Möglichkeiten zurückzuführen ist, als auf eine größere Anzahl an symptomatischen Patienten (Klibansky, Reid-Lombardo, Gordon, & Gardner, 2012). IPMN sind durch eine diffuse oder segmentale Dilatation des Pankreashauptganges und/oder der Seitengänge charakterisiert, sowie durch Vermehrung der

Muzin-produzierenden Zellen. Sie können weiter in Hauptgang- und Nebengang-IPMN unterteilt werden. Histologisch werden zudem vier Typen unterschieden: der am häufigsten vorkommende gastrische Typ, der intestinale Typ, der pankreatobiliäre Typ und der onkozytäre Typ. Diese sind vor allem durch ihre unterschiedliche Protein-Expression gekennzeichnet, aber auch durch das Aussehen und den Aufbau der papillären Proliferation und die Beschaffenheit und Menge des Schleims (Esposito et al., 2011). Vor allem konnte aber für diese histologischen Subtypen ein hochsignifikant unterschiedliches Gesamtüberleben gezeigt werden. Während der gastrische Typ die beste Prognose aufweist, so zeigen Patienten mit einem pankreatobiliären Typ das schlechteste Überleben (Furukawa et al., 2011).

Trotz zahlreicher Forschungsansätze gibt es noch immer viele ungelöste Rätsel um diese Krankheitsentität. Diese erstrecken sich von der Epidemiologie, über Pathogenese, Ätiologie und Klinik bis hin zur Therapie und Prognose. Letztere ist momentan besonders im Fokus der Forschung, wie auch die folgenden Ausführungen zeigen, da das Wissen um sie für die Ausarbeitung zuverlässiger Guidelines zur Behandlung oder zum Nachsorgezeitraum der IPMN unabdingbar ist. Mit dieser Arbeit soll ein wichtiger Teilaspekt für die Prognose beleuchtet und herausgearbeitet werden. Hierbei handelt es sich um die Häufigkeit extrapancreatischer Neoplasien bei Patienten mit einer IPMN.

## 1.2 Einteilung und Klassifizierung der zystischen Pankreasläsionen

**Tabelle 1: Frequenz und Malignitätsrisiko der häufigsten zystischen Pankreasläsionen und -neoplasien. (Esposito et al., 2011)**

Typ	Häufigkeit
Pseudozyste	30 %
IPMN	25 %
Hauptgang, intestinal	20 %*
Hauptgang, pankreatobiliär	10 %*
Seitengang, gastral	70 %*
MCN	10 %
SCN	10-20 %
SPN	>5 %

\*Anteilig an IPMN

### 1.2.1 Intraduktale Papilläre Muzinöse Neoplasien (IPMN)

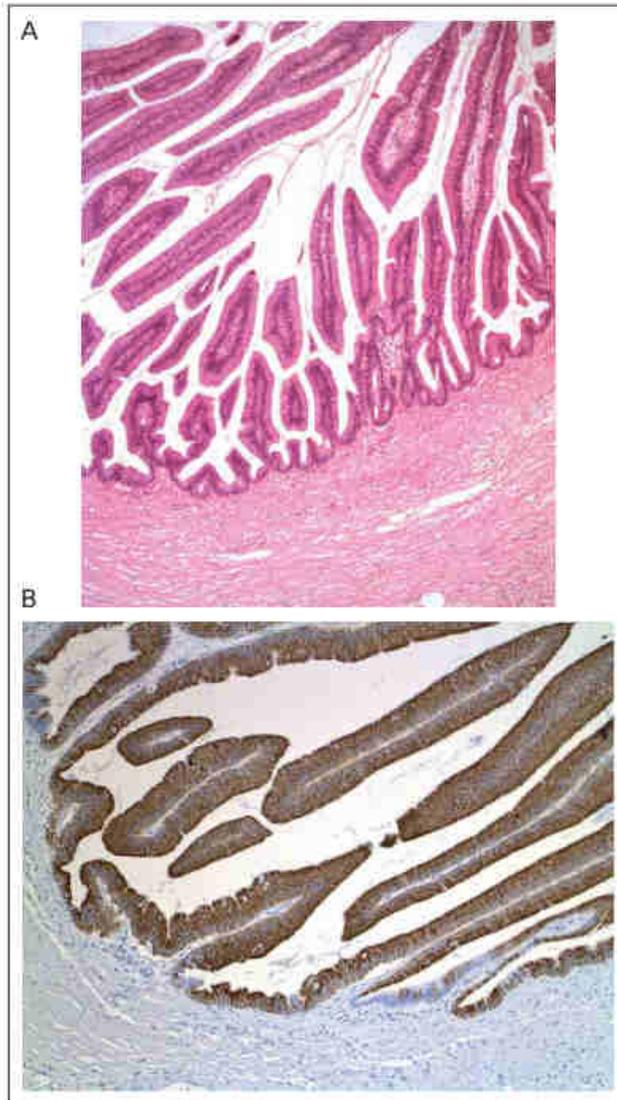
Circa ein Viertel aller zystischen Pankreastumoren betreffen IPMN. Diese sind zu 80 % im Pankreaskopf lokalisiert und bei Männern und Frauen gleich häufig. Sie sind durch die intraduktale papilläre Proliferation eines atypischen Zylinderepithels gekennzeichnet und produzieren unterschiedlich viel Muzin. IPMN weisen unterschiedliche Dysplasiegrade auf: es gibt geringgradige (Adenom), mäßiggradige (Borderline-Tumor) und hochgradige Dysplasien (Carcinoma in situ). Durch dieses maligne Potential kann sich im Verlauf aus einer IPMN ein Adenokarzinom des Pankreas entwickeln (Hruban, Pitman, & Klimstra, 2007). Unabhängig von dieser Klassifizierung gibt es noch eine andere Einteilung der IPMN. Einerseits können die zystischen Veränderungen im Ductus pancreaticus entstehen, dann werden sie als IPMN vom Hauptgang-Typ bezeichnet („*main duct type*“). Andererseits können sie von einem sekundären Gang ausgehen, diese werden als IPMN vom Seitengang-Typ („*branch duct type*“) klassifiziert. (Esposito et al., 2011). Überdies gibt es Mischformen aus Haupt- und Sei-

tengang-IPMN, die als Mischtyp-IPMN („*mixed type IPMN*“) bezeichnet werden (D'Haese, Hartwig, Angele, & Werner, 2015).

### 1.2.1.1 Hauptgang-IPMN

IPMN vom Hauptgang-Typ sind durch eine zystische Dilatation des Hauptgangs mit massiver Muzinproduktion und damit einhergehender partieller Verlegung des Lumens gekennzeichnet (Esposito et al., 2011). Nach den allgemein anerkannten Sendai Kriterien wird die Hauptgang-IPMN als Dilatation des Pankreashauptganges > 5mm definiert (Tanaka et al., 2012). Histologisch werden diese IPMN wiederum in drei Kategorien eingeteilt, die vor allem prognostische Relevanz besitzen (Esposito et al., 2011).

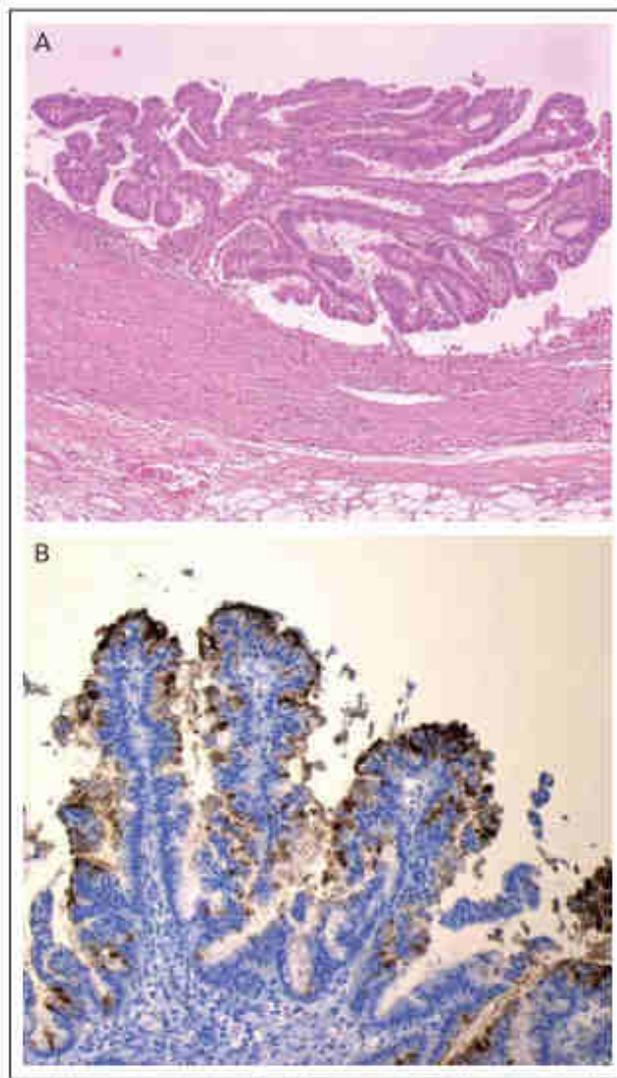
1. Subtyp: Intestinale IPMN



Intestinale IPMN, die ca. 20% aller IPMN ausmachen, entsprechen am ehesten den villösen Adenomen des Kolons. Sie sind durch ausgeprägte Muzinproduktion gekennzeichnet. Das intestinalisierte Epithel ist positiv für die Muzinmarker MUC2 und MUC5AC, CDX-2 und CEA und negativ für MUC1 (Abbildung 1). Ca. 20% der intestinalen IPMN nehmen einen invasiven Verlauf. (Adsay et al., 2001) (Luttges, Zamboni, Longnecker, & Kloppel, 2001) (Furukawa et al., 2005)

**Abbildung 1: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie vom intestinalen Typ mit (A) villösen papillären Proliferationen und (B) Expression des Muzinmarkers MUC2 (Esposito et al., 2011).**

## 2. Subtyp: Pankreatobiliäre IPMN



Pankreatobiliäre IPMN, die einen Anteil von ca. 8–10 % haben, weisen oft schlanke und verzweigte Papillen auf und sind häufig mit einem höheren Risiko verbunden zu entarten. Einmal entartet haben sie die schlechteste Prognose der Subtypen. Das Epithel ist positiv für MUC1 und MUC5AC und negativ für MUC2 (Abbildung 2). Eine invasive Komponente haben mehr als die Hälfte aller pankreatobiliären IPMN bereits bei Diagnosestellung. (Luttges et al., 2001) (Furukawa et al., 2005)

**Abbildung 2:** Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie vom pankreatobiliären Typ mit (A) baumartig verzweigten papillären Proliferationen und (B) Expression des Mucinmarkers MUC1 (Esposito et al., 2011).

### 3. Subtyp: Onkozytäre IPMN

Onkozytäre IPMN sind sehr selten und durch das typische eosinophile Epithel gekennzeichnet. Sie sind zudem häufig „High-grade“- Karzinome. Diese IPMN exprimieren fokal MUC1, sowie stark und diffus MUC5AC und MUC6, bei Negativität für MUC2. (Basturk et al., 2010)

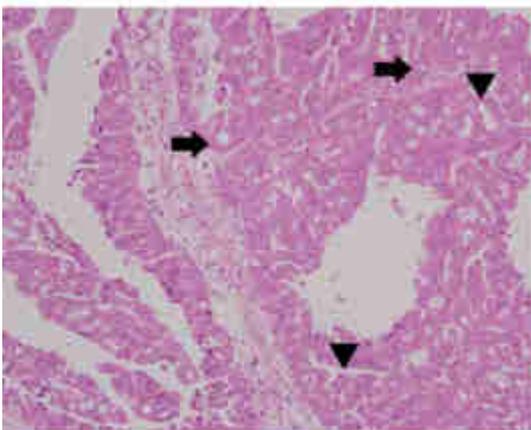
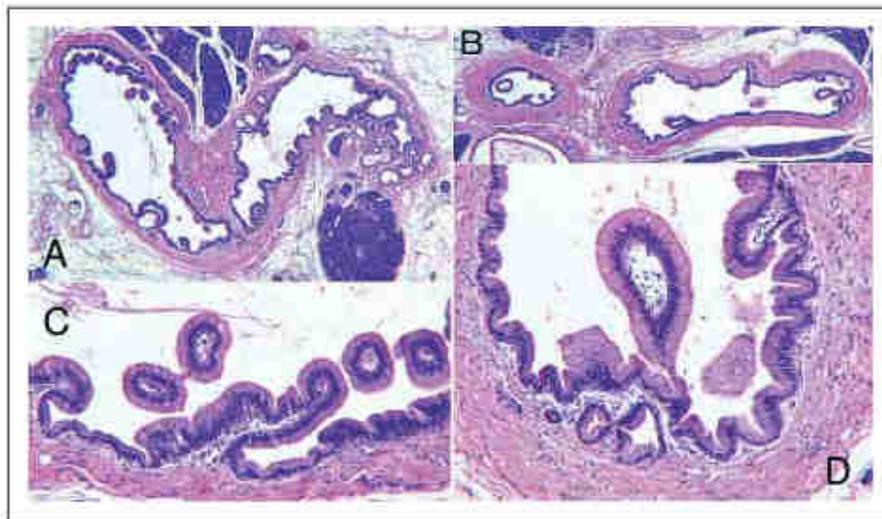


Abbildung 3: Onkozytäre IPMN (Mamat et al., 2016)

#### 1.2.1.2 Seitengang-IPMN

Die IPMN vom Seitengang-Typ sind meist multizystische Läsionen in der Peripherie des Pankreaskopfes, insbesondere im Processus uncinatus. Diese stehen oft in Verbindung mit dem Gangsystem, es kommt jedoch im Gegensatz zu den Hauptgang-IPMN zu keiner wesentlichen Dilatation des Hauptganges. (Tanaka et al., 2006; Tanaka et al., 2012) IPMN vom Seitengang-Typ können auch multifokal auftreten. Klinisch sind sie in ca. der Hälfte aller Fälle Zufallsbefunde, oder werden aufgrund einer unspezifischen Oberbauchsymptomatik mit abdominellen Schmerzen diagnostiziert. Histologisch sind diese IPMN durch eine gastrale Differenzierung des papillären Zylinderepithels gekennzeichnet, das dem foveolären

Epithel der Magenantrumdrüsen ähnelt (Abbildung 4). Immunhistochemisch sind sie positiv für MUC5AC und negativ für MUC1 und MUC2. (Furukawa et al., 2005) Eine invasive Komponente kann lediglich für weniger als ein Viertel aller Fälle nachgewiesen werden. Daher werden Seitengang-IPMN als niedrigmaligne Läsionen eingestuft, die erst bei Auftreten von Malignitätskriterien reseziert werden, die in den folgenden Kapiteln näher erläutert werden. (Del Chiaro et al., 2013; Tanaka et al., 2006; Tanaka et al., 2012)



**Abbildung 4:** Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie vom gastralen Typ mit (A, B) multiplen kleinen Zysten und (C, D) foveolärem Drüsenepithel (Esposito et al., 2011)

### **1.2.1.3 Prognose**

Bei Patienten mit MD-IPMN wird die Häufigkeit für Malignität mit 61,6 % angegeben und die Häufigkeit für invasive IPMN mit 43,1%. Zudem beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate lediglich 31-54 %. Damit wird für all diese Patienten eine Resektion dringend empfohlen.

Bei BD-IPMN wurde in resezierten Präparaten eine Malignität von 25,5 % beobachtet, invasive Komponenten wurden bei 17,7 % gefunden. Die jährliche Malignitätsrate ist jedoch mit 2-3 % niedrig, daher kann häufig ein konservatives Vorgehen indiziert sein, wenn keine zusätzlichen Malignitätskriterien vorliegen. (Tanaka et al., 2012)

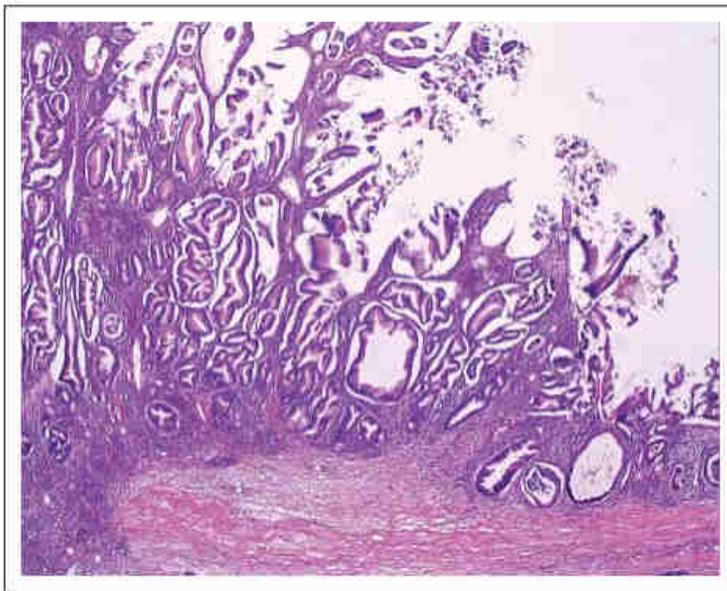
### **1.2.1.4 Genetik**

Auf genetischer Ebene werden früh aktivierende K-ras-Mutationen gefunden. Diese werden am häufigsten für die Entstehung der IPMN verantwortlich gemacht. Zudem sieht man auch Her2/EGFR-, AKT/PKB-Aktivierung und den Verlust der CDKN2A/p16-Tumorsuppressorexpression als Ursache. Teilweise zeigt sich der Verlust des Tumorsuppressorgens p53 bei IPMN mit höhergradigen Atypien. (Furukawa, 2007; Kitago et al., 2004) In einigen IPMNs können außerdem Veränderungen im Tumorsuppressorgen STK11/LKB1 nachgewiesen werden, das mit dem Peutz-Jeghers-Syndrom assoziiert ist. (Sato et al., 2001)

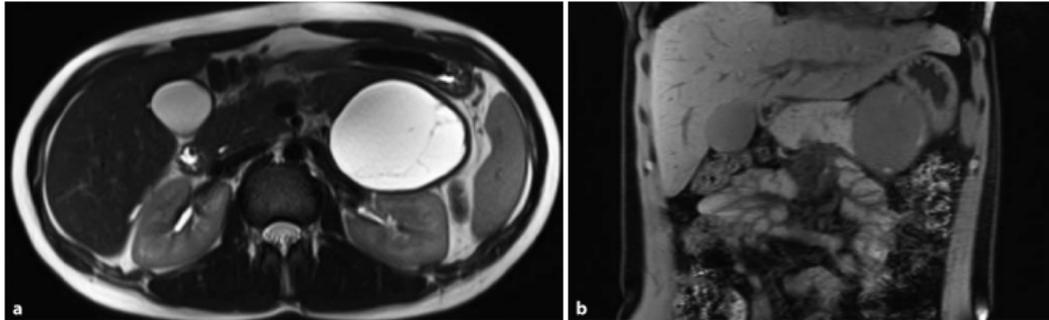
## **1.2.2 Muzinös Zystische Neoplasien (MCN)**

Eine weitere zystische Pankeasneoplasie sind die Muzinös Zystischen Neoplasien (MCN). Diese kommen praktisch nur bei Frauen um die Menopause vor und liegen meistens im Pankreaskorpus und Caudabereich. Sie haben etwa einen Anteil von 10% der zystischen Pankreastumoren (Tabelle 1). Im Gegensatz zu IPMN besitzen sie keine Verbindung mit dem

Gangsystem und sind vor allem durch ein „ovarielles“ Stroma gekennzeichnet. Die häufigsten Symptome sind unspezifische abdominelle Schmerzen. Makroskopisch handelt es sich um solitäre runde Tumoren mit einem Durchmesser zwischen 3 und 35 cm. Ihre Schnittfläche zeigt uni- oder multilokuläre Zysten, die von schleimbildendem Zylinderepithel, teilweise mit Becherzellen und einzelnen endokrinen Zellen, ausgekleidet werden (Abbildung 5). Das Epithel ist immunhistochemisch positiv für CEA und MUC5AC, das zellreiche Stroma ist positiv für Progesteronrezeptoren. (Basturk et al., 2010) MCN können ebenso wie IPMN zelluläre Atypien und invasive Strukturen entwickeln, sodass sie in gering-, mäßig- und hochgradige Dysplasiestadien unterteilt werden können. MCN sind damit potenzielle Vorläufer eines Pankreaskarzinoms. Die Prognose der MCN wird von der invasiven Komponente bestimmt (Tabelle 1). (Esposito et al., 2011)



**Abbildung 5: Muzinös Zystische Neoplasie mit intrazystischen papillären Proliferationen und zellreichem „ovariellem“ Stroma (Esposito et al., 2011).**



**Abbildung 6:** Muzinös-zystische Neoplasie mit einzelnen Septen bei einer 31-jährigen Patientin in der MRT sagittal (a) und koronar (b) (D'Haese et al., 2015).

