

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie, Stoffwechsel und klinische Infektiologie
des Universitätsklinikums Marburg
Direktor: Herr Prof. Dr. med. T. M. Gress

**Management pankreatisch-zystischer Neoplasien
und Validität der aktuellen Leitlinien;
eine retrospektive Datenanalyse eines Patientenkollektivs des
Universitätsklinikums Marburg**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Malte Zumblick aus Bielefeld
Marburg, 2020

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am 15.10.2020

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Prodekan:	Herr Prof. Dr. R. Müller
Referent:	Herr Prof. Dr. T. M. Gress
1. Korreferent:	Herr PD Dr. H. Sitter

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	6
1. Einleitung	7
2. PCN (pankreatisch-zystische Neoplasien)	10
2.1. IPMN (intraduktale-papillär-muzinöse Neoplasie)	10
2.2. MCN (muzinös-zystische Neoplasie).....	13
2.3. SCN (serös-zystische Neoplasie)	15
2.4. SPN (solid-pseudopapilläre Neoplasie).....	17
2.5. pNET (pankreatischer-neuroendokriner Tumor).....	18
2.6. Differentialdiagnosen	19
2.6.1. nicht-neoplastische, nicht-epitheliale Zysten.....	19
2.6.2. nicht-neoplastische, epitheliale Zysten	19
2.6.3. neoplastische, nicht-epitheliale Zysten	20
2.7. Übersicht.....	20
3. ESG-Empfehlungen zum klinischen Management von PCN	21
3.1. Empfehlungen zur Diagnostik.....	21
3.1.1. Radiologische Verfahren.....	21
3.1.2. Endoskopische Verfahren.....	22
3.1.3. Zystensekretanalyse	23
3.2. Risikokriterien	25
3.3. Empfehlungen zum klinischen Vorgehen	27
3.3.1. Vorgehen bei BD-IPMN.....	27
3.3.2. Vorgehen bei MD-/MT-IPMN	28
3.3.3. Vorgehen bei MCN	28
3.3.4. Vorgehen bei SCN	29
4. Zielsetzung	30
5. Material und Methoden	32
5.1. Datenerhebung.....	32
5.2. Studienkollektiv und Fallgruppen	32
5.3. Bildgebende Verfahren.....	34
5.4. Statistische Methodik	34

6. Ergebnisse.....	36
6.1. Allgemeine Darstellung des Studienkollektivs.....	36
6.1.1. Altersverteilung	36
6.1.2. Geschlechterverteilung	36
6.1.3. Symptomatik.....	37
6.1.4. Diagnostische Verfahren	38
6.1.5. Radiologische Diagnosen.....	39
6.1.6. Klinisches Management des Studienkollektivs.....	39
6.1.7. Klinisches Management der verschiedenen PCN	40
6.1.8. Häufigkeiten von high-grade Dysplasien/Karzinom im Studienkollektiv	40
6.1.9. Zystendurchmesser	42
6.2. Fallgruppe der operierten Patienten	43
6.2.1. Radiologische Diagnosen.....	43
6.2.2. Histopathologische Diagnosen	43
6.2.3. Radiologisch-pathologische Korrelation.....	44
6.2.4. Operative Therapieverfahren	44
6.2.5. Häufigkeiten von high-grade Dysplasien/Karzinom	45
6.2.6. Zystendurchmesser von PCN mit HGD/Karzinom und benignen PCN.....	46
6.3. Fallgruppe der konservativ behandelten Patienten	47
6.3.1. Radiologische Diagnosen.....	47
6.3.2. Progressionsfreies Überleben der primär konservativ behandelten Patienten...	47
6.3.3. Progressionsfreies Überleben der Gruppen unterschiedlicher Risikokriterien der primär konservativ behandelten Patienten.....	48
6.4. Risikokriterien nach ESG	50
6.4.1. Häufigkeiten der Risikokriterien nach ESG	50
6.4.2. Statistische Gütekriterien der Risikokriterien nach ESG.....	52
7. Diskussion.....	53
8. Zusammenfassung.....	66
9. Abstract	69
10. Literaturverzeichnis	73
11. Anhang	87

Abkürzungsverzeichnis

AGA	American Gastroenterological Association
BD-IPMN	branch-duct-IPMN (Seitgang-IPMN)
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	carcinoembryonales Antigen
CN	zystische Neoplasie
CT	Computertomographie
ERCP	endoskopische-retrograde-Cholangio-Pankreatikographie
ESG	european study group (on cystic tumours of the pancreas)
HE	Hämatoxylin-Eosin-(Färbung)
HGD	high-grade Dysplasie
IPMN	intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
MD-IPMN	main-duct-IPMN (Hauptgang-IPMN)
MCN	muzinös-zystische Neoplasie
MRT	Magnetresonanztomographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie
MT-IPMN	mixed-type-IPMN (Mischtyp-IPMN)
NPV	negativ-prädiktiver Wert
PanIN	pankreatische, intraepitheliale Neoplasie
PAS	period-acid-Schiff-(Färbung)
PCN	pankreatisch-zystische Neoplasie
PDAC	pankreatisches duktales Adenokarzinom
PPV	positiv-prädiktiver Wert
pNET	pankreatischer-neuroendokriner Tumor
SCN	serös-zystische Neoplasie
SPN	solid-pseudopapilläre Neoplasie
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
WHO	World Health Organization
k. A.	keine Angabe

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	BD-IPMN, HE-Färbung/Übersicht	11
Abbildung 2	BD-IPMN, HE-Färbung/vergrößert	11
Abbildung 3	MD-IPMN, HE-Färbung/Übersicht	11
Abbildung 4	MD-IPMN, HE-Färbung/vergrößert	11
Abbildung 5	BD-IPMN, MRCP	12
Abbildung 6	MD-IPMN, MRCP	12
Abbildung 7	MT-IPMN, MRCP	12
Abbildung 8	MCN, HE-Färbung/Übersicht	13
Abbildung 9	MCN, PAS-Färbung/vergrößert	13
Abbildung 10	MCN, MRT t2	14
Abbildung 11	MCN, MRCP	14
Abbildung 12	SCN, HE-Färbung/Übersicht	15
Abbildung 13	SCN, HE-Färbung/vergrößert	15
Abbildung 14	SCN, MRCP	16
Abbildung 15	SPN, CT	18
Abbildung 16	pankreatische Pseudozyste, CT	19
Abbildung 17	BD-IPMN mit wandständigem Knötchen, MRCP	21
Abbildung 18	BD-IPMN mit wandständigem Knötchen, MRT t1	21
Abbildung 19	septierte oligozystische MCN, MRT t2	22
Abbildung 20	septierte oligozystische MCN, MRT t1	22
Abbildung 21	klinisches Management bei IPMN	27
Abbildung 22	flowchart, Patientenrekrutierung	33
Abbildung 23	Tortendiagramm; radiologische Diagnosen (Studienkollektiv)	39
Abbildung 24	Tortendiagramm; erfolgtes klinisches Management (Studienkollektiv)	39
Abbildung 25	Balkendiagramm; klinisches Management der verschiedenen, radiologischen PCN-Diagnosen (Studienkollektiv)	40
Abbildung 26	Balkendiagramm; high-grade Dysplasien u./o. Karzinom in den Gruppen der verschiedenen radiologischen PCN-Diagnosen (Studienkollektiv)	41
Abbildung 27	Box-Plot; maximaler Zystendurchmesser bei der Erstdiagnose	42
Abbildung 28	Tortendiagramm; radiologische Diagnosen (operierte Patienten)	43
Abbildung 29	Tortendiagramm; histopathologische Diagnosen (operierte Patienten)	43
Abbildung 30	Balkendiagramm; high-grade Dysplasien u./o. Karzinom innerhalb der Gruppen der verschiedenen histopathologischen PCN-Diagnosen	45
Abbildung 31	Box-Plot; maximaler Zystendurchmesser (HGD/Karzinom positiv vs. HGD/Karzinom negativ)	46
Abbildung 32	Tortendiagramm; radiologischen Diagnosen (konservativ behandelte Patienten)	47

Abbildung 33	Kaplan-Meier Kurve; progressionsfreies Überleben der primär konservativ behandelten Patienten	48
Abbildung 34	Kaplan-Meier Kurve; progressionsfreies Überleben der verschiedenen Risikogruppen	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klassifikation zystischer Läsionen.....	7
Tabelle 2	Charakteristika zystischer Läsionen.....	20
Tabelle 3	Risikokriterien nach ESG.....	25
Tabelle 4	Risikokriterien verschiedener Leitlinien	26
Tabelle 5	Häufigkeiten der Symptome.....	37
Tabelle 6	Häufigkeiten der angewandten diagnostischen Verfahren	38
Tabelle 7	radiologisch-pathologische Korrelation.....	44
Tabelle 8	angewandte operative Therapieverfahren.....	44
Tabelle 9	Häufigkeiten der Risikokriterien nach ESG (Studienkollektiv)	50
Tabelle 10	Häufigkeiten der Risikokriterien nach ESG (operierte Patienten).....	51
Tabelle 11	statistische Gütekriterien der Risikokriterien nach ESG	52

1. Einleitung

Zystische Läsionen der Bauchspeicheldrüse umfassen ein breites Spektrum unterschiedlicher Ätiologien. Sie können einer angeborenen, einer entzündlichen oder einer neoplastischen Ursache entspringen (Brugge et al. 2004). Durch den in der Humanmedizin häufigen und in ihrer Bildqualität stetig verbesserten Einsatz von hochauflösenden Verfahren abdomineller Schnittbildgebung, zum Beispiel der Sonographie, der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT), ist eine steigende Inzidenz an zufallsbefundlich detektierten zystischen Läsionen der Bauchspeicheldrüse zu verzeichnen (Megibow et al. 2001).

Die Daten zur Prävalenz von Pankreaszysten in asymptomatischen Patientenkohorten reichen von 0,21 % bis zu 50,0 %, je nach verwendeten Methoden und Nachweisverfahren. In einer deutschen Studie zur Prävalenz zystischer Läsionen der Bauchspeicheldrüse wurde mittels MRT/MRCP-Untersuchung eine Prävalenz von 49,1 % ermittelt (Kromrey et al. 2018).

Das klinische Management von Patienten mit zystischen Läsionen der Bauchspeicheldrüse stellt nicht zuletzt aufgrund der hohen Diversität pankreatischer Zysten eine klinische Herausforderung dar, und variiert erheblich zwischen den unterschiedlichen Entitäten der zystischen Läsionen (Visser et al. 2008). Die Tabelle 1 zeigt einen Überblick und die Vielfalt zystisch-pankreatischer Läsionen (Bosman et al. 2010).

<u>epithelial neoplastic</u>	<u>epithelial non-neoplastic</u>
IPMN (intraductal papillary mucinous neoplasms all types) MCN (mucinous cystic neoplasm) SCN (serous cystic neoplasm)	lymphoepithelial cyst mucinous non-neoplastic cyst enterogeneous cyst retention cyst/dysontogenetic cyst peri-ampullary duodenal wall cyst
serous cystadenocarcinoma cystic neuroendocrine tumor G1-2 acinar cell cystadenoma cystic acinar cell carcinoma SPN (solid pseudopapillary neoplasm) accessory-splenic epidermoid cyst cystic hamartoma cystic teratoma (dermoid cyst)	endometrial cyst congenital cyst (in malformation syndromes)
cystic ductal adenocarcinoma cystic pancreatoblastoma cystic metastatic epithelial neoplasm	
Others	
<u>non-epithelial neoplastic</u>	<u>non-epithelial non-neoplastic</u>
benign non-epithelial neoplasm (eg, lymphangioma) malignant non-epithelial neoplasms (eg, sarcomas)	pancreatitis-associated pseudocyst parasitic cyst

Tabelle 1 Klassifikation zystischer Läsionen nach (Bosman et al. 2010)

Insgesamt fünf Entitäten machen einen Anteil von 95 % der vielen unterschiedlichen Pankreasläsionen mit zystischem Aspekt aus: Die entzündlich bedingten Pseudozysten, und vier verschiedene Typen pankreatisch-zystischer Neoplasien (PCN). Die Gruppe der PCN umfasst verschiedene Entitäten mit unterschiedlichen biologischen Verhalten. Die häufigst vorkommenden PCN-Entitäten sind die intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN), die muzinös-zystische Neoplasie (MCN), die serös-zystische Neoplasie (SCN) und die solid-pseudopapilläre Neoplasie (SPN) (Kosmahl et al. 2004) (Scholten et al. 2018).

Innerhalb der Gruppe der PCN, werden die serösen Typen als gutartig angesehen, während muzinöse PCN-Typen ein Potential zur malignen Entartung aufweisen können (Assifi et al. 2014). Die bisher vorliegenden Studien zur Prävalenz von PCN wurden mit unterschiedlichen abdominellen Bildgebungen, wie der Sonographie, der CT oder der MRT durchgeführt. Diese Techniken, mit ihren unterschiedlichen Indikationen und Sensitivitäten zur Detektion zystischer Läsionen, bedingen eine große Variationsbreite der in der Literatur angegebenen Prävalenz von PCN (Chang et al. 2016). In großen Studien wird eine Gesamtprävalenz von 2,6 bis 15% in der Allgemeinbevölkerung angegeben (Farrell 2015). Die Prävalenz steigt mit dem Alter und liegt bei Patienten über 80 Jahren bei 37 % (Lee et al. 2010).

Obgleich manche PCN kein Potential zur malignen Entartung aufweisen, können die IPMN, die MCN und die SPN einen Progress bis hin zum pankreatischen duktalem Adenokarzinom (PDAC) durchlaufen (Garcea et al. 2008).

Trotz großer Forschungsanstrengungen und der, in den letzten Jahren erreichten, graduellen Verbesserung der Diagnostik und Therapie weist das PDAC immer noch eine sehr ungünstige Prognose auf (Gallmeier et Gress 2018). Eine kurative Resektion ist bei diesem Tumor häufig nicht möglich, da zum Zeitpunkt der Erstdiagnose meist bereits eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt, das heißt, dass der Tumor aufgrund seiner initialen Symptomarmut oft zu spät erkannt wird (Seufferlein et al. 2013).

Die Bedeutung der Früherkennung von Vorläuferläsionen des PDAC, so wie sie manche PCN darstellen, wurde durch die Erkenntnis bekräftigt, dass diese Tumorerkrankung dazu neigt, in der genetischen Entwicklung relativ spät zu metastasieren. Dieses birgt ein Zeitfenster für therapeutische Eingriffe in einem frühen und damit potenziell heilbaren Stadium (Yachida et al. 2010).

Aufgrund des unterschiedlich hohen Potentials der verschiedenen PCN, hin zu einer malignen Entartung, ist eine frühe und möglichst differenzierte Diagnose entscheidend, um ein adäquates klinisches Management sicherzustellen (De Jong et al. 2010). Die therapeutischen Regime für PCN-Patienten variieren zwischen einer primär-operativen Therapie, und unterschiedlichen Überwachungsstrategien in Abhängigkeit der jeweiligen PCN-Entität. (Visser

et al. 2008). Bei einem überwiegenden Anteil der PCN-Patienten besteht keine Indikation zu einer operativen Therapie. Damit wird auch bei dem überwiegenden Anteil der Patienten keine histopathologische Sicherung der PCN-Entität erfolgen. Dementsprechend muss im klinischen Alltag häufig ohne Kenntnis der histopathologischen Diagnose und anhand von klinisch-radiologischen Kriterien über das weitere Vorgehen entschieden werden (Perri et al. 2019). Im Einzelfall besteht die klinische Herausforderung darin, eine operative Therapie, mit der Gefahr einer chirurgischen Übertherapie und allen ihren potentiellen peri- und postoperativen Komplikationen, gegen eine konservative Therapie im Sinne einer Überwachungsstrategie, mit der Gefahr die Progression zum PDAC zu spät zu erkennen, gegeneinander abzuwägen (Perri et al. 2019). Das übergeordnete Ziel besteht darin, Patienten mit high-grade-Dysplasien (HGD) zu erkennen, und vor Eintreten einer Progression zu einem PDAC einer operativen Therapie zuzuführen (ESG 2018).

Bisher besteht kein internationaler Konsens bezüglich des klinischen Vorgehens bei PCN-Patienten. Um die klinischen Herausforderungen der adäquaten Diagnostik, Therapie und Beratung von PCN-Patienten zu meistern und damit das klinische Management zu optimieren, wurden in den letzten Jahren verschiedene Leitlinien zu diesem Thema veröffentlicht (Tanaka et al. 2012) (Vege et al. 2015). Diese Leitlinien wurden teilweise, aufgrund der in den letzten Jahren gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse, im zeitlichen Verlauf immer wieder aktualisiert und angepasst (Tanaka et al. 2017). Die bestehenden Leitlinien unterscheiden sich in ihren Empfehlung teilweise erheblich (Hasan et al. 2019) (van Huijgevoort et al. 2019). Die im Jahre 2018 veröffentlichte Leitlinie der European Study Group (ESG) zum klinischen Management von PCN-Patienten ist die erste evidenzbasierte Leitlinie zu diesem Thema. Sie eröffnet klinisch tätigen Ärzten die Möglichkeit PCN-Patienten nach evidenzbasierten, wissenschaftlichen Erkenntnissen zu beraten und zu therapieren (ESG 2018).

2. PCN (pankreatisch-zystische Neoplasien)

2.1. IPMN (intraduktale-papillär-muzinöse Neoplasie)

Der Begriff der intraduktalen-papillär-muzinösen Neoplasie (IPMN) wurde erstmalig von Klöppel et al im Jahre 1994 formuliert, um eine Untergruppe von PCN, die in der vorausgehenden Literatur unter einer Fülle von verschiedenen Bezeichnungen beschrieben wurden, zusammenzufassen (Adsay et al. 2016). Im Jahre 1996 wurde die IPMN erstmals in die WHO-Klassifikation zystischer Läsionen des Pankreas als eigene Entität aufgenommen (Klöppel, Gibson, and World Health Organization. 1996).

IPMN sind zystische, vom exokrinen Pankreasgewebe ausgehende, schleimproduzierende Tumore. Sie stellen mit 21 bis 33 % aller zystischen Pankreasläsionen die häufigste PCN in chirurgischen Fallserien dar (Esposito et al. 2015). In einer italienischen Beobachtungsstudie wurde eine Prävalenz von 3,4 % ermittelt (Ricci et al. 2019). In den meisten Studien wird eine gleichmäßige Geschlechterverteilung oder ein häufigeres Auftreten bei Männern beschrieben (D'Angelica et al. 2004) (Salvia et al. 2004) (Sohn et al. 2004). Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose liegt bei 60 bis 70 Jahren (D'angelica et al. 2004) (Rezaee et al. 2016).

Die meisten IPMN werden als Zufallsbefund bei asymptomatischen Patienten detektiert. In manchen Fällen werden IPMN durch abdominelle Schmerzen, ungewollten Gewichtsverlust, Pankreatitis, Diarrhoen (sekundär bei exokriner Pankreasinsuffizienz), Ikterus, Übelkeit, Erbrechen oder durch einen neu aufgetretenen Diabetes mellitus (sekundär bei endokriner Pankreasinsuffizienz) klinisch manifest (Rezaee et al. 2016).

Auf histopathologischer Ebene sind IPMN von neoplastischen, muzinproduzierenden, kubischen Epithelzellen ausgekleidet. Diese bilden häufig papillenförmige, in das Zystenlumen hineinragende Strukturen (Bosman et al. 2010). IPMN umfassen ein Spektrum von niedrig- bis hochmalignen Läsionen und repräsentieren eine Adenom- Karzinom Sequenz (Adsay et al. 2016). Der Grad der Dysplasie wird in einem zweistufigen System mit low- oder high-grade-Dyplasien angegeben (Basturk et al. 2015). Ein Ansatz der Klassifikation bezieht sich auf die histopathologischen Subtypen (Adsay et al. 2016). Die vier Subtypen werden als gastrischer Typ, intestinaler Typ, pankreatobiliärer Typ und onkozytärer Typ bezeichnet (Bosman et al. 2010). IPMN vom gastrischen Typ zeigen für gewöhnlich low-grade Dysplasien. Intestinal differenzierte IPMN können sowohl low-grade als auch high-grade Dysplasien beinhalten. Die pankreatobiliären und onkozytären Differenzierungstypen zeigen auf histopathologischer Ebene häufig high-grade Dysplasien oder ein Karzinom (Basturk et al. 2015).

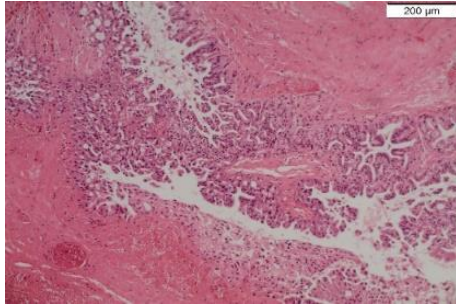


Abbildung 1 BD-IPMN, HE-Färbung/Übersicht

(mit Genehmigung des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Marburg)

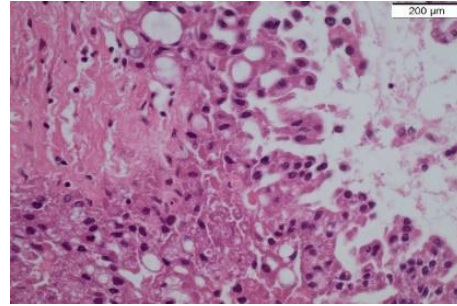


Abbildung 2 BD-IPMN, HE-Färbung/vergrößert

(mit Genehmigung des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Marburg)

Neben der histopathologischen Klassifikation in die oben genannten Subtypen wird in einer weiteren Klassifikation, je nach betroffenem Anteil des Pankreasgangsystems, zwischen BD-IPMN (Seitgang-IPMN), MD-IPMN (Hauptgang-IPMN) und MT-IPMN (Mischtyp-IPMN) unterschieden. Diese Klassifikation ist bezüglich der Risikostratifizierung für das Vorliegen eines IPMN assoziierten Malignoms und damit für das präoperative Management von großer Bedeutung (Pittman et al. 2017). Die relative Häufigkeit von HGD oder Karzinomen in resezierten MD- und MT-IPMN wird mit bis zu 70 % angegeben (Hackert et al. 2015).

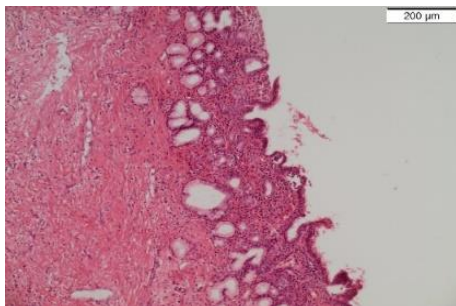


Abbildung 3 MD-IPMN, HE-Färbung/Übersicht

(mit Genehmigung des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Marburg)

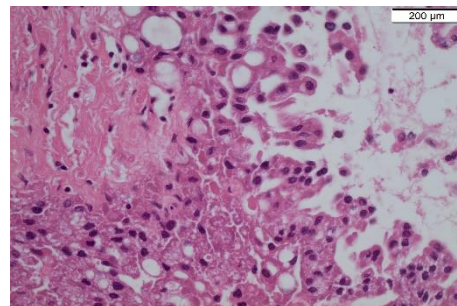


Abbildung 4 MD-IPMN, HE-Färbung/vergrößert

(mit Genehmigung des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Marburg)

Im Gegensatz hierzu liegt die Häufigkeit von HGD oder Karzinomen in resezierten BD-IPMN mit 30 % deutlich niedriger (Adsay et al. 2016). Diese Daten beziehen sich naturgemäß auf resezierte IPMN. Während MD-IPMN und MT-IPMN nahezu immer eine Operationsindikation darstellen, wurde für Patienten mit BD-IPMN ohne jegliche klinisch-radiologische Risikokriterien festgestellt, dass eine Überwachung mit regelmäßigen bildgebenden Kontrollen, ein sicheres Verfahren darstellt (Del Chiaro et al. 2017).

Auch wenn IPMN in allen Anteilen der Bauchspeicheldrüse vorkommen können, treten sie gehäuft im Pankreaskopf auf. Radiomorphologische Eigenschaften, die für das Vorliegen einer IPMN sprechen, sind die Einbeziehung des Pankreasgangsystems, die Dilatation des

Pankreashauptganges, Cluster von dilatierten Pankreasseitgängen und eine umgebende Pankreasparenchymatrophie (Silas et al. 2001).

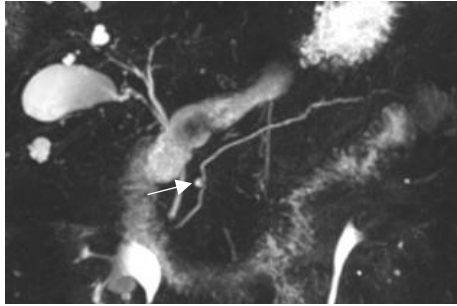


Abbildung 5 BD-IPMN, MRCP

(mit Genehmigung der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Marburg)

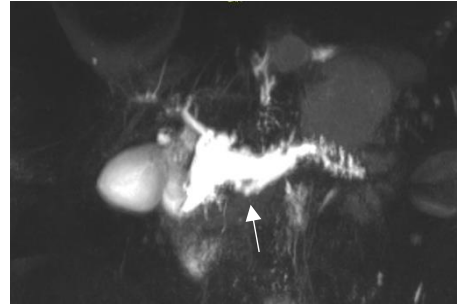


Abbildung 6 MD-IPMN, MRCP

(mit Genehmigung der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Marburg)

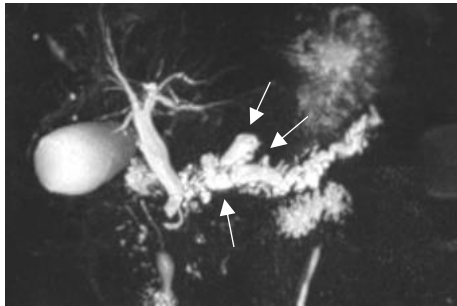


Abbildung 7 MT-IPMN, MRCP

(mit Genehmigung der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Marburg)

Zur präoperativen Risikostratifizierung hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von HGD oder eines Karzinoms werden verschiedene klinische und radiologische Kriterien herangezogen (Grützmann et al. 2010) (Strauss et al. 2016). Auf die in der aktuellen Literatur verwendeten Risikokriterien soll weiter unten, im Rahmen der Darstellung der ESG-Leitlinien, eingegangen werden.

2.2. MCN (muzinös-zystische Neoplasie)

MCNs sind zystische, vom exokrinen Pankreasgewebe ausgehende, schleimproduzierende Tumore. Sie machen etwa 10 % der zystischen Pankreasneoplasien in chirurgischen Fallserien aus (Kosmahl et al. 2004) (Crippa et al. 2008). MCN-Patienten haben charakteristische klinische Eigenschaften. So sind MCN-Patienten nahezu ausschließlich weiblichen Geschlechts. Das Geschlechterverhältnis wird in der Literatur mit 20 (weiblich) zu 1 (männlich) angegeben. Typischerweise treten MCN bei prämenopausalen Frauen mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 48 Jahren auf (Zamboni et al. 1999). In den meisten Datenerhebungen sind MCN selten und kommen weniger häufig als IPMN oder SCN vor (Kosmahl et al. 2004). Häufig werden MCN als Zufallsbefund bei asymptomatischen Patienten festgestellt. Sie können jedoch auch durch Symptome wie abdominelle Schmerzen oder ein Völlegefühl klinisch manifest werden. Aufgrund der Tatsache, dass MCN nicht mit dem pankreatischen Gangsystem kommunizieren, präsentieren sich die Patienten seltener mit einer akuten Pankreatitis, einem Ikterus oder einem neu aufgetretenen Diabetes mellitus als IPMN-Patienten (Crippa et al. 2010). In Fallberichten wird über ein schnelles Wachstum von MCN während einer Schwangerschaft und ein damit erhöhtes Risiko für eine Zystenruptur berichtet (Naganuma et al. 2011).

Makroskopisch stellen sich MCN für gewöhnlich als solitäre Läsionen mit einer mittleren Größe von 7 bis 8 cm dar. Es liegt typischerweise eine bindegewebige Wand und ein muzinhaltiger Inhalt vor. Das Vorkommen von hämorrhagischen, serösen oder nekrotischen Zysteninhalten ist ebenfalls möglich (Campbell et al. 2008).

Auf histopathologischer Ebene sind MCN als muzinproduzierende, septierte, zystenformende, epitheliale Neoplasien mit umgebendem Stroma vom ovariellen Typ definiert (Reddy et al. 2004).

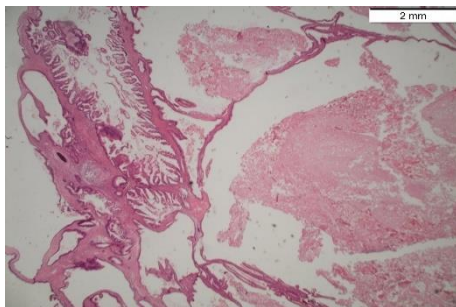


Abbildung 8 MCN, HE-Färbung/Übersicht

(mit Genehmigung des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Marburg)



Abbildung 9 MCN, PAS-Färbung/vergrößert

(mit Genehmigung des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Marburg)

Sie können aus einer oder mehreren septierten und mit Flüssigkeit gefüllten Zysten bestehen. Kalzifikationen der Zystenwand kommen vor, sind allerdings nur bei ca. 15 % der Fälle zu beobachten (Sarr et al. 2000). Lichtmikroskopisch besteht die epitheliale Auskleidung von MCN aus einer Schicht columnarer, muzinproduzierender Epithelzellen mit unterschiedlichen Graden der Dysplasie (Goh et al. 2006).

