

## Intraepitheliale Neoplasien (PanIN) und intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN) des Pankreas als Vorläufer des Pankreaskarzinoms

Claudia Ott<sup>1</sup>, Ernst Heinmöller<sup>2</sup>, Andreas Gaumann<sup>3</sup>, Jürgen Schölmerich<sup>1</sup>, Frank Klebl<sup>1</sup>

### ZUSAMMENFASSUNG

□ Aufgrund der schlechten Prognose des Pankreaskarzinoms waren während der letzten Jahre Vorläuferläsionen des invasiven Karzinoms Ziel vieler Studien. Als Vorläufer des duktales Pankreaskarzinoms wurden intraepitheliale Neoplasien (PanIN) beschrieben, welche in unterschiedliche Stadien – PanIN-1A, -1B, -2 und -3 – unterteilt werden. Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen unterstützen die Vorstellung eines Progressionsmodells, welches die Entstehung des invasiven Karzinoms aus Läsionen mit niedrigeren Neoplasiegraden postuliert. Der entscheidende Schritt in der Karzinogenese scheint dabei durch das Auftreten einer PanIN-3-Läsion gekennzeichnet zu sein.

□ Ebenso wie die PanIN können bei den intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN) verschiedene Stadien von benignen bis hin zu malignen Läsionen unterschieden werden. Bei invasivem Wachstum der IPMN können diese Neoplasien u.a. einem duktales Adenokarzinom, aber auch einem prognostisch deutlich günstigeren Kolloidkarzinom entsprechen.

□ In dieser Übersicht werden die beiden Vorläuferläsionen näher charakterisiert sowie die molekulargenetischen Veränderungen der Neoplasien dargestellt.

**Schlüsselwörter:** Intraepitheliale Neoplasie · Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie · Vorläuferläsion · Pankreaskarzinom

*Med Klin* 2007;102:127–35.  
DOI 10.1007/s00063-007-1013-8

### ABSTRACT

**Intraepithelial Neoplasms (PanIN) and Intraductal Papillary-Mucinous Neoplasms (IPMN) of the Pancreas as Precursor Lesions of Pancreatic Carcinoma**

□ Due to the fatal prognosis of pancreatic carcinoma, great efforts have been made to investigate precursor lesions of invasive neoplasia during the last few years. Pancreatic intraepithelial neoplasias (PanIN) have been recognized as precursor lesions of ductal adenocarcinoma, and are classified into different grades from PanIN-1A, -1B, -2, to -3. Molecular analyses have helped to define a progression model for pancreatic neoplasia. The most important step seems to be the occurrence of a PanIN-3 lesion defining a high risk of malignant transformation.

Das Pankreaskarzinom stellt bis heute eines der Karzinome mit der schlechtesten Prognose aller Neoplasien dar. In Deutschland liegt die Inzidenz an Neuerkrankungen pro Jahr etwa bei 10 000 Patienten, die Mortalität erreicht beinahe die Inzidenz. Trotz radikaler chirurgischer Resektion, Radiotherapie oder Chemotherapie bleibt die 5-Jahres-Überlebensrate mit etwa 5% selbst bei kleinen Karzinomen < 1 cm enttäuschend niedrig [1, 2]. Ob sogar diese niedrige Rate nicht aufgrund von Fehldiagnosen noch zu hoch ausfällt, muss in Anbetracht jüngster Daten diskutiert werden [3].

Schon über Jahrzehnte wurde vermutet, dass der Entwicklung des invasiven duktales Adenokarzinoms als häufigster Vertreter der Malignome des Pankreas eine mikroskopische intraduktale Proliferation vorausgeht [4]. Diesen duktales Läsionen wurde eine Vielzahl verschiedener Bezeichnungen gegeben [5], bis 1994 Klimstra & Longnecker eine einheitliche Bezeichnung der Läsionen als intraepitheliale Neoplasien des Pankreas (PanIN) vorschlugen [6]. Eine ausführliche einheitliche Klassifikation dieser PanIN erfolgte 2001 [7] und wurde 2003 während einer Konsensuskonferenz modifiziert [8].

Eine weitere Tumorentität, welche von benignen bis hin zu malignen Stadien reichen kann, stellen die intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien des Pankreas (IPMN) dar. Erste Fallberichte über muzinproduzierende Pankreastumoren mit Abgrenzung vom konventionellen duktales Karzinom erschienen 1982 [9]. 1996 wurde eine erste Klassifizierung dieser Neoplasien durch die WHO erstellt [10], welche ebenso 2003 im Rahmen der o.g. Konsensuskonferenz überarbeitet wurde [8].

Dabei ist zu beachten, dass die Abgrenzung von PanIN und IPMN gelegentlich problematisch sein kann. Selbst die Entwicklung von IPMN aus PanIN erscheint weiterhin denkbar [8].

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Klinikum der Universität Regensburg,

<sup>2</sup> Institut für Pathologie, Klinikum Kassel,

<sup>3</sup> Institut für Pathologie, Klinikum der Universität Regensburg.

## ÜBERSICHT

**Klassifizierung der PanIN**

Die ursprüngliche Einteilung der intraepithelialen Neoplasien des Pankreas sollte eine Vereinfachung der bisher verwendeten verschiedenen Bezeichnungen bewirken und basierte auf dem Grad der Dysplasie. Insgesamt wurden drei Kategorien unterschieden: PanIN-1 (unterteilt in 1A und 1B), PanIN-2 und PanIN-3. Die ausführliche Nomenklatur zeigt Tabelle 1, histologische Beispiele sind in Abbildungen 1a bis 1e dargestellt.

Nachdem im Anschluss an die initiale Einteilung der PanIN jedoch weitere Unklarheiten insbesondere hinsichtlich der Abgrenzung zu anderen frühen Läsionen des Pankreas – hauptsächlich den IPMN – bestanden [8, 11] und das gesamte Spektrum möglicher Läsionen nicht abgedeckt zu sein schien, erfolgte eine Revision der ursprünglichen Nomenklatur. Diese gibt Tabelle 2 wieder. Dabei wurde auf ei-

- As in PanINs, different types of intraductal papillary-mucinous neoplasms (IPMN) can be discriminated ranging from benign to invasive lesions. Becoming invasive, some of these tumors appear as ductal adenocarcinoma, others as colloid carcinoma with a much better prognosis.
- In this review, the characteristics of these two precursor lesions and their genetic alterations are summarized.

**Key Words:** Pancreatic intraepithelial neoplasia · Intraductal papillary-mucinous neoplasia · Precursor lesion · Pancreatic carcinoma

*Med Klin 2007;102:127–35.*  
DOI 10.1007/s00063-007-1013-8

ne neue Graduierung der PanIN – wie auch der IPMN – verzichtet. Stattdessen wurden weitere genetische und morphologische Studien gefordert, um die Graduierung verbessern zu können. Zwischenzeitlich sollten durch eine genauere Beachtung der bisher gültigen und existierenden Vorgaben zur Graduierung eine bessere Übereinstim-

mung erzielt und die schlechte Interobservervariabilität überwunden werden [8, 11].