### 1.2.3 Serös Zystische Neoplasien (SCN)

Eine weitere Form der zystischen Pankreasläsionen sind die Serös Zystischen Neoplasien (SCN). Sie machen etwa 10–20% aus. Diese können wiederum in 3 Subgruppen unterteilt werden. Dabei ist der häufigste Typ das Seröse Mikrozystische Adenom (SCA), ein solitärer, scharf begrenzter Tumor, der vorwiegend im Korpus-Cauda-Bereich lokalisiert ist und überwiegend Frauen um das 60. Lebensjahr betrifft. Die Schnittfläche zeigt einen typischen honigwabenartigen Aspekt mit multiplen kleinen Zysten (Abbildung 7) und einer sternförmigen zentralen Narbe. Das kubische Zystenepithel zeigt immunhistochemisch eine Positivität für Inhibin, MUC1 und MUC6. Der zweite SCN-Subtyp ist das Seröse Oligozystische Adenom (SOIA), das etwas häufiger bei Männern als bei Frauen vorkommt. SOIA sind nicht so scharf begrenzt wie SCA, bestehen aus wenigen großen Zysten und besitzen keine zentrale Narbe. Das auskleidende seröse Epithel ist identisch mit dem der SCA. (King et al., 2009; Kosmahl, Wagner, Peters, Sipos, & Kloppel, 2004) Der dritte SCN-Subtyp tritt bei Patienten mit einem von-Hippel-Lindau- (VHL-) Syndrom auf. Es sind zumeist multiple SCN, die im Extremfall zum zystischen Umbau des gesamten Pankreas führen. Sie können zusammen mit neuroendokrinen Tumoren auftreten.

SCN verhalten sich benigne und können meist konservativ behandelt werden (Tabelle 1). Eine maligne Transformation ist sehr selten. (Esposito et al., 2011)

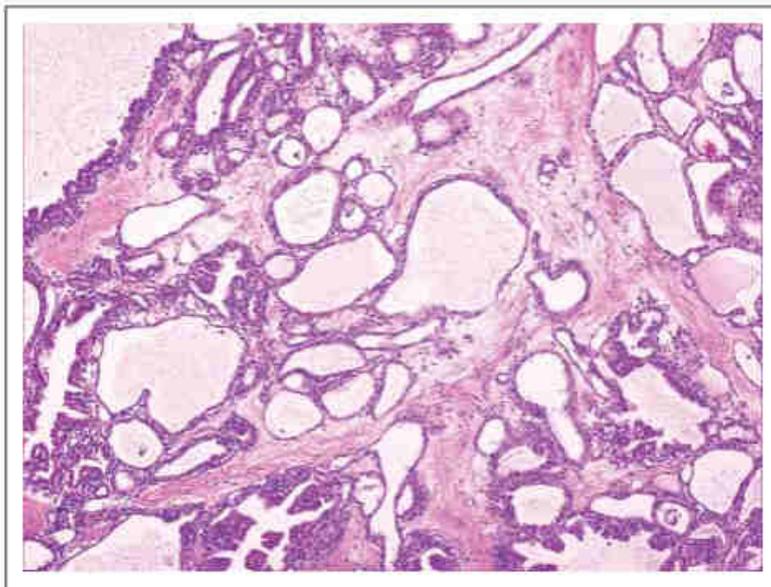


Abbildung 7: Serös Zystische Neoplasie mit multiplen kleinen Zysten. (Esposito et al., 2011)

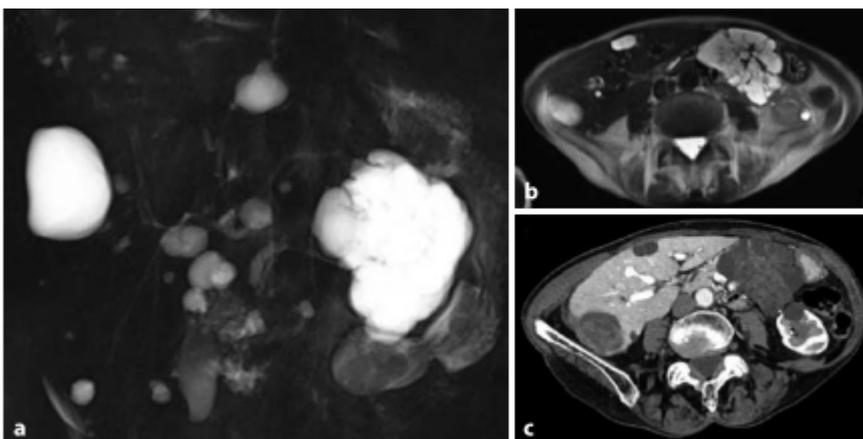


Abbildung 8: Serös-zystische Neoplasie in MRCP (a), T2-gewichteter MRT (b) und CT (c) (D'Haese et al., 2015)

#### 1.2.4 Solid Pseudopapilläre Neoplasien (SPN)

Solid Pseudopapilläre Neoplasien (SPN) sind sehr seltene, vor allem bei jungen Frauen auftretende solide Tumoren, die früher auch als Frantz-Tumor bezeichnet wurden (D'Haese et al., 2015). Sie sind gut begrenzte runde Tumoren, die in jeder Region des Pankreas auftreten können. (Papavramidis & Papavramidis, 2005) Ihre Schnittfläche zeigt typischerweise randständig solides und zentral hämorrhagisch zerfallendes Gewebe. Atypien kommen in der Regel nicht vor. Typischerweise finden sich zwischen den Zellen runde, PAS-positive hyaline Globuli. Die Tumorzellen bilden solide Verbände, die in pseudopapilläre Strukturen mit zentralem hyaliniertem Gefäßband übergehen (Abbildung 9). Immunhistochemisch zeigt sich eine Positivität für eine Reihe unterschiedlicher Marker (Vimentin, CD10, Neuron-spezifische Enolase,  $\alpha$ 1-Antitrypsin, Progesteronrezeptor). SPN haben ein gutes Langzeitüberleben. (Esposito et al., 2011)

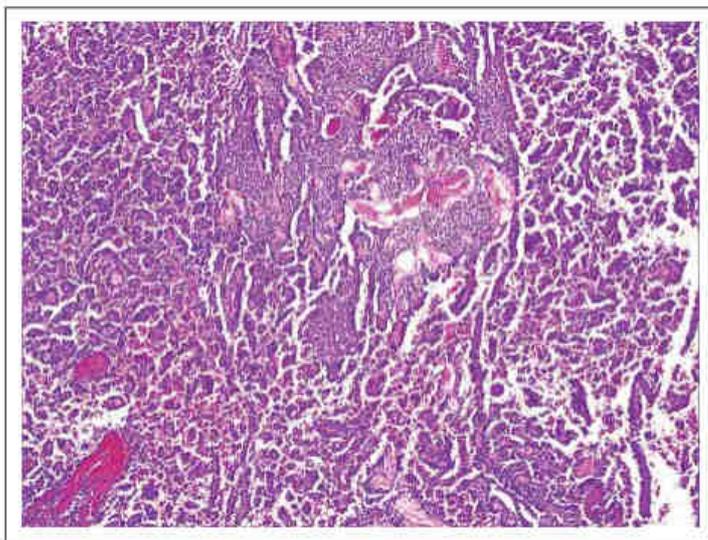


Abbildung 9: Solid Pseudopapilläre Neoplasie mit soliden und pseudopapillären Epithelstrukturen (Esposito et al., 2011).

### 1.3 Diagnostik und klinisches Vorgehen bei IPMN

Das klinische Vorgehen bei zystischen Pankreasläsionen folgt verschiedenen Guidelines. Im Wesentlichen sind hier die Sendai Kriterien aus dem Jahr 2012 (Tanaka et al.), sowie die Vorgehensweise nach Del Chiaro aus dem Jahr 2013 (Del Chiaro et al.) zu nennen.

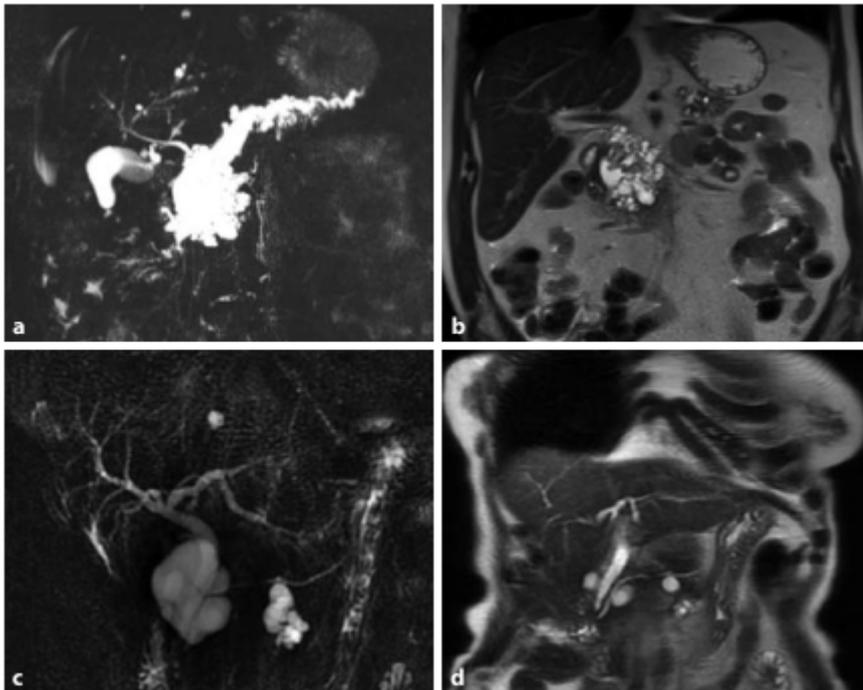
IPMN sind häufig symptomlos oder gehen mit unspezifischen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Bauch- und Rückenschmerzen und Gewichtsverlust einher. Zusätzlich können ähnliche Beschwerden wie bei Pankreatitiden auftreten. Diese entstehen durch die mögliche Einengung des Pankreasganges durch den Schleim und zeigen sich in einer exokrinen und/oder endokrinen Pankreasinsuffizienz und möglichen unspezifischen Bauch- oder Rückenschmerzen. Daher stützt sich die Diagnose vor allem auf radiologische Untersuchungen. IPMN sind somit auch häufig Zufallsbefunde, wenn aus anderen Gründen eine Bildgebung erfolgte. Die bildgebenden Untersuchungen haben nicht nur die Unterscheidung zwischen IPMN und anderen zystischen Pankreasläsionen zum Ziel, sondern auch die Differenzierung zwischen MD-IPMN und BD-IPMN, die Einschätzung des Malignitätsrisikos und der Resektionsmöglichkeiten. (Grützmann, Niedergethmann, Pilarsky, Kloppel, & Saeger, 2010)

Wenn aufgrund einer Untersuchung oder Diagnostik der Verdacht auf eine zystische Läsion besteht, sollte zunächst eine CT oder MRT durchgeführt werden, um die Zahl der Differentialdiagnosen zu reduzieren. Aufgrund der höheren Auflösung der MRT ergibt sich durch diese Untersuchung eine höhere Prävalenz an zystischen Läsionen als in der Computertomographie. Bei Vorhandensein einer Verbindung zwischen einer zystischen Läsion und des Pankreasganges liegt der Verdacht einer IPMN nahe. (Abbildung 11) Mittels MRCP und endoskopischem Ultraschall kann zu-

sätzlich die genaue Lokalisation (Hauptgang- vs. Seitengang-IPMN vs. Gemischte Varianten) und die Darstellung von Knoten in der Wand, bzw. Wandverdickungen erfasst werden. (Del Chiaro et al., 2013) Besonders die Fischmaul-Papille als Ausdruck des aus dem Pankreasgang austretenden Schleimes wird als pathognomonisch für IPMN bezeichnet. (Abbildung 10) (Brosens, Hackeng, Offerhaus, Hruban, & Wood, 2015)



**Abbildung 10: Endoskopisches Bild einer sich vorwölbenden Papilla vateri, die die Muzin sezerniert, bei einem Patienten mit IPMN, sogenannte Fischmaul-Papille (Brosens et al., 2015).**



**Abbildung 11: Mischtyp- (a, b) und Seitengangs-IPMN (c, d). In der MRCP zeigt 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 betätigt sich in der MRT (d) (D'Haese et al., 2015).**

Der Endosonographische Ultraschall sollte nicht als alleiniges Diagnosemittel verwendet werden. Es wird zwar gut erkannt, dass eine Zyste vorhanden ist, jedoch nicht, um welche Zyste es sich handelt. Die meisten Patienten hatten vorher bereits eine andere Bildgebung. Die Untersuchung der Zystenflüssigkeit sollte ebenfalls nur in Zusammenschau mit der Bildgebung interpretiert werden. (Del Chiaro et al., 2013)

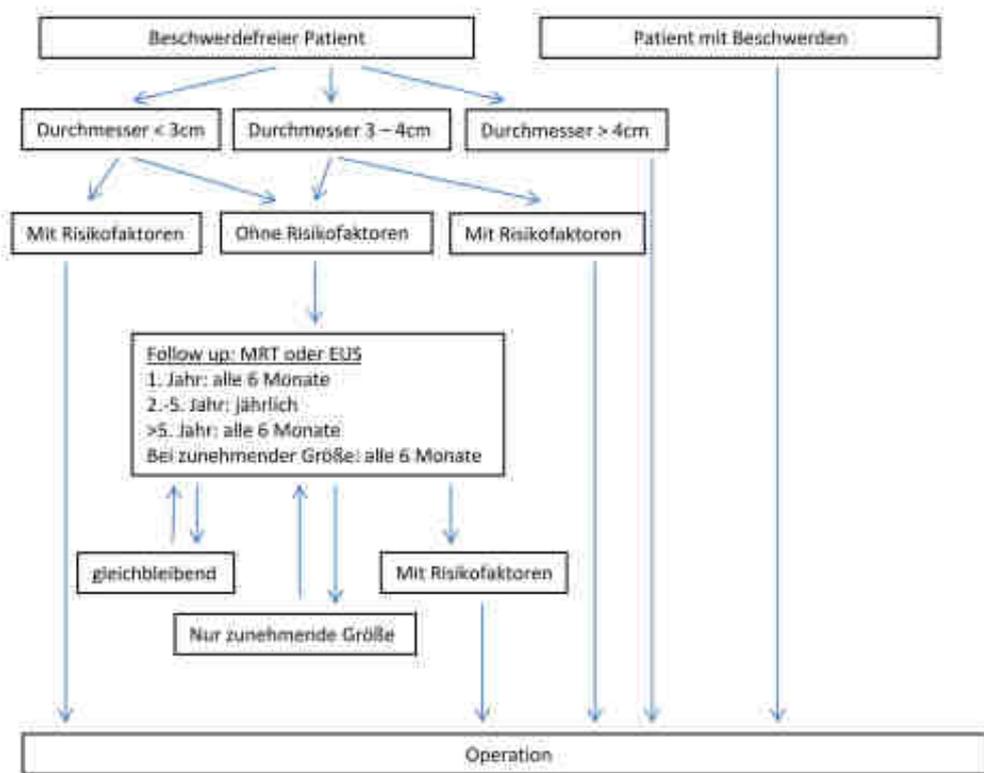
Die Zystengröße korreliert mit dem Risiko der Malignität. Es gibt jedoch keine sichere Größe, unter der ausgeschlossen ist, dass die Zyste in eine maligne Entartung übergeht. Absolute Resektionsindikationen sind das Vorhandensein von Knoten in der Zystenwand, die Dilatation des Pan-

kreashauptganges >6mm und das Vorhandensein von Symptomen wie Bauchschmerzen, Pankreatitis, Diabetes oder Ikterus, relative Indikationen die Wachstumsgeschwindigkeit von mehr als 2 mm/Jahr, sowie erhöhte Serumkonzentrationen von CA 19-9. (Del Chiaro et al., 2013)

Damit ergeht die Empfehlung, dass asymptomatische Läsionen von BD-IPMN bis zu einem Durchmesser von 4 cm beobachtet werden sollten. Bei Vorhandensein von oben genannten Indikationen sollte eine Resektion stattfinden. Die Beobachtungzeiträume werden wie folgt angegeben: im 1. Jahr erfolgt eine zweimalige Verlaufskontrolle. Solange keine weiteren Symptome oder Malignitätskriterien dazukommen, sollte die zystische Läsion für weitere 5 Jahre jährlich mittels MRT oder EUS kontrolliert werden, danach erneut halbjährlich. (Del Chiaro et al., 2013)

Bei Hauptgang-IPMN gelten ein Durchmesser des Hauptganges von größer als 1 cm, das Vorhandensein von Wandknoten oder Symptomen als Risikofaktoren für Malignität. Mixed-Type IPMN sollten wie MD-IPMN betrachtet werden. Da in über 50% der MD-IPMN ein invasives Karzinom beobachtet wird, sollten alle MD- oder mixed type IPMN reseziert werden. Nach Resektion kann es in 5-10% zu einem Rezidiv kommen, sodass Kontrollen nach der Operation jährlich mittels MRT oder EUS durchgeführt werden sollten. (Del Chiaro et al., 2013)

Histologisch sollten die Präparate nach folgenden Kriterien untersucht werden: Größe der Läsion, Grad der Dysplasie, Betroffenheit des pankreatischen Ganges, epithelialer Typ wie gastrisch, intestinal, pankreatobiliär oder onkozytisch. (Del Chiaro et al., 2013) Dies wurde bereits genauer in Abschnitt 1.2 erörtert.



