

Aus der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und
Thoraxchirurgie der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. J. Werner

**Ergebnisse der Diagnostik, des Follow-ups und der
Operation bei Verdacht auf Intraduktale Papillär
Muzinöse Neoplasie des Pankreas**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Regina Hainzinger, geb. Oedekoven

aus
Wiesbaden

2017

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. med. Markus Rentsch

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Böck

Mitbetreuung durch die PD Dr. med. Axel Kleespies
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Dorothea Herter

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
1.1	Pankreas	1
1.1.1	Makroskopische Anatomie	1
1.1.2	Mikroskopische Anatomie	3
1.1.3	Funktion	3
1.1.4	Zystische Erkrankungen	4
1.2	IPMN	5
1.2.1	Definition	5
1.2.2	Einteilung	7
1.2.3	Historie	7
1.2.4	Symptome	8
1.2.5	Differentialdiagnosen	8
1.2.6	Leitlinien	9
1.3	Operationstechniken	9
1.3.1	Operation nach Kausch-Whipple	10
1.3.2	Pankreatektomie	12
1.3.3	Pankreaslinksresektion	12
1.3.4	Segmentale Pankreasresektion	12
2	Zielsetzung dieser Arbeit	13
3	Methoden	14
3.1	Studiendesign	14
3.2	Patientengut	14
3.3	Studienablauf	15
3.4	Fragebögen	16
3.5	Statistische Methoden	17

4	Ergebnisse	18
4.1	Patientenkollektiv	18
4.1.1	Anzahl der Patienten	18
4.1.2	Alter bei Erstdiagnose	18
4.1.3	Geschlechterverteilung	18
4.1.4	Aufnahmediagnose versus endgültige Diagnose	18
4.1.5	Follow up	19
4.1.6	Diagnostik	20
4.1.7	Sendai-Kriterien in der Diagnostik	21
4.1.8	Lokalisation der Läsionen bei operierten Patienten	22
4.1.9	Therapieverfahren	23
4.2	Prozedere bei Patienten mit V.a. IPMN	23
4.2.1	Flow-Chart zum Therapieverfahren	24
4.2.2	Flow-Chart zum Überleben der Patienten	25
4.3	Alle operierten Patienten	26
4.3.1	Diagnosen der operierten Patienten aus der Histologie des OP- Präparats	26
4.3.2	Differentialdiagnosen bei den operierten Patienten	29
4.3.3	Malignität	30
4.3.4	Angewandte Operationstechniken	33
4.3.5	Komplikationen	36
4.3.6	Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Operation bei den se- kundär operierten Patienten	39
4.3.7	Liegezeiten	39
4.3.8	Rezidivrate	39
4.3.9	Todesursachen	40
4.3.10	Überlebenszeit der verstorbenen Patienten	42
4.4	Konservativ behandelte Patienten	43
4.4.1	Gründe für konservatives Vorgehen	44
4.4.2	Bildgebung bei Kontrolluntersuchungen bei primär konservativem Verfahren	45
4.4.3	Untersuchungsabstände bei Kontrolluntersuchungen	46
4.4.4	Todesursachen der konservativ behandelten Patienten	46
4.4.5	Überlebenszeitraum zwischen Erstdiagnose und Tod	47

5 Diskussion	48
5.1 Studiendesign	48
5.2 Vorgehen in domo	50
5.3 Differentialdiagnosen in der Histologie	51
5.4 Komplikationen	53
5.5 Mortalität	54
5.6 Rezidive und Metastasen	55
5.7 Operatives versus konservatives Vorgehen	56
5.8 Nachsorge	57
6 Zusammenfassung	59
Literaturverzeichnis	62
Anhang	70

Abbildungsverzeichnis

1.1	Topographische Anatomie des Pankreas	2
1.2	Anatomie des Pankreas	3
1.3	Histologie des Pankreas	4
1.4	Einteilung der IPMN	6
1.5	Flowchart zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf IPMN	10
1.6	OP nach Whipple	11
4.1	Geschlechterverteilung	19
4.2	Endgültige Diagnose	20
4.3	Follow up bzgl. Kontaktaufnahme	21
4.4	Therapieverfahren	23
4.5	Flowchart bei V.a. IPMN	24
4.6	Flowchart zum Überleben der Patienten	25
4.7	Histologie der primär operierten Patienten.	27
4.8	Histologie der sekundär operierten Patienten	29
4.9	Histologie aller operierten Patienten	30
4.10	Malignität der entfernten Tumoren aller operierten Patienten	32
4.11	Malignitätsgrad der entfernten Tumoren aller operierten Patienten in Abhängigkeit der Diagnose IPMN	33
4.12	Operationstechniken der primär operierten Patienten	34
4.13	Operationstechniken der sekundär operierten Patienten	35
4.14	Komplikationsspektrum nach primärer OP	37
4.15	Komplikationsspektrum nach sekundärer OP	38
4.16	Rezidiven und Metastasen	40
4.17	Todesursachen der primär operierten Patienten	41
4.18	Todesursachen aller operierten Patienten	42
4.19	Überlebenszeitraum zwischen Erstdiagnose und Tod	43
4.20	Überlebenszeitraum zwischen Operation und Tod	44
4.21	Todesursachen der konservativ behandelten Patienten	47

Tabellenverzeichnis

3.1	Diagnostische Methoden	15
4.1	Radiologische Diagnostika	22
4.2	Sendai-Kriterien	22
4.3	Lokalisationen der Läsionen bei operierten Patienten	22
4.4	Histologie der primär operierten Patienten	26
4.5	Histologie der sekundär operierten Patienten	28
4.6	Histologie aller operierten Patienten	28
4.7	Differentialdiagnosen bei den operierten Patienten	31
4.8	Operationstechniken der primär operierten Patienten	34
4.9	Operationstechniken der sekundär operierten Patienten	35
4.10	Anzahl der Komplikationen nach primärer und sekundärer OP	36
4.11	Art der Komplikationen nach primärer und sekundärer OP	36
4.12	Bildgebung bei Kontrolluntersuchungen bei primär konservativem Verfahren	46

1 Einführung

1.1 Pankreas

Das Pankreas ist eine wichtige endokrine und exokrine Drüse im Oberbauch des Menschen. Es produziert Enzyme für die Verdauung und die Regulierung unseres Blutzuckerspiegels. Fehlfunktionen dieses Organs haben gravierende Einschnitte in unserer Lebensqualität und -dauer zur Folge.

1.1.1 Makroskopische Anatomie

Das Pankreas ist ein sekundär retroperitoneal gelegenes Organ. Es befindet sich dorsal der Bursa omentalis und medial der Milz und ist damit für eine Operation schwierig zugänglich; Es wird in Caput, Corpus und Cauda pancreatis unterteilt. Zusätzlich unterscheidet man den Processus uncinatus, der eine andere embryonale Entwicklung als das Caput pancreatis aufweist. Letztgenanntes liegt den partes descendens et horizontales duodeni eng an. Dorsal verlaufen Aorta und Vena cava inferior. Zwischen Processus uncinatus und Corpus pancreatis treten Vena und Arteria mesenterica superior hervor. Proximal der Cauda pancreatis verläuft die Arteria splenica. Aufgrund der Nähe zu den großen Gefäßen bleibt im Falle eines Malignitätsverdachtes wenig Zeit für eine Operation.

Die Blutversorgung wird gewährleistet durch eine Vielzahl an Arterien und Venen, welche jedoch zu einem hohen intraoperativen Blutungsrisiko führen. Die Arteriae pancreaticoduodenales superior posterior, inferior und superior anterior aus der Arteria gastroduodenalis versorgen das Caput, die Arteriae pancreatae dorsalis, inferior und magna das Corpus. Die Arteria caudae pancreatis aus der Arteria splenica speist nach ihrer Namensgebung den Pankreasschwanz.

Der Ductus choledochus vereinigt sich im Caput pancreatis mit dem Ductus pancreaticus, auch WIRSUNG-Gang genannt, zur Ampulla hepatopancreatica und mündet in der Papilla duodeni major. Vor der Mündung in die Ampulla hepatopancreatica kann er durch einen Schließmuskel verschlossen werden, um einen Rückfluss von Darminhalt und

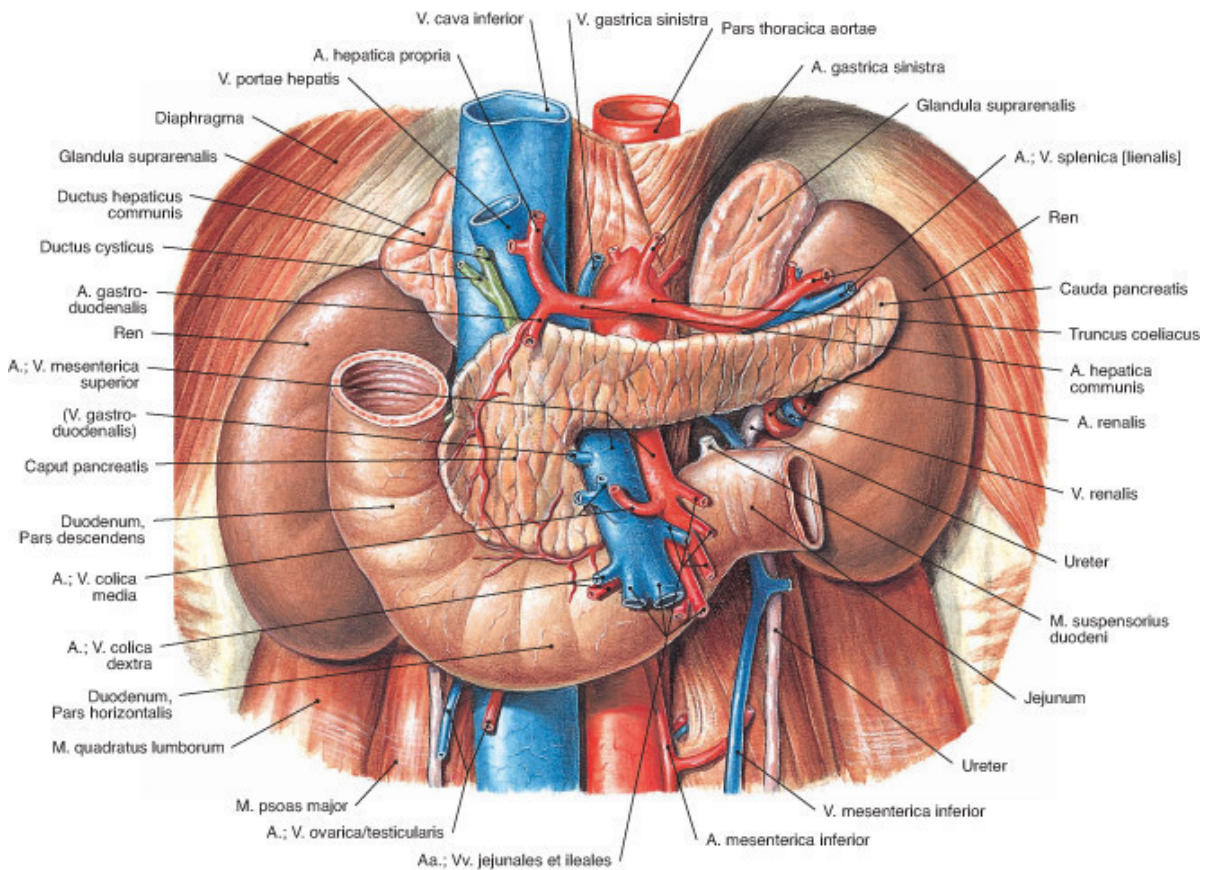


Abbildung 1.1: Topographische Anatomie des Pankreas. (Aus [42])

Galle zu verhindern. Der Ductus pancreaticus als Hauptgang verläuft durch das gesamte Organ. In ihn münden die Seitengänge. Zusätzlich besteht gesondert zur Papilla duodeni minor bei etwa 60 % der Menschen der Ductus pancreaticus accessorius, oft auch SANTORINI-Gang genannt; Ursächlich hierfür sind die embryologischerseits getrennten ventralen und dorsalen Anlagen des Pankreas.

Entlang der oben beschriebenen Gefäßstrukturen erfolgt der Lymphabfluss aus dem Korpus- und Kaudabereich über die Nodi lymphoidei pancreatici superiores und inferiores in die Nodi lymphoidei coeliaci. Die Lymphe aus dem Bereich des Pankreaskopfes wird über die Nodi lymphoidei pancreaticoduodenales superiores und inferiores den Nodi lymphoidei hepatici und den Nodi lymphoidei mesenterici superiores bzw. den Nodi lymphoidei coeliaci zugeleitet.

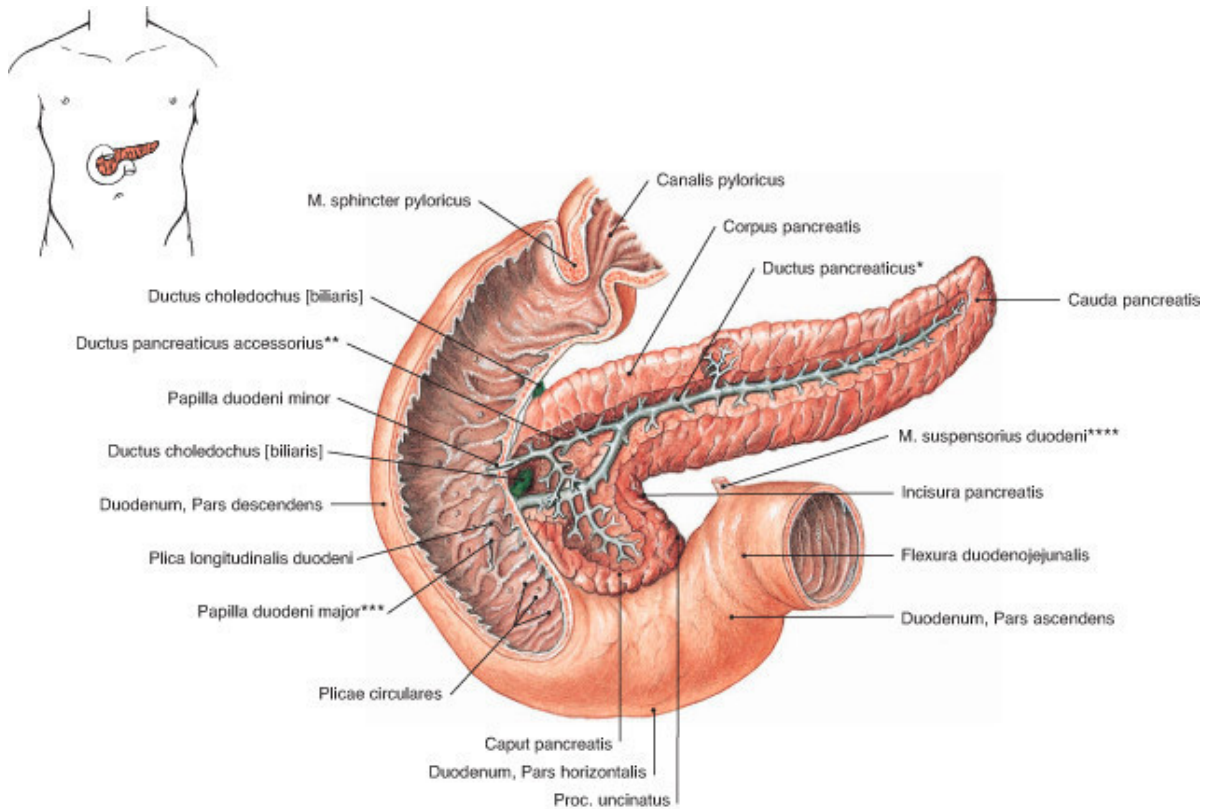


Abbildung 1.2: Anatomie des Pankreas. (Aus [42])

1.1.2 Mikroskopische Anatomie

Das Pankreas ist von einer dünnen Bindegewebskapsel umgeben, die das Parenchym in zahlreiche rundliche Läppchen untergliedert. Von der Capsula fibrosa ziehen feine Septen, die Blut- und Lymphgefäße sowie Nerven mit sich führen, in das Drüsengewebe und grenzen die einzelnen Läppchen gegeneinander ab.

Neben den oben beschriebenen exokrinen Zellen gibt es auch noch endokrine Zellen im Pankreas, die sich in den sogenannten Langerhans-Inseln befinden. Diese fallen im histologischen Präparat als schwach eosinophile, ellipsoide Bezirke auf, die sich sehr deutlich von der Färbung der umgebenden Azini abheben.

1.1.3 Funktion

Das Pankreas wird unterteilt in die endokrine und exokrine Drüse.

Das exokrine Pancreas produziert in den Azini pro Tag etwa zwei Liter enzymreiches Sekret, das für zahlreiche Verdauungsvorgänge nötig ist. Es beinhaltet unter anderem

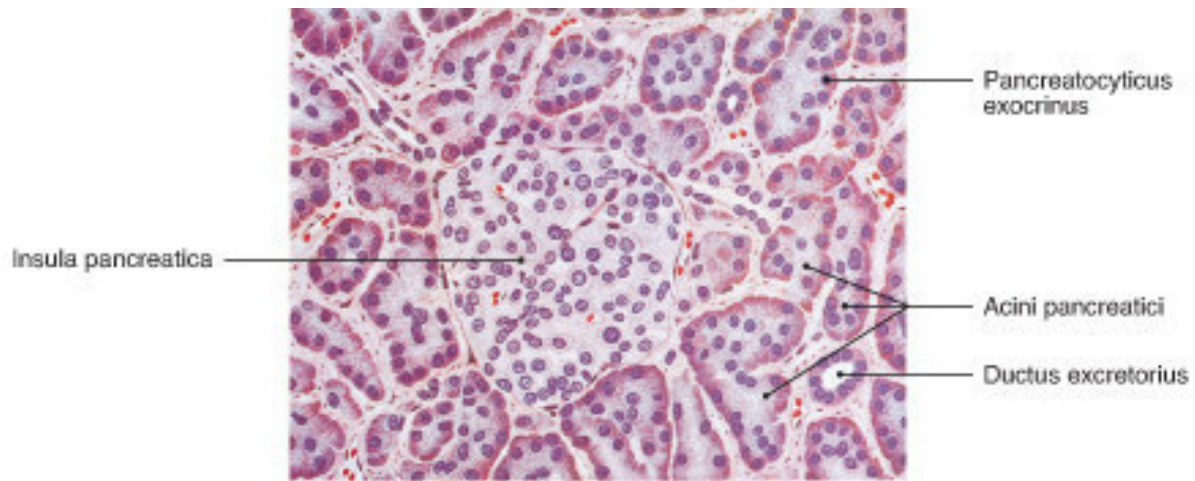


Abbildung 1.3: Histologie des Pankreas. (Aus [42])

Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Proelastase, Procarboxypeptidasen, Proaminopeptidasen, Lipase, Prophospholipase A, Cholesterinesterase, Alpha-Amylase, Maltase, Ribonuklease und Desoxyribonuklease. Cholecystokinin aus Duodenum und Jejunum verstärkt die Sezernierung. Damit die Enzyme nicht das Pankreas selber verdauen, werden viele Enzyme in inaktiven Vorstufen sezerniert. Zusätzlich schützt ein Trypsininhibitor vor vorzeitiger Aktivierung in den Ausführungsgängen.

Das endokrine Pankreas produziert in den Langerhans-Inseln Glukagon und Insulin zur Blutzuckerregulierung. Ausfälle der endokrinen und exokrinen Funktion, zum Beispiel iatrogen induziert durch eine totale Pankreatektomie, sind schwer zu beherrschen; Vor allem ein Ausfall des endokrinen Teils ist aufgrund der massiven Hypoglykämien lebensgefährlich.

1.1.4 Zystische Erkrankungen

Im Pankreas treten eine Reihe Erkrankungen auf, die mit zystischen Veränderungen einhergehen.

Pseudozysten bilden hierbei die häufigste Gruppe, obwohl sie nicht oft bei chirurgischen Pathologen für Aufmerksamkeit sorgen, da sie oft mit Medikamenten oder Drainagen behandelt werden und eine chirurgische Intervention selten notwendig ist. Sie entstehen als Komplikation einer alkoholischen, biliären oder traumatischen akuten Pankreatitis und bilden einen Anteil von ca 30 % der zystischen Erkrankungen des Pankreas.

Neoplastische Zysten machen mit etwa 60 % den größten Teil der zystischen Verän-

derungen aus und können bezüglich ihrer Abstammung weiter differenziert werden in duktal, endokrin, azinös, endothelial, mesenchymal oder undefiniert.

Weiterhin existieren kongenitale Zysten, die etwa 1 % ausmachen, und gemischte Zysten mit einem Anteil von etwa 5 %.

Bei den dukталen Zysten wird unterschieden zwischen muzinösen, serösen und nicht näher spezifizierten Zysten. Die muzinösen Zysten umfassen die Intraduktale Papillär Muzinöse Neoplasie, die Muzinöse Zystische Neoplasie, die Intraduktale onkotische Muzinöse Neoplasie, die „Retentionszyste“, die „Mucozele“, die „muzinöse neoplastische Zyste“ und die zystischen Veränderungen in normalen dukталen Adenokarzinomen und anderen invasiven Karzinomen. Die serösen Zysten werden unterschieden in das Seröse Zystadenom, die oligozystische Variante des Serösen Zystadenoms, die von-Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten pankreatischen Zysten und das Seröse Zystadenokarzinom. [7]

Eine differentialdiagnostische Einstufung ist häufig problematisch, daher wird im Zweifelsfall die Operation empfohlen, bei hohem OP Risiko eine engmaschige Beobachtung.

1.2 IPMN

Die Intraduktale Papillär Muzinöse Neoplasie (siehe mit Pfeilen markierte Strukturen in Abbildung 1.4) ist eine Präkanzerose. Sie hat wahrscheinlich ähnlich dem Darmkrebs eine Adenom-Karzinom-Sequenz und stellt eine Frühform des Pankreaskarzinoms dar. [34, 55] Diese Sequenz ist zeitabhängig, daher ist es wichtig, diese Erkrankung möglichst früh zu erkennen und bei vorhandenen Risikofaktoren für eine mögliche maligne Entartung das betroffene Areal chirurgisch zu sanieren.[33] Bei fehlenden Risikofaktoren sollten radiologische Kontrollen durchgeführt werden, um Veränderungen rechtzeitig zu erkennen. [53]

Diese Risikofaktoren werden in den Internationalen Konsensus Leitlinien von 2012 definiert.

1.2.1 Definition

Die intraduktale papillär muzinöse Neoplasie des Pankreas ist eine nichtinvasive, schleimproduzierende, meist papilläre, selten auch flache epitheliale Neoplasie, welche meist vom Hauptgang oder von sekundären Gängen ausgeht. Sie verursacht eine unterschiedlich ausgeprägte Gangdilatation. IPMN verursachen für gewöhnlich Läsionen größer einem Zentimeter Durchmesser und beinhaltet eine Vielzahl von Zelltypen mit einem Spektrum

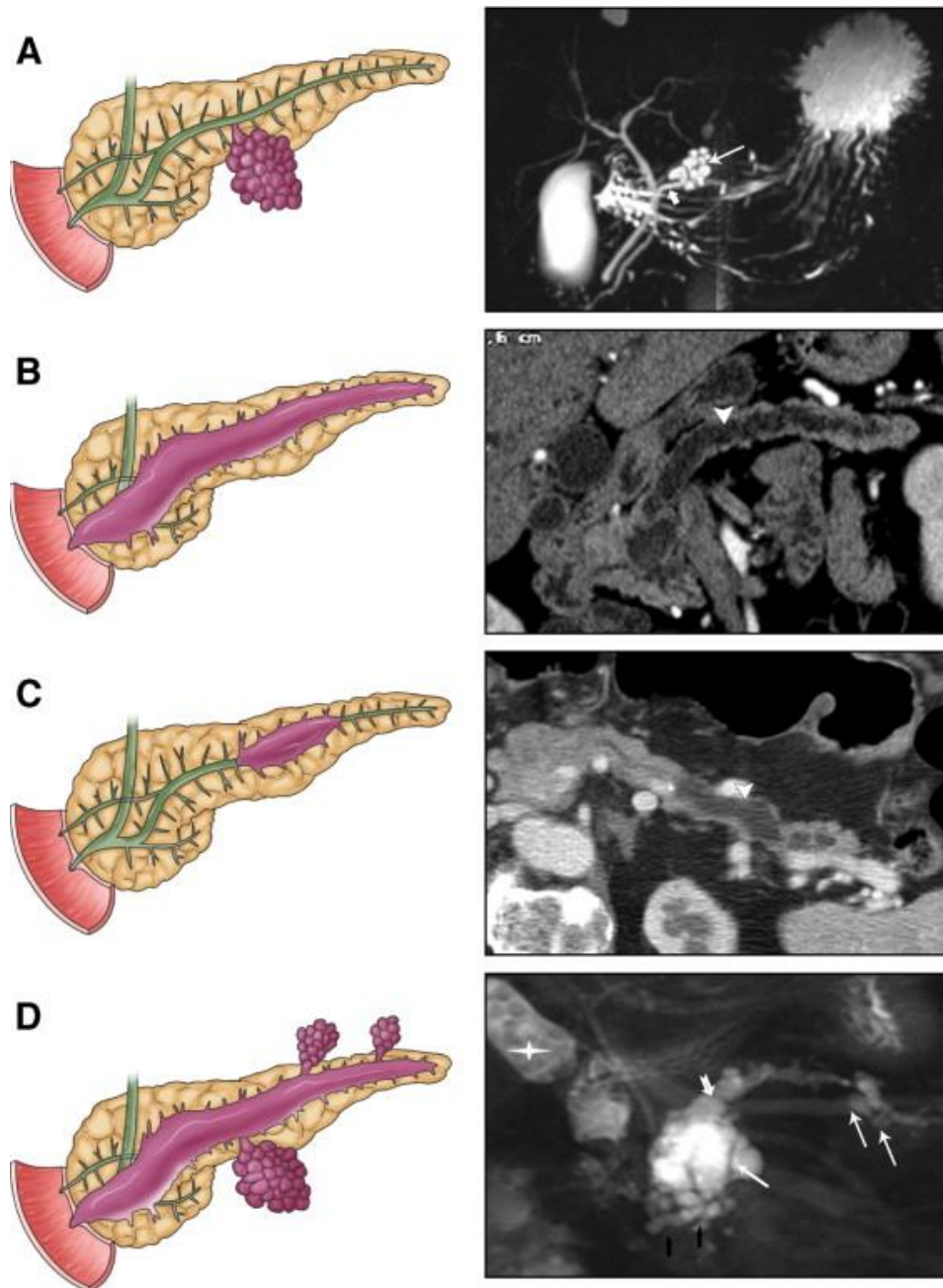


Abbildung 1.4: Einteilung der IPMN; links schematisch, rechts CT/MRT-morphologisch. A = Seitengang-Typ, B = Hauptgang-Typ (panduktal), C = Hauptgang-Typ (segmental), D = gemischter Typ. (Aus: [16])

an zytologischen und architektonischen Atypien. [39]

1.2.2 Einteilung

Intraduktale papillär muzinöse Neoplasien repräsentieren eine heterogene Gruppe von Neoplasien, die nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden können. [43]

Es wird radiologisch zwischen dem Hauptgang- (main duct/MD-IPMN), dem Seitengangtyp (branch duct/BD-IPMN) und dem kombinierten Typ unterschieden. Dies ist klinisch relevant, da Haupt- und Seitengangtyp sehr unterschiedliche Malignitätsraten haben. Während der Hauptgangtyp je nach Studie in 57 bis zu 92 Prozent maligne ist, werden beim Seitengangtyp je nach Untersucher zwischen 6 und 46 Prozent Malignität beschrieben. [53] Der kombinierte Typ scheint ähnliche klinisch-pathologische Aspekte wie der Hauptgangtyp aufzuweisen. [52]

Des Weiteren kann pathologisch anhand des Grades der Dysplasie unterschieden werden in das IPMN Adenom, die IPMN Borderline-Läsion und das Intraduktale papillär muzinöse Karzinom, wobei Letztgenanntes auch häufig als IPMN Cis (Carcinoma in situ) bezeichnet wird.