Abdominelle Schnittbildgebungen (MRT oder CT) und die Endosonographie sind die am häufigsten genutzten diagnostischen Verfahren, allerdings ist die bildmorphologische, präoperative Differenzierung zwischen MCN, BD-IPMN und SCN häufig nicht sicher möglich (ESG 2018). Radiologische Merkmale, die die Diagnose einer MCN stützen, sind das Vorkommen als solitäre Zyste mit einer verdickten Wandung, einer Septierung und peripheren Kalzifikationen (Brugge et al. 2015). In bildgebenden Verfahren zeigen MCN typischerweise keine Kommunikation mit dem pankreatischen Gangsystem (Goh et al. 2006). Der radiomorphologische Verdacht auf das Vorliegen eines mit einer MCN assoziierten Malignoms wird durch eine Größenzunahme, eine verdickte und unregelmäßige Zystenwand, solide Zysteninhalte oder der Zyste anliegende solide Strukturen, erhärtet (Di Paola et al. 2016).



Abbildung 10 MCN, MRT t2

(mit Genehmigung der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Marburg)

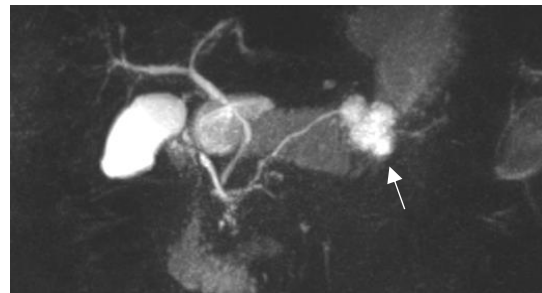


Abbildung 11 MCN, MRCP

(mit Genehmigung der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Marburg)

Die Prävalenz von in der histopathologischen Aufarbeitung nachgewiesenen invasiven Adenokarzinomen in resezierten MCN wird in der Literatur zwischen 6 % und 36 % angegeben (Campbell et al. 2008) (Tanaka et al. 2017) (Zamboni et al. 1999) (Visser et al. 2008). Allerdings zeigen MCN bei asymptomatischen Patienten mit einer Zystengröße unter 4 cm und ohne Risikokriterien in der präoperativen Bildgebung, eine niedrige Malignitätsrate von 0,03 % (Nilsson et al. 2016). Bei Vorliegen eines minimal invasiven Karzinoms, definiert als mikroskopisch sichtbare Karzinomzellen, die nicht das Pankreasparenchym infiltrieren, jedoch von ovariellm Stroma umgeben sind, besteht eine gute Prognose. Minimal invasive Karzinome können mit hoher Wahrscheinlichkeit durch eine Resektion geheilt werden. Ein Rezidiv tritt selten auf (Lewis et al. 2013).

2.3. SCN (serös-zystische Neoplasie)

Serös-zystische Neoplasien sind seltene zystische Läsionen der exokrinen Bauchspeicheldrüse und machen weniger als 1 % aller primär-pankreatischen Läsionen aus. Sie werden am häufigsten in der siebten Lebensdekade detektiert, können jedoch auch bei jüngeren Patienten auftreten. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Außerdem treten sie bei Frauen durchschnittlich in einem früheren Lebensalter als bei Männern auf (Le Borgne et al. 1999). Die häufigsten klinischen Symptome von SCN sind abdominelle Schmerzen. Andere, seltenere Symptome sind ein palpabler abdomineller Tumor, Übelkeit, Erbrechen oder ein ungewollter Gewichtsverlust. In seltensten Fällen kann ein Ikterus oder eine Pankreatitis bestehen. Die zuletzt genannten Symptome sind jedoch, auch bei SCN mit Lokalisation im Pankreaskopf, untypisch. Meistens werden SCN als Zufallsbefund detektiert. In chirurgischen Fallserien präsentierten sich ein Drittel bis die Hälfte der Patienten als asymptomatisch (Le Borgne et al. 1999) (Huang et al. 2006). 60 % der SCN bleiben im zeitlichen Verlauf in ihrer Größe konstant. Ein langsames Zystenwachstum kann bei 40 % der SCN beobachtet werden (Jais et al. 2016) (Pelaez-Luna et al. 2015). Der Begriff der serös-zystischen Neoplasien umfasst eine Gruppe von benignen, epithelialen Neoplasien, die auf histopathologischer Ebene durch eine seröse Morphologie mit kuboidalen Zellproliferationen und einer intrazellulären Glykogenansammlung gekennzeichnet sind (Charville et al. 2018). SCN haben eine hervorragende Prognose. Sie zeigen keine Tendenz zu einer malignen Entartung, einem infiltrativen Wachstum oder einer Metastasierung (Reid et al. 2015).

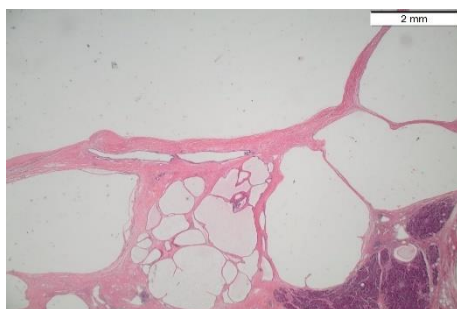


Abbildung 12 SCN, HE-Färbung/Übersicht

(mit Genehmigung des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Marburg)

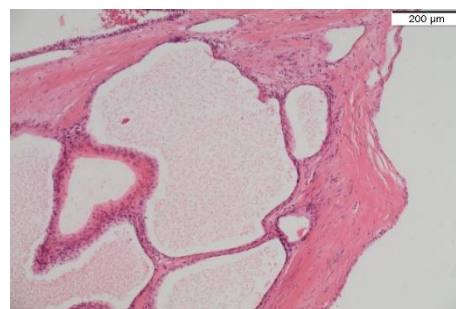


Abbildung 13 SCN, HE-Färbung/vergrößert

(mit Genehmigung des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Marburg)

In Übereinstimmung mit ihren benignen Eigenschaften zeigen sie keine Nekrosen, keine Lymphgefäß- oder Perineuralscheideninvasion und keine signifikant erhöhte Mitoserate. Das angrenzende Pankreasparenchym ist zumeist von normaler Morphologie. Der Zysteninhalt ist typischerweise serös-dünflüssig (Reid et al. 2015). Die meisten SCN zeigen einen mikrozystischen Aufbau. Diese werden auch als seröse Zystadenome bezeichnet. Diese

Variante der SCN ist in ihrem Aufbau durch viele kleine, eng nebeneinanderliegende und durch eine dünne Zystenwand begrenzte, einzelne Zysten gekennzeichnet. Die trennenden Septen enthalten ein enges Netzwerk an subepithelialen Blutgefäßen. Manchmal weisen diese Septen eine, durch Expansion von kollagenem, subepitheliale Bindegewebe verursachte, Verdickung auf (Adsay et al. 2007). Neben diesem mikrozystischen Aufbau zeigen Läsionen der Gruppe der SCN mehrere seltenere histopathologische Varianten. Die makrozystische SCN ist durch eine oder mehrere makroskopisch sichtbare Zysten gekennzeichnet (Egawa et al. 1994).

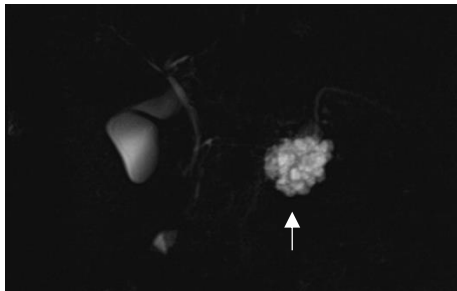


Abbildung 14 SCN, MRCP

(mit Genehmigung der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Marburg)

Auch wenn SCN keine Metastasierung zeigen, kann in seltenen Fällen ein expansives Wachstum klinisch signifikante Symptome verursachen. Seltene tödliche Komplikationen können durch intraabdominelle Blutungen oder eine biliäre Obstruktion verursacht werden (Bassi et al. 2003). Eine operative Therapie sollte bei dem Vorliegen von SCN-bedingten Symptomen erwogen werden (ESG 2018). Bei asymptomatischen Patienten muss, bei der Entscheidungsfindung zwischen einer primären Resektion und einem konservativen Vorgehen, eine hohe diagnostische Sicherheit für die Diagnose einer SCN vorliegen. So muss sichergestellt werden, dass die jeweilige Läsion tatsächlich einer SCN und nicht einer anderen, potentiell malignen, PCN-Entität entspricht (Charville and Kao 2018). Seröse Zystadenokarzinome sind extrem selten und nur durch ihr invasives Wachstum oder eine Metastasierung von SCNs abzugrenzen (King et al. 2009).

2.4. SPN (solid-pseudopapilläre Neoplasie)

Solid-pseudopapilläre Neoplasien wurden erstmalig im Jahre 1959 von Frantz beschrieben. Sie wurden in der Vergangenheit unter verschiedenen Bezeichnungen wie „papilläre epitheliale Neoplasie“, „solid-papilläre Neoplasie“ und „Hamoudi-“ oder „Frantz-Tumor“ geführt (Law et al. 2014). Im Jahre 1996 wurde diese Entität als borderline-Tumore der exokrinen Bauchspeicheldrüse klassifiziert und als SPN bezeichnet (Klöppel et al. 1996). SPN sind seltene epitheliale Neoplasien und machen bei erwachsenen Patienten 2 bis 3 % aller Tumore der Bauchspeicheldrüse aus (Mulkeen et al. 2006).

Im Gegensatz zu anderen PCN werden SPN vor allem in jüngeren Altersgruppen und gelegentlich auch bei Kindern detektiert (Law et al. 2014). 90 % der Patienten mit SPN sind weiblichen Geschlechts und 85 % sind weibliche Patienten unter 30 Jahren (Papavramidis et al. 2005). SPN kommen häufiger bei asiatischen und afroamerikanischen Patientinnen als bei kaukasischen Patientinnen vor (Lam et al. 1999). Meist werden SPN als Zufallsbefund bei asymptomatischen Patienten festgestellt. Mögliche Symptome sind unspezifisch wie ein Völlegefühl oder abdominelle Schmerzen. Meist bestehen keine laborchemischen Auffälligkeiten (Coleman et al. 2003).

Auf histopathologischer Ebene bestehen SPN aus Arealen von soliden und papillären Zellanordnungen. Kennzeichnend sind papilläre Areale, bestehend aus einem fibrovaskulären Schaft mit aufliegenden Epithelzellschichten. Die soliden Anteile können nekrotische Areale, Makrophagen, Cholesterinkristalle und Kalzifikationen beinhalten (Lam et al. 1999). Es gibt verschiedene Theorien hinsichtlich der Pathogenese von SPN. Aufgrund des komplexen Immunprofils, das sich deutlich von pankreaseigenen Zellen unterscheidet, wird eine Pathogenese aus pankreaseigenen Zelllinien als unwahrscheinlich erachtet. Eine Theorie besagt, dass sich SPN aus Zellen, die während der Embryonalentwicklung aus dem Genitalkamm in die Pankreasanlage versprengt wurden, entwickeln. Schlussendlich ist die genaue Pathogenese bisher nicht umfassend verstanden (Kosmahl et al. 2000).

Makroskopisch imponieren SPN klassischerweise als solitäre, relativ große, gut umschriebene Läsionen mit vollständig zystischer, gemischt solid-zystischer oder komplett solider Binnenstruktur (Reddy et al. 2009). Radiomorphologisch präsentieren sich SPN als abgekapselte Tumore aus soliden und zystischen Anteilen. Gelegentlich können randständige Verkalkungen der Tumorkapsel sowie intraparenchymatöse Verkalkungen nachgewiesen werden (Park et al. 2014) (Ventriglia et al. 2014).

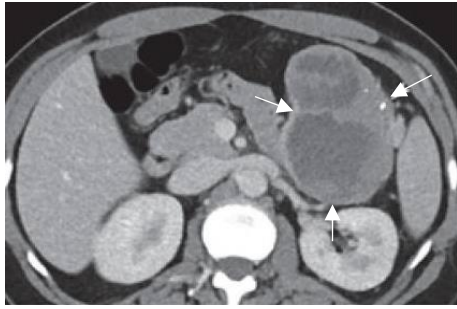


Abbildung 15 SPN, CT (Bollen and Wessels 2018)

Bei der Mehrheit der Patienten mit SPN besteht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine lokalisierte Erkrankung. Nur 9 bis 15% der Patienten zeigen bei der Erstdiagnose eine Metastasierung oder eine lokal fortgeschrittene Erkrankung. Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Resektion. Die Fünfjahresüberlebensrate bei R0 resezierten Patienten liegt bei 94 bis 97 % (Papavramidis et al. 2005).

2.5. pNET (pankreatischer-neuroendokriner Tumor)

pNET sind insgesamt selten und repräsentieren weniger als 3 % aller Pankreasneoplasien (Jensen 2006). In Schnittbildgebungen stellen sie sich typischerweise als solide Tumore mit einer ausgeprägten Vaskularisierung dar (Lewis et al. 2010). Der prozentuale Anteil der zystisch konfigurierten Variante an allen pNET wird in der Literatur zwischen 10,5 % und 17 % angegeben (Ahrendt et al. 2002) (Bordeianou et al. 2008). Es gibt Studien die darauf hinweisen, dass zystisch konfigurierte pNET ein weniger aggressives biologisches Verhalten zeigen als solide pNET. Zystisch konfigurierte pNET sind insgesamt selten, sollten jedoch differentialdiagnostisch zu anderen PCN in Betracht gezogen werden. Bildmorphologisch sollte eine verstärkte periphere Kontrastmittelaufnahme an ein zystisch konfiguriertes pNET denken lassen (Koh et al. 2014).

2.6. Differentialdiagnosen

2.6.1. nicht-neoplastische, nicht-epitheliale Zysten

Pankreatitis assoziierte Pseudozysten stellen mit einer relativen Häufigkeit von 30 bis 60 % aller zystischen Läsionen der Bauchspeicheldrüse die häufigsten zystischen Läsionen des Pankreas dar (Basturk et. al 2009). Damit ist die Pseudozyste die häufigste Differentialdiagnose zu PCN (Klöppel 2007). Pseudozysten sind Folge einer Pankreatitis mit einer signifikanten Entzündungsreaktion und/oder einer Nekrose von Pankreasparenchym. Sie beinhalten amylasereiche Flüssigkeit und kommunizieren für gewöhnlich mit dem Pankreasgangsystem. Das Nichtvorliegen von Epithelzellen in der Pseudozystenwand ist für diese Art der zystischen Pankreasläsion charakteristisch (Garcea et al. 2008).



Abbildung 16 pankreatische Pseudozyste, CT (Bollen and Wessels 2018)

Nicht-neoplastische, nicht-epitheliale Zysten der Bauchspeicheldrüse können auch einer parasitären Infektion entspringen. Allerdings sind isolierte zystische Läsionen der Bauchspeicheldrüse im Rahmen von parasitären Erkrankungen, z.B. Hydatidzysten im Rahmen einer Echinokokkeninfektion, selten. Die häufigsten Lokalisationen von Hydatidzysten sind Leber und Lunge. Isoliert auftretende pankreatische Hydatidzysten werden in der Literatur mit einer Häufigkeit von 0,14 -2% der Fälle angegeben (Cankorkmaz et al. 2011).

2.6.2. nicht-neoplastische, epitheliale Zysten

Retentionszysten werden auch als echte oder dysontogenetische Zysten bezeichnet und werden für gewöhnlich als Zufallsbefund im Rahmen von Schnittbildgebungen detektiert. Sie haben keine klinische Relevanz. Meist sind diese Zysten von kleiner Größe und mit normalen,

duktalen oder zentroazinären Epithelzellen ausgekleidet. Eine spezifische Therapie dieser benignen Zysten ist für gewöhnlich nicht notwendig (Dietrich et al. 2002).

2.6.3. neoplastische, nicht-epitheliale Zysten

Ein sehr seltener hochmaligner Tumor der Bauchspeicheldrüse ist das primär-pankreatische Karzinosarkom. Dieser Tumor zeigt, aufgrund seines rapiden und invasiven Wachstums, eine niedrige Überlebensrate. Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sind aufgrund der Seltenheit dieses Tumors in der Literatur nicht zu finden. Die Literatur beschreibt nur wenige Fallberichte (Liu et al. 2019).

Lymphangiome sind seltene, angeborene und gutartige Tumore. Sie sind insgesamt äußerst selten und machen weniger als 1 % der pankreatischen Neoplasien aus (Viscosi et al. 2018).

2.7. Übersicht

Die Tabelle 2 fasst die Charakteristika der häufigsten zystischen Läsionen der Bauchspeicheldrüse zusammen:

Charakteristikum	IPMN	MCN	SCN	SPN	Pseudozyste
Geschlecht (weiblich) (%)	≈ 50 %	> 95 %	≈ 70 %	≈ 90 %	< 25 %
Altersdekade bei Erstdiagnose	6. bis 7.	4. bis 5.	6. bis 7.	3.	4. bis 5.
asymptomatisch (%)	größenabhängig; meist asymptomatisch bei geringer Größe	≈ 50%	≈ 50%	k. A.	≈ 0 %
Lokalisation (Korpus/Kauda)	30 %	95 %	50 %	66 %	65 %
Kalzifikationen	nein	möglich	möglich	möglich	Nein
multifokales Auftreten	ja	nein	nein	nein	selten
Struktur	Zyste neben Zyste	Zyste in Zyste	mikro- oder makrozystisch	gemischt solid-zystisch	einzelne Zyste
Hauptgang-kommunikation	ja	nein	nein	k. A.	meist ja
Hauptgangdilatation	je nach Typ	meist nein	meist nein	k. A.	ggf. irreguläre Dilatation bei chronischer Pankreatitis
Zystensekret	Muzin + CEA + Lipase/Amylase ↑	Muzin + CEA + Lipase/Amylase ↓	Muzin ∅ CEA ∅ Lipase/Amylase ↔	k. A.	Muzin ∅ CEA ∅ Lipase/Amylase ↑↑↑
high-grade Dysplasie/Karzinom in resezierten Tumoren (%)	BD-IPMN≈ 30 % MD-/MT-IPMN≈ 70%	6- 30 %	≈ 0 %	≈ 15 %	-

Tabelle 2 Charakteristika zystischer Läsionen des Pankreas modifiziert nach (Tanaka et al. 2017) und (Perri et al. 2019)

3. ESG-Empfehlungen zum klinischen Management von PCN

Die im Jahre 2018 veröffentlichte Leitlinie der „European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas“ (ESG) ist die erste evidenzbasierte Leitlinie zum klinischen Management von Patienten mit PCN. Diese Leitlinie bezieht sich auf alle klinisch relevanten Entitäten zystischer Neoplasien des Pankreas. Sie soll klinisch tätigen Ärzten die Möglichkeit geben, Patienten mit radiologisch diagnostizierten PCN nach wissenschaftlichen Erkenntnissen zu beraten und zu behandeln. Im Folgenden werden die in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen zusammengefasst.

3.1. Empfehlungen zur Diagnostik

3.1.1. Radiologische Verfahren

Die MRT/MRCP-Untersuchung stellt die radiologische Modalität der Wahl bei Patienten mit PCN dar (ESG 2018). Die in der Literatur angegebene diagnostische Genauigkeit der MRT/MRCP hinsichtlich der Identifikation der korrekten PCN-Entität (IPMN, MCN, SCN oder SPN) reichen von 40 % bis 95 %. Die diagnostische Genauigkeit der CT diesbezüglich wird in der Literatur mit 40 % bis 81 % angegeben (Sahani et al. 2005) (Lee et al. 2011) (Song et al. 2007). Sowohl bei Durchführung von nur einer Modalität als auch bei einer Kombination von beiden dieser bildgebenden Verfahren, ist die Spezifität hinsichtlich der Bestimmung des genauen PCN-Typs relativ gering (Del Chiaro et al. 2014).

Die MRT/MRCP zeigt im Vergleich zur CT eine höhere Sensitivität hinsichtlich der Detektion kleiner Läsionen, von wandständigen Knötchen, einer Septierung und einer Zysten-kommunikation mit dem Pankreasgangsystem (Pilleul et al. 2005).

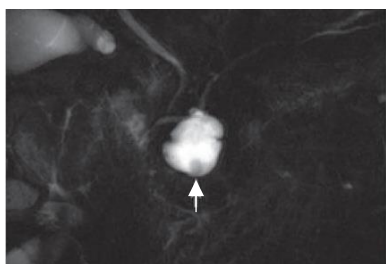


Abbildung 17 BD-IPMN mit wandständigem Knötchen, MRCP (Bollen and Wessels 2018)

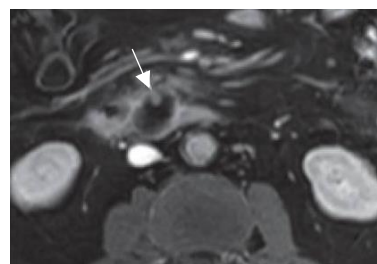


Abbildung 18 BD-IPMN mit wandständigem Knötchen, MRT t1 (Bollen and Wessels 2018)

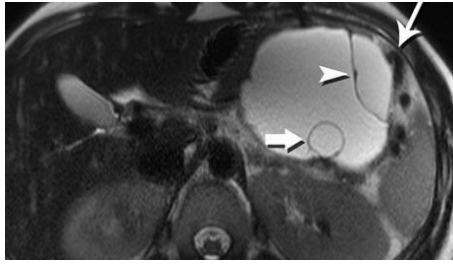


Abbildung 19 septierte oligozystische MCN, MRT t2; (dicker Pfeil und Pfeilspitze = Septum; langer Pfeil= venöse Kollateralen bei Milzvenenverschluss) (Bridges 2015)

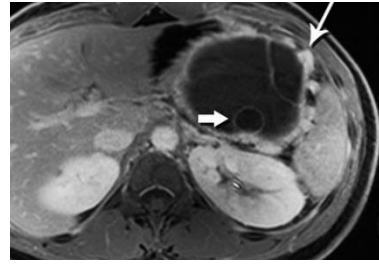


Abbildung 20 septierte oligozystische MCN, MRT t1; (dicker Pfeil= Septum; langer Pfeil= venöse Kollateralen bei Milzvenenverschluss) (Bridges 2015)

Außerdem bietet die MRT/MRCP im Vergleich mit der CT eine höhere Sensitivität bei der Detektion von multifokalen zystischen Läsionen (Waters et al. 2008). Studien weisen darauf hin, dass die MRT/MRCP der Endosonographie hinsichtlich der Differenzierung zwischen benignen und malignen zystischen Neoplasien, überlegen ist (Hwang et al. 2018) (Kim et al. 2012). Die genannten Faktoren sind für die präoperative Risikostratifizierung hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Malignoms ausschlaggebend und beeinflussen das präoperative Management. Aus diesem Grund wird die MRT/MRCP als bildgebende Modalität der ersten Wahl bei PCN-Patienten angesehen (Waters et al. 2008).

Aufgrund der Tatsache, dass manche PCN-Patienten eine lebenslange bildgebende Nachbeobachtung benötigen, ist die wiederholte Exposition ionisierender Strahlen im Rahmen von CT-Untersuchungen, und das damit erhöhte Malignomrisiko, ein weiteres Argument für die MRT/MRCP und gegen die CT als Verfahren der Wahl zur primären Diagnostik und Nachkontrolle von PCN-Patienten (Sodickson et al. 2009).

Die CT ist der MRT in der Detektion von Kalzifikationen überlegen. Diese Tatsache kann bei der Differenzierung zwischen entzündlichen Pseudozysten und PCNs hilfreich sein (Curry et al. 2000). Eine CT-Untersuchung ist die empfohlene Bildgebung bei Verdacht auf das Vorliegen eines PCN assoziierten Malignoms oder eines simultanen PDAC zur Beurteilung der Resektabilität insbesondere hinsichtlich einer etwaigen Gefäßinfiltration oder Metastasierung (ESG 2018).

3.1.2. Endoskopische Verfahren

Die Endosonographie wird derzeit bei PCN, die in der MRT/MRCP oder CT Risikokriterien zeigen, als ergänzende Untersuchungsmethode empfohlen (ESG 2018). Die Literatur ist widersprüchlich hinsichtlich der Möglichkeit der Differenzierung benigner zystischer Läsionen

von malignen zystischen Läsionen mittels der Endosonographie allein (Green et al. 2002) (Yamao et al. 2003). Die Endosonographie zeigt unter anderem eine erhebliche Untersucherabhängigkeit (Ahmad et al. 2003). Die in der Literatur angegebene diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der Differenzierung muzinöser- von nicht-muzinösen-Zysten ist mit einer Sensitivität von 36 % bis 91 % (Brugge et al. 2004) (Cizginer et al. 2011) und einer Spezifität von 45 bis 81 % relativ gering (Sedlack et al. 2002) (Brugge et al. 2004). Die endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspiration kann die diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der Differenzierung muzinös-zystischer von nicht-muzinös-zystischen Läsionen steigern (Cizginer et al. 2011). Diese Intervention sollte jedoch nur dann durchgeführt werden, wenn die Ergebnisse der Zystensekretanalyse das klinische Vorgehen ändern könnten. Dementsprechend sollte sie nicht bei PCN-Patienten, bei denen sich bereits durch die bildgebenden Befunde in der MRT/MRCP oder CT eine klare Indikation zur operativen Therapie ergibt, durchgeführt werden (ESG 2018).

Die kontrastmittelverstärkte Endosonographie kann zur weiteren Evaluation von wandständigen Knötchen, einer Vaskularisierung und einer Septierung in PCN eingesetzt werden. Eine Kontrastmittelanreicherung in wandständigen Knötchen oder Zystensepten erhärtet den Verdacht auf das Vorliegen eines Malignoms (Harima et al. 2015) (Kamata et al. 2016).

Der Zufallsbefund einer Muzinexkretion aus der Papilla Vateri (Fischmaulpapille) ist praktisch pathognomonisch für IPMN (Yamao et al. 2001). Die ERCP ist jedoch der Endosonographie und den radiologischen Modalitäten (MRT und CT) hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität in der Differenzierung der verschiedenen PCN unterlegen. Außerdem birgt die ERCP im Vergleich mit der Endosonographie ein höheres Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen (Suzuki et al. 2014). Die ERCP sollte nicht zur Diagnostik bei PCN-Patienten angewandt werden (ESG 2018).

3.1.3. Zystensekretanalyse

Die zytologische Zystensekretanalyse allein ist hinsichtlich der Differenzierung benigner-zystischer Läsionen von Läsionen mit HGD oder mit einem PCN assoziierten Karzinom mit einer Sensitivität von 35 % und Spezifität von 83 % unzuverlässig. Eine Unterscheidung von muzinösen und nicht-muzinösen PCNs ist aufgrund der Tatsache wichtig, dass muzinöse PCN (z.B. IPMN und MCN) ein höheres Potential zur malignen Entartung aufweisen als nicht-muzinöse PCN (Brugge et al. 2004). Die Zytologie zeigt eine hohe Spezifität von 99 %, jedoch

eine niedrige Sensitivität von 42 %, hinsichtlich der Differenzierung muzinöser- von nicht-muzinösen PCN (Gillis et al. 2015).

Die zytologischen Eigenschaften von MCN gleichen denen von IPMN. Aus diesem Grund ist die Unterscheidung von MCN und IPMN durch zytologische Merkmale allein schwierig. Das ovarielle Stroma von MCN, das histopathologisch gut dargestellt werden kann, kommt in zytologischen Proben nur selten zur Darstellung (Pittman et al. 2017).

Ergänzend zu der zytologischen Aufarbeitung kann eine Bestimmung des CEA-Spiegels und des Amylase- oder Lipasespiegels im Zystensekret zur Diagnose von neoplastischen, muzinproduzierenden Pankreaszysten hilfreich sein. Erhöhte CEA-Spiegel im Zystensekret sprechen für das Vorliegen von muzinproduzierenden Epithelzellen und sind sowohl in IPMN und MCN nachzuweisen (Brugge et al. 2004). Ein CEA-Spiegel von ≥ 192 ng/ml kann diese Differenzierung mit einer Sensitivität von 52 bis 78 % und Spezifität von 63 bis 91 % ermöglichen (Cizginer et al. 2011) (Gaddam et al. 2015). Eine Unterscheidung von MCN und IPMN anhand des CEA-Spiegels im Zystensekret ist nicht möglich. Auch eine Differenzierung benigner-zystischer Läsionen von Läsionen mit high-grade Dysplasien oder eines zystenassoziierten Karzinoms ist anhand des CEA-Spiegels nicht möglich (Ngamruengphong et al. 2013).

Aufgrund der Tatsache, dass sowohl IPMN als auch Pseudozysten eine Verbindung zum Pankreasgangsystem aufweisen, sind die Amylase- und Lipase-Spiegel im Zystensekret dieser Läsionen erhöht. Diese Tatsache kann zur Differenzierung zwischen IPMN und MCN oder MCN und Pseudozysten hilfreich sein (Brugge et al. 2004) (Brugge et al. 2015).

Die Kombination aus endosonographischer Beurteilung der Zystenmorphologie, der zytologischen Zystensekretanalyse, der Bestimmung des CEA-Spiegels und Lipase-/Amylase-Spiegels im Zystensekret bietet die höchste diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der Detektion muzinöser PCN und dem Vorliegen von high-grade Dysplasien oder eines Karzinoms (Brugge et al. 2004).

3.2. Risikokriterien

In der ESG-Leitlinie für PCN werden verschiedene klinische, bildmorphologische und laborchemische Kriterien benannt, die auf das Vorliegen eines PCN assoziierten Malignoms hinweisen. Die Kriterien werden in zwei Gruppen eingeteilt. Die Tabelle 3 zeigt Kriterien, die zu einer relativen und absoluten Operationsindikation führen.

Kriterien der relativen Operationsindikation	Kriterien der absoluten Operationsindikation
Pankreashauptgangdilataion 5- 9,9 mm	positive Zytologie (Nachweis von high-grade Dysplasien u./o. Karzinom)
kontrastmittelaufnehmende, wandständige Knötchen < 5 mm	Pankreashauptgangdilataion \geq 10 mm
Zystendurchmesser \geq 4 cm	kontrastmittelaufnehmende, wandständige Knötchen \geq 5 mm
Zystenwachstum \geq 5 mm/Jahr	zystenbedingter Ikterus
erhöhter CA 19-9- Serumspiegel \geq 37 u/ml (in Abwesenheit einer Cholestase)	solide Zystenanteile
zystenbedingte Pankreatitis	
neu aufgetretener Diabetes mellitus	

Tabelle 3 Risikokriterien nach ESG (ESG 2018)

Wie bereits erwähnt unterscheiden sich die Risikokriterien zwischen den in der Literatur verfügbaren Leitlinien. In der Tabelle 4 erfolgt eine Gegenüberstellung der aufgeführten Risikokriterien verschiedener Leitlinien.

ESG 2018	Tanaka et al. 2017	Tanaka et al. 2006
Kriterien der absoluten Operationsindikation: positive Zytologie (Nachweis von high-grade Dysplasien u./o. Karzinom) Pankreashauptgangdilataion ≥ 10 mm kontrastmittelaufnehmende, wandständige Knötchen ≥ 5 mm zystenbedingter Ikterus solide Zystenanteile	Hochrisikokriterien („high-risk stigmata“): positive Zytologie (Nachweis von high-grade Dysplasien u./o. Karzinom) Pankreashauptgangdilataion ≥ 10 mm kontrastmittelaufnehmende, wandständige Knötchen ≥ 5 mm zystenbedingter Ikterus Pankreashauptgangbeteiligung	Hochrisikokriterien („high-risk stigmata“): positive Zytologie (Nachweis von high-grade Dysplasien u./o. Karzinom) Pankreashauptgangdilataion wandständige Knötchen Zystendurchmesser ≥ 3 cm + klinische Symptome
Kriterien der relativen Operationsindikation: Pankreashauptgangdilataion 5- 9,9 mm kontrastmittelaufnehmende, wandständige Knötchen < 5 mm Zystendurchmesser ≥ 4 cm Zystenwachstum ≥ 5 mm/Jahr erhöhter CA 19-9- Serumspiegel ≥ 37 u/ml (in Abwesenheit einer Cholestase) zystenbedingte Pankreatitis neu aufgetretener Diabetes mellitus	besorgniserregende Kriterien („worrisome feature“): Pankreashauptgangdilataion 5- 9 mm kontrastmittelaufnehmende, wandständige Knötchen < 5 mm Zystendurchmesser ≥ 3 cm Zystenwachstum ≥ 5 mm/2 Jahren erhöhter CA 19-9-Serumspiegel zystenbedingte Pankreatitis kontrastmittelaufnehmende, verdickte, Zystenwand abrupte Kaliberschwankung des Pankreashauptgangs + distale Parenchymatrophie abdominale Lymphadenopathie	besorgniserregende Kriterien („worrisome feature“): Zystendurchmesser ≥ 3 cm zystenbedingte Pankreatitis/andere Symptome

Tabelle 4 Risikokriterien verschiedener Leitlinien nach (ESG 2018) (Tanaka et al. 2012) (Tanaka et al. 2006)

3.3. Empfehlungen zum klinischen Vorgehen

Im Folgenden werden die in der ESG-Leitlinie ausgesprochenen Empfehlungen zum klinischen Vorgehen bei den verschiedenen PCN-Entitäten zusammengefasst.

3.3.1. Vorgehen bei BD-IPMN

Das Risiko der Progression und der Entwicklung von Risikokriterien von IPMN steigt im zeitlichen Verlauf. IPMN-Patienten, bei denen initial keine Operationsindikation besteht, sollten lebenslang, bzw. solange eine Operationsfähigkeit besteht, nachkontrolliert werden (ESG 2018). In Fällen von multifokalen BD-IPMN sollte jede einzelne IPMN hinsichtlich der Risikokriterien evaluiert werden. BD-IPMN ohne Risikokriterien sollten überwacht und nicht operiert werden (ESG 2018). Ein konservatives Vorgehen sollte bei älteren Patienten mit IPMN des Pankreaskopfes und multiplen Komorbiditäten erwogen werden (Piciucchi et al. 2013). Ein operatives Vorgehen sollte individuell für jeden Patienten, in Abhängigkeit des bildgebenden Befundes, der Art der notwendigen chirurgischen Therapie, des Patientenalters, der Komorbiditäten und des Patientenwillens, angepasst werden (ESG 2018). Das empfohlene klinische Vorgehen für IPMN ergibt sich aus dem in Abbildung 21 dargestellten Schema.

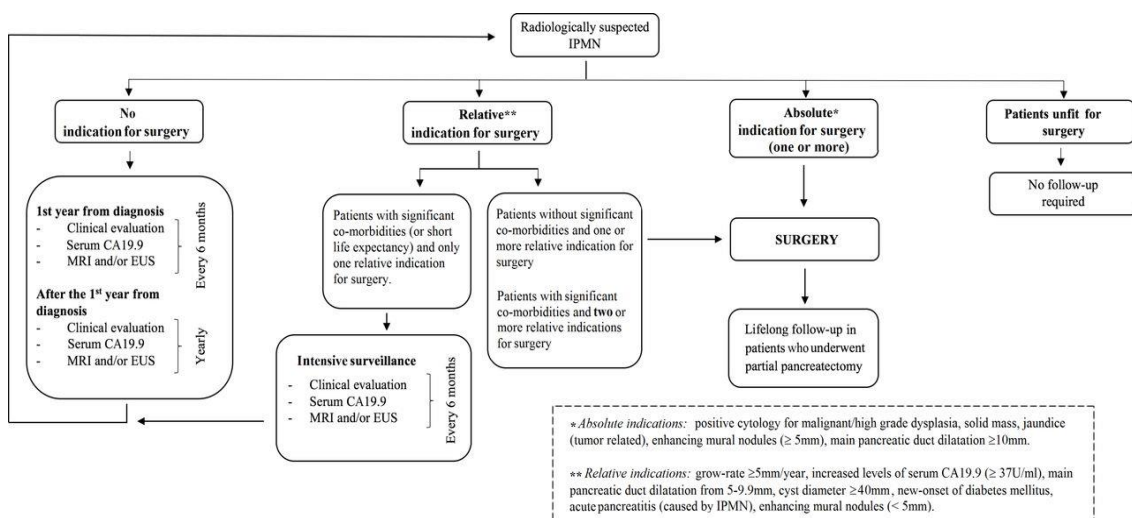


Abbildung 21 klinisches Management bei IPMN nach (ESG 2018)

3.3.2. Vorgehen bei MD-/MT-IPMN

Patienten mit MD-IPMN sollten, wenn sie operationsfähig sind, einer Resektion zugeführt werden (ESG 2018). Die Empfehlung zur operativen Therapie von MD-IPMN ist, aufgrund ihrer hohen Malignitätsrate, allgemein anerkannt (Mimura et al. 2010). Es sind jedoch bisher keine prospektiv-randomisierten Studien, die die operative Therapie mit einer konservativen Überwachungsstrategie vergleichen, veröffentlicht worden (ESG 2018). Eine Pankreashauptgangdilatation von 5 bis 9,9 mm stellt eine relative Operationsindikation dar. Eine Pankreashauptgangdilatation von ≥ 10 mm stellt eine absolute Operationsindikation dar. MT-IPMN werden in gleicher Weise wie MD-IPMN behandelt. Die Pankreatoduodenektomie wird für Patienten mit einer Hauptgangdilatation des gesamten Pankreas empfohlen. Eine onkologische Resektion mit Lymphadenektomie, ist bei IPMN mit Kriterien der absoluten Operationsindikation zu empfehlen (ESG 2018).

3.3.3. Vorgehen bei MCN

Es erscheint sicher, MCN mit einer Größe von < 40 mm und ohne Risikokriterien, zu überwachen und nicht zu operieren (Nilsson et al. 2016). Sie sollten im ersten Jahr alle 6 Monate mittels MRT und/oder EUS oder mittels einer Kombination von beiden Methoden kontrolliert werden. Falls im ersten Jahr keine Veränderungen gesehen werden, sollte anschließend eine jährliche Kontrolle erfolgen. Die Überwachung sollte lebenslang, bzw. solange eine Operationsfähigkeit besteht, fortgeführt werden. Für Patienten mit MCN zwischen 30 und 40 mm, sollten das Alter, die Komorbiditäten, das perioperative Risiko und der Patientenwille in die Therapieempfehlung mit einbezogen werden. Bei einer Zystengröße unter 30 mm sollte eine Nachkontrolle wie bei IPMN unter 30 mm erfolgen. Patienten mit MCN ≥ 40 mm sollten einer Resektion zugeführt werden. Außerdem sollten Patienten mit einer MCN, unabhängig von der Größe, bei Vorliegen von Symptomen oder von bildmorphologischen Risikokriterien, einer operativen Therapie zugeführt werden.

Der operative Standard für Patienten mit einer MCN von einer Größe ≥ 40 mm oder mit anderen Risikokriterien ist die Pankreaslinksresektion mit Lymphknotendissektion und Splenektomie. MCN ohne Risikokriterien und mit einem geringen Risiko der Malignität können nicht-onkologisch, milzerhaltend, reseziert werden. Patientinnen mit MCN sollten während einer Schwangerschaft engmaschig kontrolliert werden (ESG 2018).

3.3.4. Vorgehen bei SCN

Eine Nachkontrolle von Patienten mit SCN ist nur notwendig bei unklarer Diagnose. In diesem Falle sind die gleichen Nachuntersuchungen empfohlen wie für Patienten mit BD-IPMN. Wenn eine klare Diagnose einer SCN besteht, sollte eine operative Therapie nur dann durchgeführt werden, wenn SCN-bedingte Symptome vorliegen (ESG 2018).

4. Zielsetzung

Die adäquate Diagnostik, Beratung und Therapie von Patienten mit zystischen Läsionen der Bauchspeicheldrüse stellt eine alltägliche klinische Herausforderung dar und variiert erheblich zwischen den unterschiedlichen Entitäten der pankreatischen, zystischen Läsionen (Visser et al. 2008). Aufgrund des unterschiedlich hohen Potentials zur malignen Entartung und Progression hin zum PDAC der verschiedenen PCN-Entitäten, ist eine frühe und möglichst differenzierte Diagnose entscheidend, um ein adäquates klinisches Management von PCN-Patienten sicherzustellen (De Jong et al. 2010).

In den letzten Jahren wurden verschiedene Leitlinien mit Therapieempfehlungen für Patienten mit PCN veröffentlicht. Die im Jahre 2018 veröffentlichte Leitlinie der European Study Group ist die erste, evidenzbasierte Leitlinie zu diesem Thema. Jan et al. untersuchten im Jahre 2019 die Validität der ESG-Leitlinie anhand eines Studienkollektivs von IPMN-Patienten. Bisher wurde jedoch deren Validität noch nicht an einem gemischten Patientenkollektiv verschiedener PCN untersucht.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll zunächst das erfolgte klinische Management des untersuchten Studienkollektivs dargestellt werden. Die in der ESG-Leitlinie angegebenen Risikokriterien sollen außerdem auf ihre statistischen Gütekriterien, wie deren Sensitivität, Spezifität, positiv- und negativ-prädiktiven Werte für das Vorliegen von high-grade Dysplasien oder eines Karzinoms überprüft werden. Anschließend soll untersucht werden, ob die diagnostische Aussagekraft ggf. durch eine Kombination der Hoch- und Niedrigrisikokriterien erhöht werden kann.

Im Detail sollten die folgenden Fragenstellungen anhand des untersuchten Patientenkollektivs beantwortet werden:

1. Welches klinische Management wurde durchgeführt? Wieviele Patienten wurden einer operativen Therapie zugeführt? Wieviele Patienten wurden bildgebend nachkontrolliert?
2. Wie sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der verschiedenen Entitäten zystischer Pankreasneoplasien innerhalb des Studienkollektivs und innerhalb der jeweiligen Fallgruppen?
3. Welche Spezifität zeigten die angewandten radiologischen Verfahren hinsichtlich der korrekten Identifikation der jeweiligen PCN?
4. Wie waren die absoluten und relativen Häufigkeiten der klinisch-radiologischen Risikokriterien nach ESG?
5. Wie häufig zeigten sich high-grade Dysplasien oder ein Karzinom in der Fallgruppe der operierten Patienten?

6. Zeigten die Risikokriterien nach ESG eine Assoziation mit dem Vorliegen von high-grade Dysplasien oder eines Karzinoms?
7. Wie sind die Sensitivitäten, Spezifitäten, positiv- und negativ-prädiktiven Werte der klinisch-radiologischen Risikokriterien nach ESG hinsichtlich der Detektion von high-grade Dysplasien oder eines Karzinoms?
8. Kann durch die Kombination von Hoch- und Niedrigrisikokriterien die diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der Detektion von high-grade Dysplasien oder eines Karzinoms erhöht werden?
9. Wie war der klinische Verlauf der nicht operierten Patienten?
10. Zeigte sich ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben innerhalb der Fallgruppe der primär konservativ behandelten Patienten in den Untergruppen mit und ohne Risikokriterien nach ESG?

5. Material und Methoden

Diese Studie wurde in der Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie, Stoffwechsel und klinische Infektiologie des Universitätsklinikums Marburg, in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und dem Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Marburg, durchgeführt.

5.1. Datenerhebung

In einer retrospektiven Studie wurden die Daten von insgesamt 351 Patienten, bei denen in den Jahren 2010 bis einschließlich 2016 in der Universitätsklinik in Marburg die radiologische Erstdiagnose einer oder mehrerer PCN gestellt wurde, erhoben. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum zwischen Mai 2017 bis November 2019.

Die Patienten wurden anhand von ICD Codes (K86.2, KC25.9, D13.6, Q45.2) und einer Stichwortsuche innerhalb radiologischer Befunde identifiziert. Nach Sichtung der Befunde wurden Patienten mit der radiologischen Diagnose einer oder mehrerer PCN in die primäre Datenerhebung eingeschlossen. Patienten mit zystischen Läsionen, die vom bildgebenden Aspekt einer nicht-neoplastischen Entität zugeordnet wurden, wurden nicht in die Datenerhebung aufgenommen.

Über das in der Universitätsklinik Marburg verwendete Krankenhaus-Informationssystem Orbis von Agfa HealthCare konnten anschließend die elektronischen Patientenakten eingesehen, und auf die verwendeten Variablen untersucht werden.

5.2. Studienkollektiv und Fallgruppen

Von insgesamt 351 Patienten, die in die initiale Datenerhebung eingeschlossen wurden, erfolgte bei 126 Patienten weder eine operative Therapie, noch eine klinisch-bildgebende Nachkontrolle. Diese 126 Patienten wurden aufgrund der fehlenden Daten zu ihrem klinischen und bildmorphologischen Verlauf aus den statistischen Datenanalysen ausgeschlossen. Als minimaler Zeitraum der Nachkontrolle wurde ein Zeitraum von sechs Monaten festgelegt. Ein loss to follow-up wurde konstatiert, wenn entweder keinerlei klinisch-bildgebende Nachkontrolle erfolgte, oder wenn der Nachuntersuchungszeitraum weniger als sechs Monate betrug. Die Patienten, bei denen eine operative Therapie der radiologisch als PCN

klassifizierten Pankreasläsion durchgeführt wurde, wurden daraufhin überprüft, ob sich auf histopathologischer Ebene die Diagnose einer PCN bestätigt hatte.

Insgesamt sechs der operativ behandelten Patienten wurden aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen, da auf histopathologischer Ebene, die bildmorphologische Diagnose einer PCN nicht bestätigt werden konnte. Bei diesen Patienten wurde retrospektiv, und nach Sichtung der Dokumentation in den Arztbriefen, die Indikation zur operativen Therapie ausdrücklich nicht aufgrund von bildgebenden Kriterien, die auf das Vorliegen eines PCN assoziierten Malignoms hindeuteten, sondern aufgrund der bestehenden klinischen Symptomatik gestellt.

Schlussendlich zeigten diese Patienten auf histopathologischer Ebene entzündliche Veränderungen und keine PCN. Diese sechs Patienten hatten in der Krankenvorgeschichte eine chronische oder akute Pankreatitis. Bildmorphologisch wurde bei diesen Patienten die PCN nur als Differentialdiagnose angegeben. Um ein ausschließlich aus PCN-Patienten bestehendes Studienkollektiv zu untersuchen, wurden diese Patienten aus der Datenanalyse ausgeschlossen.

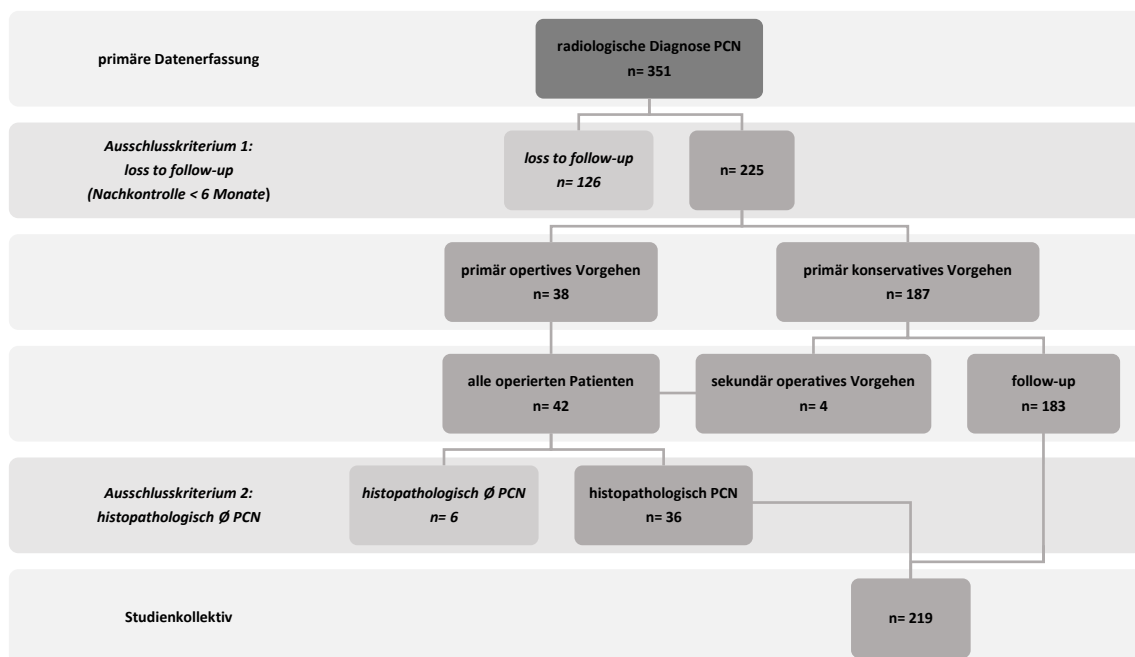


Abbildung 22 flowchart, Patientenrekrutierung

Das untersuchte Studienkollektiv (n= 219) wurde im Folgenden in die Fallgruppen der operierten und der nicht operierten Patienten mit einem Nachuntersuchungszeitraum von mindestens sechs Monaten unterteilt. Diese Fallgruppenzuordnung wurde zur allgemeinen

Darstellung des Studienkollektivs und zur Darstellung des erfolgten klinischen Managements verwendet.

Für die statistische Analyse der Validität der klinisch-radiologischen Risikokriterien nach ESG und zur Darstellung des klinischen Verlaufes wurden hierfür geeignete Fallgruppen erstellt.

5.3. Bildgebende Verfahren

Zur Abklärung von abdominellen Beschwerden oder im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen wurde bei den eingeschlossenen Patienten jeweils mindestens eines der folgenden bildgebenden Verfahren angewandt:

- MRT/MRCP
- Endosonographie
- CT

Der weitaus überwiegende Anteil (n= 215) der insgesamt 219 Patienten erhielt bei der Erstdiagnose oder im Rahmen einer Kontrolluntersuchung eine MRT/MRCP-Untersuchung. Im Untersuchungszeitraum wurden die MRT- Untersuchungen mittels eines MRT Magnetom Espree des Herstellers Siemens (Erlangen) mit der Software-Version B17 durchgeführt. Als Kontrastmittel wurde gewichtsadaptiert 1 millimolare Gadovist (1 ml/kg KG), 0,5 millimolare Magnevist (2 ml/kg KG) oder das 0,5 millimolare Multihance (2 ml/kg KG) verwendet.

5.4. Statistische Methodik

Die elektronischen Patientenakten und radiologischen Befunde wurden auf die zuvor bestimmten Kriterien überprüft. In der primären Datenerhebung wurde eine Datenbank in Microsoft Excel© erstellt. Nach der primären Datenerhebung wurden die Variablen in das SPSS System exportiert. Die statistischen Untersuchungen wurden mittels SPSS Statistical Software Version 14 für Windows (SPSS Gmbh, München, Deutschland) durchgeführt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden vorwiegend deskriptive statistische Methoden verwendet. Nominal skalierte Daten wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Die statistische Signifikanz wurde mittels Chi-Quadratstest bestimmt. Da die Studie im Sinne einer Fall-Kontrollstudie durchgeführt wurde, wurde als Maß des Zusammenhangs zweier Variablen die Odds-Ratio verwendet. Die Odds-Ratio (Chancenverhältniss) ist ein Maß dafür, um wie viel

größer die Chance einer Gruppe mit einem Risikofaktor (z.B. Kriterium der absoluten Operationsindikation nach ESG) ist das ein Malignom vorliegt, verglichen mit der Chance in der Gruppe ohne Risikofaktor. Die Odds-Ratio kann Werte zwischen 0 und ∞ annehmen. Ein Wert von 1 bedeutet ein gleiches Chancenverhältnis beider Gruppen. Eine Odds Ratio > 1 bedeutet, dass die Gruppe mit Risikofaktor eine größere Chance des Vorliegens eines Malignoms hat. Eine Odds-Ratio < 1 bedeutet, dass die Gruppe ohne Risikofaktor eine größere Chance des Vorliegens eines Malignoms hat.

Zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens wurde der Log-Rank Test verwendet. Bei metrisch skalierten Daten erfolgte der Test auf eine Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Der Test auf statistisch signifikante Unterschiede wurde bei metrisch skalierten Daten mittels Mann-Whitney U-Test durchgeführt.

Als Signifikanzniveau wurde 0,05 festgelegt. Statistische Methoden zur Kontrolle des α -Fehlers wurden in dieser Datenanalyse nicht verwendet.

Die Ergebnisse wurden in tabellarischer Form oder durch geeignete Abbildungen (Säulendiagramm, Tortendiagramm, Kaplan-Meier-Kurve, Box-Plot) veranschaulicht.

6. Ergebnisse

6.1. Allgemeine Darstellung des Studienkollektivs

6.1.1. Altersverteilung

Der Altersmedian des Studienkollektivs (n= 219) lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 61 Jahren. Die Altersspanne lag zwischen 40 und 86 Jahren.

In der Fallgruppe der operierten Patienten (n= 36) lag der Altersmedian bei der Erstdiagnose bei 66 Jahren. Die Altersspanne lag hier zwischen 42 und 79 Jahren. In der Fallgruppe der rein konservativ behandelten Patienten (n= 183) lag der Altersmedian bei der Erstdiagnose bei 59 Jahren und die Altersspanne zwischen 40 und 86 Jahren. Zwischen den beiden Fallgruppen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden (p= 0,789).

6.1.2. Geschlechterverteilung

Innerhalb des Studienkollektivs (n= 219) ist das Geschlechterverhältnis von weiblich (n= 135) zu männlich (n= 84) mit 1,6: 1 anzugeben. Damit waren von den eingeschlossenen Patienten 61,6 % weiblichen und 38,4 % männlichen Geschlechts.

In der Fallgruppe der operierten Patienten (n= 36) waren 66,7 % und in der Fallgruppe der rein konservativ behandelten Patienten (n= 183) 60,7 % weiblichen Geschlechts. Zwischen den beiden Fallgruppen konnte hinsichtlich der Geschlechterverteilung kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (p= 0,497).

6.1.3. Symptomatik

Bei der Erstdiagnose zeigten insgesamt 40 Patienten (18,3 % des Studienkollektivs) eines der unten aufgeführten Symptome. Bei diesen Patienten konnte bildgebend, neben dem jeweiligen pankreatisch-zystischen Befund, keine andere Ursache für die bestehende Symptomatik festgestellt werden. 179 Patienten (81,7 % des Studienkollektivs) zeigten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keines der untersuchten Symptome.

Abdominelle, PCN bedingte Schmerzen zeigten insgesamt 35 Patienten (16,0 % des Studienkollektivs). Damit stellte die abdominelle Schmerzsymptomatik das häufigste Symptom innerhalb des Studienkollektivs dar. Der schmerzlose, PCN bedingte Ikterus wurde lediglich bei einem Patienten (0,5 % des Studienkollektivs) beobachtet und stellte somit das seltenste beobachtete Symptom innerhalb des Studienkollektivs dar.

Die Patienten der Fallgruppe der operierten Patienten zeigten im Vergleich mit den rein konservativ behandelten Patienten bei der Erstdiagnose signifikant häufiger mindestens eines der untersuchten Symptome ($p < 0,05$).

Die Tabelle 5 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der verschiedenen Symptome bei der Erstdiagnose innerhalb des Studienkollektivs und der Fallgruppen. Die Symptome: abdominelle Schmerzen, zystenbedingter Ikterus und Diarrhoen kamen in der Fallgruppe der operierten Patienten statistisch signifikant häufiger vor als in der Gruppe der rein konservativ behandelten Patienten.

Fallgruppe	PCN operiert (n= 36)	PCN follow-up (n= 183)	p-Wert	Studienkollektiv (n= 219)
Symptome n (%)				
mind. 1 Symptom	15 (41,7 %)	25 (13,7 %)	< 0,05	40 (18,3 %)
abdominelle Schmerzen	14 (38,9 %)	21 (11,5 %)	< 0,05	35 (16,0 %)
Gewichtsverlust (≥ 5 kgKG in 3 Monaten)	1 (2,8 %)	3 (1,6 %)	0,641	4 (1,8 %)
zystenbedingter Ikterus	1 (2,8 %)	-	< 0,05	1 (0,5 %)
Diarrhoen	4 (11,1 %)	5 (2,7 %)	< 0,05	9 (4,1 %)
Übelkeit/Erbrechen	3 (8,3 %)	8 (4,4 %)	0,319	11 5,0 %

Tabelle 5 Häufigkeiten der Symptome innerhalb des Studienkollektivs und innerhalb der Fallgruppen der operierten und der rein konservativ behandelten Patienten

6.1.4. Diagnostische Verfahren

Der überwiegende Anteil von 208 Patienten (95,0% des Studienkollektivs) erhielt bei der Erstdiagnose eine MRT/MRCP-Untersuchung. Bei 11 Patienten (5,0 % des Studienkollektivs) wurde bei der Erstdiagnose eine CT-Untersuchung durchgeführt.

Ergänzend zur radiologischen Schnittbildgebung wurde bei insgesamt 122 Patienten (55,7 % des Studienkollektivs) bei der Erstdiagnose oder innerhalb des Nachuntersuchungszeitraumes eine endosonographische Untersuchung durchgeführt. Eine invasive Diagnostik, im Sinne einer endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion, erfolgte bei insgesamt 10 Patienten (4,6 % des Studienkollektivs). Eine zytopathologisch repräsentative Probe konnte bei einem der punktierten Patienten (10,0 % der punktierten Patienten) gewonnen werden.

Ein Nachweis von high-grade Dysplasien konnte bei keinem der punktierten Patienten erfolgen.

angewandte diagnostische Verfahren	PCN operiert n= 36 (100 %)	PCN follow-up n= 183 (100 %)	Studienkollektiv n= 219 (100 %)
MRT/MRCP	n= 32 (88,9 %)	n= 176 (96,2 %)	n= 208 (95,0 %)
CT	n= 4 (11,1 %)	n= 7 (3,8 %)	n= 11 (5,0 %)
Endosonographie	n= 17 (47,2 %)	n= 105 (57,4 %)	n= 122 (55,7 %)
endosonographische FNP	n= 4 (11,1 %)	n= 6 (3,3 %)	n= 10 (4,6 %)
repräsentative Zytologie	n= 0	n= 1 (0,5 %)	n= 1 (0,5 %)
zytologischer Nachweis von HGD	n= 0	n= 0	n= 0

Tabelle 6 Häufigkeiten der angewandten diagnostischen Verfahren

6.1.5. Radiologische Diagnosen

Im Studienkollektiv (n= 219) wurde bei insgesamt 189 Patienten (86,2 % des Studienkollektivs) die radiologische Diagnose einer oder mehrerer BD-IPMNs gestellt. Somit stellt die radiologische Diagnose der BD-IPMNs die mit Abstand häufigste bildgebende Diagnose innerhalb des Studienkollektivs dar.

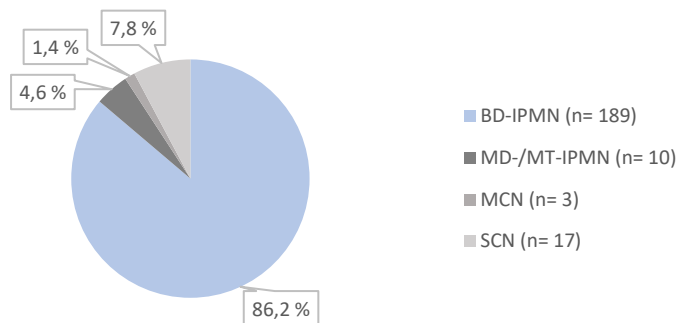


Abbildung 23 Tortendiagramm; radiologische Diagnosen (Studienkollektiv); absolute und relative Häufigkeiten

6.1.6. Klinisches Management des Studienkollektivs

Von den insgesamt 219 Patienten des Studienkollektivs wurden 36 Patienten (16,4 % des Studienkollektivs) einer operativen Therapie zugeführt. 32 der operierten Patienten (14,6 % des Studienkollektivs) wurden primär operativ behandelt. Vier Patienten (1,8 % des Studienkollektivs) wurden, nach einem Nachuntersuchungszeitraum von mindestens sechs Monaten, einer sekundär-operativen Therapie zugeführt.

Bei 183 Patienten (83,6 %) wurde eine regelmäßige, bildgebende Kontrolle im Sinne einer Überwachungsstrategie durchgeführt und im untersuchten Zeitraum keine operative Therapie vollzogen. Diese Patienten wurden also rein konservativ behandelt.

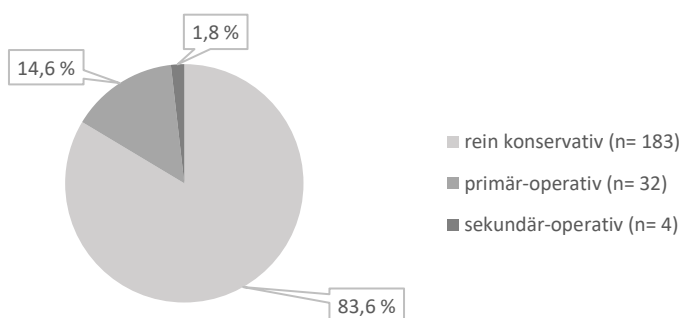


Abbildung 24 Tortendiagramm; erfolgtes klinisches Management (Studienkollektiv); absolute und relative Häufigkeiten

6.1.7. Klinisches Management der verschiedenen PCN

Von insgesamt 189 Patienten mit der radiologischen Diagnose einer oder mehrerer BD-IPMN wurde bei 15 Patienten eine operative Therapie durchgeführt. Der überwiegende Anteil (92,1 %) der BD-IPMN-Patienten wurde bildgebend nachkontrolliert.

Von 10 Patienten mit der radiologischen Diagnose einer MD-/MT-IPMN wurden insgesamt acht Patienten (80,0 %) operativ therapiert. Zwei Patienten (20,0 %) wurden nachkontrolliert.

Von drei Patienten mit der radiologischen Diagnose einer MCN wurden alle Patienten (100 %) operiert. Von den 17 Patienten mit der radiologischen Diagnose einer SCN wurden 10 Patienten (58,8 %) operativ behandelt.

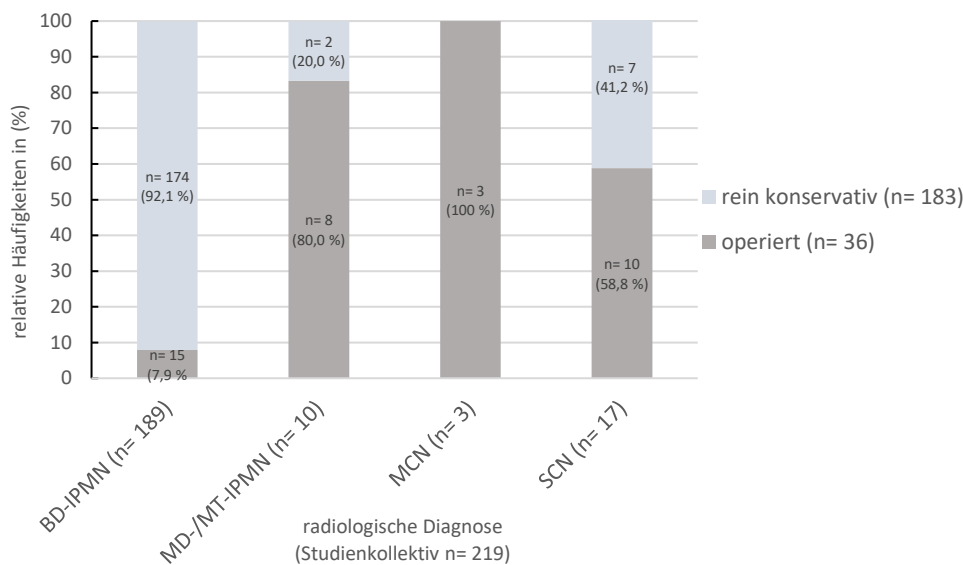


Abbildung 25 Balkendiagramm; klinisches Management der verschiedenen, radiologischen PCN-Diagnosen (Studienkollektiv); absolute und relative Häufigkeiten

6.1.8. Häufigkeiten von high-grade Dysplasien/Karzinom im Studienkollektiv

Von den 219 Patienten des Studienkollektivs zeigten 10 Patienten (4,6 % des Studienkollektivs) auf histopathologischer Ebene high-grade Dysplasien oder ein Karzinom.

Dieses entspricht 27,8 % der operierten Patienten. Die Abbildung 26 stellt die absoluten und relativen Häufigkeiten von high-grade Dysplasien oder eines Karzinoms innerhalb der Gruppen der verschiedenen radiologischen PCN-Diagnosen innerhalb des Studienkollektivs dar.

Von 189 Patienten mit der bildgebenden Diagnose einer oder mehrerer BD-IPMN zeigten vier Patienten (2,1 % aller Patienten mit BD-IPMN) auf histopathologischer Ebene high-grade Dysplasien oder ein Karzinom.

Von den 10 Patienten mit der radiologischen Diagnose einer MD-/MT-IPMN zeigten schlussendlich fünf Patienten (50,0 % aller Patienten mit der radiologischen Diagnose einer MD-/MT-IPMN) auf histopathologischer Ebene high-grade Dysplasien oder ein Karzinom. Keiner der operierten Patienten mit der radiologischen Diagnose einer MCN zeigte high-grade Dysplasien oder ein Karzinom.

Von den 17 Patienten mit der radiologischen Diagnose einer SCN zeigte ein Patient (5,9 % aller Patienten mit radiologisch SCN) auf histopathologischer Ebene ein Malignom. Bei diesem Patienten konnte jedoch auf histopathologischer Ebene die radiologische Diagnose einer SCN nicht bestätigt werden. Bei diesem Patienten zeigte die Histopathologie entgegen der initialen radiologischen Diagnose ein pNET.

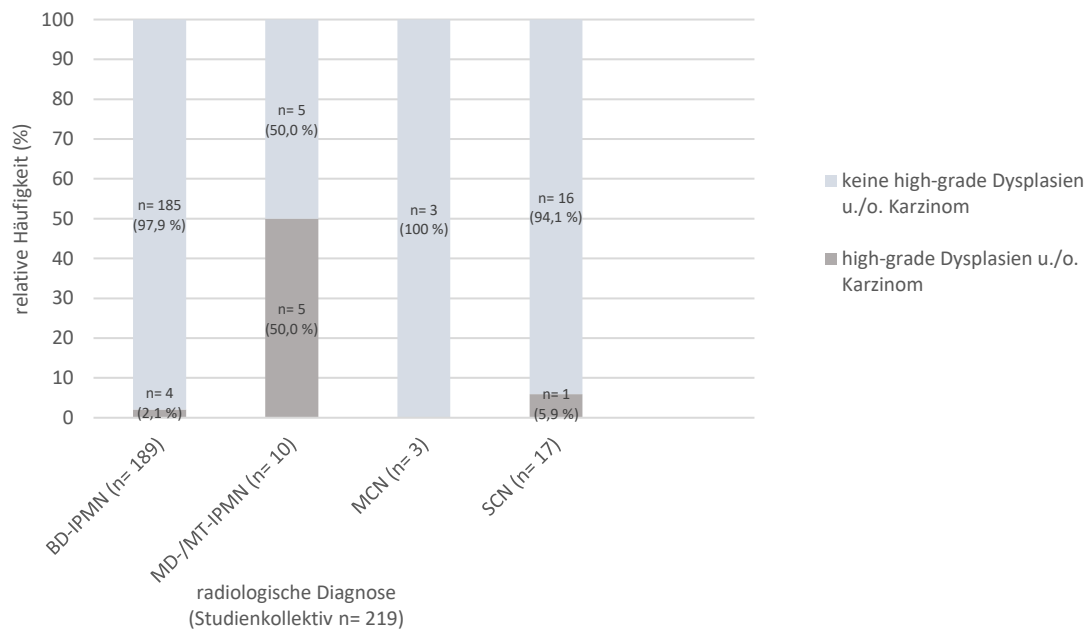


Abbildung 26 Balkendiagramm; high-grade Dysplasien u./o. Karzinom in den Gruppen der verschiedenen radiologischen PCN-Diagnosen (Studienkollektiv); absolute und relative Häufigkeiten

6.1.9. Zystendurchmesser

Im gesamten Studienkollektiv (n=219) zeigte sich bei der Erstdiagnose ein medianer Zystendurchmesser von 0,8 cm. Die Spanne zwischen dem minimalen und maximalen Zystendurchmesser lag zwischen 0,1 cm und 14,0 cm.

In der Fallgruppe der operierten Patienten (n= 36) zeigte bei der Erstdiagnose ein medianer Zystendurchmesser von 1,7 cm. Die Spanne zwischen dem minimalen und maximalen Zystendurchmesser lag in dieser Fallgruppe zwischen 0,2 cm und 14,0 cm. In der Fallgruppe der rein konservativ behandelten Patienten (n= 183) lag der mediane Zystendurchmesser bei der Erstdiagnose bei 0,6 cm, mit einer Spanne zwischen minimal 0,1 cm und maximal 2,8 cm. Der Zystendurchmesser der Fallgruppe der operierten Patienten war statistisch signifikant größer als der Zystendurchmesser der Fallgruppe der rein konservativ behandelten Patienten ($p = < 0,05$).

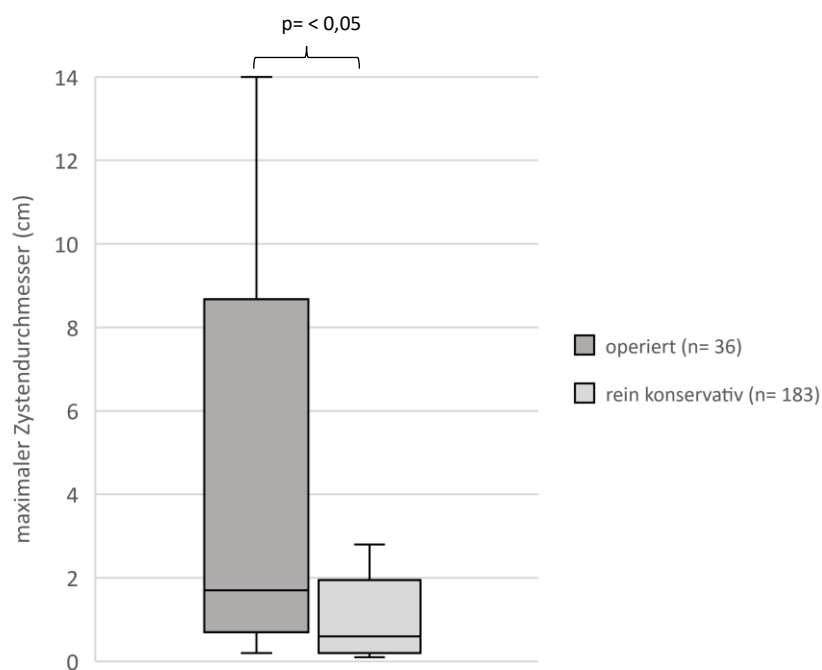


Abbildung 27 Box-Plot; maximaler Zystendurchmesser bei der Erstdiagnose in der Gruppe der operierten Patienten und der Gruppe der rein konservativ behandelten Patienten

6.2. Fallgruppe der operierten Patienten

6.2.1. Radiologische Diagnosen

Innerhalb der Fallgruppe der operierten Patienten (n= 36) wurde bei insgesamt 15 Patienten (41,7 % der operierten Patienten) die radiologische Diagnose einer oder mehrerer BD-IPMN gestellt. Die radiologische Diagnose einer MD-/MT-IPMN wurde bei acht Patienten (22,2 % der operierten Patienten) gestellt. Bildgebend wurde bei drei Patienten (8,3 %) eine MCN und bei 10 Patienten (27,8 %) eine SCN diagnostiziert.

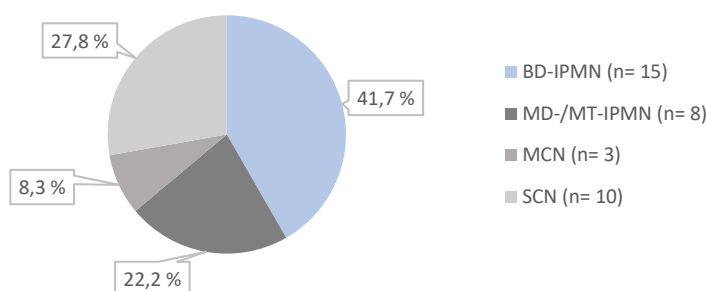


Abbildung 28 Tortendiagramm; radiologische Diagnosen (operierte Patienten); absolute und relative Häufigkeiten

6.2.2. Histopathologische Diagnosen

Innerhalb der Fallgruppe der 36 operierten Patienten wurde bei 15 Patienten (41,7 %) die histopathologische Diagnose ein oder mehrerer BD-IPMNs gestellt. Ein MD-/MT-IPMN wurde bei 10 Patienten (27,7 %), eine MCN bei zwei Patienten (5,6 %) und eine SCN bei sechs Patienten (16,7 %) diagnostiziert. Bei drei Patienten (8,3 %) wurde eine andere Diagnose gestellt. Hiervon zeigte sich bei zwei Patienten (5,6 %) ein zystisch konfigurierter pNET und bei einem Patienten (2,8 %) ein Azinuszellzystadenom.

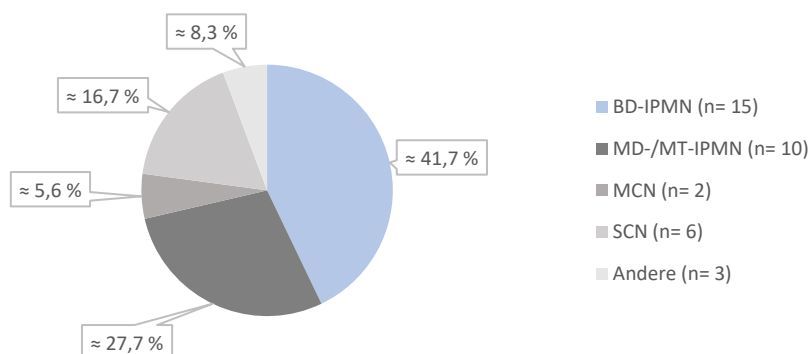


Abbildung 29 Tortendiagramm; histopathologische Diagnosen (operierte Patienten) absolute und relative Häufigkeiten

6.2.3. Radiologisch-pathologische Korrelation

Bei 28 Patienten (77,8 % aller operierten Patienten) stimmte die radiologische Diagnose mit der schlussendlich gestellten histopathologischen Diagnose überein. Bei acht Patienten (22,2 % aller operierten Patienten) stimmte die radiologische Diagnose mit der gestellten histopathologischen Diagnose nicht überein. Die Spezifität der durchgeführten radiologischen Diagnostik hinsichtlich der korrekten Diagnose der jeweiligen PCN- Entität liegt demnach bei 77,8 %.

Histopathologie (n=36) \ Radiologie (n=36)	BD-IPMN (n= 15)	MD-/MT-IPMN (n= 10)	MCN (n= 2)	SCN (n= 6)	Andere (n= 3)
BD-IPMN (n= 15)	<u>n= 14</u>	-	-	-	n= 1*
MD-/MT-IPMN (n= 8)	-	<u>n= 8</u>	-	-	-
MCN (n= 3)	-	n= 1	<u>n= 1</u>	n= 1	-
SCN (n= 10)	n= 1	n= 1	n= 1	<u>n= 5</u>	n= 2 **
*1x zystisches pNET ** 1x zystisches pNET, 1 x Azinuszellzystadenom					
Spezifität der Radiologie: 77,8 % (28/36)					

Tabelle 7 radiologisch-pathologische Korrelation hinsichtlich der korrekten Diagnose der jeweiligen PCN-Entität

6.2.4. Operative Therapieverfahren

Je nach individueller Situation des Patienten kamen verschiedene operative Therapieverfahren zum Einsatz. Die Tabelle 8 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der angewandten operativen Verfahren im Kollektiv der operierten Patienten bezogen auf die verschiedenen histopathologischen PCN-Diagnosen.

operative Therapieverfahren \ histopathologische Diagnose	BD-IPMN n= 15 (100 %)	MD-IPMN n= 8 (100 %)	MCN n= 3 (100 %)	SCN n= 10 (100 %)	Gesamt n= 36 (100 %)
totale Pankreatektomie	n= 2 (13,3 %)	n= 2 (25,0 %)	-	-	n= 4 (11,1 %)
Whipple-Operation	n= 4 (26,7 %)	n= 3 (37,5 %)	-	n= 3 (30,0 %)	n= 10 (27,8 %)
pyloruserhaltene Pankreaskopfresektion	-	n= 1 (12,5 %)	-	n= 2 (20,0 %)	n= 3 (8,3 %)
Pankreaslinksresektion	n= 7 (46,7 %)	n= 2 (25,0 %)	n= 3 (100 %)	n= 3 (30,0 %)	n= 15 (41,7 %)
Tumorenukleation	n= 2 (13,3 %)	-	-	n= 2 (20,0 %)	n= 4 (11,1 %)

Tabelle 8 angewandte operative Therapieverfahren

6.2.5. Häufigkeiten von high-grade Dysplasien/Karzinom

Die Abbildung 30 stellt die absoluten und relativen Häufigkeiten von HGD oder eines Karzinoms innerhalb der Gruppen der verschiedenen histopathologischen PCN-Diagnosen dar. Von den 15 Patienten mit der histopathologischen Diagnose einer oder mehrerer BD-IPMN zeigten letztendlich drei Patienten (20,0 %) HGD oder ein Karzinom. Von den 10 Patienten mit der histopathologischen Diagnose einer MD-/MT-IPMN zeigten fünf Patienten (50,0 %) HGD oder ein Karzinom. Keiner der Patienten mit der histopathologischen Diagnose einer MCN oder einer SCN zeigte HGD oder ein Karzinom. In der Gruppe der Patienten mit einer anderen histopathologischen Diagnose zeigten 2 Patienten (66,7 %) einen zystisch konfigurierten pNET.

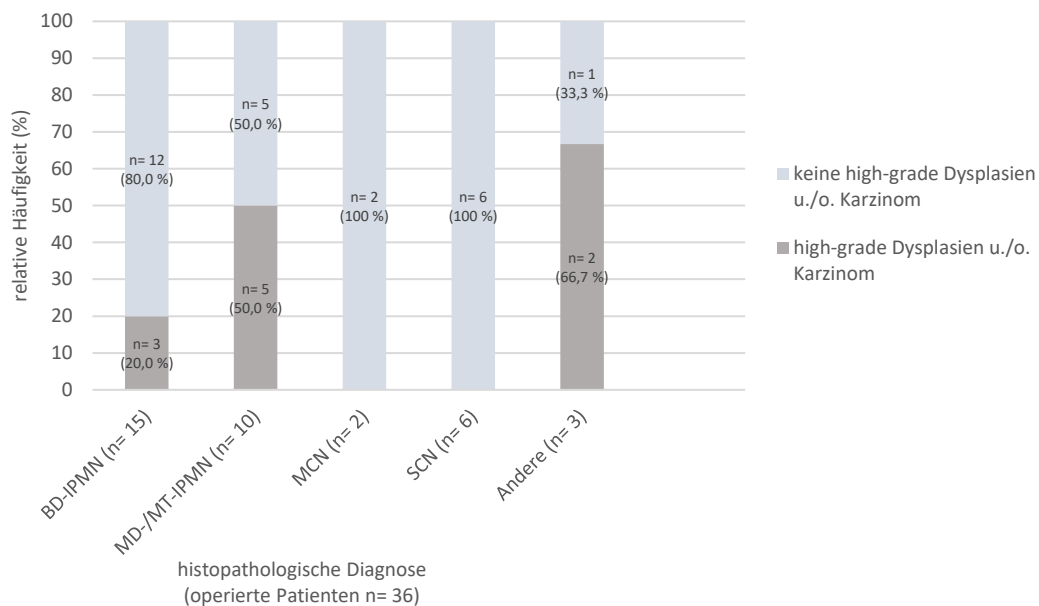


Abbildung 30 Balkendiagramm; high-grade Dysplasien u./o. Karzinom innerhalb der Gruppen der verschiedenen histopathologischen PCN-Diagnosen; absolute und relative Häufigkeiten von HGD u./o. Karzinom

6.2.6. Zystendurchmesser von PCN mit HGD/Karzinom und benignen PCN

In der Fallgruppe der operierten Patienten mit dem histopathologischen Nachweis von high-grade Dysplasien oder eines Karzinoms (n= 10) zeigte sich bei der Erstdiagnose ein medianer Zystendurchmesser von 1,4 cm. Die Spanne zwischen dem minimalen und maximalen Zystendurchmesser lag in dieser Fallgruppe zwischen 0,2 cm und 4,5 cm. In der Fallgruppe der operierten Patienten, bei denen auf histopathologischer Ebene keine high-grade Dysplasien oder ein Karzinom nachgewiesen werden konnte, lag der mediane Zystendurchmesser bei der Erstdiagnose bei 2,0 cm, mit einer Spanne zwischen minimal 0,8 cm und maximal 14,0 cm. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht gefunden werden (p= 0,094).

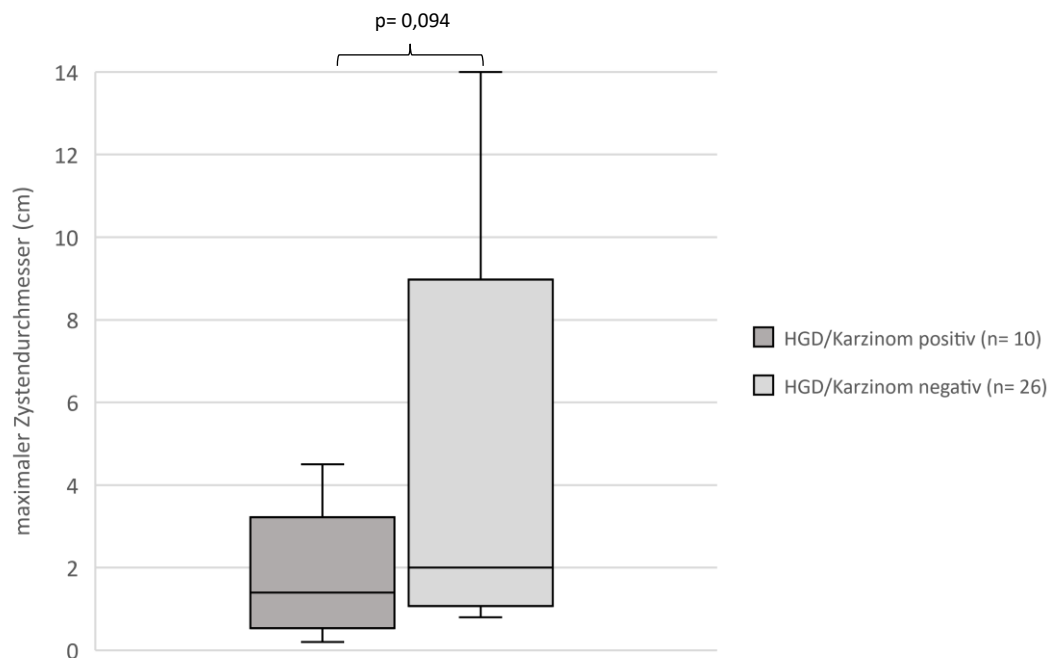


Abbildung 31 Box-Plot; maximaler Zystendurchmesser (HGD/Karzinom positiv vs. HGD/Karzinom negativ)

6.3. Fallgruppe der konservativ behandelten Patienten

6.3.1. Radiologische Diagnosen

Innerhalb der Fallgruppe der rein konservativ behandelten Patienten (n= 183) wurde bei insgesamt 174 Patienten (95,1 % der rein konservativ behandelten Patienten) die radiologische Diagnose einer oder mehrerer BD-IPMN gestellt. Somit stellt die radiologische Diagnose der BD-IPMNs die mit Abstand häufigste bildgebende Diagnose innerhalb dieser Fallgruppe dar. Keiner der rein konservativ behandelten Patienten zeigte bildgebend eine MCN. Bildgebend wurde bei zwei Patienten (1,1 %) eine MD-/MT-IPMN und bei sieben Patienten (3,8 %) eine SCN diagnostiziert.

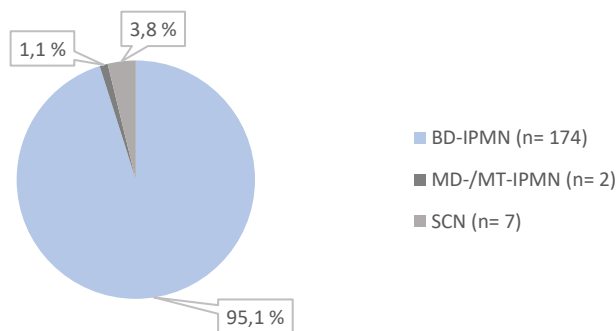


Abbildung 32 Tortendiagramm; radiologischen Diagnosen (konservativ behandelte Patienten); absolute und relative Häufigkeiten

6.3.2. Progressionsfreies Überleben der primär konservativ behandelten Patienten

Eine Progression wurde als Neuauftreten von absoluten oder relativen Kriterien der Operationsindikation nach ESG im zeitlichen Verlauf definiert.

Von den insgesamt 187 primär konservativ behandelten Patienten zeigten fünf Patienten im zeitlichen Verlauf einen Progress in dem oben genannten Sinne. Diese Gruppe bestand aus drei BD-IPMN-Patienten, einem MD-IPMN und einem SCN-Patient. Die drei BD-IPMN-Patienten und der eine SCN-Patient wurden einer sekundär operativen Therapie zugeführt. Bei dem einen SCN-Patienten zeigte sich auch auf histopathologischer Ebene ein SCN ohne HGD oder ein Karzinom. Lediglich bei einem der drei sekundär operativ behandelten BD-IPMN-Patienten zeigte sich auf histopathologischer Ebene ein Karzinom auf dem Boden einer BD-IPMN. Dies entspricht einer Malignom-Inzidenz von 0,53 % der primär konservativ behandelten Patienten

und einer Malignom-Inzidenz von 0,56 % aller primär konservativ behandelten BD-IPMN-Patienten innerhalb von 52 Monaten.

Der mediane Zeitraum der Nachkontrolle der 187 Patienten betrug 44 (6- 115) Monate. Die nach Kaplan-Meier errechnete progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit lag nach 12 Monaten bei 98,3 %, nach 24 Monaten bei 97,7 % und nach 60 Monaten bei 96,2 %.

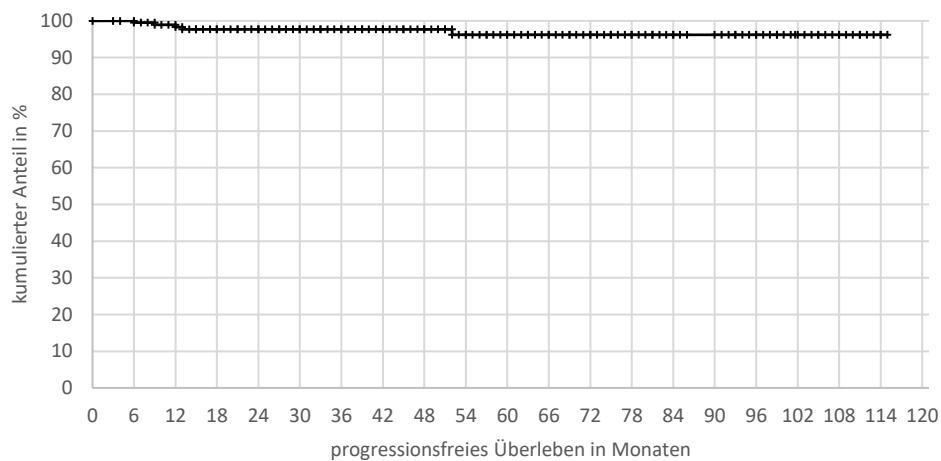


Abbildung 33 Kaplan-Meier Kurve; progressionsfreies Überleben der primär konservativ behandelten Patienten

Der mediane Zeitraum der Nachkontrolle bei den rein konservativ behandelten Patienten lag bei 30 (6- 99) Monaten. Keiner der 183 rein konservativ behandelten Patienten entwickelte im Beobachtungszeitraum eine maligne Erkrankung im Sinne eines metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms.

6.3.3. Progressionsfreies Überleben der Gruppen unterschiedlicher Risikokriterien der primär konservativ behandelten Patienten

Das Kollektiv der primär konservativ behandelten Patienten (n= 187) wurde anhand des Vorliegens von Risikokriterien nach ESG bei der Erstdiagnose in drei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe bestand aus Patienten ohne Risikokriterien nach ESG in der initialen Bildgebung (n= 165). Die Patienten der zweiten Gruppe zeigten ein oder mehrere Kriterien der relativen Operationsindikation, jedoch keine Kriterien der absoluten Operationsindikation in der initialen Bildgebung (n= 16). Die dritte Gruppe bestand aus Patienten mit mindestens einem Kriterium der absoluten Operationsindikation in der initialen Bildgebung (n= 6).

Die nach Kaplan-Meier errechnete progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit lag in der Gruppe ohne Risikokriterien nach ESG nach 12 Monaten bei 98,8 %, nach 24 Monaten bei 98,8 % und nach 54 Monaten bei 98,8 %. Die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe der Patienten mit Kriterien der relativen Operationsindikation lag nach 12 Monaten bei 100 %, nach 24 und 54 Monaten bei 92,9 %. In der Gruppe der Patienten mit Kriterien der absoluten Operationsindikation in der initialen Bildgebung lag die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten und nach 24 Monaten bei 80,0 %. Nach 54 Monaten lag sie in dieser Gruppe bei 40,0 %. Die zwischen den Gruppen festgestellten Unterschiede der progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit waren statistisch signifikant ($p < 0,05$). Damit zeigten sich die progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten in den Gruppen mit bereits initial bestehenden Kriterien der absoluten oder relativen Operationsindikation als statistisch signifikant niedriger als in der Gruppe der Patienten ohne Risikokriterien nach ESG.

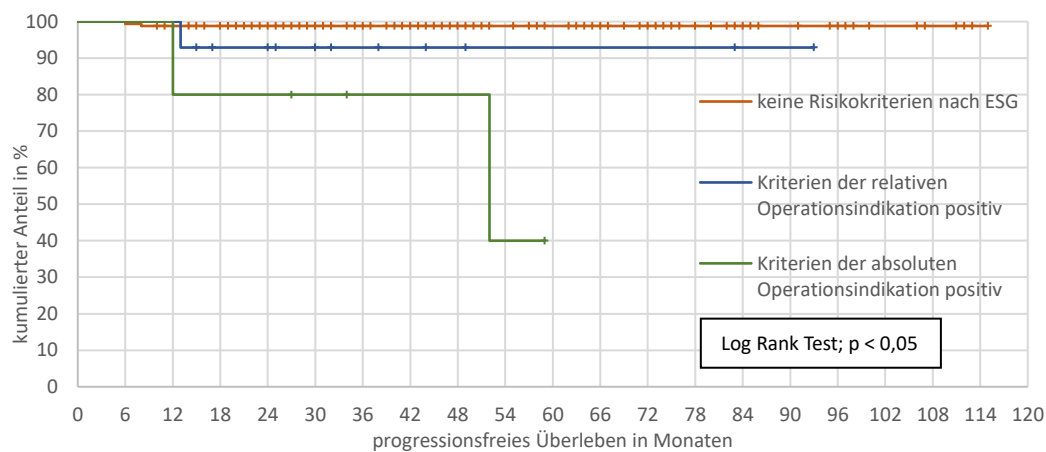


Abbildung 34 Kaplan-Meier Kurve; progressionsfreies Überleben der verschiedenen Risikogruppen der primär konservativ behandelten Patienten

6.4. Risikokriterien nach ESG

6.4.1. Häufigkeiten der Risikokriterien nach ESG

Die Tabelle 9 stellt die absoluten und relativen Häufigkeiten der Risikokriterien nach ESG innerhalb des Studienkollektivs dar. Außerdem wird in der Tabelle die Fallgruppe der operierten Patienten der Fallgruppe der rein konservativ behandelten Patienten gegenübergestellt und auf statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit der Risikokriterien überprüft. Alle auswertbaren Risikokriterien kamen in der Gruppe der operierten Patienten statistisch signifikant häufiger vor ($p < 0,05$). Die Kriterien der positiven Zytologie konnte aufgrund des Nichtvorkommens im Studienkollektiv statistisch nicht ausgewertet werden. Aufgrund fehlender Daten konnte das Kriterium des neu aufgetretenen Diabetes mellitus nicht ausgewertet werden.

	operiert (n= 36)	konservativ (n= 183)	p-Wert	Studienkollektiv (n= 219)
Risikokriterien nach ESG: n (%)				
Kriterien der absoluten Operationsindikation				
mind 1 Kriterium	17 (47,2 %)	2 (1,1 %)	< 0,05	19 (8,7 %)
solide Zystenanteile	13 (36,1 %)	0	< 0,05	13 (36,1 %)
Pankreasgangdilata-tion (≥ 10 mm)	5 (13,9 %)	1 (0,5 %)	< 0,05	6 (2,7 %)
wandständige Knötchen (≥ 5 mm) (KM-aufnehmend)	3 (8,3 %)	1 (0,5 %)	< 0,05	4 (1,8 %)
Ikterus (PCN bedingt)	1 (2,8 %)	0	< 0,05	1 (0,5 %)
positive Zytologie	0	0	-	0
Kriterien der relativen Operationsindikation				
mind. 1 Kriterium	25 (69,4 %)	20 (10,9 %)	< 0,05	45 (20,5 %)
Pankreasgangdilata-tion (5- 9,9 mm)	6 (16,7 %)	10 (5,5 %)	< 0,05	16 (7,3 %)
wandständige Knötchen (< 5 mm) (KM-aufnehmend)	11 (30,6 %)	4 (2,2 %)	< 0,05	15 (6,9 %)
Zystenwachstum (≥ 5 mm/Jahr)	1 (2,8 %)	6 (3,3 %)	< 0,05	7 (3,2 %)
Zystengröße (≥ 40 mm)	8 (22,2 %)	0	< 0,05	8 (3,7 %)
akute Pankreatitis (PCN bedingt)	1 (2,8 %)	0	< 0,05	1 (2,8 %)
CA-19-9 (≥ 37 U/ml)	4 (11,1 %)	3 (1,6 %)	< 0,05	7 (3,2 %)
Diabetes mellitus (neu aufgetreten)	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe

Tabelle 9 Häufigkeiten der Risikokriterien nach ESG (Studienkollektiv)

Bei den 36 operierten Patienten lag mit der histopathologischen Untersuchung des Operationspräparates der Goldstandard hinsichtlich der Feststellung von high-grade Dysplasien oder eines Karzinoms vor. Die Tabelle 10 stellt die absoluten und relativen Häufigkeiten der Risikokriterien nach ESG innerhalb der Fallgruppe der operierten Patienten dar. Außerdem werden in der Tabelle die Gruppen der Patienten mit und ohne histopathologischen Nachweis

von HGD oder eines Karzinoms gegenübergestellt und auf statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit der Risikokriterien überprüft. Die Kriterien: solide Zystenanteile (Odds Ratio= 7,77), wandständige, kontrastmittelaufnehmende Knötchen von ≥ 5 mm (Odds Ratio= 6,25) und < 5 mm (Odds Ratio= 6,30), Pankreashauptgangdilataion ≥ 10 mm (Odds Ratio= 2,17), eine Pankreashauptgangdilataion zwischen 5- 9,9 mm (Odds Ratio= 2,19) und ein erhöhter CA 19-9 Spiegel im Serum (Odds Ratio= 3,00) zeigten eine Assoziation mit dem Vorliegen von HGD oder eines Karzinoms. Die ESG-Risikokriterien PCN bedingter Ikterus, positive Zytologie, Zystenwachstum und neu aufgetretener Diabetes mellitus konnten hinsichtlich der Assoziation mit HGD oder eines Karzinoms aufgrund fehlender Daten, bzw. deren Seltenheit oder Nichtvorkommens im untersuchten Kollektiv, statistisch nicht sinnvoll untersucht werden.

	HGD/ Karzinom (n= 10)	Ø HGD/ Ø Karzinom (n= 26)	p-Wert	PCN operiert (n= 36)
Risikokriterien nach ESG: n (%)				
Kriterien der absoluten Operationsindikation				
mind 1 Kriterium	8 (80,0 %)	9 (34,6 %)	< 0,05	17 (47,2 %)
solide Zystenanteile	7 (70,0 %)	6 (23,1 %)	< 0,05	13 (36,1 %)
Pankreasgangdilataion (≥ 10 mm)	2 (20,0 %)	3 (11,5 %)	0,510	5 (13,9 %)
wandständige Knötchen (≥ 5 mm) (KM-aufnehmend)	2 (20,0 %)	1 (3,8 %)	0,116	3 (8,3 %)
Ikterus (PCN bedingt)	1 (10,0 %)	0	0,101	1 (2,8 %)
positive Zytologie	0	0	-	0
Kriterien der relativen Operationsindikation				
mind. 1 Kriterium	9 (90,0 %)	16 (61,5 %)	0,096	25 (69,4 %)
Pankreasgangdilataion (5- 9,9 mm)	3 (30,0 %)	3 (11,5 %)	0,183	6 (16,7 %)
wandständige Knötchen (< 5 mm) (KM-aufnehmend)	6 (60,0 %)	5 (19,2 %)	< 0,05	11 (30,6 %)
Zystenwachstum (≥ 5 mm/Jahr)	1 (10,0 %)	0	0,101	1 (2,8 %)
Zystengröße (≥ 40 mm)	1 (10,0 %)	7 (26,9 %)	0,273	8 (22,2 %)
akute Pankreatitis (PCN bedingt)	0	1 (3,8 %)	0,529	1 (2,8 %)
CA-19-9 (≥ 37 U/ml)	2 (20,0 %)	2 (7,7 %)	0,292	4 (11,1 %)
Diabetes mellitus (neu aufgetreten)	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe

Tabelle 10 Häufigkeiten der Risikokriterien nach ESG (operierte Patienten)

6.4.2. statistische Gütekriterien der Risikokriterien nach ESG

Die Tabelle 11 zeigt die statistischen Gütekriterien der Risikokriterien nach ESG hinsichtlich der Vorhersage des Vorliegens von high-grade Dysplasien u./o. eines Karzinoms anhand des Kollektivs der operierten Patienten.

PCN operiert (n= 36)	Sensitivität	Spezifität	positiv-prädiktiver Wert	negativ prädiktiver Wert
Kriterien der absoluten Operationsindikation				
solide Zystenanteile	70,0 % (7/10)	76,9 % (20/26)	53,8 % (7/13)	87,0 % (20/23)
Pankreasgangdilata-tion (≥ 10 mm)	20,0 % (2/10)	88,5 % (23/26)	40,0 % (2/5)	74,2 % (23/31)
wandständige Knötchen (≥ 5 mm) (KM-aufnehmend)	20,0 % (2/10)	96,2 % (25/26)	66,7 % (2/3)	75,8 % (25/33)
Ikterus (PCN bedingt)	10,0 % (1/10)	100 % (26/26)	100 % (1/1)	74,3 % (26/35)
positive Zytologie	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe
mind. 1 absolutes Kriterium	80,0 % (8/10)	65,4 % (17/26)	47,1 % (8/17)	89,5 % (17/19)
mind. 2 absolute Kriterien	30,0 % (3/10)	96,2 % (25/26)	75,0 % (3/4)	78,1 % (25/32)
Kriterien der relativen Operationsindikation				
Pankreasgangdilata-tion (5- 9,9 mm)	30,0 % (3/10)	88,5 % (23/26)	50,0 % (3/6)	76,7 % (23/30)
wandständige Knötchen (< 5 mm) (KM-aufnehmend)	60,0 % (6/10)	80,8 % (21/26)	54,5 % (6/11)	84,0 % (21/25)
Zystenwachstum (≥ 5 mm/Jahr)	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe
Zystengröße (≥ 40 mm)	10,0 % (1/10)	73,1 % (19/26)	12,5 % (1/8)	67,9 % (19/28)
akute Pankreatitis (PCN bedingt)	-	94,7 % (18/19)	-	66,7 % (18/27)
CA-19-9 (≥ 37 U/ml)	20,0 % (2/8)	90,1 % (20/22)	50,0 % (2/4)	71,4 % (20/28)
Diabetes mellitus (neu aufgetreten)	keine Angabe	Keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe
mind. 1 Kriterium	90,0 % (9/10)	38,5 % (10/26)	36,0 % (9/25)	90,9 % (10/11)
mind. 2 Kriterien	30,0 % (3/10)	88,5 % (23/26)	50,0 % (3/6)	76,7 % (23/30)
mind. 1 absolutes + 1 relatives Kriterium	80,0 % (8/10)	65,4 % (17/26)	47,1 % (8/17)	89,5 % (17/19)
mind 1 absolutes + 2 relative Kriterien	30,0 % (3/10)	100 % (26/26)	100 % (3/3)	78,8 % (26/33)
mind 1 absolutes <u>oder</u> mind. 1 relatives Kriterium	90,0 % (9/10)	34,6 % (9/26)	34,6 % (9/26)	90,0 % (9/10)
mind 1 absolutes <u>oder</u> mind 2 relative Kriterien	90,0 % (9/10)	53,8 % (14/26)	42,9 % (9/21)	93,3 % (14/15)

Tabelle 11 statistische Gütekriterien der Risikokriterien nach ESG; Vorhersage HGD u./o. Karzinom (operierte Patienten)

7. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beinhaltet retrospektiv erhobene Daten von Patienten, die im Universitätsklinikum Marburg in den Jahren 2010 bis 2016 die bildmorphologische Erstdiagnose einer oder mehrerer PCN erhalten hatten, und in unserer Klinik behandelt wurden. Ein Ziel dieser Studie war es, einen möglichst genauen Überblick über das erfolgte klinische Vorgehen zu generieren. Zunächst wurde mittels deskriptiver statistischer Methoden das untersuchte Patientkollektiv dargestellt. Im Rahmen einer explorativen Datenanalyse sollten anschließend Ansätze zur Optimierung des klinischen Managements von PCN-Patienten herausgearbeitet werden. In Anbetracht der hohen Anzahl an durchgeführten statistischen Einzeltests in dieser Datenanalyse kann eine Inflation des α -Fehlers nicht ausgeschlossen werden. Statistische Methoden zur Kontrolle der α -Fehlers wurden in dieser Datenanalyse nicht verwendet. Die aufgeführten Ergebnisse sollten in der Zukunft an größeren Patientenkollektiven überprüft werden.

Ein grundlegender Nachteil einer retrospektiven Datenerhebung besteht darin, dass während der primär erfolgten Diagnostik und Therapie bei einem Teil der Patienten nicht alle studienrelevanten Daten erfasst wurden. Aufgrund der Tatsache, dass in dieser Studie Daten zum klinischen Verlauf untersucht wurden, mussten 126 von den initial 351 Patienten aufgrund einer nicht erfolgten Nachkontrolle oder eines zu kurzen Zeitraums der Nachkontrolle aus der Studie ausgeschlossen werden. Bereits diese Tatsache stellt ein wichtiges Ergebnis dieser Datenerhebung dar. Eine mögliche Erklärung für den hohen Anteil an nicht oder für einen zu kurzen Zeitraum nachkontrollierten Patienten ist, dass Patienten nach der Erstdiagnose in anderen medizinischen Einrichtungen als unserer Klinik nachkontrolliert wurden.

Dementsprechend konnte der klinische Verlauf in unserem Hause nicht dokumentiert werden. Eine weitere mögliche Erklärung besteht darin, dass sich bei einem Teil der Patienten aufgrund von anderen klinisch führenden Diagnosen oder Multimorbidität, und der damit verbundenen fehlenden Operationsfähigkeit, bewusst gegen eine Nachkontrolle entschieden wurde. Eine fehlende Patientencompliance, trotz bestehender Indikation zur Kontrolle und richtig erfolgter ärztlicher Beratung, ist eine weitere mögliche Erklärung.

Nicht auszuschließen ist jedoch auch, dass ein Teil der Patienten fälschlicherweise nicht nachkontrolliert wurde, obwohl nach Leitlinien eine Indikation für Folgeuntersuchungen bestand. Aufgrund der in den letzten Jahren steigenden Inzidenz der als Zufallsbefund detektierten PCN ist das korrekte klinische Management von PCN-Patienten sicherlich vermehrt in das Bewusstsein klinisch tätiger Ärzte gerückt. Es sollte jedoch angestrebt werden, jeden einzelnen Patienten mit der bildmorphologischen Diagnose einer PCN auch hinsichtlich

der Notwendigkeit einer Nachkontrolle korrekt zu beraten, und einer indizierten bildgebenden Kontrolle bzw. einer operativen Therapie zuzuführen.

Eine Schwäche dieser Studie besteht darin, dass der Studieneinschluss aufgrund der jeweiligen bildmorphologischen Diagnose erfolgte. Bei einem Großteil der Patienten lag aufgrund der Tatsache, dass keine Indikation zu einer operativen Therapie bestand, auch keine histopathologische Diagnose und damit kein Goldstandard zur Diagnose der genauen Entität der jeweiligen PCN vor. Naturgemäß konnte bei den Patienten ohne histologische Sicherung auch nicht der Nachweis bzw. Ausschluss von HGD oder eines Karzinoms erfolgen. Diese Tatsache entspricht jedoch der alltäglichen klinischen Praxis. Auch im klinischen Alltag besteht bei einem erheblichen Anteil der PCN-Patienten keine Indikation zur operativen Therapie oder zu einer invasiven Diagnostik im Sinne einer Punktion. Dementsprechend muss bei einem überwiegenden Anteil der PCN-Patienten anhand von klinischen und bildmorphologischen Kriterien, und ohne die Kenntnis der histopathologischen Diagnose, über das therapeutische Vorgehen entschieden werden.

Der Altersmedian des Studienkollektivs lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 61 Jahren. Der überwiegende Anteil des Studienkollektivs (86,2 %) bestand aus IPMN-Patienten. Das mediane Alter des Studienkollektiv entsprach den Angaben in der Literatur mit der Erstdiagnose in der 6. bis 7. Lebensdekade bei IPMN-Patienten (Perri et al. 2019).

Der relative Anteil von weiblichen Patienten in dieser Studie betrug 61,6 %. Betrachtet man isoliert die Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppe der IPMN-Patienten, ist in dieser Gruppe eine Prädominanz des weiblichen Geschlechtes (61,8 %) zu verzeichnen. In der Literatur wird bei IPMN-Patienten meist eine ausgewogene Geschlechterverteilung oder ein häufigeres Vorkommen bei männlichen Patienten angegeben (Clores, Thosani, and Buscaglia 2014). Eine mögliche Erklärung für den hohen Anteil weiblicher Patienten in unserer Studie ist, dass check-up- und Vorsorgeuntersuchungen in der Tendenz häufiger von Frauen wahrgenommen werden (Saß et al. 2013). Damit erscheint die Erklärung, dass PCN im Rahmen dieser Untersuchungen eher bei weiblichen Patienten erkannt werden, und daraufhin eine Überweisung zur weiterführenden Diagnostik in unser Klinikum erfolgt, als möglich.

Die in manchen Literaturstellen angegebene Häufigkeit von Symptomen bei 44 bis 80 % der PCN-Patienten (Masica et al. 2017) (Jang et al. 2017) entspricht nicht der täglichen klinischen Erfahrung, dass sich der überwiegende Anteil der PCN-Patienten als asymptomatisch präsentiert (Perri et al. 2019). Hierbei ist bemerkenswert das ein Großteil der Daten zur Prävalenz von Symptomen bei PCN-Patienten aus chirurgischen Fallserien stammen und

dementsprechend einem Selektionsbias unterliegen könnten, da symptomatische Patienten häufiger einer operativen Therapie zugeführt werden (Perri et al. 2019). Dazu passend zeigte in unserer Studie die Gruppe der operierten Patienten statistisch signifikant häufiger Symptome als die Gruppe der rein konservativ behandelten Patienten.

In reinen Beobachtungsstudien wird die Prävalenz von Symptomen bei PCN-Patienten mit 17 bis 21 % als deutlich niedriger angegeben (Crippa et al. 2017) (Han et al. 2018).

In Übereinstimmung mit den Angaben aus Beobachtungsstudien zeigten sich in unserer Studie lediglich 18,3 % des Studienkollektivs, und 13,7 % der Fallgruppe der rein konservativ behandelten Patienten, bei der Erstdiagnose als symptomatisch.

In der Fallgruppe der operierten Patienten präsentierten sich 41,7 % als symptomatisch. Damit ist der Anteil der symptomatischen Patienten innerhalb der Fallgruppe der operierten Patienten in dieser Studie an der unteren Grenze der in der in der Literatur angegebenen Werte aus chirurgischen Fallserien. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass sich die in der Literatur angegebenen Daten meist auf Patienten mit allen zystischen Läsionen des Pankreas, inklusive entzündlichen Pseudozysten, beziehen und sich dementsprechend nicht ohne Weiteres auf das hier untersuchte Patientenkollektiv übertragen lassen.

Die Tatsache, dass mit 95,0 % der überwiegende Anteil des Studienkollektivs bei der Erstdiagnose eine MRT/MRCP-Untersuchung und lediglich 5,0 % eine CT-Untersuchung erhielten, entspricht den gängigen klinischen Empfehlungen hinsichtlich der Diagnostik bei PCN-Patienten. Aufgrund der bereits oben aufgeführten Vorteile wird dort, die MRT/MRCP als bildgebende Modalität der ersten Wahl bei PCN-Patienten angesehen (Waters et al. 2008). Ergänzend zur radiologischen Schnittbildgebung wurde bei dem überwiegenden Anteil von 55,7 % des Studienkollektivs, bei der Erstdiagnose oder während der Nachkontrolle, eine endosonographische Untersuchung durchgeführt. Die Tatsache, dass über die Hälfte des Studienkollektivs eine endosonographische Untersuchung erhielt, zeigt, dass die Endosonographie, wie auch in verschiedenen Leitlinien empfohlen, als ergänzende Bildgebung im klinischen Alltag für eine genauere Beurteilung zystischer Läsionen genutzt wird (Tanaka et al. 2012) (Tanaka et al. 2017) (ESG 2018).

Eine invasive Diagnostik, im Sinne einer endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion, erfolgte bei 4,6 % des Studienkollektivs. Eine zytopathologisch repräsentative Probe konnte lediglich bei einem der punktierten Patienten gewonnen werden. Aufgrund der niedrigen Anzahl punktierter Patienten, und der niedrigen Anzahl an repräsentativen Proben, lassen die hier erhobenen Daten keine sinnvolle Auswertung bzw. Beurteilung hinsichtlich des klinischen Nutzens dieser Methode zu.

Der überwiegende Anteil von 88,9 % der operierten Patienten erhielt bei der Erstdiagnose eine MRT/MRCP-Untersuchung. Bei 11,1 % der operierten Patienten wurde bei der Erstdiagnose eine CT-Untersuchung durchgeführt. Die in der Literatur angegebene diagnostische Genauigkeit der MRT/MRCP hinsichtlich der Identifikation der korrekten Entität der verschiedenen PCN (IPMN, MCN, SCN oder SPN) reichen von 40 % bis 95 %. Die diagnostische Genauigkeit der CT diesbezüglich wird in der Literatur mit 40 % bis 81 % angegeben (Sahani et al. 2005) (Lee et al. 2011) (Song et al. 2007). Die in unserer Studie ermittelte diagnostische Spezifität der angewandten Schnittbildgebung, hinsichtlich der Identifikation der korrekten Entität der jeweiligen PCN, beträgt 77,8 % und steht damit im Einklang mit den in der Literatur angegebenen Daten. Die in unserer Studie erhobenen Daten zeigen, dass eine präoperative Identifikation der korrekten PCN-Entität mittels radiologischer Methoden alleine schwierig ist. Weitere Studien sind notwendig, um die präoperative, bildgebende Diagnostik hinsichtlich der Entitätsbestimmung von PCN zu optimieren.

Insgesamt erscheint der relative Anteil an operierten Patienten von 16,4 % des Studienkollektivs in unserer Studie hoch. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass im Rahmen der Patientrekrutierung ein erheblicher Anteil der Patienten, aufgrund des Fehlens der Daten zum klinischen Verlauf, aus unserer Studie ausgeschlossen werden musste. Es lagen keine Informationen darüber vor, ob diese Patienten in einer anderen Klinik operiert wurden. Die Möglichkeit besteht, dass ein Großteil dieser Patienten nicht operiert wurde und dementsprechend der Anteil der operierten Patienten in Wahrheit deutlich niedriger ist. In der Literatur konnten keine Daten bezüglich des Anteils operierter und konservativ behandelter Patienten innerhalb von Gesamtkollektiven, die mit dem durch uns untersuchten Kollektiv von PCN-Entitäten vergleichbar sind, gefunden werden.

Die meisten Daten zur Prävalenz der verschiedenen PCN beziehen sich auf chirurgische Fallserien. In der Studie von Correa-Gallego et al. aus dem Jahre 2010 wurde in einem Patientenkollektiv von insgesamt 315 PCN-Patienten die Prävalenz der radiologischen Diagnosen der verschiedenen PCN-Entitäten untersucht. In dieser Studie wurde bei 61,2 % des Studienkollektivs die radiologische Diagnose einer oder mehrerer BD-IPMN gestellt. Bei 6,1 % wurde die radiologische Diagnose einer MD-IPMN und bei 11,2 % die radiologische Diagnose einer MCN gestellt. In dieser Studie zeigten 9,7 % die bildgebende Diagnose einer SCN und 2,4 % die bildgebende Diagnose eines zystisch konfigurierten pNET.

In unserer Studie wurde bei insgesamt 86,2 % des Studienkollektivs (95,1 % der rein konservativ behandelten Patienten) radiologisch eine oder mehrere BD-IPMN diagnostiziert.

Damit ist auch in unserer Datenerhebung die radiologische Diagnose einer oder mehrerer BD-IPMN mit Abstand am häufigsten. Die Daten von Correa-Gallego et al. sind mit den durch uns erhobenen Daten zur Prävalenz der verschiedenen PCN-Entitäten vergleichbar. Eine mögliche Erklärung für den in unserer Studie höheren Anteil an BD-IPMN ist, dass in der Studie von Correa-Gallego et al. der überwiegende Anteil der Patienten (76 %) eine CT-Untersuchung erhielt. Lediglich 41 % der Patienten hatte in dieser Studie eine MRT Untersuchung erhalten (19 % erhielten sowohl eine CT- als auch MRT-Untersuchung). Im Gegensatz dazu erhielt in unserer Studie der überwiegende Anteil (95,0 % des Studienkollektiv) eine MRT/MRCP-Untersuchung. Da die MRT/MRCP im Vergleich zur CT eine höhere Sensitivität hinsichtlich der Detektion einer Zystenkomunikation mit dem Pankreasgangsystem zeigt (Pilleul et al. 2005), ist es denkbar, dass deshalb die Diagnose einer oder mehrerer BD-IPMN in unserer Studie häufiger gestellt wurde.

Innerhalb der Fallgruppe der operierten Patienten (n= 36) zeigten insgesamt 25 Patienten (69,4 % aller operierten Patienten) auf histopathologischer Ebene IPMN. Damit stellt die IPMN, in Übereinstimmung mit den in der Literatur angegebenen Daten aus chirurgischen Fallserien (Esposito et al. 2015), auch in unserer Studie die häufigste PCN-Entität innerhalb der Fallgruppe der operierten Patienten dar.

Die relative Häufigkeit von HGD oder eines Karzinoms in resezierten MD- und MT-IPMN wird in der Literatur mit bis zu 70 % angegeben (Hackert et al. 2015). Die angegebene relative Häufigkeit von HGD oder eines Karzinoms in resezierten BD-IPMN liegt mit 30 % deutlich niedriger (Adsay et al. 2016). Die unterschiedlichen relativen Häufigkeiten von HGD oder Karzinomen in den verschiedenen IPMN stellen sich auch in unserer Datenerhebung dar. So zeigte sich in den erhobenen Daten bei 50 % der resezierten MD-/MT-IPMN und lediglich bei 20 % der resezierten BD-IPMN auf histopathologischer Ebene HGD oder ein Karzinom. Die in unserer Studie erhobenen Daten unterstreichen die Wichtigkeit der Unterscheidung zwischen Hauptgang- bzw. Mischtyp-IPMN und BD-IPMN zur präoperativen Einschätzung des Risikos hinsichtlich des Vorliegens eines Malignoms.

Von den insgesamt 36 operierten Patienten zeigten zwei Patienten (5,6 % aller operierten Patienten) auf histopathologischer Ebene eine MCN. Damit entspricht der Anteil an MCN Patienten in unserer Studie in etwa der in der Literatur angegebenen Häufigkeit von bis zu 10 % aller PCN in chirurgischen Fallserien (Kosmahl et al. 2004) (Crippa et al. 2008). Keiner der beiden MCN Patienten zeigte auf histopathologischer Ebene HGD oder ein Karzinom. In Anbetracht der geringen Anzahl an MCN Patienten sollte diese Tatsache nicht überinterpretiert

werden, entspricht jedoch der in der Literatur angegebenen niedrigen Malignitätsraten von 0,03 % bei MCN mit einer Größe von unter 4 cm und ohne solide Anteile (Nilsson et al., 2016). Mit 16,7 % aller operierten Patienten entspricht die Häufigkeit von SCN in der Fallgruppe der operierten Patienten in unserer Studie den prozentualen Anteilen der SCN der in der Literatur angegebenen Häufigkeiten innerhalb von resezierten PCN von 16 % (Zhang et al. 2016). In Übereinstimmung mit ihren benignen Eigenschaften (Reid et al., 2015) zeigte keiner der SCN-Patienten auf histopathologischer Ebene HGD oder ein Karzinom.

Bei einem Patienten, bei dem die radiologische Diagnose einer SCN gestellt wurde, konnte diese radiologische Diagnose auf histopathologischer Ebene nicht bestätigt werden. Bei diesem Patienten lag, entgegen der initialen radiologischen Diagnose, histopathologisch ein pNET vor. Interessant erscheint der mit 5,6 % relativ hohe Anteil an Patienten mit zystisch konfigurierten pNET in unserer Studie. In Anbetracht der relativ geringen Anzahl operierter Patienten, kann anhand der Prävalenz in unserer Studie sicherlich kein Rückschluss auf die tatsächliche Prävalenz von zystisch konfigurierten pNET an allen PCN gezogen werden. Studien deuten daraufhin, dass zystisch konfigurierte pNET insgesamt nicht so selten vorkommen wie noch vor einigen Jahren angenommen (Kawamoto et al. 2013). Auch die durch uns erhobenen Daten sprechen dafür, dass der zystisch konfigurierte pNET eine relevante Differenzialdiagnose zu anderen, häufigeren PCN-Entitäten darstellt. Um jedoch Daten zur genauen Prävalenz und Inzidenz von zystischen pNET zu erhalten, sind weitere Studien mit größeren Patientenzahlen notwendig.

