

**Diagnostik und natürlicher Verlauf von
nicht entzündlichen zystischen Pankreasläsionen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Hokenmaier, geb. Fuchs, Jutta Leopoldine Maria

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. K. Seitz

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Gallwitz

meinen Kindern
Lukas und Veronika
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	8
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	10
1 EINLEITUNG	12
1.1 Problemstellung	13
1.2 Zystische Pankreasläsionen	14
1.2.1 Einteilung der zystischen Pankreasläsionen	14
1.2.1.1 Pseudozysten	17
1.2.1.2 Intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN)	17
1.2.1.3 Serös-zystische Neoplasie	21
1.2.1.4 Mucinös-zystische Neoplasie (Mucinöses Zystadenom)	22
1.2.1.5 Solid-pseudopapilläre Neoplasien	24
1.2.1.6 Zystische Neuroendokrine Neoplasie	25
1.3 Das diagnostische Arsenal	26
1.3.1 Transabdominaler Ultraschall/ CEUS	26
1.3.2 Endoskopischer Ultraschall (EUS)	30
1.3.3 Ultraschallgesteuerte Biopsie	32
1.3.4 Computertomographie (CT)/ Magnetresonanztomographie	
(MRT) und MRCP / ERCP	33
1.4 Zytologie, Labor und Histologie	33
1.4.1 Zytologie	34
1.4.2 Histologie	35
1.4.3 Labor	37
2 MATERIAL UND METHODEN	39
2.1 Patientenauswahl	39

2.2	Datenerhebung	39
2.3	Untersuchungsablauf.....	40
2.4	Transabdominaler - und kontrastverstärkter Ultraschall	41
2.5	Endoskopischer Ultraschall (EUS).....	42
2.6	Ultraschallgesteuerte Biopsie	43
2.7	CT/ MRT und MRCP/ ERCP.....	43
2.8	Zytologie und Histologie, Labor	44
2.9	Statistische Methoden	44
3	ERGEBNISSE	45
3.1	Geschlechts- und Altersverteilung	46
3.2	Anamnese.....	48
3.3	Oberbauchsonographie	49
	3.3.1 Lokalisation der zystischen Läsion.....	50
	3.3.2 Zystenanzahl.....	51
	3.3.3 Zystengröße	52
	3.3.4 Deskription der Zystenwand.....	52
	3.3.5 Zysteninhalt.....	54
	3.3.6 Deskription des Ductus Wirsungianus.....	54
3.4	Weiterführende Diagnostik.....	56
	3.4.1 Hochwahrscheinliche Diagnose nach weiterführender Diagnostik.....	60
3.5	Ergebnisse der zytologischen, histologischen und laborchemischen Untersuchungen	62
	3.5.1 Eingrenzung der sonographischen Arbeitsdiagnosen durch Feinnadelpunktion bzw. -aspiration.....	62
	3.5.2 CEA-Bestimmung im Zystenpunktat.....	65
3.6	Verlauf bei Patienten mit primärer OP-Empfehlung.....	66
3.7	Natürlicher Verlauf.....	68
	3.7.1 Geschlechts-und Altersverteilung in der Beobachtungsgruppe...	69
	3.7.2 Beobachtungszeitraum und Kontrolluntersuchungen in der Beobachtungsgruppe	70

3.7.3	Veränderung der zystischen Läsion und des Pankreasganges in ... der Beobachtungsgruppe	73
3.7.4	Weiterführende Diagnostik in der Beobachtungsgruppe	76
3.7.5	FOLLOW UP	80
3.7.5.1	Todesfälle in der Beobachtungsgruppe	81
3.7.5.2	Operative Therapien bei Patienten in ... der Beobachtungsgruppe	82
3.7.5.3	Operative Therapie bei den Patienten des ... Gesamtkollektives	83
3.8	Zusammenfassung des natürlichen Verlaufs der klinischen ... Arbeitsdiagnosen in der Beobachtungsgruppe	84
3.8.1	Seröses Zystadenom (n=17)	84
3.8.2	Mucinöses Zystadenom (n=5)	85
3.8.3	Nicht klassifizierbare Zystadenome (n=3)	86
3.8.4	IPMN-MD (n=3)	87
3.8.5	Einfache Zyste (n=15)	88
3.8.6	Einfache Zyste/ DD Zystadenom (n=3)	89
3.8.7	Mucinöse Zystadenom/ DD IPMN-BD (n=2).....	89
3.8.8	Ungeklärt/ DD einfache Zyste (n=1)	90
3.8.9	Ungeklärte Entität (n=6)	90
4	DISKUSSION	91
4.1	Operierte Patienten.....	96
4.2	Natürlicher Verlauf	97
4.3	Schlussfolgerungen zu natürlichem Verlauf und Vorgehen bei..... inzidentell entdeckten zystischen Pankreasläsionen	101
5	ZUSAMMENFASSUNG	105
6	LITERATURVERZEICHNIS	106
7	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	110
	DANKSAGUNG	111
	LEBENS LAUF	112

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Fischmaulpapille: Schleimpropf in der Papilla Vateri bei IPMN-MD...	18
Abb. 2: IPMN vom „Main duct type“	18
Abb. 3: IPMN: Histologie mit Demonstration der Transformation.....	19
Abb. 4: IPMN vom „branch duct type“	20
Abb. 5: SCN, makropathologische Bild	22
Abb. 6: MCN, makropathologisches Bild.....	23
Abb. 7: MCN: Histologie mit Demonstration der Transformation.....	23
Abb. 8: Makropathologisches Bild einer SPN.....	24
Abb. 9: US-Bild einer neuroendokrine zystische Neoplasie	25
Abb. 10: Differenzialdiagnose relevanter zystischer Pankreasläsionen	26
Abb. 11: transabdominales US-Bild Hauptgang-IPMN.....	29
Abb. 12: Kontrastmittelsonographie: ZPN mit vaskularisierter Zystenwand	30
Abb. 13: Hauptgang-IPMN	31
Abb. 14: Sonographische Lokalisation der zystischen Läsion bei ED	50
Abb. 15: Verteilung der zystischen Läsionen	50
Abb. 16: Zystenanzahl bei Erstdiagnose.....	51
Abb. 17: Zusatzdiagnostik bei 39 von 64 Patienten	58
Abb. 18: Punktionen und Aspirationen.....	59
Abb. 19: mucinöses Zystadenocarcinom pTis.....	68
Abb. 20: Seröses Zystadenom.....	85
Abb. 21: Muzinöses Zystadenom.....	86
Abb. 22: Hauptgang-IPMN	87
Abb. 23: Einfache Zyste am Vorderrand des Pankreas	88

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Klassifikation der zystischen Pankreasläsionen	15
Tab. 2: Zystische Pankreasneoplasie: Epidemiologie und Dignität	16
Tab. 3: Klinische und morphologische Kriterien zyst. Pankreasläsionen	16
Tab. 4: Laborchemische Diagnostik bei ZPN und Pankreaspseudozysten....	37
Tab. 5: Häufigkeit und Geschlechtsverteilung der	
sonographischen Arbeitsdiagnose bei ED	45
Tab. 6: Altersverteilung bei ED der zystischen Pankreasläsion	47
Tab. 7: Beschwerdesymptomatik bei Erstdiagnose	49
Tab. 8: Zystengröße bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv	52
Tab. 9: Zystenwand bei Erstdiagnose.....	53
Tab. 10: Zysteninhalt der zystischen Läsionen bei ED	54
Tab. 11: Hochwahrscheinliche Diagnose im Ultraschall und Festlegung des	
weiteren Procedere	56
Tab. 12: Weiterführende Diagnostik und Maßnahmen	57
Tab. 13: Diagnostische Verfahren bei den einzelnen Differentialdiagnosen	60
Tab. 14: Eingrenzung der Arbeitsdiagnose durch Zusatzdiagnostik	61
Tab. 15: Klinische Enddiagnose	61
Tab. 16: Ergebnisse der Feinnadelpunktionen	63
Tab. 17: Eingrenzung der sonographisch nicht klassifizierbaren zystischen	
Läsionen (ungeklärte Entität n=9) durch Punktion	64
Tab. 18: Eingrenzung der sonographischen Arbeitsdiagnosen durch.....	
Gewebeproben	65
Tab. 19: Histologie prä- und postoperativ	66
Tab. 20: Arbeitsdiagnosen in der Beobachtungsgruppe	69
Tab. 21: Geschlechtsverteilung und Altersdurchschnitt der	
Beobachtungsgruppe (n=54)	70
Tab. 22: Anzahl der sonographischen Kontrollen	71
Tab. 23: Beobachtungszeitraum und Anzahl der sonographischen Kontrollen	72
Tab. 24: Beobachtungszeiträume der einzelnen klinischen Enddiagnosen	72
Tab. 25: Zystenanzahl und Pankreasgangerweiterung (=PD) bei ED	73

Tab. 26: Zahl und Größe der zystischen Läsion in der Beobachtungsgruppe .	74
Tab. 27: Änderung der Zystenanzahl und Zystengröße im Verlauf.....	75
Tab. 28: zusätzliche weiterführende Diagnostik in der Beobachtungsgruppe..	76
Tab. 29: Weiterführende Diagnostik bei Befundänderung oder subjektiven Beschwerden.....	77
Tab. 30: Weiterführende Diagnostik in der Beobachtungsgruppe in Bezug auf... die Arbeitsdiagnose	80
Tab. 31: Übersicht „natürlicher Verlauf“ in der Beobachtungsgruppe	81
Tab. 32: Operative Therapie in der Beobachtungsgruppe und definitive Histologie.....	82

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
BD	branch duct
CA	Carcinom
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CEUS	Contrast-Enhanced Ultrasound (=Kontrastmittelgestützter US)
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DD	Differenzialdiagnose
DW	Ductus wirsungianus
ED	Erstdiagnose
ERCP	endoskopisch-retrograde Cholangiopancreaticographie
et. al.	und andere
EUS	Endoskopischer Ultraschall
F	Frauen
FNA	Feinnadelaspiration
FNH	Feinnoduläre Hyperplasie
FNP	Feinnadelpunktion
G	Gauge
Histo.	Histologie
IPMN	intraductal papillär-muzinöse Neoplasie
IPMN-BD	IPMN-branch-duct type (=Seitengang)
IPMN-MD	IPMN-main duct type (=Hauptgang)
k.A.	keine Angabe
k.K.	keine Kontrolle
M	Männer
m	männlich
mm	Millimeter
MCN	mucinös zystische Neoplasie
MD	main duct
MRCP	Magnet-Resonanz-Cholangiopankreaticographie

MRT	Magnetresonanztomographie
MUC1	membrangebundenes Muzin
MUC2	sekretorisches Muzin
MUC5AC	sekretorisches Muzin
n	Anzahl
OP	Operation
PD	Pankreasgangdilatation
pFNA	percutane Feinnadel-Aspiration
pFNP	percutane Feinnadel-Punktion
SCN	serös zystische Neoplasie
SF ₆	Schwefelhexafluorid
SPN	solid-pseudopapilläre Neoplasie
Tab.	Tabelle
US	Ultraschall
w	weiblich
ZPL	zystische Pankreasläsion
ZPN	zystische Pankreasneoplasie
Zyto.	Zytologie

1 EINLEITUNG

Bis vor wenigen Jahren beschränkte sich die Diagnose zystischer Pankreasläsionen in gut 90 % der Fälle auf postentzündliche Pankreaspseudozysten, die seit Mitte der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts mit Ultraschalldiagnostik (US) und Computertomographie (CT) zuverlässig nachgewiesen werden konnten.

Bei Pseudozysten wurde damals eher großzügig die Indikation zur Operation gestellt. Zwischenzeitlich hat man gelernt, dass ca. 20-35 % der Pankreaspseudozysten im Verlauf spontan teilweise oder ganz regressiv sind [1]. Anstatt der Marsupialisation erfolgt heute bei symptomatischen Patienten die endosonographisch gesteuerte Zystendrainage [2].

Zystische Pankreasneoplasien (ZPN) galten lange Zeit als sehr seltene Raumforderungen. Sie wurden erst sehr spät aufgrund enormer Größe symptomatisch, der führende Befund war in der Regel eine Zunahme des Leibesumfangs. Für diese Entitätengruppe war das seltene, bis 30 cm große und daher oft maligne entartete muzinöse Zystadenom geradezu repräsentativ.

Zunehmende Erfahrung und verbesserte Bildqualität von CT und US führten dazu, dass einzelne asymptomatisch zystische Pankreasneoplasien nachgewiesen und auch operiert wurden. Insbesondere die niedrige Indikationsschwelle für US und auch für die mit Strahlenbelastung verbundene CT führte zu einem zunehmenden inzidentellen Nachweis dieser Läsionen [3 – 10].

In den letzten 5-10 Jahren wurde über die ZPN bei zunehmender chirurgischer und pathologischer Erfahrung über diese Entitäten publiziert. Recht spärlich ist bisher das Wissen über den natürlichen Verlauf der ZPN und noch immer ist die sichere diagnostische Unterscheidung der verschiedenen Entitäten eine Herausforderung.

Die klinische Bedeutung der ZPN ergibt sich aus mehreren Gründen:

1. Einige Entitäten der ZPN verfügen über ein malignes Potenzial, das von prognostisch günstig bis hochmaligne - vergleichbar mit dem duktalem Pankreaskarzinom - reicht.
2. Die Mehrzahl der Patienten ist älter als 60-70 Jahre und hat daher aufgrund von Zweit- oder gar Dritterkrankungen ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko und damit auch ein erhöhtes Operationsrisiko.
3. Ökonomische Aspekte: Pankreasoperationen haben auch in ausgewiesenen Zentren eine Letalität bis zu 1-2 %, bei einer Morbidität von > 10% und sind zudem teuer.

1.1 Problemstellung

Auch im seit Jahren mit hoher Ausbildungsintensität und Kompetenz betriebenen Sonographielabor der Medizinischen Klinik des KKH Sigmaringen wurde man um 2005 auf das Problem aufmerksam. Die Klinik versorgt begünstigt durch die geografische Lage weitgehend als „Monopolist“ die Region mit etwa 100 000 Einwohnern, was die Beobachtung und Erfassung dieser Patientengruppe erleichtert. Reichlich Erfahrung mit dem gesamten notwendigen diagnostischen Arsenal war verfügbar.

Bald stellte sich uns in Kenntnis der Kleinheit der Läsionen und des nicht selten hohen Alters der Patienten die Frage, ob in Kenntnis des natürlichen Verlaufs und der definitiven oder hochwahrscheinlichen Diagnose bei den meist inzidentell diagnostizierten Patienten, eine möglicherweise längerfristige Verlaufskontrolle vertretbar und ausreichend ist.

Bisher ist wenig über die Häufigkeit und das Wachstumsverhalten der zystischen Pankreasneoplasien (ZPN) und deren klinischem Verlauf bekannt. Das vorhandene Wissen stützt sich vorwiegend auf die Erfahrungen mit operierten, in der Regel symptomatischen Patienten in großen Pankreaszentren

[11, 12]. Hierbei handelt es sich fast durchwegs um große fortgeschrittene Tumoren, die mit Schnittbildmethoden leicht nachweisbar sind. Die Vorgeschichte dieser Patienten lässt meist nur Rückschlüsse auf die Symptome der letzten präoperative Monate zu, so dass anzunehmen ist, dass vermutlich ein jahrelanges asymptomatisches Stadium bei den Patienten besteht, in dem mit Schnittbildmethoden inzidentell ZPN erfasst werden können.

Ziel der Studie war es an einem hinreichend großen, nicht selektioniertem Patientenkollektiv in einem allgemeinen Krankenhaus das Vorkommen von ZPN zu erfassen, den weiteren Diagnoseweg zu untersuchen und den klinischen Verlauf der betroffenen Patienten längerfristig zu verfolgen.

1.2 Zystische Pankreasläsionen

1.2.1 Einteilung der zystischen Pankreasläsionen

Zystische Pankreasveränderungen umfassen ein breites Spektrum benigner und maligner Läsionen, so genannte neoplastische Pankreaszysten und nicht neoplastische Pankreaszysten jeweils sowohl epithelialer als auch nicht-epithelialer Herkunft (Tab. 1) [7, 13, 14, 29].

Tab. 1: Klassifikation der zystischen Pankreasläsionen

Neoplastische Pankreaszysten	Nicht neoplastische Pankreaszysten
<i>Epithelial</i>	<i>Epithelial</i>
Intraductal Papillär Mucinöse Neoplasie	Kongenitale Zyste
Mucinös Zystische Neoplasie	Lymphoepitheliale Zyste
Serös Zystische Neoplasie	Muzinös nicht neoplastische Zyste
Solid Pseudopapilläre Neoplasie	Enterogene Zyste
Duktales Adenokarzinom, zystisch	Duodenalwandzyste
Azinuszellzystadenom	Retentionszyste
Azinuszellkarzinom, zystisch	Endometriale Zyste
Neuroendokriner Tumor, zystisch	
Zystisches Teratom	
Zystisches Hamartom	
<i>Nicht epithelial</i>	<i>Nicht epithelial</i>
Lymphangiom	Pseudozyste
Hämangiom	Parasitäre Zyste
Sarkome, zystisch	

Jedoch lässt sich dieses Spektrum auf fünf Entitäten einengen, da diese zusammen insgesamt 95% aller zystischen Pankreasläsionen ausmachen [5, 13, 14]. Dabei handelt es sich um die Pseudozysten, die intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN), die muzinös-zystischen Neoplasien (MCN), die serös-zystischen Neoplasien (SCN) und die solid-pseudopapillären Neoplasien (SPN).

Differenzialdiagnostisch sind die postentzündlichen Pankreaspseudozysten einerseits und die selten regressiv-nekrotisch veränderten zystisch-duktales Adenokarzinome abzugrenzen.

Eine Übersicht der zystischen Pankreasläsionen gibt Tab. 2 [3] und 3 [5, 13, 15] und Abb. 10.

Tab. 2: : Zystische Pankreasneoplasie: Epidemiologie und Dignität nach Brugge et al. 2004 [3]

Entität	Geschlecht	Dekade	Anteil in %	Malignitätsrisiko
Seröses Zystadenom	weiblich	7	32 - 39	extrem rar
Muzinöses Zystadenom	weiblich	5	10 – 45	hoch
IPMN	m:w = 1:1	6 / 7	21 – 33	hoch
Solide pseudopapilläre Neoplasie	weiblich	4	< 10	maligne
zystische endokrine Neoplasie	m:w = 1:1	5 / 6	< 10	maligner neuroendokriner Tumor
Ductales Adenocarcinom mit zystischer Degeneration	m (>) w	6 / 7	< 1	maligne, wie ductales Pankreas-carcinom

Tab. 3: Klinische und morphologische Kriterien zystischer Pankreasläsionen

	Pseudozyste	Serös-zystische Neoplasie	Muzinös-zystische Neoplasie	Intraductal papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN)	Solid-pseudo-papilläre Neoplasie	Einfache Zyste
Geschlecht	m > w	Mikrozystisch w > m (3:1) Makrozystisch m = w	w >> m (20:1)	m = w	w >> m (9:1)	m = w
Alter	variabel	mittleres Alter	Mittleres Alter	Höheres Alter	Gebärfähiges Alter	variabel
Pankreatitis	obligat	nein	Selten	> 30% akut-rezidivierend chronisch	nein	nein
Prädilektion	variabel meist unifokal	>70% links, meist unifokal	>70% links, meist unifokal	>70% Caput BD-IPMN: oft multifokal	überwiegend links, unifokal	überwiegend rechts
Gang-kommunikation	häufig	nein	nein	obligat	nein	nein
Morphologie	Einfach zystisch, evt.schollige Verkalkung im Pankreas	Mikrozystisch: Honigwabemuster Makrozystisch: lobuliert, unilokulär oder multilokulär (septiert)	Oft septiert, dicke Wand, murale Noduli, hypervaskulär	MD-IPMN: zystische Gang-dilatation, murale Noduli BD-IPMN: „cyst by cyst“	Oft riesig, Solide mit Nekrosen, hypervaskulär	Einfach zystisch
Malignität	nie	<3%	~25%	MD: ~70% BD: ~20%	< 15%	nie

MD=Hauptgang-IPMN; BD=Seitengang-IPMN

1.2.1.1 Pseudozysten

Die häufigsten zystischen Veränderungen im Bereich des Pankreas entsprechen Pseudozysten (ca. 40-75%) als Komplikation der akuten Pankreatitis [13, 16] oder auch bei chronischer Pankreatitis.