Außerdem können anhand des histologischen und immunhistochemischen Erscheinungsbildes vier Subtypen unterschieden werden: Der gastrale, intestinale, pankreatobiliäre und der onkozytäre Typ. [23] Diese Unterscheidung ist daingehend wichtig, da sich die Überlebensraten der morphologischen Typen unterscheiden und sie den wichtigsten Prognosefaktor für das Überleben der Patienten und die Transformation in einen malignen Tumor darstellt. [22]

1.2.3 Historie

Zystische Veränderungen des Pankreas waren bis vor gut 30 Jahren klinisch nicht bekannt und nicht relevant. Da die Möglichkeiten der bildgebenden Diagnostik im Vergleich zu heute sehr viel schlechter waren und das Pankreas auf Grund seiner versteckten anatomischen Lage Untersuchungen generell schwer zugänglich ist, wurden solche Veränderungen in der Regel nicht erkannt. Dies führte dazu, dass entsprechende Malignome erst erkannt wurden, wenn die Erkrankung weit fortgeschritten und die Prognose meist schon infaust war.

1980 wurde die IPMN erstmals von OHHASHI beschrieben. Zwei Jahre später charakterisierte er sie als dilatierte und häufig zystische mit Muzinen gefüllte Erweiterung des Gangsystems. [37, 38]

In der Literatur wurden in den folgenden Jahren verschiedene Bezeichnungen benutzt, wie „duktales muzinöses Zystadenom“ , „muzinöse duktale Ektasie“ und „Intraduktale

muzin-hypersekretierende Neoplasien“. [29, 6, 59, 45, 44, 56]

1994 führten SESSA ET AL den Namen „Intraduktale papillär muzinöse Neoplasie“ ein. Im Jahre 2000 erfolgte schließlich die Klassifikation durch die WHO. [1]

Seit der Erstbeschreibung im Jahr 1980 stieg die Zahl der diagnostizierten IPMN stetig. Dies dürfte mehrere Ursachen haben. Gängige Erklärungen sind sicherlich die Verbesserung der radiologischen Diagnostik und die vermehrte Aufmerksamkeit der Kliniker und Pathologen. [8, 58]

1.2.4 Symptome

Patienten mit Intraduktaler papillär muzinöser Neoplasie sind in der Mehrzahl der Fälle asymptomatisch. Die Erkrankung wird dann bei Untersuchungen aus anderen Anlässen als Zufallsbefund diagnostiziert. Andererseits können aber auch Symptome einer akuten oder chronischen Pankreatitis sowie unspezifische Symptome wie Hyperamylasämie, Steatorrhoe oder Diabetes mellitus auftreten. Ebenso kann aber auch eine B-Symptomatik mit Gewichtsverlust, Nachtschweiß oder Fieber imponieren. [10] Generell sind Beschwerden jedweder Art meist ein schlechtes Zeichen, da sie eine bereits fortgeschrittene Erkrankung implizieren.

1.2.5 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch kommen sowohl benigne als auch maligne Erkrankungen in Betracht. Natürlich sind alle zystischen Erkrankungen, die unter 1.1.4 aufgeführt wurden, mögliche Differentialdiagnosen: Pseudozysten, muzinöse zystische Neoplasien, intraduktale onkotische muzinöse Neoplasien, Retentionszysten, die Mucozelen, muzinöse neoplastische Zysten, zystische Veränderungen in normalen duktaalen Adenokarzinomen und anderen invasiven Karzinomen, seröse Zystadenome, die oligozystische Variante des serösen Zystadenoms, die von-Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten pankreatischen Zysten und seröse Zystadenokarzinome.

Bei den benignen Differentialdiagnosen sind vor allem die Pseudozysten im Rahmen einer chronischen Pankreatitis zu nennen. Maligne Differentialdiagnosen sind die Pankreaskarzinome, vor allem das Adenokarzinom.

Sehr ähnlich der IPMN sind die Muzinöse Cystische Neoplasie (MCN) und die Pankreatische Intraepitheliale Neoplasie (PanIN). Erstgenannte haben im Gegensatz zur IPMN ein „ovarian type“ Stroma. [21]

Die Abgrenzung zwischen IPMN und PanIN kann gelegentlich schwierig sein. Es wird

vermutet, dass sich die IPMN aus der PanIN entwickelt. [28] Ein Hauptunterscheidungskriterium zwischen IPMN und PanIN ist die Größe des Tumors, die bei IPMN mindestens und beim PanIN maximal einen Zentimeter beträgt. [8]

1.2.6 Leitlinien

Für die Therapieentscheidung bei IPMN können derzeit zwei Leitlinien herangezogen werden: Die Internationalen Konsensus Leitlinien von 2012 und die Leitlinien des Sendai Meetings von 2006.

Letztgenannte geben folgende Regeln vor: Bei IPMN vom Hauptgangtyp sowie vom kombinierten Typ sollte aufgrund des höheren Entartungsrisikos operiert werden.

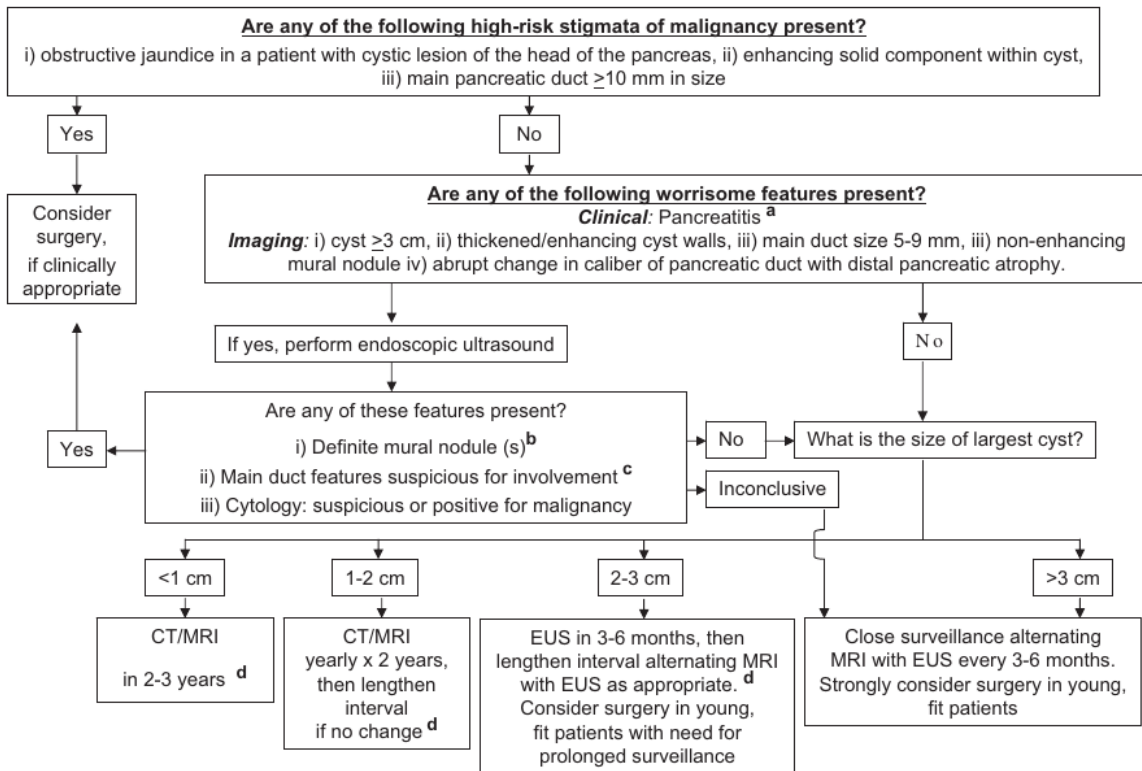
Beim IPMN vom Seitengangtyp wird unterschieden, ob Anzeichen für Malignität, wie B-Symptomatik, Größe über 3 cm und knotige Wandveränderungen, vorliegen oder nicht. Sind diese vorhanden, sollte ebenfalls eine chirurgische Sanierung durchgeführt werden. Bei Fehlen kann konservativ behandelt werden mit radiologischen Kontrollen in zunehmenden Zeitabständen. Bezüglich konkreter Zeitabstände gibt es in den Leitlinien von 2006 keine eindeutigen Aussagen. [53]

Die neuen Leitlinien von 2012 involvieren nun auch die Endosonographie und die Feinnadelpunktion. Der endoskopische Ultraschall dient unter anderem zur Differenzierung bei knotigen Wandveränderungen (kann falsch positiv sein bei Muzinablagerungen); Mit Hilfe der Feinnadelpunktion wird eine Zytologie erstellt, welche bei der Differenzierung des Malignitätsgrades und der Morphologie hilft. Bei konservativem Vorgehen sind je nach Ausmaß der größten Zyste genaue Zeitabstände definiert, in denen radiologische Kontrollen erfolgen sollten. Die Kriterien für ein operatives Vorgehen haben sich nicht geändert. [54]

1.3 Operationstechniken

Je nach Lage des Tumors, der Anatomie und der Restfunktion des Organs muss eine anatomische Resektion erfolgen, beziehungsweise können bestimmte Resektionsarten nicht durchgeführt werden.

Folgende wesentlichen Eingriffsformen kommen in Frage.



a. Pancreatitis may be an indication for surgery for relief of symptoms.

b. Differential diagnosis includes mucin. Mucin can move with change in patient position, may be dislodged on cyst lavage and does not have Doppler flow. Features of true tumor nodule include lack of mobility, presence of Doppler flow and FNA of nodule showing tumor tissue

c. Presence of any one of thickened walls, intraductal mucin or mural nodules is suggestive of main duct involvement. In their absence main duct involvement is inconclusive.

d. Studies from Japan suggest that on follow-up of subjects with suspected BD-IPMN there is increased incidence of pancreatic ductal adenocarcinoma unrelated to malignant transformation of the BD-IPMN(s) being followed. However, it is unclear if imaging surveillance can detect early ductal adenocarcinoma, and, if so, at what interval surveillance imaging should be performed.

Abbildung 1.5: Flowchart zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf IPMN (Aus: [54])

1.3.1 Operation nach Kausch-Whipple

Die Operation nach KAUSCH-WHIPPLE entspricht einer partiellen Duodenopankreatektomie. Es erfolgt eine Pankreasrechtsresektion, bei der der Schwanz des Pankreas erhalten bleibt, sowie die Entfernung des gesamten Duodenums, der Gallenblase mit Ductus choledochus und der regionären Lymphknoten. Gegebenenfalls kann eine Magenteilresektion erfolgen zur Verhinderung eines Ulcus pepticum jejunum. Bei der Rekonstruktion werden die Reste des Pankreas, des Ductus hepaticus communis und das Jejunum als

Billroth II oder Y-Roux mit dem Pylorus oder dem Restmagen readaptiert.

Bei der pyloruserhaltenden partiellen Duodenopankreatektomie wird der Magen inklusive Pylorus erhalten. Die grundlegende Überlegung hierbei ist, dass der Erhalt der physiologischen Magenfunktion einen verbesserten Nahrungsaufbau ermöglicht. Die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie ist heutzutage Methode der Wahl der meisten Chirurgen. [48]

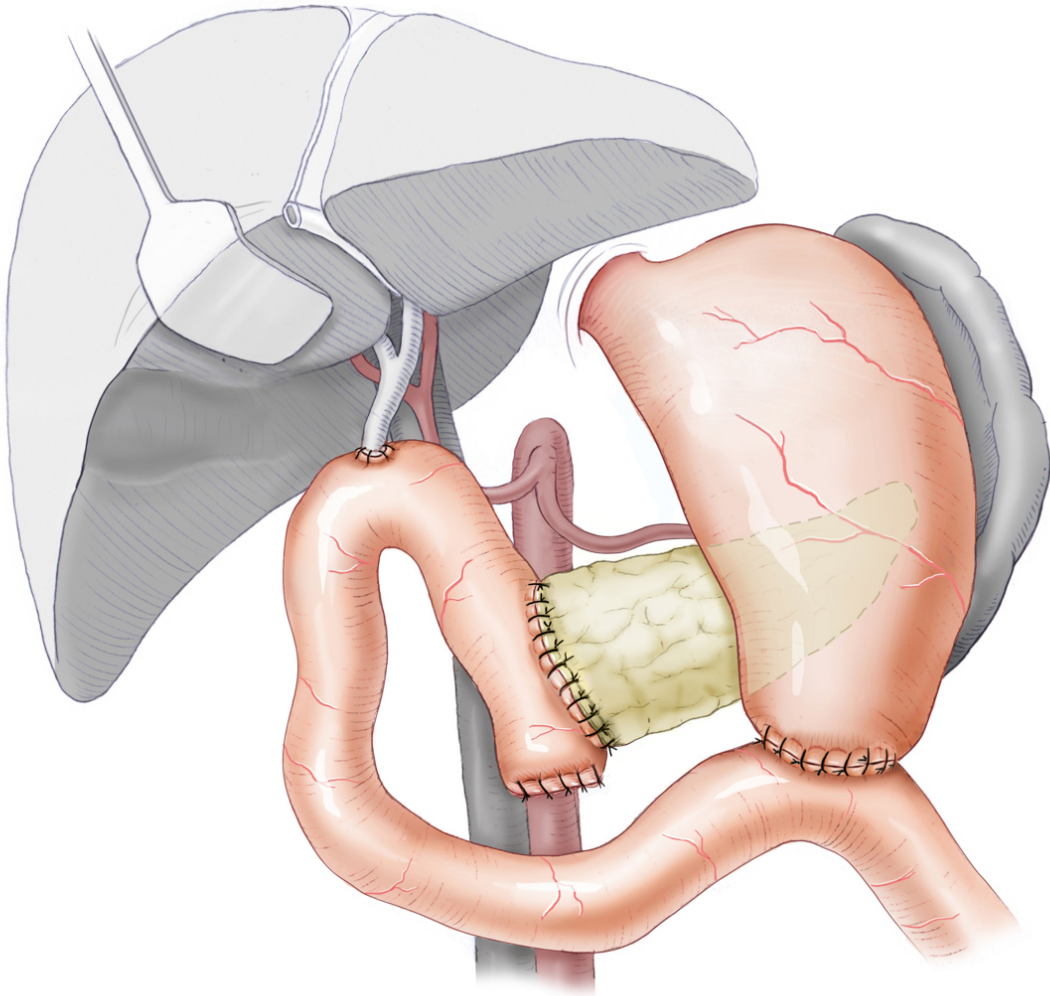


Abbildung 1.6: OP nach KAUSCH-WHIPPLE. Nach Resektion von Gallenblase, DHC und Pankreaskopf verbleibt der dargestellte Situs. Mit freundlicher Genehmigung von Esther Gollan (www.gollan-medicalart.de) und mysurgery.de

1.3.2 Pankreatektomie

Bei der Pankreatektomie wird neben dem gesamten Pankreas auch das Duodenum, 2/3 des Magens, die Gallenblase, Lymphknoten und ggf. die Milz reseziert. Im Falle einer Splenektomie sollte beachtet werden, dass spätestens zwei Wochen präoperativ gegen Pneumokokken, *Hämophilus influenzae* Gruppe B und Meningokokken Gruppe C geimpft wird, um das Risiko für eine potentiell tödliche Postsplenektomie-Sepsis zu minimieren. Nach der en-bloc-Resektion erfolgt eine End-zu-Seit choledochojejunale Anastomose. Anschließend wird der Magen in 2 Schichten an das Jejunum anastomosiert. [27] Dies führt zu einer kompletten exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz und sollte daher nur erfolgen, wenn das gesamte Pankreas betroffen ist oder positive Absetzungs-ränder bei einer Teilresektion gefunden wurden. Besonders der entstandene Diabetes mellitus ist schwer zu beherrschen: Im Rahmen der Insulintherapie kann es aufgrund der fehlenden Glukagonsekretion sowie der Begleitresektionen zu lebensbedrohlichen Hypoglykämien führen. Darüber hinaus kann als Komplikation eine Steatohepatitis auftreten, die bis zum Leberversagen führen kann. Die Patienten haben auch ein erhöhtes Risiko für Ulzera duodeni durch mangelnde Bikarbonatsekretion.

1.3.3 Pankreaslinksresektion

Bei einer ausschließlichen Tumorlokalisation im Schwanz des Pankreas kann eine Pankreaslinksresektion erfolgen. Hierbei werden Corpus und Schwanz des Pankreas, die Milz und die peripankreatischen Lymphknoten entfernt. Die häufigste Komplikation ist bei dieser Operation die Pankreasfistel. [17]

1.3.4 Segmentale Pankreasresektion

Bei Tumoren im Pankreaskorpus und fehlendem Hinweis auf Malignität ist die segmentale Pankreasresektion die operative Methode der Wahl. Der Pankreasgang und die Absetzungsfläche zum Pankreaskopf hin werden übernäht. Der Pankreasschwanz wird über eine Jejunumschlinge drainiert. Diese Operation beseitigt den pathologischen Befund, klärt die Dignität und ist partiell organschonend. [31]

2 Zielsetzung dieser Arbeit

Das duktale Pankreaskarzinom ist noch immer mit einer sehr schlechten Prognose behaftet. Umso wichtiger ist es daher, Präkanzerosen rechtzeitig zu erkennen und adäquat zu therapieren.

Eine dieser Frühformen stellt die Intraduktale Papillär Muzinöse Neoplasie dar. Da diese erst seit 1980 bekannt ist und seit 2000 im International Classification of Diseases (ICD) aufgeführt wird, gab es bis vor kurzem noch nicht viele Studien und keine einheitlichen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie.

Bis vor wenigen Jahren bestand noch größere Unsicherheit bezüglich des besten Vorgehens für den jeweiligen Patienten.

Seit 2012 liegt die Internationale Konsensus Leitlinie nun vor. Dennoch geht die Diskussion über die Frage, bei welchem Patientengut, insbesondere ab welcher Größe der zystischen Veränderung, prophylaktisch operiert werden sollte, weiter.

Als Fragestellungen für diese Arbeit ergeben sich somit:

- Verlauf von Patienten mit Verdacht auf IPMN oder zystische Läsion im Pankreas vor 2011 im Universitätsklinikum Großhadern.
- Diagnostische und therapeutische Wege vor der Internationalen Konsensus Leitlinien von 2012.
- Empfohlenes Vorgehen und Realität im klinischen Alltag eines Referenzzentrums in Deutschland.
- Eventuelle Unklarheiten/Schwächen bei der Entscheidungsfindung über die richtige Therapie.
- Verbesserungsmöglichkeiten der interdisziplinären Zusammenarbeit und Konsensbildung.

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Die hier vorliegende Kohortenstudie untersuchte retrospektiv das Vorgehen, die diagnostischen Methoden, Operationsindikationen und -Techniken sowie das Überleben bei Patienten mit Verdacht auf Intraduktale Papillär Muzinöse Neoplasie, die im Datenarchiv der Chirurgischen Klinik oder der Radiologischen Klinik der Universitätsklinik München-Großhadern mit dem Stichwort „IPMN“ oder „zystische Läsion im Pankreas“ gespeichert wurden. Die Daten wurden aus den elektronischen und konventionellen Patientenakten bezogen. Zusätzlich wurden anhand zweier Fragebögen für Patienten und Hausärzte Daten zum Langzeitverlauf und Überleben erhoben.

Die Studie wurde vom Datenschutzbeauftragten genehmigt. Von allen Studienteilnehmern liegen schriftliche oder mündliche Einverständniserklärungen vor.

3.2 Patientengut

Es wurde im Datenarchiv der Chirurgischen und Radiologischen Klinik nach den Stichwörtern „IPMN“ und „zystische Läsion des Pankreas“ gesucht. Dabei spielte es keine Rolle, ob diese Erkrankung am Klinikum diagnostiziert worden war und ob sie konservativ oder chirurgisch behandelt wurde. Es war auch irrelevant, ob sich die Diagnose im Verlauf bestätigte oder nicht. Initial umfasste die Datenbank 95 Patienten.

Ausschlusskriterium für ein Follow-up im Rahmen der Studie war die explizite Diagnose „kein IPMN vorhanden“ oder „IPMN sicher ausgeschlossen“ in der MRT der Radiologen unserer Klinik. Ein weiteres Ausschlusskriterium lag vor, wenn Patienten nicht erreichbar waren und somit keine Einverständniserklärung zu erhalten war. Abzüglich dieser Patienten umfasst die Studie schlussendlich 80 Patienten.

Tabelle 3.1: Auflistung der diagnostischen Methoden, Untersuchungen sowie Verdachtsdiagnosen

Bildgebung	Kontrollbildgebung	Labor
Abdomensonographie	Abdomensonographie	Amylase
Computertomographie	Computertomographie	Lipase
Magnetresonanztomographie	Magnetresonanztomographie	CEA
Endosonographie	Endosonographie	CA 125
ERCP		CA 19-9

Sendai-Kriterien	Verdachtsdiagnosen
Durchmesser der Läsion	Diffus zystische Veränderung
Knotige Wandveränderungen	Solitärzyste
Wandverdickungen	IPMN bd
Symptomatik	IPMN md
	IPMN unklarer Typ
	Pankreastumor
	Zystische Gangerweiterung
	IPMN kombinierter Typ
	DD IPMN
	Pankreasadenom
	Keine zystische Veränderung

3.3 Studienablauf

Durch die Abfrage der radiologischen Datenarchive ergab sich eine Stammtabelle mit Namen, Geburtsdatum, Patienten-ID und radiologischen Teilbefunden.

Anschließend wurden so viele Daten wie möglich den Krankenakten, Arztbriefen, radiologischen und pathologischen Befunden entnommen. Hierzu wurde die Tabelle erweitert. Es wurden Alter und Geschlecht als zusätzliche epidemiologische Daten erfasst. Das Datum der Erstdiagnose, die Daten der radiologischen Diagnostik zur Abklärung des Befundes (Sono, CT, MRT, Endosono, ERCP), die Daten der Kontrolldiagnostik (Sono, CT, MRT, Endosono), die Verdachtsdiagnose, die Höhe der Tumormarker (CEA 125 und CA 19-9) sowie Lipase und Amylase deckten den Bereich der Diagnostik ab.

Das gewählte Therapieverfahren, die angewandte Operationsmethode, das Operationsdatum, die Histologie des Operationspräparats und dessen Malignitätsgrad (Adenom, Borderline-Tumor, Carcinoma in situ, Karzinom) charakterisierten die Therapie.

Die Lokalisation des Befundes, der größte Durchmesser, das Auftreten von knotigen Wandveränderungen, das Auftreten von Wandverdickungen und ob die Diagnostik in-

ital aufgrund von bestehender Symptomatik stattgefunden hatte, wurden erfasst, um die Sendai Kriterien (siehe Einteilung) zu evaluieren. Die Komplikationen, die Liegezeit auf der Intermediate Care Unit (IMC) und Intensivstation (ICU), die Gesamtliegezeit und die Daten möglicher Re-Operationen wurden zur Qualitätskontrolle erfasst. Das Follow-up in Monaten, das Auftreten von Rezidiven und Metastasen, das Überleben beziehungsweise Todesdatum und -ursache wurden ergänzt.

Anschließend wurden diejenigen Patienten telefonisch kontaktiert, deren Daten nicht vollständig vorlagen. Dabei wurde ihnen Zweck und Ziel dieser Studie vorgestellt und ihr Einverständnis, telefonisch oder schriftlich einen Fragebogen auszufüllen, eingeholt. Je nach Patientenwunsch wurden die Fragen des Fragebogens direkt am Telefon gestellt und ausgefüllt, andernfalls inklusive frankiertem Rückkuvert mit der Bitte um Rücksendung zugeschickt. Patienten, die telefonisch nicht erreichbar waren, bekamen direkt den Fragebogen mit Rückkuvert zugesendet. Die Fragen, die von den Patienten nicht beantwortet werden konnten und aus den Patientenakten nicht hervorgingen, wurden von den Hausärzten nach Einverständnis der Patienten mithilfe des Fragebogens für Hausärzte geklärt.

3.4 Fragebögen

Die Fragebögen sind im Anhang angefügt. Für Patienten und deren Hausärzte wurden jeweils eigene Fragebögen entworfen. Der Fragebogen für Patienten enthält als Erstes eine Erklärung über Ziel und Zweck sowie in den Fragen 1 bis 3 bezüglich demografischer Daten. In den Fragen 4 bis 8 geht es um die genaue Diagnose und deren Diagnostik. Die Fragen 9 bis 14 behandeln die Therapie und hier speziell die Operation. Die Fragen 15 bis 18 evaluieren Rezidive und Lebensqualität.

Der Fragebogen für Hausärzte ist analog dem Fragebogen für Patienten aufgebaut und wurde erst nach Einverständnis des Patienten versandt. Der Einführungstext beinhaltet die gleichen Informationen zur Studie und teilt dem Hausarzt mit, um welchen Patienten es geht. Die Fragen 1 bis 19 evaluieren dieselben Inhalte wie im Fragebogen für Patienten. Bei der letzten Frage werden die Hausärzte gebeten gegenbenenfalls Sterbeort, -datum sowie -ursache zu benennen.

Beide Fragebögen wurden von den Betreuern der Studie unterschrieben, für etwaige Rückfragen Kontaktdaten angegeben.

3.5 Statistische Methoden

Die deskriptiven Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics, Version 19, durchgeführt. In den tabellarischen Darstellungen dieser Arbeit wurden absolute Werte sowie die prozentuale Häufigkeiten angegeben.

Die graphische Darstellung erfolgte mittels Box-Whisker-Diagrammen (Boxplots) sowie Säulen-, Balken und Kreisdiagrammen.

Bei den Box-Whisker-Diagrammen symbolisiert der innerhalb der Box liegende Strich den Median, die Box wiederum wird durch das obere und untere Quartil begrenzt. Die sich anschließenden Whiskers zeigen Minimum und Maximum an, welche sich in höchstens 1,5 Interquartilabständen (IQR) befinden. Alle darüber hinausgehenden Werte, werden als Ausreißer bezeichnet. Man unterscheidet hierbei milde Ausreißer, die sich in weniger als 3 IQR befinden, von extremen Ausreißern, welche diesen Abstand überschreiten. Dargestellt werden sie durch kleine Kreise bzw. Sternchen.

Bei den Kreisdiagrammen wurde in den Sektoren die entsprechende Prozentzahl angegeben.

Bei den Säulendiagrammen wurden drei verschiedene Formen verwendet. Am häufigsten kam das klassische Säulendiagramm vor, außerdem wurden das gestapelte sowie das gruppierte Säulendiagramm genutzt.

Zur besseren visuellen Veranschaulichung wurden zwei Flowcharts herangezogen. Dabei wurde das Patientenkollektiv zum einen nach dem durchlaufenen diagnostischen und therapeutischen Weg aufgeteilt, zum anderen auf das Überleben bei den unterschiedlichen therapeutischen Verfahren hin untersucht.

Zur besseren visuellen Veranschaulichung werden zwei Flowcharts herangezogen. Dabei wird einmal das Patientenkollektiv nach dem durchlaufenen diagnostischen und therapeutischen Weg aufgeteilt. Bei dem zweiten Flowchart wird das Patientenkollektiv untersucht auf Überleben bei den unterschiedlichen therapeutischen Verfahren.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Anzahl der Patienten

Die Studienpopulation umfasste 80 Patienten. Von den ursprünglich 95 im Computersystem des Klinikums Großhadern erfassten Personen wurden 10 Patienten aus der Studie ausgeschlossen, da das Stichwort „kein IPMN“ oder „IPMN sicher ausgeschlossen“ lautete. Weitere 5 Patienten wurden exkludiert, da sie trotz intensiver Bemühungen nicht erreicht oder ihre Einverständnisse eingeholt werden konnte.

4.1.2 Alter bei Erstdiagnose

Die Patienten waren bei Erstdiagnose im Durchschnitt $66,6 \pm 10,4$ Jahre alt mit einem Minimum von 41 und einem Maximum von 90 Jahren.