Die Diagnose eines zystisch konfigurierten pNET sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine periphere Hypervaskularisierung, solide Zystenanteile oder eine Septierung mit einer Hypervaskularisierung vorliegt (Chetty and El-Shinnawy 2009). Nur eine Minderheit der zystischen pNET präsentiert sich ohne diese Merkmale (Kawamoto et al. 2013). Hierbei stellt sich das Problem dar, dass die Kriterien von kontrastmittelaufnehmenden wandständigen Knötchen und der soliden Zystenanteile, die für zystische pNET typisch sind, nach ESG-Leitlinie eine Operationsindikation darstellen (ESG 2018). Eine primäre Operation ist jedoch nicht für alle Patienten mit sporadisch auftretenden, hormoninaktiven pNET das korrekte therapeutische Vorgehen. So können asymptomatische, sporadisch auftretende, hormoninaktive pNET mit einer Größe von ≤ 2 cm bei bestimmten Patienten überwacht werden (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018). Bei Verdacht auf ein zystisch konfiguriertes pNET sollte dementsprechend die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie für NET zur Festlegung des weiteren klinischen Vorgehens herangezogen werden.

In unserer Datenerhebung zeigten einige Risikokriterien nach ESG eine Assoziation mit dem Vorliegen von HGD oder eines Karzinoms. Bei anderen ESG-Risikokriterien konnte in der vorliegenden Datenerhebung keine Assoziation festgestellt werden, oder es war aufgrund deren Nichtvorkommens in der Fallgruppe der operierten Patienten, bzw. fehlender Dokumentation in den Patientenakten, eine statistische Untersuchung nicht möglich.

In unserer Studie zeigte das Vorkommen von soliden Zystenanteilen (Odds Ratio= 7,77) die stärkste Assoziation mit dem Vorliegen von HGD oder eines Karzinoms aller ESG-Risikokriterien. Hwang et al. konstatierten im Jahre 2012 die Assoziation von soliden Zystenanteilen im Sinne einer verdickten Zystenwand und dem Vorkommen von HGD oder eines Karzinoms (Hwang et al. 2012). Außerdem zeigten in unserer Datenerhebung die Kriterien von wandständigen, kontrastmittelaufnehmenden, Knötchen ≥ 5 mm (Odds Ratio= 6,25) und < 5 mm (Odds Ratio= 6,30) eine Assoziation mit dem Vorkommen von HGD oder eines Karzinoms. In der Studie von Marchegiani et al. aus dem Jahre 2018 wird für wandständige Knötchen bereits ein positiv-prädiktiver Wert von 62,2 % für das Vorliegen von HGD oder eines Karzinoms konstatiert (Marchegiani et al. 2018). In unserer Studie wurden vergleichbare Werte ermittelt, nämlich ein PPV von 66,7 % für wandständige Knötchen ≥ 5 mm und ein PPV von 54,5 % für wandständige Knötchen < 5 mm.

Die durch uns erhobenen Daten unterstreichen die Bedeutung von soliden Zystenanteilen und wandständigen Knötchen als zu erhebende Risikokriterien im Rahmen einer präoperativen Diagnostik. Diesen Kriterien scheint bei der präoperativen Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer malignen Erkrankung, eine hohe Relevanz zuzukommen.

Verschiedene Studien haben in der Vergangenheit gezeigt, dass eine Pankreashauptgangdilatation einen Prädiktor für das Vorliegen eines Malignoms darstellt (Schmidt et al. 2007) (Kim et al. 2015) (Abdeljawad et al. 2014). Auch in unserer Studie zeigte sowohl die Dilatation des Pankreashauptganges ≥ 10 mm als auch die Dilatation zwischen 5 und 9,9 mm eine Assoziation mit dem Vorliegen von HGD oder eines Karzinoms (Odds Ratio= 2,17 und 2,19). Für einen erhöhten CA 19-9 Spiegel im Serum von ≥ 37 U/ml konnte in unserer Datenerhebung ebenfalls eine Assoziation mit dem Vorliegen von HGD oder eines Karzinoms (Odds Ratio= 3,00) gezeigt werden. Fritz et al. stellten in 2011 fest, dass IPMN-Patienten mit erhöhten CA 19-9 Spiegeln im Serum ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen eines Malignoms aufweisen. Sie ordneten die Bestimmung dieses Tumormarkers daher als nützliches Verfahren zur präoperativen Unterscheidung zwischen gutartigen und malignen IPMN ein (Fritz et al. 2011). Unsere Daten stützen diese Einschätzung. Es soll hier jedoch darauf hingewiesen werden, dass der Tumormarker CA 19-9 bisher nicht für die spezifische Fragestellung der präoperativen Unterscheidung maligner von benignen PCN validiert wurde. Die ESG Leitlinien aus 2018

werten stark erhöhte Serum-CA 19-9 Spiegel als ein ergänzendes Mittel zur Unterscheidung benignen von malignen IPMN, jedoch sollten sie nicht als einziger Indikator für das Vorliegen eines PCN assoziierten Malignoms dienen (ESG 2018).

In unserer Studie zeigte sich der Zystendurchmesser in der Fallgruppe der operierten Patienten (Median= 1,7 cm) als statistisch signifikant größer als der Zystendurchmesser in der Fallgruppe der rein konservativ behandelten Patienten (Median= 0,6 cm). Diese Daten deuten darauf hin, dass der Zystendurchmesser im klinischen Alltag im Rahmen der Therapieplanung berücksichtigt wird, und große zystische Läsionen häufiger operiert werden.

Zwischen den Fallgruppen der operierten Patienten mit und ohne histopathologischen Nachweis von high-grade Dysplasien oder eines Karzinoms, konnte in unserer Studie jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Zystendurchmessers festgestellt werden. Die operierte Patientengruppe ohne histopathologischen Malignomnachweis zeigte in unserer Studie sogar einen größeren medianen Zystendurchmesser (Median= 2,0 cm) als die Patientengruppe mit histopathologischen Malignomnachweis (Median= 1,4 cm).

In der Literatur sind verschiedene Studien, die die Assoziation des Zystendurchmessers mit dem Vorliegen von HGD oder eines Karzinoms untersuchen, zu finden. So zeigten Sahara et al. im Jahr 2013 lediglich eine relativ geringe Malignomprävalenz von 12 % in PCN mit einer Zystengröße von mehr als 3 cm (Sahara et al. 2013). In anderen Studien konnten höhere Malignomprävalenzen von bis zu 47,4 % in PCN mit einer Größe von über 3 cm nachgewiesen werden (Ohtsuka et al. 2012) (Hirono et al. 2012). Masica et al. konstatierten in 2017 für eine Zystengröße von über 4 cm eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 40 % zur Vorhersage des Vorliegens eines Malignoms (Masica et al. 2017). In manchen Studien erfolgt die Stratifizierung des Malignomrisikos anhand der Zystengröße unter Berücksichtigung des Vorliegens anderer Risikokriterien. In diesen Studien wird darauf hingewiesen, dass das Kriterium der Zystengröße alleine kein geeignetes Kriterium darstellt, um die Indikation zu einer operativen Therapie zu stellen. Dort wird konstatiert, dass das Malignomrisiko zwar mit zunehmender Zystengröße ansteigt, jedoch die Zunahme des Malignomrisikos insgesamt gering ist (Jang et al. 2014) (Robles et al. 2016). In der ESG-Leitlinie wird diesen Daten entsprochen, indem eine Zystengröße von ≥ 4 cm lediglich als ein Kriterium der relativen Operationsindikation angegeben wird. In unserer Studie zeigte eine Zystengröße von ≥ 4 cm keine Assoziation mit dem Vorliegen von HGD oder eines Karzinoms (Odds Ratio= 0,30). Levink et al. stellten in 2018 fest, dass über das therapeutische Vorgehen bei PCN-Patienten nicht ausschließlich anhand der Zystengröße entschieden werden sollte, da ein kleiner Zystendurchmesser eine Invasivität nicht ausschließt, und große Zystendurchmesser nicht

immer mit Malignität einhergehen (Levink et al. 2018). Die durch uns erhobenen Daten stützen diese Einschätzung.

Innerhalb des Gesamtstudienkollektivs zeigten lediglich 8,7 % der Patienten mindestens eines der Kriterien der absoluten Operationsindikation nach ESG, und 20,5 % des Studienkollektivs zeigten mindestens eines der Kriterien der relativen Operationsindikation. Insgesamt wurden 16,4 % des Studienkollektivs einer operativen Therapie zugeführt. Lediglich 27,8 % der operierten Patienten (4,6 % des Studienkollektivs) zeigten auf histopathologischer Ebene HGD oder ein Karzinom. Dementsprechend wurde bei 72,2 % der operativ therapierten Patienten (11,8 % des Studienkollektivs) kein Malignom gefunden. Diese Patienten wurden aus onkologischer Sicht unnötigerweise operiert. Der Anspruch sollte sein, die präoperative Identifikation von Patienten mit HGD oder eines Karzinoms weiter zu verbessern, und damit die Rate an unnötig operierten Patienten in Zukunft zu minimieren.

Ähnlich den Studien von Jan et al. 2019 und Buscail et al. 2019 wurde in unserer Studie die Validität der Risikokriterien nach ESG, anhand des Patientenkollektivs operierter Patienten hinsichtlich der Detektion von HGD oder eines Karzinoms, überprüft. In den oben genannten Studien wurde jedoch, im Gegensatz zu den hier vorliegenden Daten, nur Patienten mit IPMN eingeschlossen (Jan et al. 2019) (Buscail et al. 2019). In unserer Studie wurde ein gemischtes Kollektiv von Patienten mit verschiedenen PCN untersucht.

In der vorliegenden Studie zeigten die einzelnen Kriterien der absoluten Operationsindikation eine hohe Spezifität (76,9 % - 100 %), jedoch eine relativ niedrige Sensitivität (10,0 % - 70,0 %) für das Vorliegen von HGD oder eines Karzinoms. Die positiv-prädiktiven Werte lagen zwischen 40,0 % und 100 %. Die negativ-prädiktiven Werte lagen zwischen 74,3 % und 87,0 %. Das Kriterium der positiven Zytologie konnte aufgrund der Tatsache, dass keiner der operierten Patienten präoperativ eine positive Zytologie aufwies, nicht sinnvoll ausgewertet werden. Die einzelnen Kriterien der relativen Operationsindikation zeigten in unserer Studie ebenfalls eine hohe Spezifität (73,1 % - 94,7 %), jedoch eine niedrige Sensitivität (10,0 - 60,0 %). Die positiv-prädiktiven Werte lagen zwischen 12,5 % und 54,5 %. Die negativ-prädiktiven Werte lagen zwischen 66,7 % und 84,0 %. Die Kriterien, Zystenwachstum und neu aufgetretener Diabetes, konnten aufgrund fehlender Daten nicht ausgewertet werden.

Die genannten Werte sind mit denen in der Studie von Buscail et al. vergleichbar. Durch eine Kombination von Risikokriterien konnten die Werte für Sensitivität und Spezifität gesteigert werden. So zeigte das Vorliegen von mindestens einem Kriterium der relativen Operationsindikation eine Sensitivität von 90,0 %. Die höchste Spezifität erreichte die

Kombination von mindestens einem absoluten Kriterium und zusätzlich zwei relativen Kriterien. Hier lag die Spezifität bei 100 %.

Die hier erhobenen Daten legen nahe, dass die in der ESG-Leitlinie aufgeführten Risikokriterien zur präoperativen Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Malignoms auch innerhalb eines gemischten PCN-Kollektivs geeignet sind. Sie sollten jedoch nicht einzeln, sondern immer unter Berücksichtigung aller in der Leitlinie aufgeführten Kriterien, angewandt werden. Inwieweit die oben aufgeführten Kombinationen von Risikokriterien in der klinischen Praxis Verwendung finden sollten, um die präoperative diagnostische Genauigkeit zu verbessern, bedarf weiterer prospektiver Untersuchungen.

Bemerkenswert und nicht zu vernachlässigen ist, dass ein Patient mit HGD auf Boden einer BD-IPMN durch die ESG-Kriterien nicht erkannt worden wäre. Hierbei handelte sich um eine 67 Jahre alte, weibliche Patientin ohne Risikokriterien nach ESG. Diese Patientin hatte jedoch eine familiäre Disposition zum PDAC und klinische Symptome in Form von leichten abdominellen Schmerzen (ohne erfüllte Kriterien einer Pankreatitis) und Übelkeit. Aufgrund des anamnestisch bestehenden, familiären Risikoprofils und der anhaltenden Symptomatik wurde diese Patientin einer operativen Therapie zugeführt. Dieser Fall macht deutlich, dass neben den in den ESG-Leitlinien aufgeführten Risikokriterien auch die individuelle Patientensituation in der Therapieplanung berücksichtigt werden muss.

Denkbar und grundsätzlich wünschenswert wäre die Entwicklung eines präoperativen Risikoscores zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Malignoms in PCN. Ein solcher Score könnte die präoperative Risikoeinschätzung vereinfachen und die diagnostische Genauigkeit steigern. Dieser sollte optimalerweise die in der Literatur verfügbaren Daten, hinsichtlich der unterschiedlich starken Assoziation der verschiedenen Risikokriterien zum Vorliegen von HGD oder eines Karzinoms, berücksichtigen. Die erreichten Patientenzahlen in dieser Studie lassen die Entwicklung eines solchen Scores leider nicht zu.

Der in unserer Studie erreichte mediane Zeitraum der Nachkontrolle von allen primär konservativ behandelten Patienten betrug 44 (6- 115) Monate. Ein Progress wurde als Neuauftreten von Kriterien der relativen oder absoluten Operationsindikation nach ESG definiert. Die nach Kaplan-Meier errechnete progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit lag nach 12 Monaten bei 98,3 %, nach 24 Monaten bei 97,7 % und nach 60 Monaten bei 96,2 %. In der Literatur werden unterschiedlichste Definitionen einer Progression von PCN verwendet (Kayal et al. 2017). Diese Tatsache erschwert den Vergleich der hier vorliegenden Daten mit denen in der Literatur verfügbaren Angaben. Der Vergleich wird zusätzlich erschwert, da sich die meisten Studien zum klinischen Verlauf von PCN-Patienten nur auf eine

Entität, z.B. IPMN, beschränken. Von den insgesamt 187 primär konservativ behandelten Patienten zeigten mit 94,7 % der überwiegende Anteil die radiologische Diagnose einer oder mehrerer BD-IPMN. Lediglich drei dieser BD-IPMN-Patienten zeigte im zeitlichen Verlauf eine Progression im Sinne von neu aufgetretenen Risikokriterien nach ESG. Bei einem Patienten mit der radiologischen Diagnose einer SCN und bei einem weiteren Patienten mit der radiologischen Diagnose einer MD-IPMN zeigte sich eine Progression im zeitlichen Verlauf. Die drei BD-IPMN-Patienten und der eine SCN-Patient wurden einer sekundär operativen Therapie zugeführt. Der eine Patient mit der radiologischen Diagnose einer SCN, mit einem bildmorphologischen Progress im Sinne einer Größenzunahme, zeigte auch auf histopathologischer Ebene eine SCN, allerdings ohne Nachweis von HGD oder eines Karzinoms. Auch in der Literatur wird beschrieben, dass trotz der benignen Eigenschaften von SCN, in bis zu 40 % ein langsames Zystenwachstum beobachtet werden kann (Jais et al. 2016) (Pelaez-Luna et al. 2015). Neben dem Risikokriterium der Größenzunahme zeigte dieser SCN-Patient abdominelle Schmerzen. Also wurde dieser Patient retrospektiv entsprechend der ESG-Leitlinien therapiert (ESG 2018).

Lediglich bei einem der vier sekundär operativ behandelten Patienten zeigte sich histopathologisch ein Karzinom auf dem Boden einer BD-IPMN. Dieses entspricht einer Malignominzidenz von 0,53 % der primär konservativ behandelten Patienten und von 0,56 % aller primär konservativ behandelten BD-IPMN-Patienten innerhalb von 52 Monaten. Insgesamt zeigt sich in unserer Studie also eine geringe Progressionsrate von Patienten mit PCN innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Jedoch wurde bei dem einen Patienten mit einem Karzinom auf dem Boden einer BD-IPMN, der Progress erst nach einem Zeitraum von 52 Monaten festgestellt.

Diese Tatsache entspricht den Angaben in einer neueren Studie, die feststellt, dass bei einem geringen Anteil von BD-IPMN-Patienten eine Progression zu einem PDAC auch noch nach langen Beobachtungszeiträumen von 5 bis 10 Jahren auftreten kann (Oyama H. et al. 2020). Dementsprechend reichen die in unserer Studie erreichten Zeiträume der Nachkontrolle nicht für eine abschließende Beurteilung hinsichtlich der PDAC-Progressionsrate innerhalb der Fallgruppe der primär-konservativ behandelten Patienten aus. Eine weiterführende Langzeitbeobachtung ist notwendig um die Progressionsrate genauer beurteilen zu können. Wünschenswert wäre außerdem eine einheitliche Definition des Begriffes „Progression“, um zukünftige Studien zu diesem Thema besser vergleichbar zu machen.

Die in unserer Studie festgestellten Unterschiede hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den verschiedenen Patientengruppen mit und ohne

ESG-Risikokriterien bei Erstdiagnose, stehen im Einklang mit den in der Literatur zu findenden Daten. In der Gruppe der Patienten ohne Risikokriterien lag die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 54 Monaten bei 98,8 %. Eine Patientin (0,6 % der Gruppe) ohne jegliche Risikokriterien in der initialen Bildgebung entwickelte im Verlauf Kriterien der absoluten Operationsindikation und wurde operiert. Bei dieser Patientin konnte auf histopathologischer Ebene ein Karzinom auf dem Boden einer IPMN nachgewiesen werden. In einer Studie von Marchegiani et al. aus dem Jahre 2019 zeigte sich ebenfalls eine geringe Progressionsrate von Patienten mit BD-IPMN ohne jegliche Risikokriterien in der initialen Bildgebung. 4,2 % der Patienten in dieser Studie entwickelten nach einem medianen Zeitraum von 62 Monaten Risikokriterien. 1,1 % der Patienten entwickelte in dieser Studie ein Pankreaskarzinom (Marchegiani et al. 2019).

In der Studie von Kolb et al. aus dem Jahre 2018 zeigte sich nach einem medianen Zeitraum von 56 Monaten bei 6,3 % der Patienten eine Progression im Sinne der Entwicklung von Risikokriterien (Kolb et al. 2018). Keiner der Patienten in dieser Studie entwickelte im Verlauf ein Pankreaskarzinom. In den beiden aufgeführten Studien wurden, im Gegensatz zu den durch uns untersuchten Patienten, ausschließlich Patienten mit IPMN eingeschlossen und die Risikokriterien nach Tanaka et al. (Tanaka et al. 2017) herangezogen. Die Unterschiede zwischen den ESG-Risikokriterien und den durch Tanaka et al. definierten Risikokriterien sind der Tabelle 4 zu entnehmen. Die Vergleichbarkeit unserer Daten mit den Daten von Kolb et al. ist aufgrund der verschiedenen verwendeten Risikokriterien und den Unterschieden in der Zusammensetzung der Patientenkollektive eingeschränkt.

Die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Patientengruppen mit Risikokriterien nach ESG in der initialen Bildgebung war in unserer Studie signifikant niedriger als in der Gruppe der Patienten ohne Risikokriterien nach ESG.

In der Gruppe der Patienten mit Kriterien der relativen Operationsindikation lag diese bei 92,9 % nach 52 Monaten. In der Gruppe der Patienten mit Kriterien der absoluten Operationsindikation betrug die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei 40,0 % nach 52 Monaten.

Vergleichbare Studien, die die ESG-Kriterien als Grundlage haben und das Neuauftreten, bzw. das Hinzukommen von ESG-Kriterien als Progress definieren, konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Del Chiaro et al. untersuchten in 2017 zwei Gruppen von IPMN-Patienten mit und ohne Risikokriterien nach Tanaka et al. aus dem Jahr 2006 (Tanaka et al. 2006), hinsichtlich deren krankheitsspezifischen Überlebensraten. Die IPMN-spezifischen 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten lagen bei 90,7 %, 74,8 % bzw. 74,8 % für Patienten mit Risikokriterien in der initialen Bildgebung. Bei Patienten ohne jegliche Risikokriterien lagen die

IPMN-spezifischen 1-, 5- und 10- Jahresüberlebensraten bei 100 %, 100 %, und 94,2 %. Ein Vergleich der PCN-spezifischen Überlebensraten war in unserer Studie, aufgrund der Tatsache, dass der Endpunkt „Tod“ innerhalb unserer Klinik nur bei wenigen Patienten dokumentiert wurde, nicht möglich. Diesbezüglich ist eine zukünftige Studie mit einer Datenerhebung, z.B. mittels Hausarztbefragungen zum Todeszeitpunkt und der Todesursache, denkbar. Die durch uns erhobenen Daten weisen jedoch daraufhin, dass Patienten mit Risikokriterien in der initialen Bildgebung eine höhere Wahrscheinlichkeit der Progression und damit der Entwicklung eines Pankreaskarzinoms aufweisen, als Patienten ohne Risikokriterien. Diese Daten unterstützen die in der ESG-Leitlinie getroffene Empfehlung zu einer intensivierten Überwachung von Patienten mit Vorliegen von Kriterien der relativen Operationsindikation und einem hohen perioperativen Risiko.

8. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurde ein PCN-Patientenkollektiv einer Universitätsklinik im Hinblick auf das erfolgte klinische Management und dem klinischen Verlauf untersucht. Die erhobenen Daten ergeben ein umfassendes Bild des erfolgten klinischen Vorgehens.

Der weitaus überwiegende Anteil von PCN-Patienten (81,7 %) präsentiert sich bei der Erstdiagnose als asymptomatisch. Patienten mit Symptomen werden in der Tendenz häufiger operativ therapiert. Die Prävalenz von HGD oder Karzinomen ist im Studienkollektiv bei der Erstdiagnose mit 4,1 % relativ gering. Dies variiert jedoch stark in Abhängigkeit der jeweiligen PCN-Entität. Der überwiegende Anteil des Studienkollektivs (85,4 %) wurde primär konservativ behandelt. Nur ein geringer Anteil dieser primär konservativ behandelten Patienten entwickelte im Beobachtungszeitraum eine Progression im Sinne des Neuauftretens von ESG-Risikokriterien. Vier Patienten (1,8 % des Studienkollektivs) wurden im Verlauf einer sekundär operativen Therapie zugeführt. Lediglich bei einem der vier sekundär operativ behandelten Patienten zeigte sich histopathologisch ein Karzinom auf dem Boden einer BD-IPMN. Dies entspricht einer Malignom-Inzidenz von 0,53 % der primär konservativ behandelten PCN-Patienten und von 0,56 % aller primär konservativ behandelten BD-IPMN-Patienten innerhalb von 52 Monaten. Bei dem einen Patienten, mit dem Nachweis eines Karzinoms auf Boden einer BD-IPMN, wurde der Progress erst nach einem Zeitraum von 52 Monaten festgestellt. Die in unserer Studie erreichten Zeiträume der Überwachung reichen nicht für eine abschließende Beurteilung der Progressionsrate innerhalb der Fallgruppe der primär konservativ behandelten Patienten aus. Eine weiterführende Langzeitbeobachtung des Studienkollektivs ist notwendig um die Progressionsrate genauer beurteilen zu können. Insgesamt stützen die erhobenen Daten jedoch die Empfehlung der ESG-Leitlinie zu einer Überwachung von IPMN-Patienten solange eine Operationsfähigkeit besteht. Außerdem weisen die durch uns erhobenen Daten daraufhin, dass Patienten mit Risikokriterien in der initialen Bildgebung eine höhere Wahrscheinlichkeit der Progression und damit der Entwicklung eines Karzinoms als Patienten ohne Risikokriterien aufweisen. Diese Daten unterstützen die in der ESG-Leitlinie getroffene Empfehlung, zu einer intensivierten Überwachung von Patienten mit Kriterien der relativen Operationsindikation in der initialen Bildgebung in den Einzelfällen, bei denen eine primäre Operation aufgrund eines erhöhten perioperativen Risikos nicht erzwungen werden soll. Ein alltägliches klinisches Problem stellt die korrekte präoperative Identifikation der jeweiligen PCN-Entität anhand von bildmorphologischen Kriterien dar. Aufgrund des unterschiedlich hohen Potentials zur malignen Entartung der verschiedenen PCN-Entitäten, ist die korrekte

Diagnose jedoch maßgeblich für das weitere klinische Vorgehen. Die in unserer Studie festgestellte geringe Spezifität von 77,8 % hinsichtlich der präoperativen Entitätsbestimmung durch radiologische Methoden allein, unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Studien, um die präoperative, bildgebende Diagnostik hinsichtlich der korrekten PCN-Bestimmung weiter zu optimieren.

Die in der Literatur aufgeführten Unterschiede in der Prävalenz der verschiedenen PCN-Entitäten in chirurgischen Fallserien und reinen Beobachtungsstudien stellen sich auch in unserer Datenerhebung dar. Die durch uns erhobenen Daten weisen darauf hin, dass die BD-IPMN die Entität mit der höchsten Prävalenz aller PCN darstellt. Es liegt nahe, dass die relativen Häufigkeiten der verschiedenen PCN-Entitäten in chirurgischen Fallserien einer Selektionsbias unterliegen, da die verschiedenen PCN aufgrund ihres unterschiedlichen malignen Potentials und dem unterschiedlich häufigen Vorkommen von Risikokriterien auch unterschiedlich häufig operiert werden.

Die festgestellte unterschiedlich hohen Prävalenz von HGD oder Karzinomen in resezierten MD-/MT-IPMN und BD-IPMN (50 % vs. 20 %) unterstreichen die Bedeutung der korrekten präoperativen Diagnose zur Einschätzung des Risikos hinsichtlich des Vorliegens eines Malignoms.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die, in der ESG-Leitlinie aufgeführten, Risikokriterien auf ihre statistische Validität anhand eines gemischten Kollektivs von Patienten mit unterschiedlichen PCN-Entitäten überprüft. In unserer Datenerhebung zeigten einige Risikokriterien nach ESG eine Assoziation mit dem Vorliegen von HGD oder eines Karzinoms. Bei anderen ESG-Kriterien konnte keine Assoziation festgestellt werden. In unserer Studie zeigte das Vorkommen von soliden Zystenanteilen die stärkste Assoziation mit dem Vorliegen von HGD oder eines Karzinoms aller ESG-Risikokriterien (Odds Ratio= 7,77). Außerdem zeigten wandständige, kontrastmittelaufnehmende Knötchen ≥ 5 mm (Odds Ratio= 6,25) und < 5 mm (Odds Ratio= 6,30) eine starke Assoziation mit dem Vorkommen von HGD oder eines Karzinoms. Die durch uns erhobenen Daten unterstreichen die Bedeutung von soliden Zystenanteilen und wandständigen Knötchen als wichtige Risikokriterien mit hoher Relevanz für die präoperative Vorhersage des Vorliegens eines Malignoms.

Hinsichtlich der Detektion eines Malignoms zeigten die einzelnen Kriterien der absoluten Operationsindikation eine hohe Spezifität (76,9 % - 100 %), jedoch eine niedrige Sensitivität (10,0 % - 70,0 %). Die einzelnen untersuchten Kriterien der relativen Operationsindikation zeigten ebenfalls eine hohe Spezifität (73,1 % - 94,7 %), jedoch eine niedrige Sensitivität (10,0 % - 60,0 %). Durch eine Kombination von Risikokriterien konnte insbesondere die Sensitivität gesteigert werden. So zeigte das Vorliegen von mindestens einem Kriterium der

relativen Operationsindikation eine Sensitivität von 90,0 %. Die höchste Spezifität erreichte die Kombination von mindestens einem absoluten und zusätzlich zwei relativen Risikokriterien. Hier lag die Spezifität bei 100 %. Die hier erhobenen Daten legen nahe, dass die in der ESG-Leitlinie aufgeführten Risikokriterien ein wichtiges Hilfsmittel zur präoperativen Vorhersage des Vorliegens eines Malignoms auch innerhalb eines gemischten PCN-Kollektivs darstellen. Hierbei sollte jedoch nicht jedes einzelne Kriterium isoliert betrachtet, sondern immer alle ESG-Risikokriterien herangezogen werden. Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass durch die oben aufgeführten Kombinationen von Risikokriterien die diagnostische Genauigkeit gesteigert werden kann. Bemerkenswert und nicht zu vernachlässigen ist, dass ein Patient mit HGD auf dem Boden einer BD-IPMN durch die ESG-Kriterien nicht erkannt worden wäre. Dieser Fall macht deutlich, dass neben den in der Leitlinie getroffenen Empfehlungen, auch die individuelle Patientensituation in der Therapieplanung berücksichtigt werden muss. Denkbar und grundsätzlich wünschenswert wäre die Entwicklung eines präoperativen Risikoscores zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Malignoms für PCN-Patienten. Ein Ziel eines solchen Scores wäre, die präoperative Risikoeinschätzung zu vereinfachen und zu verfeinern, um damit das klinische Management dieser Patienten zu optimieren. Ein solcher Score sollte optimalerweise die in der Literatur verfügbaren Daten, hinsichtlich der unterschiedlich starken Assoziation der verschiedenen Risikokriterien zum Vorliegen eines Malignoms, berücksichtigen. Die uns bisher vorliegenden Daten reichen jedoch noch nicht aus um einen solchen Score zu entwickeln. Weitere, langfristig angelegte Studien sind notwendig, um das biologische Verhalten der verschiedenen PCN besser zu verstehen und das klinische Management von PCN-Patienten zu optimieren.

9. Abstract

Background

As a result of widespread use of cross-sectional imaging, clinicians are confronted with pancreatic cysts with increasing frequency (De Jong et al. 2010). The adequate diagnosis and therapy of patients with pancreatic cystic lesions represents an everyday clinical challenge and varies considerably between the different entities of the pancreatic cystic lesions (Visser et al. 2008). Pancreatic cysts comprise of a heterogeneous group of entities. Some of which are benign such as inflammatory pseudocysts or serous cystic neoplasms (SCN) and do not require resection when asymptomatic. Others like mucinous cystic neoplasm (MCN) or intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) have a malignant potential and in these cases surgical resection is often indicated. Due to the varying potential for malignant degeneration and progression to pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) an early and differentiated diagnosis is crucial to ensure adequate clinical management of PCN-patients (De Jong et al. 2010). A clinical problem is the correct preoperative identification of the respective PCN-entity on basis of image morphological criteria. However, due to the varying potential for malignant degeneration of the various PCN-entities, the correct diagnosis is decisive for the further clinical procedure (Del Chiaro et al. 2014).

In recent years, various guidelines with therapeutic recommendations for PCN-patients have been published (Tanaka et al. 2012) (Vege et al. 2015). Currently, there is no international consensus on the clinical approach in these patients (Hasan et al. 2019) (van Huijgevoort et al. 2019). So far, there was no systematic investigation of the clinical procedure in PCN-patients within the UKGM. The European Study Group (ESG) guideline on the clinical management of PCN-patients published in 2018 is the first evidence-based guideline on this topic. However, their validity has not yet been investigated in a mixed group of patients with different PCN-entities.

Results

In this retrospective study, a group of 219 patients with different PCN were examined with regard to their clinical management. The data provide a comprehensive picture of the clinical procedure.

The majority of PCN-patients (81.7 %) was asymptomatic at initial diagnosis. The most common symptom was abdominal pain. 16.0 % of the study population had PCN related pain. 85.4 % of the patients received conservative therapy primary. Symptomatic patients tend to be treated surgically more frequently than patients without symptoms. The most common radiological diagnosis was BD-IPMN with 86.2 %. The other PCN-entities were diagnosed less frequently (MD/MT IPMN 4.6 %, MCN 1.4 %, SCN 7.8 %).

The specificity of radiological methods for preoperative PCN-entity determination was 77.8 %. The overall prevalence of malignancy in our study population was 4.1 % at the initial diagnosis. Within the surgically treated patients, however, the prevalence of malignancy varies greatly depending on the PCN-entity (BD-IPMN 20.0 %, MD/MT-IPMN 50.0 %, MCN 0.0 %, SCN 0.0 %). 2.7 % of these primarily conservatively treated patients developed a progression in the sense of the new occurrence of ESG risk criteria during observation. Four patients (1.8 % of the study population) received secondary surgical treatment. One of the four patients showed a BD-IPMN associated carcinoma. This corresponds to a malignancy incidence of 0.53 % of all PCN-patients treated primarily conservatively and 0.56 % of BD-IPMN patients treated primarily conservatively within 52 months. In the secondary operated patient, with evidence of a BD-IPMN associated carcinoma, the progression was detected after monitoring of 52 month. Overall, 16.4 % of the study group was treated surgically. Only 27.8 % of the surgically treated patients (4.6 % of the study population) showed malignancy at histopathological examination. Accordingly, no malignancy was detected in 72.2 % of surgically treated patients (11.8 % of the study population).

Progression-free survival at 54 months was 98.8 % in the group without ESG risk criteria in the initial imaging. Progression-free survival in the group of patients with relative indication of surgery was 92.9 % at 54 months. In the group of patients with absolute indication of surgery in initial imaging, progression-free survival after 54 months was 40.0 %. The differences in progression-free survival were statistically significant.

The ESG-risk-criteria were tested for statistical validity in predicting malignancy. Some risk criteria showed a association with the presence of malignancy. No association could be established for other ESG-criteria. The presence of solid cysts mass showed the strongest association with the presence of malignancy (odds ratio= 7.77). In addition enhancing murale nodules ≥ 5 mm (odds ratio= 6.25) and < 5 mm (odds ratio= 6.30) showed a strong association with presence of malignancy. Main pancreatic duct dilatation of ≥ 10 mm as well as the dilatation between 5 and 9.9 mm showed an association with presence of malignancy (odds ratio= 2.17 and 2.19). An association with malignancy (odds ratio= 3.00) was also

demonstrated for an elevated serum CA 19-9 level of ≥ 37 U/ml. A cyst diameter of ≥ 4 cm showed no association (odds ratio= 0.30).

With regard to the detection of malignancy, the individual ESG-criteria of absolute indication for surgery showed a high specificity (76.9 %- 100 %), but a low sensitivity (10.0 % -70.0 %). The individual ESG-criteria of relative indication for surgery also showed high specificity (73.1 %- 94.7 %), but low sensitivity (10.0 %- 60.0 %).

Through a combination of risk criteria, the sensitivity could be increased in particular. The presence of at least one criterion of relative indication for surgery showed a sensitivity of 90.0 %. The highest specificity (100 %) was achieved by combining at least one absolute and two additional relative risk criteria.

Conclusion

Most PCN are found incidentally in asymptomatic patients. The BD-IPMN is the PCN-entity with the highest prevalence. It is obvious that the relative frequencies of the different PCN-entities in surgical case series are subject to a selection bias, since the different PCN are resected with varying strategies due to their different malignant potential and the varying frequency of occurrence of risk criteria. The prevalence of malignancy is low in our study population at the initial diagnosis with 4.1 %. However, this varies greatly depending on the respective PCN-entity. The different prevalences of malignancy in resected MD/MT-IPMN and BD-IPMN (50 % vs. 20 %) in our data underscore the importance of correct preoperative diagnosis to assess the risk of malignancy. The low specificity of 77.8 % with regard to preoperative entity determination by radiological methods underscores the need for further studies in order to optimize preoperative imaging diagnostics with regard to correct PCN determination.

Overall, the prevalence of malignancy was low in the group of operated patients at 27.8 %. No malignancy was detected in 72.2 % of surgically treated patients. Retrospectively, these patients were treated unnecessarily surgically from an oncological point of view. The aim should be to further improve the preoperative identification of patients with a malignant disease to minimize the rate of unnecessarily operated patients.

The incidence of malignancy in the primary conservative treated group is low within 54 months. However, progression can occur after longer period of time. The monitoring periods in our study are not sufficient for a final assessment of the progression rate within the case group

of primarily conservatively treated patients. A further long-term observation of the study population is necessary in order to assess the progression rate more accurately. Overall, however, the collected data support the recommendation of the ESG to follow up IPMN-patients as long as they are fit for surgery.

Our data indicate that patients with risk criteria in the initial imaging have a higher probability of progression and thus the development of a carcinoma than patients without risk criteria. These data support the recommendation in the ESG guideline to intensify the monitoring of patients with criteria of relative indication of surgery in the initial imaging in individual cases where primary surgery is not to be forced due to an increased perioperative risk.

Our data underscore the importance of solid cyst mass and murale nodules as most important risk criteria with high relevance for the preoperative prediction of malignancy. Dilatation of the main pancreatic duct and elevated serum CA 19-9 levels are also important criteria for assessing the likelihood of malignancy. The data suggest that the risk criteria listed in the ESG guideline are an important tool for the preoperative prediction of malignancy even within a mixed PCN-collective. However, not every single criterion should be considered in isolation, but all ESG risk criteria should always be taken into account. The available data suggest that the above combinations of risk criteria can improve diagnostic accuracy. The extent to which the above combinations of risk criteria should be used in clinical practice to improve preoperative diagnostic accuracy requires further prospective testing. It would be conceivable and fundamentally desirable to develop a preoperative risk score to assess the likelihood of malignancy in PCN-patients. However, the data available to us are not yet sufficient to develop such a score. Further long-term studies are needed to generate a more comprehensive understanding of the biological behaviour of PCN and to improve the clinical management of PCN-patients.

10. Literaturverzeichnis

- Abdeljawad, K., K. C. Vemulapalli, C. M. Schmidt, J. Dewitt, S. Sherman, T. F. Imperiale, and M. Al-Haddad. 2014. "Prevalence of malignancy in patients with pure main duct intraductal papillary mucinous neoplasms." *Gastrointest Endosc* 79 (4):623-9. doi: 10.1016/j.gie.2013.08.024.
- Adsay, V., M. Mino-Kenudson, T. Furukawa, O. Basturk, G. Zamboni, G. Marchegiani, C. Bassi, R. Salvia, G. Malleo, S. Paiella, C. L. Wolfgang, H. Matthaei, G. J. Offerhaus, M. Adham, M. J. Bruno, M. D. Reid, A. Krasinskas, G. Klöppel, N. Ohike, T. Tajiri, K. T. Jang, J. C. Roa, P. Allen, C. Fernández-del Castillo, J. Y. Jang, D. S. Klimstra, R. H. Hruban, and 2013 Members of Verona Consensus Meeting. 2016. "Pathologic Evaluation and Reporting of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas and Other Tumoral Intraepithelial Neoplasms of Pancreatobiliary Tract: Recommendations of Verona Consensus Meeting." *Ann Surg* 263 (1):162-77. doi: 10.1097/SLA.0000000000001173.
- Ahmad, N. A., M. L. Kochman, C. Brensinger, W. R. Brugge, D. O. Faigel, F. G. Gress, M. B. Kimmey, N. J. Nickl, T. J. Savides, M. B. Wallace, M. J. Wiersema, and G. G. Ginsberg. 2003. "Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions." *Gastrointest Endosc* 58 (1):59-64. doi: 10.1067/mge.2003.298.
- Ahrendt, S. A., R. A. Komorowski, M. J. Demeure, S. D. Wilson, and H. A. Pitt. 2002. "Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: is preoperative diagnosis possible?" *J Gastrointest Surg* 6 (1):66-74. doi: 10.1016/s1091-255x(01)00020-8.
- Assifi, M. M., P. D. Nguyen, N. Agrawal, N. Dedania, E. P. Kennedy, P. K. Sauter, A. Prestipino, J. M. Winter, C. J. Yeo, and H. Lavu. 2014. "Non-neoplastic epithelial cysts of the pancreas: a rare, benign entity." *J Gastrointest Surg* 18 (3):523-31. doi: 10.1007/s11605-014-2459-7.
- Bassi, C., R. Salvia, E. Molinari, C. Biasutti, M. Falconi, and P. Pederzoli. 2003. "Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa?" *World J Surg* 27 (3):319-23. doi: 10.1007/s00268-002-6570-7.
- Basturk, O., I. Coban, and N. V. Adsay. 2009. "Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications." *Arch Pathol Lab Med* 133 (3):423-38. doi: 10.1043/1543-2165-133.3.423.
- Basturk, O., S. M. Hong, L. D. Wood, N. V. Adsay, J. Albores-Saavedra, A. V. Biankin, L. A. Brosens, N. Fukushima, M. Goggins, R. H. Hruban, Y. Kato, D. S. Klimstra, G. Klöppel, A. Krasinskas, D. S. Longnecker, H. Matthaei, G. J. Offerhaus, M. Shimizu, K. Takaori, B. Terris, S. Yachida, I. Esposito, T. Furukawa, and Baltimore Consensus Meeting. 2015. "A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas." *Am J Surg Pathol* 39 (12):1730-41. doi: 10.1097/PAS.0000000000000533.
- Bollen, T. L., and F. J. Wessels. 2018. "Radiological Workup of Cystic Neoplasms of the Pancreas." *Visc Med* 34 (3):182-190. doi: 10.1159/000489674.

- Bordeianou, L., P. A. Vagefi, D. Sahani, V. Deshpande, E. Rakhlin, A. L. Warshaw, and C. Fernández-del Castillo. 2008. "Cystic pancreatic endocrine neoplasms: a distinct tumor type?" *J Am Coll Surg* 206 (6):1154-8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.040.
- Bosman, F.T. 2010. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. edited by F. Carneiro, Hruban, R.H., Theise, N.D.
- Bridges, Mellena D. 2015. "Magnetic resonance imaging of pancreatic malignancy." *Translational Cancer Research; Vol 4, No 6 (December 2015): Translational Cancer Research (Pancreatic Cancer)*.
- Brugge, W. R. 2015. "Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas." *J Gastrointest Oncol* 6 (4):375-88. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.057.
- Brugge, W. R., G. Y. Lauwers, D. Sahani, C. Fernandez-del Castillo, and A. L. Warshaw. 2004. "Cystic neoplasms of the pancreas." *N Engl J Med* 351 (12):1218-26. doi: 10.1056/NEJMra031623.
- Brugge, W. R., K. Lewandrowski, E. Lee-Lewandrowski, B. A. Centeno, T. Szydlo, S. Regan, C. F. del Castillo, and A. L. Warshaw. 2004. "Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study." *Gastroenterology* 126 (5):1330-6.
- Buscail, E., T. Cauvin, B. Fernandez, C. Buscail, M. Marty, B. Lapuyade, C. Subtil, J. P. Adam, V. Vendrely, S. Dabernat, C. Laurent, and L. Chiche. 2019. "Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and European guidelines: importance of the surgery type in the decision-making process." *BMC Surg* 19 (1):115. doi: 10.1186/s12893-019-0580-y.
- Campbell, F., and B. Azadeh. 2008. "Cystic neoplasms of the exocrine pancreas." *Histopathology* 52 (5):539-51. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02856.x.
- Cankorkmaz, L., C. Gümüş, A. Celiksöz, and G. Köylüoğlu. 2011. "Primary hydatid disease of the pancreas mimicking pancreatic pseudo-cyst in a child: case report and review of the literature." *Turkiye Parazitol Derg* 35 (1):50-2. doi: 10.5152/tpd.2011.13.
- Chang, Y. R., J. K. Park, J. Y. Jang, W. Kwon, J. H. Yoon, and S. W. Kim. 2016. "Incidental pancreatic cystic neoplasms in an asymptomatic healthy population of 21,745 individuals: Large-scale, single-center cohort study." *Medicine (Baltimore)* 95 (51):e5535. doi: 10.1097/MD.0000000000005535.
- Charville, G. W., and C. S. Kao. 2018. "Serous Neoplasms of the Pancreas: A Comprehensive Review." *Arch Pathol Lab Med* 142 (9):1134-1140. doi: 10.5858/arpa.2017-0195-RS.
- Chetty, R., and I. El-Shinnawy. 2009. "Intraductal pancreatic neuroendocrine tumor." *Endocr Pathol* 20 (4):262-6. doi: 10.1007/s12022-009-9093-z.
- Cizginer, S., B. G. Turner, B. Turner, A. R. Bilge, C. Karaca, M. B. Pitman, and W. R. Brugge. 2011. "Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts." *Pancreas* 40 (7):1024-8. doi: 10.1097/MPA.0b013e31821bd62f.
- Clores, M. J., A. Thosani, and J. M. Buscaglia. 2014. "Multidisciplinary diagnostic and therapeutic approaches to pancreatic cystic lesions." *J Multidiscip Healthc* 7:81-91. doi: 10.2147/JMDH.S43098.

- Coleman, K. M., M. C. Doherty, and S. A. Bigler. 2003. "Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas." *Radiographics* 23 (6):1644-8. doi: 10.1148/rg.236035006.
- Correa-Gallego, C., C. R. Ferrone, S. P. Thayer, J. A. Wargo, A. L. Warshaw, and C. Fernández-Del Castillo. 2010. "Incidental pancreatic cysts: do we really know what we are watching?" *Pancreatology* 10 (2-3):144-50. doi: 10.1159/000243733.
- Crippa, S., C. Bassi, R. Salvia, G. Malleo, G. Marchegiani, V. Rebours, P. Levy, S. Partelli, S. L. Suleiman, P. A. Banks, N. Ahmed, S. T. Chari, C. Fernández-Del Castillo, and M. Falconi. 2017. "Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasms with worrisome features and high-risk stigmata undergoing non-operative management: a mid-term follow-up analysis." *Gut* 66 (3):495-506. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310162.
- Crippa, S., C. Fernández-Del Castillo, R. Salvia, D. Finkelstein, C. Bassi, I. Domínguez, A. Muzikansky, S. P. Thayer, M. Falconi, M. Mino-Kenudson, P. Capelli, G. Y. Lauwers, S. Partelli, P. Pederzoli, and A. L. Warshaw. 2010. "Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics." *Clin Gastroenterol Hepatol* 8 (2):213-9. doi: 10.1016/j.cgh.2009.10.001.
- Crippa, S., R. Salvia, A. L. Warshaw, I. Domínguez, C. Bassi, M. Falconi, S. P. Thayer, G. Zamboni, G. Y. Lauwers, M. Mino-Kenudson, P. Capelli, P. Pederzoli, and C. F. Castillo. 2008. "Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients." *Ann Surg* 247 (4):571-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31811f4449.
- Curry, C. A., J. Eng, K. M. Horton, B. Urban, S. Siegelman, B. S. Kuszyk, and E. K. Fishman. 2000. "CT of primary cystic pancreatic neoplasms: can CT be used for patient triage and treatment?" *AJR Am J Roentgenol* 175 (1):99-103. doi: 10.2214/ajr.175.1.1750099.
- D'Angelica, M., M. F. Brennan, A. A. Suriawinata, D. Klimstra, and K. C. Conlon. 2004. "Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome." *Ann Surg* 239 (3):400-8.
- de Jong, K., M. J. Bruno, and P. Fockens. 2012. "Epidemiology, diagnosis, and management of cystic lesions of the pancreas." *Gastroenterol Res Pract* 2012:147465. doi: 10.1155/2012/147465.
- de Jong, K., C. Y. Nio, J. J. Hermans, M. G. Dijkgraaf, D. J. Gouma, C. H. van Eijck, E. van Heel, G. Klass, P. Fockens, and M. J. Bruno. 2010. "High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations." *Clin Gastroenterol Hepatol* 8 (9):806-11. doi: 10.1016/j.cgh.2010.05.017.
- Del Chiaro, M., Z. Ateeb, M. R. Hansson, E. Rangelova, R. Segersvärd, N. Kartalis, C. Ansorge, M. J. Löhr, U. Arnelo, and C. Verbeke. 2017. "Survival Analysis and Risk for Progression of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia of the Pancreas (IPMN) Under Surveillance: A Single-Institution Experience." *Ann Surg Oncol* 24 (4):1120-1126. doi: 10.1245/s10434-016-5661-x.
- Del Chiaro, M., R. Segersvärd, R. Pozzi Mucelli, E. Rangelova, N. Kartalis, C. Ansorge, U. Arnelo, J. Blomberg, M. Löhr, and C. Verbeke. 2014. "Comparison of preoperative conference-based diagnosis with histology of cystic tumors of the pancreas." *Ann Surg Oncol* 21 (5):1539-44. doi: 10.1245/s10434-013-3465-9.

- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V. (Patientenvertretung), Bundesorganisation Selbsthilfe NeuroEndokrine Tumoren e.V. (NET-sgh) (Patientenvertretung), and Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGEBV), Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGNM), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP), Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG), Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V./Bundesverband Deutscher Pathologen (DGP/BDP), Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie (DGIR), Authors, and Collaborators:. 2018. "[Practice guideline neuroendocrine tumors - AWMF-Reg. 021-27]." *Z Gastroenterol* 56 (6):583-681. doi: 10.1055/a-0604-2924.
- Di Paola, V., R. Manfredi, S. Mehrabi, N. Cardobi, E. Demozzi, S. Belluardo, and R. Pozzi Mucelli. 2016. "Pancreatic mucinous cystadenomas and cystadenocarcinomas: differential diagnosis by means of MRI." *Br J Radiol* 89 (1057):20150536. doi: 10.1259/bjr.20150536.
- Dietrich, C. F., M. Chichakli, T. O. Hirche, J. Bargon, P. Leitzmann, T. O. Wagner, and B. Lembcke. 2002. "Sonographic findings of the hepatobiliary-pancreatic system in adult patients with cystic fibrosis." *J Ultrasound Med* 21 (4):409-16; quiz 417.
- Egawa, N., B. Maillet, S. Schröder, K. Mukai, and G. Klöppel. 1994. "Serous oligocystic and ill-demarcated adenoma of the pancreas: a variant of serous cystic adenoma." *Virchows Arch* 424 (1):13-7.
- ESG. 2018. "European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms." *Gut* 67 (5):789-804. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316027.
- Esposito, I., A. M. Schlitter, B. Sipos, and G. Klöppel. 2015. "[Classification and malignant potential of pancreatic cystic tumors]." *Pathologe* 36 (1):99-112; quiz 113-4. doi: 10.1007/s00292-014-1971-6.
- Farrell, J. J. 2015. "Prevalence, Diagnosis and Management of Pancreatic Cystic Neoplasms: Current Status and Future Directions." *Gut Liver* 9 (5):571-89. doi: 10.5009/gnl15063.
- Fritz, S., T. Hackert, U. Hinz, W. Hartwig, M. W. Büchler, and J. Werner. 2011. "Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas." *Br J Surg* 98 (1):104-10. doi: 10.1002/bjs.7280.
- Gaddam, S., P. S. Ge, J. W. Keach, D. Mullady, N. Fukami, S. A. Edmundowicz, R. R. Azar, R. J. Shah, F. M. Murad, V. M. Kushnir, R. R. Watson, K. F. Ghassemi, A. Sedarat, S. Komanduri, D. M. Jaiyeola, B. C. Brauer, R. D. Yen, S. K. Amateau, L. Hosford, T. Hollander, T. R. Donahue, R. D. Schulick, B. H. Edil, M. McCarter, C. Gajdos, A. Attwell, V. R. Muthusamy, D. S. Early, and S. Wani. 2015. "Suboptimal accuracy of carcinoembryonic antigen in differentiation of mucinous and nonmucinous pancreatic cysts: results of a large multicenter study." *Gastrointest Endosc* 82 (6):1060-9. doi: 10.1016/j.gie.2015.04.040.

- Gallmeier. 2018. Duktales Adenokarzinom des Pankreas. edited by Gress. Der Internist.
- Garcea, G., S. L. Ong, A. Rajesh, C. P. Neal, C. A. Pollard, D. P. Berry, and A. R. Dennison. 2008. "Cystic lesions of the pancreas. A diagnostic and management dilemma." *Pancreatology* 8 (3):236-51. doi: 10.1159/000134279.
- Gillis, A., I. Cipollone, G. Cousins, and K. Conlon. 2015. "Does EUS-FNA molecular analysis carry additional value when compared to cytology in the diagnosis of pancreatic cystic neoplasm? A systematic review." *HPB (Oxford)* 17 (5):377-86. doi: 10.1111/hpb.12364.
- Goh, B. K., Y. M. Tan, W. M. Yap, P. C. Cheow, P. K. Chow, Y. F. Chung, W. K. Wong, and L. L. Ooi. 2006. "Pancreatic serous oligocystic adenomas: clinicopathologic features and a comparison with serous microcystic adenomas and mucinous cystic neoplasms." *World J Surg* 30 (8):1553-9. doi: 10.1007/s00268-005-0749-7.
- Green, J. A., and J. S. Barkin. 2002. "Can EUS alone differentiate between malignant and benign cystic lesions of the pancreas?" *Am J Gastroenterol* 97 (11):2918-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.07042.x.
- Grützmann, R., M. Niedergethmann, C. Pilarsky, G. Klöppel, and H. D. Saeger. 2010. "Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and treatment." *Oncologist* 15 (12):1294-309. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0151.
- Hackert, T., S. Fritz, M. Klaus, F. Bergmann, U. Hinz, O. Strobel, L. Schneider, and M. W. Büchler. 2015. "Main-duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: High Cancer Risk in Duct Diameter of 5 to 9 mm." *Ann Surg* 262 (5):875-80; discussion 880-1. doi: 10.1097/SLA.0000000000001462.
- Han, Y., H. Lee, J. S. Kang, J. R. Kim, H. S. Kim, J. M. Lee, K. B. Lee, W. Kwon, S. W. Kim, and J. Y. Jang. 2018. "Progression of Pancreatic Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Associates With Cyst Size." *Gastroenterology* 154 (3):576-584. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.013.
- Harima, H., S. Kaino, S. Shinoda, M. Kawano, S. Suenaga, and I. Sakaida. 2015. "Differential diagnosis of benign and malignant branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography." *World J Gastroenterol* 21 (20):6252-60. doi: 10.3748/wjg.v21.i20.6252.
- Hasan, A., K. Visrodia, J. J. Farrell, and T. A. Gonda. 2019. "Overview and comparison of guidelines for management of pancreatic cystic neoplasms." *World J Gastroenterol* 25 (31):4405-4413. doi: 10.3748/wjg.v25.i31.4405.
- Hirono, S., M. Tani, M. Kawai, K. Okada, M. Miyazawa, A. Shimizu, Y. Kitahata, and H. Yamaue. 2012. "The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and mural nodule size are predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." *Ann Surg* 255 (3):517-22. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182444231.
- Horvath, K. D., and J. A. Chabot. 1999. "An aggressive resectional approach to cystic neoplasms of the pancreas." *Am J Surg* 178 (4):269-74. doi: 10.1016/s0002-9610(99)00186-5.

- Huang, P., G. Staerckel, N. Sneige, and Y. Gong. 2006. "Fine-needle aspiration of pancreatic serous cystadenoma: cytologic features and diagnostic pitfalls." *Cancer* 108 (4):239-49. doi: 10.1002/cncr.21911.
- Hwang, D. W., J. Y. Jang, S. E. Lee, C. S. Lim, K. U. Lee, and S. W. Kim. 2012. "Clinicopathologic analysis of surgically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas in SNUH: a 15-year experience at a single academic institution." *Langenbecks Arch Surg* 397 (1):93-102. doi: 10.1007/s00423-010-0674-6.
- Hwang, J., Y. K. Kim, J. H. Min, W. K. Jeong, S. S. Hong, and H. J. Kim. 2018. "Comparison between MRI with MR cholangiopancreatography and endoscopic ultrasonography for differentiating malignant from benign mucinous neoplasms of the pancreas." *Eur Radiol* 28 (1):179-187. doi: 10.1007/s00330-017-4926-5.
- Jais, B., V. Rebours, G. Malleo, R. Salvia, M. Fontana, L. Maggino, C. Bassi, R. Manfredi, R. Moran, A. M. Lennon, A. Zaheer, C. Wolfgang, R. Hruban, G. Marchegiani, C. Fernández Del Castillo, W. Brugge, Y. Ha, M. H. Kim, D. Oh, I. Hirai, W. Kimura, J. Y. Jang, S. W. Kim, W. Jung, H. Kang, S. Y. Song, C. M. Kang, W. J. Lee, S. Crippa, M. Falconi, I. Gomatos, J. Neoptolemos, A. C. Milanetto, C. Sperti, C. Ricci, R. Casadei, M. Bissolati, G. Balzano, I. Frigerio, R. Girelli, M. Delhaye, B. Bernier, H. Wang, K. T. Jang, D. H. Song, M. T. Huggett, K. W. Oppong, L. Pererva, K. V. Kopchak, M. Del Chiaro, R. Segersvard, L. S. Lee, D. Conwell, A. Osvaldt, V. Campos, G. Agüero Garcete, B. Napoleon, I. Matsumoto, M. Shinzeki, F. Bolado, J. M. Fernandez, M. G. Keane, S. P. Pereira, I. A. Acuna, E. C. Vaquero, M. R. Angiolini, A. Zerbi, J. Tang, R. W. Leong, A. Faccineto, G. Morana, M. C. Petrone, P. G. Arcidiacono, J. H. Moon, H. J. Choi, R. S. Gill, D. Pavey, M. Ouaïssi, B. Sastre, M. Spandre, C. G. De Angelis, M. A. Rios-Vives, M. Concepcion-Martin, T. Ikeura, K. Okazaki, L. Frulloni, O. Messina, and P. Lévy. 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 (2):305-12. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309638.
- Jan, I. S., M. C. Chang, C. Y. Yang, Y. W. Tien, Y. M. Jeng, C. H. Wu, B. B. Chen, and Y. T. Chang. 2019. "Validation of Indications for Surgery of European Evidence-Based Guidelines for Patients with Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms." *J Gastrointest Surg*. doi: 10.1007/s11605-019-04420-9.
- Jang, J. Y., T. Park, S. Lee, M. J. Kang, S. Y. Lee, K. B. Lee, Y. R. Chang, and S. W. Kim. 2014. "Validation of international consensus guidelines for the resection of branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms." *Br J Surg* 101 (6):686-92. doi: 10.1002/bjs.9491.
- Jang, J. Y., T. Park, S. Lee, Y. Kim, S. Y. Lee, S. W. Kim, S. C. Kim, K. B. Song, M. Yamamoto, T. Hatori, S. Hirono, S. Satoi, T. Fujii, S. Hirano, Y. Hashimoto, Y. Shimizu, D. W. Choi, S. H. Choi, J. S. Heo, F. Motoi, I. Matsumoto, W. J. Lee, C. M. Kang, H. S. Han, Y. S. Yoon, M. Sho, H. Nagano, G. Honda, S. G. Kim, H. C. Yu, J. C. Chung, Y. Nagakawa, H. I. Seo, and H. Yamaue. 2017. "Proposed Nomogram Predicting the Individual Risk of Malignancy in the Patients With Branch Duct Type Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas." *Ann Surg* 266 (6):1062-1068. doi: 10.1097/SLA.0000000000001985.
- Jensen, R. T. 2006. "Pancreatic neuroendocrine tumors: overview of recent advances and diagnosis." *J Gastrointest Surg* 10 (3):324-6. doi: 10.1016/j.gassur.2005.08.022.

- Kamata, K., M. Kitano, S. Omoto, K. Kadosaka, T. Miyata, K. Yamao, H. Imai, H. Sakamoto, Y. Harwani, T. Chikugo, Y. Chiba, I. Matsumoto, Y. Takeyama, and M. Kudo. 2016. "Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts." *Endoscopy* 48 (1):35-41. doi: 10.1055/s-0034-1393564.
- Kawamoto, S., P. T. Johnson, C. Shi, A. D. Singhi, R. H. Hruban, C. L. Wolfgang, B. H. Edil, and E. K. Fishman. 2013. "Pancreatic neuroendocrine tumor with cystlike changes: evaluation with MDCT." *AJR Am J Roentgenol* 200 (3):W283-90. doi: 10.2214/AJR.12.8941.
- Kayal, M., L. Luk, E. M. Hecht, C. Do, B. A. Schrope, J. A. Chabot, and T. A. Gonda. 2017. "Long-Term Surveillance and Timeline of Progression of Presumed Low-Risk Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms." *AJR Am J Roentgenol* 209 (2):320-326. doi: 10.2214/AJR.16.17249.
- Kim, J. H., H. W. Eun, H. J. Park, S. S. Hong, and Y. J. Kim. 2012. "Diagnostic performance of MRI and EUS in the differentiation of benign from malignant pancreatic cyst and cyst communication with the main duct." *Eur J Radiol* 81 (11):2927-35. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.12.019.
- Kim, T. H., T. J. Song, J. H. Hwang, K. S. Yoo, W. J. Lee, K. H. Lee, S. H. Dong, C. H. Park, E. T. Park, J. H. Moon, H. G. Kim, E. Y. Kim, K. B. Cho, H. J. Kim, S. O. Lee, Y. K. Cheon, J. M. Lee, D. W. Oh, and M. H. Kim. 2015. "Predictors of malignancy in pure branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: A nationwide multicenter study." *Pancreatology* 15 (4):405-10. doi: 10.1016/j.pan.2015.04.010.
- King, J. C., T. T. Ng, S. C. White, G. Cortina, H. A. Reber, and O. J. Hines. 2009. "Pancreatic serous cystadenocarcinoma: a case report and review of the literature." *J Gastrointest Surg* 13 (10):1864-8. doi: 10.1007/s11605-009-0926-3.
- Klöppel, G. 2007. "Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions." *Mod Pathol* 20 Suppl 1:S113-31. doi: 10.1038/modpathol.3800690.
- Klöppel, G., P. U. Heitz, C. Capella, and E. Solcia. 1996. "Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions." *World J Surg* 20 (2):132-41. doi: 10.1007/s002689900021.
- Koh, Y. X., A. Y. Chok, H. L. Zheng, C. S. Tan, and B. K. Goh. 2014. "A systematic review and meta-analysis of the clinicopathologic characteristics of cystic versus solid pancreatic neuroendocrine neoplasms." *Surgery* 156 (1):83-96.e2. doi: 10.1016/j.surg.2014.03.026.
- Kosmahl, M., U. Pauser, K. Peters, B. Sipos, J. Lüttges, B. Kremer, and G. Klöppel. 2004. "Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal." *Virchows Arch* 445 (2):168-78. doi: 10.1007/s00428-004-1043-z.
- Kosmahl, M., L. S. Seada, U. Jänig, D. Harms, and G. Klöppel. 2000. "Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: its origin revisited." *Virchows Arch* 436 (5):473-80. doi: 10.1007/s004280050475.
- Kosmahl, M., J. Wagner, K. Peters, B. Sipos, and G. Klöppel. 2004. "Serous cystic neoplasms of the pancreas: an immunohistochemical analysis revealing alpha-inhibin, neuron-specific enolase, and MUC6 as new markers." *Am J Surg Pathol* 28 (3):339-46.

- Kromrey, M. L., R. Bülow, J. Hübner, C. Paperlein, M. M. Lerch, T. Ittermann, H. Völzke, J. Mayerle, and J. P. Kühn. 2018. "Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study." *Gut* 67 (1):138-145. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313127.
- Lam, K. Y., C. Y. Lo, and S. T. Fan. 1999. "Pancreatic solid-cystic-papillary tumor: clinicopathologic features in eight patients from Hong Kong and review of the literature." *World J Surg* 23 (10):1045-50. doi: 10.1007/s002689900621.
- Law, J. K., A. Ahmed, V. K. Singh, V. S. Akshintala, M. T. Olson, S. P. Raman, S. Z. Ali, E. K. Fishman, I. Kamel, M. I. Canto, M. Dal Molin, R. A. Moran, M. A. Khashab, N. Ahuja, M. Goggins, R. H. Hruban, C. L. Wolfgang, and A. M. Lennon. 2014. "A systematic review of solid-pseudopapillary neoplasms: are these rare lesions?" *Pancreas* 43 (3):331-7. doi: 10.1097/MPA.000000000000061.
- Le Borgne, J., L. de Calan, and C. Partensky. 1999. "Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. French Surgical Association." *Ann Surg* 230 (2):152-61. doi: 10.1097/00000658-199908000-00004.
- Lee, H. J., M. J. Kim, J. Y. Choi, H. S. Hong, and K. A. Kim. 2011. "Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions." *Clin Radiol* 66 (4):315-21. doi: 10.1016/j.crad.2010.06.019.
- Lee, K. S., A. Sekhar, N. M. Rofsky, and I. Pedrosa. 2010. "Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging." *Am J Gastroenterol* 105 (9):2079-84. doi: 10.1038/ajg.2010.122.
- Levink, I., M. J. Bruno, and D. L. Cahen. 2018. "Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: Controversies in Guidelines and Future Perspectives." *Curr Treat Options Gastroenterol* 16 (3):316-332. doi: 10.1007/s11938-018-0190-2.
- Lewis, G. H., H. Wang, A. M. Bellizzi, A. P. Klein, F. B. Askin, L. E. Schwartz, R. D. Schulick, C. L. Wolfgang, J. L. Cameron, E. M. O'Reilly, K. H. Yu, and R. H. Hruban. 2013. "Prognosis of minimally invasive carcinoma arising in mucinous cystic neoplasms of the pancreas." *Am J Surg Pathol* 37 (4):601-5. doi: 10.1097/PAS.0b013e318273f3b0.
- Lewis, R. B., G. E. Lattin, and E. Paal. 2010. "Pancreatic endocrine tumors: radiologic-clinicopathologic correlation." *Radiographics* 30 (6):1445-64. doi: 10.1148/rg.306105523.
- Liu, Y., H. Hao, X. Guo, J. Xu, L. Kang, G. Zheng, and H. Zhao. 2019. "Rare pancreatic carcinosarcoma in a patient with medical history of esophageal cancer: A case report and literature review." *Medicine (Baltimore)* 98 (16):e15238. doi: 10.1097/MD.00000000000015238.
- Marchegiani, G., S. Andrianello, A. Borin, C. Dal Borgo, G. Perri, T. Pollini, G. Romanò, M. D'Onofrio, A. Gabbrielli, A. Scarpa, G. Malleo, C. Bassi, and R. Salvia. 2018. "Systematic review, meta-analysis, and a high-volume center experience supporting the new role of mural nodules proposed by the updated 2017 international guidelines on IPMN of the pancreas." *Surgery* 163 (6):1272-1279. doi: 10.1016/j.surg.2018.01.009.
- Marchegiani, G., S. Andrianello, T. Pollini, A. Caravati, M. Biancotto, E. Secchettin, D. Bonamini, G. Malleo, C. Bassi, and R. Salvia. 2019. ""Trivial" Cysts Redefine the Risk of Cancer in

- Presumed Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Potential Target for Follow-Up Discontinuation?" *Am J Gastroenterol* 114 (10):1678-1684. doi: 10.14309/ajg.0000000000000378.
- Masica, D. L., M. Dal Molin, C. L. Wolfgang, T. Tomita, M. R. Ostovaneh, A. Blackford, R. A. Moran, J. K. Law, T. Barkley, M. Goggins, M. Irene Canto, M. Pittman, J. R. Eshleman, S. Z. Ali, E. K. Fishman, I. R. Kamel, S. P. Raman, A. Zaheer, N. Ahuja, M. A. Makary, M. J. Weiss, K. Hirose, J. L. Cameron, N. Rezaee, J. He, Y. Joon Ahn, W. Wu, Y. Wang, S. Springer, L. L. Diaz, N. Papadopoulos, R. H. Hruban, K. W. Kinzler, B. Vogelstein, R. Karchin, and A. M. Lennon. 2017. "A novel approach for selecting combination clinical markers of pathology applied to a large retrospective cohort of surgically resected pancreatic cysts." *J Am Med Inform Assoc* 24 (1):145-152. doi: 10.1093/jamia/ocw069.
- Megibow, A. J., F. P. Lombardo, A. Guarise, G. Carbognin, J. Scholes, N. M. Rofsky, M. Macari, E. J. Balthazar, and C. Procacci. 2001. "Cystic pancreatic masses: cross-sectional imaging observations and serial follow-up." *Abdom Imaging* 26 (6):640-7. doi: 10.1007/s00261-001-0024-9.
- Mimura, T., A. Masuda, I. Matsumoto, H. Shiomi, S. Yoshida, M. Sugimoto, T. Sanuki, M. Yoshida, T. Fujita, H. Kutsumi, Y. Ku, and T. Azuma. 2010. "Predictors of malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas." *J Clin Gastroenterol* 44 (9):e224-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181d8fb91.
- Mulkeen, A. L., P. S. Yoo, and C. Cha. 2006. "Less common neoplasms of the pancreas." *World J Gastroenterol* 12 (20):3180-5. doi: 10.3748/wjg.v12.i20.3180.
- Naganuma, S., K. Honda, S. Noriki, S. Kimura, M. Murakami, K. Koneri, K. Katayama, A. Yamaguchi, and H. Itoh. 2011. "Ruptured mucinous cystic neoplasm with an associated invasive carcinoma of pancreatic head in a pregnant woman: report of a case and review of literature." *Pathol Int* 61 (1):28-33. doi: 10.1111/j.1440-1827.2010.02609.x.
- Ngamruengphong, S., M. J. Bartel, and M. Raimondo. 2013. "Cyst carcinoembryonic antigen in differentiating pancreatic cysts: a meta-analysis." *Dig Liver Dis* 45 (11):920-6. doi: 10.1016/j.dld.2013.05.002.
- Nilsson, L. N., M. G. Keane, A. Shamali, J. Millastre Bocos, M. Marijijnissen van Zanten, A. Antila, C. Verdejo Gil, M. Del Chiaro, and J. Laukkarinen. 2016. "Nature and management of pancreatic mucinous cystic neoplasm (MCN): A systematic review of the literature." *Pancreatology* 16 (6):1028-1036. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.011.
- Ohtsuka, T., H. Kono, R. Tanabe, Y. Nagayoshi, Y. Mori, Y. Sadakari, S. Takahata, Y. Oda, S. Aishima, H. Igarashi, T. Ito, K. Ishigami, M. Nakamura, K. Mizumoto, and M. Tanaka. 2012. "Follow-up study after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas; special references to the multifocal lesions and development of ductal carcinoma in the remnant pancreas." *Am J Surg* 204 (1):44-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.04.007.
- Oyama H., Minoru Tada , 1 , * Kaoru Takagi , 1 , 2 , * Keisuke, 1 Tsuyoshi Hamada Tateishi, 1 Yousuke Nakai, 1 Ryunosuke Hakuta,, 1 Kazunaga Ishigaki 1 Hideaki Ijichi, 1 Sachiko Kanai, 1, 1 Suguru Mizuno Hirofumi Kogure, 1 Kei Saito, 1 Tomotaka Saito, 1, 1 Tatsunori Suzuki Tatsuya Sato, 1 Naminatsu Takahara, 1, 3 Junichi Arita Yasuyuki Morishita, 4 Kiyoshi Hasegawa, 4 Mariko, and 3 Masashi Fukayama Tanaka, 3 and

- Kazuhiko Koike. 2020. Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Gastroenterology*.
- Papavramidis, T., and S. Papavramidis. 2005. "Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature." *J Am Coll Surg* 200 (6):965-72. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.011.
- Park, M. J., J. H. Lee, J. K. Kim, Y. C. Kim, M. S. Park, J. S. Yu, Y. B. Kim, and D. Lee. 2014. "Multidetector CT imaging features of solid pseudopapillary tumours of the pancreas in male patients: distinctive imaging features with female patients." *Br J Radiol* 87 (1035):20130513. doi: 10.1259/bjr.20130513.
- Pelaez-Luna, M. C., C. Moctezuma-Velázquez, J. Hernández-Calleros, and L. F. Uscanga-Domínguez. 2015. "Serous Cystadenomas Follow a Benign and Asymptomatic Course and Do Not Present a Significant Size Change During Follow-Up." *Rev Invest Clin* 67 (6):344-9.
- Perri, G., G. Marchegiani, I. Frigerio, C. G. Dervenis, K. C. Conlon, C. Bassi, and R. Salvia. 2019. "Management of Pancreatic Cystic Lesions." *Dig Surg*:1-9. doi: 10.1159/000496509.
- Piciucchi, M., S. Crippa, M. Del Chiaro, R. Valente, R. Pezzilli, M. Falconi, G. Delle Fave, and G. Capurso. 2013. "Outcomes of intraductal papillary mucinous neoplasm with "Sendai-positive" criteria for resection undergoing non-operative management." *Dig Liver Dis* 45 (7):584-8. doi: 10.1016/j.dld.2013.01.016.
- Pilleul, F., A. Rochette, C. Partensky, J. Y. Scoazec, P. Bernard, and P. J. Valette. 2005. "Preoperative evaluation of intraductal papillary mucinous tumors performed by pancreatic magnetic resonance imaging and correlated with surgical and histopathologic findings." *J Magn Reson Imaging* 21 (3):237-44. doi: 10.1002/jmri.20254.
- Pittman, M. E., R. Rao, and R. H. Hruban. 2017. "Classification, Morphology, Molecular Pathogenesis, and Outcome of Premalignant Lesions of the Pancreas." *Arch Pathol Lab Med* 141 (12):1606-1614. doi: 10.5858/arpa.2016-0426-RA.
- Reddy, R. P., T. C. Smyrk, M. Zapiach, M. J. Levy, R. K. Pearson, J. E. Clain, M. B. Farnell, M. G. Sarr, and S. T. Chari. 2004. "Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer." *Clin Gastroenterol Hepatol* 2 (11):1026-31.
- Reddy, S., J. L. Cameron, J. Scudiere, R. H. Hruban, E. K. Fishman, N. Ahuja, T. M. Pawlik, B. H. Edil, R. D. Schulick, and C. L. Wolfgang. 2009. "Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas (Franz or Hamoudi tumors): a large single-institutional series." *J Am Coll Surg* 208 (5):950-7; discussion 957-9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.01.044.
- Reid, M. D., H. J. Choi, B. Memis, A. M. Krasinskas, K. T. Jang, G. Akkas, S. K. Maithel, J. M. Sarmiento, D. A. Kooby, O. Basturk, and V. Adsay. 2015. "Serous Neoplasms of the Pancreas: A Clinicopathologic Analysis of 193 Cases and Literature Review With New Insights on Macrocystic and Solid Variants and Critical Reappraisal of So-called "Serous Cystadenocarcinoma"." *Am J Surg Pathol* 39 (12):1597-610. doi: 10.1097/PAS.0000000000000559.

- Rezaee, N., C. Barbon, A. Zaki, J. He, B. Salman, R. H. Hruban, J. L. Cameron, J. M. Herman, N. Ahuja, A. M. Lennon, M. J. Weiss, L. D. Wood, and C. L. Wolfgang. 2016. "Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) with high-grade dysplasia is a risk factor for the subsequent development of pancreatic ductal adenocarcinoma." *HPB (Oxford)* 18 (3):236-46. doi: 10.1016/j.hpb.2015.10.010.
- Ricci, C., M. Migliori, A. Imbrogno, E. Mazzotta, C. Felicani, C. Serra, B. Bergonzoni, L. Calculli, and R. Casadei. 2019. "Prevalence of Asymptomatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms in Healthy and Ill Populations Detected by Ultrasonography: A Single-Center Study of 6353 Outpatients." *Pancreas* 48 (1):113-120. doi: 10.1097/MPA.0000000000001205.
- Robles, E. P., F. Maire, J. Cros, M. P. Vullierme, V. Rebours, A. Sauvanet, A. Aubert, S. Dokmak, P. Lévy, and P. Ruszniewski. 2016. "Accuracy of 2012 International Consensus Guidelines for the prediction of malignancy of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." *United European Gastroenterol J* 4 (4):580-6. doi: 10.1177/2050640615623370.
- Sahani, D. V., R. Kadavigere, A. Saokar, C. Fernandez-del Castillo, W. R. Brugge, and P. F. Hahn. 2005. "Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management." *Radiographics* 25 (6):1471-84. doi: 10.1148/rg.256045161.
- Sahora, K., M. Mino-Kenudson, W. Brugge, S. P. Thayer, C. R. Ferrone, D. Sahani, M. B. Pitman, A. L. Warshaw, K. D. Lillemoe, and C. F. Fernandez-del Castillo. 2013. "Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms: does cyst size change the tip of the scale? A critical analysis of the revised international consensus guidelines in a large single-institutional series." *Ann Surg* 258 (3):466-75. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a18f48.
- Sainani, N. I., A. Saokar, V. Deshpande, C. Fernández-del Castillo, P. Hahn, and D. V. Sahani. 2009. "Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts." *AJR Am J Roentgenol* 193 (3):722-31. doi: 10.2214/AJR.08.1253.
- Salvia, R., L. Festa, G. Butturini, A. Tonsi, N. Sartori, C. Biasutti, P. Capelli, and P. Pederzoli. 2004. "Pancreatic cystic tumors." *Minerva Chir* 59 (2):185-207.
- Sarr, M. G., H. A. Carpenter, L. P. Prabhakar, T. F. Orchard, S. Hughes, J. A. van Heerden, and E. P. DiMagno. 2000. "Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms?" *Ann Surg* 231 (2):205-12.
- Saß, A. Starker · A.-C. 2013. Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). edited by Robert-Koch-Institut: © Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Schmidt, C. M., P. B. White, J. A. Waters, C. T. Yiannoutsos, O. W. Cummings, M. Baker, T. J. Howard, N. J. Zyromski, A. Nakeeb, J. M. DeWitt, F. M. Akisik, S. Sherman, H. A. Pitt, and K. D. Lillemoe. 2007. "Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology." *Ann Surg* 246 (4):644-51; discussion 651-4. doi: 10.1097/SLA.0b013e318155a9e5.

- Scholten, L., N. C. M. van Huijgevoort, J. E. van Hooft, M. G. Besselink, and M. Del Chiaro. 2018. "Pancreatic Cystic Neoplasms: Different Types, Different Management, New Guidelines." *Visc Med* 34 (3):173-177. doi: 10.1159/000489641.
- Sedlack, R., A. Affi, E. Vazquez-Sequeiros, I. D. Norton, J. E. Clain, and M. J. Wiersema. 2002. "Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions." *Gastrointest Endosc* 56 (4):543-7. doi: 10.1067/mge.2002.128106.
- Seufferlein, T., M. Porzner, T. Becker, V. Budach, G. Ceyhan, I. Esposito, R. Fietkau, M. Follmann, H. Friess, P. Galle, M. Geissler, M. Glanemann, T. Gress, V. Heinemann, W. Hohenberger, U. Hopt, J. Izbicki, E. Klar, J. Kleeff, I. Kopp, F. Kullmann, T. Langer, J. Langrehr, M. Lerch, M. Lühr, J. Lüttges, M. Lutz, J. Mayerle, P. Michl, P. Möller, M. Molls, M. Münter, M. Nothacker, H. Oettle, S. Post, A. Reinacher-Schick, C. Röcken, E. Roeb, H. Saeger, R. Schmid, W. Schmiegell, M. Schoenberg, J. Siveke, M. Stuschke, A. Tannapfel, W. Uhl, S. Unverzagt, B. van Oorschot, Y. Vashist, J. Werner, E. Yekebas, Guidelines Programme Oncology AWMF, German Cancer Society eV, and German Cancer Aid. 2013. "[S3-guideline exocrine pancreatic cancer]." *Z Gastroenterol* 51 (12):1395-440. doi: 10.1055/s-0033-1356220.
- Silas, A. M., M. M. Morrin, V. Raptopoulos, and M. T. Keogan. 2001. "Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas." *AJR Am J Roentgenol* 176 (1):179-85. doi: 10.2214/ajr.176.1.1760179.
- Sodickson, A., P. F. Baeyens, K. P. Andriole, L. M. Prevedello, R. D. Nawfel, R. Hanson, and R. Khorasani. 2009. "Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults." *Radiology* 251 (1):175-84. doi: 10.1148/radiol.2511081296.
- Sohn, T. A., C. J. Yeo, J. L. Cameron, R. H. Hruban, N. Fukushima, K. A. Campbell, and K. D. Lillemoe. 2004. "Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience." *Ann Surg* 239 (6):788-97; discussion 797-9. doi: 10.1097/01.sla.0000128306.90650.aa.
- Song, S. J., J. M. Lee, Y. J. Kim, S. H. Kim, J. Y. Lee, J. K. Han, and B. I. Choi. 2007. "Differentiation of intraductal papillary mucinous neoplasms from other pancreatic cystic masses: comparison of multirow-detector CT and MR imaging using ROC analysis." *J Magn Reson Imaging* 26 (1):86-93. doi: 10.1002/jmri.21001.
- Springer, S., Y. Wang, M. Dal Molin, D. L. Masica, Y. Jiao, I. Kinde, A. Blackford, S. P. Raman, C. L. Wolfgang, T. Tomita, N. Niknafs, C. Douville, J. Ptak, L. Dobbyn, P. J. Allen, D. S. Klimstra, M. A. Schattner, C. M. Schmidt, M. Yip-Schneider, O. W. Cummings, R. E. Brand, H. J. Zeh, A. D. Singhi, A. Scarpa, R. Salvia, G. Malleo, G. Zamboni, M. Falconi, J. Y. Jang, S. W. Kim, W. Kwon, S. M. Hong, K. B. Song, S. C. Kim, N. Swan, J. Murphy, J. Geoghegan, W. Brugge, C. Fernandez-Del Castillo, M. Mino-Kenudson, R. Schulick, B. H. Edil, V. Adsay, J. Paulino, J. van Hooft, S. Yachida, S. Nara, N. Hiraoka, K. Yamao, S. Hijioka, S. van der Merwe, M. Goggins, M. I. Canto, N. Ahuja, K. Hirose, M. Makary, M. J. Weiss, J. Cameron, M. Pittman, J. R. Eshleman, L. A. Diaz, N. Papadopoulos, K. W. Kinzler, R. Karchin, R. H. Hruban, B. Vogelstein, and A. M. Lennon. 2015. "A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts." *Gastroenterology* 149 (6):1501-10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.041.

- Strauss, A., M. Birdsey, S. Fritz, B. D. Schwarz-Bundy, F. Bergmann, T. Hackert, H. U. Kauczor, L. Grenacher, and M. Klauss. 2016. "Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: radiological predictors of malignant transformation and the introduction of bile duct dilation to current guidelines." *Br J Radiol* 89 (1061):20150853. doi: 10.1259/bjr.20150853.
- Suzuki, R., N. Thosani, S. Annangi, S. Guha, and M. S. Bhutani. 2014. "Diagnostic yield of EUS-FNA-based cytology distinguishing malignant and benign IPMNs: a systematic review and meta-analysis." *Pancreatology* 14 (5):380-4. doi: 10.1016/j.pan.2014.07.006.
- Tanaka, M., S. Chari, V. Adsay, C. Fernandez-del Castillo, M. Falconi, M. Shimizu, K. Yamaguchi, K. Yamao, S. Matsuno, and International Association of Pancreatology. 2006. "International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas." *Pancreatology* 6 (1-2):17-32. doi: 10.1159/000090023.
- Tanaka, M., C. Fernández-del Castillo, V. Adsay, S. Chari, M. Falconi, J. Y. Jang, W. Kimura, P. Levy, M. B. Pitman, C. M. Schmidt, M. Shimizu, C. L. Wolfgang, K. Yamaguchi, K. Yamao, and International Association of Pancreatology. 2012. "International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas." *Pancreatology* 12 (3):183-97. doi: 10.1016/j.pan.2012.04.004.
- Tanaka, M., C. Fernández-Del Castillo, T. Kamisawa, J. Y. Jang, P. Levy, T. Ohtsuka, R. Salvia, Y. Shimizu, M. Tada, and C. L. Wolfgang. 2017. "Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas." *Pancreatology* 17 (5):738-753. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.007.
- van Huijgevoort, N. C. M., M. Del Chiaro, C. L. Wolfgang, J. E. van Hooft, and M. G. Besselink. 2019. "Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16 (11):676-689. doi: 10.1038/s41575-019-0195-x.
- Vege, S. S., B. Ziring, R. Jain, P. Moayyedi, Clinical Guidelines Committee, and American Gastroenterology Association. 2015. "American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts." *Gastroenterology* 148 (4):819-22; quiz12-3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.015.
- Ventriglia, A., R. Manfredi, S. Mehrabi, E. Boninsegna, R. Negrelli, B. Pedrinolla, and R. Pozzi Mucelli. 2014. "MRI features of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas." *Abdom Imaging* 39 (6):1213-20. doi: 10.1007/s00261-014-0169-y.
- Viscosi, F., F. Fleres, C. Mazzeo, I. Vulcano, and E. Cucinotta. 2018. "Cystic lymphangioma of the pancreas: a hard diagnostic challenge between pancreatic cystic lesions-review of recent literature." *Gland Surg* 7 (5):487-492. doi: 10.21037/gs.2018.04.02.
- Visser, B. C., V. R. Muthusamy, B. M. Yeh, F. V. Coakley, and L. W. Way. 2008. "Diagnostic evaluation of cystic pancreatic lesions." *HPB (Oxford)* 10 (1):63-9. doi: 10.1080/13651820701883155.
- Volkan Adsay, N. 2007. "Cystic lesions of the pancreas." *Mod Pathol* 20 Suppl 1:S71-93. doi: 10.1038/modpathol.3800706.

- Waters, J. A., C. M. Schmidt, J. W. Pinchot, P. B. White, O. W. Cummings, H. A. Pitt, K. Sandrasegaran, F. Akisik, T. J. Howard, A. Nakeeb, N. J. Zyromski, and K. D. Lillemoe. 2008. "CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent." *J Gastrointest Surg* 12 (1):101-9. doi: 10.1007/s11605-007-0367-9.
- Yachida, S., S. Jones, I. Bozic, T. Antal, R. Leary, B. Fu, M. Kamiyama, R. H. Hruban, J. R. Eshleman, M. A. Nowak, V. E. Velculescu, K. W. Kinzler, B. Vogelstein, and C. A. Iacobuzio-Donahue. 2010. "Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer." *Nature* 467 (7319):1114-7. doi: 10.1038/nature09515.
- Yamao, K., T. Nakamura, T. Suzuki, A. Sawaki, K. Hara, T. Kato, K. Okubo, K. Matsumoto, and Y. Shimizu. 2003. "Endoscopic diagnosis and staging of mucinous cystic neoplasms and intraductal papillary-mucinous tumors." *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 10 (2):142-6. doi: 10.1007/s00534-002-0802-y.
- Yamao, K., K. Ohashi, T. Nakamura, T. Suzuki, Y. Watanabe, Y. Shimizu, Y. Nakamura, and I. Ozden. 2001. "Evaluation of various imaging methods in the differential diagnosis of intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT) of the pancreas." *Hepatogastroenterology* 48 (40):962-6.
- Zamboni, G., A. Scarpa, G. Bogina, C. Iacono, C. Bassi, G. Talamini, F. Sessa, C. Capella, E. Solcia, F. Rickaert, G. M. Mariuzzi, and G. Klöppel. 1999. "Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors." *Am J Surg Pathol* 23 (4):410-22.
- Zhang, X. P., Z. X. Yu, Y. P. Zhao, and M. H. Dai. 2016. "Current perspectives on pancreatic serous cystic neoplasms: Diagnosis, management and beyond." *World J Gastrointest Surg* 8 (3):202-11. doi: 10.4240/wjgs.v8.i3.202.

11. Anhang

Liste der akademischen Lehrenden

In Marburg waren es die geehrten Damen und Herren:

Arndt	Kinscherf	Ruchholz
Barth	Klose	Rüsch
Bartsch	Kircher	Sehrbundt
Bauer	König	Sekundo
Baum	Kösters	Sevinc
Baumann	Konrad	Schäfer
Becker	Koolman	Schedel
Bliemel	Kruse	Schieffer
Bohlander	Kühnert	Schmidt
Brehm	Kuhl	Schmitt
Brüning	Krüger	Schofer
Burbelko	Kwee	Schröder
Burchert	Leonardt	Schu
Cetin	Libirizzi	Schulze
Cordes	Lill	Schüttler
Czubayko	Lohoff	Seitz
Daut	Lüers	Tackenberg
Decher	Lukasewitz	Thieme
Duda	Maier	Timmesfeld
Dodel	Michl	Vannucchi
del Rey	Moll	Vogelmeier
Eberhart	Moosdorf	Vogt
Efe	Mueller	Wagner
Ellenrieder	Müller	Waldmann
Feldmann	Mutters	Weihe
Fendrich	Nau	Werner
Fuchs-Winkelmann	Neubauer	Westermann
Görg	Nimsky	Wilhelm
Gress	Oertel	Wrocklage
Grosse	Oliver	Wulf
Harries	Pagenstecher	Zettl
Hertl	Plant	Ziering
Heyse	Preisig-Müller	Zorembra
Höffken	Printz	Zovko
Hofmann	Quint	
Hoyer	Ramaswamy	
Jerrentrup	Renz	
Kann	Richter	
Kanngießer	Röhm	
Kill	Rolfes	

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. T. M. Gress für die Möglichkeit in der Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie, Stoffwechsel und klinische Infektiologie des Universitätsklinikums Marburg promovieren zu dürfen.

Desweiteren gilt mein Dank Herrn Dr. med. J. Figiel, Frau Dr. med. A. Ramaswamy und Herrn Dr. med. G. Chatzis für die freundliche und unkomplizierte Unterstützung.

Ich danke meinen Eltern und meinem Bruder, die meinen Werdegang ermöglichten und immer an mich glaubten.