

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Interdisziplinäre Endoskopie

Prof. Dr. Thomas Rösch

## **Langzeitverlauf kleiner nicht-entzündlicher Pankreaszysten**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Henning Georg Kramer  
aus Lüneburg

Hamburg 2021

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 08.02.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Johannes Kluwe**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter/in: Prof. Dr. Thomas Rösch**

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	5
1.1 Allgemein.....	5
1.2 Prävalenz von Zysten.....	6
1.3 Einteilung zystischer Pankreasläsionen.....	8
1.3.1 Übersicht.....	8
1.3.2 Intraduktal papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN) .....	9
1.3.3 Muzinös-zystische Neoplasie (MZN) .....	10
1.3.4 Serös-zystische Neoplasien (SZN).....	11
1.4 Differentialdiagnostik.....	14
1.4.1 Differentialdiagnostischer Algorithmus .....	14
1.4.2 Bildgebende Verfahren .....	16
1.4.2.1 Computertomographie.....	16
1.4.2.2 Magnetresonanztomographie.....	17
1.4.2.3 Endoskopischer Ultraschall (EUS) .....	18
1.4.2.4 Transabdominale Sonographie .....	20
1.5 Management von neoplastischen Pankreaszysten.....	20
1.5.1 Empfehlungen zur Resektion.....	21
1.5.1.1 Empfehlungen zur Resektion bei IPMN .....	21
1.5.1.2 Empfehlungen zur Resektion bei MZN .....	22
1.5.1.3 Empfehlungen zur Resektion bei SZN .....	23
1.5.2 Größe als Kriterium für Resektion .....	23
1.5.3 Empfehlungen zu Follow-Up-Untersuchungen.....	24
1.6 Fragestellung.....	25
2 Material und Methoden.....	27
2.1 Studienart und -vorgehen.....	27
2.2 Studienpopulation .....	28
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	28
2.3 Statistische Analyse .....	29
3 Ergebnisse.....	30
3.1 Studieneinschluss .....	30
3.1.1 Ausschluss nach Kontrolle.....	30
3.2 Geschlecht und Alter der Patienten .....	30
3.3 Übersicht der Endpunkte.....	30
3.4 Eigenschaften der Zysten in Index-EUS .....	31
3.4.1 Zystengröße.....	31
3.4.2 Zystenanzahl.....	31
3.4.3 Lokalisation der Zysten.....	31
3.5 Operierte Patienten .....	32
3.5.1 Histopathologische Untersuchungsergebnisse .....	32
3.5.2 Operationstyp.....	36
3.5.3 Postoperativ verstorbene Patienten.....	36

3.6 Verstorbene Patienten .....	37
3.7 Follow-Up-Untersuchungen .....	37
3.7.1 Untersuchungsart.....	37
3.7.2 Ergebnisse .....	37
3.8 Höhergradige Neoplasien .....	39
3.9 Lost to Follow-Up .....	39
3.10 Analytische Statistik .....	39
3.10.1 Geschlecht und Alter .....	39
3.10.2 Patienten mit Follow-Up-Untersuchung >5 Jahre.....	39
4 Diskussion .....	41
4.1 Operierte Patienten .....	41
4.1.1 Bewertung der Operationsindikationen .....	41
4.1.2 Bewertung der Operation anhand des histopathologischen Untersuchungsergebnisses...	45
4.1.3 Präoperativ gestellte Verdachtsdiagnosen .....	47
4.1.4 Mortalität nach Pankreas-OP.....	48
4.2 Verstorbene Patienten .....	50
4.2.1 Mit Pankreaszysten assoziierte Mortalität .....	51
4.3 Follow-Up-Untersuchungen .....	52
4.4 Höhergradige Neoplasien .....	54
4.4.1 Pankreaskarzinom .....	54
4.4.2. Neuroendokrine Tumoren.....	57
4.5 Lost to Follow-Up .....	60
4.6 Risikovergleich .....	61
4.7 Limitationen der Arbeit .....	62
4.8 Fazit und Perspektiven.....	63
5 Zusammenfassung .....	65
5.1 Summary .....	67
6 Literaturverzeichnis .....	68
7 Abkürzungsverzeichnis.....	79
8 Danksagung.....	80
9 Anhang .....	81
10 Lebenslauf .....	88
11 Eidesstattliche Versicherung .....	89

# 1. Einleitung

## 1.1 Allgemein

Das Pankreaskarzinom ist mit einer Inzidenz von ca. 18000 jährlichen Neuerkrankungen das vierthäufigste Karzinom in Deutschland mit einer sehr niedrigen 5-Jahres-Überlebensrate von 9%.<sup>1, 2</sup> Ein Teil der Pankreaskarzinome geht aus sogenannten zystischen Vorläuferläsionen (*cystic precursor lesions*) hervor.<sup>3</sup>

Im Rahmen einer immer besseren und auch zur Vorsorge immer öfter eingesetzten Schnittbildgebung werden zystische Pankreasläsionen (ZPL) zunehmend häufiger entdeckt.<sup>4</sup> Berichtet wird eine Prävalenz von bis zu 50%.<sup>5</sup> Auch wenn es sich dabei überwiegend um kleine bis sehr kleine (2 bis 5 mm) Zysten handelt, ist die Diskrepanz zur Inzidenz von Pankreaskarzinomen auffällig. Immerhin wird neoplastischen Zysten in ihrem weitestgehend unklaren prozentualen Verhältnis zu nicht neoplastischen Zysten unter Umständen ein malignes Potential zugesprochen. Tatsächlich wird diese Prävalenz in ihrer Größenordnung durch eine ältere Autopsiestudie von Kimura und Mitarbeitern gestützt.<sup>6</sup> Die Frage, wie mit zufällig entdeckten kleineren Zysten des Pankreas zu verfahren ist, zeigt sich somit von zunehmender Relevanz.

Neben der grundsätzlichen Abgrenzung neoplastischer von nicht-neoplastischen Zysten ist das Potential einer malignen Entartung neoplastischer Zysten im Besonderen zu beachten. Im Allgemeinen ist Malignität mit der Größe der zystischen Läsion assoziiert.<sup>3, 7</sup> Die per se gegebene Heterogenität der Diagnosemöglichkeiten führt dazu, dass große Zysten nicht zwingend mit Malignität zu assoziieren sind, ebenso wenig kleineren zystischen Pankreasläsionen dieses (fortgeschrittene) Potential abgesprochen werden kann. Letztere sind darüber hinaus vorab einer histopathologischen Untersuchung nur schwer zugänglich.<sup>8</sup> Dem Risiko der Malignitätsentwicklung steht das Risiko einer Operation gegenüber. Laut Krankenhausreport 2017 lag die Sterblichkeit während des Krankenhausaufenthaltes für Pankreaseingriffe in Deutschland 2010 bei 9,7% und 2014 bei 10,3%.<sup>9</sup> Die Morbidität bei Pankreasoperationen wird zwischen 40 und 70% angegeben.<sup>10-12</sup>

Insbesondere bei kleinen Zysten (<3cm), deren Entität vielfach zumindest als unsicher einzuschätzen ist, stellt die Entscheidung für oder gegen eine Resektion eine Herausforderung dar. Ungleich schwerer ist diese zu treffen, wenn operationsbedingte Morbidität und allgemeine Lebensqualität bei, je nach Definition, fortgeschrittenem Alter mit zu berücksichtigen wären. Immerhin werden in den Empfehlungen einer amerikanischen Fachgesellschaft AGA (*American Gastroenterological Association*)

Limitationen einer dauerhaften Kontrolle von Zysten gesehen, wenn auch der Evidenzgrad der Empfehlungen nicht sehr groß ist.<sup>13</sup> Vor dem bereits genannten Hintergrund steigender Prävalenz von ZPL sei an dieser Stelle hervorgehoben, dass die vielfach zitierten „Sendai-Kriterien“ in ihrer nun zweiten Revision (im Folgenden *Fukuoka Guidelines* genannt) ausschließlich muzinöse zystische Läsionen thematisieren.<sup>14</sup> Daten über den Langzeitverlauf im Prinzip unspezifischer kleiner Pankreaszysten bleiben von großem Interesse, da weder der genaue Anteil von muzinösen Zysten an allen Zysten, noch das langfristige spezifische Risiko einer nicht spezifizierbaren Zyste benannt werden können.

In der vorliegenden Arbeit wird der Langzeitverlauf von kleinen (< 3cm) Pankreaszystenzysten ohne begleitende Hauptgangerweiterung (Gangdurchmesser nicht mehr als 3 mm im Corpus) untersucht. Dabei werden neben der Risikostratifizierung auch Fragen der Kontinuität von Verlaufskontrollen diskutiert. Neben dem Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf wurden Daten an einem weiteren Universitätsklinikum (Universitätsmedizin Greifswald) und drei Versorgungskrankenhäusern mit entsprechendem thematischem Schwerpunkt (Israelitisches Krankenhaus Hamburg, Asklepios Klinik Barmbek in Hamburg, Sana-Klinikum Berlin-Lichtenberg) ausgewertet.

## **1.2 Prävalenz von Zysten**

Durch den vermehrten Einsatz von Schnittbildgebung und die immer besser werdende Technik in diesem Bereich werden Pankreaszysten zunehmend häufiger entdeckt.<sup>15</sup> Da Pankreaszysten in der Regel asymptomatisch sind, sind sie häufig Zufallsbefunde, die bei Bildgebungen entdeckt werden, die nicht wegen des Pankreas, sondern anderer Organe durchgeführt werden.<sup>16</sup>

Studien zur Bestimmung der Prävalenz zystischer Pankreasneoplasien zeigten heterogene Ergebnisse. In der jüngeren Zeit fand zunächst die Studie von de Jong et al. größere Aufmerksamkeit, da sie sich ausschließlich auf MRT-Untersuchungen im Rahmen eines allgemeinen Screenings bezog.<sup>17</sup> Hierbei zeigte sich eine Prävalenz von Pankreaszysten von 2,4% (66/2803). Die Ergebnisse lagen in einer ähnlichen Größenordnung wie die der Arbeitsgruppe von Laffan, die sich auf die Auswertung von spezifisch indizierten, nicht mit dem Pankreas zusammenhängenden CT Untersuchungen des Abdomens unter vorherigem Ausschluss von Pankreaserkrankungen bezogen (2,6%, 73/2832).<sup>18</sup> In einer jüngeren Kohortenstudie

von Chang et al. wurde die Prävalenz in dieser Größenordnung in CT Untersuchungen bestätigt (2,2%, 457/21745).<sup>19</sup>

Allerdings zeigten bereits 2010 Lee et al. mittels MRT eine größere Prävalenz (13.5%, 83/616).<sup>20</sup> Diese wurde in ähnlicher Größenordnung durch de Oliveira et al. für Untersuchungen mit einem 3 Tesla MRT bestätigt, hier wiederum in einer retrospektiven Analyse von Abdomen MRT unter vorherigem Ausschluss pankreasbezogener Diagnosen (9.3%, 239/2,583).<sup>21</sup> Eine Metanalyse von Zerboni et al. aus dem Jahr 2019 ergab eine Prävalenz von 8%.<sup>22</sup>

Eine Autopsiestudie aus dem Jahr 1995 zeigte jedoch eine noch höhere Inzidenz (24,3%, 73/300).<sup>6</sup> Diese wird dann auch in den Ergebnissen der SHIP Studie (*Study of Health in Pomerania*) bestätigt.<sup>23, 24</sup> In dieser großen epidemiologischen Studie zur Prävalenz und Inzidenz häufiger Risikofaktoren, subklinischer Auffälligkeiten und manifester Erkrankungen wurden u.a. MRT-Untersuchungen bei einer mittels Cluster-Methode<sup>25</sup> ausgewählten, für die Region repräsentativen Stichprobe durchgeführt. In der Publikation der Greifswalder Arbeitsgruppe durch von Bülow et al. konnte 2014 eine Prävalenz von 27.7% (257/927) gezeigt werden.<sup>26</sup> 2018 zeigten Kromrey et al. mit genaueren Daten sogar eine gewichtete Prävalenz von 49.1% unter den 1077 in die Studie eingeschlossenen Patienten (bei 494 Patienten wurden Zysten entdeckt).<sup>5</sup> In dieser Studie waren Patienten mit bekannten Erkrankungen des Pankreas nicht ausgeschlossen worden.

Die sehr hohe Prävalenz wird zwar maßgeblich durch kleine Zysten repräsentiert, stellt aber auch zwei wesentliche Punkte in den Fokus der Diskussion um inzidentelle Pankreaszysten: der Zusammenhang zwischen Zyste (BD-IPMN) und Pankreaskarzinomen nicht zystischen Ursprungs sowie die Frage des Anteils von BD-IPMN an allen Zysten. Laut Literatur stellen IPMN (MD-, mixed-Typ und BD-IPMN) etwa 20-50% aller ZPL des Pankreas dar.<sup>27-31</sup> Abgesehen von der Frage, wie man überhaupt zu genauen Daten der Prävalenz einzelner Subtypen kleiner zystischer Pankreasläsionen kommen könnte, stünde einer großen Prävalenz mit hohem IPMN Anteil eine relativ fixe Zahl jährlicher neuer Pankreaskarzinome gegenüber, was das Risiko der kleinen ZPL in ihrer großen Zahl per se relativieren würde.

## 1.3 Einteilung zystischer Pankreasläsionen

### 1.3.1 Übersicht

Zystische Läsionen des Pankreas sind definiert als „uni- oder multilokuläre höhlenbildende Neoplasie oder nicht-neoplastische tumoröse Veränderung des Pankreas, die aus epitheliale und/oder mesenchymalem Gewebe bestehen“.<sup>32</sup> Die Einteilung in neoplastisch / nicht-neoplastisch und epithelial / mesenchymal ist in Tabelle 1 dargestellt. Das zystische Erscheinungsbild mancher Tumoren führte zu deren Einschluss in diese Liste.

Tab. 1: Klassifikation von zystischen Tumoren des Pankreas (nach *The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas*)<sup>33</sup>

Epithelial neoplastisch	Epithelial nicht-neoplastisch
Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN)	Lymphoepitheliale Zyste
Muzinös-zystische Neoplasie (MZN)	
Serös-zystische Neoplasie (SZN) (mikrozystisch, oligzystisch/ makrozystisch)	Muzinöse nicht-neoplastische Zyste Enterogene Zyste ( <i>Enterogeneous cyst</i> )
VHL-assoziierte Serös-zystische Neoplasie	
Seröses Zystadenokarzinom	
Zystischer neuroendokriner Tumor G1-2	Paraampulläre duodenale Wandzyste ( <i>Parampullary duodenal wall cyst</i> )
Azinuszelladenom	
Zystisches Azinuszellkarzinom	Retentionszyste
Solide pseudopapilläre Neoplasie	Endometriale Zyste
Epidermoidzyste einer Nebenmilz ( <i>accessory-splenic epidermoid cyst</i> )	Congenitale Zyste (bei Malformationssyndrom)
Zystisches Hamartom	
Zystisches Teratom (Dermoidzyste)	
Zystisches duktales Adenokarzinom	
Zystisches Pankreatoblastom	
Zystische metastasierende epitheliale Neoplasie	
Andere	
Nicht-epithelial neoplastisch	Nicht-epithelial nicht neoplastisch
Benigne nicht-epitheliale Neoplasie (z.B. Lymphangiom)	Pankreatitis-assoziierte Pseudozyste
Maligne nicht-epitheliale Neoplasie (z.B. Sarkom)	Parasitäre Zyste

Die häufigste aller zystischen Läsionen des Pankreas ist die sog. „Pseudozyste“, eine nicht-neoplastische Zyste, die häufig im Zusammenhang mit akuter oder chronischer Pankreatitis auftritt. Bisher nahm man an, dass sie 75% aller zystischen Pankreasläsionen ausmachen.<sup>34</sup> Vor dem Hintergrund neuerer Prävalenzdaten (siehe oben) ist diese Zahl ebenso fraglich, wie jede andere Schätzung des Anteils anderer zystischer Entitäten an der Gesamtzahl von inzidentellen zystischen Pankreasläsionen.

In der vorliegenden Arbeit liegt der Schwerpunkt auf den neoplastischen Zysten, von denen einige maligne entarten können. Die Intraduktal-papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN), die muzinös-zystische Neoplasie (MZN) und die serös-zystische Neoplasie (SZN) machen zusammen vermutlich ca. 90% der zystischen Neoplasien des Pankreas aus und werden hier genauer beschrieben.<sup>35</sup> Zu beachten ist, dass Häufigkeitsangaben der jeweiligen Zystentypen auf Studien zurückgehen, die die Häufigkeitsverteilung ausschließlich bei resezierten Zysten untersuchten, da nur so eine definitive Diagnose gestellt werden kann. Diese Zahlen sind also nur ein Näherungswert.

### 1.3.2 Intraduktal papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN)

Der Anteil Intraduktal papillärer muzinöser Neoplasien (IPMN) an allen zystischen Neoplasien des Pankreas wird mit etwa 20-50% angegeben.<sup>27</sup>

Sie kommen vor allem im Kopf des Pankreas vor, und treten etwas häufiger bei Männern als bei Frauen auf mit einem Altersgipfel zwischen 50 und 70 Jahren.<sup>16</sup> Histologisch sind sie durch papilläre, Muzin-sezernierende Zellen gekennzeichnet, die vom Epithel des Pankreasganges oder seiner Seitenäste ausgehen, wodurch häufig proximal gelegene Ganganteile dilatiert werden.<sup>27</sup> In der Zystenflüssigkeit finden sich hohe CEA-Werte.<sup>27</sup> Bildmorphologisch werden 3 Typen unterschieden: Der Hauptgangtyp (main duct type = MD-IPMN) mit ausschließlicher Erweiterung des Hauptgangs, der Seitenasttyp (branch duct type = BD-IPMN) mit vornehmlich der zystischen Erweiterung von Seitenästen und der gemischte Typ (mixed type) der in der Praxis mit Erweiterung von Haupt- und Seitengang assoziiert wird.<sup>36</sup> Die Unterscheidung ist vor allem hinsichtlich des unterschiedlichen malignen Potentials der verschiedenen Entitäten wichtig. Das Grading von IPMN wird eingeteilt in low-grade, intermediate und high-grade Dysplasie sowie invasive Karzinome.<sup>37</sup> Während invasive Karzinome und high-grade Dysplasie in etwa 30% in BD-IPMN nachgewiesen

werden, liegt die Rate bei MD-IPMN bei etwa 60%.<sup>14</sup> Auch der Mischtyp wird mit einem größeren Entartungsrisiko als die BD-IPMN assoziiert. Allerdings basiert das weniger auf der bildmorphologischen Darstellung des erweiterten Hauptgangs, sondern auf dem Vorliegen von histopathologisch ungünstigeren Subtypen sowohl im Seitenast als auch im Hauptgang, was dann den echten Mischtyp definieren würde. Eine Hauptgängerweiterung kann auch bei der histologisch reinen BD-IPMN gesehen werden und entsprechend des dort dominierenden histopathologischen Subtyps eine günstige Prognose behalten.<sup>36</sup>

Es werden vier histologische Subtypen der IPMN unterschieden: gastrisch, intestinal, pankreatobiliär und onkozytär.<sup>37</sup> Invasive Karzinome, die aus IPMN entstehen, können in kolloide und tubuläre Karzinome eingeteilt werden, die jeweils aus unterschiedlichen histologischen Subtypen der IPMN entstehen. Der gastrische Typ wird typischerweise in BD-IPMN gefunden und hat aufgrund der meist vorliegenden low-grade Dysplasie eine gute Prognose.<sup>14</sup> In den seltenen Fällen, in denen doch ein Karzinom entsteht, ist es meist vom tubulären Typ und hat dann eine ähnlich schlechte Prognose wie ein duktales Adenokarzinom des Pankreas.<sup>14</sup> IPMN vom intestinalen Typ machen einen Großteil der MD-IPMN aus. Invasive Karzinome kommen hier häufiger vor, sind dann aber von kolloidalen Typ und haben eine bessere Prognose als Karzinome vom tubulären Typ.<sup>38</sup> Sie können jedoch auch nach Jahren Rezidive zeigen, was wahrscheinlich durch multifokales Auftreten begründet ist.<sup>38</sup> Aus dem selteneren onkozytären Typ entstehen nach WHO-Klassifikation vor allem tubuläre Karzinome. Teilweise wird er aber auch als eigene Entität unter den invasiven Karzinomen der IPMN verstanden, da er meist durch high-grade Dysplasie oder ein invasives Karzinom gekennzeichnet ist.<sup>39, 40</sup> Auch bei diesem Typ können noch nach vielen Jahren Rezidive auftreten, die Prognose ist aber insgesamt gut.<sup>39</sup> Der seltenste Typ ist der pankreatobiliäre. Zum Teil wird er auch als high-grade Variante des gastrischen Typ gesehen. Invasive Karzinome, die aus dem pankreatobiliären Typ hervorgehen, sind meist vom tubulären Typ und haben daher eine schlechte Prognose.<sup>14, 38</sup>

### 1.3.3 Muzinös-zystische Neoplasie (MZN)

Muzinös-zystische Neoplasien des Pankreas machen nach Resektionsstudien etwa 10-45% der zystischen Neoplasien des Pankreas aus.<sup>27</sup> Da die Neoplasie überwiegend (95%) im Pankreasschwanz und -korpus gelegen ist, bleibt diese lange

Zeit weitestgehend asymptomatisch.<sup>41</sup> Sie treten vor allem bei Frauen (95%) im Alter zwischen 30 und 50 Jahren auf.<sup>42</sup>

MZN sind mit Muzin produzierendem Zylinderepithel ausgekleidet. Ovarielles Stroma wird als pathognomonisch für diesen Zystentyp angesehen. In der Wand können Knoten vorkommen, im Inneren der Zyste können Muzin und hämorrhagisch-nekrotisches Material zu finden sein.<sup>27, 43</sup> In der Zystenflüssigkeit ist das CEA erhöht.<sup>27</sup> Typischerweise kommen MZN unifokal vor.<sup>44</sup> Bildmorphologisch präsentieren sie sich makrozystisch, teilweise können Septierungen und periphere Kalzifizierungen nachgewiesen werden.<sup>14</sup> Eine Verbindung zum Pankreashauptgang besteht typischerweise nicht.<sup>27</sup>

Die Dysplasiegrade der MZN werden in low-grade, intermediate-grade oder high-grade eingeteilt. In bis zu einem Drittel aller MZN finden sich Anteile eines invasiven Karzinoms.<sup>41</sup>

Kleinere MZN sind eher Zufallsbefunde im Rahmen von Vorsorge oder bei unspezifischer abdomineller Symptomatik.<sup>45</sup> Es wurden MZN von bis zu 35cm Größe nachgewiesen. Größere Neoplasien können unspezifische Symptome wie abdominelle Schmerzen, Völlegefühl und Übelkeit hervorrufen, große Tumoren können sogar getastet werden.<sup>41, 43, 46</sup>

#### 1.3.4 Serös-zystische Neoplasien (SZN)

Der Anteil von Serös-zystischen Neoplasien an zystischen Neoplasien des Pankreas wird mit 1-2% angegeben.<sup>47</sup> Sie treten vermehrt bei Frauen (1:3-4) auf mit einem Altersgipfel zwischen 60 und 80 Jahren.<sup>35</sup> Über die Lage im Pankreas gibt es in der Literatur widersprüchliche Angaben. So ergab eine große Studie von Jais et al. ein vermehrtes Vorkommen im Pankreaskopf, was auch in weiteren Artikeln bestätigt wird.<sup>35, 48</sup> In anderen Studien zeigte sich jedoch ein häufigeres Vorkommen im Pankreasschwanz.<sup>29, 49</sup> SZN finden sich darüber hinaus bei 90% der Patienten mit Von-Hippel-Lindau-Syndrom. Hierbei sind diese oft diffus über das gesamte Pankreas verteilt.<sup>50</sup>

Studien zeigten im Mittel eine Größe von 5-6cm bei Resektion, SZN können aber auch bis zu 25cm messen.<sup>31, 50, 51</sup>

Jais et al. führten eine große retrospektive internationale Multicenterstudie mit 2622 histologisch oder radiologisch sehr wahrscheinlichen SZN durch.<sup>48</sup> Nach durch Bildgebung (CT, MRT oder EUS) gestellter Diagnose wurden die Endpunkte

Operation, Bildgebung nach > 1 Jahr nach Index-Untersuchung und Tod festgelegt. Ein überwiegender Anteil der SZN 61% war asymptomatisch, auch die Rate von nach Diagnosestellung neu entwickelten Symptomen war gering (11%). Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Zystengröße und unspezifischen Symptomen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder einem tastbaren Tumor.<sup>48</sup>

Die Zystenwand der SZN besteht aus einschichtigem isoprismatischem glykogenreichem Epithel mit einem subepitheliale vaskulärem Plexus.<sup>52</sup> Meist treten sie unifokal auf.<sup>16</sup>

Morphologisch werden SZN in „mikro-“, „makrozystisch“, „gemischt“ („mixed type“) und „solide“ eingeteilt. Am häufigsten sind sie mikrozystisch, wobei die Zyste in viele kleine Zysten von maximal 1 cm Durchmesser unterteilt ist, die durch fibröse Septen getrennt sind, die in der Bildgebung als Honigwaben („honeycomb“) imponieren und in einigen Fällen eine oft sternförmige Narbe im Zentrum haben können. Etwas seltener ist der makrozystische Typ, bei dem die einzelnen abgrenzbaren Zystenanteile größer als 1cm sind. Kommen Zysten von über und Zysten von unter einem Zentimeter Größe vor, so spricht man vom gemischten Typ. Der sehr seltene solide Typ imponiert in der Bildgebung häufig ohne zystische Anteile und ist daher schwierig von anderen soliden Tumoren abzugrenzen.<sup>53</sup>

Bildmorphologisch können bei SZN drei Muster unterschieden werden: polyzytisch, honigwabenartig und oligozytisch.<sup>14</sup> Diese Muster können mittels CT und/oder MRT beurteilt werden, um SZN von anderen zystischen Läsionen wie BD-IPMN zu unterscheiden. In der serösen Zystenflüssigkeit finden sich niedrige CEA-Werte, was bei unklaren Befunden differentialdiagnostisch genutzt werden kann.<sup>27</sup>

SZN werden im klinischen Alltag als benigne beurteilt.<sup>33</sup> Obwohl recht häufig als Differentialdiagnose genannt, ist die im Detail umstrittene Entität des Zystadenokarzinoms selten. Weltweit wurden bis heute kaum mehr als 50 Fälle benannt.<sup>49, 54-58</sup> Histopathologisch ähneln die malignen Tumoren sehr den benignen SZN, weswegen die WHO allein die Fernmetastasierung als Kriterium für ein Zystadenokarzinom benannt hat, was die ursprünglich Karzinomen zugeordneten Fälle weiter reduziert.<sup>50</sup> Das teilweise als infiltrativ beschriebene Wachstum dieser überwiegend großen Tumoren wird nun eher entzündlichen Prozessen zugesprochen.<sup>49</sup> Reid et al. haben das in einer Metanalyse unter Einbeziehung der Untersuchung von Originalpräparaten für 27 Fälle detailliert herausgearbeitet.<sup>49</sup> Ebenso weist die bereits zitierte Studie von Jais für die dort berichteten Fälle auf dieses

Problem hin.<sup>48</sup> Es konnten unter den 2622 beurteilten Fällen 3 Fälle eines seröses Zystadenkarzinoms gemäß WHO-Definition diagnostiziert werden. Zusätzlich gab eines der beteiligten Zentren 14 Fälle mit „lokal aggressivem Verhalten“ an. Die Autoren vermuten, dass dies auf die uneinheitliche Definition der Malignität serözystischen Neoplasien zurückzuführen ist.