Pseudozysten sind flüssigkeitsgefüllte Hohlrumbildungen ohne Epithelauskleidung, im Gegensatz zu echten Pankreaszysten [16], im Pankreas oder in der Nachbarschaft des Pankreas. Nach Pankreatitis mit außerordentlich ausgedehnten Nekrosestraßen können Pseudozysten gelegentlich auch in größerer Distanz zum Pankreas resultieren.

Ein malignes Potential besteht nicht [13].

Pathogenetisch und diagnostisch müssen postpankreatitische Pseudozysten und zystische Pankreasneoplasien (ZPN) und die sehr seltenen nicht neoplastischen Pankreaszysten unterschieden werden.

1.2.1.2 Intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN)

Ausgangsort dieser zystischen Veränderung ist das Gangsystem des Pankreas einerseits vom Hauptgang oder von den Seitengängen ausgehend [14, 18].

Sie sind mit einem Vorkommen von 20-25% die häufigsten zystischen Pankreastumoren. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen [13].

Bei der Hauptgang-IPMN beginnt das Tumorwachstum intraductal im Hauptgang und durch Zellproliferation und Schleimbildung wird der Hauptgang segmental oder diffus erweitert ohne Ausbildung von Stenosen. Größere Schleimmengen können an der Papilla Vateri als „Fischmaulpapille“ zu einem pathogonischen Endoskopiebefund führen (Abb. 1).

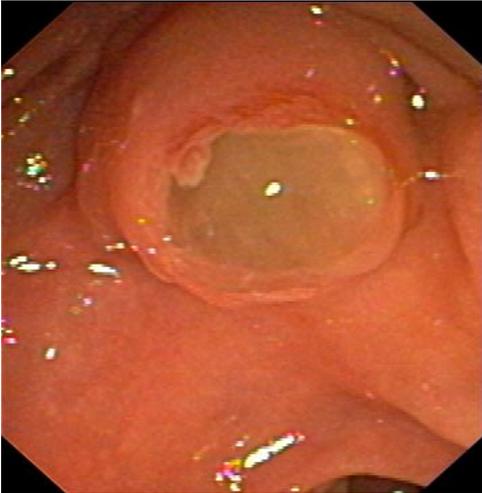


Abb. 1: Fischmaulpapille: Schleimpropf in der Papilla Vateri bei IPMN-MD

Meist beginnen diese Veränderungen im Pankreaskopf und breiten sich nach distal aus (Abb. 2).

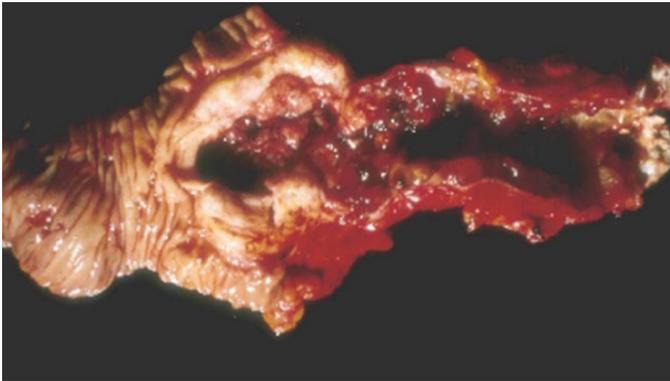


Abb. 2: IPMN vom „Main duct type“

Das Malignitätsrisiko liegt bei 70%.

Die Latenzzeit für die Entwicklung eines Karzinoms beträgt bei der IPMN vermutlich 5-20 Jahre [5, 15]. Bei Entartung (Abb.3) entspricht Verlauf und Prognose dem duktalem Adenokarzinom des Pankreas



Abb. 4: IPMN vom „branch duct type“ mit ausgedehntem Befall und zahlreich dilatierten Seitenästen des Ductus Wirsungianus

Die **Sendai-Kriterien** [4, 5, 13, 17] ermöglichen eine Risikostratifizierung für das Malignitätsrisiko einer Seitengang IPMN.

Hier werden als Risikofaktoren angeführt:

- Erweiterung des Hauptganges 5-9 mm
- Zystengröße > 30 mm
- Wandknoten
- Kalibersprung des Pankreasganges mit nachfolgender Atrophie des Pankreasgewebes
- Lymphadenopathie
- Pankreatitis
- Gewichtsverlust

Als Hochrisikofaktoren gelten:

- Erweiterung des Pankreashauptganges > 10 mm
- Betonte intraluminale solide Anteile
- Obstruktiver Ikterus (bei Läsionen im Pankreaskopf)
- Zytologischer Nachweis einer hochgradigen epithelialen Atypie

Somit wäre ein beobachtendes Vorgehen bei der Seitengang-IPMN nach den Sendai-Kriterien ausreichend, wenn folgende 4 Punkte erfüllt sind:

- asymptomatischer Patient
- Zystengöße < 30 mm
- Pankreashauptgang < 6 mm
- keine soliden Anteile oder Noduli

1.2.1.3 Serös-zystische Neoplasie

Serös zystische Neoplasien (SCN) sind mit einer Frequenz von 10-20% unter den zystischen Pankreasveränderungen zu finden [13]. Sie bestehen aus epithelialen Zellen ohne Schleimproduktion und lassen sich in 3 Typen unterscheiden [13]:

- serös-mikrozystisches Adenom
- serös-makrozystische (= oligozystische) Adenome
- zystische Neoplasie (assoziiert mit Von-Hippel-Lindau-Syndrom)

SCN verhalten sich nahezu alle gutartig.

Serös-mikrozystische Adenome sind meist Zufallsbefunde bei älteren Frauen und mit vorwiegendem Sitz im Pankreaskorpus und -kauda. Sie bilden solitäre, scharf begrenzte Tumore, die mehrere Zentimeter groß werden können (Abb.5). Sie haben eine honigwabenartige Schnittfläche und zeigen eine zentral gelegene sternförmige Narbe [13].

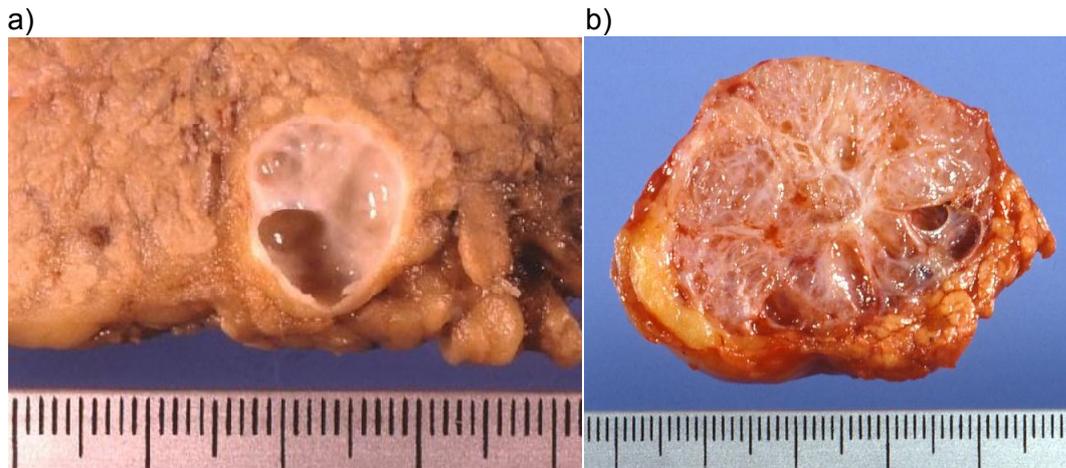


Abb. 5: SCN a) ca. 10 mm großes SCA, aus wenigen bis 7 mm großen Zysten bestehend b) nahezu 5 cm großes, schwammartiges SCA mit Narbenzügen und zahllosen Zysten von 1 – 12 mm Durchmesser

Der Nachweis einer zentral sternförmigen Narbe mit begleitenden Gefäßen ist in der Kontrastmittelsonografie typisch für das serös-mikrozystische Adenom. [15].

Das serös-makrozystische Adenom ist lediglich eine makro-pathologische Deskription derselben histologischen Entität, die bei Männern häufiger vorkommen soll, meist im Pankreaskopf lokalisiert ist und aus wenigen meist großen Zysten ohne zentrale Narbe besteht [13].

1.2.1.4 Mucinös-zystische Neoplasie (Mucinöses Zystadenom/ MCA/ MCN)

Mucinös-zystische Neoplasien (MCN) kommen ähnlich häufig wie die serös zystische Neoplasie (SCN) vor.

MCA liegen zu über 90% im Pankreasschwanz und kommen nahezu ausnahmslos bei Frauen ab dem 6. Dezennium vor. Es handelt sich um langsam wachsende solitäre runde Tumore von 3 – 35 cm Durchmesser (Abb. 6), die im Gegensatz zur IPMN keine Verbindung mit dem Gangsystem aufweisen [6, 13].

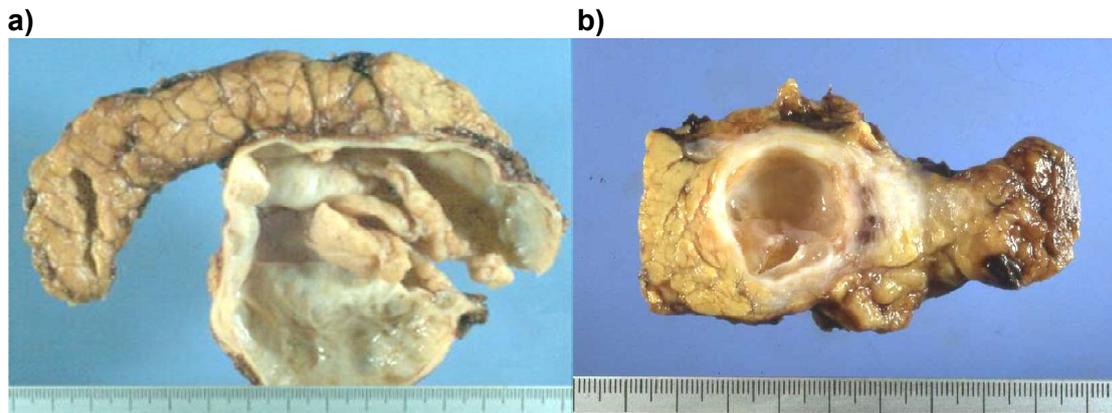


Abb. 6: a) ca 9 cm großes MCN im Pankreasschwanz b) ca 4 cm großes MCN mit dicker Wand und nodulären Wandstrukturen

Die Zysten werden von schleimbildendem Zylinderepithel ausgekleidet. Ein wichtiges diagnostisches Merkmal ist das Vorhandensein eines subepithelialen, zellreichen, „ovariellen“ Stromas, das in der Immunhistochemie eine Positivität für Progesteron- und Östrogenrezeptoren sowie α -Inhibin zeigt [13, 14].

Die WHO-Klassifikation [19] unterscheidet MCA mit niedrig-gradiger bzw. intermediärer Dysplasie, hochgradiger Dysplasie (Abb. 7) und mit assoziiertem invasivem Karzinom. MCA kleiner 4 cm scheinen sehr selten maligne zu entarten [20].

Mucinös cystische Neoplasie (MCN)

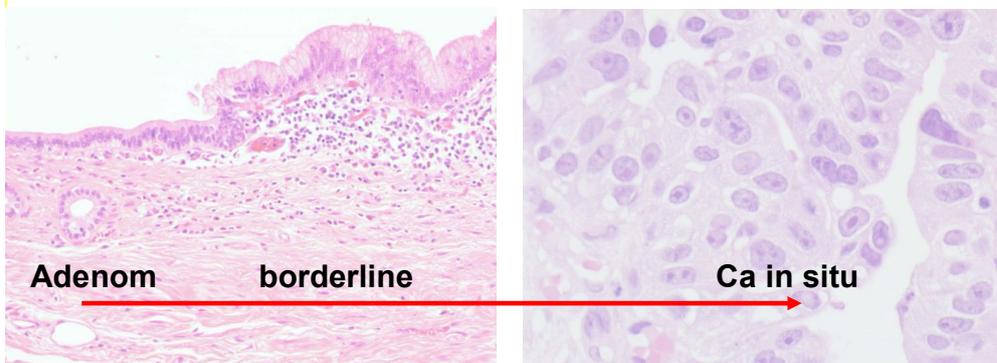


Abb. 7: MCN: Histologie mit Demonstration der Transformation vom Adenom zum Carcinoma in situ

1.2.1.5 Solid-pseudopapilläre Neoplasien

Synonyme: Frantz-Tumor
papilläre zystische Neoplasie
pseudopapillärer Tumor
pseudopapilläre Neoplasie

Solid pseudopapilläre Neoplasien (SPN) machen etwa 5% der zystischen Läsionen des Pankreas aus und kommen hauptsächlich bei jungen Frauen (Durchschnittsalter 28-30 Jahre) vor. Meist werden sie als Zufallsbefund diagnostiziert und können im gesamten Pankreas vorkommen. Sie imponieren als solitäre, runde und gut begrenzte Tumoren mit randständig solidem und zentral hämorrhagisch zerfallendem Gewebe (Abb. 8) [13, 14].

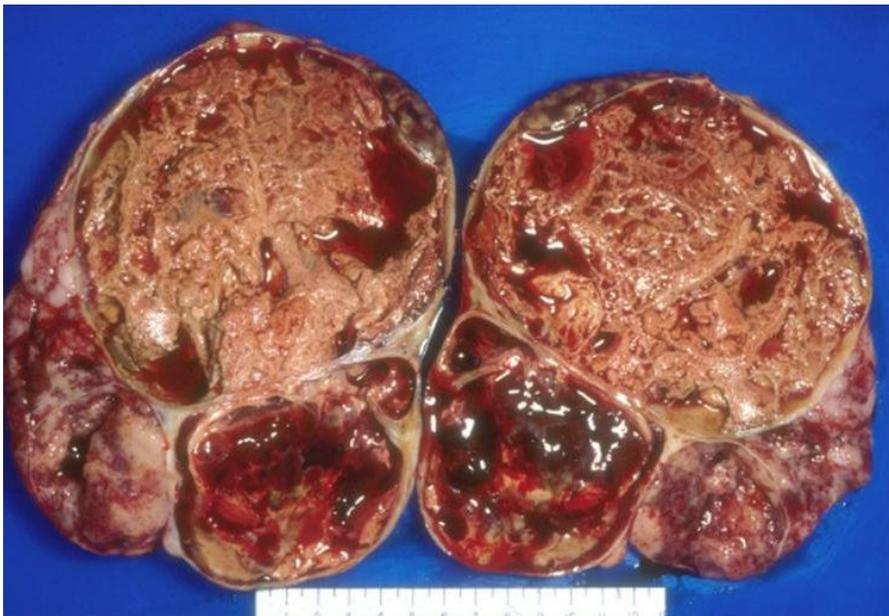


Abb. 8: Makropathologisches Bild einer SPN. Auffällig sind ausgedehnte solide Anteile im Unterschied zu SCN und MCN

Bei den SPN handelt es sich um Pankreastumore mit niedrigem Malignitätspotenzial und sehr guter Prognose [13]. Sie können erhebliche Größe annehmen, so dass sie gelegentlich bei Erstdiagnose palpabel sind [6, 15].

1.2.1.6 Zystische Neuroendokrine Neoplasie

Es handelt sich um eine weitere seltene Entität [3, 13], die weniger als 10% der ZPN ausmacht und beide Geschlechter gleich häufig meist im 5./6. Dezennium betrifft. Die Problematik besteht in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zu SCA und MCA einerseits und dem Risiko der malignen Entartung in einen malignen neuroendokrinen Pankreastumor andererseits. Die definitive Diagnosestellung ist mittels Immunhistologie möglich (Abb.9).

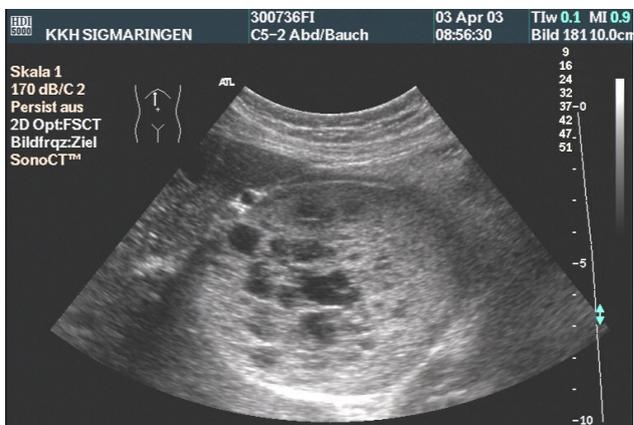


Abb. 9: Transabdominelles US-Bild einer neuroendokrinen zystischen Neoplasie

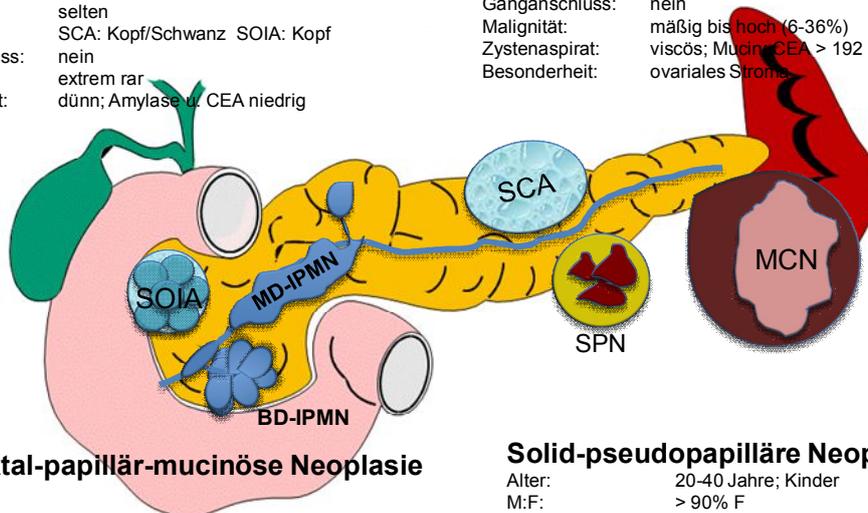
Eine Übersicht der zystischen Pankreasläsionen gibt Tab. 2 und 3 und Abb. 10.

Serös zystische Neoplasie (SCN)
Seröses (mikrozyst.) Zystadenom (SCA)
Seröses oligozystisches Adenom (SOIA)

Alter: 50-70 Jahre
M:F: SCA: 1:3 SOIA: 3:2
Symptome: selten
Lokalisation: SCA: Kopf/Schwanz SOIA: Kopf
Ganganschluss: nein
Malignität: extrem rar
Zystenaspirat: dünn; Amylase u. CEA niedrig

Mucinös zystische Neoplasie (MCN)

Alter: 50-70 Jahre
M:F: perimenopausale Frauen
Symptome: selten (Malignomzeichen)
Lokalisation: Korpus/Schwanz
Ganganschluss: nein
Malignität: mäßig bis hoch (6-36%)
Zystenaspirat: viscös; Mucin; CEA > 192 ng/ml
Besonderheit: ovariales Stroma



Intraduktal-papillär-mucinöse Neoplasie (IPMN)

1/3 Main Duct (MD-IPMN) 2/3 Branch Duct (BD-IPMN)

Alter: BD 50- MD 70 Jahre
M:F: 1:1
Symptome: MD: Pankreatitis
Lokalisation: MD: Kopf bis Schwanz; BD: Proc. uncinatus
Ganganschluss: immer
Malignität: MD: hoch (70%) BD: mäßig (25%)
Zystenaspirat: viscös; Mucin; CEA > 192ng/ml

Solid-pseudopapilläre Neopl. (SPN)

Alter: 20-40 Jahre; Kinder
M:F: > 90% F
Symptome: selten
Lokalisation: Schwanz (60%)
Ganganschluss: nein
Malignität: mäßig (15%)
Zystenaspirat: Nekrose; altes Blut
Besonderheit: „pseudozystisch“

Abb. 10: Differenzialdiagnose relevanter zystischer Pankreasläsionen

1.3 Das diagnostische Arsenal

1.3.1 Transabdominaler Ultraschall/ CEUS

Die Sonographie ist die apparative Basisuntersuchung auf Grund der fehlenden Strahlenbelastung und der breiten Verfügbarkeit. Sie gilt als untersucherabhängiger als die CT und das MRT. Bei versierten Untersuchern unterscheidet sich die diagnostische Sicherheit der Schnittbildverfahren zum Nachweis von fokalen Pankreasläsionen kaum [21].