**Abbildung 12: Empfohlener Algorithmus für klinisches Vorgehen bei Seitengang-IPMN. Risikofaktoren: Wandknoten, Pankreasgang-Erweiterung >6 mm. Bei stark zunehmender Zystengröße kann eine Operation erwogen werden (Del Chiaro et al., 2013).**

### Die Rolle des endoskopischen Ultraschalls bei der Diagnostik der IPMN

Die Erstdiagnose zystischer Pankreasläsionen erfolgt meist nebenbefundlich in MRT- oder CT-Bildgebungen. Vor allem in der Differenzierung und Evaluation des Malignitätsrisikos sind diese Untersuchungen jedoch zu ungenau. Besonders bei der Unterscheidung zwischen neoplastischen und nicht-neoplastischen Zysten erreicht der endoskopische Ultraschall eine höhere Sensitivität, nämlich 76% im Vergleich zu 48% im CT und

34% im MRT. Muzinöse und nicht muzinöse Zysten werden in 88% aller Fälle mittels EUS und Untersuchung der Zystenflüssigkeit richtig identifiziert. Endosonographische Kriterien für eine IPMN sind bei MD-IPMN diffuse oder fokale Hauptgangdilatation und eine Fischmaul Papille mit sichtbarem Schleim, eine Kommunikation mit dem Hauptgang ist ebenfalls vorhanden. BD-IPMN präsentieren sich als dilatierte Seitengänge. Sie können lobulär mit Septen vorkommen. Dies kann wie eine charakteristische Traubenform aussehen. Eine Kommunikation mit dem Hauptgang ist ebenfalls vorhanden. Die Lokalisation beider IPMN Formen ist variabel. Zudem ist der EUS eine kosteneffektive Untersuchung. Es können damit einerseits benigne Läsionen entdeckt werden, sodass eine Operation unnötig wird, andererseits können therapeutische Verfahren mittels Feinnadelinjektion angewandt werden. Zusammenfassend ermöglicht der EUS die Erkennung von Malignitätskriterien, Zystengröße, Wand, Anzahl der Zysten, Kalkeinlagerungen, Wandstrukturen, Septen, Knoten, zusätzlich bestehenden angrenzenden Strukturen, Pankreasgang-Durchmesser, Kommunikation mit dem Pankreasgang und Lymphadenopathie. Diese Untersuchungsmethode ist jedoch stark untersucherabhängig. Daher ist der endoskopische Ultraschall allein nicht geeignet für die Diagnose und das Management pankreatischer Zysten. Ein besonderer Vorteil dieser Untersuchung ist die gleichzeitige interventionelle Gewinnung der Zystenflüssigkeit. Diese kann auf das Carcinoembryonale Antigen (CEA) untersucht werden. Dieser Parameter ist der Haupt-Biomarker, der muzinöse Läsionen nachweist. Bei Werten über 192 ng/ml ergibt sich eine Sensitivität von 73% und eine Spezifität von 84% für muzinöse Läsionen. Ein Wert unter 5 ng/ml ist zu 95% spezifisch für SCA, Pseudozysten oder Neuroendokrine Tumoren. Zusätzlich kann eine molekulare Untersuchung zum Nachweis von beispielsweise KRAS Mutationen erfolgen. Die Inspektion des gewonnenen Zystenmaterials spielt ebenso eine diagnostische Rolle.

Eine hohe Viskosität erhält man bei muzinösen Läsionen, SCA haben eine sehr dünne oder leicht blutige Flüssigkeit, der Inhalt der Pseudozysten erscheint bräunlich und Flüssigkeit aus Lymphangiomen sieht aus wie Milch. (Kadiyala & Lee, 2015)

#### **1.4 Die Bedeutung der Extrapankreatischen Neoplasien (EPN) unter den IPMN**

Bereits vor über 10 Jahren kam zum ersten Mal die Frage auf, ob EPN mit IPMN in Verbindung stehen könnten (Sugiyama & Atomi, 1999). Seitdem beschäftigen sich zahlreiche Wissenschaftler mit diesem Thema. Bisher konnte lediglich die Vermutung geäußert werden, dass IPMN mit einer erhöhten Rate an EPN sowohl im Vergleich mit der Normalbevölkerung, als auch im Vergleich mit Patienten mit anderen Erkrankungen des Pankreas, wie z.B. PDAC und MCN, einhergehen könnten. Da die herausgearbeiteten Häufigkeiten in den unterschiedlichen Studien allerdings sehr stark (10%-52%) variierten, ist es an der Zeit, hier eine klare Evidenz zu schaffen. Dies hat eine besondere Bedeutung für alle Empfehlungen, die neu diagnostizierten IPMN Patienten mitgegeben werden können. Wenn von einem erhöhten Risiko für EPN ausgegangen werden kann, müssten die Abstände für Nachsorge engermaschiger gestaltet werden, oder zumindest anschließend an die IPMN Diagnostik eine weitergehende Diagnostik veranlasst werden. Bei gleichem EPN Risiko könnten einerseits die Patienten beruhigt werden, andererseits sämtliche weitergehende Diagnostik eingespart werden (Pugliese et al., 2015 May-Jun).

## **1.5 Darstellung der bisherigen Erkenntnisse in der Literatur**

### **1.5.1 Sugiyama et al., 1999**

Bereits 1999 untersuchten Sugiyama et al. den Zusammenhang zwischen IPMN und EPN. Dafür wurden 42 Patienten aus dem Raum Tokyo in Japan mit operierten IPMN untersucht. Das mittlere Alter betrug 64 Jahre, 27 Patienten waren männlich. Es wurde zudem eine Unterscheidung zwischen Hauptgang-, Seitengang- und gemischter Typ gemacht. 26 Fälle der IPMN waren Adenokarzinome. Es wird von einem Follow-up Zeitraum von durchschnittlich 4,2 Jahren gesprochen. Während dieser Zeit starben 4 Patienten an IPMN und 3 an anderen Gründen. Insgesamt zeigten sich 20 EPN (48%), davon waren 15 maligne. Hauptsächlich kamen kolorektale Adenome und Karzinome, sowie Magenkarzinome vor. Auch zwischen präoperativ festgestellten EPN und postoperativen wurde differenziert. 10 EPN (24%) entwickelten sich nach Diagnose der IPMN. Es wurde bis auf das Alter, welches bei Patienten ohne EPN durchschnittlich 64 Jahre war, bei Patienten mit EPN 71 Jahre, kein signifikanter Unterschied als Risikofaktor für EPN herausgearbeitet. Als Vergleichskollektiv wurden 46 Patienten mit PDAC herangezogen. Es zeigte sich, dass die Inzidenzen von EPN bei Patienten mit IPMN signifikant höher waren als bei der Vergleichsgruppe. (Sugiyama & Atomi, 1999)

### **1.5.2 Eguchi et al., 2006**

In dieser japanischen Studie wurden retrospektiv 69 Patienten mit IPMN und 301 Patienten mit PDAC betrachtet. Diese Patienten erhielten zwischen 1964 und 2004 eine chirurgische Intervention am Osaka Medical Center. Die Patienten aus der IPMN Gruppe waren zu 72% männlich. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation war 65 Jahre. Der Follow-up Zeitraum betrug durchschnittlich 4,6 Jahre. Insgesamt zeigten sich EPN in

38% der Fälle, davon waren 28% präoperativ bereits vorhanden, am häufigsten waren hier mit 12% kolorektale Neoplasien. 15% der EPN entwickelten sich postoperativ, am häufigsten war mit 6% Lungenkrebs. Parallel wurde auch die Häufigkeit EPN bei Patienten mit PDAC errechnet. Insgesamt zeigten sich 12% EPN, 9% präoperativ und 4% postoperativ. Zusätzlich wurden die Ergebnisse mit den Daten aus dem Osaka Cancer Registry verglichen und aus den präoperativen EPN die Observed/Expected Ratio gebildet. Ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigte sich nur bei kolorektalen Karzinomen, dort wurden 8 Fälle beobachtet und nur 1,49 erwartet.

Die Autoren schlossen aus ihren erhobenen Daten, dass vor allem kolorektale EPN vor Diagnosestellung der IPMN häufiger als in der Normalbevölkerung und bei Patienten mit PDAC auftreten. Zudem ist die Mortalitätsrate durch postoperative EPN hoch. Daher sollte vor einer Operation eine sorgfältige Untersuchung erfolgen und ein engmaschiges Follow-up abgeschlossen werden. (Eguchi et al., 2006)

### **1.5.3 Choi et al., 2006**

Diese Studie aus Südkorea aus dem Jahr 2006 untersuchte 61 Patienten mit IPMN, zusätzlich 38 Patienten mit MCN und 50 mit PDAC als Vergleichsgruppen. Alle Patienten wurden operiert. Die Patienten mit IPMN waren durchschnittlich 62,4 Jahre alt, der Follow-up Zeitraum betrug 28,8 Monate. 62% waren männlich. Die Unterscheidung zwischen Hauptgang-, Seitengang- und gemischter IPMN wird ebenso berücksichtigt wie die unterschiedlichen Lokalisationen. 24 (39%) von den IPMN Patienten entwickelten eine EPN, 18 davon (30%) waren maligne. Hauptsächlich fanden sich dabei Magen-, kolorektale und Schilddrüsentumore. Der Zeitpunkt der EPN-Diagnose war bei 8 Patienten vor der Operation, bei 15 zeitgleich

und bei 3 nach der Operation. Während des Follow-up Zeitraumes starben 3 Patienten an IPMN und 3 weitere an assoziierten Neoplasien. Beim Vergleich von IPMN Patienten mit und ohne EPN zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Alter oder in anderen Eigenschaften. Die Häufigkeit der EPN von 39% war signifikant höher als bei Patienten mit MCN (8%) und PDAC (10%). Betrachtet man nur die EPN, die postoperativ aufgetreten waren, waren bei IPMN Patienten 3 von 61, bei MCN 2 von 38 und bei PDAC keine vorhanden. (Choi, Kim, Han, Jang, & Park, 2006)

#### **1.5.4 Riall et al., 2007**

Eine amerikanische Studie kommt von Riall et. al aus dem Jahr 2007. Diese verglichen invasive IPMN (5%) und Patienten mit Adenokarzinom (95%) des Pankreas auf das Vorhandensein von EPN. Sie untersuchten hierfür populationsbasiert 19647 Patienten aus dem Surveillance Epidemiology and End Results Programm (SEER). Das mittlere Alter betrug 70,3 Jahre, 51% waren männlich. Von diesen Patienten wiesen 18655 ein Adenokarzinom des Pankreas auf, 992 hatten eine IPMN. Von der gesamten Kohorte zeigten sich bei 2017 Patienten zusätzliche Neoplasien, diese verteilen sich auf 1917 bei Patienten mit Adenokarzinom und 100 bei Patienten mit IPMN. Zudem wurden die EPN aufgeschlüsselt in Auftreten vor und nach Diagnose der Pankreasneoplasie. 1735 Tumoren (86%) wurden vorher entdeckt, 282 (14%) danach. Die Inzidenz der EPN unter IPMN betrug damit 10,1%, unter Adenokarzinomen des Pankreas 10,3%. Verglichen wurde zudem die Häufigkeit der EPN von allen Pankreasneoplasien mit der in der US-amerikanischen Normalbevölkerung. Dabei wurde beobachtet, dass kolorektale Karzinome 1,7x häufiger vorkamen als in der Normalbevölkerung. Ebenso waren das Vorkommen von Brustkrebs mit einer O/E-Ratio von 1,13 und Lungenkrebs mit einer O/E-Ratio von 1,22 leicht erhöht. Der Follow-up-Zeitraum dieser Studie betrug ca. 10 Jahre.

Es wurden keine nicht-invasiven Formen berücksichtigt, damit auch keine konservativ behandelten IPMN. (Riall et al., 2007)

#### **1.5.5 Baumgaertner et al., 2008**

Baumgaertner et al. publizierten im Jahr 2008 ebenfalls über die Häufigkeit von EPN unter IPMN. Diese Studie stammt aus Frankreich und war damit die erste Fall-Kontroll-Studie aus Europa zu diesem Thema. Es wurden 178 Patienten mit histologisch gesicherter, also resezierter IPMN auf extrapankreatische Neoplasien untersucht. Dabei wurde die Häufigkeit von EPN mit einer Kontrollgruppe aus 356 ambulanten Patienten einer Augenklinik verglichen. 67% aller Patienten waren weiblich. EPN waren am häufigsten mit einer Anzahl von 9 in der Brust lokalisiert, am zweithäufigsten in der Prostata, gefolgt von Lunge und Kolon, sowie Rectum. Insgesamt ergab sich ein signifikant erhöhtes Auftreten von EPN von 16,8% unter Patienten mit gesicherter IPMN im Vergleich zu 8,4% bei der Kontrollgruppe ohne IPMN. Es wurden von 30 EPN nur 8 zeitlich nach dem Auftreten der IPMN diagnostiziert. Die anderen EPN waren bereits vor Diagnose der IPMN bekannt. (Baumgaertner et al., 2008)

#### **1.5.6 Reid-Lombardo et al., 2010**

Diese ebenfalls amerikanische retrospektive Studie aus dem Jahr 2010 vergleicht Patienten mit operierten und konservativ behandelten IPMN, die zwischen 1994 und 2006 in der Mayo Klinik diagnostiziert wurden, mit zwei Kontrollgruppen. Gruppe 1 waren Patienten, die an einem PDAC leiden, Gruppe 2 waren alle anderen Patienten, die sich in der Mayo Klinik vorstellten. Insgesamt wurden 471 Patienten mit IPMN in die Studie aufgenommen. Das Alter betrug im Median 68 Jahre. 43% aller Patienten waren männlich. 49% aller IPMN wurden operativ versorgt. Der mediane Follow-up Zeitraum für die IPMN Gruppe betrug 1,2 Jahre. Insgesamt

wurde eine Häufigkeit von 52% EPN errechnet. Die Neoplasien wurden dabei vor oder gleichzeitig mit der IPMN Diagnose detektiert. Diese Fälle wurden mit den Kontrollgruppen verglichen. Die häufigsten EPN waren mit 24% Kolonpolyphen. Unter den malignen Neoplasien fanden sich mit 7% am häufigsten Hauttumore, die keine Melanome waren. Zusammenfassend arbeiteten die Verfasser heraus, dass Patienten mit IPMN ein höheres Risiko besitzen, Kolonpolyphen, Barrett Metaplasien und Urogenitaltraktumoren zu bekommen als Patienten mit PDAC. Verglichen mit der 2. Referenzgruppe ergab sich das gleiche erhöhte Risiko für die beschriebenen Tumore und zusätzlich ein erhöhtes Risiko für Gastrointestinale Stromatumore, Ösophaguskarzinome und Hepatobiliäre Tumore. (Reid-Lombardo, Mathis, Wood, Harmsen, & Sarr, 2010)

#### **1.5.7 Kawakubo et.al., 2011**

Die einzige prospektive Studie zu EPN unter IPMN wurde von Kawakubo et.al. im Jahr 2011 publiziert. Es wurden 642 japanische Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen eine IPMN mittels Bildgebung oder Histologie diagnostiziert wurde. Damit wurden sowohl operierte, als auch konservativ behandelte Patienten betrachtet. Die Patienten waren im Median 67,7 Jahre alt, 56% waren männlich. 96% aller Patienten waren asymptomatisch. Die meisten IPMN waren mit 42% im Pankreaskopf lokalisiert. Die Größe der zystischen Läsionen war im Median 16 mm, 42% waren zwischen 10 und 20 mm groß. 4 % waren Hauptgang-IPMN, in 8 % zeigten sich Wandknoten. 7% aller Zysten wurden operativ versorgt. In einem Follow-up Zeitraum von durchschnittlich 4,8 Jahren erfolgte mindestens zweimal pro Jahr eine Kontrolluntersuchung. Dabei traten insgesamt 39 neue Tumore außerhalb des Pankreas auf. Mit einer Anzahl von 7 waren die meisten EPN hepatozelluläre Karzinome, jeweils 6 Tumoren fanden sich im Kolon und Rektum, sowie im Magen. Es entwickelten sich

auch 17 Pankreastumore. Für keine dieser Entitäten konnte man jedoch im Rahmen des 95%-igen Konfidenzintervalles eine signifikant erhöhte Inzidenz extrapancreatischer Neoplasien bei Patienten mit IPMN im Vergleich zur japanischen Normalbevölkerung nachweisen. (Kawakubo et al., 2011)

## **1.6 Fragestellung der vorliegenden Studie**

Aufgrund der doch sehr unterschiedlichen Ergebnisse der bereits bestehenden Literatur wurde die vorliegende Studie konzipiert, um im Rahmen eines multizentrischen Ansatzes sowohl die Prävalenz von EPN zum Zeitpunkt der IPMN Diagnose und als auch die Inzidenz während des Follow-Up Zeitraums zu bestimmen. Unter der Hypothese, dass Patienten mit IPMN häufiger an EPN erkranken als Patienten ohne IPMN, soll zudem ein besonderes Augenmerk auf die Unterscheidung zwischen Hauptgang-, Nebengang- und Mischtyp IPMN gelegt werden.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Hintergrund

Im Rahmen des *Pancreas2000* Programms, einem internationalen Programm des Europäischen Pankreasklubs (EPC) zur Förderung junger Mediziner auf dem Gebiet der Pankreatologie, wurde die folgende multizentrische, retrospektive Studie aufgelegt, die die Prävalenz und Inzidenz von EPN bei Patienten mit einer IPMN hin untersuchte.

