

Aus der II. Medizinischen Klinik (Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie)
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Ebert)

Zystische Läsionen des Pankreas

Inauguraldissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Zahnmedizin
aus dem Fachbereich Medizin
der Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von

Philip Podlesny

aus

Bamberg

2023

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Belle

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	1
1.1 Zystische Pankreasläsionen	1
1.2 Fragestellungen	9
2 MATERIAL UND METHODEN	11
2.1 Allgemeiner Studienaufbau und Definition	11
2.2 Datenerhebung	11
2.3 Datenanalyse	14
2.4 Ethik	14
3 ERGEBNISSE	15
3.1 Allgemeine Darstellung des Studienkollektivs	15
3.1.1 Epidemiologie zystsicher Pankreasläsionen	15
3.1.2 Epidemiologie der einzelnen Entitäten	17
3.2 Bildgebende Diagnostik	19
3.2.1 Durchmesser zystsicher Läsionen im Vergleich	19
3.2.2 Präzision bei der Diagnostik zystsicher Pankreasläsionen	23
3.3 Klinisches Management der IPMN	25
3.3.1 Allgemeine Darstellung des Studienkollektivs	25
3.3.2 Erkenntnisse im Follow-up	27
3.4 Nutzen eines konsekutiven Bildgebungsverfahrens bei IPMN	28
4 DISKUSSION	30
4.1 Epidemiologie	31
4.2 Bildgebende Diagnostik	36
4.3 Limitationen	43
4.4 Schlussfolgerungen	44

5 ZUSAMMENFASSUNG.....	46
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	48
8 LEBENSLAUF	54
9 DANKSAGUNG.....	55

Abkürzungsverzeichnis

AP	Akute Pankreatitis
CT	Computertomographie
CP	Chronische Pankreatitis
CWD	Clinic WinData
ESG	European Study Group
GEUS	Gastral-endoskopische Ultraschalluntersuchung
FNA	Feinnadelaspiration
HGD	High-grade-Dysplasien
IPMN	Intraduktal-papillär-muzinöse Neoplasie
<i>BD-IPMN</i>	<i>Branch-duct -IPMN</i>
<i>MD-IPMN</i>	<i>Main-duct -IPMN</i>
<i>MT-IPMN</i>	<i>Mixed-type -IPMN</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MWU-Test	Mann-Whitney U-Test
MZN	Muzinös-zystische Neoplasie
PanIN	Pankreatische intraepitheliale Neoplasie
PDAC	Pankreaskarzinom (pancreatic ductal adenocarcinoma)
PPZ	Pankreaspseudozyste
SMA	Serös-mikrozystisches Adenom
SOIA	Serös-oligozystisches Adenom
SPN	Solid-pseudopapilläre Neoplasie
SZN	Serös-zystische Neoplasie
WHO	World Health Organisation
WON	Walled off necrosis

1 EINLEITUNG

1.1 Zystische Pankreasläsionen

Durch den Einsatz von immer präziseren Bildgebungsverfahren in der Medizin, wie zum Beispiel der Magnetresonanztomographie (MRT), der Computertomographie (CT) und hochauflösender Sonographieverfahren, nimmt die Anzahl der detektierten zystischen Läsionen im Pankreas kontinuierlich zu.¹ Häufig sind sie reine Zufallsbefunde bei radiologischer Abklärung anderer Fragestellungen.

Beschrieben wird die Lebenszeitprävalenz zystischer Pankreasläsionen in der Allgemeinbevölkerung mit einer steigenden Häufigkeit von bis zu 45 %, die auch auf den demografischen Wandel mit einer immer älter werdenden Gesellschaft zurückzuführen ist.²

Die WHO definiert über 20 verschiedene Entitäten dieser Läsionen (Tab. 1), die sich in Pathogenese, Malignität und Therapie signifikant unterscheiden. Einen Anteil von bis zu über 90 % macht allein eine Gruppe aus fünf dieser Entitäten aus. Dazu zählen die Pankreaspseudozysten und die vier bedeutendsten zystischen Pankreasneoplasien, bestehend aus intraduktal-papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN), muzinös-zystischen Neoplasien (MZN), serös-zystischen Neoplasien (SZN) und solid-pseudopapillären Neoplasien (SPN).

Ein besonderer Fokus wird mit klinischer Relevanz auf die IPMN und MZN gelegt, da diese ein erhöhtes Risiko besitzen maligne zu entarten. Sie gelten, wie die pankreatischen intraepithelialen Neoplasien (PanIN), als Vorstufe des duktales Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC).^{3, 4}

Trotz graduellen Fortschritten bei Therapie und Diagnostik in der Onkologie, die bei anderen Tumorarten in den letzten 20 Jahren massive Verbesserungen in der Prognose brachten, bleibt das PDAC mit einem medianen Gesamtüberleben von unter einem Jahr und einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 8 % weltweit die vierthäufigste malignombedingte Todesursache.⁵ Die Resektion stellt die einzige kurative Therapieform dar, die allerdings nur bei weniger als 20 % der Patienten aufgrund der zu späten Diagnosestellung möglich ist.⁶

Eine frühzeitige Detektion der als Vorstufe geltenden Neoplasien IPMN und MZN und die rechtzeitige Intervention ist somit hinsichtlich der Prognose überlebenswichtig für den Patienten.⁷

Rein bildmorphologisch lässt sich jedoch zwischen benignen Zysten und potenziell malignen Läsionen nur schwer unterscheiden, womit Ärzte vor der Herausforderung stehen, diese Läsionen korrekt zu diagnostizieren und Patienten adäquat zu therapieren.

Tab. 1. Klassifikation zystischer Läsionen des Pankreas

Einteilung zystischer Pankreasläsionen nach WHO	
Neoplastisch - epithelial	Nichtneoplastisch – epithelial
Intraduktal-papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN)	Lymphoepitheliale Zyste
Muzinös-zystische Neoplasie	Muzinöse nichtneoplastische Zyste
Serös-zystische Neoplasie	Enterogene Zyste
Seröses Zystadenokarzinom	Retentions- oder dysontogenetische Zyste
Zystischer neuroendokriner Tumor	Periampulläre Zyste der Duodenalwand
Azinuszellzystadenom	Endometriale Zyste
Zystisches Azinuszellkarzinom	Kongenitale Zyste
Solid-pseudopapilläre Neoplasie	
Akzessorische epidermoide Zyste der Milz	
Zystisches Hamartom	
Zystisches Pankreatoblastom	
Zystisches Teratom (dermatoide Zyste)	
Zystisch-duktales Adenokarzinom	
Zystische metastasierte epitheliale Neoplasie	
Neoplastisch – nichtepithelial	Nichtneoplastisch - nichtepithelial
Benigne nichtepitheliale Neubildung	Pankreaspseudozyste
Maligne nichtepitheliale Neubildung	Parasitäre Zyste

Intraduktal-papillär-muzinöse Neoplasien

1996 erstmals in der WHO-Klassifikation als eigenständige Entität beschrieben, sind IPMN zystische, schleimproduzierende Tumore, die vom exokrinen Pankreasgewebe ausgehen und etwa 20 % bis 40 % aller histologisch aufgearbeiteten zystischen Pankreasneoplasien ausmachen.⁸ Damit sind sie die häufigste Entität zystischer neoplastischer Läsionen des Pankreas. Der Altersdurchschnitt erkrankter Personen liegt zwischen 50 und 70 Jahren, wobei Männer und Frauen im Hinblick auf die Prävalenz gleichhäufig betroffen sind.⁹ Die Mehrzahl an Patienten bleibt asymptomatisch oder entwickelt unspezifische Symptome wie Übelkeit, ungewollten Gewichtsverlust oder abdominelle Schmerzen, sodass zumeist erst die Bildgebung zur Diagnose führt. Überwiegend ist ein Auftreten im Pankreaskopf beschrieben, während ihre Verbindung zum Pankreasgangsystem als zentrales differenzialdiagnostisches Charakteristikum definiert wird. Sie sind mit muzinproduzierenden hochprismatischem Epithel ausgekleidet, das papilläre oder pseudopapilläre Strukturen, die in das Lumen hineinragen, ausbilden kann. Die WHO-Klassifikation unterteilt die IPMN histopathologisch anhand des Grades ihrer Dysplasie in geringgradig, intermediär und hochgradig (carcinoma in situ). Analog gelten, ähnlich wie beim Kolonkarzinom beschrieben, IPMN als Teil einer Adenom-Karzinom Sequenz und stehen aufgrund dieses erhöhten Malignitätspotenzials besonders im Fokus der Präventionsmaßnahmen zur Vorbeugung des PDAC.¹⁰

Je nach Beziehung zum ductus pancreaticus unterscheidet man zwischen Hauptgang-IPMN (main-duct-IPMN; MD-IPMN), Seitengang-IPMN (branch-duct-IPMN; BD-IPMN) und Mixt-Typ-IPMN (mixed-type-IPMN; MT-IPMN) als Mischung beider Typen. MT-IPMN werden hinsichtlich der Therapieempfehlung wie MD-IPMN behandelt.⁷ Klinisch relevant sind die unterschiedlichen Entartungswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Subtypen. So ist bei IPMN mit Hauptgangbezug eine Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung von high-grade-Dysplasien (HGD) von bis zu 70 % beschrieben. Im Gegensatz fällt diese bei BD-IPMN mit 30% deutlich niedriger aus.⁹

Als Konsequenz ergibt sich, dass die Diagnose eines MD- bzw. MT-IPMN eine absolute Indikation zur Resektion darstellt, solange der Patient als „fit for surgery“ gilt. Je nach Ausmaß der betroffenen Region kann der operative Eingriff als Teilresektion (z.B. Pankreaskopfresektion nach Whipple/Traverso) oder als radikale Pankreatektomie erfolgen.

Das richtige klinische Management der weniger aggressiven BD-IPMN gestaltet sich für den Behandler jedoch weniger eindeutig, da diese nicht zwangsläufig eine OP-Indikation darstellen. Es muss hier zwischen einem operativen Eingriff, mit den dazugehörigen Langzeitfolgen und möglichen intraoperativen Komplikationen, und einem konservativen Therapieansatz mit regelmäßigen Nachsorgeintervallen abgewogen werden. In diese Entscheidung spielen dabei klinische Faktoren, aber auch die Sorgen und Wünsche des Patienten eine Rolle.

Generell werden BD-IPMN als langsam wachsend beschrieben. Kleinere Läsionen dieser Art und solche, die ein Wachstum von unter 2 mm pro Jahr aufweisen, gelten als ungefährlich.¹¹ Ein Restrisiko bleibt jedoch auch dann noch bestehen. Große BD-IPMN können wiederum laut Studien auch sicher nachbeobachtet werden, solange keine weiteren Anzeichen für Malignität bestehen.¹² Die tatsächliche individuelle Wahrscheinlichkeit einer Entartung bleibt somit nach aktuellen Kenntnislage weiterhin unklar und ist Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen.¹³⁻¹⁵ Eine positive Familienanamnese scheint von großer Bedeutung zu sein.¹⁶ Weiteren Einfluss scheinen auch das Alter und Komorbiditäten zu haben.^{17, 18}

Verschiedene Leitlinien (2017 Fukuoka-Guidelines¹⁹; 2018 ESG-Guidelines⁷) beschreiben Risikofaktoren, die für ein erhöhtes Malignitätspotential der IPMN sprechen (s. Tab.2. und Tab.3.). Anhand dieser definierten Risikofaktoren skizzieren die Leitlinien Therapieempfehlungen, die dem Arzt eine Orientierung für das klinische Vorgehen geben (Abb.1./Abb.2.).^{7, 9}

Tab.2. worrisky-features nach Fukuoka 2017¹⁹

worrisky-features
zystische Läsion \geq 3 cm
verdickte/kontrastmittelaufnehmende Zystenwände
Erweiterung des Pankreashauptganges auf 5-9 mm
abrupte Änderung der Pankreasgangweite und distale Atrophie
Lymphadenopathie
erhöhte CA 19-9 Serum-Werte
Zystenwachstum um mindestens 5 mm in 2 Jahren
klinisches Vorliegen einer Pankreatitis

Tab.3. high-risk-stigmata nach Fukuoka 2017¹⁹

high-risk-stigmata
Ursache für einen obstruktiven Ikterus
kontrastmittelaufnehmende murale Knötchen ≥ 5 mm
Erweiterung des Pankreashauptganges auf ≥ 10 mm

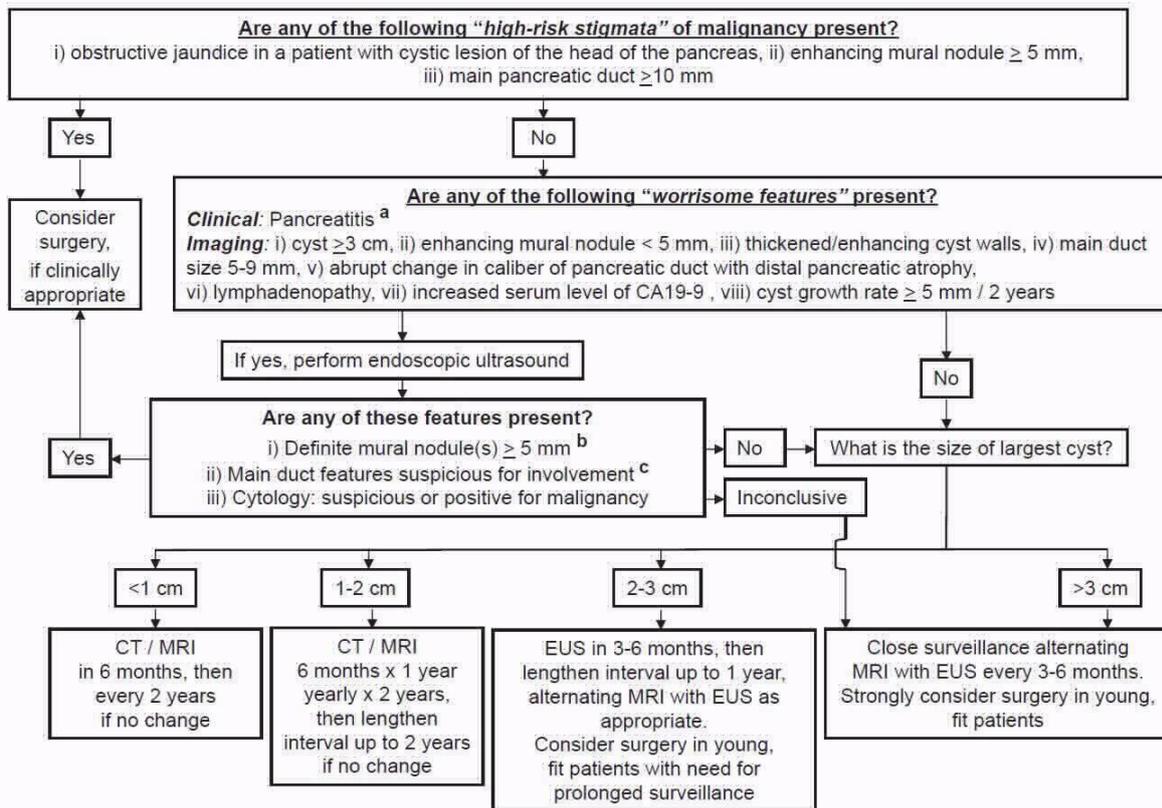


Abb. 1. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei BD-IPMN entsprechend der revidierten Fukuoka Guidelines⁹

Lesebeispiel: 1) Werden im CT/MRT „high-risk stigmata“ detektiert, ist der Patient einem operativen Eingriff zuzuführen; 2) Sollten keine „high-risk stigmata“ feststellbar sein, wird nach „worrisome features“ gesucht. Sollten ebenfalls keine vorzufinden sein, werden Kontrollintervalle in Korrelation zur Zystengröße durchgeführt. Im Falle einer 1-2 cm großen BD-IPMN CT/MRT Nachuntersuchungen in 6-Monatsintervallen für das erste Jahr. Anschließend in 1-Jahres Intervallen für die nächsten 2 Jahre, ab dann alle 2 Jahre bei stabilen Verhältnissen.

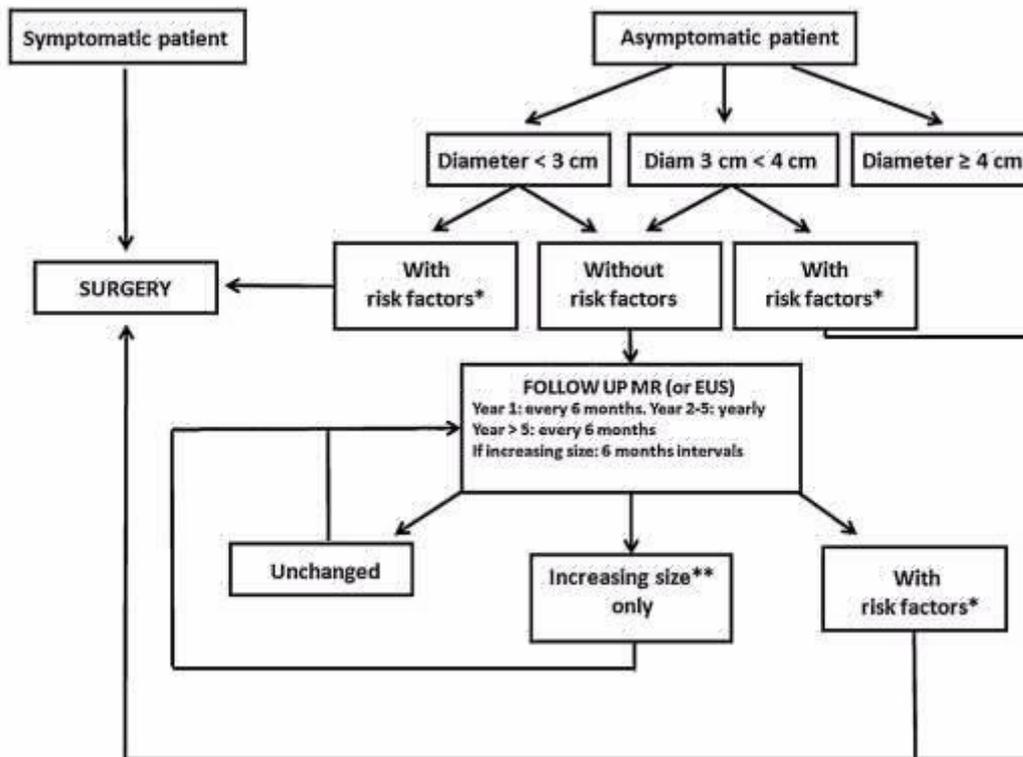


Abb.2. Flowchart für das klinische Management von BD-IPMN nach den ESG-Guidelines⁷

*Risikofaktoren: murale Knoten, Erweiterung des Pankreashauptganges >6 mm. Relatives Risiko: Erhöhter Serumspiegel von CA 19,9. **Bei rascher Größenzunahme kann eine Operation erwogen werden. MR=Magnetresonanztomographie; EUS=endoskopische Ultraschalluntersuchung; Lesebeispiel: Ein asymptomatischer Patient mit einem BD-IPMN Durchmesser von 3 cm – 4 cm und detektierten Risikofaktoren wird einem operativen Eingriff zugeführt. Sollte sich bei diesem Patienten keine Risikofaktoren zeigen, so werden regelmäßige Kontrollen empfohlen.

Serös-zystische Neoplasien

Die serös-zystischen Neoplasien (SZN) machen einen Anteil von ca. 10 - 20 % der zystischen Pankreasneoplasien aus.⁸ In Hinblick auf die Geschlechterverteilung sind mit 65 % vor allem Frauen betroffen. Das Prädilektionsalter liegt zwischen 60 und 70 Jahren, aber auch bei jüngeren Frauen wird diese Läsion gelegentlich diagnostiziert. Es wird in die Subtypen SMA (seröses mikrozystisches Adenom), SOIA (serös oligozystisches Adenom) sowie in das von-Hippel-Lindau-assoziierte Adenom unterteilt, wobei das meist im korpus-cauda-Bereich lokalisierte SMA den häufigsten Typ ausmacht.²⁰ Der multizystische Aufbau ist allen drei Subtypen gemein und ein charakteristisches Erscheinungsbild für diese Entität. Eine Kommunikation zum Gangsystem liegt, ähnlich wie bei den muzinös-zystischen Neoplasien, nicht vor. Histologisch ist ein einschichtiges, kuboides Epithel zu erkennen, der Zysteninhalt ist klar und serös.

Die klinischen Symptome der SZN sind unspezifisch und äußern sich typischerweise in der Form von abdominellem Schmerz, Übelkeit, Vollheitsgefühl und in seltenen

Fällen auch als Ikterus.^{21, 22} Da die Mehrzahl der Patienten jedoch asymptomatisch bleibt, fallen sie meist als Zufallsbefund in bildmorphologischen Untersuchungen auf.²³ Da eine Adeonom-Karzinom Sequenz nicht bekannt ist und eine maligne Entartung eine Rarität darstellt, gilt die Neoplasie als benigne. Somit wird bei symptomlosen SZN, aufgrund möglicher OP-Komplikationen oder postoperativen Beschwerden, zumeist auf eine Resektion verzichtet und eine konservative, observierende Behandlung bevorzugt. Eine hohe diagnostische Sicherheit muss für die Therapieentscheidung aus diesem Grund jedoch gewährleistet sein. Die Prognose für eine nachgewiesene SZN ist daher als sehr gut einzuschätzen.

Muzinös-zystische Neoplasien

Die muzinös-zystischen Neoplasien (MZN) stehen mit 10 % an dritter Stelle der häufigsten zystischen Pankreasneoplasien. Fast ausnahmslos wird diese Entität bei Frauen diagnostiziert, die in einem Verhältnis von 20:1 betroffen sind. Im Durchschnitt erkranken Patienten in der vierten Lebensdekade.²⁴

Typische Symptome sind Gewichtsverlust, Bauchschmerzen und ein frühzeitig einsetzendes Völlegefühl bei vergrößerter Zyste. Die klinischen Symptome sind jedoch unspezifisch, sodass die Diagnose am häufigsten über die Bildgebung erfolgt.³

Ausgekleidet mit schleimproduzierenden Zylinderepithel treten sie meist als solitäre, runde, teilweise septierte Läsion auf. Kennzeichnend ist das auffällige ovarielle Stroma in der Histologie.²⁵ Prädilektionsstelle ist für diese Neoplasie der Pankreasschwanz.²⁶ Als wichtiges Unterscheidungsmerkmal besteht bei den MZN, anders als bei den IPMN, keine Verbindung zum Gangsystems des Pankreas.⁹

Analog zu den IPMN kann eine Einteilung nach Grad der Dysplasie und invasiven Komponenten erfolgen.²⁷ Da die Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung bei MZN in der Literatur mit bis zu 30 % angegeben wird, ist eine chirurgische Resektion empfohlen.^{8, 28} Die Wahrscheinlichkeit, dass es zur Ausbildung eines Rezidivs kommt ist gering.²⁹ Ausschlaggebend für die Prognose ist das Vorhandensein und die Ausprägung invasiver Strukturen.⁸

Solid-pseudopapilläre Neoplasien

Solid-pseudopapilläre Neoplasien (SPN), auch Frantz-Tumor nach ihren Erstbeschreiber benannt, sind sehr seltene, langsam wachsende, jedoch trotzdem maligne Pankreastumore.³⁰ Vorwiegend betroffen sind junge Frauen in der zweiten und dritten Lebensdekade.³¹ Die Diagnose erfolgt oft als Zufallsbefund bei der Abklärung unspezifischer abdomineller Beschwerden oder epigastrischer Schmerzen. Der Tumor wird zumeist erst aufgrund fortgeschrittener Größe symptomatisch.

In der Bildgebung stellt sich die Neoplasie scharf abgrenzbar als rundliche, primär solide Läsion mit einem mittleren Durchmesser größer 5 cm dar. Unterschiedlich stark ausgeprägt sind zentrale, zystische Areale nachzuweisen, die auf Hämorrhagien zurückzuführen sind und aus Blut, nekrotischen Gewebe und Schaumzellen bestehen.³² Der Tumor wird aufgrund dieser Areale den zystischen Neoplasien zugeordnet. Angaben zu einer bevorzugten Lokalisation der SPN im Pankreasgewebe divergieren in der Literatur.^{33,34} Wichtiges differenzialdiagnostisches Merkmal ist der nicht vorhandene Kontakt zum Pankreasgangsystem.³⁵

Der Tumor wächst in der Regel nicht invasiv. Hepatische oder lymphogene Metastasen sind äußerst selten, die Therapie der Wahl stellt jedoch weiterhin die chirurgische Resektion und histopathologische Aufarbeitung dar.³ Die Prognose der Erkrankung kann nach erfolgreichem operativem Eingriff aufgrund der langen durchschnittlichen Überlebenszeit als gut beschrieben wird.³¹

Pseudozysten

Pankreaspseudozysten (PPZ) sind die am häufigsten vorkommenden zystischen Läsionen des Pankreas und stellen somit eine wichtige Differenzialdiagnose zu den zystischen Neoplasien da. Sie entstehen aus Nekrosearealen in Folge autodigestiver Prozesse bei einer akuten (AP) und chronischen Pankreatitis (CP) oder in selten Fällen auch posttraumatisch.³⁶ Charakteristisch ist eine Kapsel aus Granulationsgewebe, die den flüssigen Zysteninhalt umschließt.³⁷ Sie können ubiquitär im gesamten Pankreas, als auch im peripankreatischen Raum vorkommen. Die Läsion bleibt oft symptomfrei, sodass sie meist im Rahmen bildgebender Untersuchungen als Zufallsbefund diagnostiziert wird. Komplikationen und Beschwerden entstehen in der Regel erst bei fortgeschrittener Zystengröße durch Kompression der umgebenden Strukturen. Pseudozysten besitzen die Fähigkeit sich spontan und vollständig zurückzubilden.

Therapie der Wahl bei symptomatischen Zysten ist die Drainage, die meist transgastral erfolgt.

Kontroverse

Therapie und Nachsorge zystischer Läsionen des Pankreas sind Gegenstand fortlaufender wissenschaftlicher Diskussionen. Aktuell besteht jedoch noch kein endgültiger allgemeiner Konsens über das Management zystischer Pankreasläsionen und auch die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der unterschiedlichen Entitäten variieren in der Literatur stark. Neben den überarbeiteten Fukuoka-Guidelines von 2017 fasst die 2018 veröffentlichte Leitlinie der European Study Group (ESG), als erste evidenzbasierte Leitlinie, die aktuellen Aspekte und Behandlungsempfehlungen zystischer Pankreasläsionen zusammen.⁷

Gerade in Bezug auf das PDAC und dessen Vorsorge stehen die potenziell malignen IPMN und MZN im Fokus der Medizin, da hier eine frühzeitige Intervention anzustreben ist. Das primäre Ziel ist es, Patienten mit hochgradiger Dysplasie (HGD) zu identifizieren und sie einer OP zuzuführen, bevor sich ein PDAC entwickeln kann.

Ein Großteil der zystischen Pankreasläsionen stellt jedoch aufgrund ihrer benignen Charakteristik keine Indikationen für einen operativen Eingriff dar. Eine sichere Diagnose ist nur mittels histopathologischer Aufarbeitung möglich, was erst nach einer Resektion möglich ist. Die Diagnose muss daher oftmals allein anhand klinischer und radiologischer Kriterien getroffen werden. Da die klinischen Symptome der zystischen Pankreas Läsionen meist unspezifisch ausfallen, ist eine zielführende Bildgebung umso wichtiger. Ein übermäßiger Einsatz radiologischer Bildgebungsverfahren ist nicht nur unter dem Gesichtspunkt der Strahlenbelastung zu meiden, sondern auch um sowohl finanzielle als auch personelle Ressourcen zu schonen.

Die klinische Herausforderung besteht im Einzelfall darin, die Entscheidung für einen operativen Eingriff mit potenziellen intra- und postoperativen Komplikationen gegenüber einem konservativen Ansatz mit regelmäßiger Nachsorge abzuwägen, der jedoch mit dem Risiko einer Späterkennung einer PDAC-Progression verbunden ist.

1.2 Fragestellungen

In dieser Dissertation sollen Antworten auf die sich folgend ergebenden Fragen erarbeitet werden:

Epidemiologie

Wie ist die Epidemiologie zystischer Pankreasneoplasien innerhalb der Bevölkerung im Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Mannheim?

Gibt es Unterschiede in der Verteilung hinsichtlich Alter und Geschlecht?

Spezifität und Sensitivität der Bildgebungsverfahren im Vergleich

Liefern konsekutive Bildgebungsverfahren vergleichbare Ergebnisse?

Wie hoch war die Genauigkeit präoperativer Bildgebung bei gegebener histopathologischer Aufarbeitung?

Hatte der Erfahrungsgrad des Untersuchers einen Einfluss auf die Ergebnisse bei durchgeführter GEUS?

IPMN im Follow-up

Wie wurden IPMN therapiert? Wie viele wurden operiert? Wie gestaltete sich das Follow-up?

Konnten im Follow-up Größenzunahme oder die Ausbildung von worrisky-features und high-risk-stigmata festgestellt werden?

Einflüsse der Bildgebungsverfahren auf die Therapie von IPMN

Gab es eine Änderung des klinischen Managements der IPMN aufgrund einer zweiten, konsekutiven, zeitgleich durchgeführten Bildgebung?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Allgemeiner Studienaufbau und Definition

Diese Studie wurde auf Basis einer longitudinalen, retrospektiven Analyse von Fällen zystischer Pankreasläsionen der Universitätsmedizin Mannheim angefertigt. Der Zeitraum für die Erhebung der auszuwertenden Daten wurde von Januar 2008 bis Dezember 2020 festgelegt und umfasst die Aktendokumentation von stationären und ambulanten Aufenthalten in der II. Medizinischen Klinik und anderen Kliniken wie z.B. der Chirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim.

Einschlusskriterium zur Aufnahme in die Studie war das Vorliegen oder der Verdacht auf eine zystische Pankreasläsion. Dazu zählten IPMN, MZN, SZN, SPN, „walled off necrosis“ (WON) und Pankreaspseudozysten. Die beiden nicht neoplastischen zystischen Pankreasläsionen WON und Pankreaspseudozyste wurden für den analytischen Teil zusammengefasst und unter der Bezeichnung Pankreaspseudozyste betrachtet. Die Identifikation der Fälle mit einer vermuteten oder nachgewiesenen zystischen Pankreasläsion erfolgte retrospektiv anhand der Akten.

In die Studie eingeschlossene Patientenfälle wurden zur Beantwortung der Fragestellungen analysiert. Es wurden epidemiologische, klinische und radiologische Daten erhoben (s. Datenerhebung). Ein besonderer Fokus lag auf der Therapie und der Verlaufskontrolle diagnostizierter IPMN. Bei Patientenfällen mit IPMN wurden zusätzliche Parameter erhoben (s. Datenerhebung).

Als relevante bildgebende Diagnostikverfahren, die es zu untersuchen galt, wurden MRT, CT und GEUS festgelegt. Die Schnittbildgebungsverfahren MRT und CT wurde als Goldstandard definiert.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte anhand der elektronischen Patientenakte im Sinne einer retrospektiven Datenerhebung.

Erhoben wurden die Patientenfälle über das digitale Aktenverzeichnis der Pankreasambulanz und mittels Schlagwortsuche der oben gelisteten Entitäten im von der Universitätsmedizin Mannheim verwendeten Softwareprogramm „Clinic WinData“ (CWD; elektronische Befunderhebung von endoskopischen Befunden). Die

verwendeten Schlagworte für das CWD waren „Zyste“, „zystisch“, „IPMN“, „MCN“/„MZN“, „SCN“/„SZN“, „WON“ und „SPN“. Zudem wurde das digitale Aktenverzeichnis der Pankreasambulanz chronologisch, mit Beginn am 01.01.2008 und Ende am 31.12.2020, händisch nach studienrelevanten Patientenfällen durchsucht.

Bei Patienten, die aus anderen Krankenhäusern oder Arztpraxen zur Weiterbehandlung in die Universitätsmedizin Mannheim überwiesen wurden, wurden Vorbefunde, falls vorhanden, in die Auswertung mit einbezogen.

Folgende Variablen wurden retrospektiv über den Krankheitsverlauf ausgewertet:

Zur Identifikation des Patientenfalles wurde der Name und das Geburtsdatum notiert. Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose wurden als zusätzliche epidemiologische Daten erfasst. Wichtige allgemeinmedizinische Informationen wie relevante Begleiterkrankungen und das Vorhandensein einer chronischen oder akuten Pankreatitis als Nebendiagnose wurden aus den digitalen Akten herausgearbeitet.

Aus den Patientenfällen erarbeitet wurde die vermutete Art der zystischen Läsion bei Erstdiagnose, sowie die nachgewiesene bzw. vermutete Art der zystischen Läsion bei letztem klinischem Kontakt des Patienten, der als „best clinical knowledge“ definiert wurde. Ebenso wurde die Größe der zystischen Läsion und die Nachbeobachtungsdauer erhoben. Die zystischen Pankreasläsionen mit einem Durchmesser unter 20 mm wurden als „klein“, zwischen 20 mm bis 50 mm als „mittel“ und ab einem Durchmesser von über 50 mm als „groß“ deklariert.

Zusätzliche analysierte Parameter waren stattgefundene operative Eingriffe und etwaige Probeentnahmen mit histopathologischer Aufarbeitung.

Die Bildgebungsverfahren, die für diese Studie als relevant definiert wurden, sind das MRT, das CT und die GEUS. Die verwendeten Bildgebungsverfahren, die sowohl für Erstdiagnose als auch für Folgeuntersuchungen zum Einsatz kamen, wurden herausgearbeitet und zusammen mit dem untersuchenden Arzt notiert.

Bei GEUS-Untersuchungen wurde der Erfahrungsgrad des Untersuchers anschließend in 3 Kategorien eingeteilt. Als „groß“ wurde der Erfahrungsgrad des Leiters und der des Stellvertreters der Endoskopie klassifiziert. Der Erfahrungsgrad der Untersucher, die bereits viele GEUS durchgeführt haben, wurde als „mittel“ definiert und der derer, die selten endoskopiert haben oder keinen Facharzt besaßen, als „gering“.

Fand in einem Zeitraum von weniger als einem Monat eine zweite Bildgebung bezüglich derselben Fragestellung statt, wurde diese als „zeitgleiche konsekutive Bildgebung“ definiert. Für diese Untersuchung wurden zum Vergleich ebenfalls die Parameter Bildgebungsverfahren, Zystengröße und Untersucher erfasst.

Untersucht wurde die Abweichung der gemessenen Zystengröße bei GEUS- und Schnittbildgebungsuntersuchungen.

Als kritisch wurden Abweichungen definiert, bei denen die Diskrepanz absolut über 5 mm und relativ über 30 % lag.

Bei kleinen Zysten bestand das Risiko, dass Diskrepanzen von über 30 % zur Voruntersuchung auftraten, die jedoch nicht auf einen Größenwachstum der zystischen Läsion zurückzuführen waren, sondern durch leichte Messabweichungen von wenigen Millimetern entstanden, die unvermeidbar sind.

Um die Sensitivität der einzelnen Bildgebungsverfahren zu prüfen, wurde als die bei Erstdiagnose vermutete Zystenart mit dem histopathologischen Ergebnis abgeglichen. Da die Schnittbildgebung nur schwer die genaue Entität der zystischen Läsion prognostizieren kann und teilweise fließende Übergänge von IPMN in PanIN oder PDAK bestehen, wurde ein „zielführender Bildgebungsbefund“ wie folgt definiert: Wurde ein (prä-) maligner Befund in der Bildgebung erhoben, wie z.B. MD-IPMN, MT-IPMN, so bestand eine OP-Indikation. Sollte histologisch eine PanIN, PDAC oder MZN nachgewiesen worden sein, wurde im therapeutischen Sinne richtig gehandelt und ein „zielführender Bildgebungsbefund“ ist eingetreten. Stellte sich eine nicht (prä-) maligne Läsion da, wie z.B. Pankreaspseudozyste oder SZN, so wurde dies als Fehldiagnose gewertet.

Bei Patientenfällen mit IPMN wurde ergänzend über die gesamte verfolgbare Nachbehandlungszeit zusätzliche Parameter aus den Verlaufskontrollen erhoben:

Erfasst wurde für jedes Follow-up jeweils der zeitliche Abstand zur Erstdiagnose in Monaten, der untersuchende Arzt, das angewendete Bildgebungsverfahren, die vermutete Entität und die gemessene Größe der Läsion zur Nachverfolgung eines möglichen Wachstums.

Zusätzlich wurden bestehende oder neu aufgetretene „worrysome features“ und „high risk stigmata“ dokumentiert, die gemäß der überarbeiteten Fukuoka-Guidelines von 2017 definiert sind.

2.3 Datenanalyse

Es wurde eine Datenbank mit Microsoft Excel zur Dokumentation der Patientendaten erstellt. Nach abgeschlossener Datenerhebung erfolgte die statistische Auswertung mittels Statistica, Version 8.0 (Oklahoma, USA).

Bei normalverteilten Daten wurde ein t-Test bzw. eine einfaktorielle ANOVA zum Vergleich zwischen zwei bzw. mehreren unabhängigen Gruppen eingesetzt. Bei nicht normalverteilten Daten wurde ein Mann-Whitney-U Test (MWU-Test) zum Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen durchgeführt. Wo angebracht, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant betrachtet.

2.4 Ethik

Alle Untersuchungen wurden durch die Ethikkommission II der Universität Heidelberg an der Medizinischen Fakultät Mannheim positiv begutachtet (Ethikvotum Nr. 2021-822) und finden in Einklang mit der Deklaration von Helsinki statt. ³⁸

3 ERGEBNISSE

3.1 Allgemeine Darstellung des Studienkollektivs

3.1.1 Epidemiologie zystischer Pankreasläsionen

Es wurde ein Kollektiv von insgesamt 279 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen jedoch 28 aufgrund unvollständiger Datensätzen ausgeschlossen werden mussten (Abb. 3). Das finale Patientenkollektiv der Studie belief sich somit schlussendlich auf eine Anzahl von 251 Patientenfällen.

Von den eingeschlossenen Patienten waren 124 (49 %) weiblich und 127 männlich (51 %). Der jüngste Patient war bei Erstdiagnose 19, der älteste 90 Jahre. Es konnte zwischen Frauen (64,5 [51 - 74] Jahre; Median [Quartile]; n=124) und Männern (63 [50 - 72] Jahre; Median [Quartile]; n=127) kein signifikanter Unterschied beim Alter festgestellt werden ($p=0,41$; MWU-Test).

Bei 17 % (n=43) bestand als Nebendiagnose eine akute Pankreatitis (AP), bei 31 % (n=78) eine chronische Pankreatitis (CP) und bei den restlichen 52 % (n=130) Patientenfälle wurde weder eine AP noch eine CP diagnostiziert.

Ein operativer Eingriff erfolgte bei 83 Patienten (33 %).

Unter Betrachtung des „best clinical knowledge“ (s. Methodik) konnte in dem untersuchten Patientenkollektiv folgende Zusammenstellung zystischer Pankreasläsionen differenziert werden (Abb. 3.):

Die nicht-neoplastische Pankreaspseudozysten und „walled-off-necrosis“ (WON) machten zusammen mit 125 Fällen den größten Anteil der Kohorte (50 %) aus.

Die Anzahl der diagnostizierten IPMN belief sich auf 100 Fälle (40 %), von denen 76 auf die Entität der BD-IPMN und 24 auf die der MD-IPMN entfallen.

Bei 10 Patientenfällen (4 %), die in die Studie eingeschlossen wurden, wurde im weiteren Verlauf der zystischen Pankreasläsion ein PDAC identifiziert. Bei einem Patienten zeigte sich im Verlauf eine PanIN.

Die Anzahl der Patientenfälle, bei denen eine SZN detektiert wurde, belief sich auf 6 (2 %), bei den MZN auf 5 (2 %). Bei 4 (2 %) Patientenfällen entsprach die zystische

Pankreasläsion nach histologischer Aufarbeitung einer seltenen Entität. Festgestellt wurden jeweils eine kongenitale Pankreaszyste, eine Mesenterialzyste, eine lymphoepithiale Zyste und eine Läsion unklarer Genese.

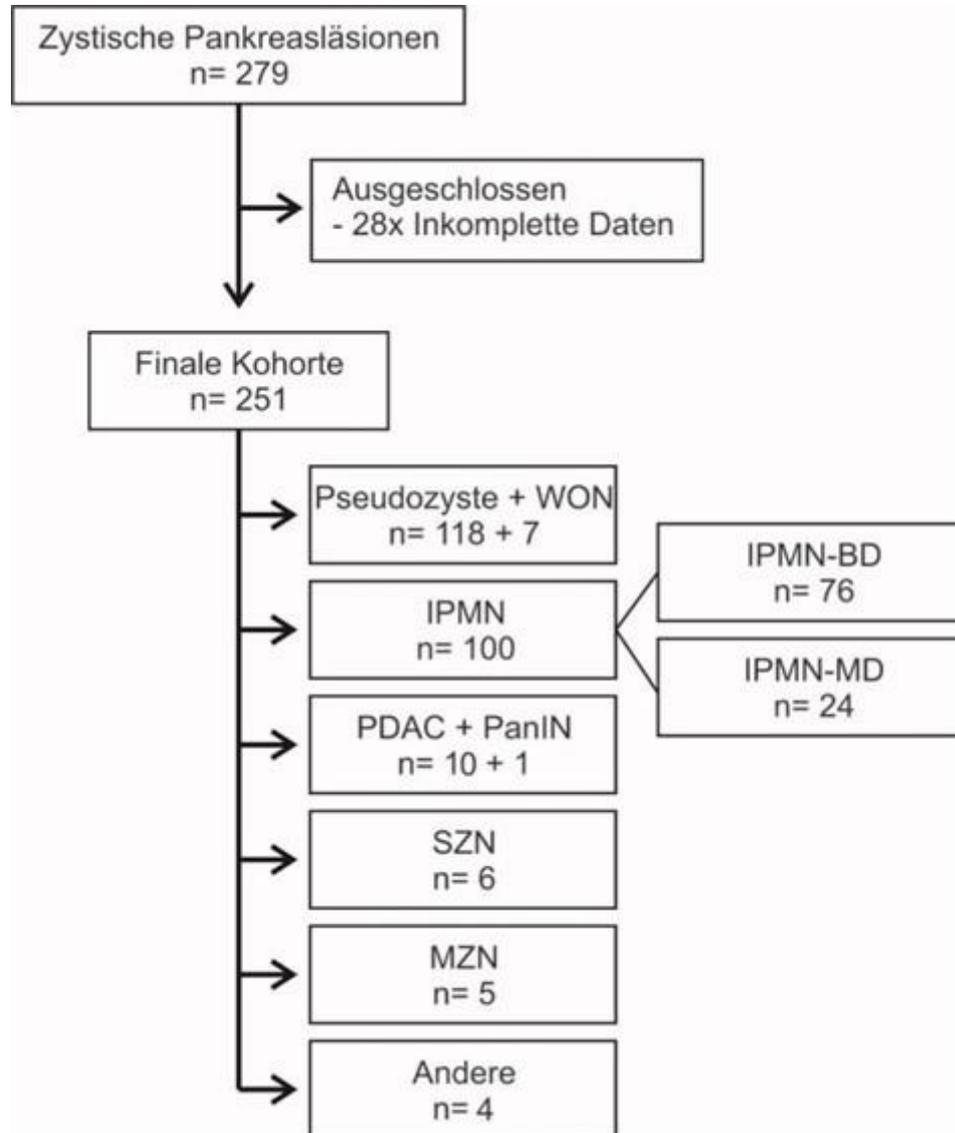


Abb.3. Flowchart Patientenkollektiv nach „best clinical knowledge“

„best clinical knowledge“ = nachgewiesene bzw. vermutete Art der zystischen Läsion bei letztem klinischem Kontakt

3.1.2 Epidemiologie der einzelnen Entitäten

Der Altersmedian der Patienten mit diagnostizierter MD-IPMN (n=24) lag bei 72 Jahren mit einer Altersspanne von 55 bis 88 Jahren. Es waren in etwa gleich viele Frauen (n=13; 54 %) und Männer (n=11; 46 %) betroffen (Tab.4.). Hinsichtlich des Alters konnte zwischen Frauen (72 [62 - 78] Jahre; Median [Quartile]; n=13) und Männern (72 [61 - 77] Jahre; Median [Quartile]; n=11) kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,78$; MWU-Test) (Tab.5.).

Bei Patienten mit BD-IPMN (n=76) wurde ein Altersmedian von 70,5 Jahren mit einer Altersspanne von 42 bis 88 Jahren ermittelt. Zwischen dem Alter des weiblichen Kollektivs (69 [56 - 78] Jahre; Median [Quartile]; n=50) und dem des männlichen (73 [64 - 78] Jahre; Median [Quartile]; n=26), ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,33$; MWU-Test) (Tab.5.).

Bei Frauen (n=50; 66 %) wurde doppelt so häufig eine BD-IPMN diagnostiziert als im Vergleich bei Männern (n=26; 34 %) (Tab.4.).

Bei Pankreaspseudozysten (n=125) konnte ein Altersmedian von 58 Jahren mit einer Spannweite von 23 bis 90 Jahren nachgewiesen werden. Männer (57 [45 - 67] Jahre; Median [Quartile]; n=79) waren gegenüber Frauen (59 [40 - 71] Jahre; Median [Quartile]; n=46) in etwa gleich alt ($p=0,96$ MWU-Test), jedoch bedeutend häufiger betroffen (n=79; 63 % vs. n=46; 37 %) (Tab.4. / Tab.5.).

Der Altersmedian bei Patienten mit diagnostizierten SZN lag bei 56,5 Jahren mit einer Altersspanne von 39 bis 74 Jahren und es ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters zwischen dem weiblichen (61 [44 - 73,5] Jahre; Median [Quartile]; n=4) und dem männlichen (55 [46 - 64] Jahre; Median [Quartile]; n=2) Kollektiv ($p=0,8$; MWU-Test) (Tab.5.). Frauen scheinen tendenziell häufiger betroffen zu sein (66 % vs. 33 %) (Tab.4.).

Es konnte bei Patienten mit MZN ein Altersmedian von 47 Jahren mit einer Spanne von 26 bis 68 Jahren festgestellt werden. Ein Unterschied zwischen Frauen (46 [35 - 56,5] Jahre; Median [Quartile]; n=4) und Männern (68 Jahre; n=1) konnte weder bei der Alters- ($p=1$; MWU-Test) noch bei der Geschlechterverteilung (80 % vs. 20 %) beobachtet werden (Tab.4. / Tab.5.).

Tab.4. Geschlechterverteilung zystischer Pankreasläsionen

Zystische Läsion	Männlich	Weiblich
MD-IPMN	n = 11/24 (46 %)	n = 13/24 (54 %)
BD-IPMN	n = 26/76 (34 %)	n = 50/76 (66 %)
MZN	n = 1/5 (20 %)	n = 4/5 (80 %)
SZN	n = 2/6 (33 %)	n = 4/6 (66 %)
Pseudozyste/WON	n = 79/125 (63 %)	n = 46/125 (37 %)

Tab.5. Altersmedian zystischer Pankreasläsionen

Zystische Läsion	Männlich	Weiblich	p-Wert (MWU-Test)
MD-IPMN	72 [61 - 77]; n=11	72 [62 - 78]; n=13	0,78
BD-IPMN	73 [64 - 78]; n=26	69 [56 - 78]; n=50	0,33
MZN	68; n=1	46 [35-56,5]; n=4	1
SZN	55 [46 - 64]; n=2	61 [44 - 73,5]; n=4	0,8
Pseudozyste/WON	57 [45 - 67]; n=79	59 [40 - 71]; n=46	0,96

Alter in Jahren; Median [Quartile]

3.2 Bildgebende Diagnostik

3.2.1 Durchmesser zystischer Läsionen im Vergleich

Ein zeitgleiches zweites Bildgebungsverfahren wurde bei 94 (37 %) der 251 Patientenfälle durchgeführt. Bei einem Patienten wurde innerhalb der als zeitgleich definierten Spanne sowohl eine gastrale Endosonographie (GEUS) als auch ein CT und ein MRT angefertigt. Es ergaben sich somit 95 Datensätze, bei denen ein Vergleich erstellt werden konnte.

In 4 Fällen wurde eine zeitgleiche zweite bildgebende Untersuchung mit demselben Diagnostikverfahren durchgeführt und wurden nicht weiter analysiert.

Bei 5 Patientenfällen wurde eine zeitgleiche CT- und MRT-Untersuchung durchgeführt. Es konnte keine relevante Abweichung in der gemessenen Zystengröße detektiert werden (MRT: 17 ± 8 mm vs. CT: 18 ± 9 mm; Mittelwert \pm Standardfehler; $p=0,99$; t-Test; Abb.4.).

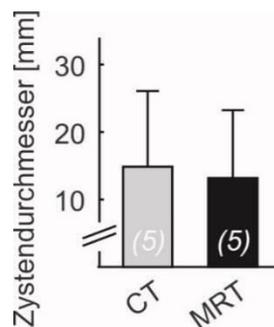


Abb.4. Zystendurchmesser in CT- und MRT-Untersuchungen.

Daten sind abgebildet als Mittelwert \pm Standardfehler. Die Fallzahl ist in runden Klammern angegeben.

In der Folge analysierten wir, welche Abweichungen sich zwischen der GEUS und der Schnittbildgebung (CT + MRT) ergeben haben.

Beim Vergleich zwischen Schnittbildgebung (CT + MRT) und GEUS zeigte sich, dass bei den insgesamt 86 verglichenen Untersuchungen, die gemessenen Zystengrößen mittels GEUS nicht-signifikant kleiner ausfielen (GEUS: 37 ± 4 mm vs. SBG: 42 ± 4 mm; Mittelwert \pm Standardfehler; $n=86$; $p=0,31$; t-Test; Abb.5.).

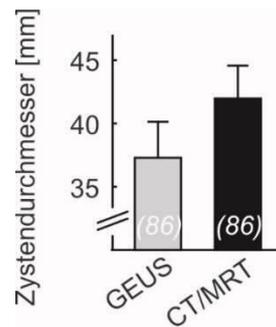


Abb.5. Zystendurchmesser in GEUS- und Schnittbildgebungsuntersuchungen (CT + MRT). Daten sind abgebildet als Mittelwert \pm Standardfehler. Die Fallzahl ist in runden Klammern angegeben. Abkürzungen: GEUS = gastrale Endosonographie.

Zysten mit einem Durchmesser unter 20 mm wurden in der GEUS nicht signifikant kleiner als in den Schnittbildgebungsverfahren gemessen ($11,0 \pm 1,5$ mm vs. $11,5 \pm 1,2$ mm; Mittelwert \pm Standardfehler; $n=26$; $p=0,79$; t-Test). Die Divergenz in der Größe zwischen den beiden Messverfahren betrug +29 % (einfaktorielle ANOVA; Abb.6.).

Bei Zysten, die in die Kategorie „mittel“ (20 – 50 mm) eingestuft wurden, zeigte sich eine signifikant größer gemessener Durchmesser in der Schnittbildgebung (24 ± 2 mm vs. 30 ± 2 mm; Mittelwert \pm Standardfehler; $n=31$; $p=0,03$ t-Test). Die Differenz beider Bildgebungsverfahren betrug -16 % (einfaktorielle ANOVA; Abb.6.).

„Große“ Zysten mit einem Durchmesser über 50 mm stellten sich in der GEUS ebenso nicht signifikant kleiner als in der Schnittbildgebung da (74 ± 6 mm; vs. 83 ± 4 mm; Mittelwert \pm Standardfehler; $n=29$; $p=0,22$; t-Test). Der Unterschied beider Bildgebungsverfahren betrug -9 % (einfaktorielle ANOVA; Abb.6.).

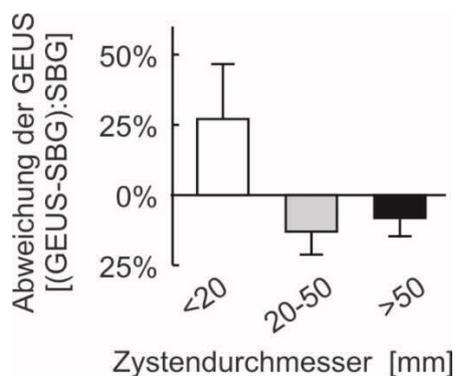


Abb.6. Messabweichungen der GEUS in Relation zur Zystengröße. Daten sind abgebildet als Mittelwert \pm Standardfehler. Abkürzungen: SBG=Schnittbildgebung; GEUS = gastrale Endosonographie.

Von den 86 vergleichend gemessenen Zysten, bei denen sowohl eine GEUS als auch eine der beiden Schnittbildgebungsverfahren erfolgte, zeigte sich eine für die Studie definierte kritische Abweichung von $>30\%$ und $>5\text{ mm}$ bei 29 Fällen (34 %) (Abb.7.). Bei Zysten mit einem Durchmesser kleiner 20 mm ($n=26$) wurde dieses Kriterium in 23 % der Fälle ($n=6$) erfüllt. Bei 31 Patienten wurden Zysten mit einem Durchmesser zwischen 20 bis 50 mm gemessen, bei denen sich in 39 % ($n=12$) der Fälle kritische Abweichungen ergaben. 11 (38 %) von 29 Patienten mit Zystendurchmesser über 50 mm zeigten eine kritische Abweichung (Tab.6.). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen festgestellt werden (p je $>0,05$ Chi-Quadrat-Test).

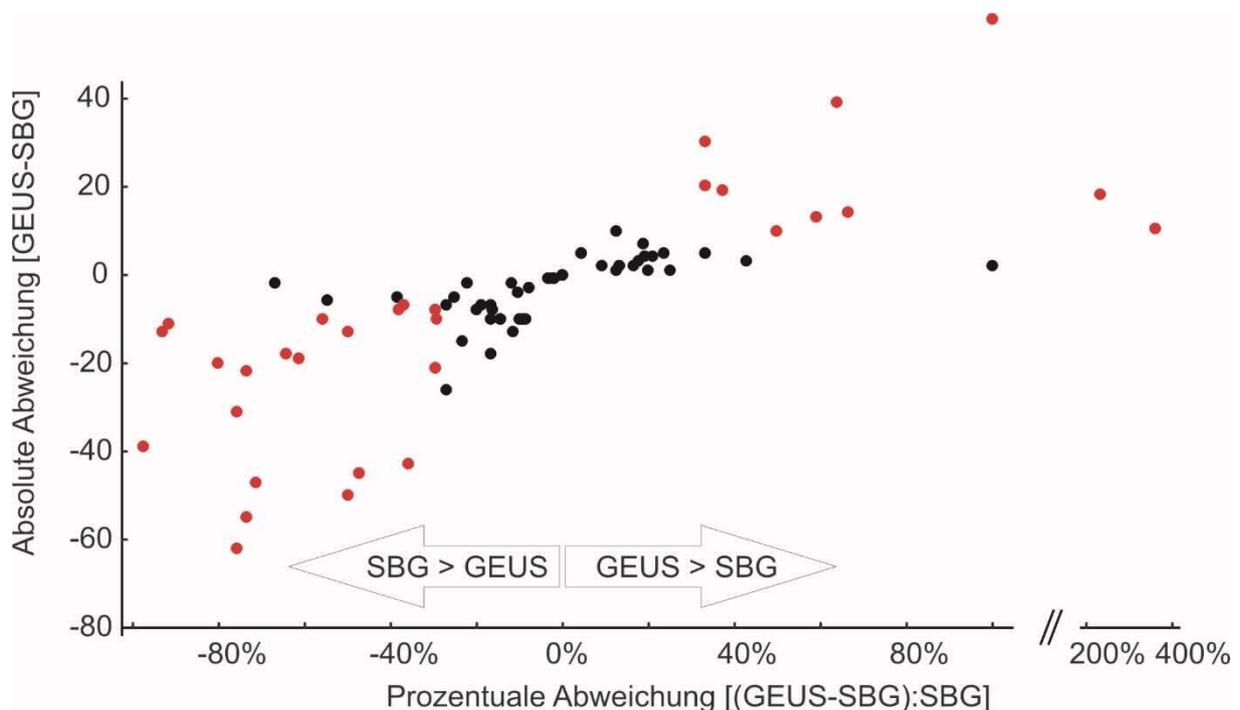


Abb.7. Absolute und relative Messabweichungen zwischen GEUS und Schnittbildgebung
 SBG=Schnittbildgebung (CT+MRT); rote Punkte=Messungen, bei denen die Abweichung zwischen GEUS-Wert und SBG-Wert das definierte kritische Niveau überschritten haben ($>30\%$ und $>5\text{ mm}$); schwarze Punkte=Messungen, bei denen die Abweichung zwischen GEUS-Wert und SBG-Wert unter dem definierten kritischen Niveau lag ($<30\%$ oder $<5\text{ mm}$).

Tab.6. Messabweichungen in Relation zur Zystengröße

Zystengröße	Abweichung $>30\%$ und $>5\text{ mm}$	Abweichung $<30\%$ oder $<5\text{ mm}$
$<20\text{mm}$	6 (23 %)	20
20-50mm	12 (39 %)	19
$>50\text{mm}$	11 (38 %)	18

Bei einem Kollektiv von 86 Patientenfällen konnte bei einer zeitgleichen konsekutiven Bildgebung mit GEUS und Schnittbildgebung der Erfahrungsgrad des GEUS-Untersuchers ermittelt werden.

Von 55 Messungen, die von einem Untersucher durchgeführt wurden, dessen Erfahrungsgrad als „groß“ eingestuft wurde, deckten sich in 36 (65 %) Fällen die Ergebnisse und zeigten wiederum in 19 (35 %) Fällen eine als kritisch definierte Abweichung (Tab.7.).

Bei einem „mittleren“ Erfahrungsgrad (n=22) konnte eine Übereinstimmung der Ergebnisse mit 15 Fällen gegenüber einer kritischen Abweichung in 7 Fällen nachgewiesen werden (Tab.7.).

9 Messungen wurden von Untersuchern durchgeführt, deren Erfahrung als „klein“ eingestuft wurde. In 6 Fällen fiel die Übereinstimmung in den Toleranzbereich und in 3 Fällen wurde eine kritische Abweichung nachgewiesen (Tab.7.).

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Abweichung der Messergebnisse hinsichtlich des Erfahrungsgrades des Untersuchers festgestellt werden (p je >0,05 Chi-Quadrat Test; Abb.8.).

Tab.7. Messabweichungen der GEUS in Relation zum Erfahrungsgrad

GEUS-Erfahrung	Abweichung >30 % und >5 mm	Abweichung <30 % oder <5 mm
Groß	19 (35 %)	36
Mittel	7 (32 %)	15
Gering	3 (33 %)	6

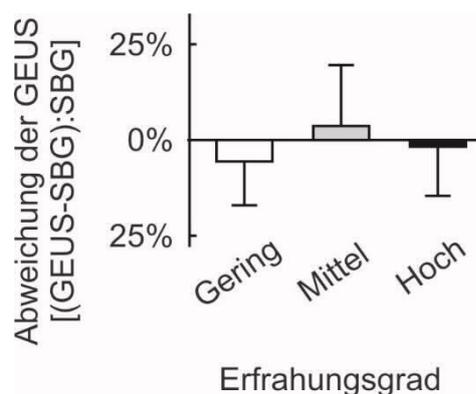


Abb.8. Messabweichungen der GEUS in Relation zum Erfahrungsgrad

Daten sind abgebildet als Mittelwert \pm Standardfehler. Die Fallzahl ist in runden Klammern angegeben. Abkürzungen: SBG=Schnittbildgebung (CT + MRT); GEUS = gastrale Endosonographie

3.2.2 Präzision bei der Diagnostik zystischer Pankreasläsionen

Bei 52 (21 %) von den 251 in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte eine histopathologische Aufarbeitung, anhand derer wir überprüft haben, ob die bildmorphologische Erstdiagnose einen „zielführenden Bildgebungsbefund“ (s. Methodik) ergeben hat (Tab.8.).

Beim Kollektiv mit bildmorphologischer Erstdiagnose MD-IPMN (n=14) ergab die Histologie in 93 % (n=13) der Fälle einen „zielführenden Bildgebungsbefund“. Bei 9 Proben handelte es sich um echte MD-IPMN, in 3 weiteren Fällen konnten bereits maligne Strukturen im Sinne eines PDAC nachgewiesen werden und in einem Fall ergab die Histologie das ebenfalls invasiv wachsende PanIN2. Bei 1 Patienten wurde eine benigne kongenitale Zyste nachgewiesen, womit die Erstdiagnose als unzutreffend anzusehen ist.

Patienten mit bildmorphologischer Erstdiagnose BD-IPMN und Hinweis auf prämaligener Transformation wurden zu 70 % (n=7) mit einem „zielführenden Bildgebungsbefund“ diagnostiziert. 3 waren nachgewiesene BD-IPMN, 2 MD-IPMN und 2 weitere Proben enthielten maligne Anteile. Falsche Treffer ergaben eine Pseudozyste, eine SZN und eine kongenitale Zyste.

Im Kollektiv aufgearbeiteter MZN wurde ein „zielführenden Bildgebungsbefund“ der bildmorphologischen Erstdiagnose in 75 % (n=3) der Fälle ermittelt. Es wurden zwei MZN und ein PDAC festgestellt. Ein Fall mit histologischer Diagnose lymphoepitheliale Zyste war als „falsch“ zu werten.

74 % (n=17) der in der bildmorphologischen Erstdiagnose bezeichneten Pankreaspseudozysten wurden als eben diese in der Histologie bestätigt. 26 % wurden nach Aufarbeitung als „falsch“ gewertet. Davon ergaben 3 Proben maligne Strukturen, 1 BD-IPMN, 1 SZN und 1 mesenteriale Zyste.

Bei einem Patienten mit Erstdiagnose SZN erfolgte eine histopathologische Aufarbeitung, die ein PDAC ergab.

Tab.8. „Zielführende Bildgebungsbefunde“ der einzelnen Entitäten

Erstdiagnose laut Bildgebung (GEUS/MRT/CT)	zielführender Bildgebungsbefund (%)	Histologie (n)
MD-IPMN	13/14 (94 %)	+ IPMN-MD (9) PDAC (3) PanIN2 (1) - Kongenitale Zyste (1)
BD-IPMN	7/10 (70 %)	+ IPMN-BD (3) IPMN-MD (2) PDAC (2) - Pseudozyste (1) SCN (1) Kongenitale Zyste (1)
MZN	3/4 (75 %)	+ MCN (2) PDAC (1) - Lymphoepitheliale Zyste (1)
Pseudozyste	17/23 (74 %)	+ Pseudozyste (17) - PDAC (3) IPMN-BD (1) SCN (1) Mesenteriale Zyste (1)
SZN	0/1 (0 %)	- PDAC (1)

Bei den bildgebenden Diagnostikverfahren ergaben sich beim CT die meisten „zielführenden Bildgebungsbefunde“ beim Abgleich der Erstdiagnose laut Bildgebung und histopathologischem Befund. Es gab in 12 von 13 (92 %) Fällen richtige Treffer (Tab.9.). 32 Patienten wurden mit GEUS erstuntersucht, bei denen sich bei 25 (78 %) ein „zielführender Bildgebungsbefund“ ergab. Bei Patientenfällen, bei denen die Erstdiagnose via MRT erfolgte, wurde in 17 von 23 (74 %) Fällen die Diagnose als „zielführenden Bildgebungsbefund“ durch die Histologie bestätigt. Im Chi-Quadrat-Test konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden (p je > 0,05).

Tab.9. „Zielführende Bildgebungsbefunde“ der einzelnen Bildgebungsverfahren

Bildgebungsverfahren bei Erstdiagnose	zielführender Bildgebungsbefund (%)
GEUS	25/32 (78 %)
MRT	17/23 (74 %)
CT	12/13 (92 %)

3.3 Klinisches Management der IPMN

3.3.1 Allgemeine Darstellung des Studienkollektivs

Zur Analyse des klinischen Managements der IPMN wurde das Patientenkollektiv betrachtet, das bei Erstvorstellung mit IPMN diagnostiziert wurde (n=101). Hierbei ist zu beachten, dass es sich nicht um das Patientenkollektiv mit IPMN nach „best clinical knowledge“ handelt (n=100).

Es erfolgte bei 16 (16 %) dieser 101 Patienten keine Wiedervorstellung in domo. Bei 2 dieser 16 Patienten wurde aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes auf eine weitere Nachsorge verzichtet. Von dem verbleibenden Kollektiv von 85 Patienten fand bei 13 (15 %) Patienten bereits nach initialer Vorstellung ein operativer Eingriff statt. 11 (13 %) Patienten wurden im weiteren Verlauf operiert. Insgesamt wurden somit 24 (28 %) einer operativen Therapie zugeführt. Bei 6 dieser 24 (25 %) Patienten aus der operativen Fallserie konnten in der Histopathologie maligne Strukturen festgestellt werden. In 5 Fällen befundete der Pathologe ein PDAC und in einem Fall ein PanIn2. 61 (72 %) Patienten wurden rein konservativ nachbeobachtet.

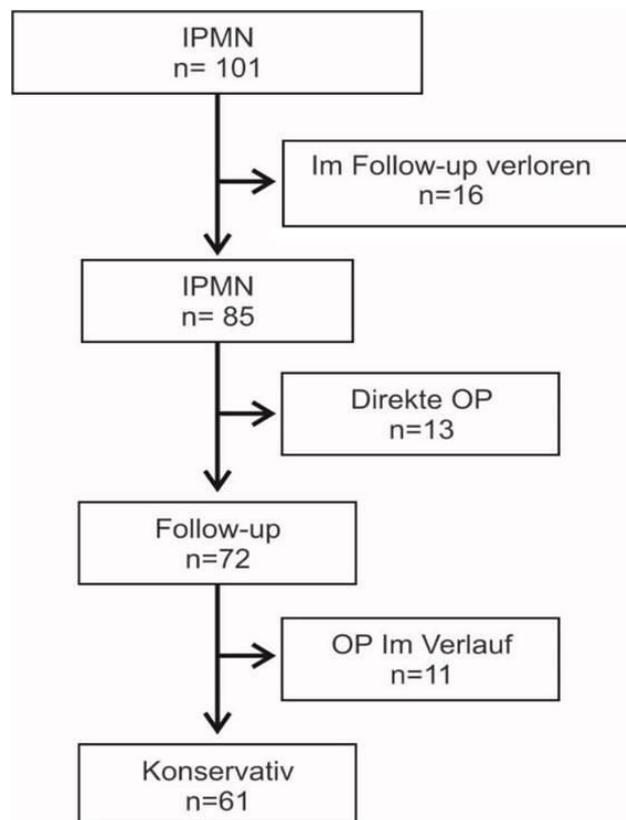


Abb.9. Flowchart Patientenkollektiv mit Erstdiagnose IPMN

Von den 24 operierten Patienten waren 11 (46 %) männlich und 13 (54 %) weiblich. Bei den 61 rein konservativ behandelten Patienten handelt es sich um 25 (41 %) Männer und 36 (59 %) Frauen. Damit stellt das Geschlecht keinen unabhängigen Risikofaktor dar ($p=0,16$; Chi-Quadrat-Test).

Zwischen dem Kollektiv der operierten Patienten (67,5 [60 - 75,5] Jahre; Median [Quartile]; $n=24$), und dem Kollektiv der rein konservativ behandelten Patienten (71 [57-76] Jahre; Median [Quartile]; $n=61$), konnte beim Alter kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,96$; MWU-Test)

Es konnte ein signifikanter Unterschied der Zystengröße bei Erstdiagnose zwischen der Fallgruppe der operierten Patienten, bei denen größere Zysten gemessen wurden (17 [14-22,5] mm; Median [Quartile]; $n=24$), und der Fallgruppe der rein konservativ behandelten Patienten (11 [7-16] mm; Median [Quartile]; $n=61$), festgestellt werden ($p<0,005$; MWU-Test).

6 (25 %) der 24 operierten Patienten wiesen in ihrer Krankengeschichte eine chronische oder akute Pankreatitis auf. Im Vergleich wurde beim Kollektiv der rein konservativ behandelten Patienten in 12 (20 %) von 61 Fällen eine chronische bzw. akute Pankreatitis dokumentiert. Damit stellt eine Pankreatitis im Hinblick auf IPMNs keinen prädiktiven Faktor dar ($p=0,59$; Chi-Quadrat-Test).

In der Fallgruppe der operierten Patienten wiesen 9 von insgesamt 24 Patienten (36 %) nach den Fukuoka-Guidelines von 2017 definierte „worrysome features“ und/oder „high risk stigmata“ auf. Signifikant mehr als im Kollektiv der rein konservativ behandelten Patienten, in dem bei 8 (13 %) von 61 Fällen solche Risikofaktoren nachgewiesen werden konnten. ($p<0,05$; Chi-Quadrat-Test)

3.3.2 Erkenntnisse im Follow-up

Betrachtet man die rein konservativ behandelten Patienten zusammen mit den sekundär operierten Patienten, ergibt sich ein Patientenkollektiv von insgesamt 72 Fällen. Die mediane Nachbeobachtungszeit dieses Kollektivs lag bei 18 Monate [6 - 36; Quartile]. Von den 72 nachbeobachteten IPMNs zeigte sich bei 61 (80 %) keine Größenzunahme innerhalb des Beobachtungszeitraums. Bei 11 (20 %) ergab sich eine Größenzunahme.

Zwischen der Fallgruppe der Patienten mit Größenzunahme (66 [61 - 76] Jahre; Median [Quartile]; n=11) und der Fallgruppe der Patienten ohne Größenzunahme (71 [56 - 76] Jahre; Median [Quartile], n=61) ergab sich hinsichtlich des Alters kein signifikanter Unterschied ($p=0,95$; MWU-Test).

Männer (n=6) und Frauen (n=5) waren in der Fallgruppe der Patienten mit Größenzunahme etwa gleich häufig betroffen. In der Vergleichsgruppe der Patienten ohne Größenzunahme waren Frauen (n=40) gegenüber Männern (n=21) allenfalls tendenziell häufiger betroffen ($p=0,20$; Chi-Quadrat-Test).

Die Zystengröße bei Erstdiagnose war bei Patienten mit Größenzunahme (10 [8 - 11] mm; Median [Quartile], n=11) nicht signifikant kleiner als bei Patienten ohne Größenzunahme im Follow-up (12 [7 - 18] mm; Median [Quartile], n=61; $p=0,19$; MWU-Test).

2 von 11 (18 %) Patienten mit Größenzunahme wiesen eine akute bzw. chronische Pankreatitis in ihrer Krankengeschichte auf. In der Kontrollgruppe ohne Größenzunahme wurde dies bei 14 (23 %) Patientenfällen dokumentiert. ($p=0,72$; Chi-Quadrat-Test)

Es wurde eine signifikant längere Nachbeobachtungszeit bei der Fallgruppe der Patienten mit Größenzunahme (4 [2 - 6,5] Jahre; Median [Quartile]; n=11) gegenüber der Fallgruppe ohne Größenzunahme (1,5 [0,5 - 2,5] Jahre; Median [Quartile]; n=61) festgestellt ($p<0,001$; MWU-Test).

Bei dem Patientenkollektiv mit Größenzunahme konnte eine mediane Größenzunahme von 100 % (72–300 %; Quartile) auf die mediane

Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren mit einer medianen Steigerung von 2,3 mm (1,5 - 9,4mm; Quartile) pro Jahr beobachtet werden.

Es wurden 8 Patienten ohne Größenzunahme reseziert. Dabei zeigten sich 5 MD-IPMN, eine SZN, eine kongenitale Zyste und eine PDAC.

Bei Patienten mit Größenzunahme wurden drei Patienten reseziert. Dabei ergab sich je ein PDAC, MD-IPMN und BD-IPMN.

Es ergibt sich somit ein Nachweis maligner Strukturen in 33 % der Fälle bei Patienten mit Größenzunahme gegenüber 13 % bei Patienten ohne Größenzunahme.

3.4 Nutzen eines konsekutiven Bildgebungsverfahrens bei IPMN

Bei einem Studienkollektiv von insgesamt 35 IPMN-Fällen erfolgte sowohl eine Schnittbildgebung als auch eine GEUS.

Es wurde in dieser Fallgruppe bei 20 von insgesamt 35 (57 %) Patienten „worrysome features“ festgestellt. 11 (31 %) in der Schnittbildgebung und 14 (40 %) in der GEUS. In lediglich 5 von 20 (25 %) Fällen deckten sich die Ergebnisse.

„high risk stigmata“ konnten bei 23 % der Patientenfällen (n=8) nachgewiesen werden. Sowohl in der Schnittbildgebung als auch in der GEUS wurden diese bei 5 Fällen (je 14 %) festgestellt. In 2 von 8 (25 %) deckten sich die Ergebnisse von Schnittbildgebung und GEUS.

Anschließend beurteilten wir, ob die zweite Bildgebung (Schnittbildgebung oder GEUS) zu einer Änderung des Vorgehens (Therapieänderung oder Änderung des Follow-ups) geführt hat. Dabei haben wir analysiert, was sich durch die jeweils zweite Bildgebung verändert hätte, wenn zuerst die Schnittbildgebung bzw. die GEUS durchgeführt worden wäre.

Eine konsekutive Schnittbildgebung führte in 5 von 35 (14 %) Fällen zu einer Anpassung im Follow-up und in 6 (17 %) Fällen zur Änderung des Therapieansatzes. In 24 (69 %) Fällen erbrachte die zusätzliche Diagnostik keine neuen Erkenntnisse bzw. hatte keinen Einfluss auf die weitere Therapie (Abb.10.).

Wurde ein GEUS konsekutiv zur Schnittbildgebung durchgeführt, kam es in 1 (3 %) Fall zu einer Änderung des Follow-ups und in 9 (26 %) Fällen zur Änderung des Therapieansatzes. Bei 25 (71 %) Patienten kam es zu keiner Änderung.

Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Reihenfolge der Bildgebungsverfahren konnte nicht festgestellt werden ($p=0,79$, Chi-Quadrat-Test; Abb.10.).

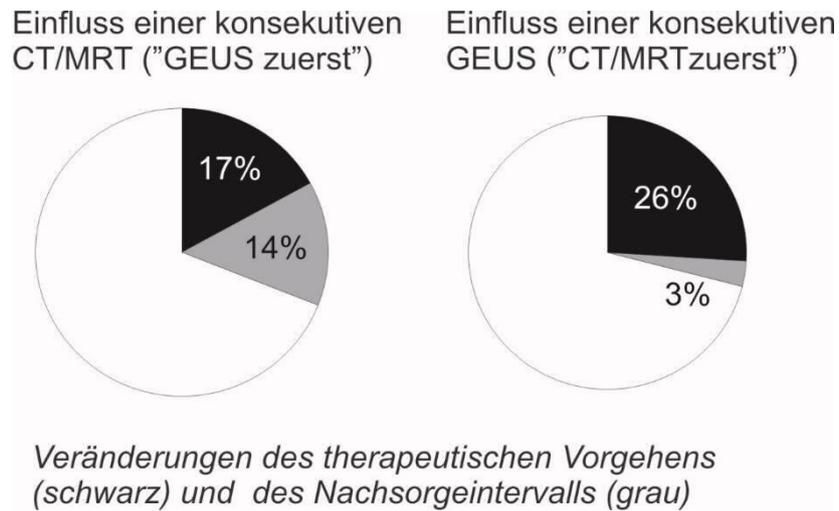


Abb.10. Einflüsse eines konsekutiven Bildgebungsverfahrens

4 DISKUSSION

In Anbetracht der weiterhin sehr schlechten Prognose des PDAC mit einer 5 Jahres-Überlebensrate von nur etwa 8 %, liegt ein großer Fokus auf dem frühzeitigen und richtigen Erkennen von IPMN, da diese als Vorstufe der malignen Raumforderung gelten.³⁹ Der Nutzen aus einem präventiven operativen Eingriff ergibt sich aber nur, wenn auch der Schutz des Patienten vor einer Übertherapie gewährleistet wird. Eine präzise Diagnosestellung mit den zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren ist somit von höchster Relevanz.

In der vorliegenden retrospektiven, longitudinalen Studie sollte die Präzision der Diagnostikverfahren und der Nutzen konsekutiver Bildgebungen in der Therapie von IPMN kritisch analysiert werden. Es wurde ein Studienkollektiv von 279 Patientenfällen am Universitätsklinikum Mannheim analysiert, anhand dessen die Epidemiologie der IPMN und seiner relevanten Differenzialdiagnosen im Einzugsgebiet Rhein-Neckar eruiert wurde. Die verwendeten Bildgebungsverfahren wurden im nächsten Schritt auf Messgenauigkeit und Spezifität untersucht. Anschließend wurde der Einfluss konsekutiv angefertigter Bildgebungen auf das klinische Management von IPMN-Patienten beurteilt.

Hinsichtlich der Epidemiologie zystischer Pankreasläsionen konnte in der vorliegenden Studie festgestellt werden, dass Frauen, konträr zu anderen Literaturangaben, verhältnismäßig häufiger von IPMN, insbesondere von BD-IPMN, betroffen waren. Insbesondere bei IPMN zeigten alle untersuchten Bildgebungsverfahren (CT, MRT und GEUS) eine hohe Genauigkeit. Untersuchungen mittels GEUS zeigten sich dem als Goldstandard geltendem MRT ebenbürtig und stellen ein zuverlässiges Verfahren für das Follow-up von kleinen zystischen Läsionen des Pankreas dar. Bei mittleren und großen Zysten wurde mittels CT und MRT größere (und somit vermutlich korrektere) Durchmesser gemessen.

Als zentrale Fragestellung der Studie wurde der Nutzen einer zweiten konsekutiven Bildgebung evaluiert. Dabei konnte bestätigt werden, dass konsekutive Bildgebungsverfahren, bei grenzwertigen Befunden, therapierelevante Erkenntnisse liefern.

Epidemiologie

Zystische Pankreasläsionen sind eine große Gruppe von verschiedenen Raumforderung des Pankreas mit unterschiedlichen demografischen, morphologischen, histologischen und klinischen Merkmalen. In den letzten Jahren hat die Zahl der Patienten mit zystischen Pankreasläsionen stark zugenommen.³ In Studien, in denen die Datensätze bildgebender Verfahren ausgewertet wurden, konnte ein Prävalenz von zystischen Pankreasläsionen in der Allgemeinbevölkerung von 1,2 bis 19 % nachgewiesen werden.⁴⁰⁻⁴² Von den neoplastischen zystischen Läsionen des Pankreas gehören die onkoprophyllaktisch relevanten IPMN, die 20 bis 50% aller zystischen Pankreasneoplasien ausmachen zu den häufigsten Vertretern dieser Gruppe.^{43, 44}

Brugge et al. eruierte in einer in Korea erhobenen Studie, dass die IPMN einen Anteil von 41,0% an den festgestellten zystischen Pankreasneoplasien ausmachen.^{3, 45} Im Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Mannheim stellen die IPMN mit ebenfalls 40 %, konform zu der in der Literatur beschrieben Epidemiologie, die häufigste neoplastische zystische Läsion des Pankreas dar.^{46, 47} Ebenfalls deckten sich die Erkenntnisse über das mediane Alter betroffener Patienten, hier mit 72 Jahren, mit den Ergebnissen andere Autoren.^{46, 48} So weist eine Studie mit einem Patientenkollektiv von 616 IPMN-Fällen von Rezaee et al. mit 70 Jahren ein ähnliches medianes Alter auf.⁴⁹ Diese Studie zeichnet sich durch den Umstand aus, dass, im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit, sämtliche Daten auf resezierten und histopathologisch gesicherten IPMN beruhen und somit ein möglicher Bias durch nicht bestätigte radiologische Verdachtsdiagnosen ausgeschlossen wird.

Bezüglich der Geschlechterverteilung wird ein bevorzugtes Aufkommen von IPMN bei der männlichen Bevölkerung beschrieben.^{27, 50} Frauen waren in unserer Studie jedoch gleich bis häufiger betroffen als Männer. Bei der Teilgruppe der BD-IPMN konnte, entgegen den Angaben der Fukuoka-Guidelines von 2017 und den Studienergebnissen von Rezaee et al., sogar ein erheblich höheres Aufkommen bei Patienten des weiblichen Geschlechtes festgestellt werden.⁵¹ Ein vermehrtes Auftreten von IPMN bei Frauen wird aber auch durch andere Studien, wie der von Larghi et al. oder Rosenblatt et al., bestätigt, bei denen Frauen ca. 60 % des Patientenkollektivs ausmachen.^{17, 52} Dieses epidemiologische Phänomen scheint sich somit nicht auf die Rhein-Neckar-Region zu beschränken, sollte aber weiter untersucht werden. Die in der Literatur beschriebenen Prävalenzen gilt ebenfalls zu überdenken.

Das häufigere Wahrnehmen von Vorsorgeuntersuchungen von Frauen scheint als mögliche Erklärung aufgrund der ausgewogenen Geschlechterverteilung des Studienkollektivs wenig wahrscheinlich.⁵³

MZN und SZN sind Raumforderungen, die fast ausschließlich bei Frauen diagnostiziert werden. Die Erkenntnisse über die Epidemiologie, wie Alter und Geschlechterverteilung, der relevanten Differentialdiagnosen MZN und SZN deckten sich zwar mit der Literatur, aufgrund der niedrigen Fallzahlen dieser Entitäten ist die Aussagekraft der Ergebnisse jedoch stark eingeschränkt.^{8, 24} Der Umstand, dass MZN und SZN vergleichsweise seltene Erkrankungen sind und diese Studie monozentrisch erfolgte, erklärt die geringe Anzahl an Patientenfällen.

MZN und IPMN zeigen ein aggressiveres biologisches Verhalten und neigen zur Ausbildung von Dysplasien, weswegen das Wissen um die muzinöse Natur der zystischen Läsionen die Behandlung maßgeblich beeinflusst.^{51, 54, 55}

MZN stellen eine wichtige Differentialdiagnose zu den IPMN mit einer hohen Entartungswahrscheinlichkeit dar.⁵¹ Zwischen 12 bis 20 % der resezierten MZN wiesen invasive dysplastische Strukturen auf.^{26, 56} Zu den bildgebenden Prädiktoren, die für die Malignität von MZN sprechen, gehören die Größe der zystischen Läsion, das Vorhandensein von muraler Knoten oder suspekter Kalzifikationen der Zystenwände und/oder des Lumens.⁵⁷ Die schlechte Überlebensrate bei Patienten mit invasiven MZN im Vergleich zu nicht-invasiven MZN, unterstreicht die Bedeutung der Resektion von MZN vor einer solchen malignen Entartung. Hieraus ergibt sich Notwendigkeit eines radikalen Vorgehens, mit der Empfehlung der European-Study-Group (ESG) alle MZN, sofern der Patient sich für eine Operation eignet, zu resezieren, selbst wenn bei der Erstvorstellung keine offensichtlichen bildgebenden Hinweise auf malignes Verhalten vorliegen.^{51, 58}

In der vorliegenden Studie konnte ein Vorhandensein maligner Strukturen in 25 % der resezierten MZN-Fälle nachgewiesen werden. Vergleicht man diesen Wert mit den Erkenntnissen aus der von Goh et al. angefertigten Studie, in der ein Kollektiv von 344 Patienten mit diagnostizierten MZN aus 25 wissenschaftlichen Arbeiten analysiert wurde, konnte trotz niedriger Fallzahlen ein ähnliches Ergebnis ermittelt werden (27 %).⁵⁶ Im Einzugsgebiet der Rhein-Neckar-Region scheint somit keine überproportionale Wahrscheinlichkeit maligner Entartung muzinös-zystischer Neoplasien zu bestehen.

IPMN können entweder chirurgisch oder konservativ behandelt werden, abhängig von ihren morphologischen Merkmalen in der Bildgebung, der klinischen Symptomen und dem Alter des Patienten.^{7, 19, 57}

MD-IPMN gelten als hoch maligne Vorstufen des duktales Adenokarzinoms des Pankreas. Invasive dysplastische Strukturen konnten in größeren Serien resezierter MD-IPMN in 33 bis 60 % der Fälle festgestellt werden.^{13-15, 59} In Anbetracht dieser hohen Inzidenz von malignen/invasiven Läsionen und der niedrigen 5-Jahres-Überlebensrate (31 - 54 %) stufen internationale Konsensus-Leitlinien MD-IPMN und MT-IPMN als absolute OP-Indikation zur Resektion für alle operativ therapierbare Patienten ein.^{44, 51, 57, 60}

Im Gegensatz dazu, wurde bei resezierten BD-IPMN eine Malignität von 25,5 % und ein Vorhandensein invasiver Strukturen bei 17,7 % eruiert.³ Im Vergleich zu den MD-IPMN ergibt sich aus diesem Umstand auch die Möglichkeit eines konservativen Vorgehens um den Patienten vor Folgen und möglichen intra- und postoperativer Komplikationen zu schonen. Die Entscheidung zur Resektion wird von zusätzlichen Kriterien wie Lage und Ausmaß der Läsion, sowie weiterer definierter klinischer und morphologischer Risikofaktoren abhängig gemacht. Dazu zählen unter anderem suspektes Septen, Verdickungen der Zystenwand, auch murale Konten genannt, oder das klinische Bild eines Ikterus.⁵⁷

Aus dem untersuchten Patientenkollektiv mit diagnostizierten IPMN wurden 15 % primär und weiter 13 % im Verlauf der Behandlung einer Operation zugeführt. Im Vergleich wurden in einer Studie von LaFemina et al., die 356 Patienten mit diagnostizierten IPMN einschloss, 52 % initial reseziert und weitere 27 % im Verlauf.⁶¹ Hierbei wurden ebenfalls, wie in der vorliegenden Studie, Operationen die weniger als 6 Monaten nach Erstdiagnose durchgeführt wurden, als initial operiert gewertet. Zu beachten ist, dass die eingesetzte Bildgebung bei den von LaFemina et al. untersuchtem Kollektiv sich noch auf einen älteren Stand befand. Die Auflösung morphologischer Eigenschaften der Läsionen, anhand derer die Therapieentscheidungen getroffen wurden, könnten sich im Vergleich zur Universitätsmedizin Mannheim unterschieden haben. Im Weiteren ist davon auszugehen, dass für das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, an der die verglichene Studie durchgeführt wurde, als Spezialklinik eines deutlich größeren Einzugsgebietes, eine Vorselektion der Patienten stattgefunden hat. Der relative Anteil an Patienten, die in dieser Fallserie operiert wurden, erscheint jedoch weiterhin sehr

hoch. In einer Studie aus Marburg, die sich ebenfalls mit dem Management zystischer Neoplasien des Pankreas befasst hat, betrug der Anteil an operierten IPMN-Patienten 16,4 %.⁶² Ob in Deutschland generell ein konservativer Therapieansatz bevorzugt wird bleibt zu untersuchen.

In der vorliegenden Studie konnte eine vergleichbare Malignität von MD- und BD-IPMN festgestellt werden (21 % vs. 20 %). Die Werte für die Entität der BD-IPMN decken sich mit Angaben in der Literatur und entsprechen auch den Ergebnissen der in Marburger erstellten Studie.⁶² Die festgestellte Malignität der MD-IPMN fällt damit deutlich unter den Werten der Literatur, wie etwa denen der Fukuoka-Leitlinien, die eine durchschnittliche Malignität von 61 % angeben.¹⁹ Es erscheint jedoch auch möglich, dass maligne Strukturen, sollten sie bei der Erstuntersuchung festgestellt worden seien, dazu geführt haben, dass die zystischen Läsionen im Universitätsklinikum Mannheim direkt als PDAC oder Äquivalent gewertet und dementsprechend im System notiert wurde. Diese konnten somit nicht von den eingesetzten Suchkriterien erfasst werden. Zur Abklärung, ob eine niedrigere Malignität der MD-IPMN in der Rhein-Neckar-Region vorherrscht und um einen systemischen Fehler auszuschließen, empfiehlt sich eine prospektive Fortführung der Studie.

Bezüglich Alter und Geschlecht konnte zwischen dem operierten und dem rein konservativ behandelten Fallkollektiv kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, so dass diese keine prädiktive Faktoren darzustellen scheinen.

Patienten, die operiert wurden, wiesen signifikant größere Zysten bei Erstdiagnose auf als die konservativ behandelte Vergleichsgruppe. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Erwartungen, da die Zystengröße ab einem erweiterten Durchmesser als „worrysome feature“ gilt und somit auch eine Indikation zur OP darstellt.⁵¹

Die Erkenntnis, dass „worrysome features“ und „high risk stigmata“ ebenfalls signifikant höher beim operativen Fallkollektiv vorzufinden waren, zeigt, dass diese Risikofaktoren entsprechend der Fukuoka- und ESG-Leitlinien bei der Therapieentscheidung berücksichtigt wurden.^{7, 9, 51} Die ebenso als „worrysome features“ geltenden klinischen Begleitdiagnosen akute oder chronische Pankreatitis waren im Einzelnen betrachtet bei den beiden Vergleichskollektiven gleichmäßig verteilt und ergaben somit in der vorliegenden Arbeit keinen prädiktiven Wert.

In verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass bei Abwesenheit dieser Risikofaktoren BD-IPMN einen indolenten Verlauf annehmen können.⁶³⁻⁶⁷ Die

Leitlinien nach Fukuoka empfehlen daher als konservativen Therapieansatz regelmäßige radiologische Kontrollen, anfangs in kurzen Intervallen und vorzugsweise in Berücksichtigung des Strahlenschutzes mittels MRT, um die Stabilität dieses Zustandes zu gewährleisten und bei Neuauftreten morphologischer Risikofaktoren rechtzeitig intervenieren zu können.¹⁹ Anschließend sollte die Überwachung der Größe der Läsion entsprechend angepasst werden. Kontrovers diskutiert wird, in welchen Abständen die Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden können, ohne eine Gefährdung des Patienten zu riskieren. In einer retrospektiven Studie mit 261 BD-IPMN Patienten ohne nachgewiesenen "high risk stigmata" oder "worrysome features", in der lange (12 bis 24 Monate) und kurze (3 bis 9 Monate) Überwachungsintervallen mittels MRT gegenübergestellt wurden, konnte kein Unterschied im Therapieverhalten gezeigt werden.⁶⁸ Die Besorgnis über die Gefahr einer Entwicklung eines PDAC, die von IPMN ausgehen, veranlasst jedoch einige Experten dazu, eine Empfehlung zur Überwachung in kurzen Abständen auszusprechen.⁶⁹⁻⁷⁴ Ob die Modalitäten der Überwachung nach 2 oder 5 Jahren geändert werden sollten, ist ebenfalls umstritten. Während Moris et al. in eine Studie berichten, dass die Wahrscheinlichkeit einer Progression zu einem invasiven Karzinom bei BD-IPMN mit niedrigem Risiko nach 5 Jahren als minimal zu betrachten ist und die American-Gastroenterological-Association-Leitlinie selbst die Einstellung der Überwachung befürwortet, empfiehlt die European-Study-Group die Nachsorge so lange fortzusetzen, solange der Patient als „fit for surgery“ zu werten ist, und die Kontrollen nach 5 Jahren sogar zu intensivieren und verweisen auf ein anhaltendes oder auch erhöhtes Risiko einer malignen Progression.^{7, 75-79}

Die 61 rein konservativ behandelten Patienten in der vorliegenden Fallserie wurden im Median 18 Monate nachverfolgt. Der Nachbeobachtungszeitraum fiel damit im Vergleich zu anderen Studien, wie der von Moris et al., die eine medianes Follow-up von 3 Jahren beschrieb, kurz aus und liegt unter der empfohlenen Nachbeobachtungszeit.^{7, 61, 75} Hier ist zu beachten, dass die Entwicklung von IPMN in Korrelation mit einem fortgeschrittenen Alter der Patienten steht. Wenn diese aufgrund ihres Alters jedoch als nicht mehr "fit for surgery" erachtet wurden, erfolgte am Universitätsklinikum Mannheim sinngemäß auch kein weiteres Follow-up. Betrachtet man das Kollektiv der rein konservativ behandelten und sekundär operierten Patienten, insgesamt 72 IPMN-Fälle, im Follow-up, so hat sich ein Größenzunahme in 20 % der Fälle ergeben. Zwar konnte nachgewiesen werden, dass tendenziell mehr

Frauen ohne Größenzunahme verblieben, jedoch reichten die Zahlen nicht dafür aus, das Geschlecht als signifikanten Faktor hervorzuheben. Ebenso konnte weder dem Alter oder der Komorbidität einer chronischen oder akuten Pankreatitis ein prädiktiver Wert zugeschrieben werden.

Patienten mit Größenzunahme wurden erwartungsgemäß signifikant länger nachbeobachtet als das Vergleichskollektiv ohne Größenzunahme. Dies entspricht auch den medizinischen Grundsätzen, dass Veränderungen und Progressionen länger und intensiver kontrolliert werden als stabil bleibende Verhältnisse.

Bei Patienten mit Größenzunahme konnte eine mediane Steigerung von 2,3 mm pro Jahr festgestellt werden, während die mediane Nachbeobachtungszeit dieses Kollektivs sich auf 4 Jahre belief. Eine Größenzunahme von über 2 mm pro Jahr stellt nach Aussage der Studie von Kang aus dem Jahre 2011 ein stark erhöhtes Malignitätsrisiko dar.^{7, 11} Betrachtet man nun die Patientenfälle, die im Laufe der Nachuntersuchungen einer Operation zugeführt wurden, fällt tatsächlich der deutlich höhere Anteil festgestellter maligner Strukturen beim Patientenkollektiv mit Größenzunahme gegenüber dem Vergleichskollektiv ohne Größenzunahme auf (33 % vs. 13 %). Um diese Ergebnisse zu verifizieren, empfiehlt sich der Vergleich in einer multizentrischen Studie.

Bildgebende Diagnostik

Zur Detektion und Klassifikation von zystischen Pankreasläsionen kommen routinemäßig die Bildgebungsverfahren CT, MRT und GEUS zum Einsatz. Während die beiden Schnittbildgebungen CT und MRT, denen eine vergleichbare Spezifität und Sensitivität zugeschrieben wird, als eine Art „Goldstandard“ in der Literatur gelten, wird der GEUS eine unterstützende Rolle zur Abklärung möglicher Differenzialdiagnosen zugesprochen.⁷

Aufgrund der hohen Auflösung, der Geschwindigkeit der Aufnahme, der breiten Verfügbarkeit und der einfachen Interpretation ist das CT eines der häufigsten genutzten Verfahren zur radiologischen Diagnostik von zystischen Pankreasläsionen, einschließlich IPMN.^{44, 58, 80, 81} Es wird eine Genauigkeit von 56 bis 85 % für die Charakterisierung von zystischen Pankreasläsionen beschrieben.^{50, 80, 82} Allerdings ist die Unterteilung von zystischen Läsionen in histopathologische Typen anhand radiologischer Bilder oft schwierig, da sich die verschiedenen Entitäten in der

Bildgebung ähneln und sich Unterscheidungsmerkmale zum Teil überschneiden. Einfacher fällt eine Unterscheidung in muzinöse und nicht-muzinöse Läsionen, womit, auf der Grundlage des Wachstumsverhaltens und der Entartungswahrscheinlichkeit dieser zystischen Läsionen, in potenziell maligne und benigne Raumforderungen unterschieden werden kann.^{51, 58, 80} In einer Studie, die 114 Patienten mit 130 zystischen Pankreasläsionen einschloss, gelang es Sahani et al. anhand CT-Bildsätzen die Läsionen in muzinöse und nicht-muzinöse Subtypen mit einer Genauigkeit von 82 bis 85 % korrekt zu klassifizieren.⁵⁸ In einer ähnlichen Studie fanden Visser et al. heraus, dass das CT eine Genauigkeit von 76 bis 82 % bei der Diagnose hinsichtlich der Malignität bei 58 histopathologisch nachgewiesenen zystischen Pankreasneoplasien aufweist.⁸³ In einer Studie mit 100 zystischen Pankreasläsionen berichteten Chaudhari et al. über eine Genauigkeit von 71 bis 79 % für das CT bei der Diagnostik von prämaligen oder malignen und benignen Läsionen.^{84, 85} Lee et al. berichteten über eine vergleichbare Genauigkeit (63,9-73,5 %) für die Unterscheidung benigner und maligner zystischer Pankreasläsionen.⁸⁰ Analog zu diesen Studien wurden auch bei der vorliegenden Studie zur Bewertung der Spezifität der Bildgebungsverfahren histologisch gesicherte muzinöse, prämalige oder maligne Läsionen als „zielführenden Bildgebungsbefund“ für die Verdachtsdiagnose IPMN oder MZN gewertet. Dabei konnte für die CT-Untersuchung eine Genauigkeit von sogar 92 % festgestellt werden und zeigt von den untersuchten Bildgebungsverfahren die höchste Übereinstimmung.

Der Bildgebung, die mittels MRT erfolgt, wird eine höhere Sensitivität zur Erkennung und Bewertung von feinen Weichgewebsstrukturen wie z.B. einer Kommunikation der zystischen Läsion mit dem Pankreasgangsystem zugeschrieben.^{44, 83, 86-88} In der vorliegenden Studie konnte im Vergleich zum CT nur eine Genauigkeit von 74 % beim Aufstellen der richtigen Differentialdiagnose ermittelt werden. Unsere Ergebnisse decken sich jedoch auch mit den Erkenntnissen von Lee et al., die dem MRT eine Genauigkeit von 73,2 bis 79,2 % bei der Feststellung der Malignität zystischer Pankreasläsionen zusprechen, fallen aber unter die Werte von Visser et al., die eine Genauigkeit von 85 bis 91 % beschreiben.^{80, 83} Es gilt zu beachten, dass das Universitätsklinikum Mannheim die Strategie verfolgt, bei besonders schwerer Fragestellung bzw. der Abklärung unklarer Befunde eine MRT-Untersuchung heranzuziehen. Die erschwerten Bedingungen mit der die Diagnostik via MRT konfrontiert wird kann daher Erklärung für das schwächer Abschneiden des MRT sein.

Das GEUS erwies in der vorliegenden Studie eine ähnliche Präzision bei der richtigen Klassifikation zystischer Pankreasläsionen wie Untersuchungen, die mit dem MRT durchgeführt wurden (78 % vs. 74 %). Eine vergleichbare Schlussfolgerung über die Wertigkeit der GEUS gegenüber der MRT-Untersuchungen in der Erkennung und Klassifikation zystischer Pankreasläsionen wird auch von Kim et al. beschrieben, wobei die angeführte Genauigkeit bis zu 88 % Übereinstimmung von Diagnose und histopathologischem Ergebnis beträgt.⁸⁹

In der Literatur sind jedoch erhebliche Schwankungen hinsichtlich der Angaben zur diagnostischen Genauigkeit der GEUS in der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen festzustellen.⁹⁰⁻⁹³ So wurde in einer multizentrischen Studie, die 341 Patienten mit zystischen Pankreasläsionen einschloss, nur eine Sensitivität von 56 % und Spezifität von 45 % für die Detektion von muzinösen und nicht-muzinösen zystischen Läsionen allein anhand morphologischer Merkmale mittels endoskopischen Ultraschalls festgestellt.⁹⁴

Um sicherere Diagnosen treffen zu können, ist die Entnahme und anschließende Aufarbeitung einer Gewebeprobe via Feinnadelaspiration (FNA) während der GEUS-Untersuchung möglich. Die zusätzlichen Erkenntnisse aus Zytologie und Analyse der Zystenflüssigkeit auf bestimmte Tumor-Marker können dabei helfen, mehr über Art und Typus der Läsion herauszufinden und somit den Ausschluss von Differentialdiagnosen zu ermöglichen. Während die GEUS-geführte FNA bei soliden Pankreasneoplasien hochempfindliche Aussagen zur Diagnose der Malignität dieser Raumforderungen liefert und somit die diagnostische Genauigkeit im Vergleich zu einer alleinigen Bildgebung via GEUS erfolgreich verbessert, sind die Aussagekraft der Ergebnisse der FNA bei anderen zystischen Pankreasläsionen häufig eingeschränkt.⁹⁵

Die Gewinnung einer ausreichenden Anzahl von Zellen für die diagnostische Zytologie ist aufgrund der geringen Zellzahl der aspirierten Pankreaszystenflüssigkeit oft problematisch. Hinzu kommt die Schwierigkeit einer erfolgreichen Biopsie bei durchmesserreduzierten oder schwer zugänglichen zystischen Raumforderungen.^{96, 97}

In einer Meta-Analyse von Thosani et al., die 376 Patienten aus 11 verschiedenen Studien einschloss, konnte für die GEUS-geführten FNA eine Sensitivität von 63 % und eine Spezifität von 88 % festgestellt werden.⁹⁸ Brugge et al. konnte in seiner Studie wiederum nur eine Sensitivität von 34 % ausmachen und sprach der FNA aufgrund der hohen Fehleranfälligkeit bei Aspiration nur einen geringen Nutzen für die Klassifikation von muzinös-zystischen Läsionen zu, bestätigte aber auch die hohe

Spezifität der Zytologie bei gelungener aussagekräftiger Probeentnahme.⁹⁹ Die beschriebene Problematik erfolglosen Aspirationsversuchen oder zytologisch nicht auswertbarer Proben wurde auch in Akteneinträgen des Universitätsklinikums Mannheim bestätigt.

Aufgrund dieser Umstände und der Tatsache, dass es sich um ein invasives Verfahren handelt, bei dem die Gefahr einer Punktion von Gefäßen oder der Auslösung autodigestiver Prozesse besteht, wird die FNA nicht als Routinemethode zur Differentialdiagnostik zystischer Pankreasraumforderungen gesehen und wurde im Universitätsklinikum Mannheim im vorliegenden Beobachtungszeitraum nur in Einzelfällen eingesetzt.⁷

Bei 37 % der Fälle des hier vorliegenden Studienkollektivs wurde zu einem Zeitpunkt der Behandlung eine zweite, zeitgleiche diagnostische Bildgebung angefertigt. Dies ermöglicht eine direkte Gegenüberstellung der gewonnenen Erkenntnisse der unterschiedlichen Bildgebungsverfahren.

Bei den Patientenfällen, bei denen ein CT und MRT konsekutiv angefertigt wurden, ergaben die Messungen, wie erwartet, vergleichbare Zystengrößen und decken sich somit mit den Erkenntnissen von Brugge et al., der eine Gleichwertigkeit dieser beiden Verfahren beschreibt.³

Bei einem Großteil der hier untersuchten Patientenfällen wurde als konsekutive Bildgebung, analog wie in den Leitlinien von Fukuoka 2017 empfohlen, eine GEUS durchgeführt.^{9, 51} Stellt man die Erkenntnisse aus der Schnittbildgebung (CT + MRT) denen der GEUS gegenüber, konnte festgestellt werden, dass die gemessenen Zystengrößen in der GEUS nicht signifikant kleiner ausfielen und dass die Messabweichungen tendenziell mit steigender Zystengröße korrelieren. Daraus erschließt sich die Erkenntnis, dass GEUS-Untersuchungen insbesondere bei Zysten mit kleinem Durchmesser besonders genau sind. Bei kleinen Zysten bietet sich somit die Nachsorgeuntersuchung mittels GEUS an, auch aufgrund der Vermeidung der Strahlenbelastung, die von einem CT ausgeht, was als klarer Vorteil zu werten ist. Bei mittleren und großen zystischen Läsionen stößt die GEUS offenbar an ihre Grenzen, wodurch es zu nicht unerheblichen Messabweichungen kommen kann. Hier konnten wir zeigen, dass die GEUS häufig zu kleine Zystendurchmesser misst, was als Zeichen dafür zu werten ist, dass die Zyste vermutlich nicht komplett abgebildet wurde oder nicht im größten Längsdurchmesser getroffen wurde. Für die Follow-ups mittlerer und

größerer zystischer Läsionen erscheint der Einsatz der Schnittbildgebung als das Mittel der Wahl.

Grund für die festgestellten Messabweichungen könnte sein, dass im Gegensatz zur SBG, die abrufbare 3D-Datensätze liefert, in der GEUS nur eine zweidimensionale Momentaufnahme erzeugt wird, die der Behandler unmittelbar verarbeiten muss. Eine nachträgliche (Neu-) Bewertung wie in der Schnittbildgebung ist nicht möglich.

Die Diagnostik via GEUS wird somit maßgeblich vom Untersucher und dessen Erfahrungsgrad beeinflusst.¹⁰⁰ Dieser potenziell subjektive Bias wurde im Einzelnen betrachtet. Eingeteilt in 3 Erfahrungsgrade wurde die Abweichung in Relation zu einer zweiten zeitgleichen Schnittbildgebung gemessen. Eine kritische Abweichung in über ein Drittel der Fälle wurde dabei bei allen 3 Erfahrungsgraden festgestellt. Einen Zusammenhang zwischen Messabweichungen und Erfahrungsgrad des Untersuchers konnte folglich nicht nachgewiesen werden. Die meisten Untersuchungen wurden von Ärzten mit großem Erfahrungsgrad durchgeführt. Bei schwierigen Befunden wurde in der Regel von einem unerfahrenen Untersucher ein erfahrener Untersucher hinzugezogen, so dass hier von einer gewissen Vermischung der Erfahrungswerte auszugehen ist.

Zentrale Fragestellung dieser Studie war, ob ein zusätzliches bildgebendes Diagnostikverfahren neue therapieentscheidende Erkenntnisse bringt und die damit verbundenen zusätzlich eingesetzten Ressourcen rechtfertigt. Die Detektion, der in den Fukuoka-Leitlinien definierten „worrysome features“ und „high risk stigmata“ spielt für das klinische Management von IPMN eine entscheidende Rolle.⁵⁷

Im CT detektierte murale Knoten, eine Kommunikation der Läsion mit dem Pankreas-Hauptgang oder suspekten Septen oder Verdickungen der Zystenwand deuten auf eine aggressive zystische Läsion hin.^{44, 51, 58, 80, 83, 101} Sahani et al. beschreiben eine Sensitivität von 71,4 bis 93,6 % von CT-Untersuchungen für die Detektion dieser klinisch relevanten morphologischen Merkmale.⁵⁸ In einer weiteren Studie von Tomimaru et al. konnte dem CT für das Detektieren von muralen Knoten und somit der Identifizierung von potenziell malignen IPMN eine Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit von 93 %, 80 % und 86 % nachgewiesen werden. Zusätzlich wird eine Genauigkeit von 85 bis 86 % bei der Erkennung weiterer als aggressiv geltender morphologischer Merkmale berichtet.¹⁰² Gerade bei kleinen zystischen Läsionen unter 3 mm, die mittels GEUS schwer zu erkennen und zu beurteilen sind, konnten Sainani

et al. für die Diagnostik via CT eine Sensitivität von 73,9 % bei der Detektion von Septen und eine Sensitivität von 86 % für die Darstellung der dukталen Kommunikation der Läsion feststellen.⁸² Das CT hat den zusätzlichen Vorteil, dass Kalzifikationen dargestellt werden können, die auf MRT-Bildern schwer zu erkennen sind. Wenn die dysplastische Veränderungen in den zystischen Läsionen keine eindeutigen CT-Merkmale aufweist ist die Möglichkeit der Abgrenzung minimal invasiver Karzinome von Karzinomen in situ mittels CT begrenzt.⁵⁸

Das MRT zeichnet sich durch eine höhere Auflösung des Weichgewebes aus und kann Details der zu untersuchenden zystischen Neoplasie empfindlich darstellen. Sainani et al. legten in einer Studie dar, dass das MRT eine Sensitivität von 91 bis 100 % bei der Detektion von suspekten Septen und Pankreashauptgangkommunikation bei kleinen zystischen Läsionen des Pankreas aufweist und diese somit auch höher als bei vergleichbaren Untersuchung via CT ausfällt (100 % vs. 85,7 %).⁸² Varianten in der Anatomie des Pankreasgangsystems, wie ein Pankreas divisum, das die chirurgischer Herangehensweise beeinflussen kann, lassen sich sowohl mit CT als auch mit MRT erkennen und beurteilen. Entzündliche Veränderungen können bei gleichzeitiger Pankreatitis die morphologischen Details von zystischen Pankreasläsionen jedoch verdecken und so die Auswertung der MRT-Bilder erschweren.

In den meisten Fällen können MRT oder ein angemessen durchgeführtes Dünnschnitt CT ausreichend Details der zystischen Läsionen liefern, um eine Entscheidungsfindung zu ermöglichen.^{58, 82}

Die Genauigkeit, die dem GEUS bei der Erkennung von morphologischen Risikofaktoren zugesprochen wird, zu denen neben der bereits diskutierten Zystengröße, auch suspekte Septen oder Verdickungen der Zystenwänden in Form von muralen Knoten zählen und die wesentlich zur Unterscheidung zwischen ungefährlichen und (prä-) malignen IPMN beitragen, schwankt in verschiedenen Studien zwischen 40 % und 90 %.¹⁰³ Kim et al. fanden in einer Studie heraus, dass die Empfindlichkeit des endoskopischen Ultraschalls für die Charakterisierung von Septa (77,8 %), muraler Knoten (58,3 %), Pankreas-Hauptgang-Dilatationen (85,7 %) und Kommunikation zum Pankreashauptgang (88,9 %), mit der des MRT vergleichbar ist.⁸⁹ Jedoch können fokalen Entzündungsherden, die das Pankreasparenchym infiltrieren, zu Verwechslungen und Fehlinterpretationen der Bilder führen.

Um die bildgebenden Diagnostikverfahren zu vergleichen, wurde in der vorliegenden Studie ein Kollektiv von 35 Patientenfällen mit der radiologischen Erstdiagnose IPMN

herangezogen, bei denen jeweils eine GEUS und ein Schnittbildgebung (CT oder MRT) zeitgleich stattgefunden hat. Einzeln betrachtet konnte sowohl durch die GEUS als auch die Schnittbildgebung ähnlich viele „worrysome features“ detektiert werden. Bemerkenswert war, dass sich die erkannten Risikofaktoren jedoch nur in 25 % der Fälle deckten. Dasselbe Erkenntnis ergab sich auch aus dem Vergleich der Detektion von „highrisk stigmata“. Hier überschritten sich die Ergebnisse ebenfalls in nur 25 % der Fälle. Die Divergenzen könnten durch den Einsatzbereich und die definierenden Charakteristika der Bildgebungsverfahren zu erklären sein und zeigen den Nutzen einer konsekutiven Bildgebung.

Im Anschluss wurde analysiert ob die zusätzlichen Erkenntnisse tatsächlich eine Auswirkung auf das klinische Management der IPMN-Fälle hatte. Simuliert wurde, wie der Therapieansatz ohne zweite konsekutive Bildung ausgesehen hätte und zu welcher Veränderung die neuen Informationen durch die zweite Bildgebung geführt hätte.

Es konnte gezeigt werden, dass die neugewonnenen Erkenntnisse durch die zweite Bildgebung in bis zu 26 % der Fälle einen Einfluss auf die Therapieentscheidung hatten. Vergewahrtigt man sich erneut die schlechten 5-Jahres-Überlebensraten des PDAC von 8 %, erweist sich das zweite konsekutive Bildgebungsverfahren dementsprechend von nicht zu unterschätzender therapeutischer Bedeutung.⁵ Ein operativer Eingriff, der aufgrund der neu gewonnenen Erkenntnisse indiziert und durchgeführt wurde, kann somit die Prognose und die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten positiv beeinflussen. Die zusätzlichen Informationen optimieren die Kenntnisgrundlage, anhand derer die Situation evaluiert und das weitere Vorgehen diskutiert werden kann. In bis zu 14 % der Fälle führten die Erkenntnisse der konsekutiven Bildgebung zumindest zu einer Anpassung der Follow-ups. Die ergänzenden Erkenntnisse eröffnen somit die Möglichkeit, bei Verdacht auf ein erhöhtes Risiko, das Follow-up Intervall zu modellieren und zu intensivieren, um eine Früherkennung etwaiger Veränderung zu gewährleisten. Gleichzeitig können umgekehrt, bei geringem Risiko, die Nachsorgeuntersuchungen reduziert werden, was wiederum Patient und Gesundheitssystem entlastet.

Eine Signifikanz der Reihenfolge der bildgebenden Diagnostikverfahren konnte dabei nicht festgestellt werden. Die Bildgebungsverfahren können daher beliebig nach verfügbarer Kapazität und nach Größe der Zyste (s. oben) durchgeführt werden. Da

zystische Läsionen des Pankreas häufig als Zufallsbefunde im Rahmen von Untersuchungen anderer Fragestellungen diagnostiziert werden, liegen CT- bzw. MRT-Bilder oftmals initial vor. Diese sollten dann, insbesondere bei unklaren und grenzwertigen Befunden, zeitnahe durch ein GEUS ergänzt werden.

Ein Nutzen der Kombination von SBG und GEUS zur ausführlichen Diagnostik, wie von der European-Study-Group (ESG) empfohlen, kann durch die vorliegende Studie folglich bestätigt werden.⁷

Limitationen

Die Limitationen der vorliegenden Studie liegen vorrangig in der retrospektiven Datenerhebung und der monozentrischen Rekrutierung des Patientenkollektivs.

Durch den gewählten Beobachtungszeitraum von 12 Jahren, kann nicht gewährleistet werden, dass für alle untersuchten Patientenfälle die gleichen Untersuchungsbedingungen galten. Ebenfalls ist davon auszugehen, dass die erfassten Variablen, wie z.B. CT- oder MRT-Untersuchungen, einer gewissen Ungenauigkeit unterliegen.

Das Universitätsklinikum Mannheim stellt als Maximalversorger und eins der größten Krankenhäuser der Region eine zentrale Anlaufstelle für Überweisungen aus Praxen und kleineren Krankenhäusern dar. Durch das Miteinbeziehen von Vorbefunden aus anderen medizinischen Einrichtungen, konnten zusätzliche Daten und Erkenntnisse gewonnen werden. Schlussfolgerungen könnten dennoch weithin aufgrund zu geringer Fallzahlen, wie bei dem seltenen MZN, in ihrer Aussagekraft limitiert sein. Eine Verzerrung der Ergebnisse, durch die in den anderen Einrichtungen verwendete Technik und Methoden, kann gleichzeitig nicht ausgeschlossen werden.

Bei zurücküberwiesenen Patienten konnte der weitere Krankheitsverlauf nicht nachkontrolliert werden. Auch eine mangelnde Patientencompliance, wie das nicht Einhalten von Terminen, ist ein weiterer Grund, der zu lückenhaften Datensätzen und fehlenden Follow-ups geführt haben könnte.

Erkenntnisse zur Epidemiologie zystischer Pankreasläsionen wurden anhand des „best clinical knowledge“ gewonnen, da davon ausgegangen wurde, dass zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt der Therapie bzw. Überwachung der größte Wissensstand zur Läsion besteht. Bei einem Großteil der Patientenfälle bestand aufgrund der

vermuteten benignen Läsion keine Indikation zur Operation und so blieb eine histopathologische Aufarbeitung daher oftmals aus.

Dieser Umstand könnte auch zu einer Verzerrung der Ergebnisse bei der Bestimmung der Präzision der bildgebenden Diagnostik hinsichtlich „zielführender Bildgebungsbefunde“ geführt haben. Blande Pankreaspseudozysten z.B. werden in der Regel nicht reseziert und wurden somit auch nicht mitgewertet, weswegen die Bildgebung hier vermutlich deutlich unterschätzt wurde. Wurden sie dennoch zur Abklärung möglicher Differentialdiagnosen operiert und konnten in der Histologie maligne Strukturen festgestellt werden, ist es fraglich ob, die Bildgebung ggf. doch als „zielführend“ gewertet werden hätte sollen.

Schlussfolgerungen

Hinsichtlich der Epidemiologie zystischer Pankreasläsionen in der Rhein Neckar Region war auffällig, dass verhältnismäßig viele Frauen ein IPMN aufwiesen.

In der Bildgebung konnte sich die GEUS als akkurates Diagnostikverfahren bewähren und erwies sich den Schnittbildgebungsverfahren, CT und MRT, ebenbürtig. Bei der Messung der Zystengröße hat die Schnittbildgebung jedoch bei mittleren und großen Zysten signifikant bzw. tendenziell besser abgeschnitten.

Eine zweite konsekutive Bildgebung erbringt nachweislich therapeutisch wichtige Erkenntnisse und sollte, ungeachtet ihrer Reihenfolge, insbesondere bei schwierigen Fragestellungen durchgeführt werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Zystische Läsionen des Pankreas sind eine breite Gruppe von Raumforderungen des Pankreas, die unterschiedliche demografische, morphologische, histologische und klinische Merkmale aufweisen. In den letzten Jahren hat die Zahl der Patienten mit zystischen Läsionen des Pankreas stark zugenommen. Die steigende Prävalenz steht in Verbindung mit einer stetigen Verbesserung der Bildgebungsverfahren, einem zunehmenden Bewusstsein für die Existenz ebenjener Läsionen und einer alternden Bevölkerung. Die muzinösen Neoplasien, vorrangig die IPMN, gelten als potenziell maligne und können zu einem PDAC entarten, einem Karzinom mit sehr schlechter Prognose. Um eine rechtzeitige Intervention zu gewährleisten, ist eine frühe und differenzierte Diagnose von entscheidender Bedeutung. Die Erkennung und richtige Klassifikation der verschiedenen Entitäten gestaltet sich jedoch als problematisch, da sich die Raumforderungen in der Bildgebung sehr ähneln. Verschiedene Leitlinien (2017 Fukuoka-Guidelines; 2018 ESG-Guidelines) definieren Risikofaktoren anhand derer sie Vorgehensweisen für Therapie und Nachsorge skizzieren. Auch wenn diese vom behandelnden Arzt orientierend als Hilfe genutzt werden können, besteht jedoch weiterhin kein allgemeingültiger Konsens für das Management zystischer Pankreasläsionen.

In der vorliegenden Studie wurde anhand von 279 Patienten die Epidemiologie zystischer Pankreasläsionen in der Region Rhein-Neckar untersucht und dabei auch die Wertigkeit der vom Universitätsklinikum Mannheim eingesetzten Bildgebungsverfahren analysiert. Ein Schwerpunkt wurde auf das klinische Management der IPMN gelegt, unter der zentralen Fragestellung, welchen Nutzen eine zweite konsekutive Bildgebung bringt und ob sie den mit ihr verbundenen Mehraufwand rechtfertigt.

Es konnte festgestellt werden, dass Pankreaspseudozysten, die als benigne gelten, von allen zystischen Pankreasläsionen am häufigsten auftraten. Die potenziell malignen IPMNs stellten wiederum den Großteil der neoplastischen Entitäten dar, während SZN und MZN als seltene Erkrankung nur in geringer Fallzahl vorkamen. Auffällig hinsichtlich der Geschlechterverteilung konnte beobachtet werden, dass BD-IPMN deutlich häufiger bei Frauen diagnostiziert wurden.

Für die Evaluation der eingesetzten bildgebenden Diagnostikverfahren wurde die radiologische Erstdiagnose mit der vorliegenden Histologie abgeglichen und geprüft,

ob sich „zielführende Bildgebungsbefunde“ ergaben. Bei Untersuchungen mit GEUS oder MRT konnte dies bei etwa 75 % der Fälle festgestellt werden. Das CT schnitt mit 92% am besten ab.

Im nächsten Schritt wurde überprüft, ob die GEUS vergleichbar akkurat die Größe der zystischen Läsionen messen konnte. Hierfür wurden Patientenfälle betrachtet, bei denen in einem Zeitraum von unter 1 Monat sowohl eine GEUS als auch eine Schnittbildgebung erfolgte. MRT und CT wurden als Bezugsgröße festgelegt und als Schnittbildgebung zusammengefasst, da sie sich als ebenbürtig erwiesen. Es konnte festgestellt werden, dass Zysten in der GEUS tendenziell kleiner gemessen wurden und dass die Messabweichungen in Korrelation zur zunehmenden Zystengröße standen. Mittelgroße und tendenziell große Zysten wurden in der GEUS als zu klein gemessen. Ein Bias durch den Erfahrungsgrad des Untersuchers konnte nicht nachgewiesen werden.

Das Patientenkollektiv mit diagnostizierten IPMN wurde im genaueren betrachtet, wobei ein medianer Follow-up-Zeitraum von 18 Monaten vorlag. Ein operativer Eingriff wurde in 24 Fällen durchgeführt. Die Malignität der MD-IPMN fiel geringer aus als in der Literatur angegeben.

Zur Beantwortung der zentralen Fragestellung wurden Schnittbildgebung und GEUS in Bezug auf die Detektion von Risikofaktoren verglichen. Beide Diagnostikverfahren konnten zwar in ähnlich vielen Fällen morphologische Risikofaktoren ausmachen, die Erkenntnisse überschneit sich jedoch nur in 25 %. Die konsekutive Bildgebung erbrachte somit ergänzende Erkenntnisse. Im darauffolgenden Schritt wurde geprüft, welchen therapeutischen Einfluss die neugewonnen Erkenntnisse hatten und festgestellt, dass es zu einer Änderung der Therapie in 17-26 % und zu einer Anpassung der Follow-up-Strategie in 3-14 % der Fälle kam. Der Nutzen einer konsekutiven Bildgebung erwies sich somit bei grenzwertigen Befunden als gegeben.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Megibow, AJ, Lombardo, FP, Guarise, A, Carbognin, G, Scholes, J, Rofsky, NM, Macari, M, Balthazar, EJ, Procacci, C: Cystic pancreatic masses: cross-sectional imaging observations and serial follow-up. *Abdom Imaging*, 26: 640-647, 2001. <https://doi.org/10.1007/s00261-001-0024-9>
2. Rosendahl, J, Michl, P: [Cystic lesions of the pancreas : Differential diagnostics and treatment]. *Internist (Berl)*, 60: 219-225, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0547-6>
3. Brugge, WR: Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol*, 6: 375-388, 2015. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2015.057>
4. Ott, C, Heinmöller, E, Gaumann, A, Schölmerich, J, Klebl, F: Intraepitheliale Neoplasien (PanIN) und intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN) des Pankreas als Vorläufer des Pankreaskarzinoms. *Medizinische Klinik*, 102: 127-135, 2007. <https://doi.org/10.1007/s00063-007-1013-8>
5. Siegel, RL, Miller, KD, Jemal, A: Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 67: 7-30, 2017. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
6. Gallmeier, E, Gress, TM: [Pancreatic ductal adenocarcinoma]. *Internist (Berl)*, 59: 805-822, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0460-z>
7. European Study Group on Cystic Tumours of the, P: European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*, 67: 789-804, 2018. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316027>
8. Esposito, I, Schlitter, A, Klöppel, G: Zystische Pankreastumoren: Klassifikation und malignes Potenzial. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, 9: 30-36, 2010.
9. Tanaka, M, Fernandez-Del Castillo, C, Kamisawa, T, Jang, JY, Levy, P, Ohtsuka, T, Salvia, R, Shimizu, Y, Tada, M, Wolfgang, CL: Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*, 17: 738-753, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.07.007>
10. Beger, HG, Büchler, MW, Dralle, H, Lerch, MM, Malfertheiner, P, Mössner, J, Riemann, JF: *Erkrankungen des Pankreas: Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf*, Springer-Verlag, 2013.
11. Kang, MJ, Jang, JY, Kim, SJ, Lee, KB, Ryu, JK, Kim, YT, Yoon, YB, Kim, SW: Cyst growth rate predicts malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9: 87-93, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.09.008>
12. Tanno, S, Nakano, Y, Nishikawa, T, Nakamura, K, Sasajima, J, Minoguchi, M, Mizukami, Y, Yanagawa, N, Fujii, T, Obara, T, Okumura, T, Kohgo, Y: Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. *Gut*, 57: 339-343, 2008. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.129684>
13. Crippa, S, Fernández-Del Castillo, C, Salvia, R, Finkelstein, D, Bassi, C, Domínguez, I, Muzikansky, A, Thayer, SP, Falconi, M, Mino-Kenudson, M, Capelli, P, Lauwers, GY, Partelli, S, Pederzoli, P, Warshaw, AL: Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8: 213-219, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.10.001>
14. Schmidt, CM, White, PB, Waters, JA, Yiannoutsos, CT, Cummings, OW, Baker, M, Howard, TJ, Zyromski, NJ, Nakeeb, A, DeWitt, JM, Akisik, FM, Sherman, S, Pitt,

- HA, Lillemoe, KD: Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology. *Ann Surg*, 246: 644-651; discussion 651-644, 2007. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318155a9e5>
15. Salvia, R, Fernández-del Castillo, C, Bassi, C, Thayer, SP, Falconi, M, Mantovani, W, Pederzoli, P, Warshaw, AL: Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg*, 239: 678-685; discussion 685-677, 2004. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000124386.54496.15>
 16. Partelli, S, Fernandez-Del Castillo, C, Bassi, C, Mantovani, W, Thayer, SP, Crippa, S, Ferrone, CR, Falconi, M, Pederzoli, P, Warshaw, AL, Salvia, R: Invasive intraductal papillary mucinous carcinomas of the pancreas: predictors of survival and the role of lymph node ratio. *Ann Surg*, 251: 477-482, 2010. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181cf9155>
 17. Larghi, A, Panic, N, Capurso, G, Leoncini, E, Arzani, D, Salvia, R, Del Chiaro, M, Frulloni, L, Arcidiacono, P, Zerbi, A: Prevalence and risk factors of extrapancreatic malignancies in a large cohort of patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Annals of oncology*, 24: 1907-1911, 2013.
 18. Capurso, G, Boccia, S, Salvia, R, Del Chiaro, M, Frulloni, L, Arcidiacono, PG, Zerbi, A, Manta, R, Fabbri, C, Ventrucchi, M: Risk factors for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: a multicentre case-control study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 108: 1003-1009, 2013.
 19. Tanaka, M, Fernández-Del Castillo, C, Kamisawa, T, Jang, JY, Levy, P, Ohtsuka, T, Salvia, R, Shimizu, Y, Tada, M, Wolfgang, CL: Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*, 17: 738-753, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.07.007>
 20. Sakorafas, GH, Smyrniotis, V, Reid-Lombardo, KM, Sarr, MG: Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part I: serous cystic neoplasms. *Surg Oncol*, 20: e84-92, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2010.12.002>
 21. Tseng, JF, Warshaw, AL, Sahani, DV, Lauwers, GY, Rattner, DW, Fernandez-del Castillo, C: Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment. *Ann Surg*, 242: 413-419; discussion 419-421, 2005. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000179651.21193.2c>
 22. Bai, XL, Zhang, Q, Masood, N, Masood, W, Zhang, Y, Liang, TB: Pancreatic cystic neoplasms: a review of preoperative diagnosis and management. *J Zhejiang Univ Sci B*, 14: 185-194, 2013. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1200283>
 23. Scholten, L, van Huijgevoort, NC, van Hooft, JE, Besselink, MG, Del Chiaro, M: Pancreatic cystic neoplasms: different types, different management, new guidelines. *Visceral medicine*, 34: 173-177, 2018.
 24. Adsay, NV: Cystic lesions of the pancreas. *Modern Pathology*, 20: S71-S93, 2007.
 25. Reddy, RP, Smyrk, TC, Zapiach, M, Levy, MJ, Pearson, RK, Clain, JE, Farnell, MB, Sarr, MG, Chari, ST: Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2: 1026-1031, 2004.
 26. Crippa, S, Salvia, R, Warshaw, AL, Domínguez, I, Bassi, C, Falconi, M, Thayer, SP, Zamboni, G, Lauwers, GY, Mino-Kenudson, M, Capelli, P, Pederzoli, P, Castillo, CF: Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg*, 247: 571-579, 2008. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31811f4449>

27. Sakorafas, GH, Smyrniotis, V, Reid-Lombardo, KM, Sarr, MG: Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part III. Intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surg Oncol*, 20: e109-118, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2011.01.004>
28. Grützmann, R, Post, S, Saeger, HD, Niedergethmann, M: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie des Pankreas.
29. Lewis, GH, Wang, H, Bellizzi, AM, Klein, AP, Askin, FB, Schwartz, LE, Schulick, RD, Wolfgang, CL, Cameron, JL, O'Reilly, EM: Prognosis of minimally invasive carcinoma arising in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *The American journal of surgical pathology*, 37: 601, 2013.
30. Sakorafas, GH, Smyrniotis, V, Reid-Lombardo, KM, Sarr, MG: Primary pancreatic cystic neoplasms of the pancreas revisited. Part IV: Rare cystic neoplasms. *Surgical Oncology*, 21: 153-163, 2012. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.suronc.2011.06.007>
31. Papavramidis, T, Papavramidis, S: Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg*, 200: 965-972, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.011>
32. Volkan Adsay, N: Cystic lesions of the pancreas. *Mod Pathol*, 20 Suppl 1: S71-93, 2007. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800706>
33. Kim, HH, Yun, SK, Kim, JC, Park, EK, Seoung, JS, Hur, YH, Koh, YS, Cho, CK, Shin, SS, Kweon, SS, Kim, HS, Kim, HJ: Clinical features and surgical outcome of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: 30 consecutive clinical cases. *Hepatogastroenterology*, 58: 1002-1008, 2011.
34. Butte, JM, Brennan, MF, Gönen, M, Tang, LH, D'Angelica, MI, Fong, Y, Dematteo, RP, Jarnagin, WR, Allen, PJ: Solid pseudopapillary tumors of the pancreas. Clinical features, surgical outcomes, and long-term survival in 45 consecutive patients from a single center. *J Gastrointest Surg*, 15: 350-357, 2011. <https://doi.org/10.1007/s11605-010-1337-1>
35. Casadei, R, Santini, D, Calculli, L, Pezzilli, R, Zanini, N, Minni, F: Pancreatic solid-cystic papillary tumor: clinical features, imaging findings and operative management. *Jop*, 7: 137-144, 2006.
36. Habashi, S, Draganov, PV: Pancreatic pseudocyst. *World J Gastroenterol*, 15: 38-47, 2009. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.38>
37. Misra, D, Sood, T: Pancreatic pseudocyst. 2020.
38. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 310: 2191-2194, 2013. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
39. Gallmeier, E, Gress, TM: Duktales Adenokarzinom des Pankreas. *Der Gastroenterologe*, 14: 131-148, 2019. <https://doi.org/10.1007/s11377-019-0340-7>
40. Yoon, WJ, Brugge, WR: Pancreatic cystic neoplasms: diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am*, 41: 103-118, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2011.12.016>
41. Laffan, TA, Horton, KM, Klein, AP, Berlanstein, B, Siegelman, SS, Kawamoto, S, Johnson, PT, Fishman, EK, Hruban, RH: Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol*, 191: 802-807, 2008. <https://doi.org/10.2214/ajr.07.3340>
42. Moparty, B, Brugge, WR: Approach to pancreatic cystic lesions. *Curr Gastroenterol Rep*, 9: 130-135, 2007. <https://doi.org/10.1007/s11894-007-0007-2>
43. Farrell, JJ, Brugge, WR: Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Gastrointest Endosc*, 55: 701-714, 2002. <https://doi.org/10.1067/mge.2002.123641>

44. Sahani, DV, Lin, DJ, Venkatesan, AM, Sainani, N, Mino-Kenudson, M, Brugge, WR, Fernandez-Del-Castillo, C: Multidisciplinary approach to diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7: 259-269, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.11.008>
45. Brugge, WR, Lauwers, GY, Sahani, D, Fernandez-del Castillo, C, Warshaw, AL: Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med*, 351: 1218-1226, 2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMra031623>
46. Buerke, B, Domagk, D, Heindel, W, Wessling, J: Diagnostic and radiological management of cystic pancreatic lesions: important features for radiologists. *Clin Radiol*, 67: 727-737, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2012.02.008>
47. Perez-Johnston, R, Lin, JD, Fernandez-Del Castillo Carlos, C, Sahani, D: Management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Minerva Chir*, 64: 477-487, 2009.
48. D'Angelica, M, Brennan, MF, Suriawinata, AA, Klimstra, D, Conlon, KC: Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg*, 239: 400-408, 2004. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000114132.47816.dd>
49. Rezaee, N, Barbon, C, Zaki, A, He, J, Salman, B, Hruban, RH, Cameron, JL, Herman, JM, Ahuja, N, Lennon, AM, Weiss, MJ, Wood, LD, Wolfgang, CL: Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) with high-grade dysplasia is a risk factor for the subsequent development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*, 18: 236-246, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2015.10.010>
50. Sahani, DV, Kambadakone, A, Macari, M, Takahashi, N, Chari, S, Fernandez-del Castillo, C: Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*, 200: 343-354, 2013. <https://doi.org/10.2214/ajr.12.8862>
51. Tanaka, M, Chari, S, Adsay, V, Fernandez-del Castillo, C, Falconi, M, Shimizu, M, Yamaguchi, K, Yamao, K, Matsuno, S: International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol*, 6: 17-32, 2006. <https://doi.org/10.1159/000090023>
52. Rosenblatt, R, Dorfman, V, Epelboym, I, Ponerros, JM, Sethi, A, Lightdale, C, Woo, Y, Gress, FG, Allendorf, JD, Schrope, BA: Demographic features and natural history of intermediate-risk multifocal versus unifocal intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreas*, 44: 478-483, 2015.
53. Starker, A, Saß, AC: Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56: 858-867, 2013. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1655-4>
54. Procacci, C, Carbognin, G, Accordini, S, Biasiutti, C, Guarise, A, Lombardo, F, Ghirardi, C, Graziani, R, Pagnotta, N, De Marco, R: CT features of malignant mucinous cystic tumors of the pancreas. *European Radiology*, 11: 1626-1630, 2001. <https://doi.org/10.1007/s003300100855>
55. Kawamoto, S, Horton, KM, Lawler, LP, Hruban, RH, Fishman, EK: Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: can benign lesions be differentiated from malignant lesions with multidetector CT? *Radiographics*, 25: 1451-1468; discussion 1468-1470, 2005. <https://doi.org/10.1148/rg.256055036>
56. Goh, BK, Tan, YM, Chung, YF, Chow, PK, Cheow, PC, Wong, WK, Ooi, LL: A review of mucinous cystic neoplasms of the pancreas defined by ovarian-type stroma: clinicopathological features of 344 patients. *World J Surg*, 30: 2236-2245, 2006. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0126-1>

57. Tanaka, M, Fernández-del Castillo, C, Adsay, V, Chari, S, Falconi, M, Jang, JY, Kimura, W, Levy, P, Pitman, MB, Schmidt, CM, Shimizu, M, Wolfgang, CL, Yamaguchi, K, Yamao, K: International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*, 12: 183-197, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.04.004>
58. Sahani, DV, Sainani, NI, Blake, MA, Crippa, S, Mino-Kenudson, M, del-Castillo, CF: Prospective evaluation of reader performance on MDCT in characterization of cystic pancreatic lesions and prediction of cyst biologic aggressiveness. *AJR Am J Roentgenol*, 197: W53-61, 2011. <https://doi.org/10.2214/ajr.10.5866>
59. Kim, SC, Park, KT, Lee, YJ, Lee, SS, Seo, DW, Lee, SK, Kim, MH, Jang, SJ, Byun, JH, Han, DJ: Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: clinical characteristics and treatment outcomes of 118 consecutive patients from a single center. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 15: 183-188, 2008. <https://doi.org/10.1007/s00534-007-1231-8>
60. Sohn, TA, Yeo, CJ, Cameron, JL, Hruban, RH, Fukushima, N, Campbell, KA, Lillemoe, KD: Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg*, 239: 788-797; discussion 797-789, 2004. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000128306.90650.aa>
61. Lafemina, J, Katabi, N, Klimstra, D, Correa-Gallego, C, Gaujoux, S, Kingham, TP, Dematteo, RP, Fong, Y, D'Angelica, MI, Jarnagin, WR, Do, RK, Brennan, MF, Allen, PJ: Malignant progression in IPMN: a cohort analysis of patients initially selected for resection or observation. *Ann Surg Oncol*, 20: 440-447, 2013. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2702-y>
62. Zumblick, M, Gress, TM: *Management pankreatisch-zystischer Neoplasien und Validität der aktuellen Leitlinien; eine retrospektive Datenanalyse eines Patientenkollektivs des Universitätsklinikums Marburg*, Philipps-Universität Marburg, 2020.
63. Malleo, G, Marchegiani, G, Borin, A, Capelli, P, Accordini, F, Butturini, G, Pederzoli, P, Bassi, C, Salvia, R: Observational study of the incidence of pancreatic and extrapancreatic malignancies during surveillance of patients with branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Ann Surg*, 261: 984-990, 2015. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000884>
64. Crippa, S, Bassi, C, Salvia, R, Malleo, G, Marchegiani, G, Rebours, V, Levy, P, Partelli, S, Suleiman, SL, Banks, PA, Ahmed, N, Chari, ST, Fernández-Del Castillo, C, Falconi, M: 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: 495-506, 2017. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310162>
65. Tawada, K, Ishihara, T, Yamaguchi, T, Tsuyuguchi, T, Hara, T, Tada, M, Mikata, R, Sakai, Y, Sugiyama, H, Saito, M, Kurosawa, J, Nishikawa, T, Yoshitomi, H, Ohtsuka, M, Miyazaki, M, Yokosuka, O: Comparison of branch duct and main pancreatic duct mural nodules in intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreas*, 42: 1193-1195, 2013. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31828f9725>
66. Lawson, RD, Hunt, GC, Giap, AQ, Krinsky, ML, Slezak, J, Tang, RS, Gonzalez, I, Kwong, WT, Fehmi, SA, Savides, TJ: Pancreatic cysts suspected to be branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm without concerning features have low risk for development of pancreatic cancer. *Ann Gastroenterol*, 28: 487-494, 2015.
67. Nagata, N, Kawazoe, A, Mishima, S, Wada, T, Shimbo, T, Sekine, K, Watanabe, K, Imbe, K, Kojima, Y, Kumazawa, K, Mihara, F, Tokuhara, M, Edamoto, Y,

- Igari, T, Yanase, M, Mizokami, M, Akiyama, J, Uemura, N: Development of Pancreatic Cancer, Disease-specific Mortality, and All-Cause Mortality in Patients with Nonresected IPMNs: A Long-term Cohort Study. *Radiology*, 278: 125-134, 2016. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150131>
68. Khaled, YS, Mohsin, M, Fatania, K, Yee, A, Adair, R, Sheridan, M, Macutkiewicz, C, Aldouri, A, Smith, AM: Outcome of long interval radiological surveillance of side branch pancreatic duct-involved intraductal papillary mucinous neoplasm in selected patients. *HPB (Oxford)*, 18: 879-885, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.06.007>
69. Dortch, JD, Stauffer, JA, Asbun, HJ: Pancreatic Resection for Side-Branch Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (SB-IPMN): a Contemporary Single-Institution Experience. *J Gastrointest Surg*, 19: 1603-1609, 2015. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2851-y>
70. Goh, BK, Lin, Z, Tan, DM, Thng, CH, Khor, CJ, Lim, TK, Ooi, LL, Chung, AY: Evaluation of the Fukuoka Consensus Guidelines for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Results from a systematic review of 1,382 surgically resected patients. *Surgery*, 158: 1192-1202, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.03.021>
71. Sawai, Y, Yamao, K, Bhatia, V, Chiba, T, Mizuno, N, Sawaki, A, Takahashi, K, Tajika, M, Shimizu, Y, Yatabe, Y, Yanagisawa, A: Development of pancreatic cancers during long-term follow-up of side-branch intraductal papillary mucinous neoplasms. *Endoscopy*, 42: 1077-1084, 2010. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1255971>
72. Tanaka, M: Controversies in the management of pancreatic IPMN. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 8: 56-60, 2011. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.193>
73. Tanno, S, Nakano, Y, Koizumi, K, Sugiyama, Y, Nakamura, K, Sasajima, J, Nishikawa, T, Mizukami, Y, Yanagawa, N, Fujii, T, Okumura, T, Obara, T, Kohgo, Y: Pancreatic ductal adenocarcinomas in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreas*, 39: 36-40, 2010. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181b91cd0>
74. Ikeuchi, N, Itoi, T, Sofuni, A, Itokawa, F, Tsuchiya, T, Kurihara, T, Ishii, K, Tsuji, S, Umeda, J, Moriyasu, F, Tsuchida, A, Kasuya, K: Prognosis of cancer with branch duct type IPMN of the pancreas. *World J Gastroenterol*, 16: 1890-1895, 2010. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i15.1890>
75. Moris, M, Raimondo, M, Woodward, TA, Skinner, VJ, Arcidiacono, PG, Petrone, MC, De Angelis, C, Manfrè, S, Carrara, S, Jovani, M, Fusaroli, P, Wallace, MB: International Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Registry: Long-Term Results Based on the New Guidelines. *Pancreas*, 46: 306-310, 2017. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000750>
76. Vege, SS, Ziring, B, Jain, R, Moayyedi, P: American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*, 148: 819-822; quiz812-813, 2015. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.015>
77. Matthaei, H, Norris, AL, Tsiatis, AC, Olino, K, Hong, SM, dal Molin, M, Goggins, MG, Canto, M, Horton, KM, Jackson, KD, Capelli, P, Zamboni, G, Bortesi, L, Furukawa, T, Egawa, S, Ishida, M, Ottomo, S, Unno, M, Motoi, F, Wolfgang, CL, Edil, BH, Cameron, JL, Eshleman, JR, Schulick, RD, Maitra, A, Hruban, RH: Clinicopathological characteristics and molecular analyses of multifocal intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg*, 255: 326-333, 2012. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182378a18>

78. Del Chiaro, M, Ateeb, Z, Hansson, MR, Rangelova, E, Segersvärd, R, Kartalis, N, Ansoorge, C, Löhr, MJ, Arnelo, U, Verbeke, C: 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: 1120-1126, 2017. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5661-x>
79. Khannoussi, W, Vullierme, MP, Rebours, V, Maire, F, Hentic, O, Aubert, A, Sauvanet, A, Dokmak, S, Couvelard, A, Hammel, P, Ruszniewski, P, Lévy, P: The long term risk of malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*, 12: 198-202, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.03.056>
80. Lee, HJ, Kim, MJ, Choi, JY, Hong, HS, Kim, KA: Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions. *Clin Radiol*, 66: 315-321, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.06.019>
81. Kawamoto, S, Lawler, LP, Horton, KM, Eng, J, Hruban, RH, Fishman, EK: MDCT of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: evaluation of features predictive of invasive carcinoma. *American Journal of Roentgenology*, 186: 687-695, 2006.
82. Sainani, NI, Saokar, A, Deshpande, V, Fernández-del Castillo, C, Hahn, P, Sahani, DV: Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts. *AJR Am J Roentgenol*, 193: 722-731, 2009. <https://doi.org/10.2214/ajr.08.1253>
83. Visser, BC, Yeh, BM, Qayyum, A, Way, LW, McCulloch, CE, Coakley, FV: Characterization of cystic pancreatic masses: relative accuracy of CT and MRI. *American Journal of Roentgenology*, 189: 648-656, 2007.
84. Chaudhari, VV, Raman, SS, Vuong, NL, Zimmerman, P, Farrell, J, Reber, H, Sayre, J, Lu, DS: Pancreatic cystic lesions: discrimination accuracy based on clinical data and high resolution CT features. *Journal of computer assisted tomography*, 31: 860-867, 2007.
85. Chaudhari, VV, Raman, SS, Vuong, NL, Zimmerman, P, Farrell, J, Reber, H, Sayre, J, Lu, DS: Pancreatic cystic lesions: discrimination accuracy based on clinical data and high-resolution computed tomographic features. *Journal of computer assisted tomography*, 32: 757-763, 2008.
86. Zhang, X-M, Mitchell, DG, Dohke, M, Holland, GA, Parker, L: Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology*, 223: 547-553, 2002.
87. Fukukura, Y, Fujiyoshi, F, Sasaki, M, Nakajo, M: Pancreatic duct: morphologic evaluation with MR cholangiopancreatography after secretin stimulation. *Radiology*, 222: 674-680, 2002.
88. Sandrasegaran, K, Lin, C, Akisik, FM, Tann, M: State-of-the-art pancreatic MRI. *American Journal of Roentgenology*, 195: 42-53, 2010.
89. Kim, YC, Choi, JY, Chung, YE, Bang, S, Kim, MJ, Park, MS, Kim, KW: Comparison of MRI and endoscopic ultrasound in the characterization of pancreatic cystic lesions. *AJR Am J Roentgenol*, 195: 947-952, 2010. <https://doi.org/10.2214/ajr.09.3985>
90. Fernández-del Castillo, C, Targarona, J, Thayer, SP, Rattner, DW, Brugge, WR, Warshaw, AL: Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Archives of Surgery*, 138: 427-434, 2003.
91. Canto, MI, Goggins, M, Yeo, CJ, Griffin, C, Axilbund, JE, Brune, K, Ali, SZ, Jagannath, S, Petersen, GM, Fishman, EK: Screening for pancreatic neoplasia

- in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2: 606-621, 2004.
92. Emerson, RE, Randolph, ML, Cramer, HM: Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas is highly predictive of pancreatic neoplasia. *Diagnostic Cytopathology*, 34: 457-462, 2006.
 93. Michaels, PJ, Brachtel, EF, Bounds, BC, Brugge, WR, Bishop Pitman, M: Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: cytologic features predict histologic grade. *Cancer Cytopathology: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 108: 163-173, 2006.
 94. Brugge, WR, Lewandrowski, K, Lee-Lewandrowski, E, Centeno, BA, Szydlo, T, Regan, S, del Castillo, CF, Warshaw, AL: Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*, 126: 1330-1336, 2004.
 95. Linder, JD, Geenen, JE, Catalano, MF: Cyst fluid analysis obtained by EUS-guided FNA in the evaluation of discrete cystic neoplasms of the pancreas: a prospective single-center experience. *Gastrointest Endosc*, 64: 697-702, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.01.070>
 96. Rhodes, I, Humar, A, Lum, PA, Yazdi, HM, Tao, HH, Barron, PT: Computed tomographic and cytologic assessment of cystic pancreatic neoplasms: a difficult preoperative diagnosis. *Can Assoc Radiol J*, 44: 359-363, 1993.
 97. Brandwein, SL, Farrell, JJ, Centeno, BA, Brugge, WR: Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal, and solid tumors of the pancreas by EUS. *Gastrointest Endosc*, 53: 722-727, 2001. <https://doi.org/10.1067/mge.2001.114783>
 98. Thosani, N, Thosani, S, Qiao, W, Fleming, JB, Bhutani, MS, Guha, S: Role of EUS-FNA-based cytology in the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*, 55: 2756-2766, 2010. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1361-8>
 99. Brugge, WR, Lewandrowski, K, Lee-Lewandrowski, E, Centeno, BA, Szydlo, T, Regan, S, del Castillo, CF, Warshaw, AL: Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*, 126: 1330-1336, 2004. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.02.013>
 100. Ahmad, NA, Kochman, ML, Brensinger, C, Brugge, WR, Faigel, DO, Gress, FG, Kimmey, MB, Nickl, NJ, Savides, TJ, Wallace, MB, Wiersema, MJ, Ginsberg, GG: Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc*, 58: 59-64, 2003. <https://doi.org/10.1067/mge.2003.298>
 101. Procacci, C, Carbognin, G, Accordini, S, Biasiutti, C, Guarise, A, Lombardo, F, Ghirardi, C, Graziani, R, Pagnotta, N, De Marco, R: CT features of malignant mucinous cystic tumors of the pancreas. *Eur Radiol*, 11: 1626-1630, 2001. <https://doi.org/10.1007/s003300100855>
 102. Tomimaru, Y, Takeda, Y, Tatsumi, M, Kim, T, Kobayashi, S, Marubashi, S, Eguchi, H, Tanemura, M, Kitagawa, T, Nagano, H, Umeshita, K, Wakasa, K, Doki, Y, Mori, M: Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in differential diagnosis of benign and malignant intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. *Oncol Rep*, 24: 613-620, 2010. https://doi.org/10.3892/or_00000899
 103. Grützmann, R, Niedergethmann, M, Pilarsky, C, Klöppel, G, Saeger, HD: Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and

treatment. *Oncologist*, 15: 1294-1309, 2010.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0151>

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Podlesny, Philip
Geburtsdatum: 21.10.1996
Geburtsort: Bamberg
Familienstand: ledig
Vater: Podlesny, Bogdan
Mutter: Podlesny, Iwona

SCHULISCHER WERDEGANG

2006 – 2015 Moll-Gymnasium Mannheim
22.06.2015 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

2015 - 2020 Studium der Zahnmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
27.09.2016 Vorphysikum
11.04.2018 Physikum
11.12.2020 Staatsexamen Zahnmedizin

8 DANKSAGUNG

Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Belle für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die Möglichkeit, es zu bearbeiten.

Herrn Dr. med. Michael Hirth danke ich für die ausgezeichnete Betreuung sowie für seine Geduld und Hilfsbereitschaft bei der Durchsicht dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich meiner Familie danken, die mich auf meinem Werdegang immer unterstütz und diesen überhaupt erst ermöglicht hat. Insbesondere meinem Bruder, der mir ein Vorbild ist.