

Chirurgisches Management zystischer Läsionen des Pankreas

Erkenntnisse des StuDoQ|Pankreas Registers

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Patricia Katrin Wyzlic

aus Bergisch Gladbach

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hanno Matthaei
2. Gutachter: PD Dr. med. Thomas Beiert

Tag der Mündlichen Prüfung: 5. September 2023

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Deutsche Zusammenfassung	7
1.1	Einleitung	7
1.2	Fragestellung	9
1.3	Material und Methoden	9
1.4	Ergebnisse	11
1.5	Diskussion	13
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	18
2.	Veröffentlichung	23
	Abstract	23
	Introduction	23
	Materials and Methods	24
	Results	25
	Discussion	28
	Conclusion	30
	References	31
3.	Danksagung	34

Abkürzungsverzeichnis

BMI	<i>Body Mass Index</i>
CI95	95 % Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
DM	Diabetes mellitus
EUS	Endoskopischer Ultraschall
IPMN	Intraduktale Papillär-Muzinöse Neoplasie
LAD	Lymphadenektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
MZN	Muzinös-Zystische Neoplasie
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCL	Zystische Läsion des Pankreas (<i>Pancreatic Cystic Lesion</i>)
SZN	Serös-Zystische Neoplasie

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

1.1.1. Zystische Läsionen des Pankreas und deren Diagnostik

Das Pankreaskarzinom ist eine der tödlichsten bösartigen Neubildungen beim Menschen. Kaum eine andere Tumorentität hat trotz systemischer und operativer Therapiemöglichkeiten eine derart infauste Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von circa 8 % (Siegel et al., 2018). Neben genetischer Prädisposition und äußeren Risikofaktoren konnte das Vorliegen von bestimmten zystischen Läsionen des Pankreas (*pancreatic cystic lesions*, PCL) als Risikofaktor für die Entstehung eines duktales Pankreaskarzinoms identifiziert werden (Kamisawa et al., 2016). Die *World Health Organisation* unterscheidet über 20 PCL Entitäten und klinisch relevant sind vor allem die Intraduktale Papillär-Muzinöse Neoplasie (IPMN), die Muzinös-Zystische Neoplasie (MZN), die Serös-Zystische Neoplasie (SZN), zystische neuroendokrine Tumore und Pseudozysten (Bosman et al., 2010). Das maligne Potential der verschiedenen PCL variiert deutlich. So weisen die muzinösen PCL ein höheres Entartungsrisiko auf als zystische neuroendokrine Tumore. SZN sind nur sehr selten maligne entartet und Pseudozysten sind lediglich als reaktive Läsionen auf eine Pankreatitis zu werten (Brugge, 2015; Farrell, 2015; Matthaei et al., 2011).

PCL können durch assoziierte Symptome oder zufällig im Rahmen einer Schnittbildgebung, das heißt Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), erstmalig auffallen (Farrell, 2015). Die Symptome sind meist abhängig von der Lokalisation und Größe der Raumforderung und resultieren unter anderem aus der Kompression des Magen-Darm-Traktes (Brugge, 2015). Insgesamt steigt die Anzahl der in der modernen Bildgebung entdeckten PCL stetig, was insbesondere durch die immer häufiger angewandte, hochauflösende radiologische Diagnostik zu erklären ist. Diese erlaubt oftmals eine erste Einschätzung hinsichtlich Zystengröße, -morphologie und Kontrastmittelverhalten (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas, 2018). Für weiterführende Diagnostik besteht die Möglichkeit eines endoskopischen Ultraschalls (EUS) (Khashab et al., 2013). Die hierbei mögliche

Probengewinnung steht im Fokus der aktuellen Forschung, da proteinbasierte Tumormarker (z.B. CA19.9 oder CEA) sowie genetische Veränderungen (z.B. KRAS oder GNAS) identifiziert werden können, welche Hinweise auf die Entität und Dignität einer Zyste geben können (Al Efishat et al., 2018; "European Evidence-Based Guidelines on Pancreatic Cystic Neoplasms," 2018; Wu et al., 2011). Letztendlich kann nur durch eine (postoperative) histopathologische Untersuchung des betroffenen Gewebes eine eindeutige Aussage zur PCL-Art gemacht werden (Correa-Gallego et al., 2010).

1.1.2. Problematik beim therapeutischen Management

Grundsätzlich muss zwischen einer Überwachungsstrategie und der Resektion einer PCL individuell entschieden werden (Marchegiani und Salvia, 2021). Trotz der fortgeschrittenen, zunehmend minimal-invasiven Operationstechniken und des verbesserten perioperativen Outcomes, ist die Pankreaschirurgie mit einer der höchsten Morbiditäts- und Mortalitätsraten in der elektiven Viszeralchirurgie assoziiert (Hill et al. 2010). Hierbei kommt dem Resektionsausmaß und einer möglicherweise vorgenommenen Lymphadenektomie (LAD) eine entscheidende Rolle zu (D'Haese und Werner, 2018). Pankreasspezifische postoperative Komplikationen, wie Pankreasfisteln, verlangsamte Magenentleerung und verstärkte Blutungen tragen signifikant zu weiteren Komplikationen, Interventionen und verlängerten Krankenhausaufenthalten bei (Dusch et al. 2017). Somit sollte jeder Eingriff präoperativ hinsichtlich des Verhältnisses von Nutzen und Risiko für den einzelnen Patienten evaluiert werden (Hill et al., 2010).

Diesem perioperativen Risiko steht der mögliche onkologische Nutzen bzw. die Verbesserung der Lebensqualität gegenüber (Farrell, 2015). Problematisch ist hierbei, dass die oben beschriebene Diagnostik einer relevanten Ungenauigkeit unterliegt und somit Quelle für Unter- bzw. Übertherapie ist (Del Chiaro et al., 2014). Hilfestellung versuchen aktuell fünf Leitlinien von verschiedenen Organisationen zu geben, unter anderem die Europäischen Leitlinien und die Leitlinien der *American Gastroenterological Association* (Elta et al., 2018; "European Evidence-Based Guidelines on Pancreatic Cystic Neoplasms," 2018). Diese zeigen zum Teil deutliche Unterschiede; beispielsweise bezüglich der Rolle von EUS und Feinnadelaspirationen, absoluter und relativer OP-Indikationen und dem Aufbau einer Überwachungsstrategie (Hasan et al., 2019; Lanke und Lee, 2020). Hinzu kommt, dass die Leitlinien größtenteils nur auf Expertenkonsens

beruhen und damit nur ein geringes Evidenzlevel aufweisen (Elta et al., 2018; "European Evidence-Based Guidelines on Pancreatic Cystic Neoplasms," 2018). Insgesamt sorgen die Vielzahl und Heterogenität der Leitlinien weiterhin für Unsicherheit bei den behandelnden Ärzten respektive den Patienten (Marchegiani und Salvia, 2021)

1.2 Fragestellung

Die oben genannten Leitlinien sollen in der aktuellen Arbeit mit der tatsächlichen Behandlung in Deutschland abgeglichen werden. Hierfür erscheint eine Auswertung des prospektiven und multizentrischen StuDoQ|Pankreas Registers der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie geeignet. Durch den Vergleich sollen mögliche Handlungsempfehlungen abgeleitet werden, um die evidenzbasierte Behandlung von PCL und eine verantwortungsbewusstere Patientenversorgung zu unterstützen.

Es folgt die Zusammenfassung der Originalarbeit, welche die Grundlage für die vorliegende Publikationsdissertation darstellt.

Henn J, Wyzlic PK, Esposito I, Semaan A, Branchi V, Klinger C, Buhr HJ, Wellner UF, Keck T, Lingohr P, Glowka TR, Manekeller S, Kalff JC, Matthaei H, StuDoQ|Pancreas Study Group. Surgical treatment for pancreatic cystic lesions-implications from the multi-center and prospective German StuDoQ|Pancreas registry. *Langenbecks Arch Surg* 2023; 408: 28

1.3 Material und Methoden

1.3.1 Das StuDoQ|Pankreas Register

Das StuDoQ|Pankreas Register wurde 2013 von der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie initiiert und ist die größte deutsche Datenbank für operativ behandelte Pankreaserkrankungen. Insgesamt pflegen über 50 Zentren Daten von 10 bis 20 % aller jährlich durchgeführten Pankreasoperationen in Deutschland ein (Wellner et al., 2017). Die Dokumentation beinhaltet prä-, intra- und postoperative Parameter und für die Auswertung der vorliegenden Studie wurden Daten von 1190 Patienten extrahiert, die sich zwischen 2014 und 2019 einer Operation unterzogen hatten und eine PCL (IPMN, MZN, SZN, zystischer neuroendokriner Tumor oder Pseudozyste)

in der postoperativen Histopathologie diagnostiziert bekamen. Jeder Patient gab sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme am Register und der Nutzung seiner Daten für wissenschaftliche Zwecke. Das Vorhaben und die Arbeitsweise wurden von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn positiv bewertet (#498/20).

1.3.2. Auswahl der Patienten und Parameter der Studie

Von den initial 1190 Patienten konnten zwei Patienten aufgrund inkompletter Datensätze ausgeschlossen und weitere 51 Patienten nicht berücksichtigt werden, da formal keine operative Resektion erfolgte. Neben grundsätzlichen Angaben, wie dem Geschlecht, dem Alter, dem *Body Mass Index* (BMI) und Alkohol-, Nikotinabusus, wurden (falls vorhanden) Symptome zum Zeitpunkt der Vorstellung abgefragt. Zudem beinhaltet das Register spezifische Vorerkrankungen, wie Diabetes mellitus (DM), eine Leberzirrhose, Ösophagusvarizen, eine akute bzw. chronische Pankreatitis und die Einnahme von Immunsuppressiva. Die erfolgte Bildgebung, insbesondere in Form von CT, MRT und EUS, wurde dokumentiert. Intraoperative Parameter beinhalteten den Zugangsweg und das Resektionsausmaß inklusive LAD. Die achte Ausgabe der *TNM Klassifikation Maligner Tumore* diente als Grundlage zu Einteilung der postoperativen Histologie (Brierley et al., 2017). Allgemeine postoperative Komplikationen wurden mithilfe der Clavien-Dindo Klassifikation zusammengefasst und ein Wert > 2 als schwere Komplikation gewertet (Dindo et al., 2004). Spezifische postoperative Komplikationen umfassten Pankreasfisteln (nach den Kriterien der *International Study Group for Pancreatic Surgery*), verlangsamte Magenentleerung, Wundinfektionen, Blutungen und DM-Management, genauso wie die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die 30-Tages-Mortalität (Bassi et al., 2017; Wente et al., 2007a; Wente et al., 2007b).

1.3.3. Statistik

Sämtliche deskriptive und inferentielle Statistik wurde mittels R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) bzw. RStudio, Version 1.3.1093 (RStudio, Inc., Boston, USA) berechnet. Es erfolgte eine explorative Analyse der vorliegenden Daten, sodass die erzielten Ergebnisse in weiteren, gezielteren Untersuchungen verifiziert werden müssen. Zur Untersuchung von Unterschieden zwischen Subgruppen wurden der Exakte Test nach Fisher für kategoriale Variablen und der t-test für kontinuierliche

Variablen genutzt. Zudem kamen multivariate lineare oder binäre logistische Regressionsmodelle für die Risikofaktorenanalyse zum Einsatz. Die erzielten Ergebnisse sind, wenn möglich, mit *Odds Ratio* (OR), 95 % Konfidenzintervall (CI95), und zweiseitigem P-Wert angegeben. Ergebnisse mit P-Werten unter 0,05 gelten als statistisch signifikant und werden somit als Grundlage für die Diskussion genutzt.