4.1.3 Geschlechterverteilung

Wie in Abbildung 4.1 zu sehen, waren von den eingeschlossenen 80 Patienten 48 (60%) weiblich und 32 (40%) männlich. Bei den Patienten mit gesichertem IPMN waren 16 weiblich und 14 männlich. In der Gruppe der Nicht-IPMN-Patienten fanden sich 32 weibliche und 18 männliche Patienten.

4.1.4 Aufnahmediagnose versus endgültige Diagnose

Alle Patienten wurden mit der Verdachtsdiagnose einer Intraduktalen Papillär Muzinösen Neoplasie am Klinikum Großhadern registriert. Im Verlauf der Diagnostik beziehungsweise durch die Histologie, konnte nicht bei allen Patienten die Verdachtsdiagnose bestätigt werden. Bei den Operierten wurde für die Einteilung die Histologie herangezogen.

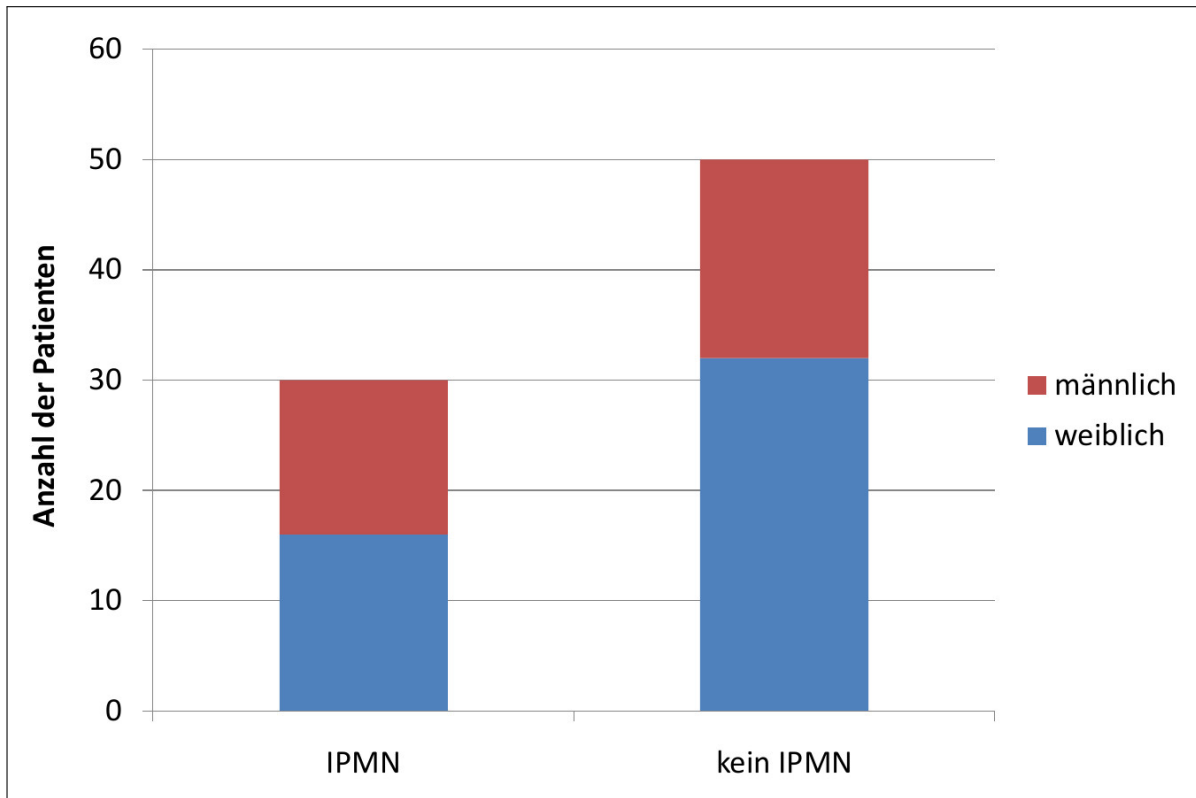


Abbildung 4.1: Balkendiagramm zur Geschlechterverteilung bei Patienten mit und ohne IPMN.

Bei den konservativ Behandelten kann selbstredend nicht mit endgültiger Sicherheit die Diagnose gestellt werden, daher haben diese Patienten „am ehesten ein IPMN“ oder „wahrscheinlich kein IPMN“.

In diesem Sinne hatten von den 80 in die Studie eingeschlossenen Patienten 50 (63%) kein IPMN und 30 Patienten (37%) die Diagnose IPMN. Dies ist in Graphik 4.2 zu erkennen.

4.1.5 Follow up

Der Follow-up, d.h. der Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Zurückschicken der Fragebögen bzw. bis zur telefonischen Befragung, betrug im Mittel 40 ± 26 Monate. Der Median lag bei 34, Minimum und Maximum bei 1 bzw. 132 Monaten. Mit Abbildung 4.3 wird dies graphisch veranschaulicht.

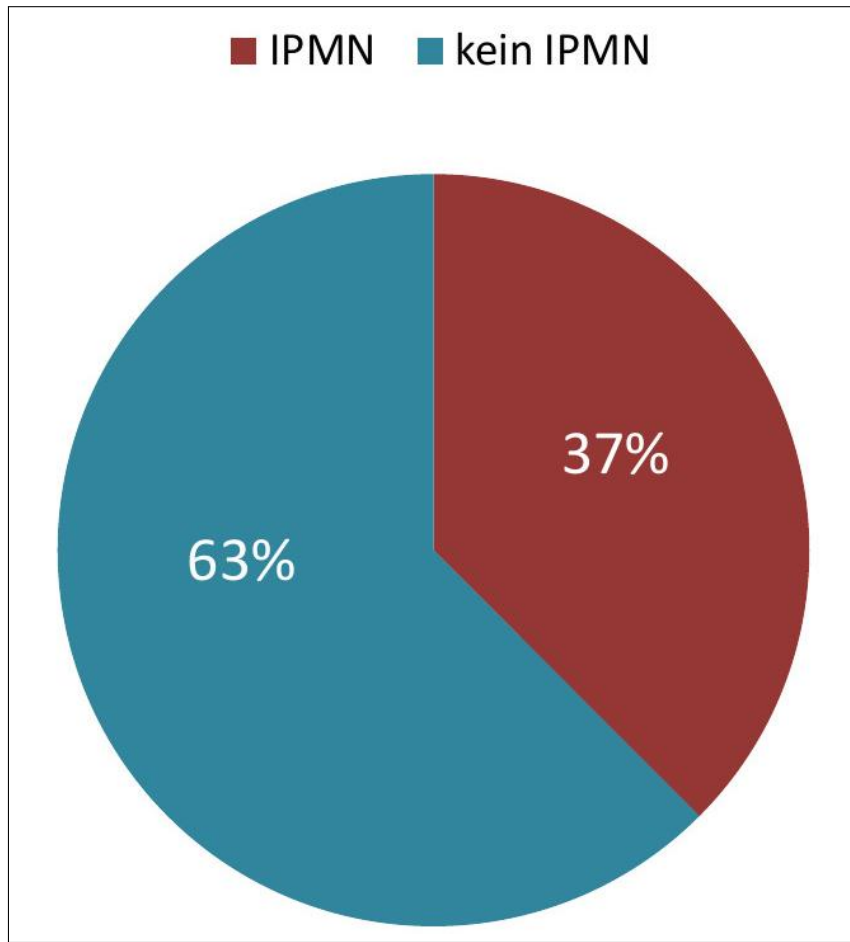


Abbildung 4.2: Tortengrafik zur Verteilung der Anteile bezüglich IPMN und kein IPMN als endgültige Diagnose.

4.1.6 Diagnostik

Von allen Patienten wurden die meisten (53 Patienten/66 %) mittels MRT/MRCP zur Diagnosesicherung untersucht. Am zweithäufigsten wurde eine CT durchgeführt (41 Patienten/51 %). Bei 32 Patienten (40 %) wurde eine Endosonographie und bei lediglich 6 Patienten (7,5 %) eine ERCP durchgeführt.

Bei 52 Patienten, entsprechend 65 %, wurden zwei oder mehr radiologische Verfahren zur Diagnosefindung eingesetzt. Bei 28 Patienten (35 %) wurde nur ein radiologisches Verfahren angewandt.

Anschließend wurden alle Patienten im interdisziplinären Tumorboard vorgestellt und das weitere Prozedere besprochen.

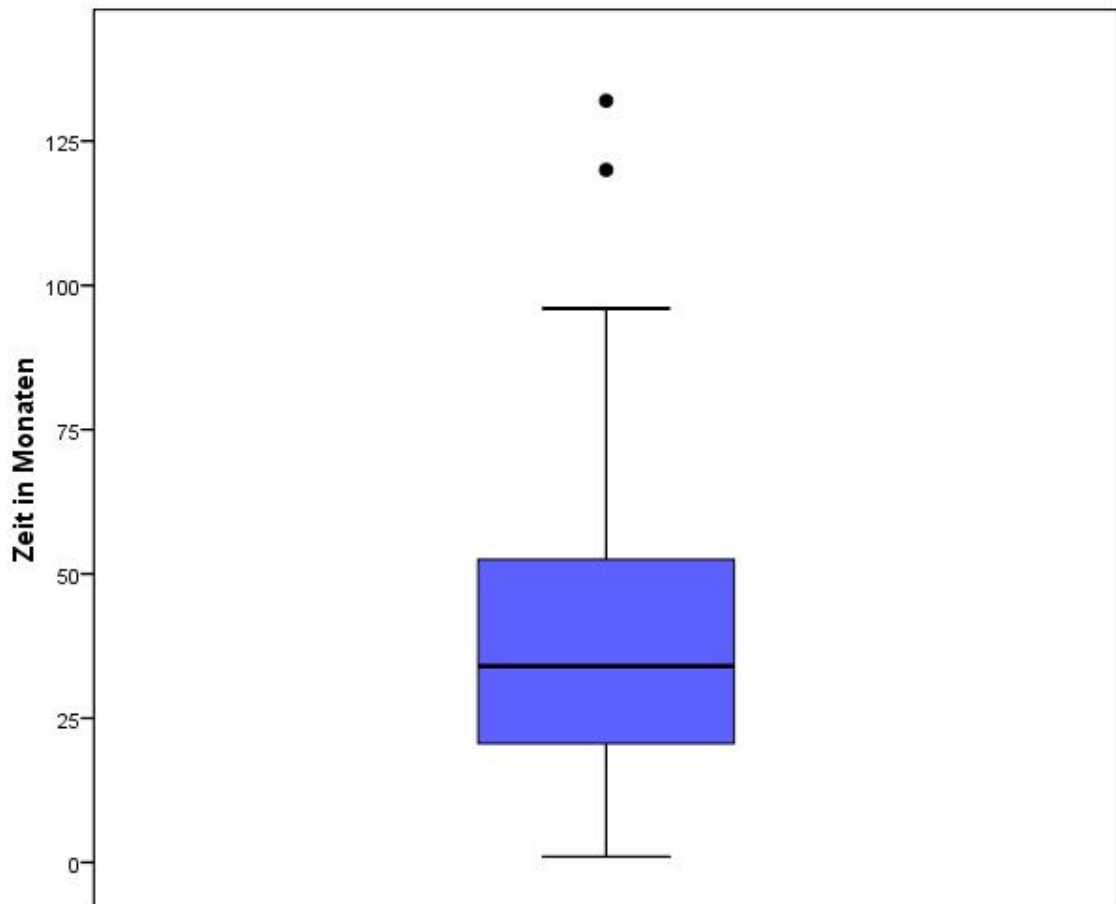


Abbildung 4.3: Boxplot zum Follow up.

4.1.7 Sendai-Kriterien in der Diagnostik

Bei der Diagnostik wurden die Sendai Kriterien von 2006 für Malignität beachtet. Es wurde untersucht, ob Symptome in Form von Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Fieber, Nachtschweiß oder raschem Gewichtsverlust oder erhebbare Befunde wie knotige Wandveränderungen, Wandverdickungen oder ein maximaler Durchmesser ≥ 3 cm vorlagen. Zusätzlich wurde die individuelle Situation und die Zustimmung des Patienten in die Entscheidung für eine Therapie miteinbezogen.

19 Patienten (24 %) hatten einen maximalen Durchmesser der zystischen Läsion von 3 cm und mehr, fünf Patienten (6 %) wiesen knotige Wandveränderungen und elf Patienten (14 %) Wandverdickungen in der Bildgebung auf und 36 Patienten (45 %) waren symptomatisch.

Von allen Patienten waren bei 31 Patienten (39 %) keines, bei 32 Patienten (40 %)

Tabelle 4.1: Radiologische Diagnostika

Diagnostikum	n	Anteil
Sonographie	33	41 %
Computertomographie	41	51 %
Magnetresonanztomographie/MRCP	53	66 %
Endosonographie	32	40 %
ERCP	6	8 %
Multimodale diagnostische Begutachtung		
Ja	52	65 %
Nein	28	35 %

Tabelle 4.2: Sendai-Kriterien

	n	Anteil
Negativ	31	39 %
1	32	40 %
≥ 2	17	21 %

eines und bei 17 Patienten (21 %) mehrere der aufgeführten Kriterien positiv.

4.1.8 Lokalisation der Läsionen bei operierten Patienten

Die Läsionen befanden sich bei einem Großteil der Patienten (83 %) im Caput pancreatis. Im Corpus und in der Cauda waren jeweils 15 Läsionen (32 %) zu finden. Bei 14 Patienten (30 %) lag eine multifokale Erkrankung vor.

Tabelle 4.3: Lokalisationen der Läsionen bei operierten Patienten

Lokalisation	n	Anteil
Caput	39	83 %
Corpus	15	32 %
Cauda	15	32 %
Multilokulär	14	30 %

4.1.9 Therapieverfahren

Von den 80 eingeschlossenen Patienten, die radiologisch die Diagnose „V.a. IPMN“ oder „zystische Läsion im Pankreas“ erhielten oder mit dieser in der Chirurgie operiert wurden, wurde die Therapie nach den Sendai Kriterien und der individuellen Situation des Patienten gewählt. Hier wurden Patientenwunsch, Malignitätsgrad, Vorerkrankungen, Alter, Verlauf und Beschwerden berücksichtigt. 33 Patienten (45 %) wurden konservativ behandelt, 35 Patienten (41 %) primär und 12 Patienten (14 %) sekundär operiert. Graphik 4.4 veranschaulicht dies.

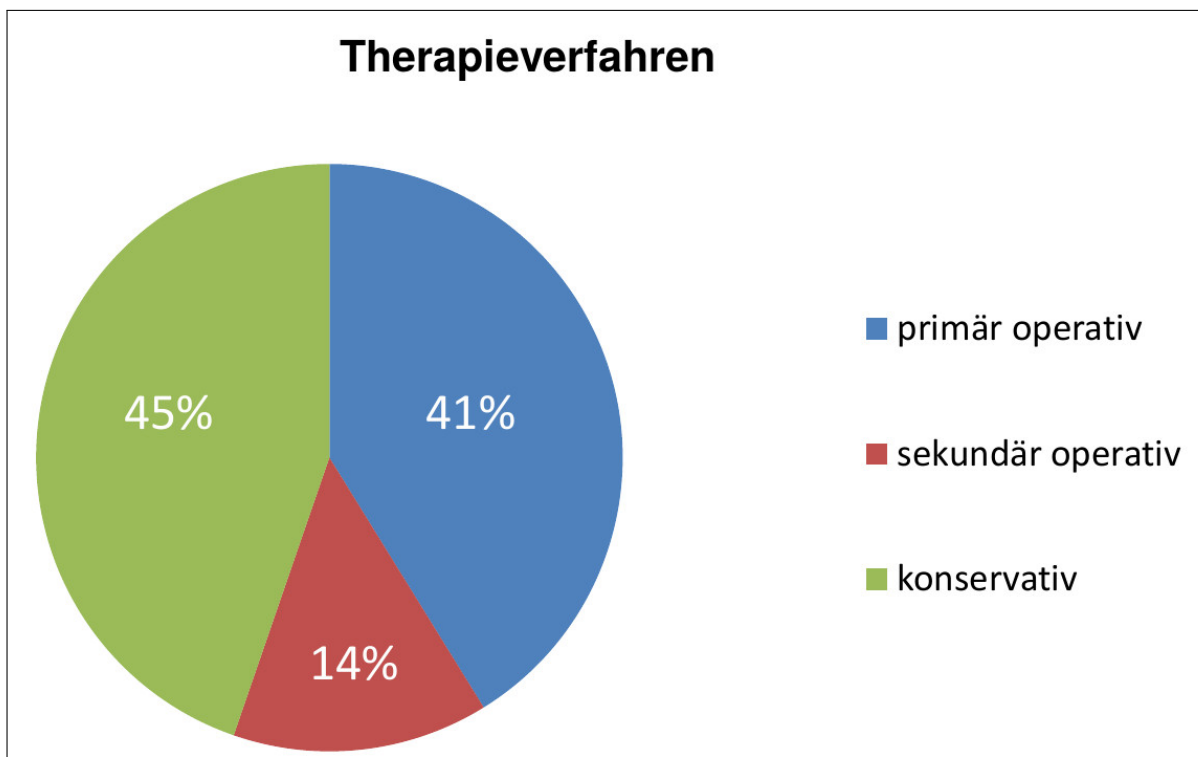


Abbildung 4.4: Tortengrafik zur Behandlungsmodalität.

4.2 Prozedere bei Patienten mit V.a. IPMN

Die folgenden Flow-Charts, Abbildungen und Texte zeigen das Vorgehen im Klinikum Großhadern vor dem 01.01.2011.

4.2.1 Flow-Chart zum Therapieverfahren

Flowchart 4.5 zeigt das Vorgehen bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose IPMN nach der ersten Diagnostik.

35 (44 %) Patienten wurden nach ausführlicher Diagnostik primär operiert und 45 (56 %) Patienten wurden zuerst weiter beobachtet. Von diesen 45 primär konservativ behandelten Patienten wurden zwölf (27 %) Patienten im weiteren Verlauf sekundär operiert.

Von den 35 primär operierten Patienten hatten zehn (29 %) Patienten in der Histologie des Operationspräparats ein IPMN und 25 (71 %) Patienten keines. Von den zwölf sekundär operierten Patienten hatten fünf (42 %) Patienten ein IPMN in der Histologie und sieben (58 %) nicht. Für die genauen Diagnosen siehe Kapitel 4.3.1.

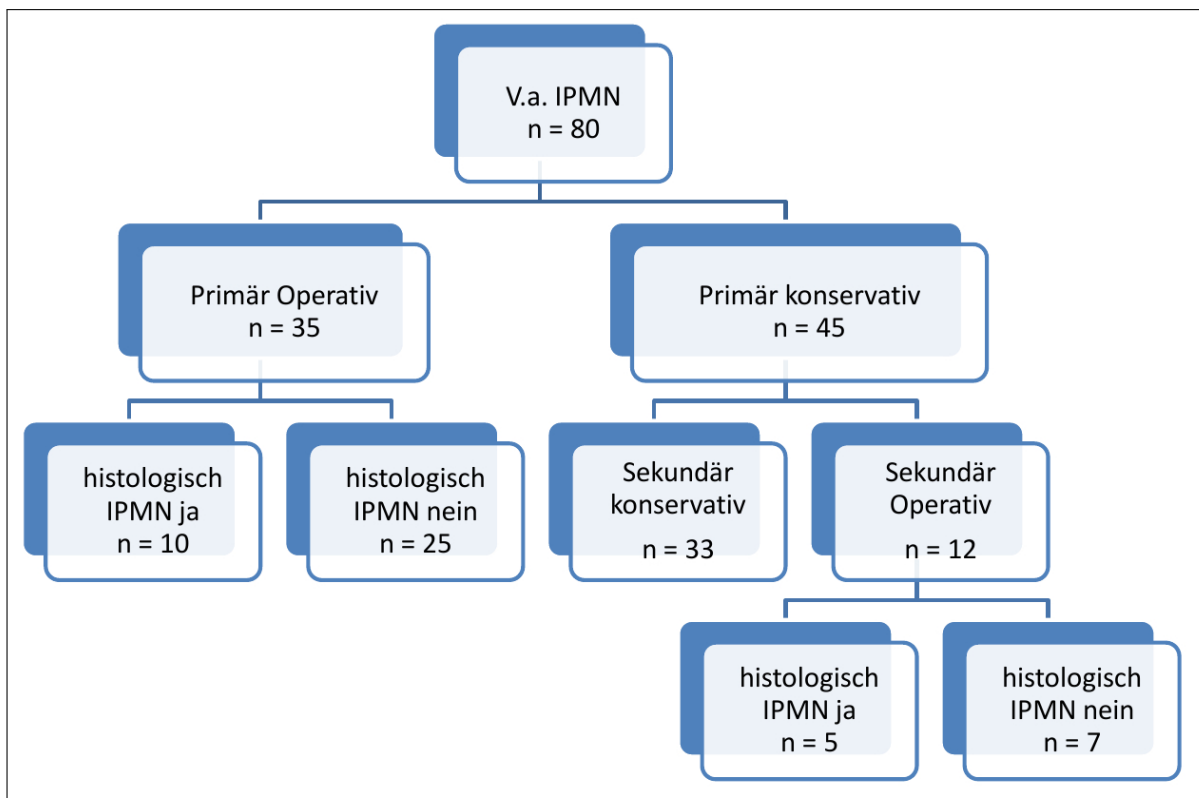


Abbildung 4.5: Flowchart bei V.a. IPMN

4.2.2 Flow-Chart zum Überleben der Patienten

Auf Flowchart 4.6 wird dargestellt, wie viele Patienten im Beobachtungszeitraum gestorben sind. Dabei wird zuerst nach dem Therapieverfahren unterschieden und dann bei den operierten Patienten weiter differenziert, ob die Patienten perioperativ oder im weiteren Verlauf verstorben sind. Die genauen Todesursachen folgen in den Kapiteln 4.3.9 und 4.4.4. Von den 35 primär operierten Patienten konnten nur 33 Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums verfolgt werden. Von den 33 Patienten überlebten 26 Patienten (79 %), sieben Patienten (21 %) starben. Von letztgenannten starb ein Patient perioperativ und sechs Patienten im weiteren langfristigen Verlauf.

Von den 33 konservativ behandelten Patienten waren 31 Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nachverfolgbar. Aus dieser Gruppe überlebten 23 Patienten (74 %), acht (26 %) starben.

Die zwölf sekundär operierten Patienten konnten alle beobachtet werden. Es überlebten neun Personen (75 %). Ein Patient verstarb perioperativ und zwei Patienten im Verlauf.

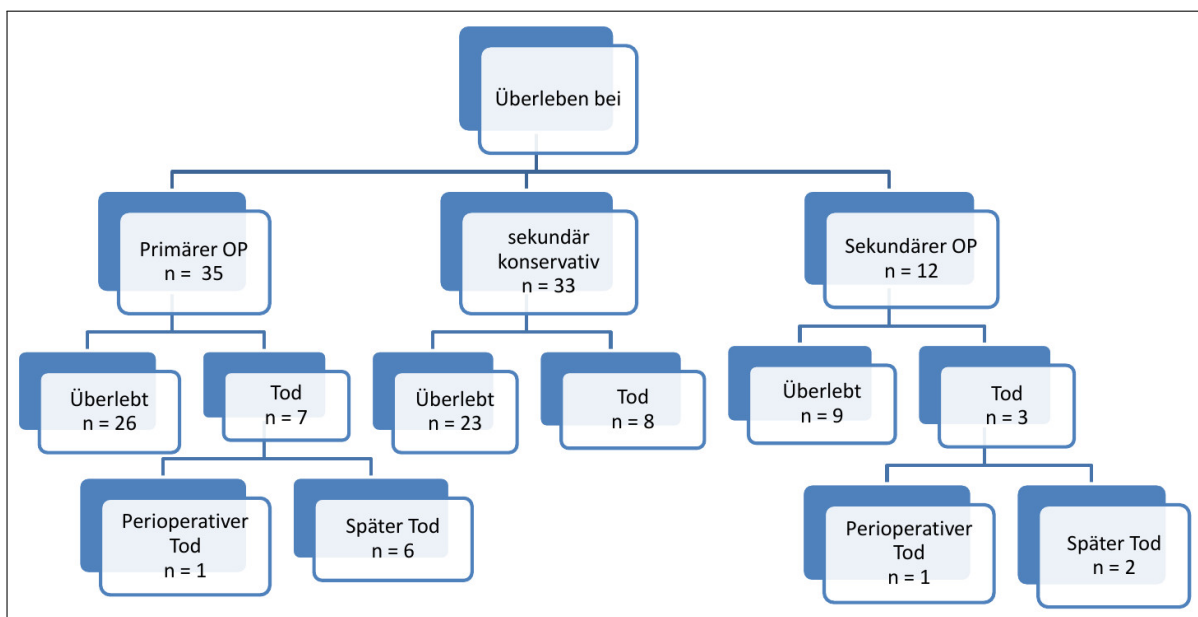


Abbildung 4.6: Flowchart zum Überleben der Patienten.

Tabelle 4.4: Histologie der primär operierten Patienten

Histologische Diagnose	n	Anteil
IPMN unklarer Typ	5	14 %
IPMN Seitengang-Typ	2	6 %
IPMN Hauptgang-Typ	1	3 %
IPMN kombinierter Typ	1	3 %
IPMN gastraler Typ	1	3 %
Pseudozysten	1	3 %
Pankreatitis	3	9 %

4.3 Alle operierten Patienten

4.3.1 Diagnosen der operierten Patienten aus der Histologie des OP-Präparats

Im Folgenden wird die Histologie der operierten Patienten dargestellt. Bei diesen Patienten bestand ursprünglich der Verdacht auf ein IPMN.

Histologie der primär operierten Patienten

Von den primär operierten Patienten hatten nach der histologischen Begutachtung der OP-Präparate zehn Patienten (29 %) eine IPMN, davon fünf (14 %) mit einem unklaren Typ, zwei (6 %) ein IPMN vom branch duct type und jeweils ein Patient (3 %) eine IPMN vom main duct, kombinierten und gastralen Typ.

Die 25 Patienten (71 %) ohne IPMN hatten vier eine benigne Erkrankung (eine Pseudozyste, 3 %, und drei Pankreatitiden, 9 %), neun eine PanIN (26 %), zehn ein Adenokarzinom (29 %), und zwei ein muzinöses oder zystisches Adenom (6 %).

Dies veranschaulicht Graphik 4.4

Histologie der sekundär operierten Patienten

Von den zwölf sekundär operierten Patienten bestand bei fünf Patienten (42 %) ein IPMN, davon bei zwei (17 %) eines unklaren Typs, eine Person (8 %) mit einem intestinalen und zwei (17 %) mit einem kombinierten Typ. Bei sieben Patienten (58 %) fand sich kein IPMN. Zwei Patienten (17 %) hatten eine PanIN, ein Patient (8 %) ein Adenokarzinom und vier (33 %) ein muzinöses oder zystisches Adenom.