Die Prognose des Zystadenkarzinoms ist exzellent. In der großen Studie von Jais et al. zeigte sich eine krankheitsspezifische Mortalität von 0,1%, die damit unter der Mortalität nach Operation von 0,6% lag.<sup>48</sup> Reid et al. konnten bei Ihrer Metaanalyse keine Assoziation zwischen Malignität und erhöhter Mortalität finden.<sup>49</sup>

In jedem Fall handelt es sich beim serösen Zystadenkarzinom des Pankreas um eine Rarität, die wenn überhaupt nur bei größeren ZPL zu diskutieren wäre.

Tab. 2: Typische klinische und bildmorphologische Eigenschaften häufiger Zysten des Pankreas; adaptiert nach Tanaka et al. 2017<sup>14</sup> und Brugge 2015<sup>27</sup>

Charakteristikum	MZN	BD-IPMN	SCN	Pseudozyste
Geschlecht (% weiblich)	>95%	~55%	~70%	<25%
Alter	30-50 Jahre	50-70 Jahre	50-70 Jahre	30-50 Jahre
Asymptomatisch	~50%	Meist, wenn klein	~50%	Fast 0%
Lokalisation (% Kopf/Schwanz)	95%	30%	50%	65%
Kapsel	Ja	Nein	Ja	Nein
Kalzifizierungen	selten, kurvenförmig in der Zystenwand	Nein	30-40%, zentral	nein
Typische Befunde in CT/MRT	Makrozystische Läsion mit wenigen Septierungen; ggf. fokale periphere Kalzifizierung, keine Gangerweiterung	Kleine Ansammlung traubenförmiger Erweiterungen eines Seitenasts, ggf. wandständige Knoten	Multiple, kleine, echofreie zystische Bereiche, honigwabenartige Struktur, ggf. zentrale Fibrose oder Kalzifizierung	Echofreie unifokale Zystische Läsion mit dicker Wand, häufig Zeichen der chronischen Pankreatitis
Multifokalität	Nein	Ja	Nein	Selten
Verbindung zum Pankreashauptgang	Selten	Ja (nicht immer darstellbar)	Nein	häufig
Pankreashauptgang	Normal oder erweitert	Normal oder auf über >5 mm erweitert, dann suggestiv für mixed-type	Normal oder erweitert	Normal oder irregulär erweitert, kann Konkremente enthalten
Zystenflüssigkeit	Muzinös, CEA erhöht	Muzinös, CEA erhöht	Serös, CEA sehr niedrig	Nicht muzinös, hohe Amylase

## 1.4 Differentialdiagnostik

### 1.4.1 Differentialdiagnostischer Algorithmus

Wird eine ZPL diagnostiziert, sollte im diagnostischen Algorithmus zunächst ein zystisch degenerierter Tumor ausgeschlossen werden, da auch duktale Adenokarzinome und neuroendokrine Tumoren zystisch degenerierte Anteile aufweisen können.<sup>59</sup> Solide Anteile, Metastasen, Infiltration des peripankreatischen Fettgewebes, Pankreasangauftau oder distale Pankreasparenchymatrophie im MRT können für einen zystisch degeneriertes Pankreaskarzinom sprechen, bei kleinen

Befunden kann jedoch gerade die Abgrenzung zu zystischen Neoplasien in der Bildgebung herausfordernd sein.<sup>59, 60</sup>

Bei Vorliegen von Pankreatitis in der Vorgeschichte, chronischer Schmerz- oder Alkoholanamnese steigt die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um eine Pseudozyste handelt, auch wenn das Vorliegen einer neoplastischen Zyste damit nicht ausgeschlossen ist.<sup>29</sup> Erhöhte Serumlipase oder -amylase und radiologische Hinweise auf Pankreatitis wie Atrophie oder Entzündung des Pankreas, Gangerweiterung, kalzifiziertes Parenchym und Calculi im Pankreasgang sprechen ebenfalls für das Vorliegen einer Pseudozyste bei Pankreatitis.<sup>61</sup> Ist eine Pseudozyste ausgeschlossen bzw. unwahrscheinlich, versucht man weiter zwischen den neoplastischen Zysten IPMN, MZN und SZN zu unterscheiden, da diese ca. 90% der neoplastischen Zysten des Pankreas ausmachen.<sup>35</sup> Vor allem wegen des unterschiedlich großen malignen Potentials der verschiedenen Zystenentitäten ist eine weitere differentialdiagnostische Abklärung entscheidend.<sup>62</sup>

Hierzu sollte zunächst der Pankreasgang beurteilt werden. Liegt eine Erweiterung auf >5mm ohne einen anderen erkennbaren Grund vor, ist von einer Hauptgang-IPMN (MD-IPMN) auszugehen, Zysten von >5mm Größe mit Verbindung zum Hauptgang ohne dessen Erweiterung werden als Seitenast-IPMN (BD-IPMN) klassifiziert.<sup>42</sup> Des Weiteren sollte zwischen makrozystischen und mikrozystischen (mehrere benachbarte kleine Zysten, von denen jede einzelne meist <2cm misst) Läsionen unterschieden werden. IPMN und MZN sind typischerweise makrozystisch.<sup>63</sup> Eine fehlende Verbindung zum Pankreashauptgang, eine Lokalisation im Pankreasschwanz in Verbindung mit weiblichem Geschlecht sind suggestiv für eine MZN.<sup>63</sup> Eine Verbindung zum Pankreashauptgang fehlt ebenfalls bei SZN, die sich in der Bildgebung typischerweise mikrozystisch darstellen. Pathognomonisch ist hier eine fibröse zentrale Narbe, die sich in etwa 30% der Fälle nachweisen lässt.<sup>63</sup>

Bei unklaren Befunden sollte ggf. eine endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion, auch mit der Frage nach muzinöser/nicht-muzinöser Zystenflüssigkeit erfolgen.<sup>14</sup> Bei der differentialdiagnostischen Abklärung zystischer Befunde des Pankreas werden also Zusammenschau aus Anamnese, Alter, Geschlecht, Bildgebung, sowie ggf. Zytologie und Analyse der Zystenflüssigkeit mit CEA und Amylase aus der Feinnadelpunktion empfohlen.<sup>42</sup> In Zukunft wird aufgrund vielversprechender Daten die endosonographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie wahrscheinlich an Bedeutung gewinnen (vgl. Kap. 1.4.2.3.)

## 1.4.2 Bildgebende Verfahren

Zur Beurteilung von Pankreaszysten stehen verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung. Den größten Stellenwert bei der Beurteilung der Zysten sowie in Verlaufskontrollen nehmen Computertomographie, MRT und Endosonographie ein.

### 1.4.2.1 Computertomographie

Die breite und schnelle Verfügbarkeit, die hohe zeitliche und räumliche Auflösung sowie die verhältnismäßig einfache Beurteilbarkeit tragen dazu bei, dass die Computertomographie bei der Beurteilung von Pankreaszysten eine wichtige Rolle spielt.<sup>63</sup> Neben der genauen Diagnosestellung ist die Frage nach Malignität der Zyste entscheidend.

Die diagnostische Genauigkeit hinsichtlich einer exakten Diagnosestellung einer zystischen Neoplasie mittels Computertomographie wird zwischen 40% und 81% angegeben.<sup>33</sup> Diese große Schwankung zeigt, dass die genaue Diagnosestellung häufig schwierig ist.

Visser et al. zeigten in einer Studie mit 58 Patienten, bei denen präoperativ eine CT oder MRT-Untersuchung durchgeführt worden war, dass die exakte Diagnose nur in 46% bzw. 43% (zwei verschiedene Untersucher) gestellt wurde, wobei hier nicht zwischen Diagnosestellung durch MRT oder CT unterschieden wurde. Es zeigten sich hinsichtlich der Vorhersage, ob die vorliegende Läsion maligne oder benigne ist, jedoch bessere Werte von 76% bzw. 82%.<sup>64</sup> In einer Studie von Lee et al. wurden 63 neoplastische und nicht-neoplastische Zysten, bei denen eine Biopsie oder ein histologisches OP-Präparat sowie CT- und MRT-Untersuchungen vorlagen, retrospektiv von drei Untersuchern erneut beurteilt.<sup>65</sup> Die diagnostische Genauigkeit hinsichtlich einer exakten Diagnosestellung lag bei 61,9%, 76,2% bzw. 65,1%. Die Vorhersage von Malignität war mit 63,9%, 73,5% bzw. 80,6% etwas höher.

Auch die Unterscheidung zwischen muzinösen und nicht-muzinösen Zysten gelingt mittels CT besser als die exakte Diagnosestellung. Die Unterscheidung zwischen muzinösen und nicht-muzinösen Zysten ist wichtig, da die muzinösen Entitäten MZN und IPMN ein höheres malignes Potential haben, als die SZN.

In einer Studie von Sahani et al. wurden 130 Zysten bei 114 Patienten durch zwei verschiedene Untersucher präoperativ beurteilt. Es zeigte sich eine diagnostische Genauigkeit von 85% bzw. 82% bzgl. der Unterscheidung zwischen muzinös und nicht-muzinöser Zyste und eine diagnostische Genauigkeit von 86% bzw. 85% bzgl.

der Aggressivität („*aggressive biology*“) der Zyste. Bei Zysten unter 3cm Größe zeigte sich die diagnostische Genauigkeit geringer.<sup>66</sup>

Knoten in der Zystenwand, eine verdickte Zystenwand, Erweiterung des Pankreasganges und Hauptgangbeteiligung sind Risikofaktoren für Malignität einer zystischen Pankreasneoplasie.<sup>14, 66</sup> In einer Studie von Waters et al. zeigte sich, dass in der MRT Septierungen, wandständige Knoten und Gangbeteiligung besser nachgewiesen werden können.<sup>67</sup> In der bereits genannten Studie von Sahani et al. konnten Wandknoten und Hauptgangbeteiligung computertomographisch mit einer Sensitivität von 71,4% bzw. 86,4% nachgewiesen werden.<sup>66</sup>

Die Computertomographie hat gegenüber der Magnetresonanztomographie Vorteile wenn es um den Nachweis von Kalzifikationen geht.<sup>63</sup> Des Weiteren wird von der *European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas* eine Computertomographie empfohlen, wenn es um die Differenzierung zwischen mit chronischer Pankreatitis assoziierten Pseudozysten und ZPL geht, wenn eine maligne ZPL vermutet wird, wenn es um die Beurteilung von vaskulärer und peritonealer Beteiligung, die Beurteilung von Metastasen geht, sowie bei Verdacht auf ein Karzinomrezidiv nach Pankreasresektion.<sup>33</sup>

#### 1.4.2.2 Magnetresonanztomographie

Auch die Magnetresonanztomographie (MRT) spielt in der Beurteilung von Zysten eine wichtige Rolle. Die diagnostische Genauigkeit der MRT-Untersuchung wird zwischen 40 und 95% angegeben.<sup>33</sup> In o.g. Studie von Lee et al. stimmte die durch MRT gestellte Diagnose in 55,6%, 76,2% bzw. 61,9% (3 Untersucher) mit der histologisch gesicherten Diagnose überein.<sup>65</sup> In einer Studie von Sainani et al. mit 38 pathologisch gesicherten kleinen (<3 cm Größe) Pankreaszysten bei 30 Patienten wurden retrospektiv CT und MRT-Bilder von zwei Untersuchern erneut beurteilt.<sup>68</sup> Dabei wurde die exakte Diagnose in 39,5% bzw. 44,7% gestellt.

Wie auch bei Studien zur Beurteilung von Pankreaszysten mittels Computertomographie zeigte sich, dass die Einteilung in muzinös vs. nicht-muzinös besser gelang als die exakte Diagnosestellung, bei Sainani et al. in 78,9% bzw. 81,6%.<sup>68</sup> Auch konnte im Vergleich zur exakten Diagnosestellung häufiger korrekt zwischen „aggressiver“ und „nicht-aggressiver“ zystischer Läsion unterschieden werden (86% bzw. 78%). Bei Lee et al. konnte die Vorhersage bezüglich Malignität in ähnlich häufigem Maße korrekt getroffen werden (78,7%, 74,5% bzw. 84,9%, 3

Untersucher).<sup>65</sup> Jang et al. konnten zeigen, dass sich die diagnostische Genauigkeit erhöht, wenn man CT und MRT-Untersuchungen kombiniert.<sup>69</sup>

Die Genauigkeit für CT und MRT bzgl. der Charakterisierung von zystischen Pankreasläsionen ist in etwa vergleichbar.<sup>70</sup> In der o.g. Studie von Lee et al. war die diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der genauen Zystenentität sowie Malignität bei beiden Verfahren ähnlich.<sup>65</sup> Auch der Studie von Sainani et al. zeigte sich, dass die Genauigkeit der Charakterisierung kleiner Zysten bei CT und MRT vergleichbar ist.<sup>68</sup> Jedoch können in der MRT Septierungen, wandständige Knoten und Gangbeteiligung besser nachgewiesen werden, letztere vor allem unter Anwendung einer Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP).<sup>33, 67</sup> Sind regelmäßige Folgeuntersuchungen indiziert, ist ein großer Vorteil der MRT-Untersuchung, dass Patienten durch diese keinen Röntgenstrahlen ausgesetzt sind. Aus diesen Gründen empfiehlt die *European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas* bei regelmäßigen Follow-Up-Untersuchungen die MRT der CT vorzuziehen.<sup>33</sup>

#### 1.4.2.3 Endoskopischer Ultraschall (EUS)

Der endoskopische Ultraschall (EUS, *Endoscopic Ultrasound*, auch: Endosonographie) ist das wichtigste Mittel in der differentialdiagnostischen Unterscheidung der verschiedenen Zystentypen. In Studien zeigte sich eine Überlegenheit von EUS gegenüber CT oder MRT.<sup>71, 72</sup>

Die Durchführung eines EUS ist angezeigt, wenn sich in einer anderen Bildgebung weiter abklärungsbedürftige Befunde zeigen, z.B. in den Fukuoka-Kriterien als *worrisome features* bezeichnete Merkmale (Pankreatitis, Zystengröße >3cm, eine verdickte Zystenwand, Pankreashauptgangerweiterung/-kalibersprung, Lymphadenopathie, erhöhte Serumwerte von Ca-19-9 oder Wachstumsrate > 5mm/ 2 Jahren).<sup>14</sup> Im EUS kann im Vergleich zu CT und MRT die Verbindung der Zyste zum Hauptgang, Septen, wandständige Knoten, Wanddicke, Kalzifizierungen, sowie die Zystenmorphologie besser beurteilt werden.<sup>33</sup> Darüber hinaus kann eine Feinnadelaspiration zur Gewinnung von Material zur zytologischen Untersuchung gewonnen werden. Ein Nachteil des EUS ist jedoch, dass es eine hohe „Interobserver-Variabilität“ gibt.<sup>33</sup>

Die Punktion der Zyste mit anschließender Bestimmung des CEA (Carcinoembryonales Antigen) erlaubt, zwischen muzinösen und nicht-muzinösen Zysten zu unterscheiden, jedoch nicht zwischen malignen und nicht-malignen.<sup>73</sup>

Muzinöse Zysten haben höhere CEA-Werte als nicht-muzinöse. Bei einem cut-off von  $\geq 192$ - $200$  ng/ml kann so eine diagnostische Genauigkeit von 80% erzielt werden, auch wenn niedrige CEA-Werte eine muzinöse Zyste nicht ausschließen.<sup>42</sup> Dieses Ergebnis wird auch in einer Metaanalyse von Kamata et al. bestätigt.<sup>74</sup>

Umgekehrt konnte in Studien bei einem cut-off von  $< 5$  ng/ml ein positiver prädiktiver Wert von bis zu 95% für SZN erzielt werden (dieser Wert gilt aber auch für Pseudozysten).<sup>75, 76</sup> Angemerkt sei hier aber, dass sich niedrige CEA-Werte unter Umständen auch in IPMN und neuroendokrinen Tumoren finden, und dass die diagnostische Genauigkeit an einer oft zu geringen Menge an Aspirat beeinträchtigt sein kann.<sup>48, 77, 78</sup>

Hohe Amylasewerte von etwa 18000 IU/L im Punktat finden sich häufig in Pseudozysten, können aber auch in muzinösen Zysten vorkommen.<sup>79</sup>

Mittels Auswertung der Zytologie der Feinnadelpunktion kann derzeit keine sichere Aussage zur Malignität der Zyste getroffen werden. Studien zeigen, dass die Zytologie eine recht hohe Spezifität von bis zu 96% hat, jedoch eine niedrige Sensitivität.<sup>80, 81</sup> Aus diesem Grund wird derzeit lediglich bei kleinen BD-IPMNs mit *worrisome features* empfohlen, die Zytologie als Ergänzung, diese jedoch nicht standardmäßig mit einzubeziehen.<sup>14</sup>

In den letzten Jahren gewinnt die endosonographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie zunehmend an Bedeutung. Hierbei wird eine kleine Zange durch das Lumen einer 19-gauge EUS-FNA-Nadel (*fine needle aspiration*) vorgeschoben, um eine Biopsie zu gewinnen. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass diese sogenannte EUS-FNB (*fine needle biopsy*) oder EUS-TTNB (*through-the-needle biopsy*) der EUS-FNA hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit überlegen ist. So zeigte sich in einer Metaanalyse von Westerveld et al. nach Abgleich mit der Histologie im OP-Präparat eine erhöhte diagnostische Genauigkeit von 82,3% gegenüber der von 26,8% der FNA. Für muzinöse Zysten zeigte sich eine Sensitivität und Spezifität von 90,1% bzw. 94%.<sup>82</sup> Höhere diagnostische Genauigkeit sowie Sensitivität und Spezifität für muzinöse Zysten allgemein sowie für einen spezifischen Zystentyp konnten im Review von Rift et al. ebenfalls für die EUS-FNB im Vergleich zur EUS-FNA nachgewiesen werden.<sup>83</sup>

Die Suche nach Biomarkern, um bessere Vorhersagen zum malignen Potential der Zyste machen zu können, ist Gegenstand vieler Forschungsprojekte.<sup>84-86</sup>

#### 1.4.2.4 Transabdominale Sonographie

Zystische Läsionen des Pankreas können auch mittels transabdominaler Sonographie dargestellt werden. Morelli et al. führten Verlaufskontrollen mittels transabdominaler Sonographie und MRT bei 200 Patienten mit zystischen Pankreasläsionen über 5 Jahre durch. Hierbei konnten Veränderungen der Zysten (Hauptgangveränderungen, Größenprogredienz, erhöhte Anzahl) sonographisch bei 28 Patienten nachgewiesen werden. Zusätzlich durchgeführte MRT-Untersuchungen bestätigten die Befunde, ohne zusätzliche Informationen zu liefern.<sup>87</sup> Sun et al. führten bei Patienten mit bekannten Pankreaszysten MRT sowie verblindete transabdominale Sonographien am selben Tag durch.<sup>88</sup> Zysten >3cm Größe konnten in 100%, Zysten zwischen 2 und 3cm zu 92%, Zysten zwischen 1 und 2cm in 35% und Zysten <1cm in 16% der Fälle sonographisch dargestellt werden. In einer weiteren Studie bei Jeon et al. zeigte sich, dass die sonographische Nachweisrate von Pankreaszysten deutlich höher war (95,2% vs 40%), wenn vor der Ultraschalluntersuchung CT, MRT oder EUS durchgeführt worden waren.<sup>89</sup> Die transabdominale Sonographie kann also bei bekannten Pankreaszysten ab einer gewissen Größe für Verlaufskontrollen eingesetzt werden. Vorteile sind neben Fehlen von Invasivität und Strahlenbelastung auch die geringeren Kosten. In internationalen Leitlinien hat die transabdominale Sonographie derzeit noch keinen Stellenwert, jedoch wird in der italienischen Leitlinie bereits empfohlen, im transabdominalen Ultraschall sichtbare Zysten zunächst sonographisch zu kontrollieren.<sup>33, 42, 90</sup>

### 1.5 Management von neoplastischen Pankreaszysten

Die zentrale Frage im Management von neoplastischen Pankreaszysten für Patient und Untersucher ist, bei welcher Zyste eine klare OP-Indikation besteht, und welche Zysten zunächst weiter beobachtet werden können. Einerseits soll mittels Resektion ein möglicherweise entstehendes Karzinom verhindert werden, andererseits sollen unnötige risikoreiche Eingriffe am Pankreas verhindert werden.

Dies ist vor allem vor dem Hintergrund der teilweise herausfordernden Diagnostik schwierig. Empfehlungen zur Resektion und möglichen Follow-Up-Untersuchungen bei IPMN und MZN wurden 2006 in den *International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas* („Sendai-Kriterien“) formuliert.<sup>36</sup> Diese wurden 2012 und 2017 jeweils aktualisiert („Fukuoka-Kriterien“ oder *Fukuoka Guidelines*).<sup>14, 42</sup> Auch die

*American Gastroenterological Association (AGA)* veröffentliche 2015 Leitlinien zum Management asymptomatischer Pankreaszysten.<sup>91</sup> 2018 veröffentliche die *European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas* zudem für alle zystischen Pankreasneoplasien geltende Leitlinien.<sup>33</sup> Die in den Leitlinien ausgesprochenen Empfehlungen basieren jedoch auf einem eher moderaten Evidenzgrad.