1.4 Ergebnisse

1.4.1. Präoperative Präsentation

Von den 1190 Patienten, die zwischen 2014 und 2019 an einer PCL operiert wurden und am StuDoQ|Pankreas Register partizipierten, wurden 1137 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Präoperative Charakteristika und Symptome sind in Tabelle 1 von Henn et al. (2023) festgehalten. Von 1104 Patienten, bei denen eine Bildgebung nachweislich erfolgte, erhielten 55,2 % eine Oberbauch-Sonographie (N=609/1104), 71,4 % eine CT (N=788/1104), 57,2 % eine MRT (N=631/1104), und 57,9 % einen EUS (N=639/1104).

1.4.2. Operation

Insgesamt wurden 41,9 % proximale Pankreatektomien (N=476/ 1137) und ebenso 41,9 % distale Pankreatektomien (N=476/1137) durchgeführt, während nur 10,1 % totale Pankreatektomien (N=115/1137) und 6,2 % atypische Resektionen (N=70/1137) vorgenommen wurden. Fast drei Viertel (74,5 %) aller durchgeführten Pankreasresektionen erfolgte offen-chirurgisch, davon vor allem proximale und totale Pankreatektomien ($P<0,001$ und $P<0,001$), während distale Pankreatektomien signifikant häufiger in minimal-invasiver Technik operiert wurden ($P<0,001$). Eine standardisierte LAD fand zu 64,9 % (N=738/1137) statt, allerdings bei minimal-invasiven Eingriffen deutlich seltener ($P=0,001$); bei proximalen, totalen Pankreatektomien und IPMN erfolgte eine solche deutlich häufiger ($P<0,001$, $P=0,001$, und $P<0,001$).

1.4.3. Entitäten

In der vorliegenden Kohorte ergab die postoperative histopathologische Auswertung zu 60,6 % IPMN (N=689/1137), zu 15,1 % MZN (N=172/1137), zu 14,2 % SZN (N=161/1137), zu 7,2 % Pseudozysten (N=82/1137), und zu 2,9 % zystische neuroendokrine Tumore (N=33/1137). IPMN wurden vor allem bei männlichen (OR, 1,5;

CI95, 1,14-1,97; $P=0,005$), älteren Patienten (OR, 1,06; CI95, 1,05-1,07; $P<0,001$) mit Symptomen einer akuten Pankreatitis (OR, 1,84; CI95, 1,15-2,98; $P=0,012$) diagnostiziert. Alle anderen Entitäten waren mit einem eher jüngeren Alter assoziiert, und MZN und SZN traten signifikant häufiger bei Frauen auf (OR, 0,60; CI95, 0,40-0,89; $P=0,012$ und OR, 0,63; CI95, 0,43-0,92; $P=0,003$). Pseudozysten waren stark mit chronischer Pankreatitis und Alkoholabusus assoziiert (OR, 4,78; CI95, 2,65-8,55; $P<0,001$ und OR, 4,15; CI95, 1,75-9,37; $P<0,001$). Von den untersuchten PCL zeigten 12,0 % (N=137/1137) histopathologische Malignitätskriterien, wobei vor allem MZN im Durchschnitt eine signifikant höhere Entartungsrate zeigten (18,6 %, $P=0,007$) und SZN eine niedrigere (1,2 %, $P<0,001$) als der Durchschnitt. Allgemeine Risikofaktoren für Malignität waren ein präoperativer Ikterus (OR, 4,03; CI95, 1,59-10,10; $P=0,003$) und Gewichtsverlust (OR, 2,16; CI95, 1,12-4,14; $P=0,020$). Tabelle 2 in Henn et al (2023) zeigt die einzelnen Risikofaktoren für die aufgeführten Entitäten und Malignitäten.

1.4.4. Postoperatives Ergebnis

Der mediane Krankenhausaufenthalt der eingeschlossenen Patienten betrug 15 Tage, der Aufenthalt auf der Intensivstation betrug im Median 2 Tage. Insgesamt hatten ältere Patienten mit diversen Vorerkrankungen und einem ausgedehnteren OP Ausmaß einen längeren (intensiv)stationären Aufenthalt (vergleiche Tabelle 4 in Henn et al. (2023)). Über die Hälfte aller Patienten erfuhr eine postoperative Komplikation (59,5 %, N=676/1137), davon wiederum litten etwa die Hälfte (52,2 %, N=353/676) unter moderaten Komplikationen, während die andere Hälfte (47,6 %, N=323/676) schwerere postoperative Morbiditäten erfuhr. Pankreasspezifische Komplikationen waren postoperative Pankreasfisteln (31,6 %, N=359/1137), verlangsamte Magenentleerung (15,8 %, N=180/1137), postoperative Blutungskomplikationen (9,0 %, N=102/1137) und Wundinfekte (6,3 %, N=72/1137). Eine Adipositas sowie die Einnahme immunsuppressiver Medikation steigerten das Risiko von Pankreasfisteln (OR, 2,17; CI95, 0,74-3,60; $P=0,003$ und OR, 1,32; CI95, 0,30-2,35; $P=0,010$), und proximale und totale Pankreatektomien waren mit verlangsamter Magenentleerung assoziiert (OR, 1,57; CI95, 0,61-2,80; $P=0,004$ und OR, 1,68; CI95, 0,63-2,97; $P=0,004$). Während mehr Patienten mit Ösophagusvarizen Blutungskomplikationen erfuhren (OR, 2,63; CI95, 0,48-4,67; $P=0,009$), waren Patienten mit DM weniger betroffen (OR, -0,86; CI95, -1,72- -0,13;

$P=0,031$). Von den 873 Patienten, die präoperativ keine Anzeichen eines DM hatten, entwickelten nur 12,8 % ($N=112/873$) durch die Pankreasresektion einen insulinabhängigen DM. Umgekehrt brauchten von den 117 Patienten, die präoperativ an einem insulinabhängigen DM litten, 23,1 % ($N=27/117$) postoperativ kein Insulin mehr. Die Mortalität im Krankenhaus betrug 2,6 % ($N=29/1137$), wobei vor allem ein erhöhtes Alter ($OR, 6,44; CI95, 2,78-10,66; P=0,001$), ein erhöhter BMI ($OR, 8,36; CI95, 4,43-12,53; P<0,001$), eine Leberzirrhose ($OR, 3,35; CI95, 1,70-5,00; P<0,001$) und Ösophagusvarizen ($OR, 3,94; CI95, 1,31-6,60; P=0,002$) mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert waren. Das postoperative Outcome von präoperativ symptomatischen und nicht symptomatischen Patienten unterschied sich insgesamt nicht signifikant (vergleiche Tabelle 3 in Henn et al. (2023)). Risikofaktoren für postoperative Komplikationen sind ebenfalls in Tabelle 4 in Henn et al. (2023) festgehalten.

1.5 Diskussion

1.5.1. Aktuelle Herausforderung und Problematik

Die größte Herausforderung im klinischen Management von PCL ist die frühe, korrekte Einschätzung der jeweiligen Entität und vor allem der Dignität (Correa-Gallego et al., 2010). Kann die entdeckte PCL guten Gewissens in einem regelmäßigen Zyklus observiert werden oder erfüllt sie Malignitätskriterien, sodass eine zeitnahe Resektion geplant werden sollte? Diese Frage begleitet Radiologen, Gastroenterologen, Viszeralchirurgen und Pathologen bei der Evaluation von PCL (Marchegiani und Salvia, 2021). Durch die Vielzahl an Leitlinien, die größtenteils niedrige Evidenzlevel aufweisen, wird mit einem relevanten Anteil der klinisch entdeckten PCL letztendlich in Form einer interdisziplinären Einzelfallentscheidung umgegangen (Elta et al., 2018; "European Evidence-Based Guidelines on Pancreatic Cystic Neoplasms," 2018).

1.5.2. Präoperatives Assessment der PCL

Für das präoperative Assessment einer PCL können in erster Linie anamnestische, radiologische und molekulare Daten sowie vor allem deren Zusammenschau herangezogen werden (Springer et al., 2015). Anamnestische Informationen wie Alter, Geschlecht und Pankreatitis-Anamnese können bereits auf einen bestimmten PCL-Typ

oder auch Malignität hinweisen (Henn et al., 2023). Radiologische Hinweise, wie Lokalisation, Größe, Vorhandensein von soliden Anteilen sind in der klinischen Diagnostik und für das leitlinienkonforme Management ebenfalls von immenser Bedeutung, wurden in dem chirurgisch fokussierten Register jedoch nicht abgefragt (Elta et al., 2018; "European Evidence-Based Guidelines on Pancreatic Cystic Neoplasms," 2018). Über eine CT und/ oder MRT hinaus wird ein EUS von den aktuellen Leitlinien empfohlen, da differenziertere Aussagen über die PCL-Morphologie getroffen werden können und Proben von Zystenflüssigkeit und Zystenwandbestandteilen gewonnen werden können ("European Evidence-Based Guidelines on Pancreatic Cystic Neoplasms," 2018; Khashab et al., 2013). Bei diesen Biopsien spielen im experimentellen Umfeld diagnostische Biomarker bei der Unterscheidung der PCL-Entität bzw. -Malignität eine zunehmende Rolle (Haeberle et al., 2021; Noë et al., 2020). In der aktuell untersuchten Kohorte erhielten weniger als 60 % der Patienten einen EUS, was vor dem Hintergrund der beschriebenen diagnostischen Zugewinne und der aktuellen Empfehlungen optimierbar erscheint. Ob bei den nicht mittels EUS untersuchten Patienten andere, eindeutige Gründe für eine Resektion gesprochen haben, geht aus dem vorliegenden Datensatz nicht hervor. Zukünftig wird die Integration von klinischen, radiologischen und experimentellen Daten unumgänglich sein, um evidenzbasierte Empfehlungen für Patienten mit PCL abgeben zu können (Al Efishat et al., 2018; Springer et al., 2019). Die Nutzung von nationalen Registern, wie StuDoQ|Pankreas, kann die Akquirierung, Verwaltung und Verarbeitung solcher Daten erheblich vereinfachen (Mackay et al., 2017).