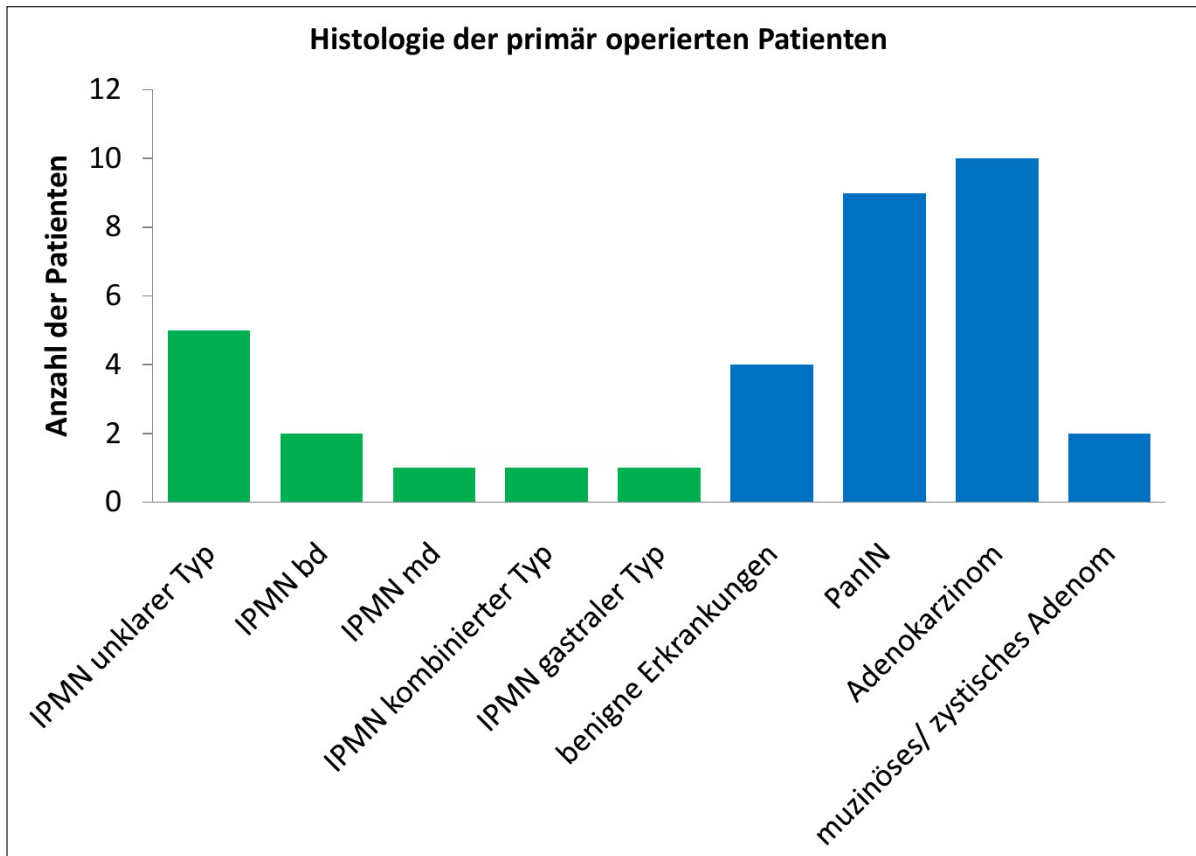


Abbildung 4.7: Balkendiagramm zur Histologie der primär operierten Patienten.

Histologie aller operierten Patienten

In der Histologie aller Operierten zeigt sich, dass die meisten Patienten ein Adenokarzinom, eine PanIN oder eine IPMN unklaren Typs, gefolgt von muzinösem oder zystischem Adenom aufwiesen.

Von den elf Patienten mit Adenokarzinom wurden zehn sofort operiert, bei einem weiteren zugewartet, da bei diesem ein primär inoperables Pankreaskarzinom festgestellt wurde. Eine Operation erfolgte hier nach neoadjuvanter Radiatio plus Chemotherapie mit anschließender adjuvanter Chemotherapie.

Tabelle 4.5: Histologie der sekundär operierten Patienten

Histologische Klassifikation	n	Anteil
IPMN unklarer Typ	2	17 %
IPMN intestinaler Typ	1	8 %
IPMN kombinierter Typ	2	17 %
PanIN	2	17 %
Muzinöses/Zystisches Adenom	4	33 %
Adenokarzinom	1	8 %

Tabelle 4.6: Histologie aller operierten Patienten

Histologische Klassifikation	n		
	OP primär	OP sekundär	OP gesamt
IPMN unklarer Typ	5	2	7
IPMN Seitengang-Typ	2		2
IPMN Hauptgang-Typ	1		1
IPMN kombinierter Typ	1	2	3
IPMN gastraler Typ	1		1
IPMN intestinaler Typ		1	1
Pseudozysten	1		1
Pankreatitis	3		3
PanIN	9	2	11
Muzinöses/Zystisches Adenom	2	4	6
Adenokarzinom	10	1	11

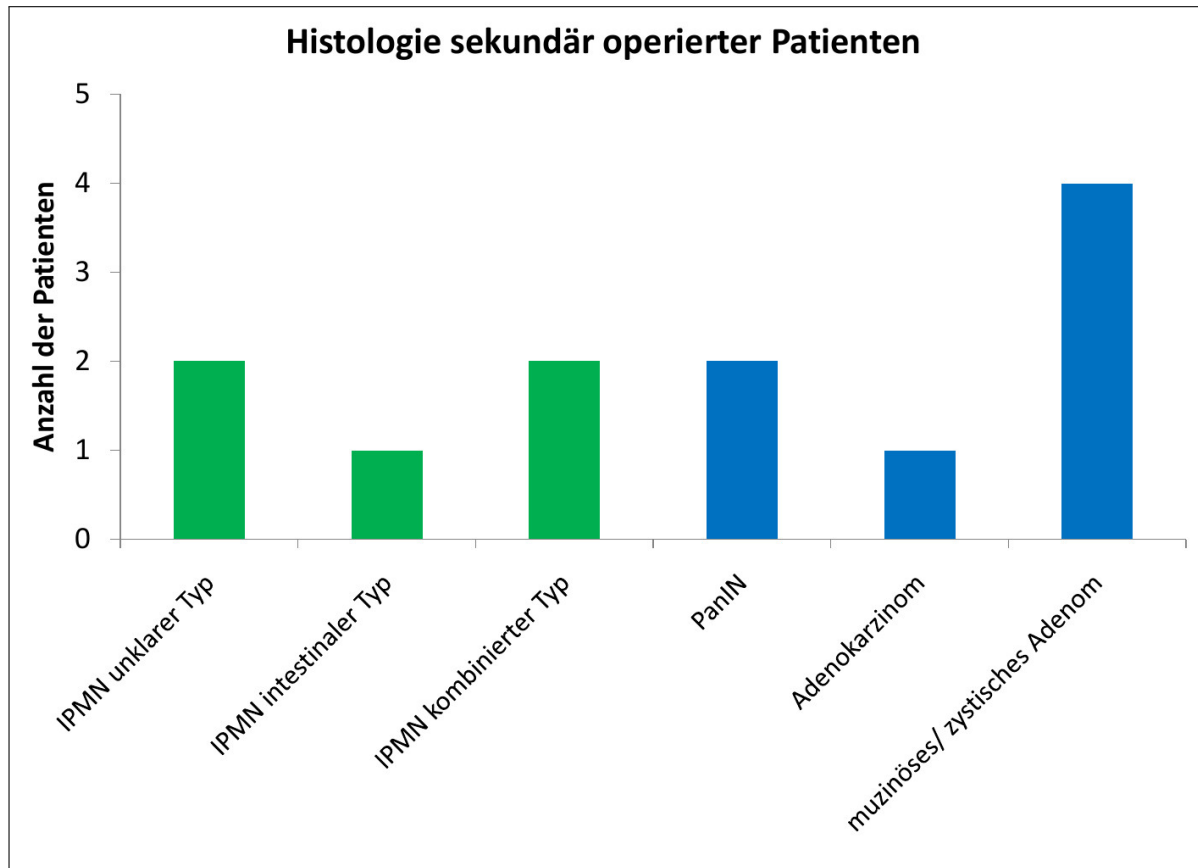


Abbildung 4.8: Balkendiagramm zur Histologie der sekundär operierten Patienten.

4.3.2 Differentialdiagnosen bei den operierten Patienten

In Tabelle 4.7 ist für jede präoperativ vermutete Diagnose auch die endgültige Diagnose aufgelistet. Man erkennt daraus, dass bei 19 der 47 operierten Patienten die präoperativ anhand der durchgeführten Diagnostik gestellten Diagnose in der Histologie bestätigt werden konnte, entsprechend 53 % der Fälle. Betrachtet man die Vorhersage bezüglich IPMN, so stimmte die histologische Diagnose bei 93 %, wobei diese Rate in Bezug auf die Subtypisierung deutlich geringer ausfällt. Für IPMN bd war die Genauigkeit der Vorhersage 0 %, für IPMN md 100 %, für IPMN kombinierter Typ 67 %. Adenome wurden lediglich in 17 % der Fälle korrekt erkannt, bei V.a. Adenokarzinom lag die Rate bei 73 %.

Bei den vorher nicht korrekt erkannten Diagnosen wurde ein IPMN für ein Adenom gehalten, eine Pankreaspseudozyste als IPMN des md Typs fehlinterpretiert. Chronische Pankreatitiden wurden fälschlicherweise als IPMN bd und zystische Gangerweiterung

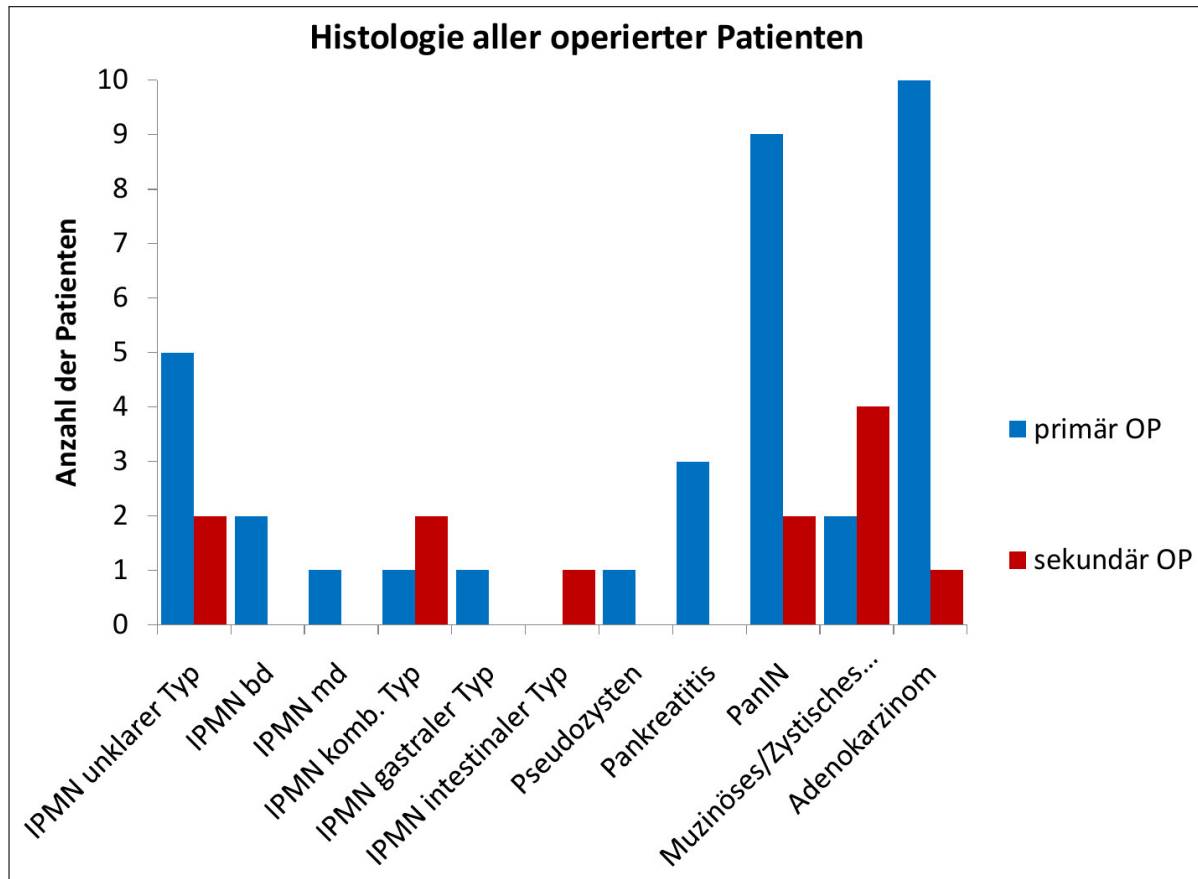


Abbildung 4.9: Balkendiagramm zur Histologie aller operierten Patienten.

diagnostiziert. Adenokarzinome wurden in einem Fall für ein IPMN md und in zwei Fällen für ein IPMN unklaren Typs mit positiven Sendai Kriterien für Malignität gehalten. Die PanIN wurde in zwei Fällen mit einem IPMN bd, in einem Fall mit einem IPMN unklaren Typs, in sechs Fällen mit einem Pankreastumor und in zwei Fällen mit einer zystische Gangerweiterung verwechselt. Adenome wurden in jeweils einem Fall für ein IPMN bd und eine Solitärzyste gehalten, drei Mal bestand initial der V.a. einen Pankreastumor.

Klinisch relevant waren die falschen Differentialdiagnosen in 17 % der Fälle.

4.3.3 Malignität

Die Malignität wird grundsätzlich in Adenome, Borderline Tumore, Carzinoma in situ (Cis) und Karzinome unterschieden. Die Patienten dieser Studie hatten in den meisten Fällen (30 Patienten, 65 %) ein Adenom. Drei Personen (7 %) hatten einen Borderline

Tabelle 4.7: Differentialdiagnosen bei den operierten Patienten

Präop. Diagn. ^a	bdIPMN ^b	mdIPMN ^c	uIPMN ^d	kIPMN ^e	gIPMN ^f	iIPMN ^g	PZ ^h	Itis ⁱ	Ca ^j	PanIN ^k	Adenom ^l
SZ^m											1
bdIPMN^b								2		2	1
mdIPMN^c		1		1			1		1		1
uIPMN^d	2		5		1	1			2	1	
kIPMN^e			1	2							
Ca^j									8	6	3
ZGEⁿ								1		2	
Adenom^l			1								1

^a Präop. Diagn.: Präoperative Diagnose^b bdIPMN: IPMN vom Seitengang-Typ^c mdIPMN: IPMN vom Hauptgang-Typ^d uIPMN: IPMN unklarer Typ^e kIPMN: IPMN vom kombinierten Typ^f gIPMN: IPMN vom gastralen Typ^g iIPMN: IPMN vom intestinalen Typ^h PZ: Pankreaszysteⁱ Itis: Pankreatitis^j Ca: Pankreas-Karzinom^k PanIN: Pankreatische intraepitheliale Neoplasie^l Adenom: Pankreas-Adenom^m SZ: Solitärzysteⁿ ZGE: Zystische Gangerweiterung

Tumor. Bei zwei Patienten (4 %) fand sich ein Carzinoma in situ. Bei elf Patienten (24 %) ergab die Histologie ein Karzinom. Insgesamt überwog der Anteil an Patienten mit gutartigen Läsionen, i.e. einem Adenom oder einem Borderline Tumor, deutlich mit 72 %.

Die Verteilung des invasiven Wachstums zwischen Patienten mit IPMN und Patienten mit anderen Differentialdiagnosen war sehr unterschiedlich. Bei den Patienten mit IPMN kam nur ein einziges Carzinoma in situ und drei Borderline Tumore vor. Die restlichen elf Patienten mit IPMN hatten Adenome in der Histologie vorliegen. Bei den anderen kamen elf Karzinome und ein Carzinoma in situ vor. 19 Patienten ohne IPMN wiesen histologisch ein Adenom auf.

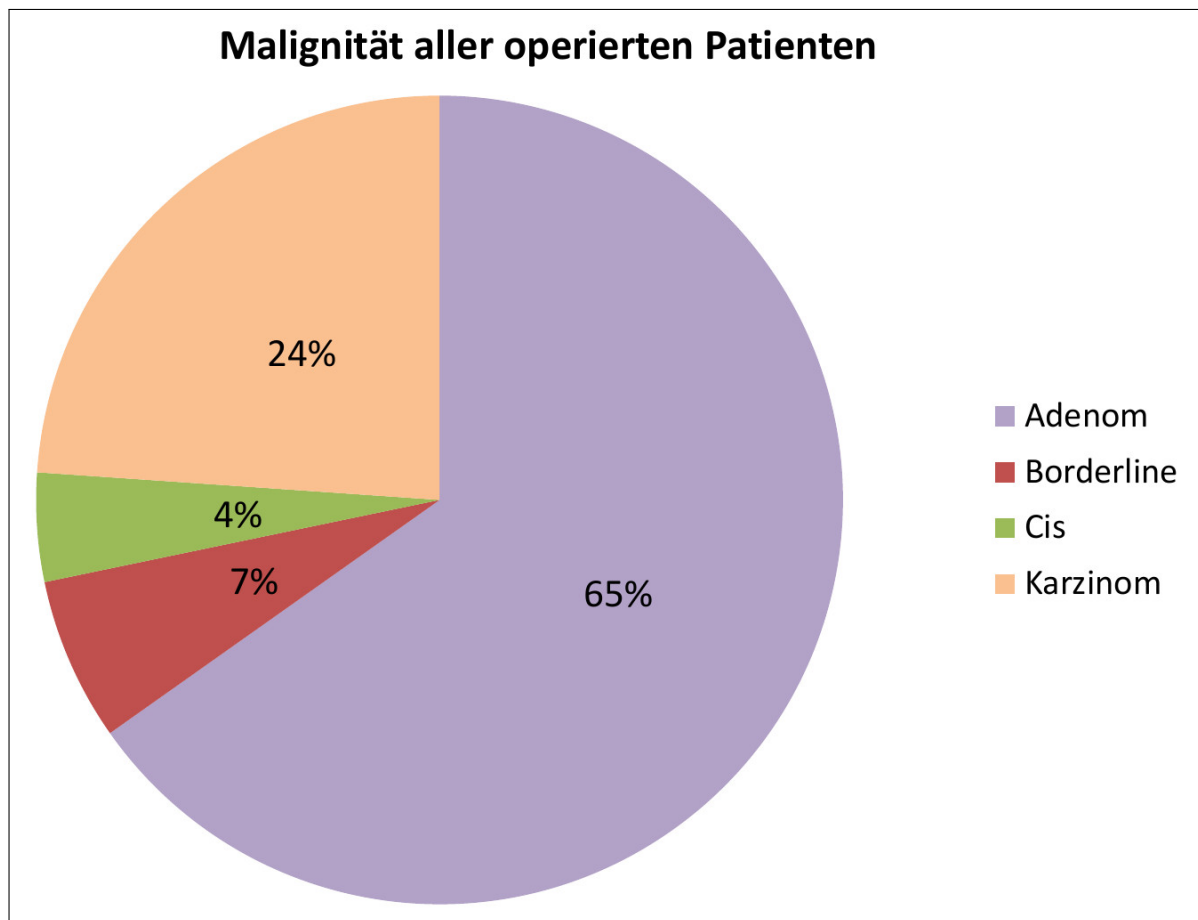


Abbildung 4.10: Tortengrafik zum Malignitätsgrad der entfernten Tumoren aller operierten Patienten.

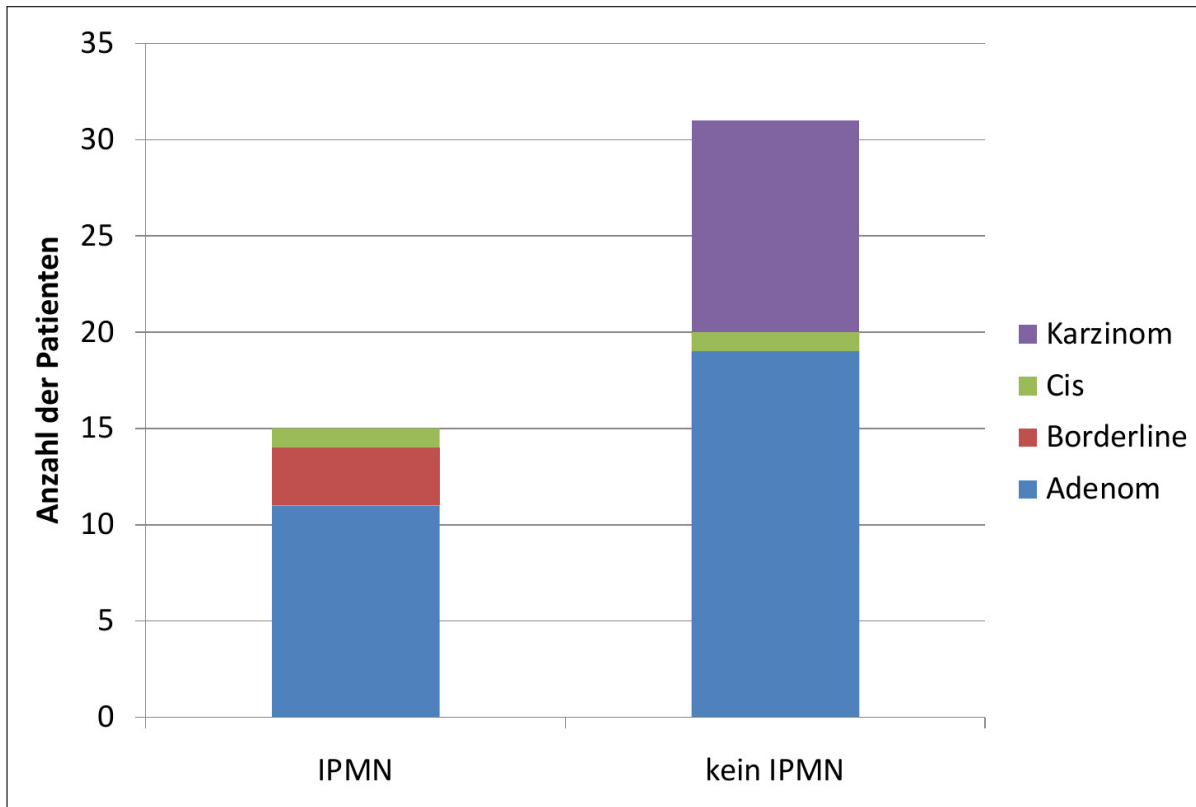


Abbildung 4.11: Balkendiagramm zur Malignitätsgrad der entfernten Tumoren aller operierten Patienten in Abhängigkeit der Diagnose IPMN.

4.3.4 Angewandte Operationstechniken

In diesem Kapitel wird das Spektrum der angewandten Operationstechniken bei den primär und sekundär operierten Patienten dargestellt.

Operationstechniken bei den primär operierten Patienten

Bei der Operation unserer Patienten kamen je nach individueller Situation des Patienten unterschiedliche Operationstechniken zum Einsatz. Von den primär operierten Patienten erhielten 23 Patienten (66 %) eine Pylorusershaltende Partielle Duodenopankreatektomie (PPDP), zwei (6 %) eine Pankreaslinksresektion. Bei jeweils drei Patienten (9 %) wurde eine totale Pankreatektomie, eine Pankreaskorpus- und eine Pankreaskopfresektion durchgeführt. Ein Patient (3 %) erhielt eine Zystenenukleation.

Tabelle 4.8: Operationstechniken der primär operierten Patienten

Technik	n	Anteil
PPDP	23	66 %
Pankreaslinksresektion	2	6 %
Totale Pankreatektomie	3	9 %
Pankreaskorpusresektion	3	9 %
Pankreaskopfresektion	3	9 %
Zystenenukleation	1	3 %

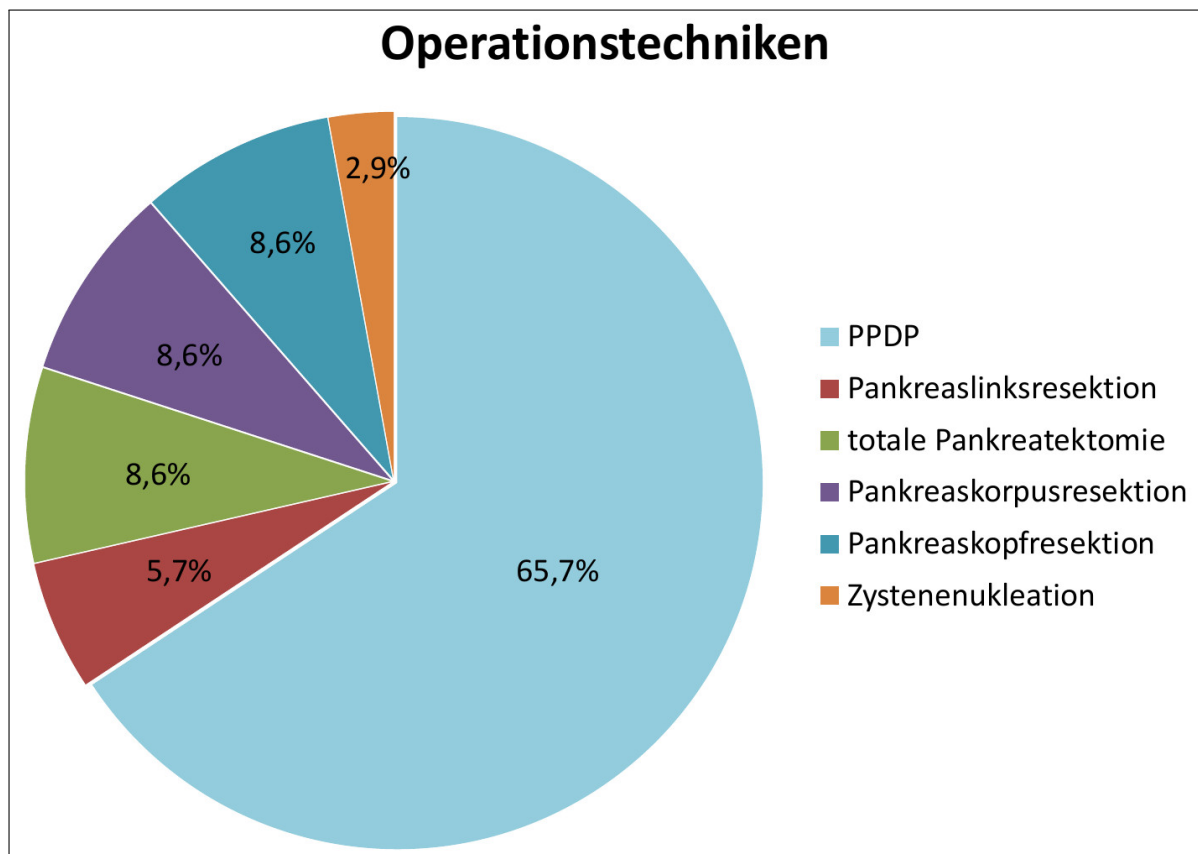


Abbildung 4.12: Tortengrafik zu den Operationstechniken der primär operierten Patienten.

Operationstechniken der sekundär operierten Patienten

Bei den sekundär Operierten erfolgte fünf Mal (42 %) eine Pyloruserhaltende Partielle Duodenopankreatektomie. Ebenfalls fünf Patienten (42 %) erhielten eine Pankreaslinksresektion. Bei jeweils einem Patienten (8 %) wurde eine totale Pankreatektomie und eine

Tabelle 4.9: Operationstechniken der sekundär operierten Patienten

Technik	n	Anteil
PPDP	5	42 %
Pankreaslinksresektion	5	42 %
Totale Pankreatektomie	1	8 %
Pankreaskorpusresektion	1	8 %

Pankreaskorpusresektion durchgeführt.

Das Ziel war bei allen Patienten tumorfreie Resektionsränder, also eine R0 Resektion, zu erreichen. Dies wurde mittels intraoperativen Schnellschnitten überprüft. Konnte dieses Ziel mit einer Pankreasteilresektion nicht erreicht werden, so wurde auf eine totale Pankreatektomie erweitert.