Daran beteiligte Zentren waren die Unit of Surgery B am Pancreas Institute der University of Verona Hospital Trust aus Italien, die Division of Surgery der CLINTEC am Karolinska Institut aus Stockholm, die Abteilungen der Chirurgie und Gastroenterologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München aus Deutschland und die Division of Gastroenterology der Ege University Izmir aus der Türkei.

### 2.2 Studiendesign

Die Studie wurde von der Ethikkommission der TU München am 17.12.2013 unter der Projektnummer 400/13 zugelassen. Es handelt sich um ein klinisches retrospektives Design mit der primären Zielgröße der Inzidenz EPN bei Patienten mit einer IPMN.

Zusätzlich wurde die sekundäre Hypothese aufgestellt, dass es einen Unterschied zwischen Patienten mit einer Hauptgangs-IPMN und einer Seitengangs-IPMN in Bezug auf die Inzidenz der EPN gibt. Hierbei werden die Inzidenz von EPN bei Patienten mit einer Hauptgangs-IPMN und die Inzidenz von EPN bei Patienten mit einer Seitengangs-IPMN als sekundäre Zielgrößen definiert.

## 2.3 Datenbank

Die erhobenen Patientendaten aus den teilnehmenden Zentren wurden in einer Excel-Tabelle nach einem vorgegebenen Muster erfasst und ausgewertet. Die Merkmale sind in der folgenden Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2: Charakteristika der verwendeten Datenbank**

<i>Patientencharakteristika</i>	<i>IPMN Charakteristika</i>	<i>Charakteristika extrapankreatische Neoplasien</i>
Patienten-ID	Datum IPMN Diagnose	Datum der Diagnose
Geburtsdatum	Zufallsdiagnose	Benigne/maligne
Geschlecht	Mit IPMN assoziierte Symptome, Ikterus, Schmerzen, Gewichtsverlust  Rauchen, Trinken, Diabetes, akute oder chronische Pankreatitis und Pseudozyste  CA19.9, CEA  Art der Bildgebung, Morphologie der IPMN (MD, BD, gemischt), Größe, Lokalisation (Kopf, Processus uncinatus, Körper, Schwanz, multifokal), Malignitätskriterien, Art der Operation, Tag der Operation, Pathologie, Histopathologie, Größe der Zyste im Präparat, Datum der letzten Nachkontrolle, Größe bei der letzten Nachkontrolle	Art der Neoplasie

## 2.4 Patienten

### 2.4.1 Kriterien

In die Studie wurden 1400 Patienten eingeschlossen, die wegen einer IPMN behandelt wurden, darunter 130 Patienten aus dem Klinikum rechts der Isar. Das Einschlusskriterium war die radiologische oder histologische Diagnose einer IPMN. Ausschlusskriterien für die Münchner Kohorte waren sehr unvollständig zu erhebende Daten, Wohnort außerhalb Deutschlands, sowie das gleichzeitige Vorhandensein einer malignen Pankreasneoplasie, zum Beispiel duktales Adenokarzinom oder Neuroendokrines

Karzinom des Pankreas, bzw. einer anderen zystischen Neoplasie des Pankreas, wie Muzinöses Zystadenom und serös zystisches Adenom.

#### **2.4.2 Patientenakquirierung**

Für die Entität der IPMN existiert kein eigener IDC-10 Code. Daher wurden alle Patienten mit einer codierten zystischen Pankreasläsion gesondert auf das Vorhandensein der IPMN anhand der Vorbefunde gescreent. Um Patienten mit einer IPMN im Patientenstamm der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik, sowie der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar zu identifizieren, wurden daher folgende Diagnose-schlüssel der entsprechenden Jahreskataloge verwendet: C25.0-C25.9 (Bösartige Neubildung des Pankreas); K86.2-K86.9 (Pankreaszyste); D37.70 (Neubildung unsicheren oder unbekanntes Verhaltens: Pankreas); D13.6 (Gutartige Neubildung: Pankreas). Der Zeitraum der Abfrage umfasste dabei bis zu 8 Jahre (2005-2013). Alle über die Suchfunktion ermittelten Patienten wurden daraufhin anhand ihrer Befunde und Arztbriefe auf die Diagnose einer IPMN weiter überprüft und gefiltert. Im Speziellen handelte es sich dabei um die Befunde der durchgeführten MRT/CT beziehungsweise der Abdomen- und Endosonographie, sowie um die histologischen Berichte des Operationspräparates. Für die chirurgischen Patienten stand zudem das klinikinterne Abrechnungssystem zur Verfügung, über das Patienten anhand ihres operativen Eingriffes erfasst wurden. Hierbei wurden sämtliche Eingriffe am Pankreas berücksichtigt und die so ermittelten Patienten ebenfalls anhand ihrer oben genannten Befunde gefiltert.

Die studienrelevanten Daten von Patienten mit einer IPMN wurden in die vorhandene Passwort geschützte Datenbank in Form einer Excel-Tabelle übernommen. Die Patienten waren in der Datenbank weiter über ihren Namen erkenntlich, um fehlende Informationen durch das spätere Telefon-

interview zu erfragen. Nach der Vervollständigung der Datenbank wurden die Patienten für die statistische Auswertung pseudonymisiert.

Da nicht alle Archivdaten digital zur Verfügung standen, wurde bei Bedarf das analoge Klinikarchiv durchsucht.

### **2.4.3 Information der Patienten**

Die Patienten wurden schriftlich über den Sinn und Zweck der Studie informiert. (siehe Kapitel 10.1) Aus der Information ist ersichtlich, dass ein Teil der Studie ein Telefoninterview mit den Patienten beinhaltet, um weitere patientengebundene Informationen für die Studie zu erfragen. Die Patienten wurden innerhalb weniger Wochen nach Erhalt der schriftlichen Information telefonisch kontaktiert. Die mündliche Zustimmung zur Durchführung des Telefoninterviews mussten die Patienten vor Beginn des Interviews geben. Dafür wurde aktiv nachgefragt, ob sie dem Interview zustimmten und die Fragen beantworten oder ob sie ablehnen mochten. Bei einer Ablehnung zum Interview wurde das Gespräch beendet und es fand kein Interview statt. Des Weiteren wurde den Patienten die Möglichkeit gegeben, das bereits begonnene Interview ohne Angabe von Gründen abzurechnen bzw. auch nach Beendigung des Interviews ihre Zustimmung zurückzuziehen. Die bereits erhaltenen Informationen durften in solchen Fällen dann nicht für die Studie verwendet werden und mussten aus der Datenbank gelöscht werden. Den Patienten wurde im Falle eines Widerrufs eine Rückrufnummer hinterlassen bzw. eine Postanschrift für einen schriftlichen Widerruf.

#### **2.4.4 Etablierung eines Vergleichskollektivs**

Um das Verhältnis von beobachteten zu erwarteten Werten zu berechnen, und um somit eine standardisierte Ratio berechnen zu können, wurden die Inzidenzen und Prävalenzen aus den nationalen Krebsregistern herangezogen. Da die Münchner Kohorte eine zu geringe Fallzahl aufwies, um signifikante Ergebnisse zu erzielen, ist eine Berechnung dieser Subgruppe für sich allein statistisch nicht sinnvoll.

#### **2.5 Statistik und Computerprogramme**

Die Datenerhebung sowie die gesamte Auswertung erfolgten mit dem Programm Microsoft Excel aus Microsoft Office Professional 2010 in der Version 14.0.7149.500. Für kategoriale Merkmale wurde der p-Wert mithilfe des Chi<sup>2</sup>-Tests für unabhängige Variablen ermittelt. Dieser wurde unter 0,05 als signifikant eingestuft. Zur Detektion möglicher Risiko- oder Schutzfaktoren wurde zusätzlich die Odds Ratio mit dem zugehörigen 95%igen Konfidenzintervall berechnet. Die erwartete Prävalenz sowie Inzidenz der EPN wurden geschlechterspezifisch mit Hilfe der länderspezifischen Krebsregister berechnet. Daraus konnten das standardisierte Prävalenz- und Inzidenz-Verhältnis errechnet werden, indem die beobachtete Anzahl durch die erwartete Anzahl an Patienten geteilt wurde. Hierzu wurde ebenfalls das 95%ige Konfidenzintervall berechnet. Zur Veranschaulichung wurde ein Diagramm für die Funktion des kumulativen Risikos erstellt, indem die Methode nach Kaplan und Meier herangezogen wurde.

Die Ausarbeitung dieser Arbeit erfolgte mittels Word aus dem Programm Microsoft Office Professional 2010 in der Version 14.0.7149.500. Zur Literaturverwaltung wurde Citavi in der Version 4.4.0.28 benutzt.

### 3 Ergebnisse

Die Patientenzahl von 130 der Münchner Kohorte wäre für sich allein genommen nicht aussagekräftig genug, um die vorliegende Fragestellung sinnvoll zu diskutieren. Daher werden zusätzlich die Ergebnisse der internationalen Gesamtstudie mit einer Gesamtfallzahl von 1340 Patienten vorgestellt. Es erfolgt dennoch eine eigenständige Auswertung der Patienten aus dem Klinikum rechts der Isar, sowie ein Vergleich der Subgruppe mit dem Gesamtkollektiv.

#### 3.1 Ergebnisse der Münchner Datenbank

Die vorliegende Tabelle 3 beschreibt die allgemeinen Charakteristika der Patientenkohorte aus München. Von den 130 Patienten, deren Geschlechterverhältnis ausgeglichen war, weist sowohl der männliche als auch der weibliche Median keine signifikanten Unterschiede im Alter auf. Der Follow-up Zeitraum betrug im Median 2 Jahre, mit einer Weite von 0-11 Jahren.

**Tabelle 3: Patienten Charakteristika**

<i>Charakteristika</i>	<i>n=130</i>
Verhältnis männlich/weiblich (Anzahl)	1 (65/65)
Alter männlich Median (range)	74 (43-92)
Alter weiblich Median (range)	73 (28-91)
Alter bei IPMN Diagnose Median (range)	70 (37-91)
Nikotinkonsum Anzahl (%)	15 (11,54%)
Alkoholkonsum Anzahl (%)	11 (8,46%)
Follow up [Jahre] Median (range)	2 (0-11)

In Tabelle 4 wird aufgeführt, welche apparativen Untersuchungen zur Diagnostik der IPMN durchgeführt wurden. Im Klinikum rechts der Isar wurden die meisten Patienten (59%) mittels endosonographischem Ultraschall diagnostiziert, gefolgt vom MRT. Die CT und der Abdomen Ultraschall hatten einen geringeren Stellenwert mit jeweils nur 6,15%.

**Tabelle 4: Art der diagnostischen Bildgebung**

<i>Bildgebung</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Prozent</i>
EUS	77	59,23%
MRT	35	26,92%
CT	8	6,15%
Ultraschall Abdomen	8	6,15%

Zur späteren Differenzierung werden die Charakteristika der IPMN in ihrer prozentualen Verteilung bei den Patienten in Tabelle 5 aufgeführt. Die IPMN stellte bei weit über der Hälfte der Patienten (65%) einen Zufallsbefund dar. 13% gaben mit IPMN assoziierte Symptome an, und unter den unspezifischen Symptomen wie Ikterus, Gewichtsverlust und Schmerzen, kamen Schmerzen mit 26% am häufigsten vor. Zudem litten 11% an einer akuten Pankreatitis, 20% an einer chronischen Pankreatitis.

Lokalisiert waren die IPMN zum größten Teil multifokal (46%), gefolgt vom Pankreaskopf mit 30% und Pankreascorpus mit 16%. 4 Patienten hatten die IPMN im Processus uncinatus und 6 im Pankreasschwanz. Bei 8 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, konnte der IPMN keine genaue Lokalisation zugeordnet werden.

Die Nebengang-IPMN war mit 75% die häufigste morphologische Entität. MD-IPMN war mit 17% vertreten und der gemischte Typ kam in 8% der Fälle vor. Der Mittelwert der Zystengröße lag bei 18mm.

**Tabelle 5: IPMN Charakteristika**

<i>Charakteristika</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Prozent</i>
	n=130	
Zufallsbefund	84	64,62%
mit IPMN assoziierte Symptome	17	13,00%
Ikterus	2	1,54%
Gewichtsverlust	13	10,00%
Schmerzen	34	26,15%
akute Pankreatitis	14	10,77%
chronische Pankreatitis	26	20,00%
Pseudozyste	3	2,31%
IPMN Lokalisation	n=122	
Kopf	36	29,51%
Processus uncinatus	4	3,28%
Körper	20	16,39%
Schwanz	6	4,92%
Multifokal	56	45,90%
Diagnose der IPMN	n=126	
Hauptgang-IPMN	21	16,67%
Nebengang-IPMN	95	75,40%
Gemischt	10	7,94%
IPMN Größe Mittelwert in mm (+-SD)		18 +/- 10,6

Von den Patienten, die chirurgisch therapiert wurden, bekamen die meisten eine Whipplesche-Operation (46%), gefolgt von der distalen Pankreatektomie. Eine Totale Pankreatektomie wurde bei 17% durchgeführt, wohingegen eine Enukleation lediglich 8% bekamen (Tabelle 6).

Histologisch wiesen die meisten Patienten einen gastrischen Typ (55%) und einen intestinalen Typ mit 39% auf. Den pankreatobiliären und onkozytischen Typ wiesen nur 2 bzw. 1 Patient auf (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Art der Operation und Histopathologie**

<i>Operation</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Prozent</i>
	n=52	
Whipple	24	46,15%
Distale Pankreatektomie	15	28,85%
E nukleation	4	7,69%
Totale Pankreatektomie	9	17,31%
<i>Histopathologie</i>	n=44	
intestinal	17	38,64%
gastrisch	24	54,55%
pankreatobiliär	2	4,55%
onkozytisch	1	2,27%

Tabelle 7 zeigt übersichtsweise das zeitliche Auftreten der EPN in Bezug auf das Datum der IPMN Diagnose. Damit gelingt in der Auswertung die Differenzierung zwischen Inzidenz und Prävalenz. Von den EPN traten 66% bereits vor der Diagnose der IPMN auf, und jeweils 17% wurden zeitgleich bzw. nach der Entdeckung der IPMN diagnostiziert. Als synchron auftretende EPN wurden alle Erkrankungen bezeichnet, die zwischen 3 Monaten vor und 3 Monaten nach IPMN Diagnose auftraten.

**Tabelle 7: zeitliches Auftreten der extrapancreatischen Neoplasien in Bezug auf die IPMN**

<i>n=83</i>	<i>vor IPMN Diagnose</i>	<i>synchron</i>	<i>nach IPMN Diagnose</i>
Anzahl	55	14	14
Prozent	66,27%	16,87%	16,87%

Die folgenden Tabellen wurden zur Berechnung möglicher Risikofaktoren erstellt, die die Entstehung von EPN unter Patienten mit IPMN begünstigen.

In Tabelle 8 wurde zunächst das Geschlecht mit dem Auftreten von EPN verglichen. Dabei errechnet sich eine Odds Ratio von 2,79 für die männlichen Patienten. Im Gegensatz dazu ergibt sich für Frauen eine Odds Ratio von 0,36. Wäre die Patientenanzahl hoch genug, hätten männliche Patienten ein erhöhtes Risiko eine EPN zu entwickeln als Frauen.

**Tabelle 8: Geschlecht als Risikofaktor für das Auftreten von EPN**

<i>in Prozent</i>	<i>EPN</i>	<i>keine EPN</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Odds Ratio (95% KI)</i>
Männer	72	28	0,0143	2,79 (1,55-5,01)
Frauen	48	52	0,0143	0,36 (0,20-0,65)

Der nächste untersuchte Risikofaktor zeigt sich in Tabelle 9. Hier wird die Morphologie der IPMN aufgeführt. Signifikant ist lediglich der gemischte Typ mit einer Odds Ratio von 1,75 als schwachem Risikofaktor. MD-IPMN und BD-IPMN können mit einem p-Wert von 0,1025 und 1,0 nicht als signifikant eingestuft werden.

**Tabelle 9: Typ der IPMN als Risikofaktor für das Auftreten von EPN**

<i>in Prozent</i>	<i>EPN</i>	<i>keine EPN</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Odds Ratio (95% KI)</i>
Hauptgang	52	48	0,1025	0,58 (0,36-0,95)
Nebengang	60	40	1,0000	0,96 (0,59-1,57)
Gemischter Typ	70	30	0,0412	1,75 (1,05-2,92)

Die Lokalisation der IPMN hat eine Auswirkung auf das Auftreten von EPN, wie in Tabelle 10 deutlich wird. Patienten mit IPMN im Processus uncinatus (Odds Ratio 0,17) weisen weniger EPN auf als der Durchschnitt und IPMN im Pankreasschwanz (Odds Ratio 4,55) haben ein erhöhtes Risiko für EPN. Die übrigen Lokalisationen zeigten keine signifikanten Assoziationen.

**Tabelle 10: Lokalisation von IPMN als Risikofaktor für EPN (Werte in Prozent)**

<i>Lokalisation</i>	<i>EPN</i>	<i>keine EPN</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Odds Ratio (95% KI)</i>
Kopf	61	39	0,8383	1,17 (0,75-1,83)
Processus uncinatus	25	75	0,0000	0,17 (0,10-0,28)
Körper	55	45	0,3074	1,49 (0,95-2,35)
Schwanz	83	17	0,0000	4,55 (2,61-7,95)
multifokal	66	34	0,2207	1,53 (0,96-2,41)

Bezüglich der IPMN Größe als Risikofaktor wurden zwei Berechnungen angestellt. Dazu wurden die IPMN in Tabelle 11 in größer und kleiner als 4 cm unterteilt. Für kleine IPMN ergibt sich eine Odds Ratio von 2,07, für große IPMN 0,48. In Tabelle 12 wurden die IPMN zusätzlich in größer und kleiner als 3 cm eingeteilt. Bei dieser Betrachtung zeigt sich kein relevanter Unterschied.