Für die Qualität der sonographischen Abbildung ist die Untersuchungstechnik entscheidend für die diagnostische Qualität, die durch Lagerungstechnik, dosierte Kompression, translienale Anlotung und Harmonic Imaging, einer speziellen Ultraschalltechnologie erreicht wird. Die Anwendung von

Kontrastverstärkern erlaubt es die Vaskularisation von Tumoren in hoher zeitlicher und örtlicher Auflösung abzubilden, wie sie derzeit mit keiner anderen Schnittbildtechnik erreicht werden kann. Ultraschalluntersuchungen am Pankreas gelingen versierten Sonografikern in 85-90%. Das Pankreas wird nach Größe Form und Echogenität des Parenchyms beurteilt, die Darstellung des nicht dilatierten D. Wirsungianus gelingt im Pankreaskorpus in 70-80 % der Fälle [22, 23].

Gerade die sichere Differenzierung zystischer von soliden Läsionen ist der besondere Vorzug der Sonografie. Die praktische Auflösung fokaler Veränderungen liegt am Pankreas bei Zysten unter 10 mm, für solide Tumoren bei 10-20 mm. Typische Merkmale für eine Zyste im Ultraschall sind Echofreiheit, scharfe Begrenzung und dorsale Schallverstärkung [21]. Zusätzlich werden Veränderungen des Zysteninneren (diskrete Änderungen der Echogenität, Septierung, noduläre Veränderungen) und der Zystenwand (Dicke, Kontur, Echogenität, Vaskularisation) differenziert beschrieben. Der Ductus Wirsungianus wird bei Nachweis von Veränderungen des Diameters oder der Wandbeschaffenheit einschließlich der Echogenität der Gangfüllung genau analysiert.

Sonographisch wichtige Kriterien zur Differenzierung und Dignitätsbeurteilung sind außerdem Anschluss der zystischen Läsion an den Pankreasgang, intramurale Knötchen und echoreicher Zysteninhalt.

Die Sonomorphologie der zystischen Pankreastumore vermag durch Deskription der Zystengröße, Septen, Echogenität des Zysteninhalts und der Wanddicke und deren Veränderungen unter Berücksichtigung der Makropathologie und Epidemiologie einen Teil der ZPN zu definieren oder differenzialdiagnostisch einzugrenzen [21].

Die **serös zystische Neoplasie (SCN)** stellt sich im transabdominalen Ultraschall eher als echodichte Tumormasse dar, da sie aus oftmals vielen kleinen Zystchen („Honigwabenstruktur“ [18]) besteht, es können aber auch

größere Zysten (Abb. 20) dabei sein. Manchmal ist eine dorsale Schallverstärkung sichtbar. Die Zystenwand ist nie verdickt [21].

Für die **muzinös zystische Neoplasie (MCN)** ist im transabdominalen Ultraschall die Darstellung von Septen, Wandverkalkungen, Wandverdickungen sowie sowohl zystischer als auch solider (echogener) Anteile typisch (Abb. 19 und 21). In der kontrastverstärkten Sonographie sind in Septen und Wandverdickungen Gefäße zu sehen [21]. Die makrozystischen Läsionen können gelegentlich auch mit Pankreaspseudocysten verwechselt werden [15].

Hauptmerkmal der **IPMN** ist im transabdominalen Ultraschall die Erweiterung des Pankreasganges („main duct type“ oder Hauptgang IPMN) (Abb. 11 und 22) oder auch der Seitengänge („branch duct type“ oder Seitengang-IPMN). Das Gangsystem stellt sich oftmals mit echogenem Inhalt dar [21].

Die **solid-pseudopapilläre Neoplasie (SPN)** stellt sich im transabdominalen Ultraschall mit dicker Zystenwand [21] und echoreichem Zysteninhalt dar, da diese Tumore zentral nekrotisch zerfallen sind sie differenzialdiagnostisch schwer vom Pankreaskarzinom sonomorphologisch zu unterscheiden [18].

Zur Unterscheidung maligner von non-malignen Läsionen ist der zusätzliche Einsatz des Kontrastmittelverstärkten transabdominalen Ultraschalls hilfreich [24, 35].

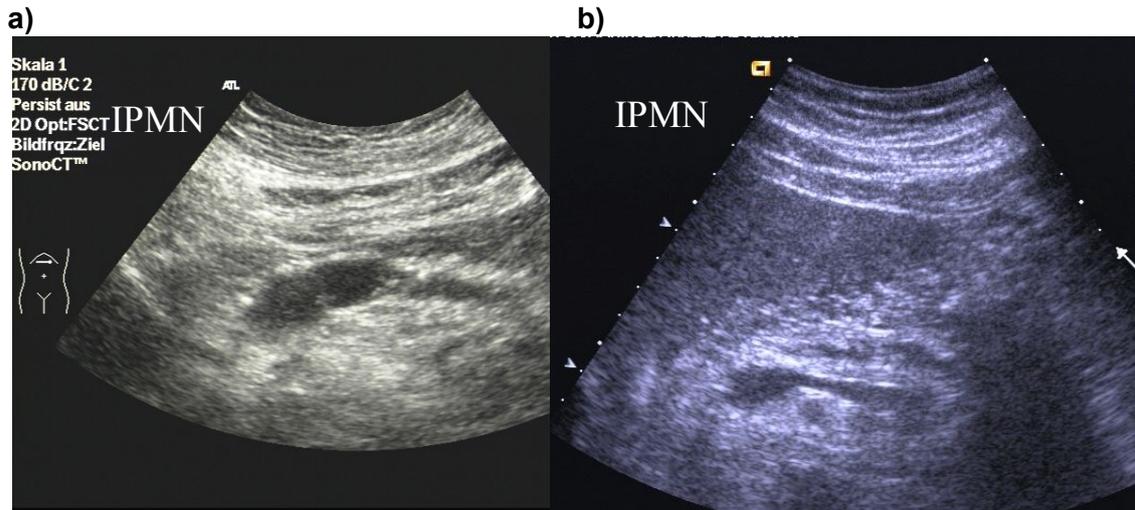


Abb. 11: transabdominales US-Bild Hauptgang-IPMN: a) aufgeweiteter DW im Pankreaskopf, b) DW im Übergang Pankreaskopf zu Korpus unregelmäßig erweitert

Kontrastmittelverstärkter Ultraschall CEUS

Mittels Kontrastmittelgestütztem Ultraschall (CEUS contrast enhanced ultrasound) können sowohl mit der perkutanen Sonographie als auch mit der EUS unter Zuhilfenahme gerätespezifischer Software und kleiner Mengen gashaltiger Kontrastmittel (SonoVue®, Bracco Konstanz) durch intravenöse Bolusgabe von 0,5-1,0 ml feinste Gefäße in Tumoren oder Septen von Zysten dargestellt werden. Das ausschließliche Blood Pool Kontrastmittel besteht aus winzigen unter Ultraschall zu Schwingungen angeregten Gasbläschen von etwa Erythrozytengröße, die aus einer Lipidhülle bestehen und im Innern mit SF₆ einem inerten Gas gefüllt sind. Die Bläschen bleiben im Blut für etwa 6 bis maximal 8 Minuten stabil. Die extrem kleinen Gasmengen werden nach ultraschalldruckinduzierter oder spontaner Auflösung über die Lunge abgeatmet und die Lipidhülle rückstandslos verstoffwechselt. Kontrastmittelreaktionen sind außergewöhnlich selten, es bestehen keine sonstigen Nebenwirkungen oder Anwendungseinschränkungen wie es von den Röntgenkontrastmitteln bekannt ist. Es besteht für Kinder und Jugendliche, sowie für Schwangere keine Zulassung. Ungewöhnlich sind sowohl die hohe Auflösung als auch die kleinen verabreichten Kontrastmittelmengen [25].

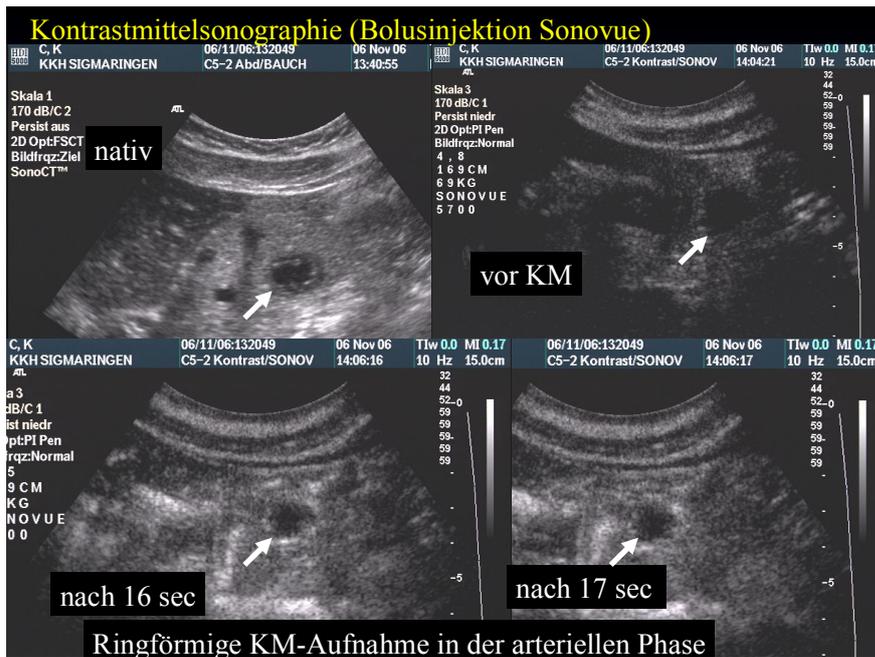


Abb. 12: Kontrastmittelsonographie: ZPN mit vaskularisierter Zystenwand

1.3.2 Endoskopischer Ultraschall (EUS)

Bei der Dignitätsbeurteilung vermag der EUS, da er die bildgebende Methode mit der höchsten örtlichen Auflösung ist, bisweilen detaillierte Informationen zu liefern [2, 15]. Diese reichen aber häufig auch nicht aus, um zwischen gutartigen und malignen Tumoren zu unterscheiden. Der besondere Vorzug liegt in der Möglichkeit einer Aspiration von Zystenflüssigkeit für z.B. Zytologie und macht eine gezielte Feinnadelbiopsie möglich [2, 15].

Die **SCN** zeigt sich endosonographisch in Abgrenzung zum gesunden Pankreasgewebe durch teils solide oder kleinzystische Anteile echogen. In einer verfetteten Bauchspeicheldrüse (entsprechend echoreich) kann sie auch echoarm wirken [15].

Durch die hohe Auflösung der EUS lassen sich hier im Gegensatz zur transabdominalen Sonographie kleinste Zystchen abgrenzen.

Die **MCN** zeigt insbesondere endosonographisch gut vaskularisierte Anteile und ist durch den fehlenden Anschluß an das Pankreasgangsystem charakterisiert [15].

Die **IPMN** charakterisiert sich endosonographisch durch eine Dilatation des Pankreasganges, teils segmentiert (vor allem Caput), teils diffus erweitert. Gelegentlich können kleine Knötchen im Gang dargestellt werden (Abb.13). Eine Unterscheidung zwischen neoplastischem Knoten oder Schleimpfropfen gelingt nur mit kontrastverstärkten Techniken [15].

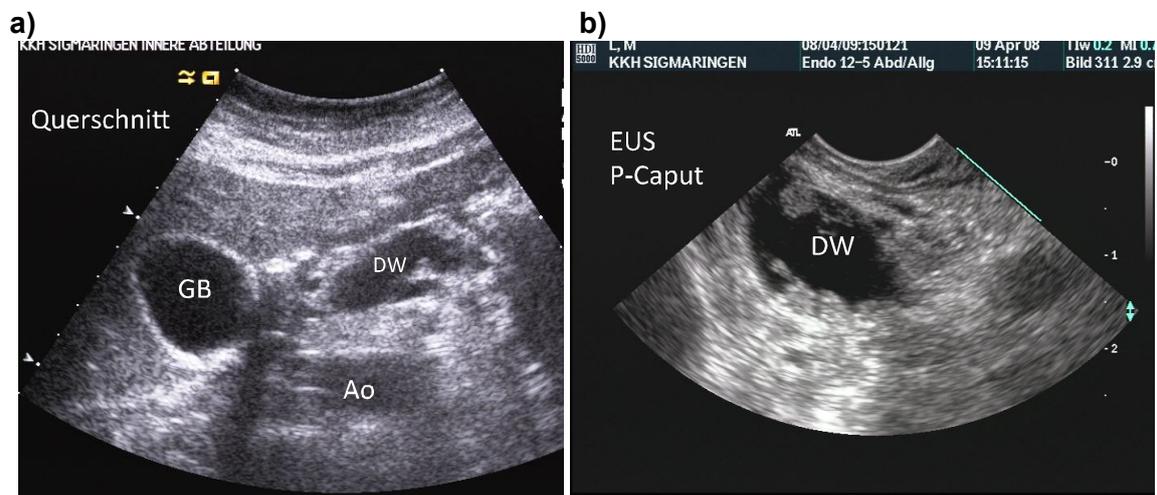


Abb. 13: Hauptgang-IPMN: a) transabdominales US-Bild b) Endosonographisches Bild mit nodulären Strukturen im DW; Ao=Aorta, GB=Gallenblase, DW=Ductus wirsungianus

Die **SPN** imponiert endosonographisch ähnlich wie im transabdominalen Ultraschall. Sie ist scharf begrenzt, mit echogenen Anteilen durch solid-zystische Strukturen oder Einblutungen, welche großflächig verkalken können [15].

1.3.3 Ultraschallgesteuerte Biopsie

Für den geübten Untersucher ist die Ultraschall-gezielte Feinnadelpunktion (FNP) in Lokalanästhesie von Läsionen > 15 mm kein technisches Problem.

Auf Punktionen ohne therapeutische Konsequenz sollte verzichtet werden, da die invasive Diagnostik auch Risiken wie Blutung, Infektion, Pankreatitis birgt, welche in der Literatur mit ca. 1 - 2 % angegeben werden [2, 21].

Ferner steht immer wieder die Sorge einer möglichen Tumorzellverschleppung bei transkutaner Punktion im Raum, da aber bei einem gesicherten resektablen Carcinom der Punktionsweg in der Regel im operativen Zugangsweg befindet spielt die Möglichkeit einer Tumorzellverschleppung eine untergeordnete Rolle [2, 21].

Die EUS-Feinnadelpunktion ist wohl die Methode mit dem niedrigsten Risiko einer möglichen Tumorzellverschleppung, da der Punktionsweg hier über das Duodenum führt und die Peritonealhöhle nicht tangiert [15, 21].

Bei kleinen Pankreasraumforderungen sinkt die Trefferquote stark ab oder es wird getroffen, aber dabei zu wenig Material gewonnen, so dass der Pathologe ggf. die Läsion als benigne erkennt, aber eine weitere Zuordnung wegen zu kleinen Gewebeproben nicht möglich ist. Der erfahrene Endosonographiker hat zwar eine höhere Trefferquote kleiner Läsionen, dafür ist die Materialgewinnung deutlich geringer und die Gewinnung von Gewebezyllindern ist schwierig [2, 5]. Durch den größeren Nadeldurchmesser, der bei einer percutanen Biopsie verwendet wird, können in der Regel schöne Gewebezyllinder gewonnen werden.

1.3.4 Computertomographie (CT)/ Magnetresonanztomographie (MRT) und MRCP/ ERCP

Die CT wird ebenfalls aufgrund der breiten Verfügbarkeit in der klinischen Praxis häufig eingesetzt.

Kontrastverstärkte CT und MRT differenzieren zwischen makrozystischen und mikrozystischen Raumforderungen. Die beste Übersicht über den Ductus Wirsungianus liefert die MRCP.

Es gibt keine Evidenz, welche dieser Methoden vorzuziehen ist. Die strahlenbelastende CT ist weniger Artefakt-anfällig, die MRT hat aber aufgrund des besseren Kontrasts Vorteile bei der Differenzierung kleiner Raumforderungen [26].

Aus strahlenhygienischen Gründen ist die MRT zur Verlaufsbeobachtung einem Dünnschnitt-CT vorzuziehen und in schwierigen Fällen kann die MRT auch die wesentliche Information zur Lösung der diagnostischen Fragestellung liefern. [6].

Die ERCP spielt als invasive Methode in der Differentialdiagnose der zystischen Pankreasläsionen keine Rolle, lediglich bei der Hauptgang-IPMN ist die Endoskopie der Papillenregion hilfreich (typische Fischmaulpapille (s. Abb. 1) mit Schleimaustritt aus der aufgeweiteten Papille). Die Erfassung der Zystenkommunikation mit dem Gangsystem ist auch mit der MRCP möglich [5, 6, 15]

1.4 Zytologie, Labor und Histologie

Mit der Feinnadel kann perkutan oder endosonografisch aus der Zystenwandung oder aus soliden Anteilen des Zysteninhalts Material zur zytologischen, laborchemischen, histologischen und immunhistochemischen Untersuchung gewonnen werden [2, 15].

Aus dem Aspirat kann z.B. der Tumormarker CEA gemessen werden, die Viskosität bestimmt und in Kombination mit der Muzinfärbung eine Zuordnung zu einer Entität ermöglicht werden [2, 15, 18].

Tumormarker sind im Serum bei ca. 25% unspezifisch erhöht und keine Entscheidungshilfe bzgl. der Dignitätsbeurteilung [29].

1.4.1 Zytologie

Die zytologische Beurteilung des Zystenpunkts ist nicht trivial und häufig nicht zielführend. Dies ist bedingt durch die nicht immer mögliche Gewinnung repräsentativen Materials in der (endo)sonographisch gesteuerte Punktion [5]. Die (E)US-FNP zystischer Pankreastumoren ist mit einer Komplikationsrate von ca. 2 % behaftet. Überwiegend treten diese in Form einer milden Pankreatitis auf, Infektionen sind selten [2, 21].

Eine (E)US-FNA sollte bei morphologisch nicht klassifizierbaren makrozystischen und / oder oligozystischen Läsione und zur Risikostratifizierung bei typischen Seitengang-IPMN angestrebt werden [28].

Keine Indikation zur FNA besteht bei typischen operationspflichtigen Läsionen (Hauptgang-IPMN und MCN), bei Kriterien für das Vorliegen eines serös zystischem Adenoms, kleinen Zysten (<10 mm) ohne solide Anteile und bei Patienten, welche keiner operativen Therapie zugeführt werden können [28].

Bei der **serös-zystischen Neoplasie** zeigt sich bei der Punktion ein wasserklares, dünnflüssiges und zellarmes Sekret, welches zytologisch nur bedingt aussagekräftig ist [5].

Bei der **mucinös-zystischen Neoplasie** ist das Aspirat trüb und evt. mäßig viskös. Dennoch gelingt die wichtige Unterscheidung zwischen SCA und MCA,

der beiden häufigsten ZPN, durch die Kombination aus laborchemischen Daten und zytologischen Befunden mit ausreichender Wahrscheinlichkeit.

Es liegen folgende Befundkonstellationen vor:

- Im SCA-Aspirat sind Amylase und CEA niedrig, die zytologische Färbung erbringt glukagenreiche Zellen und ist für Mucin negativ.
- Bei der MCA ist die Amylase ebenfalls niedrig, die CEA-Konzentration hoch. Zytologisch finden sich muzinöse Zellen und Mucin positiv.

Bei **IPMN** beeinträchtigt die schwierige Aspiration des hochviskösen, gallertigen Schleims zusätzlich die diagnostische Ausbeute.