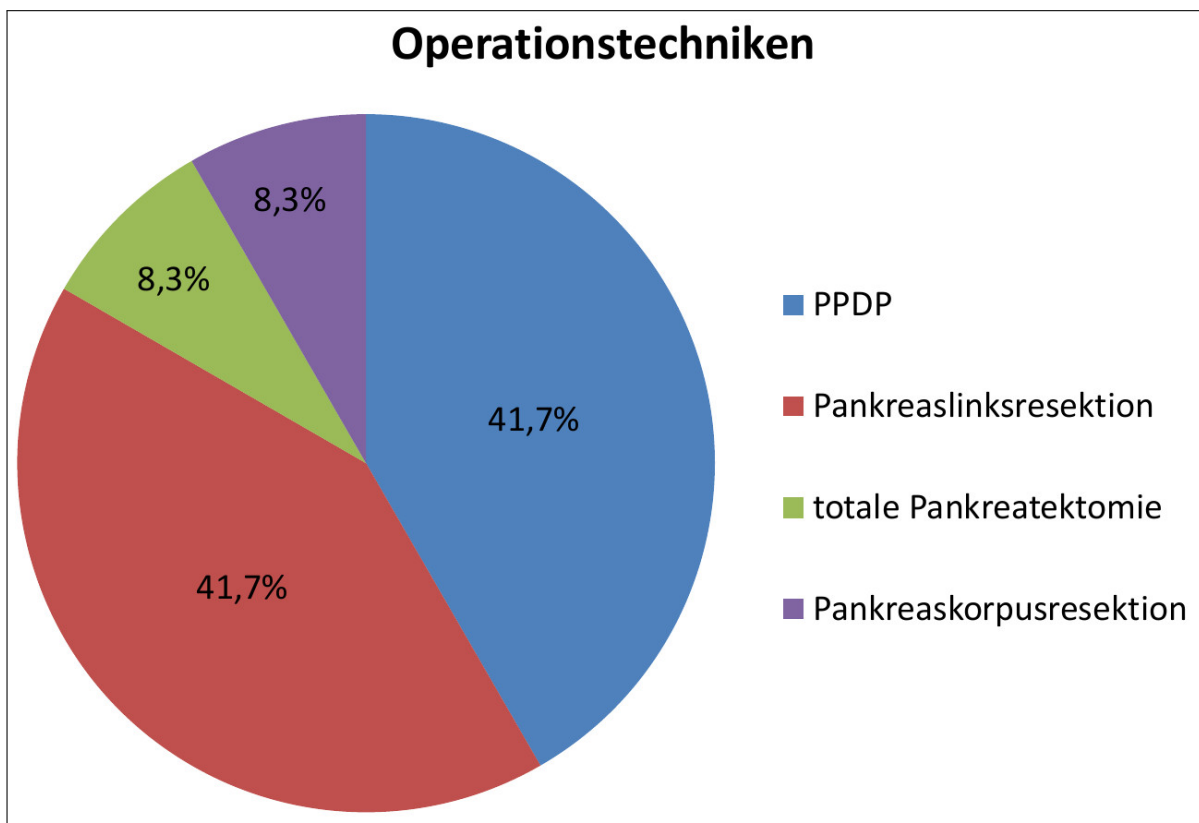


Abbildung 4.13: Tortengrafik zu den Operationstechniken der sekundär operierten Patienten.

Tabelle 4.10: Anzahl der Komplikationen nach primärer und sekundärer OP

Anzahl der Komplikationen	n (primär OP)	n (sekundär OP)
1	9	5
2-5	10	3
> 5	2	0
gesamt	21	8
Anteil	60 %	67 %

Tabelle 4.11: Art der Komplikationen nach primärer und sekundärer OP

Art der Komplikation	n (primär OP)	n (sekundär OP)	alle
Herz-Kreislauf	5	1	6
Infektionen	19	6	25
Pulmonal	4	2	6
Neuropsychologisch	6	1	7
Darmatonie	12	2	14
Niereninsuffizienz	1	0	1
Narbenhernie	6	0	6
Diabetes mellitus	2	0	2
Wundheilungsstörungen	1	2	3

4.3.5 Komplikationen

Lediglich eine Komplikation kam bei den primär Operierten neun Mal und bei den sekundär Operierten fünf Mal vor. Zwei bis fünf Komplikationen erlitten bei den primär operierten Patienten zehn, bei den sekundär operierten Patienten drei Personen. Mehr als fünf Komplikationen kamen nur bei den primär Operierten vor. Hier waren 2 Patienten betroffen. Insgesamt traten bei den primär operierten Patienten 21 Fälle von Komplikationen, entsprechend 60 %, auf. Bei den sekundär Operierten kam es bei acht Patienten (67 %) zu Komplikationen.

Bei den primär operierten Patienten kam es zu Komplikationen wie Herz-Kreislauf-Reaktionen, infektiösen Vorgängen, pulmonaler Beteiligung, neuropsychologischen Komplikationen, Darmatonien, Niereninsuffizienz, Narbenhernien, Diabestes mellitus und Wundheilungsstörungen. Bei der Klassifikation nach CLAVIEN-DINDO wird der Schweregrad der Therapie zur Komplikationskorrektur zur Einteilung verwendet. Nach dieser Klassifikation kann in fünf Schweregrade unterteilt werden, wobei Stadium V der Tod

ist, I und II die leichten Schweregrade, III der mittlere Schweregrad und IV der höchste Schweregrad ist. Bei den Patienten in unserer Studie hatten postoperativ 16 Patienten (34 %) ein Stadium I und II nach CLAVIEN-DINDO und 13 Patienten (28 %) ein Stadium III oder IV.

Im Einzelnen waren dies Herz-Kreislaufreaktionen bei drei Patienten, im Speziellen drei Thrombosen. Ebenfalls drei Patienten erlitten Blutungen. 19 Patienten hatten infektiöse Geschehen: Dies waren eine Cholangitis, einmal ein Bauchdeckenabszess, jeweils drei Septitiden, Peritonitiden und Abszesse sowie je vier Fisteln und Pankreatitiden. Pulmonale Beteiligungen fanden sich bei fünf Patienten, darunter drei ARDS und eine Lungenembolie. Neuro(psycho)logische Komplikationen erlitten sechs Patienten. Hierunter fielen im Detail eine Enzephalopathie, drei Depressionen und zwei Critical-Illness-Polyneuropathien (CIP). Es kamen zwölf Darmatonien und eine Niereninsuffizienz vor. Sechs Patienten wiesen im Beobachtungszeitraum eine Narbenhernie und zwei einen Diabetes mellitus auf. Bei einem Patienten kam es zu Wundheilungsstörungen.

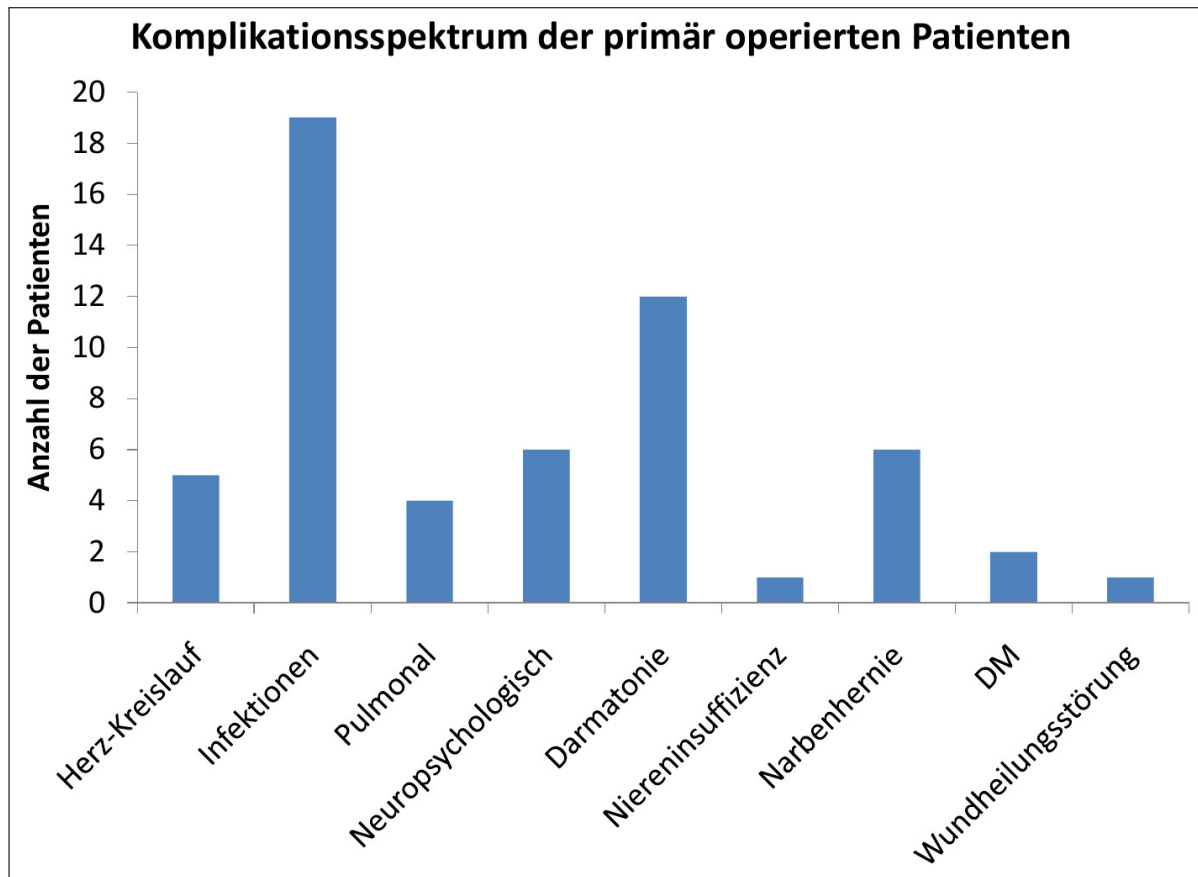


Abbildung 4.14: Balkendiagramm zum Komplikationsspektrum nach primärer OP.

Auch bei den sekundär operierten Patienten traten Komplikationen auf, allerdings hatte keiner dieser im Beobachtungszeitraum eine Niereninsuffizienz, eine Narbenhernie oder einen Diabetes mellitus.

Ein Patient zeigte eine tachykarde Arrhythmie als Herz-Kreislauf-Reaktion und sechs Personen infektiöse Komplikationen: Diese umfassten eine Pankreatitis, zwei Fälle von Fisteln, eine Peritonitis und zwei Mal eine Sepsis. Bei zwei Patienten kam es zu pulmonalen Komplikationen, eine Aspiration und eine Lungenembolie. Ein Patient litt postoperativ an einem Durchgangssyndrom als neuropsychologischer Komplikation und jeweils zwei Patienten wiesen eine Darmatonie und Wundheilungsstörungen auf.

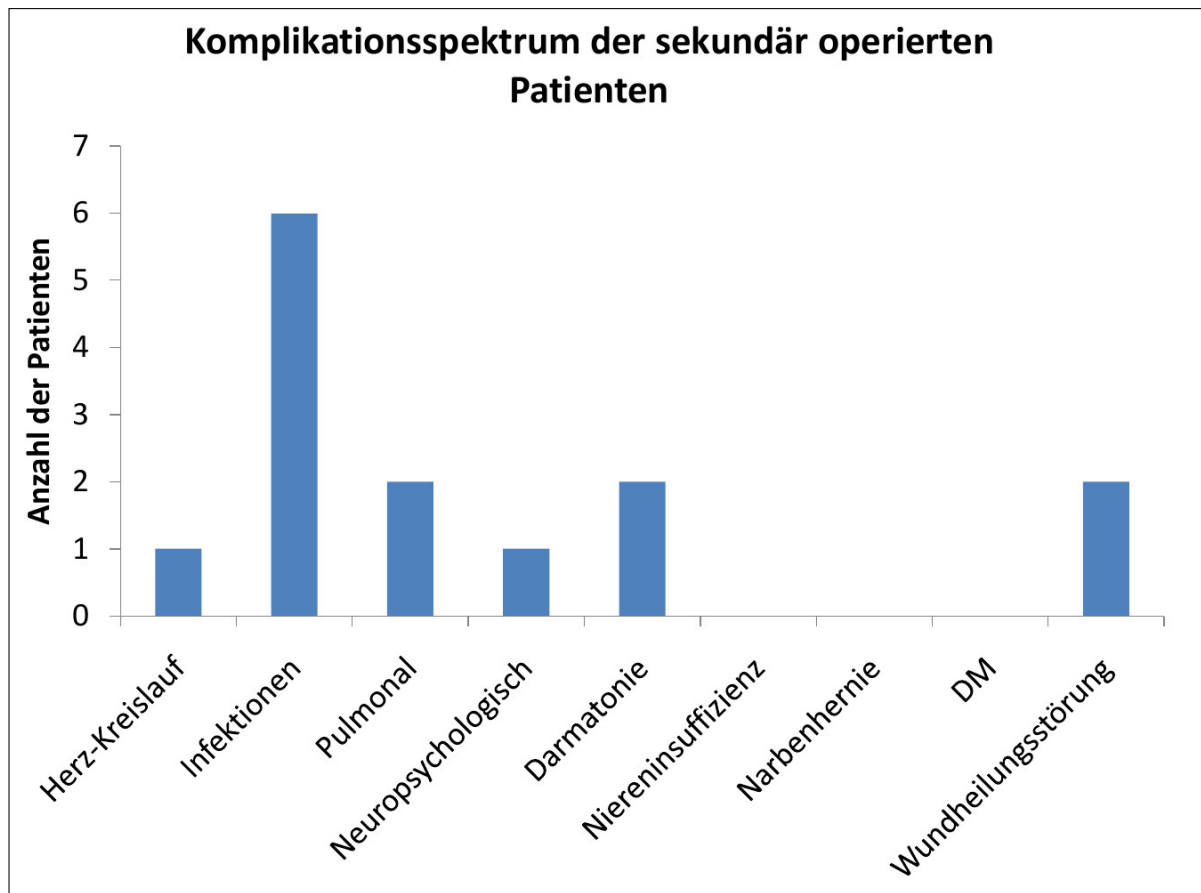


Abbildung 4.15: Balkendiagramm zum Komplikationsspektrum nach sekundärer OP.

Insgesamt kam es bei den operierten Patienten zu sechs Herz-Kreislauf-Reaktionen, 25 Mal zu Infektionen und sechs Mal zu pulmonaler Beteiligung. Sieben erlitten neuropsychologische Komplikationen. 14 Mal wurden passagere Darmatonien beschrieben. Ferner kam es zu einem Fall einer Niereninsuffizienz. Sechs Patienten entwickelten Nar-

benhernien, zwei einen Diabetes mellitus und drei Wundheilungsstörungen.

4.3.6 Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Operation bei den sekundär operierten Patienten

Im Durchschnitt wurden die sekundär operierten Patienten nach $113 (2,2 \text{ Jahre}) \pm 101$ Wochen Beobachtung und Kontrolluntersuchungen operiert. Der kürzeste Beobachtungszeitraum betrug 13 und der längste vor der Operation 570 Wochen (elf Jahre).

4.3.7 Liegezeiten

In diesem Kapitel werden die Liegezeiten der operierten Patienten im Rahmen ihrer Operation analysiert. Zuerst wird die gesamte Liegezeit auf Normalstation, Intensivstation und Intermediate Care Unit betrachtet, anschließend der Fokus auf Intensivstation und Intermediate Care Unit gelegt.

Liegezeiten der primär operierten Patienten

Die Liegezeit insgesamt der Patienten betrug im Mittel $33,4 \pm 17,9$ Tage mit einem Maximum von 300 sowie einem Minimum von zehn Tagen.

Auf Intensivstation und Intermediate Care Unit betrug diese im Durchschnitt 12,9 Tage. Einige Patienten konnten vom Aufwachraum direkt auf Normalstation verlegt werden. Die längste Zeit auf Intensivstation betrug 277 Tage.

Liegezeiten der sekundär operierten Patienten

Bei den sekundär operierten Patienten war die Aufenthaltsdauer im Durchschnitt $26,4 \pm 18,9$ Tage. Die schnellste Entlassung erfolgte nach 13 Tagen, der längste Krankenhausaufenthalt betrug 110 Tage.

Die Liegezeit auf Intensivstation und Intermediate Care Unit betrug durchschnittlich 9,5 Tage. Auch bei den sekundär Operierten konnten einige Patienten direkt auf Normalstation verlegt werden. Der längste Aufenthalt auf Intensivstation und Intermediate Care Unit dauerte 90 Tage.

4.3.8 Rezidivrate

VVon allen 47 Operierten kam es bei zehn Patienten zu einem Rezidiv im Pankreas oder es traten bei Malignomnachweis im Resektat im Verlauf trotz R0-Resektion Metastasen

auf. Lediglich bei einem Patienten kam es ausschließlich zu einem invasivem Lokalrezidiv, bei vier Patienten fanden sich Lokalrezidiv und Metastasen in Lunge oder Lymphknoten gleichzeitig und bei fünf Patienten fanden sich Metastasen entweder in Lunge, Leber oder Lymphknoten. Bei vier Patienten kann hierüber aufgrund fehlender Verlaufsdaten keine Aussage getroffen werden. Insgesamt entspricht dies einer Rezidivrate von 21 %.

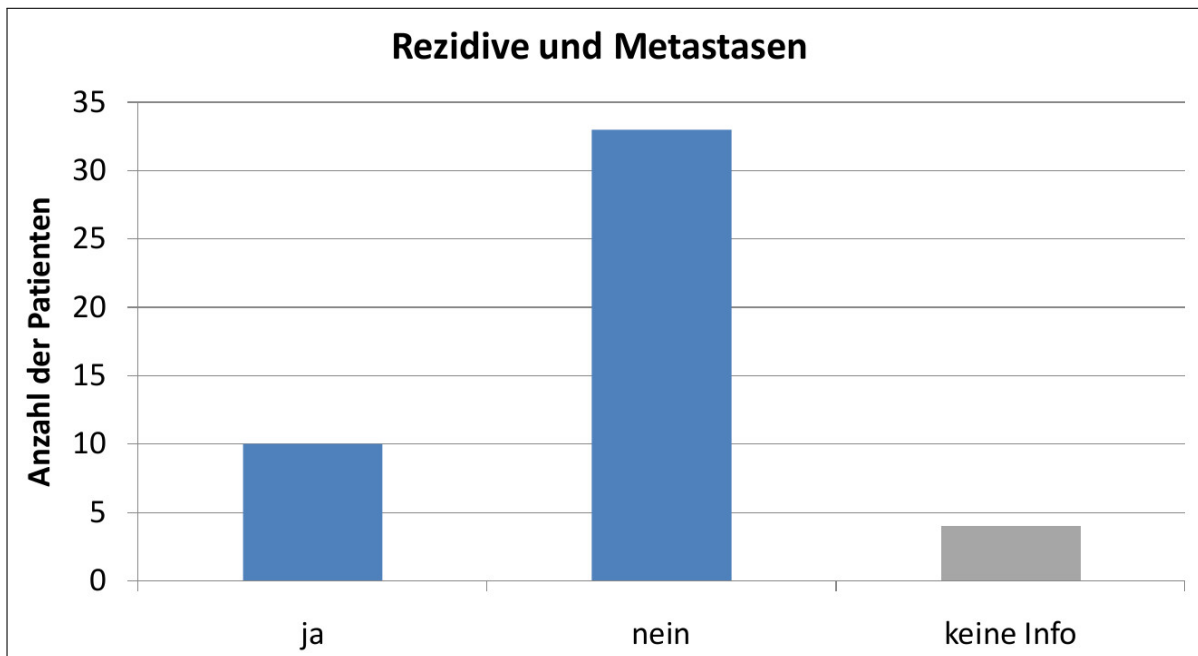


Abbildung 4.16: Balkendiagramm zu Rezidiven und Metastasen.

4.3.9 Todesursachen

Die Gesamttletalität in dieser Studie lag bei 23 %. Perioperativ, das heißt innerhalb von 30 Tagen nach der Operation verstarben zwei Patienten. Im folgenden Kapitel werden die Todesursachen der operierten Patienten erörtert.

Todesursachen der primär operierten Patienten

Von den 35 primär operierten Patienten starben sieben Patienten, davon sechs (86 %) im Verlauf des Beobachtungszeitraums. Die Todesursachen waren bei jeweils einem Patienten (14 %) eine Cholangiosepsis und die Folge eines Zweitmalignoms. Bei vier Personen (57 %) waren es die Folgen der Krebserkrankung des Pankreas, die zum Tode führten. Der eine postoperativ verstorbene Patient erlag einem Rechtsherzversagen.

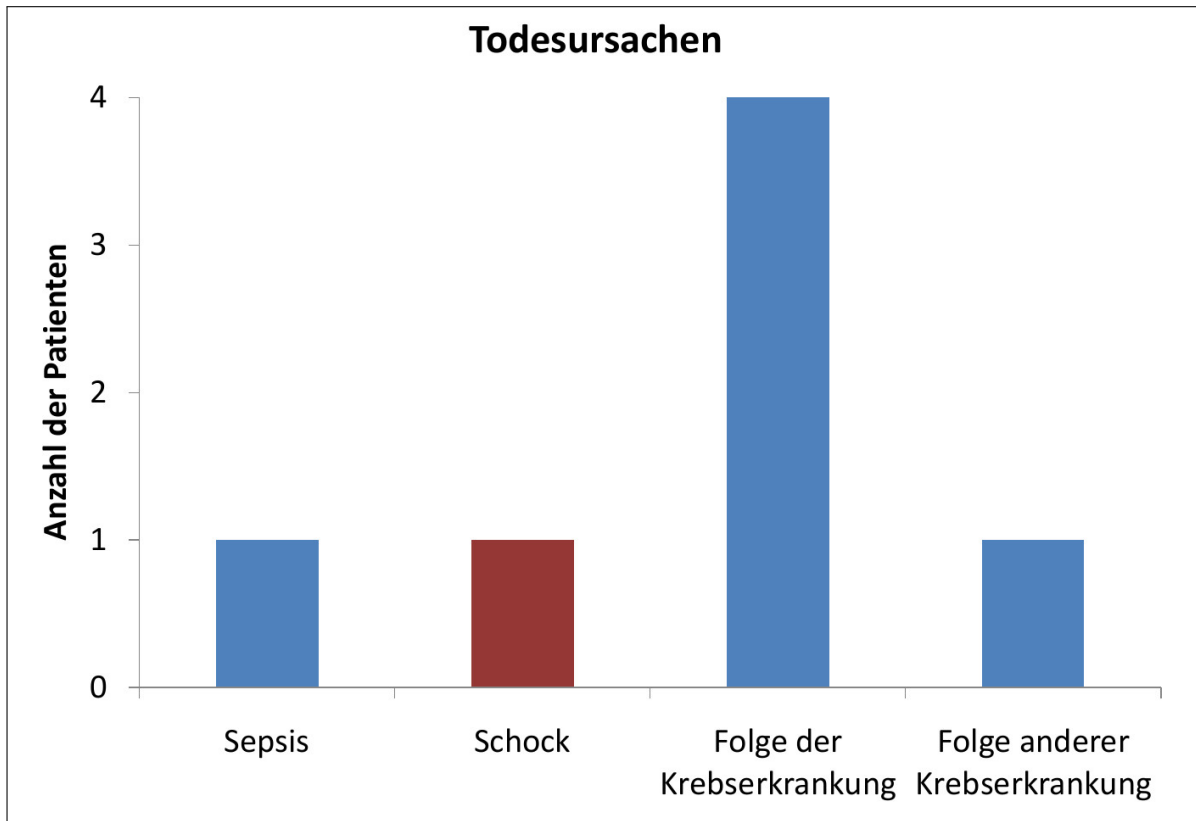


Abbildung 4.17: Balkendiagramm zu den Todesursachen der primär operierten Patienten.

Todesursachen der sekundär operierten Patienten

Bei den sekundär Operierten starben drei Patienten: Einer an einer unbeherrschbaren postoperativen Blutung bei DIC bei Leberinsuffizienz nach 3 Monaten, ein weiterer an den Folgen des Adenokarzinoms des Pankreas und schließlich der dritte an Rechtsherzinsuffizienz.

Todesursachen aller operierten Patienten

Insgesamt wurden von den in die Studie eingeschlossenen Patienten 47 Patienten operiert. Davon starben im Beobachtungszeitraum zehn Patienten, entsprechend 21 %. Zwei Patienten starben postoperativ, davon einer an einer unbeherrschbaren Blutung und der andere an einem Rechtsherzversagen. Fünf Patienten erlagen den Folgen der Krebserkrankung des Pankreas. Jeweils ein Patient verstarb an den Folgen eines Zweitmalignoms, an einer dekompensierten Herzinsuffizienz und an einer Sepsis.

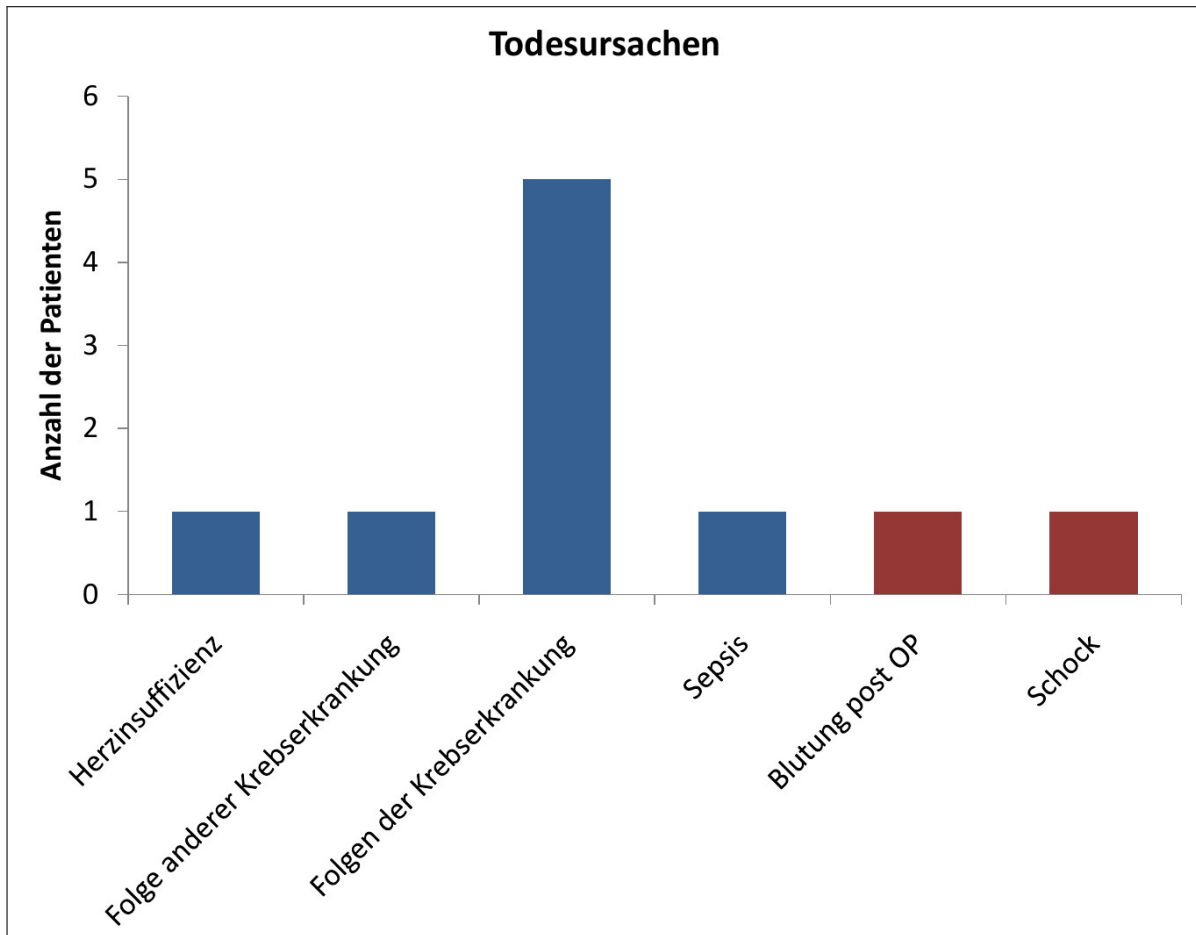


Abbildung 4.18: Balkendiagramm zu den Todesursachen aller operierten Patienten. Die rot eingefärbten Balken kennzeichnen direkt postoperative Todesursachen.

4.3.10 Überlebenszeit der verstorbenen Patienten

Nachstehend wird der Überlebenszeitraum der operierten und anschließend verstorbenen Patienten betrachtet. Dabei wird zuerst auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose Bezug genommen und anschließend auf den Tag der Operation.