**Tabelle 11: Dimension der IPMN als Risikofaktor für EPN (Werte in Prozent)**

<i>Dimension</i>	<i>EPN</i>	<i>keine EPN</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Odds Ratio (95% KI)</i>
<40mm	61	39	0,8383	2,07 (1,18-3,64)
>40mm	43	57	0,0005	0,48 (0,27-0,85)

**Tabelle 12: Dimension der IPMN als Risikofaktor für EPN (Werte in Prozent)**

<i>Dimension</i>	<i>EPN</i>	<i>keine EPN</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Odds Ratio (95% KI)</i>
<30mm	58	42	0,6831	0,74 (0,42-1,32)
>30mm	65	35	0,3074	1,34 (0,76-2,38)

Es wurde die Überlegung angestellt, ob Pankreatitiden das Auftreten von EPN begünstigen können, daher wird dieser Faktor in Tabelle 13 auf seine Relevanz hin untersucht. Die akute Pankreatitis ergibt einen schwach signifikanten p-Wert als Hinweis für erhöhtes EPN Risiko, Patienten mit chronischer Pankreatitis oder ohne Pankreatitis zeigen rechnerisch bei der Patientenzahl von 130 keinen Zusammenhang mit dem Auftreten von EPN.

**Tabelle 13: Pankreatitis als Risikofaktor für EPN**

<i>in Prozent</i>	<i>EPN</i>	<i>keine EPN</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Odds-Ratio (95% KI)</i>
Akute Pankreatitis	50	50	0,0412	0,59 (0,36-0,95)
Chronische Pankreatitis	62	38	0,6831	1,23 (0,75-2,01)
Keine Pankreatitis	64	36	0,4142	1,40 (0,85-2,30)

In den meisten bisher durchgeführten Studien zur IPMN und dem Vorkommen von EPN wird der Begriff der Häufigkeit in der Analyse benutzt. Um später zwischen Häufigkeit, Prävalenz und Inzidenz den Unterschied besser beurteilen zu können, wird in Tabelle 14 die Häufigkeit der EPN für die Münchner Kohorte aufgeführt.

Von den 130 Patienten wiesen 78 Patienten ein oder mehrere EPN auf. Das ergibt eine Rate von 60%. Insgesamt wurden jedoch 92 EPN detektiert, da Patienten mehr als eine EPN entwickeln können. Die meisten (45%) waren Kolonpolypen. Am zweithäufigsten wurden Prostatakarzinome (11%) gefunden. Der Rest der EPN war mit einem Anteil von jeweils kleiner als 10 % vertreten.

**Tabelle 14: Häufigkeit extrapancreatischer Neoplasien und Art der Neoplasie**

	<i>Anzahl</i>	<i>Prozent</i>
Häufigkeit von Patienten mit EPN	78	60%
<i>Art der EPN</i>	n= 92	
Kolonpolypen	41	44,57%
Barrett-Metaplasie	1	1,09%
Benigner endokriner Tumor	1	1,09%
Magenpolypen	2	2,17%
Maligner Tumor der Harnwege	2	2,17%
Kolorektales Karzinom	7	7,61%
Maligner Brusttumor	5	5,43%
Schilddrüsenkarzinom	1	1,09%
Prostatakarzinom	10	10,87%
Melanom	3	3,26%
Andere Hauttumoren	7	7,61%
Gynäkologische Tumoren	1	1,09%
Sarkome	2	2,17%
Benigne Prostatahyperplasie (BPH)	6	6,52%
Hämatologische Neoplasien	3	3,26%

### Differenzierung von Prävalenz und Inzidenz

In Tabelle 15 berechnet sich die Prävalenz der EPN aus allen Patienten, die zum Zeitpunkt der IPMN Diagnose und 3 Monate nachher an einer anderen Neoplasie erkrankt waren. Dabei kann zwischen der Anzahl der Fälle und der Anzahl der Patienten, die erkrankt waren, unterschieden werden. Die Differenz ergibt sich dadurch, dass es Patienten gibt, die 2 oder mehr extrapancreatische Neoplasien aufweisen. Im Weiteren soll lediglich die Prävalenz bezogen auf die Patienten mit EPN betrachtet wer-

den. Männer weisen mit 55,4% eine höhere Prävalenz auf als Frauen mit 29,3%.

Zusätzlich zur gesamten Prävalenz wurde in Tabelle 16 eine Aufteilung in die einzelnen Neoplasien vorgenommen. Kolonpolypen sind bei beiden Geschlechtern die häufigste Entität mit 26,2% bei den Männern und 15,4% bei den Frauen. Gefolgt werden diese von Prostatakarzinom (15,4%) und malignen urogenitalen Neubildungen (4,6%) bei den Männern und von Mammakarzinom (6,2%) und kolorektalen Karzinomen (6,2%) bei den Frauen.

**Tabelle 15: Prävalenz extrapankreatischer Neoplasien unter IPMN**

	<i>Prävalenz</i>	<i>Prävalenz Männer</i>	<i>Prävalenz Frauen</i>
EPN Fälle	51,5%	64,6%	38,5%
EPN Patienten	42,3%	55,4%	29,2%

**Tabelle 16: Prävalenz extrapancreatischer Neoplasien unter IPMN (nach Art der Neoplasie)**

	<i>An-</i> <i>zahl</i>	<i>männ-</i> <i>lich</i>	<i>weib-</i> <i>lich</i>	<i>Prävalenz</i> <i>männlich</i>	<i>Prävalenz</i> <i>weiblich</i>
Kolonpolypen	27	17	10	26,2%	15,4%
Barrett Metaplasie	1	1	0	1,5%	0,0%
benigne endokrinologische Erkrankung	1	1	0	1,5%	0,0%
Magenpolypen	2	1	1	1,5%	1,5%
maligne Neoplasie Harntrakt	3	3	0	4,6%	0,0%
Kolorektale Karzinome	6	2	4	3,1%	6,2%
Mammakarzinom	4	0	4	0,0%	6,2%
Schilddrüsenkarzinom	1	0	1	0,0%	1,5%
Prostatakarzinom	10	10	0	15,4%	0,0%
Melanom	3	2	1	3,1%	1,5%
Hautkrebs (nicht Melanom)	5	2	3	3,1%	4,6%
Karzinom im Kopf-/Hals-Bereich	1	1	0	1,5%	0,0%
Hämatologische Erkrankung	2	1	1	1,5%	1,5%
gynäkologische Tumoren	1	0	1	0,0%	1,5%
Sarkome	1	1	0	1,5%	0,0%
Harnblasenadenom	1	1	0	1,5%	0,0%
Meningeom	1	0	1	0,0%	1,5%
Lipom Magen	1	1	0	1,5%	0,0%
NET Dünndarm	2	2	0	3,1%	0,0%
NET Magen	1	1	0	1,5%	0,0%
Augentumor	1	0	1	0,0%	1,5%

Die Inzidenz wird aus allen EPN berechnet, die nach Diagnose der IPMN aufgetreten sind. Tabelle 17 zeigt hierzu die Inzidenzen nach 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren. Es ergab sich eine jährliche Inzidenz von ca. 3-6%. Die Inzidenz nach 6-10 Jahren wurde nicht berechnet, da die Fallzahlen dabei so gering waren, dass das Ergebnis nicht verwertbar wäre.

**Tabelle 17: Inzidenz extrapancreatischer Neoplasien bei Patienten mit IPMN nach Jahren**

1 Jahres Inzidenz	3,1%
2 Jahres Inzidenz	8,8%
3 Jahres Inzidenz	12,0%
4 Jahres Inzidenz	18,2%
5 Jahres Inzidenz	22,9%

### Ergebnisse verglichen mit der Normalbevölkerung

Die errechnete Inzidenz allein lässt keine übertragbare Aussage zu. Dazu ist ein Vergleichswert aus einem Krebsregister der Allgemeinbevölkerung notwendig. Dafür wurden näherungsweise die Daten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland verwendet. Für die Bevölkerung in Bayern wird eine 1-Jahres-Inzidenz von 0,7% für das Jahr 2011 angegeben. Die 5-Jahres-Inzidenz von 2007 bis 2011 beträgt demnach 4%. ("Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.") Verglichen mit der jährlichen Inzidenz von 3-6 % EPN bei Patienten mit IPMN aus der Münchner Kohorte ergäbe sich damit ein deutlich erhöhtes Risiko als bei der Normalbevölkerung.

### 3.2 Ergebnisse der internationalen Kohorte

Zunächst werden die allgemeinen Charakteristika der internationalen Studienpopulation in der folgenden Tabelle 18 beschrieben. Von den 1340 Patienten sind 40,7% männlich und 59,3% weiblich. Der Alters-Median beträgt 67 Jahre. 23,6% Prozent der Patienten zeigen IPMN-typische Symptome. Der Rest wurde zufällig diagnostiziert. Daher weisen auch nur 15,1% aller Patienten Allgemeinsymptome auf. Von den weiteren Symptomen wie Ikterus, Gewichtsverlust und Bauchschmerzen beklagten die meisten Bauchschmerzen mit 22,1%. 10,3% der Patienten haben zusätz-

lich einen Diabetes, 7,6 % eine akute Pankreatitis in der Krankengeschichte und nur 4,8 % weisen zugleich eine chronische Pankreatitis auf. Den größten Teil bei der Zystenmorphologie macht die Seitengang-IPMN mit 82,7 % aus. Bei der Lokalisation gibt es keine eindeutige Hauptrichtung, denn sowohl Kopf, wie auch Processus uncinatus und multifokale Läsionen haben jeweils einen Anteil von ca. 24 %. Die mittlere Zystengröße beträgt 18 mm. Bei 722 Patienten konnte der Tumormarker Ca 19.9 mit aufgenommen werden, wobei sich zeigt, dass die meisten Patienten (76,4%) einen Wert von unter 36 U/L aufweisen. Insgesamt wurden 86,0 % aller IPMN operiert. Dabei erhielten die meisten Patienten (50,3%) eine Pankreatikoduodenektomie. (Marchegiani et al., 2015)

**Tabelle 18: Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation (Marchegiani et al., 2015)**

<i>VARIABLE (N=1340)</i>	<i>N (%)</i>
Geschlecht	
M	545 (40.7)
F	795 (59.3)
Alter (Median) zur Zeit der IPMN Diagnose (Jahre)	67 (16-94)
IPMN Diagnose	
Symptome	316 (23.6)
Zufallsbefund	1024 (76.4)
Generelle Symptome	
Nein	1138 (84.9)
Ja	202 (15.1)
Ikterus	
Nein	1302 (97.2)
Ja	38 (2.8)
Gewichtsverlust	
Nein	1234 (92.1)
Ja	106 (7.9)
Bauchschmerzen	
Nein	1044 (77.9)
Ja	296 (22.1)
Diabetes	
Nein	1202 (89.7)
Ja	138 (10.3)
Akute Pankreatitis	
Nein	1238 (92.4)
Ja	102 (7.6)
Chronische Pankreatitis	
Nein	1276 (95.2)
Ja	64 (4.8)
Morphologischer Typ	
MD-IPMN	73 (5.4)
Mixed-IPMN	159 (11.9)
BD-IPMN	1108 (82.7)
Tumor Lokalisation	
Kopf	319 (23.8)
Processus uncinatus	330 (24.6)
Körper	190 (14.2)
Schwanz	174 (13.0)
Multifokal	327 (24.4)

VARIABLE (N=1340)	N (%)
Median Zystengröße (mm)	18 (5-140)
Serum Ca 19.9*	
<36 U/L	552 (76.4%)
≥ 36U/L	170 (23.6%)
Operative Resektion	
Nein	1151 (86.0)
Ja	189 (14.0)
Art der Resektion	
Pancreatikoduodenektomie	95 (50.3)
Distale Pankreatektomie	49 (25.9)
Enukleation	6 (3.2)
Mittlere Pankreatektomie	2 (1.0)
Totale Pankreatektomie	37 (19.6)

\* Ca 19.9 vor Behandlungsbeginn war bei 722/1340 Patienten verfügbar.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist es in dieser Arbeit besonders wichtig, zwischen Inzidenz und Prävalenz zu differenzieren. Daher wird in der folgenden Abbildung 13 das Vorgehen dargestellt, das zur Berechnung der Prävalenz, sowie der Inzidenz nötig war. Von der Gesamtzahl aller Patienten wurden zunächst diejenigen abgezogen, die zusätzlich bereits vor der Diagnose beziehungsweise gleichzeitig mit der Diagnose der IPMN eine EPN aufwiesen. Davon wurden des Weiteren die Patienten herausgerechnet, deren Follow-up Zeitraum geringer als 12 Monate war. Die so entstandene Anzahl von 816 Patienten stellt den Ausgangswert für die Berechnung der Inzidenz dar. (Marchegiani et al., 2015)

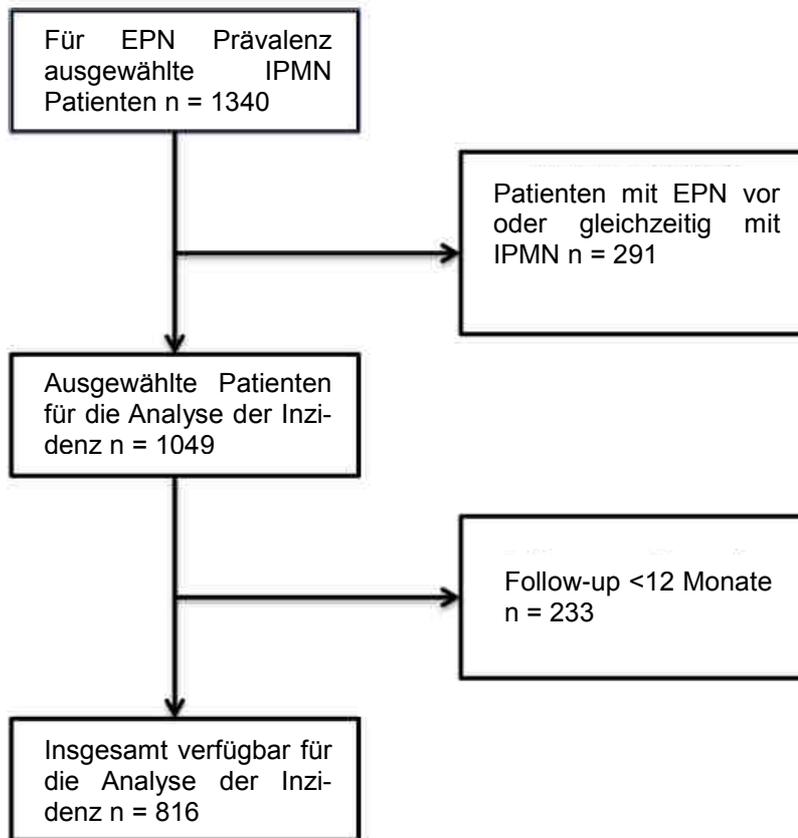


Abbildung 13: Ablaufdiagramm der Studie (Marchegiani et al., 2015)

Die beiden folgenden Tabellen bilden das Kernstück dieser Arbeit.

Tabelle 19 zeigt die Prävalenz der extrapancreatischen Neoplasien. Diese bezieht sich auf das gesamte Kollektiv von 1340 Patienten. Hierbei konnten 321 Fälle beobachtet werden, es ergibt sich somit eine Prävalenz von 23,9 %. Erwartet wurden nur 78,15 Fälle, sodass sich hier eine Ratio von 4,11 ergibt. Wenn man Männer und Frauen getrennt betrachtet, werden ähnliche Werte gesehen, daher ist das Auftreten von EPN nicht geschlechterspezifisch zu werten. Die einzelnen Tumorentitäten wurden jedoch nach Geschlecht getrennt betrachtet. Den Neoplasien des Magen-Darm-Traktes kommt, wie oben beschrieben, eine besondere Bedeutung zu, daher werden diese besonders herausgestellt. Bei den Männern wiesen 37 Patienten kolorektale Karzinome auf, dies ergab eine SPR von 7,98. 41 Patienten hatten einen Tumor im Harntrakt, was eine SPR von 29,69 ergibt. Ebenfalls häufig kamen Prostatatumore vor, die SPR hierzu war 2,82. Bei den weiblichen Patienten war die häufigste EPN der Brustkrebs mit knapp 15 %, gefolgt von kolorektalen Tumoren mit 4,93 % und anderen gynäkologischen Tumoren mit 4,86 %. (Marchegiani et al., 2015)

**Tabelle 19: Beobachtete und erwartete Anzahl an extrapancreatischen Neoplasien zur Zeit der IPMN Diagnose (Marchegiani et al., 2015)**

Lokalisation Neoplasie	Beobachtete Fälle	Erwartete Fälle	SPR	95%CI
Gesamt (n=1340)	321	78.15	4.11	3.67-4.58
M (n=545)	143	33.59	4.26	3.59-5.01
F (n=795)	178	39.67	4.49	3.85-5.20
<b>M=545</b>				
Blase	0	3.27	0.00	NA
ZNS	0	0.32	0.00	NA
Biliär	3	0.15	19.66	3.95-57.44
Hämatologisch	8	2.32	3.44	1.48-6.77
Urogenital	41	1.38	29.69	21.30-40.28
Kolorektal	37	4.63	7.98	5.61-10.99
Larynx	0	0.70	0.00	NA
Kopf-Nacken	2	1.19	1.67	0.19-6.03
Leber	0	0.50	0.00	NA
Lunge	4	2.92	1.37	0.37-3.50
Melanom	9	1.14	7.86	3.59-14.93
Ösophagus	0	0.32	0.00	NA
Prostata	30	10.69	2.82	1.90-4.03
Magen	0	0.97	0.00	NA
Hoden	1	0.54	1.68	0.02-9.35
Schilddrüse	1	0.36	2.52	0.03-14.02
<b>F=795</b>				
Base	0	1.16	0.00	NA
ZNS	0	0.37	0.00	NA
Brust	71	14.97	4.76	3.72-6.01
Gynäkologisch	20	4.86	4.16	2.54-6.42
Biliär	1	0.22	3.74	0.05-20.83
Hämatologisch	12	2.548	4.71	2.43-8.22
Urogenital	10	1.10	9.08	4.34-16.69
Kolorektal	27	4.93	5.48	3.61-7.97
Larynx	0	0.10	0.00	NA
Kopf-Nacken	2	0.61	3.27	0.37-11.80
Leber	0	0.32	0.00	NA
Lunge	11	1.62	6.77	3.37-12.11
Melanom	6	1.55	3.85	1.41-8.38
Ösophagus	0	0.15	0.00	NA
Magen	3	0.89	3.37	0.68-9.84
Schilddrüse	6	1.71	3.50	1.28-7.62

ZNS= Zentrales Nervensystem, SPR bedeutet standardisierte Prävalenz Ratio.