Das Aspirat der **solid-pseudopapillären Neoplasie** ist in der Regel blutig tingiert und kann solide Partikel enthalten [15].

1.4.2 Histologie

Die Standardfärbung für die Histologie erfolgt mit Hämatoxilin-Eosin-Färbung (HE-Färbung). Saure Moleküle (Kerne, saure Schleimsubstanzen, Bakterien und Kalk) werden durch das Hämatoxillin dargestellt und erscheinen dadurch blau.

Eosin färbt basische Strukturen rot, so dass proteinhaltige Lösungen, Zellzytoplasma und Kollagen in nuanciertem rot zur Darstellung kommen.

Bei der **serös zystischen Neoplasie (SCN)** werden die Zysten von einem kubischen Epithel mit hellem Zytoplasma ausgekleidet [16].

Bei der **mucinös zystischen (MCN)** (Abb. 7) werden die Zysten von hochzylindrischem schleimproduzierendem Epithel ausgekleidet. Dieses Zylinderepithel erinnert teilweise an Becherzellen. Dazwischen können einzelne endokrine Zellen liegen und subepithelial findet sich ovarielles Stroma. Finden sich nur hochdifferenzierte Zylinderepithelzellen liegt ein Adenom vor [16].

Bei der **IPMN** (Abb. 3) wird der betroffene Pankreasgangabschnitt von einem atypischen schleimbildendem Zylinderepithel ausgekleidet. Die papillären Proliferationen können geringe Zellatypien bis hin zu hochgradig atypischem schleimproduzierendem Epithel aufweisen [16]. Die IPMN wird in verschiedene Untergruppen heutzutage an Hand des Ausgangspunktes der Läsion eingeteilt. Der **Hauptgangtyp** (main duct type) entsteht im Ductus pancreaticus, als **Seitengang** IPMN (branch duct type) bezeichnet man Läsionen, die von einem sekundären Gang ausgehen. Außerdem wird noch ein **Mischtyp** (mixed / combined type), welcher vom Ductus wirsungianus ausgeht und sich dann in die Seitengänge ausbreitet [13, 14].

Bei der **solid-pseudopapillären Neoplasie (SPN)** finden sich Epithelformationen aus monomorphen eosinophilen Zellen die ein solides und/oder pseudopapilläres Muster bilden [16].

Immunhistochemie

Immunhistochemisch sind zur Differenzierung der Entität CEA, Inhibin und die Muzinmarker MUC1, MUC2 und MUC5AC wichtig.

Bei der **SCN** ist immunhistochemisch Inhibin und MUC1 positiv [14].

Bei der **MCN** besteht immunhistochemisch eine Positivität für CEA und MUC5AC. Durch das ovarielle Stroma kann auch eine Positivität für Progesteronrezeptoren bestehen [14].

Die **IPMN vom Hauptgang-Typ** können in 3 prognostisch relevante Kategorien eingeteilt werden, nämlich intestinaler, pankreatobilärer und onkozytärer Typ.

Der **intestinale Typ** weist eine ausgeprägte Schleimproduktion auf und ist positiv für CEA, positiv für MUC2 und MUC5AC, negativ für MUC1, zusätzlich lässt sich eine ausgeprägte Positivität für den intestinalen Marker CDX2 nachweisen [13].

Der **pankreatobiliäre Typ** ist negativ für MUC2 und positiv für MUC1 und MUC5AC. Er hat eine ähnlich schlechte Prognose wie ein duktales Adenokarzinom.

Der **onkozytäre Typ** ist sehr selten und scheint eine Variante der pankreatobiliären IPMN zu sein mit hohem Malignitätspotential. Kennzeichnend für den onkozytären Typ ist das eosinophile Epithel und er ist fokal für MUC1 positiv und negativ für MUC 2, jedoch stark positiv für MUC5AC [13, 14].

Die **IPMN vom Seitengang-Typ** ist positiv für MUC5AC und negativ für MUC1 und MUC2 [14].

Bei der **SPN** besteht eine Positivität für unterschiedliche Marker, unter anderem auch für Progesteronrezeptoren. Jedoch ist sie negativ für MUC1, MUC2 und MUC5AC [14].

1.4.3 Labor

Der einzig aussagekräftige Wert im Zystenpunktat ist neben der Bestimmung der Amylase/ Lipase zur Verifizierung einer Pseudozyste die Bestimmung des CEA [5, 29] (Tab. 4).

Tab. 4: Laborchemische Diagnostik bei ZPN und Pankreaspseudozysten nach Katz et al. 2008 [29]

Entität	CEA	Amylase
SCA	Niedrig	Niedrig
MCA	Hoch	Niedrig
IPMN	Hoch	Niedrig
SPN	Niedrig	
Pankreas-Pseudozyste	Niedrig (< 5 ng/mL)	Hoch (> 250 U/L)

Ein Amylasewert unter 250 U/l schließt dabei eine Pseudozyste praktisch aus [7], ein CEA über 2500 ng/ml im Zystenpunktat in Kombination mit atypischen Zellen in der Zytologie scheint sensitiv für das Vorliegen einer malignen Entartung zu sein [18].

Die Abgrenzung der muzinösen von den nicht muzinösen Veränderungen, welches von diagnostischer und prognostischer Wichtigkeit ist, gelingt dabei über die Bestimmung der CEA-Konzentration im Punktat am besten. Ab einem CEA-Wert von 192 ng/ml handelt es sich am ehesten um eine mucinöse Neoplasie. Ein höherer Cut-off-Wert von 400-800 ng/ml wird zur sicheren Unterscheidung zwischen serös und mucinöser Neoplasie diskutiert, in einer Metaanalyse war CEA > 800 ng/ml zu 95% spezifisch [5]. Eine CEA-Konzentrationen von mehr als 1000 ng/ml deutet auf eine bereits maligne Entartung hin [15].

Zu beachten bleibt auch, dass die Bestimmung von CEA routinemäßig im Serum erfolgt und deshalb die den Laboren zur Bestimmung zur Verfügung stehenden Assays für die Bestimmung im Zystenpunktat nicht evaluiert sind [5].

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenauswahl

Eingeschlossen wurden alle ambulant und stationär untersuchten Patienten mit einer zufällig entdeckten zystischen Läsion am Pankreas (n=54) oder welche gezielt mit dieser Fragestellung (n=10) vorgestellt wurden, abgesehen von Patienten mit gesichert vorausgegangener Pankreatitis (Arztbrief mit nachvollziehbarer Diagnose).

2.2 Datenerhebung

Ab 1994 wurden asymptomatische Patienten mit nicht entzündlichen zystischen Pankreasläsionen, bei welchen primär keine Indikation zur operativen Behandlung bestand, prospektiv erfasst und ihnen eine regelmäßige sonografische Kontrolle empfohlen.

Eine Besonderheit des Patientenkollektivs besteht darin, dass in dem angesehenen Sonographie-Zentrum über einen Zeitraum von 14 Jahren Patienten von einem sehr erfahrenen Untersucher innerhalb der klinischen Routine untersucht und kontrolliert wurden.

2010 wurde die Entscheidung getroffen, alle Fälle nochmals gezielt zu untersuchen und die Daten gezielt auszuwerten.

Da kein Einbestellungssystem für die Kontrolluntersuchungen etabliert war, sondern lediglich die Wiedervorstellung empfohlen werden konnte, fehlte bei einem größeren Anteil der Patienten, die der Kontrollempfehlung nicht folgten oder deren Hausarzt diese Empfehlung nicht umsetzten, der weitere Verlauf. Einige Patienten konnten auch erfasst werden, da sie sich wegen anderen Erkrankungen in unserer Klinik vorstellten.

Bei der *Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Tübingen* wurde der Antrag gestellt diese Patienten erneut einzubestellen, gezielt zu befragen und

einer sonografischen Kontrolluntersuchung ggf. mittels Kontrastmittelsonographie (CEUS: contrast enhanced ultrasound) zu untersuchen. Die Ethik-Kommission genehmigt die Studie unter der Projekt – Nummer 613/2010BO2.

2.3 Untersuchungsablauf

Die uns bekannten Patienten, bei welchen seit mehr als 6 Monaten kein sonographischer Verlauf erfasst worden war, wurden zunächst angeschrieben und zur Nachuntersuchung eingeladen.

Das Einverständnis zur Erfassung der Daten und entsprechender weiterführender Diagnostik mittels CEUS wurde sowohl schriftlich als auch mündlich (informed consent) eingeholt.

Die Nachuntersuchung erfolgte unter Supervision von PD Dr. K. Seitz.

Bei Patienten, die sich auf das Anschreiben nicht gemeldet haben bzw. das Anschreiben als „unbekannt verzogen“ zurück kam, wurde versucht über den zuletzt zuständigen Hausarzt einen Kontakt herzustellen um zumindest deren Krankengeschichte – insbesondere hinsichtlich Pankreaserkrankungen Bauchoperationen und etwaiger Todesursache - zu erfassen.

Im Weiteren erfolgte die Auswertung anhand der vorhandenen Patientenakten.

Die zystischen Pankreasläsionen wurden aufgrund der sonographischen Erstbefundung erfasst und wenn möglich folgenden Entitäten bzw. Kategorien entsprechend den sonographischen und klinischen Kriterien zugeordnet:

- IPMN (wenn möglich Differenzierung in Hauptgang o./u. Seitengang)
- Serös zystische Neoplasie
- Mucinös zystische Neoplasie
- Solide pseudo-papilläre Neoplasie
- Zyste mit klärungsbedürftiger Entität ungeklärter Genese
- Einfache Zyste

Unter Zysten mit **klärungsbedürftiger Entität** wurden Befunde subsummiert die mit mindestens einem Kriterium von der einfachen Zyste abwichen.

Unter **einfachen Zysten** wurden Befunde < 2cm, mit nicht abgrenzbarer Zystenwand und echofreiem Inhalt bei asymptomatischen Patienten ohne sonstigen Hinweis auf eine Pankreaserkrankung (Anamnese, Laborbefunde) zusammengefasst.

Die Datenerfassung wurde am 30. Juni 2011 beendet.

Insgesamt konnten die Daten von 64 Patienten erfasst werden, davon 14 Männer (im Alter von 57 bis 83 Jahre) und 50 Frauen (im Alter von 45 bis 89 Jahre).

2.4 Transabdominaler - und kontrastverstärkter Ultraschall

In unserer Klinik wurden für die sonografischen Untersuchungen des beschriebenen Patientenkollektivs folgende High End Ultraschallgeräte

verwendet: Acuson XP, HDI 5000 (ATL), Acuson Sequioa (Siemens) und Logiq E9 (GE Healthcare).

Zusätzlich wurde ab 1996 die Kontrastmittelsonographie (CEUS) für die Leberdiagnostik und in der Pankreasdiagnostik bei Tumoren, akuter Pankreatitis und zystischen Läsionen zur Darstellung der Vaskularisation zur besseren Identifikation und evtl. Beurteilung der Dignität von raumfordernden Prozessen eingesetzt.

Als Kontrastmittel wurde zunächst Levovist® (Schering Berlin) und ab 2001 schließlich Sonovue® (Bracco Konstanz) ein Kontrastmittel der 2. Generation verwendet.

Die Dokumentation erfolgte EDV-gestützt mittels ViewPoint® in Wort und Bild, CEUS-Studien wurden mit Video aufgezeichnet. Bilder und Videos wurden in einer Datenbank gesammelt und standen jederzeit zum Befundvergleich und ggf. zur Nachbefundung von Messparametern zur Verfügung. Die Videoclips erlaubten eine frame by frame Analyse.

2.5 Endoskopischer Ultraschall (EUS)

Die EUS wurde mit den US-Systemen HDI 5000 (ATL/Philips) und Hitachi 7500A durchgeführt.

Folgende EUS-Transducer wurden benutzt: Olympus GF-UCT 160-ATJ für HDI 5000 und Hitachi FR:6 Calip, EUS-Radial für Hitachi 7500A.

Zur EUS-FNA wurde die Biopsienadel Cook Echo Tip Ultra 1-22 verwendet. Dokumentation siehe unter 2.4

2.6 Ultraschallgesteuerte Biopsie

Da die EUS erst seit November 2005 als Untersuchungsmethode in unserer Klinik zur Verfügung stand wurde vorher in der Regel perkutan in Lokalanästhesie mit der Tru-cut-Stanzbiopsienadel der Firma BARD 18 G und 20 G unter permanenter Ultraschallsicht punktiert.

Für die perkutane US-gesteuerte Feinnadelaspiration wurde entweder eine 0,95 mm Chiba-Nadel oder die Langversion einer 0,9 mm starken Kanüle benutzt.

2.7 CT/ MRT und MRCP/ ERCP

Diese Untersuchungsmethoden wurden ggf. zur weiteren Eingrenzung der Diagnose oder zur OP-Planung zusätzlich veranlasst.

Die Bildgebung mittels Computertomographie erfolgte bis 1999 mit einem Philips Einzeiler-CT, von November 1999 bis Juni 2008 mit dem Asteion VF der Firma Toshiba. Ab Juli 2008 wurde mit dem 64 Zeiler Toshiba Aquilon 64 untersucht.

Ab März 2003 war an der Sigmaringer Klinik die Kernspintomographie mit MRCP möglich (Philips Intera 1,5 Tesla).

Für die ERCP wurden die Duodenoskope der Firma Olympus TJF 160VR, 160R und 140 mit ERCP-Sonden von Olympus und Boston Scientific eingesetzt.

2.8 Zytologie und Histologie, Labor

Histologische und zytologische Beurteilung der Gewebezyylinder bzw. der Zystenflüssigkeit erfolgte in der Pathologie Bamberg bei Herrn Prof. Dr. G. Seitz.

Laborchemischen Untersuchung des Zystenpunkts mit Bestimmung von CEA, CA 19-9, Amylase oder Lipase erfolgten im krankenhauseigenen Labor.

2.9 Statistische Methoden

Die Patienten wurden zur statistischen Auswertung aus Datenschutzgründen anonymisiert und mit einer Identifizierungsnummer kodiert. Die einzelnen Parameter wurden mittels der Software Excel (Firma Microsoft®) erfasst und über dieses Programm erfolgte auch die Auswertung der Daten.

Es werden ausschließlich deskriptive statische Methoden zur Analyse verwendet. Die Ergebnisse werden tabellarisch und durch entsprechende Abbildungen (Säulen- und Tortendiagramm für absolute Häufigkeiten) dargestellt.

Weitergehende Analysen, wie z.B. die Berechnung von Sensitivität und Spezifität in Bezug auf Untersuchungsmethoden sind auf Grund der vielen verschiedenen Diagnosen und der damit kleinen Fallzahl nicht aussagekräftig und werden deshalb nicht angegeben.

3 ERGEBNISSE

Von 1994 – 2011 wurden vom gleichen erfahrenen Untersucher (DEGUM-Stufe III) die Verläufe sonographisch erhobener Zufallsbefunde, zystische Pankreasläsionen betreffend nachverfolgt. Dabei wurden Läsionen nach eindeutig stattgehabter Pankreatitis und solide Läsionen mit zystischen Anteilen mit eindeutigen Malignomzeichen (solider Pankreastumor, Metastasen, infiltratives Tumorwachstum usw.) ausgeschlossen.

Bei der Erstvorstellung zur Oberbauchsonografie erfolgte mit der hohen Untersucherexpertise die Zuordnung der zystischen Läsionen nach den etablierten Ultraschallkriterien sowie unter Berücksichtigung von Geschlecht, Alter und Anamnese in möglichst sichere oder wahrscheinliche Arbeitsdiagnosen.

Das Gesamtkollektiv umfasste 64 Patienten. Tab. 5 gibt einen Überblick über die primären sonographischen Arbeitsdiagnosen, deren Häufigkeit und Geschlechterverteilung.

Tab. 5: Häufigkeit und Geschlechtsverteilung der sonographischen Arbeitsdiagnose bei ED

	n	weiblich	männlich	Verhältnis w/m
Gesamtkollektiv	64	50 (78,1%)	14 (21,9%)	3,6:1
Arbeitsdiagnose				
IPMN	6 (9,4%)	3 (50%)	3 (50%)	1:1
Seröses Zystadenom	12(18,7%)	9 (75%)	3 (25%)	3:1
Mucinöses Zystadenom	8 (12,5%)	7 (87,5%)	1 (12,5%)	7:1
Zystadenom (serös/mucinös)	9 (14,1%)	9 (100%)	0	9:0
Einfache Zyste	14(21,9%)	12(85,7%)	2 (14,3%)	6:1
ungeklärte Genese	15(23,4%)	10(66,7%)	5 (33,3%)	2:1

Solid-pseudopapilläre Neoplasien (SPN) wurden nicht beobachtet. Da die Diagnose SPN auch in der weiteren Bearbeitung des Patientenkollektivs für keinen Patienten zutraf wird auf diese Entität auch nicht mehr weiter eingegangen.

3.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Von den erfassten 64 Patienten mit zystischen Veränderungen im Pankreas waren 50 weiblichen Geschlechts (78,1 %) und 14 männlichen Geschlechts (21,9 %). (Tab. 5)

Die hochwahrscheinliche sonographische Verdachtsdiagnose einer IPMN wurde bei insgesamt 6 Patienten gestellt mit einer ausgeglichenen Geschlechterverteilung 1:1 (w:3; m:3).

Bei den als Zystadenomen eingeordneten Läsionen fanden sich überwiegend Frauen, die betroffen waren. So waren 7 von 8 Patienten mit der sonographischen Diagnose eines mucinösen Zystadenoms weiblich.

Auch unter den 12 als SCN eingeordneten Neoplasien waren $\frac{3}{4}$ der Patienten weiblich.

Nicht weiter klassifizierbare Zystadenome (konnten weder serös noch mucinös zugeordnet werden) lagen bei 9 Frauen (aber keinem Mann) vor.

Eine einfache Zyste (d.h. echofrei und ohne oder allenfalls dünner, eben erkennbarer Zystenwand) wurde 14-mal als sonographische Arbeitsdiagnose postuliert mit ebenfalls ganz überwiegendem Frauenanteil (n=12).

15 von 64 der zystischen Pankreasläsionen konnten primär keiner Entität zugeordnet werden, dies war bei 10 Frauen und 5 Männern der Fall.

Im untersuchten Patientenkollektiv lag das durchschnittliche Alter bei 71,2 Jahren. Dabei war die Altersspanne bei Frauen mit 45 bis 89 Jahre etwas grösser als bei den Männern mit 57 - 83 Jahren, siehe demographische Daten unter Tab. 6.

Der Altersdurchschnitt bei Erstdiagnose war dagegen bei den Frauen mit 71,1 Jahren und bei den Männern mit 71,9 Jahren nahezu identisch.

Tab. 6: Altersverteilung bei ED der zystischen Pankreasläsion

	n	Altersdurchschnitt (Jahre)
Gesamt	64	71,2 (45-89)
Arbeitsdiagnose bei ED		
IPMN	6	78,2 (70-89)
Seröses Zystadenom	12	73,6 (59-83)
Mucinöses Zystadenom	8	65,2 (49-83)
Zystadenom (serös/mucinös)	9	68,7 (47-80)
Einfache Zyste	14	71,5 (57-86)
ungeklärte Entität	15	71,1 (45-83)

Unter den „sonographisch hochwahrscheinlichen“ Entitäten zeigte sich mit 65,2 Jahren der niedrigste Altersdurchschnitt bei der Gruppe der mucinösen Zystadenomen (Bereich 49 – 83 Jahre). Ebenfalls unter dem Altersdurchschnitt lag mit 68,7 Jahren (Bereich 47- 80 Jahre) die Gruppe mit der Diagnose nicht klassifizierbaren Zystadenome.

Das Subkollektiv mit der Arbeitsdiagnose IPMN wies mit 78,2 Jahren (Bereich 70-89 Jahre) dagegen das höchste Durchschnittsalter auf.

In der Gruppe der serösen Zystadenome lag der Altersdurchschnitt bei 73,6 Jahre (Bereich 59 - 83 Jahre).