**Klinisch-pathologische Aspekte der PanIN**

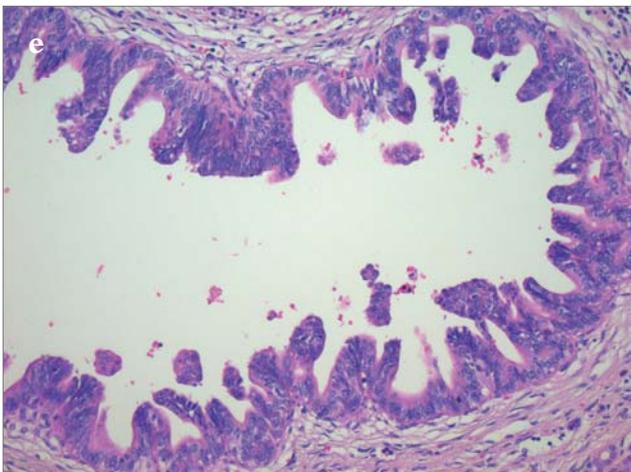
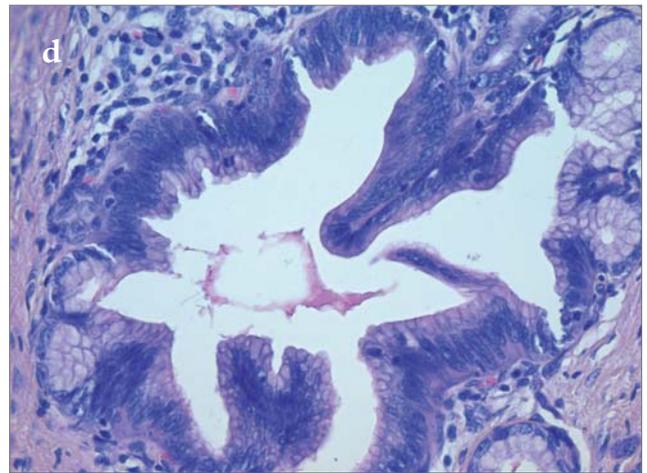
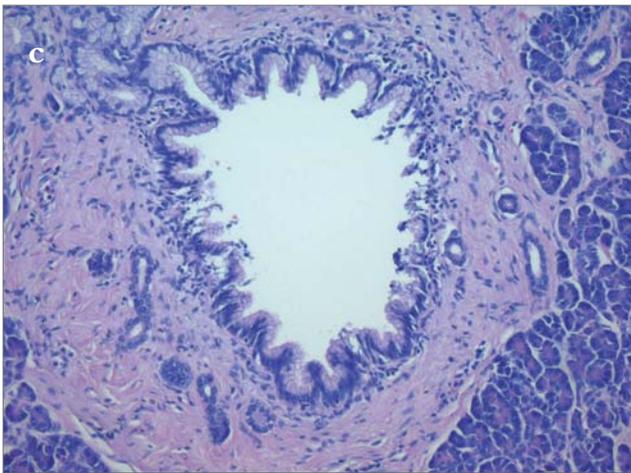
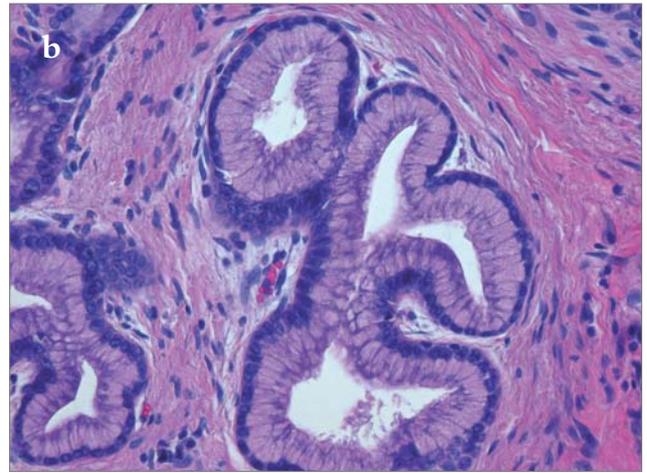
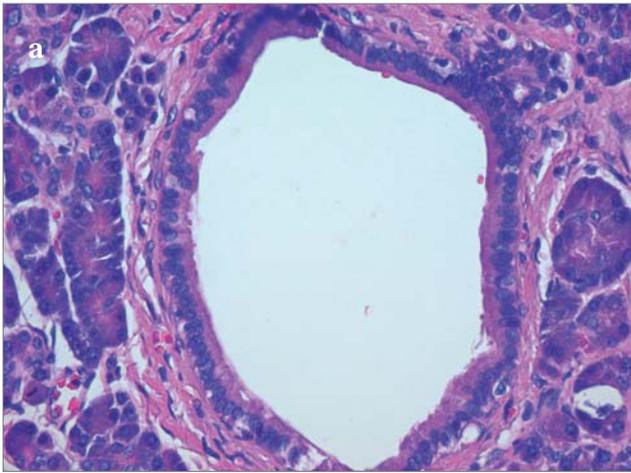
Die PanIN gehen klinisch ohne spezifische Symptome einher. Eine Dia-

Tabelle 1. Ursprüngliche Nomenklatur der intraepithelialen Neoplasien (PanIN; modifiziert nach [7]).

- **PanIN-1A:** Sie sind gekennzeichnet durch flache Epithelläsionen aus Zylinderepithel mit basal gelegenen Zellkern und reichlich supranukleär gelegenen Muzin. Die Nuklei sind klein und rund bis oval und dann senkrecht zur Basalmembran ausgerichtet. Da sich die PanIN-1A-Läsionen in vielen Fällen nicht eindeutig als neoplastisch werten lassen, kann die Bezeichnung „Läsion“ („PanIN/L-1A“) anstelle von „Neoplasie“ verwendet werden
- **PanIN-1B:** Epithelläsion, deren Architektur eine papilläre, mikropapilläre oder basale Pseudostratifizierung aufweist, im Übrigen aber der PanIN-1A-Läsion entspricht
- **PanIN-2:** muzinöse Epithelläsion, welche flach sein kann, jedoch meist papillär ist. Definitionsgemäß muss diese Läsion einige Kernatypien aufweisen (z.B. Verlust der Polarität, vergrößerte Nuklei, Pseudostratifizierung oder Hyperchromasie), welche jedoch geringer ausgeprägt sein müssen als die der PanIN-3-Läsionen. Mitosen werden selten und dann nicht apikal gefunden und sind nicht atypisch. Kribriforme Strukturen mit luminaler Nekrose oder deutliche Veränderungen der Zellkerne werden für gewöhnlich nicht angetroffen und sollten an eine PanIN-3 denken lassen
- **PanIN-3:** papilläre oder mikropapilläre, selten flache Läsionen mit schweren Zellatypien. Auch die Abschnürung von kleinen Epithelzellnestern in das Lumen und luminaler Nekrose sollten an eine PanIN-3 denken lassen. Die Zellatypien umfassen den Verlust der Zellpolarität, atypische oder gehäufte Mitosen, prominente Nukleoli und Kernunregelmäßigkeiten. Auf zellulärer Ebene stellen diese Läsionen ein Karzinom dar, welches jedoch die Basalmembran nicht überschreitet

Tabelle 2. Revidierte Version der Nomenklatur für intraepitheliale Neoplasien (PanIN) und intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN).

- **Intraepitheliale Neoplasien des Pankreas** sind mikroskopische papilläre oder flache, nichtinvasive epitheliale Neoplasien, welche in den Pankreasgängen auftreten. Die Zellen der PanIN sind zylindrisch bis kubisch und weisen unterschiedliche Mengen an Muzin sowie eine unterschiedliche Ausprägung an zytologischen und architektonischen Atypien auf. Üblicherweise involvieren PanIN Gänge mit einem Durchmesser < 5 mm
- **Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien des Pankreas** sind nichtinvasive, schleimproduzierende, meist papilläre, selten auch flache epitheliale Neoplasien, welche meist vom Hauptgang oder von sekundären Gängen ausgehen. Sie verursachen eine unterschiedlich ausgeprägte Gangdilatation. IPMN verursachen für gewöhnlich Läsionen mit > 1 cm Durchmesser und beinhalten eine Vielzahl von Zelltypen mit einem Spektrum an zytologischen und architektonischen Atypien



agnostik durch bildgebende Verfahren ist aufgrund der Größe der Läsionen nicht möglich. Dies macht zudem Aussagen hinsichtlich des Fortschreitens der PanIN auch wegen der begrenzten Möglichkeit einer Biopsieentnahme schwierig. Dennoch konnte in mehreren Fallberichten nach histologischer Sicherung von PanIN im Rahmen einer Pankreasresektion die Entwicklung eines duktales Adenokarzi-

Abbildungen 1a bis 1e. a) Normales Gangepithel: flaches bis kubisches einreihiges Epithel ohne vermehrte Muzinproduktion, basalständige, regelmäßig angeordnete gleichförmige Kerne ohne Atypien (Hämatoxylin-Eosin [HE],  $\times 200$ ).

b) PanIN-1A: einreihiges zylindrisches Epithel mit gleichförmigen basalständigen Zellkernen und kräftiger Muzinproduktion, keine Kernatypien. Sehr selten eine Mitose (HE,  $\times 200$ ).

c) PanIN-1B: identischer Zelltyp wie PanIN-1A, jedoch papilläres, mikropapilläres oder basal pseudostratifiziertes Wachstumsmuster (HE,  $\times 100$ ).

d) PanIN-2: flaches oder papilläres Wachstumsmuster des Epithels, die Kerne weisen leichtgradige Atypiezeichen auf wie Kerngrößen-schwankungen, Verlust der Polarität, Pseudostratifizierung und Hyperchromasie. Atypische Mitosen, intraluminalen Drüsenbildungen oder Zellschutt im Lumen finden sich nicht (HE,  $\times 200$ ).

e) PanIN-3: Zytologisch entsprechen diese Läsionen bereits Karzinomzellen, jedoch ist eine Invasion der Basalmembran nicht vorhanden, so dass ein Carcinoma in situ vorliegt. Die Epithelien weisen schwergradige Atypiezeichen auf wie Verlust der Kernpolarität mit zum Lumen verschobenen, vergrößerten, unregelmäßig geformten und stark hyperchromatischen Kernen, welche häufig Makronukleoli aufweisen. Es können atypische Mitosen vorkommen, und man erkennt regelmäßige intraduktale irreguläre Drüsenbildungen sowie Nekrosen (Zellschutt; HE,  $\times 100$ ).

## ÜBERSICHT

noms 17 Monate bis 10 Jahre nach der Resektion im verbliebenen Restpankreas nachgewiesen werden [12–14]. Diese Beobachtung führte u.a. zur Entwicklung eines Modells zur Progression des Pankreaskarzinoms [15].

PanIN entstehen – entsprechend ihrer Klassifikation – in Pankreasgängen mit einem Durchmesser < 5 mm. Sollte ein größerer Durchmesser vorgefunden werden, ist dies meist auf eine Gangerweiterung aufgrund proximaler Obstruktion zurückzuführen [8]. Häufig sind Läsionen mit höheren Dysplasiegraden von niedrigergradigen PanIN umgeben, was in der histologischen Begutachtung berücksichtigt werden sollte [8]. Die Inzidenz der PanIN steigt mit zunehmendem Alter, ebenso wie dies bei den duktalem Pankreaskarzinomen der Fall ist [16]. Neueste Untersuchungen zeigen eine biphasische Altersverteilung sowohl bei der Inzidenz als auch hinsichtlich der Anzahl der Läsionen pro Patient. Dabei fand sich eine mit dem Alter korrelierende Zunahme der Läsionen bis zu einem Alter von 40–50 Jahren. Ab der 5. Lebensdekade konnten in 96% aller Patienten PanIN gefunden werden. Nach Erreichen des 50. Lebensjahrs konnte keine Korrelation mit zunehmendem Alter dokumentiert werden [17]. Bei Patienten, welche in einem Alter > 70 verstorben waren, ließen sich in bis zu 3% PanIN-3-Läsionen nachweisen, während bei jüngeren Patienten kaum PanIN-3-Läsionen dokumentiert werden konnten [16]. PanIN-3-Läsionen werden hauptsächlich in Organen mit gleichzeitig bestehendem Karzinom gefunden, allerdings können auch in karzinomfreien Organen PanIN nachgewiesen werden [18, 19].

Hinsichtlich der Lokalisation der Läsionen innerhalb des Pankreas treten PanIN-1A-Läsionen gleichmäßig über das Organ verteilt auf, während PanIN-1B und PanIN-2 häufiger im Pankreaskopf anzutreffen sind. PanIN-3 wurden zweimal so häufig im Kopfbereich, verglichen mit Pankreaskörper und Pankreasschwanz, nachgewiesen [16].

Die klinisch-praktische Bedeutung von PanIN-1 und -2 ist dabei weiterhin umstritten [8, 19], wegen der hohen Assoziation mit einer malignen Transformation wurden PanIN-3 hingegen als klinisch signifikant eingestuft [8].

### Molekulargenetische Aspekte der PanIN

Innerhalb der letzten Jahre durchgeführte molekulargenetische Untersuchungen trugen wesentlich zur Entwicklung des bereits genannten Progressionsmodells zur Entstehung von Pankreaskarzinomen bei. Die ersten Daten lagen dabei zu *K-ras*-Mutationen vor – diese weisen eine hohe Inzidenz in Pankreaskarzinomen auf [20]. Die Häufigkeit dieser Mutation wird sehr unterschiedlich mit Zahlen zwischen 0% und 95% angegeben [21, 22, 39], wobei die Art der Untersuchungsmethoden einen großen Einfluss auf die Häufigkeit zu haben scheint. *K-ras*-Mutationen werden selten sogar in gesundem Pankreasgewebe angetroffen [23], die Häufigkeit des Auftretens nimmt jedoch mit steigendem Neoplasiegrad zu. Die Zahlen bei PanIN-1A-Läsionen liegen bei 36%, während in PanIN-2- und PanIN-3-Läsionen in bis zu 87% der Fälle *K-ras*-Mutationen gefunden werden [20]. Als weitere „frühe“ Veränderungen in der Karzinogenese des Pankreaskarzinoms werden die Überexpression von *HER2/neu* [15] und die Verkürzung der Telomere angesehen [24]. Adsay et al. fanden in bis zu 82% der PanIN-1A-Läsionen eine gesteigerte Expression von *HER2/neu* [25]. Dem widersprechend waren bei Lütges et al. alle PanIN-1/2 *HER2*-negativ, drei PanIN-3 zeigten eine *HER2*-Vermehrung [26].

Auch *S100P*, Cyclooxygenase-2 (*COX-2*) und DNA-Methyltransferase 1 (*DNMT1*) werden im duktalem Pankreaskarzinom vermehrt vorgefunden. Ihre Expression wird z.T. bereits bei PanIN-1 detektiert und korreliert mit dem Neoplasiegrad [27–29]. *p21* wird ebenfalls bereits in PanIN-1 überexprimiert und findet sich zunehmend häufiger bei PanIN-2 und -3 [30]. *S100A6* (Calcyclin) war in PanIN-1A nicht gesteigert nachweisbar, fand sich jedoch gehäuft ab PanIN-1B und in höhergradigen PanIN sowie in Adenokarzinomzellen [31]. Ob und welche Rolle *S100A6* oder *S100P* in der Karzinogenese spielen, ist bisher unvollständig verstanden.

Prasad et al. fanden eine Hochregulation gastrointestinaler extrapankreatischer Epithelzellmarker in einer Reihe von PanIN-1B/-2 im Vergleich zu

normalem Pankreasepithel [32]. Ein ähnliches Markerprofil ließ sich in immortalisierten Pankreasepithelzellen durch eine Aktivierung des „Hedgehog“-Signaltransduktionswegs erreichen. Die „Hedgehogs“ sind eine Familie von Signalmolekülen, die in Säugtieren wichtige Schritte bei der Entwicklung von Zellen steuern können und eine Rolle bei der embryonalen Pankreasentstehung spielen. Hedgehog-Signalen wird eine Bedeutung bei der aberranten Proliferation des Pankreaskarzinoms zugesprochen [33].

Später in der Karzinogenese auftretende Mutationen umfassen die Inaktivierung des *p16*-Tumorsuppressorgens, den Verlust des *p53*-, *DPC4*- und des *BRC42*-Tumorsuppressorgens sowie die Expression des mutierten *maspin*-Genprodukts, des Transkriptionsfaktor *SOX2* und von *Cyclin D1* [30, 34, 39, 61]. Der Verlust der *DUSP6*-Expression wird als weiteres spätes Ereignis in der Karzinogenese des Pankreaskarzinoms verstanden [35].

Nachdem früh auftretende Veränderungen wie die *K-ras*-Mutation schon in gesundem Gewebe nachgewiesen wurden [23], liegt die Vermutung nahe, dass derartige Veränderungen sehr lange unverändert bestehen können, bis es zu einem Fortschreiten des Neoplasiegrades kommt. Wann und wodurch die maligne Transformation stattfindet, ist nicht geklärt, die Akkumulation von Genveränderungen wird jedoch diskutiert [20]. Der entscheidende Schritt in der Entwicklung eines Pankreaskarzinoms wird im Vorschreiten über die PanIN-2- zur PanIN-3-Läsion aus einer PanIN-1-Läsion vermutet [34]. Dabei gibt es Arbeiten, die darauf hindeuten, dass die stärksten Veränderungen im Genexpressionsmuster zwischen PanIN-1B und PanIN-2 stattfinden [36, 37].

### Definition der IPMN

Die Einteilung der IPMN des Pankreas erfolgt entsprechend dem Grad der Störung der Zytoarchitektur. Die ursprüngliche Klassifizierung von 1996 gibt Tabelle 3 wieder.

Die 2003 vorgeschlagene Definition der IPMN ist Tabelle 2 zu entnehmen. Dabei wurde auch bei den IPMN die ursprüngliche Graduierung nicht verändert. Auf einem Konsensustreffen in Sen-

Tabelle 3. Ursprüngliche WHO-Nomenklatur der intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN).

IPMN sind intraduktale, papilläre muzinproduzierende Neoplasien, die im Pankreashauptgang oder seinen Hauptästen entstehen. Die papilläre epitheliale Komponente und das Ausmaß der Muzinsekretion, die zystische Dilatation und Invasivität sind variabel. IPMN werden unterteilt in benigne, „borderline“ und maligne nichtinvasive und invasive Läsionen

- **IPMN, Adenom:** Das Epithel dieser Läsion setzt sich aus Zylinderepithel zusammen, die Zellen enthalten Muzin und weisen keine oder nur geringfügige Dysplasien auf
- **IPMN, Borderline-Läsion:** Diese Läsion weist moderate Dysplasien auf, wie z.B. mäßigen Verlust der Zellpolarität, Vergrößerung der Zellkerne, nukleäre Hyperchromasie oder Pseudostratifizierung. Die papillären Areale weisen ein identifizierbares Stromazentrum auf, aber pseudopapilläre Strukturen können angetroffen werden
- **Intraduktales papillär-muzinöses Karzinom:** IPMN mit schweren Epitheldysplasien (Carcinoma in situ) werden auch ohne Zeichen der Invasivität als Karzinom bezeichnet. Die Architektur ist papillär oder mikropapillär. Kribriiformes Wachstum oder die Abschnürung von kleinen Epithelzellclustern in das Lumen unterstützt die Diagnose eines Carcinoma in situ. Zytologisch manifestiert sich die schwere Dysplasie als Verlust der Zellpolarität, Verlust von zytoplasmatischen Charakteristika differenzierter Zellen, wie z.B. verminderter Muzingehalt, zellulärer und nukleärer Pleomorphismus, Vergrößerung der Zellkerne und vermehrte oder atypische Mitose. In Zellen mit schwerer Dysplasie kann Muzin fehlen

Tabelle 4. Klassifikationskriterien und Nomenklatur der intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN) entsprechend der Konsensuskonferenz von Sendai, Japan, 2004 (modifiziert nach [38]). MUC: Muzin.

Typ	Nachgeahmte Struktur	Kriterien	Atypie	MUC1	MUC2	MUC5AC
Gastral	Gastrale Foveolae	Dicke, fingerartige Papillen, stärker eosinophiles als basophiles Zytoplasma, basal gelegene Nuklei. Häufige flache Areale können vorhanden sein	Leicht/niedriggradig	–	–	+
Intestinal	Intestinale villöse Neoplasie	Villöse Papillen, stärker basophiles als eosinophiles Zytoplasma, vergrößerte ovale oder hyperchromatische Nuklei mit Pseudostratifizierung. Dieser Typ kann niedrige Papillen, bestehend aus Zellen mit amphophilen Zytoplasma, aufweisen	Mäßig oder schwer/hochgradig	–	+	+
Pankreatobiliär	Cholangiopapilläre Neoplasie	Dünne, sich aufzweigende, komplexe Papillen, moderat amphophiles Zytoplasma, vergrößerte, hyperchromatische Nuklei	Schwer/hochgradig	+	–	+
Onkozytär	Onkozytäre Neoplasie	Dünne, sich aufzweigende, komplexe Papillen mit intrazellulären und intraepithelialen Lumina, reichlich eosinophilem (onkozytischem) Zytoplasma, große, runde Nuklei mit prominenten Nukleoli	Schwer/hochgradig	+	–	+

dai, Japan, im Juli 2004 wurden die Klassifikation weiter ergänzt und vier unterschiedliche Typen der IPMN anhand ihres histologischen und immunhistochemischen Erscheinungsbildes definiert, nämlich der gastrale, der intestinale, der pankreatobiliäre und der onkozytäre Typ (Tabelle 4, Abbildung 2) [38].

Entsprechend der Definition der IPMN kommt es zur Produktion unterschiedlicher Mengen eines zähen Schleims sowie zur Dilatation der Pankreasgänge, was zuweilen einen Nachweis der Läsionen in der Bildgebung erlaubt (Abbildung 3). IPMN treten hauptsächlich im Bereich des Pankre-

askopfes auf (bis zu 80%) und rufen klinisch durch die Gangobstruktion potentiell die Symptome einer chronischen Pankreatitis hervor [39, 40]. Meist sind die Hauptgänge oder Sekundärgänge von IPMN betroffen, wobei bei einer Beteiligung des Hauptganges eine invasive Komponente häu-

## ÜBERSICHT

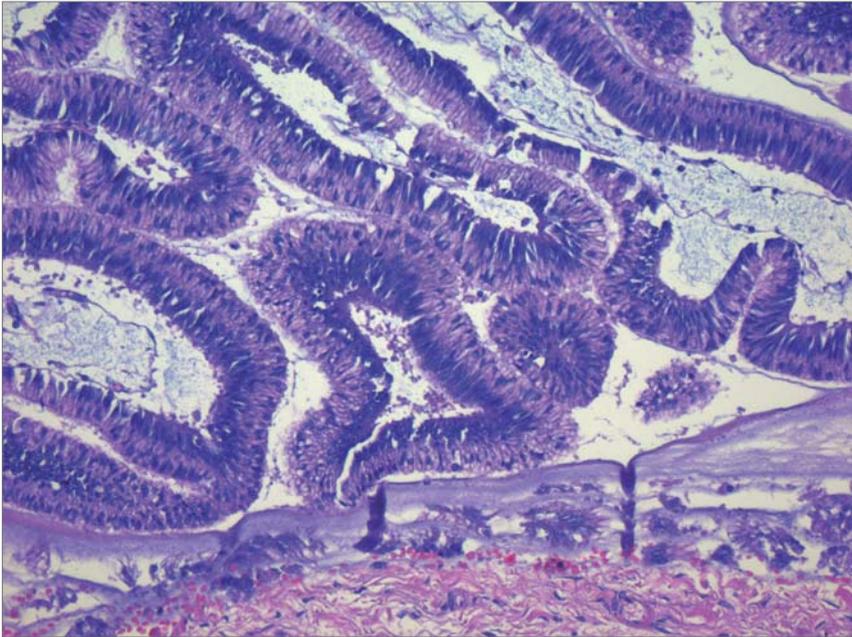


Abbildung 2. IMNP (intestinaler Typ, nach [38]): intraduktale Neoplasie, welche sich aus hohen zylindrischen Zellen mit reichlicher Muzinbildung aufbaut; das Zytoplasma ist basophil. Die hyperchromatischen ovalen Zellkerne zeigen mäßiggradige Größenschwankungen sowie eine Stratifizierung. Das Gerüst besteht aus sehr zarten bindegewebigen Papillen. Ein infiltrierendes Wachstum liegt nicht vor (Borderline-Malignität; HE,  $\times 100$ ).

figer ist [41]. Dabei kann der invasive Anteil einem kolloiden Karzinom entsprechen (etwa 50% der Fälle), während die übrigen invasiven Komponenten meist ein übliches duktales Adenokarzinom mit der entsprechenden Prognose darstellen [8, 39].

#### IPMN-Klassifikation anhand der MUC1- bis -5-Expression

Die Ergänzungen der IPMN-Klassifikation aus dem Jahr 2004 umfassen histopathologische und immunhistochemische Befunde – Letztere die Untersuchung der Muzine (MUC). Die Differenzierung der MUC-Expression wird dabei als Hilfestellung verstanden, die Klassifizierung basiert zunächst auf morphologischen Parametern. Das Fehlen der Expression von MUC1 bei starker Expression von MUC2 findet sich beim intestinalen Phänotyp [38]. Dieser Typ weist in 30–50% eine Progression in ein kolloides Karzinom auf. Der pankreatobiliäre Phänotyp zeigt eine MUC1- und MUC5AC-Expression und geht in etwa 50% der Fälle in ein duktales Adenokarzinom über. IPMN ohne MUC1- oder MUC2-Expression (gastraler Typ) haben Ähnlich-

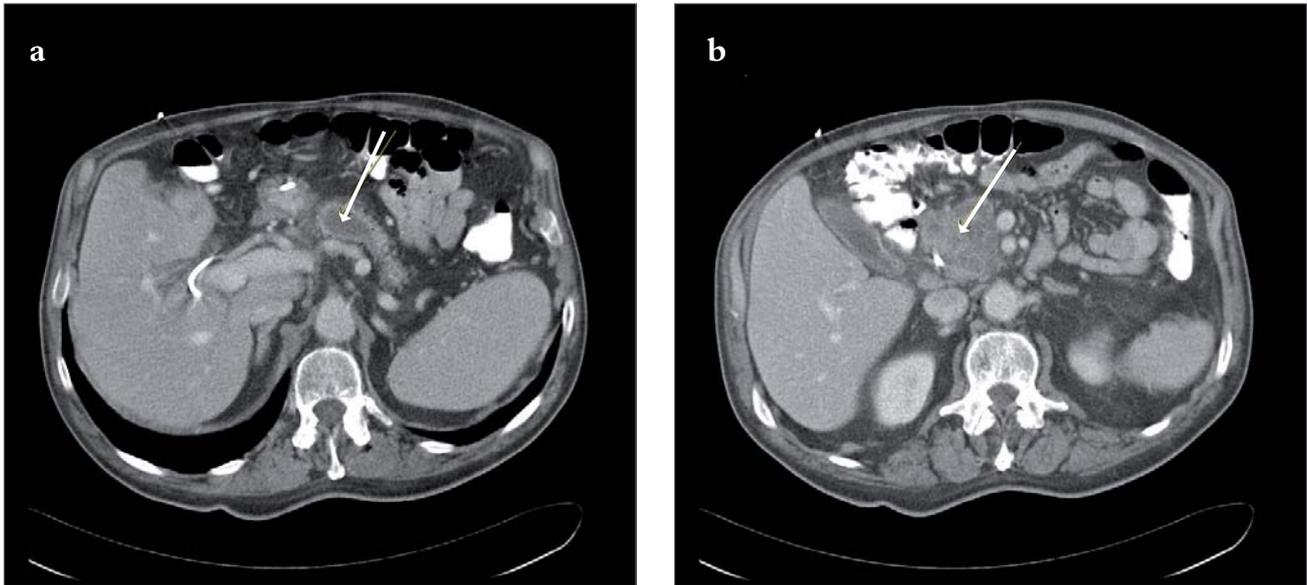
keiten mit PanIN-1-Läsionen, sie weisen nur in seltenen Fällen invasives Wachstum auf. Die vierte Gruppe wird als onkozytärer Phänotyp bezeichnet und hat Ähnlichkeit mit den IPMN vom pankreatobiliären Typ [38, 39]. Dabei ist die MUC1-Expression jedoch eher fokal anzutreffen. IPMN können Anteile unterschiedlicher Phänotypen aufweisen. Sie sollten dann nach dem prädominanten Typus klassifiziert und ihre weiteren Anteile dokumentiert werden. Es ist unklar, inwiefern diese unterschiedlichen Typen ineinander übergehen können oder tatsächlich unterschiedliche Läsionen darstellen. Mit dieser neuen Einteilung soll jedoch erreicht werden, dass Untersuchungen aus verschiedenen Instituten miteinander vergleichbar werden. Inwieweit damit auch das Verständnis der Biologie der IPMN und deren klinisches Management verbessert werden können, muss die Zukunft zeigen.

#### Diagnostik und Vorgehen nach Diagnosestellung

Hinsichtlich des Vorgehens nach Diagnosestellung einer IPMN bleibt aufgrund der fehlenden sicheren präope-

rativen Unterscheidung hinsichtlich invasiven oder nichtinvasiven Verhaltens der Neoplasie die optimale therapeutische Strategie unklar. Regelmäßige sonographische Kontrollen [42], die zytologische Untersuchung des Pankreassaftes [43] sowie die chirurgische Sanierung zur Vermeidung eines Fortschreitens zur invasiven Läsion [44] wurden diskutiert. In der Regel wird eine Resektion vorgeschlagen, jedoch besteht ein ca. 10%iges Rezidivrisiko auch bei negativen Resektionsrändern [45], zudem kann Multifokalität vorliegen. In einer retrospektiven Analyse aus Asien wurde kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen Patienten mit resezierter und nichtresezierter IPMN gefunden, hingegen war die Resektabilität per se prognostisch relevant. Das retrospektive Studiendesign und die niedrige Fallzahl in dieser Studie lassen jedoch keinen sicheren Rückschluss auf das optimale Vorgehen zu [46]. Erfahrungen aus Baltimore zeigen ein 5-Jahres-Überleben bei operierten IPMN ohne invasive Komponente von 77%, welches damit signifikant höher lag als bei operierten IPMN mit Invasivität (43%) [47]. In einer kleinen amerikanischen Studie hatten IPMN mit invasiven Anteilen eine ähnlich schlechte Prognose wie das duktales Adenokarzinom. Wegen des Entartungsrisikos wurde daraus gefolgert, dass auch vermutlich benigne IPMN chirurgisch zu entfernen sind [44]. Jüngst wurde über 78 Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms berichtet, welche einer regelmäßigen Überwachung mittels CT und endoskopischen Ultraschalls unterzogen wurden [62]. Bei acht Patienten wurden pankreatische Neoplasien entdeckt, davon bei sechs Patienten acht IPMN und bei einem Patienten eine IPMN mit Anteilen eines invasiven duktales Adenokarzinoms. Dies suggeriert, dass die Früherkennung und Entfernung von IPMN bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein Pankreaskarzinom hilfreich sein könnten, belegt dies jedoch nicht.

Die International Association of Pancreatology hat in einem Konsens eine Momentaufnahme der Diagnostik und Therapie der IPMN (und der muzinösen zystischen Neoplasien) verfasst [48]: Die Häufigkeit von malignen



Abbildungen 3a und 3b. a) CT-morphologisches Bild einer IPMN mit deutlicher Erweiterung des Pankreasganges (Pfeil). b) CT-morphologisches Bild einer IPMN. Großer, zystisch segmentierter Prozess im Bereich des Pankreaskopfes (Pfeil). (CT-Bilder freundlicherweise bereitgestellt vom Institut für Röntgendiagnostik, Klinikum der Universität Regensburg.)

Veränderungen ist bei IPMN des Pankreashauptganges („main-duct type“) oder bei IPMN mit Beteiligung des Hauptganges („combined type“) höher als bei IPMN der Seitengänge („branch-duct type“). Eine Unterscheidung zwischen diesen ist mit Hilfe der modernen Bildgebung jedoch nicht mit letzter Sicherheit möglich. Die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP), die Magnetresonananzcholangiopankreatikographie (MRCP), der endoskopische Ultraschall und der intraduktale Ultraschall in Kombination mit der peroralen Pankreatikoskopie scheinen eine gewisse Differenzierung zu erbringen, Letztere sind jedoch nicht weit verfügbar. Ein Goldstandard der Bildgebung existiert bisher nicht. In der histologischen Aufarbeitung sollte eine IPMN des Hauptganges von der der Nebengänge unterschieden werden. Die Resektion von IPMN mit Beteiligung des Pankreashauptganges ist wegen der häufigen Assoziation mit malignen Veränderungen bei operablen Patienten indiziert. Bei Patienten mit IPMN der Seitenäste ist das Vorgehen bereits umstrittener: Symptomatische Patienten sollten operiert werden – sie haben ebenso ein erhöhtes Malignomrisiko. Eine Größe der IPMN > 3 cm, ein deutlich erweiterter Pankreashauptgang und das Vorliegen von nodulären

Strukturen sind weitere Prädiktoren maligner Veränderungen [49, 50]. Fallberichte über ein nichtoperatives Vorgehen unter Observation bei Fehlen dieser Parameter existieren [51]. IPMN mit einer Größe > 3 cm sollten bei Operabilität des Patienten jedoch auf jeden Fall reseziert werden [48].

#### Überwachung und Nachsorge

Im Fall eines konservativen Vorgehens stellt sich die Frage nach der optimalen Überwachungsstrategie, die wiederum nicht beantwortet ist. Die gewählte Bildgebungsmethode sollte die Größe der Läsion, die Weite des Pankreasganges und die Anwesenheit von nodulären Strukturen dokumentieren können [48]. Bis entsprechende wissenschaftliche Daten die Überwachungsstrategie absichern, wurde – falls ein konservatives Vorgehen beschlossen wurde – bei Vorliegen einer IPMN < 1 cm Größe eine jährliche, bei IPMN zwischen 1 und 2 cm eine 6- bis 12-monatliche und bei IPMN > 2 cm eine 3- bis 6-monatliche Überwachung vorgeschlagen [48]. Die Entwicklung von Symptomen, eine Erweiterung des Pankreasganges > 6 mm Durchmesser, eine Größe der IPMN > 3 cm und das Auftreten nodulärer Strukturen werden dabei als Operationsindikation angesehen. Nach 2 Jahren ohne Veränderung

können die Überwachungsintervalle gestreckt werden. Die Nachsorge operierter Patienten ist noch umstrittener. Prognoseentscheidend ist letztlich die exakte histopathologische Untersuchung [63]. Von der International Association of Pancreatology wurden wegen des Rezidivrisikos eine jährliche Überwachung bei benignen IPMN und 6-monatige Intervalle bei invasiven IPMN vorgeschlagen [48]. Dabei soll dann auch an eine Häufung extrapancreatischer Malignome bei Vorliegen einer IPMN gedacht werden [48, 51]. Der Nutzen und die Effektivität dieser Strategie sind jedoch völlig ungeklärt.

#### Molekulargenetische Aspekte der IPMN

Ähnliche Mutationen wie bei den PanIN wurden auch in molekulargenetischen Untersuchungen der IPMN gefunden, wenn auch in deutlich geringerer Häufigkeit. Veränderungen im *K-ras*-Gen wurden mit einer Frequenz von 31% bei IPMN beschrieben [52]. Zudem fanden sich in einem Teil der Fälle ebenso Genmutationen im *p16*- und im *p53*-Gen [53, 54]. Der Verlust des Tumorsuppressorgens *DPC4* scheint nur bei invasiven Komponenten der IPMN vorhanden zu sein und selten aufzutreten [55, 56]. In IPMN mit Carcinoma in situ wird eine hohe

## ÜBERSICHT

Telomeraseaktivität gefunden, zudem wurde eine vermehrte COX-2-Expression beschrieben [57, 58]. Bei einem Teil der IPMN wird eine Inaktivierung des Peutz-Jeghers-Gens *STK11/LKB1* gefunden, und ein Teil der Peutz-Jeghers-Patienten entwickelt solche IPMN [59]. Erst kürzlich wurden eine verminderte Expression des cyclinabhängigen Kinaseinhibitors 1C (CDKN1C/p57KIP2) sowohl auf Transkriptionsebene als auch auf Proteinebene in vielen IPMN beobachtet und ähnliche Veränderungen bei Pankreaskarzinomzellen festgestellt [60]. Mögliche Mechanismen sind eine Promotorhypermethylierung, Histondeacetylierung oder ein Verlust von Allelen, die die CDKN1C-Expression regulieren.

## SCHLUSSFOLGERUNG

PanIN und IPMN stellen wichtige Vorläufer des Pankreaskarzinoms dar, welche während der letzten Jahre Objekt vieler Untersuchungen waren. Hierbei wurde die Entwicklung des PanIN-3-Stadiums aus PanIN-Läsionen mit niedrigeren Neoplasiegraden als entscheidender Schritt in der Karzinogenese erkannt. Dies wurde durch den Nachweis zunehmender Genveränderungen ähnlich jener des Pankreaskarzinoms untermauert.

Auch IPMN können in invasive Läsionen übergehen, falls sie diese nicht bereits beinhalten, wobei neben dem Kolloidkarzinom auch duktales Adenokarzinome nachgewiesen werden können.

Die klinische Signifikanz wie auch das klinische Vorgehen sind jedoch bisher bei den einzelnen Läsionen nicht einheitlich definiert. Zu hoffen bleibt, dass durch weitere Studien der Vorläuferstadien die Behandlungsmöglichkeiten des Pankreaskarzinoms in Zukunft verbessert werden.

## Literatur

- Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003. *Cancer J Clin* 2003;53:5–26.
- Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 1995;221:721–33.
- Carpelan-Holmstrom M, Nordling S, Pukkala E, et al. Does anyone survive pancreatic ductal adenocarcinoma? A nationwide study reevaluating the data of the Finnish Cancer Registry. *Gut* 2005;54:385–7.
- Sommers SC, Murphy SA, Warren S. Pancreatic duct hyperplasia and cancer. *Gastroenterology* 1954;27:629–40.
- Zalatnai A. Pancreatic cancer – a continuing challenge in oncology. *Pathol Oncol Res* 2003;9:252–63.
- Klimstra DS, Longnecker DS. K-ras mutations in pancreatic ductal proliferative lesions. *Am J Pathol* 1994;145:1547–8.
- Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN): a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001;25:579–86.
- Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004;28:977–87.
- Ohhashi K, Murakami Y, Maruyama M, et al. Four cases of mucin-producing cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater. *Prog Dig Endosc* 1982;20:348–51.
- Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, et al. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. In: Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, et al., eds. *World Health Organization international histological classification of tumors*, 2nd edn. Berlin: Springer, 1996:11–9.
- Longnecker DS, Adsay NV, Fernandez-del Castillo C, et al. Histopathological diagnosis of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary-mucinous neoplasms: interobserver agreement. *Pancreas* 2005;31:344–9.
- Brat DJ, Lillemoe KD, Yeo CJ, et al. Progression of pancreatic intraductal neoplasias to infiltrating adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1998;22:163–9.
- Brockie E, Anand A, Albores-Saavedra J. Progression of atypical ductal hyperplasia/carcinoma in situ of the pancreas to invasive adenocarcinoma. *Ann Diagn Pathol* 1998;2:286–92.
- Hruban RH, Wilentz RE, Goggins M, et al. Pathology of incipient pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1999;10:9–11.
- Hruban RH, Goggins M, Parsons J, et al. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:2969–72.
- Takaori K, Hruban RH, Maitra A, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia. *Pancreas* 2004;28:257–62.
- Ito R, Kondo F, Yamaguchi T, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasms in the normal appearing pancreas: on their precise relationship with age. In press.
- Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all “chronic pancreatitis”? *Am J Surg Pathol* 2003;27:110–20.
- Andea A, Sarkar F, Adsay NV. Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2003;16:996–1006.
- Löhr M, Klöppel G, Maisonneuve P, et al. Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Neoplasia* 2005;7:17–23.
- Tabata T, Fujimoro T, Maeda S, et al. The role of *ras* mutation in pancreatic cancer, precancerous lesions, and chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1993;14:237–44.
- Motojima K, Urano T, Nagata Y, et al. Detection of point mutations in the Kirsten-*ras* oncogene provides evidence for the multicentricity of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1993;217:138–43.
- Lüttges J, Reinecke-Lüthge A, Möllmann B, et al. Duct changes and *k-ras* mutations in the disease-free pancreas: analysis of type, age relation and spatial distribution. *Virchows Arch* 1999;435:461–8.
- Van Heek NT, Meeker AK, Kern SE, et al. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol* 2002;161:1541–7.
- Adsay NV, Basturk O, Cheng JD, et al. Ductal neoplasia of the pancreas: nosologic, clinicopathologic, and biologic aspects. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:254–64.
- Lüttges J, Schuldt D, Richter K, et al. HER2 and EGFR status in pancreatic ductal adenocarcinomas (PDACs) and lymph node metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:A4246.
- Downen SE, Crnogorac-Jurcevic T, Gangeswaran R, et al. Expression of S100P and its novel binding partner S100BP in early pancreatic cancer. *Am J Pathol* 2005;166:81–92.
- Peng DF, Kanai Y, Sawada M, et al. Increased DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein expression in precancerous conditions and ductal carcinomas of the pancreas. *Cancer Sci* 2005;96:403–8.
- Albazzaz R, Verbeke CS, Rahman SH, et al. Cyclooxygenase-2 expression associated with severity of PanIN lesions: a possible link between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreatol* 2005;5:361–9.
- Biankin AV, Kench JG, Biankin SA, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia in association with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: implications for disease progression and recurrence. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1184–92.
- Vimalachandran D, Greenhalf W, Thompson C, et al. High nuclear S100A6 (Calcyclin) is significantly associated with poor survival in pancreatic cancer patients. *Cancer Res* 2005;65:3218–25.
- Prasad NB, Biankin AV, Fukushima N, et al. Gene expression profiles in pancreatic intraepithelial neoplasia reflect the effects of Hedgehog signaling on pancreatic ductal epithelial cells. *Cancer Res* 2005;65:1619–26.
- Thayer SP, die Magliano MP, Heiser PW, et al. Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis. *Nature* 2003;425:851–6.
- Lüttges J, Hahn S, Klöppel G. Wo und wann beginnt das Pankreaskarzinom? *Med Klin* 2004;99:191–5.
- Furukawa T, Sunamura M, Horii A. Molecular mechanisms of pancreatic carcinogenesis. *Cancer Sci* 2006;97:1–7.
- Heinmöller E, Dietmaier W, Zimigil B, et al. Molecular analysis of microdissected tumors and preneoplastic intraductal lesions in pancreatic carcinoma. *Am J Pathol* 2000;157:83–92.
- Buchholz M, Braun M, Heidenblut A, et al. Transcriptome analysis of microdissected pancreatic intraepithelial neoplastic lesions. *Oncogene* 2005;24:6626–36.
- Furukawa T, Klöppel G, Adsay NV, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch* 2005;447:794–9.
- Klöppel G, Kosmahl M, Lüttges J. Intraduktales Pankreasneoplasien. Zystisch und häufig. *Pathologie* 2005;26:31–6.
- Lüttges J, Klöppel G. Precancerous conditions of pancreatic carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:568–74.
- Terris B, Ponsot P, Paye F, et al. 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* 2000;24:1372–7.
- Yamaguchi T, Baba T, Ishihara T, et al. Long-term follow-up of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas with ultrasonography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1136–43.
- Yamaguchi T, Shirai Y, Ishihara T, et al. Pancreatic juice cytology in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Cancer* 2005;104:2830–6.
- Wada K, Kozarek RA, William Traverso L. Outcomes following resection of invasive and noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Am J Surg* 2005;189:632–6.
- Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, et al. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 2002;123:1500–7.
- Wang SE, Shyr YM, Chen TH, et al. Comparison of resected and non-resected intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Surg* 2005;29:1650–7.

47. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 2004;239:788–97.
48. Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006;6:17–32.
49. Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, et al. Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2003;90:1244–9.
50. Kawamoto S, Horton KM, Lawler LP, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: can benign lesions be differentiated from malignant lesions with multidetector CT? *Radiographics* 2005;25:1451–68.
51. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, et al. Malignancies associated with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2005;11:5688–90.
52. Sessa F, Solcia E, Capella C, et al. Intraductal papillary-mucinous tumours represent a distinct group of pancreatic neoplasms: an investigation of tumour cell differentiation and *K-ras*, *p53*, and *c-erbB-2* abnormalities in 26 patients. *Virchows Arch* 1994;425:357–67.
53. Sasaki S, Yamamoto H, Kaneto H et al. Differential roles of alterations of *p53*, *p16*, and *SMAD4* expression in the progression of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Oncol Rep* 2003;10:21–5.
54. Wada K. *p16* and *p53* gene alterations and accumulations in the malignant evolution of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:76–85.
55. Iacobuzio-Donahue CA, Wilentz RE, Argani P, et al. *Dpc4* protein in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Frequent loss of expression in invasive carcinomas suggests a role in genetic progression. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1544–8.
56. Soldini D, Gugger M, Burckhardt E, et al. Progressive genomic alterations in intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas and morphologically similar lesions of the pancreatic ducts. *J Pathol* 2003;199:453–61.
57. Inoue H, Tsuchida A, Kawasaki Y, et al. Preoperative diagnosis of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas with attention to telomerase activity. *Cancer* 2001;91:35–41.
58. Nijima M, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. Immunohistochemical analysis and in situ hybridization of cyclooxygenase-2 expression in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Cancer* 2002;94:1565–73.
59. Sato N, Rosty C, Jansen M, et al. *STK11/LKB1* Peutz-Jeghers gene inactivation in intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Am J Pathol* 2001;159:2017–22.
60. Sato N, Matsubayashi H, Abe T, et al. Epigenetic down-regulation of *CDKN1C/p57KIP2* in pancreatic ductal neoplasms identified by gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2005;11:4681–8.
61. Sanada Y, Yoshida K, Konishi K, et al. Expression of gastric mucin *MUC5AC* and gastric transcription factor *SOX2* in ampulla of Vater adenocarcinoma: comparison between expression patterns and histologic subtypes. *Oncol Rep* 2006;15:1157–61.
62. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:766–81.
63. Raut CP, Cleary KR, Staerckel GA, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: effect of invasion and pancreatic margin status on recurrence and survival. *Ann Surg Oncol* 2006;13:582–94.

**Korrespondenzanschrift**  
*Dr. Claudia Ott*  
*Klinik und Poliklinik*  
*für Innere Medizin I*  
*Klinikum der Universität Regensburg*  
*93042 Regensburg*  
*Telefon (+49/941) 944-7010*  
*Fax -7073*  
*E-Mail: claudia.ott@klinik.uni-r.de*