

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Hans - Jürgen Brambs

Diagnostik der Intraduktal papillär muzinösen Neoplasie (IPMN)

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Universität Ulm

Sandra Hempel

Ulm

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hans Jürgen Brambs
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Wagner
Tag der Promotion: 04.07.2013

**Die Dissertation widme ich
meiner Familie**

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Vorbemerkung.....	1
1.2 Grundlagen IPMN.....	2
1.3 Definition	2
1.4 Epidemiologie.....	2
1.5 Klinik.....	2
1.6 Ätiologie / Histologie / Pathogenese:.....	2
1.7 Pathognomonische Befunde in der Bildgebung:	7
1.8 Bildgebende Diagnostik.....	10
1.8.1 EUS:	10
1.8.2 ERCP:	11
1.8.3 US:	12
1.8.4 PET:	12
1.8.5 CT / MRT:	12
1.8.6 Laborchemische Diagnostik:	16
1.9 Zielsetzung der Studie.....	17
2 Material und Methoden	19
2.1 Datenerfassung.....	19
2.2 Patientenkollektiv	19
2.3 Anamnese	20
2.4 Diagnostik	20
2.5 Operative Therapie.....	21
2.6 Histologie	21
2.7 Statistische Auswertung	22
3 Ergebnisse.....	23
3.1 Patientenkollektiv	23
3.2 Anamnese	24
3.3 Diagnostik	27
3.4 Labordiagnostik.....	27

3.5	Bildgebende Verfahren.....	30
3.6	Operative Therapie.....	34
3.7	Histologie	37
4	Diskussion	39
5	Zusammenfassung	49
6	Literaturverzeichnis.....	51
7	Anhang	61
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	61
7.2	Tabellenverzeichnis.....	63

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CA	Carcinomassoziiertes Antigen
CA 15-3	Cancer Antigen 15-3
CA 19-9	Carbohydrat Antigen 19-9
CA 72-4	Carbohydrat Antigen 72-4
CA 125	Cancer Antigen 125
CCC	Cholangiocelluläres Karzinom
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CT	Computertomographie
CUP	Carcinoma of unknown primary
DEPKR	Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ENDOSONO/EUS	Endosonographie/ Endoskopischer Ultraschall
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
et. al.	und andere
FNP	Feinnadelpunktion
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IDC	Invasive ductal carcinoma
IPMN	Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie
KM	Kontrastmittel
MCA	Muzin-ähnliches karzinom-assoziiertes Antigen
MCN	Muzinös zystische Neoplasie
MDCT	Multidetektor – Computertomographie
MFH	Malignes Fibroses Histiozytom
mm	Millimeter
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatographie
MRI bzw. MRT	Magnetresonanztomographie
MS-CT	Mehrschicht-Spiral-Computertomographie

MUC-1	membrane-bound type mucin
MUC-2	intestinal type secretory mucin
MUC-5	airway secretory mucin
MZN	muzinös zystische Neoplasie
n=	Anzahl
NPV	negative predictive Value – negative Vorhersagewert
OP	Operation
PACS	Picture Archiving and Communication System
Pan IN	Pancreatic Intraepithelial Neoplasia
PET	Positronen – Emissions – Tomographie
PL	Probelaparotomie
PP- Whipple	Pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie
RIS	Radiologieinformationssystem
RF	Raumforderung
SAP	Systeme, Anwendung und Produkte in der Datenverarbeitung
TACE	Transarterielle perkutane Chemoembolisation
T1	Longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit
T2	transversale oder Spin-Spin-Relaxationszeit
US	Ultraschall
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Vorbemerkung

Die IPMN (intraduktal papillär muzinöse Neoplasie) ist eine eigenständige mit steigender Frequenz beschriebene Tumorentität, die zu den zystischen Pankreastumoren gezählt wird. Die Tumore gehen von der Epithelauskleidung des Ductus pancreaticus oder seiner Seitäste hervor und sind durch extensive Muzinproduktion, zystische Erweiterung von Pankreasgängen und ein intraduktales papilläres Wachstumsmuster gekennzeichnet.

In Unkenntnis der Entität wurde diese schon durch Haban 1936 unter der Bezeichnung „Papillomatose des Pankreas“ beschrieben. Eine Veröffentlichung dieser eigenen Tumorentität erfolgte dann erstmals 1982 in Japan durch Ohashi anhand von 4 Fällen, damals als Muzin produzierender und sezernierender Tumor des Pankreas mit Gangektasie beschrieben, der sich klinisch von den konventionellen duktalem Pankreaskarzinomen unterschied (Ohashi K).

In den folgenden Jahren wurden aufgrund einer fehlenden klaren Definition unterschiedliche intraduktales Tumoren des Pankreas unter dem Begriff IPMN zusammengefasst. Dieser Tumor wurde erstmals 1996 in die WHO- Klassifikation aufgenommen (Kloppel G, 1996) und schließlich wurde die muzinös zystische Neoplasie (MZN) von der intraduktal papillär muzinösen Neoplasie (IPMN) durch die WHO (World Health Organization) abgetrennt (Longnecker DS, 2000).

1.2 Grundlagen IPMN

1.3 Definition

Per definitionem handelt es sich um einen zystischen Tumor der Bauchspeicheldrüse, der von den Epithelien des Ductus pancreaticus oder seiner Seitenäste ausgeht und durch extensive Schleimproduktion zur Dilatation der Pankreasgänge führt (Kloppel G, 1996).

1.4 Epidemiologie

Epidemiologisch zählt die IPMN inzwischen zu den häufigsten exokrinen Pankreastumoren, sie tritt häufiger bei Männern und Frauen in einem Verhältnis von 3:2 im Alter von 60- 80 Jahren auf (Kloppel, 1998).

1.5 Klinik

Klinisch verursachen kleine Tumore keine Symptome und werden somit meist zufällig entdeckt, während größere Tumore mit Zeichen einer Pankreatitis vergesellschaftet sein können (Kloppel et al., 2005). Die häufig anzutreffenden, intermittierenden Oberbauchbeschwerden mit gelegentlich begleitender Steatorrhoe, Ikterus und Gewichtsverlust sind auf die passagere Obstruktion der Gangstrukturen zurückzuführen. Hierdurch kommt es pathomorphologisch zu ausgedehnten Fibrosen und Parenchymatrophien, die dem Bild einer chronischen Pankreatitis ähneln können (Brambs and Juchems, 2008).

1.6 Ätiologie / Histologie / Pathogenese:

Histologisch handelt es sich um ein intraduktal wachsendes, muzinproduzierendes Tumorgewebe mit hochprismatischem, schleimbildendem Epithel. Dieses wird anhand des histologischen bzw. immunhistochemischen Erscheinungsbildes in weitere Untergruppen des gastralen, intestinalen, pankretobiliären und onkozytären Typs unterteilt.

Tabelle 1: Histologische bzw. immunhistochemische Klassifikation der intraduktal papillär muzinösen Neoplasie nach (Luttges et al., 2001, Furukawa et al., 2005, Basturk et al., 2010)

Typ	Imitierte Struktur	Histologisches Erscheinungsbild	Atypien	MUC1	MUC2	MUC5	CDX2
Gastral	Gastrale Foveolae	Kräftige fingerartige Papillen, basal lokalisierte Nuklei.	leicht bis niedriggradig			*	
Intestinal	villöse Kolonadenome	schlanke, villöse, Papillen. Ausgeprägte Schleimproduktion.	mäßig bis hochgradige Dysplasien, in 10-50% mit invasiver Komponente in Form eines kolloiden Adenokarzinom		*	*	*
Pankreatobiliär	Cholangiopapilläre Neoplasie	Dünne verzweigte Papillen. Kubisches Epithel mit runden, hyperchromatischen Zellkernen und vergrößerten Nukleoli	Hochgradige Dysplasien	*		*	
Onkozytär	Onkozytäre Neoplasie	Komplexe, sich aufzweigende, dünne Papillen mit intrazellulären bzw. intraepithelialen Lumina, große Nuklei	Hochgradige Dysplasien	*		*	

MUC-1: membrane-bound type mucin, MUC-2: intestinal type secretory mucin, MUC-5: airway secretory mucin, CDX2: Homeobox protein CDX-2

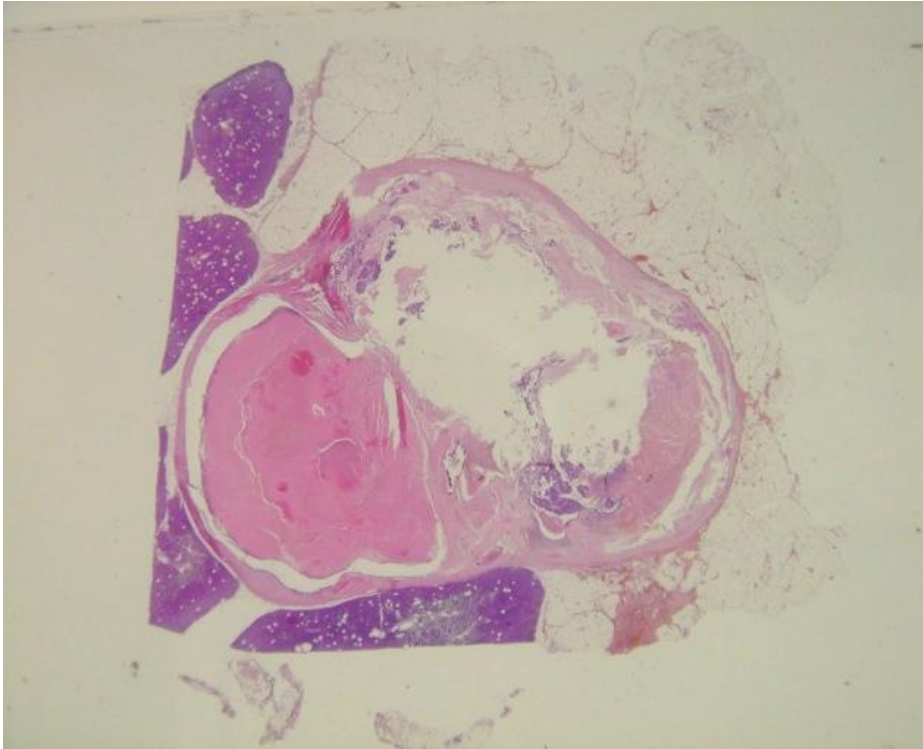


Abbildung 1 **Histologisches Präparat: Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie vom intestinalen Typ (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. Pitzl, Institut für Pathologie des Klinikums Neuperlach/ München)**

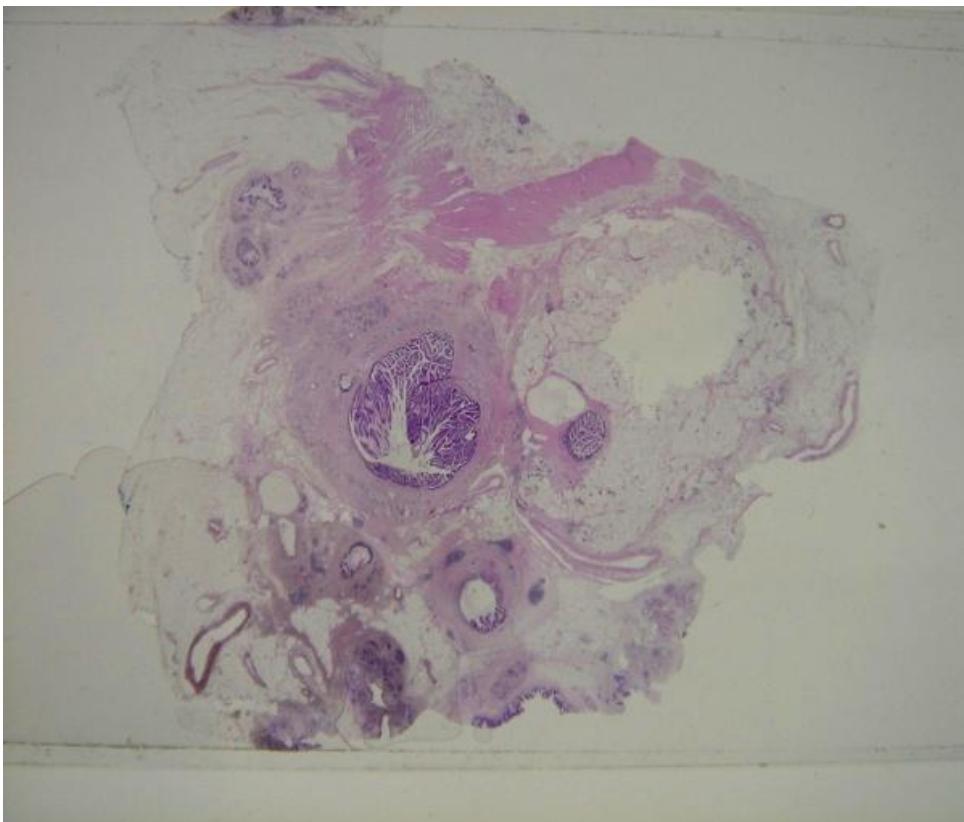


Abbildung 2 **Histologisches Präparat: Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie vom pankreaticobiliären Typ (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. Pitzl, Institut für Pathologie des Klinikums Neuperlach/ München)**

Papilläre Ausstülpungen können vorhanden sein, sind jedoch nicht obligat (Longnecker DS, 2000).

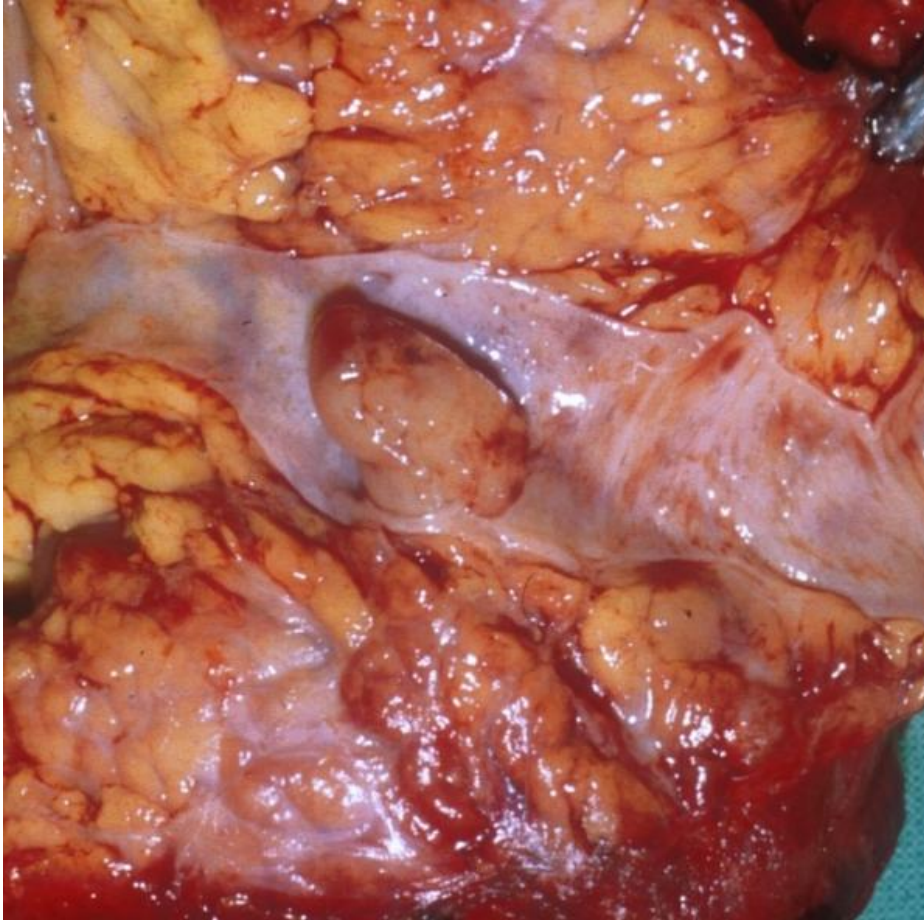


Abbildung 3 Makroskopisches Präparat: Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie vom intestinalen Typ mit papillären Projektionen (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. Pitzl, Institut für Pathologie des Klinikums Neuperlach/ München)

Das typisch zystische Erscheinungsbild ist durch die Muzinverlegung und konsekutive Dilatation des betroffenen Pankreashauptgang oder seiner Seitenäste zu erklären. Neben dem Fehlen des für das MZN charakteristische Ovarialstroma ist die Pankreasgangbeteiligung ein entscheidendes, histopathologisches Kriterium zur Differenzierung von anderen zystisch muzinösen Pankreastumoren, bei denen die Gänge nicht involviert sind (Ohta F, 1992, Obara T, 1994, Procacci C, 1996).

Nach ihrer Lokalisation und Wachstumsform unterscheidet man einen Hauptgang, -Seitenast- oder gemischten Typ. Der am häufigsten vorkommende und bis zu 30% multifokal wachsende Seitenasttyp findet sich v.a. im Pankreaskopf bzw. Processus uncinatus (Sohn et al., 2004). Ein unifokaler Befallstyp kann als einzelne Zyste imponieren. Aufgrund der direkt benachbarten Lage multipler, zystisch erweiterter Gänge kommt es so zu einem mikro- oder makrozystischen Erscheinungsbild, das sich jedoch vom traubenartigen Wachstum des serös zystischen Tumors deutlich unterscheidet (Brambs, 2007). Die von den Seitästen ausgehenden IPMN weisen eine deutlich bessere Prognose auf im Gegensatz zum Hauptgangtyp (Terris et al., 2000).

Der Hauptgangtyp kann diffus oder segmental auftreten, meist ist der gesamte Hauptgang durch Muzin verlegt und ähnelt aufgrund dessen dem Bild einer chronischen Pankreatitis. Eine Tumormasse ist meist nicht zu differenzieren, papilläre Ausstülpungen lassen sich - falls vorhanden - in den kontrastunterstützten Schnittbildverfahren als polypöse duktale Veränderungen abgrenzen

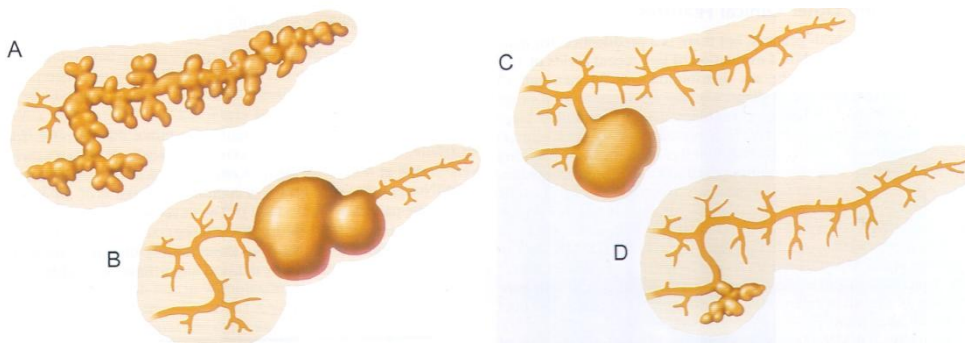


Abbildung 4 Vier Varianten der Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie - Schema nach Lack: A) multifokale mikrozystische Haupt- und Seitengangbeteiligung, B) makrozystische unifokale Hauptgangbeteiligung, C) makrozystische unifokale Seitenastbeteiligung, D) mikrozystische unifokale Seitengangbeteiligung (Lack, 2003).

Nach WHO-Klassifikation reicht das histologische Differenzierungsspektrum vom benignen Adenom bis zum intraduktalen Karzinom; das IPMN ist eine

Tumorentität mit malignem Potential. Es werden nicht-invasive von invasiven Tumoren unterschieden:

zu den nicht invasiven IPMN zählt, neben den Adenomen und Borderline-Tumoren, das Carcinoma in situ, das bis zu 30 % der nicht-invasiven IPMN ausmacht (Longnecker DS, 2000, Sohn et al., 2004). Das invasive IPMN oder Karzinom kann in kolloidale (bis 50 %), in tubuläre, gemischt oder anaplastische Untergruppen unterteilt werden und weist im Gegensatz zum nicht-invasiven Typ vermehrt solide Anteile auf und die Gangstrukturen werden überschritten (Kloppel et al., 2005).

Meist werden diese Tumore erst im fortgeschrittenen Alter diagnostiziert. In verschiedenen Studien konnte ein Altersunterschied zwischen Patienten mit benignen IPMN und Patienten mit invasiven Karzinomen von 3-5 Jahren gefunden werden, der von einer Arbeitsgruppe als Ausdruck der Zeitspanne der malignen Transformation und Karzinomentstehung interpretiert wurde (Salvia et al., 2004a, Sohn et al., 2004).

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Adenomen und nichtinvasiven Tumoren 77-100% (Salvia et al., 2004a, Sohn et al., 2004) und bei minimalinvasiven IPMN 89%. Eine deutlich schlechtere Prognose weisen invasive Karzinome mit 43 % auf, wobei die tubuläre Unterform mit 24% eine deutlich schlechtere Prognose der Überlebensrate im Gegensatz zum kolloidalen Typ mit 83% aufweist (Sohn et al., 2004). Neben einer lymphogenen Metastasierung können Lokalrezidive extrapankreatisch, dann meist solid, oder intrapankreatisch, dann meist zystisch, auftreten (Christensen et al., 2004). Zudem lässt sich bei an IPMN erkrankten Patienten eine auffällig hohe Rate an extrapankreatischen Malignomen, wie z. B. Magenkarzinomen oder kolorektale Tumore nachweisen (Choi MG, 2006)

1.7 Pathognomonische Befunde in der Bildgebung:

Als pathognomonische Befunde in der Bildgebung der IPMN werden zystische Dilatationen der Seitenäste, umschriebene oder diffuse Erweiterung des Hauptgangs, kleine intraduktale papilläre, Kontrastmittel aufnehmende Knoten, schleimverlegte Pankreasgänge und eine prominente Papille beschrieben.

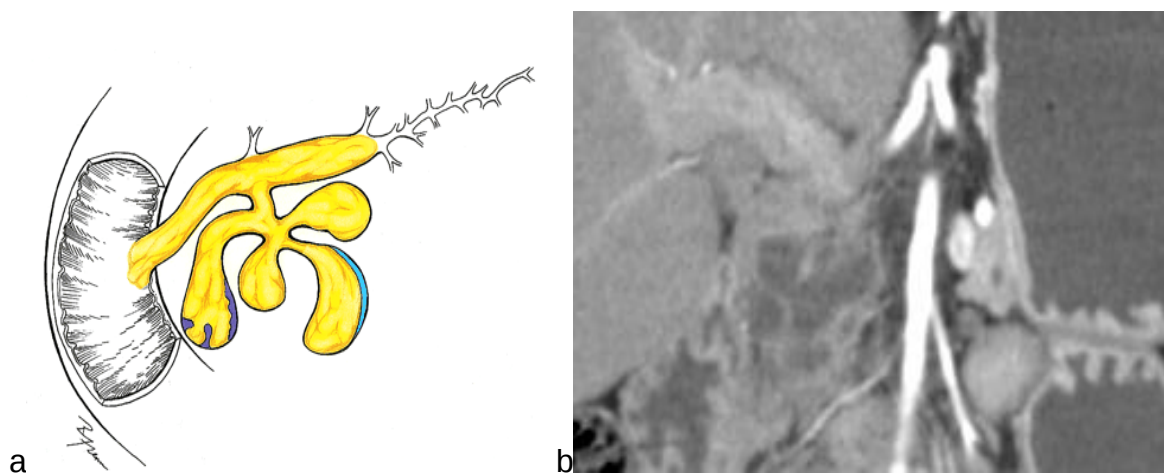


Abbildung 5a-b: Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie - erweiterte Seitenäste: a) Schemazeichnung nach Grogan (Grogan et al., 2001), b) Computertomographie: coronare Rekonstruktion

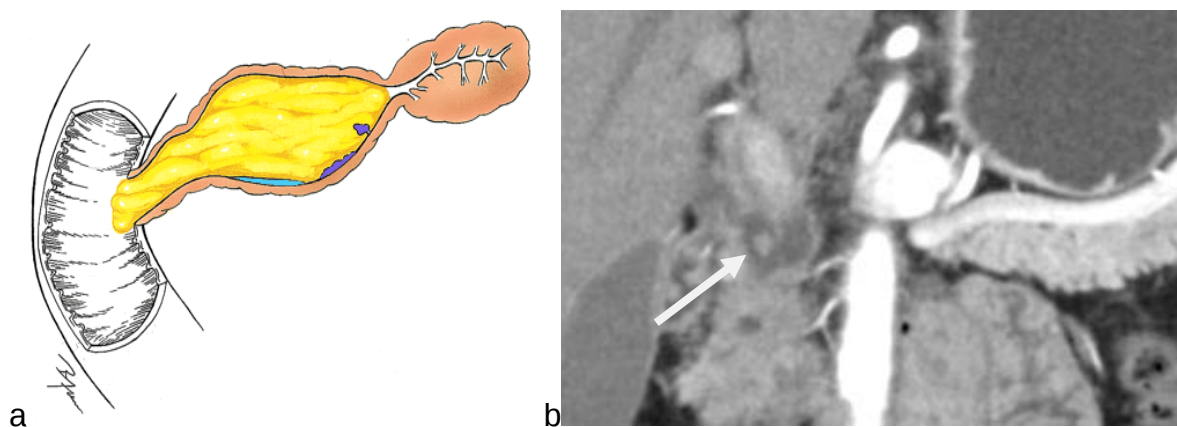


Abbildung 6a-b: Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie - Erweiterung des Hauptgang: a) Schemazeichnung nach Grogan (Grogan et al., 2001), b) Computertomographie: coronare Rekonstruktion. Kleiner intraduktales Polyp (Pfeil).

Makrozystische Läsionen sind hinweisend auf eine IPMN, weniger häufig lassen sich unilokuläre zystische Veränderungen oder solide Anteile abgrenzen. Zysten, die solide Anteile zeigen, in mono- oder oligozystischer Form sind dringend malignitätssuspekt oder weisen zumindest ein hohes malignes Potential auf und sind somit Resektionsbedürftig.

Die Kommunikation zystischer Läsionen mit den Pankreasgängen sind pathognomonisch für das IPMN; im Vergleich zur MDCT mit multiplanaren Rekonstruktionen gelingt der Nachweis dieser Befunde besser mit der MRT in Kombination mit der MRCP. Möglicherweise lassen sich insbesondere nach Sekretinstimulation die Gangstrukturen besser beurteilen. Im Gegensatz zur ERCP sind papilläre Knoten in der Kernspintomographie als hypointense Läsionen in den T2w Sequenzen von intraduktalem, hyperintens zur Darstellung kommenden Muzin differenzierbar.

Zeichen einer malignen Entartung der IPMN finden sich gehäuft bei älteren Patienten mit klinischer Symptomatik. Die Beteiligung des Hauptgangs, eine deutliche Erweiterung ($> 10 \text{ mm}$) und diffuser bzw. multifokaler Befall des Pankreas gelten als prädisponierende Faktoren für eine maligne Entartung. Weitere Zeichen der Malignität stellen große murale Knoten und der Nachweis solider Raumforderungen dar, wobei hier die als suspekt befundenen Größenangaben zwischen $> 3 \text{ mm}$ bis $> 10 \text{ mm}$ schwanken (Kawamoto et al., 2005). Intraluminale Kalzifikationen werden ebenso wie die Erweiterung der Gallengänge bedingt durch Tumorerinfiltration von einigen Autoren als Zeichen der Malignität angesehen. Eine vaskuläre Beteiligung sowie die Lymphadenopathie sind weitere Hinweise auf Malignität.

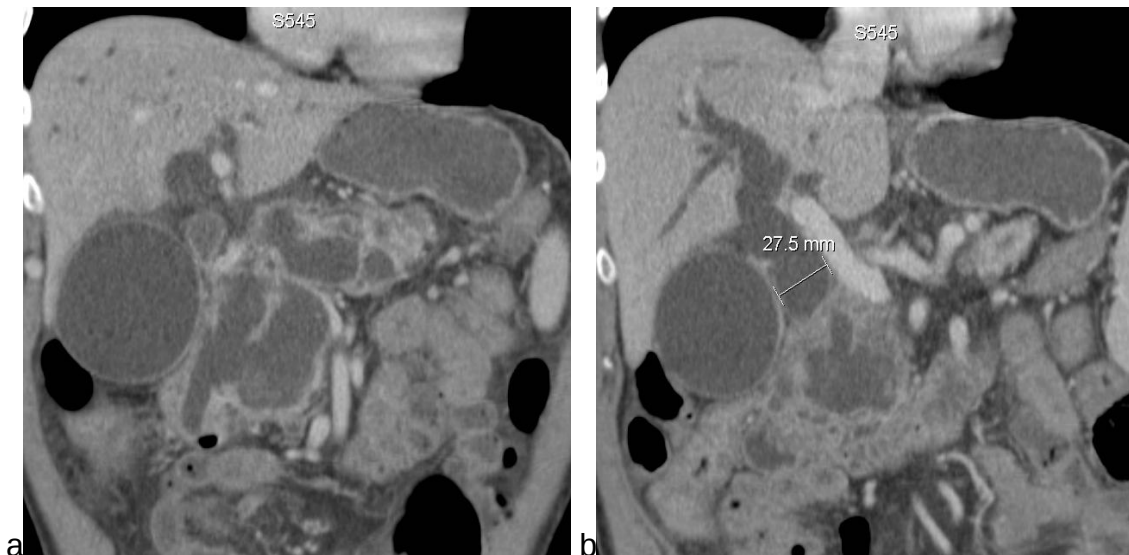


Abbildung 7 **a-b: Computertomographie - Koronare Rekonstruktion: Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie mit Zeichen der Malignität bei Duktektasie mit diffusem, multifokalem Befall und Obstruktion des Gallenganges.**

Als prädisponierende Faktoren einer malignen IPMN werden kurzzeitige klinische Symptome, Übelkeit und Erbrechen, Gewichtsverlust, Ikterus sowie ein präexistenter Diabetes mellitus und ein Alkoholabusus angesehen.

1.8 Bildgebende Diagnostik

Gemäß der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) stehen zur Abklärung der IPMN verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung: transabdomineller sowie endoskopischer Ultraschall (EUS), Multidetektor-Computertomographie (MDCT), Magnetresonanztomographie incl. MR-Cholangiopankreatikographie (MRCP) sowie endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP). Eine EUS wird bei abklärungsbedürftigen zystischen Veränderungen empfohlen.

1.8.1 EUS:

Endoskopisch lässt sich eine prominente Papille abgrenzen, aus der sich entweder spontan oder nach Manipulation zähflüssiger Schleim entleert. Eine prominente Papille, eine sogenannte Fischmaulpapille, eine Gangerweiterung des

Pankreashauptganges von >8-10 mm, Zysten >20mm, und neoplastische Knoten >10mm sprechen für das Vorliegen einer malignen Transformation (Dietrich CF, 2008). Aufgrund der Kontrastmittelanreicherung neoplastischer Knoten im Gegensatz zu Schleimpfropfen hat sich zur besseren Differenzierung die kontrastverstärkte Endosonographie als hilfreich erwiesen (Dietrich, 2009). Es besteht die Möglichkeit zur Biopsie und Analyse des Zysteninhaltes durch Feinnadelaspirationszytologie (FNAC).

1.8.2 ERCP:

Die ERCP zeigt neben diffus oder segmental zystisch erweiterten Haupt- und Seitenästen langstreckige / bandartige Aussparungen im Hauptgang oder knotige Aussparungen, die durch zähen Schleim oder papilläre Wucherungen verursacht sein können. Die in der ERCP darzustellende Verbindung zum Pankreasgang bei einem Seitasttyp unterscheidet die IPMN von anderen zystischen Pankreastumoren (Lim et al., 2001). Die Untersuchung mittels ERCP kann aufgrund von durch den Schleim hervorgerufenen Füllungsdefekten im Pankreasgang erschwert und eingeschränkt beurteilbar sein. Weitere Nachteile sind eine postinterventionell auftretende Pankreatitis.



Abbildung 8: Endoskopische retrograde Cholangiopancreatographie: erweiterter Pankreasgang mit Kontrastmittelaussparungen

1.8.3 US:

Der transabdominelle Ultraschall kann zur Differenzierung solider von zystischen Läsionen, zum Nachweis von Septen oder muralen Knoten insbesondere unter Verwendung des kontrastverstärkten Ultraschall herangezogen werden. Eine Differenzierung gegen eine chronische Pankreatitis oder andere zystische Pankreastumore ist jedoch schwierig. Zudem kann die Beurteilbarkeit oftmals durch Bildartefakte, z.B. bedingt durch Luftüberlagerung, eingeschränkt sein; zudem ist es nicht immer möglich das Pankreas im Ganzen einzusehen. Das Verfahren ist insbesondere zur Verlaufskontrolle geeignet.

Demgegenüber ist der endoskopische Ultraschall dem transabdominellen Ultraschall hinsichtlich der Detektion und Differenzierung deutlich überlegen (Brugge, 2004). Er kann durch seine hohe räumliche Auflösung zusätzlich zu den Schnittbildverfahren, falls diese keine definitive Aussage erbringen, detaillierte weiterführende Informationen liefern.

Trotz des technisch schwierigen und invasiven Verfahrens zur Diagnostik der IPMN haben Endoskopie bzw. endoskopischer Ultraschall (EUS) den Vorteil, die Entnahme von Gewebeproben mittels Feinnadelbiopsie (FNP) oder Aspiration von Zysteninhalt zu ermöglichen. Zudem ist die Gefahr einer Verschleppung von Tumorzellen im Gegensatz zum perkutanen Zugangsweg deutlich geringer.

1.8.4 PET:

Der Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mittels 18F-Fluorodeoxyglucose hat sich in der Beurteilung der zystischen Pankreastumore bzw. IPMN nicht bewährt (Mansour JC, 2006).

1.8.5 CT / MRT:

Vergleicht man die Schnittbildverfahren CT und MRT, ergeben sich nach einigen neueren Studien keine wesentlichen Vorteile, um zystische Pankreasläsionen zu charakterisieren (Visser BC, 2007), wobei zu bedenken ist, dass es sich jeweils um kleine Patientenkollektive handelte (Minami M, 1989). Eine Einschränkung

dieser radiologischen Verfahren stellt die Tumorgröße dar; insbesondere das Auftreten kleiner zystischer Veränderungen erscheint eher unspezifisch, lediglich eine vollständige Pathologie kann deren Ätiologie klären (Visser BC, 2007).

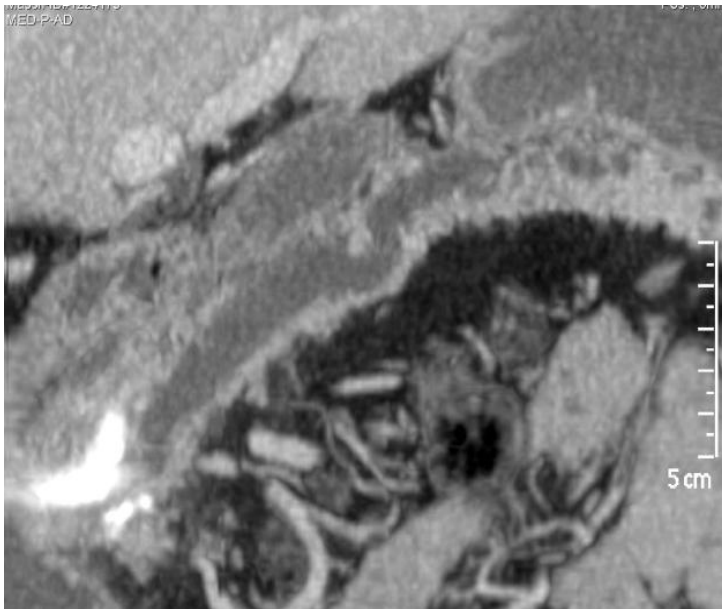


Abbildung 9: Computertomographie: koronare Rekonstruktion: Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie des Ductus wirsungianus

Im Vergleich zur Computertomographie scheinen sich noduläre Veränderungen und duktale Anomalien, insbesondere im gemischten Typ der IPMN, besser in der MRT abgrenzen zu lassen. Trotz der Anwendung optimaler Modalitäten im Sinne von dünn-schichtiger Multislice-Computertomographie (MDCT) und multiplanarer Rekonstruktionen ist die MRT in der Diagnostik der IPMN der CT weiterhin gering überlegen (Fukukura et al., 2003).

Die MRT ist der CT hinsichtlich Beurteilbarkeit besonderer morphologischer Kriterien wie Gangkommunikation oder muraler Knoten überlegen.

Die Inzidenz von Malignomen bei klinisch asymptomatischen Patienten liegt bei ca. 3,5%. In einer retrospektiven Studie wurden anhand von 30 Patienten insgesamt 38 pathologisch gesicherte, zystische Läsionen unter 3 cm hinsichtlich ihrer Zystenmorphologie begutachtet, der Versuch unternommen die Läsionen zu charakterisieren und bildmorphologisch die Aggressivität festzulegen (Sainani et al., 2009). Unter den Läsionen fanden sich 14 Seitenast-IPMN sowie 12 IPMN vom kombinierten Typ. 26 Raumforderungen waren nicht aggressiv, wohingegen

12 Läsionen eine aggressive Komponente aufweisen (8 IPMN mit mäßiggradiger Dysplasie, 4 IPMN mit hochgradiger Dysplasie). Die diagnostische Genauigkeit und Bestimmung der Aggressivität betrug mittels CT in 75 – 78%, mittels MRT 78 – 86%. Insbesondere im Nachweis von einzelner morphologischer Eigenschaften war die MRCP der CT leicht überlegen.

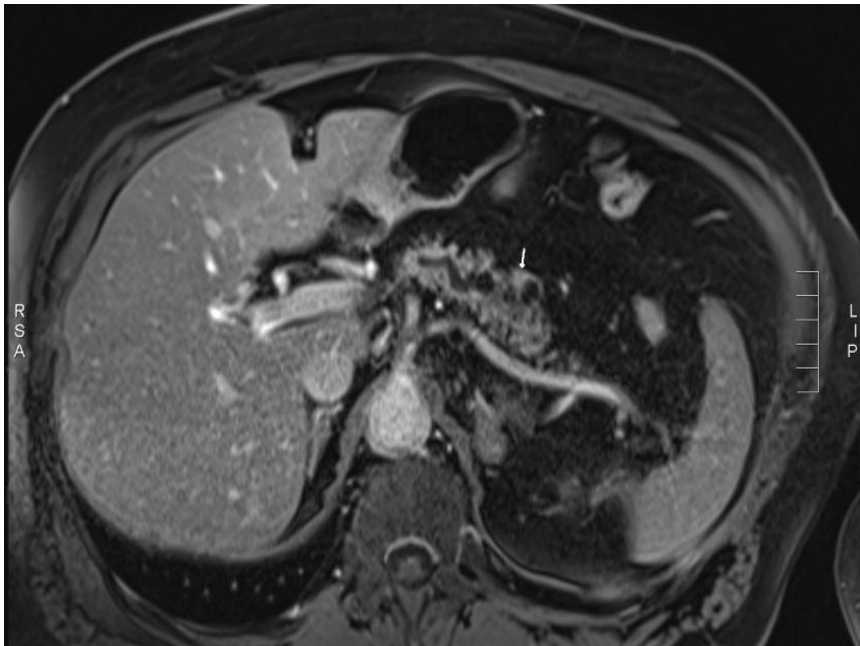


Abbildung 10: **Magnetresonanztomographie, T1-Sequenz, nach Kontrastmittelapplikation –**
Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie mit erweitertem Hauptgang

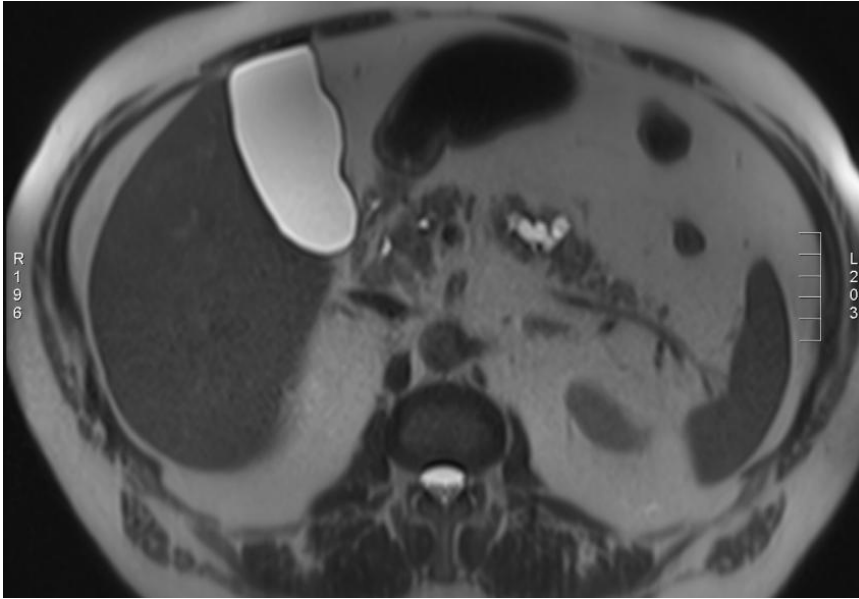


Abbildung 11: Magnetresonanztomographie, T2-Sequenz – Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie mit erweitertem Seitenast

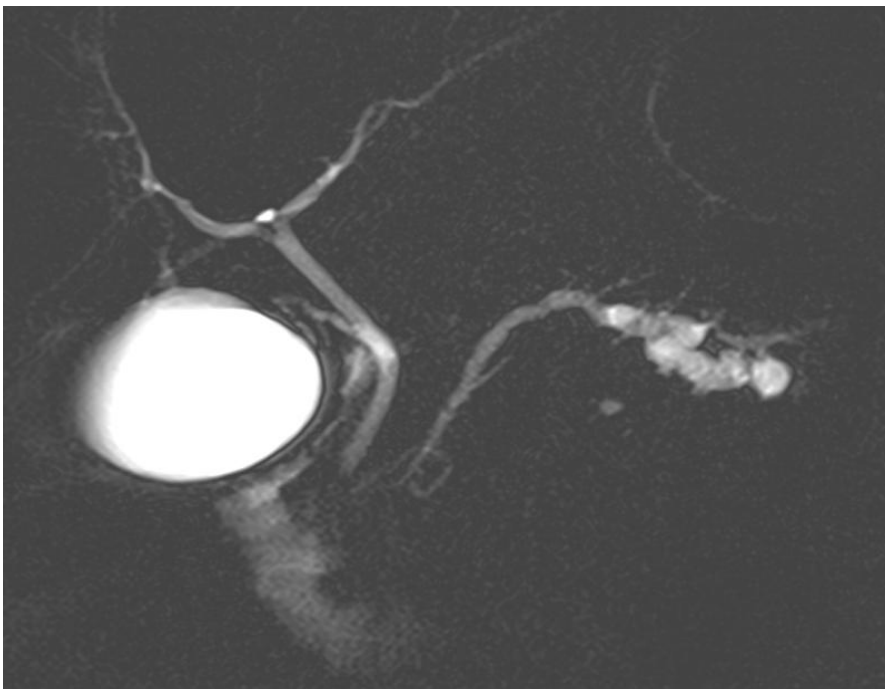


Abbildung 12: Magnetresonanzcholangiopankreatographie – Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie mit erweitertem Haupt- und Seitenast

In einer neueren retrospektiven Studie wurde die MDCT der MRCP u. a. in der Detektion maligner Veränderungen bei IPMN gleichgestellt (Sahani et al., 2006, Visser BC, 2007). Die MRT sollte insbesondere als Verlaufskontrolle bei jüngeren

Patienten aus strahlenhygienischen Gründen sowie in schwierigen Fällen als weiterführende Diagnostik angewendet werden (Katz DS, 2007).

Zur Differenzierung zwischen benigner und maligner Form der Hauptgang-IPMN erfolgte in einer italienischen Studie die Analyse prädiktiver Zeichen einer malignen Entartung einer IPMN mittels MRT und MRCP bei insgesamt 51 Patienten (Manfredi et al., 2009). Histopathologisch wiesen 29 Patienten einen Hauptgang-Typ, 22 einen gemischten Typ auf. Darunter fanden sich 27 Karzinome, 13 Borderline Tumore und 11 Adenome. Der mittlere Durchmesser des Ductus pancreaticus betrug bei den Karzinomen und Borderline Tumoren 18mm und bei den Adenomen 11mm. Murale Knoten fanden sich bei den Karzinomen (n=16), den Borderline Tumoren (n=1) und Adenomen (n=1). Kontrastmittelanreicherung des Pankreashauptgang fand sich 20mal bei Karzinomen unabhängig ob Hauptgang- oder Seitenast-Typ, sowie 5mal bei Borderline Tumoren oder Adenomen.

Unter Berücksichtigung des relativ hohen Anteils maligner Tumore in einem Patientenkollektiv einer italienischen Studie waren die Zeichen einer malignen Entartung in der MRT bzw. MRCP eine Erweiterung des Ductus wirsungianus, der Nachweis muraler Knoten und die vermehrte Kontrastmittelaufnahme der Wand des Pankreasgangs.

Letztendlich führt eine individuelle Befund basierte Diagnostik in Kombination verschiedener diagnostischer Verfahren unter Einbeziehung der Anamnese, des Patientenalters, des Geschlecht sowie der klinischen Symptome zu einer richtigen Klassifizierung der Erkrankung.

Eine histologische bzw. zytologische Aufarbeitung und Analyse des Pankreassekrets sowie die Bestimmung von Tumormarkern im Aspirat wird zusätzlich zur bildgebenden Diagnostik empfohlen.

1.8.6 Laborchemische Diagnostik:

Aufgrund des enzymhaltigen Zysteninhaltes finden sich bei der IPMN hohe Amylasewerte. Laborchemisch sind Serumerhöhungen von Tumormarkern wie dem Carbohydrat Antigen (CA 19-9) mit dem Vorliegen verschiedener zystischer

Tumore, ohne diese weiter in muzinöse oder nicht-muzinöse unterteilen zu können, als auch mit malignen Geschehen wie dem duktalem Adenokarzinom des Pankreas assoziiert.

In einer retrospektiven japanischen Studie wurden zur Differenzierung von benignen und malignen Formen der IPMN u.a. Tumormarker (CEA, CA19-9) im Serum und Pankreassaft untersucht. Als signifikanter Indikator für das Vorliegen einer malignen Variante erwies sich ein Anstieg des CEA im Pankreassaft von mehr als 110 ng/ml (Kawai et al., 2004). In einer aktuellen Studie mittels EUS-gesteuerter Feinnadelaspiration konnten signifikante negative Vorhersagewerte (NPV) für die Tumormarker CEA (> 200 ng/ml) und CA 72-4 (> 40 U/ml) im Malignitätsnachweis der benignen versus malignen IPMN erbracht werden (Maire et al., 2008). Erhöhte CA 19-9 Werte im postoperativen Verlauf konnten bei palliativen Situationen sowie bei Inoperabilität gefunden werden, die Normalisierung im Verlauf bei präoperativ erhöhten Tumormarkern spricht für eine radikale Resektion des Tumors.

1.9 Zielsetzung der Studie

Durch die Verbesserung und Ausweitung der bildgebenden Diagnostik werden intraduktal papillär muzinöse Neoplasien (IPMN) mit zunehmender Häufigkeit entdeckt. Die Aufgabe der Bildgebung ist es, Tumore mit niedrigem von Tumoren mit hohem Malignitätspotential abzugrenzen um eine richtungsweisende präoperative Klassifikation und Diagnose zu erhalten.

Die Berücksichtigung zusätzlicher Kriterien wie klinisches Bild, Lokalisation, Alter und Geschlecht der Patienten sowie Komorbidität sind wichtige Gesichtspunkte, die in die weitere Entscheidungsplanung mit einbezogen werden müssen.

Therapieempfehlungen orientieren sich im Wesentlichen an der Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung. Hauptgang-IPMN bzw. symptomatische Läsionen müssen nach entsprechender Diagnostik einer definitiven Therapie zugeführt werden. Probleme bereiten asymptomatische, zufällig detektierte kleine Läsionen, das therapeutische Vorgehen ist hierfür noch nicht ausreichend standardisiert. Die therapeutischen Konsequenzen reichen von engmaschigen oder großzügigen Nachkontrollen bis zur Resektion.

Ziel der Studie ist die Analyse von Alter und Geschlecht der Patienten, Symptomatik, klinische und bildgebende Diagnostik, Therapie und Pathologie der Intraduktal papillär muzinösen Neoplasie (IPMN) anhand retrospektiven Datenmaterials.

Folgende Fragen gilt es dabei zu klären:

- Wie ist die Geschlechtsverteilung und welche Altersgruppen sind betroffen?
- Welche Beschwerdesymptomatik liegt zum Zeitpunkt der Diagnose vor und wie korreliert diese mit dem IPMN-Typ bzw. der Histologie im eigenen Patientengut im Vergleich zur Literatur?
- Wie hoch ist die Anzahl von Haupt- und Seitenast-IPMN bzw. dem gemischten Typ? Sind diese vorzugsweise in einem bestimmten Teil des Pankreas lokalisiert? Wie stellt sich die histologische Verteilung dar und wie hoch ist der Anteil an Adenomen bis hin zu malignen Tumoren? Welche Unterschiede bestehen im eigenen Patientengut im Vergleich zur aktuellen Literatur?
- Kann man die aus der Literatur bekannten Kriterien der Malignität auf dieses Patientengut übertragen?
- Sind klinische Parameter, wie Tumormarker, zur Diagnosefindung hilfreich?
- Welche bildgebenden Verfahren wurden eingesetzt, lässt sich daraus eine Empfehlung ableiten?

2 Material und Methoden

Diese retrospektive Studie entstand in Zusammenarbeit der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Ulm (Prof. Dr. med. H-J Brambs), der Chirurgischen Klinik am Safranberg (Prof. Dr. med. D. Henne-Bruns), der Klinik für Innere Medizin I (Prof. Dr. med. G. Adler) und dem Institut für Pathologie (Prof. Dr. med. P. Möller).

2.1 Datenerfassung

Anhand von elektronisch archivierten Patientenakten (SAP/ RIS/ PACS) erfolgte die Erfassung der relevanten klinischen Daten jedes Patienten. Aufgrund der Vielzahl der Informationen wurden diese in einer Datenbank erfasst, die in Microsoft Excel 2007 implementiert wurde. Diese bietet den Vorteil, die gesammelten Informationen zu jedem Zeitpunkt erweitern bzw. eine Änderung oder Neuerstellung durchführen zu können. Aus diesem Datensatz wurden folgende Informationen entnommen:

2.2 Patientenkollektiv

Retrospektiv wurden im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2009 die Daten von insgesamt 241 Patienten mit radiologischer Verdachtsdiagnose einer benignen oder malignen IPMN mittels CT oder MRT / MRCP erfasst, die sich in diesem Zeitraum zur Diagnostik und Therapie an der Universitätsklinik Ulm befanden. Es handelte sich dabei um 116 Männer (48%) und 125 Frauen (52%) im Alter von 40 bis 100 Jahren (Frauen: 41 – 100 / Mittelwert 65; Männer: 40 – 95 / Mittelwert 69). Das Durchschnittsalter betrug 69 Jahre.

2.3 Anamnese

Die Anamneseerhebung umfasst Art der Beschwerden, wie z. B. rezidivierende Oberbauchschmerzen (101) darunter 33 mit Pankreatitis, Gewichtsverlust (8), schmerzloser Ikterus (6), reduzierter Allgemeinzustand (5) oder Diarrhoe (2). Insgesamt wiesen 115 Patienten (48 %) mindestens eine der oben genannten Beschwerden auf. 126 Patienten zeigten keine Beschwerdesymptomatik (64 Frauen, 62 Männer), bei einigen dieser Patienten fiel jedoch ein Anstieg der Tumormarker (2 Patienten) oder der Leberparameter (2 Patienten) auf.

2.4 Diagnostik

Mindestens eine der folgenden bildgebenden Verfahren wurde bei dem Patientenkollektiv durchgeführt und die gestellten Diagnosen miteinander verglichen:

Magnetresonanztomographie (MRT)

Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP)

Computertomographie (CT)

Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP)

Endosonographie

Abdominelle Sonographie

Protonenemissionstomographie (PET)

Zusätzlich ging die Lokalisation der Tumore, die Multifokalität, die Größe der Läsionen, Erweiterungen des Pankreasganges und vorhandene Verkalkungen des Pankreas in die Auswertung mit ein. Die Untergliederung der IPMN erfolgte in IPMN vom Hauptgang-Typ, vom Seitenast-Typ und in einen Mischtyp mit Beteiligung des Haupt- sowie des Seitenganges.

Bei 80 Patienten konnten retrospektiv Tumormarker wie CA 19-9, CEA, CA- 125 sowie CA 15-3 zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im Verlauf zusätzlich erfasst werden. Ein Anstieg dieser Parameter kann ein Hinweis auf einen

zugrunde liegenden Pankreastumor sein, wobei sich verschiedene Verläufe beschrieben werden (Safi, 1984) :

- Normalisierung präoperativ pathologischer Werte nach radikaler Resektion
- Kontinuierlicher Anstieg, hinweisend auf eine Inoperabilität bzw. diffusen Befall
- Anstieg nach initialem Abfall nach Resektion als möglicher Hinweis auf ein Tumorrezidiv

Soweit die Patientendaten in der Retrospektive vorlagen, konnte eine Kontrolle im längeren zeitlichen Verlauf bezüglich des Tumorprogress bzw. –regress bei nicht operierten Patienten bzw. nach erfolgter chirurgischer Resektion erfolgen.

2.5 Operative Therapie

Bei 21% der Patienten wurde eine operative Therapie durchgeführt, wobei das Resektionsausmaß von der pyloruserhaltenden partiellen Duodenopankreatektomie (pp-Whipple), über die subtotale/ partielle Duodenopankreatektomie (Kausch- Whipple), die duodenumerhaltenden Pankreaskopfresektion (DEPKR), die Pankreaslinksresektion, subtotale Pankreaslinksresektion, totale Pankreatektomie, Pankreassegmentresektion sowie Feinnadelpunktion reichte. Bei 191 Patienten erfolgte keine chirurgische Therapie.

2.6 Histologie

Nach chirurgischer Resektion konnte Gewebe der Pankreasraumforderung zur histologischen Aufarbeitung entnommen werden, die anhand des Ausmaßes von Zellatypien in IPMN-Adenome, IPMN vom Borderline-Typ, Carcinoma in situ auf Boden eines IPMN und von einem invasiven Karzinom unterschieden werden konnten.

Bei einem Teil der Patienten wurde keine Operation durchgeführt, wodurch die histologische Einteilung entfiel.

2.7 Statistische Auswertung

Ziel dieser retrospektiven Analyse als Grundlage für weiterführende Untersuchungen ist es, einen Überblick über die intraduktal papillär muzinösen Neoplasien zu gewinnen und das Datenmaterial im Hinblick auf Geschlecht, Alter und Häufigkeitsverteilung, Beschwerdesymptomatik, bildmorphologische Aspekte der Pankreasläsionen, Diagnostik, Histologie und Therapie zu analysieren.

Es werden ausschließlich deskriptive statistische Methoden zur explorativen Analyse des Datenmaterials verwendet mit Angabe absoluter und relativer Häufigkeiten für kategorielle Variablen sowie Median (inklusive Range) und Mittelwert / Standardabweichung für stetige Merkmale, da es sich um eine explorative Analyse des vorhandenen Datenmaterials handelt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt tabellarisch und durch entsprechende Abbildungen (Säulen- bzw. Kreisdiagramme der relativen Häufigkeiten).

Aufgrund der relativ geringen Fallzahlen sind weitergehende Analysen (z.B. die Berechnung von Sensitivität und Spezifität) nicht aussagekräftig und werden deshalb nicht angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2009 wurde bei insgesamt 241 Patienten bildmorphologisch eine intraduktal papillär muzinöse Neoplasie des Pankreas diagnostiziert. Die Verdachtsdiagnosen reichten von der benignen IPMN (n=223) über den Verdacht einer malignen Entartung einer IPMN (n=12) bis zum Pankreaskarzinom (n=6). Tabelle 2 zeigt die Geschlechterverteilung in Hinblick auf die Gesamtzahl der erfassten Läsionen, sowie in Abhängigkeit der Unterformen.

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung im Hinblick auf die Gesamtzahl der erfassten Läsionen bei Patienten mit intraduktal papillär muzinöser Neoplasie in Prozent im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm

	N	Frauen	Männer
benigne IPMN	223	119 (53%)	104 (47%)
maligne IPMN	12	4 (33%)	8 (67%)
Pankreaskarzinome	6	2 (33%)	4 (67%)
Gesamtanzahl	241	125 (52%)	116 (48%)

IPMN: Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie, N: Anzahl der Patienten

Das Patientenalter liegt zwischen 35 und 100 Jahren, der Altersmedian bei 69 Jahren, der Altersmittelwert bei 69,1 Jahren.

Tabelle 3: Altersverteilung im Hinblick auf die Gesamtzahl der erfassten Läsionen bei Patienten mit intraduktal papillär muzinöser Neoplasie in Jahren im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm

	Männer		Frauen	
	N	Median (Alter in Jahren)	N	Median (Alter in Jahren)
benigne IPMN	104	69 (40-95 Jahre)	218	69 (35-100 Jahre)
maligne IPMN	8	71 (59-79 Jahre)	4	72 (42-80 Jahre)
Pankreaskarzinome	4	71 (69-73 Jahre)	2	74,5 (73-76 Jahre)
Gesamt	116	69	125	69

IPMN: Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie, N: Anzahl der Patienten

3.2 Anamnese

Rezidivierende Oberbauchbeschwerden mit Ausstrahlung in den Rücken stellten die häufigste klinische Symptomatik der angegebenen Beschwerden dar (56,8%), gefolgt von Pankreatitiden (28%) und Gewichtsverlust (6,8%). Ein reduzierter Allgemeinzustand (4,2%), Ikterus (2,5%) und Diarrhoen (1,7%) konnten selten beobachtet werden. Eine Kombination verschiedener Symptomatiken wurde von 5 der 112 nicht beschwerdefreien Patienten angegeben. Insgesamt wiesen 99 Patienten keine Beschwerdesymptomatik auf (41,1%).

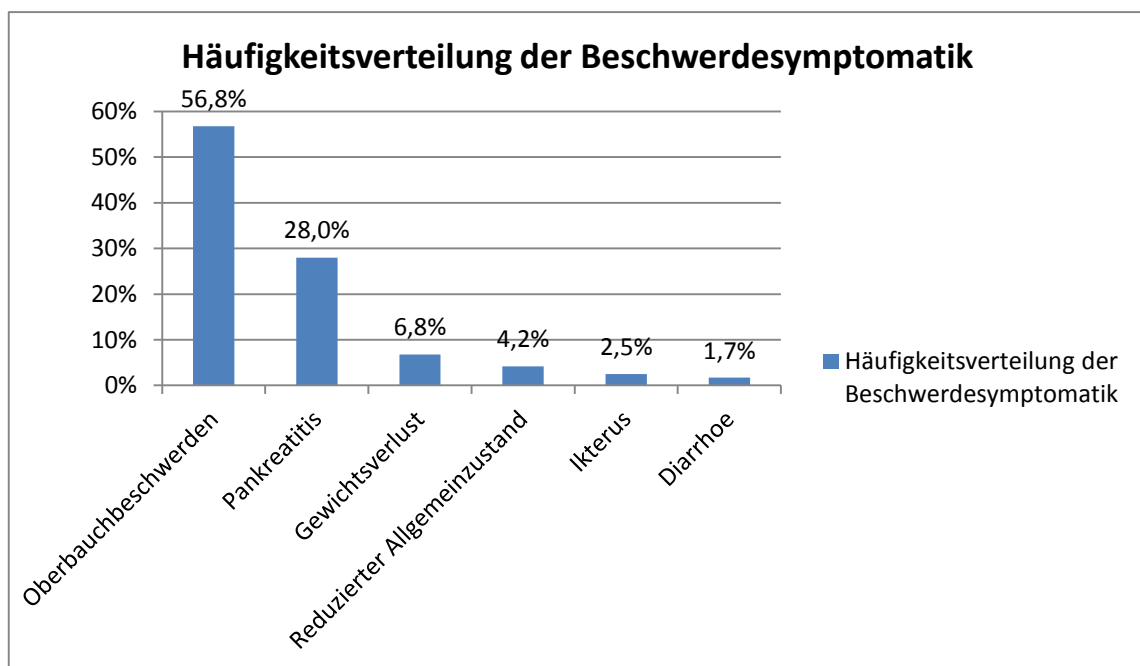


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Beschwerdesymptomatik bei Patienten mit intradukal papillär muzinöser Neoplasie in Prozent im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm

89 der Patienten (36,9%) wiesen bereits vor Erstdiagnose der IPMN eine maligne Grunderkrankung auf, 152 Patienten hatten keine maligne Grunderkrankung in der Anamnese. Insgesamt konnten bei diesen 89 Patienten 101 maligne Erkrankungen differenziert werden, darunter fanden sich 27 Tumore aus dem gastrointestinalen Formenkreis (26,7%), 28 urogenitale Tumore (27,7%), 11 Mammakarzinome (10,9%) sowie 9 Bronchialkarzinome (8,9%). Unter den übrigen Tumoren fanden sich 8 dermatologische (7,9%), 9 hämatologische (8,9%), 3 HNO-Tumore (3%) sowie 6 weitere, die aufgrund der kleinen Anzahl unter

sonstige Tumore eingeordnet wurden (5,9%). 11 Patienten wiesen mindestens zwei verschiedene maligne Grunderkrankungen gleichzeitig auf, 1 Patient war an drei verschiedenen malignen Tumoren erkrankt.

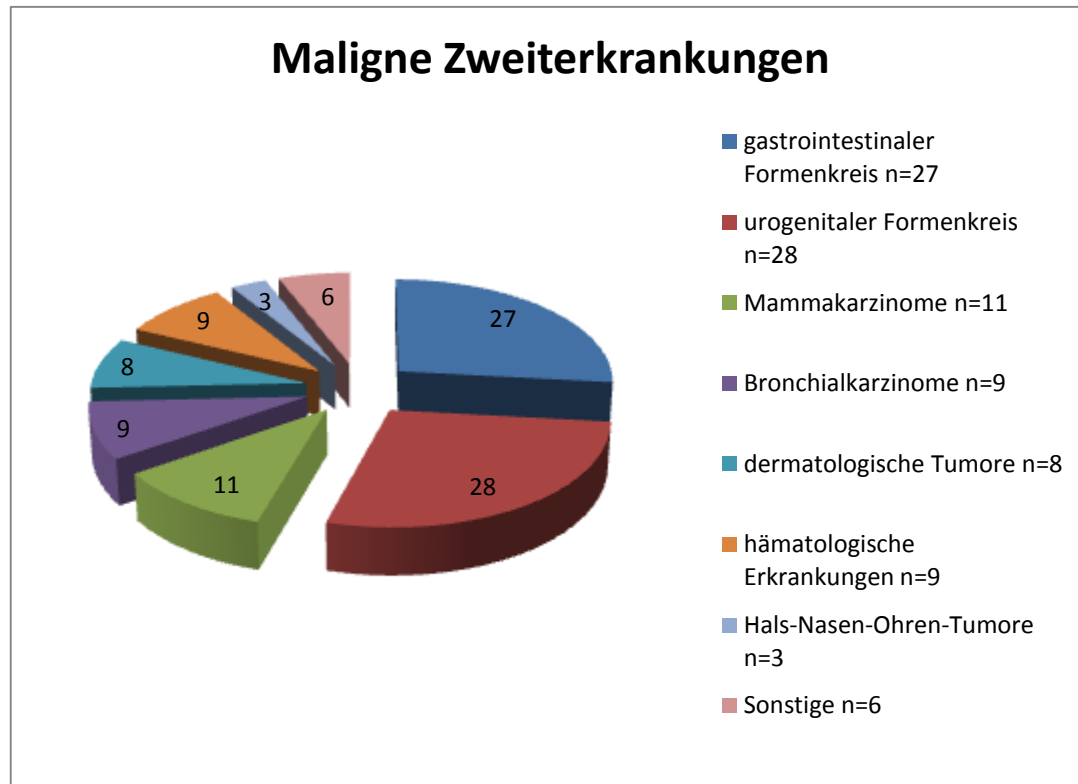


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung maligner Zweiterkrankungen bei Patienten mit intradukatal papillär muzinöser Neoplasie in Anzahl im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm

Wie die untenstehende Tabelle aufweist, fanden sich unter den gastrointestinalen Tumoren 48% kolosigmoidale Tumore (n=13).

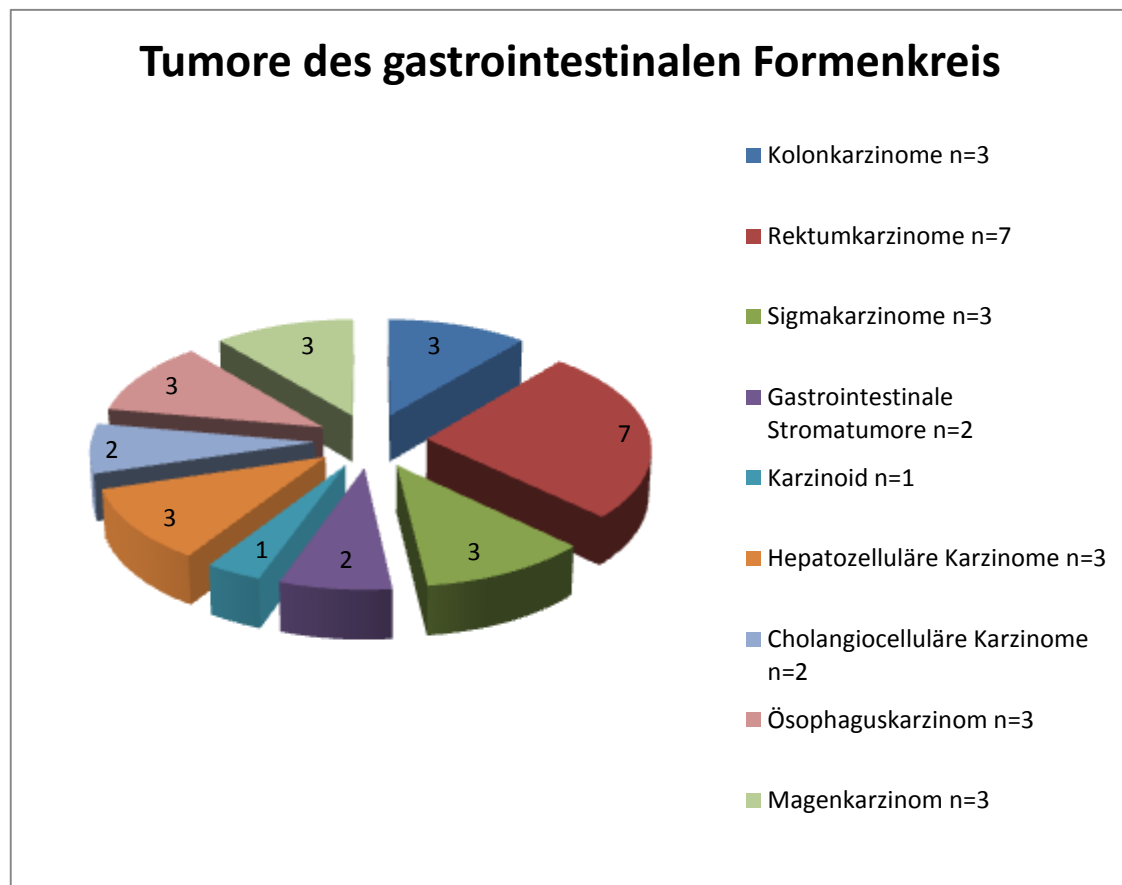


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung gastorintestinaler Tumore bei Patienten mit intradukatal papillär muzinöser Neoplasie in Anzahl im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm

Unter den histologisch gesicherten Pankreaskarzinomen fand sich eine Patientin mit zusätzlichem Mammakarzinom, ein Patient mit IPMN vom Borderline-Typ war an einer CML erkrankt, 5 Patienten mit einem IPMN-Adenom wiesen zusätzlich Prostatakarzinome (2), einen gastrointestinalen Stromatumor (GIST) (1), ein Sigmakarzinom (1), ein Mammakarzinom (1), ein Nierenkarzinom (1) und ein Leimyom (1) auf. Unter den bildmorphologisch malignomsuspekten Befunden, bei denen keine histologische Sicherung erfolgt war, fanden sich ein Histiozytom (1) und ein Karzinom unklarer Ätiologie (CUP) (1).

Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose einer IPMN und der vorbestehenden malignen Grunderkrankung betrug 1 bis 192 Monate (Mittelwert von 37 Monaten). Bei einigen Patienten (n=18) wurde die Diagnose einer IPMN zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der malignen Grunderkrankung z. B. als Zufallsbefund im Rahmen des Tumorstaging (n=14), im Rahmen der Abklärung ansteigender

Cholestaseparameter (n=2), bei Harnstau unklarer Ätiologie (n=1) sowie im Rahmen der Kontrolle nach TACE bei HCC (n=1) erhoben. Bei einigen Patienten kam es nach Erstdiagnose einer IPMN im Zeitraum zwischen 1 und 25 Monaten entweder zum Auftreten einer erstmalig diagnostizierten malignen Grunderkrankung (n=1), eines Zweitkarzinoms (n=7) oder zu einem Progress (n=4) durch Metastasierung bei bekanntem Erst- oder Zweitkarzinom.

3.3 Diagnostik

Die Diagnostik umfasst die Laboruntersuchungen der Tumormarker CEA, CA 19-9, CA 15-3 und CA 125 sowie die bildgebenden Verfahren CT, MRT, MRCP, Endosonographie, ERCP, abdominelle Sonographie und PET.

3.4 Labordiagnostik

Bei 33,2% der Patienten wurden insgesamt 161 Tumormarker bestimmt, darunter 70mal der Tumormarker CEA (43,5%), 67mal das CA 19-9 (41,6%), 13mal CA 125 (8,1%) sowie 11mal CA 15-3 (6,8%).

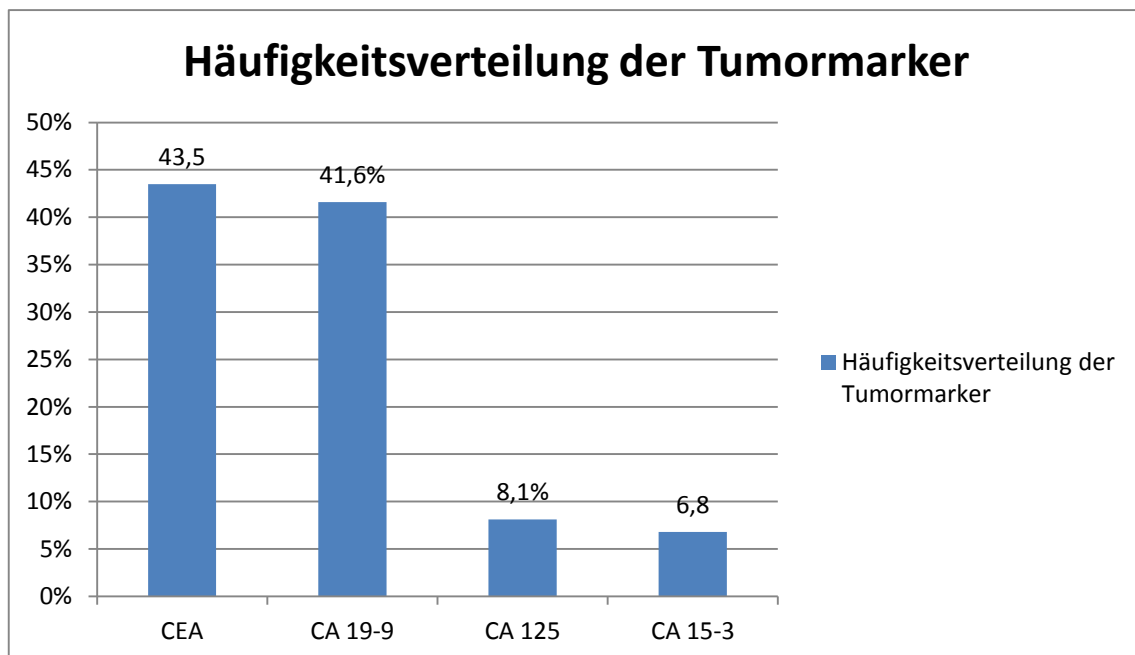


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der Tumormarker bei Patienten mit intraduktal papillär muzinöser Neoplasie in Prozent (n=161) im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm

Hierbei wiesen 28 Patienten ein erhöhtes CA19-9 (41,8 %) auf, wobei die Werte zwischen 33 U/ml und 1794 U/ml mit einem Mittelwert von 177 U/ml bzw. einem Median von 79,5 U/ml lagen. In zwei Fällen wurde lediglich der Anstieg des CA 19-9 ohne Angabe des Zahlenwertes dokumentiert.

Bei 8 Patienten mit einem CA19-9 Anstieg konnte histologisch ein Pankreaskarzinom gesichert werden, in einem Fall eine IPMN vom Borderline-Typ sowie in je einem Fall ein IPMN- Adenom vom Hauptgang-, ein IPMN vom Seitenasttyp sowie eine Pankreatitis. In 16 Fällen mit CA19-9 Anstieg, aber ohne histologische Gewebeentnahme, fanden sich bildmorphologisch 4 IPMN des Hauptgangs, darunter 2 multifokale Läsionen, 2 multifokale IPMN vom gemischten Typ sowie 10 IPMN vom Seitasttyp, darunter 6 multifokal vorkommende.

Unter den Patienten mit CA19-9 Anstieg waren 33,3% der Patienten (n=9) gleichzeitig an einem malignen Zweittumor erkrankt, darunter fanden sich insgesamt 7 Tumore des urogenitalen System, wobei 2 Patientinnen gleichzeitig ein Uteruskarzinom und ein Ovarialkarzinom aufwiesen. Es fanden sich 2 Mammakarzinome, 3 Tumore des gastrointestinalen Formenkreis, wobei ein Patient an einem Rektum-, Sigma- und zusätzlich an einem Bronchialkarzinom erkrankte, sowie 1 Histiozytom und 1 Bronchialkarzinom.

Unter den erhöhten CA19-9-Werten fand sich 1 Patientin mit histologisch gesichertem Pankreas- und Mammakarzinom. In 7 Fällen mit CA19-9 Erhöhung besteht zur radiologischen Diagnose einer IPMN eine maligne Grunderkrankung; hierunter fanden sich bei 3 unifokalen IPMN vom Seitenasttyp Tumore des urogenitalen Formenkreis (1 Uteruskarzinom, 1 Ovarialkarzinom und 1 Ovarial-+ Uteruskarzinom), bei 2 multifokale IPMN vom Seitenasttyp ein Mammakarzinom und 1 MFH, bei einem unifokalen IPMN vom Hauptgangtyp ein Rektumkarzinom sowie ein Uterus- bzw. Ovarialkarzinom bei einer multifokalen IPMN vom Hauptgangtyp.

Ein Anstieg des CA19-9 wurde in insgesamt 28 Fällen beobachtet, darunter ein selektiver Anstieg des Tumorparameters in 71,4% (n=20) der Fälle. In 5 Fällen fand sich ein gemeinsamer Anstieg von CA 19-9 und CEA, in 18 Fällen fand sich lediglich eine Erhöhung des CA 19-9 bei normwertigem CEA und 4mal wurde der

Tumormarker CEA nicht bestimmt. Unter dem CA19-9 Anstieg fand sich in 2 Fällen ein zusätzlicher Anstieg von CA125.

Ein Anstieg des CEA konnte bei insgesamt 70 Bestimmungen 15mal gefunden werden, darunter fanden sich eine Erhöhung des CEA bei normwertigem CA 19-9 in 4 Fällen, in 6 Fällen wurde bei erhöhtem CEA das CA19-9 nicht bestimmt. Unter dem CEA Anstieg fand sich in 1 Fall ein zusätzlicher Anstieg von CA125 und in 2 Fällen ein zusätzlicher Anstieg von CA15-3.

Unter den erhöhten CEA-Werten fand sich 1 Patient mit histologisch gesichertem IPMN vom Borderline-Typ. In 9 Fällen mit CEA Erhöhung besteht zur radiologischen Diagnose einer IPMN eine maligne Grunderkrankung; hierunter fanden sich bei 4 unifokalen IPMN vom Seitenasttyp 2 Tumore des urogenitalen Formenkreis (1 Uterus- und 1 Ovarialkarzinom), ein Mammakarzinom und ein Magenkarzinom; bei den urogenitalen Tumore fand sich zusätzlich eine CA19-9 Erhöhung. Alle 3 multifokalen IPMN vom Seitenasttyp wiesen ein Mammakarzinome auf, in einem Fall mit begleitendem CA19-9 Anstieg in den übrigen Fällen wurde das CA19-9 nicht bestimmt. Bei einer multifokalen IPMN vom Hauptgangtyp ein Rektumkarzinom sowie ein Prostatakarzinom bei einer multifokalen IPMN vom gemischten Typ, bei dem das CA19-9 im Normbereich lag.

Zusätzlich zu den oben genannten Laborkonstellationen konnte in 1 Fall eine gemeinsame Erhöhung aller Tumormarker CA 19-9, CEA, CA 125 und CA 15-3 gefunden werden. In jeweils einem Fall eine dreifach Konstellation mit Erhöhung der Marker CA19-9 + CEA + CA125, CA19-9 + CEA + CA15-3, CA19-9 + CA125+ CA15-3 sowie CEA+ CA125+ CA15-3. Eine selektive Erhöhung der Tumormarker CA125 und CA15-3 fand sich in 3 bzw. 1 Fall.

Hierunter befanden sich 8 histologisch gesicherte Adenokarzinome des Pankreas, bei einem Fall in Kombination mit einem Mammakarzinom in der Anamnese, sowie 4 histologisch gesicherte IPMN Adenome, bei zwei Fällen in Kombination mit einem CCC und einer chronischen Pankreatitis in der Anamnese. In 7 Fällen bestand bildmorphologisch der Verdacht einer benignen IPMN; 3 dieser Patienten wiesen in der Anamnese ein maligne Grunderkrankung, darunter ein

Rektumkarzinom, ein Kolonkarzinom und ein Histiozytom, auf. Bildmorphologisch konnte bei 4 Patienten eine IPMN vom Seitasttyp, bei 2 Patienten ein kombinierter Typ und einmal ein Hauptgangtyp diagnostiziert werden.

Ein Anstieg des CA19-9 in Kombination anderer Tumormarker fand sich in weiteren 10 Fällen.

3.5 Bildgebende Verfahren

Insgesamt wurden bei 241 Patienten 573 bildgebende Verfahren angewendet, die zur Verdachtsdiagnose einer benignen oder malignen IPMN führten. Eine Computertomographie wurde bei 211 Patienten durchgeführt und stellt somit das häufigsten angewendete bildgebende Verfahren mit 36,8% dar, gefolgt von der MRT inklusive MRCP (n=128) mit insgesamt 22,3%, der transabdominellen Sonographie (n=119) mit 20,1%, der Endosonographie mit 11,7% (n=67) und der ERCP mit 6,3% (n=36). Die PET wurde nur in 12 Fällen durchgeführt (2,1%).

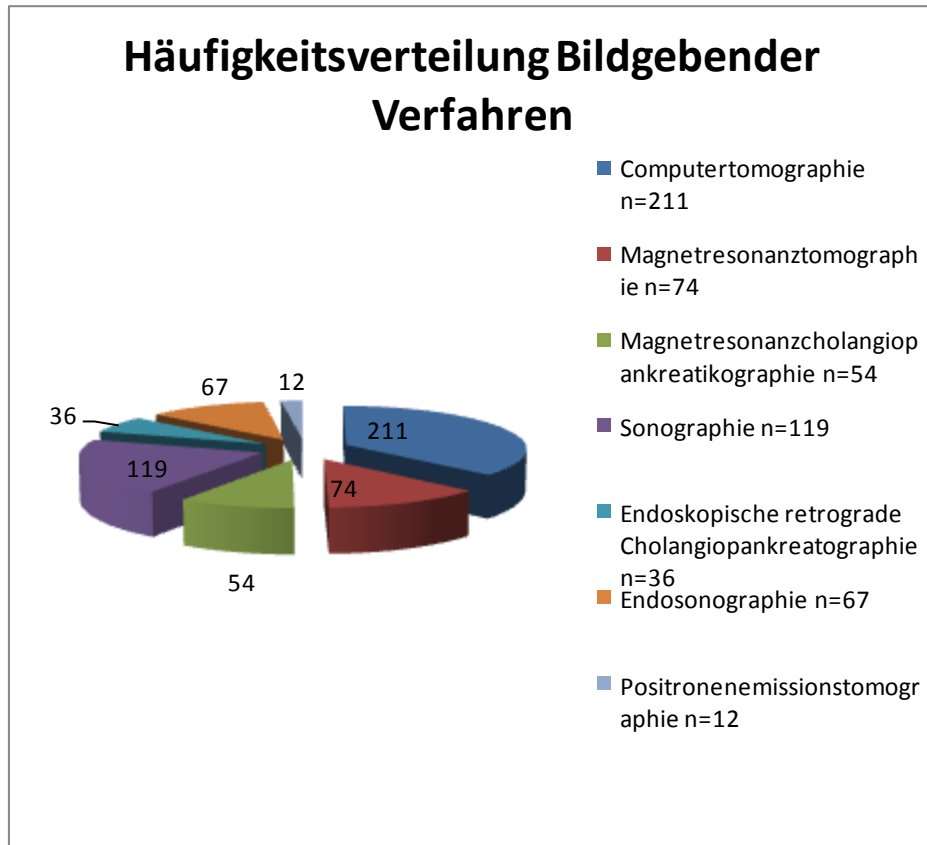


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der Gesamtzahl der Bildgebenden Verfahren bei Patienten mit intraduktal papillär muzinöser Neoplasie in Anzahl im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm

58% der Verdachtsdiagnosen wurden insbesondere in den Jahren 2008 (20%) und 2009 (38%) gestellt, gefolgt von den Jahren 2007 (14%) und 2006 (11%). In den vorherigen Jahren 1997-2005 wurden nur 17% der Diagnosen gestellt.

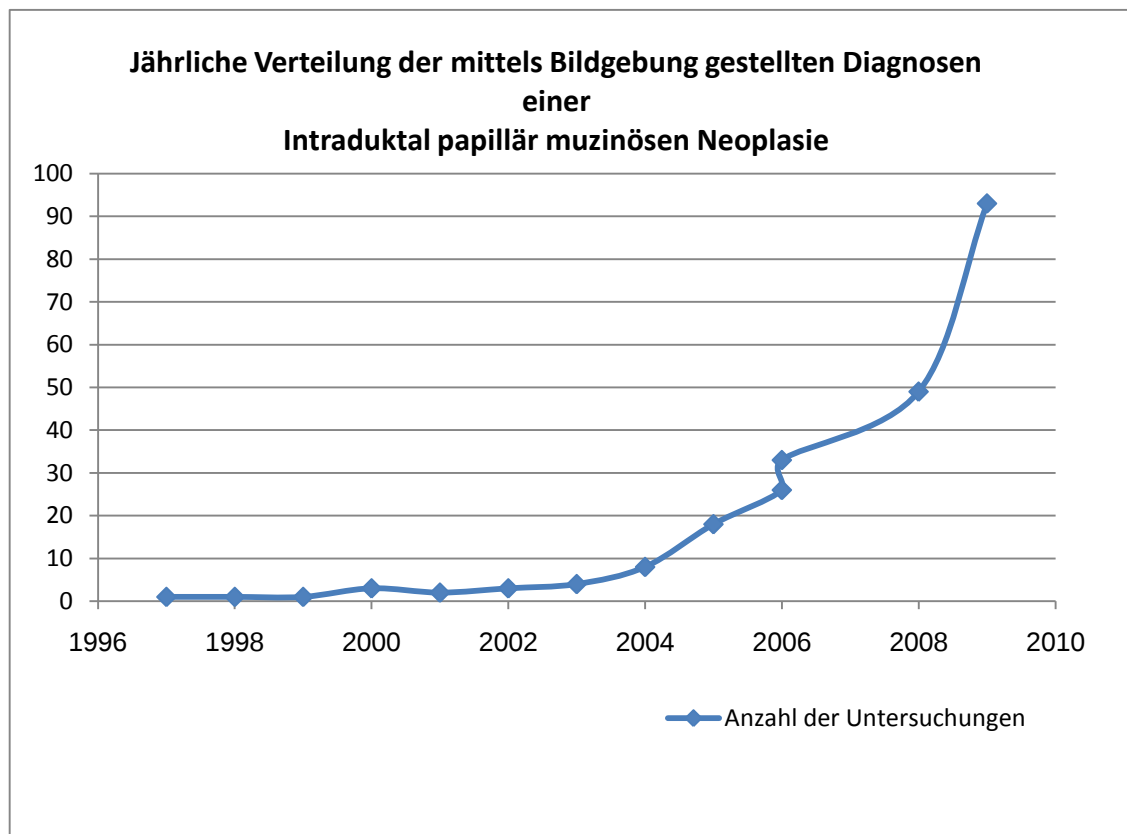


Abbildung 18: **Jährliche Verteilung der mittels Bildgebung gestellten Diagnosen einer intraduktal papillär muzinösen Neoplasie in Anzahl der Untersuchungen im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm**

Mittels der Computertomographie wurden 72,2 % der Erstdiagnosen im gesamten Zeitraum gestellt. Der jährliche Anteil der mittels Computertomographie erhobenen Diagnosen liegt in den Jahren 2006 bis 2009 zwischen 69 – 85%, die Jahre zuvor wurden aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht einbezogen.

Da einige der Diagnosen als Zufallsbefund erhoben wurden, finden sich neben dem CT des Abdomen (n=163) auch computertomographische Untersuchungen vom Thorax (n=11), bei der das Abdomen insbesondere der Oberbauch miterfaßt wurde.

Die Verdachtsdiagnose einer benignen IPMN wurde mittels CT in 151 Fällen erhoben, in 7 Fällen bestand die Diagnose einer malignen IPMN, in 5 Fällen eines Pankreaskarzinoms. Insgesamt konnte die radiologische Verdachtsdiagnose einer malignen IPMN (n=5) bzw. eines Pankreaskarzinom (n=3) in insgesamt 8 Fällen histologisch bestätigt werden (67%). In einem Fall bestätigte sich die Diagnose eines Pankreaskarzinoms, jedoch nicht auf dem Boden einer IPMN, sondern als Azinuszellkarzinom, in einem weiteren Fall ergab sich histologisch kein Anhalt für

Malignität. Zwei Fälle konnten aufgrund der OP-Ablehnung durch den Patienten bzw. bei Inoperabilität nicht histologisch gesichert werden.

An dem Gesamtanteil der in den Jahren 1997- 2009 durchgeführten Diagnostik nimmt die MRT inklusive MRCP, wie oben beschrieben, einen Anteil von insgesamt 14,9% ein. Darunter fallen 57 MRT-Untersuchungen inklusive MRCP und 20 MRT-Untersuchungen ohne die Durchführung einer MRCP. 16,6% der MRT- Untersuchungen führten zur Erstdiagnose einer IPMN, wobei der Großteil (87,5%) in den Jahren 2006 bis 2009 erhoben wurde. 39mal wurde die Verdachtsdiagnose einer benignen IPMN und 1mal die Diagnose eines Pankreaskarzinom gestellt wurde. Eine histologische Bestätigung mit positivem Ergebnis fand sich in 4 Fällen der Verdachtsdiagnose einer benignen IPMN und bei der Verdachtsdiagnose des Pankreaskarzinoms. In einem Fall wurde der Befund als benigne IPMN fehlgedeutet, histologisch ergab sich ein Pankreaskarzinom. Die übrigen MR-tomographischen Verdachtsdiagnosen wurden nicht weiter histologisch abgeklärt.

Der jährliche Anteil der mittels MRT erhobenen Erstdiagnosen liegt in den Jahren 2006 bis 2009 zwischen 11 und 22%, die Jahre zuvor wurden aufgrund der insgesamt niedrigen Fallzahlen ebenfalls nicht einbezogen.

Die am dritthäufigsten angewendete Untersuchung des Patientenkollektiv war die transabdominelle Sonographie mit 21,6 % (n=111), wobei lediglich 5mal eine Diagnose einer IPMN im Zeitraum von 1999 bis 2008 gestellt wurde. Hierunter befanden sich 3mal die Verdachtsdiagnosen einer benignen IPMN und 2mal die Verdachtsdiagnosen einer malignen IPMN, die histologisch als Pankreaskarzinom gesichert werden konnten. In einem Fall bei Verdachtsdiagnose einer benignen IPMN ergab sich der Befund einer IPMN vom Borderlinetyp.

Die Endosonographie (n=66) und die ERCP (n=34) nahmen einen Anteil von 12,8% bzw. 6,6% der Gesamtuntersuchungen ein, in Bezug auf die Anzahl der Erstdiagnosen ergaben sich Werte von ca. 7% und 2%. Endosonographisch wurde 15mal die Verdachtsdiagnose einer benignen IPMN gestellt, in einem Fall fand die Histologie lediglich entzündliche Veränderungen im Rahmen einer Pankreatitis, zwei weitere Fälle wiesen Gewebe einer IPMN vom Borderlinetyp auf. Die Verdachtsdiagnose einer malignen IPMN wurde in drei Fällen gestellt und

histologisch in einem Fall als Pankreaskarzinom bestätigt. Mittels ERCP wurde die Verdachtsdiagnose einer benignen IPMN in 4 Fällen gestellt, in 50% der Fälle histologisch bestätigt und einmal fehlgedeutet, die Pathologie ergab ein Pankreaskarzinom.

Eine PET wurde lediglich in 2,5% der Fälle durchgeführt (n=13), die Untersuchung führte jedoch in keinem Fall zur Verdachtsdiagnose einer IPMN.

Die meisten Untersuchungen wurden in Kombination mit anderen bildgebenden Verfahren angewendet, so erhielten 68% der Patienten eine Kombination aus MRT, CT, ERCP, Endosonographie, transabdominelle Sonographie und PET. Bei 32% der Patienten kam nur ein einzelnes Verfahren zum Einsatz, insbesondere die CT mit 84,4% (n=64), gefolgt von der MRT mit 13% (n=10). Die Endosonographie sowie die transabdominelle Sonographie wurden jeweils 1mal als alleiniges Verfahren gefunden.

Mittels der alleinigen CT- Untersuchung wurden 63 benigne IPMN und ein histologisch gesichertes Pankreaskarzinom diagnostiziert. Die meisten dieser Befunde wurden als Zufallsbefunde einerseits im Rahmen des Tumorstaging einer Zweiterkrankung (n=30) oder im Rahmen der Abklärung einer anderen nicht malignen Grunderkrankung (n=19) diagnostiziert. Weniger als ein Viertel der Patienten (n=15) wiesen klinische gastrointestinale Beschwerden auf, die mittels der CT abgeklärt werden sollten.

3.6 Operative Therapie

Der Therapiealgorithmus der chirurgischen Therapie einer IPMN ist abhängig von der Lokalisation und vom IPMN-Typ. Analog der Konsensuskonferenz der International Association of Pancreatology besteht eine Indikation zur Resektion bei Vorliegen einer Hauptgangbeteiligung (Tanaka, 2007, Farnell, 2008). Bei Beteiligung der Seitenäste besteht eine Indikation zur Operation, wenn die Größe der Läsion 30 mm überschreitet, noduläre oder verdickte Wände abgrenzbar sind oder eine relevante klinische Symptomatik besteht (Farnell, 2008). Im Falle der fehlenden Notwendigkeit, der Inoperabilität bei z. B. Komorbidität, des fortgeschrittenem Lebensalter oder der Ablehnung durch den Patienten werden

Verlaufskontrollen durchgeführt. Insbesondere bei asymptomatischen Patienten ohne Malignitätskriterien wird eine "watch and wait" - Strategie angewendet, da nur bei einem geringen Anteil dieser Patientengruppe, aufgrund neu aufgetretener klinischer Symptome oder progredienter Läsionen, eine Resektion im Verlauf erforderlich wird (Salvia R., 2007).

In Abhängigkeit des Ausmaßes bzw. der Haupt- oder Seitengangbeteiligung der Läsion kommen verschiedene Operationsarten zur Anwendung. Insgesamt wurden 43 Patienten operiert, davon erhielten 2 Patienten eine klassische Kausch-Whipple-Operation, 29 eine Pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (pp-Whipple), 1 Patient eine duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion (DEPKR), 7 Patienten eine Pankreaslinksresektion bzw. 2 Patienten eine totale Pankreatektomie. In einem Fall wurde intraoperativ eine ausgedehnte Metastasierung neu diagnostiziert, aufgrund dessen die geplante Pankreasresektion nicht durchgeführt wurde und es bei einer explorativen Laprotomie blieb. In einem weiteren Fall wurde eine Multiviszeraloperation unter Mitnahme der Pankreaskapsel durchgeführt. Die Häufigkeitsverteilung der operativen Verfahren ist in nachfolgendem Diagramm (4.1) aufgeführt.



Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung operativer Verfahren bei Patienten mit intraduktal papillär muzinöser Neoplasie in Anzahl im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm

Die nachfolgende Tabelle dokumentiert die verschiedenen Lokalisationen aller Pankreasläsionen. 37,0 Prozent der IPMN befanden sich im Pankreaskopf, 9,7 Prozent im Processus uncinatus, 28,2 Prozent im Korpus und 25,1 Prozent im Schwanzbereich. Eine Multifokalität konnte in 45,6 Prozent nachgewiesen werden.

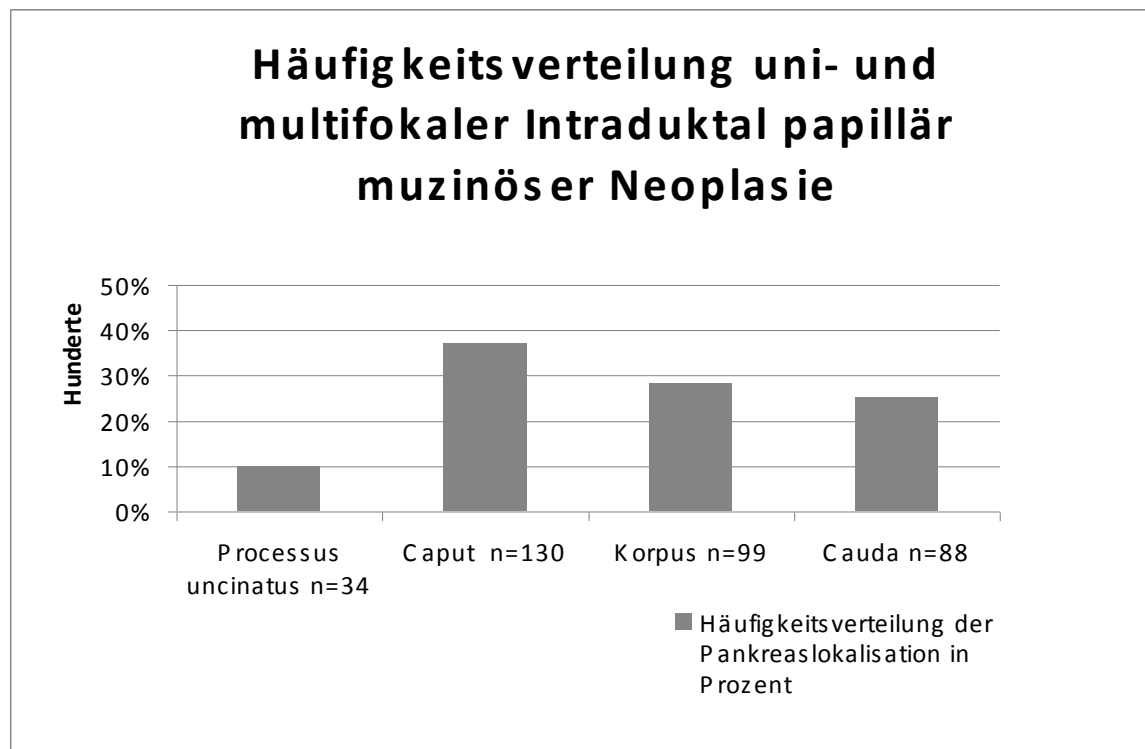


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung uni- und multifokaler Intraduktal papillär muzinöser Neoplasien bei Patienten mit intraduktal papillär muzinöser Neoplasie in Prozent im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm

Von den histologisch gesicherten Läsionen (n=72) befanden sich 43,1 Prozent im Pankreaskopf, 13,9% im Processus uncinatus, 23,6% im Korpus und 19,4% im Schwanzbereich. Von diesen histologisch gesicherten Läsionen waren 34,7% maligne, darunter 19,4% multifokal gelegen. Die Mehrzahl dieser Läsionen befanden sich entweder im Pankreaskopf bzw. Processus uncinatus (n=9 bzw. n=5) oder im Korpus (n=7) befanden, 4 Läsionen lagen im Schwanzbereich.

3.7 Histologie

Insgesamt wurden bei 241 Patienten die Verdachtsdiagnosen einer benignen oder malignen IPMN bzw. die Diagnose eines Pankreaskarzinoms auf dem Boden einer IPMN geäußert. Darunter fanden sich 223mal die bildmorphologische Diagnose einer benignen IPMN (92,5%) sowie 18mal (7,5%) die Diagnose einer malignen IPMN (n=12) bzw. eines Pankreaskarzinom (n=6). Nach erfolgter operativer

Therapie konnte bei 49 Patienten (20,3%) die Diagnose einer benignen oder malignen IPMN histologisch gesichert werden. 2 Patienten wiesen hingegen lediglich eine Pankreatitis auf (0,8%), bei 1 Patienten erfolgte keine histologische Sicherung aufgrund nicht ausreichenden Materials, bei einem weiteren Patienten ergab sich keine histologische Auffälligkeit im Aszites-Punktat.

4 Diskussion

Die zu den zystischen Pankreastumoren zählende intraduktale papillär muzinöse Neoplasie wurde erstmals im Jahre 1982 beschrieben (Ohashi K, 1982), und wird in den letzten Jahren mit zunehmender Häufigkeit diagnostiziert (Andrejevic-Blant et al., 2007). In welchem Umfang sich jedoch die Prävalenz bzw. die Inzidenz dieser Entität geändert hat, ist bis heute nicht eindeutig geklärt (Tollefson et al., 2003).

Die meisten der zystischen Pankreasläsionen werden zufällig entdeckt, wobei die IPMN etwa der Hälfte aller zufällig entdeckten zystischen Pankreasläsionen bzw. 7% aller diagnostizierten Pankreastumore entsprechen. Die Mehrheit der IPMN in dieser Studie (ca. 65%) wurde erstmalig zum Beispiel im Rahmen eines Tumorstaging detektiert, wobei jedoch über die Hälfte der Patienten eine Beschwerdesymptomatik aufwies.

Die Erstdiagnose einer IPMN tritt gehäuft bei älteren Männern in der 6. – 8. Lebensdekade auf (Azar et al., 1996, Kloppel, 1998). Eine eindeutige geschlechtsspezifische Verteilung konnte in dieser Studie nicht gefunden werden. An einer IPMN erkrankten etwa zu gleichen Anteilen Männer (48%) wie Frauen (52%) im Alter von 35 bis 100 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug der Literatur entsprechend 69 Jahre.

Histologisch werden niedriggradige Dysplasien (Adenome), mittelgradige Dysplasien (Borderline-Tumore) und hochgradige Dysplasien (Carcinoma in situ) unterschieden. Die invasive Komponente entspricht entweder einem muzinösen Karzinom (früher Kolloid-Karzinom) oder einem duktalem Adenokarzinom. Da in dieser Arbeit lediglich bei etwa einem Fünftel der 241 Patienten (20,3%) eine histologische Sicherung der bildmorphologischen Verdachtsdiagnose einer intraduktal papillär muzinösen Neoplasie erfolgte, ist dies Ergebnis nicht repräsentativ. Histologisch fanden sich 20 Adenome, 5 Borderline-Tumore, 2 Carcinomata in situ sowie insgesamt 16 invasive Karzinome, wobei in 14 Fällen ein duktal invasives Adenokarzinom, in 2 Fällen ein muzinöses Karzinom und in einem Fall ein Azinuszellkarzinom gesichert werden konnte.

Histologisch können weitere 4 Subtypen unterschieden werden: die häufigste Form entspricht dem intestinalen Typ, der morphologisch dem villösen Adenom ähnelt und am häufigsten im Hauptgang des Pankreaskopf lokalisiert ist. Die maligne Form gleicht einem im Vergleich zum duktalem Karzinom weniger aggressivem muzinösen Karzinom. Papilläre Projektionen finden sich beim gastrischen Typ, der weitgehend dem Seitenast-Typ entspricht und dessen Zysten meist kleiner als 3 cm sind, der am wenigsten aggressiv erscheint und a. e. einer diffusen Erkrankung als einem fokalen Prozess entspricht. Die maligne Form des deutlich selteneren pankreatobiliären Typs gleicht in etwa dem duktalem Adenokarzinom. Der äußerst seltene onkozytäre Typ unterscheidet sich vom pankreatobiliären Typ durch sein eosinophiles Zytoplasma, die aktuelle Datenlage bezüglich seines Malignomrisikos ist ungenügend.

Auf die Differenzierung eines gastrisch-foveolären von einem villös-intestinalen, pankreatobiliären oder onkozytären Subtyp in Abhängigkeit von der papillären Komponente wurde in den in den uns vorliegenden histologischen Befunden nicht eingegangen, eine Unterscheidung konnte somit in dieser Arbeit nicht erfolgen.

Das unterschiedliche Malignitätsverhalten sowie die Assoziation der intraduktal papillär muzinösen Neoplasie mit einer auffällig hohen Rate an extrapankreatischen Malignomen (Christensen et al., 2004, Choi MG, 2006), wie zum Beispiel dem Magen-, Kolon- oder Lebermalignom, besteht laut Literatur in bis zu 29% der Fälle (Yamaguchi et al., 2000, Adsay et al., 2002) trotz deutlich besserer Prognose im Vergleich zu anderen Neoplasien des Pankreas, wie zum Beispiel dem invasiv duktalem Adenokarzinom des Pankreas (Prasad et al., 2003). Insbesondere das Risiko an Magenkarzinomen bzw. kolorektalen Karzinomen zu erkranken, scheint bei Patienten mit einer intraduktal papillär muzinösen Neoplasie im Vergleich zu den an einem invasiv duktalem Adenokarzinom des Pankreas erkrankten Patienten erhöht. Die frühe Detektion (Sugiura et al., 2002, Schmitz-Winnenthal et al., 2003) und die genaue Differenzierung anderer Tumore, sowie Vorsorgeuntersuchungen und Verlaufskontrollen sind aus diesem Grund unerlässlich (Prasad et al., 2003, Eguchi et al., 2006).

Etwa 37% der Studienpatienten wiesen vor Erstdiagnose einer benignen bzw. malignen IPMN bereits eine maligne Grunderkrankung auf, wobei in dieser Studie

im Vergleich zur Literatur ein deutlich höherer Anteil (48%) aus dem kolorektalen Formenkreis stammt.

Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose der IPMN und der vorbestehenden malignen Grunderkrankung lag im Mittel bei 37 Monaten, bei einigen Patienten kam es im Mittel nach 5,6 Monaten zum Auftreten eines Zweitkarzinoms. Ein Progress nach Erstdiagnose der IPMN fand sich in 13 Fällen, wobei in 8 Fällen der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Progress unbekannt ist, in den übrigen 5 Fällen zeigte sich im Mittel ein Progress nach 10,6 Monaten.

Die IPMN lässt sich je nach Lokalisation und Wachstumsform in einen Seitenasttyp, in einen Hauptasttyp mit segmental oder diffuser Ausbreitung und einen gemischten Typ unterscheiden (Sohn et al., 2004, Brambs, 2007). Deutlich häufiger (in bis zu 80%) findet sich eine IPMN vom Hauptgangtyp mit Bevorzugung des Pankreaskopfs. Weniger häufig ist der Seitenasttyp, der in der Regel im Processus uncinatus, seltener im Pankreaskorpus oder Schwanzbereich gelegen ist, in bis zu 30% multifokal auftritt und gegenüber dem Hauptgangtyp eine günstigere Prognose (Terris et al., 2000) und zudem häufiger bei jüngeren Patienten auftritt.

Die Differenzierung in einen Hauptgangtyp, Seitenasttyp oder gemischten Typ erfolgte ausschließlich nach bildmorphologischen Kriterien, da in den histologischen Befunden auf diese Unterscheidung nicht eingegangen wurde. In dieser Arbeit fanden sich im Gegensatz zur Literatur eine überwiegende Zahl IPMN vom Seitenasttyp (n=150, 63%) versus 26% IPMN vom Hauptgangtyp (n=63) und 26 IPMN vom kombinierten Typ (11%).

In der Studie wurde zusätzlich zum Seitenast-, Hauptgang- und kombinierten Typ zwischen unifokalen Läsionen (n=130) und multifokalen Läsionen (n=109) unterschieden. Eine IPMN vom Seitenasttyp fand sich bei den unifokalen Läsionen insbesondere im Pankreaskopf, wohingegen bei den multifokalen Läsionen kein Unterschied zwischen der Lokalisation im Kopf-, Korpus- oder Cauda-Bereich zu finden war. Die IPMN vom Hauptgang-Typ war bei den uni- sowie multifokalen Läsionen insbesondere im Bereich des Caput und Korpus zu finden, weniger im Processus uncinatus oder in der Cauda. Der gemischte Typ kam insbesondere bei den multifokalen Läsionen vor, am wenigsten im Processus uncinatus.

Hinsichtlich des Malignitätspotentials und aus prognostischer Sicht ist die Differenzierung in einen Hauptgang-, Seitenast- oder gemischten Typ von erheblicher Bedeutung. Das Spektrum epithelialer Veränderungen, von leichten Zellatypien bis zum Carcinoma in situ entlang einer Adenom-Karzinom-Sequenz, vollzieht sich in etwa in einem Zeitraum von ca. 5-7 Jahren (Salvia et al., 2004b). Als invasiv und somit maligne sind ca. 30-50% der IPMN zu werten (Kloppel et al., 2005, Rodriguez et al., 2007), wobei das Malignitätspotential einer Hauptgang-IPMN mit 57-92% sehr hoch (Kobari et al., 1999, Doi et al., 2002, Kitagawa et al., 2003) und die Entartungswahrscheinlichkeit eines Seitenasttyp im Processus uncinatus deutlich geringer anzusetzen ist.

Nach neueren Studien besteht die Indikation zur Resektion bei Vorliegen eines Hauptgangtyps bzw. einer gemischten Form der IPMN sowohl für invasive als auch für nicht invasive Formen der IPMN (Tanaka, 2007, Farnell, 2008) sowie bei einer symptomatischen Form der Seitenast-IPMN nach Studien einer französischen Arbeitsgruppe (Bournet et al., 2009): unter diesen fanden sich 52 gemischte Formen und 47 Seitenast-IPMN. Klinische Symptome (83% versus 55%), erhöhte Malignomrate (33% versus 13%), häufigere Operationen (67% versus 38%) und erhöhte Letalität bezüglich der Erkrankung (15% versus 4%) traten bei der gemischten Form im Vergleich zur Seitenast-IPMN auf. In bis zu 50% der symptomatischen Patienten mit Seitenast-IPMN fanden sich histologisch gesicherte Borderline-Tumore und Carcinoma in situ-Fälle.

Die Zystengröße ist ein weiteres Kriterium für eine Resektion beim Seitenasttyp der IPMN, da ein erhöhtes Risiko einer malignen Entartung besteht, wenn die Zystengröße den Schwellenwert von 3 cm erreicht bzw. überschreitet oder Zysten unter 3 cm ein schnelles Wachstum im Verlauf aufweisen (Seki et al., 2003, Sadakari et al., 2010).

In einer japanischen Studie fanden sich bei 73 Patienten mit Seitenast-IPMN ohne murale Knoten 6 Malignome (Sadakari et al., 2010), die eine Zystengröße von mehr als 3 cm aufwiesen, kleinere Zysten (3 cm und kleiner) zeigten keine Malignome.

Von den histologisch gesicherten Läsionen wiesen die Adenome im Durchschnitt eine Zystengröße von 26,1 mm, die Borderline von 36,9 mm, die Carcinoma in situ

von 73mm und die Karzinome eine Zystengröße von 43,9 mm auf. Die histologisch gesicherten IPMN vom Seitenasttyp wiesen eine durchschnittliche Zystengröße von 16,4 mm, der gemischte Typ von 45 mm (hierunter fanden sich jedoch zwei Karzinome) und der Hauptgangtyp von 42 mm auf.

Insgesamt besteht eine höhere Prävalenz von Malignomen bei Hauptgang-Typ als bei Seitenast-Typ sowie hohe Rezidivraten bei invasiven Karzinomen:

Zwischen den Jahren 1992 und 2005 wurden in der Mayo-Klinik in den USA insgesamt 208 Patienten mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 66 Jahren mittels partieller Pankreatektomie (n= 168) oder totaler Pankreatektomie (n= 40) an einer IPMN operiert (Schnelldorfer et al., 2008). 88 Patienten wiesen ein Adenom, 33 einen Borderline Tumor, 19 ein Carcinoma in situ und 63 ein invasives Karzinom auf. Eine erhöhte Prävalenz von Malignomen fand sich beim Hauptgang-Typ (65%) im Gegensatz zum Seitenast-Typ (18%). Die 5-Jahres-Überlebenszeit betrug 94%. Nach partieller Pankreatektomie betrug die Rezidivrate bei nicht-invasiven IPMN 10%, nach totaler Pankreatektomie bei nicht-invasiven IPMN 0%, bei invasiven dagegen 58%. Der Zystendurchmesser der maligne entarteten IPMN lag bei 15 von 63 Patienten zwischen 1,1 - 8,0 cm.

In einer retrospektiven Datenanalyse aus Japan fand sich eine erhöhtes Risiko einer malignen Entartung einer Seitenast-IPMN insbesondere bei älteren Patienten (> 70 Jahre) und Frauen. Zeichen waren ein ansteigendes CA 19-9 sowie eine Verschlechterung des Diabetes (Tanno et al., 2010).

Vereinbar mit der aktuellen Literatur findet sich in dieser Arbeit bei den malignen Läsionen vom Hauptgang- sowie vom Seitenasttyp eine Erweiterung der Gangstrukturen > 30 mm (Hauptgang im Mittelwert 48 mm, Seitenasttyp im Mittelwert 38 mm). Die benignen Läsionen des Seitenasttyps weisen im Mittel eine Weite von 16 mm auf, die des Hauptgangtyps von 25 mm. Von den histologisch gesicherten malignen Läsionen entstammen über 82% dem Hauptgang. Eine deutliche Unterscheidung zwischen unifokalen und multifokalen Läsionen findet sich lediglich beim Seitenasttyp, zirka die Hälfte der malignen Hauptgangtypen war unifokal.

Neben der Erweiterung des Pankreashauptgangs oder Nachweis muraler Knoten gelten auch pankreatitisähnliche klinische Symptome als Malignitätskriterien bei Hauptgang- und gemischten Formen der IPMN (Sugiyama et al., 2003).

Kleine Läsionen weisen oft klinisch keine Symptome auf, während größere Läsionen bei zunehmender Obstruktion der Gangstrukturen mit Zeichen einer Pankreatitis vergesellschaftet sind, die unter anderem in akuten Schüben verlaufen kann (Azar et al., 1996, Kloppel, 1998, Kloppel et al., 2005). In dieser Studie wiesen insgesamt 99 von 241 Patienten, unabhängig vom Geschlecht, keine Beschwerdesymptomatik auf (41%).

Pankreatitisähnliche Symptome mit rezidivierenden Oberbauchbeschwerden mit Ausstrahlung in den Rücken als Frühsymptom gaben ca. 57% der Patienten an, gefolgt von 28% mit klinischen Zeichen einer Pankreatitis. Weitere 11% der Patienten klagten über Gewichtsverlust mit reduziertem Allgemeinzustand, 4 % wiesen einen Ikterus bzw. Diarrhoen auf.

Abhängig von der Verlaufsform und der Zystengröße sind die häufigsten Beschwerden der Patienten rezidivierende Oberbauchschmerzen und klinische Symptome der Pankreatitis.

Von den histologisch gesicherten benignen sowie malignen Läsionen wiesen lediglich zwei Patienten mit jeweils einem duktalem Adenokarzinom des Processus uncinatus bzw. des Pankreaskopf keine Beschwerden auf, die übrigen histologisch gesicherten Läsionen, insbesondere die malignen Formen, wiesen zu 93% pankreatitisähnliche Beschwerden auf. Bei einem weiteren beschwerdefreien Patient bestand die nicht histologisch gesicherte Verdachtsdiagnose einer malignen IPMN im Pankreasschwanz mit einer grenzwertigen Zystengröße von 30mm.

Bei den übrigen 96 beschwerdefreien Patienten wiesen 71% eine IPMN der Seitenäste, 19% der Hauptgänge und 10% einen kombinierten Typs auf. Die Zystengrößen variierten bei den Hauptgängen von 7 bis 27 mm, bei den kombinierten Typen von 10 bis 25 mm, wobei vier Läsionen mit Größen von 32 bis 50 mm unabhängig vom Typ jeweils im Pankreasschwanz lokalisiert waren und aufgrund dessen nicht zu einer Symptomatik führten.

Das niedrige Risiko einer malignen Entartung bei kleinen Zysten unter 3 cm ohne klinisches Beschwerdebild konnte auch durch eine retrospektive Multicenterstudie bestätigt werden. Ein niedriges Risiko einer malignen Entartung besteht insbesondere bei kleinen zystischen Läsionen unter 3 cm, bei denen zusätzlich keine klinische Symptomatik besteht. In dieser Multicenterstudie wurden alle

Pankreasresektate, die wegen zystischen Läsionen unter 3 cm durchgeführt wurden, retrospektiv aufgearbeitet (Lee et al., 2008). Unter diesen fanden sich 135 benigne versus 31 maligne Tumore, wobei sich diese gehäuft beim männlichen Geschlecht, im höheren Lebensalter und bei zusätzlich klinischer Symptomatik wie Ikterus, Gewichtsverlust und Anorexie fanden. Solide Komponenten, eine Erweiterung des Ductus wirsungianus oder des Gallenganges sowie vergrößerte Lymphknoten waren radiologische Zeichen, die mit Malignomen assoziiert waren. Lediglich unter 6,6% der klinisch asymptomatischen Patienten (27%, n=45) fand sich ein Malignom (n=3).

Neben dem Nachweis solider Raumforderungen (Kirkpatrick et al., 2007), der Beteiligung des erweiterten Hauptgangs, einer Zystengröße über 30mm, peripherer Verkalkungen sowie einem multifokalen Befall etc. ist auch ein Anstieg des CEA (carcinoembryonic antigen) von mehr als 110 ng/ml im Pankreassaft ein signifikanter Indikator für das Vorliegen einer malignen Variante (Kawai et al., 2004, Goh et al., 2008). Neben der Erhöhung des CEA finden sich bei der IPMN ebenfalls meist Anstiege des CA 72-4 sowie der Amylase; der Tumormarker CA 19-9 kann variieren (Brugge et al., 2004a). Erhöhte CA 19-9- Werte finden sich einerseits bei unterschiedlichen zystischen Pankreastumoren, sind mit malignen Varianten wie dem duktalem Adenokarzinom des Pankreas assoziiert und finden sich auch bei palliativen Situationen sowie Inoperabilität im postoperativen Verlauf. In dieser retrospektiven Studie wurden lediglich bei 33,2% der Patienten Tumormarker (CA 19-9, CEA, CA 125 und CA15-3) bestimmt. In 41,8% der Fälle kam es zu einem Anstieg des CA 19-9 (n=28), in 21,4% der Fälle zum Anstieg des CEA (n=15), in 69,2% der Fälle zu einem Anstieg des Tumormarkers CA 125 (n=9) und in 63,6% der Fälle zu einem Anstieg des Tumormarkers CA 15-3 (n=7). Ein selektiver Anstieg des CA 19-9 fand sich bei 71,4% der Fälle (n=20), in 19 Fällen könnte durch eine Kompression auf den Gallengang bei Lokalisation der Läsionen im Pankreaskopf bzw. Processus uncinatus die Erhöhung des Tumormarkers erklärt werden. 8 Patienten mit CA 19-9 Anstieg wiesen ein histologisch gesichertes Pankreaskarzinom, 2 ein IPMN-Adenom und 1 Patient einen Borderline-Tumor auf, wobei alle benignen Läsionen im Hauptgang des Pankreaskopf lokalisiert waren.

Ein alleiniger Anstieg des CEA fand sich bei 46,7% der Fälle (n=7). In allen Fällen handelte es sich bildmorphologisch um benigne Formen einer IPMN, überwiegend um eine Seitenast-IPMN (n=5) mit Lokalisation im Pankreasschwanz gefolgt von der Lage im Pankreaskopf und -korpus.

Ein gemeinsamer Anstieg des CA 19-9 und CEA fand sich in 5 Fällen, in einem Fall konnte histologisch ein Borderline-Tumor gesichert werden, in den anderen Fällen handelte es sich um bildmorphologisch benigne Formen einer Seitenast-IPMN mit überwiegender Lokalisation im Pankreaskopf (in 80% der Fälle).

Zur Abklärung der IPMN stehen verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung. Die Aussagekraft des transabdominellen Ultraschall ist insbesondere zur Differenzierung der chronischen Pankreatitis oder anderer zystischer Pankreastumore eingeschränkt, unter Verwendung von Kontrastmittel kann er zur Unterscheidung solider von zystischen Läsionen heran gezogen werden.

Der endoskopische Ultraschall ist dieser Methode hinsichtlich Erkennung und Differenzierung deutlich überlegen (Brugge et al., 2004a, Brugge et al., 2004b).

In dieser Studie erhielten 49,3% der Patienten eine transabdominelle Sonographie, die etwa ein Fünftel des Gesamtanteils der durchgeführten Untersuchungen ausmachte (20,1%), wobei lediglich in 4,2% der Fälle eine benigne bzw. histologisch gesicherte maligne IPMN diagnostiziert wurde. Eine endoskopische Sonographie erhielten 27,8% der Patienten, was einen Anteil an 12,8% der Gesamtuntersuchungen ausmachte. Eine IPMN wurde in 7% der Fälle mittels Endosonographie erstdiagnostiziert, hierunter konnte die Verdachtsdiagnose eines Pankreaskarzinoms in einem von drei Fällen histologisch bestätigt werden.

Bei der ERCP ergibt sich für den Untersucher eine Blickdiagnose bei Darstellung einer prominenten, sich vorwölbenden Papille, über die sich visköser Schleim spontan oder nach Manipulation mit einem Instrumentarium entleert. Es wird berichtet, dass die Gangkommunikation im Vergleich mit der MDCT, der MRT und der MRCP in 80,8% der Fälle am deutlichsten mittels ERCP zu finden war (Fukukura et al., 2003). Die betroffenen Gangabschnitte stellen sich in der ERCP dilatiert mit durch papilläre Wucherungen oder durch Schleim hervorgerufenen Kontrastmittelaussparungen dar, die das Ausmaß der Erkrankung masquieren können (Cellier et al., 1998, Brambs, 2007).

Die ERCP wurde bei 34 Patienten durchgeführt, was einen Anteil von 6,6% an den Gesamtuntersuchungen ausmacht. Die Erstdiagnose einer IPMN durch die ERCP konnte in 2% der Fälle gestellt werden. Im Rahmen einer weiterführenden Untersuchung wurde die Verdachtsdiagnose einer benignen IPMN durch die ERCP in der Hälfte der Fälle histologisch bestätigt sowie in 25% der Fälle widerlegt.

Eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) hat sich in der Beurteilung zystischer Pankreastumor wie der IPMN bisher nicht bewährt (Mansour JC, 2006) und wurde lediglich bei 13 Patienten mit einem Anteil von 2,5% an den Gesamtuntersuchungen durchgeführt. In keinem der Fälle war die Methode weiterführend für die Diagnostik bzw. Charakterisierung einer IPMN.

Die am häufigsten in dieser Studie zur Detektion bzw. Charakterisierung durchgeführten Untersuchungsmethoden waren die Schnittbildverfahren MDCT sowie die MRT inklusive der MRCP.

Die MRT ist der CT hinsichtlich Beurteilbarkeit besonderer morphologischer Kriterien wie Gangkommunikation oder muraler Knoten überlegen. Insbesondere Zeichen einer malignen Entartung wie Erweiterung des Ductus wirsungianus, der Nachweis muraler Knoten und die vermehrte Kontrastmittelaufnahme der Wand des Pankreasgangs finden sich in der MRT bzw. MRCP (Manfredi 2009). Ein signifikanter Unterschied, um zystische Läsionen zu charakterisieren findet sich aber nicht (Sainani et al., 2009).

Zystische Läsionen des Pankreas können mittels T2-gewichteten Sequenzen in der MRT relativ häufig entdeckt werden (Zhang et al., 2002). Der Vorteil der MRT für die Verlaufsbeurteilung von zystischen Pankreasläsionen ist einerseits die fehlende Strahlenexposition, die bessere Kontrastauflösung, die leichte Messbarkeit der Läsionen und andererseits die in der Regel gute Darstellbarkeit der Gangkommunikation. Eine zusätzliche Gabe von intravenös appliziertem Kontrastmittel erbringt nur selten Zusatzinformationen und kann in der Regel unterbleiben (Macari et al., 2009).

Wie oben bereits erwähnt, war die am häufigsten angewandte Methode in dieser Studie die MDCT, die bei 211 Patienten durchgeführt wurde und einen Anteil von

36,8% an den Gesamtuntersuchungen ausmacht. Mittels MDCT wurden 72,2% der Erstdiagnosen einer benignen oder malignen IPMN gestellt. Insbesondere die Dünnschicht-CT nach Kontrastmittelapplikation kann mittels multiplanarer Rekonstruktionen entlang des Pankreasgangs die Kommunikation mit dem Gangsystem in über 80% der Fälle darstellen (Fukukura et al., 2000) und hilfreich die zystischen Erweiterungen des Gangsystems von anderen zystischen serösen oder muzinösen Tumoren unterscheiden.

Die MRT inklusive der MRCP wurde bei 57 Patienten durchgeführt, die MRT als alleiniges Verfahren ohne MRCP bei 20 Patienten. 16,6% der Untersuchungen führten zur Erstdiagnose einer IPMN, eine histologische Bestätigung des bildmorphologischen Verdachtes wurde lediglich in 4 Fällen durchgeführt, in einem einzelnen Fall wurde ein Pankreaskarzinom als benignes Adenom fehlgedeutet.

Insgesamt zeigt sich im zeitlichen Verlauf über die Jahre eine Zunahme der Schnittbildverfahren zur Detektion und Charakterisierung der IPMN. 87,5% bzw. 85% der MRT- bzw. MDCT-Untersuchungen wurden in den letzten vier Jahren (2006-2009) durchgeführt.

Die meisten bildgebenden Verfahren wurden mit anderen Methoden kombiniert. Die Darstellung der Kommunikation mit dem Pankreasgang ist eine Dömaäne der MRT und kann zur Früherkennung dienen. Aus strahlenhygienischen Gründen ist die MRT zur Verlaufsbeurteilung vorzuziehen und kann zur Differentialdiagnostik herangezogen werden. Die MRCP als nicht-invasive Untersuchungsmethode kann als sinnvolle Alternative zur Endosonographie insbesondere zur präoperativen Diagnostik dienen. Aufgrund der hohen räumlichen Auflösung kann zur definitiven Differenzierung zystischer Pankreasläsionen bei ungenügender Aussage mittels CT und/ oder MRT eine EUS als weiterführende Methode hilfreich sein. Ein Vorteil stellt die mögliche Aspiration von Zysteninhalt sowie eine gezielte Feinnadelbiopsie dar.

5 Zusammenfassung

Intraduktal papillär muzinöse Neoplasien (IPMN) werden mit zunehmender Häufigkeit in der radiologischen Bildgebung diagnostiziert.

Im Zeitraum von 2000 bis 2009 befanden sich insgesamt 241 Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer IPMN zur Diagnostik im Universitätsklinikum Ulm. Ziel dieser Studie war die Analyse von Alter und Geschlecht der Patienten, Symptomatik, klinische und bildgebende Diagnostik, Therapie und Pathologie dieser Läsionen anhand retrospektiven Datenmaterials.

Die IPMN tritt wie auch in unserem Kollektiv im Alter von 60-70 Jahren auf (Durchschnittsalter von 69 Jahren), eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts konnte nicht nachgewiesen werden.

Korrelierend zur Literatur klagten zum Zeitpunkt der Diagnose 48 Prozent der Patienten am häufigsten über unspezifische Oberbauchbeschwerden oder wiesen klinische Zeichen einer Pankreatitis auf. Große Tumore führten in 79% der Fälle zu Beschwerden, wobei es sich überwiegend um Hauptgang-IPMN mit Lokalisation im Pankreaskopf handelte. Im Gegensatz zur Literatur fand sich eine überwiegende Zahl IPMN vom Seitenasttyp, gefolgt vom Hauptgangtyp und kombinierten Typ. Die IPMN vom Hauptgangtyp sowie der unifokale Seitenasttyp lagen bevorzugt im Pankreaskopf.

In 20,3 Prozent der Fälle konnte die Verdachtsdiagnose einer IPMN histologisch bestätigt werden, annähernd 20 Prozent dieser Läsionen waren maligne. Die Kriterien der Malignität mit Beteiligung des Pankreashauptganges, eine Multifokalität der malignen Läsionen sowie einer Größe der Läsionen über 30 mm können auf das Patientengut übertragen werden.

Eine Assoziation mit bestehenden malignen Zweittumoren bei bestehender IPMN wird diskutiert. So fand sich bei fast 37% der Patienten eine zusätzliche maligne Erkrankung, wobei über ein Viertel dieser Tumore aus dem gastrointestinalen Formenkreis, insbesondere kolorektale Tumore, stammt.

Die Bestimmung der Tumormarker kann zur Dignitätsbeurteilung der intraduktal papillär muzinösen Neoplasie beitragen; 41,8% der Patienten zeigten einen Anstieg des Tumormarkers CA19-9, über ein Drittel dieser Patienten wies ein

Pankreaskarzinom auf. 21,4% der Patienten wiesen einen Anstieg des CEA auf, wobei lediglich eine IPMN vom Borderline-Typ histologisch nachgewiesen wurde.

Die am häufigsten durchgeführte diagnostische Methode ist die Computertomographie, gefolgt von der Magnetresonanztomographie inklusive MRCP. Wobei die MRT einschließlich MRCP das sensitivste Verfahren insbesondere zur Detektion kleiner Läsionen oder Darstellbarkeit der Gangkommunikation ist. Insgesamt nimmt die Anzahl der jährlich durchgeführten Schnittbilddiagnostik im zeitlichen Verlauf zuungunsten der interventionellen Diagnostik wie ERCP und Endosonographie deutlich zu.

Die intraduktal papillär muzinösen Neoplasie kann meist in kurativer Absicht operativ angegangen werden. Eine Tumorexstirpation sollte in Abhängigkeit vom klinischen Bild und von morphologischen Kriterien angestrebt werden. Lediglich knapp 18% der Patienten wurden einer operativen Therapie unterzogen, wobei über 67% dieser Patienten eine pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie erhielten.

Die IPMN des Pankreas zählt mittlerweile zum häufigsten zystischen Pankreastumor, die ein breites Spektrum an benignen, prämaligen und malignen Formen aufweist. Aufgrund des breiten Einsatzes moderner Schnittbildverfahren werden sie zunehmend bei asymptomatischen sowie bei symptomatischen Patienten detektiert. Neben der genauen Kenntnis bildmorphologischer Kriterien zur Einschätzung der Dignität sollten zusätzlich andere Kriterien wie Alter, Geschlecht und klinisches Bild in Betracht gezogen werden. Unter Berücksichtigung der Ätiologie, Lokalisation und Zystengröße sind Verlaufskontrollen in einigen Fällen gerechtfertigt, Hauptgang-IPMN bedürfen hingegen einer primär chirurgischen Intervention. Bei adäquater Therapie können die meisten Tumore kurativ reseziert werden, eine Standardisierung der Therapie asymptomatischer Patienten besteht aktuell nicht.

Gegenstand einer Weiterführung dieser Dissertationsarbeit in Form prospektiver, kontrollierter Studien könnte die Ermittlung von Sensitivität, Spezifität sowie positivem und negativem prädiktivem Wert bei einer MRT-Studie innerhalb der Diagnostik der intraduktal papillär muzinösen Neoplasie sein.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Adsay NV, Conlon KC, Zee SY, Brennan MF, Klimstra DS. Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of in situ and invasive carcinomas in 28 patients. *Cancer* 94:62-77.2002.
- 2 Andrejevic-Blant S, Kosmahl M, Sipos B, Kloppel G. Pancreatic intraductal papillary-mucinous neoplasms: a new and evolving entity. *Virchows Arch* 451:863-869.2007.
- 3 Azar C, Van de Stadt J, Rickaert F, Deviere M, Baize M, Kloppel G, Gelin M, Cremer M. Intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas: clinical and therapeutic issues in 32 patients. *Gut* 39:457-464.1996.
- 4 Basturk T, Ahbap E, Eroglu Kesim B, Yilmaz M, Koc Y, Sakaci T, Unsal A. Membranoproliferative glomerulonephritis and a rare bleeding disorder: factor X deficiency. *Int Urol Nephrol* 43: 1237-41.2010.
- 5 Bournet B, Kirzin S, Carrere N, Portier G, Otal P, Selves J, Musso C, Suc B, Moreau J, Fourtanier G, Pradere B, Lazorthes F, Escourrou J, Buscail L. Clinical fate of branch duct and mixed forms of intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas. *J Gastroenterol Hepatol* 24:1211-1217.2009.
- 6 Brambs HJ. Gastrointestinale Erkrankungen. In Freyschmidt, J (Hrsg): *Handbuch diagnostische Radiologie - Gastrointestinales System*. Springer Verlag, Berlin- Heidelberg S.617- 686.2007.
- 7 Brambs HJ, Juchems M. Cystic tumors of the pancreas. *Radiologe* 48:740-751.2008.

- 8 Brugge WR. Evaluation of pancreatic cystic lesions with EUS. *Gastrointest Endosc* 59:698-707.2004.
- 9 Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 351:1218-1226.2004a.
- 10 Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, del Castillo CF, Warshaw AL. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 126:1330-1336.2004b.
- 11 Cellier C, Cuillerier E, Palazzo L, Rickaert F, Flejou JF, Napoleon B, Van Gansbeke D, Bely N, Ponsot P, Partensky C, Cugnenc PH, Barbier JP, Deviere J, Cremer M. Intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas: accuracy of preoperative computed tomography, endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography, and long-term outcome in a large surgical series. *Gastrointest Endosc* 47:42-49.1998.
- 12 Choi MG, Kim SW, Han SS, Jang JY, Park YH. High incidence of extrapancreatic neoplasms in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Arch Surg* 141.2006.
- 13 Christensen JA, Fletcher JG, Fidler JL, Wold PB, Binstock AJ, Smyrk T, Harmsen SW, Crownhart BS, Chari S. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: CT patterns of recurrence and multiobserver performance in detecting recurrent neoplasm after surgical resection. *Am J Roentgenol* 183:1367-1374.2004.
- 14 Dietrich CF. Contrast-enhanced low mechanical index endoscopic ultrasound (CELMI-EUS). *Endoscopy* 41 Suppl 2:E43-44.2009.

- 15 Dietrich CF, Barreiros A, Jenssen C. Zystische, neuroendokrine und andere seltene Pankreastumoren. In Dietrich CF (Hrsg): Endosonographie Stuttgart, Thieme pp 287-331.2008.
- 16 Doi R, Fujimoto K, Wada M, Imamura M. Surgical management of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Surgery* 132:80-85.2002.
- 17 Eguchi H, Ishikawa O, Ohigashi H, Tomimaru Y, Sasaki Y, Yamada T, Tsukuma H, Nakaizumi A, Imaoka S. Patients with pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms are at high risk of colorectal cancer development. *Surgery* 139:749-754.2006.
- 18 Farnell MB. Surgical management of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 12:414-416.2008.
- 19 Fukukura Y, Fujiyoshi F, Hamada H, Takao S, Aikou T, Hamada N, Yonezawa S, Nakajo M. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Comparison of helical CT and MR imaging. *Acta Radiol* 44:464-471.2003.
- 20 Fukukura Y, Fujiyoshi F, Sasaki M, Inoue H, Yonezawa S, Nakajo M. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: thin-section helical CT findings. *Am J Roentgenol* 174:441-447.2000.
- 21 Furukawa T, Kloppel G, Volkan Adsay N, Albores-Saavedra J, Fukushima N, Horii A, Hruban RH, Kato Y, Klimstra DS, Longnecker DS, Luttges J, Offerhaus GJ, Shimizu M, Sunamura M, Suriawinata A, Takaori K, Yonezawa S. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch* 447:794-799.2005.
- 22 Goh BK, Tan YM, Thng CH, Cheow PC, Chung YF, Chow PK, Wong WK, Ooi LL. How useful are clinical, biochemical, and cross-sectional imaging features in predicting potentially malignant or malignant cystic lesions of the

- pancreas? Results from a single institution experience with 220 surgically treated patients. *J Am Coll Surg* 206:17-27.2008.
- 23 Grogan JR, Saeian K, Taylor AJ, Quiroz F, Demeure MJ, Komorowski RA. Making sense of mucin-producing pancreatic tumors. *Am J Roentgenol* 176:921-929.2001.
- 24 Katz DS FD, Kho D, Georgiou N, Hines JJ. Relative accuracy of CT and MRI for characterization of cystic pancreatic masses. *Am J Roentgenol* 189:657-661.2007.
- 25 Kawai M, Uchiyama K, Tani M, Onishi H, Kinoshita H, Ueno M, Hama T, Yamaue H. Clinicopathological features of malignant intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the differential diagnosis from benign entities. *Arch Surg* 139:188-192.2004.
- 26 Kawamoto S, Horton KM, Lawler LP, Hruban RH, Fishman EK. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: can benign lesions be differentiated from malignant lesions with multidetector CT? *Radiographics* 25:1451-1468; 1468-1470.2005.
- 27 Kirkpatrick ID, Dessler TS, Nino-Murcia M, Jeffrey RB. Small cystic lesions of the pancreas: clinical significance and findings at follow-up. *Abdom Imaging* 32:119-125.2007.
- 28 Kitagawa Y, Unger TA, Taylor S, Kozarek RA, Traverso LW. Mucus is a predictor of better prognosis and survival in patients with intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 7:12-18; 18-19.2003.
- 29 Kloppel G. Clinicopathologic view of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 45:1981-1985.1998.
- 30 Kloppel G, Kosmahl M, Luttges J. Intraductal neoplasms of the pancreas: cystic and common. *Pathologe* 26:31-36.2005.

- 31 Kloppel G SE, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. In: World Health Organization: international histological classification of tumours Berlin, Germany: Springer-Verlag 11-20.1996.
- 32 Kobari M, Egawa S, Shibuya K, Shimamura H, Sunamura M, Takeda K, Matsuno S, Furukawa T. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management. *Arch Surg* 134:1131-1136.1999.
- 33 Lack EE. Pathology of the pancreas, gallbladder, extrahepatic biliary tract, and ampullary region. New York: Oxford University Press.2003.
- 34 Lee CJ, Scheiman J, Anderson MA, Hines OJ, Reber HA, Farrell J, Kochman ML, Foley PJ, Drebin J, Oh YS, Ginsberg G, Ahmad N, Merchant NB, Isbell J, Parikh AA, Stokes JB, Bauer T, Adams RB, Simeone DM. Risk of malignancy in resected cystic tumors of the pancreas $\leq$ 3 cm in size: is it safe to observe asymptomatic patients? A multi-institutional report. *J Gastrointest Surg* 12:234-242.2008.
- 35 Lim JH, Lee G, Oh YL. Radiologic spectrum of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Radiographics* 21:323-337; 337-340.2001.
- 36 Longnecker DS HR, Adler G, Klöppel G. Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. In Hamilton SR, Aaltonen LA (eds.) World Health Organisation International Classification of Tumors, 3rd ed. Lyon;. IARC Press 237- 240.2000.
- 37 Luttges J, Zamboni G, Longnecker D, Kloppel G. The immunohistochemical mucin expression pattern distinguishes different types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and determines their relationship to mucinous noncystic carcinoma and ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 25:942-948.2001.

- 38 Macari M, Lee T, Kim S, Jacobs S, Megibow AJ, Hajdu C, Babb J. Is gadolinium necessary for MRI follow-up evaluation of cystic lesions in the pancreas? Preliminary results. *Am J Roentgenol* 192:159-164.2009.
- 39 Maire F, Voitot H, Aubert A, Palazzo L, O'Toole D, Couvelard A, Levy P, Vidaud M, Sauvanet A, Ruszniewski P, Hammel P. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: performance of pancreatic fluid analysis for positive diagnosis and the prediction of malignancy. *Am J Gastroenterol* 103:2871-2877.2008.
- 40 Manfredi R, Graziani R, Motton M, Mantovani W, Baltieri S, Tognolini A, Crippa S, Capelli P, Salvia R, Pozzi Mucelli R. Main pancreatic duct intraductal papillary mucinous neoplasms: accuracy of MR imaging in differentiation between benign and malignant tumors compared with histopathologic analysis. *Radiology* 253:106-115.2009.
- 41 Mansour JC, Schwartz L, Pandit-Taskar N, D'Angelica M, Fong Y, Larson SM, Brennan MF, Allen PJ. The utility of F-18 fluorodeoxyglucose whole body PET imaging for determining malignancy in cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 10.2006.
- 42 Minami M IY, Ohtomo K, Yoshida H, Yoshikawa K, Lio M. Cystic neoplasms of the pancreas: comparison of MR imaging with CT. *Radiology* 171.1989.
- 43 Obara T, Maguchi H, Saitoh Y, Arisato S, Itoh A, Nishino N, Yamano M, Taruishi M, Suzuki H, Watari J. Mucinproducing tumor of the pancreas: surgery or follow-up ? *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 91:66-74.1994.
- 44 Ohashi K MY, Maruyama M. Four cases of mucous secreting pancreatic cancer (in Japanese). *Prog Dig Endosc* 20:348-351.1982.
- 45 Ohta F NT, Akiyama T, et al. The "ductectatic" variant of mucinous cystic neoplasm of the pancreas: clinical and radiological studies of seven cases. *Am J Gastroenterol* 87:300-304.1992.

- 46 Prasad SR, Sahani D, Nasser S, Farrell J, Fernandez-Del Castillo C, Hahn PF, Mueller PR, Saini S. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Abdom Imaging* 28:357-365.2003.
- 47 Procacci C, Graziani R, Bicego E, Bergamo-Andreis IA, Mainardi P, Zamboni G, Pederzoli P, Cavallini G, Valdo M, Pistolesi GF. Intraductal mucin-producing tumors of the pancreas: imaging findings. *Radiology* 198.1996.
- 48 Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, Warshaw AL, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Lauwers GY, Capelli P, Mino-Kenudson M, Razo O, McGrath D, Pederzoli P, Fernandez-Del Castillo C. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology* 133:72-79; quiz 309-310.2007.
- 49 Sadakari Y, Ienaga J, Kobayashi K, Miyasaka Y, Takahata S, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. Cyst size indicates malignant transformation in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas without mural nodules. *Pancreas* 39:232-236.2010.
- 50 Safi F, Büchler M, Schenkluhn B, Beger HG. Diagnostische Bedeutung des Tumormarkers CA 19-9 beim Pankreaskarzinom. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 49:1869-1873.1984.
- 51 Sahani DV, Kadavigere R, Blake M, Fernandez-Del Castillo C, Lauwers GY, Hahn PF. Intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas: multi-detector row CT with 2D curved reformations--correlation with MRCP. *Radiology* 238:560-569.2006.
- 52 Sainani NI, Saokar A, Deshpande V, Fernandez-del Castillo C, Hahn P, Sahani DV. Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts. *Am J Roentgenol* 193:722-731.2009.

- 53 Salvia R, Fernandez-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, Pederzoli P, Warshaw AL. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 239:678-685; discussion 685-677.2004a.
- 54 Salvia R, Festa L, Butturini G, Tonsi A, Sartori N, Biasutti C, Capelli P, Pederzoli P. Pancreatic cystic tumors. *Minerva Chir* 59:185-207.2004b.
- 55 Salvia R, Crippa S, Falconi M, Bassi C, Guarise A, Scarpa A, Pederzoli P. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate? *Gut* 56:1086-1090.2007.
- 56 Schmitz-Winnenthal FH, Z'Graggen K, Volk C, Schmied BM, Buchler MW. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Curr Gastroenterol Rep* 5:133-140.2003.
- 57 Schnelldorfer T, Sarr MG, Nagorney DM, Zhang L, Smyrk TC, Qin R, Chari ST, Farnell MB. Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Arch Surg* 143:639-646; 646.2008.
- 58 Seki M, Yanagisawa A, Ohta H, Ninomiya Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamaguchi T, Ninomiya E, Takano K, Aruga A, Yamada K, Sasaki K, Kato Y. Surgical treatment of intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT) of the pancreas: operative indications based on surgico-pathologic study focusing on invasive carcinoma derived from IPMT. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 10:147-155.2003.
- 59 Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, Lillemoe KD. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 239:788-797; 797-789.2004.
- 60 Sugiura H, Kondo S, Islam HK, Ito K, Ono K, Morikawa T, Okushiba S, Katoh H. Clinicopathologic features and outcomes of intraductal papillary-

- mucinous tumors of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 49:263-267.2002.
- 61 Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, Masaki T, Mori T, Atomi Y. Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas. *Br J Surg* 90:1244-1249.2003.
- 62 Tanaka M. International consensus guidelines for management of IPMN and MCN of the pancreas. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 104:1338-1343.2007.
- 63 Tanno S, Nakano Y, Koizumi K, Sugiyama Y, Nakamura K, Sasajima J, Nishikawa T, Mizukami Y, Yanagawa N, Fujii T, Okumura T, Obara T, Kohgo Y. Pancreatic ductal adenocarcinomas in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreas* 39:36-40.2010.
- 64 Terris B, Ponsot P, Paye F, Hammel P, Sauvanet A, Molas G, Bernades P, Belghiti J, Ruszniewski P, Flejou JF. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *Am J Surg Pathol* 24:1372-1377.2000.
- 65 Tollefson MK, Libsch KD, Sarr MG, Chari ST, DiMagno EP, Urrutia R, Smyrk TC. Intraductal papillary mucinous neoplasm: did it exist prior to 1980? *Pancreas* 26:e55-58.2003.
- 66 Visser BC YB, Qayyum A, Way LW, McCulloch CE, Coakley FV. Characterization of cystic pancreatic masses: relativ accuracy of CT and MRI. *Am J Roentgenol* 189.2007.
- 67 Yamaguchi K, Yokohata K, Noshiro H, Chijiwa K, Tanaka M. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas or intraductal papillary-mucinous tumour of the pancreas. *Eur J Surg* 166:141-148.2000.

68 Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology* 223:547-553.2002.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Histologisches Präparat: Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie vom intestinalen Typ (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. Pitzl, Institut für Pathologie des Klinikums Neuperlach/ München)	4
Abbildung 2	Histologisches Präparat: Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie vom pankreaticobiliären Typ (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. Pitzl, Institut für Pathologie des Klinikums Neuperlach/ München)	4
Abbildung 3	Makroskopisches Präparat: Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie vom intestinalen Typ mit papillären Projektionen (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. Pitzl, Institut für Pathologie des Klinikums Neuperlach/ München)	5
Abbildung 4	Vier Varianten der Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie - Schema nach Lack: A) multifokale mikrozystische Haupt- und Seitengangbeteiligung, B) makrozystische unifokale Hauptgangbeteiligung, C) makrozystische unifokale Seitenastbeteiligung, D) mikrozystische unifokale Seitengangbeteiligung (Lack, 2003).	6
Abbildung 5a-b:	Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie - erweiterte Seitenäste: a) Schemazeichnung nach Grogan (Grogan et al., 2001), b) Computertomographie: coronare Rekonstruktion.....	8
Abbildung 6a-b:	Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie - Erweiterung des Hauptgang: a) Schemazeichnung nach Grogan (Grogan et al., 2001), b) Computertomographie: coronare Rekonstruktion. Kleiner intraduktaler Polyp (Pfeil).	8
Abbildung 7	a-b: Computertomographie - Koronare Rekonstruktion: Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie mit Zeichen der Malignität bei Duktektasie mit diffusem, multifokalem Befall und Obstruktion des Gallenganges.....	10
Abbildung 8:	Endoskopische retrograde Cholangiopancreatographie: erweiterter Pankreasgang mit Kontrastmittelaussparungen	11
Abbildung 9:	Computertomographie: koronare Rekonstruktion: Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie des Ductus wirsungianus.....	13

Abbildung 10:	Magnetresonanztomographie, T1-Sequenz, nach Kontrastmittelapplikation – Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie mit erweitertem Hauptgang	14
Abbildung 11:	Magnetresonanztomographie, T2-Sequenz – Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie mit erweitertem Seitenast	15
Abbildung 12:	Magnetresonanzcholangiopankreatographie – Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie mit erweitertem Haupt- und Seitenast.....	15
Abbildung 13:	Häufigkeitsverteilung der Beschwerdesymptomatik bei Patienten mit intraduktal papillär muzinöser Neoplasie in Prozent im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm	24
Abbildung 14:	Häufigkeitsverteilung maligner Zweiterkrankungen bei Patienten mit intraduktal papillär muzinöser Neoplasie in Anzahl im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm	25
Abbildung 15:	Häufigkeitsverteilung gastrointestinaler Tumore bei Patienten mit intraduktal papillär muzinöser Neoplasie in Anzahl im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm	26
Abbildung 16:	Häufigkeitsverteilung der Tumormarker bei Patienten mit intraduktal papillär muzinöser Neoplasie in Prozent (n=161) im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm	27
Abbildung 17:	Häufigkeitsverteilung der Gesamtzahl der Bildgebenden Verfahren bei Patienten mit intraduktal papillär muzinöser Neoplasie in Anzahl im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm	31
Abbildung 18:	Jährliche Verteilung der mittels Bildgebung gestellten Diagnosen einer intraduktal papillär muzinösen Neoplasie in Anzahl der Untersuchungen im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm	32
Abbildung 19:	Häufigkeitsverteilung operativer Verfahren bei Patienten mit intraduktal papillär muzinöser Neoplasie in Anzahl im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm	36
Abbildung 20:	Häufigkeitsverteilung uni- und multifokaler Intraduktal papillär muzinöser Neoplasien bei Patienten mit intraduktal papillär muzinöser Neoplasie in Prozent im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm	37

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische bzw. immunhistochemische Klassifikation der intraduktal papillär muzinösen Neoplasie nach (Luttges et al., 2001, Furukawa et al., 2005, Basturk et al., 2010)	3
Tabelle 2: Geschlechtsverteilung im Hinblick auf die Gesamtzahl der erfassten Läsionen bei Patienten mit intraduktal papillär muzinöser Neoplasie in Prozent im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm	23
Tabelle 3: Altersverteilung im Hinblick auf die Gesamtzahl der erfassten Läsionen bei Patienten mit intraduktal papillär muzinöser Neoplasie in Jahren im Zeitraum 2000-2009 am Universitätsklinikum Ulm	23

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Brambs, der mir in jeder Phase der Arbeit ein wertvoller Ratgeber war und dessen Anregungen wesentlich zum Gelingen der Arbeit beitrugen.

Ein großer Dank gilt meiner Familie für ihre stets liebevolle Unterstützung und ihr Verständnis.

Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Ulm, den 22.01.2012

Sandra Hempel