Das Subkollektiv mit der Verdachtsdiagnose einer einfachen Zyste war durchschnittlich 71,5 Jahre (Bereich 57-86 Jahre) alt und lag damit ebenso wie bei den sonographisch nicht weiter einzuordnenden zystischen Läsionen (sog. ungeklärte Entitäten) mit 71,5 Jahren (Bereich 45 - 83 Jahre) praktisch bei dem Durchschnittsalter für das Gesamtkollektiv.

3.2 Anamnese

Die zystische Neoplasie wurde meist zufällig entdeckt (Tab. 7). 10 Patienten wurden durch externe Zuweisung wegen ungeklärter zystischer Pankreasläsion vorgestellt. 49 von 64 Patienten (76,6 %) waren beschwerdefrei.

15 Patienten klagten über Beschwerden, davon gaben 8 Patienten Oberbauchbeschwerden an.

Bei 6 von 8 Patienten mit Oberbauchbeschwerden war die zystische Läsion im Pankreaskopf lokalisiert, in einem Fall im Pankreasschwanz. Die Zystengröße im Pankreaskopf lag bei 4 Patienten zwischen 30 und 80 mm, in einem Fall bestand ein Zystenkonglomerat aus 3 Zysten mit ca. 30 mm. Die Läsion im Pankreasschwanz, die zu Oberbauchbeschwerden führte wurde mit 45 mm gemessen. Bei zwei weiteren Patienten fanden sich jeweils eine 15 mm beziehungsweise eine 20 mm große zystische Struktur im Pankreaskopfbereich.

Rückenschmerzen berichteten 2 Patienten, deren Zysten im Pankreaskopf lagen, gemessen wurden dabei Zystendurchmesser von 38 mm und 40 mm.

Unspezifische Beschwerden gaben 3 Patienten an, diese waren jeweils Unterbauchschmerzen, geringer analer Blutabgang, unspezifisches „Unwohlsein“.

Die zystischen Läsionen (5 bis 18 mm) waren je einmal im Pankreaskopf, einmal im Schwanzbereich und einmal im Übergangsbereich Corpus-Cauda lokalisiert.

In 2 Fällen wurde der Befund einer einfachen Zyste zugeordnet, einmal einem serösen Zystadenom.

2 Patienten mit Cholangitis hatten eine Pankreaskopfläsion. Die eine Läsion wurde als Hauptgang-IPMN definiert, die andere (Durchmesser 25 mm) blieb zunächst ohne spezifischere sonographische Diagnose.

Tab. 7: Beschwerdesymptomatik bei Erstdiagnose

Arbeitsdiagnose	n	Keine Beschwerden	Oberbauchschmerz	Gewichtsverlust	Gewichtsverlust + Rückenschmerz	Oberbauchschmerzen mit Ausstrahlung in Rücken	Unspezifisch (*)	Cholangitis
IPMN	6							1
SCN	12		1				1	
MCN	8		1					
Zystadenom	9		3					
Einfache Zyste	14						2	
Ungeklärte Entität	15		2	1	1	1		1
Gesamt	64	49 76,6 %	7	1	1	1	3	2

*(Unterbauchschmerzen, anale Schmierblutung, Unwohlsein)

3.3 Oberbauchsonographie

In allen Fällen war die Lokalisation der zystischen Läsion (Abb. 14 und Abb. 15) angegeben, zusätzlich wurde in den meisten Fällen die Zystenanzahl und -größe angegeben. Aussehen der Zystenwand und Vaskularisation fanden insbesondere bei Auffälligkeiten Erwähnung.

3.3.1 Lokalisation der zystischen Läsion

Bei 21 von 64 Patienten (32,8%) waren die zystischen Läsionen im Pankreaskopf und bei weiteren 10 Patienten im Übergang Caput zu Corpus lokalisiert (15,6 %).

14 Läsionen lagen im Corpus (21,9 %), 9 (14,1%) im Übergangsbereich von Corpus zu Cauda, 9 in der Cauda und bei einem Patienten war das gesamte Organ zystisch verändert

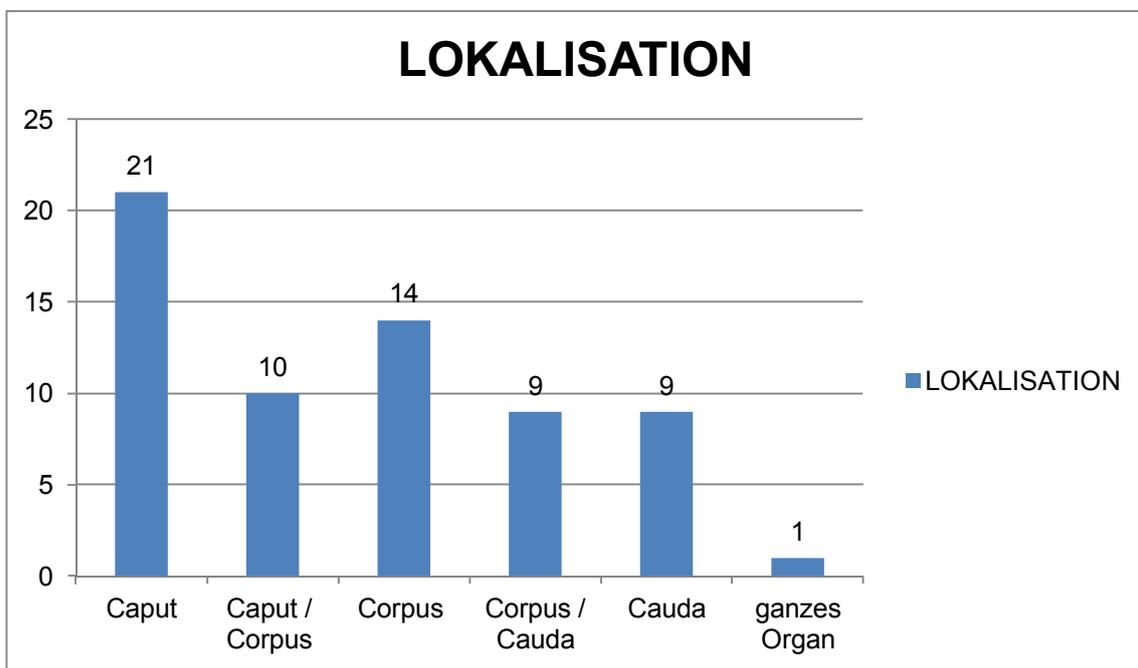


Abb. 14: Sonographische Lokalisation der zystischen Läsion bei ED

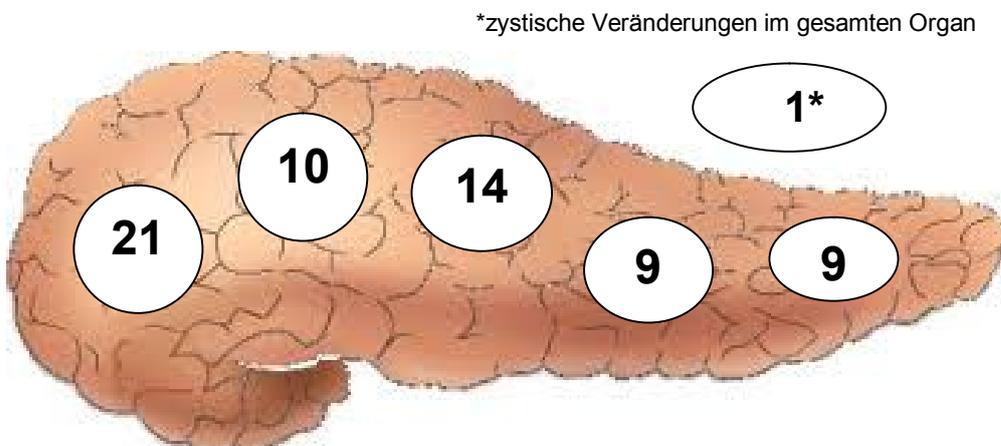


Abb. 15: Verteilung der zystischen Läsionen

3.3.2 Zystenanzahl

Bei 34 von 64 Patienten (53%) lag eine solitary Zyste vor. Polyzystische Läsionen (> 5 Zysten) zeigten sich bei 14 Patienten (21,9%) (Abb. 4). Bei 4 Patienten (6%) waren jeweils 2 zystische Läsionen, bei 3 Patienten (4,7 %) 3 Zysten nachweisbar (Abb. 16).

Eine signifikante Dilatation des Pankreashauptganges als einziges Befundkriterium wurde bei 3 Patienten (4,7%) beschrieben, bei einem weiteren waren zusätzlich die Seitengänge dilatiert.

Eine Erweiterung des Pankreashauptganges in Kombination mit polyzystischen Veränderungen zeigte sich bei 3 Patienten und bei 1 Patient war eine Erweiterung des Hauptganges in Verbindung mit einer solitary Zyste beschrieben. Diese Patienten wurden als IPMN-MD, bzw. IPMN-BD kategorisiert. In einem Fall wurden multiple Zystchen in einer soliden Raumforderung beschrieben.

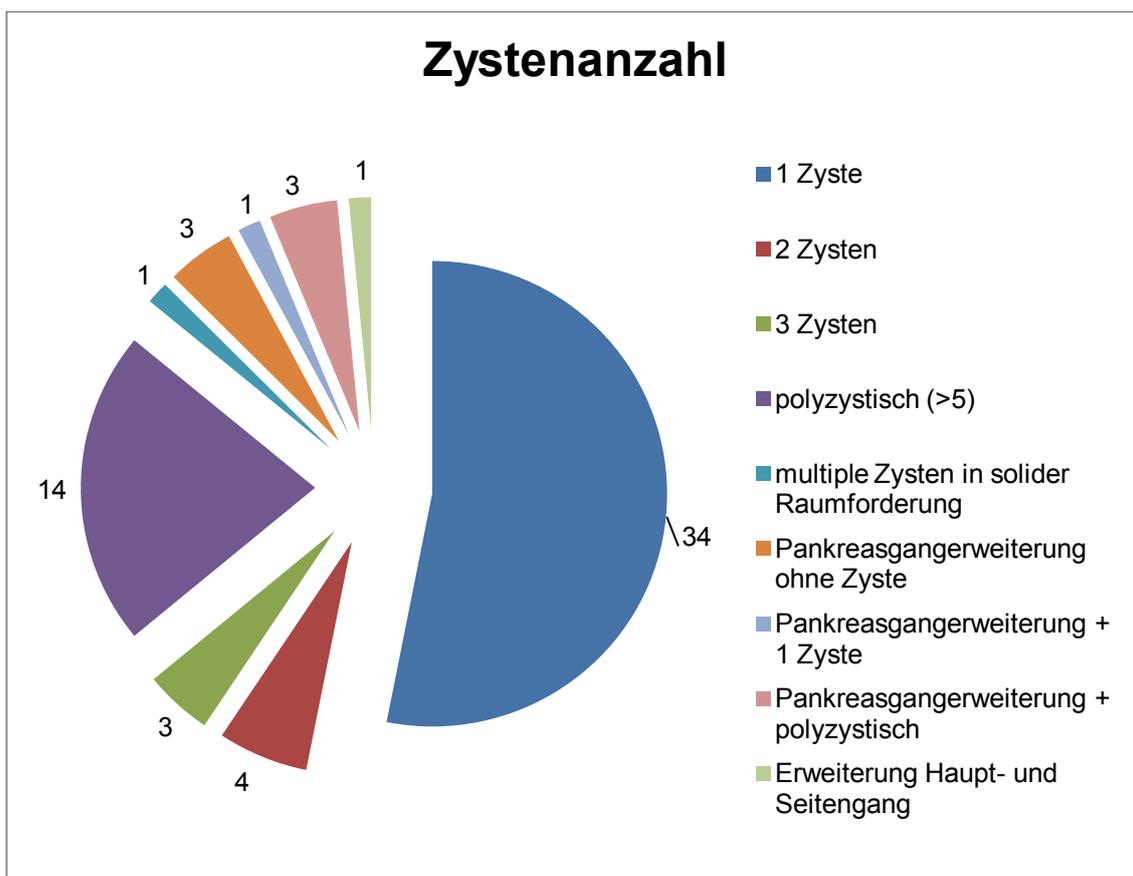


Abb. 16: Zystenanzahl bei Erstdiagnose

3.3.3 Zystengröße

In unserem Patientenkollektiv lag die Zystengröße (Tab. 8) bei solitären Zysten zwischen minimal 4 mm und maximal 89 mm. Bei polyzystischen Läsionen ist der kleinste Durchmesser mit 12 mm angegeben und der maximal gemessene Durchmesser mit 120 mm.

Tab. 8: Zystengröße bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv

	1 bis 3 Zysten	Polyzystische Läsion
4 bis 10 mm	16	1
>10 bis 20 mm	20	7
>20 bis 30 mm	7	3
>30 bis 40 mm	2	3
>40 bis 50 mm	2	1
>60 bis 70 mm	-	1
>70 bis 80 mm	-	1
>80 bis 90 mm	1	
120 mm	-	1
Gesamt n=	48	18

3.3.4 Deskription der Zystenwand

Bei den solitären Zysten war die Zystenwand bei 38 Patienten zart (d.h. nicht darstellbar oder nur als Ein- und Austrittsecho darstellbar), in einem Fall wurde die Zystenwand mit 2 mm Dicke angegeben , in 1 Fall knotig verdickt und in 2 Fällen wurden wandständige solide Strukturen beschrieben. (Tab. 9)

Bei den polyzystischen Läsionen ist die Zystenwand in 13 Fällen als zart beschrieben, in einem Fall wird eine Zystenwanddicke von 2 mm und in einem

anderen von 5 mm angegeben. In einem Fall ist die Zystenwand als knotig verdickt beschrieben.

Keine Angabe über die Zystenwand findet sich bei der Beschreibung „multiple Zysten in solider Raumforderung“ (n=1).

Tab. 9: Zystenwand bei Erstdiagnose

	1 bis 3 Zysten	Polyzystische Läsion
Zart	38	13
2 mm	1	1
5 mm	-	1
Knotig verdickt	1	1
Wandständig solide Struktur	2	-
Keine Angaben	-	1

44 von 64 (68,7%) zystischen Pankreasläsionen stellten sich im Farbdoppler als nicht vaskularisiert dar. Im Kontrastmittel-Ultraschall wiesen 7 Läsionen (6,3 %) doch eine Vaskularisation auf. Bei 19 (29,7 %) der beschriebenen Läsionen fehlen Angaben zur Vaskularisation, in 1 Fall (1,6 %) wurde eine kräftige Vaskularisation im Farbdoppler beschrieben.

3.3.5 Zysteninhalt

Die Beschreibung des Zysteninhalts gibt Tab. 10 wieder.

Tab. 10: Zysteninhalt der zystischen Läsionen bei ED

	n	Solitäre Zysten	polyzystisch
Echofrei	35	25	10
Echoarm	9	8	1
Echogen / Echoreich	7	4	3
Septiert	6	3	3
Nekrotisch zerfallend	1	1	-
Keine Angaben	1	1	-

3.3.6 Deskription des Ductus Wirsungianus

Bei 8 von 64 Patienten (12,5 %) war bei Erstuntersuchung der Pankreasgang erweitert (minimal 4 mm bis maximal 15 mm).

Bei 3 dieser Patienten war nur der Hauptgang erweitert (5mm, 10 mm und 15 mm), bei einem weiteren Patienten Haupt- und Seitengänge (Hauptgang 4 mm) In einem Fall sind multiple kleine Zystchen mit Verbindung zum 5 mm erweiterten Pankreasgang vorhanden. Eine Erweiterung des Ductus wirsungianus in Kombination von polyzystischen Läsionen bestand in 2 Fällen und in einem Fall mit einer solitären Zyste. Diese 3 zystischen Läsionen waren jeweils ohne eindeutige Verbindung zum DW (PD 5 mm und 40 mm große polyzystische Pankreaskopfläsion, PD 12 mm und 25 und 15 mm messende polyzystische Läsion im Pankreaskopf und –korpus, PD 5 mm und 13 mm große Pankreaskopf-Zyste).

3.4 Arbeitsdiagnose und veranlasstes Procedere

Anhand des transabdominalen Ultraschalls wurde die sonographische Arbeitsdiagnose gestellt und das weitere Procedere festgelegt. (Tab. 11)

In 33 von 64 Fällen (51,6 %) konnte bei der sonografischen Erstuntersuchung die hochwahrscheinliche Verdachtsdiagnose festgelegt werden. Bei 17 Patienten (26,6 %) wurden jeweils zwei Entitäten (IPMN/ DD Zystadenom/ DD Pankreatitis, einfache Zyste/ DD Zystadenom, ungeklärt/ DD Carcinom/ DD einfache Zyste/ DD MCN) als wahrscheinlichste Diagnosen differenzialdiagnostisch diskutiert (Tab. 9) und bei 14 Patienten (21,9%) war sonographisch die Entität nicht weiter zuzuordnen (im Folgenden als „Entität ungeklärt“ bezeichnet).

Somit konnten bei 50 von 64 Patienten (78%) in Kenntnis demografischer Daten die zystischen Pankreasläsionen durch die Oberbauchsonographie näher zugeordnet werden.

Aufgrund der gestellten Arbeitsdiagnosen wurde bei 39 von 64 Patienten (60.9 %) eine weiterführende Diagnostik (siehe 3.5) veranlasst und bei 13 von 64 Patienten (20,3 %) primär die Indikation zur Operation gesehen (siehe 3.7).

3 dieser 13 Patienten wurden nicht operiert. Zwei Patientinnen lehnten die Operation ab (60 jährige Patientin mit Arbeitsdiagnose MCN; 25 mm im Pankreasschwanz lokalisiert und 66-jährige Patientin mit Arbeitsdiagnose SCN, 80 mm im Pankreaskopf lokalisiert) und im dritten Fall lag zeitgleich ein Nierenzell-Carcinom vor, welches als Prognose - bestimmend angesehen wurde. (Tab. 11)

Tab. 11: Hochwahrscheinliche Diagnose im Ultraschall und Festlegung des weiteren Procedere

		PROCEDERE und EMPFEHLUNGEN		
Arbeitsdiagnose bei ED	n	Zusatzdiagnostik	Operation	Beobachtung
Gesamt	64	39	10	54
IPMN	5	5	2	3
IPMN, DD Zystadenom	2	2	0	2
IPMN, DD Pankreatitis	1	1	1	0
Seröses Zystadenom	8	3	0	7+1*
Mucinöses Zystadenom	7	6	4	2+1*
Zystadenom (serös/mucinös)	6	4	1	5
Einfache Zyste	13	1	0	13
Einfache Zyste, DD Zystadenom	5	2	0	5
Ungeklärt, DD einfache Zyste	1	0	0	1
Ungeklärt, DD Carcinom	1	1	0	0+1**
Ungeklärt, DD mucinöses Zystadenom	1	1	1	0
Ungeklärte Entität	14	13	1	13

* OP empfohlen, ging in Beobachtung, da Patient OP abgelehnt hat; **OP empfohlen, ging in Beobachtung wegen Nierenzell-Carcinom
(DD= Differentialdiagnose; ED=Erstdiagnose; n=Fall; OP= Operation)

3.4 Weiterführende Diagnostik

Aufgrund der Arbeitsdiagnose wurden entsprechend der offenen diagnostischen Fragen in 39 Fällen (60,9 %) gezielt unterschiedliche diagnostische Maßnahmen veranlasst (Tab. 12), darunter 13 Patienten mit ungeklärter Entität der zystischen Läsion.

Insgesamt wurde nach weiterführender Diagnostik bei 54 Patienten (84,3 %) ein beobachtendes Vorgehen verfolgt und bei 10 Patienten eine operative Therapie

geplant. Die operative Therapie wurde bei allen 10 Patienten bereits bei sonographischer Erstuntersuchung diskutiert.