1.5.3. Abwägung einer Operation

Neben dem möglichen Nutzen einer Operation sollte die Kalkulation des Risikos einer solchen ebenso vom Patienten und dessen Komorbiditäten abhängig gemacht werden (Elta et al., 2018). Erstmals konnten die vorliegenden Daten eine Korrelation zwischen Ösophagusvarizen und postoperativen Blutungskomplikationen zeigen. Der kausale Zusammenhang besteht offenkundig in der zugrundeliegenden Leberzirrhose sowie den im Komplikationsmanagement häufig eingesetzten Endoskopien des oberen Verdauungstraktes. Als protektiven Faktor für Blutungen wurde hingegen DM festgestellt, was bereits beschrieben wurde (Izumo et al., 2019). Die vorliegenden Analysen zeigten, dass fast ein Viertel der Patienten (23,1 %), die präoperativ an einem insulinabhängigen

DM gelitten hatten, postoperativ keine Zeichen einer Insulinresistenz mehr aufwiesen. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits in der Literatur beschrieben und Kang et al. (2016) macht unter anderem die veränderte postoperative Oberbauchanatomie für die Änderung der Insulinsekretion verantwortlich. Hinsichtlich der Hospitalisierung, Morbidität und Mortalität nach Pankreasresektionen sollte bei Patienten mit Risikofaktoren- erhöhtem Alter, erhöhtem BMI, immunsuppressiver Medikation und eingeschränkter Leberfunktion (vergleiche Tabelle 4 in Henn et al., 2023)- eine gründliche Abwägung des Nutzens einer OP mit den möglichen Komplikationen erfolgen. Beim Vergleich mit anderen Studien kann kein eindeutiger Stellenwert eines erhöhten BMI als präoperativer Risikofaktor etabliert werden (Téoule et al., 2020). Eine Leberzirrhose als unabhängiger Risikofaktor für postoperative Komplikationen findet sich jedoch in der Literatur wieder und lässt Warnick et al. (2011) eine OP- Empfehlung lediglich für Patienten mit Leberzirrhose CHILD A aussprechen. Im Allgemeinen ist unter Berücksichtigung der niedrigen Rate an malignen PCL in der vorliegenden Kohorte (12,0 %) das Inkaufnehmen möglicher Komplikationen kritisch zu betrachten.

1.5.4. Operationstechniken

Es ist auffällig, dass die deutliche Mehrheit (74,5 %) der Patienten offen-chirurgisch operiert wurde bzw. bei vielen der minimal-invasiven Operationen eine Konversion zu einer offenen Operation erfolgen musste. Vorige Studien zeigen, dass minimal-invasive Ansätze in der Pankreaschirurgie eine adäquate und für den Patienten vorteilhafte Option sind – weniger verlangsamte Magenentleerung und verkürzte Hospitalisierung auch in der vorliegenden Kohorte- und vor allem robotisch-assistierte Verfahren Konversionsraten deutlich verringern können (Klompaker et al., 2020; Wright, 2016). Zu beachten ist, dass in der vorliegenden Kohorte bei Operationen in minimal-invasiver Technik deutlich weniger LAD durchgeführt wurden als in der offen-chirurgisch operierten Gruppe. Die aktuellen europäischen Leitlinien empfehlen ausdrücklich eine LAD bei jeder operierten IPMN und MZN, und aus der Literatur geht die adäquat durchgeführte LAD bei einer onkologischen Operation als maßgeblicher Faktor für ein verlängertes Überleben hervor (Eskander et al., 2017; “European Evidence-Based Guidelines on Pancreatic Cystic Neoplasms,” 2018). Mit dem zunehmenden Einzug der robotisch-assistierten Operationsverfahren in die Pankreaschirurgie könnten einige operative und postoperative

Faktoren optimiert werden, zum Beispiel die adäquate Beurteilung und LAD durch verbesserte Optik und Bewegungsfreiheit der Instrumente sowie die niedrigere Rate an verlangsamter Magenentleerung und Wundinfekten, und eine verkürzte Krankenhausverweildauer (Shabanzadeh, 2012; Winer et al., 2012). Neben der Operationstechnik kann auch das Operationsausmaß diskutiert werden. Vor dem Hintergrund der Minderheit der bösartigen PCL in der vorliegenden Kohorte und der mit proximaler und totaler Pankreatektomien assoziierten Morbidität (Tabelle 4, Henn et al., 2023), ist die Überlegung zugunsten atypischer Resektionen legitim, obwohl in den aktuellen Leitlinien weiterhin die onkologischen Resektionen im Vordergrund stehen (Elta et al., 2018; "European Evidence-Based Guidelines on Pancreatic Cystic Neoplasms," 2018). Im Gegensatz zu bestehender Literatur konnten die vorliegenden Analysen keine erhöhte Morbidität und Mortalität in Zusammenhang mit parenchymerhaltenden Resektionen nachweisen (Giuliani et al., 2021; Sauvanet et al., 2014). Jedoch wurden hier lediglich 6,2 % aller PCL atypisch reseziert, sodass weitere Daten vonnöten sind. In Zusammenschau mit dem patientenseitigen Risiko für unerwünschte Ereignisse (s.o.) sollte die operative Strategie in hohem Maße individualisiert werden.

1.5.5. Limitationen

Obwohl die vorliegende Publikation eine der größten multizentrischen Studien zu PCL präsentiert, gibt es einige nennenswerte Limitationen. Zunächst ist das Patientenkollektiv der Arbeit deutlich selektiert, da das StuDoQ|Pankreas Register ausschließlich chirurgisch therapierte PCL einschließt. Ein realistischer Eindruck des gesamten Patientenkollektivs, vor allem der Patienten mit PCL unter Beobachtung, ist damit nicht gegeben. Zudem fehlen leider detaillierte Informationen über zwei der drei großen präoperativ abzufragenden Bereiche zur PCL-Einschätzung, nämlich radiologische und molekulare Eigenschaften. Dies ist ebenso dem chirurgisch zentrierten Charakter des StuDoQ|Pankreas Registers geschuldet. Zuletzt bedeutet der Bias der heterogenen Datenerfassung, wie bei jeder multizentrischen Studie, eine gewisse Einschränkung der internen Datenvergleichbarkeit, steigert jedoch die Validität.

1.5.6. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich aus diesem weltweit größten Datensatz zu PCL ein Überblick über die betroffenen Patienten, die vorherrschenden Entitäten und die aktuelle (peri)operative Versorgung in Deutschland gewinnen. Neben Risikofaktoren für einzelne Entitäten und Malignität lassen sich einzelne Handlungsempfehlungen für das (peri)operative Management ableiten. Zur Optimierung der präoperativen Diagnostik von PCL ist eine Steigerung der durchgeführten EUS möglich. In zukünftigen Datensätzen sollten zudem quantitative und qualitative Daten zur Feinnadelaspiration erhoben werden. Bei nachgewiesenen perioperativen Risikofaktoren, wie erhöhtem Alter, erhöhtem BMI, Immunsuppression und eingeschränkter Leberfunktion, sollte die Indikationsstellung für eine Operation kritisch abgewogen werden. Für eine allgemeine Verbesserung der Patientenversorgung und -sicherheit sind atypische Resektionen bei den hier vorwiegend gutartigen Läsionen sowie die Steigerung von robotisch-assistierten Verfahren vielversprechende Entwicklungen für die Zukunft.

1.5.7. Ausblick

Mit der Auswertung des multizentrischen StuDoQ|Pankreas Registers konnten initiale Faktoren bestimmt werden, die auf die Dignität einer PCL hinweisen sowie perioperative Risikofaktoren, die die Morbidität und Mortalität des individuellen Patienten beeinflussen. Diese Ergebnisse unterstreichen die nötige multifaktorielle und interdisziplinäre Entscheidung für bzw. gegen die Operation einer PCL, welche ebenfalls von aktuellen Leitlinien proklamiert wird. Aktuell werden die meisten in Deutschland operierten PCL - leitliniengerecht- onkologisch reseziert, wobei es keine klare Empfehlung für den OP-Zugang und das OP-Ausmaß gibt. Henn et al. (2023) konnten in diesem Zuge Möglichkeiten durch vermehrten EUS, atypische Resektionen, robotische Chirurgie und letztendlich patienten- bzw. komorbiditäten-orientiertes Vorgehen aufzeigen. Teilweise sind diese Vorschläge bereits in den Leitlinien implementiert (z.B. EUS), teilweise noch nicht (z.B. atypische Resektionen). In der Zukunft sind weitere vergleichbare multizentrische Studien vonnöten, die bestenfalls noch Informationen zu radiologischen und molekularen Daten der PCL enthalten, um einheitliche Leitlinien zu generieren, die auf evidenzbasierter Medizin beruhen.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Al Efishat MA, Attiyeh MA, Eaton AA, Gönen M, Prosser D, Lokshin AE, Castillo CF, Lillemoe KD, Ferrone CR, Pergolini I, Mino-Kenudson M, Rezaee N, Dal Molin M, Weiss MJ, Cameron JL, Hruban RH, D'Angelica MI, Kingham TP, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Wolfgang CL, Allen PJ. Multi-institutional Validation Study of Pancreatic Cyst Fluid Protein Analysis for Prediction of High-risk Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg* 2018; 268: 340-347

Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, Allen P, Andersson R, Asbun HJ, Besselink MG, Conlon K, Del Chiaro M, Falconi M, Fernandez-Cruz L, Fernandez-Del Castillo C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hackert T, Izbicki J, Lillemoe KD, Neoptolemos JP, Olah A, Schulick R, Shrikhande SV, Takada T, Takaori K, Traverso W, Vollmer CR, Wolfgang CL, Yeo CJ, Salvia R, Buchler M; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 2017; 161: 584-591

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system, 4th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. (2016). TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2017.

Brugge, WR. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6: 375–388

Correa-Gallego C, Ferrone CR, Thayer SP, Wargo JA, Warshaw AL, Fernández-Del Castillo C. Incidental pancreatic cysts: do we really know what we are watching? *Pancreatology* 2010; 10: 144-150

D'Haese JG, Werner J. Surgery of Cystic Tumors of the Pancreas - Why, When, and How. *Visc Med* 2018; 34: 205–209

Del Chiaro M, Segersvärd R, Pozzi Mucelli R, Rangelova E, Kartalis N, Ansorge C, Arnelo U, Blomberg J, Löhr M, Verbeke C. Comparison of preoperative conference-based diagnosis with histology of cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1539–1544

Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205–213

Dusch N, Lietzmann A, Barthels F, Niedergethmann M, Rückert F, Wilhelm TJ. International Study Group of Pancreatic Surgery Definitions for Postpancreatectomy Complications: Applicability at a High-Volume Center. *Scand J Surg* 2017; 106: 216–223

Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 464–479

Eskander MF, de Geus SWL, Kasumova GG, Ng SC, Al-Refaie W, Ayata G, Tseng JF. Evolution and impact of lymph node dissection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 2017; 161: 968-976

European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018; 67: 789–804

Farrell JJ. Prevalence, Diagnosis and Management of Pancreatic Cystic Neoplasms: Current Status and Future Directions. *Gut Liver* 2015; 9: 571–589

Giuliani T, De Pastena M, Paiella S, Marchegiani G, Landoni L, Festini M, Ramera M, Marinelli V, Casetti L, Esposito A, Bassi C, Salvia R. (2021). Pancreatic Enucleation Patients Share the Same Quality of Life as the General Population at Long-Term Follow-Up: A Propensity-Score Matched Analysis. *Ann Surg* 2021; PMID: 33856383

Haeberle L, Schramm M, Goering W, Frohn L, Driescher C, Hartwig W, Preissinger-Heinzel H-K, Beyna T, Neuhaus H, Fuchs K, Keitel-Anselmino V, Knoefel WT, Esposito I. Molecular analysis of cyst fluids improves the diagnostic accuracy of pre-operative assessment of pancreatic cystic lesions. *Sci Rep* 2021; 11: 2901

