

II. Medizinische Klinik und Poliklinik rechts der Isar der
Technischen Universität München

Diagnostische Ausbeute und Bedeutung der
Endosonographie mit Feinnadelpunktion im
Hinblick auf Therapieentscheidungen bei
Patienten mit zystischen
Pankreasraumforderungen

Paula Groethuysen

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des
akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Alexander Meining
2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 01.12.2015 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für
Medizin am 25.01.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
A: EINLEITUNG.....	5
1. Zystische Pankreasläsionen: Prävalenz, Symptomatik, Pathogenese ..	5
2. Differentialdiagnosen der Pankreaszyste	7
2.1. Nicht-neoplastische Zysten	7
2.1.1. Pseudozysten.....	7
2.1.2. Retentionszysten	8
2.2. Neoplastische Zysten.....	9
2.2.1. Seröse zystische Neoplasien (SCN).....	10
2.2.2. Muzinös-zystische Neoplasien (MCN)	11
2.2.3. IPMN	11
3. Aktueller Diagnosealgorithmus und Therapieindikationen	15
3.1. Aktueller Diagnosealgorithmus	15
3.2. Therapieindikationen	22
3.2.1. Pseudozysten.....	22
3.2.2. Retentionszysten	24
3.2.3. SCN	24
3.2.4. MCN	24
3.2.5. IPMN	25
4. Problematik im klinischen Alltag:.....	28
B: Fragestellungen dieser Arbeit:	30
1. Wie valide sind die Kriterien zur Beurteilung des neoplastischen Potentials zystischer Pankreasläsionen, insbesondere unter Berücksichtigung der Endosonographie?	30
2. Wie viele und welche Patienten wurden wegen einer zystischen Pankreasraumforderung operiert, und hat sich die vorab vermutete Diagnose bestätigt?	31
3. Welche Faktoren führten bei den operierten Patienten zu der Entscheidung für eine Operation?	32
4. Ist eine Beobachtungsstrategie bei zystischen Pankreasläsionen \leq 3 cm ohne Risikofaktoren eine vertretbare Strategie?.....	32
C: Patienten und Methodik.....	33
1. Studiendesign.....	33
2. Datenerhebung	33
3. Statistische Auswertung	34
D: ERGEBNISSE	35

1. Patientenkollektiv	35
1.1. Charakteristika.....	35
1.1.1. Geschlecht, Alter	35
1.1.2. Methoden der Verlaufsbeobachtung.....	35
1.2. Aufteilung.....	36
1.2.1. Initial operierte Patienten.....	37
1.2.2. Im Verlauf operierte Patienten	37
1.2.3. „Surveillance-Patienten“	38
2. Diagnostische Ausbeute und Komplikationen.....	38
2.1. Material verwertbar für Zytologie.....	38
2.2. Material verwertbar für Histologie	39
2.3. Material verwertbar für klinisch-chemische Analytik.....	40
2.4. Komplikationen	40
3. Analyse der Gruppe 1 im Hinblick auf.....	41
3.1. Größe, Ort, Morphologie der Läsion	41
3.2. Entscheidungsgrundlage fuer Operation.....	42
3.3. Vermutete Diagnosen.....	44
3.4. OP-Diagnosen	44
4. Analyse der Gruppe 2 im Hinblick auf.....	46
4.1. Größe, Ort, Morphologie der Läsion	46
4.2. Art der Überwachung.....	47
4.3. Initialer Befund, Beobachtungszeitraum und Entscheidungsgrundlage für Operation	47
4.4. Vermutete Diagnosen.....	49
4.5. OP-Diagnosen	50
5. Analyse der Patienten der Gruppe 3 im Hinblick auf.....	51
5.1. Größe der Läsion, Ort, Morphologie	51
5.2. Art und Dauer der Überwachung.....	53
5.3. Vermutete Diagnosen.....	55
5.4. Entscheidungsgrundlage gegen Operation bzw. für Überwachung.....	56
E: Diskussion.....	60
1. Stellenwert der EUS-FNA	60
1.1. Diagnostischer Gewinn.....	60
1.2. Komplikationen	64
2. Treffsicherheit der vermuteten Diagnosen versus histologisch gesicherte Diagnosen nach Operation	66
3. Vergleich der Ergebnisse mit vorhandenen Daten zur Verlaufsbeobachtung bzw. Entscheidung für eine Operation.....	71
4. Limitationen der Arbeit.....	74
F: Zusammenfassung.....	75
G: Anhang	76
1. Literaturverzeichnis	76
2. Tabellen	93
3. Danksagung	95

Abkürzungsverzeichnis

BD-IPMN	<i>branch duct–intraductal papillary mucinous neoplasm</i>
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
ca.	circa
CA19-9	<i>Carbohydrate-Antigen 19-9</i>
CEA	Carcinoembryonales Antigen
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DD	Differentialdiagnose
EUS	Endosonographie
FNA	Feinnadelaspiration
G	Gauge
Hb	Hämoglobin
IPM-Karzinom	intraduktales papilläres muzinöses Karzinom
IPMN	<i>intraductal papillary mucinous neoplasm</i>
IT	Informationstechnik
l	Liter
MD-IPMN	<i>main duct–intraductal papillary mucinous neoplasm</i>
MCN	<i>mucinous cystic neoplasm</i>

ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
n	Anzahl
ng	Nanogramm
OBS	Oberbauchsonographie
OP	Operation
PanIN-1A	Intraepitheliale Neoplasie des Pankreas Grad 1A
SCN	<i>serouse cystic Neoplasm</i>
U	Unit
V. a.	Verdacht auf
WHO	World Health Organization
y	<i>years</i>
z. B.	zum Beispiel

A: EINLEITUNG

1. Zystische Pankreasläsionen: Prävalenz, Symptomatik, Pathogenese

Zystische Veränderungen im Pankreas werden durch den zunehmenden Einsatz hochauflösender bildgebender Verfahren immer häufiger entdeckt. Ein großer Teil dieser diagnostizierten Pankreaszysten sind Zufallsbefunde bei – im Hinblick auf typische Oberbauchbeschwerden - asymptomatischen Patienten (Fernandez-del Castillo, Targarona et al. 2003). Spinelli et al. (Spinelli, Fromwiller et al. 2004) konnten in einer retrospektiven Studie zeigen, dass bei 24000 Patienten, bei denen in einem Beobachtungszeitraum von 8 Jahren abdominelle CT- oder MR-Diagnostik durchgeführt wurde, 290 Patienten zystische Pankreasläsionen zeigten. Kimura et al. (Kimura, Nagai et al. 1995) haben im Rahmen einer Studie bei 300 aufeinander folgenden Autopsien sogar bei 70 Patienten (24,3 %) Pankreaszysten (mindestens 0,4 cm groß) gefunden. Die Läsionen bleiben so oft unentdeckt, da viele Patienten keine Symptome zeigen. Und selbst wenn Symptome auftreten, sind diese meist unspezifisch. Sie können sich zum Beispiel in Form von abdominellen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Gallengangsobstruktion und rekurrenden Pankreatitiden äußern (Tseng, Warshaw et al. 2005, Romics, Oláh et al. 2010).

Bei symptomatischen Patienten liegen überwiegend Pseudozysten vor, die oft nach Pankreatitis oder Trauma entstehen, während bei den Zufallsbefunden kleine zystische Neoplasien dominieren (Edirimanne and Connor 2008).

Die WHO-Klassifikation von 2000 unterscheidet inzwischen mehr als 25 verschiedene Entitäten der zystischen Pankreasläsionen (Longnecker, Adler et al. 2000). Eine wichtiges Kriterium für weitere Diagnostik und vor allem Therapie ist die Zuordnung in die Gruppe der neoplastischen und nicht-neoplastischen Pankreaszysten. Im folgenden Abschnitt werden diese und die wichtigsten Subentitäten kurz charakterisiert. Siehe auch Abbildung 1.

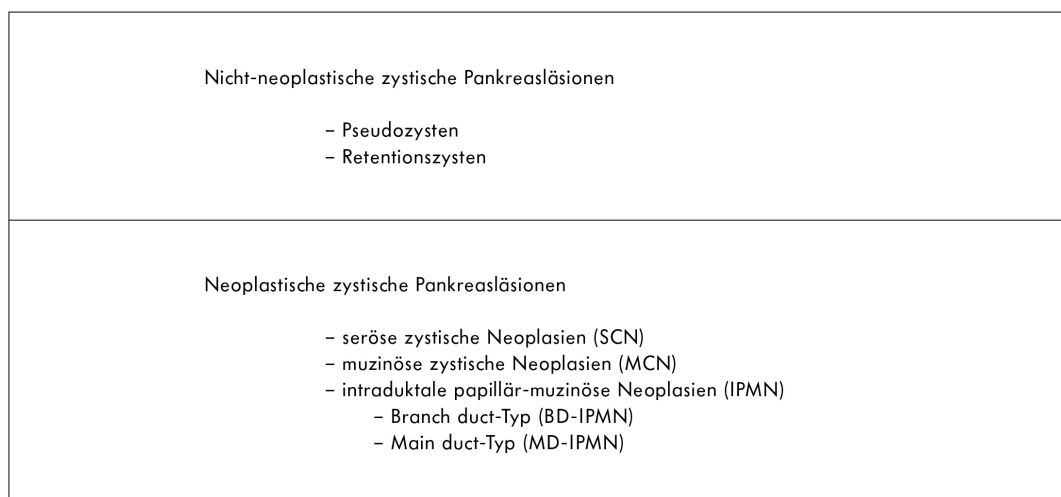


Abbildung 1: Zuordnung der zystischen Pankreasläsionen in die Gruppe der neoplastischen und nicht-neoplastischen Läsionen mit ihren wichtigsten Subentitäten.

Zu 80-90 % sind die Läsionen jedoch entweder nicht-neoplastische Läsionen wie Retentionszysten und Pseudozysten und neoplastische Läsionen wie seröse (SCN), muzinöse (MCN) und intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien

(IPMN) (Kosmahl, Pauser et al. 2004, Adsay 2008, Basturk, Coban et al. 2009) . Es ist wichtig, sowohl diese neoplastischen Veränderungen, als auch die nicht-neoplastischen sorgfältig diagnostisch zu differenzieren, da sich aus der Diagnose Unterschiede in Prognose und Therapie ergeben.

2. Differentialdiagnosen der Pankreaszyste

2.1. Nicht-neoplastische Zysten

2.1.1. Pseudozysten

Die Pseudozyste ist laut dem Atlanta-Symposium seit 1992 (Bradley 1993) definiert als Flüssigkeitsansammlung, die länger als vier Wochen gereift und von einer definierten Wand umgeben ist. Gebildet wird diese Wand von angrenzenden Strukturen wie Magen, Mesocolon transversum oder Omentum majus oder vom Pankreas selbst. Sie besteht aus extrazellulärer Matrix, Granulationsgewebe und Bindegewebe, enthält jedoch keine Epithelzellen, was die Pseudozyste von der echten Pankreaszyste unterscheidet. Pseudozysten entstehen im oder um das Pankreas herum als Folge entzündlicher Pankreatitiden, Gangrupturen oder eines abdominalen Traumas. Die Zystenflüssigkeit enthält meist hohe Konzentrationen von Verdauungsenzymen. Pseudozysten können einzeln oder in multipler Form vorliegen, groß oder klein sein und können entweder innerhalb oder ausserhalb des Pankreas lokalisiert sein. Pseudozysten machen 15-30 % aller Pankreaszysten aus (Fasanella and McGrath 2009).

Bei akuter Pankreatitis treten Pseudozysten mit einer Wahrscheinlichkeit von 5-16 % auf, man bezeichnet sie dann als akute Pseudozysten. Bei chronischer Pankreatitis treten sie mit einer Wahrscheinlichkeit von 20-40 % auf und sind dann dem entsprechend chronische Pseudozysten. Während akute Pseudozysten nicht immer mit dem Pankreasgang kommunizieren, Angaben dazu variieren zwischen 6 und 20 %, weisen chronische Pseudozysten meist eine Verbindung zum Pankreasgang auf (Andren-Sandberg and Dervenis 2004, Andren-Sandberg and Dervenis 2004, Aghdassi, Mayerle et al. 2008, Lerch, Stier et al. 2009).

2.1.2. Retentionszysten

Retentionszysten entstehen durch Obstruktion des Ductus pancreaticus, die dazu führt, dass sich kleine Seitenzweige des Pankreasgangs fokal zystisch erweitern. Die Obstruktion kann durch ein Konkrement, fibrotische Strikturen, Tumorwachstum oder Muzin entstehen. Die Zysten sind von Epithel ausgekleidet und meist flüssigkeitsgefüllt (Kosmahl, Pauser et al. 2004, Basturk, Coban et al. 2009).

2.2. Neoplastische Zysten

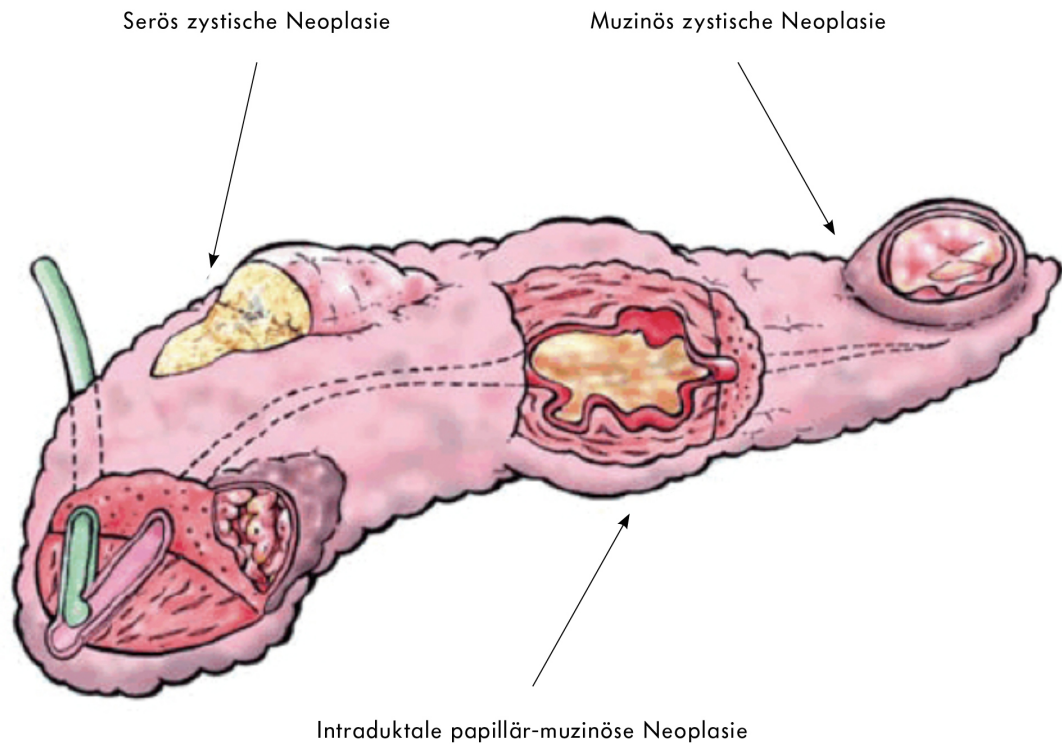


Abbildung 2: Neoplastische Pankreaszysten
Entnommen und gekürzt aus: Grützmann, Robert; Post, Stefan; Saeger, Hans Detlev;
Niedergethmann, Marco: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie des Pankreas:
Aktueller Stand von Diagnostik, Therapie und Prognose. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(46): 788-94;
DOI: 10.3238/arztebl.2011.0788

2.2.1. Seröse zystische Neoplasien (SCN)

Die serösen Zystadenome können eingeteilt werden in mikrozystische seröse Zystadenome, die schwammartig in viele kleine zystische Untereinheiten aufgeteilt sind, und oligozystische seröse Zystadenome, die in weniger und größere zystische Untereinheiten aufgeteilt sind (Lewandrowski K 1992, Gouhiri M 1999, Brugge 2004). Sie können überall im Pankreas entstehen und werden meist bei Frauen > 60 y (über 60 Jahren) diagnostiziert (Compagno and Oertel 1978, Pyke, van Heerden et al. 1992, Lundstedt and Dawiskiba 2000). Die einzelnen Zysten sind von glykogenreichem, kubischem oder flachem Epithel ausgekleidet, haben klaren, serösen Inhalt und sind durch fibröse, gut durchblutete Septen voneinander getrennt. Besonders bei den mikrozystischen Adenomen entsteht so ein honigwabenartiges Bild, bishin zum Eindruck eines soliden Tumors. Die oligozystischen serösen Zystadenome können hin und wieder schwer von MCN oder BD-IPMN zu unterscheiden sein. Als extreme Seltenheiten unter den SCN treten ansonsten das unizystische seröse Zystadenom, das seröse Zystadenokarzinom und das multilokuläre seröse Zystadenom bei von-Hippel-Lindau-Erkrankung auf (Hammel, Vilgrain et al. 2000, Kosmahl, Pauser et al. 2004, Adsay 2007, Lee, Kwon et al. 2008, Choi, Kim et al. 2009).

2.2.2. Muzinös-zystische Neoplasien (MCN)

Muzinös-zystische Neoplasien treten so gut wie ausschließlich bei Frauen auf und werden durchschnittlich im Alter von > 40 y bei diesen entdeckt. Sie sind von muzinbildendem Epithel ausgekleidet und zeigen verschiedene zelluläre Atypien (Zamboni G 1999, Sarr, Carpenter et al. 2000). Ihr Stroma ist histomorphologisch einem ovariellen Stroma identisch. In über 90 % besteht kein Anschluss an den Ductus pancreaticus, er kann jedoch im Verlauf durch Fistelbildung entstehen. Das ovarielle Stroma und der grundsätzlich fehlende Pankreasganganschluss sind die Hauptmerkmale aufgrund derer die Differentialdiagnose zur IPMN gestellt werden kann (Testini, Gurrado et al. 2010). Der Zysteninhalt ist aufgrund des Muzingehalts viskös und klar. Lokalisiert ist die Läsion in über 90 % in Pankreaskorpus oder -cauda (Crippa, Salvia et al. 2008). Muzinös-zystische Neoplasien bergen großes Malignitätspotential. Zwei Studien mit jeweils 56 Patienten mit MCN konnten nicht-invasive und invasive Karzinome in 11 bzw 38 % der Studienteilnehmer nachweisen (Zamboni G 1999, Reddy RP 2004).

2.2.3. IPMN

IPMN sind muzinproduzierende papilläre Neoplasien des Pankreasgangsystems. Sie zeigen unterschiedliche zelluläre Atypiegrade und

verursachen durch die vermehrte Schleimproduktion des neoplastischen Gangepithels Dilatationen des Pankreasgangs (Hruban 2004, Longnecker 2005). Sie sind inzwischen die häufigsten zystischen Pankreasneoplasien und treten bei Männern geringfügig häufiger auf als bei Frauen, mit der größten Inzidenz bei > 50 y (Crippa, Fernandez-Del Castillo et al. 2010). Histologisch betrachtet können vier Subtypen der IPMN charakterisiert werden: gastrische, intestinale, pankreatobiliäre und onkozytische IPMN (Furukawa, Kloppel et al. 2005). Laut einer Studie von Furukawa et al. 2011 (Furukawa, Hatori et al. 2011) weisen diese vier Subtypen signifikante Unterschiede ihre Letalität betreffend auf. Die beste Prognose haben demnach Patienten mit IPMN vom gastrischen Typ und die schlechteste Prognose Patienten mit IPMN vom pankreatobiliären Typ.

Die Epithelien selbst können hyperplastisch oder dysplastisch sein. Weiterhin können sie nach dem Grad ihrer Dysplasie eingeteilt werden. Die epithelialen Zellen können sich als Adenom (mild dysplasia), borderline Dysplasie (moderate dysplasia) oder Karzinom (high grade dysplasia) mit oder ohne Invasion darstellen (Adsay, Merati et al. 2004, Andrejevic-Blant, Kosmahl et al. 2007, Belyaev, Seelig et al. 2008).

IPMN werden Bezug auf Beteiligung des Pankreashauptgangs eingeteilt in Hauptgang-IPMN (ca. 30 %) und Nebengang-IPMN (ca. 70 %) (MD-IPMN und BD-IPMN). Sind Haupt- und Nebengang betroffen spricht man von gemischtem Typ (bis 38 %) (mixed-type-IPMN) (Kobari, Egawa et al. 1999, Terris, Ponsot et al. 2000, Crippa, Fernandez-Del Castillo et al. 2010).