Tab. 12: Weiterführende Diagnostik und Maßnahmen

Arbeitsdiagnose bei ED	n	Zusatzdiagnostik	CEUS	EUS	ERCP	CT	MRT	MRCP	Zyto. Histo.	OP	Beobachtung
IPMN	5	5		1	5			1	3	2	3
IPMN, DD Zystadenom	2	2	2	1	1		1		2	0	2
IPMN, DD Pankreatitis	1	1		1	1				1	1	0
SCN	8	3	3		1				1	0	8
MCN	7	6	4	1	1	2	1		3	4	3
Zystadenom (serös/mucinös)	6	4	1	1		1			3	1	5
Einfache Zyste	13	1				1				0	13
Einfache Zyste, DD Zystadenom	5	2	2							0	5
Ungeklärt, DD banale Zyste	1	0								0	1
Ungeklärt, DD Carcinom	1	1		1					1	0	1*
Ungeklärt, DD MCN	1	1				1	1			1	
Ungeklärte Entität	14	13	7	7	1	3	1		9	1	13
Gesamt	64	39								10	54

*OP empfohlen (MCN nach Zusatzdiagnostik), aber prognostisch führende Zweitdiagnose Nierenzell-Carcinom, deshalb Beobachtung

Die Zusatzdiagnostik umfasst den Kontrastmittel unterstützten Ultraschall (CEUS) (n=19), den endoskopischen Ultraschall (EUS) (n=13), CT (n=8), MRT (n=4), MRCP (n=1), ERCP (n=10), die perkutane Feinnadelpunktion/ -aspiration (pFNP/A) (n=9) und die endoskopische Feinnadelpunktion/ -aspiration (sowohl bei EUS als auch bei ERCP) (n=14).

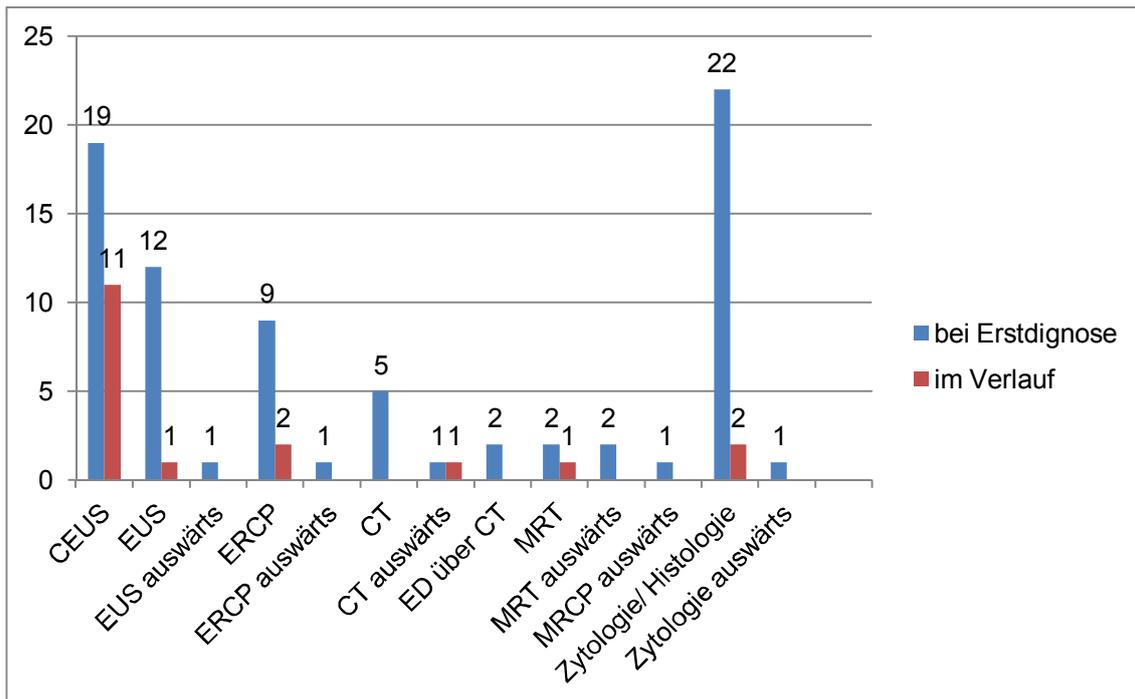


Abb. 17: Zusatzdiagnostik bei 39 von 64 Patienten

Bei 39 von 64 Patienten wurde eine weiterführende Diagnostik veranlasst. Die am häufigsten (n=23) durchgeführte Zusatzdiagnostik war die Punktion (59 %) der zystischen Läsion zur Gewinnung einer Zytologie bzw. Histologie (Abb. 17 und 18), gefolgt vom CEUS (48,7 %) und EUS (33,3 %). Eine ERCP erfolgte bei (25,6 %).

5 Patienten erhielten zur weiteren Diagnostik eine CT-Untersuchung (10,2 %), 2 Patienten wurden wegen dem Zufallsbefund einer zystischen Läsion, ohne genauere Eingrenzung der Entität, bei einer CT-Untersuchung aus anderen Gründen vorgestellt (Abb. 17).

Eine MRT-Untersuchung wurde in 2 Fällen veranlasst, 2 Patienten hatten auswärts bereits eine MRT-Untersuchung und 1 Patient eine auswärtige MRCP-Untersuchung, mit welchen jedoch die zystische Pankreasläsion nicht endgültig einer Entität zugeordnet werden konnte.

23 Patienten wurden im Rahmen der Zusatzdiagnostik bei Erstdiagnose punktiert (Abb. 18), davon 9 percutan unter permanenter Ultraschallkontrolle und 14 endoskopisch (11 im Rahmen der EUS-Untersuchung und 4 bei der ERCP-Untersuchung).

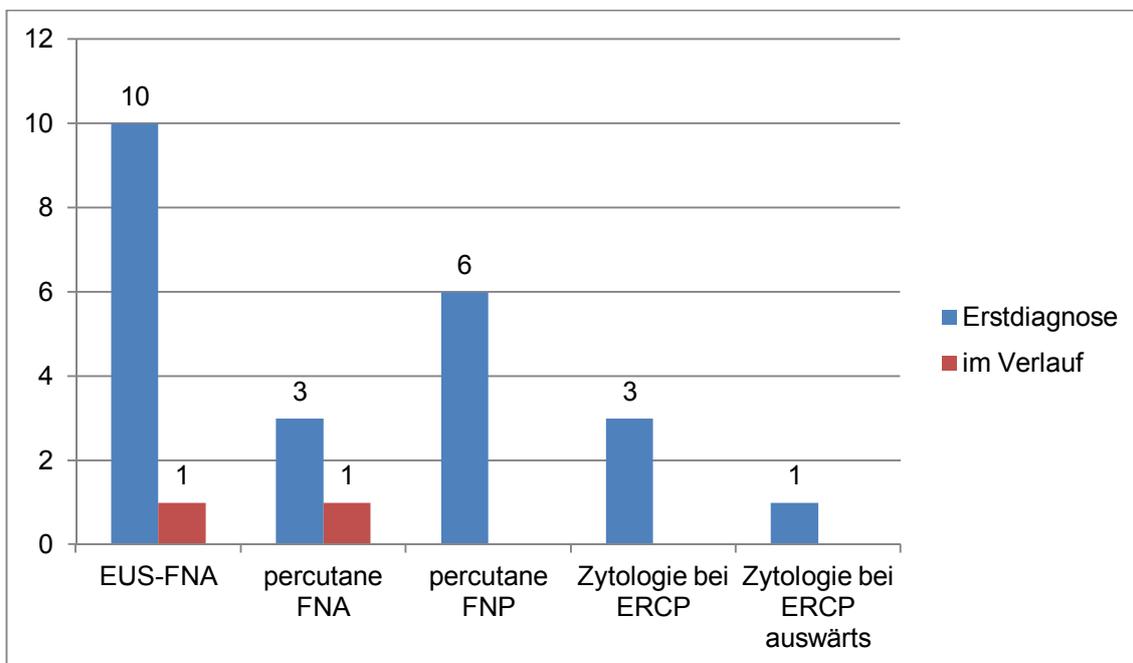


Abb. 18: Punktionen und Aspirationen

Bei einigen Patienten wurden mehrere Untersuchungen veranlasst, insbesondere vor einer möglichen operativen Therapie oder bei ungeklärter Entität zur Eingrenzung einer Verdachtsdiagnose, bzw. zum Ausschluss einer malignen Entartung (Tab. 13).

7 von 8 Patienten mit der Verdachtsdiagnose bzw. Differentialdiagnose IPMN erhielten als Zusatzuntersuchung eine ERCP (als EUS und MRCP noch nicht verfügbar waren). Bei 3 von 7 Patienten wurde eine klassische Fischmaulpapille beschrieben.

Tab. 13: Diagnostische Verfahren bei den einzelnen Differentialdiagnosen

	DD IPMN	DD Seröses Zystadenom	DD Mucinöses Zystadenom	DD Zyst- adenom	DD einfache Zyste	DD Carci- nom	unge- klärt
Gesamt	8	8	8	13	19	1	14
CEUS	2	3	4	5	2	0	7
EUS	3	0	1	2	0	1	7
ERCP	7	1	1	1	0	0	1
FNP	6	1	3	5	0	1	9
CT	0	0	3	1	1	0	3
MRT	1	0	2	1	0	0	1
MRCP	1	0	0	0	0	0	0

3.4.1 Hochwahrscheinliche Diagnose nach weiterführender Diagnostik

Durch die weiterführende Diagnostik bzw. Kombination von diagnostischen Verfahren konnte bei 13 von 39 Patienten eine hochwahrscheinliche Diagnose gestellt werden, in 5 Fällen blieb die Entität ungeklärt. (Tab. 14). Bei 20 Patienten wurde die sonographische Arbeitsdiagnose bestätigt, in einem Fall wurde die Verdachtsdiagnose einer MCN durch die FNP als seröses Zystadenom definiert.

Bei 11 von 17 Patienten mit 2 Differenzialdiagnosen wurde eine weiterführende Diagnostik veranlasst, wodurch in 6 Fällen eine hochwahrscheinliche Diagnose festgelegt werden konnte.

In der Gruppe der ungeklärten Entitäten erhielten 13 von 14 Patienten eine weiterführende Diagnostik, mit welcher 5 zystische Läsionen der Verdachtsdiagnose eines seröses Zystadenom zugeordnet werden konnten und in einem Fall einer malignen MCN.

In einem anderen Fall wurde die Differenzialdiagnose einer zystischen Nierenzellcarcinom Metastase durch die weiterführende Diagnostik einer mucinös zystischen Neoplasie zugeordnet.

Tab. 14: Eingrenzung der Arbeitsdiagnose durch Zusatzdiagnostik

	Diagnose nach Zusatzdiagnostik				
	IPMN	SCN	MCN	Maligne MCN	unverändert
IPMN (n=5)					5
SCN (n=3)					3
MCN (n=6)		1			5
DD IPMN/ chron. Pankreatitis (n=1)	1				
DD IPMN/ SCN (n=1)		1			
DD MCN/ IPMN (n=1)					1
Einfache Zyste (n=1)					1
DD Zystadenom (n=5)		1	2		2
DD einfache Zyste/ SCN (n=2)					2
DD Carcinom (n=1)			1		
Ungeklärt (n=13)		6	1	1	5

Die klinischen Enddiagnosen aller 64 Patienten nach weiterführender Diagnostik zeigt Tab.15.

Tab. 15: Klinische Enddiagnose

	Gesamt n=64
Einfache Zyste	15
MCA	8
SCA	17
Zystadenom	4
IPMN-Hauptgang	5
IPMN gemischter Typ	1
IPMN-Seitengang	0
MCN, DD IPMN	2
MCN maligne	1
Einfache Zyste, DD SCA	2
ungeklärt, DD MCA	1
Einfache Zyste, DD Zystadenom	1
Ungeklärt, DD einfache Zyste	1
Ungeklärt	6

Die weiterführende Diagnostik durch die Bildgebung mittels CEUS in 19 von 39 Fällen, CT in 8 von 39 Fällen oder MRT in 4 von 39 Fällen änderte nichts an der Vorgehensweise sondern bestätigte den ursprünglichen sonographischen Befund, z.B. konnte durch das CT bei einer sehr adipösen Patientin die zystische Läsion als dem Pankreas zugehörig bestätigt werden.

Durch die ERCP wurde in einem Fall die Hauptgang-IPMN durch Darstellung der klassischen Fischmaulpapille bestätigt und die Differenzialdiagnose einer chronischen Pankreatitis verworfen.

Die feingewebliche Untersuchung der zystischen Läsion (siehe Kapitel 3.6.1, Tab. 17 und 18) brachte den größten Informationszuwachs.

3.5 Ergebnisse der zytologischen, histologischen und laborchemischen Untersuchungen

3.5.1 Eingrenzung der sonographischen Arbeitsdiagnosen durch Feinnadelpunktion bzw. -aspiration

Bei 23 Patienten wurde eine Punktion oder Aspiration der zystischen Läsion vorgenommen, wie oben schon erwähnt 9-mal perkutan und 14-mal endoskopisch (Tab. 16).

Zytologisch bzw. histologisch konnte die Diagnose in 13 von 23 Fällen (56,5 %) eingegrenzt werden.

In 3 Fällen war keine Aussage möglich. In 7 Fällen (30,4 %) wurde das Fehlen von Zellatypien bzw. Tumorzellen beschrieben.

Tab. 16: Ergebnisse der Feinnadelpunktionen

	Percutane Feinnadelpunktion		EUS-FNA	ERCP-Pankreassaftaspiration
	Zylinder	Aspirat		
keine Aussage	1		1	1
Keine Atypien oder Tumorzellen		1	6	
SCN	4	2	2	1
MCN			2	0
IPMN	0		0	1
MCN vermutlich maligne	1		0	0

In 2 Fällen wurde ein mucinöses Zystadenom „favorisiert“ und in einem Fall eine mucinös-zystische Neoplasie, welche bei Mucin 1 Positivität und Nachweis von Kernatypien als hochwahrscheinlich maligne entartet befundet wurde, wodurch die Indikation der geplanten operativen Therapie untermauert wurde.

In 9 Fällen wurde ein seröses Zystadenom und in einem Fall eine IPMN befundet.

In 7 (77,8 %) von 9 Fällen konnte sich der Pathologe bei percutan gewonnenen Proben in der Diagnose festlegen, bei den endoskopischen Proben erfolgte die Festlegung in 6 (42,9 %) von 14 Fällen.

In der Gruppe der ungeklärten Entitäten konnte in 6 von 9 Fällen, durch die Punktion der zystischen Pankreasläsion eine hochwahrscheinliche Verdachtsdiagnose definiert werden (Tab. 17).

In den anderen 3 Fällen konnte eine maligne Entartung als hochwahrscheinlich ausgeschlossen werden

Tab. 17: Eingrenzung der sonographisch nicht klassifizierbaren zystischen Läsionen (ungeklärte Entität n=9) durch Punktion

	Perkutane Punktion		Endoskopisch	
	pFNP	pFNA	EUS	ERCP*
Histologie bzw. Zytologie				
SCN	2	1	2	-
MCN	-	-	-	-
IPMN	-	-	-	-
MCN, hochwahrscheinlich maligne	1	-	-	-
Keine Tumorzellen	-	-	3	-
Weiterhin ungeklärt	-	-	-	-

*Pankreassaftaspiration

Durch die feingewebliche Untersuchung bei 14 Patienten zur weiteren Eingrenzung bzw. Bestätigung der Arbeitsdiagnose konnten 3 zystische Läsionen einer SCN zugeordnet werden und 2 einer MCN, in 2 Fällen wurde zytologisch die Verdachtsdiagnose der IPMN bestätigt.

In 3 Fällen wurde die Zytologie ohne Anhalt für Atypien oder Tumorzellen befundet.

In 4 Fällen gelang die weitere Eingrenzung der sonographisch geäußerten Verdachtsdiagnosen durch die Gewebeprobe nicht. (Tab. 18)

Tab. 18: Eingrenzung der sonographischen Arbeitsdiagnosen durch Gewebeproben

		Perkutane Punktion		Endoskopisch	
		pFNP	pFNA	EUS	ERCP = Pankreas- saftaspiration
	Histologie bzw. Zytologie				
DD mucinöses Zystadenom (n=4)	Seröses Zystadenom	-	-	-	-
	Mucinöses Zystadenom	1	1	-	-
	IPMN	-	-	-	-
	Keine Tumorzellen	-	-	-	-
	Weiterhin unklar	1	-	1	-
DD seröses Zystadenom (n=0)	Seröses Zystadenom	-	-	-	-
	Mucinöses Zystadenom	-	-	-	-
	IPMN	-	-	-	-
	Keine Tumorzellen	-	-	-	-
	Weiterhin unklar	-	-	-	-
DD Zystadenom (n=4)	Seröses Zystadenom	1	1	-	-
	Mucinöses Zystadenom	-	-	-	-
	IPMN	-	-	-	-
	Keine Tumorzellen	-	1	1	-
	Weiterhin unklar	-	-	-	-
DD IPMN (n=6)	Seröses Zystadenom	-	-	-	1
	Mucinöses Zystadenom	-	-	-	-
	IPMN	-	-	-	2
	Keine Tumorzellen	-	-	1	-
	Weiterhin unklar	-	-	1	1
DD Carcinom (n=1)	Seröses Zystadenom	-	-	-	-
	Mucinöses Zystadenom	-	-	1	-
	IPMN	-	-	-	-
	Keine Tumorzellen	-	-	-	-
	Weiterhin unklar	-	-	-	-

3.5.2 CEA-Bestimmung im Zystenpunktat

In unserem Patientenkollektiv wurde bei 2 Patienten der CEA-Wert im Zystenpunktat bestimmt. In einem Fall war dieser Wert mit 2054 ng/ml entsprechend der Verdachtsdiagnose eines muzinösen Zystadenoms deutlich erhöht. Im anderen Fall war der CEA-Wert mit 2,71 ng/ml normwertig.

3.6 Verlauf bei Patienten mit primärer OP-Empfehlung

Nach weiterführender Diagnostik wurden innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose 11 Patienten zur operativen Therapie geraten, wovon 10 operiert wurden. Eine 60 jährige Patientin mit der Arbeitsdiagnose MCN und CEA > 2000 ng/ml lehnte eine operative Therapie ab.

Eine histologisch gesicherte Diagnose konnte im Rahmen der Erstdiagnose somit bei 10 von 64 Patienten festgelegt werden (15,6%). (Tab. 19)

In 5 Fällen (50 %) erfolgte präoperativ eine Punktion der zystischen Pankreasläsion.

Tab. 19: Histologie prä- und postoperativ

	Histologie bzw. Zytologie prä-OP		Histologie post-OP	OP-Verfahren
Hochwahrscheinliche Arbeitsdiagnose				
Muzinöses Zystadenom (n=4) FNP 1 von 4	n=1	Keine definitive Aussage	Muzinöses Zystadenom + papillär muzinös + geringgradig intraepith. Neoplasie	Whipple
	n=0		Muzinöses Zystadenom (n=1)	Pankreasschwanzresektion + Splenektomie
			Serös mikrozyst. Adenom (n=1)	Pankreasschwanzresektion + Splenektomie
		Neuroendokrine Neoplasie, Immunhistochemie (n=1) Erstbefundung lautete serös mikrozystisches Adenom	Pankreasschwanzresektion	
Zystadenom (n=1) FNP 0 von 1	n=0		Serös makrozyst. Adenom (n=1)	Pankreasschwanzresektion + Splenektomie
IPMN-MD/ DD chronische Pankreatitis FNP 1 von 1	n=1	IPMN ohne Dysplasie	IPMN mit gering bis mäßiggradigen Atypien, pankreato-biliärer Typ	Whipple
IPMN-MD (n=1) IPMN-gemischt (n=1) FNP 2 von 2	n=2	Keine definitive Aussage	IPMN vom intestinalen Typ	Pankreasschwanzresektion + Splenektomie
		Keine Tumorzellen	IPMN gemischter Typ, keine Malignität	Pankreasschwanzresektion + Splenektomie
Ungeklärt/ DD Muzinöses Zystadenom (n=1) FNP 0 von 1	n=0		Benigner Pankreaskopftumor, chronische Pankreatitis	Whipple
ungeklärt/ DD maligne MCN (n=1) FNP 1 von 1	n=1	Muzinös zystischer Tumor, V.a. maligne Entartung	Muzinöses Adeno-Carcinom pTis R0	Pankreasschwanzresektion + Splenektomie

Die Verdachtsdiagnose IPMN (gemischter Typ n=1 und Hauptgang-Typ n=2) bestätigte sich in allen 3 operierten Fällen.