Anmerkung: 28 extrapancreatische Neoplasien wurden von der SPR Berechnung ausgeschlossen, weil die Art der Neoplasie nicht in den IARC Tumorregistern geführt wurde. Insbesondere strichen wir 5 Neuroendokrine Tumore, 6 Hauttumore (nicht Melanome), 1 Sarkom und 1 Thymom, die bei Männern vorkamen; und 5 Neuroendokrine Tumore, 6 Hauttumore (nicht Melanome), 3 Sarkome und 1 Augentumor bei Frauen.

Die zentrale Frage dieser Arbeit, nämlich die Inzidenz der EPN unter Patienten mit IPMN, wird in Tabelle 20 näher betrachtet. Unter allen 816 Patienten, die für die Berechnung der Inzidenz eingeschlossen wurden, entwickelten 47 eine extrapancreatische Neoplasie. Da aufgrund der Datenlage aus den nationalen Krebsregistern 48,9 Neoplasien erwartet worden wären, ergibt sich eine SIR von 0,96. Auch bei detaillierter Betrachtung der einzelnen Tumorentitäten bei Frauen und Männern fällt keine signifikant erhöhte Inzidenz auf. (Marchegiani et al., 2015)

**Tabelle 20: Beobachtete und erwartete Anzahl von extrapancreatischen Neoplasien während des IPMN Follow-up Zeitraums (Marchegiani et al., 2015)**

Lokalisation Neoplasie	Beobachtete Fälle	Erwartete Fälle	SIR	95% CI
Gesamt (n=816)	47	48.92	0.96	0.71-1.28
M (n=313)	22	20.96	1.05	0.66-1.59
F (n=503)	25	26.76	0.93	0.60-1.38
<b>M=313</b>				
Prostata	5	4.98	1.00	0.32-2.34
Lunge	3	3.05	0.98	0.20-2.86
Kolorektal	4	2.66	1.50	0.40-3.84
Blase	0	1.72	0.00	NA
Kopf-Nacken	0	0.66	0.00	NA
Urogenital	4	0.80	4.99	1.34-12.78
Magen	3	0.87	3.43	0.69-10.02
Hämatologisch	1	1.57	0.64	0.01-3.54
Melanom	1	0.56	1.77	0.02-9.84
Leber	0	0.55	0.00	NA
Ösophagus	1	0.31	3.19	0.04-17.76
Larynx	0	0.37	0.00	NA
ZNS	0	0.34	0.00	NA
Hoden	0	0.30	0.00	NA
Schilddrüse	0	0.20	0.00	NA
Biliär	0	0.17	0.00	NA
<b>F=503</b>				
Brust	9	8.19	1.10	0.50-2.08
Kolorektal	5	3.22	1.55	0.50-3.62
Lunge	1	1.83	0.55	0.01-3.04
Gynäkologisch	1	2.87	0.35	0.00-1.94
Melanom	5	0.89	5.58	1.80-13.02
Hämatologisch	0	1.96	0.00	NA
Schilddrüse	1	1.01	0.99	0.01-5.49
Urogenital	1	0.73	1.35	0.02-7.53
Magen	0	0.90	0.00	NA
Blase	0	0.69	0.00	NA
ZNS	0	0.47	0.00	NA
Kopf-Nacken	1	0.40	2.47	0.03-13.72
Leber	0	0.41	0.00	NA
Biliär	1	0.35	2.83	0.04-15.76
Ösophagus	0	0.17	0.00	NA
Larynx	0	0.05	0.00	NA

ZNS=Zentrales Nervensystem, SIR bedeutet standardisierte Inzidenz Ratio.

Anmerkung: 3 extrapancreatische Neoplasien wurden von der Berechnung der SIR ausgenommen, da die Art der Neoplasie nicht in den IARC Tumorregistern geführt wird. Insbesondere strichen wir einen Hauttumor (nicht Melanom) und einen Brusttumor bei Männern; und einen Hauttumor (nicht Melanom) bei Frauen.

Zuletzt zeigt Abbildung 14 die Risiko-Funktionskurve nach Kaplan-Meier. Dabei ist das kumulative Risiko, an einer EPN zu erkranken, auf die Follow-up Monate aufgetragen. Die Kurven wurden zudem nach Geschlechtern getrennt. Es wird somit ersichtlich, dass die Inzidenz mit Zunahme des Beobachtungszeitraumes ansteigt. Beispielsweise hat eine Frau mit diagnostizierter IPMN nach 10 Jahren ca. ein 25-prozentiges Risiko an einer extrapankreatischen Neoplasie zu erkranken. (Marchegiani et al., 2015)

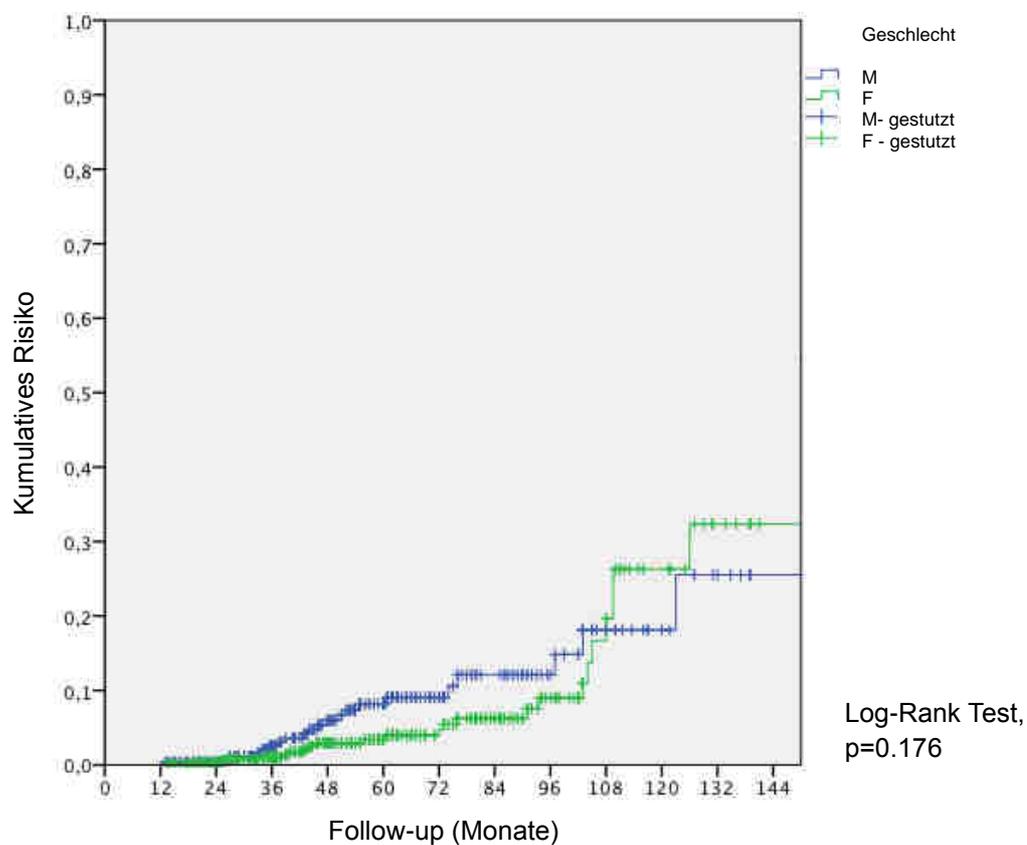


Abbildung 14: Risiko Funktionskurve für die Entwicklung einer EPN, aufgegliedert nach Geschlecht (Marchegiani et al., 2015)

## 4 Diskussion

### 4.1 Interpretation der Ergebnisse national und international

Es wurde in vielen vorangegangenen Studien darüber debattiert, inwieweit es einen Zusammenhang zwischen IPMN und EPN gibt. Keine Arbeit konnte bisher zufriedenstellend klären, ob das Risiko für Patienten mit einer IPMN signifikant erhöht ist, an einer EPN zu erkranken. In der durchgeführten internationalen Studie konnten 816 Patienten eingeschlossen werden, um eine signifikante Aussage zur Inzidenz von EPN bei Patienten mit einer IPMN treffen zu können.

#### **Darstellung der Ergebnisse aus dem Klinikum rechts der Isar**

Da die Behandlung je nach Ausprägung der Zysten sowohl konservativ, als auch operativ erfolgen kann, wurden einerseits Patienten aus der chirurgischen Abteilung, andererseits aus der Inneren Medizin des Klinikums rechts der Isar in die Datenbank aufgenommen. Die Indikation zur Operation wurde in diesem Zentrum gestellt, wenn die Zysten im Verlauf an Größe zugenommen hatten, wenn sie bei Diagnosestellung bereits größer als 3 cm waren, oder wenn Malignitätskriterien vorlagen, wie intramurale Knoten, Verdickung der Wand oder Dilatation des Pankreashauptganges auf weiter als 5 mm. Dieses Vorgehen entspricht den Konsensus Guidelines (Del Chiaro et al., 2013; Tanaka et al., 2012). Wenn diese Kriterien nicht zutrafen, wurde meist auf ein chirurgisches Vorgehen verzichtet. Dies bedeutete für die Patienten in der Folge endosonographische oder MR-tomographische Bildgebung im Verlauf alle 3 bis 12 Monate, je nach individueller Progredienz der IPMN. Somit beläuft sich das Verhältnis von operierten zu nicht operierten Patienten bei der Münchner Kohorte auf 2:3.

Da die bisher durchgeführten Studien größtenteils monozentrisch waren und die Inzidenz aus den vorhandenen Daten meistens nicht zu errechnen ist, wurde in der vorliegenden Studie besonders darauf Wert gelegt, vorher genau festzulegen, welche Parameter über welchen Zeitraum hinweg bestimmt werden sollten. Dabei war es besonders wichtig, die Zeitspanne für die Berechnung der Prävalenz, sowie der Inzidenz zu definieren. Zu diesem Zweck wurde der Beobachtungszeitraum in zwei getrennte Intervalle aufgeteilt. Die Prävalenz wurde aus den EPN berechnet, die zum Zeitpunkt der Diagnose der IPMN +/- drei Monate bekannt waren. Die Inzidenz errechnete sich aus EPN, die mindestens 12 Monate nach der IPMN Diagnose diagnostiziert wurden.

### **Prävalenz extrapancreatischer Neoplasien**

Im Klinikum rechts der Isar in München wurde eine Prävalenz von EPN-Fällen zum Zeitpunkt der Diagnose der IPMN von 42,3 % errechnet. Bei der geschlechtergetrennten Betrachtung ergab sich für Frauen eine Prävalenz von 29,2% und für Männer von 45,4%. Männer wiesen somit eine erhöhte Prävalenz von EPN auf als Frauen. Dies kann dadurch erklärt werden, dass Männer generell häufiger an Neoplasien erkranken als Frauen. ("Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.") Am häufigsten wurden dabei bei den Männern Kolonpolypen, Prostatakarzinom und Tumore im Urogenitalbereich (17, 10 bzw. 3 Fälle) beobachtet. Bei den Frauen kamen Kolonpolypen, Kolorektale Tumore und Mammakarzinom (10, 4, 4 Fälle) am häufigsten vor. Diese Verteilung entspricht weitestgehend dem Vorkommen in Deutschland. ("Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.")

Für die hohe Prävalenz gibt es mehrere Gründe und Erklärungsansätze. Einerseits muss bedacht werden, dass die meisten Tumoren, die in die

Berechnung der Prävalenz eingingen, schon vor der Diagnose der IPMN bekannt waren. Das bedeutet, dass diese Patienten im Rahmen ihres individuellen Nachsorgeprogramms engmaschiger beobachtet wurden als Patienten ohne Tumor. Insbesondere bei Tumoren im Darmbereich, sowie beim Prostatakarzinom und Mammakarzinom werden die Patienten engmaschig betreut. Da gerade diese genannten Tumoren häufig in der Bevölkerung vorkommen, ergibt sich eine größere Chance im jeweiligen Nachsorgezeitraum andere Erkrankungen festzustellen. Außerdem waren die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der IPMN im Median 70 Jahre alt. Im höheren Lebensalter erhöht sich generell das Risiko Neoplasien zu entwickeln. (Li FP, Schneider JA, Kantor AF, 1993)

### **Inzidenz extrapancreatischer Neoplasien**

Die Inzidenz der EPN während des IPMN Follow-up Zeitraums, der im Median 55 Monate betrug, wurde mit einer 1-Jahres-Inzidenz von 3,1%, einer 2-Jahres-Inzidenz von 8,8%, einer 3-Jahres-Inzidenz 12%, einer 4-Jahres-Inzidenz von 18,2% und einer 5-Jahres-Inzidenz von 22,9% errechnet. Im Vergleich dazu lag die 1-Jahres-Inzidenz des deutschen Krebsregisters für Bayern bei 0,7% und die 5-Jahres-Inzidenz bei 4%. ("Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.") Somit ist die Inzidenz der EPN bei IPMN Patienten, wenn man nur die Münchner Kohorte betrachtet, als erhöht anzusehen. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass die Normalbevölkerung aus Menschen aller Altersklassen besteht. Die Patienten mit IPMN dagegen sind im Median 70 Jahre alt, damit eignen sich die Vergleichsdaten nicht optimal. Die Fallzahlen, die zur Berechnung der Inzidenz herangezogen wurden, befinden sich in einem Bereich von 4 bis 10. Bei so geringer Zahl sind die Ergebnisse großen Schwankungen unterworfen, da sich bei Änderung von nur einem Patienten die Prozentzahlen bereits stark ändern können.

### **Subgruppenanalyse**

Es wurden einige Faktoren auf ihr Potential für Risikofaktoren für die Entwicklung von EPN geprüft. Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Unterscheidung zwischen Hauptgang- und Nebengang-IPMN gelegt. Diese Differenzierung ist von großem Interesse, da bekannt ist, dass eine Beteiligung des Hauptganges mit einer größeren Wahrscheinlichkeit einhergeht, zu entarten (Esposito et al., 2011). Daraus könnte man schließen, dass auch das Risiko für andere Neoplasien erhöht sein könnte. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied herausgearbeitet werden. Dies muss jedoch nicht zwangsläufig für die gesamte Bevölkerung zutreffen, da die alleinigen Patientenzahlen dazu aus München mit  $n = 4$  und  $6$  niedrig waren. Diese Zahlen sind nicht aussagekräftig genug für eine valide Schlussfolgerung.

Die weiteren möglichen Risikofaktoren waren akute oder chronische Pancreatitis in der Krankheitsgeschichte, Alkohol oder Rauchen in der Anamnese, Diabetes, die Größe der IPMN bei Erstdiagnose und das Alter des Patienten. Für keinen dieser Faktoren wurde eine signifikante Assoziation erzielt. Selbst wenn in dieser kleinen Kohorte etwas herausgekommen wäre, müsste dennoch davon ausgegangen werden, dass es sich dabei um ein zufälliges Phänomen handelt und es sollten die betreffenden Faktoren gezielt in einer größeren Kohorte untersucht werden.

### **Vergleich mit den Ergebnissen der internationalen Auswertung**

Da für die Datenbank nicht nur eine Auswertung für München durchgeführt wurde, sondern diese auch, wie oben bereits beschrieben, Teil einer multizentrischen internationalen Studie ist, sollen im Folgenden die Münchner Ergebnisse mit denen des Gesamtkollektivs verglichen werden.

Dazu werden 130 Patienten, die in München akquiriert wurden, mit dem gesamten Kollektiv, bestehend aus 1340 Patienten aus Schweden, Italien, der Türkei und Deutschland verglichen. Durch diese große Anzahl ist die vorliegende Arbeit zugleich die größte bisher durchgeführte Studie zu diesem Thema.

### **Allgemein**

Die Grundeigenschaften waren größtenteils übereinstimmend. Das Alter der Patienten bei IPMN Diagnose war im Median 67 international und in München 70. Das Verhältnis Männer zu Frauen war international 40,7% zu 59,3%, in München ausgeglichen mit 50% zu 50%. Die Lokalisation der IPMN war international ziemlich gleichmäßig verteilt, in München dagegen kamen IPMN im Processus uncinatus und im Pankreasschwanz nur mit sehr geringen Fallzahlen vor (4 bzw. 6 Fälle). Die IPMN Größe stimmte gut überein mit international 18 mm im Median und in München 18 mm im Durchschnitt. Der morphologische Typ wies in beiden Betrachtungen ein Überwiegen der Seitengang-IPMN auf, international 82,7% und in München 75,4%.

Ein großer Unterschied bestand im Verhältnis von chirurgischen zu konservativ behandelten Patienten. Im Münchner Kollektiv wurden 40% operiert, im internationalen Vergleich lediglich 14%. Dies lässt sich damit erklären, dass in den verschiedenen Ländern verschiedene klinikinterne Leitlinien existieren, wie mit IPMN verfahren wird. Die internationalen Konsensus Guidelines, die die Grundlage für die Behandlung der IPMN in München darstellen, wurden bereits im Kapitel 1.3 dargestellt. Da konservativ behandelte Patienten lediglich durch die Bildgebung diagnostiziert werden, besteht zudem die Möglichkeit, dass die IPMN in ihrer Größe und

Ausprägung unterschätzt werden dadurch nicht unter die OP Indikation fallen.

Für das Internationale Patientengut zeigte sich, dass die in Kapitel 3.1 genannten Faktoren nicht mit einem erhöhten Risiko einhergehen, an einer EPN zu erkranken. Auf ein ähnliches Ergebnis kam auch die Auswertung des Münchner Kollektivs. Es lässt sich also aus keinem der untersuchten Faktoren ein prognostischer Wert ableiten.

### **Prävalenz**

Die Prävalenz liegt international bei 24%, die im Vergleich zu Patienten ohne IPMN ca. 4-fach gesteigert ist. In München wurde sogar eine Prävalenz von 42,3% errechnet. Im Vergleich ist die Prävalenz in München also noch höher. Dies gründet sich eventuell darauf, dass Patienten in Deutschland einer engmaschigeren Nachsorge unterliegen, in der IPMN häufiger entdeckt werden können.

### **Inzidenz**

Die 5-Jahres-Inzidenz dagegen war international 5,8% und in München 22,8%. Die Zahlen divergieren so deutlich, dass ersichtlich wird, dass erst ein großes Patientengut notwendig ist, um mit höherer Zuverlässigkeit Aussagen über die tatsächliche Inzidenz ableiten zu können. Nimmt man nur die 130 Patienten aus München, käme man zu dem Ergebnis, dass IPMN mit einer stark erhöhten Inzidenz an EPN einhergehen. Im internationalen Kollektiv mit über 1300 Patienten dagegen wird offensichtlich, dass genau dieser Zusammenhang nicht existiert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sehr sinnvoll war, ein so großes Patientenkollektiv anzulegen, da in einer kleineren Kohorte bei-

spielsweise den Risikofaktoren, sowie der Inzidenz eine andere Bedeutung zugekommen wäre. In Zusammenschau mit den bereits vorhandenen Studien, die im folgenden Absatz diskutiert werden, hätte ein kleines Kollektiv keinen zusätzlichen Nutzen erbracht. Andererseits wird durch die divergierenden Ergebnisse auch deutlich, dass die Gesundheitssysteme in den verschiedenen Ländern unterschiedlich angelegt sind, und es somit immer eine Herausforderung ist, diese miteinander zu vergleichen.