Hasan A, Visrodia K, Farrell JJ, Gonda TA. Overview and comparison of guidelines for management of pancreatic cystic neoplasms. *World J of Gastroenterol* 2019; 25: 4405–4413

Henn J, Wyzlic PK, Esposito I, Semaan A, Branchi V, Klinger C, Buhr HJ, Wellner UF, Keck T, Lingohr P, Glowka TR, Manekeller S, Kalff JC, Matthaei H, StuDoQ|Pancreas Study Group. Surgical treatment for pancreatic cystic lesions-implications from the multi-center and prospective German StuDoQ|Pancreas registry. *Langenbecks Arch Surg* 2023; 408: 28

Hill JS, Zhou Z, Simons JP, Ng SC, McDade TP, Whalen GF, Tseng JF. A Simple Risk Score to Predict In-Hospital Mortality After Pancreatic Resection for Cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1802–1807

Izumo W, Higuchi R, Yazawa T, Uemura S, Shiihara M, Yamamoto M. Evaluation of preoperative risk factors for postpancreatectomy hemorrhage. *Langenbecks Arch Surg* 2019; 404: 967–974

Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388: 73–85

Kang MJ, Jung HS, Jang J-Y, Jung W, Chang J, Shin YC, Kim SW. Metabolic effect of pancreatoduodenectomy: Resolution of diabetes mellitus after surgery. *Pancreatol* 2016; 16: 272–277

Khashab MA, Kim K, Lennon AM, Shin EJ, Tignor AS, Amateau SK, Singh VK,

Wolfgang CL, Hruban RH, Canto MI. Should We Do EUS/FNA on Patients With Pancreatic Cysts? The Incremental Diagnostic Yield of EUS Over CT/MRI for Prediction of Cystic Neoplasms. *Pancreas* 2013; 42: 717–721

Klomp maker S, van Hilst J, Wellner UF, Busch OR, Coratti A, D'Hondt M, Dokmak S, Festen S, Kerem M, Khatkov I, Lips DJ, Lombardo C, Luyer M, Manzoni A, Molenaar IQ, Rosso E, Saint-Marc O, Vansteenkiste F, Wittel UA, Bonsing B, Groot Koerkamp B, Abu Hilal M, Fuks D, Poves I, Keck T, Boggi U, Besselink MG, European consortium on Minimally Invasive Pancreatic Surgery (E-MIPS). Outcomes After Minimally-invasive Versus Open Pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 2020; 271: 356–363

Lanke G, Lee, JH. Similarities and differences in guidelines for the management of pancreatic cysts. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1128–1141

Mackay TM, Gleeson EM, Wellner UF, Williamsson C, Busch OR, Groot Koerkamp B, Keck T, van Santvoort HC, Tingstedt B, Pitt HA, Besselink MG; Global Audits on Pancreatic Surgery Group (GAPASURG). Transatlantic registries of pancreatic surgery in the United States of America, Germany, the Netherlands, and Sweden: Comparing design, variables, patients, treatment strategies, and outcomes. *Surgery* 2021; 169: 396-402

Marchegiani G, Salvia R, Verona EBM 2020 on IPMN. Guidelines on Pancreatic Cystic Neoplasms: Major Inconsistencies With Available Evidence and Clinical Practice-Results From an International Survey. *Gastroenterology* 2021; 160: 2234–2238

Matthaei H, Schulick RD, Hruban RH, Maitra A. Cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 26:141-150.

Noë M, Niknafs N, Fischer CG, Hackeng WM, Beleva Guthrie V, Hosoda W, Debeljak M, Papp E, Adleff V, White JR, Luchini C, Pea A, Scarpa A, Butturini G, Zamboni G, Castelli P, Hong SM, Yachida S, Hiraoka N, Gill AJ, Samra JS, Offerhaus GJA, Hoorens A, Verheij J, Jansen C, Adsay NV, Jiang W, Winter J, Albores-Saavedra J, Terris B, Thompson ED, Roberts NJ, Hruban RH, Karchin R, Scharpf RB, Brosens LAA, Velculescu VE, Wood LD. Genomic characterization of malignant progression in neoplastic pancreatic cysts. *Nat Commun* 2020; 11: 4085

Sauvanet A, Gaujoux S, Blanc B, Couvelard A, Dokmak S, Vullierme M-P, Ruszniewski P, Belghiti J, Lévy P. Parenchyma-sparing pancreatectomy for presumed noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 2014; 260: 364–371

Shabanzadeh DM, Sørensen LT. Laparoscopic Surgery Compared With Open Surgery Decreases Surgical Site Infection in Obese Patients. *Ann Surg* 2012; 256: 934–945

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30

Springer S, Masica DL, Dal Molin M, Douville C, Thoburn CJ, Afsari B, Li L, Cohen JD, Thompson E, Allen PJ, Klimstra DS, Schattner MA, Schmidt CM, Yip-Schneider M,

Simpson RE, Fernandez-Del Castillo C, Mino-Kenudson M, Brugge W, Brand RE, Singhi AD, Scarpa A, Lawlor R, Salvia R, Zamboni G, Hong SM, Hwang DW, Jang JY, Kwon W, Swan N, Geoghegan J, Falconi M, Crippa S, Doglioni C, Paulino J, Schulick RD, Edil BH, Park W, Yachida S, Hijioka S, van Hooft J, He J, Weiss MJ, Burkhart R, Makary M, Canto MI, Goggins MG, Ptak J, Dobbyn L, Schaefer J, Sillman N, Popoli M, Klein AP, Tomasetti C, Karchin R, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Wolfgang CL, Hruban RH, Lennon AM. A multimodality test to guide the management of patients with a pancreatic cyst. *Sci Transl Med*. 2019: eaav4772

Springer S, Wang Y, Dal Molin M, Masica DL, Jiao Y, Kinde I, Blackford A, Raman SP, Wolfgang CL, Tomita T, Niknafs N, Douville C, Ptak J, Dobbyn L, Allen PJ, Klimstra DS, Schattner MA, Schmidt CM, Yip-Schneider M, Cummings OW, Brand RE, Zeh HJ, Singhi AD, Scarpa A, Salvia R, Malleo G, Zamboni G, Falconi M, Jang JY, Kim SW, Kwon W, Hong SM, Song KB, Kim SC, Swan N, Murphy J, Geoghegan J, Brugge W, Fernandez-Del Castillo C, Mino-Kenudson M, Schulick R, Edil BH, Adsay V, Paulino J, van Hooft J, Yachida S, Nara S, Hiraoka N, Yamao K, Hijioka S, van der Merwe S, Goggins M, Canto MI, Ahuja N, Hirose K, Makary M, Weiss MJ, Cameron J, Pittman M, Eshleman JR, Diaz LA Jr, Papadopoulos N, Kinzler KW, Karchin R, Hruban RH, Vogelstein B, Lennon AM. A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts. *Gastroenterol* 2015; 149: 1501-1510

Téoule P, Rasbach E, Oweira H, Otto M, Rahbari NN, Reissfelder C, Rückert F, Birgin E. Obesity and Pancreatic Cancer: A Matched-Pair Survival Analysis. *J Clin Med* 2020; 9: 3526

Warnick P, Mai I, Klein F, Andreou A, Bahra M, Neuhaus P, Glanemann M. Safety of Pancreatic Surgery in Patients with Simultaneous Liver Cirrhosis: A Single Center Experience. *Pancreatology* 2011; 11: 24–29

Wellner UF, Klinger C, Lehmann K, Buhr H, Neugebauer E, Keck T. The pancreatic surgery registry (StuDoQ|Pancreas) of the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV) - presentation and systematic quality evaluation. *Trials* 2017; 18: 163

Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Traverso LW, Yeo CJ, Büchler MW. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007a; 142: 761–768

Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Yeo CJ, Büchler MW. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 2007b; 142: 20–25

Winer J, Can MF, Bartlett DL, Zeh HJ, Zureikat AH. The current state of robotic-assisted pancreatic surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 468–476

Wright GP, Zureikat AH. Development of Minimally Invasive Pancreatic Surgery: an Evidence-Based Systematic Review of Laparoscopic Versus Robotic Approaches. *J*

Gastrointest Surg 2016; 20: 1658–1665

Wu J, Matthaei H, Maitra A, Dal Molin M, Wood LD, Eshleman JR, Goggins M, Canto MI, Schulick RD, Edil BH, Wolfgang CL, Klein AP, Diaz Jr LA, Allen PJ, Schmidt CM, Kinzler KW, Papadopoulos N, Hruban RH, Vogelstein B. Recurrent *GNAS* Mutations Define Unexpected Pathway for Pancreatic Cyst Development. *Sci Transl Med* 2011; 3: 92ra66

2. Veröffentlichung

Langenbeck's Archives of Surgery (2023) 408:28
<https://doi.org/10.1007/s00423-022-02740-0>

RESEARCH



Surgical treatment for pancreatic cystic lesions—implications from the multi-center and prospective German StuDoQ|Pancreas registry

Jonas Henn¹ · Patricia K. Wyzlic¹ · Irene Esposito² · Alexander Semaan¹ · Vittorio Branchi¹ · Carsten Klinger³ · Heinz J. Bühr³ · Ulrich F. Wellner⁴ · Tobias Keck⁴ · Philipp Lingohr¹ · Tim R. Glowka¹ · Steffen Manekeller¹ · Jörg C. Kalff¹ · Hanno Matthaei¹ · the StuDoQ|Pancreas Study Group

Received: 1 May 2022 / Accepted: 20 October 2022
 © The Author(s) 2023

Abstract

Purpose The detection of pancreatic cystic lesions (PCL) causes uncertainty for physicians and patients, and international guidelines are based on low evidence. The extent and perioperative risk of resections of PCL in Germany needs comparison with these guidelines to highlight controversies and derive recommendations.

Methods Clinical data of 1137 patients who underwent surgery for PCL between 2014 and 2019 were retrieved from the German StuDoQ|Pancreas registry. Relevant features for preoperative evaluation and predictive factors for adverse outcomes were statistically identified.

Results Patients with intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) represented the largest PCL subgroup ($N = 689$; 60.6%) while other entities (mucinous cystic neoplasms (MCN), serous cystic neoplasms (SCN), neuroendocrine tumors, pseudocysts) were less frequently resected. Symptoms of pancreatitis were associated with IPMN ($OR, 1.8$; $P = 0.012$) and pseudocysts ($OR, 4.78$; $P < 0.001$), but likewise lowered the likelihood of MCN ($OR, 0.49$; $P = 0.046$) and SCN ($OR, 0.15$, $P = 0.002$). A total of 639 (57.2%) patients received endoscopic ultrasound before resection, as recommended by guidelines. Malignancy was histologically confirmed in 137 patients (12.0%), while jaundice ($OR, 5.1$; $P < 0.001$) and weight loss ($OR, 2.0$; $P = 0.002$) were independent predictors. Most resections were performed by open surgery ($N = 847$, 74.5%), while distal lesions were in majority treated using minimally invasive approaches ($P < 0.001$). Severe morbidity was 28.4% ($N = 323$) and 30d mortality was 2.6% ($N = 29$). Increased age ($P = 0.004$), higher BMI ($P = 0.002$), liver cirrhosis ($P < 0.001$), and esophageal varices ($P = 0.002$) were independent risk factors for 30d mortality.

Conclusion With respect to unclear findings frequently present in PCL, diagnostic means recommended in guidelines should always be considered in the preoperative phase. The therapy of PCL should be decided upon in the light of patient-specific factors, and the surgical strategy needs to be adapted accordingly.

Keywords Pancreas · Surgical Oncology · Pancreatic Cysts · National Registry

Jonas Henn and Patricia K. Wyzlic contributed equally to this work.

✉ Hanno Matthaei
hanno.matthaei@ukbonn.de

¹ Department of General, Visceral, Thoracic and Vascular Surgery, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

² Institute of Pathology, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany

³ German Society of General and Visceral Surgery (DGAV), Berlin, Germany

⁴ Department of Surgery, UKSH Campus Lübeck, Lübeck, Germany

Introduction

High-resolution cross-sectional imaging has become increasingly important in modern medicine and radiologic studies for various reasons often include the pancreas due to its anatomic location. Thus, the detection of pancreatic cystic lesions (PCL) has increased dramatically over the recent decades culminating in a prevalence of approximately 15% in the normal population using magnetic resonance imaging (MRI) [1]. Since PCL comprise a plethora of histologic lesions with partially severe clinical significance, a further diagnostic assessment is

Published online: 14 January 2023

Springer

demanded [2]. Interdisciplinary teams must essentially distinguish non-neoplastic lesions (e.g., pseudocysts) from neoplastic PCL, which harbor the potential for malignant transformation [3]. Specifically, intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) and mucinous cystic neoplasms (MCN) share a significant malignant potential and represent the most frequent neoplastic cysts [3–5]. Serous cystic neoplasms (SCN) are less common and virtually always benign [6]. Furthermore, cystic variants of neuroendocrine tumors (cNET) are rarely detected in the pancreas and tend to be clinically less aggressive compared to their solid counterparts [7].

Unfortunately, even the latest cross-sectional imaging techniques cannot replace the gold standard of a thorough histopathologic analysis in finding the correct diagnosis in a PCL. Additionally, these radiologic modalities fail to confidently predict the malignant progression of PCL reflected by positive prediction rates ranging from 71–80% for computed tomography (CT) and 55–76% for MRI scans [8]. Endoscopic ultrasound (EUS) may provide additional diagnostic information and the opportunity of fine needle aspiration (FNA) for harvesting tissue specimens from the cystic wall or cyst fluid aspirates for emerging molecular tests [9]. Especially, the assessment of specific genetic alterations has shown promising implications for a differentiation among entities, and their further investigation will likely improve patient care [10–12]. Besides those recent advances, available treatment algorithms are hardly backed by larger prospective observational studies. Instead, current guidelines are mainly based on expert consensus thus lacking statistical evidence [8, 13]. However, a recently conducted survey revealed marked differences in PCL management even among international experts further stressing the need for standardization [14]. Although the outcome after pancreatic resection has improved over the last decades, morbidity and mortality rates remain on the highest levels within abdominal surgery [15]. Therefore, in addition to the diagnostic assessment, the surgical strategy plays a central role. National registries such as the Study-, Documentation, and Quality- Center (StuDoQ) of the German Association for General- and Visceral- Surgery (DGAV) are promising tools in generating evidence-based strategies on a multicenter effort [16]. Thus, this study aims to describe the status of surgical therapy of PCL in Germany against the background of international guidelines: which operations are performed? What risks does this pose to patients? What recommendations for action can be derived from this?

Materials and methods

Patient cohort

Data was retrieved from the multicenter StuDoQIPancreas registry by the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV). This prospectively maintained database was established in 2013 recording detailed information from approximately 10–20% of all patients who undergo pancreatic resection in Germany [17]. Patients with histopathologically confirmed PCL between 2014 and 2019 were enrolled comprising the most diagnosed cystic entities, namely IPMN, MCN, SCN, cNET, and pseudocysts. Patients signed informed consent for anonymized participation in the registry, and the Ethics Committee, University of Bonn, Germany, approved the present study (#498/20).

Baseline characteristics

The StuDoQIPancreas registry records a broad spectrum of pre-, intra-, and postoperative data while the query was adapted to the present research project. Basic demographic and clinical information included age, gender, body mass index (BMI), American Society of Anesthesiologists Score (ASA), and smoking status [18]. Medical history comprised information on intake of immunosuppressive drugs or corticosteroids, symptoms at diagnosis (i.e., abdominal pain, nausea, emesis, jaundice, sepsis, and weight loss), alcohol abuse, liver cirrhosis, stented common bile duct, esophageal varices, ascites, symptoms of acute (AP) and chronic pancreatitis (CP), diabetes mellitus (DM), and insulin dependency. Furthermore, the utilization of diagnostic modalities such as abdominal sonography, CT, MRI, EUS, and/or endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) was recorded, including information on complications associated with interventional imaging modalities. Intraoperative information comprised type of access (open vs. minimally invasive surgery (MIS)), need for conversion to open surgery, type of resection, and extent of lymph node dissection (LND) according to the German S3-Guidelines [19]. MIS procedures included laparoscopic (assisted) and robotic (assisted) procedures, while no data was available on how many robotic procedures were performed. PCL were histologically categorized according to international consensus recommendations while associated malignant tumors were classified respecting the 8th Edition of the UICC TNM Classification of Malignant Tumors [20, 21]. PCL were defined as “malignant” whenever an associated invasive carcinoma was present, or a high-grade (G2-3) cNET was histologically diagnosed. The Clavien-Dindo classification was used

to categorize postoperative complications, while a score > 2 was defined as “severe morbidity” [22]. The following pancreatotomy-specific complications were analyzed separately: pancreatic fistula (PF), surgical site infection (SSI), delayed gastric emptying (DGE), post pancreatotomy hemorrhage (PPH), and need for antidiabetic treatment [23–25]. Overall hospitalization time, days treated at intensive care unit (ICU), and 30d mortality were also reported.

Statistical analysis

Descriptive and inferential statistics were applied in data analyses using R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and RStudio version 1.3.1093 (RStudio, Inc., Boston, USA). To avoid multiple testing errors, we conducted an explorative analysis. Herein, new hypotheses are generated, and positive results need to be confirmed in further, more targeted studies. All reported P -values were two-sided, and results with $P < 0.05$ were included into further evaluation. Intergroup differences were calculated using Fisher's exact test for categorical variables and Student's t -test for continuous variables (applying the central limit theorem). For risk factor analysis, parameters were plotted versus the outcome in a multivariate linear or binary logistic regression model. Whenever applicable, results were presented with an odds ratio (OR), the 95% confidence interval ($CI95$), and regarding P -value.

Results

Clinical presentation and preoperative assessment

A total of 1190 patients with PCL were operated on between 2014 and 2019 at German centers involved in the prospective StuDoQIPancreas registry. Two patients were excluded due to insufficient datasets, and 51 patients were not integrated because they underwent non-resection procedures (e.g., drainage operation). Clinical characteristics of the remaining 1137 patients are summarized in Table 1. Sufficient information on preoperative imaging was available in 1104 patients (97.1%). Modalities applied in those included abdominal sonography ($N = 609/1104$, 55.2%), CT ($N = 788/1104$, 71.4%), MRI ($N = 631/1104$, 57.2%), and EUS ($N = 639/1104$, 57.9%). While 251 of 1104 patients (22.7%) received CT + EUS, 159 (14.4%) received MRI + EUS, and 196 (17.8%) had CT + MRI + EUS. In 153 patients (13.9%), an ERCP was conducted preoperatively, mainly for cholestasis and stent placement. A small subset experienced post-ERCP complications ($N = 10/153$, 6.5%) including acute pancreatitis ($N = 8/153$, 5.2%) and bowel perforation ($N = 2/158$, 1.3%).

Surgical approach

For further analysis, resections were divided into pancreatoduodenectomy (PD), distal pancreatotomy (DP), and total pancreatotomy (TP). Any resection of parenchyma not following this classification was marked as “atypical.” While PD ($N = 476$, 41.9%) and DP ($N = 476$, 41.9%) were predominant and equally distributed, TP ($N = 115$, 10.1%) and atypical resections ($N = 70$, 6.2%) were performed less commonly. In comparison to all other resected PCL, IPMN were more often treated with PD ($P < 0.001$) and TP ($P < 0.001$), while DP was less commonly performed ($P < 0.001$). TP was unusual in MCN and SCN ($P = 0.009$ and $P < 0.001$), which were more often resected with DP ($P < 0.001$ and $P < 0.031$). Most resections were performed by conventional “open” surgery ($N = 847$, 74.5%), while a MIS (including robotic surgery) approach was attempted in 290 patients (25.5%). Of those, every fifth patient required conversion to open surgery ($N = 58$, 20.0%). Compared to all resections, PD and TP were predominantly conducted through open surgery ($P < 0.001$ and $P < 0.001$), and DP was notably more often performed using MIS ($P < 0.001$). Most patients received standard loco-regional LND ($N = 738$, 64.9%) while a small subset underwent extended LND ($N = 52$, 4.6%). Standard and extensive LND were less commonly carried out in patients approached with MIS techniques ($P = 0.001$ and $P = 0.002$). Furthermore, PD and TP were usually combined with standard LND ($P < 0.001$ and $P = 0.001$), while DP and atypical resections led to less LND overall ($P < 0.001$ and $P < 0.001$). Standard LND was more often performed for IPMN ($P < 0.001$) and less frequently when final histology revealed MCN and pseudocysts ($P = 0.030$ and $P < 0.001$).

PCL entities

IPMN was the most frequently resected PCL ($N = 689$, 60.6%), followed by MCN ($N = 172$, 15.1%), SCN ($N = 161$, 14.2%), pseudocysts ($N = 82$, 7.2%), and cNET ($N = 33$, 2.9%). Table 2 presents statistically significant factors of a specific cystic entity in comparison with the remaining PCL entities as well as parameters that indicate malignancy. While older patients were particularly more often diagnosed with IPMN (OR , 1.06; $CI95$, 1.05–1.07; $P < 0.001$), younger age was a predictive factor for MCN (OR , 0.96; $CI95$, 0.94–0.97; $P < 0.001$), cNET (OR , 0.96; $CI95$, 0.93–0.98; $P = 0.001$) and pseudocysts (OR , 0.96; $CI95$, 0.94–0.98; $P < 0.001$). Furthermore, the male sex was a prognostic factor for IPMN (OR , 1.5; $CI95$, 1.14–1.97; $P = 0.005$), whereas the female sex was strongly associated with MCN (OR , 0.60; $CI95$, 0.40–0.89; $P = 0.012$) and SCN (OR , 0.63; $CI95$, 0.43–0.92; $P = 0.018$). Finally, symptoms of pancreatitis showed predictive potential: on the one hand, AP was oftentimes present in patients with IPMN (OR , 1.84; $CI95$, 1.15–2.98; $P = 0.012$) and

Table 1 Baseline characteristics of included patients, divided by histological confirmation of malignancy within the resected PCL

	All		Benign		Malignant		<i>P</i>
All (<i>n</i> , %)	1137	100	1000	88	137	12	-
Sex (<i>n</i> , %)							
Female (<i>n</i> , %)	663	58	591	59	72	53	0.166
Male (<i>n</i> , %)	474	42	409	41	65	47	0.166
Age (median y, IQR)	68	58–75	68	58–75	71	61–76	0.006
BMI (median kg/m ² , IQR)	25	23–28	25	23–28	24	22–27	0.034
ASA							
I (<i>n</i> , %)	77	7	70	7	7	5	0.474
II (<i>n</i> , %)	590	52	531	53	59	43	0.029
III (<i>n</i> , %)	462	41	391	39	71	52	0.005
IV (<i>n</i> , %)	8	1	8	1	0	0	0.606
Smoker (<i>n</i> , %)	153	13	135	14	18	13	1
Immunosuppression (<i>n</i> , %)	10	1	10	1	0	0	0.619
Corticosteroids (<i>n</i> , %)	20	2	18	2	2	2	1
Any symptoms (<i>n</i> , %)	507	45	435	44	72	53	0.054
Abdominal pain (<i>n</i> , %)	378	33	337	34	41	30	0.439
Nausea (<i>n</i> , %)	136	12	118	12	18	13	0.673
Emesis (<i>n</i> , %)	38	3	33	3	5	4	0.800
Jaundice (<i>n</i> , %)	35	3	21	2	14	10	0.018
Sepsis (<i>n</i> , %)	6	1	5	1	1	1	0.538
Weight loss (<i>n</i> , %)	133	12	101	10	32	23	0.030
Liver specific (<i>n</i> , %)	130	11	110	11	20	15	0.251
Alcohol (<i>n</i> , %)	45	4	41	4	4	3	0.644
Cirrhosis (<i>n</i> , %)	22	2	20	2	2	1	1
Esophageal varices (<i>n</i> , %)	6	1	6	1	0	0	1
Ascites (<i>n</i> , %)	12	1	10	1	2	1	0.647
Stented CBD (<i>n</i> , %)	65	6	49	5	16	12	0.005
Pancreas specific (<i>n</i> , %)	424	37	366	37	58	42	0.221
Symptoms of AP (<i>n</i> , %)	119	10	105	11	14	10	1
Symptoms of CP (<i>n</i> , %)	130	11	117	12	13	9	0.566
DM (<i>n</i> , %)	264	23	218	22	46	34	0.003
IDDM (<i>n</i> , %)	117	10	97	10	20	15	0.097
Type Of resection							
PD (<i>n</i> , %)	476	42	417	42	59	43	0.782
DP (<i>n</i> , %)	476	42	435	44	41	30	0.003
TP (<i>n</i> , %)	115	10	83	8	32	23	<0.001
Atypical (<i>n</i> , %)	70	6	65	7	5	4	0.255
Entity							
IPMN (<i>n</i> , %)	689	61	599	60	90	66	0.226
MCN (<i>n</i> , %)	172	15	140	14	32	23	0.007
SCN (<i>n</i> , %)	161	14	159	16	2	1	<0.001
cNET (<i>n</i> , %)	33	3	20	2	13	9	0.044
Pseudocyst (<i>n</i> , %)	82	7	82	8	0	0	0.028

BMI body mass index, *ASA* American Society of Anesthesiologists Score, *CBD* common bile duct, *AP* acute pancreatitis, *CP* chronic pancreatitis, *DM* diabetes mellitus, *CT* computed tomography, *MRI* magnetic resonance imaging, *EUS* endoscopic ultrasound, *ERCP* endoscopic retrograde cholangiopancreatography, *PD* pancreatoduodenectomy, *DP* distal pancreatectomy, *TP* total pancreatectomy, *IPMN* intraductal papillary mucinous neoplasm, *MCN* mucinous cystic neoplasm, *SCN* serous cystic neoplasm, *cNET* cystic neuroendocrine tumor, *ICU* intensive care unit

Table 2 Results of multivariate analysis for possible distinguishing factors between PCL entities

	Probability	OR (CI95)	P
Malignancy			
Jaundice	+	4.03 (1.59–10.10)	0.003
Weight loss	+	2.16 (1.12–4.14)	0.020
IPMN			
Older Age	+	1.06 (1.05–1.07)	<0.001
Male Sex	+	1.49 (1.14–1.97)	0.004
Nausea	–	0.50 (0.30–0.81)	0.005
Stented CBD	+	2.05 (1.05–4.17)	0.040
Symptoms of AP	+	1.84 (1.15–2.98)	0.012
MCN			
Older Age	–	0.96 (0.94–0.97)	<0.001
Male Sex	–	0.60 (0.40–0.89)	0.012
Symptoms of CP	–	0.49 (0.23–0.95)	0.046
SCN			
Male Sex	–	0.63 (0.43–0.92)	0.018
Smoking	–	0.42 (0.20–0.79)	0.012
Symptoms of AP	–	0.15 (0.04–0.42)	0.002
Symptoms of CP	–	0.26 (0.09–0.61)	0.006
cNET			
Older Age	–	0.96 (0.93–0.98)	<0.001
Pseudocyst			
Older Age	–	0.96 (0.94–0.98)	<0.001
Smoking	+	2.46 (1.34–4.41)	0.003
Alcohol	+	4.15 (1.75–9.37)	<0.001
Symptoms of CP	+	4.78 (2.65–8.55)	<0.001

OR Odds Ratio, CI95 95% confidence interval, PCL pancreatic cystic lesion, PDAC pancreatic ductal adenocarcinoma, CBD common bile duct, AP acute pancreatitis, CP chronic pancreatitis, IPMN intraductal papillary mucinous neoplasm, MCN mucinous cystic neoplasm, SCN serous cystic neoplasm, cNET cystic neuroendocrine tumor

CP in those with pseudocysts (OR, 4.78; CI95, 2.65–8.55; $P < 0.001$). On the other hand, patients with MCN lacked symptoms of CP (OR, 0.49; CI95, 0.23–0.95; $P = 0.046$), and patients harboring SCN were less often afflicted by symptoms of both AP and CP (OR, 0.15; CI95, 0.04–0.42; $P = 0.002$ and OR, 0.26; CI95, 0.09–0.61; $P = 0.006$). Alcohol abuse elevated the risk for pseudocysts (OR, 4.15; CI95, 1.75–9.37; $P < 0.001$). Pathology confirmed 137 (12.0%) malignant PCL. While SCN were less likely to be malignant (1.2%, $P < 0.001$), MCN showed an increased rate of malignancy, when compared to other PCL (18.6%, $P = 0.007$). Jaundice (OR = 4.03, CI95 1.59–10.10, $P = 0.003$) and weight loss (OR, 2.16; CI95, 1.12–4.14; $P = 0.020$) were individual risk factors for the presence of a malignant PCL.

Postoperative outcome

The postoperative outcome, divided by symptomatic and incidental PCL, is summarized in Table 3. Patients were hospitalized for a median of 15 days (IQR 11–23) and needed intensive care unit (ICU) treatment for a median of 2 days (IQR 1–4). Overall morbidity was 59.5% ($N = 676$, Clavien-Dindo > 0). While just over half of those ($N = 353/676$, 52.2%) needed only minor treatment (i.e., medication, nutrition, minor wound treatment), the remaining ($N = 323/676$, 47.8%) suffered from severe complications, including life-threatening and lethal conditions. In detail, one-fifth of patients suffered from grade B/C PF ($N = 213$, 18.7%), while every sixth patient ($N = 180/1137$, 15.8%) showed postoperative DGE. About a tenth of all patients suffered from PPH ($N = 102$, 9.0%), and the overall incidence for SSI was low ($N = 72$, 6.3%). Three-quarters ($N = 873$, 76.8%) of patients showed no signs of DM preoperatively, of which only 12.8%

Table 3 Postoperative Outcome, divided by symptomatic and incidental PCL

	All		Symptomatic		Incidental		P			
All (n, %)	1 137	100	507	45	630	55	-			
Severe morbidity (CD > 2) (n, %)	323	28	138	43	185	57	0.428			
PF (grade B/C) (n, %)	213	19	84	39	129	61	0.108			
DGE (n, %)	180	16	79	44	101	56	0.870			
PPH (n, %)	102	9	44	43	58	57	0.835			
Antidiabetic treatment* (n, %)	129	11	55	43	74	57	0.707			
SSI (n, %)	72	6	35	49	37	51	0.541			
Stay median d, IQR	15	11	23	15	11	22	15	11	23	0.201
ICU median d, IQR	2	1	4	2	1	4	2	1	4	0.783
30d mortality (n, %)	29	3	14	48	15	52	0.709			

CD Clavien-Dindo, PF pancreatic fistula, DGE delayed gastric emptying, PPH post pancreatectomy hemorrhage, SSI surgical site infection, ICU intensive care unit

*For patients without preoperative known DM

($N = 112/873$) needed insulin treatment postoperatively. Nearly every fourth patient with preoperatively known IDDM did not require any further insulin treatment postoperatively ($N = 27/117$, 23.1%). Independent risk factors for morbidity and complications are shown in Table 4. The overall 30d mortality was 2.6% ($N = 29$), whereas older age, higher BMI, smoking, cirrhosis, varices, and symptoms of CP independently increased the risk for a lethal course (for details see Table 4).

Discussion

The detection of PCL upon cross-sectional imaging is rising and leaves clinicians with a diagnostic dilemma. Careful considerations must be undertaken to balance potentially harmful surgical overtreatment of non-malignant PCL against the threat of malignant progression during a watchful waiting strategy. The lack of valid treatment algorithms for evidence-based decision-making in PCL as well as conflicting opinions—even among experts—continues to create uncertainty in both patients and physicians. Thus, adequately powered multi-center studies are urgently needed to improve patient care in this common clinical conundrum [2, 14]. Herein, we present experience from (one of) the largest recent national multi-center cohorts of patients with resected PCL listed in the German StuDoQIPancreas registry. Our intention was to provide additional evidence for prevailing questions in the surgical treatment of PCL: How can we determine the indication for resection? Are the respective patients clinically suitable for pancreatic surgery? What is the appropriate surgical approach?

The fact that our study revealed an overall low rate of PCL-associated malignancy and the information that merely half of patients suffered from preoperative symptoms clearly raises the question of what reasons led to surgery in the remaining individuals. Despite a comprehensive dataset available for every patient in the registry, the indication for surgery is, unfortunately, not yet an item of the digital documentation form. It can only be assumed that reasons for surgery (other than malignancy and symptoms) included endoscopically proven high-grade dysplasia in mucinous cysts (IPMN and MCN), increase in cyst size, or the presence of significant mural nodules within preoperative imaging. For the prediction of a cystic entity and to gather information of a possible malignant potential, a combination of various diagnostic categories is generally recommended [26]. Demographic and clinical data may provide preliminary suspicion of a specific PCL subtype. Accordingly, we identified age and sex as helpful features in this respect: male patients are more likely to suffer from IPMN than from SCN or MCN,

Table 4 Independent predictive factors on morbidity, complications, and 30d mortality, as identified by multivariate analysis. *OR* is shown for categorical variables and estimate is shown for continuous variables, respectively

	Probability	OR/Estimate (CI95)	P
Severe morbidity (CD < 2)			
Age	+	0.934 (0.076–1.814)	0.035
ASA 4	+	2.523 (0.661–5.506)	0.024
Corticosteroids	+	1.456 (0.515–2.448)	0.003
PD	+	0.879 (0.253–1.565)	0.008
PF			
BMI	+	2.173 (0.741–3.605)	0.003
Corticosteroids	+	1.322 (0.298–2.349)	0.010
DGE			
MIS	–	–0.626 (–1.283 to 0.030)	0.049
Conversion	+	1.414 (0.549–2.277)	0.001
PD	+	1.566 (0.614–2.798)	0.004
TP	+	1.681 (0.634–2.970)	0.004
PPH			
Age	+	1.581 (0.132–3.113)	0.037
Varices	+	2.633 (0.484–4.637)	0.009
Diabetes	–	–0.860 (–1.718 to 0.133)	0.031
Antidiabetic treatment*			
Age	+	3.049 (1.473–4.722)	<0.001
BMI	+	3.585 (1.409–5.789)	0.001
Smoker	+	0.848 (0.214–1.455)	0.007
TP	+	5.277 (3.805–7.264)	<0.001
SSI			
BMI	+	2.475 (0.266–4.608)	0.025
Nausea	+	0.799 (0.043–1.501)	0.031
Stay			
Age	+	6.583 (1.128–12.038)	0.018
ASA 4	+	14.299 (2.835–25.763)	0.015
BMI	+	10.857 (2.364–19.351)	0.012
Corticosteroids	+	7.716 (0.684–14.749)	0.032
Diabetes	–	–2.807 (–5.612 to 0.002)	0.050
MIS	–	–3.138 (–5.651 to 0.625)	0.014
PD	+	4.088 (0.065–8.110)	0.046
TP	+	6.863 (2.069–11.658)	0.005
ICU			
Age	+	3.623 (1.009–6.237)	0.007
ASA 4	+	16.170 (10.677–21.663)	<0.001
BMI	+	8.940 (4.870–13.010)	<0.001
Cirrhosis	+	4.329 (1.080–7.578)	0.009
Conversion	+	2.253 (0.105–4.401)	0.040
PD	+	2.199 (0.271–4.126)	0.025
TP	+	3.374 (1.076–5.671)	0.004
30d mortality			
Age	+	6.443 (2.778–10.655)	0.001
BMI	+	8.361 (4.428–12.534)	<0.001
Smoker	+	1.212 (0.019–2.315)	0.036
Cirrhosis	+	3.351 (1.702–5.004)	<0.001

Table 4 (continued)

	Probability	OR/Estimate (CI95)	P
Varices	+	3.938 (1.305–6.595)	0.002
CP	+	1.285 (–0.079 to 2.511)	0.047

OR odds ratio, CI95 95% confidence interval, CD Clavien-Dindo, ASA American Society of Anesthesiologists Score, PD pancreatoduodenectomy, PF pancreatic fistula, BMI body mass index, DGE delayed gastric emptying, MIS minimally invasive surgery, TP total pancreatectomy, PPH post pancreatectomy hemorrhage, SSI surgical site infection, CBD common bile duct, ICU intensive care unit, CP chronic pancreatitis

*For patients without preoperative known DM

while harboring an MCN was, as expected, characteristic for women [3]. Whereas history of pancreatitis was confirmed as a well-known risk factor for the presence of pseudocysts, symptoms of pancreatitis were also correlated with IPMN in our cohort [27]. In contrast, the presence of those symptoms lowered the probability of harboring a MCN or SCN. Preoperative jaundice and weight loss have been previously associated with IPMN with an invasive component [28]. Interestingly, this coherence applied to any “malignant” PCL, independent of histology in our series. Although smoking was no independent predictor for malignancy in our cohort, it remains a relevant clinical factor for its likely role in the accelerated malignant progression of IPMN [29]. Aside from demographic and clinical parameters, radiological features serve as the second important source of indicators for PCL entity. In fact, the parameters of PCL localization, size, configuration, and presence of lymphadenopathy are particularly helpful in the preoperative assessment of suspicious cysts [28]. Unfortunately, such information is yet missing in the registry due to the primarily surgical focus of the Studoq registry. Although, recent PCL guidelines recommend EUS to detect features of malignancy such as suspicious lymph nodes or cyst wall thickening, around 40% of operated patients did not receive EUS [8, 13]. Besides the opportunity for closeup visual assessment, EUS provides the opportunity to safely obtain cyst fluid or to harvest a tissue specimen via FNA for further analysis [9]. In detail, cytology, protein markers, and genetic alterations were successfully used to improve the detection of high-grade dysplasia [10, 30, 31]. The integration of relevant factors from clinical, radiological, and molecular data seems crucial for the future preoperative PCL workup while experts agree that meticulously planned multi-center studies are inevitable to create the urgently needed therapeutic evidence in PCL [14, 32]. Besides their superiority in helping to refine surgical quality, nationwide registries can also provide the framework for the implementation of state-of-the-art diagnostic standards. Consequently, datasets will continue to grow (aka *big data*), and therefore, the

combination with modern data technologies may provide unprecedented opportunities for evidence-based medicine in PCL [33]. First exciting approaches to prevent unnecessary PCL resections with the help of machine learning have only recently been published, and we are convinced this promising field justifies further scientific dedication [34]. Given the sometimes-unclear indication, we recommend an increased use of helpful diagnostic means as recommended in current guidelines [8, 13].

As soon as diagnostic studies indicate the oncological benefit of resecting a PCL, physicians must carefully assess a patients’ clinical condition to decide if he or she is suitable for pancreatic surgery. In line with recently published data, our PCL cohort comprised mostly female patients that were middle-aged and slightly overweight [35]. Not surprisingly, a large fraction of patients had preexisting comorbidities adding to the risk for adverse perioperative outcomes. Not surprisingly, our analysis identified older age as an independent risk factor for severe morbidity, more pancreatectomy-related complications, longer stays, longer ICU treatment, and mortality. The median length of hospital stay in our cohort is in line with that one reported in other pancreatectomy studies from Germany. The marked differences in hospital stay among different countries are known and described elsewhere [16]. Compared to other recent studies, the overall 30d mortality was similar in our PCL cohort whereas higher age, impaired liver function, and BMI were both confirmed as independent risk factors [36]. For preoperative factors, a recent monocentric work did not find a difference in postoperative outcome between obese and non-obese patients. In contrast, a higher BMI in our cohort appears to significantly increase the risk for PF, need for antidiabetic treatment, SSI, longer stay, longer ICU treatment, and mortality. While the controversial results are certainly partly due to different methodologies, the role of obesity as a risk factor for adverse outcomes has not yet been conclusively established in PCL [37]. Corticosteroid use is known to increase the incidence of adverse events such as SSI and mortality, and this effect was clearly confirmed for our PCL cohort [38]. Liver cirrhosis is related to portal hypertension as well as coagulopathies, and affected patients showed an increased risk for adverse events and may therefore provoke more ICU-bound complication management as well as mortality. Warnick et al. came to a similar conclusion in a case–control study and recommended that only patients with CHILD A cirrhosis should undergo pancreatic resection [39]. Most patients operated on did not need antidiabetic treatment in the postoperative course while elderly and obese patients were overrepresented in the group of individuals who required medication to normalize their serum glucose levels. Interestingly, a relevant subset of patients with preoperatively documented IDDM needed no antidiabetic treatment in the postoperative course. Kang et al. made

similar observations and proposed changes in insulin secretion and reconstruction-induced anatomical changes as the most probable associated cause. The authors even suggested that type of reconstruction may impact the DM-related outcome, why future studies need to further explore this therapeutic option [40]. Overall, if patients present with older age, obesity, and/or impaired liver function, special caution is advised before recommending a resection, and possible prehabilitation actions should be evaluated [41].

Interestingly, international guidelines provide no specific technical guidance for PCL (aside from drainage operations in pseudocysts). Usually, oncological pancreatotomy with standard lymphadenectomy is recommended [8, 13]. As observed in our cohort, a vast majority of PCL resections were performed in a conventional manner or needed conversion to open surgery, when started laparoscopically, while the individual underlying causes are not documented. The use of MIS reduced the risk for DGE and led to shorter hospital stays in our cohort. Likewise, the need for conversion increased the risk for DGE and longer ICU treatment. In general, possible benefits associated with MIS in pancreatotomy are well established [42], and Klompmaker et al. in their recent multi-center study could prove that MIS pancreatic resection is comparable to open pancreatotomy in terms of morbidity and mortality, while a robotic-assisted approach could reduce conversion rates substantially [43]. Participating surgeons mainly chose oncological resections (e.g., DP, PD, TP) for treating PCL. Recently, parenchyma-sparing procedures (i.e., atypical resections) were evaluated for resecting IPMN aiming at the possible improvement of long-term outcome. Although a higher morbidity has been linked to less-radical operations in PCL, atypical resections did neither cause additional morbidity nor an increase in mortality in our cohort [44, 45]. Given the overall low rate of malignant PCL, treating physicians should consider the use of parenchyma-sparing resections and, if appropriate, discuss them openly with their patients. Intraoperatively, LND is a key task in oncological surgery to remove the entire tumor burden and to allow for precise tumor assessment to settle for appropriate oncological management [42]. For pancreatic cancer, standard LND represents a balance between higher yield for an improved outcome and the risk of increased morbidity caused by excessive LND [46]. The current European consensus recommends standard LND for all IPMN and MCN resections, while other entities are not addressed, and a respective statement is entirely missing in the ACG guidelines [8, 13]. Uncertainties in preoperative estimation of PCL histology and the presence of malignancy make an application of LND guidelines challenging, why intraoperative decision-making is of crucial importance. Herein, frozen section analysis is helpful when proving malignancy, while negative results (i.e., frozen analysis shows no cancer or unclear histology) harbor a noteworthy

risk for missing entities actually demanding LND [47]. Surgeons in the present study usually performed standard LND when resecting a PCL, and LND had no independent effect on postoperative outcomes. However, for unrecorded causes, we observed a substantially lower rate of standard LND in MIS procedures. This might be caused by the technical challenge to conduct a neat LND in a minimally invasive manner. Once the surgical team decides to resect a PCL, there appears to be little reason not to perform standard LND, and it should therefore be performed appropriately. Ultimately, robotic techniques might be able to guarantee better tumor assessment as well as performing a sufficient LND through optimized visualization and enhanced dexterity [48]. Surgical teams should discuss the possibility of an MIS approach with PCL patients because of potential benefits. Herein, careful consideration must be given to patient-specific factors, and future studies will show whether robotic resection is the most appropriate technique.

Despite the large multicenter approach and the quality in data accrual, our study had relevant limitations. First, StuDoQIPancreas captures data from exclusively surgically treated patients, why data composition hampers a more comprehensive picture of the entire PCL spectrum. For example, a number of patients initially referred to participating centers or a number of patients under surveillance remain elusive. Additionally, molecular and radiological data are largely missing despite their eminent role in PCL discrimination. Overall, our data do not provide sufficient information regarding the preoperative diagnosis of (malignant) PCL but may support previous evidence with multicenter data. In particular, the evaluation of postoperative risks as a function of patient-related and intraoperative factors is the strength of the registry and the present work. While there is a risk of bias regarding potential heterogeneity in data entry, the comprehensive approach across multiple centers and surgeons is a key strength of data (-analysis).

Conclusion

The present study provides in-depth insight into the current surgical treatment of PCL in Germany. Although the treatment of PCL by oncologic resection is consistent with international guidelines, the current evaluation highlights the potential benefit of parenchymal-sparing resections. Also, given the low rate of malignant histology in our cohort, the extent of resection in PCL must always be critically discussed. There appears to be no uniform approach to both the access route and lymphadenectomy, which is reflected by the lack of recommendations in the guidelines. Surgically treated patients with PCL are at high perioperative risk. Especially in patients with identified risk factors (i.e., liver

cirrhosis, age, obesity), the guideline recommendation for multidisciplinary evaluation should therefore be applied. The interdisciplinary treatment of PCL is steadily increasing in complexity and requires state-of-the-art resources such as MRI, EUS, and molecular analysis. We demonstrate that large multicenter efforts have the potential to identify clinically relevant preoperative factors that support surgical decision-making in PCL and could serve as a framework for conducting prospective future research (i.e., implementation of radiologic and molecular data). Ultimately, the concise balance of physical capabilities of a patient harboring a PCL against the need for surgery will result in improved personalized medicine.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00423-022-02740-0>.

Acknowledgements This work has been conducted using the StuDoQIPancreas registry provided by the Study, Documentation and Quality Center (Studien-, Dokumentations- und Qualitätszentrum, StuDoQ) of the German Society for General Surgery (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, DGAV) with the ID: StuDoQ-2019-0017.

Authors' contributions JH and HM developed the original concept of the study. All authors were involved in the acquisition, analysis, or interpretation of data. JH, AS, VB, CK, HJB, UFW, TK, PL, TRG, SM, JCK, and HM were involved in data acquisition. JH, PKW, and HM carried out the analysis. JH, PKW, AS, TK, JCK, and HM interpreted the data. The initial manuscript was drafted by JH, PKW, and HM with critical input from all authors. The critical revision of the manuscript for important intellectual content was done by all authors. All authors approved the final version of the manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Data availability The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, HM, upon reasonable request.

Code availability Not applicable.

Declarations

Competing interests TK has received payments for lectures from Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, US. PL has, in the past, received travel support payments from Medtronic plc., Dublin, Ireland, Ethicon inc., Bridgewater, US and KARL STORZ SE & Co. KG, Tuttlingen, Germany, and is currently employed by the German Society of General and Visceral Surgery (DGAV) for audits. For the remaining authors (JH, PKW, IE, AS, VB, CK, HJB, UFW, TRG, SM, JCK, HM) none were declared.

Ethical approval Patients signed informed consent for anonymized participation in the registry and the Ethics Committee, University of Bonn, Germany, approved the present study (#498/20).

Conflict of interest TK has received payments for lectures from Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, US. PL has, in the past, received travel support payments from Medtronic plc., Dublin, Ireland, Ethicon inc., Bridgewater, USA, and KARL STORZ SE & Co. KG, Tuttlingen, Germany, and is currently employed by the German Society of General

and Visceral Surgery (DGAV) for audits. For the remaining authors (JH, PKW, IE, AS, VB, CK, HJB, UFW, TRG, SM, JCK, HM) none were declared.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, Pedrosa I (2010) Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol* 105:2079–2084. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.122>
- van Huijgevoort NCM, del Chiaro M, Wolfgang CL et al (2019) Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16:676–689. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0195-x>
- Matthaei H, Schulick RD, Hruban RH, Maitra A (2011) Cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8:141–150. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.2>
- Hackert T, Fritz S, Klaus M et al (2015) Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Ann Surg* 262:875–881. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001462>
- Park JW, Jang J-Y, Kang MJ et al (2014) Mucinous cystic neoplasm of the pancreas: is surgical resection recommended for all surgically fit patients? *Pancreatol* 14:131–136. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.12.006>
- Jais B, Rebours V, Malleo G et al (2016) Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut* 65:305–312. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309638>
- Singhi AD, Chu LC, Tatsas AD et al (2012) Cystic pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 36:1666–1673. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31826a0048>
- Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM (2018) ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 113:464–479. <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.14>
- Khashab MA, Kim K, Lennon AM et al (2013) Should we do EUS/FNA on patients with pancreatic cysts? The incremental diagnostic yield of EUS over CT/MRI for prediction of cystic neoplasms. *Pancreas* 42:717–721. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182883a91>
- Haeberle L, Schramm M, Goering W et al (2021) Molecular analysis of cyst fluids improves the diagnostic accuracy of pre-operative assessment of pancreatic cystic lesions. *Sci Rep* 11:2901. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81065-2>
- Wang Q, Chaerkady R, Wu J et al (2011) Mutant proteins as cancer-specific biomarkers. *Proc Natl Acad Sci* 108:2444–2449. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019203108>
- Wu J, Matthaei H, Maitra A et al (2011) Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst

- development. *Sci Transl Med* 3(92):92ra66. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002543>
13. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas (2018) European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 67:789–804. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316027>
 14. Marchegiani G, Salvia R (2021) Guidelines on Pancreatic Cystic Neoplasms: major inconsistencies with available evidence and clinical practice results from an international survey. *Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.026>
 15. Hill JS, Zhou Z, Simons JP et al (2010) A simple risk score to predict in-hospital mortality after pancreatic resection for cancer. *Ann Surg Oncol* 17:1802–1807. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0947-x>
 16. Mackay TM, Gleeson EM, Wellner UF et al (2020) Transatlantic registries of pancreatic surgery in the United States of America, Germany, the Netherlands, and Sweden: comparing design, variables, patients, treatment strategies, and outcomes. *Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.07.012>
 17. Wellner UF, Klingler C, Lehmann K et al (2017) The pancreatic surgery registry (StuDoQIPancreas) of the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV) - presentation and systematic quality evaluation. *Trials* 18:1–9. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1911-x>
 18. Saklad M (1941) Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 2:281–284. <https://doi.org/10.1097/0000542-194105000-00004>
 19. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 2.0, 2021, AWMF Registernummer: 032-010OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>. Accessed 27 Mar 2022
 20. Basturk O, Hong S-M, Wood LD et al (2015) A revised classification system and recommendations from the baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 39:1730–1741. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000533>
 21. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds) (2017) TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons
 22. Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240:205–213. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
 23. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C et al (2017) The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 161:584–591. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.014>
 24. Wente MN, Bassi C, Dervenis C et al (2007) Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 142:761–768. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.05.005>
 25. Wente MN, Veit JA, Bassi C et al (2007) Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)—an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 142:20–25. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.02.001>
 26. Springer S, Wang Y, Molin MD et al (2015) A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts. *Gastroenterology* 149:1501–1510. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.041>
 27. Kim KO, Kim TN (2012) Acute pancreatic pseudocyst. *Pancreas* 41:577–581. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182374def>
 28. Tanaka M, Castillo CF, Kamisawa T et al (2017) Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol* 17:738–753. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.07.007>
 29. Carr RA, Roch AM, Shaffer K et al (2017) Smoking and IPMN malignant progression. *The American Journal of Surgery* 213:494–497. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.10.033>
 30. Efshat MAA, Attiyeh MA, Eaton AA et al (2018) Multi-institutional validation study of pancreatic cyst fluid protein analysis for prediction of high-risk intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 268:340–347. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002421>
 31. Noë M, Niknafs N, Fischer CG et al (2020) Genomic characterization of malignant progression in neoplastic pancreatic cysts. *Nat Commun* 11:4085. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17917-8>
 32. Castillo CF, Tanaka M (2015) Management of pancreatic cysts: the evidence is not here yet. *Gastroenterology* 148:685–687. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.034>
 33. Yu K-H, Beam AL, Kohane IS (2018) Artificial intelligence in healthcare. *Nature Biomedical Engineering* 2:719–731. <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0305-z>
 34. Springer S, Masica DL, Dal Molin M et al (2019) A multimodality test to guide the management of patients with a pancreatic cyst. *Sci Transl Med* 11(501):eaav4772. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav4772>
 35. Pezzilli R, Buscarini E, Pollini T et al (2020) Epidemiology, clinical features and diagnostic work-up of cystic neoplasms of the pancreas: interim analysis of the prospective PANCY survey. *Dig Liver Dis* 52:547–554. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.02.003>
 36. Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P (2015) American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 148:824–848.e22. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.014>
 37. Téoule P, Rasbach E, Oweira H et al (2020) Obesity and pancreatic cancer: a matched-pair survival analysis. *JCM* 9:3526. <https://doi.org/10.3390/jcm9113526>
 38. Ismael H, Horst M, Farooq M et al (2011) Adverse effects of preoperative steroid use on surgical outcomes. *The American Journal of Surgery* 201:305–309. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.09.018>
 39. Warnick P, Mai I, Klein F et al (2011) Safety of pancreatic surgery in patients with simultaneous liver cirrhosis: a single center experience. *Pancreatol* 11:24–29. <https://doi.org/10.1159/000323961>
 40. Kang MJ, Jung HS, Jang J-Y et al (2016) Metabolic effect of pancreatoduodenectomy: resolution of diabetes mellitus after surgery. *Pancreatol* 16:272–277. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.01.006>
 41. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J et al (2018) Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery. *Ann Surg* 267:50–56. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002293>
 42. Wright GP, Zureikat AH (2016) Development of minimally invasive pancreatic surgery: an evidence-based systematic review of laparoscopic versus robotic approaches. *J Gastrointest Surg* 20:1658–1665. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3204-1>
 43. Klompaker S, van Hilst J, Wellner UF et al (2020) Outcomes after minimally-invasive versus open pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 271:356–363. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002850>
 44. Sauvanet A, Gaujoux S, Blanc B et al (2014) Parenchyma-sparing pancreatectomy for presumed noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 260:364–371. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000601>
 45. Giuliani T, Pastena MD, Paiella S et al (2021) Pancreatic enucleation patients share the same quality of life as the general population at long-term follow-up. *Annals of Surgery Publish Ah*. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004911>

46. Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C et al (2014) Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 156:591–600. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.06.016>
47. Nelson DW, Blanchard TH, Causey MW et al (2013) Examining the accuracy and clinical usefulness of intraoperative frozen section analysis in the management of pancreatic lesions. *The American Journal of Surgery* 205:613–617. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.01.015>
48. Winer J, Can MF, Bartlett DL et al (2012) The current state of robotic-assisted pancreatic surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:468–476. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.120>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank folgenden Personen aussprechen, ohne die die Anfertigung dieser Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Hanno Matthaei, meinem Doktorvater, für die Bereitstellung der Thematik, die nötige Expertise in der Materie und jederzeitige unkomplizierte Erreichbarkeit bei Fragen und Problemen. Ebenso gilt mein Dank Dr. med. Jonas Henn, meinem Betreuer, für eine stets prompte und konstruktive Zusammenarbeit, einen engen fachlichen Austausch und eine angenehme Arbeitsatmosphäre. Ich hatte viel Spaß bei der Anfertigung meiner Dissertation, dem damit verbundenen wissenschaftlichen Arbeiten und diesen Umstand habe ich in erster Linie Hanno und Jonas zu verdanken.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei der DGAV, dem StuDoQ|Pankreas Register und jeder einzelnen partizipierender Institution für die Dokumentation, Aufarbeitung und Bereitstellung der Rohdaten für unser Paper und meine Dissertation.

Mama und Papa, vielen Dank, dass ihr mich bei allem unterstützt, was ich im Studium, beruflich und privat plane. Ohne euch wäre ich jetzt nicht da, wo ich bin und deswegen widme ich euch diese Arbeit.