In den **4 Fällen** der **Arbeitsdiagnose eines mucinösen Zystadenoms** entsprach der histopathologische Befund in 2 Fällen der Arbeitsdiagnose, zusätzlich sind in einem Fall (polyzystische 20 mm messende Pankreaskopfläsion mit dicken Septen und 2 mm Wand) papillär-mucinöse Anteile und geringgradige intraepitheliale Neoplasien beschrieben. Im anderen war die Patientin 53 Jahre mit einer 89 mm großen Pankreasschwanzläsion, bei welcher sich der Zysteninhalt echoreich mit vielen Artefakten darstellte.

In Fall 3 mit der Arbeitsdiagnose MCN (69 jährige Patientin mit 70 mm großer polyzystischer Läsion im Pankreasschwanz und 5 mm dicke Wand) wurde ein seröses Zystadenom histopathologisch diagnostiziert.

Im Fall 4 handelte es sich um eine 49-jährigen Patientin mit der Arbeitsdiagnose mucinöses Zystadenom (Pankreasschwanzläsion mit 18 mm Durchmesser und verdickter, vaskularisierte Wandung mit soliden Strukturen) am OP-Präparat wurde immunhistochemisch die Diagnose einer „neuroendokrine Neoplasie“ gestellt.

Das sonographisch nicht klassifizierbare Zystadenom bei einer 47-jährigen Patientin (polyzystische Pankreasschwanzläsion mit 120 mm Durchmesser) wurde postoperativ als SCA durch den Pathologen befundet.

Die ungeklärte, malignomverdächtige zystische Läsion im Pankreasschwanz, welche durch die FNP histologisch als mucinöses zystische Neoplasie mit möglichem Übergang in eine niedrigmaligne Neoplasie eingestuft wurde bestätigte sich histopathologisch als mucinöses Zystadenocarcinom pTis (Abb. 19).



Abb. 19: mucinöses Zystadenocarcinom pTis mit irregulären Wandverdickungen

Die ungeklärte Entität bei einem 57-jährigen Patienten mit Differenzialdiagnose eines muzinösen Zystadenoms (16 x 20 mm messende Pankreaskopfläsion mit 2 mm starker Wand) ohne präoperative Histologie wurde histopathologisch als gutartige Pankreaskopfveränderung im Rahmen einer chronischen Pankreatitis bewertet (im **präoperativen CT** mit „hochgradigem V.a. maligne Erkrankung mit zystischen Arealen im Pankreaskopf“ beschrieben und im **MRT** als „16 x 20 mm nicht KM aufnehmender Herdbefund im Processus uncinatus mit randständigem kapselartigem „Enhancement“ DD eingeblutete Pankreaszyste/ Zystadenom, Pankreasgang unauffällig)

3.7 Natürlicher Verlauf

Bei 54 von 64 Patienten (n=10 operative Therapie in den ersten 3 Monaten, siehe 3.7) wurde der natürliche Verlauf beobachtet. Diese Gruppe wird im folgenden **Beobachtungsgruppe** genannt.

Da aus dem ursprünglichen Patientenkollektiv 5 Patienten aus der Gruppe der mucinösen Zystadenome operiert wurde, sowie 3 aus der Gruppe der IPMN und ein Fall in der Gruppe der Zystadenome, sowie ein MCN pTis, verändert sich die Fallzahl in den entsprechenden Entitäten (Tab. 20).

Tab. 20: Arbeitsdiagnosen in der Beobachtungsgruppe

	Gesamt	OP*	Beobachtungsgruppe natürlicher Verlauf
n=	64	10	54
Einfache Zyste	15	-	15
Muzinöses Zystadenom	8	4	4
Seröses Zystadenom	17	-	17
Zystadenom	4	1	3
IPMN-Hauptgang (n=5) IPMN-gemischt (n=1)	6	3	3 (Hauptgang)
MCN hochwahrscheinlich maligne	1	1	0
MCN DD IPMN	2	-	2
Einfache Zyste DD seröses Zystadenom	2	-	2
Einfache Zyste DD Zystadenom	1	-	1
ungeklärt DD MCA	1	1	0
Ungeklärt DD einfache Zyste	1	-	1
ungeklärt	6	-	6

* Innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnosedstellung

Die zwei größten Subkollektive nach klinisch-sonographischer Beurteilung und weiterführender Diagnostik in der Beobachtungsgruppe sind das „seröse Zystadenom“ mit 17 von 54 Patienten (31,5 %) und die „einfache Zyste“ mit 15 Patienten (27,8 %). In 6 Fällen (11,1 %) war die Entität der zystischen Pankreasläsion weiterhin nicht näher geklärt.

3.7.1 Geschlechts-und Altersverteilung in der Beobachtungsgruppe

Bei 42 Frauen mit einem Altersdurchschnitt von 72,4 (45 – 89 Jahre) und bei 12 Männern mit einem Altersdurchschnitt von 73,3 (59 – 83 Jahre) wurde der natürliche Verlauf der zystischen Pankreasläsion weiter beobachtet (Tab. 21).

Tab. 21: Geschlechtsverteilung und Altersdurchschnitt der Beobachtungsgruppe (n=54)

Arbeitsdiagnose	n=	Geschlechtsverteilung		Altersdurchschnitt (Jahre)
		Frauen n=42	Männer n=12	
Einfache Zyste	15 (27,8%)	13	2	71 (57- 86)
IPMN-MD	3	1	2	84 (81-89)
Muzinöses Zystadenom	4	4	0	72 (60-83)
Seröses Zystadenom	17 (31,5%)	15	2	71,5 (45-83)
Zystadenom	3	3	0	73 (64-80)
MCN DD IPMN	2	1	1	67,5 (59-76)
Einfache Zyste DD seröses Zystadenom	2	1	1	70 (59-81)
Einfache Zyste DD Zystadenom	1	1	0	77
Ungeklärt DD einfache Zyste	1	1	0	75
Ungeklärt	6	2	4	74,5 (65-83)

Ein sehr hohes Lebensalter hat die Gruppe (n=3) mit der Arbeitsdiagnose einer Hauptgang-IPMN (81, 83 und 89 Jahre)

3.7.2 Beobachtungszeitraum und Kontrolluntersuchungen in der Beobachtungsgruppe

Bei 45 von 54 Patienten (83,3%) wurden sonographische Kontrolluntersuchungen durchgeführt (Tab. 22).

Bei 9 Patienten sind keine Kontrollen dokumentiert:

- 2 Patientinnen (75 und 83 Jahre) und 1 Patient (83 Jahre) verstarben auf Grund ihrer Komorbiditäten innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnosestellung.
- 3 Patienten (59, 77 und 83 Jahre) kamen wegen Multimorbidität nicht mehr zur Kontrolle
- 2 (77 und 81 Jahre) kamen ohne uns bekanntem Grund nicht mehr zur Kontrolle,
- 1 Patient (73 Jahre) ließ sich in einer anderen Klinik weiterbetreuen

Tab. 22: Anzahl der sonographischen Kontrollen

Anzahl Kontrollen		0	1	2	3	4	5	6	7
Beobachtungsgruppe	n=54	9	17	9	6	4	2	3	4
Seröses Zystadenom	n=17	3	6	2	2	3	-	-	1
Einfache Zyste	n=15	3	2	3	1	1	2	1	2
Mucinöses Zystadenom	n=4	1	1	1	-	-	-	-	1
Zystadenom	n=3	-	1	1	1	-	-	-	-
IPMN-MD	n=3	1	2	-	-	-	-	-	-
Mucinöses Zystadenom / DD IPMN	n=2	1	-	-	-	-	-	1	-
Einfache Zyste / DD Zystadenom	n=3	-	-	1	2	-	-	-	-
ungeklärt / DD einfache Zyste	n=1	-	-	-	-	-	-	1	-
ungeklärt	n=6	-	5	1	-	-	-	-	-

Der längste Beobachtungszeitraum beträgt 175 Monate entsprechend 14 Jahre und 7 Monate (Tab. 23 und 24), dabei handelte es sich um eine ungeklärte zystische Läsion im Übergangsbereich Caput/ Corpus echofrei mit zarter Wand bei ED 13 mm Durchmesser, in der letzten Kontrolle 20 mm Durchmesser, der Patient ist asymptomatisch und war bei Erstdiagnose 66 Jahre.

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer im Kollektiv „natürlicher Verlauf“ liegt bei 50,9 Monate (etwas mehr als 4 Jahre).

17 Patienten (31,5 %) wurden einmalig nach Erstdiagnose kontrolliert. 9 Patienten (16,7 %) erhielten 2 Kontrollen. Bei 10 Patienten (18,5 %) wurden 3 oder 4 Kontrolluntersuchungen, bei weiteren 9 Patienten (16,7 %) 5-7 Kontrollen durchgeführt (Tab. 23)

Durchschnittlich erfolgten nach Erstdiagnose 2,3 Kontrollen.

Tab. 23: Beobachtungszeitraum und Anzahl der sonographischen Kontrollen

		Anzahl Kontrollen	0	1	2	3	4	5	6	7
	Gesamt n=54	Beobachtungsgruppe n=	9	17	9	6	4	2	3	4
Beobachtung (Monate)	Beobachtungsgruppe n=									
0-3	3		3							
4-12	8		2	5	1					
13-24	5			4	1					
25-36	7		2	2	1	2				
37-48	11		1	3	1	3			2	1
49-60	2				1					1
61-72	5			1			2	1		1
73-84	3		1		1		1			
85-96	1			1						
97-108	4			1	1				1	1
114 -119	3					1	1	1		
163	1				1					
175	1				1					

Die Tabellen 22 und 24 zeigen die Häufigkeit der Kontrollen bezogen auf die einzelnen klinischen Enddiagnosen und die Länge der Beobachtungszeiträume.

Tab. 24: Beobachtungszeiträume der einzelnen klinischen Enddiagnosen

	n=	MONATE													
		0-3	4-12	13-24	25-36	37-48	49-60	61-72	73-84	85-96	97-108	114-119	163	175	
einfache Zyste	15	1	2	1	2	3	1	2			2	1			
Seröses Zystadenom	17		2		3	4		2	2	1	1	1	1		
Mucinöses Zystadenom	4	1	1	1				1							
Zystadenom	3					1	1					1			
IPMN-MD	3	1	1	1											
MCN / DD IPMN	2		1			1									
Einfache Zyste / DD Zystadenom	3				1	1		1							
Ungeklärt//DD einfache Zyste	1											1			
Ungeklärt	6		1	2	1	1								1	

3.7.3 Veränderung der zystischen Läsion und des Pankreasganges in der Beobachtungsgruppe

In 37 von 54 Fällen (68,5 %) wurde eine solitäre (1 bis 3 Zysten) zystische Pankreasläsion beobachtet und in 12 Fällen (22,2 %) polyzystische Läsionen. Bei 5 Patienten war der Pankreasgang bis max. 12 mm erweitert. (Tab. 25).

Tab. 25: Zystenanzahl und Pankreasgangerweiterung (=PD) bei ED

Zystenanzahl / Pankreasgangdilatation(PD)		1	2	3	polyzystisch	1 + PD	PD	Poly* + PD
	n=							
Beobachtungsgruppe	54	30	4	3	12	1	2	2
Seröses Zystadenom	17	10	-	1	5	-	-	1
Einfache Zyste	15	11	2	2	-	-	-	-
Mucinöses Zystadenom	4	1	-	-	3	-	-	-
Zystadenom	3	1	-	-	1	1	-	-
IPMN-MD	3	-	-	-	-	-	2	1
Mucinöses Zystadenom / DD IPMN	2	1	1	-	-	-	-	-
Einfache Zyste / DD Zystadenom	3	1	1	-	1	-	-	-
Ungeklärt / DD einfache Zyste	1	1	-	-	-	-	-	-
Ungeklärt	6	4	-	-	2	-	-	-

*poly=polyzystisch

Tab. 26 gibt einen Überblick über die Anzahl und den Durchmesser der zystischen Läsion bei Erstdiagnose.

Die Zystengröße maß im Mittel 17,8 mm (5 – 47 mm) bei den **solitären Zysten**. Bei den **polyzystischen Läsionen** maß der Durchmesser der Läsion durchschnittlich 29,6 mm (12 - 80 mm).

Die größten zystischen Läsionen sind in den Gruppen der serösen und muzinösen Zystadenome zu finden.

In den 5 Fällen mit **Pankreasgangerweiterung** war dieser minimal 4 mm und maximal auf 12 mm dilatiert, im Mittel 8,7 mm. In 3 Fälle blieb die Pankreasgangdilatation konstant weit. Bei einer 89 jährigen Patientin mit der Arbeitsdiagnose IPMN-MD nahm die Pankreasgangdilatation innerhalb von 5 Monaten von 12 auf 18 mm zu.

Eine Pankreasgangdilataion von max. 5 mm wurde einmal in Kombination mit einer SCA (40 mm messende Pankreaskopfläsion) beschrieben. Die Differenzialdiagnose IPMN-MD wurde nach weiterführender Diagnostik (EUS + FNA, CEUS und CT) ausgeschlossen. Im anderen Fall (81-jährige Patientin) kam die Pankreasgängerweiterung in Kombination mit einem nicht näher klassifizierten Zystadenom vor. Da der DW zart und ohne irreguläre Wandstrukturen war wurde die Differenzialdiagnose einer IPMN nicht in Erwägung gezogen. In beiden Fällen blieb die PD konstant.

In einem Fall gibt es keine Kontrolle.

Tab. 26: Zahl und Größe der zystischen Läsion in der Beobachtungsgruppe

Arbeitsdiagnose	n=54	Zystenanzahl				Zystengröße und ggf. Pankreasgang in mm		
		min	max	med		min	max	med
Einfache Zyste	15	1	3	1,4		5	20	11
Seröses Zystadenom	17	1	polyzystisch	-		6	80	23,3
Mucinöses Zystadenom	4	1	polyzystisch	-		12	30	21,5
Zystadenom	3	1	polyzystisch	-		9	18	13,3
IPMN-MD	3	-	-	-	Gang	4	12	8,7
MZA / DD IPMN	2	1	2	1,5		6	47	27,7
Einfache Zyste / DD Zystadenom	3	1	polyzystisch	-		9	30	18,2
ungeklärt / DD einfache Zyste	1			1				9
ungeklärt	6	1	polyzystisch	-		10	40	26,2

Tab. 27 fasst die Veränderung der beobachteten zystischen Läsionen und Pankreasgangdiameter bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums zusammen.

Bei 33 von 54 (61,1 %) Läsionen blieb die Zystenanzahl konstant, in 8 Fällen kamen Zysten hinzu und in 4 Fällen wurden im weiteren Verlauf weniger zystische Läsionen gesehen. In 9 Fällen liegen keine Angaben vor, da keine Kontrollen stattfanden (siehe 3.8.2).

Die Zystengröße bzw. der Durchmesser der zystischen Läsion war in 20 von 54 (37 %) Fällen über den Beobachtungszeitraum konstant, in 16 Fällen (29,6 %) nahm der Durchmesser zu und in 9 Fällen (16,7 %) wurde die zystische Läsion kleiner, in einem war diese nicht mehr nachweisbar. In 9 Fällen liegen keine Angaben vor (siehe 3.8.2).

Bei den 16 Patienten mit Wachstum der zystischen Läsion ergab sich eine Zunahme des Zystendurchmessers, im durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 50,9 Monate, von 12,2 mm im Mittel, d. h. durchschnittlich 2,8 mm pro Beobachtungsjahr.

Für die Beobachtungsgruppe lag das durchschnittliche Zystenwachstum bei 1 mm pro Beobachtungsjahr.

Tab. 27: Änderung der Zystenanzahl und Zystengröße im Verlauf

	n=	Zystenanzahl				Zystengröße			
		konstant	mehr	weniger	k. K.	konstant	größer	kleiner	k. K.
Beobachtungsgruppe	54	33	8	4	9	20	16	9	9
Einache Zyste	15	9	2	1	3	7	3	2	3
Seröses Zystadenom	17	11	3	-	3	4	7	3	3
Mucinöses Zystadenom	4	3	-	-	1	1	1	1	1
Zystadenom	3	3	-	-	-	3	-	-	-
IPMN-MD	3	1	1	-	1	-	2	-	1
MZA / DD IPMN	2	1	-	-	1	-	-	1	1
Einfache Zyste / DD Zystadenom	3	2	1	-	-	3	-	-	-
Ungeklärt / DD Einfache Zyste	1	-	-	1		-	-	Zyste weg	
ungeklärt	6	3	1	2		2	3	1	

k. K. = keine Kontrolle

Die Veränderungen der zystischen Läsionen und die daraus folgenden Konsequenzen werden in den nachfolgenden Kapiteln beschrieben.

3.7.4 Weiterführende Diagnostik in der Beobachtungsgruppe

Insgesamt wurden bei 15 von 54 Patienten (27,8 %) in der Beobachtungsgruppe im weiteren Verlauf, außer dem transabdominalen Ultraschall, Zusatzuntersuchungen durchgeführt. Über diese geben Tab. 28, 29 und 30 Auskunft.

Tab. 28: zusätzliche weiterführende Diagnostik in der Beobachtungsgruppe

Untersuchungsmethode	Häufigkeit n=
CEUS	10
EUS	3
FNA	1 perkutan 1 endosonographisch
ERCP und Pankreas-Stent-Einlage	1
CT	1
MRT	1

Gründe für die weiterführende Diagnostik im Verlauf in den 15 Fällen waren bei 9 Patienten die Überprüfung der bisherigen Diagnose mit einer neuen Untersuchungsmethode.

In 6 Fällen erfolgte die erneute Diagnostik wegen Größenzunahme der zystischen Läsion, dabei berichteten 5 Patienten bei der Kontrolle über Oberbauchbeschwerden (Tab. 29).

Tab. 29: Weiterführende Diagnostik bei Befundänderung oder subjektiven Beschwerden

Untersuchungsmethode	n=	Gründe für Diagnoseüberprüfung			Diagnoseänderung	OP-Planung	Symptomatische Therapie
		Größenzunahme der zystischen Läsion n=1	Größenzunahme der zystischen Läsion+ Beschwerden n=5	Überprüfung der Arbeitsdiagnose mit neuer Untersuchungsmethode n=9			
CEUS	10	1	1	8	1	1	
EUS	1			1	0		
EUS + FNA+ ERCP + Pankreas-Stent	1		1				1
EUS+ Percutane FNA	1		1				1
CT	1		1			1	
MRT	1		1			1	

Zur Evaluation der Arbeitsdiagnose wurde in 8 Fällen ohne Veränderung des Ursprungsbefundes oder neuen Beschwerden die Diagnose mittels kontrastmittelunterstütztem Ultraschalls (CEUS) und in einem Fall mittels Endosonographie (EUS) überprüft.

In 8 Fällen wurde die ursprüngliche Diagnose bestätigt und in einem Fall wurde nach 3 Jahren die bisherige klinische Enddiagnose nach erneuter Kontrolle durch den kontrastmittelverstärkten Ultraschall (CEUS) revidiert. Aufgrund fehlender Wandvaskularisation wurde statt bislang einem Zystadenom eine einfache Zyste angenommen.

In **einem Fall** wurde bei einer 75 jährigen Patientin wegen **asymptomatischer Größenzunahme** (Größenzunahme von 35 auf 50 mm in 2 ½ Jahren) die Diagnose mittels CEUS überprüft und die ursprüngliche Diagnose eines serösen Zystadenoms bestätigt und weiter beobachtet. Die Patientin war bis zum Ende des Erfassungszeitraums beschwerdefrei und ist mittlerweile 80 Jahre.

In **5 Fällen** erfolgte wegen **Größenzunahme und** berichteter **Beschwerdesymptomatik** (Oberbauchschmerzen) die erneute Reevaluation:

Fall 1:

In diesem Fall wurde mit CEUS nochmals die Diagnose überprüft und bestätigt (Arbeitsdiagnose **seröses Zystadenom** mit Größenzunahme von 15 mm auf 60 mm in > 13 Jahren) und wegen Beschwerden einer operativen Therapie zugeführt

Fall 2:

Hier wurde mittels MRT die Arbeitsdiagnose **seröses Zystadenom** (Größenzunahme von 80 auf 95 mm in 3 Jahren) vor Vorstellung zur operativen Therapie überprüft. Im MRT wurde der Verdacht auf eine maligne Entartung des serösen Zystadenoms bei Zunahme der soliden Anteile geäußert. Histopathologisch wurde letztendlich eine gut differenzierte neuroendokrine Neoplasie postoperativ diagnostiziert.