### **Vergleich mit den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen**

Wie in der Einleitung bereits ausführlich dargestellt, wurden zu dem hier behandelten Thema einige Studien in den letzten Jahren verfasst. Deshalb werden in diesem Kapitel die Ergebnisse dieses internationalen Kollektivs mit denen der vorangegangenen Studien verglichen.

In der hier durchgeführten internationalen Studie konnten 1340 Patienten mit IPMN eingeschlossen werden. Dies ist somit das bisher größte Kollektiv zu diesem Thema. Die vorhergehenden Studien konnten zwischen 42 und 992 Patienten akquirieren (Pugliese et al., 2015 May-Jun). Insbesondere durch eine Patientenzahl unter 100 ergibt sich eine niedrige Power der Studie und somit keine übertragbare Aussage. Eine Anzahl über 1000 lässt sich allerdings auch fast nur in multizentrischen Ansätzen gewinnen. Da alle Studien bis auf eine (Larghi et al., 2013) monozentrische Studien waren und IPMN eine relativ seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von 26/100000 Personen sind (Reid-Lombardo et al., 2008), erklärt sich die geringe Patientenzahl bei Konzentration auf eine Klinik von selbst.

### **Prävalenz und Inzidenz**

Es konnte eine klare Trennung der Begriffe Häufigkeit, Prävalenz und Inzidenz erzielt werden, sodass die Ergebnisse auf die Gesellschaft übertrag-

bar und besser mit der Normalbevölkerung vergleichbar sind. In den vorangegangenen Studien wurde die Häufigkeit von EPN unter IPMN mit 10% bis 52% angegeben (Pugliese et al., 2015 May-Jun). Demgegenüber ergibt sich in dieser Studie eine Prävalenz von 23,9% und die Inzidenz war mit 47 beobachteten im Vergleich zu 49 erwarteten Fällen von 816 Patienten nicht signifikant erhöht. Der Begriff der Häufigkeit wurde nicht mehr benutzt, da er widersprüchlich verwendet werden kann und aufgrund von mehrdeutiger Datenlage und Berechnungen keine eindeutige Aussage zulässt.

### **Unterschiede**

Ein bedeutender Unterschied dieser Studie zu vielen anderen Studien ist das Vergleichskollektiv. Hier wurde der Vergleich mit den Daten aus den nationalen Krebsregistern erzielt. In den meisten anderen Studien stellte man Patienten mit IPMN anderen Patienten mit Erkrankungen wie PDAC gegenüber. Lediglich bei Baumgartner et al. (2008), Reid-Lombardo et al. (2010) und Boemo et al. (2011) wurde das Vergleichskollektiv aus nationalen Registern oder aus der allgemeinen Bevölkerung gezogen.

Des Weiteren wurden die IPMN noch nie getrennt nach ihrer Art, also nach Seitengang, Hauptgang oder gemischter IPMN, aufgeschlüsselt. In dieser Studie wurde diese Unterscheidung berücksichtigt, jedoch hatte dies keinen Einfluss auf die Entwicklung einer EPN.

Ein zusätzlicher Vorteil der vorliegenden Studie war die Betrachtung einer europäischen Bevölkerung. Dies steht im Gegensatz zu der hauptsächlich japanischen und amerikanischen Kohorte der bis zum jetzigen Zeitpunkt durchgeführten Studien. Westliche Bevölkerung wurde bisher nur in vier Studien berücksichtigt. (Baumgaertner et al., 2008; Boemo C, Cuoco L,

Carrara S, Arcidiacono PG, Testoni PA, 2011; Reid-Lombardo et al., 2010; Riall et al., 2007) Dieser Unterschied ist relevant, da die Verteilung der Erkrankungen, und insbesondere der Neoplasien in unterschiedlichen Teilen der Welt verschieden sind. Man könnte daher nicht einfach von einer japanisch geprägten Kohorte auf europäische Patienten rückschließen.

### **Gemeinsamkeiten**

Die meisten Studien enthielten auch eine simultane Betrachtung der möglichen Risikofaktoren wie Rauchen, Trinken und Diabetes. Dabei wurde kein signifikanter Zusammenhang festgestellt. Zu dem gleichen Ergebnis kam auch diese Studie.

Unter den bisherigen Studien gab es also eine (Kawakubo et al., 2011), die einen prinzipiell erfolgversprechenden Ansatz mit über 400 Patienten und einem Follow-up Zeitraum von 50 Monaten aufwies. Diese Studie zeigte keine Assoziation zwischen IPMN und EPN. Außerdem gab es eine multizentrische Studie (Larghi et al., 2013), die mehrere Zentren in Italien betrachtete, diese hatte allerdings einen geringeren Follow-up Zeitraum und errechnete daher lediglich die Prävalenz. Diese war mit 23,6% erhöht. Die aktuelle Studie vereint somit die einzelnen guten Ansätze der bisher durchgeführten Studien zu einem gemeinsamen Endpunkt, der die Aussage zulässt, dass IPMN Patienten unter keinem erhöhten Risiko stehen, EPN zu entwickeln.

### **4.2 Limitationen und methodische Einschränkungen**

Die hier gezeigten Ergebnisse müssen allerdings mit Einschränkungen betrachtet werden, da limitierende Faktoren wie beispielsweise diagnostische Ungenauigkeit sowie mangelhafte Dokumentation und ungenügende Mitarbeit der Patienten existieren.

Eine exakte Angabe der EPN ist aus zwei Gründen nicht möglich. Einerseits konnten 36% aller eingeschlossenen Patienten der Münchner Kohorte für das telefonische Recall nicht erreicht werden, beziehungsweise lehnten die Befragung ab. In diesen Fällen bezieht sich die Angabe der EPN vollständig auf die vorhandene Berichterstattung. Dabei ergibt sich andererseits immer das Problem, dass jede von Menschen erstellte Dokumentation Fehlern unterworfen sein kann, und die Anamneseerhebung nicht immer vollständig sein muss, sodass einige Neoplasien untergegangen sein können oder Angaben nicht ganz korrekt sind.

Auch die pathologischen Berichte erwähnten öfters weder die genaue Größe der IPMN noch die Differenzierung, wie intestinaler Typ, da manchmal keine Information zu den speziellen Färbungen vorlag. Auch die Lokalisation wurde nicht immer angegeben.

Ähnlich undeutlich waren manche Angaben aus den Arztbriefen, wie Dokumentation des Raucherstatus, Alkoholkonsum und generell die kurze Beschreibung, wie der Patient überhaupt zur Behandlung ins Klinikum kam.

Bei der persönlichen Telefonbefragung der Patienten kam es gelegentlich zu Diskrepanzen zwischen dem Gesagten und der Dokumentation in den Arztbriefen, sodass unklar blieb, welche Aussage zutraf. Dieses Phänomen traf besonders auf die Angabe einer akuten oder chronischen Pankreatitis, sowie auf die Zufälligkeit der Entdeckung der Zyste zu.

Bei Patienten, die konservativ behandelt wurden, war das einzige Diagnosekriterium die Bildgebung. Da die Differenzialdiagnosen zu den IPMN jedoch vielfältig sind, ist die sichere Diagnosestellung schwierig. Es muss also die Restwahrscheinlichkeit berücksichtigt werden, dass nicht alle Pa-

tienten tatsächlich eine IPMN haben, sondern dass sich auch beispielsweise Muzinös Zystische Neoplasien oder Serös Zystische Adenome darunter befinden können.

Weiterhin überdecken die Daten aus dem nationalen Register nicht den kompletten Bereich eines Landes. Nichtsdestotrotz überdeckt das Krebsregister Deutschland mit den Daten aus Bayern mehr als 90% der Bevölkerung. ("Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.")

#### **4.3 Schlussfolgerung**

Aus den hier erhobenen Daten und der Ausarbeitung lässt sich nun ein deutliches Ergebnis formulieren. Diese bisher größte und multizentrische Studie mit einem Kollektiv, das sich aus deutschen, schwedischen, italienischen und türkischen Patienten zusammensetzt, hat deutlich gezeigt, dass IPMN nicht mit einer erhöhten Inzidenz an extrapancreatischen Neoplasien einhergehen. Somit kann für die Behandlung dieser Patienten von einer engmaschigen erweiterten Diagnostik abgesehen werden. Dies wird zudem dadurch bestärkt, dass das Auftreten der meisten extrapancreatischen Neoplasien innerhalb der aktuell gültigen Vorsorgeuntersuchungen liegt.

---

## 5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie vom intestinalen Typ mit (A) villösen papillären Proliferationen und (B) Expression des Muzinmarkers MUC2 (Esposito et al., 2011). .....	10
Abbildung 2: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie vom pankreatobiliären Typ mit (A) baumartig verzweigten papillären Proliferationen und (B) Expression des Muzinmarkers MUC1 (Esposito et al., 2011).....	11
Abbildung 3: Onkozytäre IPMN (Mamat et al., 2016) .....	12
Abbildung 4: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie vom gastralen Typ mit (A, B) multiplen kleinen Zysten und (C, D) foveolärem Drüsenepithel (Esposito et al., 2011).....	13
Abbildung 5: Muzinös Zystische Neoplasie mit intrazystischen papillären Proliferationen und zellreichem „ovarierlem“ Stroma (Esposito et al., 2011). .....	15
Abbildung 6: Muzinös-zystische Neoplasie mit einzelnen Septen bei einer 31-jährigen Patientin in der MRT sagittal (a) und koronar (b) (D'Haese et al., 2015). .....	16
Abbildung 7: Serös Zystische Neoplasie mit multiplen kleinen Zysten. (Esposito et al., 2011).....	17
Abbildung 8: Serös-zystische Neoplasie in MRCP (a), T2-gewichteter MRT (b) und CT (c) (D'Haese et al., 2015) .....	17
Abbildung 9: Solid Pseudopapilläre Neoplasie mit soliden und pseudopapillären Epithelstrukturen (Esposito et al., 2011).....	18
Abbildung 10: Endoskopisches Bild einer sich vorwölbenden Papilla vateri, die die Muzin sezerniert, bei einem Patienten mit IPMN, sogenannte Fischmaul-Papille (Brosens et al., 2015).....	20
Abbildung 11: Mischtyp- (a, b) und Seitengangs-IPMN (c, d). In der MRCP zeigt 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 betätigt sich in der MRT (d) (D'Haese et al., 2015).  
.....21

Abbildung 12: Empfohlener Algorithmus für klinisches Vorgehen bei Seitengang-IPMN. Risikofaktoren: Wandknoten, Pankreasgang-Erweiterung >6 mm. Bei stark zunehmender Zystengröße kann eine Operation erwogen werden (Del Chiaro et al., 2013). .....23

Abbildung 13: Ablaufdiagramm der Studie (Marchegiani et al., 2015).....51

Abbildung 14: Risiko Funktionskurve für die Entwicklung einer EPN, aufgliedert nach Geschlecht (Marchegiani et al., 2015) .....56

## **6 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Frequenz und Malignitätsrisiko der häufigsten zystischen Pankreasläsionen und -neoplasien. (Esposito et al., 2011).....	8
Tabelle 2: Charakteristika der verwendeten Datenbank .....	33
Tabelle 3: Patienten Charakteristika .....	37
Tabelle 4: Art der diagnostischen Bildgebung.....	38
Tabelle 5: IPMN Charakteristika .....	39
Tabelle 6: Art der Operation und Histopathologie .....	40
Tabelle 7: zeitliches Auftreten der extrapancreatischen Neoplasien in Bezug auf die IPMN .....	40
Tabelle 8: Geschlecht als Risikofaktor für das Auftreten von EPN.....	41
Tabelle 9: Typ der IPMN als Risikofaktor für das Auftreten von EPN.....	41
Tabelle 10: Lokalisation von IPMN als Risikofaktor für EPN (Werte in Prozent).....	42
Tabelle 11: Dimension der IPMN als Risikofaktor für EPN (Werte in Prozent).....	42
Tabelle 12: Dimension der IPMN als Risikofaktor für EPN (Werte in Prozent).....	42
Tabelle 13: Pankreatitis als Risikofaktor für EPN.....	43
Tabelle 14: Häufigkeit extrapancreatischer Neoplasien und Art der Neoplasie .....	44
Tabelle 15: Prävalenz extrapancreatischer Neoplasien unter IPMN.....	45
Tabelle 16: Prävalenz extrapancreatischer Neoplasien unter IPMN (nach Art der Neoplasie) .....	46

Tabelle 17: Inzidenz extrapancreatischer Neoplasien bei Patienten mit IPMN nach Jahren..... 47

Tabelle 18: Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation (Marchegiani et al., 2015) ..... 49

Tabelle 19: Beobachtete und erwartete Anzahl an extrapancreatischen Neoplasien zur Zeit der IPMN Diagnose (Marchegiani et al., 2015)..... 53

Tabelle 20: Beobachtete und erwartete Anzahl von extrapancreatischen Neoplasien während des IPMN Follow-up Zeitraums (Marchegiani et al., 2015) ..... 55

## 7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen besonderen Dank aussprechen, ohne die diese Dissertation nicht vorgelegt werden könnte.

Allen voran möchte ich Prof. Dr. med. Güralp O. Ceyhan, meinem Doktorvater danken, für die Betreuung und Koordination dieser interdisziplinären Arbeit, für stets konstruktive und klare Verbesserungsvorschläge, sowie für seine unkomplizierte Art.

Der gleiche Dank gilt Dr. med. Patrick Wenzel, meinem Betreuer aus der Gastroenterologie, für seine Unterstützung bei der Einarbeitung ins Thema und in die Vorgehensweise, als ständiger Ansprechpartner in fast allen auftauchenden Fragen, für die Organisation der Arbeitsräume und zuletzt für die zügige Korrektur der gesamten Dissertation.

Ebenso gebührt PD Dr. med. Jan G. D'Haese, meinem Betreuer aus der chirurgischen Abteilung, Dank für seine besondere Expertise auf dem Fachgebiet der Pankreaschirurgie, für die weitere Patientenakquirierung, sowie die schnelle und hilfreiche Korrektur meiner Arbeit.

Darüber hinaus gilt mein Dank Raphael, meinem Ehemann, für seine unermüdliche Unterstützung und Motivation bei der Erstellung der Doktorarbeit.

Außerdem möchte ich allen Patienten danken, die sich im Rahmen dieser Arbeit Zeit genommen haben, telefonisch Fragen zu beantworten. Ich wünsche ihnen alles Gute für die Zukunft.

## 8 Zusammenfassung

**Hintergrund:** In bisherigen Studien blieb die Inzidenz extrapancreatischer Neoplasien unter Patienten mit IPMN uneindeutig. Aus diesem Grund wurde diese multizentrische Studie durchgeführt.

**Methoden:** Es wurden im Klinikum rechts der Isar in München insgesamt 130 Patienten mit IPMN rekrutiert und auf das Vorhandensein von EPN überprüft. Diese Patienten waren Teil einer Gesamtstudie mit 1340 Patienten aus 4 Institutionen. Es wurde jeweils differenziert zwischen Prävalenz und Inzidenz der EPN unter IPMN, indem für die Berechnung der Inzidenz die gleichzeitig und vorher entdeckten EPN ausgeschlossen wurden. Insgesamt ergaben sich damit 816 Patienten, für die SIR, sowie die 5- und 10- Jahres Inzidenz errechnet wurde.

**Ergebnisse:** Von den 130 Patienten aus München war die 5-Jahres Inzidenz 22,9 %. In der Gesamtstudie dagegen wiesen nur 50/816 Patienten EPN auf. Damit ergibt sich eine SIR von 1.48 (95% Konfidenzintervall, 0.94–2.22) bei den Männern und von 1.39 (95% CI 0.90–2.05) bei Frauen. Die 5- und 10-Jahres Inzidenzen waren 7.9% und 16.6% bei Männern, sowie 3.4% und 23.1% bei Frauen. Der Follow-up Zeitraum betrug im Median 46 Monate.

**Schlussfolgerung:** Diese bisher größte und multizentrische Studie hat deutlich gezeigt, dass IPMN nicht mit einer erhöhten Inzidenz an extrapancreatischen Neoplasien einhergehen. Somit kann für die Behandlung dieser Patienten von einer engmaschigen erweiterten Diagnostik abgesehen werden. Zudem liegt das Auftreten der meisten extrapancreatischen Neoplasien innerhalb der aktuell gültigen Vorsorgeuntersuchungen.

## 9 Literaturverzeichnis

- Adsay, N. V., Pierson, C., Sarkar, F., Abrams, J., Weaver, D., Conlon, K. C., Brennan, M. F., & Klimstra, D. S. (2001). Colloid (mucinous noncystic) carcinoma of the pancreas. *The American Journal of Surgical Pathology*, 25(1), 26–42.
- Basturk, O., Khayyata, S., Klimstra, D. S., Hruban, R. H., Zamboni, G., Coban, I., & Adsay, N. V. (2010). Preferential expression of MUC6 in oncocytic and pancreatobiliary types of intraductal papillary neoplasms highlights a pyloropancreatic pathway, distinct from the intestinal pathway, in pancreatic carcinogenesis. *The American Journal of Surgical Pathology*, 34(3), 364–370.  
<https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181cf8bb6>
- Baumgaertner, I., Corcos, O., Couvelard, A., Sauvanet, A., Rebours, V., Vullierme, M. P., Hentic, O., Hammel, P., Levy, P., & Ruzsniwski, P. (2008). Prevalence of extrapancreatic cancers in patients with histologically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a case-control study. *Am J Gastroenterol*, 103(11), 2878–2882.  
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02142.x>
- Boemo C, Cuoco L, Carrara S, Arcidiacono PG, Testoni PA. (2011). Extra-pancreatic Tumors in Patients With IPMN of the Pancreas. *Gastroenterology*, 140(5), 711.
- Brosens, L. A. A., Hackeng, W. M., Offerhaus, G. J., Hruban, R. H., & Wood, L. D. (2015). Pancreatic adenocarcinoma pathology: changing "landscape". *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 6(4), 358–374.  
<https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2015.032>
- Choi, M. G., Kim, S. W., Han, S. S., Jang, J. Y., & Park, Y. H. (2006). High incidence of extrapancreatic neoplasms in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Arch Surg*, 141(1), 51.  
<https://doi.org/10.1001/archsurg.141.1.51>
- Del Chiaro, M., Verbeke, C., Salvia, R., Kloppel, G., Werner, J., McKay, C., Friess, H., Manfredi, R., van Cutsem, E., Lohr, M., & Segersvard, R. (2013). European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*, 45(9), 703–711.  
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.01.010>

D'Haese, J. G., Hartwig, W., Angele, M., & Werner, J. (2015). Zufallsbefund zystischer Pankreastumor. *MMW Fortschritte Der Medizin*, 157(5), 60, 62, 64.