Überlebenszeitraum zwischen Erstdiagnose und Tod

Bei den operierten und verstorbenen Patienten betrug der Überlebenszeitraum im Mittel 32 ± 18 Monate. Der kürzeste Zeitraum war zwei, der längste 82 Monate (6,8 Jahre).

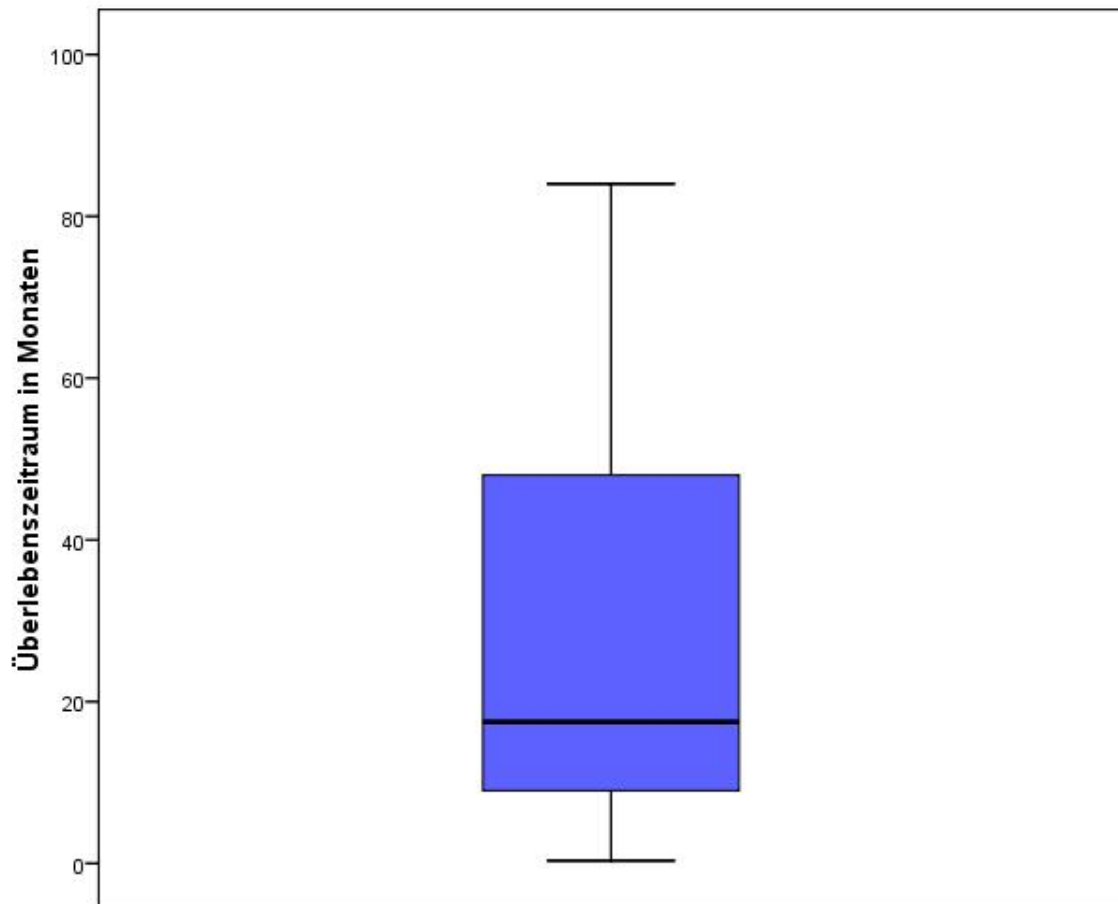


Abbildung 4.19: Boxplot zum Überlebenszeitraum zwischen Erstdiagnose und Tod in Monaten.

Überlebenszeitraum zwischen Operation und Tod

Der Überlebenszeitraum der operierten Patienten betrug im Mittel 27 ± 18 Monate. Der kürzeste Überlebenszeitraum war 0,7 Monate lang und der längste Zeitraum betrug 80 Monate (6,7 Jahre).

4.4 Konservativ behandelte Patienten

33 von 80 Patienten, das entspricht 41,3 %, wurden im beobachteten Zeitraum nicht operiert. Wie bei diesen Patienten verfahren wurde und mit welcher Begründung, wird im Folgenden näher erörtert.

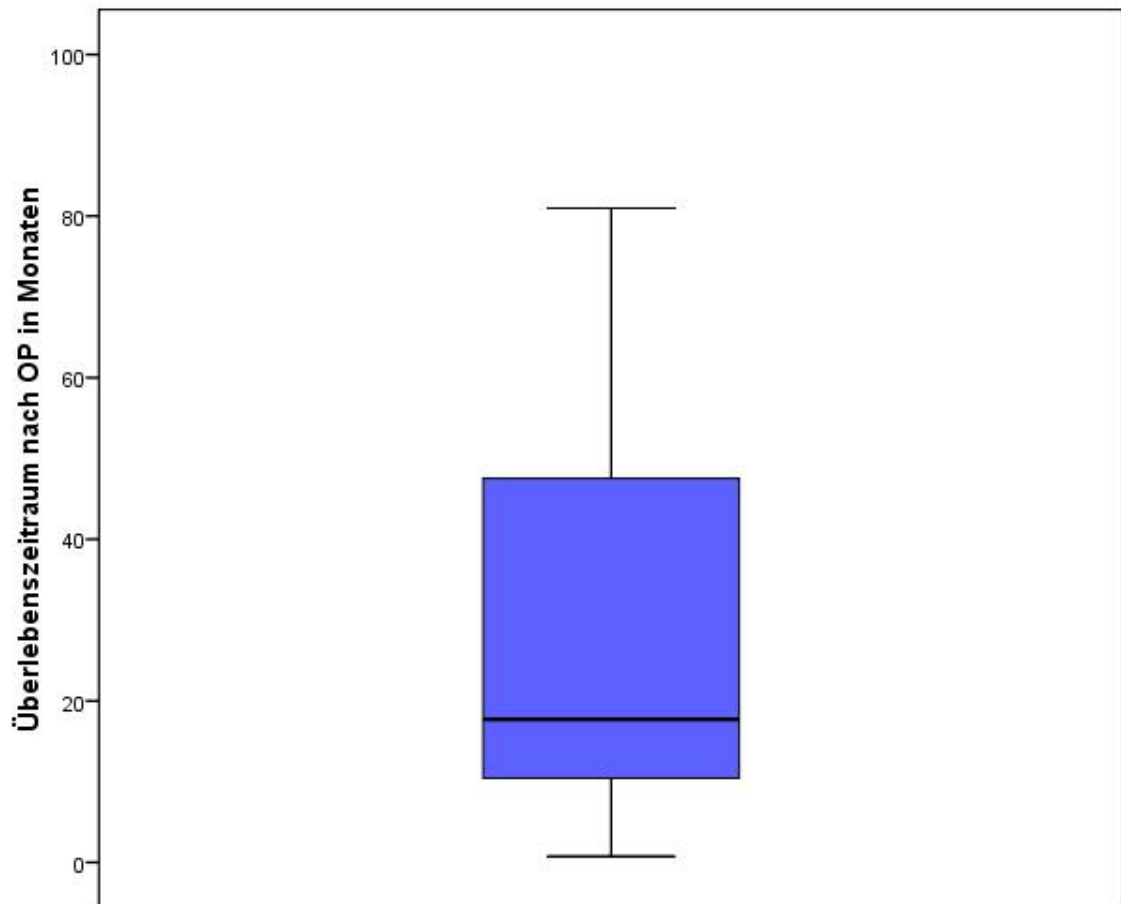


Abbildung 4.20: Boxplot zum Überlebenszeitraum zwischen Operation und Tod in Monaten.

4.4.1 Gründe für konservatives Vorgehen

Für ein konservatives Vorgehen nach ausführlicher Diagnostik und Vorstellung der Patienten im Tumorboard gab es bei den 33 konservativ behandelten Patienten sechs wesentliche Gründe. Diese waren im Detail:

- Wahrscheinlich kein IPMN,
- regelmäßige Kontrollen ausreichend,
- Komorbiditäten als Kontraindikation für eine Operation,
- Ablehnung des Patienten,
- frühzeitiges Versterben,

- mangelnde Compliance.

Bei neun Patienten (27 %) ergab sich in der ausführlichen Diagnostik, dass wahrscheinlich kein IPMN vorlag und diese Differentialdiagnose mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Daher erfolgten keine weiteren Kontrolluntersuchungen und keine Operation.

17 Patienten (52 %) erfüllten die Sendai Kriterien von 2006 für ein Malignitätsrisiko nicht, so dass im interdisziplinären Tumorboard ein konservatives Vorgehen mit regelmäßigen Kontrollen vorgeschlagen wurde. Im Falle einer Größenzunahme oder eines anderen Hinweises auf Malignität konnte dabei jederzeit ein operatives Verfahren gewählt werden. Die verwendeten radiologischen Verfahren und Zeitabstände sind in Kapitel 4.4.2 und 4.4.3 bereits ausgeführt.

Komorbiditäten schlossen bei zwei Patienten (6 %) eine Operation aus. Dabei sind als wesentliche Erkrankungsgruppen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und fortgeschrittene Zweitmalignome zu nennen. Schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Multimorbidität hätten ein großes Narkoserisiko bedeutet. Zweitmalignome im Endstadium führten dazu, dass die Therapie des IPMN nicht mehr durchgeführt wurde.

Eine Ablehnung der Operation durch den Patienten kam bei den Patienten, die in dieser Studie eingeschlossen wurden, nicht vor. Prinzipiell wäre dies aber ebenfalls ein Grund für ein konservatives Vorgehen gewesen.

Ein Patient verstarb an einer Pneumonie im Rahmen einer Schenkelhalsfraktur, bevor Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden konnten. Bei ihm waren regelmäßige Kontrollen vorgesehen gewesen.

Bei vier Patienten (12 %) lautete die Therapieempfehlung, regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchführen zu lassen. Allerdings sind diese Personen der Empfehlung nicht gefolgt und haben keine weiteren Termine vereinbart. Zum Zeitpunkt der Befragung im Rahmen der Studie waren alle genannten Personen beschwerdefrei. Es wurde ihnen erneut empfohlen, Kontrolluntersuchungen durchführen zu lassen, und angeboten einen Termin in der Sprechstunde zu vereinbaren.

4.4.2 Bildgebung bei Kontrolluntersuchungen bei primär konservativem Verfahren

Neun Patienten (27 %) bekamen bei ihren Kontrolluntersuchungen eine sonographische Bildgebung. Bei acht Patienten (24 %) wurde bei den Kontrollen eine Computertomographie durchgeführt. 13 Patienten (39 %) erhielten eine Magnetresonanztomographie

Tabelle 4.12: Bildgebung bei Kontrolluntersuchungen bei primär konservativem Verfahren

Diagnostikum	n	Anteil
Sonographie	9	27 %
Computertomographie	8	24 %
Magnetresonanztomographie	13	39 %
Endosonographie	3	9 %

und bei drei Patienten (9 %) wurde im Rahmen der Kontrolluntersuchungen eine Endosonographie durchgeführt.

Bei zwölf Patienten (36 %) erfolgten multimodale Kontrollen, während in sechs Fällen (18 %) nur ein radiologisches Verfahren zum Einsatz kam. 15 Patienten (45 %) erhielten keine Kontrolluntersuchungen an unserem Haus, da diese extern und wohnortnah durchgeführt wurden.

4.4.3 Untersuchungsabstände bei Kontrolluntersuchungen

Da es keine eindeutigen Empfehlungen über die Untersuchungsabstände bei Kontrolluntersuchungen gab, wurden unsere Patienten in unterschiedlichen Zeitabständen kontrolliert. In der Regel wurde mit kurzen Zeitabständen begonnen und dann auf größere Zeitintervalle verlängert, bei anderen wurde gleich mit längeren Zeitabständen begonnen.

Die Intervalle betrugen zwei, drei bzw. sechs Monate bei insgesamt fünf Patienten. Die anschließenden Zeitabstände betrugen sechs oder zwölf Monate.

Sofern bereits primär ein malignes oder dahingehend prädisponierendes Geschehen sehr unwahrscheinlich erschien, konnte gleich mit längeren Intervallen begonnen werden. In diesem Fall betrugen die Intervalle zwischen drei und zwölf Monaten. Dies war bei zehn Patienten der Fall.

Bei einem Patienten waren engere Zeiträume notwendig.

4.4.4 Todesursachen der konservativ behandelten Patienten

Von den acht verstorbenen Patienten der konservativ behandelten Patienten erlag eine Person einer gastrointestinalen Blutung, zwei Patienten starben an einer Pneumonie, eine laut Angehörigen an einem Schockgeschehen und eine weitere an Leberversagen. Zwei Patienten starben an Folgen der Krebserkrankung des Pankreas; Bei diesen Pati-

enten bestand der Wunsch auf ein palliatives Vorgehen. Bei einem Patienten konnten die Angehörigen die Todesursache nicht benennen.

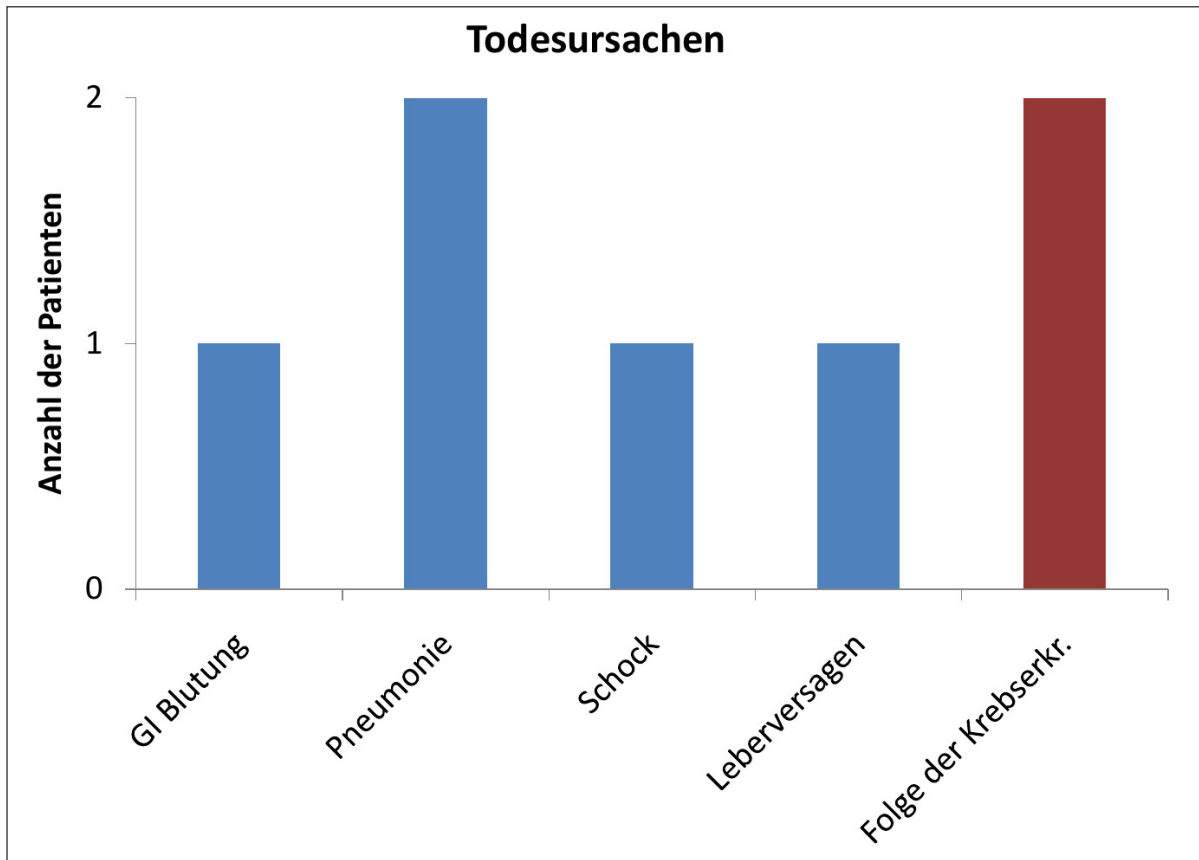


Abbildung 4.21: Balkendiagramm zu den Todesursachen der konservativ behandelten Patienten.

4.4.5 Überlebenszeitraum zwischen Erstdiagnose und Tod

Die verstorbenen konservativ behandelten Patienten lebten im Durchschnitt noch 29 ± 31 Monate nach der Erstdiagnose. Der kürzeste Überlebenszeitraum betrug 10 Tage und der längste 84 Monate (7 Jahre).

5 Diskussion

5.1 Studiendesign

Die hier vorliegende Arbeit beinhaltet eine retrospektive Studie zur Analyse der Patienten mit initialem Verdacht auf eine Intraduktale Papillär Muzinöse Neoplasie des Pankreas, die vor dem 01.01.2011 im Universitätsklinikum Großhadern untersucht und behandelt wurden. Vom Aufbau ähnelt sie einer Studie von CORREA-GALLEGO aus 2010. [14]

Ein genereller Nachteil einer retrospektiven Studie ist, dass primär nicht in allen Fällen sämtliche Daten der Diagnostik und Therapie erfasst wurden, die dann für eine Studie relevant und interessant wären. Einige Daten zu den in der vorliegenden Studie betrachteten Patienten konnten sekundär retrospektiv erhoben werden. Dennoch waren einzelne Parameter nicht mehr zu eruieren, so dass vereinzelt nicht alle Daten für jeden Patienten angegeben werden konnten. So wurde in unserer Studie nicht bei allen Patienten eine MRT und nur bei wenigen Patienten EUS und ERCPs durchgeführt. Im Gegensatz dazu lagen für einige Patienten die Ergebnisse von CT-Untersuchungen vor. Des Weiteren waren nicht bei allen Patienten Tumormarker bestimmt worden, da nach ausführlicher Diagnostik kein Verdacht auf ein malignes Geschehen mehr bestand.

Hingegen war es in dieser Studie in allen Fällen möglich, die radiologischen Kriterien auf MRT- und CT-Bildern nachträglich zu erheben, sofern sie nicht im ursprünglichen Befund beschrieben worden waren. Diese Daten wurde ebenso wie in der Studie von CORREA-GALLEGO ohne Kenntnis der endgültigen Diagnose erhoben. [14]

Um die Daten des Krankheitsverlaufs zu erhalten, wurden entweder die Patienten und auch deren Angehörige oder die behandelnden Hausärzte mittels Fragebogen befragt. Trotz der Redundanz der abgefragten Informationen konnten nicht immer zuverlässige und vollständige Angaben erhoben werden. Dies betraf vor allem Angaben über die Todesursachen und eventuelle Rezidive, sofern die Informationen hierzu nur über Dritte erhoben werden konnten.

Die Vorgehensweise bei einer retrospektiven Studie ist für Erkrankungen mit gerin-

ger Inzidenz geeignet, da sie die einzige Möglichkeit bietet, in einem überschaubaren Zeitraum ausreichende Fallzahlen zu rekrutieren.

Dennoch ist die Fallzahl in der vorliegenden Arbeit zu gering, um vergleichende Analysen zu bestimmten Subtypen des IPMN und unterschiedliche Verlaufscharakteristika zu ermitteln. Dies liegt daran, dass die Erkrankungen der Patienten zu inhomogen sind und die Untergruppengrößen unzureichend für valide und reproduzierbare Aussagen waren. Da der Betrachtungszeitraum a priori festgelegt worden war, lag eine fixe Anzahl von Patienten zugrunde.

Die Befragung der Patienten, Angehörigen oder Hausärzte per Fragebogen, schriftlich oder mündlich, diente der Ermittlung und Erfassung möglichst vollständiger Daten. Ferner konnte den Teilnehmern der Studiengegenstand verständlich vermittelt werden. Bei der Betrachtung der Ergebnisse muss eine Informationsbias mit einkalkuliert werden, da die Fragebögen von den Patienten häufig selbstständig beantwortet wurden. Obwohl die Fragen für Nicht-Mediziner verständlich formuliert waren, konnte beobachtet werden, dass einige Patienten beim Ausfüllen aufgrund von Missverständnissen zu ungenauen Antworten tendierten. Beispielsweise war bei Frage Nr. 8 zum Wortlaut der Diagnose nicht jedem Patienten klar, wie seine Diagnose genau lautete und welche Ergänzungen gegebenenfalls noch zur Diagnose gehörten. So schrieb ein Patient, die Diagnose laute „Pankreas“.

Eine Selektionsbias kann ebenfalls nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Sie wird aber für unwahrscheinlich gehalten, da nicht nur in der chirurgischen Datenbank des Klinikums Großhadern nach dem Stichwort IPMN“ gesucht wurde, sondern auch in der radiologischen Datenbank des Klinikums. Hier konnten viele Patienten miterfasst werden, bei denen sich der Verdacht auf IPMN schon präoperativ nicht bestätigte. Vor allem konnten durch das oben beschriebene Vorgehen auch Patienten in die Studie einbezogen werden, die konservativ behandelt wurden.

Fünf der ursprünglichen 95 erfassten Patienten konnten trotz intensiver Bemühungen nicht erreicht werden und so konnten, aufgrund von fehlender Zustimmung, ihre Daten nicht erfasst werden.

Des Weiteren wurden nicht bei allen Patienten Nachuntersuchungen durchgeführt, so dass bei diesen Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung (konservativ behandelt) oder Rezidiv sowie Metastasen (operativ behandelt) nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen ist. Klinisch ging es diesen Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung gut und sie waren beschwerdefrei.

Ein Vorteil der vorliegenden Studie ist, dass auch Patienten erfasst wurden, die nicht

operiert wurden. Dies unterscheidet die vorliegende Arbeit von den Studien von PARRA-HERRAN oder DEL CHIARO. [40, 15] Es liegen für diese Patienten zwar keine Histologien und damit auch keine definitive Diagnose vor, aber sie wurden immerhin einmal erfasst und der weitere Verlauf konnte erfragt und dokumentiert werden. So konnten Patienten mit sehr verschiedenen Entitäten und unterschiedlichem therapeutischen Vorgehen dargestellt werden.

Der für die vorliegende Arbeit gewählte eingeschränkte Beobachtungszeitraum bringt den Vorteil mit sich, dass über diesen keine nennenswerten Änderungen im diagnostischen Vorgehen stattgefunden haben. Weder hat sich in der Technik der Geräte eine Änderung ergeben, noch wurde die Feinnadelaspiration Standard, so dass man in später folgenden Studien gute Vergleiche ziehen könnte.

5.2 Vorgehen in domo

In dieser Studie wurden die Sendai Kriterien aus der Leitlinie 2006 verwendet, da nur Patienten erfasst wurden, die vor 2012 radiologisch untersucht und/oder operiert wurden. Zudem wurde in einer interdisziplinären Konferenz jeder Fall besprochen, um die therapeutische Vorgehensweise zu bestimmen. Neuere Studien verwenden die aktualisierten Kriterien und benutzen diagnostisch die Feinnadelaspiration. [40] Auch in weiteren Studien wurde bei Unklarheit die Feinnadelaspiration eingesetzt. [15] Daher können die Methoden mit unseren nicht direkt verglichen werden. Lediglich die Studie von CORREA-GALLEGU hatte ein vergleichbares Vorgehen. [14]

Hierbei erhielten 76 % der Patienten ein CT, 41 % eine MRT, 19 % beide bildgebenden Verfahren und 52 % zusätzlich eine Endosonographie. In unserer Studie waren es 51 % bei der Diagnostik mittels CT, 66 % beim MRT, 65 % mit mehreren Bildgebungen und 40 % mit der Endosonographie. Diese Zahlen deuten im Vergleich darauf hin, dass gerade bei zweifelhaften Befunden sehr häufig versucht wird, alle bildgebenden diagnostischen Möglichkeiten auszuschöpfen, um möglichst präzise Diagnosen und Prognosen zu generieren. Gleichzeitig wurde mehr Wert auf das MRT gelegt, wobei eine neue Studie von SEO zeigt, dass CT und MRT eine gleiche diagnostische Wertigkeit bei der Differenzierung von malignen und benignen IPMN haben. [50] Daher ist es weiterhin möglich, beide radiologische Verfahren in der Diagnostik gleichwertig zu nutzen, so wie bei uns in domo auch praktiziert. CORREA-GALLEGU berichten sogar, dass die Genauigkeit der Vorhersage nicht steigt, wenn sowohl CT als auch MRT oder noch weitere diagnostische Verfahren verwendet werden. [14]

Zum Stellenwert der Feinnadelaspiration existieren in verschiedenen Studien diskrepante Aussagen. In einer Arbeit wird beschrieben, dass die diagnostische Feinnadelaspiration keine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit ergeben hat. [15] In einem weiteren Artikel wird eine schlechte Sensitivität von 40-50 % mit hohen falsch negativen Raten bei jedoch hoher Spezifität mit ungefähr 90 % angegeben. [13] Andere Autoren hingegen vertreten einen gegenteiligen Standpunkt, i.e. dass die Feinnadelaspiration die diagnostische Genauigkeit erhöhe. [54, 12]

Bisher existiert jedoch keine Studie, die vergleicht, ob sich durch die Anwendung der neuen Leitlinien und der Feinnadelaspiration beim Outcome der Patienten in Morbidität, Mortalität und Rezidivrate Änderungen ergeben würden.

In der Studie von CORREA-GALLEG0 wurden 41 % der Patienten primär operiert, bei uns waren dies ebenfalls 41 %. Sekundär operiert wurden in genannter Arbeit 13 % der zunächst beobachteten Patienten nach einem durchschnittlichen Zeitraum von 23 Monaten. In unserer Studie waren es 14 % der Patienten nach durchschnittlich 26 Monaten.

Dabei wurden in der genannten Studie bei 44 % der primär operierten Patienten eine distale Pankreatektomie durchgeführt, bei 41 % eine PPDP und bei 15 % eine mittlere Pankreatektomie oder andere Techniken. In domo wurden 66 % PPDPs durchgeführt, 6 % distale Pankreatektomien und 28 % andere Techniken. Dies könnte an unterschiedlichen Lokalisationsschwerpunkten in den beiden Studien liegen. Leider wurden die genauen Lokalisationen der Pankreasläsionen in der Arbeit von CORREA-GALLEG0 nicht veröffentlicht. [14]

5.3 Differentialdiagnosen in der Histologie

Die histologische Untersuchung der Operationspräparate bei Patienten mit Verdacht auf IPMN hat gezeigt, dass die radiologische und klinische Einschätzung der genauen Diagnose sehr schwierig sein kann. In der Histologie wurden fünf Differentialdiagnosen gefunden. Darunter fand sich besonders häufig das dukta1e Adenokarzinom und die Pankreatische Intraepitheliale Neoplasie. Diese ist radiologisch besonders schwierig von einem IPMN zu unterscheiden. Das dukta1e Adenokarzinom wurde in der Regel schon nach ausgiebiger präoperativer Diagnostik nicht mehr für eine IPMN gehalten. Bei einem Patienten wurde sogar eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt.

In einer neueren Studie wurden bei zystischen Läsionen des Pankreas letztlich neun verschiedene Differentialdiagnosen benannt. Diese fanden sich aber hauptsächlich in der

benignen Gruppe. Die Autoren beschreiben, dass viele der benignen Läsionen vor der Operation als maligne eingeschätzt wurden, obwohl sich das postoperativ in der Histologie nicht bestätigte. [40]

In einer weiteren Arbeit überwogen ebenfalls die benignen Läsionen, lediglich bei 4,4 % der primär operierten Patienten konnten invasive Entitäten gefunden werden. Bei ihrer Studie konnte keine eindeutige Tendenz festgestellt werden, in welche Richtung, falsch positiv oder falsch negativ für Malignität, fälschlicherweise vorhergesagt wurde. [14]

Dies war bei uns nicht der Fall. Bei einigen Patienten konnte der Verdacht auf eine potentiell maligne Läsion ausgeschlossen werden, in einigen Fällen jedoch bestätigte sich die Vermutung: So bei acht von 17 Patienten (47 %) mit Verdacht auf eine invasive Läsion. Falsch negative Vorhersagen für Malignität hingegen waren bei uns sehr selten. Lediglich drei von elf Patienten (27 %) mit histologisch bestätigtem Adenokarzinom wurden präoperativ nicht als solches erkannt. Allerdings wurden alle Patienten der richtigen Therapie zugeführt, da die präoperativen Verdachtsdiagnosen IPMN des main duct Typs in zwei Fällen und IPMN unklaren Typs immer ebenfalls eine Operation zur Folge hatten.