MD-IPMN sind segmentale oder diffuse Dilatationen des Pankreashauptgangs > 5 mm im Durchmesser. Sie entstehen zu etwa 80 % im Pankreaskopf und setzen sich nach distal fort, mit oder ohne auf die Nebengänge überzugehen. Sie sind histologisch gesehen aggressiver als BD-IPMN und haben ein größeres Potential, maligne zu entarten (Serikawa, Sasaki et al. 2006, Tanaka, Chari et al. 2006). In verschiedenen Studien wird die mittlere Häufigkeit von Malignität von resezierten MD-IPMN mit 61 % (range: 36-100 %) beschrieben und mittlere Häufigkeit von invasiven Karzinomen unter den MD-IPMN mit 43,1 % (range: 11-81 %) (Sugiyama, Izumisato et al. 2003, Salvia, Fernandez-del Castillo et al. 2004, Sohn, Yeo et al. 2004, Suzuki, Atomi et al. 2004, Lee, Saltzman et al. 2005, Serikawa, Sasaki et al. 2006, Schmidt, White et al. 2007, Kim, Park et al. 2008, Nagai, Doi et al. 2008, Schnelldorfer, Sarr et al. 2008, Nara, Onaya et al. 2009, Ohno, Hirooka et al. 2009, Tanaka, Fernandez-Del Castillo et al. 2012).

Als BD-IPMN gelten muzinöse Läsionen, die > 5 mm groß sind und mit einem Pankreasseitengang in Verbindung stehen (Tanaka, Fernandez-Del Castillo et al. 2012). Sie treten eher bei jüngeren Patienten auf und betreffen meist den Prozessus uncinatus oder die Cauda des Pankreas (Kobari, Egawa et al. 1999, Terris, Ponsot et al. 2000). Meist bestehen sie aus polyzystischen traubenartig aussehenden, oft multifokalen Zysten (Salvia, Partelli et al. 2009). Die mittlere Häufigkeit von Malignität unter resezierten BD-IPMN wird mit 25,0 % (range: 6,3-46 %) beschrieben und die mittlere Häufigkeit von invasiven Karzinomen mit 17 % (range: 1,4-36,7 %). MD-IPMN und BD-IPMN zeigen also signifikante

Unterschiede bezüglich ihres malignen Potentials (Sugiyama, Izumisato et al. 2003, Salvia, Fernandez-del Castillo et al. 2004, Sohn, Yeo et al. 2004, Suzuki, Atomi et al. 2004, Lee, Lee et al. 2005, Serikawa, Sasaki et al. 2006, Rodriguez, Salvia et al. 2007, Schmidt, White et al. 2007, Jang, Kim et al. 2008, Kim, Park et al. 2008, Nagai, Doi et al. 2008, Schnelldorfer, Sarr et al. 2008, Bournet, Kirzin et al. 2009, Nara, Onaya et al. 2009, Ohno, Hirooka et al. 2009, Kanno, Satoh et al. 2010, Mimura, Masuda et al. 2010, Sadakari, Ienaga et al. 2010, Hwang, Jang et al. 2012). In einer großen Studie waren MD-IPMN nur zu 27 % asymptomatisch (Salvia, Fernandez-del Castillo et al. 2004), während BD-IPMN zu 86 % asymptomatisch waren (Salvia, Crippa et al. 2007).

Auf den Mixed-Type treffen die Kriterien der MD- und der BD-Klassifikation zu.

3. Aktueller Diagnosealgorithmus und Therapieindikationen

3.1. Aktueller Diagnosealgorithmus

Die diagnostischen Methoden, die helfen, die verschiedenen zystischen Pankreasläsionen zu differenzieren, beinhalten bildgebende Verfahren wie die Oberbauchsonographie (OBS), Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT). Zusätzlich kann mittels endoskopischem Ultraschall (EUS) per Feinnadelaspiration (FNA) Material für die zytologische, histologische und klinisch-chemische Diagnostik gewonnen werden.

Die klassische OBS ist eine sichere Bildgebungstechnik, ohne Strahlenbelastung, durch die solide und zystische Läsionen gut voneinander abgegrenzt werden können. Einige zystische Läsionen werden initial auf diesem Wege als Zufallsbefund entdeckt. Geht es darum, die Läsion im Folgenden genauer zu beurteilen, ist die OBS jedoch nicht mehr das diagnostische Mittel der Wahl, da es äußerst schwierig ist, das gesamte Pankreas sichtbar zu machen. Zeigt der Patient keine Symptome und ist die Läsion < 1 cm, muss zunächst keine weitere Diagnostik durchgeführt werden, es sollte jedoch eine Nachkontrolle per CT oder MRT in 2-3 Jahren erfolgen (Das, Wells et al. 2008). Ist die entdeckte Läsion ≥ 1 cm, sollte eine CT- oder MRT-Untersuchung mit MRCP (Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie) durchgeführt werden (Berland, Silverman et al. 2010). Eine CT-Untersuchung z. B. kann in diesem Fall

viel differenziertere Auskunft über Größe, Morphologie, mögliche Septierung oder Verkalkungen geben als die OBS (Minami, Itai et al. 1989, Curry, Eng et al. 2000, de Jong, Bruno et al. 2012). Wegen der besseren Visualisierung in T2-gewichteter Bildgebung ist per MRT darüber hinaus eine mögliche Verbindung der Zyste zum Pankreasgang feststellbar. Ein weiterer offensichtlicher Vorteil der MRT ist die nicht vorhandene Strahlenbelastung (Koito, Namieno et al. 1998, de Jong, Bruno et al. 2012).

Den Consensus Guidelines von 2012 zufolge sollte bei diesen Untersuchungen nach „high-risk-stigmata“ wie vergrößerten, soliden Komponenten und Erweiterung des Pankreashauptgang auf ≥ 10 mm, oder „worrisome features“ wie Zystendurchmesser ≥ 3 cm, Verdickung der Zystenwand, nicht-erweiterte Knötchen in der Zystenwand, Erweiterung des Pankreashauptgangs auf 5-9 mm oder sein abrupter Kaliberwechsel mit folgender Atrophie des distalen Pankreas gesucht werden (Javle, Shah et al. 2007, Lee, Shin et al. 2007, Salvia, Crippa et al. 2007, Bassi, Crippa et al. 2008, Brounts, Lehmann et al. 2009). Laut Guidelines sollte bei allen Läsionen, die „high-risk stigmata“ (siehe Abbildung 3) zeigen, eine operative Sanierung angestrebt werden, ohne weitere vorherige Bildgebung.

High-Risk Stigmata laut Consensus Guidelines:

- Stauungsikterus bei Patient mit zystischer Läsion im Pankreaskopf
- Größer werdende solide Komponente innerhalb der zystischen Läsion
- Durchmesser des Pankreashauptgangs über 10mm

Abbildung 3: Zusammenfassung der High-Risk Stigmata laut »International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas«

Bei allen zystischen Läsionen, die „worrisome features“ zeigen, sollte ein EUS veranlasst werden. Können im EUS die Fragen nach definierten Knötchen in der Zystenwand, nach Eigenschaften, die eine Involvierung des Pankreashauptgangs vermuten lassen oder die Frage nach verdächtiger oder maligner Zytologie nicht beantwortet werden, sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen per EUS und MRT im Wechsel alle 3-6 Monate stattfinden. Bei operablen Patienten sollte eine chirurgische Resektion erwogen werden (Tanaka 2011).

Zeigen sich keine „worrisome features“, ist keine weitere Diagnostik nötig, die Läsion sollte jedoch beobachtet werden (Tanaka, Fernandez-Del Castillo et al. 2012). Und zwar, sollte sie 1-2 cm groß sein, über zwei Jahre einmal jährlich, dann in größer werdenden Abständen, wenn im Folgenden keine Veränderung auftritt. Sollte die Läsion 2-3 cm groß sein, ist ein EUS in 3-6 Monaten empfohlen, dann bei fehlender Veränderung Kontrolle per EUS und MRT im Wechsel in größer werdenden Abständen. Siehe auch Abbildung 4.

Worriesome Features laut Consensus Guidelines:

Klinisch: Pankreatitis

Bildgebung:

- Zystengröße über 3 cm
- Verdickte Zystenwand
- Durchmesser des Pankreashauptgangs 5-9 mm
- Nicht-größer werdende Knötchen in der Zystenwand
- Abrupte Kaliberschwankungen im Pankreashauptgang mit nachfolgender distaler Atrophie

Abbildung 4: Zusammenfassung Worriesome Features laut »International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas«

Überblick über den bisher in Kapitel A 3.1 erläuterten Diagnosealgorithmus:

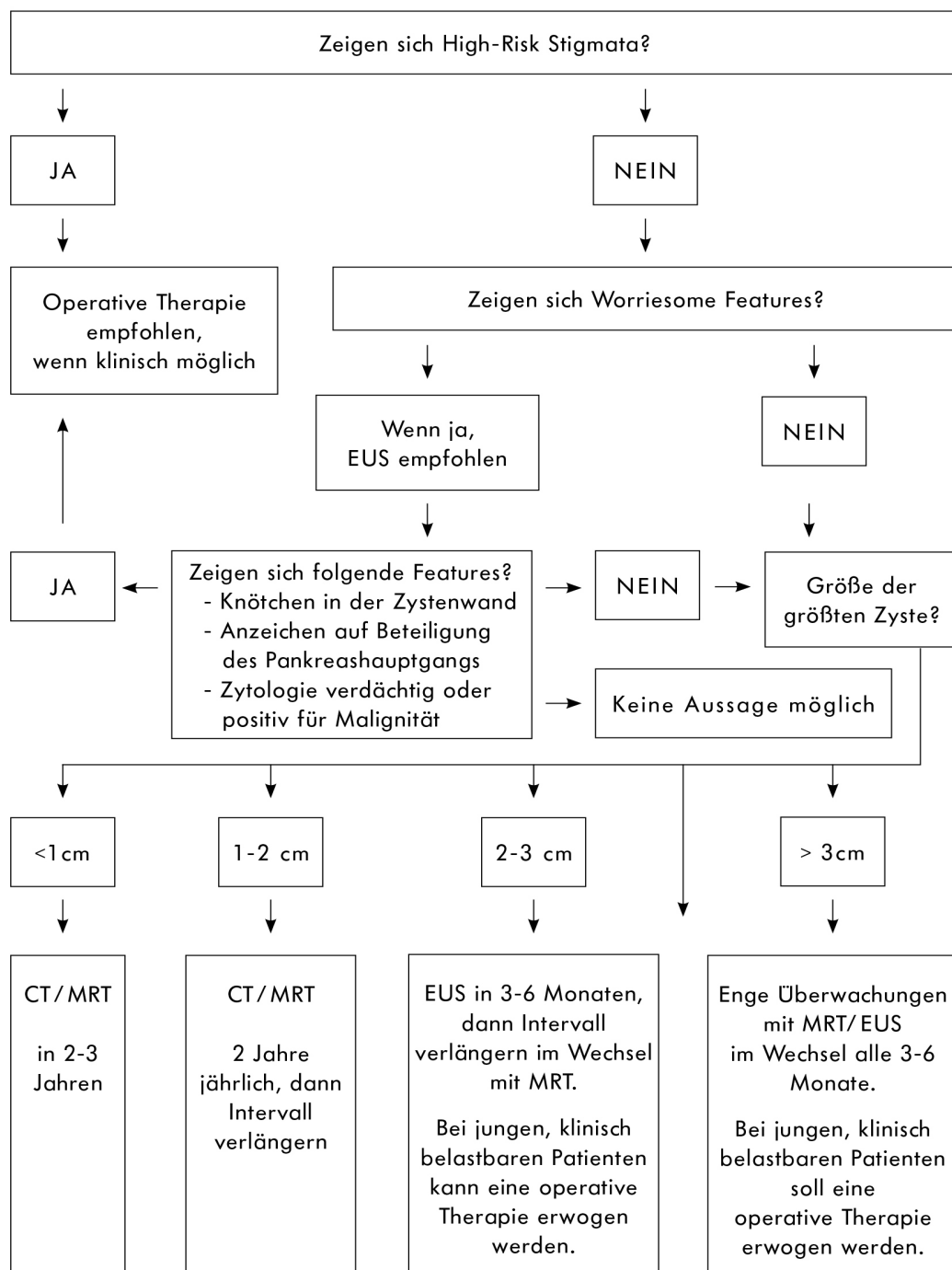


Tabelle: Diagnostikalgorithmus für BD-IPMN laut Consensus Guidelines 2012

Der EUS wird vielfach als ideale Methode bezeichnet, da er durch hohe räumliche Auflösung die detaillierteste Bewertung einer zystische Läsion möglich macht (Ariyama, Suyama et al. 1998, Brugge 2000, Yamaguchi and Tanaka 2001, Tseng, Warshaw et al. 2005) und somit auch zur Beurteilung der Operabilität der Läsion bei Malignität beitragen kann (Brandwein, Farrell et al. 2001). Trotz der Vorteile und der weiten Verbreitung des EUS zur Diagnostik, gibt es jedoch Kritikpunkte: Da der EUS invasiv, teuer und die Durchführung technisch schwierig zu erlernen ist, gehört er nicht an allen Kliniken zur diagnostischen Ausstattung. Dazu kommt eine große Untersucherabhängigkeit der Befunde. Eine Multicenterstudie ließ beispielsweise 8 erfahrene Endosonographen Videoaufnahmen von 31 endosonographischen Untersuchungen von zystischen Pankreasläsionen nachbefunden, wobei sich zeigte, dass die Übereinstimmung der Diagnosen in Bezug auf neoplastisch/nichtneoplastisch, spezifische Typisierung und EUS-Features schlecht bis mäßig war (Ahmad, Kochman et al. 2003).

Ein klarer weiterer Vorteil hingegen ist die Möglichkeit im Rahmen der Untersuchung eine Feinnadelbiopsie durchzuführen, um eine Analyse der Zystenflüssigkeit durchzuführen. Eine solche ist den Guidelines nach bei der Differentialdiagnose einer BD-IPMN ohne „worrisome features“ per EUS-FNA empfohlen. Auch wenn Komplikationen wie Infektion, Pankreatitis und intrazystische Blutung berichtet wurden, gilt die EUS-FNA als sichere Technik,

um Zystenflüssigkeit zu erhalten (O'Toole, Palazzo et al. 2001, Lee, Saltzman et al. 2005).

Die zytologische Auswertung der Zystenflüssigkeit wird verbreitet durchgeführt. Laut mehrerer Studien liegt die Sensitivität zur Unterscheidung von muzinösen und nicht-muzinösen Läsionen bei ungefähr 50 % (Walsh, Henderson et al. 2002, van der Waaij, van Dullemen et al. 2005, Oh, Kim et al. 2008). Ein häufiges Problem stellt jedoch die Tatsache dar, dass oft nicht genügend Zellen im Punktat zu finden sind (Centeno, Warshaw et al. 1997, Brugge, Lewandrowski et al. 2004).

Neben der zytologischen Diagnostik kann jedoch auch eine klinisch-chemische Analyse der Zystenflüssigkeit erfolgen, um somit bei der Beurteilung zu helfen, ob es sich um eine neoplastische oder muzinproduzierende Zyste handelt.

Amylase ist zum Beispiel typischerweise erhöht bei Pseudozysten und IPMN und erniedrigt bei MCN und serösen Zystadenomen.

Der Tumormarker CEA scheint der beste Parameter zu sein, um zwischen muzinöser und nicht-muzinöser Läsion zu unterscheiden (Lewandrowski, Southern et al. 1993, Brugge, Lewandrowski et al. 2004). Laut van der Waaij et al. kann man anhand eines niedriger Werts < 5 ng/ml mit einer Sensitivität von 50-100 % und einer Spezifität von 77-95 % zwischen einer muzinösen und einer nicht-muzinösen Läsion unterscheiden (van der Waaij, van Dullemen et al. 2005). Das heißt zum Beispiel in der Folge, dass Pseudozysten und seröse Zystadenome normalerweise einen niedrigen CEA-Wert haben. Brugge et al.

haben mit einer Studie den aktuellen Cut-off bei 192 ng/ml etabliert, der mit einer Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 84 % zwischen einer muzinösen und einer nicht-muzinösen Läsion differenzieren kann (Brugge 2004).

Frossard et al. konnten in einer Studie zeigen, dass ein CA 19-9 in der Zystenflüssigkeit > 50000 U/ml mit einer Sensitivität von 15 % und einer Spezifität von 81 % zwischen muzinösen und nicht-muzinösen Läsionen unterscheiden lässt. Zusätzlich war mit einer Sensitivität von 86 % und einer Spezifität von 85 % ein Zystadenokarzinom von anderen zystischen Läsionen zu unterscheiden (Frossard, Amouyal et al. 2003).

3.2. Therapieindikationen

3.2.1. Pseudozysten

Akute Pseudozysten zeigen, im Besonderen bei einer Größe von unter 40 mm, eine sehr hohe spontane Rückbildungsrate. Sankaran et al. konnten jedoch mit einer Studie zeigen, dass es bei Pseudozysten, die länger als sechs Wochen bestehen, selten zur Spontanremission kommt, und beschrieben eine Komplikationsrate von 50 %. Ebenso zeigten sie, dass nach 13 Wochen keinerlei weitere Remission bestand und die Komplikationsrate steil anstieg (Bradley, Clements et al. 1979). Eine absolute Therapieindikation besteht somit bei symptomatischen Pseudozysten, sowie bei bestehenden Komplikationen wie

Gefäßkompression, Infektion, Einblutung, intestinaler Obstruktion oder obstruktiver Cholestase. Bei asymptomatischen Pseudozysten mit einer Größe von über 40 mm, sowie über 6 Wochen bestehenden Pseudozysten besteht eine relative Therapieindikation, da das Komplikationsrisiko dieser Pseudozysten erhöht ist (Sankaran and Walt 1975, Wilhelm 1977, Martin, Catalano et al. 1979, Shatney and Lillehei 1981, Jenssen and Möller 2010).

3.2.2. Retentionszysten

Retentionszysten müssen nur einer Therapie zugeführt werden, wenn sie symptomatisch sind (Tseng, Warshaw et al. 2005).

3.2.3. SCN

Bei symptomatischen serösen Zystadenomen, bei unklarer Differenzialdiagnose und bei plötzlicher Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit sollte eine operative Therapie angestrebt werden. Symptomlose serös-zystische Neoplasien, deren Durchmesser kleiner als 40 mm ist, können bis zum Auftreten oben genannter Faktoren überwacht werden (Tseng, Warshaw et al. 2005, Tseng 2008, King JC 2009).

3.2.4. MCN

Obwohl muzinös-zystische Neoplasien großes Malignitätspotenzial bergen, ist die Prognose sehr gut, wenn sie vor einer invasiven Ausbreitung chirurgisch entfernt werden. Deshalb wird Patienten mit akzeptablem Operationsrisiko grundsätzlich eine operative Therapie der MCN empfohlen. Postoperative Nachkontrollen sind prinzipiell nicht nötig, da MCN normalerweise nicht rekurren (Warshaw AL 1990, Le Borgne J 1999).

3.2.5. IPMN

In den Consensus Guidelines von 2012 (Tanaka, Fernandez-Del Castillo et al. 2012) wird, wie oben genannt, nach Zusammenschau mehrerer Studien, die jeweils ≥ 50 Fälle eingeschlossen hatten, in denen die Häufigkeit von Malignität der MD-IPMN mit 61 % (range: 36-100 %) beschrieben und Häufigkeit von invasiven IPMN unter den MD-IPMN mit 43,1 % (range: 11-81 %) beschrieben wurde (Sugiyama, Izumisato et al. 2003, Salvia, Fernandez-del Castillo et al. 2004, Sohn, Yeo et al. 2004, Suzuki, Atomi et al. 2004, Lee, Saltzman et al. 2005, Serikawa, Sasaki et al. 2006, Schmidt, White et al. 2007, Kim, Park et al. 2008, Nagai, Doi et al. 2008, Schnelldorfer, Sarr et al. 2008, Nara, Onaya et al. 2009, Ohno, Hirooka et al. 2009, Tanaka, Fernandez-Del Castillo et al. 2012), im Hinblick auf diese hohen Anteile und die niedrige 5-Jahres-Überlebensrate, eine chirurgische Resektion der MD-IPMN für alle operationsfähigen Patienten empfohlen. Eine Erweiterung des Pankreashauptgangs auf 5-9 mm sollte nach dem Muster der BD-IPMN-Einteilung als „worrisome feature“ beurteilt werden. Die Häufigkeit von Malignität unter resezierten BD-IPMN wird mit 25 % (range: 6,3-46 %) beschrieben und die mittlere Häufigkeit von invasiven Karzinomen mit 17 % (range: 1,4-36,7 %) (Sugiyama, Izumisato et al. 2003, Salvia, Fernandez-del Castillo et al. 2004, Sohn, Yeo et al. 2004, Suzuki, Atomi et al. 2004, Lee, Lee et al. 2005, Serikawa, Sasaki et al. 2006, Rodriguez, Salvia et al.