Eguchi, H., Ishikawa, O., Ohigashi, H., Tomimaru, Y., Sasaki, Y., Yamada, T., Tsukuma, H., Nakaizumi, A., & Imaoka, S. (2006). Patients with pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms are at high risk of colorectal cancer development. *Surgery*, 139(6), 749–754. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.11.008>

Esposito, I., Schlitter, A. M., & Klöppel, G. (2011). Zystische Pankreastumoren: Klassifikation und malignes Potenzial. *Journal Für Gastroenterologische Und Hepatologische Erkrankungen*, 9(3), 30–36.

Furukawa, T. (2007). Molecular genetics of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 14(3), 233–237. <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1167-4>

Furukawa, T., Kloppel, G., Volkan, A. N., Albores-Saavedra, J., Fukushima, N., Horii, A., Hruban, R. H., Kato, Y., Klimstra, D. S., Longnecker, D. S., Luttges, J., Offerhaus, G. J., Shimizu, M., Sunamura, M., Suriawinata, A., Takaori, K., & Yonezawa, S. (2005). Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Archiv : an International Journal of Pathology*, 447(5), 794–799. <https://doi.org/10.1007/s00428-005-0039-7>

Furukawa, T., Hatori, T., Fujita, I., Yamamoto, M., Kobayashi, M., Ohike, N., Morohoshi, T., Egawa, S., Unno, M., Takao, S., Osako, M., Yonezawa, S., Mino-Kenudson, M., Lauwers, G. Y., Yamaguchi, H., Ban, S., & Shimizu, M. (2011). Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut*, 60(4), 509–516.

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Retrieved from [www.gekid.de](http://www.gekid.de)

Grutzmann, R., Niedergethmann, M., Pilarsky, C., Kloppel, G., & Saeger, H. D. (2010). Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist*, 15(12), 1294–1309. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0151>

- Hruban, R. H., Pitman, M. B., & Klimstra, D. S. (2007). *Tumors of the pancreas. AFIP Atlas of tumor pathology: Ser. 4,6*. Washington, DC: American Registry of Pathology Armed Forces Inst. of Pathology.
- Kadiyala, V., & Lee, L. S. (2015). Endosonography in the diagnosis and management of pancreatic cysts. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 7(3), 213–223. <https://doi.org/10.4253/wjge.v7.i3.213>
- Kawakubo, K., Tada, M., Isayama, H., Sasahira, N., Nakai, Y., Yamamoto, K., Kogure, H., Sasaki, T., Hirano, K., Ijichi, H., Tateishi, K., Yoshida, H., & Koike, K. (2011). Incidence of extrapancreatic malignancies in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut*, 60(9), 1249–1253. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.227306>
- King, J. C., Ng, T. T., White, S. C., Cortina, G., Reber, H. A., & Hines, O. J. (2009). Pancreatic serous cystadenocarcinoma: a case report and review of the literature. *Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 13(10), 1864–1868. <https://doi.org/10.1007/s11605-009-0926-3>
- Kitago, M., Ueda, M., Aiura, K., Suzuki, K., Hoshimoto, S., Takahashi, S., Mukai, M., & Kitajima, M. (2004). Comparison of K-ras point mutation distributions in intraductal papillary-mucinous tumors and ductal adenocarcinoma of the pancreas. *International Journal of Cancer*, 110(2), 177–182. <https://doi.org/10.1002/ijc.20084>
- Klibansky, D. A., Reid-Lombardo, K. M., Gordon, S. R., & Gardner, T. B. (2012). The clinical relevance of the increasing incidence of intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 10(5), 555–558. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.12.029>
- Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, et al. (1996). *Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. 2nd ed. WHO International histological classification of tumours*. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo: Springer.
- Kosmahl, M., Wagner, J., Peters, K., Sipos, B., & Kloppel, G. (2004). Serous cystic neoplasms of the pancreas: an immunohistochemical analysis revealing alpha-inhibin, neuron-specific enolase, and MUC6 as new markers. *The American Journal of Surgical Pathology*, 28(3), 339–346.
- Larghi, A., Panic, N., Capurso, G., Leoncini, E., Arzani, D., Salvia, R., Del Chiaro, M., Frulloni, L., Arcidiacono, P. G., Zerbi, A., Manta, R., Fabbri,

- C., Ventrucchi, M., Tarantino, I., Piciucchi, M., Carnuccio, A., Boggi, U., Costamagna, G., Delle Fave, G., Pezzilli, R., Bassi, C., Bulajic, M., Ricciardi, W., & Boccia, S. (2013). Prevalence and risk factors of extrapancreatic malignancies in a large cohort of patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Ann Oncol*, 24(7), 1907–1911. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt184>
- Li FP, Schneider JA, Kantor AF. (1993). Cancer Epidemiology. *Holland JF, Frei E III, Bast RC Jr, Et Al., Eds. Cancer Medicine, 3rd Ed. Philadelphia: Lea and Febiger*, 322–339.
- Luttges, J., Zamboni, G., Longnecker, D., & Kloppel, G. (2001). The immunohistochemical mucin expression pattern distinguishes different types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and determines their relationship to mucinous noncystic carcinoma and ductal adenocarcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 25(7), 942–948.
- Mamat, O., Fukumura, Y., Saito, T., Takahashi, M., Mitomi, H., Sai, J., Kawasaki, S., & Yao, T. (2016). Fundic gland differentiation of oncocytic/pancreatobiliary subtypes of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *Histopathology*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/his.12967>
- Marchegiani, G., Malleo, G., D'Haese, J. G., Wenzel, P., Keskin, M., Pugliese, L., Borin, A., Benning, V., Nilsson, L., Oruc, N., Segersvard, R., Friess, H., Schmid, R., Löhr, M., Maisonneuve, P., Bassi, C., Ceyhan, G. O., Salvia, R., & Del Chiaro, M. (2015). Association between pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms and extrapancreatic malignancies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 13(6), 1162–1169. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.11.029>
- Ohashi, K., Murakami, Y., & Maruyama, M. (1982). Four cases of mucin producing cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater. *Prog Dig Endosc.*, 20(348).
- Papavramidis, T., & Papavramidis, S. (2005). Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *Journal of the American College of Surgeons*, 200(6), 965–972. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.011>

- Pugliese, L., Keskin, M., Maisonneuve, P., D'Haese, J. G., Marchegiani, G., Wenzel, P., Del, C. M., & Ceyhan, G. O. (2015 May-Jun). Increased incidence of extrapancreatic neoplasms in patients with IPMN: Fact or fiction? A critical systematic review. *Pancreatology : Official Journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... ÉAet Al.ÉU*, 15(3), 209–216. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.03.007>
- Reid-Lombardo, K. M., Mathis, K. L., Wood, C. M., Harmsen, W. S., & Sarr, M. G. (2010). Frequency of extrapancreatic neoplasms in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for management. *Ann Surg*, 251(1), 64–69. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b5ad1e>
- Reid-Lombardo, K. M., St Sauver, J., Li, Z., Ahrens, W. A., Unni, K. K., & Que, F. G. (2008). Incidence, prevalence, and management of intraductal papillary mucinous neoplasm in Olmsted County, Minnesota, 1984–2005: a population study. *Pancreas*, 37(2), 139–144. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318162a10f>
- Riall, T. S., Stager, V. M., Nealon, W. H., Townsend, C. M., Jr., Kuo, Y. F., Goodwin, J. S., & Freeman, J. L. (2007). Incidence of additional primary cancers in patients with invasive intraductal papillary mucinous neoplasms and sporadic pancreatic adenocarcinomas. *J Am Coll Surg*, 204(5), 803. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.015>
- Sato, N., Rosty, C., Jansen, M., Fukushima, N., Ueki, T., Yeo, C. J., Cameron, J. L., Iacobuzio-Donahue, C. A., Hruban, R. H., & Goggins, M. (2001). STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene inactivation in intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *The American Journal of Pathology*, 159(6), 2017–2022. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63053-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63053-2)
- Sugiyama, M., & Atomi, Y. (1999). Extrapancratic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol*, 94(2), 470–473. [https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.879\\_h.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.879_h.x)
- Tanaka, M., Chari, S., Adsay, V., Fernandez-del, C. C., Falconi, M., Shimizu, M., Yamaguchi, K., Yamao, K., & Matsuno, S. (2006). International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology : Official Journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et Al.]*, 6(1-2), 17–32. <https://doi.org/10.1159/000090023>

Tanaka, M., Fernandez-del Castillo, C., Adsay, V., Chari, S., Falconi, M., Jang, J. Y., Kimura, W., Levy, P., Pitman, M. B., Schmidt, C. M., Shimizu, M., Wolfgang, C. L., Yamaguchi, K., & Yamao, K. (2012). International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*, 12(3), 183–197. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.04.004>

## 10 Anhang

### 10.1 Patienteninformation

#### Patienteninformation zur Studie

**„Die Inzidenz extrapankreatischer Neoplasien bei Patienten mit einer Intraduktalen Papillären Muzinösen Neoplasie (IPMN) des Pankreas.“**

Sehr geehrte Patientinnen, sehr geehrte Patienten,

in der Vergangenheit wurde bei Ihnen eine spezielle zystische Veränderung der Bauchspeicheldrüse (eine sog. *Intraduktale Papilläre Muzinöse Neoplasie* – IPMN) festgestellt, weswegen Sie sich zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen bei Ihren behandelnden Ärzten vorstellen. Diese Untersuchungen sind erforderlich, da sich zystische Veränderungen der Bauchspeicheldrüse im Laufe der Zeit verändern können und bei Auftreten bekannter Kriterien ein erhöhtes Risiko besteht, dass sich aus den gutartigen Veränderungen, ein bösartiger Tumor der Bauchspeicheldrüse entwickeln kann. Um diese Entwicklung rechtzeitig zu erkennen und letztlich zu verhindern, wird bei jeder Untersuchung nach diesen Kriterien geschaut, die für eine solche Entwicklung typisch sind. Vielleicht wurden bei Ihnen bereits solche Kriterien in der Vergangenheit rechtzeitig erkannt und Sie wurden daraufhin an der Bauchspeicheldrüse operiert, um der Entstehung eines bösartigen Tumors vorzubeugen bzw. diesen operativ zu entfernen.

Aus der Fachliteratur gibt es zudem Hinweise, dass Patienten mit einer sog. IPMN der Bauchspeicheldrüse ein etwas erhöhtes Risiko haben, auch in anderen Organen (außerhalb der Bauchspeicheldrüse) gutartige und bösartige Tumoren häufiger zu entwickeln, als Patienten ohne eine IPMN. Würden sich diese Hinweise in der Zukunft bestätigen, würde man Patienten mit einer IPMN ggf. weitere oder engmaschigere Vorsorgeuntersuchungen zu den bereits bestehenden Vorsorgeuntersuchungen empfeh-

len. Diese Frage möchten wir mit der oben genannten Studie näher beleuchten und bitten Sie daher um Ihre Teilnahme.

### **Was ist das Ziel dieser Studie?**

Ziel dieser Studie ist es, herauszufinden, ob bei Patienten mit zystischen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse (hier speziell die sog. *Intraduktale Papilläre Muzinöse Neoplasie – IPMN*) die Häufigkeit von Tumoren, die außerhalb der Bauchspeicheldrüse entstehen können, erhöht ist, im Vergleich zu Patienten ohne Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse.

### **Warum wurden Sie für die Studie ausgewählt?**

Mit Hilfe des klinikinternen Computersystems wurde nach Patienten gesucht, die sich in der Klinik für Viszeralchirurgie und/oder in der Klinik für Gastroenterologie des Klinikums rechts der Isar aufgrund einer IPMN der Bauchspeicheldrüse in aktueller Behandlung befinden bzw. in Behandlung befanden. Dafür wurde ein Zeitraum der letzten 8 Jahre betrachtet. Patienten mit der Diagnose einer IPMN wurden für die Studie vorgesehen.

### **Was müssen Sie für die Studie machen?**

Falls wir von Ihnen weitere Angaben bzgl. Ihrer Krankengeschichte benötigen, werden wir Sie innerhalb einer Woche nach Erhalt dieser Information telefonisch kontaktieren und Ihnen einige Fragen stellen. Die Fragen wurden zuvor in Form eines Fragebogens ausgearbeitet und sind für alle Patienten gleich. Das Telefoninterview dauert ca. 10 Minuten. Weitere Verpflichtungen haben Sie nicht.

### **Müssen Sie an der Studie teilnehmen?**

Sie entscheiden selbstständig, ob Sie an der Studie teilnehmen möchten oder nicht. Nur mit Ihrer mündlichen Einwilligung vor Beginn des eigentlichen Telefoninterviews, dürfen wir Sie bzgl. Ihrer Krankengeschichte interviewen und die erhobenen Daten für die Studie nutzen. Wir werden Sie aktiv fragen, ob Sie dem Interview zustimmen bzw. ablehnen. Wenn Sie das Interview ablehnen, dann können Sie das ohne Angaben von Gründen tun. Auch wenn Sie einem Telefoninterview bereits zugestimmt haben, können Sie das Interview selbstständig abbrechen bzw. auch nach Beendigung des Interviews einen mündlichen oder schriftlichen Widerruf abgeben.

### **Was passiert mit Ihren Daten?**

Alle Informationen werden vertraulich behandelt und in Form einer gesicherten Datenbank elektronisch gespeichert. Zugriff auf die Datenbank haben Ärzte/Mitarbeiter, die an der Erstellung der Studie arbeiten und der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen. Die Daten werden nicht an Dritte weitergegeben. Nach Beendigung der Datenerhebung werden die Datensätze zur endgültigen Auswertung und Nutzung anonymisiert. Rückschlüsse auf einzelne Patienten sind nicht möglich. Mit Ihrem mündlichen Einverständnis stimmen Sie einer Veröffentlichung der anonymisierten Daten in Form einer Fachpublikation zu.

### **Kann Ihnen durch die Teilnahme an der Studie etwas passieren?**

Durch die Teilnahme an der Studie kommt es nicht zu einer körperlichen Beeinträchtigung. Psychische Belastungen durch das Telefoninterview können letztlich nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Das Risiko wird aber als sehr gering angesehen. Sollten Sie während des Interviews merken, dass Ihnen einige Fragen unangenehm sind bzw. Sie diese nicht beantworten möchten, so teilen Sie uns das bitte mit und das Interview wird mit der nächsten Frage fortgeführt bzw. komplett beendet.

### **Haben Sie von der Studie Vorteile?**

Direkte Vorteile haben Sie durch die Studie nicht. Sie erhalten keine Aufwandsentschädigung für die Studie bzw. für das Telefoninterview. Ggf. entstehen in der Zukunft aus den Daten dieser Studie (und Folgestudien) spezielle Empfehlungen zu Vorsorgeuntersuchungen für Patienten mit einer IPMN.

### **Widerruf der Studienteilnahme**

Wurde bei Ihnen bereits ein Telefoninterview durchgeführt und die Daten für die Studie aufgenommen, können Sie dem jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung widerrufen. Die erhobenen Daten werden dann aus der Datenbank gelöscht.

**10.2 Fragebogen**

name:		Date of birth:
When was the first diagnosis of your cystic lesions in the pancreas?	Date:	
Have the cystic lesions been diagnosed randomly in case of another medical examination	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes	
Did you have one or more of the following symptoms at the time of diagnosis?	<input type="checkbox"/> digestive disorders <input type="checkbox"/> nausea <input type="checkbox"/> vomiting <input type="checkbox"/> diarrhea <input type="checkbox"/> jaundice <input type="checkbox"/> weight loss <input type="checkbox"/> pain <input type="checkbox"/> others:	<input type="checkbox"/> no
When was the last control of the cystic lesion and which kind of doctor did it?	Date:	Where?
Did you undergo surgery with your cystic lesion?	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes
Did you have an acute pancreatitis in the past?	<input type="checkbox"/> no	Date: <input type="checkbox"/> yes
Do you have a chronic pancreatitis?	<input type="checkbox"/> no	date: <input type="checkbox"/> yes
Are you smoking or did you smoke in the past?	<input type="checkbox"/> no	Since: <input type="checkbox"/> yes
Do you drink alcohol?	<input type="checkbox"/> yes, < 1l beer or 0,5l wine per day <input type="checkbox"/> yes, > 1l beer or 0,5l wine per day	<input type="checkbox"/> no
Do you have diabetes?	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> type 1 <input type="checkbox"/> type 2
Do you have cancer or did you have cancer in the past?	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> date(s): Locations:
If yes, at what time point was the diagnosis and which kind of tumor was diagnosed?		

		<input type="checkbox"/> large intestine/rectum: <input type="checkbox"/> small intestine <input type="checkbox"/> esophagus <input type="checkbox"/> stomach <input type="checkbox"/> lung <input type="checkbox"/> liver <input type="checkbox"/> pancreas <input type="checkbox"/> kidney <input type="checkbox"/> prostata <input type="checkbox"/> breast <input type="checkbox"/> uterus/ovar <input type="checkbox"/> brain <input type="checkbox"/> thyroid gland <input type="checkbox"/> naso-pharyngeal <input type="checkbox"/> soft tissue <input type="checkbox"/> skin <input type="checkbox"/> blood <input type="checkbox"/> lymph nodes
<p>Have you done a preventive medical check-up in the past?</p> <p>If yes, which kind of the followings have you done and what was diagnosed?</p>	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> colonoscopy <input type="checkbox"/> gastroscopy <input type="checkbox"/> urological <input type="checkbox"/> gynecological <input type="checkbox"/> general	<p>Results:</p> <input type="checkbox"/> no findings <input type="checkbox"/> colon polyps <input type="checkbox"/> Barrett esophagus <input type="checkbox"/> gastric polyps <input type="checkbox"/> small intestine polyps <input type="checkbox"/> benign prostata hyperplasia <input type="checkbox"/> others:

