



# ERKRANKUNGEN DES EXOKRINEN PANKREAS



## Pancreatitiden, Tumoren

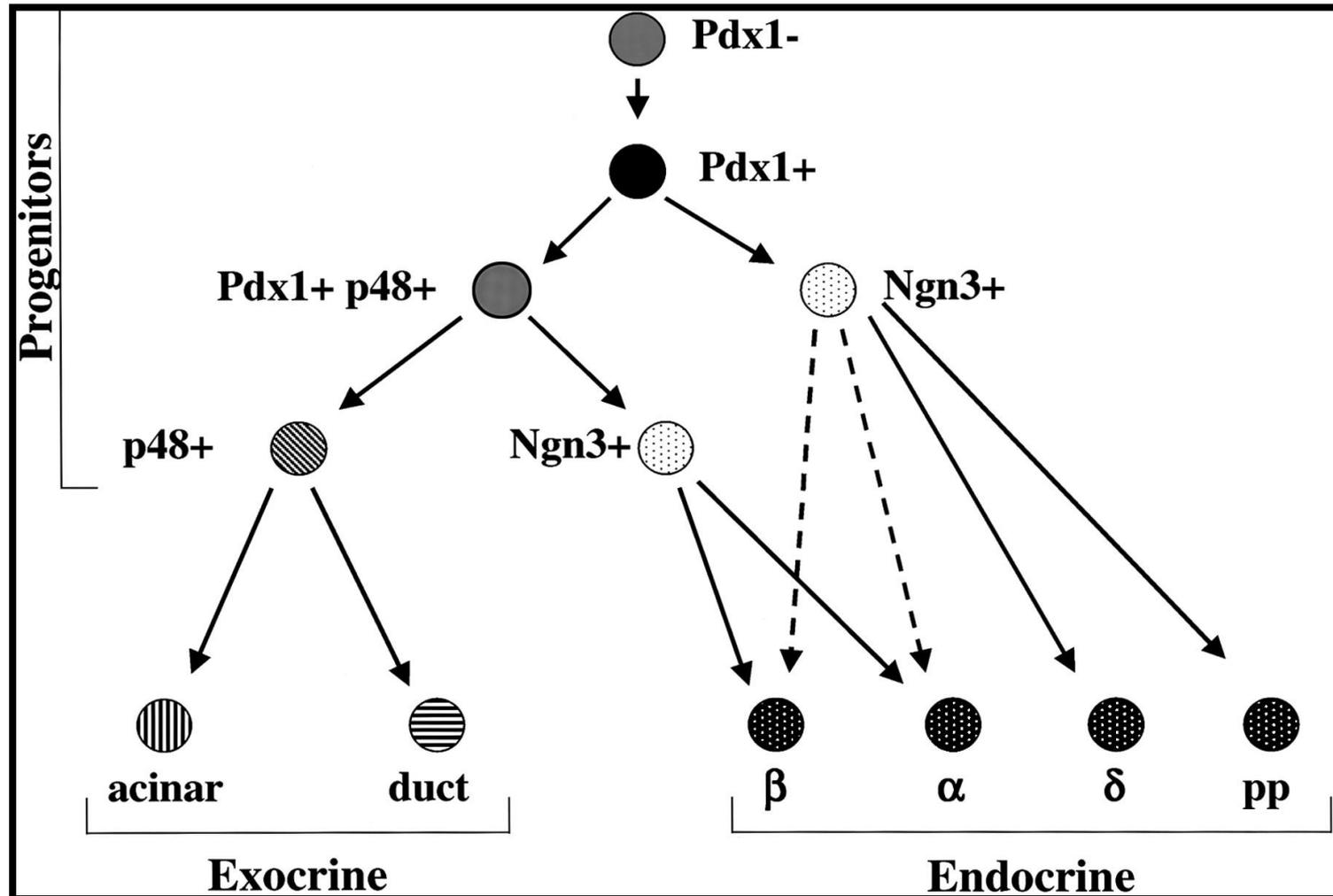
**Dr. med. Katalin Borka**

II. Institut für Pathologie, Semmelweis Universität,  
23. 02. 2018.

# Allgemeine Bemerkungen

- **Exokrine Anteile** : endokrine: 80-85% - 1-2%
- **Exokrine Anteile**: aktive Enzymen: Amylase, Esterase, Nukleasen
- **Symptomen**: Pancreasinsuffizienz
  - Endokrine: Diabetes mellitus
  - Exokrine: Maldigestions - Malabsorptionssyndrom

# Transkriptionsfaktoren in der Entwicklung der Zellen



# Ontogenetische Läsionen

- **Pancreasagenesie und Aplasie**
- **Lageanomalie**: situs inversus, angeborene Zwerchfellhernien
- **Ektopie**: bei 1-3% der Menschen - Magen, Duodenum, Meckelschen Divertikel, Gallenblase
- **Angeborene Pancreaszysten**: Solitär oder multipel
  - Polyzystische Nierenerkrankung
  - von-Hippel-Lindau'schen Erkrankung

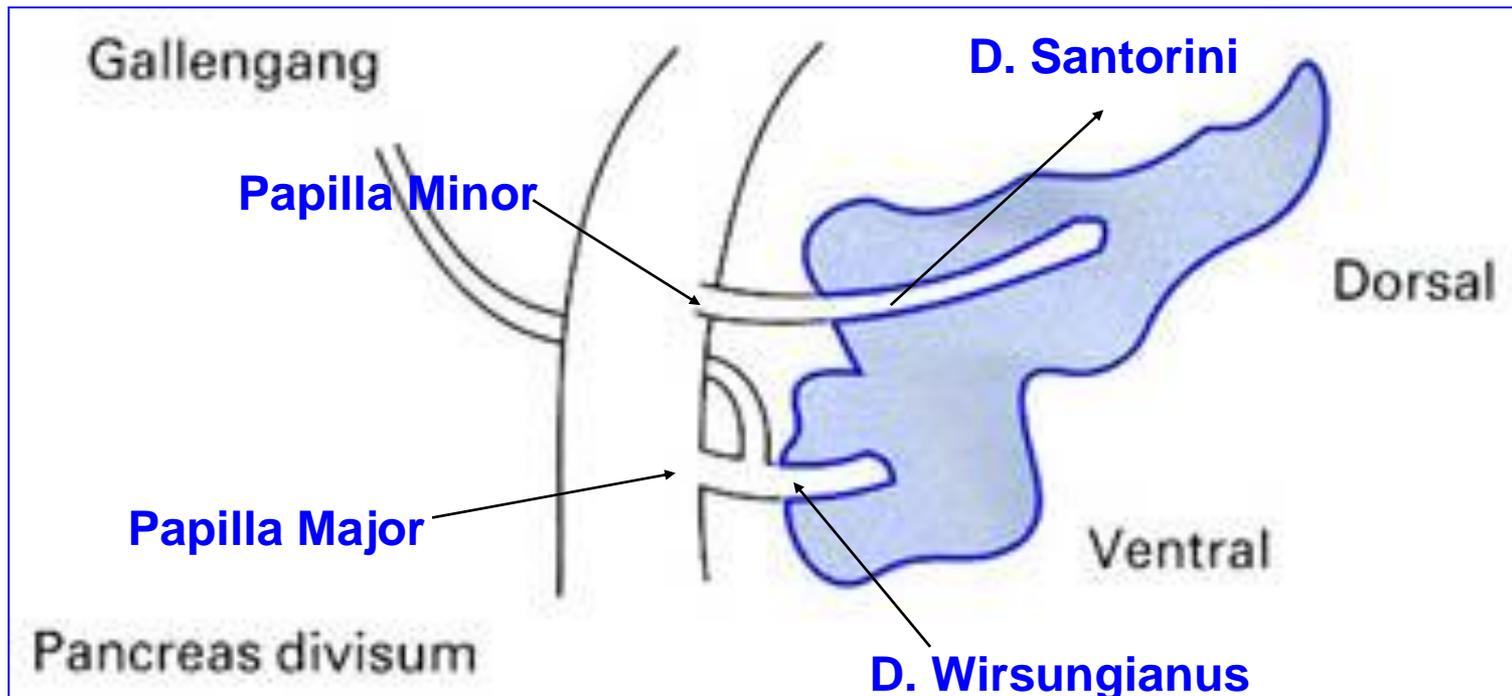
# PANCREAS ANULARE

- **Ringförmige Pancreas - fehlende oder unvollständige Verschmelzung** der ventralen und dorsalen Anlagen
- **Duodenalstenose - Erbrechen, Gedeichstörungen**
- **Tritt gehäuft bei Trisomie 21 und anderen embryonalen Fehlbildungen**

- Die ersten Krankheitszeichen treten entweder im frühen Kindesalter oder beim Erwachsenen auf: **Erbrechen und Schmerzen** im Oberbauch, selten wird auch ein **Ikterus**
- Eine **akute oder chronische Pankreatitis** kann durch die Abflußbehinderung des Bauchspeicheldrüsensekretes auftreten

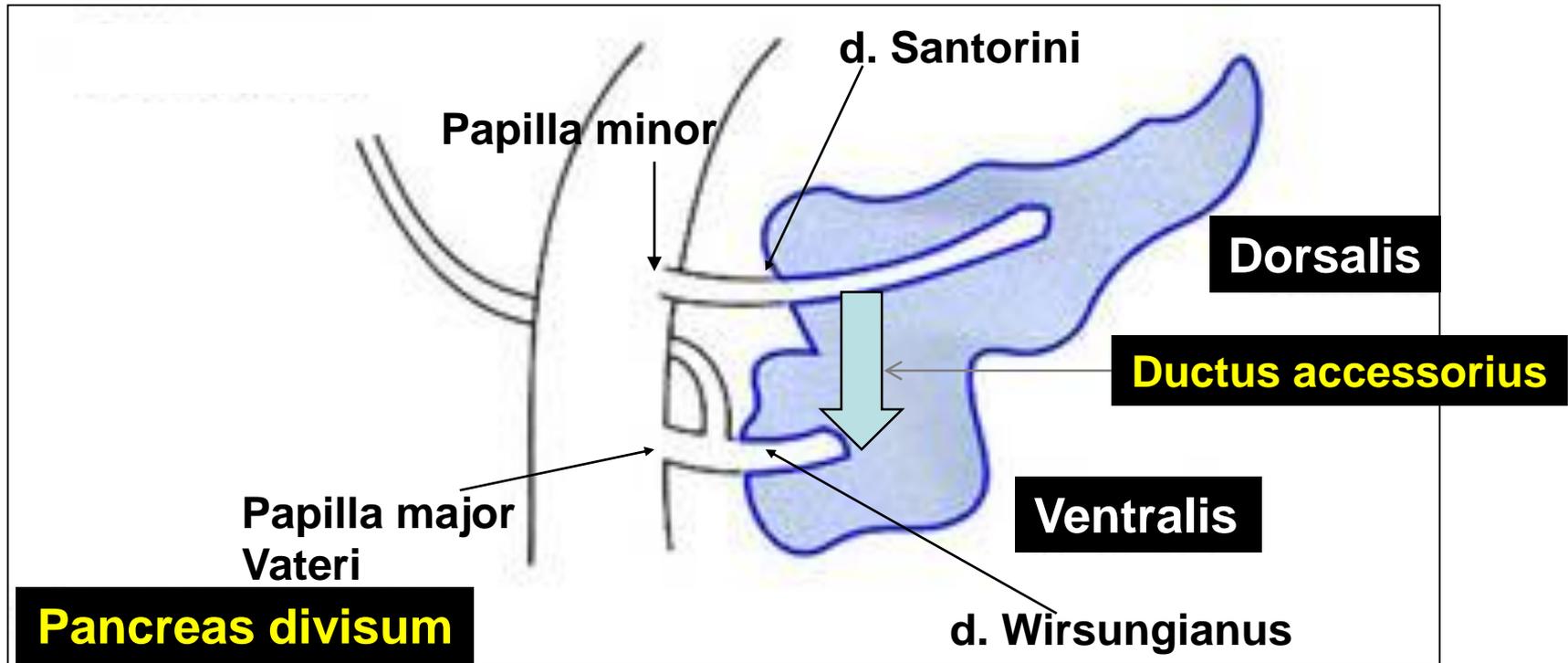
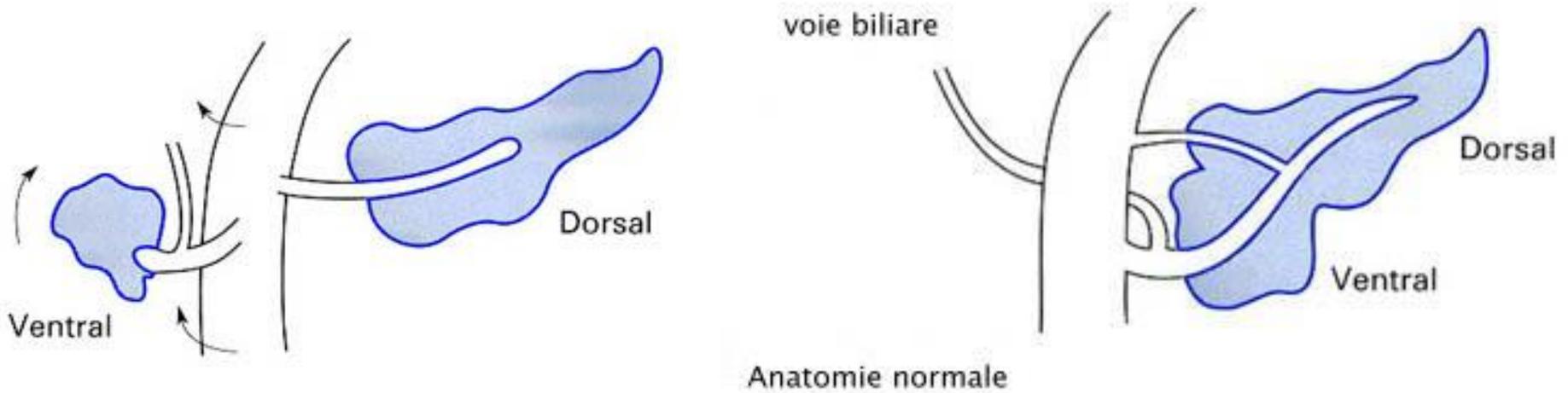
# PANCREAS DIVISUM

- **Fusionstörung** der dorsalen und ventralen Pancreasanlage, die **Gangsysteme sind nicht miteinander verschmolzen**
- **Relative häufig** - Im Sektionsgut in **3-5%** aller Fälle



# PANCREAS DIVISUM

<http://www.pankreaszentrum.de/en/organ.html>



- Die Häufigkeit: **3 und 10 %** in der Gesamtbevölkerung
- In der Regel ist das auch ohne Symptomen.
- Nur **wenn die Minorpapille einen zu engen Ausführungsgang im Papillenbereich hat**, führt das zu Abflußbehinderungen des Bauchspeichels, die zu einer **akuten oder chronischen Pankreatitis führen** können.
- Die **Behandlung**
  - **Weitung** des Ausführungsganges
  - Endoskopische Papillen-schlitzung oft mit Einlage eines Röhrchens (**Stent, Prothese**)
  - **Papillenplastik**

# METABOLISCHE LÄSIONEN

## Hämochromatose (primär)

- A. rezessiv - Kr.6
- Exzessive Eisenspeicherung das Drüsengewebe zerstört
  - **Herz:** Kardiomyopathie
  - **Leber:** Zirrhose
  - **Pancreas:** Parenchymfibrose, „Bronzdiabetes“

# Zystische Pancreasfibrose (Mukoviscidose)

- **Autosomal-rezessiv Erkrankung, 1:2000 Geburten**
- **1936, Fanconi, 1938: Dorothy Anderson: klinische Symptomen, pathologische Veränderungen**
- **1989: Tsui és Collins Kr. 7.; Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator (CFTR) – 70%: Delta F508 (Transmembran Chloridkanal): Deletio von Phenilalanin**
- **Verminderte NaCl und Wasser Ausscheidung**  
von serösen Drüsen: abnormale, **visköse Schleim:**
- **Pancreasinsuffizienz: Duktektasie, Fibrose**
- **Bronchitis, rezidivierende Pneumonie**
- **Biliare Zirrhose**

- **Die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung**
- **Durch ein defektes Gen sind der Wasser- und Salzhaushalt der Schleimhäute gestört**
- **CF ist fortschreitend und bislang nicht heilbar**
- **Ca. jeder Zwanzigste in Österreich ist Träger des defekten Gens**
- **Diese Träger erkranken selbst nicht, aber bei den Kindern zweier Träger kommt die Krankheit mit 25%iger Wahrscheinlichkeit zum Ausbruch.**

# ENTZÜNDLICHE LÄSIONEN

- **AKUTE PANKREATITIS**

**BEGLEITPANKREATITIS:** Mumps, Zytomegalie,  
Coxsackie, Hepatitis, Scharlach

- **CHRONISCHE PANKREATITIS**

# Pankreatitiden (2007)

- **Alkoholische** akute Pancreatitis
- Alkoholische, chronische Pankreatitis
- **Biliare** Pancreatitis
- **Hereditäre** Pankreatitis
- **Shock/toxin** verursachte Pankreatitis
- **Autoimmune** Pankreatitis
- **Metabolische** Pankreatitis
- **Entzündliche** akute Pancreatitis (mumps, CMV, Coxsackie, hepatitis)
- **Paraduodenale** Pancreatitis - Alkohol

- Im Deutschland **jährlich** zwischen **36000-40000** Menschen neu erkranken in Pankreatitis
- Chr. Pankreatitis mit Alkohol: 3-10 Fällen / 100.000 Einwohner
- **Akute Pankreatitis: 1-15% der Fälle tödlich verläuft**
  - Inzidenz der Neuerkrankungen 10-46/100000 im Jahr
  - Nekrotisierenden Formen mit der Sterblichkeit von 10-24% belastet sind

# GESCHICHTE.....

- 1857 - Bernard - Gallensteine Hypothese
- 1896 - Hans Chiari (1851-1916) -  
Autodigestion
- 1935 - John H. Northrop - Autodigestive  
Kaskade

# **HYPOTHESEN seit 1901, Opie**

- **„common channel theory“**: Gallensteine im Ductus Choledochus, Galle kann retrograd in das Pancreas fließen - Reflux der Galle
  - biliäre Pankreatitis
- **Nicht biliäre Pankreatitis (70%)**

# Akute Pancreatitis

in den meisten Fällen durch **Gallensteine** oder übermäßigen **Alkoholgenuß** verursacht ist

- 5. Lebensdekade, Männer
- **Klinik: seit 1929 zwei Kriterien:**
  - charakteristischen klinischen Symptomatik
  - Erhöhte Amylaseaktivität im Serum

# Akute Pancreatitis - Diagnose

1. Bauchschmerzen
2. Se lipase (oder amylase) 3X höher, oder
3. Bildgebende Untersuchungen (US, CT)

# Akute Pancreatitis

Pancreasenzymen in Granulomen in **inaktive** Formen

*Azinäre Schädigung:*

**Befreiung:** von Granulomen Trypsinogen, von  
Lisosomen cathepsinB, welche von Trypsinogen Trypsin  
syntetisiert:

**AUTODIGESTIO**

# Akute autodigestive-tryptische Pancreatitis

## Aetiologische Faktoren:

– **Metabolische Läsionen** → *IC Aktivierung*

**Alkohol**, Hyperlipoproteinaemie, Hypercalcaemie,  
Medikamente

– **Mechanische Faktoren** → *Aktiviert Enzyme in der Interstitium*

**Gallensteine**, Postoperativer oder Posttraumatischer Zustand  
Spasmen des Sphincter Oddi

– **Seltene Aetiologische Faktoren: Vaskuläre Läsionen:**

Polyarteritis nodosa, Embolus, Shock; **Infektionen:**  
Mumps, Coxsackie

**Ursachen**

Alk, Vir, Med, Traum

Stein, Alk

**Mechanism**

IC Enzymakt.

Obstruktion -  
Reflux

Akt. Enzyme in  
Interstitium

**Läsionen**

**Aktivierende Enzyme  
Autodigestion  
Trypsinogen - Trypsin**

Entzündung

Protease

Amylase

Lipase

Elastase

**Akute Pancreatitis**

- **NF-κB**: Viele Gene (IL, Chemokine, Adhesions Molekül, Rezeptoren, Enzymen) werden aktiviert sein
- **ICAM-1**, Leukozyten: Transendotheliale Migration der entzündliche Zellen
- **Proinflammatorische entzündliche Mediatoren** (TNF-α, IL-1β, IL-6, Thrombozyt aktivierende Faktor (TAF), IL-6: ARDS)
- **Oxidative Stress**: von Macrophagok syntetisierte ROF haben zytotoxische Wirkung,
- **Apoptose, Nekrose**: Apoptose vermindert die Schwere der Pancreatitis
- **Defensive Mechanismen**: heat shock protein, IL-10, Pancreatitis assoziierte protein (PAP)

# Akute Pancreatitis

## Kliniko-pathologische Klassifikation

### 1. Interstitiale ödematöse Pancreatitis

**90-95 %**

### 2. Nekrotisierende (pancreas oder peripancreatisches Gewebe) Pancreatitis

**5-10 %**

**in 5% tödlich**

# KOMPLIKATIONEN

- Autodigestive **Nekrosen** angrenzender Organe
- **Pseudozysten**, Durchbruch
- Gastrointestinale **Arrosionsblutungen**
- Toxische **Kreislaufschock** (ARDS, MOF)
- **Verbrauchskoagulopathie (DIC)**
- **Stoffwechsellentleisung** (Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie, Hypokalzämie)

# Differentialdiagnosen

- Ulcusperforation, Kolondivertikulitis
- Mechanischer Ileus, Mesenterialinfarkt
- Hinterwandinfarkt, Aortaaneurysma
- Mesenterialvenenthrombose, Milzinfarkt
- Ektopische Schwangerschaft
- Gallekolik, Porphyrie, Angioödem
- Heroinabusus, Intoxikation (Paraquat, Thallium)
- Mumps

# CHRONISCHE PANKREATITIS

- **Unkontrollierte Release und unreife Aktivierung der Enzyme (Proenzyme) in Pankreas oder in der Nähe des Pankreas**
  - **Nekrose – Atrophie – Fibrose – Chronische Entzündung**
- **Klinik: Gürtelschmerzen, Zeichen der Pancreasinsuffizienz: Obstipation, Diarrhö, DM, Steatorrhö**

# CP-Pathophysiologie

**Ductusschädigung:** Stenose, Dilatation, Abfluß des Sekrets ist verhindert

- **Theorien**

- Fibrose ohne Entzündung
- Nekrose-Entzündung-Fibrose

**Ductus – Azinus – Pancreatische Stammzellen**

- **Duktus**

- **Normale Azini Lithostatin produzieren** welche behindert die Fällung die Ca-carbonate Kristallen
  - Fällung die Ca-carbonate Kristallen, azinäre Atrophie, Fibrosis
- **CFTR**
- **Alkohol:** Kalzifikation
- **Bakterielle Toxine:** PSC Aktivierung: Zirrhose

- **Azini**

- Mutation von Trypsinogen Gen
- Direkte toxische Wirkung des Alkohols (FAEE: fatty acetyl ethyl ester, acetaldehyd)
- Oxidative Stress, Ca Signal, Mitochondriale Depolarisation

- **PSC** (pancreatic stellate cells)

- Etanol, Zytokine, ROP aktiviert

# Chronische Pancreatitis

## TIGAR-O

### Aetiologische Faktoren

- **T**oxisch-metabolisch
- **I**diopatisch
- **G**enetisch
- **A**utoimmun
- **R**ecidivierende und schweregradige akute Pancreatitis
- **O**bstructive

# I. **Alkoholabusus**: 70-80%

**1. Obstruktionshypothese**: Alkohol verändert die Zusammensetzung des Sekretes - in den Azini und kleinen Gängen Proteinpfropfe entstehen, Verkalkung, verlegen den Abfluß des Sekrets

**2. Detoxifikationshypothese**: **Zirrhose**: keine ausreichende Entgiftung - nicht eliminierte freie Radikale die Azinuszellen schädigen

**3. Toxisch-metabolische Hypothese**: Alkohol schädigt direkt die Azinuszellen

## **II. Autoimmun Pancreatitis (AIP – seit 1990-er Jahren)**

- **chronische sclerotizierende pancreatitis - 1961**
- **lymphoplasmozytäre-sclerotizierende Pancreatitis**
- **Den Ductus destruierte chronische Pancreatitis**

# Klinik

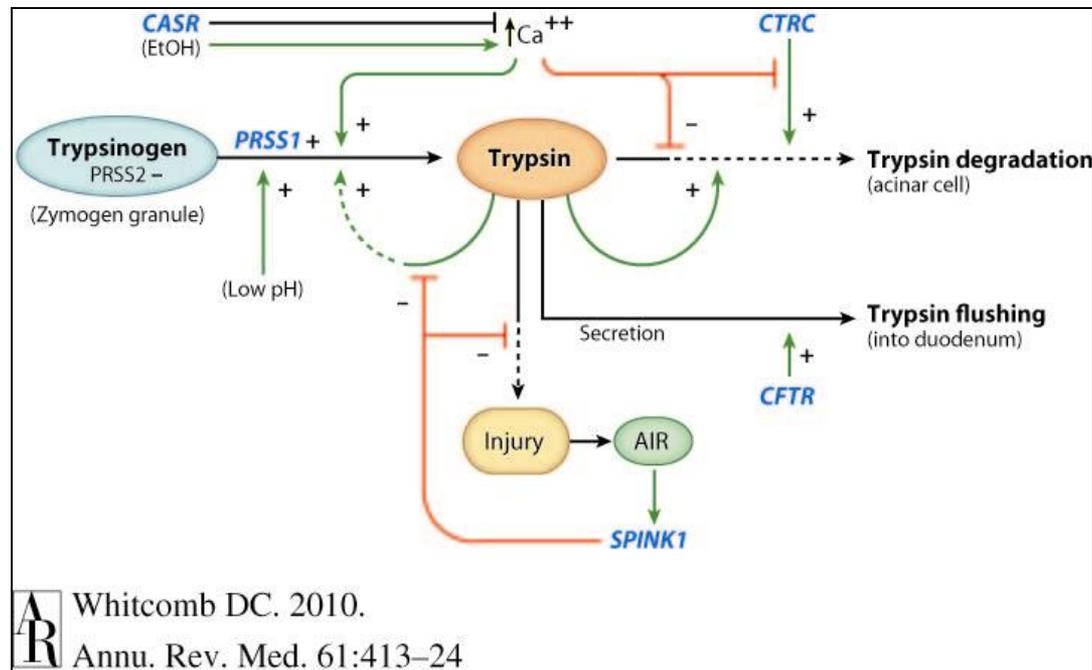
- 12-26% der CP, Männer, 50-60 Jahre alte
- **IgG4**, Hypergammaglobulinaemie
- **Autoantikörper**: ANA, Antilactoferrin, ASMA, Carboanhydrase II Antikörper
- **Therapie: Steroid**
- **Isolierete AIP (80-90%)**
- **Mit andere autoimmun Krankheiten (10-20%)**
  - Sjögren, IBD, PBC, PSC, thyreoiditis

# Histologie

- **Entzündung:** Periduktal: CD3, CD4, CD8 + Lymphozyten (CD20-Follikel), IgG4 + Plasmazellen, Macrophagen, Myofibroblasten, eosinophyl Granulozyten, Granulozytic Epitheliale Läsion (GEL)
- **Fibrose:** Peri, dann intralobulär
- **Duktus:** Stenose, Torsio
- **Venulitis, Arteritis**
- **Myofibroblast:** Anlichkeit mit Inflammatorische Pseudotumor
- **KEINE:** Kalzifikatio, Pseudozyst

# III. Chronisch Hereditäre Pankreatitis

- **SPINK1** (serine protease inhibitor Kazal 1)
- Kationos tripszinogén (**PRSS1**)
- CFTR (CF transmembrán konduktancia regulátor)
- Ca-sensing receptor (**CASR**)
- Pancreatitis-associated chymotrypsinogen C (**CTRC**)



# Genetische Veränderungen in AP und CP (Genetik + Umweltfaktoren)

- **Hereditäre Pancreatitis: Risiko: 40-50x**
  - Min. eine Verwandte ersten Grades oder min. 2 Verwandte zweiten Grades idiopathische chronische Pancreatitis
  - 10-14 Jahre alte Patient mit rezidive AP
  - In >30% die Genetische Ursachen sind unbekannt
- 1996. Whitcomb **PRSS1** (PRotease Serin 1 gén) Mutatio:
  - PRSS1: kationic trypsinogen protein: einige Mutationen auch in sporadische Fällen**
  - PRSS2: anionic trypsinogen protein
  - PRSS3: mesotrypsinogen

- **SPINK1** (Serin Protease Inhibitor Kazal Type 1)
  - In Idiopathische 16%, familiäre weniger
  - Alkoholische und tropische Pancreatitis auch
- **CFTR** (Cystas Fibrosis Transmembran konduktancia Regulator):
  - A.rez: CF ( $\delta F508$ )
  - Andere Mutationen: idiopathische CP
- **CTRC** (ChimotrypsinC)
  - Idiopathisch
  - Alkoholische

Idiopathische CP: in 40% eine oder mehrere Mutationen,  
Alkoholische CP: SPINK1, CTRC in 10%  
CP im Kindheit recurrens AP: SPINK1

## **IV. Chronisch obstruktive Pankreatitis**

Narben, Strikturen, benigne Tumoren

# CHRONISCHE PANCREATITIS

## Histologie

- **Atrophie**
- **Chronische Entzündung**
- **Fibrose**
- **Duktusproliferation / Muzinöse Metaplasie**

# Tumorartige Läsionen - Zysten

## 1. Echte Zysten - Wandung durch Epithelzellen

- **Kongenitale Zysten:** zusammen mit Zystennieren und Zystenleber
- **Retentionszysten:** Obduktion (chr.Pankreatitis), Konsekutiven Ausbreitung dem Ductus Pancreaticus major - klein, multipel
- **Neoplastische Zysten:** Zystadenome, Zystadeno- karzinome einnehmen einen einkammrigen Zyste

## 2. Pseudozysten - Wandung durch Bindegewebe

- Akute Pancreatitis: Autodigestion des Pancreasgewebes
- Trauma - soliter, groß

# NEOPLASTISCHE LÄSIONEN

## Azinus – Ductus – NE Zellen

- **Exokrine Pancreastumoren:**

jede 20. Abdominaltumor, bei 1% aller Obduktionen

Ductusepithelzellen

Azinuszellen

- **Endokrine Pancreastumoren**
- **Pankreatoblastom**
- **Mesenchymale Tumoren - selten**
- **Lymphomen -selten**

# EXOKRINE PANCREASTUMOREN

1. Adenokarzinom
2. Azinuszellkarzinom
3. Zystische Tumoren
  - Seröse Tumoren
    - Mikrozystische
    - Oligozystische
  - Muzinöse Tumoren
4. IPMN (Intraduktale papillare muzinöse Neoplasie)
5. SPT (Solide Pseudopapillare Tumor)

## Epithelial tumors

### Benign

Acinar cell cystadenoma

Serous cystadenoma, NOS

### Premalignant lesions

Pancreatic intraepithelial neoplasia, grade3 PanIN3

Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)

with low- or intermediate-grade dysplasia

Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)

with high-grade dysplasia

Intraductal tubulopapillary neoplasm (ITPN)

Mucinous cystic neoplasm (MCN)

with low- or intermediate-grade dysplasia

Mucinous cystic neoplasm (MCN)

with high-grade dysplasia

- **Malignant lesions**

- Ductal adenocarcinoma**

- Adenosquamous carcinoma

- Mucinous adenocarcinoma

- Hepatoid carcinoma

- Medullary carcinoma, NOS

- Signet ring cell carcinoma

- Undifferentiated carcinoma

- Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like cells

- Acinar cell carcinoma**

- Acinar cell cystadenocarcinoma

- Intraductal papillary mucinous carcinoma (IPMN) with an associated invasive carcinoma**

- Mixed acinar-ductal carcinoma

- Mixed acinar-neuroendocrine carcinoma

- Mixed acinar-neuroendocrine-ductal carcinoma

- Mixed ductal-neuroendocrine carcinoma

- Mucinous cystic neoplasm (MCN) with an associated invasive carcinoma**

- Pancreatoblastoma

- Serous cystadenocarcinoma, NOS

- Solid-pseudopapillary neoplasm**

## • Neuroendocrine neoplasms

Pancreatic neuroendocrine microadenoma

Neuroendocrine tumor G1 (NET G1) / Carcinoid

Neuroendocrine tumor G2 (NET G2)

Neuroendocrine tumor G3 (NET G3)

Neuroendocrine carcinoma, (NEC)

    Large cell neuroendocrine carcinoma

    Small cell neuroendocrine carcinoma

Enterochromaffin cell (EC), serotonin-producing  
neuroendocrine tumour (NET)

Gastrinoma, malignant

Glucagonoma, malignant

Insulin producing carcinoma (insulinoma)

Somatostatinoma, malignant

Vipoma, malignant

- **Mesenchymal tumours**

Lymphangioma, NOS

Lipoma, NOS

Solitary fibrous tumor

Ewing sarcoma

Desmoplastic small round cell tumor

Perivascular epithelioid cell neoplasm

## **Lymphomas**

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

## **Secondary tumours**

Secondary tumours of the pancreas

# Adenokarzinom - Klinik

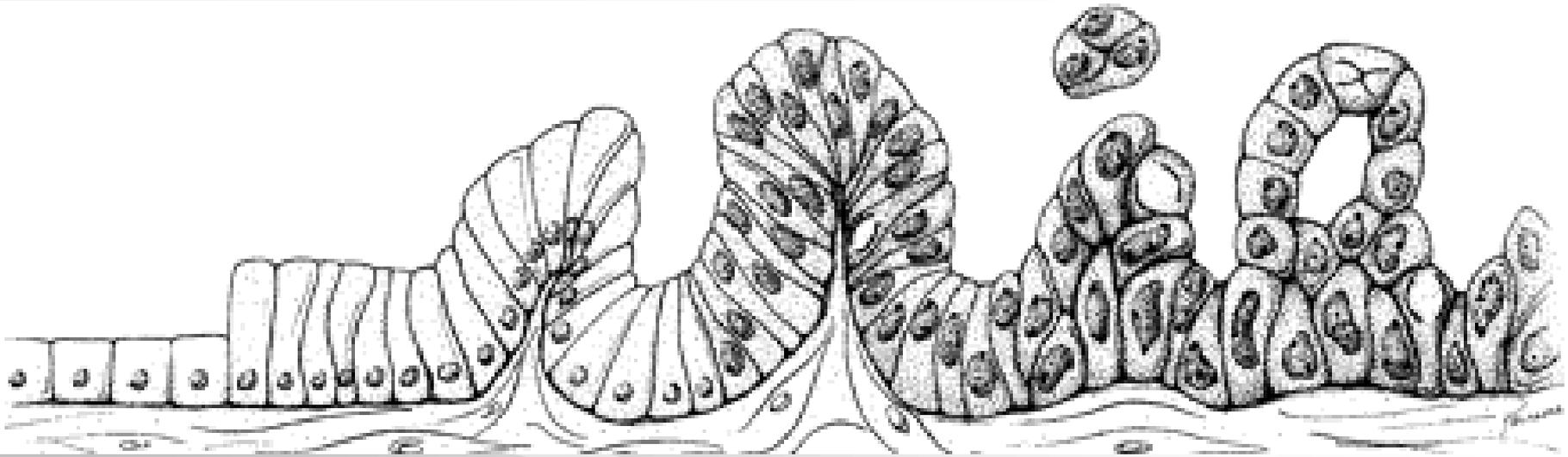
## Diagnose im fortgeschrittenen Stadium

- 80-90% der bösartigen exokrinen Tumoren
- 50 Jahre alt, Mann:Frauen - 1,5:1,0
- **Gürtelartige Bauchschmerzen**
- **Ikterus**
- **Pankreasenzymen:** ALP, Amylase
- **Courvoisier Symptom:** vergrößerte, schmerzlose Gallenblase
- **Trousseau Symptom:** Thrombophlebitis migrans - Paraneoplastische Syndrom
- **Tumormarkers:** CA 19-9, CEA
- Ultraschall, CT, MRI, ERCP

# Pathogenese

- **Risikofaktoren:** Nikotinabusus, Alkoholismus, fettreiche Ernährung, Diabetes mellitus
- **Familiäre** : „Cancer Families“
- **Molekularpathogenese**

# Carcinogenesis



Normál

PanIN-1a

PanIN-1b

PanIN-2

PanIN-3

Her2/neu  
K-ras

p16  
LOH 9p

p53  
DPC4  
BRCA2  
LOH18q,17p 6q

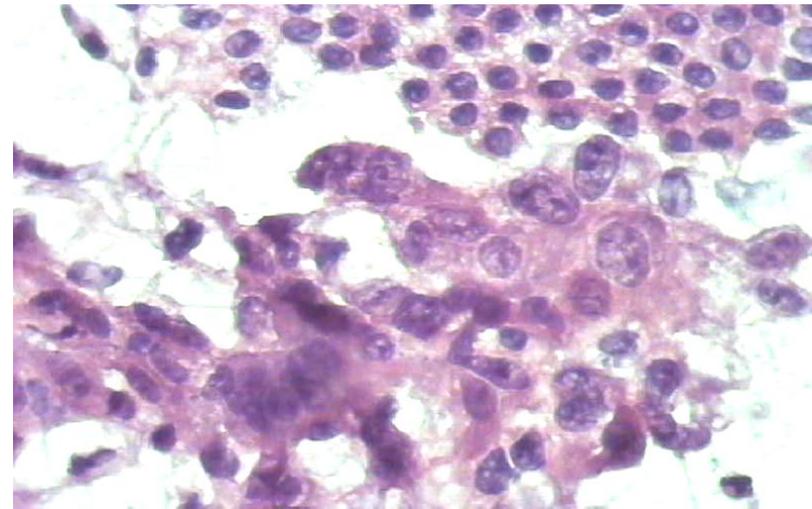
# **Makroskopie - Adenokarzinom**

- **66% - Kopf, Symptomen**
- **33% - Körper, Schwanz, Okkultes Karzinom (Metastasen)**
- **Weiß, grau, hart, ins peripankreatische Gewebe eingebrochen ist (bei Kopf - Retroperitoneum, Duodenum, Magen, Dickdarm, Milz, bei Körper, Schwanz - Linke Nebenniere)**

# Histologie

- **Adenokarzinom** mit verschiedenen Grade
  - Anordnung der Drüsen
  - Polymorphe Zellen
  - Verschiedene Schleimproduktion
- **Desmoplastische Stromareaktion**
- Nervenscheiden- und Lymphgefäßinvasion
- Immunhistochemisch:
  - MUC1, CEA, CK7, 19

Intraoperative Zytologie



- **Fünf Jahre nach Stellung der Diagnose leben im Mittel noch 4 von 1000 Patienten**
- **Mediane Lebenserwartung: 4-6 Monaten**
- **In den prognostisch günstigen Fällen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei nur 3-24%**
- **Gemcitabine + 5-Fluorouracil -  
Lebensverlängerung von eher Wochen als  
Monaten messen**

# Metastasen

- Regionale **Lymphknoten**
- Hämatogen Metastasen: **Leber, Lunge, Pleura, Knochen**
- 90% der Patienten wird in 3 Jahren gestorben
- 5-year survival rate: 1-5%
- Behandlung: Operation (Whipple), pre- und/der postoperative Chemoradiotherapie

# STAGING

- **Tumor (T):**

- T1 Tumour 2 cm or less in greatest dimension

- T1a Tumour 0.5 cm or less in greatest dimension

- T1b Tumour greater than 0.5 cm and less than 1 cm in greatest dimension

- T1c Tumour greater than 1 cm but no more than 2 cm in greatest dimension

- T2 Tumour more than 2 cm but no more than 4 cm in greatest dimension

- T3 Tumour and more than 4 cm in greatest dimension

- T4 Tumour involves coeliac axis, superior mesenteric artery and/or common hepatic artery

- **Lymph nodes (N):**

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed

- N0 No regional lymph node metastasis

- N1 Metastases in 1 to 3 regional lymph node

- N2 Metastases in 4 or more regional lymph node

- **Distant Metastases (M):**

- M0= no distant metastases

- M1= distant metastases

# SERÖSE TUMOREN

- Ältere Patienten
- Gutartige – seröse Zystadenomen
  - Mikrozystische Zystadenomen (SMA)
  - Oligozystische Zystadenomen (SOA)
  - Solide seröse Adenomen (SSA)
  - Seröse Zysten mit Hippel-Lindau Syndrom
    - (VHL-SCN)
- Bösartige – seröse Zystadenokarzinomen

# MUZINÖSE TUMOREN

- **Mittelarterliche Frauen, pancreas Korpus-Schwanz**
- **Kein Zusammenhang mit dem Duktussystem**
- **Mucinöses Epithel, ovariumartig (like) Stroma**
- **Muzinöse zystische Tumoren**
  - **Leichte / Mäßig / schwergradige Dysplasie**
- **Muzinöse Zystadenokarzinomen**

# IPMN

## Intraduktale Papilläre Muzinöse Neoplasie

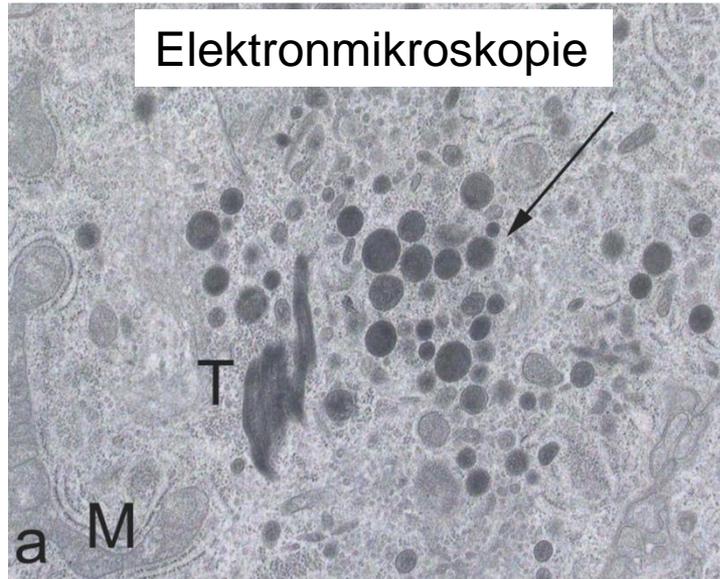
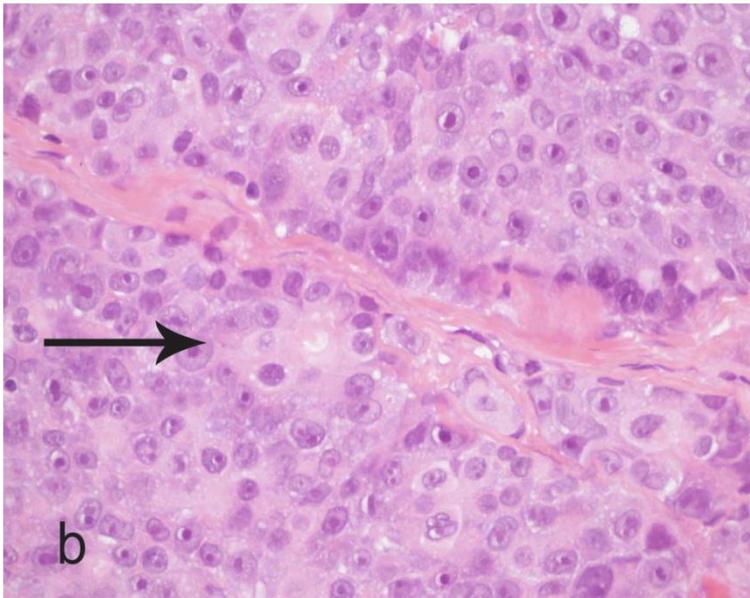
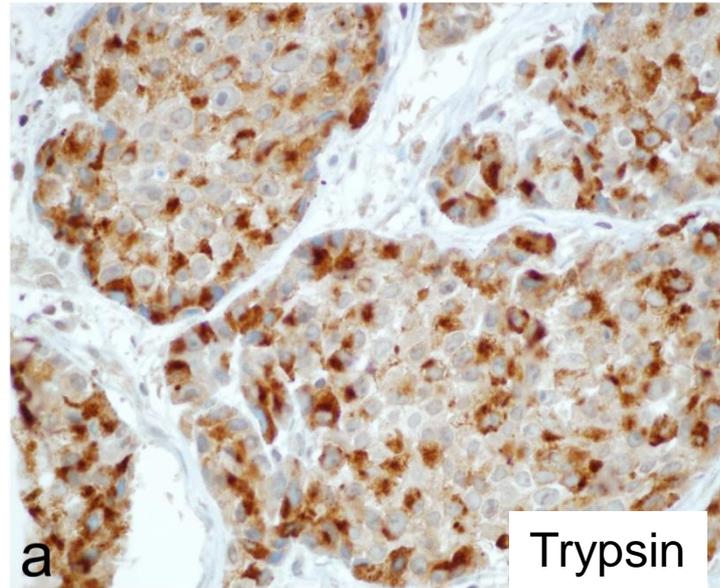
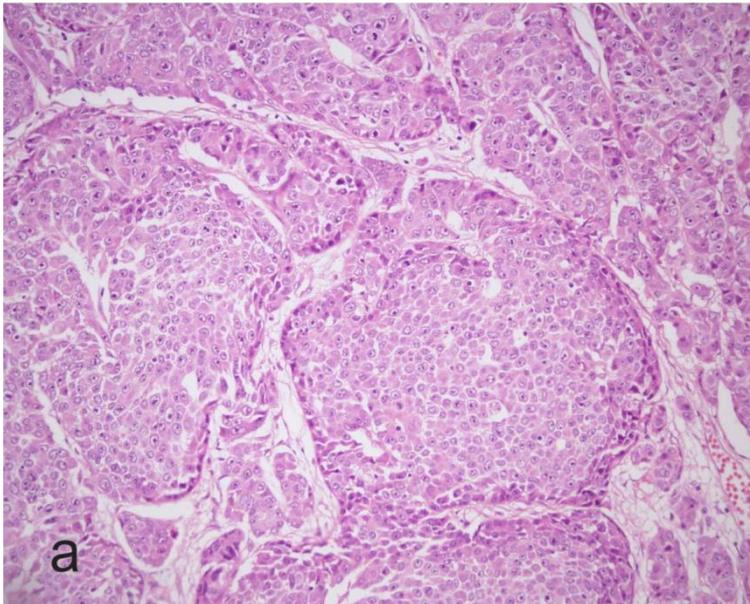
- Klinik: 60 J. Mann, 80% Kopf
- **Epitheliale Zellen: papilläre, muzinöse Proliferation**
- **Hauptduktus, Nebenduktuli**
- **>5mm Duktusdilatio**

**IPMN mit Dysplasie**

**IPMN mit invasives Karzinom**

# Azinuszellkarzinom

- 1% aller Pankreaskarzinome
- 5. Lebensdekade, Männer, Schwanz
- Azinäre, trabekuläre Strukturen: eozinophiles, feinkörniges, PAS-positives Zytoplasma
- EM: Zymogengranula
- Schlechte Prognose



# Solid-pseudopapilläre Tumor (SPT)

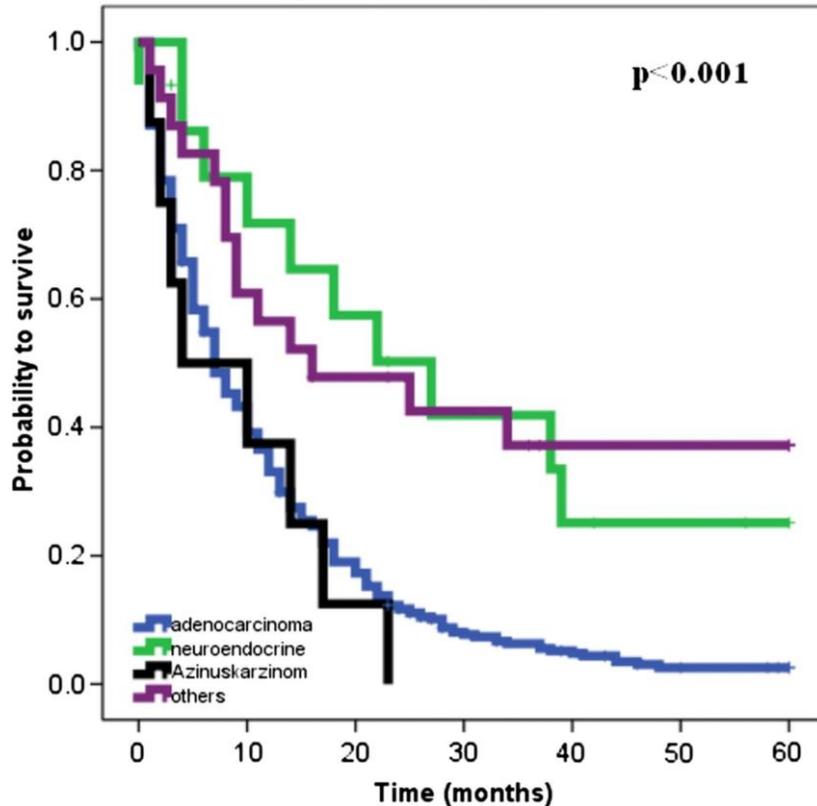
- Synonimen: papilläre und solide epitheliale Neoplasie (PSEN), Frantz Tumor
- **Junge Frauen** (90%)
- 5% - der zystische Pankreastumoren
- Histologie: Kapsel, Papilläre-Pseudopapilläre-Solide Strukturen, Einblutung, Cholesterinkristallen
- Bösartige Tumoren (verdacht an schlechte Prognose: Nekrose, Angioinvasion, Mitosen)

# Überlebensrate

Metastatische und nicht-metastatische

5-year cancer-specific survival

$p < 0.001$



Metastatische

5-year cancer-specific survival

$p = 0.015$