2007, Schmidt, White et al. 2007, Jang, Kim et al. 2008, Kim, Park et al. 2008, Nagai, Doi et al. 2008, Schnelldorfer, Sarr et al. 2008, Bournet, Kirzin et al. 2009, Nara, Onaya et al. 2009, Ohno, Hirooka et al. 2009, Kanno, Satoh et al. 2010, Mimura, Masuda et al. 2010, Sadakari, Ienaga et al. 2010, Hwang, Jang et al. 2012). Kang et al. und Levy et al. konnten jedoch zeigen, dass die jährliche Malignitätsrate nur 2-3 % (Levy, Jouannaud et al. 2006, Kang, Jang et al. 2011) beträgt. Da die betroffenen Patienten meist älter sind, sollte laut Consensus Guidelines von 2006 bei Patienten, die keine Hinweise auf Malignität zeigen, eine konservative Behandlung in Erwägung gezogen werden (Tanaka, Chari et al. 2006), was laut den Consensus Guidelines von 2012 inzwischen durch viele Arbeiten bestätigt wurde (Nagai, Doi et al. 2008, Waters, Schmidt et al. 2008, Bournet, Kirzin et al. 2009, Sai, Suyama et al. 2009, Baiocchi, Portolani et al. 2010, Kanno, Satoh et al. 2010, Mimura, Masuda et al. 2010, Sadakari, Ienaga et al. 2010, Hwang, Jang et al. 2012, Tanaka, Fernandez-Del Castillo et al. 2012). Als Hochrisikofaktoren werden schneller Progress der Läsionsgröße (Rautou, Levy et al. 2008, Kang, Jang et al. 2011) und, wichtiger noch als eine „positive“ Zytologie, die High Grade Atypie (Michaels, Brachtel et al. 2006, Belsley, Pitman et al. 2008, Pitman, Michaels et al. 2008, Pitman, Genevay et al. 2010, Genevay, Mino-Kenudson et al. 2011) genannt (Tanaka, Fernandez-Del Castillo et al. 2012).

Die Consensus Guidelines von 2012 empfehlen jedoch auch, bei jüngeren Patienten (< 65 years) mit Läsionen > 2 cm aufgrund des kumulativen Risikos im

Verlauf eine Resektion in Erwägung zu ziehen (Jang, Kim et al. 2008, Weinberg, Spiegel et al. 2010). Die Entscheidung sollte individuell gefällt werden und nicht nur vom Malignitätsrisiko, sondern auch vom Allgemeinzustand des Patienten und der Lokalisation der Läsion abhängen. Da z. B. die Größe > 3cm ein weniger starker Indikator für Malignität ist, als die Anwesenheit von Knötchen in der Zystenwand und positiver Zytologie, kann bei BD-IPMN > 3 cm bei Abwesenheit dieser Anzeichen, eine Surveillance-Strategie gewählt werden, besonders bei älteren Patienten (Tanaka, Fernandez-Del Castillo et al. 2012).

4. Problematik im klinischen Alltag:

Was die Beurteilung der Genauigkeit bzw. Richtigkeit der Diagnosen so schwierig macht, die Anhand des breiten Spektrums der diagnostischen Mittel in der Praxis gestellt werden, ist die Tatsache, dass eine definitive Sicherung der Diagnose erst durch Operation und anschließende histologische Auswertung des OP-Präparats stattfinden kann. Das heißt, dass die Diagnose bei Patienten, die nicht operiert werden, stets eine Verdachtsdiagnose bleibt, und schlussendlich nicht klar ist, wie hoch das Malignitätsrisiko tatsächlich ist. Correa-Gallego et al. verglichen 2010 in einer Studie die präoperativen Diagnosen von 136 operierten Patienten mit den postoperativ histologisch gesicherten Diagnosen und stellten fest, dass die Diagnosen nur in 68 % übereinstimmten. Beispielsweise stellten sich 5 % der Läsionen als nicht neoplastisch heraus, die Patienten wurden also überdiagnostiziert, und 20 % der Läsionen, die präoperativ als BD-IPMN bezeichnet wurden, erwiesen sich postoperativ als MD-IPMN, wurden also unterdiagnostiziert (Correa-Gallego, Ferrone et al. 2010). Die Möglichkeit, Dysplasien zystischer muzinöser Läsion radiologisch zu erkennen, ist auf Berücksichtigung von Kriterien wie Pankreashauptgangerweiterung und Zystengröße beschränkt. Diese Kriterien wurden jedoch bereits in Studien als in nur ca. 50 % der Fälle akkurat bei High-grade-Dysplasien beschrieben (D'Angelica, Brennan et al. 2004, Sohn, Yeo et al. 2004). Alleinige EUS-Bildgebung bietet ebenso nur eine limitierte Genauigkeit

bei der Diagnosestellung (Brugge, Lewandrowski et al. 2004) und birgt die Problematik der großen Untersuchervariabilität (Ahmad, Kochman et al. 2003). Die CEA-Bestimmung der Zystenflüssigkeit per EUS-FNA hilft zwar recht gut, zwischen muzinösen und nicht-muzinösen Läsionen zu differenzieren (van der Waaij, van Dullemen et al. 2005), hat sich jedoch nicht als geeignet erwiesen, ein verlässlicher Marker für das Erkennen von Dysplasie oder Karzinom innerhalb der muzinösen Läsionen zu sein (Nagula, Kennedy et al. 2010). Den Wert der zytologischen Auswertung des Punktats zu bestimmen, ist nicht leicht, da eine erfolgreiche Analyse nur bei ausreichendem Zellgehalt der eingereichten Probe stattfinden kann. Der Anteil der suffizienten Zytologieproben kann sehr gering sein, verschiedene Studien beschreiben ihn mit 31 % bzw. 57 % (Al-Rashdan, Schmidt et al. 2011, de Jong, Poley et al. 2011).

Die sichere Zuordnung der zystischen Raumforderung in die Gruppe der serösen oder muzinösen Läsionen bleibt ebenfalls schwierig. Insbesondere bei Patienten mit kleineren zystischen Läsionen (≤ 3 cm) stellt die Entscheidung für ein optimales individuelles Therapiekonzept auch angesichts fehlender valider Langzeitdaten zur natürlichen Entwicklung dieser Läsionen eine große Herausforderung dar. Zusätzlich gibt es immer noch keinen allgemeingültigen Konsens, wann EUS-geführte FNA durchgeführt werden sollten. Buscaglia et al. zeigten zum Beispiel 2009, dass nur 50 % der Gastroenterologen, die Patienten mit zystischen Pankreasläsionen behandeln, um die Existenz von Guidelines wussten (Buscaglia, Shin et al. 2009).

B: Fragestellungen dieser Arbeit:

1. Wie valide sind die Kriterien zur Beurteilung des neoplastischen Potentials zystischer Pankreasläsionen, insbesondere unter Berücksichtigung der Endosonographie?

Der aktuelle Diagnosealgorithmus unklarer zystischer Pankreasläsionen stützt sich, wie oben erläutert, auf mehrere Kriterien zur Einschätzung der Dignität der Läsion. Berücksichtigt werden Größe, Ort und Morphologie der Läsion und CEA-Wert, CA 19-9-Wert, Zytologie und Histologie der Zystenflüssigkeit.

Da es trotz hochauflösender Bildgebung schwierig ist, nur auf den morphologischen Kriterien basierend zwischen den Läsionstypen zu differenzieren, ist die Analyse von Zystenflüssigkeit, die durch EUS-gesteuerte FNA gewonnen wird, von großer Bedeutung, zumal die EUS-FNA als sichere Technik bezeichnet wird (Hammel, Levy et al. 1995, Gress, Hawes et al. 1997, Ahmad, Kochman et al. 2001, Brugge, Lewandrowski et al. 2004, van der Waaij, van Dullemen et al. 2005). Allerdings ist die Punktion oft wertlos, da nicht genügend Material zur Auswertung gesichert werden kann (Centeno, Warshaw et al. 1997, Brugge, Lewandrowski et al. 2004). Das beobachtete Patientenkollektiv soll also auf die Frage nach der Aussagekraft der Parameter untersucht werden, die durch die EUS-FNA erhoben werden. Es soll gezeigt werden, wie hoch im beobachteten Patientenkollektiv der Anteil der

verwertbaren Punktate für Zytologie, Histologie und klinisch-chemische Analytik ist, bzw. welche Aussagen getroffen werden können.

2. Wie viele und welche Patienten wurden wegen einer zystischen Pankreasraumforderung operiert, und hat sich die vorab vermutete Diagnose bestätigt?

Bei einigen Patienten des beobachteten Kollektivs wurde entweder initial nach der ersten EUS-FNA-Untersuchung oder im Beobachtungsverlauf die Indikation zur chirurgischen Resektion der Läsion gestellt. Es soll untersucht werden wie viele und welche Patienten operiert wurden, und in wie weit die vermutete Diagnose mit der histologisch gesicherten Diagnose übereinstimmt. Da, wie oben erwähnt, die histologische Auswertung nach chirurgischer Resektion der Läsion die einzige Möglichkeit ist, eine sichere Diagnose zu stellen, ist von großem Interesse, ob Arbeitsdiagnosen bestätigt wurden.

3. Welche Faktoren führten bei den operierten Patienten zu der Entscheidung für eine Operation?

Die Entscheidung zum Stellen der Resektionsindikation ist schwierig, zumal Kriterien dafür in den unterschiedlichsten Kombinationen gegeben sein können. Hier sollen die Faktoren, die bei den initial operierten Patienten und bei den im Verlauf operierten Patienten zur Entscheidung für eine Operation geführt haben, dargestellt werden.

4. Ist eine Beobachtungsstrategie bei zystischen Pankreasläsionen ≤ 3 cm ohne Risikofaktoren eine vertretbare Strategie?

An dem Teil des beobachteten Patientenkollektivs, bei dem eine Surveillance-Strategie angewendet wurde, soll untersucht werden, ob diese Strategie, so wie sie auch von den Consensus Guidelines 2012 empfohlen wird, tatsächlich eine vertretbare ist, und der Patient den bestmöglichen Outcome hat. Hierzu soll der Beobachtungszeitraum der Patienten, die Arbeitsdiagnose, die Art der Überwachung und der Grund zur Entscheidung für eine Surveillance-Strategie genauer beleuchtet werden.

C: Patienten und Methodik

1. Studiendesign

Die Studie ist eine retrospektive diagnostische Single-Center Kohortenstudie. Mit Hilfe der Suchbegriffe „Pankreas“, „Zyste“ und „zystisch“ wurde eine Stichwortsuche im Befundsystem (Endobase) der Endoskopie der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Eingeschlossen wurden anschließend alle Patienten, die mindestens einmal zur weiteren Differenzierung einer bislang unklaren zystischen Pankreasläsion endosonographiert und mit der Feinnadel (in der Regel 22 G-Nadel) punktiert wurden. Es wurden Daten im Zeitraum 08/2003 bis 10/2011 verwendet.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit Hinweisen auf eine Pankreatitis in der Anamnese.

2. Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte an Hand der Endoskopiebefunde und Arztbriefe der ausgewählten Patienten. Im Hinblick auf die Therapieentscheidungen wurden zudem die Tumorboardprotokolle des Klinikums gesammelt. Informationen zum klinischen Verlauf wurden außerdem, wenn nicht aus den Briefen ersichtlich, in Telefonaten mit den behandelnden Hausärzten erfasst. In einigen

Fällen wurden die Patienten auch selbst telefonisch zum weiteren Verlauf ihrer Krankengeschichte nach der Behandlung im Klinikum rechts der Isar befragt.

Die erhobenen Daten wurden in einer Datenbank gesammelt.

3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Datenbank erfolgte mit dem Software Programm „IBM SPSS Statistics“, Version 20.0. Die Lizenz für dieses Computerprogramm wurde über das IT-Zentrum der TU München beantragt.

D: ERGEBNISSE

1. Patientenkollektiv

1.1. Charakteristika

1.1.1. Geschlecht, Alter

Das Kollektiv umfasst insgesamt 101 Patienten. Darunter waren 65 Frauen (64,4 %) und 36 Männer (35,5 %) mit einem gemeinsamen Durchschnittsalter von 67,7 Jahren. Für die weitere Untersuchung wurden jedoch 24 Patienten mit zystischen Läsionen > 3 cm Durchmesser ausgeschlossen, da sie für die Fragestellungen dieser Arbeit nicht von Interesse waren (Beobachtungsstrategie nur bei zystischen Pankreasläsionen ≤ 3 cm).

Das Kollektiv umfasst nun 77 Patienten mit zystischen Läsionen ≤ 3 cm Durchmesser. 51 Patienten waren weiblich (66,2 %), 26 Patienten männlich (33,8 %). Bei der ersten Untersuchung waren die Frauen durchschnittlich 65,4 Jahre alt, die Männer 67,1 Jahre.

1.1.2. Methoden der Verlaufsbeobachtung

Alle Patienten erhielten mindestens ein EUS mit FNA. Das letzte Follow Up war bei 22 Patienten (28,6 %) ein EUS, bei 12 Patienten (15,6 %) ein

Telefongespräch mit dem Hausarzt des Patienten oder mit dem Patienten selbst, bei 13 Patienten (16,9 %) sonstige bildgebende Diagnostik, wie CT, MRCP oder Oberbauchsonographie, und bei 16 Patienten (20,8 %) wurde die Beobachtungszeit durch eine operativen Resektion der zystischen Läsion beendet. Bei 14 Patienten (18,2 %) konnte nach der ersten EUS-Untersuchung kein Follow Up erhoben werden.

Bei dem Telefongespräch mit dem Hausarzt des Patienten oder dem Patienten selbst wurde nach dem Befinden des Patienten gefragt und ob weitere Diagnostik oder gar eine operative Resektion aushäusig stattgefunden habe.

1.2. Aufteilung

In Abhängigkeit der Therapiestrategie wurden das Gesamtpatientenkollektiv Zur Auswertung der Daten in drei Gruppen aufgeteilt:

Initial operierte Patienten (Gruppe 1), im Verlauf operierte Patienten (Gruppe 2) und Patienten, bei denen ausschließlich eine Überwachung erfolgte („Surveillance-Patienten“) (Gruppe 3).

Siehe auch Abbildung 6.

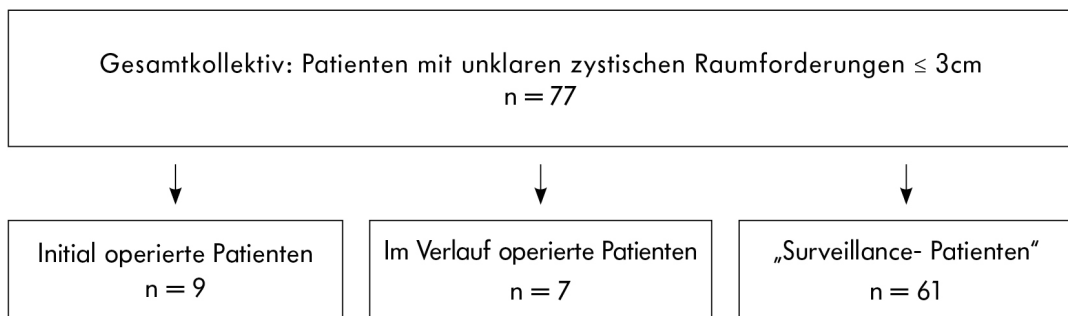


Abbildung 6: Aufteilung des Patientenkollektivs

1.2.1. Initial operierte Patienten

Die erste Gruppe sind die initial operierten Patienten, für welche direkt nach dem ersten EUS-FNA die Indikation zur Resektion der Läsion gestellt wurde und eine Operation stattgefunden hat. Sie beinhaltet neun Patienten, bestehend aus sechs Frauen (66,7 %) und drei Männern (33,3 %). Die Frauen waren bei der ersten Untersuchung im Durchschnitt 69,3 Jahre alt, die Männer 58,7 Jahre. Die Operation fand im Schnitt 33 Tage nach der ersten Diagnostik statt.

1.2.2. Im Verlauf operierte Patienten

Die zweite Beobachtungsgruppe enthält die sieben Patienten, bei denen zwar zunächst eine Surveillance-Strategie gewählt, dann jedoch im Verlauf die Resektionsindikation gestellt wurde und eine Operation stattfand. Vier der sieben Patienten sind weiblich (57,1 %), mit einem Durchschnittsalter von 70,0 Jahren und drei Patienten sind männlich (42,9 %) mit einem Durchschnittsalter

von 70,7 Jahren. Die Patienten wurden im Schnitt nach einem Beobachtungszeitraum von 14,3 Monaten operiert.

1.2.3. „Surveillance-Patienten“

In der dritten Gruppe sind die 61 Patienten eingeschlossen, bei denen initial eine Beobachtungsstrategie gewählt wurde und bei denen bis zum Zeitpunkt des letzten Follow Up im Rahmen dieser Studie keine Resektion stattfand. 41 Patienten sind weiblich (67,2 %), 20 Patienten männlich (32,8 %). Das Durchschnittsalter der Patientinnen beträgt 67,9 Jahre, das der Patienten 71,4 Jahre. Die mediane Beobachtungsdauer liegt bei 18,0 Monaten.

2. Diagnostische Ausbeute und Komplikationen

2.1 Material verwertbar für Zytologie

Insgesamt wurden 97 FNA durchgeführt. In 91 Fällen (93,8 %) wurde das Material vom Untersucher als ausreichend betrachtet, um es in die Zytologie einzuschicken. In 71 Fällen davon war das Material für eine aussagekräftiges Ergebnis ausreichend. Das bedeutet, dass eine aussagekräftige Diagnostik in 78,0 % der eingeschickten Fälle und in 73,2 % der insgesamt durchgeführten FNA möglich war.

Unter den für sichere Diagnostik verwertbaren Proben lautete ein Befund unauffällig, 22 Befunde ergaben ein zystisches Zellbild ohne weitere Subklassifikation, in 24 Fällen waren keine malignen Zellen nachweisbar. Eine weitere Klassifikation gelang jedoch nicht, zwei Proben waren vereinbar mit einer Pseudozyste, 12 Befunde waren vereinbar mit einer IPMN, drei Befunde waren vereinbar mit einem Zystadenom, zwei Befunde waren einer entzündlichen Veränderung entsprechend, vier Befunde entsprachen einer muzinösen Neoplasie und ein Befund entsprach einem zystischen Zellbild mit geringgradiger Kernveränderung.

2.2. Material verwertbar für Histologie

Bei den 97 durchgeführten FNA wurden in 30 Fällen (30,98 %) histologische Proben eingeschickt (Material aus Stanzzyylinder). Davon waren 18 (60,0 % der eingeschickten Proben, 18,6 % der FNA insgesamt) für eine diagnostische Aussage zu verwerten.

Unter den verwertbaren Proben gab es einmal den Befund „unauffällig“, einmal den Befund „vereinbar mit Adenokarzinom“, achtmal den Befund „keine malignen Zellen nachweisbar“, einmal den Befund „vereinbar mit Pseudozyste“, sechs mal den Befund „vereinbar mit IPMN“ und einmal den Befund „vereinbar mit Zystadenom“.

2.3. Material verwertbar für klinisch-chemische Analytik

Hier wurde in 60 der 97 Fälle (61,86 %) CEA bestimmt und in 43 Fällen CA19-9 (44,33 %). Der CEA-Wert war in 19 von 60 Fällen normwertig (31,67 %) und in 41 Fällen erhöht (68,33 %).

2.4. Komplikationen

Im Rahmen der 97 EUS-FNA traten zweimal, das heißt bei 2,1 % der Patienten, Komplikationen auf.

Eine 60-jährige Patientin entwickelte einen Tag nach der Untersuchung starke epigastrische Schmerzen und wurde stationär aufgenommen, wo schließlich eine akute Pankreatitis diagnostiziert wurde. Nach antibiotischer Behandlung mit Ciprofloxacin, trat Besserung ein, woraufhin die Patientin nach 3 Tagen beschwerdefrei entlassen werden konnte.

Bei einer 72-jährigen Patientin trat nach der FNA eine Blutung auf. Während des folgenden dreitägigen stationären Aufenthalts wurden engmaschig Hb-Kontrollen durchgeführt. Dieser blieb jedoch stabil, sodass die Patientin schließlich beschwerdefrei entlassen werden konnte.

3. Analyse der Gruppe 1 im Hinblick auf

3.1. Größe, Ort, Morphologie der Läsion

Die zystischen Läsionen der Patientengruppe 1 waren im Durchmesser durchschnittlich 2,01 cm groß (Range 1,0-3,0 cm). Zwei der neun Läsionen befanden sich im Pankreaskopf (22,2 %), zwei im Pankreaskörper (22,2 %), drei im Pankreasschwanz (33,3 %) und zwei in Pankreaskopf und -körper (22,2 %). Drei Läsionen wurden morphologisch als multizystisch beschrieben (33,3 %), eine als septiert (11,1 %) und bei fünf Läsionen fehlte eine Zuordnung. Siehe auch Abbildung 7.

Ort der Läsion bei initial operierten Patienten

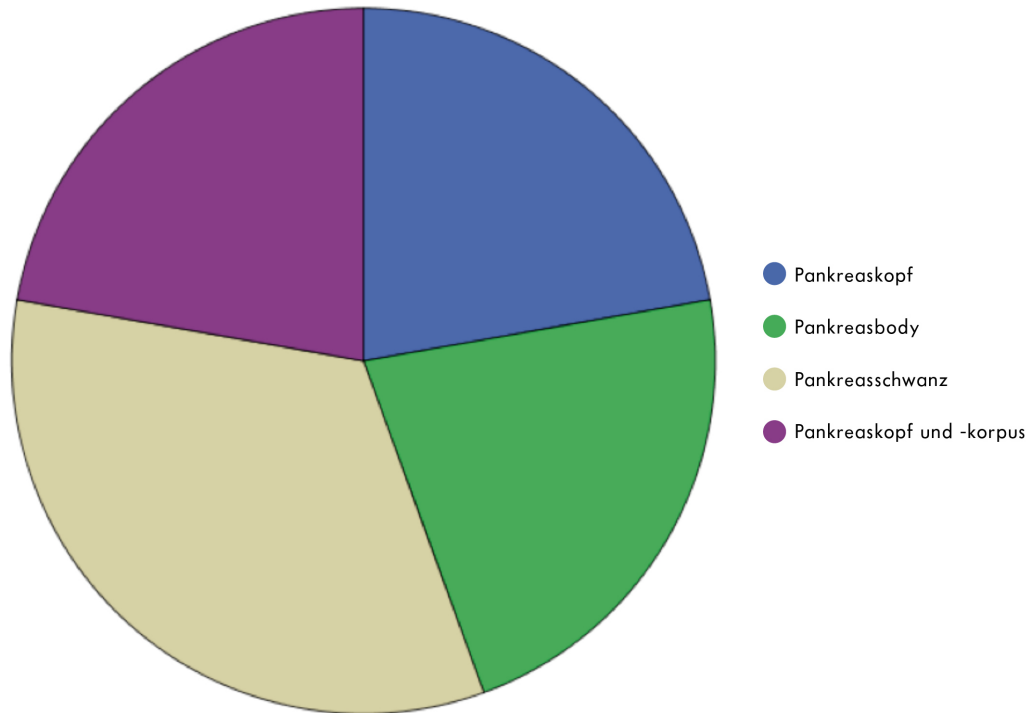


Abbildung 7: Ort der Läsion bei der Gruppe der initial operierten Patienten

3.2. Entscheidungsgrundlage fuer Operation

Bei acht der neun Patienten waren es stets mehrere Parameter, die zur Indikationsstellung für eine Operation beitrugen. Zur besseren Übersicht sind die Patienten einzeln in einer Tabelle dargestellt (siehe Anhang: Tabelle 1). Bei einem Patienten ist retrospektiv nicht nachzuerfolgen, was zu der Entscheidung für die Indikation geführt hat, da entsprechende Dokumente nicht gefunden werden konnten.

Zwei Patienten gaben Symptome an, zwei Patienten gaben Abwesenheit von Symptomen an, und bei fünf Patienten gab es keine explizite Information, eine eventuelle Symptomatik betreffend.

Bei sechs Patienten wurde die CEA-Konzentration in der Zystenflüssigkeit bestimmt, welche bei fünf von diesen im Schnitt auf 5500 ng/ml (Range 298 bis 18062 ng/ml) erhöht war, was jeweils zur Stellung der OP-Indikation beitrug.

Der CA 19-9-Wert konnte bei vier Patienten erhoben werden und betrug im Schnitt 663,0 U/l (Range 129,5-1550,0 U/l).

Bei allen Patienten wurde Zystenflüssigkeit zur zytologischen Auswertung geschickt, jedoch konnte nur bei vier Patienten eine Aussage getroffen werden. Davon war ein Punktat vereinbar mit einer IPMN, was bei dem Patienten zur Indikationstellung beitrug.

Fünf Punktate wurden zur Histologischen Auswertung geschickt, von denen drei aussagekräftig waren. Zwei Punktate waren vereinbar mit einer IPMN und in einem konnten keine malignen Zellen nachgewiesen werden.

Bei fünf der neun Patienten zeigte der EUS Befunde, die zur OP-Indikation beitrugen. Zweimal wurde V. a. Zystadenokarzinom geäußert, einmal V. a. IPMN, einmal V. a. MD-IPMN und einmal wurde ein zystische Läsion mit Ganganschluss beschrieben.

Bei einem Patienten wurde im MRT- und MRCP-Befund der Verdacht auf Pankreas-Ca geäußert, was ebenfalls zur Indikationsstellung beitrug.

3.3. Vermutete Diagnosen

In vier Fällen wurde eine IPMN vermutet, wobei in einem Fall explizit eine MD-IPMN vermutet wurde und in einem anderen Fall differentialdiagnostisch ein Pankreaskarzinom vermutet wurde. In zwei Fällen wurde explizit der Verdacht auf ein Pankreas-Ca geäußert, in einem Fall wurde eine muzinöse Läsion vermutet, in einem Fall eine zystische Läsion mit Ganganschluss und in einem Fall ein Zystadenom.

3.4. OP-Diagnosen

Bei einer Patientin wurde bei der postoperativen histologischen Sicherung der Pankreasläsion ein serös, mikrozystisches Adenom des Pankreasschwanzes, sowie eine niedriggradige pankreatische intraepitheliale Neoplasie mit PanIN-1A festgestellt.

Eine weitere Patientin hatte eine Pankreasretentionszyste mit Nachweis von PanIN-1A am Abtragungsrand ohne Malignität.

Bei einem weiteren Patienten wurde eine IPMN vom onkozytären Typ ohne Invasion festgestellt.

Bei einer Patientin wurde eine BD-IPMN ohne Dysplasie festgestellt, ohne Information zur Typisierung gastral oder onkozytär.

Bei einer Patientin wurde eine BD-IPMN vom gastralen Typ festgestellt, mit niedriggradiger Dysplasie, ohne Malignität.

Bei einer Patientin ergab die histologische Sicherung eine MD-IPMN vom gastralen Typ mit teils hochgradiger Dysplasie, sowie fokalem Übergang in ein Karzinom pT1.

Bei einer Patientin ergab die histologische Sicherung eine IPMN vom gastralen Typ mit mäßiggradiger Atypie des Zystenepithels ohne Hinweis auf eine invasive Komponente. Insofern kann der Tumor als Adenom mit fokaler Borderlineläsion eingeordnet werden.

Bei einem Patienten wurde eine MD-IPMN mit mäßig- bis hochgradiger Epitheldysplasie, einem IPM-Karzinom des Pankreaskopfes pTis pN0 entsprechend, mit gastralem Differenzierungsmuster gefunden.

Bei einem Patienten wurde eine mixed-type-IPMN mit geringer bis mittelgradiger Dysplasie vom gastralen Typ ohne Malignität festgestellt.

Zur Veranschaulichung siehe Tabelle 1 im Anhang.

4. Analyse der Gruppe 2 im Hinblick auf

4.1. Größe, Ort, Morphologie der Läsion

Die zystischen Läsionen dieser Gruppe waren bei der ersten Untersuchung durchschnittlich 2,2 cm (Range 1-3 cm) groß. Bei OP-Indikationsstellung war die durchschnittliche Größe auf 4,1 cm (Range 1,1-14,8 cm) angestiegen.

In vier Fällen war die Läsion im Pankreaskopf lokalisiert (57,1 %), in zwei Fällen im Pankreaskörper (28,6 %) und in einem Fall im Pankreasschwanz (14,3 %). Siehe auch Abbildung 8.

Ort der Läsion bei im Verlauf operierten Patienten

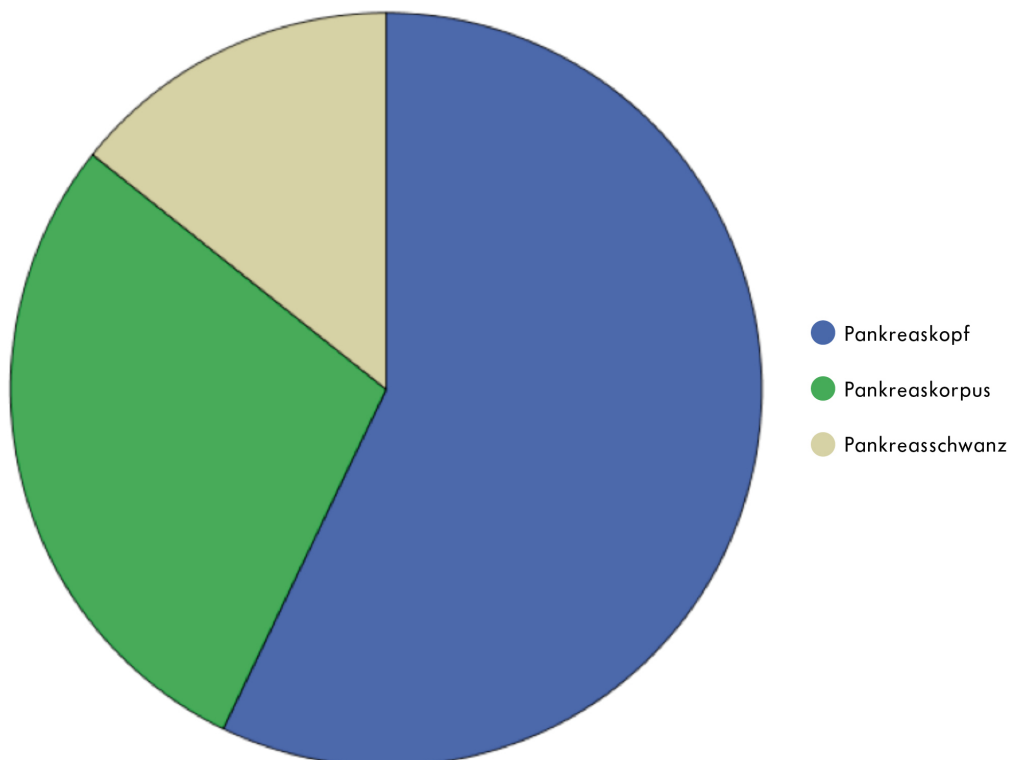


Abbildung 8: Ort der Läsion bei der Gruppe der im Verlauf operierten Patienten

Morphologisch wurden vier Läsionen im EUS-Befund als septiert beschrieben (57,1 %), während in drei Fällen eine Beschreibung im Befund fehlte (42,9 %).

4.2. Art der Überwachung

Bei vier der sieben Patienten fand die Überwachung nur per EUS (+FNA) statt, bei den restlichen drei Patienten per EUS (+FNA) und CT. Die CT-Untersuchung wurde jeweils entweder am gleichen Tag wie die letzte EUS-Untersuchung oder zwei bzw. vier Tage später durchgeführt.

4.3. Initialer Befund, Beobachtungszeitraum und Entscheidungsgrundlage für Operation

Bei zwei der sieben Fälle lautete der initiale Befund IPMN, bei den restlichen fünf Fällen konnte bei der ersten Untersuchung nur ein unklarer Befund erhoben werden.

Der mittlere Beobachtungszeitraum bis zur Operation betrug 14,3 Monate (Range 5- 20 Monate).

Bei allen Patienten waren es stets Befundkonstellationen, die zur Stellung der OP-Indikation führten, deswegen sollen hier die sieben Patienten einzeln besprochen werden.

Patient 1 wurde extern operiert, es konnten keine Briefe eingesehen werden, deswegen können zur Befundkonstellation keine Aussagen gemacht werden.

Bei Patient 2 wurde die Indikation zum einen aufgrund einer Größenprogredienz der Läsion von 1,5 auf 2,0 cm und zum anderen aufgrund des zytologischen Befundes einer muzinösen Neoplasie gestellt.

Bei Patient 3 wurde die Indikation aufgrund einer Größenprogredienz der Läsion von 2,1 auf 2,6 cm und aufgrund randständiger Vegetationen gestellt.

Bei Patient 4 führte ein hoher CA19-9-Wert (407 U/ml) und Symptome wie Gewichtsverlust und Progression seines Diabetes Mellitus Typ II zur Indikationsstellung.

Bei Patient 5 führte eine Größenprogredienz von 2,7 auf 3,5 cm und ein Anstieg des CEA von 126 auf 364,7 ng/dl im Beobachtungszeitraum zur Indikationsstellung.

Bei Patient 6 waren eine Größenprogredienz von 3,0 auf 3,1 cm, eine erhöhte CEA von 1172,00 ng/dl und vom Patient angegebene Symptome ausschlaggebend.

Bei Patient 7 waren eine Größenprogredienz von 3,0 auf 3,9 cm und die Tatsache, dass bei der FNA gallertiger Schleim aspiriert wurde, ausschlaggebend.

Das heißt, um noch einmal die Häufigkeit der verschiedenen Gründe klarer darzustellen: in fünf der sieben Fällen trug eine Größenprogredienz der Läsion zur Indikationsstellung bei. Diese betrug durchschnittlich 0,56 cm, das entspricht etwa 25,5 % der Durchschnittsgröße der Läsionen bei der ersten Untersuchung. In einem Fall wurde im Laufe der Beobachtungszeit ein 191 %iger Anstieg des CEA-Werts festgestellt (von 125 auf 364,7 ng/dl) und in einem anderen Fall spielte ebenfalls ein erhöhter CEA-Wert (1172,0 ng/dl) eine Rolle bei der Indikationsstellung, jedoch gab es keinen Vergleichswert, da vorher kein CEA-Wert erhoben wurde. In einem Fall war ein hoher CA19-9-Wert von 407 U/ml im Zystenpunktat mit ausschlaggebend. In zwei Fällen spielte auftretende Symptomatik, wie Schmerzen, Gewichtsverlust, Verstärkung eines Diabetes Mellitus Typ II eine Rolle. Und in einem Fall wurde in der zytologischen Auswertung der Verdacht auf eine muzinöse Läsion geäußert.

4.4. Vermutete Diagnosen

Bei den Patienten 1, 4 und 7 wurde eine IPMN vermutet, wobei bei Patient 4 differentialdiagnostisch ein Pankreaskarzinom vermutet wurde. Bei Patient 2 konnte nur eine muzinöse Neoplasie vermutet werden und bei den Patienten 3, 5 und 6 war der Befund unklar.

4.5. OP-Diagnosen

Bei den Patienten 1, 2, 3, 5, 6 und 7, also bei sechs der sieben Patienten, wurden bei der histologischen Sicherung verschiedene IPMN festgestellt.

Bei Patient 1 konnte aufgrund der aushäusigen Operation keine genauere Differenzierung der IPMN erfahren werden.

Bei Patient 2 wurde eine BD-IPMN vom gastralen Typ mit niedriggradiger Dysplasie festgestellt.

Bei Patient 3 wurde eine BD- und MD-IPMN vom gastralen Typ ohne hochgradige intraepitheliale Neoplasie festgestellt.

Bei Patient 4 wurde eine Veränderungen im Rahmen einer Autoimmun-Pankreatitis ohne Malignität festgestellt.

Bei Patient 5 wurde eine nicht invasive IPMN vom gastralen Typ festgestellt, die Differenzierung zwischen Haupt- oder Nebengang war nicht möglich.

Bei Patient 6 wurde eine BD-IPMN vom gastralen Typ mit niedriggradiger Dysplasie festgestellt.

Bei Patient 7 wurde eine MD-IPMN vom intestinalen Typ ohne invasives Wachstum mit fokal hochgradiger Dysplasie, am Rand nur mit niedriggradige Dysplasie festgestellt.

Zur Veranschaulichung siehe Tabelle 2 im Anhang.

5. Analyse der Patienten der Gruppe 3 im Hinblick auf

5.1. Größe der Läsion, Ort, Morphologie

Die zystischen Läsionen der 61 Patienten dieser Gruppe waren bei der ersten Untersuchung durchschnittlich 1,65 cm groß (Range 0,7- 3,0 cm) und bei der jeweils letzten waren sie ebenfalls im Schnitt 1,65 cm groß (Range 0,0- 3,0 cm).

Bei 55 Patienten wurde je eine Läsion, bei fünf Patienten je zwei Läsionen und bei zwei Patienten je drei Läsionen beschrieben.

Die Lokalisation der Läsionen war sehr unterschiedlich gestreut: In 29 Fällen (47,5 %) war es der Pankreaskopf, in 16 Fällen (26,2 %) der Pankreaskörper, in zwei Fällen (3,3 %) der Pankreasschwanz, in vier Fällen (6,6 %) der Kopf-Körper-Übergang. In zwei Fällen (3,3 %) waren die Läsionen in Kopf und Körper verteilt, in einem Fall (1,6 %) im gesamten Pankreas, in zwei Fällen (3,3 %) in Pankreaskorpus und -schwanz und in einem Fall (1,6 %) in Pankreaskopf und -schwanz. In vier Fällen (6,6 %) war keine Lokalisation angegeben. Siehe auch Abbildung 9.

Ort der Läsion bei den »Surveillance-Patienten«

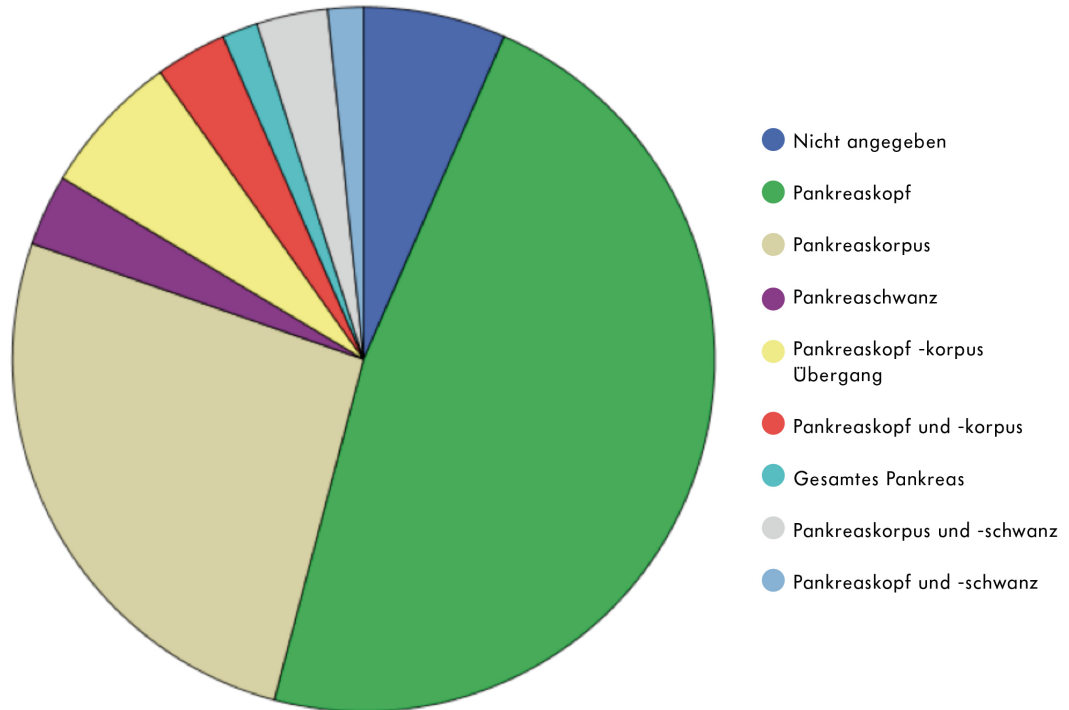


Abbildung 9: Ort der Läsion bei der Gruppe der »Surveillance-Patienten«

Morphologisch wurden 24 Läsionen (39,3 %) als septiert beschrieben, sieben (11,5 %) als multizystisch, drei (4,9 %) ohne Septen und eine (1,6 %) als lobuliert.

5.2. Art und Dauer der Überwachung

Die Patienten wurden im Schnitt 18,0 Monate beobachtet und bekamen im Schnitt 2,1 EUS. 26 Patienten (42,6 %) bekamen insgesamt ein EUS, 22 Patienten (36,1 %) bekamen insgesamt zwei EUS, vier Patienten (6,6 %) bekamen insgesamt drei EUS, drei Patienten (4,9 %) bekamen insgesamt vier EUS, zwei Patienten (3,3 %) bekamen insgesamt fünf EUS, vier Patienten (6,6 %) bekamen insgesamt sechs EUS.

Die letzte Untersuchung, die für diese Arbeit als Follow Up berücksichtigt wurde, war bei 27 Patienten ein EUS (44,3 %), bei elf Patienten eine MRCP (18,0 %) und bei einem Patient eine CT (1,6 %). Bei elf Patienten (18,0 %) konnte nur ein klinisches Follow Up erhoben werden, indem die Hausärzte der Patienten oder die Patienten selbst angerufen wurden. Zunächst wurde versucht, den Hausarzt zu kontaktieren. Konnte auf diesem Weg keine Information erlangt werden (Patient hat keinen Hausarzt, Patient war in der interessierenden Zeitspanne nicht beim Hausarzt gewesen, angegebener Hausarzt war beruflich nicht mehr aktiv), wurde der Patient selbst angerufen. Gefragt wurde jeweils nach dem klinischen Befinden des Patienten und ob weitere Diagnostik oder gegebenenfalls Therapie, jeweils die zystische Läsion betreffend, stattgefunden habe. Bei acht Patienten konnte keinerlei Follow Up erhoben werden. Siehe auch Abbildung 10.

Follow-up bei »Surveillance-Patienten«

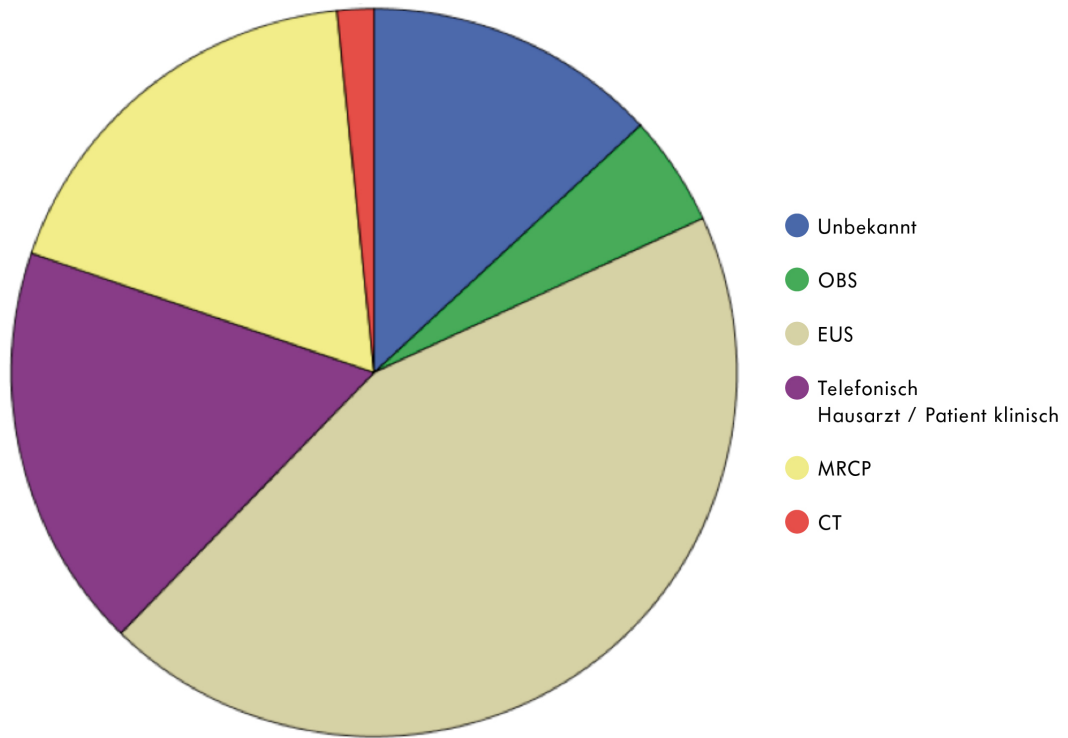


Abbildung 10: Methode des Follow-up bei der Gruppe der »Surveillance-Patienten«

Die Patienten, bei denen eine IPMN vermutet wurde, wurden im Schnitt 20,8 Monate beobachtet, das ist 2,8 Monate länger als der durchschnittlicher Beobachtungszeitraum der gesamten „Surveillancegruppe“. Sie bekamen im Schnitt 2,4 EUS-Untersuchungen, also 8,3 % mehr als die gesamte „Surveillancegruppe“.

Das letzte Follow Up dieser Patienten war zu 52,4 % (elf Fälle) ein EUS, zu 38,1 % (acht Fälle) eine MRCP und zu 9,5 % (zwei Fälle) ein klinisches Follow Up durch den Hausarzt oder den Patienten selbst.

Die Patienten, bei denen eine blande Zyste vermutet wurde, wurden im Schnitt 17,8 Monate beobachtet, also 0,2 Monate weniger als die gesamte „Surveillancegruppe“ im Durchschnitt. Sie bekamen auch 14,3 % weniger EUS-Untersuchungen, nämlich im Schnitt nur 1,8 im Beobachtungszeitraum.

Die Patienten, bei denen ein seröses Zystadenom vermutet wurde, wurden im Schnitt 16,9 Monate beobachtet. 1,1 Monat weniger als das gesamte Kollektiv der Gruppe 3. Das letzte Follow Up war bei 44,4 % (vier Fälle) ein EUS, bei 22,2 % (zwei Fälle) ein OBS, bei 11,1 % (ein Fall) klinisch durch ein Gespräch mit dem Hausarzt oder dem Patienten selbst und bei 22,2 % (zwei Fälle) konnte kein Follow Up erhoben werden. Im Schnitt bekamen diese Patienten 2,7 EUS, also 28,6 % mehr als die gesamte „Surveillancegruppe“ im Schnitt bekam.

5.3. Vermutete Diagnosen

21 Fälle (34,4 %) bekamen die Arbeitsdiagnose IPMN, in 28 Fällen (45,9 %) wurden blande Zysten vermutet, in neun Fällen (14,8 %) seröse Zystadenome, in zwei Fällen (3,3 %) muzinöse Zystadenome und in einem Fall (3,3 %) ein Malignom. Siehe auch Abbildung 11.

Vermutete Diagnose bei »Surveillance-Patienten«

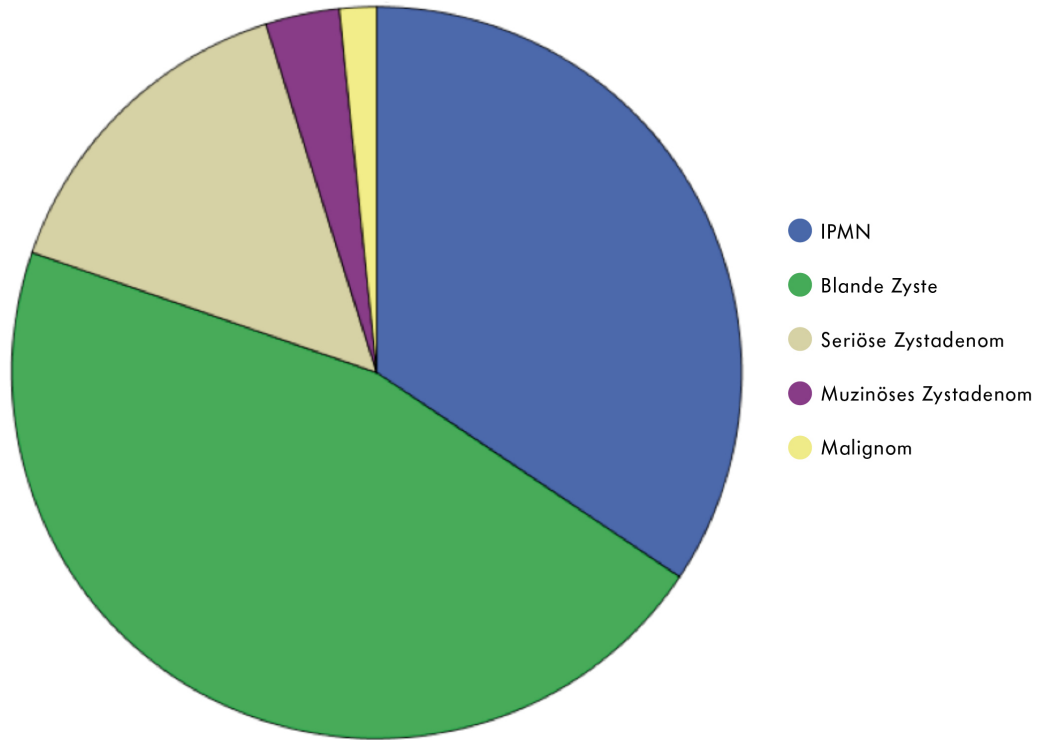


Abbildung 11: Vermutete Diagnose bei der Gruppe der »Surveillance-Patienten«

5.4. Entscheidungsgrundlage gegen Operation bzw. für Überwachung

Die Grundlagen zur Entscheidung gegen eine operative Sanierung bzw. für eine Surveillance-Strategie waren nach dem jeweils ersten EUS+FNA, das die Patienten erhielten, in 49 Fällen (80,3 %), dass weder CEA, Zytologie noch Histologie auffällig waren, bzw. es keine Anzeichen für Malignität gab. In vier

Fällen (6,6 %) bestand durch die Zytologie und/oder Bildgebung der Verdacht auf ein seröses Zystadenom. In drei Fällen (4,9 %) wurden die Patienten wiederholt einbestellt, da keine ausreichende Klärung der Dignität der Läsion stattfinden konnte, da die FNA nicht erfolgreich war. Und in fünf Fällen (8,2 %) wurde die Indikation zur Operation gestellt, welche die Patienten jedoch jeweils ablehnten.

Bei den weiteren ein bis fünf Kontrolluntersuchungen, die bei den 35 Patienten stattfanden, die mehr als einen EUS erhalten hatten, blieb es bei 12 Patienten (34,4 %) bei der Surveillance-Strategie aufgrund fehlendem Größenprogress der Läsion bei Unauffälligkeit von CEA, Zytologie oder Histologie. Vier Patienten (11,4 %) zeigten im Verlauf einen Größenregress bei Unauffälligkeit von CEA, Zytologie oder Histologie und bei zwei Patienten (5,7 %) war die Läsion im Verlauf nicht mehr feststellbar.

Bei einem Patienten (2,9 %) war zwar das CEA erhöht (555,4 ng/ml), die Läsion wurde jedoch im Verlauf kleiner und drei Patienten (8,6 %) wiesen zwischenzeitlich hohe CA 19-9-Werte auf (1827,5 U/l, 115770,0 U/l, 493,2 U/l), die zystischen Läsionen wurden jedoch ebenfalls im Verlauf kleiner.

Sieben Patienten (20 %) zeigten zwischenzeitlich ausschließlich hohe CA 19-9-Werte von durchschnittlich 12025,8 U/l (Range: 53,8 – 62000,0 U/l), bei sonstiger Unauffälligkeit.

Ein Patient (2,9 %) wies zwischenzeitlich sowohl einen erhöhten CEA-Wert (1705,0 ng/ml), als auch einen hohen CA 19-9-Wert (431,6 U/l) bei sonstiger Unauffälligkeit und Stagnation der Läsionsgröße auf.

Bei drei Patienten (8,6 %) zeigte die Läsion zwar einen Größenprogress von 0,5 cm, 1,2 cm und 0,8 cm, jedoch waren die Tumormarker unauffällig und zytologisch sowie histologisch gab es keine Hinweise auf Malignität.

Einem Patienten (2,9 %) wurde nach dem zweiten EUS aufgrund eines Größenprogress von 1,2 cm bei sonstiger zytologischer, histologischer und laborchemischer Unauffälligkeit die Resektion empfohlen, was er jedoch ablehnte.

Von den fünf Patienten, die nach dem ersten EUS eine Resektion trotz Empfehlung abgelehnt hatten, erschien einer zum Kontroll-EUS, wo zwar keine FNA durchgeführt wurde, jedoch ein Größenprogress von 0,2 cm festgestellt werden konnte und ihm wiederholt die Empfehlung zur Resektion ausgesprochen wurde, was er wiederholt ablehnte.

In diesem Kollektiv wurde also insgesamt sechs Patienten zu einem Zeitpunkt im Verlauf eine Resektion der zystischen Läsion empfohlen. Fünf Patienten lehnten eine Resektion und jede weitere Diagnostik jeweils sofort ab, ein Patient lehnte zwar die Resektion ab, kam jedoch ein weiteres Mal zu einem Kontroll-EUS und entschied sich dann nach wiederholter Empfehlung der Resektion gegen weitere Diagnostik. Bei zwei der Patienten konnten ein telefonisches

Follow-Up erhoben werden, wobei beide gutes Befinden und Symptomfreiheit angaben. Diese Follow-up erfolgte bei einem der beiden etwa 12 Monate und beim anderen 51 Monate nachdem die Indikation zur Resektion gestellt wurde.

E: Diskussion

1. Stellenwert der EUS-FNA

1.1. Diagnostischer Gewinn

Trotz Ausschöpfung aller zur Verfügung stehenden Methoden zur Differenzierung unklarer zystischer Pankreasläsionen, einschließlich der endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion, bleibt die Differentialdiagnose schwierig. Ziel der Diagnostik sollte es sein, einerseits die Patienten zu erkennen, bei denen eine Operation nötig ist, und andererseits den Patienten, bei denen ein konservatives, abwartendes Vorgehen möglich ist, eine Resektion der Läsion zu ersparen. Meist kann jedoch anhand der morphologischen, biochemischen und zytologischen Einzelkriterien nicht sicher zwischen potentiell malignen und sicher benignen Läsionen unterschieden werden. Nur durch Zusammenschau sämtlicher Befunde kann näherungsweise das richtige Vorgehen gefunden werden (Tanaka, Fernandez-Del Castillo et al. 2012). Die dazu gehörende endosonographisch geführte Feinnadelaspiration (EUS-FNA) gilt zwar als sichere und nützliche Technik zur weiteren Differenzierung unklarer zystischer Pankreasläsionen (Palazzo, O'Toole et al. 2009), bei der Punktion genügend Material zur Auswertung zu sichern gestaltet

sich jedoch häufig als schwierig (Centeno, Warshaw et al. 1997, Brugge, Lewandrowski et al. 2004). Viele Arbeiten beschreiben die Aussagekraft der Parameter, die per EUS-FNA erhoben werden können, über die tatsächlichen Zahlen im klinischen Alltag, die erfolgreiche Auswertung der Parameter betreffend, ist jedoch nicht viel bekannt.

Eine der Fragestellungen dieser Arbeit war es, retrospektiv die „diagnostische Ausbeute“ der FNA zu untersuchen, also zu betrachten, wie hoch im beobachteten Patientenkollektiv der Anteil der verwertbaren Punktate für Zytologie, Histologie und klinisch-chemische Analytik ist.

In unserer retrospektiven Studie wurden insgesamt 97 endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktionen durchgeführt. Das aspirierte Material wurde in 91 Fällen (93,8 %) für eine zytologische Analyse als ausreichend betrachtet. Davon führten wiederum 71 Aspiate zu einer definitiven Diagnose. Das bedeutet, dass eine aussagekräftige Diagnostik bei 78,0 % der eingeschickten FNAs und bei 73,2 % der insgesamt durchgeführten FNA möglich war.

Im Vergleich zur prospektiven Studie von de Jong et al. (de Jong, Poley et al. 2011), die den technischen Erfolg und die Sicherheit der EUS-FNA bei unklaren zystischen Pankreasraumforderungen untersucht, ist die Quote der eingeschickten Aspiate in Gegenüberstellung zu den durchgeführten Feinnadelpunktionen etwas geringer. Bei dem betrachteten Patientenkollektiv wurde bei 96,9% der durchgeführten FNA Material zur zytologischen Analyse

eingschickt, das sind 3,1 Prozentpunkte mehr als bei der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie. Die zytologische Auswertbarkeit jedoch wird bei de Jong et al. mit 35,5 % der eingeschickten Aspiate, bzw. bei 34,4 % der durchgeführten FNA beschrieben. Diese letzten beiden Zahlen sind deutlich niedriger als die Zahlen dieser Arbeit, die bei 78,0 %, bzw. 73,2 % stehen.

De Jong et al. geben als Gründe für ihre niedrigen Zahlen zu hohe Viskosität und/oder unzureichende Mengen des Aspirats an. Der Grund für den deutlichen Unterschied könnte also durchaus das Niveau des Untersuchergeschicks sein, das unter Umständen die Aspiratmenge beeinflussen und so die Auswertbarkeit der Aspiate verändern kann.

Dennoch sind die Ergebnisse dieser Arbeit niedriger als die einer prospektiven Studie von Frossard et al. (Frossard, Amouyal et al. 2003), die die Leistung von EUS und EUS-FNA im Rahmen der weiteren Diagnostik von zystischen Pankreasläsionen untersucht. In dieser Studie wurden 127 Patienten mit unklaren zystischen Pankreasläsionen endosonographisch feinnadelpunktiert und die Aspiate zur zytologischen, histologischen, klinisch-chemischen und Tumormarkeruntersuchung geschickt. Bei allen EUS-FNAs konnte Material gewonnen werden und in 77,0 % der Fälle konnte dieses in der zytologischen Untersuchung ausgewertet werden. Jedoch wurden in dieser Studie zusätzlich zur Aspiration Minibiopsien gewonnen und nach Aspiration wurde die flüssige Zellsuspension in einem Prozessor aufbereitet, der für die Auswertung eine

Molekularschicht herstellen konnte. Außerdem wurden alle Aspireate von ein und demselben Pathologen untersucht.

Diese unterschiedlichen Zahlen zeigen, dass die zytologische Auswertung schwierig ist und stark davon abhängig, dass genügend Zellmaterial zur Verfügung steht. Bhutani et al. (Bhutani, Hawes et al. 1997) konnten in ihrer prospektiven Studie eine Quote der einschickbaren, bzw. auswertbaren Aspireate von 100 % vorweisen. Dies mag dadurch erklärt werden, dass ein Zytopathologe bei der EUS-FNA vor Ort war um die Zellularität zu beurteilen. Weiterhin sollte in dieser Studie die Genauigkeit, Sicherheit und der klinische Nutzen der endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion, zwar nicht bei zystischen Pankreasläsionen, jedoch bei Pankreasraumforderungen mit Verdacht auf Karzinom untersucht werden. Die Studie umfasst ein Patientenkollektiv von 47 Patienten.

Bei den 97 durchgeführten FNAs wurden in 30 Fällen (30,98 %) histologische Proben eingeschickt. Davon waren 18 (60,0 % der eingeschickten Proben, 18,6 % der FNAs insgesamt) für eine diagnostische Aussage zu verwerten. Diese Zahlen sind deshalb niedrig, da das Material erst dann zur histologischen Auswertung geschickt wurde, wenn nach Einsenden von Aspirat zur zytologischen und zur klinisch-chemischen Analyse noch Flüssigkeit/Material vorhanden war.

Die Bestimmung des CEA-Wertes beim beobachteten Kollektiv fand bei 60 der 97 Fälle (61,9 %) statt und die des CA 19-9-Wertes in 43 Fällen (44,3 %). Nach der Punktion wurde Material stets zweitrangig, und zwar nach der zytologischen Diagnostik, zur klinisch-chemischen Diagnostik geschickt. Diese Quote ist im Vergleich zu ähnlichen Studien recht hoch, de Jong et al. (de Jong, Poley et al. 2011) berichteten in ihrer bereits oben genannten prospektiven Studie eine Quote von 49 %. In diesem Setting konnte Material ebenfalls nur dann zur klinisch-chemischen Analyse geschickt werden, wenn nach Einschicken von Material zur zytologischen Diagnostik noch genügend Material vorhanden war.

1.2. Komplikationen

Die Komplikationsrate insgesamt war mit zwei von 97 durchgeführten EUS-FNA (2,1 %) gering. Eine Patientin entwickelte einen Tag nach der EUS-FNA eine akute Pankreatitis, die stationär antibiotisch behandelt wurde und eine Patientin eine postinterventionelle Blutung, die ebenfalls stationär überwacht wurde, jedoch nicht Hb-wirksam war. Beide Patienten konnten nach jeweils drei Tagen beschwerdefrei nach Hause entlassen werden.

Diese Komplikationsrate ist in etwa vergleichbar mit der Arbeit von de Jong et al. (de Jong, Poley et al. 2011), die eine Komplikationsrate von 2,4 % beschreibt, nämlich bei drei von 124 Patienten. Ein Patient musste stationär behandelt

werden, bei den beiden anderen konnte die Behandlung ambulant erfolgen. Es handelte sich in einem Fall um eine milde akute Pankreatitis, während sich bei den anderen beiden Patienten jeweils die Pankreaszysten, die punktiert wurden, entzündet hatten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen 2005 auch Lee et al. (Lee, Saltzman et al. 2005), die retrospektiv Komplikationen und deren Warnzeichen bei der endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion zystischer Pankreasläsionen untersuchten. Bei einem Patientenkollektiv mit 603 durchgeführten EUS-FNA, kam es zu 13 Komplikationen (2,2 %). Ältere Arbeiten von 1997 und 2001, berichten etwas höhere Komplikationsraten von 3,5 %, trotz Gabe von prophylaktischer Antibiose, und 14 % (Wiersema, Vilmann et al. 1997, O'Toole, Palazzo et al. 2001).

Laut der oben erwähnten Studien sind die auftretenden Komplikationen zum größten Teil akute Pankreatitiden, diese sind jedoch meist milde und selbst-limitierend. Da die Patienten bei Blutung oft asymptomatisch sind, ist es möglich, dass der Anteil der Blutungskomplikationen höher ist, als vermutet. Wenig Daten sind dazu bekannt. Varadarajulu et al. beobachteten 2004 50 Patienten prospektiv nach EUS-FNA von zystischen Pankreasläsionen und stellten bei 6 % der Patienten akute intrazystische Blutung nach der Feinnadelpunktion fest. Aufgrund der klinischen Inapparenz erscheinen diese klinisch nicht relevanten Blutungen als zu vernachlässigende Komplikationen.

So bestätigt die Auswertung und Analyse der im Klinikum rechts der Isar in den letzten 10 Jahren durchgeführten endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktionen, dass es sich um eine relativ risikoarme Intervention handelt. Dem entgegensetzen ist jedoch die diagnostische Ausbeute und die Aussagekraft für eine valide differentialdiagnostische Einschätzung ohne operativ gesicherte Histologie.

2. Treffsicherheit der vermuteten Diagnosen versus histologisch gesicherte Diagnosen nach Operation

Die Consensus Guidelines 2012 geben Richtlinien für das Management von intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien und muzinös-zystischen Neoplasien vor (Tanaka, Fernandez-Del Castillo et al. 2012), nach denen alle MD-IPMN und MCN operativ entfernt werden sollten und eine Surveillance-Strategie für asymptomatische BD-IPMN ohne „worriesome features“ (s. o.) mit Durchmesser ≤ 3 cm gewählt werden kann. Da viele zystische Pankreasläsionen Zufallsbefunde sind, und der Pankreashauptgang als unauffällig erscheint, wird häufig die Arbeitsdiagnose „BD-IPMN“ getroffen. Diese werden in der Regel nicht-operativ behandelt; die Patienten werden engmaschigen Follow-up-Untersuchungen unterzogen. Diese Vorgehensweise wurde zwar inzwischen in mehreren Studien verfolgt (Allen, D'Angelica et al. 2006, Das, Wells et al. 2008, Ferrone, Correa-Gallego et al. 2009), allerdings konnte keine dieser Arbeiten auf

valide Langzeitdaten zurückgreifen. Und da eine absolute Sicherung der vermuteten Diagnose nur durch eine histologische Untersuchung nach Operation möglich ist, während es bei einer Surveillance-Strategie stets bei einer Vermutung bleiben muss, erscheint die Aussagekraft der Arbeiten oft limitiert.

Deshalb ist es von großem Interesse zu evaluieren, wie groß die Treffsicherheit einer vermuteten Diagnose einer zystischen Pankreasläsion präoperativ ist, die mit dem aktuellen Standard der Diagnostik, das bedeutet mit der Synthese von klinischer Anamnese, Geschlecht, Bildgebung, Zytologie und CEA-Gehalt der Zystenflüssigkeit, gestellt werden kann.

Die genaue Identifikation der verschiedenen zystischen Pankreasläsionen ist freilich oft schwierig. Die übliche Schnittbildgebung liefert oft keine suffiziente Diagnose (Procacci, Biasiutti et al. 1999). Der endosonographische Ultraschall hingegen kann gut geeignet sein, um die verschiedenen Zysten zu differenzieren. Er kann eine detaillierte Ansicht der Zystenwand, der Septen und der angrenzenden Strukturen bieten, die viele Zysten charakterisieren (Koito, Namieno et al. 1997, Gress, Gottlieb et al. 2000, Ahmad, Kochman et al. 2001). Jedoch kann der EUS, trotz hochauflösender Bildgebung der zystischen Pankreasläsionen, nicht suffizient zwischen malignen und benignen Läsionen unterscheiden (Ahmad, Kochman et al. 2001, Sedlack, Affi et al. 2002, Brugge 2004).

Die endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion der zystischen Pankreasläsionen wird deshalb oft benutzt, um die Bildgebungsdiagnostik zu ergänzen. Es wurde gezeigt, dass sie bei soliden Raumforderungen die diagnostische Genauigkeit gegenüber alleinigem EUS erhöht (Mallery, Centeno et al. 2002). Doch obwohl die endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion solider Pankreasraumforderungen eine hohe Sensitivität für Malignität bietet, waren die entsprechenden Ergebnisse für die EUS-FNA von zystischen Pankreasläsionen wegen der geringen zellulären Ausbeute im Aspirat weniger erfolgreich (Centeno, Warshaw et al. 1997, Brandwein, Farrell et al. 2001).

Der Weg, den spezifischen Subtyp einer zystischen Pankreasläsion zu eruieren, nicht nur die Einteilung in muzinös versus nicht-muzinös, ist also die Berücksichtigung und Synthese von klinischer Anamnese, Geschlecht, Bildgebung, Zytologie und CEA-Gehalt der Zystenflüssigkeit (Fukushima and Mukai 1999, Kimura 2003, Brugge, Lewandrowski et al. 2004, Reddy RP 2004, Khalid, McGrath et al. 2005, Sahani, Kadavigere et al. 2005, Pitman and Deshpande 2007, Lee, Scheiman et al. 2008, Bournet, Kirzin et al. 2009, Khalid, Zahid et al. 2009, Sahani, Lin et al. 2009, Shen, Brugge et al. 2009, Pitman, Genevay et al. 2010, Cizginer, Turner et al. 2011, Genevay, Mino-Kenudson et al. 2011, Park, Mascarenhas et al. 2011).

Im Rahmen unserer Studie wurde, wie unter D 3. 3. beschrieben und in Tabelle 1 veranschaulicht, bei den neun initial operierten Patienten (Patientengruppe 1) vier mal präoperativ die Verdachtsdiagnose IPMN gestellt, wobei dabei

einmal eine MD-IPMN und einmal differenzialdiagnostisch ein Pankreaskarzinom vermutet wurde. Bei den restlichen fünf Patienten lautete die vermutete Diagnose einmal seröses Zystadenom, einmal seröses/muzinöses Zystadenom/Zystadenokarzinom, einmal muzinöse Läsion und zweimal Pankreaskarzinom.

Unter den vermuteten IPMN stellten sich schließlich alle vier als tatsächliche IPMN heraus. Die vermutete MD-IPMN erwies sich auch als solche, und zwar bereits mit fokalem Übergang in ein Karzinom, zwei weitere waren BD-IPMN und eine IPMN war eine Mixed-Type-IPMN. Das vermutete seröse Zystadenom stellte sich als MD-IPMN mit Epitheldysplasie einem IPM-Karzinom entsprechend heraus, die eher ungenaue Diagnose seröses/muzinöses Zystadenom/Zystadenokarzinom erwies sich als seröses Zystadenom und die Verdachtsdiagnose muzinöse Läsion stellte sich als blande Retentionszyste heraus. Bei beiden Pankreaskarzinomvermutungen lautete die endgültige Diagnose IPMN.

Bei der „Patientengruppe 2“ unserer Studie, den sieben im Verlauf operierten Patienten, die in Tabelle 2 (siehe Anhang) übersichtlich dargestellt sind, lautete die Verdachtsdiagnose zweimal IPMN, einmal IPMN DD Pankreaskarzinom, dreimal unklarer Befund und einmal muzinöse Läsion.

Die beiden vermuteten IPMN bestätigten sich (einmal IPMN, einmal MD-IPMN), der Verdacht auf IPMN DD Pankreaskarzinom erwies sich als Veränderung ohne

Malignität im Rahmen einer Autoimmungastritis, die drei unklaren Befunde stellten sich als IPMN heraus (einmal BD-IPMN, einmal MD-IPMN, einmal Beurteilung MD- oder BD-Type nicht möglich) und die muzinöse Neoplasie erwies sich als BD-IPMN.

Bei 12 der 16 Fälle gab es also eine präoperative Diagnose. Die größte Übereinstimmung gab es bei den insgesamt sechs vermuteten IPMN (unter Nichtbeachtung der Differenzierung BD, MD, Mixed-Type), die sich allesamt bestätigten. Es wurden jedoch andererseits auch drei IPMN nicht als solche erkannt. Die anderen Arbeitsdiagnosen waren nicht übereinstimmend mit der histologischen Sicherung.

Unter dem Gesichtspunkt der Frage, ob die Operationen Leitlinien-konform erfolgten, kann man daher schließen, dass in 14 der insgesamt 16 Fälle (87,5 %), die Entscheidung zur Resektion gerechtfertigt war und in zwei Fällen (12,5 %) eine Überdiagnose erfolgte. Erstens im Fall der blanden Retentionszyste, die als resektionswürdige muzinöse Läsion diagnostiziert wurde, und zweitens im Fall der benignen Veränderung im Rahmen der Autoimmunpankreatitis, die als IPMN DD Pankreaskarzinom diagnostiziert wurde. Wobei im zweiten Fall relativiert werden muss, da der Patient symptomatisch war (Gewichtsverlust, Progression eines Diabetes Mellitus Typ II), und somit eine relative OP-Indikation gegeben war.

Im Vergleich zu anderen Studien zeigt unserer Studie zumindest in Bezug auf die IPMN ähnliche Ergebnisse. Salvia et al. haben in einer retrospektiven Arbeit bei 467 Patienten, bei denen zystische Pankreasneoplasien reseziert wurden, die präoperative Diagnose mit der histologisch gesicherten Diagnose nach Operation verglichen (Salvia, Malleo et al. 2012) und eine Übereinstimmung von 78 % festgestellt. Die höchste Übereinstimmung war mit 95 % bei den soliden papillären Neoplasien festzustellen und mit 81 % bei den MD- und Mixed-Type-IPMN festzustellen.

Correa-Gallego et al. (Correa-Gallego, Ferrone et al. 2010) zeigten in einer ebenfalls retrospektiven Studie, welche die präoperativen Diagnosen mit den postoperativen histologisch gesicherten Diagnosen bei 136 zufällig entdeckten zystischen Pankreasneoplasien verglich, eine Übereinstimmung von nur 68 %. Es konnten 64 % der BD-IPMN-Verdachtsdiagnosen (20 % zeigten IPMN mit Hauptgangbeteiligung) und 60 % der vermuteten muzinös-zystischen Läsionen bestätigt werden. Fast alle MD-/Mixed-Type-IPMN und seröse Zystadenome konnten bestätigt werden (15/16 und 11/12).

3. Vergleich der Ergebnisse mit vorhandenen Daten zur Verlaufsbeobachtung bzw. Entscheidung für eine Operation

In unserer Studie war für ursprünglich 68 Patienten eine „Surveillance-Strategie“ geplant. Sieben Patienten (10,3 %) wurden im Verlauf wegen

Auftretens neuer verdächtiger Anzeichen nach durchschnittlich 14,3 Monaten operiert. Die Läsionen dieser Patienten waren im Schnitt um 1,9 cm gewachsen und die Größenprogression war auch bei fünf der sieben Patienten ein Kofaktor für die Entscheidung zur Resektion. Bei histologischer Sicherung der im Verlauf operierten Patienten wurde keinerlei invasives Wachstum der Läsionen und keine Malignität festgestellt. Eine MD-IPMN zeigte fokal hochgradige Dysplasie. Die zystischen Läsionen der Patienten, die in der „Surveillance-Gruppe“ blieben, waren bei Erstuntersuchung im Schnitt 1,65 cm groß und blieben bei dieser Durchschnittsgröße bis zur jeweils letzten Untersuchung nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 18,0 Monaten. Zwei Läsionen verschwanden im Verlauf.

Von den Patienten in der „Surveillance-Gruppe“ ist bis zum Abschluss der Datensammlung niemand verstorben. Bei acht Patienten war keinerlei Follow-Up möglich, sodass ein Versterben in diesen Fällen nicht ausgeschlossen werden kann. Ähnliche Ergebnisse, die geringe Mortalität und die benignen Resultate der im Verlauf operierten Patienten betreffend, zeigte die Studie von Arlix et al. (Arlix, Bournet et al. 2012) die den Outcome von 49 Patienten mit vermuteter BD-IPMN mit niedriger Wahrscheinlichkeit von Malignität untersucht. Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 77 Monaten bleiben 77,5 % der Patienten frei von Symptomen. Größenprogress zeigt sich allerdings bei 36,7 % der Patienten, was einen erheblicher Unterschied zu den Ergebnissen unserer Studie darstellt. Fünf Patienten (10,2 %) wurden

schließlich wegen rekurrerender Pankreatitiden und Größenprogress der Läsion oder des Pankreashauptgangs operiert.

Histologisch wurde bei den operierten Patienten keine Malignität festgestellt. Es handelte sich um benigne oder Borderline-Adenome. Bei den Patienten, die in der Beobachtungsgruppe bleiben, gab es keine Todesfälle. Natürlich kann diese Studie nicht direkt mit unserer verglichen werden, da hier nur BD-IPMN beobachtet werden.

Auch eine Arbeit von Sun Youn Bae et al. (Bae, Lee et al. 2012), die in einer retrospektiven Studie die Surveillance-Strategie bei BD-IPMN des Pankreas untersucht, zeigt, dass von 152 Patienten, die konservativ behandelt werden sollten, 18 (11,8 %) nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 12,7 Monaten operiert wurden, wobei ebenfalls eine Progression der Zystengröße zu den häufigsten Gründen für die Indikationsstellung zur Resektion zählten. Die Rate von Malignität lag hier allerdings bei 16,25 %.

Zwei weitere Studien (Pelaez-Luna, Chari et al. 2007, Tang, Weinberg et al. 2008) haben per Follow-Up-Technik den Wert der Consensus Guidelines, die Festlegung von Malignität betreffend, untersucht und konnten beide zeigen, dass die Consensus Guidelines eine Sensitivität von 100 % haben, jedoch mit einer sehr niedrigen Spezifität eventuell zur aggressiv seien, da für zu viele zystische Läsionen ohne Malignität so die Indikation zur Resektion gestellt wird.

4. Limitationen der Arbeit

Die Limitationen dieser Arbeit finden sich in mehreren Bereichen. Zunächst handelt es sich um eine retrospektive Studie. Das bedeutet, dass es trotz hohen Patientenaufkommens einschränkend ist, nur auf bereits erhobene Daten zurückgreifen zu können und es schwierig ist, diese dann in eine verwertbare Form zu bringen, die einen Vergleich der Patienten untereinander möglich macht.

Weiterhin führt die starke Untersucherabhängigkeit zu Problemen in der Datenerhebung. Da es für dieses Gebiet noch keine Standards, die Befundung betreffend, gibt, ist diese oft äußerst uneinheitlich und subjektiv in Ausmaß und Formulierung.

Eine weitere Einschränkung der Aussagekraft dieser Arbeit könnte die Quote der nichtaussagekräftigen FNA sein. Oft ist kein oder nicht genug Aspirat zu bekommen. Dazu kommt die fragliche Bedeutung der erfolgreichen FNA im Bezug auf die Therapieentscheidung.

Und natürlich ist Überwachungsintervall des Patientenkollektivs von acht Jahren und drei Monaten viel zu kurz, um das neoplastischen Potential der Pankreasläsionen realistisch zu erfassen. Eine prospektive große Registeranlage zum Beispiel könnte hier von immensem Nutzen sein.

F: Zusammenfassung

Zusammenfassend kann man in Bezug auf die Fragestellungen dieser Arbeit also Folgendes sagen:

Die Anzahl der verwertbaren FNA (78,0 % aller durchgeführten FNA, 73,2 % aller eingeschickten FNA) ist im Vergleich zu ähnlichen Studien in etwa gleich oder besser. Die Anzahl der Komplikationen bei FNA war mit 2,1 % gering.

Es wurden 20,8 % der Patienten unseres Kollektivs entweder initial oder im Verlauf operiert. Die Indikation zu Operation wurde fast immer multifaktoriell gestellt. Am häufigsten aufgrund der Kombination aus Größe/Größenzunahme, EUS-Befund und erhöhtem CEA-Wert.

Beim Vergleich der Verdachtsdiagnose mit der tatsächlich histologisch gesicherten Diagnose konnte festgestellt werden, dass eine Operation bei 87,5 % der Patienten gerechtfertigt war. 12,5 % der Patienten wurden überdiagnostiziert.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Untersuchung legen also nahe, dass eine endosonographische Verlaufskontrolle einschließlich Punktion bei unklaren zystischen Pankreasraumforderungen kleiner 3 cm im Durchmesser für die Patienten eine sichere und zuverlässige Strategie ist. Eine Operation sollte nur bei entsprechender Größenzunahme, erhöhtem CEA-Wert im Aspirat oder Knoten im EUS durchgeführt werden.

G: Anhang

1. Literaturverzeichnis

Adsay, N. V. (2007). "Cystic lesions of the pancreas." Mod Pathol **20**: 71-93.

Adsay, N. V. (2008). "Cystic neoplasia of the pancreas: pathology and biology." J Gastrointest Surg **12**(3): 401-404.

Adsay, N. V., K. Merati, O. Basturk, C. Iacobuzio-Donahue, E. Levi, J. D. Cheng, F. H. Sarkar, R. H. Hruban and D. S. Klimstra (2004). "Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas." Am J Surg Pathol **28**(7): 839-848.

Aghdassi, A., J. Mayerle, M. Kraft, A. W. Sielenkamper, C. D. Heidecke and M. M. Lerch (2008). "Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis." Pancreas **36**(2): 105-112.

Ahmad, N. A., M. L. Kochman, C. Brensinger, W. R. Brugge, D. O. Faigel, F. G. Gress, M. B. Kimmey, N. J. Nickl, T. J. Savides, M. B. Wallace, M. J. Wiersema and G. G. Ginsberg (2003). "Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions." Gastrointest Endosc **58**(1): 59-64.

Ahmad, N. A., M. L. Kochman, J. D. Lewis and G. G. Ginsberg (2001). "Can EUS alone differentiate between malignant and benign cystic lesions of the pancreas?" Am J Gastroenterol **96**(12): 3295-3300.

Al-Rashdan, A., C. M. Schmidt, M. Al-Haddad, L. McHenry, J. K. Leblanc, S. Sherman and J. Dewitt (2011). "Fluid analysis prior to surgical resection of suspected mucinous pancreatic cysts. A single centre experience." J Gastrointest Oncol **2**(4): 208-214.

Allen, P. J., M. D'Angelica, M. Gonen, D. P. Jaques, D. G. Coit, W. R. Jarnagin, R. DeMatteo, Y. Fong, L. H. Blumgart and M. F. Brennan (2006). "A selective

approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: results from 539 consecutive patients." Ann Surg **244**(4): 572-582.

Andrejevic-Blant, S., M. Kosmahl, B. Sipos and G. Kloppel (2007). "Pancreatic intraductal papillary-mucinous neoplasms: a new and evolving entity." Virchows Arch **451**(5): 863-869.

Andren-Sandberg, A. and C. Dervenis (2004). "Pancreatic pseudocysts in the 21st century. Part I: classification, pathophysiology, anatomic considerations and treatment." IOP **5**(1): 8-24.

Andren-Sandberg, A. and C. Dervenis (2004). "Pancreatic pseudocysts in the 21st century. Part II: natural history." IOP **5**(2): 64-70.

Ariyama, J., M. Suyama, K. Satoh and K. Wakabayashi (1998). "Endoscopic ultrasound and intraductal ultrasound in the diagnosis of small pancreatic tumors." Abdom Imaging **23**(4): 380-386.

Arlix, A., B. Bournet, P. Otal, G. Canevet, A. Thevenot, S. Kirzin, N. Carrere, B. Suc, J. Moreau, J. Escourrou and L. Buscail (2012). "Long-term clinical and imaging follow-up of nonoperated branch duct form of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." Pancreas **41**(2): 295-301.

Bae, S. Y., K. T. Lee, J. H. Lee, J. K. Lee, K. H. Lee and J. C. Rhee (2012). "Proper management and follow-up strategy of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." Dig Liver Dis **44**(3): 257-260.

Baiocchi, G. L., N. Portolani, G. Missale, C. Baronchelli, F. Gheza, M. Cantu, L. Grazioli and S. M. Giulini (2010). "Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN): clinico-pathological correlations and surgical indications." World J Surg Oncol **8**: 25.

Bassi, C., S. Crippa and R. Salvia (2008). "Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs): is it time to (sometimes) spare the knife?" Gut **57**(3): 287-289.

Basturk, O., I. Coban and N. V. Adsay (2009). "Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications." Arch Pathol Lab Med **133**(3): 423-438.

Belsley, N. A., M. B. Pitman, G. Y. Lauwers, W. R. Brugge and V. Deshpande (2008). "Serous cystadenoma of the pancreas: limitations and pitfalls of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy." Cancer **114**(2): 102-110.

Belyaev, O., M. H. Seelig, C. A. Muller, A. Tannapfel, W. E. Schmidt and W. Uhl (2008). "Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." J Clin Gastroenterol **42**(3): 284-294.

Berland, L. L., S. G. Silverman, R. M. Gore, W. W. Mayo-Smith, A. J. Megibow, J. Yee, J. A. Brink, M. E. Baker, M. P. Federle, W. D. Foley, I. R. Francis, B. R. Herts, G. M. Israel, G. Krinsky, J. F. Platt, W. P. Shuman and A. J. Taylor (2010). "Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee." J Am Coll Radiol **7**(10): 754-773.

Bhutani, M. S., R. H. Hawes, P. L. Baron, A. Sanders-Cliette, A. van Velse, J. F. Osborne and B. J. Hoffman (1997). "Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions." Endoscopy **29**(9): 854-858.

Bournet, B., S. Kirzin, N. Carrere, G. Portier, P. Otal, J. Selves, C. Musso, B. Suc, J. Moreau, G. Fourtanier, B. Pradere, F. Lazorthes, J. Escourrou and L. Buscail (2009). "Clinical fate of branch duct and mixed forms of intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas." J Gastroenterol Hepatol **24**(7): 1211-1217.

Bradley, E. L., 3rd (1993). "A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992." Arch Surg **128**(5): 586-590.

Bradley, E. L., J. L. Clements, Jr. and A. C. Gonzalez (1979). "The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management." Am J Surg **137**(1): 135-141.

Brandwein, S. L., J. J. Farrell, B. A. Centeno and W. R. Brugge (2001). "Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal, and solid tumors of the pancreas by EUS." Gastrointest Endosc **53**(7): 722-727.

Brounts, L. R., R. K. Lehmann, M. W. Causey, J. A. Sebesta and T. A. Brown (2009). "Natural course and outcome of cystic lesions in the pancreas." Am J Surg **197**(5): 619-622; discussion 622-613.

Brugge, W., Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL (2004). "Cystic neoplasms of the pancreas." N Engl J Med **351**(12): 1218.

Brugge, W. R. (2000). "The role of EUS in the diagnosis of cystic lesions of the pancreas." Gastrointest Endosc **52**(6 Suppl): S18-22.

Brugge, W. R., K. Lewandrowski, E. Lee-Lewandrowski, B. A. Centeno, T. Szydlo, S. Regan, C. F. del Castillo and A. L. Warshaw (2004). "Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study." Gastroenterology **126**(5): 1330-1336.

Buscaglia, J. M., E. J. Shin, S. A. Giday, S. Kapoor, K. B. Dunbar, M. A. Eloubeidi, M. I. Canto and S. B. Jagannath (2009). "Awareness of guidelines and trends in the management of suspected pancreatic cystic neoplasms: survey results among general gastroenterologists and EUS specialists." Gastrointest Endosc **69**(4): 813-820, quiz 820 e811-817.

Centeno, B. A., A. L. Warshaw, W. Mayo-Smith, J. F. Southern and K. Lewandrowski (1997). "Cytologic diagnosis of pancreatic cystic lesions. A prospective study of 28 percutaneous aspirates." Acta Cytol **41**(4): 972-980.

Choi, J. Y., M. J. Kim, J. Y. Lee, J. S. Lim, J. J. Chung, K. W. Kim and H. S. Yoo (2009). "Typical and atypical manifestations of serous cystadenoma of the pancreas: imaging findings with pathologic correlation." AJR Am J Roentgenol **193**(1): 136-142.

Cizginer, S., B. Turner, A. R. Bilge, C. Karaca, M. B. Pitman and W. R. Brugge (2011). "Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts." Pancreas **40**(7): 1024-1028.

Compagno, J. and J. E. Oertel (1978). "Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen-rich cystadenomas): a clinicopathologic study of 34 cases." Am J Clin Pathol **69**(3): 289-298.

Correa-Gallego, C., C. R. Ferrone, S. P. Thayer, J. A. Wargo, A. L. Warshaw and C. Fernandez-Del Castillo (2010). "Incidental pancreatic cysts: do we really know what we are watching?" Pancreatology **10**(2-3): 144-150.

Crippa, S., C. Fernandez-Del Castillo, R. Salvia, D. Finkelstein, C. Bassi, I. Dominguez, A. Muzikansky, S. P. Thayer, M. Falconi, M. Mino-Kenudson, P. Capelli, G. Y. Lauwers, S. Partelli, P. Pederzoli and A. L. Warshaw (2010). "Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics." Clin Gastroenterol Hepatol **8**(2): 213-219.

Crippa, S., R. Salvia, A. L. Warshaw, I. Dominguez, C. Bassi, M. Falconi, S. P. Thayer, G. Zamboni, G. Y. Lauwers, M. Mino-Kenudson, P. Capelli, P. Pederzoli and C. F. Castillo (2008). "Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients." Ann Surg **247**(4): 571-579.

Curry, C. A., J. Eng, K. M. Horton, B. Urban, S. Siegelman, B. S. Kuszyk and E. K. Fishman (2000). "CT of primary cystic pancreatic neoplasms: can CT be used for patient triage and treatment?" AJR Am J Roentgenol **175**(1): 99-103.

D'Angelica, M., M. F. Brennan, A. A. Suriawinata, D. Klimstra and K. C. Conlon (2004). "Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome." Ann Surg **239**(3): 400-408.

Das, A., C. D. Wells and C. C. Nguyen (2008). "Incidental cystic neoplasms of pancreas: what is the optimal interval of imaging surveillance?" Am J Gastroenterol **103**(7): 1657-1662.

de Jong, K., M. J. Bruno and P. Fockens (2012). "Epidemiology, diagnosis, and management of cystic lesions of the pancreas." Gastroenterol Res Pract **2012**: 147465.

de Jong, K., J. W. Poley, J. E. van Hooft, M. Visser, M. J. Bruno and P. Fockens (2011). "Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions provides inadequate material for cytology and laboratory analysis: initial results from a prospective study." Endoscopy **43**(7): 585-590.

Edirimanne, S. and S. J. Connor (2008). "Incidental pancreatic cystic lesions." World J Surg **32**(9): 2028-2037.

Fasanella, K. E. and K. McGrath (2009). "Cystic lesions and intraductal neoplasms of the pancreas." Best Pract Res Clin Gastroenterol **23**(1): 35-48.

Fernandez-del Castillo, C., J. Targarona, S. P. Thayer, D. W. Rattner, W. R. Brugge and A. L. Warshaw (2003). "Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients." Arch Surg **138**(4): 427-423; discussion 433-424.

Ferrone, C. R., C. Correa-Gallego, A. L. Warshaw, W. R. Brugge, D. G. Forcione, S. P. Thayer and C. Fernandez-del Castillo (2009). "Current trends in pancreatic cystic neoplasms." Arch Surg **144**(5): 448-454.

Frossard, J. L., P. Amouyal, G. Amouyal, L. Palazzo, J. Amaris, M. Soldan, E. Giostra, L. Spahr, A. Hadengue and M. Fabre (2003). "Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions." Am J Gastroenterol **98**(7): 1516-1524.

Fukushima, N. and K. Mukai (1999). "Pancreatic neoplasms with abundant mucus production: emphasis on intraductal papillary-mucinous tumors and mucinous cystic tumors." Adv Anat Pathol **6**(2): 65-77.

Furukawa, T., T. Hatori, I. Fujita, M. Yamamoto, M. Kobayashi, N. Ohike, T. Morohoshi, S. Egawa, M. Unno, S. Takao, M. Osako, S. Yonezawa, M. Mino-Kenudson, G. Y. Lauwers, H. Yamaguchi, S. Ban and M. Shimizu (2011). "Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." Gut **60**(4): 509-516.

Furukawa, T., G. Kloppel, N. Volkan Adsay, J. Albores-Saavedra, N. Fukushima, A. Horii, R. H. Hruban, Y. Kato, D. S. Klimstra, D. S. Longnecker, J. Luttges, G. J. Offerhaus, M. Shimizu, M. Sunamura, A. Suriawinata, K. Takaori and S. Yonezawa (2005). "Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study." Virchows Arch **447**(5): 794-799.

Genevay, M., M. Mino-Kenudson, K. Yaeger, I. T. Konstantinidis, C. R. Ferrone, S. Thayer, C. F. Castillo, D. Sahani, B. Bounds, D. Forcione, W. R. Brugge and M. B. Pitman (2011). "Cytology adds value to imaging studies for risk assessment of malignancy in pancreatic mucinous cysts." Ann Surg **254**(6): 977-983.

Gouhiri M, S. P., Barbagelatta M, Rymer R (1999). "Macrocystic serous cystadenoma of the pancreas: CT and endosonographic features." Abdom Imaging **24**(1): 72.

Gress, F., K. Gottlieb, O. Cummings, S. Sherman and G. Lehman (2000). "Endoscopic ultrasound characteristics of mucinous cystic neoplasms of the pancreas." Am J Gastroenterol **95**(4): 961-965.

Gress, F. G., R. H. Hawes, T. J. Savides, S. O. Ikenberry and G. A. Lehman (1997). "Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography." Gastrointest Endosc **45**(3): 243-250.

Hammel, P., P. Levy, H. Voitot, M. Levy, V. Vilgrain, M. Zins, J. F. Flejou, G. Molas, P. Ruszniewski and P. Bernades (1995). "Preoperative cyst fluid analysis is useful for the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas." Gastroenterology **108**(4): 1230-1235.

Hammel, P. R., V. Vilgrain, B. Terris, A. Penforinis, A. Sauvanet, J. M. Correas, D. Chauveau, A. Balian, C. Beigelman, D. O'Toole, P. Bernades, P. Ruzsniwski and S. Richard (2000). "Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau." Gastroenterology **119**(4): 1087-1095.

Hruban, R. H. e. a. (2004). "An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms." Am J Surg Pathol **28**(8): 977-987.

Hwang, D. W., J. Y. Jang, S. E. Lee, C. S. Lim, K. U. Lee and S. W. Kim (2012). "Clinicopathologic analysis of surgically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas in SNUH: a 15-year experience at a single academic institution." Langenbecks Arch Surg **397**(1): 93-102.

Jang, J. Y., S. W. Kim, S. E. Lee, S. H. Yang, K. U. Lee, Y. J. Lee, S. C. Kim, D. J. Han, D. W. Choi, S. H. Choi, J. S. Heo, B. H. Cho, H. C. Yu, D. S. Yoon, W. J. Lee, H. E. Lee, G. H. Kang and J. M. Lee (2008). "Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe?" Ann Surg Oncol **15**(1): 199-205.

Javle, M., P. Shah, J. Yu, V. Bhagat, A. Litwin, R. Iyer and J. Gibbs (2007). "Cystic pancreatic tumors (CPT): predictors of malignant behavior." J Surg Oncol **95**(3): 221-228.

Jenssen, C. and K. Möller (2010). "Schwierige endosonographische Differenzialdiagnosen am Pankreas - zystische Läsionen " Endo heute(23): 253-266.

Kang, M. J., J. Y. Jang, S. J. Kim, K. B. Lee, J. K. Ryu, Y. T. Kim, Y. B. Yoon and S. W. Kim (2011). "Cyst growth rate predicts malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms." Clin Gastroenterol Hepatol **9**(1): 87-93.

Kanno, A., K. Satoh, M. Hirota, S. Hamada, J. Umino, H. Itoh, A. Masamune, T. Asakura and T. Shimosegawa (2010). "Prediction of invasive carcinoma in branch type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." J Gastroenterol **45**(9): 952-959.

Khalid, A., K. M. McGrath, M. Zahid, M. Wilson, D. Brody, P. Swalsky, A. J. Moser, K. K. Lee, A. Slivka, D. C. Whitcomb and S. Finkelstein (2005). "The role of

pancreatic cyst fluid molecular analysis in predicting cyst pathology." Clin Gastroenterol Hepatol **3**(10): 967-973.

Khalid, A., M. Zahid, S. D. Finkelstein, J. K. LeBlanc, N. Kaushik, N. Ahmad, W. R. Brugge, S. A. Edmundowicz, R. H. Hawes and K. M. McGrath (2009). "Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study." Gastrointest Endosc **69**(6): 1095-1102.

Kim, S. C., K. T. Park, Y. J. Lee, S. S. Lee, D. W. Seo, S. K. Lee, M. H. Kim, S. J. Jang, J. H. Byun and D. J. Han (2008). "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**(2): 183-188.

Kimura, W. (2003). "IHPBA in Tokyo, 2002: surgical treatment of IPMT vs MCT: a Japanese experience." J Hepatobiliary Pancreat Surg **10**(2): 156-162.

Kimura, W., H. Nagai, A. Kuroda, T. Muto and Y. Esaki (1995). "Analysis of small cystic lesions of the pancreas." Int J Pancreatol **18**(3): 197-206.

King JC, N. T., White SC, Cortina G, Rber HA, Hines OJ (2009). "Pancreatic serous cystadenocarcinoma: a case report and review of the literature." J Gastrointest Surg **13**(10): 1864.

Kobari, M., S. Egawa, K. Shibuya, H. Shimamura, M. Sunamura, K. Takeda, S. Matsuno and T. Furukawa (1999). "Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management." Arch Surg **134**(10): 1131-1136.

Koito, K., T. Namieno, T. Ichimura, N. Yama, M. Hareyama, K. Morita and M. Nishi (1998). "Mucin-producing pancreatic tumors: comparison of MR cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography." Radiology **208**(1): 231-237.

Koito, K., T. Namieno, T. Nagakawa, T. Shyonai, N. Hirokawa and K. Morita (1997). "Solitary cystic tumor of the pancreas: EUS-pathologic correlation." Gastrointest Endosc **45**(3): 268-276.

Kosmahl, M., U. Pauser, K. Peters, B. Sipos, J. Luttges, B. Kremer and G. Kloppel (2004). "Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal." Virchows Arch **445**(2): 168-178.

Le Borgne J, d. C. L., Partensky C (1999). "Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. French Surgical Association." Ann Surg **230**(2): 152-161.

Lee, C. J., J. Scheiman, M. A. Anderson, O. J. Hines, H. A. Reber, J. Farrell, M. L. Kochman, P. J. Foley, J. Drebin, Y. S. Oh, G. Ginsberg, N. Ahmad, N. B. Merchant, J. Isbell, A. A. Parikh, J. B. Stokes, T. Bauer, R. B. Adams and D. M. Simeone (2008). "Risk of malignancy in resected cystic tumors of the pancreas < or =3 cm in size: is it safe to observe asymptomatic patients? A multi-institutional report." J Gastrointest Surg **12**(2): 234-242.

Lee, L. S., J. R. Saltzman, B. C. Bounds, J. M. Ponerros, W. R. Brugge and C. C. Thompson (2005). "EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic cysts: a retrospective analysis of complications and their predictors." Clin Gastroenterol Hepatol **3**(3): 231-236.

Lee, S. E., Y. Kwon, J. Y. Jang, Y. H. Kim, D. W. Hwang, M. A. Kim, S. H. Kim and S. W. Kim (2008). "The morphological classification of a serous cystic tumor (SCT) of the pancreas and evaluation of the preoperative diagnostic accuracy of computed tomography." Ann Surg Oncol **15**(8): 2089-2095.

Lee, S. H., C. M. Shin, J. K. Park, S. M. Woo, J. W. Yoo, J. K. Ryu, Y. B. Yoon and Y. T. Kim (2007). "Outcomes of cystic lesions in the pancreas after extended follow-up." Dig Dis Sci **52**(10): 2653-2659.

Lee, S. Y., K. T. Lee, J. K. Lee, Y. H. Jeon, D. Choi, J. H. Lim, J. S. Heo, S. H. Choi, K. T. Jang, S. W. Paik and J. C. Rhee (2005). "Long-term follow up results of intraductal papillary mucinous tumors of pancreas." J Gastroenterol Hepatol **20**(9): 1379-1384.

Lerch, M. M., A. Stier, U. Wahnschaffe and J. Mayerle (2009). "Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection?" Dtsch Arztebl Int **106**(38): 614-621.

Levy, P., V. Jouannaud, D. O'Toole, A. Couvelard, M. P. Vullierme, L. Palazzo, A. Aubert, P. Ponsot, A. Sauvanet, F. Maire, O. Hentic, P. Hammel and P. Ruszniewski (2006). "Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy." Clin Gastroenterol Hepatol **4**(4): 460-468.

Lewandrowski K, W. A., Compton C (1992). "Macrocytic serous cystadenoma of the pancreas: a morphologic variant differing from microcystic adenoma." Hum Pathol **23**(8): 871.

Lewandrowski, K. B., J. F. Southern, M. R. Pins, C. C. Compton and A. L. Warshaw (1993). "Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts. A comparison of pseudocysts, serous cystadenomas, mucinous cystic neoplasms, and mucinous cystadenocarcinoma." Ann Surg **217**(1): 41-47.

Longnecker, D. S., G. Adler, R. H. Hruban and G. Kloppel (2000). Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas in World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System. Lyon, IARC Press.

Longnecker, D. S. e. a. (2005). "Histopathological diagnosis of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary-mucinous neoplasms: interobserver agreement." Pancreas **31**(4): 344-349.

Lundstedt, C. and S. Dawiskiba (2000). "Serous and mucinous cystadenoma/cystadenocarcinoma of the pancreas." Abdom Imaging **25**(2): 201-206.

Mallery, J. S., B. A. Centeno, P. F. Hahn, Y. Chang, A. L. Warshaw and W. R. Brugge (2002). "Pancreatic tissue sampling guided by EUS, CT/US, and surgery: a comparison of sensitivity and specificity." Gastrointest Endosc **56**(2): 218-224.

Martin, E. W., Jr., P. Catalano, M. Cooperman, C. Hecht and L. C. Carey (1979). "Surgical decision-making in the treatment of pancreatic pseudocysts. Internal versus external drainage." Am J Surg **138**(6): 821-824.

Michaels, P. J., E. F. Brachtel, B. C. Bounds, W. R. Brugge and M. B. Pitman (2006). "Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: cytologic features predict histologic grade." Cancer **108**(3): 163-173.

Mimura, T., A. Masuda, I. Matsumoto, H. Shiomi, S. Yoshida, M. Sugimoto, T. Sanuki, M. Yoshida, T. Fujita, H. Kutsumi, Y. Ku and T. Azuma (2010). "Predictors of malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas." J Clin Gastroenterol **44**(9): e224-229.

Minami, M., Y. Itai, K. Ohtomo, H. Yoshida, K. Yoshikawa and M. Iio (1989). "Cystic neoplasms of the pancreas: comparison of MR imaging with CT." Radiology **171**(1): 53-56.

Nagai, K., R. Doi, A. Kida, K. Kami, Y. Kawaguchi, T. Ito, T. Sakurai and S. Uemoto (2008). "Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinicopathologic characteristics and long-term follow-up after resection." World J Surg **32**(2): 271-278; discussion 279-280.

Nagula, S., T. Kennedy, M. A. Schattner, M. F. Brennan, H. Gerdes, A. J. Markowitz, L. Tang and P. J. Allen (2010). "Evaluation of cyst fluid CEA analysis in the diagnosis of mucinous cysts of the pancreas." J Gastrointest Surg **14**(12): 1997-2003.

Nara, S., H. Onaya, N. Hiraoka, K. Shimada, T. Sano, Y. Sakamoto, M. Esaki and T. Kosuge (2009). "Preoperative evaluation of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: clinical, radiological, and pathological analysis of 123 cases." Pancreas **38**(1): 8-16.

O'Toole, D., L. Palazzo, R. Arotcarena, A. Dancour, A. Aubert, P. Hammel, J. Amaris and P. Ruszniewski (2001). "Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration." Gastrointest Endosc **53**(4): 470-474.

Oh, H. C., M. H. Kim, C. Y. Hwang, T. Y. Lee, S. S. Lee, D. W. Seo and S. K. Lee (2008). "Cystic lesions of the pancreas: challenging issues in clinical practice." Am J Gastroenterol **103**(1): 229-239; quiz 228, 240.

Ohno, E., Y. Hirooka, A. Itoh, M. Ishigami, Y. Katano, N. Ohmiya, Y. Niwa and H. Goto (2009). "Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: differentiation of malignant and benign tumors by endoscopic ultrasound findings of mural nodules." Ann Surg **249**(4): 628-634.

Palazzo, L., D. O'Toole and P. Hammel (2009). "Technique of pancreatic cyst aspiration." Gastrointest Endosc **69**(2 Suppl): S146-151.

Park, W. G., R. Mascarenhas, M. Palaiez-Luna, T. C. Smyrk, D. O'Kane, J. E. Clain, M. J. Levy, R. K. Pearson, B. T. Petersen, M. D. Topazian, S. S. Vege and S. T. Chari (2011). "Diagnostic performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen and amylase in histologically confirmed pancreatic cysts." Pancreas **40**(1): 42-45.

Pelaiez-Luna, M., S. T. Chari, T. C. Smyrk, N. Takahashi, J. E. Clain, M. J. Levy, R. K. Pearson, B. T. Petersen, M. D. Topazian, S. S. Vege, M. Kendrick and M. B. Farnell (2007). "Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm predict malignancy? A study of 147 patients." Am J Gastroenterol **102**(8): 1759-1764.

Pitman, M. B. and V. Deshpande (2007). "Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of the pancreas: a morphological and multimodal approach to the diagnosis of solid and cystic mass lesions." Cytopathology **18**(6): 331-347.

Pitman, M. B., M. Genevay, K. Yaeger, I. Chebib, B. G. Turner, M. Mino-Kenudson and W. R. Brugge (2010). "High-grade atypical epithelial cells in pancreatic mucinous cysts are a more accurate predictor of malignancy than "positive" cytology." Cancer Cytopathol **118**(6): 434-440.

Pitman, M. B., P. J. Michaels, V. Deshpande, W. R. Brugge and B. C. Bounds (2008). "Cytological and cyst fluid analysis of small (< or =3 cm) branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms adds value to patient management decisions." Pancreatology **8**(3): 277-284.

Procacci, C., C. Biasiutti, G. Carbognin, S. Accordini, E. Bicego, A. Guarise, E. Spoto, I. A. Andreis, R. De Marco and A. J. Megibow (1999). "Characterization of cystic tumors of the pancreas: CT accuracy." J Comput Assist Tomogr **23**(6): 906-912.

Pyke, C. M., J. A. van Heerden, T. V. Colby, M. G. Sarr and A. L. Weaver (1992). "The spectrum of serous cystadenoma of the pancreas. Clinical, pathologic, and surgical aspects." Ann Surg **215**(2): 132-139.

Rautou, P. E., P. Levy, M. P. Vullierme, D. O'Toole, A. Couvelard, D. Cazals-Hatem, L. Palazzo, A. Aubert, A. Sauvanet, P. Hammel, O. Hentic, V. Rebours, A. L. Pelletier, F. Maire and P. Ruszniewski (2008). "Morphologic changes in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a midterm follow-up study." Clin Gastroenterol Hepatol **6**(7): 807-814.

Reddy RP, S. T., Zapiach M, Levy MJ, Pearson RK, Clain JE, Farnell MB, Sarr MG, Chari ST (2004). "Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer." Clin Gastroenterol Hepatol **2**(11): 1026.

Rodriguez, J. R., R. Salvia, S. Crippa, A. L. Warshaw, C. Bassi, M. Falconi, S. P. Thayer, G. Y. Lauwers, P. Capelli, M. Mino-Kenudson, O. Razo, D. McGrath, P. Pederzoli and C. Fernandez-Del Castillo (2007). "Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection." Gastroenterology **133**(1): 72-79; quiz 309-310.

Romics, L. J., A. Oláh, T. Belágyi, N. Hajdú, P. Gyurus and V. Ruzinkó (2010). "Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas--proposed algorithms for diagnosis and surgical treatment." Langenbecks Arch Surg **395**(6): 747.

Sadakari, Y., J. Ienaga, K. Kobayashi, Y. Miyasaka, S. Takahata, M. Nakamura, K. Mizumoto and M. Tanaka (2010). "Cyst size indicates malignant transformation in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas without mural nodules." Pancreas **39**(2): 232-236.

Sahani, D. V., R. Kadavigere, A. Saokar, C. Fernandez-del Castillo, W. R. Brugge and P. F. Hahn (2005). "Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management." Radiographics **25**(6): 1471-1484.

Sahani, D. V., D. J. Lin, A. M. Venkatesan, N. Sainani, M. Mino-Kenudson, W. R. Brugge and C. Fernandez-Del-Castillo (2009). "Multidisciplinary approach to diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." Clin Gastroenterol Hepatol **7**(3): 259-269.

Sai, J. K., M. Suyama, Y. Kubokawa, S. Watanabe and T. Maehara (2009). "Pancreatic-duct-lavage cytology in candidates for surgical resection of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: should the International Consensus Guidelines be revised?" Gastrointest Endosc **69**(3 Pt 1): 434-440.

Salvia, R., S. Crippa, M. Falconi, C. Bassi, A. Guarise, A. Scarpa and P. Pederzoli (2007). "Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate?" Gut **56**(8): 1086-1090.

Salvia, R., C. Fernandez-del Castillo, C. Bassi, S. P. Thayer, M. Falconi, W. Mantovani, P. Pederzoli and A. L. Warshaw (2004). "Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection." Ann Surg **239**(5): 678-685; discussion 685-677.

Salvia, R., G. Malleo, G. Marchegiani, S. Pennacchio, S. Paiella, M. Paini, A. Pea, G. Butturini, P. Pederzoli and C. Bassi (2012). "Pancreatic resections for cystic neoplasms: from the surgeon's presumption to the pathologist's reality." Surgery **152**(3 Suppl 1): S135-142.

Salvia, R., S. Partelli, S. Crippa, L. Landoni, P. Capelli, R. Manfredi, C. Bassi and P. Pederzoli (2009). "Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with multifocal involvement of branch ducts." Am J Surg **198**(5): 709-714.

Sankaran, S. and A. J. Walt (1975). "The natural and unnatural history of pancreatic pseudocysts." Br J Surg **62**(1): 37-44.

Sarr, M. G., H. A. Carpenter, L. P. Prabhakar, T. F. Orchard, S. Hughes, J. A. van Heerden and E. P. DiMagno (2000). "Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms?" Ann Surg **231**(2): 205-212.

Schmidt, C. M., P. B. White, J. A. Waters, C. T. Yiannoutsos, O. W. Cummings, M. Baker, T. J. Howard, N. J. Zyromski, A. Nakeeb, J. M. DeWitt, F. M. Akisik, S. Sherman, H. A. Pitt and K. D. Lillemoe (2007). "Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology." Ann Surg **246**(4): 644-651; discussion 651-644.

Schnelldorfer, T., M. G. Sarr, D. M. Nagorney, L. Zhang, T. C. Smyrk, R. Qin, S. T. Chari and M. B. Farnell (2008). "Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas." Arch Surg **143**(7): 639-646; discussion 646.

Sedlack, R., A. Affi, E. Vazquez-Sequeiros, I. D. Norton, J. E. Clain and M. J. Wiersema (2002). "Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions." Gastrointest Endosc **56**(4): 543-547.

Serikawa, M., T. Sasaki, Y. Fujimoto, K. Kuwahara and K. Chayama (2006). "Management of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: treatment strategy based on morphologic classification." J Clin Gastroenterol **40**(9): 856-862.

Shatney, C. H. and R. C. Lillehei (1981). "The timing of surgical treatment of pancreatic pseudocysts." Surg Gynecol Obstet **152**(6): 809-812.

Shen, J., W. R. Brugge, C. J. Dimaio and M. B. Pitman (2009). "Molecular analysis of pancreatic cyst fluid: a comparative analysis with current practice of diagnosis." Cancer **117**(3): 217-227.

Sohn, T. A., C. J. Yeo, J. L. Cameron, R. H. Hruban, N. Fukushima, K. A. Campbell and K. D. Lillemoe (2004). "Intraductal papillary mucinous neoplasms of the

pancreas: an updated experience." *Ann Surg* **239**(6): 788-797; discussion 797-789.

Spinelli, K. S., T. E. Fromwiller, R. A. Daniel, J. M. Kiely, A. Nakeeb, R. A. Komorowski, S. D. Wilson and H. A. Pitt (2004). "Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate." *Ann Surg* **239**(5): 651-657; discussion 657-659.

Sugiyama, M., Y. Izumisato, N. Abe, T. Masaki, T. Mori and Y. Atomi (2003). "Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas." *Br J Surg* **90**(10): 1244-1249.

Suzuki, Y., Y. Atomi, M. Sugiyama, S. Isaji, K. Inui, W. Kimura, M. Sunamura, T. Furukawa, A. Yanagisawa, J. Ariyama, T. Takada, H. Watanabe and K. Suda (2004). "Cystic neoplasm of the pancreas: a Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor." *Pancreas* **28**(3): 241-246.

Tanaka, M. (2011). "Controversies in the management of pancreatic IPMN." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **8**(1): 56-60.

Tanaka, M., S. Chari, V. Adsay, C. Fernandez-del Castillo, M. Falconi, M. Shimizu, K. Yamaguchi, K. Yamao and S. Matsuno (2006). "International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas." *Pancreatology* **6**(1-2): 17-32.

Tanaka, M., C. Fernandez-Del Castillo, V. Adsay, S. Chari, M. Falconi, J. Y. Jang, W. Kimura, P. Levy, M. B. Pitman, C. M. Schmidt, M. Shimizu, C. L. Wolfgang, K. Yamaguchi and K. Yamao (2012). "International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas." *Pancreatology* **12**(3): 183-197.

Tang, R. S., B. Weinberg, D. W. Dawson, H. Reber, O. J. Hines, J. S. Tomlinson, V. Chaudhari, S. Raman and J. J. Farrell (2008). "Evaluation of the guidelines for management of pancreatic branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm." *Clin Gastroenterol Hepatol* **6**(7): 815-819; quiz 719.

Terris, B., P. Ponsot, F. Paye, P. Hammel, A. Sauvanet, G. Molas, P. Bernades, J. Belghiti, P. Ruszniewski and J. F. Flejou (2000). "Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct." *Am J Surg Pathol* **24**(10): 1372-1377.

- Testini, M., A. Gurrado, G. Lissidini, P. Venezia, L. Greco and G. Piccinni (2010). "Management of mucinous cystic neoplasms of the pancreas." World J Gastroenterol **16**(45): 5682-5692.
- Tseng, J. F. (2008). "Management of serous cystadenoma of the pancreas." J Gastrointest Surg **12**(3): 408-410.
- Tseng, J. F., A. L. Warshaw, D. V. Sahani, G. Y. Lauwers, D. W. Rattner and C. Fernandez-del Castillo (2005). "Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment." Ann Surg **242**(3): 413-419; discussion 419-421.
- van der Waaij, L. A., H. M. van Dullemen and R. J. Porte (2005). "Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis." Gastrointest Endosc **62**(3): 383-389.
- Walsh, R. M., J. M. Henderson, D. P. Vogt, M. E. Baker, M. O'Malley C, Jr., B. Herts, G. Zuccaro, Jr., J. J. Vargo, J. A. Dumot, D. L. Conwell, C. V. Biscotti and N. Brown (2002). "Prospective preoperative determination of mucinous pancreatic cystic neoplasms." Surgery **132**(4): 628-633; discussion 633-624.
- Warshaw AL, C. C., Lewandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR (1990). "Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients." Ann Surg **212**(4): 432.
- Waters, J. A., C. M. Schmidt, J. W. Pinchot, P. B. White, O. W. Cummings, H. A. Pitt, K. Sandrasegaran, F. Akisik, T. J. Howard, A. Nakeeb, N. J. Zyromski and K. D. Lillemo (2008). "CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent." J Gastrointest Surg **12**(1): 101-109.
- Weinberg, B. M., B. M. Spiegel, J. S. Tomlinson and J. J. Farrell (2010). "Asymptomatic pancreatic cystic neoplasms: maximizing survival and quality of life using Markov-based clinical nomograms." Gastroenterology **138**(2): 531-540.
- Wiersema, M. J., P. Vilmann, M. Giovannini, K. J. Chang and L. M. Wiersema (1997). "Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment." Gastroenterology **112**(4): 1087-1095.
- Wilhelm, K. (1977). "Pancreatitis: Pancreatic pseudocysts and their complications—surgical management." Gastroenterology **73**: 601.

Yamaguchi, K. and M. Tanaka (2001). "Radiologic imagings of cystic neoplasms of the pancreas." Pancreatology **1**(6): 633-636.

Zamboni G, S. A., Bogina G, Iacono c, Bassi C, Talamini G, Sessa F, Capella C, Solcia E, Rickaert F, Mariuzzi GM, Klöppel G (1999). "Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors." Am J Surg Pathol **23**(4): 410.

2. Tabellen

Pat.-Nr.	m / w	Alter	Entscheidungsgrundlagen für Operation	Vermuteter Diagnose	Endgültige Diagnose
1	w	81	<ul style="list-style-type: none"> - Symptome - CA19-9 erhöht (15550,0 U/ml) - CEA nicht erhöht (16,03 ng/ml) - Zytologie: nicht aussagekräftig - Histologie: nicht näher zuzuordnen - Endosono- und CT-Befund: - V. a. Zystadenokarzinom 	seröses / muzinöses Zystadenom / Zystadenokarzinom	Serös, mikrozystisches Adenom des Pankreasschwanzes, sowie niedrig gradige pankreatische intraepitheliale Neoplasie mit PanIN-IA
2	w	75	<ul style="list-style-type: none"> - keine Symptome - CEA erhöht (3124,00ng/ml) - CA19-9 nicht vorhanden - Zytologie: nicht verwertbar - Histologie: muzinbildende Epithelien 	Muzinöse Läsion	Pankreasretentionszyste mit Nachweis von PanIN-IA am Abtragungsrand, ohne Malignität.
3	m	80	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Information Symptome betreffend - CEA erhöht (298,00ng/ml) - CA19-9 erhöht (129,5U/ml) - Zyto: zystisches Zellbild 	Größenprorediente IPMN DD Pankreaskarzinom	IPMN, onkozytärer Typ, ohne Invasion
4	w	68	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Information Symptome betreffend - CEA erhöht (4636 ng/dl) - CA 19-9 erhöht (751,4 U/ml) - V. a. Pankreas-Ca Aufgrund EUS Befund 	Pankreaskarzinom	BD-IPMN ohne Dysplasie, keine Information betreffend gastral/ onkozytär
5	w	66	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Symptome - CEA erhöht (1380, 00 ng/dl) - Ca 19-9 erhöht (221,00 U/ml) - Zytologie: vereinbar mit IPMN - EUS-Befund: V. a. IPMN 	IPMN	BD-IPMN, gastraler Typ, niedriggradige Dysplasie, keine Malignität
6	w	73	<ul style="list-style-type: none"> - Symptome (Abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, Diarrhoe, Appetitverminderung, Nausea) - Kein CEA - Kein CA 19-9 - Zytologie: nicht verwertbar - Histologie: vereinbar mit IPMN - EUS-Befund: muzinöses zystische Läsion V. a. IPMN mit Hauptgangbeteiligung 	MD-IPMN	MD-IPMN mit teils hochgradiger Dysplasie, sowie fokalem Übergang in Karzinom pT1, gastraler Typ der IPMN
7	w	74	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Information Symptome betreffend - CEA nicht vorhanden - CA 19-9 nicht vorhanden - Zytologie: Kein malignen Zellen nachweisbar - Histologie: Keine malignen Zellen nachweisbar - EUS-Befund: zystische Läsion mit Ganganschluss - V. a. Pankreas-Ca in MR und MRCP 	Pankreaskarzinom	IPMN, gastraler Typ, mäßiggradige Atypie des Zystenepithels, kein Hinweis auf Invasive Komponente, insofern Einordnung des Tumors als Adenom mit fokaler Borderlineläsion
8	m	43	<ul style="list-style-type: none"> - Symptome - CEA erhöht (18062,00 ng/dl) - CA 19-9 nicht vorhanden - Zytologie: vereinbar mit Zystadenom - Histologie: nicht aussagekräftig 	Seröses Zystadenom	MD-IPMN mit mäßig- bis hochgradiger Epitheldysplasie, einem IPM-Karzinom pTis pN0 entsprechend, gastraler Typ
9	m	66	<ul style="list-style-type: none"> - Symptome - CEA erhöht (18062,00 ng/dl) - CA 19-9 nicht vorhanden - Zytologie: vereinbar mit Zystadenom - Histologie: nicht aussagekräftig 	IPMN	BD- und MD-IPMN, geringe bis mittelgradige Dysplasie, gastraler Typ, keine Malignität

Tabelle 1: Gruppe der initial operierten Patienten

Pat.-Nr.	m/w	Alter	Entscheidungsgrundlagen für Operation	Beobachtungszeitraum	Vermutete Diagnose	Endgültige Diagnose
1	w	53	Nicht bekannt, RdI hat Kontrolle bei V. a. IPMN empfohlen, OP fand dann ausserhalb statt.	19 Monate 4 x EUS	IPMN	IPMN
2	w	80	- Größenprogredivenz 1,5 cm → 2 cm - Zytologisch V. a. muzinöse Neoplasie	5 Monate 3 x EUS	Muzinöse Neoplasie	BD-IPMN, niedriggradige Dysplasie, gastrischer Typ
3	m	68	- Größenprogredivenz 2,1 cm → 2,6 cm - Randständige Vegetationen	18 Monate 6 x EUS	Unklarer Befund	BD- und MD-IPMN, keine hochgradige intraepithelale Neoplasie, gastrischer Typ.
4	m	73	- CA 19-9 hoch (407 U/ml) - Gewichtsverlust - Progression des DM II → V. a. IPMN DD CA	20 Monate 2 x EUS	IPMN DD Pankreas- zinom	Veränderungen im Rahmen einer Autoimmun-Pankreatitis, keine Malignität
5	w	75	- Größenprogredivenz 2,7 cm → 3,5 cm - CEA-Anstieg 125 → 364,7 ng/dl	18 Monate 3 x EUS	Unklarer Befund	IPMN, gastraler Typ, nicht invasiv, Beurteilung Haupt- oder Nebengang nicht möglich
6	w	72	- Größenprogredivenz 3,0 → 3,1 cm - CEA ansteigt (1172,00 ng/dl) - Symptomatik	6 Monate 2 x EUS	Unklarer Befund	BD-IPMN, niedriggradige Dysplasie, gastrischer Typ
7	m	71	- Größenprogredivenz 3,0 → 3,9 cm - Gallertiger Schleim bei Aspiration - Ursprünglich war OP schon nach EUS1 empfohlen bei V. a. IPMN	14 Monate 2 x EUS	IPMN	MD-IPMN, intestinaler Typ, fokal hochgradig Dysplasie, am Rand nur niedriggradige Dysplasie, kein invasives Wachstum.

Tabelle 2: Gruppe der im Verlauf operierten Patienten

3. Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Alexander Meining, Dr. Andreas Jung, Marion Blomeyer, Marie Schmidt und Johannes Gehring.