Auch andere Studien zeigten, dass aktuell der positiv prädiktive Wert, mit der die Diagnose bei zystischen Neoplasien des Pankreas in bestimmten bildgebenden Verfahren erzielt werden kann, zwischen 47 % und 78 % liegt. [14, 12, 49] Bei uns lag der positive prädiktive Wert bei 53 % und damit eher im unteren Bereich. In einer vergleichbaren Studie lag er bei 68 % bei den primär operierten Patienten und nur noch bei 52 % bei den sekundär operierten Patienten. [14] In einer weiteren Studie von DEL CHIARO betrug er 61 %, hatte sich aber im Laufe der Jahre verbessert. [15] Erstaunlicherweise werden drei Viertel der Patienten dennoch letztlich einer adäquaten Therapie zugeführt, obwohl die Diagnostik viele Ungenauigkeiten beinhaltet. [12] Bei uns war der Anteil der adäquat therapierten Patienten sogar 83 %. Bei den anderen 17 % der Fälle war präoperativ eine Malignität nicht sicher auszuschließen, daher wurde mit den Patienten ein operatives Vorgehen besprochen. Bei den konservativ behandelten Patienten gab es keinen Patienten, der im Beobachtungszeitraum eine operative Therapie benötigt hätte.

Interessant war an unserer Studie, dass die IPMN des main duct Typs besonders gut, nämlich zu 100 %, in der präoperativen Diagnostik erkannt wurden. Auch CORREA-GALLEGOS hatten in Ihrer Studie mit 94 % eine sehr hohe Rate an bestätigten IPMN md. Die präoperative Diagnose eines IPMN des kombinierten Typs lag bei einer mittelmäßigen Genauigkeit mit 67 %. Besonders schlecht war die Genauigkeit bei diffusen

IPMN des branch duct Typs mit 0 %. Bei CORREA-GALLEG0 lag sie bei 64 %, allerdings waren einige IPMN des kombinierten Typs dabei, die vorher nicht erkannt wurden. Leider sind diese Zahlen nicht signifikant, da die Anzahl der untersuchten Patienten nicht ausreichend war. Das ist deswegen besonders wichtig, da gerade bei IPMN des branch duct Typs auch eine konservative Therapie möglich ist. Diese differenzierte Unterscheidung der Genauigkeit wurde nur bei zwei vergleichbaren Studien vorgenommen und verdient aus unserer Sicht aus vorgenannten Gründen eine genauere Untersuchung in künftigen Arbeiten, vor allem unter dem Gesichtspunkt, welche falschen oder richtigen Konsequenzen sich daraus ergeben haben. [14, 12]

5.4 Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen bei allen Operationen in dieser Studie waren infektiöser Natur mit einer Häufigkeit von 24 bei 47 Operationen. Etwas seltener, aber doch auch noch in nennenswerter Anzahl, kam es postoperativ in 14 Fällen zu einer Darmatonie. Neuropsychologische Komplikationen ereigneten sich lediglich sieben Mal und Herz-Kreislaufreaktionen wurden mit drei Ereignissen und Blutungen mit drei weiteren Ereignissen berichtet. Weitere Komplikationen kamen in noch geringerer Anzahl vor und werden in der Literatur nicht beschrieben, vermutlich weil sie nicht lebensbedrohlich sind. Daher wird im Folgenden nicht näher darauf eingegangen.

Die infektiösen Komplikationen setzten sich zusammen aus etwa gleich vielen Pankreatitiden und Fisteln, in deren Folge es dann zu einer Peritonitis und Sepsis kam. Pankreatitiden werden in der Literatur nicht als großes Risiko angegeben, dafür gilt die Fistel als häufigste Komplikation. [17] Bei uns kam es in sechs Fällen zu einer Fistel, entsprechend 13 %. In der Literatur wird die Häufigkeit mit 10 % bis 26 % angegeben. [25, 62] Eine Leckage der Anastomose kam bei uns eher selten und im unteren Bereich des internationalen Schnittes vor, dafür kam es häufiger zu Stenosen und in der Folge zu Pankreatitiden. Diese Häufigkeit liegt im Klinikum Großhadern bei 11 %.

In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit der Darmatonie nach Pankreasresektion. Hierbei spielt vor allem die Definition der Darmatonie eine große Rolle. Bei der aktuell geltenden Definition der internationalen Studiengruppe für Pankreaschirurgie wird die Häufigkeit der Darmatonie zwischen 12 % und 23 % angegeben. [25, 2, 60] In unserer Studie lag sie bei 30 % auf alle Operationstechniken verteilt und damit knapp über dem Bereich der international beschriebenen Häufigkeit. Aus den Unterlagen der untersuchten Patienten waren nicht immer das Ausmaß und die Dauer

der Darmatonie ersichtlich, weswegen wir keine weitere Unterteilung vorgenommen haben. Daraus ergibt sich, dass die Häufigkeit schwerer Darmatonien nicht beschrieben und auch das Vorkommen klinisch irrelevanter Ereignisse nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

In der Gruppe der neuropsychologischen Komplikationen waren Depressionen, Durchgangssyndrom, Enzephalopathie und Critical illness Polyneuropathie (CIP) vertreten. Hierzu konnten auch nach ausführlicher Literaturrecherche keine Vergleichszahlen gefunden werden. Die Patienten mit Enzephalopathie und CIP erlitten mehrere Komplikationen, mussten teilweise reoperiert werden und hatten einen sehr langen Krankenhausaufenthalt. Auf diese Tatsache wird auch das Auftreten solch schwerwiegender neuropsychologischer Komplikationen zurückgeführt.

Es wurde über drei Blutungen berichtet. Dies ergibt eine Häufigkeit von 6 %. In der Literatur werden hierfür Häufigkeiten zwischen 5 % und 16 % angegeben. [57] Damit lag unser Haus innerhalb des international beschriebenen Vorkommens einer postoperativen Blutung. Eine dieser war unbeherrschbar und endete letal. Damit ergibt sich eine Mortalitätsrate bei den postoperativen Blutungen von 33 %. Liest man die verschiedenen Veröffentlichungen zu dem Thema, dann ist die postoperative Blutung eine der schwersten Komplikationen mit einer Mortalität zwischen 14 % und 54 %. [63, 9] Es gab unter den Komplikationen mit Bezug auf das Herz-Kreislauf-System noch zwei Thrombosen und eine Tachyarrhythmie vor. Diese zählen zum üblichen Narkose- und Operationsrisiko und können nicht auf die Grunderkrankung oder die Operationstechnik zurückgeführt werden.

5.5 Mortalität

Die Mortalität postoperativ wird in der Literatur bei PPDP mit kleiner fünf Prozent angegeben. [18] Andere Autoren schreiben, die 30-Tage-Letalität bei Pankreasoperationen sollte unter 5 % sein, unabhängig davon, um welche Diagnose es sich handelt. [31] Bei uns im Haus betrug sie 4 % und liegt damit zwischen der erwünschten Grenze von 3 % und der geforderten Grenze von unter 5 %, die an Zentren für Pankreaschirurgie erreicht werden sollte. [63] Die einzige vergleichbare Studie von CORREA-GALLEGOS hatte eine Mortalität von 0 %, allerdings wird dies nicht genauer ausgeführt und auch auf Komplikationen nicht näher eingegangen. [14]

Insgesamt starben im Beobachtungszeitraum der aktuellen Studie 18 der 80 erfassten Patienten sowohl postoperativ, als auch an Folgen der Pankreaserkrankung oder an ande-

ren Erkrankungen. Dies entspricht einer Mortalität von 23 %. Leider gibt es bei Studien mit ähnlich inhomogenem Patientenkollektiv keine Informationen zur Gesamtmortalität. [40] Zahlen hierzu bestehen nur bei Studien mit ausgewählter Studienpopulation, also Arbeiten mit Patienten, die in der Histologie ein IPMN hatten. Diese Zahlen können aufgrund der sehr unterschiedlichen Studiendesigns nicht miteinander verglichen werden.

Nur sieben der 80 Studienteilnehmer erlagen den Folgen ihrer Pankreaserkrankung im Beobachtungszeitraum. Dies entspricht einer Mortalität von 9 %. Die 5-Jahres Überlebensraten für resezierte, nicht invasive IPMN wird in der Literatur mit 80 % bis 100 % und die 5-Jahres-Überlebensraten für resezierte, invasive IPMN mit 40 % bis 60 % angegeben. [5, 41] Diese Zahlen sind nicht mit den hier vorliegenden vergleichbar, da unser Beobachtungszeitraum nicht immer 5 Jahre betrug und sich zudem elf Patienten mit Adenokarzinomen in unserem Patientenkollektiv befanden.

5.6 Rezidive und Metastasen

In dieser Studie wurde zudem untersucht, bei wie vielen Patienten nach einer R0-Resektion, die bei all unseren Patienten erzielt werden konnte, Rezidive oder Metastasen auftraten. In der Literatur werden je nach Unterscheidung der Invasivität sehr unterschiedliche Zahlen angegeben. Für nicht-invasive IPMN liegt die Rezidivrate bei bis zu 13 %. [19, 5] Für invasive IPMN liegt sie sogar bei 28 % bis 60 %. [19, 5, 28, 36] Andere Autoren berichten von Rezidivraten in den ersten 5 Jahren zwischen 0 % und 20 %. [35, 61, 11, 4, 58, 51]

Eine neue Studie von HE hat bei 17 % der resezierten IPMN im Beobachtungsverlauf erneut einen invasiven Pankreastumor oder eine andere Pankreasläsion festgestellt, die die Kriterien für eine Resektion erfüllten. Hierunter fielen auch duktale Adenokarzinome. [26] Allerdings gibt es für diese Koinzidenz sehr wenig Evidenz und daher keine konkreten Empfehlungen, ob eine totale Pankreatektomie in ausgewählten Fällen sinnvoll oder die Nachsorge anzupassen wäre. [54] Auch gibt es keine Aussagen der entsprechenden Autoren über mögliche Prognosefaktoren für eine Koinzidenz von IPMN und anderen Pankreasläsionen.

Bei unseren Patienten konnten wir eine Rezidivrate von 21 % feststellen. Im vorliegenden Patientenkollektiv befanden sich sowohl benigne als auch maligne Erkrankungen und invasiv als auch nicht-invasiv wachsende Dignitäten. Daher liegt die Rezidivrate auch eher in dem Bereich der Rezidivraten, die in der Literatur für das invasive IPMN beschrieben werden. Allerdings sind diese Zahlen letztlich nicht direkt vergleichbar durch

die sehr unterschiedlichen Patientenpopulationen in unserer und anderen Studien.

5.7 Operatives versus konservatives Vorgehen

Nach wie vor wird in der Literatur diskutiert, ob ein aggressiveres therapeutisches Vorgehen bei IPMN angebracht wäre, da es Studien gibt, die auch bei negativen Sendai Kriterien malignes Wachstum gefunden haben. [52, 14, 30, 35, 20] Dagegen stehen die hohe Morbidität und eine gewisse Mortalität als Risiko bei einer Pankreasoperation. [14] Unter diesem Gesichtspunkt sind ROCH ET AL der Meinung, dass bei ausgewählten Patienten mit IPMN md, also Patienten mit negativer Zytologie und normalem Serum-CA19-9, ein konservatives Vorgehen indiziert sein könnte. Dies widerspricht allerdings der neuen internationalen Konsensus Leitlinie, in der bei allen Patienten mit IPMN md eine Resektion empfohlen wird. [46, 47]

Ein weiteres Argument in dieser Diskussion über das richtige Therapiemanagement ist die schlechte Genauigkeit der bildgebenden Verfahren. [15] Oft stimmen die präoperativen Verdachtsdiagnosen nicht mit der Histologie überein. Hierzu gibt es allerdings nur wenig aktuelle Daten, so dass weitere Untersuchungen notwendig wären, um eine belastbare Aussage zu treffen. Schließlich ist für die Diskussion um das sinnvollste therapeutische Vorgehen auch noch zu berücksichtigen, dass die wenigsten Studien eine interdisziplinäre Konferenz einschließen. [14, 12, 49, 32, 17]

Auch bezüglich der Kriterien in den neuen Leitlinien von 2012 wird der klinische Nutzen in Frage gestellt und GOH ET AL schreiben, dass unter Anwendung der Leitlinien einige maligne und sogar invasive IPMN übersehen werden könnten. [24] Dazu schreiben SEO ET AL, dass das Vorhandensein von knotigen Wandveränderungen in ihrer Arbeit der wichtigste Prädiktor für Malignität bei IPMN bd und IPMN md war. [50] Wohingegen ASO ET AL das Vorhandensein lediglich eines Hochrisikofaktors für ausreichend halten als Indikation für eine Operation. [3]

Damit bleibt einerseits das Risiko der Unterbehandlung, also das Risiko maligne Läsionen nicht zu resezieren, auf der anderen Seite steht das Risiko der Überbehandlung mit den oben genannten Risiken als Folge der Pankreasoperation. Letztendlich muss jeder Patient individuell betrachtet, alle Faktoren berücksichtigt und dann entsprechend beraten und therapiert werden. Dies sollte nach einstimmiger Meinung aller Experten an spezialisierten und in der Behandlung zystischer Pankreasläsionen versierten Zentren erfolgen.

5.8 Nachsorge

Bei konservativ behandelten Patienten gibt es inzwischen konkrete Empfehlungen in welchen Abständen welche Untersuchungen durchgeführt werden sollten. Diese Empfehlungen richten sich nach der Größe der vorhandenen Zyste. [54] Allerdings lagen diese Empfehlungen zum Zeitpunkt der Therapie der Patienten dieser Studie noch nicht vor und entsprechend unterschiedlich wurden Untersuchungen durchgeführt. Zudem wurden nicht alle Patienten von unserem Zentrum therapiert, sondern teilweise von Hausärzten zur MRT überwiesen und anschließend weiterbehandelt. So fanden sich Zeitabstände vor und zwischen den einzelnen Nachuntersuchungen zwischen einem und zwölf Monaten. Auch bei der radiologischen Diagnostik gab es ein breites Spektrum von der Sonographie bis zur Magnetresonanztomographie. Viele Patienten erhielten bei den Nachuntersuchungen die gleichen radiologischen Untersuchungen wie bei der Diagnosestellung, da so die Bilder besser verglichen werden konnten, darunter meist Sonographie, CT oder MRT. Allerdings gingen nicht alle Patienten zu den Nachuntersuchungen. CORREA-GALLEGU ET AL ging es ähnlich, auch wenn die Gründe in dem Artikel nicht näher beleuchtet werden.

Die Autoren kritisieren hierbei, dass diese Empfehlungen der Internationalen Konsensus Leitlinie von 2012 auf Studien beruhen, die die Patienten nicht über ausreichend lange Zeiträume beobachteten. Der größte Vorbehalt war der Mangel an definitiven Diagnosen, da letztlich nur wenige Patienten operiert wurden. [14]

Bei operierten Patienten wurde die Nachsorge in der eigenen Klinik durchgeführt. Entsprechend war die Regelmäßigkeit der Untersuchungen bei guter Compliance der Patienten gegeben. Allerdings wurden diese nach eigenem Ermessen meist mittels MRT in Zeitabständen von sechs bis zwölf Monaten durchgeführt oder mittels CT, falls die Voruntersuchungen per CT erfolgt waren, da zum Untersuchungszeitpunkt noch keine Empfehlungen vorlagen.

In der Literatur wird aufgrund von berichteter hoher Koinzidenz mit anderen Karzinomen und teilweise hoher Rezidivrate von einigen Autoren sowohl bei resezierten als auch bei nicht-resezierten Patienten eine sorgfältige und engmaschigere Nachsorge empfohlen. [30] Bei positiver Familienanamnese für das duktales Adenokarzinom des Pankreas und gesicherter IPMN wird in der Leitlinie von 2012 ein Vorgehen empfohlen, das analog zu dem bei familiärem duktalem Adenokarzinom des Pankreas ist. Andernfalls werden Patienten nach R0-Resektion Kontrolluntersuchungen nach zwei und fünf Jahren empfohlen. Diese Empfehlungen sind allerdings nicht evidenzbasiert und daher wird als Alternative wegen

der möglichen Koinzidenz mit gleichzeitig bestehenden Adenokarzinomen 6-monatliche Untersuchungen mit CT oder MRT genannt. [54]

6 Zusammenfassung

Das duktale Adenokarzinom des Pankreas hat nach wie vor eine sehr schlechte Prognose. Umso wichtiger ist es, Vorstufen wie die Intraduktale Papillär Muzinöse Neoplasie (IP-MN) frühzeitig zu erkennen und adäquat zu behandeln. Diese Erkrankung ist noch nicht sehr lange als Eigenentität bekannt, Erstbeschreibung war im Jahr 1980, und es gibt noch immer Unklarheiten und Diskussionen bezüglich der Genauigkeit der Diagnostik, Therapieverfahren und Nachsorge.

Daher wurde diese Studie initiiert, um das Vorgehen bei der Diagnostik, der Therapie und die Ergebnisse, Krankheitsverläufe und die Nachsorge bei Patienten zu untersuchen, die vor Veröffentlichung der neuen Leitlinie im Jahr 2012 erfasst wurden. Dazu wurden Daten zur Diagnostik, der Diagnose, Therapieverfahren, den Sendai-Kriterien, Operation, Lokalisation und Größe der Läsion, Komplikationen, Rezidive und Metastasen, Überleben, Todeszeitpunkt und Nachsorge zunächst aus der Datenbank des Klinikum Großhadern erhoben. Anschließend wurde mithilfe von Fragebögen an die Patienten und deren Hausärzte versucht, die fehlenden Daten zu ergänzen.

Die Studienpopulation bestand aus 80 Patienten. Davon wurden 47 Patienten operativ und 33 Patienten konservativ behandelt. Das durchschnittliche Alter betrug $66,6 \pm 10,4$ Jahre und die Geschlechterverteilung betrug w:m = 3:2, so wie sie für diese Erkrankung auch in der Literatur beschrieben wird.

Das zur Diagnostik mit 66 % am häufigsten eingesetzte bildgebende Verfahren war die Magnetresonanztomographie. Bei 65 % der Patienten mussten mehrere diagnostische Untersuchungen durchgeführt werden, um die Diagnose und Dignität der zystischen Läsion näher zu bestimmen. Dieses Vorgehen wird auch in den Leitlinien so empfohlen. Die Läsionen waren überwiegend (83 % der Fälle) im Pankreaskopf lokalisiert, bei 30 % der Patienten fand sich eine multifokale Erkrankung.

Von den 80 Studienteilnehmern wurden 35 primär, d.h. innerhalb der ersten zehn Wochen, operiert; Bei diesen Patienten bestätigte sich die Diagnose eines IPMN nur in zehn Fällen. Bei einigen Patienten bestand bereits nach Abschluss der Diagnostik der Verdacht auf ein Karzinom. Dies war neben der Pankreatischen Intraepithelialen

Neoplasie (PanIN) die häufigste Differentialdiagnose des IPMN. Von den 45 zunächst konservativ behandelten Patienten wurden zwölf Personen im Verlauf doch noch operiert. Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Operation betrug bei diesen im Mittel 113 ± 100 Wochen. Bei diesen Patienten war deutlich häufiger, nämlich in fünf Fällen, ein IPMN zu finden. Insgesamt betrug die Genauigkeit der präoperativen Diagnostik bei uns 53,2 % und ist damit in einem Bereich, der auch in anderen Studien beschrieben wird. Die restlichen 33 Patienten wurden konservativ behandelt.

Insgesamt starben 18 Patienten aus dem Studienkollektiv im Beobachtungszeitraum, davon zwei perioperativ und sieben an den Folgen ihrer Erkrankung. Die perioperative Mortalität mit 4 % entspricht somit der in der Literatur geforderten niedrigen Mortalität für Zentren der Pankreaschirurgie.

60 % der operierten Patienten erhielten eine Pyloruserhaltende Partielle Duodenopankreatektomie (PPDP) und damit die Operation der Wahl bei Erkrankungen des Pankreaskopfes. Lediglich bei vier Patienten musste eine totale Pankreatektomie durchgeführt werden.

Insgesamt erlitten 62 % der Operierten Komplikationen, wobei bei 48 % hiervon nur eine einzige Komplikation auftrat, die nicht zu einem wesentlich verlängerten Krankenhausaufenthalt führte. Lediglich bei zwei Patienten kam es zu multiplen Komplikationen; einer dieser beiden verstarb daran. Der andere perioperativ verstorbene Patient erlag einer nicht beherrschbaren intraoperativen Blutung, der gefürchtetsten Komplikation der Pankreaschirurgie. Der Prozentsatz an Komplikationen erscheint relativ viel, wobei hier Komplikationen aufgeführt wurden, die von anderen Studien nicht beachtet wurden. Die Raten an häufigen Komplikationen wie der Pankreasfistel mit 13 %, der Darmatonie mit 30 % und der postoperativen Blutung mit 6 % lagen innerhalb oder nur knapp über den Raten, die in der Literatur beschrieben werden.

Die Rezidivrate für ein Auftreten von Metastasen oder Lokalrezidiven betrug in dieser Studie bei R0-Resektion 21 %.

Für eine konservative Therapie entschied man sich in einer interdisziplinären Konferenz bei 33 Patienten, da bei neun von diesen nach ausführlicher Diagnostik kein Verdacht auf ein IPMN mehr bestand. Bei 17 Patienten ergab sich kein Hinweis für ein malignes Wachstum des IPMN. Zwei Patienten konnten aufgrund ihrer Komorbiditäten nicht operiert werden. Ein Patient verstarb, bevor Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden konnten, und bei vier Patienten mangelte es an Compliance, sodass hier keine Kontrolltermine stattfanden.

Die Kontrolluntersuchungen der konservativ behandelten Patienten wurden meist mit-

tels MRT durchgeführt, wobei darauf geachtet wurde, das bildgebende Verfahren der Erstdiagnostik beizubehalten, um Voruntersuchungen zur Verlaufskontrolle zu haben. Bei 23 % der Studienteilnehmer wurde ein multimodales Prozedere mit mehreren bildgebenden Verfahren angewandt, um zu gewährleisten, dass kein Progress zur Malignität vorliegt.

Durch das retrospektive Studiendesign mit festgelegtem Zeitraum war es bei der vorliegenden Fallzahl leider nicht möglich, signifikante Ergebnisse zu generieren. Ein Hauptgrund hierfür war in der sehr inhomogenen Gruppe an Patienten zu sehen. Nachteile dieser Studienform generell sind zudem mögliche Informations- und Selektionsbias sowie teilweise fehlende Daten, die sich im Nachhinein nicht mehr erheben lassen.

Insgesamt sind die Daten sowohl aus der Literatur als auch in dieser Studie zu Genauigkeit der präoperativen Diagnostik, Rezidiv-, Komplikations- und Malignitätsraten bei negativen Sendai-Kriterien unbefriedigend und machen klar, dass es noch vieler Studien und Forschung bedarf, um weitere Kriterien in der Diskussion um operatives versus konservatives Vorgehen zu definieren sowie die Therapie von Patienten mit IPMN zu optimieren. Eine mögliche Studie könnte vergleichen, ob sich durch die Anwendung der neuen Leitlinien und der Feinnadelaspiration beim Outcome der Patienten in Morbidität, Mortalität und Rezidivrate Änderungen ergeben. Um möglicherweise eine noch frühere oder genauere Diagnostik bezüglich Therapieregimes zu betreiben, sind auch weitere Arbeiten im Bereich der Tumormarker nötig, so zum Beispiel, ob das kürzlich von KALLURI ET AL veröffentlichte cr-Exos nicht nur als Tumormarker für das Adenokarzinom des Pankreas dienen könnte, sondern auch für IPMN.

Literaturverzeichnis

- [1] N. V. ADSAY, D. S. LONGNECKER, D. S. KLIMSTRA. *Pancreatic tumors with cystic dilatation of the ducts: intraductal papillary mucinous neoplasms and intraductal oncocytic papillary neoplasms*. Semin Diagn Pathol, **17**(1):16–30, 2000.
- [2] E. AKIZUKI, Y. KIMURA, T. NOBUOKA, M. IMAMURA, M. NAGAYAMA, T. SONODA, K. HIRATA. *Reconsideration of postoperative oral intake tolerance after pancreaticoduodenectomy: prospective consecutive analysis of delayed gastric emptying according to the ISGPS definition and the amount of dietary intake*. Ann Surg, **249**(6):986–994, 2009.
- [3] T. ASO, T. OHTSUKA, T. MATSUNAGA, H. KIMURA, Y. WATANABE, K. TAMURA, N. IDENO, T. OSOEGAWA, S. TAKAHATA, K. SHINDO, Y. USHIJIMA, S. AISHIMA, Y. ODA, T. ITO, K. MIZUMOTO, M. TANAKA. *"High-risk stigma" of the 2012 international consensus guidelines correlate with the malignant grade of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Pancreas, **43**(8):1239–1243, 2014.
- [4] C. AZAR, J. VAN DE STADT, F. RICKAERT, M. DEVIÈRE, M. BAIZE, G. KLÖPPEL, M. GELIN, M. CREMER. *Intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas. Clinical and therapeutic issues in 32 patients*. Gut, **39**(3):457–464, 1996.
- [5] C. BASSI, S. CRIPPA, R. SALVIA. *Intraductal papillary mucinous neoplasms (IP-MNs): is it time to (sometimes) spare the knife?* Gut, **57**(3):287–289, 2008.
- [6] C. BASTID, J. P. BERNARD, H. SARLES, M. J. PAYAN, J. SAHEL. *Mucinous ductal ectasia of the pancreas: a premalignant disease and a cause of obstructive pancreatitis*. Pancreas, **6**(1):15–22, 1991.
- [7] O. BASTURK, I. COBAN, N. V. ADSAY. *Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications*. Arch Pathol Lab Med, **133**(3):423–438, 2009.

- [8] O. BELYAEV, M. H. SEELIG, C. A. MULLER, A. TANNAPFEL, W. E. SCHMIDT, W. UHL. *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. J Clin Gastroenterol, **42**(3):284–294, 2008.
- [9] T. BLANC, A. CORTES, D. GOERE, A. SIBERT, P. PESSAUX, J. BELGHITI, A. SAUVANET. *Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: when is surgery still indicated?* Am J Surg, **194**(1):3–9, 2007.
- [10] S. BUSSOM, M. W. SAIF. *Intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN). Highlights from the "2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". Orlando, FL, USA. January 22-24, 2010*. JOP, **11**(2):131–134, 2010.
- [11] S. T. CHARI, D. YADAV, T. C. SMYRK, E. P. DIMAGNO, L. J. MILLER, M. RAIMONDO, J. E. CLAIN, I. A. NORTON, R. K. PEARSON, B. T. PETERSEN, M. J. WIERSEMA, M. B. FARNELL, M. G. SARR. *Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Gastroenterology, **123**(5):1500–1507, 2002.
- [12] C. S. CHO, A. J. RUSS, A. G. LOEFFLER, R. J. RETTAMMEL, G. OUDHEUSDEN, E. R. WINSLOW, S. M. WEBER. *Preoperative classification of pancreatic cystic neoplasms: the clinical significance of diagnostic inaccuracy*. Ann Surg Oncol, **20**(9):3112–3119, 2013.
- [13] M. J. CLORES, A. THOSANI, J. M. BUSCAGLIA. *Multidisciplinary diagnostic and therapeutic approaches to pancreatic cystic lesions*. Journal of multidisciplinary healthcare, **7**:81–91, 2014.
- [14] C. CORREA-GALLEGO, R. DO, J. LAFEMINA, M. GONEN, M. I. D'ANGELICA, R. P. DEMATTEO, Y. FONG, T. P. KINGHAM, M. F. BRENNAN, W. R. JARNAGIN, P. J. ALLEN. *Predicting dysplasia and invasive carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: development of a preoperative nomogram*. Ann Surg Oncol, **20**(13):4348–4355, 2013.
- [15] M. DEL CHIARO, R. SEGERSVÄRD, R. POZZI MUCELLI, E. RANGELOVA, N. KARTALIS, C. ANSORGE, U. ARNELO, J. BLOMBERG, M. LÖHR, C. VERBEKE. *Comparison of preoperative conference-based diagnosis with histology of cystic tumors of the pancreas*. Ann Surg Oncol, **21**(5):1539–1544, 2014.
- [16] I. DEL PANCREAS AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA DI VERONA. *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (IPMN)*.