### 1.5.1 Empfehlungen zur Resektion

#### 1.5.1.1 Empfehlungen zur Resektion bei IPMN

In den *Fukuoka guidelines* wird bei ausreichendem Verdacht auf MD-IPMN oder mixed-Type IPMN eine Resektion empfohlen, wenn die körperlichen Voraussetzungen des Patienten dies zulassen.<sup>14</sup>

Für Patienten mit MD-IPMN gilt dies insbesondere bei einem Pankreashauptgang von >10mm, Knoten in der Wand der zystischen Läsion oder Ikterus eine Resektion durchzuführen (*high-risk-stigmata*). Bei einer Hauptgangerweiterung auf 5-9mm wird zunächst keine Resektion, sondern eine weitergehende Beurteilung mit EUS empfohlen.<sup>14</sup> Die Europäischen Leitlinien sehen bei MD-IPMN eine Pankreasgangerweiterung  $\geq 5\text{mm}$  als relative Resektionsindikation.<sup>33</sup>

Bei BD-IPMN liegt das Risiko eines vorliegenden invasiven Karzinoms oder einer high-grade Dysplasie bei etwa 30%. Hier wird in den *Fukuoka-Guidelines* ein weniger invasiver Ansatz empfohlen: Zeigen sich in der Bildgebung bei vermuteter BD-IPMN Hinweise für Pankreashauptgangerweiterung auf  $\geq 10\text{mm}$ , Kontrastmittel aufnehmende Wandknoten  $\geq 5\text{mm}$  Größe oder liegt ein durch eine Pankreaskopfläsion verursachter Ikterus vor, sollte eine Resektion erwogen werden. Weist die Zyste diese Resektionsindikationen nicht auf, wird zunächst auf sog. *worrisome features* untersucht<sup>a</sup>. Liegt einer dieser Befunde vor, wird eine weitergehende Diagnostik per EUS mit FNA (*fine needle aspiration*) mit der Frage nach Wandknoten, Hauptgangbeteiligung und malignitätssuspekter Zytologie empfohlen. Eine absolute Empfehlung zur Resektion wird hier nur bei Vorliegen einer Zytologie mit high-grade Dysplasie oder bei Wandknoten in der Bildgebung, die mit erhöhtem Risiko für ein invasives Karzinom oder high-grade Dysplasie einhergehen, ausgegeben.<sup>14</sup> Liegen

---

<sup>a</sup>Zystengröße  $\geq 3\text{cm}$ , verdickte Zystenwand, Knoten in der Zystenwand  $< 5\text{mm}$ , Pankreasgang zwischen 5-9mm, abrupter Abbruch des Pankreasgangs mit distaler Pankreasatrophie, Lymphadenopathie, erhöhtes CA 19-9 im Serum, Wachstumsrate der Zyste  $\geq 5\text{mm} / 2$  Jahren, Pankreatitis.

diese Kriterien nicht vor, hängt das weitere Vorgehen von der Zystengröße ab. Bei Zysten  $\geq 3\text{cm}$  Größe soll eine engmaschige Überwachung in Intervallen von 3-6 Monaten abwechselnd mittels MRT und EUS erfolgen. Bei jungen, gesunden Patienten soll eine Operation erwogen werden. Kleinere Zysten sollen weiter verlaufskontrolliert werden. Bei einer Größe von 2-3cm kann bei Patienten, bei denen absehbar ist, dass sie über lange Zeit follow-up-Untersuchungen benötigen werden, eine Operation erwogen werden.

Die absoluten OP-Indikationen der europäischen Leitlinie gleichen denen der *Fukuoka-Guidelines*. Diese werden noch um relative Resektionsindikationen für BD-IPMN wie Größe  $\geq 4\text{cm}$ , erhöhtes Ca 19-9 im Serum, Symptome (neu diagnostizierter Diabetes Mellitus, akute Pankreatitis), Pankreashauptgangerweiterung zwischen 5 und 9,9mm und eine Wachstumsrate von  $>5\text{mm}$  pro Jahr ergänzt.<sup>33</sup>

Da auch 5-10 Jahre nach Resektion einer IPMN Rezidive auftreten können, wird empfohlen, nach Resektion einer IPMN so lange follow-up-Untersuchungen mit CT, MRT und/oder EUS durchzuführen, wie der noch aufgrund seines Allgemeinzustandes für eine Resektion in Frage kommt.<sup>14</sup> Die Prognose von IPMN nach Resektion ist abhängig vom histologischen Subtyp (s.o.) und vom Vorliegen von Invasivität. Die 5-Jahres-Überlebensrate für nicht-maligne MD-IPMN nach Resektion liegt bei 100%.<sup>92</sup> Bei nicht-invasiven malignen IPMN liegt sie bei  $>70\%$ . Ist Invasivität gegeben, reicht sie von 30 bis 60%, und liegt damit noch über der des resektablen duktales Adenokarzinom von 15-25%.<sup>93, 94</sup>

#### 1.5.1.2 Empfehlungen zur Resektion bei MZN

Da die meisten Patienten, bei denen eine MZN per Bildgebung diagnostiziert wird, relativ jung sind, und damit häufig für eine Operation geeignet sind, sind die Zysten meist im Pankreaskörper und -schwanz befinden und somit häufig mit der verhältnismäßig sicheren Pankreaslinksresektion entfernt werden können, empfehlen die *Fukuoka-Guidelines* bei vermuteter MZN grundsätzlich eine Resektion. Bei MZN  $<4\text{cm}$  Größe ohne Wandknoten können ein laparoskopischer Zugang sowie parenchymerhaltende Verfahren in Erwägung gezogen werden.<sup>42</sup> Laut den europäischen Leitlinien kann bei asymptomatischen MZN  $\leq 4\text{cm}$  Größe zunächst eine engmaschige Überwachung erwogen werden.<sup>33</sup>

Die Resektion einer MZN ohne Anteile eines Karzinom ist kurativ, und hat eine exzellente Prognose (10-Jahres-Überlebensrate  $>98\%$ ).<sup>95, 96</sup> Sogar bei Patienten mit

nicht-invasivem muzinösem Zystadenokarzinom zeigte sich in einer Studie von Yamao et al. eine 10-Jahres-Überlebensrate von 94,7%.<sup>96</sup> Bei Patienten mit invasivem Karzinom zeigten sich 10-Jahres-Überlebensraten von 62,5 bzw. 79,6%.<sup>95, 96</sup> Bei Patienten mit invasivem MZN empfehlen die *Fukuoka guidelines* Follow-Up-Untersuchungen wie bei duktalem Pankreaskarzinom durchzuführen.<sup>42</sup> Follow-Up-Untersuchungen nach Resektion einer benignen MZN werden nicht empfohlen.<sup>32, 42</sup>

#### 1.5.1.3 Empfehlungen zur Resektion bei SZN

Aufgrund der seltenen malignen Entartung wird bei Verdacht auf eine SZN grundsätzlich ein konservatives Vorgehen empfohlen. Ist die Diagnose ausreichend sicher gestellt, wird eine Resektion in der europäischen Leitlinie nur bei symptomatischen Patienten empfohlen.<sup>33</sup>

#### 1.5.2 Größe als Kriterium für Resektion

Die Größe einer Zyste bei Diagnosestellung spielt in vielen Leitlinien und Studien eine wichtige Rolle. Neben der Tatsache, dass größere Zysten häufiger symptomatisch sind und daher häufiger reseziert werden, ist vor allem bei BD-IPMN eine wichtige Frage, ob höhere Zystengröße mit Malignität korreliert, da jene ein einfach zu identifizierendes Merkmal der zystischen Läsion ist.<sup>70</sup>

Diverse Studien und Metaanalysen konnten zeigen, dass bei Fehlen anderer Risikofaktoren eine Größe von über 3cm tatsächlich ein signifikanter Risikofaktor für Malignität in BD-IPMN ist.<sup>97, 98</sup> In anderen Studien zeigten sich jedoch auch in BD-IPMN unter 3cm Malignität von 24,6% bzw. sogar 48% in BD-IPMN zwischen 2 und 3cm.<sup>99, 100</sup>

Die europäischen Leitlinien werten eine Größe von >4cm bei BD-IPMN als relative Resektionsindikation.<sup>33</sup> Laut *Fukuoka guidelines* soll bei BD-IPMN von >3cm Größe zunächst eine weitere Risikostratifizierung mittels EUS erfolgen, eine Operation soll bei geeigneten Patienten jedoch in jedem Fall erwogen werden, solange diese für eine Operation geeignet sind.<sup>14</sup>

Auch bei MZN zeigt sich das Vorliegen von Malignität unter anderem abhängig von der Größe. MZN <4cm Größe ohne andere Hinweise für Malignität in der Bildgebung (z.B. Wandknoten) weisen selten Malignität auf.<sup>101</sup> Daher werden in diesen Fällen in der europäischen Leitlinie zunächst engmaschige Kontrollen empfohlen.<sup>33</sup> Die *Fukuoka Guidelines* empfehlen jedoch bei Verdacht auf MZN bei jeglicher Größe eine

Resektion, bei MZN unter 4cm Größe soll jedoch eine parenchymsparende Resektion erwogen werden.<sup>42</sup>

Wurden für SZN in der Vergangenheit Resektionen bei Größe >4cm empfohlen, da diese mit erhöhter Wahrscheinlichkeit Symptome verursachen<sup>35</sup>, findet sich in der europäischen Leitlinie nun keine Empfehlung zur Resektion von SZN in Abhängigkeit von der Größe.<sup>33</sup>

### 1.5.3 Empfehlungen zu Follow-Up-Untersuchungen

Gemäß den *Fukuoka guidelines* können BD-IPMN <3cm Größe, die weder *high-risk stigmata* noch *worrisome features* (vgl. 1.5.1.1) aufweisen, zunächst weiter kontrolliert werden. Bei BD-IPMN zwischen 2 und 3cm Größe wird zunächst ein EUS nach 3-6 Monaten, anschließend jährliche Kontrollen mit EUS und MRT im Wechsel empfohlen. Die Kontrollen sollen so lange durchgeführt werden, bis keine OP-Fähigkeit mehr gegeben ist. Bei jungen, gesunden Patienten, bei denen die Aussicht auf ein sehr langes Follow-Up-Intervall besteht, kann eine Resektion erwogen werden.<sup>14</sup>

Bei BD-IPMN zwischen 1 und 2cm Größe wird zunächst eine halbjährliche Kontrolle mittels CT/MRT empfohlen, nach einem Jahr dann jährliche Kontrolluntersuchungen. Das Intervall kann bei gleichbleibendem Befund auf alle zwei Jahre verlängert werden. Bei Zysten <1cm Größe wird eine halbjährliche CT oder MRT-Kontrolle empfohlen, zeigen sich hierbei keine Veränderungen kann das Intervall auf zwei Jahre verlängert werden.<sup>14</sup> In der europäischen Leitlinie werden für alle IPMN ohne OP-Indikation zunächst halbjährliche Kontrolluntersuchungen mittels MRT empfohlen, nach einem Jahr kann das Intervall auf jährlich verlängert werden.<sup>33</sup>

Bei ausreichenden Hinweisen auf eine SZN empfiehlt die europäische Leitlinie eine Kontrolluntersuchung nach einem Jahr. Zeigen sich hier keine Änderungen sollten weitere Kontrollen nur bei Symptomen erfolgen.<sup>33</sup> Ist die Diagnose unsicher, wird empfohlen, wie bei BD-IPMN zu verfahren.

In einer Veröffentlichung des ACR (*American College of Radiology*) *Incidental Findings Committee* (IFC) zum Management von zufällig entdeckten Zysten wird empfohlen, nach 10 Jahren die Kontrolluntersuchungen zu beenden, solange sich in diesem Zeitraum keine OP-Indikation oder weiter kontrollbedürftige Befunde ergeben.<sup>70</sup> Ein Einstellen der Kontrolluntersuchungen wird ebenfalls empfohlen, wenn der Patient im Zeitraum der Kontrolluntersuchungen 80 Jahre alt wird. Wird eine Zyste bei einem über

80-jährigen Patienten diagnostiziert, werden kürzere Überwachungsintervalle empfohlen.

In Leitlinien der *American Gastroenterological Association* wird empfohlen, bei Zysten ohne OP-Indikation die Kontrolluntersuchungen nach 5 Jahren zu beenden. Die Autoren geben hier jedoch nur eine eingeschränkte Empfehlung.<sup>91</sup> Derzeit finden sich in der Literatur also unterschiedliche Empfehlungen bezüglich der Länge des Überwachungsintervalls.

## **1.6 Fragestellung**

Das Vorgehen bei kleinen Pankreaszysten ist weiterhin Gegenstand von Diskussionen. Dem defensiven Vorgehen mit ggf. Begrenzung der Nachbeobachtung werden Studien mit aus kleinen Zysten hervorgehendem signifikantem Risiko gegenübergestellt.<sup>91, 100</sup> Letztere beziehen sich dabei auf ein möglicherweise relevantes Risiko einer malignen Entartung bei kleinen Seitenast-IPMN. Das wesentliche Problem besteht in der Frage, wie groß der Anteil von BD-IPMN an allen kleinen ZPL ist. Durch die Kommunikation mit dem Hauptgang stellen Erweiterungen desselben ein praktisch weitestgehend sicheres Diagnosekriterium für eine BD-IPMN dar. Werden diese Erweiterungen nicht gesehen, ist die Diagnose unsicher. Die wesentliche Autopsiestudie zu dieser Frage gibt darüber keinen Aufschluss, da sie vor der Festlegung der Entität IPMN publiziert worden ist.<sup>3, 6</sup> Trotz der seit längerem bestehenden Guidelines zum Umgang mit kleinen (muzinösen) Zysten führen die diagnostischen Unsicherheiten im Verlauf zu Resektionen in einzelnen Zentren, nicht zuletzt gestützt auf Daten zum malignen Potential kleiner BD-IPMN. Die präoperative diagnostische Unsicherheit bei kleinen Zysten führt jedoch dazu, dass der tatsächliche Anteil an BD-IPMN an allen Zysten nicht bekannt ist, was die Entscheidungsfindung beim einzelnen Patienten deutlich erschweren kann. Daher soll in der vorliegenden Arbeit das Risiko im Verlauf der Nachbeobachtung gegenüber dem der auch im Verlauf getroffenen Resektionsentscheidung beurteilt werden. Es wird dabei die Hypothese aufgestellt, dass das Beobachten von ZPL bis 3 cm Durchmesser ohne Hauptgangerweiterung nicht das Risiko übersteigt, an einer (möglicherweise ungerechtfertigten) Operation zu versterben, sofern hinreichend sicher ein zystisch degenerierter Tumor ausgeschlossen ist.

Dies soll durch eine retrospektive Studie erfolgen, bei der ein klinisches bzw. bildgebendes Follow-Up von Patienten erhoben wird, bei denen zwischen 2002 und

2011 eine Pankreaszyste in einem von fünf Zentren diagnostiziert worden ist, welches bei Fehlen von aktuellen Bildgebungsdaten durch eine Ultraschalluntersuchung ergänzt wird.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienart und -vorgehen**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Daten aller Patienten mit nicht-entzündlichen Pankreaszysten bis 3cm Größe, die zwischen dem 01.01.2002 und dem 31.12.2011 eine Untersuchung der Zyste mit Endosonographie in einer der folgenden fünf Kliniken erhalten haben: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Israelitisches Krankenhaus Hamburg, Asklepios Klinik Barmbek in Hamburg, Universitätsmedizin Greifswald und Sana-Klinikum Berlin-Lichtenberg.

Nachdem die Studie ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg erhalten hatte, wurden zunächst alle Patienten, bei denen eine durch Endosonographie beurteilte Zyste gefunden wurde, auf Ausschlusskriterien geprüft (s. Kap. 2.2) und ggf. in die Studie eingeschlossen. Die erste Endosonographie wird als Index-EUS bezeichnet. Nach Einschluss in die Studie wurden die zuweisenden Kollegen von der jeweiligen Klinik um Einverständnis gebeten, ihre Patienten direkt kontaktieren zu dürfen (s. Anhang 1). Sofern die Zuweiser in einem Zeitraum von zwei Wochen nicht widersprachen, wurden die Patienten angeschrieben. Dieser Brief enthielt einen Fragebogen, der ein klinisches Follow-Up erhob mit Fragen nach Beschwerden bei Diagnosestellung, aktuellen Beschwerden, aktuellen Follow-Up-Untersuchungen, OP der Bauchspeicheldrüse etc. (Anhang 2). Darüber hinaus enthielt der Brief eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie eine Schweigepflichtsentbindung, mit der der Hausarzt der Patienten bzgl. etwaiger Follow-Up-Untersuchungen kontaktiert werden konnte (Anhang 3). Im Anschluss wurde die Akte des Patienten in der jeweiligen Klinik nach vorliegenden Follow-Up-Untersuchungen (CT, MRT, Endosonographie, Abdomen-Sonographie) der Bauchspeicheldrüse oder, sofern vorliegend, histopathologischen Befunden einer Resektion durchsucht. Lag in der jeweiligen Klinik keine Follow-Up-Untersuchung (CT, MRT, Endosonographie, Abdomen-Sonographie) vor, die mindestens ein 5-Jahres-Follow-Up ergab, so wurde der Hausarzt mit der Bitte um Zusenden von aktuellen Follow-Up-Untersuchungen kontaktiert (Anhang 4). Fand sich auch hier keine Follow-Up-Untersuchung von 5 oder mehr Jahren, boten wir den Patienten per Brief oder Telefon an, eine Abdomen-Sonographie in der jeweiligen Klinik durchführen zu lassen. Patienten, die auf unseren Brief nicht reagierten, wurden zunächst telefonisch kontaktiert, mit der Bitte, bei Einverständnis den Brief unterschrieben an uns

zurückzusenden. Konnten wir die Patienten nicht erreichen, oder schickten sie uns die Einverständniserklärung nicht zu, wurden diese Patienten als *lost to Follow-Up* gewertet.

Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert gespeichert und in einer Excel-Tabelle am UKE zusammengeführt. Für die Auswertung stehen neben den Daten der Untersuchungen Klinik-, Patientencode, Alter und Geschlecht zur Verfügung.

Die Patienten wurden nach den folgenden erhobenen Endpunkten eingeordnet:

- Follow-Up-Untersuchung von über 5 Jahren nach Index-EUS
- OP des Pankreas mit histopathologischem Untersuchungsergebnis
- Verstorbene Patienten (mit Todesursache)

## **2.2 Studienpopulation**

### **2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die zwischen dem 01.01.2002 und dem 31.12.2011 mit einer nicht-entzündlichen Pankreaszyste bis 3cm Größe in den o.g. teilnehmenden Kliniken endosonographisch untersucht wurden. Als Größe wurde der breiteste beschriebene Durchmesser erhoben.

Es wurden folgende Ausschlusskriterien angewandt:

- Zustand nach akuter Pankreatitis mit Pseudozystenbildung im Rahmen der Entzündung
- Eindeutige chronische Pankreatitis (Alkohol/Familienanamnese, Klinik, Morphologie des Pankreas mit fortgeschrittener Entzündung an Gang und Parenchym)
- Pankreaszysten >3cm
- Initialverdacht auf Malignom (zystisch/nicht zystisch)
- Verdacht auf/gesicherte MD-IPMN: Gangdilatation >3mm
- Keine Patientenzustimmung zur pseudonymisierten Datenauswertung

### **2.3 Statistische Analyse**

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics, Version 27 (International Business Machines Corporation (IBM), Armonk, NY, USA). Bei der deskriptiven Statistik wurden Mittelwert und Standardabweichung sowie der Median bestimmt. Vergleiche von Mittelwerten bei verbundenen Stichproben wurden mittels des verbundenen T-Tests durchgeführt. Zentrale Tendenzen unabhängiger Variablen wurden mittels Man-Whitney-U-Test verglichen. Korrelationsanalysen erfolgten mittels Berechnung von Spearmans Rangkorrelationskoeffizient. p-Werte von  $< 0,05$  wurden dabei als signifikant erachtet.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Studieneinschluss**

#### **3.1.1 Ausschluss nach Kontrolle**

Nach erster Prüfung der Datenbanken wurden 682 Patienten mit einer Zyste gefunden. Nach Ausschluss wegen Hauptgangerweiterung, bekannter chronischer Pankreatitis und Malignomverdacht sowie von 23 Patienten, die die Teilnahme ablehnten, wurden 397 Patienten in die Studie eingeschlossen.

### **3.2 Geschlecht und Alter der Patienten**

Von den 397 Patienten waren 268 Frauen (67,5%) und 129 Männer (32,5%). Der Median des Alters bei der Index-EUS der Patienten betrug 68 Jahre (Range: 19 – 91).

### **3.3 Übersicht der Endpunkte**

Bei 127 Patienten (32%) wurde eine Bildgebung (CT, MRT, Abdomensonographie oder Endosonographie) mehr als fünf Jahre nach der Index-EUS durchgeführt. Bei 39 Patienten (9,8%) wurde lediglich ein klinisches Follow-Up von > 5 Jahren nach Index-EUS durch einen Fragebogen erhoben, ohne dass aktuelle Bildgebungen durchgeführt wurden.

44 (11,1%) Patienten wurden am Pankreas operiert. Dabei liegt in 43 Fällen ein histopathologisches Untersuchungsergebnis vor. 3 Patienten (6,8% aller operierten Patienten) sind an den Folgen der OP gestorben. 77 Patienten (19,4%) waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben, davon ist bei 64 Patienten (16,1%) die Todesursache bekannt.

Insgesamt 110 (27,7%) Patienten wurden als *lost to Follow-Up* gewertet. Bei 52 Patienten (13,1%) lagen außer der Index-EUS keine weiteren Informationen über den Verlauf vor. Bei 56 Patienten (14,1%) lag eine Follow-Up-Untersuchung von < 5 Jahren vor. Bei zwei Patienten (0,5%) wurde lediglich ein klinisches Follow-Up von < 5 Jahren nach Index-EUS mittels Fragebogen ermittelt.

Tab. 3: Übersicht Ergebnisse (n=397)

Eingeschlossene Patienten	n=397, mittleres Alter 66,8 Jahre
Weiblich	268 (67,5%), mittleres Alter: 67 Jahre
Männlich	129 (32,5%), mittleres Alter: 66 Jahre
Endpunkt	n=248 (62,5%)
Follow-Up-Untersuchung > 5 Jahre nach Index-EUS	127 (32%)
OP des Pankreas	
mit histopathologischem Untersuchungsergebnis	43 (10,8%)
ohne histopathologisches Untersuchungsergebnis	1 (0,3%)
Verstorbene Patienten	
Todesursache bekannt	64 (16,1%)
Todesursache unbekannt	13 (0,33%)
Klinisches Follow-Up > 5 Jahre	n=39 (9,8%)
Lost to Follow-Up	n=110 (27,7%)
Keine Information nach Index-EUS	52 (13,1%)
Follow-Up-Untersuchung < 5 Jahre nach Index-EUS	56 (14,1%)
Klinisches Follow-Up < 5 Jahre	2 (0,5%)

### 3.4 Eigenschaften der Zysten in Index-EUS

#### 3.4.1 Zystengröße

Als Zystengröße wurde der größte angegebene Durchmesser gewertet. Multizystische Läsionen wurden als einzelne Zyste gewertet, es wurde der Gesamtdurchmesser der Läsion als Größe angegeben und die Zyste als Einzelzyste gewertet. Nur wenn die Zysten nicht aneinander angrenzten, wurden sie als mehrere Zysten bewertet.

Von 22 Patienten (5,5%) lag bei der Index-EUS keine exakte Größenangabe vor. Der Mittelwert der 377 Patienten mit exakter Größenangabe lag bei 13,6mm (SD: 7,5mm, Range: 1 – 30mm).

#### 3.4.2 Zystenanzahl

Bei 254 Patienten (64%) der 397 eingeschlossenen Patienten wurde bei der Index-EUS nur eine einzelne Zyste diagnostiziert. Bei 57 (14,4%) der Patienten lagen zwei, bei 19 (4,8%) drei und bei 5 Patienten (1,3%) vier Zysten vor. 12 Patienten (3%) hatten mehr als vier Zysten mit konkreter Zahlangabe. Mehrere Zysten ohne genaue Angabe von Zahlen fanden sich bei 50 Patienten (12,6%).

#### 3.4.3 Lokalisation der Zysten

Bei 128 Patienten (32,2%) fanden sich Zysten im Pankreaskopf. Im Übergang von Kopf zu Korpus fanden sich Zysten bei 47 Patienten (11,8%), im Korpus bei 79 Patienten (19,9%), im Übergang von Korpus zu Kauda bei 23 Patienten (5,8%) und in

der Kauda bei 40 Patienten (10,1%). Bei 73 Patienten (18,4%) lagen Zysten in mehreren Teilen des Pankreas vor und in 7 Fällen (1,8%) wurde keine Angabe zur Lokalisation der Zysten gemacht.

Tab. 4: Größe, Anzahl und Lokalisation der Zysten (n=397)

Größe, Mittelwert in mm	13,6 (SD: 7,5)
Größe min in mm	1
Größe max in mm	30
Anzahl Zysten in Index-EUS	n=397
Eine Zyste	254 (64%)
Zwei Zysten	57 (14,4%)
Drei Zysten	19 (4,8%)
Vier Zysten	5 (1,3%)
Mehr als vier Zysten mit konkreter Angabe	12 (3%)
Mehrere Zysten ohne genaue Angabe	50 (12,6%)
Lokalisation Zysten in Index-EUS	n=397
Pankreaskopf	128 (32,2%)
Übergang Kopf zu Korpus	47 (11,8%)
Korpus	79 (19,9%)
Übergang Korpus zu Kauda	23 (5,8%)
Kauda	40 (10,1%)
Mehrere Teile des Pankreas	73 (18,4%)
Keine Angabe zur Lokalisation	7 (1,8%)

### 3.5 Operierte Patienten

Insgesamt wurden 44 der 397 Patienten (11,1%) im Verlauf am Pankreas operiert. Diese Patienten waren im Mittel zum Zeitpunkt der Operation 63 Jahre alt (SD: 12, Range: 38-78, Median: 67). Im Mittel wurden die Patienten 17 Monate nach Index-EUS operiert (Range: 0-101). 29 der 44 Patienten (65,9%) wurden in den ersten 6 Monaten nach der Index-EUS operiert. Bei 43 der 44 (97,7%) Patienten lag das histopathologische Untersuchungsergebnis vor.

#### 3.5.1 Histopathologische Untersuchungsergebnisse

Die 43 vorliegenden histopathologischen Untersuchungen zeigten folgende Ergebnisse: Bei 13 (29,5%) der Patienten fand sich eine SZN. Bei 12 Patienten wurde eine IPMN diagnostiziert. Bei diesen Patienten fand sich bei zwei Patienten keine Dysplasie, bei neun Patienten eine Low-grade-Dysplasie und bei einem Patienten wurden keine Angaben zur Dysplasie gemacht. Insgesamt wurden sechs MZN diagnostiziert. Bei diesen lag in einem Fall eine Low-grade-Dysplasie vor, die anderen fünf wiesen keinerlei Dysplasie auf.

Bei drei Patienten wurden neuroendokrine Tumore nachgewiesen. Bei einem Patienten zeigte sich neben einer Pseudozyste ein niedrig malignes gut differenziertes neuroendokrines Karzinom (NEC) mit Infiltration des peripankreatischen Fettgewebes und Mikrometastase in einem Lymphknoten. Es handelte sich um ein G1-Grading bei einem Ki-67-Proliferationsindex von 2%. In einem weiteren neuroendokrinen Tumor zeigte sich ein Proliferationsindex von <1%, was einem G1-Grading entspricht. Bei dem dritten Neuroendokrinen Tumor liegt der Proliferationsindex nicht vor, das Grading wurde jedoch als G1 beschrieben.

In einem histologischen Präparat fanden sich verschiedene Befunde. Neben einer geringen chronischen Pankreatitis zeigte sich eine pankreatische intraepitheliale Neoplasie IA (PanIN-IA), sowie ein „zystisch aufgetriebener Ausführungsgang“. Letztere sollte laut histopathologischem Bericht noch immunhistologisch untersucht werden, das Ergebnis dieser Untersuchung liegt jedoch nicht vor.

In vier histologischen Untersuchungen wurde eine chronische Pankreatitis diagnostiziert, davon lag in einem Fall zudem eine PanIn-IA vor. In vier weiteren Fällen lagen ebenfalls keine Neoplasien vor: Es handelte sich um eine Retentionszyste, eine epitheliale Zyste, eine Pseudozyste, sowie ein tumorfreies Pankreas mit Nekrosen. In einem Fall war die histopathologische Untersuchung nicht verfügbar.

Tabelle 5 zeigt einen Überblick über die histopathologischen Befunde. Tabelle 6 zeigt die OP-Indikationen der einzelnen Operationen und stellt dar, welches histopathologische Ergebnis sich jeweils im Resektat zeigte. Hierbei wird unterschieden zwischen Indikationen mit präoperativer Diagnoseannahme und Indikationen ohne präoperative Diagnoseannahme.

Tab. 5: Übersicht operierte Patienten

Histopathologischer Befund	n=44
SZN	13 (29,5%)
BD-IPMN	
keine Dysplasie	2 (4,5%)
low-grade Dysplasie	9 (20,5%)
keine Angabe zur Dysplasie	1 (2,3%)
MZN	
keine Dysplasie	5 (11,4%)
low-grade Dysplasie	1 (2,3%)
Chronische Pankreatitis	3 (6,8%)
Chronische Pankreatitis / PanIN-IA	1 (2,3%)
NET (G1)	2 (4,5%)
NEC / Pseudozyste	1 (2,3%)
Epitheliale Zyste	1 (2,3%)
Retentionszyste	1 (2,3%)
Nekrotisches tumorfreies Gewebe	1 (2,3%)
Pseudozyste	1 (2,3%)
PanIN-IA / Chronische Pankreatitis / „Kleine Gangzyste“	1 (2,3%)
k.A.	1 (2,3%)

Tab. 6: OP-Indikation und histopathologisches Ergebnis (n=44)

Indikation (ohne Diagnoseannahme)	n=17	Histopathologisches Ergebnis	n=17
Gangdilataation im Verlauf (+Größenzunahme)	1		
Größenzunahme	1	BD-IPMN	2
Tumorboard: zystische RF	1		
„kleinzystische RF“	1		
Größenzunahme	4		
„Neu: solide Anteile“	1	SZN	7
Erhöhte Tumormarker	1	MZN	1
Größenzunahme	1	NET (G1)	1
„Symptome einer Cholestase“	1	NEC / Pseudozyste	1
FNA: „Maligne Zellen“	1		
Tumorboard: zystische RF	1	Chronische Pankreatitis	2
Größenzunahme und Cholestase, vor NTx <sup>b</sup>			
Lebenspende	1	Chronische Pankreatitis / PanIN-IA	1
Größenzunahme	1	Retentionszyste	1
Schmerzen + Raumforderung im Pankreas	1	Epitheliale Zyste	1
Indikation (mit Diagnoseannahme)	n=14	Histopathologisches Ergebnis	n=14
IPMN (+Größenzunahme)	1		
IPMN (+Größenzunahme und Hauptgangbeteiligung)	1		
IPMN (Hauptganganschluss)	1		
IPMN	2		
SZN (Indikation wegen Größenzunahme)	1	BD-IPMN	6
MZN	1		
Zystadenokarzinom	1	MZN	2
MZN	1		
Zystadenokarzinom	2		
IPMN (+Größenzunahme)	1	SZN	4
V.a. NET durch Zytologie FNA	1	NET (G1)	1
BD-IPMN DD Zystadenokarzinom	1	Tumorfrees Pankreas mit Nekrosen	1
Indikation unbekannt	n=13	Histopathologisches Ergebnis	n=13
k.A.	4	BD-IPMN	4
k.A.	3	MZN	3
k.A.	2	SZN	2
k.A.	1	Chronische Pankreatitis	1
k.A.	1	PanIN-IA / CP / „Kleine Gangzyste“	1
k.A.	1	Pseudozyste	1
k.A.	1	k.A.	1

<sup>b</sup> NTx = Nierentransplantation

### 3.5.2 Operationstyp

Bei 16 Patienten wurde eine Whipple-OP durchgeführt. 16 Patienten unterzogen sich einer Pankreaslinksresektion. Fünf Patienten erhielten eine duodenerhaltende Pankreaskopfresektion (DEPKR). Bei drei Patienten wurde die Teilresektion nicht genauer bezeichnet, zwei Patienten erhielten eine Enukleation und bei einem Patienten wurden eine Segmentresektion in der Mitte des Pankreas durchgeführt. Nicht nachvollziehbar war der Operationstyp bei einem Patienten.

Tab 7: Operationstypen

Operationstyp	n=44
Whipple-OP	16 (36,4%)
DEPKR	5 (11,4%)
Pankreaslinksresektion	16 (2,3%)
Teilresektion, nicht näher bezeichnet	3 (6,8%)
Enukleation	2 (4,5%)
Segmentresektion Mitte	1 (2,3%)
k.A.	1 (2,3%)

### 3.5.3 Postoperativ verstorbene Patienten

Drei der 44 operierten Patienten sind nach einer Pankreas-OP verstorben. Davon starben zwei Patienten innerhalb eines Monats nach OP (9 bzw. 27 Tage) und ein Patient nach 148 Tagen postoperativ. Bei beiden Patienten war eine Whipple-OP durchgeführt worden. Bei dem Patienten, der 27 Tage nach OP starb, lässt sich aufgrund fehlender Daten nicht eindeutig prüfen, ob der Tod als unmittelbare Folge der OP eintrat.

Der 9 Tage nach OP verstorbene Patient starb an einem septischen Schock infolge einer postoperativen Dünndarmischämie mit multiplen Perforationen und Peritonitis. Die Operationsindikation war aufgrund zunehmender Symptome einer Cholestase durchgeführt worden, histopathologisch zeigten sich eine Pseudozyste und ein gut differenziertes neuroendokrines Karzinom von 15mm Größe mit G1 Grading mit infiltrativem Wachstum ins peripankreatische Fettgewebe und einer Mikrometastase in einem Lymphknoten (vgl. Kapitel 4.4.2).

Die andere Patientin verstarb 148 Tage nach einer Whipple-OP an einem septischen Schock, nachdem sich postoperativ multiple abdominelle Fisteln mit Zökumperforation gebildet hatten. Die Operation war aufgrund von Größenprogredienz der Zyste vor einer möglichen Nierenlebenspende durchgeführt worden. Histopathologisch zeigten sich eine chronische Pankreatitis und eine Pan-IN IA.

### 3.6 Verstorbene Patienten

Von den 397 untersuchten Patienten waren 77 (19,4%) Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben. In 13 Fällen (16,9% der Verstorbenen) war die Todesursache kardialer Genese. In 50 Fällen (64,9%) war die Ursache eine andere, ebenfalls nicht mit dem Pankreas assoziierte Ursache. Ein Patient (1,3%) ist an einem Pankreaskarzinom gestorben. In 13 Fällen (16,9%) konnte keine Ursache erhoben werden.

Die verstorbenen Patienten waren im Mittel bei der Index-EUS 74 Jahre alt (SD: 9,7, Median: 74 Jahre). Im Mittel sind die Patienten 3,2 Jahre nach der Index-EUS verstorben, wobei von 12 Patienten kein Todesdatum ermittelt werden konnte.

Tab. 8: Verstorbene Pat. (n=77)

Todesursache	(n=77)
Andere (Nicht mit Pankreas assoziiert)	50 (65%)
Kardiale Ursache	13 (16,9%)
Pankreaskarzinom	1 (1,3%)
Ursache unbekannt	13 (16,9%)

### 3.7 Follow-Up-Untersuchungen

Ein vollständiges Follow-Up mit CT, MRT, Endosonographie oder Abdomensonographie >5 Jahre nach der Index-EUS liegt bei 127 Patienten (32%) vor. Im Mittel wurden die Follow-Up-Untersuchungen dieser 127 Patienten 7,3 Jahre nach der Index-EUS durchgeführt.

#### 3.7.1 Untersuchungsart

Die letzte Follow-Up-Untersuchung wurde bei 27 Patienten (21,3% der Patienten mit Langzeit-Follow-Up) per Endosonographie durchgeführt. 70 Patienten (55,1%) erhielten eine Abdomen-Sonographie. 17 Patienten (13,4%) wurden per CT untersucht und bei 13 Patienten (10,2%) war die letzte Follow-Up-Untersuchung eine MRT.

#### 3.7.2 Ergebnisse

Bei den Langzeit-Follow-Up-Untersuchungen wurde die Größenveränderung der Zyste ermittelt. Eine Veränderung von weniger als 1,5mm (Zu- oder Abnahme) wurde als größenkonstant gewertet. Bei 20 (15,7%) der 127 Patienten mit Follow-Up-Untersuchung > 5 Jahre nach Index-EUS zeigte sich im Verlauf eine Größenregredienz. Konstant blieben die Zysten bei 28 Patienten (22%), in 29 Fällen (22,8%) zeigte sich eine Größenprogredienz. In 37 Fällen (29,1%) waren bei der

Follow-Up-Untersuchung keine Zysten mehr nachweisbar. Bei 7 Patienten (5,6%) konnte die Zyste noch dargestellt werden, jedoch wurde keine Angabe zur Größe gemacht. In der Index-EUS fand sich bei 6 Patienten (4,7%) keine Größenangabe, sodass zur Progression keine Angaben gemacht werden können. Die Patienten wurden eingeschlossen, da in der Index-EUS beschrieben wurde, dass die Zysten <3cm maßen. Diese 6 Zysten hatten in der Follow-Up-Untersuchung folgende Größenangaben: 1mm, 8mm, 20mm, 34mm, in zwei Fällen war keine Zyste nachweisbar.

In 77 Fällen konnten sowohl in der Index-EUS als auch in der Follow-Up-Untersuchung konkrete Größenangaben ermittelt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 aufgelistet.

Tab. 9: Follow-Up-Untersuchungen > 5 Jahre (n=127)

Größe, Mittelwert in mm	10,9 (SD: 6,5)
Größe, min in mm	3
Größe, max in mm	80
Untersuchungsmethode	
Endosonographie	27 (21,3%)
Abdomen-Sonographie	70 (55,1%)
CT	17 (13,4%)
MRT	13 (10,2%)
Ergebnis	
Zyste kleiner geworden	20 (15,7%)
Zyste konstant (Toleranz <1,5mm)	28 (22%)
Zyste größer geworden	29 (22,8%)
Keine Zyste mehr nachweisbar	37 (29,1%)
Zyste In Kontrolle nachweisbar, keine Größenangabe	7 (5,6%)
Keine Größenangabe in Index-EUS	6 (4,7%)

Tab. 10: Follow-Up-Untersuchungen > 5 Jahre, exakte Größenangabe in Index-EUS und Verlaufskontrolle (n=77)

Größe, Mittelwert in mm	14,4 (SD: 11,6)
Untersuchungsmethode	
Endosonographie	25 (32,5%)
Abdomen-Sonographie	40 (51,9%)
CT	4 (5,2%)
MRT	8 (10,4%)
Ergebnis	
Zyste kleiner geworden	20 (26%)
Zyste konstant (Toleranz <1,5mm)	28 (36,4%)
Zyste größer geworden	29 (36,7%)

### **3.8 Höhergradige Neoplasien**

Bei zwei Patienten zeigten sich im Verlauf maligne Befunde. Bei einer Patientin konnte 84 Monate nach Nachweis einer Zyste im Pankreaskopf ein Pankreasschwanzkarzinom mittels Biopsie von Lebermetastasen nachgewiesen werden. Die Patientin verstarb kurze Zeit nach Diagnosestellung.

In einem weiteren Fall konnte ein niedrig malignes gut differenziertes neuroendokrines Karzinom mit G1-Grading als Zufallsbefund bei einem Patienten nachgewiesen werden, der aufgrund einer Cholestase verursachenden Pseudozyste im Pankreaskopf operiert wurde.

### **3.9 Lost to Follow-Up**

Insgesamt 110 der 397 Patienten (27,7%) wurden als *lost to Follow-Up* gewertet. Bei 52 Patienten (13,1%) lagen außer der Index-EUS keine weiteren Informationen über den Verlauf vor. Bei 56 Patienten (14,1%) lag ein klinisches Follow-Up von < 5 Jahren vor. Bei zwei Patienten (0,5%) wurde lediglich ein klinisches Follow-Up von < 5 Jahren nach Index-EUS mittels Fragebogen ermittelt.

### **3.10 Analytische Statistik**

#### **3.10.1 Geschlecht und Alter**

Mittels Spearman-Rangkorrelation konnte kein Zusammenhang zwischen Alter und Zystengröße in der Index-Untersuchung ( $p = 0,17$ ) nachgewiesen werden, ebenso zeigte sich mittels im Man Whitney-U-Test kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Zystengröße in der Index-EUS ( $p = 0,69$ ).

#### **3.10.2 Patienten mit Follow-Up-Untersuchung >5 Jahre**

Bei 77 der 127 Patienten mit Follow-Up-Untersuchungen von >5 Jahren liegen exakte Größenangaben sowohl von der Index-EUS als auch von der Kontrolluntersuchung vor. Im verbundenen T-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Größe der Zysten in der Index-EUS und dem Mittelwert der letzten Follow-Up-Untersuchung (Mittelwert der 77 Pat. bei Index-EUS 12,2mm, Mittelwert bei Kontrolluntersuchung 14,4mm;  $p = 0,47$ ).

Bei den 77 Patienten zeigte sich mittels Spearman-Rangkorrelation bzw. Man-Whitney-U-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe der Zyste in

der Index-EUS ( $p = 0,6$ ), Alter ( $p = 0,98$ ) oder Geschlecht ( $p = 0,58$ ) und Differenz der Zystengröße zwischen Index-EUS und Kontrolluntersuchung.

## 4 Diskussion

Das Management von nicht-entzündlichen Pankreaszysten, insbesondere die Frage, wann eine Operation im Gegensatz zu Follow-Up-Untersuchungen angezeigt ist, war in den letzten Jahren und Jahrzehnten Gegenstand vieler Diskussionen.<sup>102</sup> Die vorliegende Arbeit soll daher einen Beitrag zu dieser Debatte leisten, indem der Langzeitverlauf kleiner nicht-entzündlicher Pankreaszysten retrospektiv erfasst wurde. Die Ergebnisse sollen hier hinsichtlich ihrer jeweiligen Outcome-Parameter (Follow-Up, OP, verstorben) diskutiert werden.

### 4.1 Operierte Patienten

Durch genaue Diagnostik möglichst nur die Zysten zu operieren, die tatsächlich malignes Potential aufweisen, ist das Ziel der verschiedenen internationalen Leitlinien und aktuellen Forschungsbemühungen.<sup>14, 33, 70, 91</sup> Es soll geprüft werden, ob die in der vorliegenden Arbeit zur Operation führenden Indikationen angemessen gestellt wurden. Ebenso soll anhand der histopathologischen Untersuchungsergebnisse bewertet werden, ob die jeweilige Operation gerechtfertigt war und ob sich die präoperativ gestellten Verdachtsdiagnosen im OP-Präparat bestätigten. Bei der Analyse ist anzumerken, dass viele der Leitlinien zum Zeitpunkt der jeweiligen Operation noch nicht vorlagen. Auch wird die Mortalität nach Pankreasoperation untersucht und eingeordnet.

#### 4.1.1 Bewertung der Operationsindikationen

In 31 von 44 Fällen konnte die Operationsindikation ermittelt werden.

Eine angemessene Indikation zur Resektion fand sich in 17 der 31 Fälle (54,8%). Bei sechs dieser Patienten lagen präoperativ genaue Größenangaben vor, die zur Resektion führten. In einem Fall zeigte sich ein Durchmesser von 5,2cm Größe, sowie dazu ein auf 5,4mm erweiterter Pankreashauptgang. Da sowohl eine Pankreasgangerweiterung zwischen 5 und 9mm als auch eine Zystengröße über 4cm nach der europäischen Leitlinie relative Operationsindikationen darstellen, kann diese Indikation als gerechtfertigt beurteilt werden.<sup>33</sup> Dies gilt ebenso für drei weitere Fälle mit präoperativen Größenangaben von 4,2cm, 4,5cm und 4,8cm. In zwei weiteren Fällen wurde die Indikation wegen einer Größe von >3cm bzw. 3,8cm gestellt. Laut *Fukuoka Guidelines* kann bei Zysten >2cm Größe eine Operation erwogen werden, wenn der Patient jung (<65 Jahre) und in gutem Allgemeinzustand ist.<sup>14</sup> Der Patient

mit der Größenangabe >3cm war zum Zeitpunkt der Operation 59 Jahre alt, sodass diese Operation als gerechtfertigt beurteilt werden kann. Bei dem Patienten mit präoperativer Zystengröße von 3,8cm war in der Indexuntersuchung eine Zystengröße von 12mm festgestellt worden. Da sich in der Kontrolluntersuchung 23 Monate später eine Zystengröße von 38mm zeigte, lag hier ein Wachstum von >5mm/Jahr pro Jahr vor, was laut europäischer Leitlinie eine relative Indikation ist.<sup>33</sup> Die *Fukuoka Guidelines* beurteilen ein Zystenwachstum von 5mm/2Jahre als *worrisome feature*, eine Operation kann bei Zysten >3cm Größe grundsätzlich erwogen werden.<sup>14</sup> Insgesamt kann also auch diese Indikation als gerechtfertigt bewertet werden.

In vier weiteren Fällen wurde präoperativ eine konkrete Verdachtsdiagnose gestellt. Hierbei handelte es sich um den Verdacht auf 2 MZN, einen Verdacht auf einen NET, der durch eine durch FNA erhaltene Zytologie gestellt wurde sowie den V.a. IPMN mit Hauptgangbeteiligung. Die Leitlinien der IAP von 2012 empfehlen grundsätzlich eine Resektion von MZN.<sup>42</sup> NET des Pankreas von <2cm Größe können gemäß der deutschen Leitlinie zwar beobachtet werden, jedoch kann auch eine Operation erwogen werden.<sup>103</sup> Nach europäischen Leitlinien und *Fukuoka Guidelines* rechtfertigt der Verdacht auf eine IPMN mit Hauptgangbeteiligung eine Operation.<sup>14, 33</sup>

Bei vier weiteren Patienten traten im Verlauf absolute Operationsindikationen der europäischen Leitlinie auf: neue solide Anteile, maligne Zellen in der FNA sowie zwei Fälle mit Cholestase.<sup>33</sup> Einer der beiden Patienten mit Cholestase sollte zudem im Verlauf eine Nierentransplantation als Nierenspende erhalten, sodass eine mögliche maligne Erkrankung vorher abgeklärt werden muss.<sup>104</sup>

In drei weiteren Fällen handelte es sich um relative und damit vertretbare Operationsindikationen. In einem Fall zeigte sich im Verlauf ein erhöhtes CA19-9 (154 U/ml), was auch in den *Fukuoka Guidelines* als *worrisome feature* gilt.<sup>14</sup> Eine weitere Indikation wurde aufgrund von abdominellen Schmerzen bei bekannter zystischer Pankreasraumforderung gestellt. Da das Auftreten von Symptomen, die durch die Zyste verursacht sein können, mit erhöhten Raten an Malignität assoziiert ist, ist diese Indikation ebenfalls als eher gerechtfertigt zu bewerten.<sup>14</sup> In einem weiteren Fall führte eine „zystische Raumforderung mit Lymphadenopathie“ zur Operation. Die Lymphadenopathie ist laut *Fukuoka Guidelines* ein *worrisome feature*.<sup>14</sup> Da der Patient zum Zeitpunkt der Indikationsstellung 51 Jahre alt und die Zyste >2cm groß war, ist in Kombination mit der Lymphadenopathie eine Operationsindikation hier eher gerechtfertigt.

Eine inadäquate Indikation zur Resektion fand sich in 10 Fällen (32,3%). In drei Fällen wurde lediglich der Verdacht auf eine IPMN als Operationsindikation angeführt, in einem dieser Fälle zudem ein Hauptganganschluss. Ohne weitere Risikofaktoren oder Größenangabe ist das Vorliegen einer IPMN per se keine Operationsindikation, sodass auch diese Indikationen als eher nicht gerechtfertigt zu bewerten sind. Ein Hauptganganschluss allein, wie er bei einer BD-IPMN vorkommt ist im Gegensatz zu einer Hauptgangserweiterung, wie sie bei MD-IPMN vorkommt, ebenfalls keine adäquate Indikation.<sup>14</sup> Ein weiterer Patient wurde aufgrund einer Größenzunahme eines vermuteten SZN operiert. Auch wenn die genaue Größenangabe nicht ermittelt werden konnte, ist die Resektion einer vermuteten SZN nur bei Symptomen indiziert, die in diesem Fall nicht vorlagen.<sup>33</sup> Die Indikation ist hier also als nicht gerechtfertigt zu bewerten. Insgesamt viermal wird das Zystadenokarzinom als Operationsindikation genannt. Es handelt sich hierbei um eine extrem seltene Entität, die nur in vereinzelten Fällen beschrieben ist (vgl. Kapitel 1.3.4). Daher sind diese Operationsindikationen als eher nicht gerechtfertigt zu bewerten. In zwei Fällen konnte lediglich die Angabe einer „zystischen Raumforderung“ als Indikation ermittelt werden, was allein keine Operation rechtfertigt.

In vier Fällen war die zur Operation führende Indikation nicht ausreichend beurteilbar. In einem dieser Fälle wurde die Operation wegen Größenzunahme (ohne genaue Angabe) und „V.a. IPMN“ durchgeführt ohne genauere Informationen. In den drei übrigen Fällen fand sich eine Größenzunahme ohne genauere Angabe, sodass hier keine Bewertung möglich ist.

Es zeigt sich, dass die zur Operation führende Indikation nur in 54,8% der Fälle gerechtfertigt gestellt wurde (Zusammenfassung in Tabelle 11). Dies kann auch daran liegen, dass die hier zugrunde gelegten Leitlinien teilweise zum Zeitpunkt der Operationen noch nicht vorlagen. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf mit der Fragestellung, ob die Indikationen nach Veröffentlichung der Leitlinien strenger, und damit häufiger korrekt gestellt werden.

Tab. 11: Bewertung OP-Indikation

n=31

Indikation gerechtfertigt	17 (54,8%)
Größenzunahme auf >4cm	3
Größenzunahme auf >3cm	1
Größenzunahme auf 5,2cm, Gang 5,4mm	1
Größenzunahme auf 3,8cm, V.a. IPMN	1
Größenzunahme ohne genaue Angabe, Cholestase, vor NTx Lebenspende	1
Größenzunahme ohne genaue Angabe, Hauptgangbeteiligung, V.a. IPMN	1
V.a. MZN	2
V.a. NET durch Zytologie FNA	1
Neu: solide Anteile	1
Symptome einer Cholestase	1
FNA: Maligne Zellen	1
Erhöhte Tumormarker	1
Tumorboard: zystische Raumforderung mit Lymphadenopathie	1
Schmerzen und RF im Pankreas	1
Indikation nicht gerechtfertigt	10 (32,3%)
Größenzunahme ohne genaue Angabe, V.a. SZN	1
V.a. IPMN	2
V.a. IPMN, Hauptganganschluss	1
V.a. Zystadenokarzinom	3
V.a. BD-IPMN DD Zystadenokarzinom	1
Tumorboard: zystische Raumforderung	1
Kleinzystische Raumforderung	1
Nicht ausreichend beurteilbar	4 (12,9%)
Größenzunahme ohne genaue Angabe, V.a. IPMN	1
Größenzunahme ohne genaue Angabe, ohne weitere Information	3

Tab. 12: Bewertung Operation anhand des histopatholog. Untersuchungsergebnisses		n=44
OP eindeutig gerechtfertigt		n=9 (20,5%)
MZN		6
NEC, 4cm Pseudozyste		1
BD-IPMN 4cm, Low-grade		1
BD-IPMN 6cm, keine Dysplasie		1
OP möglicherweise gerechtfertigt		n=7 (15,9%)
NET < 2cm Größe, G1		2
BD-IPMN <3cm, Low-grade / kein Anhalt für Malignität		5
OP nicht gerechtfertigt		n=21 (47,7%)
SZN		13
Chronische Pankreatitis		3
Chronische Pankreatitis / PanIN-Ia		1
Epitheliale Zyste		1
Retentionszyste		1
Pseudozyste		1
Tumorfrees Pankreas mit Nekrosen		1
Nicht ausreichend beurteilbar		n=7 (15,9%)
BD-IPMN, low-grade, ohne Größenangabe		5
PanIN-Ia, Chronische Pankreatitis, „kleine Gangzyste“ (nicht näher bestimmt)		1
Keine Information zur Histologie vorliegend		1

#### 4.1.2 Bewertung der Operation anhand des histopathologischen Untersuchungsergebnisses

Ein histopathologisches Untersuchungsergebnis, das eine Operation eindeutig rechtfertigt, findet sich bei 9 der 44 operierten Patienten (20,5%). Dies gilt für sechs histologisch gesicherte MZN. Bei diesen lag in einem Fall eine Low-grade-Dysplasie vor, die anderen fünf wiesen keinerlei Dysplasie auf. Die *Fukuoka Guidelines* empfehlen eine Resektion für MZN bei allen noch für die Operation geeigneten Patienten.<sup>42</sup>

Ebenso eindeutig gerechtfertigt war die OP-Indikation bei einem Patienten mit histologischem Nachweis eines neuroendokrinen Karzinoms im Resektat. Dieser wurde aufgrund von „zunehmenden Symptomen einer Cholestase“ operiert. Im Resektat zeigt sich ein 1,5cm messendes gut differenziertes neuroendokrines Karzinom mit einem Ki-67-Proliferationsindex von etwa 2%, das einem G1-Grading entspricht (vgl. Kapitel 4.4.2).<sup>105</sup> Es zeigt sich eine subkapsuläre Mikrometastase in einem von drei resezierten Lymphknoten sowie eine minimale peripankreatische Fettgewebsinfiltration. Durch das invasive Wachstum und die Lymphknotenmetastase ist der Befund als gut differenziertes neuroendokrines Karzinom zu werten, bei dem eine Operation bei Resektabilität gemäß der internationalen Leitlinie indiziert ist.<sup>106</sup>

Auch bei zwei Patienten mit BD-IPMN rechtfertigt die Histologie eine Operation. Bei einem dieser Patienten zeigte sich histologisch eine 6cm große BD-IPMN ohne Dysplasie, bei einem weiteren Patienten eine 4cm große BD-IPMN mit low-grade Dysplasie. Da ein Durchmesser von >4cm mit erhöhtem malignem Entartungsrisiko assoziiert ist, und somit gemäß der europäischen Leitlinie eine relative Resektionsindikation darstellt, können beide Operationen als gerechtfertigt bewertet werden.<sup>33</sup>

Eine einheitliche Bewertung zur OP-Pflichtigkeit bleibt jedoch eine Herausforderung. Bei insgesamt 7 Patienten kann die OP-Indikation als möglicherweise gerechtfertigt beurteilt werden. Dazu zählen zwei Patienten, bei denen jeweils ein NET mit Durchmesser von 12mm nachgewiesen werden konnte. Histologisch zeigte sich in einem Fall ein gut differenzierter NET mit einem Ki-67-Proliferationsindex von <1%. Im anderen Fall zeigte sich histologisch ein gut differenzierter NET. Der Ki-67-Proliferationsindex liegt nicht vor, jedoch wurde das Grading des Tumors als G1 beschrieben. Gemäß der deutschen Leitlinie für neuroendokrine Tumore und in der internationalen Leitlinie für hochdifferenzierte funktionell nicht aktive nicht-funktionale neuroendokrine Tumore des Verdauungstrakts können G1 Tumoren von ≤2cm Größe auch beobachtet werden, da sie nur selten maligne entarten.<sup>103, 106, 107</sup> Die Indikation dieser beiden Operationen ist also vertretbar, wenn auch nicht zwingend indiziert.

Bei fünf Patienten mit BD-IPMN kann die Indikation ebenfalls als möglicherweise gerechtfertigt beurteilt werden. Bei diesen zeigte sich entweder keine oder eine low-grade Dysplasie, die Durchmesser im OP-Präparat lagen in drei Fällen bei 20mm, bei zwei weiteren Fällen bei 12 bzw. 10mm. Anhand dieser Parameter wäre eine Operation hier also nicht zwingend indiziert gewesen, da die Operationsindikationen sowohl der *Fukuoka Guidelines* als auch der europäischen Leitlinie nicht erfüllt sind. Bei Zysten ab 20mm Durchmesser kann eine Operation jedoch erwogen werden.<sup>14, 33</sup> Bei 21 Patienten der 44 (47,7%) operierten Patienten war die Operation nach Analyse des histopathologischen Ergebnisses eindeutig nicht indiziert. Es handelte sich hierbei um 13 SZN, 4 Patienten mit chronischer Pankreatitis (davon eine mit gleichzeitig vorliegender PanIN-IA) sowie jeweils eine epitheliale, eine Pseudo-, eine Retentionszyste, sowie ein „tumorfrees Pankreas mit Nekrosen“.

Bei insgesamt sieben Patienten kann die OP-Indikation anhand des histopathologischen Untersuchungsergebnisses nicht eindeutig beurteilt werden. Hierbei handelt es sich um fünf BD-IPMN, bei denen Größenangabe und/oder

Dysplasiegrad fehlen. Bei einem weiteren Patienten, bei dem die Indikation nicht abschließend bewertet werden kann, zeigten sich histopathologisch mehrere voneinander unabhängige Befunde. Neben geringen Anteilen einer chronischen Pankreatitis zeigten sich eine pankreatische intraepitheliale Neoplasie IA (PanIN-IA) sowie ein zystisch aufgetriebener Ausführungsgang. Bei Fehlen von zellulären Atypien wurde die PanIn als IA (low-grade) bewertet. Die PanIn ist eine Vorläuferläsion eines Pankreaskarzinoms. Es dürfte sich in diesem Fall jedoch um einen Zufallsbefund handeln, da die PanIn mikroskopisch und damit in der Bildgebung nicht sichtbar ist.<sup>108</sup> Da low-grade PanIn jedoch nur selten in invasive Karzinome übergehen, hat eine low-grade PanIn als Zufallsbefund in einem Pankreas ohne invasives Karzinom keine prognostische Relevanz<sup>109</sup>, sodass die PanIN die Operationsindikation nicht rechtfertigt. Zur auch in dem Resektat gesehenen Gangzyste sollten noch weitergehende immunhistologische Untersuchungen durchgeführt werden, die nicht vorliegen, sodass die Indikation der Operation anhand der Histologie nicht abschließend bewertet werden kann.

In einem Fall lag das histopathologische Untersuchungsergebnis nicht vor.

Nach Bewertung der histopathologischen Untersuchungsergebnisse zeigte sich also, dass von den 44 Operationen 9 (20,5%) eindeutig indiziert waren, 7 weitere (15,9%) sind vertretbare, jedoch nicht zwingend indizierte Operation. Ein histopathologisches Untersuchungsergebnis, das eine OP nicht rechtfertigt, findet sich in 21 Fällen (47,7%). Aufgrund fehlender Informationen nicht ausreichend beurteilbar sind 7 Fälle (15,9%).

Eine Zusammenfassung findet sich in Tabelle 12.

#### 4.1.3 Präoperativ gestellte Verdachtsdiagnosen

Die präoperative diagnostische Genauigkeit soll durch Vergleich der präoperativ gestellten Verdachtsdiagnosen mit der Histologie im OP-Präparat bewertet werden.

In insgesamt 14 Fällen wurde die Indikation mit einer genauen Diagnoseannahme gestellt. Bei sieben Patienten wurde eine IPMN vermutet. Dies ergab die histopathologische Untersuchung auch in fünf Fällen. Bei einem Patienten zeigte sich jedoch eine SZN, in einem Fall ein „tumorfrees Pankreas mit Nekrosen“. Zweimal wurde eine MZN vermutet, dies bestätigte sich einmal, in einem dieser Fälle zeigte sich jedoch eine SZN. Bei einer präoperativ vermuteten SZN, die aufgrund einer Größenzunahme operiert wurde, zeigte sich histologisch eine BD-IPMN. Viermal

wurde das extrem seltene seröse Zystadenokarzinom (vgl. Kap. 1.3.4) zur Indikationsstellung herangezogen, dabei zeigten sich eine MZN, zwei SZN sowie das o.g. „tumorfrie Pankreas mit Nekrosen“ (in diesem Fall waren präoperativ BD-IPMN und differentialdiagnostisch das seröse Zystadenokarzinom genannt worden). In einem Fall wurde der durch Zytologie der FNA gestellte Verdacht auf einen NET histopathologisch bestätigt.

Die präoperativ angenommenen Diagnosen trafen also in 7 von 14 Fällen (50%) zu. Cho et al. verglichen bei 74 Patienten, die aufgrund einer vermuteten zystischen Neoplasie eine Pankreasresektion erhielten, die prä- und postoperativen Diagnosen.<sup>110</sup> Es zeigte sich eine ähnliche präoperative diagnostische Genauigkeit von 47%. In der vorliegenden Studie fand sich eine histopathologische Diagnose mit höherem malignem Potential als die vermutete Diagnose bei einem von 14 Patienten (7,1%, eine BD-IPMN statt eines erwarteten SZN). Auch dieser Wert liegt nahe bei dem von Cho et al. von 7%. Der umgekehrte Fall, also ein niedrigeres malignes Potential in der Histologie als in der vermuteten Diagnose, fand sich in 6 von 14 Fällen (42,9%) (4 SZN in der Histopathologie statt vermuteten IPMN, MZN und zwei Zystadenokarzinomen, ein tumorfreies Pankreas mit Nekrosen statt vermutetem BD-IPMN / Zystadenokarzinom, ein MZN statt vermutetem Zystadenokarzinom). Dieser Wert ist höher als bei Cho et al. (20%).

Die korrekte Einteilung in seröse und muzinöse Zysten gelang präoperativ in 8 von 14 Fällen (57,1%; sechs korrekte Diagnosen (5 BD-IPMN, 1 MZN), zwei vermutete seröse Zystadenokarzinome, die sich als SZN herausstellten), bei Cho et al. war dies in 74% der Fälle gelungen. In der vorliegenden Studie konnte also die schwierige präoperative Diagnostik, die unter Umständen mit nicht gerechtfertigten Operationen einhergehen kann, bestätigt werden. Vor dem Hintergrund der hohen Mortalität bei Pankreasoperationen spricht dies eher für ein konservatives Vorgehen bzw. dafür, die diagnostische Genauigkeit weiter zu verbessern.

#### 4.1.4 Mortalität nach Pankreas-OP

Drei der 44 operierten Patienten sind nach einer Pankreas-OP verstorben. Davon starben zwei Patienten innerhalb eines Monats nach OP (9 bzw. 27 Tage) und ein Patient nach 148 Tagen postoperativ. Zwei der Patienten sind durch postoperative Komplikationen gestorben (nach 9 bzw. 148 Tagen postoperativ). Bei beiden Patienten war eine Whipple-OP durchgeführt worden. Bei dem Patienten, der 27 Tage nach OP

starb, lässt sich aufgrund fehlender Daten nicht eindeutig prüfen, ob der Tod als unmittelbare Folge der OP eintrat.

Die histopathologischen Untersuchungen der beiden Patienten, die an postoperativen Komplikationen verstarben, ergaben eine Pseudozyste und NEC (Pat. nach 9 Tagen verstorben) bzw. eine chronische Pankreatitis und Pan-IN IA (Pat. nach 148 Tagen verstorben).

Bei dem Patienten mit NEC war in der Index-EUS eine zystische Läsion von 27mm Größe im Pankreaskopf nachgewiesen worden. 23 Monate später wurde wegen „zunehmender Symptomen einer Cholestase“ eine Whipple-OP durchgeführt, genauere Informationen zur Symptomatik oder Laborwerten liegen nicht vor. Wie in Kapitel 4.4.2 beschrieben, zeigten sich histologisch eine 4cm große Pseudozyste sowie ein daran angrenzendes 1,5cm messendes gut differenziertes neuroendokrines Karzinom mit Mikrometastase in einem Lymphknoten sowie beginnender Invasion des peripankreatischen Fettgewebes. Es lag ein G1-Grading mit einem Ki-67-Proliferationsindex von 2% vor. Aufgrund der zunehmenden Cholestase wurde die OP-Indikation korrekt gestellt. Wahrscheinlich ist, dass die in der Index-EUS gesehene 27mm messende zystische Läsion der histologisch nachgewiesenen Pseudozyste entsprach und der NEC ein Zufallsbefund ist, da dieser kleiner als die initial nachgewiesene Zyste ist. Zudem fand sich die Pseudozyste im Pankreaskopf und war im Gegensatz zum NEC bereits im makroskopischen Präparat sichtbar. 9 Tage nach der OP verstarb der Patient an einem septischen Schock infolge einer postoperativen Dünndarmischämie mit multiplen Perforationen und Peritonitis.

Beim anderen postoperativ verstorbenen Patienten wurde in der Indexuntersuchung eine 30mm große zystische Läsion im Pankreaskopf festgestellt. Im Verlauf zeigte sich diese größenprogredient und verursachte cholestatische Beschwerden. Dies ist eine absolute OP-Indikation bei zystischen Neoplasien.<sup>14</sup> Zudem sollte der Patient im Verlauf eine Nierentransplantation als Lebensspende erhalten, da eine bereits zuvor transplantierte Niere im Verlauf insuffizient geworden war. Bei Kandidaten für eine Nierentransplantation sollte ein malignes Geschehen ausgeschlossen werden, wenn es hierfür Hinweise gibt.<sup>104</sup> 7 Monate nach der Index-EUS erfolgte eine Whipple-OP. Histologisch zeigte sich eine chronisch-fibrosierende Pankreatitis mit starker Gangektasie sowie eine fokale pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN Ia). Postoperativ zeigte sich ein komplikativer Verlauf mit kardiopulmonalen und

infektiösen Komplikationen bei rezidivierenden Dünndarmfisteln. Schließlich verstarb der Patient 148 Tage postoperativ an einem septischen Schock.

In der vorliegenden Studie liegt die Mortalität nach Pankreas-OP bei 4,5% (2/44). Diese Mortalitätsrate stimmt in etwa mit Ergebnissen anderer Studien überein. Laut Krankenhausreport 2017 lag die Sterblichkeit während des Krankenhausaufenthaltes für Pankreaseingriffe in Deutschland 2010 bei 9,7 % und 2014 bei 10,3 %.<sup>9</sup> Krautz et al. ermittelten nach Analyse von 60.858 Fällen in Deutschland eine Mortalität nach Pankreasresektion von 6,5% in „very high volume hospitals“ bzw. 11,5% in „very low volume hospitals“.<sup>111</sup> Yoshioka et al. ermittelten in einer Studie mit 10.652 Patienten eine Mortalitätsrate von 3,3% nach Pankreatikoduodenektomie.<sup>112</sup> Etwas niedriger war das Ergebnis der Studie von Gaujoux et al., in der das Risiko, an postoperativen Komplikationen einer Pankreas-OP zu versterben bei 1% lag.<sup>15</sup> In anderen bekannten Studien zum malignen Potential von BD-IPMN finden sich keine postoperativen Verlaufsdaten, so zum Beispiel in der Arbeit von Sendai-negativen BD-IPMN von Fritz et al.<sup>100</sup>

Die verschiedenen Leitlinien betonen, dass bei jeder Resektion einer Pankreaszyste das vom Alter und Vorerkrankungen abhängige OP-Risiko, sowie die weitere Lebenserwartung des Patienten in die Entscheidung für eine Operation mit einbezogen werden. Die in der vorliegenden Studie mit Pankreaszysten assoziierte Mortalität von 0,35% (1/287), ist niedriger als die Mortalität nach Pankreas-OP der vorliegenden Studie 4,5% (2/44) und anderen Studien (9,7 - 10,3% in Deutschland, s.o.). Dies kann als Hinweis dafür gewertet werden, dass ein konservatives Procedere häufig sicherer als eine Resektion einer Pankreaszyste ist, bzw. dass die Diagnose besser zu sichern ist. Eine Rolle könnte hierbei in Zukunft die EUS-FNB spielen.

#### **4.2 Verstorbene Patienten**

Insgesamt waren 80 der 397 zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben. Drei dieser Patienten sind nach einer Pankreas-Operation verstorben (vgl. Kapitel 3.5.3). Unabhängig von einer Pankreas-Operation sind 77 (19,4%) Patienten verstorben. In der Berechnung der Gesamtmortalität wurden die 76 Patienten, die als *lost to Follow-Up* gewertet wurden, nicht mit einbezogen. Bei diesen Patienten liegen entweder keine Informationen über den klinischen Verlauf oder Informationen von lediglich <3 Jahren nach Index-EUS vor. Auch Patienten mit einer bildgebenden Untersuchung zwischen 3 und 5 Jahren nach Index-EUS wurden nicht mit einbezogen, da hier nicht der

Langzeitverlauf von >5 Jahren nicht erreicht wurde. Die postoperativ verstorbenen Patienten wurden ebenfalls nicht mit einbezogen, da hier der Endpunkt „Operation“ vor dem Versterben erreicht war. Es ergibt sich also eine Gesamtmortalität von 26,8% (77/287).

Von diesen Patienten ist einer an einem Pankreaskarzinom (1/77 = 1,3%) gestorben, 13 (16,9%) an einer kardialen Ursache. 50 Patienten (64,9%) sind an weiteren nicht mit dem Pankreas assoziierten Erkrankungen verstorben. Bei 13 Patienten (16,9%) konnte keine Todesursache ermittelt werden. Es sind also mindestens 63 Patienten (81,8% der verstorbenen Patienten) an nicht mit dem Pankreas zusammenhängenden Erkrankungen verstorben. Berücksichtigt man die Patienten nicht, bei denen die Todesursache unbekannt ist, ergibt sich eine nicht mit Pankreaszysten assoziierte Mortalität von 22% (63/287 Patienten). Die mit Pankreaszysten assoziierte Mortalität ist mit 0,35% (1/287) deutlich geringer.

Die Gesamtmortalität von 26,8% der vorliegenden Studie ist vergleichbar mit der Mortalität von 24% der Studie von Sahara et al.<sup>113</sup> In dieser wurden retrospektiv Daten von 725 Patienten ausgewertet, die bei IPMN entweder operiert oder beobachtet wurden. Die Patienten wurden anhand des Charlson comorbidity index (CACI)<sup>114</sup> in Untergruppen eingeteilt und es wurde die Mortalität mit und ohne Bezug zur IPMN ermittelt. Je höher der CACI, desto höher zeigte sich die Rate der von IPMN unabhängigen Mortalität in der Subgruppe der Verstorbenen, (CACI ≤3: 59%, CACI 4-6: 76%, CACI ≥7: 94%). Die mit IPMN zusammenhängende Mortalität zeigte sich mit zunehmenden CACI fallend (41%, 24%, 6%). Bei Sahara et al. wurden MD-IPMN nicht ausgeschlossen. In der vorliegenden Studie zeigt sich mit mindestens 81,8% (63/77) ein ähnlicher Anteil an allen Verstorbenen, die an nicht mit der Pankreaszysten assoziierten Ursachen verstarben.

#### 4.2.1 Mit Pankreaszysten assoziierte Mortalität

Die mit Pankreaszysten assoziierte Mortalität von 0,35% (1/287) liegt etwa im Bereich vorliegender Studien.

In einer retrospektiven Studie von Handrich et al. wurde der Langzeitverlauf von zystischen Pankreasläsionen von <2cm Größe über mindestens 5 Jahre untersucht.<sup>115</sup> Von 79 eingeschlossenen Patienten entwickelte keiner ein Pankreaskarzinom. Von 18 Patienten, die im Beobachtungszeitraum starben, starb keiner an einer mit der Pankreaszyste assoziierten Ursache.

Kwong et al. führten eine Studie zur Mortalität und Entwicklung von Malignität nach einem Beobachtungszeitraum von über fünf Jahren bei neoplastischen Pankreaszysten mit 310 Patienten durch.<sup>102</sup> Die von Pankreaszysten unabhängige Mortalität nach 5 Jahren war achtmal höher als die mit Pankreaszysten assoziierte Mortalität (1% vs 8,4%). Es waren auch Patienten mit Zysten >3cm, erweitertem Pankreashauptgang und *worrisome features* in der Index-Untersuchung eingeschlossen, was die in unserer Studie größere Differenz zwischen mit der Pankreaszysten assoziierter und von dieser unabhängiger Mortalität erklären dürfte. Bei 212 Patienten der Studie von Kwong et al. zeigten sich im Verlauf keine *worrisome features*, von diesen entwickelte kein Patient ein Pankreaskarzinom.

Bei einer weiteren großen Studie von Gaujoux et al. mit Follow-Up-Untersuchungen bei 719 Patienten mit neoplastischen Zysten jeglicher Größe fanden sich bei im Verlauf operierten Patienten maligne Befunde in insgesamt 12 Fällen, von denen 8 Pankreaskarzinome waren (1,1%).<sup>15</sup> Auch in dieser Studie wurden Zysten auch von über drei Zentimetern Größe und mit Zysten mit Gangerweiterung eingeschlossen.

In anderen Studien mit neoplastischen Zysten jeglicher Größe entwickelten sich maligne Befunde aus den Zysten in 0,8% (14/1735) bzw. 3% der Fälle (73/2472).<sup>7, 116</sup> Bei Zysten von unter drei Zentimetern Größe zeigten sich in einer anderen älteren Studie maligne Befunde in 3,4% (12/349).<sup>117</sup>

In einer Metaanalyse von Crippa et al., die Studien mit Langzeitverläufen von BD-IPMN <30mm Größe untersuchte, zeigte sich eine mit Pankreaskarzinom assoziierte Mortalität von 0,9%, die somit etwa im Bereich der vorliegenden Studie liegt.<sup>118</sup>

Die mit Pankreaszysten assoziierte Mortalität (0,35%) der vorliegenden Studie ist deutlich niedriger als die von Pankreaszysten unabhängige Mortalität (22%) und bestätigt damit die Ergebnisse bereits vorliegender Studien. Die Sicherheit eines konservativen Vorgehens wird dadurch unterstützt.

### **4.3 Follow-Up-Untersuchungen**

Einer der Endpunkte der vorliegenden Studie war eine bildgebende Follow-Up-Untersuchung nach mehr als fünf Jahren nach Index-EUS. Es zeigt sich, dass die Zysten in 37 von 127 Fällen (29,1%) bei der Follow-Up Untersuchung nicht mehr nachweisbar, in 20 Fällen (15,7%) kleiner geworden und 28 Fällen (22%) konstant geblieben waren. Damit sind die Zysten in insgesamt 89 Fällen von 127 Fällen (70,1%) in mindestens fünf Jahren nicht größer geworden. In lediglich 29 Fällen (22,8%) wurde

eine Größenzunahme in der Kontrolluntersuchung nachgewiesen. In bisherigen Studien fand sich Wachstum meist in höheren prozentualen Anteilen. Yoen et al., Vidhyarkorn et al., Tsai et al. fanden bei jeweils 133 Zysten<sup>c</sup>, 70 und 135 Patienten Wachstum in 42,9%, 54% und 70%, bei Follow-Up Untersuchungen von im Mittel nach mindestens 4,5 Jahren.<sup>119-121</sup> Der Grund für diese höheren Werte könnte darin liegen, dass in der vorliegenden Studie Patienten mit einer Gangerweiterung von >3mm ausgeschlossen wurden. Bei Yoen et al. wurden jedoch Patienten mit Gangerweiterung nicht ausgeschlossen. Bei Tsai et al. wurden Patienten mit Gangerweiterung von >5mm zwar ausgeschlossen, sie konnten aber zeigen, dass schon eine Gangerweiterung von 3-4mm mit einer höheren Wachstumswahrscheinlichkeit assoziiert ist.

Im verbundenen T-Test zeigte sich in der vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Größe zwischen Index-EUS und letzter Follow-Up Untersuchung. Auch Vidhyarkorn et al.<sup>120</sup> stellten bei Ihrer Studie zum Langzeitverlauf kleiner Pankreaszysten bei Patienten nach Lebertransplantation hier einen signifikanten Unterschied fest. Zu beachten ist, dass in diesen Vergleich nur die 77 Patienten einbezogen wurden, bei denen in der Verlaufskontrolle eine Größe angegeben. Nicht mit einbezogen wurden die 37 Fälle, in denen die Pankreaszyste nicht mehr nachweisbar war.

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe der Zyste in der Index-EUS und einer Größenzunahme der Zyste im Verlauf. Bei Nougaret et al. jedoch hing die Zystengröße bei Studieneinschluss signifikant mit dem Zystenwachstum zusammen.<sup>122</sup> Es wurden dabei zwar Zysten bis zu einer Größe von 6,4cm eingeschlossen, allerdings waren nur 27 von 301 (9%) beobachteten Zysten über 3cm groß (Mittelwert 1,55cm, Mittleres Follow-Up 45 Monate). Del Chiaro et al. untersuchten den Langzeitverlauf von Patienten mit vermuteter IPMN, bei denen eine Indikation zur Resektion bestand, die jedoch aus unterschiedlichen Gründen nicht operiert werden konnten.<sup>123</sup> Wie in der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht oder Zystengröße bei Index-EUS mit Wachstum der Zyste im Verlauf festgestellt werden.

---

<sup>c</sup> Yoen et al. beurteilten die einzelnen Zysten nach Wachstum, d.h. 133 Zysten bei 83 Patienten.

Von den 127 Fällen zeigte sich in 8 Fällen eine Größe von mindestens 3cm in der Kontrolluntersuchung. In 6 dieser Fälle zeigte sich ein Durchmesser von 3-4cm. Eine Zyste nahm im Verlauf von 93 Monaten von 18mm auf 45mm Durchmesser zu. In einem weiteren Fall zeigte sich ein Größenwachstum von 11mm auf 80mm Größe in einem Zeitraum von 98 Monaten. In beiden Fällen liegen keine weiteren Informationen zum weiteren Verlauf vor, sodass unklar bleibt, ob die Patienten operiert wurden. Es zeigt sich also in Langzeit-Follow-Up-Untersuchungen der vorliegenden Studie, dass die meisten kleinen Zysten (70,1%) nicht an Größe dazugewinnen oder sogar im Verlauf nicht mehr nachweisbar sind. Starke Größenzunahmen zeigen sich nur vereinzelt.

#### **4.4 Höhergradige Neoplasien**

##### **4.4.1 Pankreaskarzinom**

Bei einer Patientin zeigte sich eine maligne Entartung 84 Monate nach Index-EUS. Im Alter von 70 Jahren war bei der Patientin die Index-EUS durchgeführt worden, bei der sich ein 20 x 16 Millimeter großer zystischer Tumor im Bereich des Pankreaskopfes zeigte. Der Tumor zeigte eine Verbindung zum nicht erweiterten Pankreasgang. In der FNA wurde muzinöse Flüssigkeit aspiriert, sodass die Diagnose „muzinös zystischer Tumor im Pankreaskopfbereich (DD: IPMN)“ gestellt wurde. Die Indikation für Index-EUS ließ sich nicht ermitteln.

51 Monate später wurden bei Übelkeit eine Abdomensonographie, sowie eine Abdomen-CT durchgeführt, die sich beide unauffällig und ohne Zyste im Pankreas zeigten. 84 Monate nach Index-EUS zeigte sich bei der Patientin nach neu aufgetretenen Oberbauchbeschwerden ein hepatisch metastasiertes 50 x 50 Millimeter großes Pankreasschwanzkarzinom, das auch die Milz, sowie A. und V. lienalis infiltrierte. Die Diagnose wurde durch eine sonographische Punktion der Lebermetastasen gesichert. Nach Empfehlung einer palliativen Chemotherapie verstarb die Patientin kurze Zeit später im Alter von 77 Jahren.

Es fällt auf, dass das invasive Karzinom vom Pankreasschwanz der Patientin ausging. Ursprünglich war in der Index-EUS eine zystische Läsion, bei der eine IPMN als Differentialdiagnose beschrieben wurde, im Pankreaskopf gesehen worden. Diese konnte 51 Monate später in einer Abdomen-CT nicht mehr nachgewiesen werden. Dass sich das 84 Monate später entdeckte Pankreaskarzinom im Pankreasschwanz entwickelte, spricht dafür, dass es nicht aus der in der Index-EUS gesehenen

zystischen Läsion hervorging. Tatsächlich zeigen diverse Studien, dass eine IPMN das Risiko, ein Pankreaskarzinom metachron (zu einem späteren Zeitpunkt) auch an anderer Stelle zu entwickeln, erhöhen kann. In einer Studie mit 168 Patienten mit BD-IPMN von Tanno et al. fand sich ein Pankreaskarzinom in 9 Fällen.<sup>124</sup> Fünf dieser Karzinome wurden etwa gleichzeitig mit der BD-IPMN entdeckt, vier (2,4%) entstanden erst im Verlauf und jeweils nicht in der Region der ursprünglichen BD-IPMN. Eine weitere Studie untersuchte den Langzeitverlauf von Patienten, die sich wegen einer IPMN einer Pankreatektomie unterzogen hatten. Dabei zeigten sich 6 metachron entstandene Pankreas-Karzinome (3,5%) nach einem Median von 84 Monaten.<sup>125</sup> Ergebnisse weiterer Studien zeigten 4,1% (31/765 Patienten) bzw. 9,3% (22/236 Patienten) metachron entstandene Karzinome.<sup>126, 127</sup>

Bezüglich des Verhaltens und der Aggressivität der bei IPMN metachron entstehenden Pankreaskarzinome finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben. So betonen Ohtsuka et al., dass die metachron entstandenen Pankreaskarzinome so schnell gewachsen waren, dass selbst bei jährlichen Kontrollen nach Pankreatektomie zwei der sechs Karzinome nicht mehr resektabel waren.<sup>125</sup> Bei Yamaguchi et al. (bei deutlich größerer Fallzahl von 31 metachron entstandenen Karzinomen) zeigten die metachron entstandenen Pankreaskarzinome jedoch ein weniger schnelles und weniger invasives Wachstum.<sup>126</sup> Wie schnell das invasive Pankreaskarzinom in der vorliegenden Studie gewachsen ist, lässt sich nicht sagen. Zwar war es mit hepatischer Metastasierung, Infiltration von Milz sowie A. und V. lienalis weit fortgeschritten, die Patienten hatte aber vorher 33 Monate lang keine Bildgebung erhalten.

Das invasive Pankreaskarzinom wurde erst 84 Monate nach der Index-EUS diagnostiziert. Wie lange nach Diagnose einer Pankreaszyste bzw. einer BD-IPMN das Risiko, ein Karzinom zu entwickeln, erhöht ist, und wie lange daher Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden sollten, ist nicht abschließend geklärt. So empfehlen die *American Gastroenterological Association (AGA)* und das *American College of Radiology (ACR)*, die Follow-Up-Untersuchungen von Zysten ohne Veränderungen und ohne Risikofaktoren (Größe < 3cm, keine soliden Anteile, keine Erweiterung des Pankreasgangs) nach 5 Jahren bzw. ab einem bestimmten Alter<sup>d</sup> einzustellen.<sup>70, 91</sup> Die Studienlage vor allem zum Abbruch der Follow-Up-

---

<sup>d</sup> Empfehlung des ACR: Beenden der Follow-Up-Untersuchungen nach 9 (<65 Jahre bei Index-EUS), 10 Jahren (65-79 Jahre bei Index-EUS), bzw. nach zwei Jahren (>80 Jahre bei Index-EUS), wenn Zyste keine Veränderung zeigt.

Untersuchungen ist aktuell sehr widersprüchlich. So unterstützt die Studie von Kwong et al. den Abbruch der Follow-Up-Untersuchungen im Verlauf, da in dieser Studie nach fünf Jahren Überwachung die Mortalität durch nicht-pankreatische Ursachen 8-mal höher war als die Mortalität durch ein Pankreas-Karzinom.<sup>102</sup> Ebenso spricht die Studie von Chernyak et al., laut der eine zufällig entdeckte Pankreaszyste ab einem Alter von 65 Jahren die Gesamtmortalität nicht erhöht, für den Abbruch der Follow-Up-Untersuchungen ab einem bestimmten Alter.<sup>128</sup> Auch Moris et al. halten nach Ihrer Studie die Empfehlungen der AGA für sicher.<sup>129</sup> Sie untersuchten 431 Patienten mit BD-IPMN ohne Risikofaktoren. Bei 112 der Patienten mit Follow-Up-Untersuchung von über fünf Jahren zeigten sich keine Fälle von maligner Entartung. Demgegenüber stehen jedoch Studien mit gegenteiligen Ergebnissen. So war in einer Studie mit 3024 Patienten mit zufällig entdeckten neoplastischen Zysten des Pankreas das Risiko, ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, bei Patienten mit Zysten, die fünf Jahre lang stabil geblieben waren, dreimal höher als das der Gesamtbevölkerung.<sup>116</sup> Auch in Studien von Pergolini et al., Khanoussi et al., Crippa et al. und del Chiaro et al. zeigte sich auch nach Beobachtungszeiträumen von über fünf Jahren ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms bzw. einer IPMN mit hochgradigen Dysplasien.<sup>123, 130-132</sup> In der vorliegenden Studie konnte die initial diagnostizierte BD-IPMN nach 51 Monaten in einer Abdomen-CT nicht entdeckt werden. Nach 84 Monaten wurde dann aber ein weit fortgeschrittenes Pankreaskarzinom diagnostiziert. Die Bildgebung wurde aber nicht in einer geplanten Kontrolluntersuchung, sondern wegen Oberbauchbeschwerden der Patientin durchgeführt. Es ist denkbar, dass Kontrolluntersuchungen auch nach über fünf Jahren nach Diagnose der BD-IPMN das Karzinom in einem früheren Stadium entdeckt hätten, entgegen den Empfehlungen der AGA, die bei Stabilität von kleinen Zysten einen Abbruch der Kontrolluntersuchungen nach fünf Jahren empfehlen.<sup>91</sup> Möglicherweise wäre das Pankreaskarzinom nach dem von der ACR empfohlenen Protokoll schon früher diagnostiziert worden. Bei einer Index-EUS im Alter von 70 Jahren, wie im vorliegenden Fall, werden Follow-Up-Untersuchungen für 10 weitere Jahre empfohlen.<sup>70</sup> Die Patientin verstarb 84 Monate nach Index-EUS an dem Karzinom, und wäre damit noch im Zeitraum der Follow-Up-Untersuchungen gewesen. Allerdings weisen auch die *Fukuoka Guidelines* darauf hin, dass es bislang unklar ist, ob regelmäßige Follow-Up-Untersuchungen für die frühe Diagnostik eines metachron entstehenden Pankreaskarzinoms effektiv sind.<sup>42</sup> Der Fall zeigt, dass die Patientin

möglicherweise auch von einer OP nicht profitiert hätte, da aufgrund des erhöhten Risikos metachron entstehender Pankreaskarzinome ein Restrisiko bestehen bleiben könnte.

#### 4.4.2. Neuroendokrine Tumoren

In der vorliegenden Studie konnten bei drei der 44 (6,8%) operierten Patienten ein neuroendokriner Tumor nachgewiesen werden.

Bei einem dieser Patienten hatte sich in der Index-EUS im Alter von 38 Jahren eine zystische Läsion von 27mm Größe im Pankreaskopf gezeigt. 23 Monate später wurde bei dem Patienten wegen „zunehmender Symptome einer Cholestase“ eine Whipple-OP durchgeführt, genauere Informationen zur Symptomatik oder Laborwerten liegen nicht vor. Histologisch zeigte sich ein 15mm messendes gut differenziertes neuroendokrines Karzinom mit einem Ki-67-Proliferationsindex von etwa 2%, das einem G1-Grading entspricht.<sup>105</sup> Es zeigte sich zudem eine subkapsuläre Mikrometastase in einem von drei resezierten Lymphknoten sowie Infiltration in das peripankreatische Fettgewebe. Da sich im Resektat zusätzlich eine 4cm große Pseudozyste fand, ist zu vermuten, dass es sich bei dem Neuroendokrinen Karzinom um einen Zufallsbefund handelt. Die „zunehmende Cholestase“ (leider liegen keine Laborwerte oder Details zum klinischen Erscheinungsbild vor) wurde also eher wahrscheinlich durch die Pseudozyste von 4cm verursacht. Der Patient verstarb neun Tage nach der OP an einem septischen Schock infolge einer postoperativen Dünndarmischämie mit multiplen Perforationen und Peritonitis, wie bereits in Kapitel 4.1.4 beschrieben.

Bei einem weiteren Patienten wurde in der Index-EUX im Alter von 56 Jahren eine 9mm große Zyste im Pankreas corpus diagnostiziert. In einer Kontroll-EUS zeigte sich dann eine Raumforderung im Pankreas corpus/ -schwanzübergang. In der FNA konnten Zellen eines NET nachgewiesen werden, sodass der interdisziplinäre Entschluss zur Pankreassegmentresektion 5 Monate nach Index-EUS fiel. Histologisch zeigte sich ein gut differenzierter NET mit einem Ki-67-Proliferationsindex von <1%. Ob die initial im Pankreas corpus beschriebene Zyste der später nachgewiesenen Raumforderung im Pankreas corpus/-schwanzübergang entspricht, oder ob es sich um zwei unabhängige Befunde handelt, kann nicht abschließend geklärt werden.

Bei dem dritten Patienten mit NET wurde im Alter von 70 Jahren in der Index-EUS eine 14mm große Zyste im Pankreasschwanz nachgewiesen. Diese zeigte sich im Verlauf in MRT und EUS größenprogredient, sodass 44 Monate nach Index-EUS eine Pankreaslinksresektion erfolgte. Histologisch zeigte sich ein 12mm messender Neuroendokriner Tumor. Der Ki-67-Proliferationsindex liegt nicht vor, jedoch wurde das Grading des Tumors als G1 beschrieben.

Neuroendokrine Tumoren des Pankreas werden in funktionelle und nicht-funktioneller NET eingeteilt, abhängig davon, ob der NET ein bestimmtes Hormon exprimiert<sup>133</sup>. Während nicht-funktionelle NET meist als Zufallsbefunde diagnostiziert werden, können funktionelle NET durch bestimmte Symptomkonstellationen auffallen, die durch die jeweils exprimierten Hormone verursacht werden (z.B. Hypoglykämien beim Insulinom, Diarrhoen beim VIPom).<sup>134</sup>

NET des Pankreas stellen sich als hypervaskularisierte Läsionen in CT oder MRT da, zudem kann mittels Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie (SRS) oder Positronenemissionstomographie (PET) ein Somatostatin-Rezeptor-Nachweis erfolgen, um die Diagnose zu sichern.<sup>103</sup> Neuroendokrine Tumoren des Pankreas zeigen sich zwar normalerweise als solide Raumforderungen, können sich aber in etwa 13-17% zystisch präsentieren.<sup>135</sup>

Zur Bestimmung des Gradings kann bei geplantem konservativem Vorgehen eine endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion erfolgen. Das Grading erfolgt nach Differenzierungsgrad (hoch versus niedrig differenziert) und Ki-67-Proliferationsindex. Ein niedrig differenzierter Tumor wird dabei als neuroendokrines Karzinom, ein gut differenzierter Tumor als neuroendokriner Tumor definiert.<sup>105</sup> Beide Entitäten werden als neuroendokrine Neoplasie zusammengefasst. Ein Ki-67-Proliferationsindex von <3% entspricht einem G1-Grading, ein Index von 3-20% einem G2-Grading und ein Index von >20% einem G3-Grading. Neben höherem Ki-67-Proliferationsindex und Differenzierungsgrad korrelieren Größe, Vorliegen von Metastasen und invasives Wachstum mit einer schlechteren Prognose.<sup>106</sup>

Für Tumoren von >2cm Größe ohne Fernmetastasen (Ausnahme: resektable Lebermetastasen) wird eine operative Resektion empfohlen.<sup>106</sup> Bei Tumoren von <2cm Größe mit einem G1- oder einem niedrigen G2-Grading können statt einer Operation auch Kontrolluntersuchungen erfolgen, eine Operation wird dann nur bei Größenprogress oder Veränderungen im Ki-67-Proliferationsindex durchgeführt.<sup>136</sup> Der Hintergrund ist die niedrige Rate an malignen Befunden bei kleinen NET des

Pankreas. In einer Studie von Gaujoux et al. wurden 8 von 41 Patienten mit nicht-funktionellen NET des Pankreas, die initial <2cm maßen, im Verlauf aufgrund einer Größenprogredienz operiert. Hierbei zeigte sich bei allen 8 Patienten ein G1-Grading, invasives Wachstum zeigte sich in keinem Fall.<sup>107</sup> In einer Studie von Rosenberg et al. wurden 35 Patienten mit nicht-funktionellen NET des Pankreas in zwei Gruppen geteilt, in denen sie entweder operiert oder verlaufskontrolliert wurden. Insgesamt wurden 18 Patienten mit NET <2cm Größe eingeschlossen. Von diesen wurden 8 operiert. Bei keinem dieser Patienten zeigte sich Größenprogress, Metastasen oder mit NET assoziierte Mortalität.<sup>137</sup> In einer Studie von Bettini et al. wiesen nur 6% der zufällig diagnostizierten NET des Pankreas von <2cm Größe Malignität auf.<sup>138</sup>

In der vorliegenden Studie ist nur einer der NETs initial sicher als zystisch beschrieben. In einem weiteren Fall handelt es sich wahrscheinlich um einen Zufallsbefund, bei dem die Pankreasresektion aufgrund zunehmender Cholestase durch eine große Pseudozyste erfolgte. Im dritten Fall kann nicht sicher gesagt werden, ob die initial gesehene Zyste im Zusammenhang mit dem NET steht, da die initiale Zyste im Pankreascorpus, der NET jedoch im Pankreascorpus/-schwanzübergang nachgewiesen wurde.

In einer großen Studie von Gaujoux et al., die den Langzeitverlauf von Pankreaszysten untersuchte, lagen in 7% (27/422; innerhalb von 6 Monaten nach Diagnose der Zyste operiert), bzw. 8% (4/47; nach mehr als 6 Monaten nach Diagnose der Zyste operiert) der operierten Fälle NETs des Pankreas vor, die Zahlen ähneln damit denen der vorliegenden Studie.<sup>15</sup>

Alle in der vorliegenden Studie histologisch gesicherten NET des Pankreas hatten einen Durchmesser von <2cm Größe und ein G1-Grading. Beide Faktoren sind mit einer guten Prognose assoziiert und eine Resektion ist nach aktuellen Leitlinien nicht zwingend indiziert. In einem Fall konnte allerdings eine subkapsuläre Mikrometastase in einem Lymphknoten sowie infiltratives Wachstum ins peripankreatische Fettgewebe nachgewiesen werden, sodass nach Definition der *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) hier ein niedrig malignes gut differenziertes endokrines Karzinom vorliegt.<sup>106</sup> Bei diesen findet sich meist ein Ki-67-Proliferationsindex von >2%, im vorliegenden Fall liegt er jedoch bei 2%. Zu beachten ist, dass es sich um einen Zufallsbefund handelt, der unabhängig von der initial zur Operation führenden Zyste gefunden wurde.

#### 4.5 Lost to Follow-Up

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich mit 27,7% ein recht hoher Anteil von Patienten, die als *lost to Follow-Up* gewertet werden. Diese Menschen haben sich keinen weiteren Kontrolluntersuchungen unterzogen, obwohl diese indiziert gewesen wären. Die Gründe hierfür sind nicht bekannt. Möglich ist, dass aufgrund des hohen Alters (Median Alter bei Index-EUS: 68 Jahre) im Laufe der Zeit Kontrolluntersuchungen für die Menschen mit zu hohem Aufwand verbunden sind. Auch könnten weitere Komorbiditäten, die die Lebensqualität einschränken, für die Patienten stärker im Vordergrund stehen, und das Interesse an Verlaufskontrollen asymptomatischer Befunde abnehmen.

Diese große Unsicherheit in der vorliegenden Arbeit wirkt einschränkend auf die Bewertung ein, ob ein konservatives Management einem aggressiveren Management mit Resektion überlegen ist.

In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Anteile an Patienten, die in ähnlichen Studien als *lost to Follow-Up* gewertet werden. Aus der retrospektiven Analyse von Han et al. wurden ca. 66% der Patienten mit BD-IPMN ausgeschlossen, da lediglich ein Follow-Up von < 3 Jahren vorlag, obwohl ein weitergehendes Follow-Up angezeigt gewesen wäre. Auch bei Nougaret et al. wurden 290 Patienten von 591 (66%) wegen eines fehlenden oder einem Follow-Up von < 1 Jahr ausgeschlossen.<sup>122</sup> Bei Pergolini et al. hatten 214 von 577 Patienten (37%) ein Follow-Up von < 5 Jahren.<sup>130</sup> Bei Tsai et al. lag bei 123 von 348 (35,3%) Patienten ein Follow-Up von <1 Jahr vor.<sup>121</sup> Vidhyarkorn et al. geben für die Follow-Up Untersuchungen zwar einen Median von 64 Monaten mit einer *range* von 6-147 Monaten an, es wird aber nicht weiter angegeben wie viele der Patienten Follow-Up-Untersuchungen nach <1, <3 oder <5 Jahren hatten.<sup>120</sup> Bei Yoen et al. wurden von 110 Patienten 7 Patienten (6,4%) wegen eines Follow-Up von < 5 Jahren ausgeschlossen.<sup>119</sup>

Der von einigen Autoren vorgeschlagenen langfristigen Überwachung steht also die Realität mit häufigem Abbruch der Kontrolluntersuchungen gegenüber, die es erschwert, Aussagen über das langfristige Risiko eines Pankreaskarzinoms im Verlauf von mehr als 5 Jahren zu treffen.<sup>116</sup> Dieser Tatsache trägt die Empfehlung der AGA Rechnung, indem sie Kontrolluntersuchungen von nach über fünf Jahren unveränderten ZPL nicht empfiehlt.<sup>91</sup>

#### 4.6 Risikovergleich

Dem Risiko, aufgrund einer malignen entarteten Pankreaszyste von <3cm Größe ohne Hauptgangerweiterung zu versterben, steht das Risiko einer Pankreasoperation gegenüber. In der vorliegenden Arbeit fand sich eine mit Pankreaszysten assoziierte Mortalität von 0,35% (1/287). Die Mortalität nach Pankreas-OP der vorliegenden Studie liegt mit 4,5% höher (2/44). Es zeigte sich zudem in nur 47,7% der Fälle ein histopathologisches Untersuchungsergebnis, das eine Operation eindeutig rechtfertigt. Präoperativ gestellte Verdachtsdiagnosen trafen nur in 50% der Fälle zu und in 42,9% zeigte sich ein niedrigeres malignes Potential als in der vermuteten Diagnose. Diese präoperative Unsicherheit gilt es vor dem Hintergrund einer recht hohen Mortalität im Rahmen einer Pankreasresektion zu bedenken.

Zwar fand sich mit einem gut differenzierten neuroendokrinen Karzinom als Zufallsbefund ein weiterer maligner Befund in einem Pankreasresektat. Die Inzidenz von malignen Tumoren liegt damit mit 0,7% (2/287) noch immer deutlich unter der Mortalität nach Pankreas-Operation. Zudem ist aufgrund fehlender Daten in der vorliegenden Studie unklar, ob die Mortalität tatsächlich nicht noch höher lag, da bei einem 27 Tage nach Operation verstorbenen Patienten nicht ermittelt werden konnte, ob der Tod im Zusammenhang mit der Operation stand.

Auch die nicht mit Pankreaszysten assoziierte Mortalität von 22% (63/287 Patienten) der vorliegenden Studie liegt wie in vorherigen Studien deutlich niedriger als die mit Pankreaszysten assoziierte Mortalität von 0,35% (1/287).

Neben der Auswertung der histopathologischen Untersuchungsergebnisse spielt auch das Verhalten im Langzeitverlauf eine wichtige Rolle für die Bewertung des Managements der untersuchten Zysten. Nach 5 Jahren zeigten sich nur 22,8% (29/127) der untersuchten Zysten größenprogredient. Der Großteil blieb konstant, wurde kleiner, oder war nicht mehr nachweisbar (28, 20 bzw. 37 von 127). Es zeigt sich also ein wenig aggressives Verhalten.

Zusammenfassend unterstützt die vorliegende Studie mit einer niedrigen mit Pankreaszysten assoziierten Mortalität, wenig aggressivem Verhalten der Zysten im Langzeitverlauf, einer hohen mit Pankreasoperation assoziierten Mortalität und einer großen präoperativen Ungenauigkeit die Sicherheit eines konservativen Ansatzes mit Kontrolluntersuchungen bei kleinen nicht-entzündlichen Pankreaszysten ohne Hauptgangerweiterung oder weitere *high risk stigmata* wie solide Anteile. Einschränkend auf die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse wirkt sich der in

Kapitel 4.5 beschriebene hohe Anteil an Patienten, die als *lost to Follow-Up* gewertet werden mussten.

#### **4.7 Limitationen der Arbeit**

Die Studie unterliegt verschiedenen Limitationen. Durch das retrospektive Design und die Teilnahme mehrerer Zentren sind die Untersuchungsergebnisse sowohl der Index-EUS als auch der Follow-Up-Untersuchungen sehr heterogen. Da es keine standardisierte Befundung von Endosonographien gab, unterscheiden sich die Befunde umso mehr. Dadurch sind Details der Zysten der eingeschlossenen Patienten nicht immer vergleichbar. So konnten u.a. das Entstehen von *high-risk-stigmata* und *worrisome Features* aus den *Fukuoka Guidelines* im Verlauf nicht systematisch ausgewertet werden, da nicht alle Untersucher diese explizit erwähnten.

Zudem wurden Follow-Up-Untersuchungen als Endosonographien, Abdomen-Sonographien, MRT und CT, die an vielen verschiedenen Zentren und teilweise auch Hausarztpraxen durchgeführt wurden, ausgewertet. Diese Heterogenität der Untersuchungsarten birgt Ungenauigkeiten, so kann nicht ausgeschlossen werden, dass zum Beispiel bei Abdomen-Sonographien Zysten übersehen wurden.

Eine weitere Limitation ist der mit 27,7% recht hohe Anteil an Patienten, die als „Lost-to-Follow-Up“ bewertet wurden, von denen also weder eine Follow-Up-Untersuchung oder klinisches Follow-Up von >5 Jahren noch Information über eventuelle Pankreas-OP, Überleben oder Todesursache vorliegen. Auch dies liegt im retrospektiven Design der Studie begründet. Dadurch verbleibt eine gewisse Unsicherheit in den ermittelten Prozentzahlen, beispielsweise hinsichtlich der Mortalität durch Pankreas-Karzinom, da Patienten, von denen keine Informationen vorliegen, am Pankreas-Karzinom gestorben sein könnten.

Auch die Möglichkeit eines „Zuweisungs-Bias“ ist gegeben. Es wurden die Patientengeschichten von Patienten verfolgt, die an eines von fünf spezialisierten Häusern überwiesen wurden. Tatsächlich ist aber unbekannt, wie viele Patienten, bei denen beispielsweise der Hausarzt eine kleine Pankreaszyste in der Bauchspeicheldrüse sieht, diese nicht weiter kontrollieren lässt. Entsprechend ist auch über den Langzeitverlauf dieser Patienten nichts bekannt, wodurch die Ergebnisse unserer Studie verzerrt sein könnten, da z.B. die Rate an maligner Entartung noch deutlich geringer sein könnte.

## 4.8 Fazit und Perspektiven

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen für ein konservatives Vorgehen bei kleinen nicht-entzündlichen Pankreaszysten von unter drei Zentimeter Größe und ohne Pankreasgangerweiterung. Die seltene maligne Entartung mit einer niedrigen mit Pankreaszysten assoziierter Mortalität und das wenig aggressive Verhalten im Langzeitverlauf stehen einer hohen perioperativen Mortalität und hoher präoperativer Ungenauigkeit mit möglichen unnötigen Operationen gegenüber.

Auch andere Studien zeigen, wie in Kapitel 4.2 beschrieben, dass mit höherem Alter und Vorliegen von Komorbiditäten das Risiko, an einem Pankreas-Karzinom zu versterben, das Risiko an Ursachen, die mit dem Pankreas nicht in Verbindung stehen, nicht mehr übersteigt. Bei der Entscheidung zu einer OP oder weiteren Kontrolluntersuchungen sollten also stets Alter, Komorbiditäten, individuelles OP-Risiko sowie der Patientenwille berücksichtigt werden, wie es zum Beispiel auch das ACR empfiehlt.<sup>70</sup>

Dennoch besteht in diesem Bereich nach wie vor Forschungsbedarf. In Kapitel 4.4.1 wurde auch gezeigt, dass es bezüglich der Frage, ob auch nach Zeiträumen von über 5 bis 10 Jahren nach Diagnose einer Pankreaszyste noch ein signifikantes Risiko besteht, an einem Pankreas-Karzinom zu versterben, widersprüchliche Ergebnisse in Studien gibt. Auch das einzige in unserer Studie aufgetretene Pankreaskarzinom zeigte sich 84 Monate nach Index-EUS und somit nach einem Zeitraum von über fünf Jahren nach Erstdiagnose der Zyste, was dafür spricht, Kontrolluntersuchungen so lange durchzuführen, bis der Patient aufgrund von Alter und/oder Komorbiditäten nicht mehr operabel ist.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns der vorliegenden Studie stellen die fehlenden Informationen durch eine hohe *lost to Follow-Up*-Zahl eine Ungenauigkeit dar. Eine langfristig angelegte prospektive Kohortenstudie könnte hier wichtige Erkenntnisse liefern. So könnten Patienten, bei denen die Entscheidung für oder wider eine Operation nicht eindeutig ist, in zwei Kohorten eingeteilt werden. Bei einem Arm würde ein aggressives operatives Management, beim anderen Arm ein konservatives Verfahren bevorzugt und im Anschluss das Überleben nach vielen Jahren ausgewertet.

Darüber hinaus wäre eine Erhöhung der präoperativen diagnostischen Genauigkeit wünschenswert. Die in Kapitel 1.4.2.3 beschriebene EUS-TTNB wird hier in Zukunft sicher eine große Rolle spielen. Ebenso könnten Verfahren, die mithilfe von

Biomarkern in der Zystenflüssigkeit die jeweilige Entität und damit das Entartungsrisiko eindeutig bestimmen, hilfreich sein, um unnötige Operationen am Pankreas zu vermeiden. Die Arbeiten von Thiruvengadam, Springer und Park könnten hier einen Beitrag leisten.<sup>84-86</sup>

## 5 Zusammenfassung

Durch immer bessere und häufiger eingesetzte bildgebende Verfahren steigt die Anzahl von Diagnosen oftmals zufällig entdeckter kleiner nicht-entzündlicher Pankreaszysten. Eine operative Resektion ist indiziert, wenn präoperativ von einem relevanten Risiko eines malignen Befundes oder einer malignen Entartung im Verlauf ausgegangen werden kann. Eine Operation am Pankreas geht aber mit einem beträchtlichen Mortalitätsrisiko einher. Häufig lässt sich zudem präoperativ nicht mit Gewissheit sagen, um welchen Zystentypen es sich genau handelt, womit auch das genaue Entartungsrisiko oft unbekannt ist. Es ist eine schwierige Aufgabe, genau die Patienten zu ermitteln, bei denen das Risiko, ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, das Risiko, an der Operation zu versterben übersteigt. Besonders schwierig ist dies bei kleinen Pankreaszysten unter drei Zentimetern Größe, bei denen der Pankreasgang nicht erweitert ist.

Zu dieser Frage sollte die vorliegende Studie einen Beitrag leisten. Es wurden retrospektiv der Langzeitverlauf (Follow-Up-Untersuchung von mindestens 5 Jahren nach Diagnose der Zyste) von Patienten erhoben, bei denen in 5 Kliniken in Hamburg, Greifswald und Berlin zwischen 2002 und 2011 per Endosonographie Pankreaszysten festgestellt worden waren. Bei Bedarf wurde in den Zentren eine Abdomensonographie für eine aktuelle Bildgebung angeboten. Von 287 der insgesamt 397 eingeschlossenen Patienten, konnten Kontrolluntersuchungen nach über fünf Jahren, histopathologische Untersuchungsergebnisse oder Todesursachen erhoben werden.

Es zeigte sich, dass das Risiko, am Pankreas-Karzinom zu versterben nicht höher war, als das, an den Folgen einer Operation zu versterben ( $1/287 = 0,32\%$  vs.  $2/44 = 4,5\%$ ). Ob die mit Pankreaszysten assoziierte Mortalität bei Zysten von  $<3\text{cm}$  durch Operationen gesenkt werden kann, ist daher fraglich, vor allem aufgrund der mit nur 47,7% niedrigen Rate an retrospektiv eindeutig indizierten Operationen und der niedrigen präoperativen diagnostischen Genauigkeit. Um diese zu erhöhen, ist weitere Forschungsarbeit nötig.

Bei den Patienten, bei denen Follow-Up-Untersuchungen von über fünf Jahren vorliegen, zeigte sich nur in 22,8% eine Größenzunahme (29/127). Der Großteil (85/127, 66,9%) blieb konstant (28), wurde kleiner (20) oder war nicht mehr nachzuweisen (37). Die untersuchten Zysten zeigen also auch im Langzeitverlauf ein wenig aggressives Wachstumsverhalten.

Trotz teilweise widersprüchlicher Ergebnisse in der Literatur hinsichtlich des malignen Potentials kleiner nicht-entzündlicher Pankreaszysten scheint ein konservatives Vorgehen bei kleinen, nicht entzündlichen Pankreaszysten ohne weitere Risikofaktoren also angezeigt. Bei fortgeschrittenem Alter und nicht gegebener OP-Fähigkeit scheint auch ein Abbruch der Kontrolluntersuchungen im Verlauf eine sinnvolle Maßnahme darzustellen.

Die Entscheidung sowohl für eine Operation als auch für das Durchführen weiterer regelmäßiger bildgebender Verfahren sollte sich jedoch nicht strikt an Richtlinien halten, sondern sollte eine bei jedem Patienten individuell getroffene Entscheidung sein, die die individuellen Umstände des einzelnen Patienten, wie Alter, Komorbiditäten oder Patientenwunsch, berücksichtigen.

Der hohe Anteil an Patienten, über deren Verlauf in der vorliegenden Studie keine Informationen gewonnen werden konnten, ist durch das retrospektive Design der Studie bedingt und wirkt einschränkend auf die Aussagekraft der vorliegenden Studie. Große langfristig angelegte prospektive Kohortenstudien, die operatives und konservative Ansätze vergleichen, könnten neben einer Verbesserung der präoperativen diagnostischen Genauigkeit einen wichtigen Beitrag leisten, das Management kleiner nicht-entzündlicher Pankreaszysten weiter zu optimieren.

## 5.1 Summary

Due to increasingly widespread and better quality of cross-sectional imaging there is an increasing prevalence of small incidentally diagnosed pancreatic cystic neoplasms. Given the low preoperative diagnostic accuracy and high mortality of pancreatic surgery, it is difficult to decide when to perform surgery on these cysts since some of them can harbour malignancy.

The objective of the study was to evaluate the long-term course of small (<3cm) cystic neoplasm of the pancreas without main duct dilation or other features that are associated with malignancy. 397 Patients with small cystic neoplasms of the pancreas in five hospitals in Northern Germany were included and their long-term course was evaluated. Out of the 397 patients we were able to collect data from 287 patients based on follow-up examinations after more than five years after diagnosis, available histopathology of patients with operative management or identifiable causes of death. The mortality associated with pancreatic cysts was lower than the risk of dying from complications associated with surgery ( $1/287 = 0,32\%$  vs.  $2/44 = 4,5\%$ ).

Cysts of patients with follow-up-examinations of more than five years grew in 22,8% (29/127) of cases, remained stable in 22% (28/127), decreased in 15,7% (20/127) or were no longer detectable (29,1%), showing the relatively low proportion of aggressive clinical behavior in small pancreatic cystic neoplasms.

110 of 397 patients (27,7%) were considered as lost to follow-up with no or insufficient information about the long term-course available, which is the main limitation of the study.

A conservative management seems to be indicated in small cystic pancreatic neoplasms without main duct dilation or other risk factors despite contradictory data regarding the malign potential of small pancreatic cysts. Patient with high age that are not fit for surgery should not receive further follow-up-examinations. The decision for surgery should always consider the individual circumstances of the patient (e.g. age, comorbidities, patient request) and examinations (e.g. imaging, cytology/biopsy, tumor markers) and cannot be made solely based on guideline recommendations.

## 6 Literaturverzeichnis

1. e.V. GdeKiD. Atlas der Krebsinzidenz und –mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: Oktober 2019, Lübeck, 2020. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>. Lübeck, 2020.
2. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: Robert Koch-Institut, 2016.
3. Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, et al. Histological Typing of Tumours of the Exocrine Pancreas. World Health Organization: International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer, 1996.
4. Gardner TB, Glass LM, Smith KD, et al. Pancreatic cyst prevalence and the risk of mucin-producing adenocarcinoma in US adults. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1546-50.
5. Kromrey ML, Bulow R, Hubner J, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut* 2018;67:138-145.
6. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, et al. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1995;18:197-206.
7. Wu BU, Sampath K, Berberian CE, et al. Prediction of malignancy in cystic neoplasms of the pancreas: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2014;109:121-9; quiz 130.
8. Salvia R, Malleo G, Marchegiani G, et al. Pancreatic resections for cystic neoplasms: from the surgeon's presumption to the pathologist's reality. *Surgery* 2012;152:S135-42.
9. Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, et al. Krankenhaus-Report 2017. Schwerpunkt: Zukunft gestalten. Finanzierung und Vergütung am Scheideweg. Stuttgart: Schattauer, 2017.
10. Potrc S, Ivanecz A, Pivec V, et al. Impact factors for perioperative morbidity and mortality and repercussion of perioperative morbidity and long-term survival in pancreatic head resection. 2017;52:54.
11. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, et al. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Annals of surgery* 2006;244:10-15.
12. Fernandez-del Castillo C, Morales-Oyarvide V, McGrath D, et al. Evolution of the Whipple procedure at the Massachusetts General Hospital. *Surgery* 2012;152:S56-63.
13. Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;148:824-48 e22.

14. Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology* 2017;17:738-753.
15. Gaujoux S, Brennan MF, Gonen M, et al. Cystic lesions of the pancreas: changes in the presentation and management of 1,424 patients at a single institution over a 15-year time period. *J Am Coll Surg* 2011;212:590-600; discussion 600-3.
16. Jenssen C, Kahl S. Management of Incidental Pancreatic Cystic Lesions. *Viszeralmedizin* 2015;31:14-24.
17. de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:806-11.
18. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:802-7.
19. Chang YR, Park JK, Jang JY, et al. Incidental pancreatic cystic neoplasms in an asymptomatic healthy population of 21,745 individuals: Large-scale, single-center cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5535.
20. Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, et al. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2079-84.
21. de Oliveira PB, Puchnick A, Szejnfeld J, et al. Prevalence of incidental pancreatic cysts on 3 tesla magnetic resonance. *PLoS One* 2015;10:e0121317.
22. Zerboni G, Signoretti M, Crippa S, et al. Systematic review and meta-analysis: Prevalence of incidentally detected pancreatic cystic lesions in asymptomatic individuals. *Pancreatology* 2019;19:2-9.
23. John U, Greiner B, Hensel E, et al. Study of Health In Pomerania (SHIP): a health examination survey in an east German region: objectives and design. *Soz Praventivmed* 2001;46:186-94.
24. Volzke H, Alte D, Schmidt CO, et al. Cohort profile: the study of health in Pomerania. *Int J Epidemiol* 2011;40:294-307.
25. Lüdemann J, Piek M, Wood WG, et al. Methoden zur Qualitätssicherung im medizinischen Untersuchungsbereich epidemiologischer Feldstudien: Die „Study of Health in Pomerania“ (SHIP)\*. *Gesundheitswesen* 2000;62:234-243.
26. Bulow R, Simon P, Thiel R, et al. Anatomic variants of the pancreatic duct and their clinical relevance: an MR-guided study in the general population. *Eur Radiol* 2014;24:3142-9.
27. Brugge WR. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:375-88.

28. Allen PJ, Iacobuzio-Donahue CA, Klimstra DS. Cyst Fluid Analysis in Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Clin Cancer Res* 2016;22:4966-4967.
29. Yoon WJ, Brugge WR. Pancreatic cystic neoplasms: diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:103-18.
30. Yoon WJ, Lee JK, Lee KH, et al. Cystic neoplasms of the exocrine pancreas: an update of a nationwide survey in Korea. *Pancreas* 2008;37:254-8.
31. Kosmahl M, Pauser U, Peters K, et al. Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Arch* 2004;445:168-78.
32. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis* 2013;45:703-11.
33. European Study Group on Cystic Tumours of the P. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018;67:789-804.
34. Degen L, Wiesner W, Beglinger C. Cystic and solid lesions of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:91-103.
35. Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, et al. Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part I: serous cystic neoplasms. *Surg Oncol* 2011;20:e84-92.
36. Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006;6:17-32.
37. Adsay NV, Fukushima N, Furukawa T, et al. Intraductal neoplasms of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, eds. *World Health Organization Classification of Tumors of the Digestive System*. 4 ed. Lyon: IARC press, 2010:305-313.
38. Furukawa T, Hatori T, Fujita I, et al. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011;60:509-16.
39. Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, et al. Oncocytic-type intraductal papillary mucinous neoplasms: a unique malignant pancreatic tumor with good long-term prognosis. *J Am Coll Surg* 2015;220:839-44.
40. Mino-Kenudson M, Fernandez-del Castillo C, Baba Y, et al. Prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasm depends on histological and precursor epithelial subtypes. *Gut* 2011;60:1712-20.
41. Zamboni G, Fukushima N, Kloppel G, et al. Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, eds. *World Health Organization Classification of Tumors of the Digestive System*. 4 ed. Lyon: IARC press, 2010:300-303.

42. Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012;12:183-97.
43. Zamboni G, Longnecker DS, Kloppel G, et al. Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas. In: Hamilton S, Aaltonen L, eds. *World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System*. Lyon: IARC Press, 2000:234-236.
44. Larson A, Kwon RS. Natural History of Pancreatic Cysts. *Dig Dis Sci* 2017;62:1770-1777.
45. van Huijgevoort NCM, Del Chiaro M, Wolfgang CL, et al. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:676-689.
46. Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, et al. Primary pancreatic cystic neoplasms revisited: part II. Mucinous cystic neoplasms. *Surg Oncol* 2011;20:e93-101.
47. Fukasawa M, Maguchi H, Takahashi K, et al. Clinical features and natural history of serous cystic neoplasm of the pancreas. *Pancreatology* 2010;10:695-701.
48. Jais B, Rebours V, Malleo G, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut* 2015.
49. Reid MD, Choi HJ, Memis B, et al. Serous Neoplasms of the Pancreas: A Clinicopathologic Analysis of 193 Cases and Literature Review With New Insights on Macrocystic and Solid Variants and Critical Reappraisal of So-called "Serous Cystadenocarcinoma". *Am J Surg Pathol* 2015;39:1597-610.
50. Terris B, Fukushima N, Hruban RH. Serous Neoplasms of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, eds. *World Health Organization Classification of Tumors of the Digestive System*. 4 ed. Lyon: IARC press, 2010:296-299.
51. Galanis C, Zamani A, Cameron JL, et al. Resected serous cystic neoplasms of the pancreas: a review of 158 patients with recommendations for treatment. *J Gastrointest Surg* 2007;11:820-6.
52. Belsley NA, Pitman MB, Lauwers GY, et al. Serous cystadenoma of the pancreas: limitations and pitfalls of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 2008;114:102-10.
53. Kimura W, Moriya T, Hirai I, et al. Multicenter study of serous cystic neoplasm of the Japan pancreas society. *Pancreas* 2012;41:380-7.
54. Machado MC, Fonseca GM, de Meirelles LR, et al. Synchronous resection of pancreatic serous cystadenocarcinoma and liver metastasis: First reported case and review of literature. *Pancreatology* 2015;15:708-12.

55. Kainuma O, Yamamoto H, Cho A, et al. Solid variant type of serous cystadenocarcinoma of the pancreas: a case report and review of the literature. *Pancreatology* 2015;15:197-9.
56. Sasaki H, Murakami Y, Uemura K, et al. EDUCATION AND IMAGING. Hepatobiliary and Pancreatic: Long-term survival of serous cystadenocarcinoma of the pancreas with synchronous liver metastases after aggressive surgical resection. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:287.
57. Kadirvel V, Ramu S, Mishra N, et al. Serous Microcystic Adenocarcinoma of Pancreas Infiltrating Into Spleen: A Case Report. *J Clin Diagn Res* 2015;9:ED01-2.
58. Huh J, Byun JH, Hong SM, et al. Malignant pancreatic serous cystic neoplasms: systematic review with a new case. *BMC Gastroenterol* 2016;16:97.
59. Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, et al. Primary pancreatic cystic neoplasms of the pancreas revisited. Part IV: rare cystic neoplasms. *Surg Oncol* 2012;21:153-63.
60. Yoon SE, Byun JH, Kim KA, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma with intratumoral cystic lesions on MRI: correlation with histopathological findings. *Br J Radiol* 2010;83:318-26.
61. Goh BKP, Tan Y-M, Thng C-H, et al. How Useful Are Clinical, Biochemical, and Cross-Sectional Imaging Features in Predicting Potentially Malignant or Malignant Cystic Lesions of the Pancreas? Results from a Single Institution Experience with 220 Surgically Treated Patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2008;206:17-27.
62. Megibow AJ, Baker ME, Gore RM, et al. The incidental pancreatic cyst. *Radiol Clin North Am* 2011;49:349-59.
63. Sahani DV, Kambadakone A, Macari M, et al. Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:343-54.
64. Visser BC, Yeh BM, Qayyum A, et al. Characterization of cystic pancreatic masses: relative accuracy of CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:648-56.
65. Lee HJ, Kim MJ, Choi JY, et al. Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions. *Clin Radiol* 2011;66:315-21.
66. Sahani DV, Sainani NI, Blake MA, et al. Prospective evaluation of reader performance on MDCT in characterization of cystic pancreatic lesions and prediction of cyst biologic aggressiveness. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W53-61.
67. Waters JA, Schmidt CM, Pinchot JW, et al. CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent. *J Gastrointest Surg* 2008;12:101-9.

68. Sainani NI, Saokar A, Deshpande V, et al. Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:722-31.
69. Jang DK, Song BJ, Ryu JK, et al. Preoperative Diagnosis of Pancreatic Cystic Lesions: The Accuracy of Endoscopic Ultrasound and Cross-Sectional Imaging. *Pancreas* 2015;44:1329-33.
70. Megibow AJ, Baker ME, Morgan DE, et al. Management of Incidental Pancreatic Cysts: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol* 2017;14:911-923.
71. Du C, Chai NL, Linghu EQ, et al. Comparison of endoscopic ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging in assessment of detailed structures of pancreatic cystic neoplasms. *World J Gastroenterol* 2017;23:3184-3192.
72. Lu X, Zhang S, Ma C, et al. The diagnostic value of EUS in pancreatic cystic neoplasms compared with CT and MRI. *Endosc Ultrasound* 2015;4:324-9.
73. Cizginer S, Turner BG, Bilge AR, et al. Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts. *Pancreas* 2011;40:1024-8.
74. Kamata K, Kitano M. Endoscopic diagnosis of cystic lesions of the pancreas. 2019;31:5-15.
75. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004;126:1330-6.
76. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005;62:383-9.
77. Antonini F, Fuccio L, Fabbri C, et al. Management of serous cystic neoplasms of the pancreas. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:115-25.
78. de Jong K, Poley JW, van Hooft JE, et al. 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* 2011;43:585-90.
79. Park WG, Mascarenhas R, Palaez-Luna M, et al. Diagnostic performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen and amylase in histologically confirmed pancreatic cysts. *Pancreas* 2011;40:42-5.
80. Zhan XB, Wang B, Liu F, et al. Cyst fluid carcinoembryonic antigen concentration and cytology by endosonography-guided fine needle aspiration in predicting malignant pancreatic mucinous cystic neoplasms. *J Dig Dis* 2013;14:191-5.

81. Pitman MB, Genevay M, Yaeger K, et al. High-grade atypical epithelial cells in pancreatic mucinous cysts are a more accurate predictor of malignancy than "positive" cytology. *Cancer Cytopathol* 2010;118:434-40.
82. Westerveld DR, Ponniah SA, Draganov PV, et al. Diagnostic yield of EUS-guided through-the-needle microforceps biopsy versus EUS-FNA of pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020;8:E656-e667.
83. Rift CV, Scheie D, Toxværd A, et al. Diagnostic accuracy of EUS-guided through-the-needle-biopsies and simultaneously obtained fine needle aspiration for cytology from pancreatic cysts: A systematic review and meta-analysis. *Pathology - Research and Practice* 2021;220:153368.
84. Thiruvengadam N, Park WG. Systematic Review of Pancreatic Cyst Fluid Biomarkers: The Path Forward. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e88.
85. Springer S, Wang Y, Dal Molin M, et al. A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;149:1501-10.
86. Carr RA, Yip-Schneider MT, Dolejs S, et al. Pancreatic Cyst Fluid Vascular Endothelial Growth Factor A and Carcinoembryonic Antigen: A Highly Accurate Test for the Diagnosis of Serous Cystic Neoplasm. *J Am Coll Surg* 2017.
87. Morelli L, Guadagni S, Borrelli V, et al. Role of abdominal ultrasound for the surveillance follow-up of pancreatic cystic neoplasms: a cost-effective safe alternative to the routine use of magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol* 2019;25:2217-2228.
88. Sun MRM, Strickland CD, Tamjeedi B, et al. Utility of transabdominal ultrasound for surveillance of known pancreatic cystic lesions: prospective evaluation with MRI as reference standard. *Abdominal Radiology* 2018;43:1180-1192.
89. Jeon JH, Kim JH, Joo I, et al. Transabdominal Ultrasound Detection of Pancreatic Cysts Incidentally Detected at CT, MRI, or Endoscopic Ultrasound. *American Journal of Roentgenology* 2018;210:518-525.
90. Buscarini E, Pezzilli R, Cannizzaro R, et al. Italian consensus guidelines for the diagnostic work-up and follow-up of cystic pancreatic neoplasms. *Digestive and Liver Disease* 2014;46:479-493.
91. Vege SS, Ziring B, Jain R, et al. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;148:819-22; quiz 822-3.
92. Salvia R, Fernandez-del Castillo C, Bassi C, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004;239:678-85; discussion 685-7.

93. Koh YX, Zheng HL, Chok AY, et al. Systematic review and meta-analysis of the spectrum and outcomes of different histologic subtypes of noninvasive and invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery* 2015;157:496-509.
94. Hruban RH, Boffetta P, Hiraoka N, et al. Ductal adenocarcinoma of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, eds. *World Health Organization Classification of Tumors of the Digestive System*. 4 ed. Lyon: IARC press, 2010:281-313.
95. Griffin JF, Page AJ, Samaha GJ, et al. Patients with a resected pancreatic mucinous cystic neoplasm have a better prognosis than patients with an intraductal papillary mucinous neoplasm: A large single institution series. *Pancreatology* 2017;17:490-496.
96. Yamao K, Yanagisawa A, Takahashi K, et al. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan pancreas society. *Pancreas* 2011;40:67-71.
97. Anand N, Sampath K, Wu BU. Cyst Features and Risk of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013.
98. Sahora K, Mino-Kenudson M, Brugge W, et al. Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms: does cyst size change the tip of the scale? A critical analysis of the revised international consensus guidelines in a large single-institutional series. *Ann Surg* 2013;258:466-75.
99. Wong J, Weber J, Centeno BA, et al. High-grade dysplasia and adenocarcinoma are frequent in side-branch intraductal papillary mucinous neoplasm measuring less than 3 cm on endoscopic ultrasound. *J Gastrointest Surg* 2013;17:78-84; discussion p 84-5.
100. Fritz S, Klauss M, Bergmann F, et al. Small (Sendai negative) branch-duct IPMNs: not harmless. *Ann Surg* 2012;256:313-20.
101. Nilsson LN, Keane MG, Shamali A, et al. Nature and management of pancreatic mucinous cystic neoplasm (MCN): A systematic review of the literature. *Pancreatology* 2016;16:1028-1036.
102. Kwong WT, Hunt GC, Fehmi SM, et al. Low Rates of Malignancy and Mortality in Asymptomatic Patients With Suspected Neoplastic Pancreatic Cysts Beyond 5 Years of Surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:865-71.
103. Rinke A, Wiedenmann B, Auernhammer C, et al. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. *Z Gastroenterol* 2018;56:583–681.
104. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1790-7.

105. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology* 2017;105:196-200.
106. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95:120-34.
107. Gaujoux S, Partelli S, Maire F, et al. Observational study of natural history of small sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4784-9.
108. Pittman ME, Rao R, Hruban RH. Classification, Morphology, Molecular Pathogenesis, and Outcome of Premalignant Lesions of the Pancreas. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:1606-1614.
109. Hruban RH, Klimstra DS. Adenocarcinoma of the pancreas. *Semin Diagn Pathol* 2014;31:443-451.
110. Cho CS, Russ AJ, Loeffler AG, et al. Preoperative classification of pancreatic cystic neoplasms: the clinical significance of diagnostic inaccuracy. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3112-9.
111. Krautz C, Nimptsch U, Weber GF, et al. Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. *Ann Surg* 2017.
112. Yoshioka R, Yasunaga H, Hasegawa K, et al. Impact of hospital volume on hospital mortality, length of stay and total costs after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2014;101:523-9.
113. Sahara K, Ferrone CR, Brugge WR, et al. Effects of Comorbidities on Outcomes of Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1816-23.
114. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-51.
115. Handrich SJ, Hough DM, Fletcher JG, et al. The natural history of the incidentally discovered small simple pancreatic cyst: long-term follow-up and clinical implications. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:20-3.
116. Lawrence SA, Attiyeh MA, Seier K, et al. Should Patients With Cystic Lesions of the Pancreas Undergo Long-term Radiographic Surveillance?: Results of 3024 Patients Evaluated at a Single Institution. *Ann Surg* 2017;266:536-544.
117. Walsh RM, Vogt DP, Henderson JM, et al. Management of suspected pancreatic cystic neoplasms based on cyst size. *Surgery* 2008;144:677-84; discussion 684-5.

118. Crippa S, Capurso G, Camma C, et al. Risk of pancreatic malignancy and mortality in branch-duct IPMNs undergoing surveillance: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2016;48:473-479.
119. Yoen H, Kim JH, Lee DH, et al. Fate of small pancreatic cysts (<3 cm) after long-term follow-up: analysis of significant radiologic characteristics and proposal of follow-up strategies. *Eur Radiol* 2017;27:2591-2599.
120. Vidhyarkorn S, Siripongsakun S, Yu J, et al. Long Term Follow up of Small Pancreatic Cystic Lesions in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl* 2016.
121. Tsai HM, Chuang CH, Shan YS, et al. Features associated with progression of small pancreatic cystic lesions: A retrospective study. *World J Gastroenterol* 2015;21:13309-15.
122. Nougaret S, Reinhold C, Chong J, et al. Incidental pancreatic cysts: natural history and diagnostic accuracy of a limited serial pancreatic cyst MRI protocol. *Eur Radiol* 2014;24:1020-9.
123. Del Chiaro M, Ateeb Z, Hansson MR, et al. Survival Analysis and Risk for Progression of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia of the Pancreas (IPMN) Under Surveillance: A Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1120-1126.
124. Tanno S, Nakano Y, Sugiyama Y, et al. Incidence of synchronous and metachronous pancreatic carcinoma in 168 patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreatol* 2010;10:173-8.
125. Ohtsuka T, Kono H, Tanabe R, et al. Follow-up study after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas; special references to the multifocal lesions and development of ductal carcinoma in the remnant pancreas. *Am J Surg* 2012;204:44-8.
126. Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas* 2011;40:571-80.
127. Ingkakul T, Sadakari Y, Ienaga J, et al. Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Surg* 2010;251:70-5.
128. Chernyak V, Flusberg M, Haramati LB, et al. Incidental pancreatic cystic lesions: is there a relationship with the development of pancreatic adenocarcinoma and all-cause mortality? *Radiology* 2015;274:161-9.
129. Moris M, Raimondo M, Woodward TA, et al. International Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Registry: Long-Term Results Based on the New Guidelines. *Pancreas* 2017;46:306-310.

130. Pergolini I, Sahara K, Ferrone CR, et al. Long-Term Risk of Pancreatic Malignancy in Patients with Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in A Referral Center. *Gastroenterology* 2017.
131. Khannoussi W, Vullierme MP, Rebours V, et al. The long term risk of malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2012;12:198-202.
132. Crippa S, Pezilli R, Bissolati M, et al. Active Surveillance Beyond 5 Years Is Required for Presumed Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Undergoing Non-Operative Management. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1153-1161.
133. Gorelik M, Ahmad M, Grossman D, et al. Nonfunctioning Incidental Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Who, When, and How to Treat? *Surg Clin North Am* 2018;98:157-167.
134. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95:98-119.
135. Caglià P, Cannizzaro MT, Tracia A, et al. Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: To date a diagnostic challenge. *International Journal of Surgery* 2015;21:S44-S49.
136. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103:153-71.
137. Rosenberg AM, Friedmann P, Del Rivero J, et al. Resection versus expectant management of small incidentally discovered nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2016;159:302-9.
138. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* 2011;150:75-82.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

ACR – American College of Radiology

AGA – American Gastroenterological Association

BD-IPMN – Branch-Duct-IPMN

CACI – Charlson Comorbidity Index

CEA – Carcinoembryonales Antigen

CT – Computertomographie

DEPKR – Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion

EUS – Endoscopic Ultrasound

FNA – Fine Needle Aspiration

FNB – Fine Needle Biopsy

IAP – International Association of Pancreatology

IPMN – Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie

k.A. – keine Angabe

MD-IPMN – Main-Duct-IPMN

MRCP – Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie

MRT – Magnetresonanztomographie

MZA / MZN – Muzinös-zystisches Adenom / Neoplasie

NEC – Neuroendokrines Karzinom

NET – Neuroendokriner Tumor

NTx – Nierentransplantation

OP – Operation

SD – *Standard deviation* = Standardabweichung

SZA / SZN – Serös-zystisches Adenom / Neoplasie

TTNB – Through-The-Needle Biopsy

Z.n. – Zustand nach

ZPL – Zystische Pankreasläsion

## 8 Danksagung

Ich danke meinem Betreuer PD Dr. Guido Schachschal für die über Jahre gute und engmaschige Betreuung der Arbeit. Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Thomas Rösch für Konzeption und Unterstützung der Arbeit. Bei Herrn Dr. Ulrich Rosien möchte ich mich dafür bedanken, dass ich in seinem Büro im Israelitischen Krankenhaus arbeiten durfte. Darüber hinaus möchte ich allen an der Datenerhebung beteiligten Kollegen danken: Dr. Christina Bähr (UKE), Dr. Ulrich Rosien (Israelitisches Krankenhaus Hamburg), Dr. Kathleen Möller (Sana Klinikum Berlin-Lichtenberg), Dr. Philipp Haubold (damals Asklepios Klinik Barmbek), Dr. Georg Beyer (damals Universitätsmedizin Greifswald), sowie Dr. Christiane Wiegard für die Sonographien am UKE.

Auch meinen Eltern und meinen Schwestern möchte ich für die Unterstützung während des Studiums, und auch während der ärztlichen Weiterbildung danken.

## 9 Anhang

### Anhang 1 – Anschreiben Zuweiser

Sehr geehrter Herr/Sehr geehrte Frau ...

Da der Langzeitverlauf von kleinen Zysten in der Bauchspeicheldrüse nach wie vor schlecht erforscht ist, möchten wir gemeinsam mit zwei anderen Hamburger Kliniken (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Israelitisches Krankenhaus), dem Universitätsklinikum Greifswald und dem Sana Klinikum Berlin Lichtenberg die Langzeitergebnisse von Patienten nachverfolgen, die wir in den Jahren 2002-2011 mit endoskopischem Ultraschall untersucht haben. Die Standards für die Nachsorge von Patienten mit Pankreaszysten sollen hierdurch verbessert werden. Die Studie hat ein positives Votum der Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer erhalten.

Ihre Patientin, Herr/Frau ... , geboren am ... , wurde im Jahr ... bei uns endosonographisch untersucht.

Wir würden sehr gerne wissen, wie der weitere Verlauf der Patienten war. Um für Sie den Aufwand möglichst gering zu halten, bitten wir Sie, Ihren Patienten direkt anschreiben zu dürfen. Sollten Sie damit nicht einverstanden sein, bitte ich Sie um eine kurze Rückmeldung an mich.

Des Weiteren würden wir uns sehr freuen, wenn Sie uns nach Erhalt der Einverständniserklärung (durch uns per Fax) eventuell vorliegende Befunde über den Verlauf der Pankreaszyste bei oben genanntem Patienten zuschicken könnten. Sollte in den letzten Jahren keine weitere Diagnostik stattgefunden haben, würden wir den Patienten eine transabdominelle Ultraschalluntersuchung anbieten, die wir in unserer Klinik durchführen können (keine Überweisung erforderlich).

Mit herzlichem Dank für Ihre Unterstützung und freundlichen Grüßen

**Anhang 2 - Patientenfragebogen**  
**Pankreaszysten retrospektive Auswertung,**  
**Patienten - Fragebogen**

von der Klinik auszufüllen - zum Verbleib in der Klinik

Patienten ID  -

vom Patienten auszufüllen

<b>Patientenname</b>	
Telefon	
<b>Hausarzt</b>	
Adresse	
Telefon	

## Anhang 2 - Patientenfragebogen

Von der Klinik auszufüllen

Patienten ID -

Geschlecht M/W Alter \_\_\_\_\_

### Pankreaszysten retrospektive Auswertung

Liebe Patienten,  
bitte nehmen Sie sich einen Augenblick Zeit, diesen Fragebogen auszufüllen

Geschlecht  männlich  weiblich

Geburtsjahr: \_\_\_\_\_

Pankreaszyste(n) bekannt seit: \_\_\_\_\_

Als Zufallsbefund festgestellt  ja  nein

Ich war / bin in mehreren der folgenden Kliniken (UKE, AK Barmbek, Israelitisches Krankenhaus) in Behandlung  ja  nein

Falls ja: welche Kliniken?  UKE  AK Barmbek  Israelitisches Krankenhaus

Ich hatte damals aufgrund der Zyste Oberbauchbeschwerden  ja  nein

Falls ja, welche?

---

Ich hatte seitdem aufgrund der Zyste Oberbauchbeschwerden  ja  nein

Falls ja, welche?

---

## Anhang 2 - Patientenfragebogen

Wie oft?  täglich  wöchentlich  selten

Ich bin an der Bauchspeicheldrüse operiert worden

ja  nein

Falls ja, wann?

\_\_\_\_\_

In welcher Klinik?

\_\_\_\_\_

Meine Bauchspeicheldrüse ist in den letzten 2 Jahren ärztlich kontrolliert worden

ja  nein

Falls ja, wo?

Hausarzt

Bei anderem Arzt / anderer medizinischer Einrichtung, und zwar: \_\_\_\_\_

Falls ja, welche Untersuchungsmethode wurde angewandt?

Endosonographie (endoskopischer Ultraschall)

Ultraschall

CT

MR

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

## **Anhang 3 - Einverständniserklärung**

### **Patienten-Einverständniserklärung**

Ich wurde über die Studie Langzeitverlauf kleiner nicht - entzündlicher Pankreaszysten, die in drei Hamburger Kliniken durchgeführt wird, aufgeklärt. Sie beinhaltet eine Langzeit - Nachverfolgung aller Patienten aus drei Hamburger Kliniken, dem Universitätsklinikum Greifswald und dem Sana Klinikum Berlin Lichtenberg, die mit kleineren Zysten in der Bauchspeicheldrüse in den Jahren 2002-2011 untersucht wurden. Mir ist bekannt, dass hier Daten aus der Erstuntersuchung, sowie Untersuchungen im weiteren Verlauf ausgewertet werden. Wenn in den letzten zwei Jahren keine bildgebende Diagnostik stattgefunden hat, bin ich mit einer Kontaktaufnahme zur Besprechung des weiteren Vorgehens einverstanden. Die Studie hat zum Ziel, dass der Langzeitverlauf dieser kleineren Bauchspeicheldrüsen - Zysten näher erforscht wird, da es hierüber kaum Studien gibt.

Die im Rahmen der Studie nach Einverständniserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen.

Sie werden in Papierform und auf Datenträgern im UKE aufgezeichnet und pseudonymisiert<sup>1</sup> (verschlüsselt) für die Dauer von 10 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B. eine mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, hat neben dem Studienleiter Herr Prof. Rösch nur noch seine Stellvertreter Herr Dr. Schachschal und Frau Dr. Bähr.

Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form. Eine Weitergabe der erhobenen Daten im Rahmen der Studie erfolgt nur in anonymisierter Form. Gleiches gilt für die Veröffentlichung der Studienergebnisse.

Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen und über möglicherweise anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie ggf. informiert zu werden.

### Anhang 3 - Einverständniserklärung

Diese Studie ist durch die zuständige Ethik-Kommission beraten worden. Der zuständigen Landesbehörde kann ggf. Einsichtnahme in die Studienunterlagen gewährt werden.

Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Schlüssel gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert<sup>2</sup>.

Im Falle des Widerrufs der Einverständniserklärung werden die bereits erhobenen Daten ebenfalls gelöscht oder anonymisiert<sup>2</sup> und in dieser Form weiter genutzt.

Ein Widerruf bereits anonymisierter Daten ist nicht möglich.

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass meine Diagnostik- und ggf. Behandlungsdaten zum Thema Zysten der Bauchspeicheldrüse aus dem behandelnden Krankenhaus, sowie vom Hausarzt in pseudonymisierter Form weitergegeben und ausgewertet werden. Falls keine Diagnostik in den letzten zwei Jahren erfolgt ist, stimme ich einer Kontaktaufnahme mit meinem behandelnden Arzt zur Besprechung des weiteren Vorgehens zu.

Ich weiß, dass meine Teilnahme an dieser Studie vollständig freiwillig ist, und dass ich meine Zustimmung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann. Der Widerruf hat keinerlei Auswirkungen auf meine zukünftigen Behandlungen.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich dies verstanden habe und mich mit der Durchführung der vorgenannten Qualitätssicherungs-Analyse einverstanden erkläre.

Ich entbinde mit meiner Unterschrift zudem meinen behandelnden Arzt von seiner Schweigepflicht.

---

Ort, Datum	Unterschrift des Patienten	Ort, Datum	Unterschrift des Arztes
------------	----------------------------	------------	-------------------------

<sup>1</sup> Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz).

<sup>2</sup> Anonymisieren ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder unbestimmten natürlichen Person zugeordnet werden können (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz).

#### **Anhang 4 – Anschreiben Zuweiser mit Frage nach Follow-Up-Untersuchungen**

Sehr geehrter Herr/Frau Dr. XXX,

da der Langzeitverlauf von kleinen Zysten in der Bauchspeicheldrüse nach wie vor schlecht erforscht ist, möchten wir gemeinsam mit zwei anderen Hamburger Kliniken (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Israelitisches Krankenhaus), der Universitätsmedizin Greifswald und dem Sana-Klinikum Berlin-Lichtenberg die Langzeitergebnisse von Patienten nachverfolgen, die wir in den Jahren 2002-2011 mit endoskopischem Ultraschall untersucht haben. Die Standards für die Nachsorge von Patienten mit Pankreaszysten sollen hierdurch verbessert werden. Die Studie hat ein positives Votum der Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer erhalten.

Ihre Patientin, Herr/Frau ..., geboren am ..., wurde im Jahr ... bei uns endosonographisch untersucht.

Wir würden sehr gerne wissen, wie der weitere Verlauf der Patienten war und ob und welche weiteren Untersuchungen und/oder Behandlungen durchgeführt werden oder wurden.

Daher würden wir uns sehr freuen, wenn Sie uns eventuell vorliegende Befunde über den Verlauf der Pankreaszyste (z.B. (Endo-)Sonographie, MRT, CT) bei oben genannter Patientin per Fax zusenden (die Einverständniserklärung liegt bei, die Faxnummer ist ..., das Fax bitte mit dem Hinweis „Studie Pankreaszysten“ versehen

Sollte seitdem keine weitere Diagnostik stattgefunden haben, würden wir der Patientin eine transabdominelle Ultraschalluntersuchung anbieten, die wir in unserer Klinik durchführen können (keine Überweisung erforderlich).

Mit herzlichem Dank für Ihre Unterstützung und freundlichen Grüßen

## **10 Lebenslauf**

**Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.**

## 11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....