- [17] T. R. DONAHUE, H. A. REBER. *Pancreatic surgery*. Curr Opin Gastroenterol, **26**(5):499–505, 2010.
- [18] L. FERNÁNDEZ-CRUZ, A. BELLI, M. ACOSTA, E. J. CHAVARRIA, W. ADELS-DORFER, M. A. LÓPEZ-BOADO, J. FERRER. *Which is the best technique for pancreaticoenteric reconstruction after pancreaticoduodenectomy? A critical analysis*. Surg Today, **41**(6):761–766, 2011.
- [19] C. FERNÁNDEZ-DEL CASTILLO, J. TARGARONA, S. P. THAYER, D. W. RATTNER, W. R. BRUGGE, A. L. WARSHAW. *Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients*. Arch Surg, **138**(4):427–3; discussion 433–4, 2003.
- [20] S. FRITZ, M. KLAUSS, F. BERGMANN, T. HACKERT, W. HARTWIG, O. STROBEL, B. D. BUNDY, M. W. BÜCHLER, J. WERNER. *Small (Sendai negative) branch-duct IPMNs: not harmless*. Ann Surg, **256**(2):313–320, 2012.
- [21] N. FUKUSHIMA, M. FUKAYAMA. *Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: pathology and molecular genetics*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, **14**(3):238–242, 2007.
- [22] T. FURUKAWA, T. HATORI, I. FUJITA, M. YAMAMOTO, M. KOBAYASHI, N. OHIKE, T. MOROHOSHI, S. EGAWA, M. UNNO, S. TAKAO, M. OSAKO, S. YONEZAWA, M. MINO-KENUDSON, G. Y. LAUWERS, H. YAMAGUCHI, S. BAN, M. SHIMIZU. *Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Gut, **60**(4):509–516, 2011.
- [23] T. FURUKAWA, G. KLÖPPEL, N. VOLKAN ADSAY, J. ALBORES-SAAVEDRA, N. FUKUSHIMA, A. HORII, R. H. HRUBAN, Y. KATO, D. S. KLIMSTRA, D. S. LONGNECKER, J. LÜTTGES, G. J. A. OFFERHAUS, M. SHIMIZU, M. SUNAMURA, A. SURIAWINATA, K. TAKAORI, S. YONEZAWA. *Classification of types of intra-ductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study*. Virchows Arch, **447**(5):794–799, 2005.
- [24] B. K. P. GOH. *Cyst Size Is Not the Only Important Predictor of Malignancy in Pancreatic Cysts*. J Am Coll Surg, **221**(1):228, 2015.
- [25] Y. HASHIMOTO, L. W. TRAVERSO. *Pancreatic anastomotic failure rate after pancreaticoduodenectomy decreases with microsurgery*. J Am Coll Surg, **211**(4):510–521, 2010.

- [26] J. HE, J. L. CAMERON, N. AHUJA, M. A. MAKARY, K. HIROSE, M. A. CHOTI, R. D. SCHULICK, R. H. HRUBAN, T. M. PAWLIK, C. L. WOLFGANG. *Is it necessary to follow patients after resection of a benign pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm?* J Am Coll Surg, **216**(4):657–65; discussion 665–7, 2013.
- [27] D. G. HEIDT, C. BURANT, D. M. SIMEONE. *Total pancreatectomy: indications, operative technique, and postoperative sequelae.* J Gastrointest Surg, **11**(2):209–216, 2007.
- [28] R. H. HRUBAN, K. TAKAORI, D. S. KLIMSTRA, N. V. ADSAY, J. ALBORES-SAAVEDRA, A. V. BIANKIN, S. A. BIANKIN, C. COMPTON, N. FUKUSHIMA, T. FURUKAWA, M. GOGGINS, Y. KATO, G. KLÖPPEL, D. S. LONGNECKER, J. LÜTTGES, A. MAITRA, G. J. A. OFFERHAUS, M. SHIMIZU, S. YONEZAWA. *An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms.* Am J Surg Pathol, **28**(8):977–987, 2004.
- [29] Y. ITAI, K. OHHASHI, H. NAGAI, Y. MURAKAMI, T. KOKUBO, K. MAKITA, K. OHTOMO. *"Ductectatic" mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas.* Radiology, **161**(3):697–700, 1986.
- [30] R. M. KÄPPELI, S. A. MÜLLER, B. HUMMEL, C. KRUSE, P. MÜLLER, J. FORNARO, A. WILHELM, M. ZADNIKAR, B. M. SCHMIED, I. TARANTINO. *IPMN: surgical treatment.* Langenbecks Arch Surg, **398**(8):1029–1037, 2013.
- [31] V. KEIM, E. KLAR, M. POLL, M. H. SCHOENBERG. *Postoperative care following pancreatic surgery: surveillance and treatment.* Dtsch Arztebl Int, **106**(48):789–794, 2009.
- [32] K. K. LEUNG, W. A. ROSS, D. EVANS, J. FLEMING, E. LIN, E. P. TAMM, J. H. LEE. *Pancreatic cystic neoplasm: the role of cyst morphology, cyst fluid analysis, and expectant management.* Ann Surg Oncol, **16**(10):2818–2824, 2009.
- [33] P. LÉVY, V. JOUANNAUD, D. O'TOOLE, A. COUVELARD, M. P. VULLIERME, L. PALAZZO, A. AUBERT, P. PONSOT, A. SAUVANET, F. MAIRE, O. HENTIC, P. HAMMEL, P. RUSZNIEWSKI. *Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy.* Clin Gastroenterol Hepatol, **4**(4):460–468, 2006.

- [34] D. S. LONGNECKER, N. V. ADSAY, C. FERNANDEZ-DEL CASTILLO, R. H. HRUBAN, T. KASUGAI, D. S. KLIMSTRA, G. KLÖPPEL, J. LÜTTGES, V. A. MEMOLI, T. D. TOSTESON, A. YANAGISAWA, R. WILENTZ, G. ZAMBONI. *Histopathological diagnosis of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary-mucinous neoplasms: interobserver agreement*. *Pancreas*, **31**(4):344–349, 2005.
- [35] K. NAGAI, R. DOI, A. KIDA, K. KAMI, Y. KAWAGUCHI, T. ITO, T. SAKURAI, S. UEMOTO. *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinicopathologic characteristics and long-term follow-up after resection*. *World J Surg*, **32**(2):271–8; discussion 279–80, 2008.
- [36] M. NIEDERGETHMANN, R. GRÜTZMANN, R. HILDENBRAND, D. DITTERT, N. ARAMIN, M. FRANZ, F. DOBROWOLSKI, S. POST, H.-D. SAEGER. *Outcome of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN): a 10-year experience*. *World J Surg*, **32**(10):2253–2260, 2008.
- [37] K. OHASHI, Y. MURAKAMI, T. TAKEKOSHI. *Four cases of 'mucin-producing' cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater*. *Prog Dig Endosc*, **20**:348–351, 1982.
- [38] K. E. A. OHHASHI. *A case of cystadenocarcinoma of the pancreas forming bilio-pancreatic fistula*. *Prof Dig Endosc*, **17**:261–264, 1980.
- [39] C. OTT, E. HEINMÖLLER, A. GAUMANN, J. SCHÖLMERICH, F. KLEBL. *[Intraepithelial neoplasms (PanIN) and intraductal papillary-mucinous neoplasms (IPMN) of the pancreas as precursor lesions of pancreatic carcinoma]*. *Med Klin (Munich)*, **102**(2):127–135, 2007.
- [40] C. E. PARRA-HERRAN, M. T. GARCIA, L. HERRERA, P. A. BEJARANO. *Cystic lesions of the pancreas: clinical and pathologic review of cases in a five year period*. *JOP*, **11**(4):358–364, 2010.
- [41] G. A. POULTSIDES, S. REDDY, J. L. CAMERON, R. H. HRUBAN, T. M. PAWLIK, N. AHUJA, A. JAIN, B. H. EDIL, C. A. IACOBUZIO-DONAHUE, R. D. SCHULICK, C. L. WOLFGANG. *Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas*. *Ann Surg*, **251**(3):470–476, 2010.
- [42] P. R. PUTZ R. *Sobotta Atlas der Anatomie*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2005.

- [43] H. E. REMOTTI, M. WINNER, M. W. SAIF. *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical surveillance and malignant progression, multifocality and implications of a field-defect*. JOP, **13**(2):135–138, 2012.
- [44] F. RICKAERT, M. CREMER, J. DEVIÈRE, L. TAVARES, J. P. LAMBILLIOTTE, S. SCHRÖDER, D. WURBS, G. KLÖPPEL. *Intraductal mucin-hypersecreting neoplasms of the pancreas. A clinicopathologic study of eight patients*. Gastroenterology, **101**(2):512–519, 1991.
- [45] J. A. RIVERA, C. FERNÁNDEZ-DEL CASTILLO, M. PINS, C. C. COMPTON, K. B. LEWANDROWSKI, D. W. RATTNER, A. L. WARSHAW. *Pancreatic mucinous ductal ectasia and intraductal papillary neoplasms. A single malignant clinicopathologic entity*. Ann Surg, **225**(6):637–44; discussion 644–6, 1997.
- [46] A. M. ROCH, E. P. CEPPA, M. A. AL-HADDAD, J. M. DEWITT, M. G. HOUSE, N. J. ZYROMSKI, A. NAKEEB, C. M. SCHMIDT. *The natural history of main duct-involved, mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasm: parameters predictive of progression*. Ann Surg, **260**(4):680–8; discussion 688–90, 2014.
- [47] A. M. ROCH, E. P. CEPPA, J. M. DEWITT, M. A. AL-HADDAD, M. G. HOUSE, A. NAKEEB, C. M. SCHMIDT. *International Consensus Guidelines parameters for the prediction of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm are not properly weighted and are not cumulative*. HPB (Oxford), **16**(10):929–935, 2014.
- [48] K. SAHORA, D. TRENKWITZ, B. AKAN, I. KÜHRER, P. GÖTZINGER, M. GNANT. *Moderne Tumorthapie des Pankreaskarzinoms*. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen, **6**(3):17–24, 2008.
- [49] R. SALVIA, G. MALLEO, G. MARCHEGIANI, S. PENNACCHIO, S. PAIELLA, M. PAINI, A. PEA, G. BUTTURINI, P. PEDERZOLI, C. BASSI. *Pancreatic resections for cystic neoplasms: from the surgeon’s presumption to the pathologist’s reality*. Surgery, **152**(3 Suppl 1):S135–S142, 2012.
- [50] N. SEO, J. H. BYUN, J. H. KIM, H. J. KIM, S. S. LEE, K. B. SONG, S.-C. KIM, D. J. HAN, S.-M. HONG, M.-G. LEE. *Validation of the 2012 International Consensus Guidelines Using Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging: Branch Duct and Main Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas*. Ann Surg, 2015.

- [51] H. SUGIURA, S. KONDO, H. K. ISLAM, K. ITO, K. ONO, T. MORIKAWA, S. OKUSHIBA, H. KATO. *Clinicopathologic features and outcomes of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas*. Hepatogastroenterology, **49**(43):263–267, 2002.
- [52] M. TANAKA. *Controversies in the management of pancreatic IPMN*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, **8**(1):56–60, 2011.
- [53] M. TANAKA, S. CHARI, V. ADSAY, C. FERNANDEZ-DEL CASTILLO, M. FALCONI, M. SHIMIZU, K. YAMAGUCHI, K. YAMAO, S. MATSUNO, I. A. O. P. . *International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas*. Pancreatology, **6**(1-2):17–32, 2006.
- [54] M. TANAKA, C. FERNÁNDEZ-DEL CASTILLO, V. ADSAY, S. CHARI, M. FALCONI, J.-Y. JANG, W. KIMURA, P. LEVY, M. B. PITMAN, C. M. SCHMIDT, M. SHIMIZU, C. L. WOLFGANG, K. YAMAGUCHI, K. YAMAO, I. A. O. P. . *International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas*. Pancreatology, **12**(3):183–197, 2012.
- [55] M. TANAKA, H. SAWAI, Y. OKADA, M. YAMAMOTO, H. FUNAHASHI, H. TAKEYAMA, T. MANABE. *Clinicopathologic study of intraductal papillary-mucinous tumors and mucinous cystic tumors of the pancreas*. Hepatogastroenterology, **53**(71):783–787, 2006.
- [56] S. TENNER, D. L. CARR-LOCKE, P. A. BANKS, D. C. BROOKS, J. VAN DAM, F. A. FARRAYE, J. R. TURNER, D. R. LICHTENSTEIN. *Intraductal mucin-hypersecreting neoplasm "mucinous ductal ectasia": endoscopic recognition and management*. Am J Gastroenterol, **91**(12):2548–2554, 1996.
- [57] K. T. C. TRAN, H. G. SMEENK, C. H. J. VAN EIJCK, G. KAZEMIER, W. C. HOP, J. W. G. GREVE, O. T. TERPSTRA, J. A. ZIJLSTRA, P. KLINKERT, H. JEEKEL. *Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors*. Ann Surg, **240**(5):738–745, 2004.
- [58] K. WADA, R. A. KOZAREK, L. W. TRAVERSO. *Outcomes following resection of invasive and noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Am J Surg, **189**(5):632–6; discussion 637, 2005.

- [59] A. L. WARSHAW. *Mucinous cystic tumors and mucinous ductal ectasia of the pancreas*. Gastrointest Endosc, **37**(2):199–201, 1991.
- [60] M. N. WENTE, C. BASSI, C. DERVENIS, A. FINGERHUT, D. J. GOUMA, J. R. IZBICKI, J. P. NEOPTOLEMOS, R. T. PADBURY, M. G. SARR, L. W. TRAVERSO, C. J. YEO, M. W. BÜCHLER. *Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)*. Surgery, **142**(5):761–768, 2007.
- [61] R. WHITE, M. D’ANGELICA, N. KATABI, L. TANG, D. KLIMSTRA, Y. FONG, M. BRENNAN, P. ALLEN. *Fate of the remnant pancreas after resection of noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasm*. J Am Coll Surg, **204**(5):987–93; discussion 993–5, 2007.
- [62] Y. YAMAMOTO, H. OJIMA, K. SHIMADA, H. ONAYA, N. HIRAOKA, Y. MIZUGUCHI, T. KOSUGE, Y. KANAI. *Long-term recurrence-free survival in a patient with primary hepatic carcinosarcoma: case report with a literature review*. Jpn J Clin Oncol, **40**(2):166–173, 2010.
- [63] E. F. YEKEBAS, L. WOLFRAM, G. CATALDEGIRMEN, C. R. HABERMANN, D. BOGOEVSKI, A. M. KOENIG, J. KAIFI, P. G. SCHURR, M. BUBENHEIM, C. NOLTE-ERNSTING, G. ADAM, J. R. IZBICKI. *Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections*. Ann Surg, **246**(2):269–280, 2007.

Anhang

A Fragebögen

Im Folgenden sind die beiden an die Patienten und Hausärzte ausgegebenen Fragebögen angefügt.

Die Seiten 71 bis 73 enthalten den Patienten-, die Seiten 74 bis 76 den Hausarzt-Fragebogen.

Strukturierte Patientenbefragung IPMN Studie

Sehr geehrter Herr/Frau

im Rahmen unserer klinik-internen Qualitätssicherungsmassnahmen sind wir gegenwärtig dabei, bestimmte Krankheitsbilder bezüglich Ihrer Behandlungsabfolge und Nachbeobachtung zu evaluieren.

Eine der Erkrankungen betrifft zystische Veränderungen der Bauchspeicheldrüse, die bedeutungslos sein können, aber auch andererseits, sehr selten, fortschreiten können und dann möglicherweise ein Frühzeichen einer bösartigen Bauchspeicheldrüsenerkrankung sein können. Die genaue Bedeutung und der Verlauf dieser Veränderungen ist jedoch nicht klar evaluiert, so dass bislang keine exakten Vorhersagen bezüglich der Vorsorgestrategien und -massnahmen getroffen werden können.

Mit diesem Ziel und der Bitte wenden wir uns an Sie mit unserer Umfrage. Bei Ihnen wurde die besagte zystische Veränderung im Rahmen der Abklärung in unserem Haus in irgend einer Form einmal erwähnt, sei es als Fragestellung im Rahmen von Abklärungen, oder zum Ausschluß einer selbigen Erkrankung, oder sei es weil die Diagnose im Raum stand und verfolgt wurde.

Wir haben zu diesem einen strukturierten Fragebogen entwickelt, der uns zur Evaluierung Ihres Krankheitsverlaufs helfen soll. Daher möchten wir sie fragen ob Sie bereit sind uns einige Fragen zu beantworten, ob Sie die Fragen telefonisch beantworten wollen oder ob Sie gerne einen Fragebogen zugesandt haben wollen, den Sie in Ruhe lesen können und beantworten können.

Die gewonnen Daten dienen ausschließlich der klinikinternen wissenschaftlichen Auswertung und werden nach erhalt anonymisiert abgespeichert. Ein Zugriff auf die Daten für unbefugte ist nicht möglich und auch nicht zulässig, ihre Daten werden absolut vertraulich behandelt. Bei der brieflichen Beantwortung entstehen keinerlei Kosten, ein frankiertes Rücksendekuvert liegt dem Schreiben bei.

1. Ich möchte den Fragebogen folgendermassen beantworten:

- ☐ telefonisch
☐ per brieflicher Zu- und Rücksendung

2. Adresse

Herr/Frau
.....
.....
.....
Tel: -
Fax: -
e-mail:@.....

3. Alter:

4. Diagnosestellung

- ☐ Die Diagnose wurde mir als solche mitgeteilt
☐ Die Diagnose wurde erwähnt aber als unwahrscheinlich verworfen
☐ Die Diagnose ist mir völlig neu, darüber wurde noch nie gesprochen

5. Diagnostik

Welche Art der Diagnostik wurde bei Feststellung bzw. Ausschluss der Erkrankung angewendet und wann?

6. Welche Folgeuntersuchungen schlossen sich an?

	Dat.1	Dat.2	Dat.3	Dat.4	Dat.5	Dat.6	Dat.7
<input type="checkbox"/> Ultraschall
<input type="checkbox"/> CT
<input type="checkbox"/> MRT
<input type="checkbox"/> Endosk./Ultraschall

7. In den vorliegenden Krankenhaus-Dokumenten wird ev. die Diagnose „IPMN“, „intrapankreatische muzinöse Neoplasie“ oder „Pankreas“ verwendet. Wie lautet der geaneue Wortlaut und was wurde weiter unternommen?

Wortlaut:

Empfehlung, weitere Massnahme:

.....

.....

8. Wurden Sie als Konsequenz der Diagnostik operiert?

☐ Ja

☐ Nein

9. Wo und wann wurde die Operation durchgeführt?

Klinik:

Zeitpunkt:

10. Gab es bei einer der Operationen Komplikationen? - wenn ja, welche?

☐ Ja

☐ Nein

Art der Komplikation:

11. Waren deswegen mehrere Operationen notwendig? - wenn ja, wo und wann?

Klinik:

Zeitpunkt:

12. War ein Intensivstationsaufenthalt erforderlich? - Wie lange?

☐ Ja

☐ Nein

Dauer:

13. Wurden **nach** einer ev. Operation Kontrolluntersuchungen durchgeführt? - wenn ja, welche?

	Dat.1	Dat.2	Dat.3	Dat.4	Dat.5	Dat.6	Dat.7
<input type="checkbox"/> Ultraschall
<input type="checkbox"/> CT
<input type="checkbox"/> MRT
<input type="checkbox"/> Endosk./Ultraschall

14. Wurde eine Chemotherapie durchgeführt? - wenn ja welche und wo?

☐ Ja ☐ Nein

Art:

Wo:

15. Trat die Erkrankung ev. wieder auf? - wenn ja – wann und in welcher Form?

☐ Ja ☐ Nein

Zeitpunkt:

in welcher Form:

16. Wurde deswegen nochmals eine Operation empfohlen oder durchgeführt?

Klinik:

Zeitpunkt:

17. Wurde deswegen eine Chemotherapie fortgesetzt?

☐ Ja ☐ Nein

Art:

Wo:

18. Wie geht es Ihnen derzeit?

- ☐ Alltag gut zu bewältigen
- ☐ Alltag mässig zu bewältigen
- ☐ Alltag nicht zu bewältigen
- ☐ Hilfe erforderlich

Wir danken Ihnen für die Bereitschaft, an unserer Umfrage teilzunehmen, gerne stehen wir auch für eine medizinische Beratung, sofern gewünscht, zu Verfügung. Ein Sprechstundentermin kann jederzeit organisiert werden (Tel. 089-7095-3505).

Alles Gute.

Strukturierte Hausärztebefragung IPMN Studie

Sehr geehrter Herr Kollege /Frau Kollegin

im Rahmen unserer klinik-internen Qualitätssicherungsmassnahmen sind wir gegenwärtig dabei, bestimmte Krankheitsbilder bezüglich ihrer Behandlungsabfolge und Nachbeobachtung zu evaluieren.

Eine der Erkrankungen betrifft zystische Veränderungen des Pankreas, die bedeutungslos sein können, aber auch andererseits, sehr selten, entarten können. Die genaue Bedeutung und der Verlauf dieser Veränderungen ist jedoch nicht klar evaluiert, so dass bislang keine exakten Vorhersagen bezüglich der Vorsorgestrategien und -maßnahmen getroffen werden können.

Mit diesem Ziel und der Bitte wenden wir uns an Sie mit unserer Umfrage. Bei Ihrem Patienten Herr/ Frau wurde die besagte zystische Veränderung im Rahmen der Abklärung in unserem Haus in irgend einer Form einmal erwähnt, sei es als Fragestellung im Rahmen von Abklärungen, oder zum Ausschluß einer selbigen Erkrankung, oder sei es weil die Diagnose im Raum stand und verfolgt wurde.

Wir haben zu diesem Zweck einen strukturierten Fragebogen entwickelt, der uns zur Evaluierung des Krankheitsverlaufs helfen soll. Daher möchten wir Sie fragen, ob Sie bereit sind, uns einige Fragen zu beantworten, ob Sie die Fragen telefonisch beantworten wollen oder ob Sie gerne einen Fragebogen zugesandt haben wollen, den Sie in Ruhe lesen können und beantworten können.

Die gewonnen Daten dienen ausschließlich der klinikinternen wissenschaftlichen Auswertung und werden nach Erhalt anonymisiert abgespeichert. Ein Zugriff auf die Daten für Unbefugte ist nicht möglich und auch nicht zulässig, die Daten Ihres Patienten werden absolut vertraulich behandelt. Bei der brieflichen Beantwortung entstehen keinerlei Kosten, ein frankiertes Rücksendeküvert liegt dem Schreiben bei.

1. Ich möchte den Fragebogen folgendermaßen beantworten:

- ☐ telefonisch
☐ per brieflicher Zu- und Rücksendung

2. Adresse

Herr/Frau
.....
.....
.....
Tel: -
Fax: -
e-mail:@.....

3. Alter:

4. Diagnosestellung

- ☐ Die Diagnose wurde mir/ meinem Patienten als solche mitgeteilt
☐ Die Diagnose wurde erwähnt aber als unwahrscheinlich verworfen
☐ Die Diagnose ist mir völlig neu, darüber wurde noch nie gesprochen

5. Diagnostik

Welche Art der Diagnostik wurde bei Feststellung bzw. Ausschluss der Erkrankung angewendet und wann?

6. Welche Folgeuntersuchungen schlossen sich an?

	Dat.1	Dat.2	Dat.3	Dat.4	Dat.5	Dat.6	Dat.7
<input type="checkbox"/> Ultraschall
<input type="checkbox"/> CT
<input type="checkbox"/> MRT
<input type="checkbox"/> Endosk./Ultraschall

7. In den vorliegenden Krankenhaus-Dokumenten wird ev. die Diagnose „IPMN“, „intrapankreatische muzinöse Neoplasie“ oder „Pankreas“ verwendet. Wie lautet der geaneue Wortlaut und was wurde weiter unternommen?

Wortlaut:

Empfehlung, weitere Massnahme:

.....

.....

8. Wurden Ihr Patient als Konsequenz der Diagnostik operiert?

- ☐ Ja
☐ Nein

9. Wo und wann wurde die Operation durchgeführt?

Klinik:

Zeitpunkt:

10. Gab es bei einer der Operationen Komplikationen? - wenn ja, welche?

- ☐ Ja
☐ Nein

Art der Komplikation:

11. Waren deswegen mehrere Operationen notwendig? - wenn ja, wo und wann?

Klinik:

Zeitpunkt:

12. War ein Intensivstationsaufenthalt erforderlich? - Wie lange?

- ☐ Ja
☐ Nein

Dauer:

13. Wurden **nach** einer ev. Operation Kontrolluntersuchungen durchgeführt? - wenn ja, welche?

	Dat.1	Dat.2	Dat.3	Dat.4	Dat.5	Dat.6	Dat.7
<input type="checkbox"/> Ultraschall
<input type="checkbox"/> CT
<input type="checkbox"/> MRT
<input type="checkbox"/> Endosk./Ultraschall

14. Wurde eine Chemotherapie durchgeführt? - wenn ja welche und wo?

☐ Ja

☐ Nein

Art:

Wo:

15. Trat die Erkrankung ev. wieder auf? - wenn ja – wann und in welcher Form?

☐ Ja

☐ Nein

Zeitpunkt:

in welcher Form:

16. Wurde deswegen nochmals eine Operation empfohlen oder durchgeführt?

Klinik:

Zeitpunkt:

17. Wurde deswegen eine Chemotherapie fortgesetzt?

☐ Ja

☐ Nein

Art:

Wo:

18. Wie geht es Ihrem Patienten derzeit?

☐ Alltag gut zu bewältigen

☐ Alltag mässig zu bewältigen

☐ Alltag nicht zu bewältigen

☐ Hilfe erforderlich

Wir danken Ihnen für die Bereitschaft, an unserer Umfrage teilzunehmen, gerne stehen wir auch für Rückfragen zur Verfügung unter der Telefonnummer 089-7095-3505.

Mit kollegialen Grüßen

B Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Markus Rentsch für die Überlassung des Themas sowie die äußerst engagierte Betreuung bedanken. Ohne seine fachlichen und auch didaktischen Kompetenzen wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Anregungen, Kritik aber auch Lob haben sowohl die Arbeit an sich als auch mich persönlich viele Schritte voran gebracht.

Besonders möchte ich auch meinem Ehemann Dr. med. Thomas Hainzinger und meiner Mutter Dr. med. Sabina Härtl sowohl für die unablässige Motivation als auch für ihre fachlichen Anregungen danken.

Zuletzt sei auch Stefanie Oedekoven, Rainer Härtl sowie Anneliese Rudolph für ihre immerwährende Unterstützung gedankt.

C Eidesstattliche Versicherung

Regina Hainzinger, geb. Oedekoven

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*Ergebnisse der Diagnostik, des Follow-ups und der Operation bei Verdacht
auf Intraduktale Papillär Muzinöse Neoplasie des Pankreas*

selbstständig verfasst, mich außer der angegeben keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Fürstenfeldbruck, den 24.01.2017

Regina Hainzinger