Fall 3:

Die Kontrolle erfolgte in einer anderen Klinik mit CT (Arbeitsdiagnose **seröses Zystadenom** mit Größenzunahme von 20 auf 50 mm in > 3 Jahren) vor Vorstellung im operativen Zentrum.

(siehe auch 3.8.5.2)

In Fall 4 und 5 war eine Patientin 85 Jahre (Arbeitsdiagnose seröses Zystadenom) und die anderen eine 78-jährige multimorbide Patientin (Arbeitsdiagnose Zystadenom / DD IPMN), beide waren nicht operationsfähig.

Fall 4:

Bei der 85 jährigen Patientin, Arbeitsdiagnose seröses Zystadenom mit einer Größenzunahme der zystischen Läsion von 25 auf 65 mm in > 8 Jahren wurde die 65 x 60 mm große Zyste zur Symptomkontrolle percutan entleert (insgesamt 80 ml). Die Patientin war im weiteren Verlauf asymptomatisch und bis zum Erfassungsende lebend, mittlerweile 89 Jahre und beschwerdefrei.

Fall 5:

Im anderen Fall führte die Zyste (Arbeitsdiagnose Zystadenom / DD IPMN mit einer Größenzunahme von 30 auf 33 mm und zusätzlicher Pankreasgangdilataation innerhalb 7 Monate) im Pankreaskopfbereich zu einem Aufstau des Ductus wirsungianus mit erheblicher Schmerzsympptomatik. Nach Einlage eines Pankreas-Stent (Liegedauer 2 Monate) und endosonografischer Zystenpunktion war die Patientin beschwerdefrei und die zystische Pankreasläsion wurde im weiteren Verlauf kleiner (Residuum von 5 mm). Diese Patientin war bis zum Erfassungsende 80 Jahre und beschwerdefrei.

Tab. 30 gibt einen Überblick zu den veranlassten Kontrolluntersuchungen im Verlauf nach den einzelnen Entitäten geordnet.

Tab. 30: Weiterführende Diagnostik in der Beobachtungsgruppe in Bezug auf die Arbeitsdiagnose

Arbeitsdiagnose	n=	Untersuchungsmethode						Warum?			Änderung der Diagnose	
		C E U S	E U S	EUS + pFNA	EUS+ FNA+ ERCP+ Stent	C T	M R T	Kontrolle der Diagnose	KONTROLLE- SYMPTOM-	OPERATION		
Gesamt	15 von 54	10	1	1	1	1	1					
Einfache Zyste	4 von 15	4						4			nein	
SZA	7 von 17	4		1			1	1	3	1	3	nein
Zyst-adenom	1 von 3	1							1			einfache Zyste
Einfache Zyste / DD Zysta- denom	2 von 3	1	1						1			nein
MZA / DD IPMN	1 von 2				1					1		Zyste kleiner
MZA						Keine weiterführende Diagnostik						
ungeklärt /DD einfache Zyste						Keine weiterführende Diagnostik						
ungeklärt						Keine weiterführende Diagnostik						
IPMN-MD						Keine weiterführende Diagnostik						

3.7.5 FOLLOW UP

Einen Überblick über den Verlauf in der Beobachtungsgruppe der einzelnen Arbeitsdiagnosen gibt Tab. 31.

3 von 54 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum einer operativen Therapie zugeführt:

Eine Patientin, die sich zunächst der Kontrolle entzogen hatte, nach 13 Jahren und 7 Monaten, eine Patientin nach 3 Jahren und ein Patient nach 3 Jahren und 2 Monaten (siehe 3.8.5.2).

Zum Erfassungsende Juni 2011 sind von den 54 Patienten, bei welchen der natürliche Verlauf beobachtet wurde, 40 (74,1 %) am Leben, 12 verstorben (22,2 %) und bei 3 liegen keine Angaben vor (siehe 3.8.5.1).

Tab. 31: Übersicht „natürlicher Verlauf“ in der Beobachtungsgruppe

Beobachtungsgruppe	n=	Beobachtungszeitraum (Monate)			OP	lebend 06/11	verstorben	k.A.
		kürzester	längster	Mittelwert				
Beobachtungsgruppe	54				3	40	12	3
Einfache Zyste	15	0	119	49,9		n=12	n=3	
Seröses Zystadenom	17	9	163	66,8	n=3	n=15	n=1	n=1
Mucinöses Zystadenom	4	3	68	24,7		n=3	n=1	
Zystadenom	3	42	114	71,3		n=2	n=1	
IPMN-MD	3	3	20	9,3		n=0	n=3	
MZA / DD IPMN	2	12	41	26,5		n=1		n=1
Einfache Zyste / DD Zystadenom	3	29	84	51,6		n=3		
Ungeklärt /DD einfache Zyste	1		108				n=1	
Ungeklärt	6	7	175	50,8		n=3	n=2	n=1

3.7.5.1 Todesfälle in der Beobachtungsgruppe

12 von 54 Patienten verstarben in der Beobachtungsgruppe.

Aufgrund kardialer und neurologischer Erkrankungen verstarben 5 Patienten im Alter von 73 bis 83 Jahren. Bei 6 Patienten ist die genaue Todesursache ungeklärt, da sie daheim verstarben. Bei diesen 6 war bei 4 eine Pankreaserkrankung jedoch laut hausärztlicher Auskunft in keinem Fall Sterbeursache. (Eine Patientin mit der Arbeitsdiagnose „ungeklärt/ DD einfache Zyste“ verstarb im Alter von 85 Jahren. Die zystische Läsion war bei ED 9 mm

und wurde im Verlauf über 9 Jahre 6 x kontrolliert ohne Veränderung; in der letzten Kontrolle war die Zyste nicht mehr darstellbar.)

Der **jüngste Patient** verstarb mit 68 Jahren an den Folgen seiner äthyltoxischen Leberzirrhose.

Ein 83-jähriger nicht operationsfähiger Patient verstarb daheim, 3 Monate nach Erstdiagnose einer Hauptgang-IPMN, welche im Rahmen einer Cholangitis diagnostiziert wurde.

Zusammenfassend konnte in keinem Fall ein direkter Zusammenhang zwischen zystischer Pankreasläsion und Tod hergestellt werden, allerdings fehlen bei 6 von 12 Patienten zuverlässige Angaben zur Todesursache.

3.7.5.2 Operative Therapien bei Patienten in der Beobachtungsgruppe

3 von 54 Patienten wurden im Verlauf (Tab. 32) operiert. In einem Fall nach 3 Jahren (Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion), im zweiten nach 3 Jahre 2 Monate (Whipple) und im dritten Fall nach 13 Jahren 7 Monaten (Pankreasschwanzresektion + Splenektomie) einer operativen Therapie zugeführt (siehe auch 3.8.4).

Tab. 32: Operative Therapie in der Beobachtungsgruppe und definitive Histologie

Alter bei OP	Verlauf bis OP in Monaten	Geschlecht	Größenveränderung der zystischen Läsion	Arbeitsdiagnose	perkutane Feinnadel Histologie	Histologie Operationspräparat
69 Jahre	36 Monate	weiblich	80 → 95 mm	seröses Zystadenom	Seröses Zystadenom	Gut differenzierte neuroendokrine Neoplasie
71 Jahre	163 Monate	weiblich	15 → 60 mm	Seröses Zystadenom	Seröses Zystadenom	Seröses mikrocystisches Adenom, keine Malignität
76 Jahre	38 Monate	männlich	20 → 50 mm	Seröses Zystadenom	keine Punktion	Seröses Zystadenom, keine Malignität

Bei den zu diesem Zeitpunkt 69- und 71-jährigen Patientinnen war eine symptomatische Größenzunahme jeweils der Grund für die operative Therapie, In einem Fall war bereits bei Erstdiagnose die Operation empfohlen, wurde aber zunächst von der Betroffenen abgelehnt.

Im Fall des 76 jährigen Mannes war bei Erstdiagnose (Diagnostik wegen Oberbauchbeschwerden, Alter 73 Jahre) von einer Operation wegen hohem Operationsrisiko abgeraten worden. Die weitere Kontrolle erfolgte in einer anderen Klinik: 38 Monate später wurde wegen Oberbauchbeschwerden und Gewichtsverlust eine Whipple Operation durchgeführt, von welcher der Patient sich körperlich nicht erholte.

Die definitive postoperative Histologie stimmte in 2 Fällen mit der ursprünglichen Arbeitsdiagnose überein.

Im dritten Fall, welcher sonografisch und in der Feinnadelhistologie als hochwahrscheinlich seröses Zystadenom eingeordnet war, ergab die postoperative definitive Histologie eine gut differenzierte neuroendokrine Neoplasie.

3.7.5.3 Operative Therapie bei den Patienten des Gesamtkollektives

Aus unserem Gesamtkollektiv von n=64 Patienten wurden somit insgesamt 13 Patienten operiert (3 x IPMN, 4 X SCN, 1 X MCN, 1 X MCN+ mit geringgradiger intraepitheliale Neoplasie, 2 x neuroendokrine Neoplasie, 1 x benigner Pankreaskopftumor, 1 x MCN pTis).

Unter diesen 13 zystischen Läsionen fand sich nur eine maligne Entartung MCN pTis (siehe 3.7), diese Patientin (zusätzlich in der Vorgeschichte Mamma-Ca) verstarb mit 78 Jahren 2 Jahre nach der operativen Therapie aufgrund eines fulminant metastasierenden Adeno-Carcinoms.

10 Patienten waren bis zum Erfassungsende am Leben. Bei 2 Patienten konnten keine weiteren Angaben über den Verlauf erfasst werden.

3.8 Zusammenfassung des natürlichen Verlaufs der klinischen Arbeitsdiagnosen in der Beobachtungsgruppe

3.8.1 Seröses Zystadenom (n=17)

Bei SCA wurde der natürliche Verlauf bei 15 Frauen und 2 Männer mit dem Altersdurchschnitt 71,5 bei ED (45 bis 83 Jahre) über 9 bis 163 Monate, im Mittel 66,8 Monate beobachtet. Es wurden im Mittel 2,4 Kontrollen durchgeführt (bei 3 Patienten keine und maximal 7 in einem Fall).

Die zystische Läsion war durchschnittlich 23,3 mm (6 - 80 mm) bei ED.

Bei 11 Patienten war im Verlauf die Zystenanzahl konstant und bei 3 zunehmend. Der Durchmesser der zystischen Läsion war in 4 Fällen konstant, in 7 Fällen zunehmend um max. 45 mm und in 3 Fällen abnehmend.

15 von 17 Patienten waren zum Erfassungsende am Leben. 1 Patient verstarb mit 68 Jahren an einer nutritiv toxischen Leberzirrhose.

Bei einer Patientin liegen keine näheren Angaben vor (bei letzter Vorstellung 69 Jahre, beschwerdefrei).

Eine Größenzunahme mit Symptomen hatten 4 von 17 Patienten mit der Arbeitsdiagnose SCN, hiervon wurde 3 operiert (nach 13 Jahren 7 Monaten, nach 38 Monaten und nach 36 Monaten). Die klinische Diagnose wurde in zwei Fällen histopathologisch bestätigt. Wegen symptomatischer Größenzunahme (80 auf 95 mm) wurde nach 36 Monaten eine 69-jährige (bei ED 66 Jahre) Patientin operiert. Die definitive Histologie war in diesem Fall eine gut differenzierte neuroendokrine Neoplasie und nicht eine SCN.

Eine 85 jährige, nicht operationsfähige Patientin wurde zur Symptomkontrolle perkutan punktiert.

Alle 4 waren bis zum Erfassungsende beschwerdefrei.

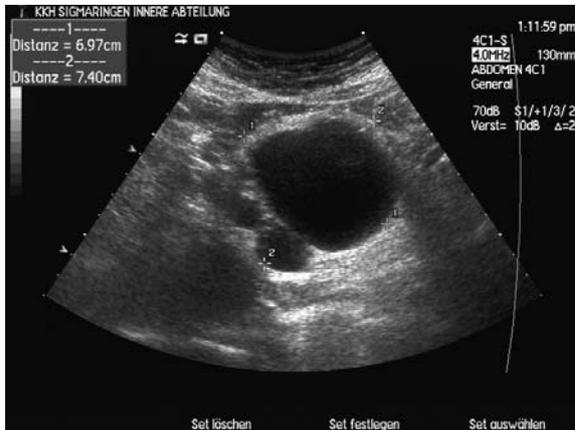


Abb. 20: Seröses Zystadenom

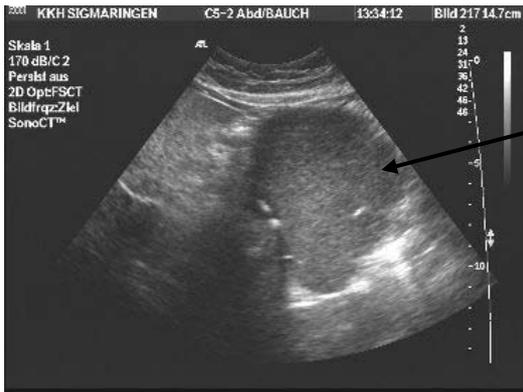
3.8.2 Mucinöses Zystadenom (n=4)

4 Frauen mit durchschnittlich 72 Jahren bei ED (60 - 83 Jahre) wurden über 3 bis 68 Monate, im Mittel 24,7 Monate beobachtet und durchschnittlich 2,5 mal sonographisch kontrolliert (0 – 7 Kontrollen).

Die zystischen Läsionen maßen bei ED im Mittel 21,5 mm (12 – 30 mm).

Bei den 3 kontrollierten Patientinnen blieb die Zystenanzahl konstant, Der Durchmesser der zystischen Läsion war in 1 Fall konstant, in 1 Fall um 7 mm zunehmend (19 auf 26 mm in 5 ½ Jahren) Bei einer Patientin wurde die zystische Läsion kleiner (25 auf 20 mm über 7 Monate).

3 Patientinnen waren bis zum Erfassungsende am Leben. Eine Patientin verstarb mit 83 Jahren an den Folgen eines Multiinfarktsyndroms.



Echoreicher Zysteninhalt
(Artefakte durch Schleim)

Abb. 21: Muzinöses Zystadenom

3.8.3 Nicht klassifizierbare Zystadenome (n=3)

3 Frauen wurden im Alter von 64, 76 und 80 Jahren bei ED in einem Zeitraum von 42 bis 114 Monate, im Mittel 71,3 Monate beobachtet und durchschnittlich 1,6 mal (1 – 3 Kontrollen) sonographisch kontrolliert.

Die zystische Läsion war bei ED im Mittel 13,3 mm (9 - 18 mm), Bei allen drei blieb im Verlauf die Zystenanzahl und Größe der zystischen Läsion konstant.

2 Patientinnen waren bis zum Erfassungsende am Leben. 1 Patientin verstarb mit 84 Jahren an ihrer kardialen Grunderkrankung.

3.8.4 IPMN-MD (n=3)

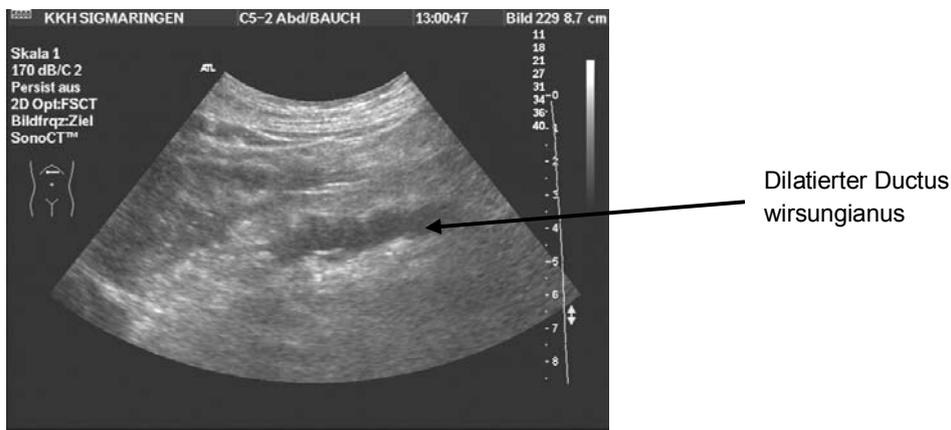


Abb. 22: Hauptgang-IPMN

1 Frau und 2 Männer im Alter von 81, 83 und 89 Jahre bei ED wurden über 3 bis 20 Monate, im Mittel 9,3 Monate beobachtet. Alle 3 verstarben.

1 Patient verstarb mit 83 Jahren innerhalb der ersten 3 Monate nach einer Cholangitis. In den anderen Fällen wurde jeweils 1 Kontrolle durchgeführt.

Der Pankreasgang zeigte sich im Mittel bei 8,7 mm bei ED (4 - 12 mm).

Bei beiden Patienten nahmen im Verlauf die zystischen Strukturen zu, in einem Fall auch die Dilatation des Pankreashauptganges (von 12 auf 18 mm).

1 Mann im Alter von 82 Jahren verstarb an seiner kardialen Grunderkrankung (Beobachtungszeitraum der Hauptgang-IPMN war 20 Monate). Die bei Diagnosestellung 89-jährige Patientin hatte innerhalb von 5 Monaten eine Zunahme der Pankreasgangsdilatation um 6 mm (12 auf 18 mm), laut Hausarzt verstarb die Patientin einige Zeit später, genauer Monat und Todesursache waren nicht bekannt.

3.8.5 Einfache Zyste (n=15)

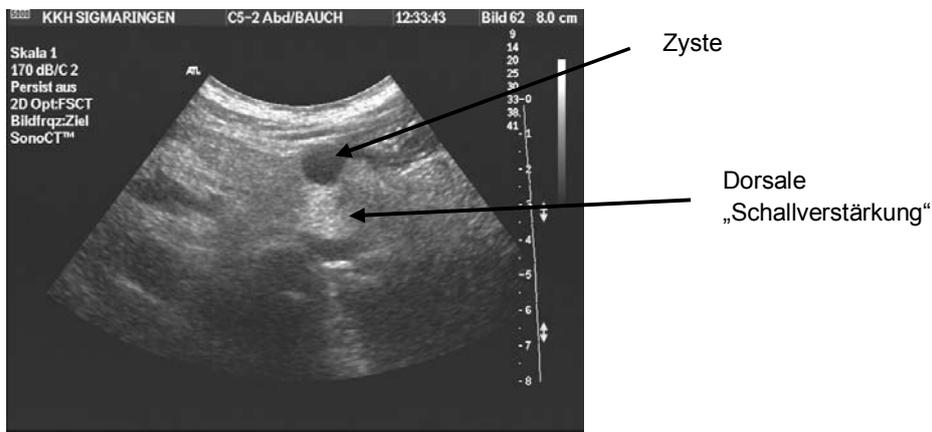


Abb. 23: Einfache Zyste am Vorderrand des Pankreas

13 Frauen und 2 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 71,1 Jahre (57 - 86 Jahre) bei ED wurden über 0 bis 119 Monate, im Mittel 49,9 Monate beobachtet und im Mittel 3 mal (0 – 7 Kontrollen) sonographisch kontrolliert.

Die zystische Läsion maß im Mittel 11 mm (5 - 20 mm) bei ED.

Bei 9 Patienten war im Verlauf die Zystenanzahl konstant, bei 2 zunehmend und in einem Fall abnehmend.

Der Durchmesser der zystischen Läsion war in 7 Fällen konstant, in 3 Fällen zunehmend (10 auf 27 mm in > 5 Jahren, 5 auf 9 mm in 10 Monaten, 10 auf 13 mm in 20 Monaten) und in 2 Fällen abnehmend (16 auf 10 mm in > 5 Jahren und nach knapp 10 Jahren von 8 mm auf nicht mehr sichtbar).

12 Patienten waren bis zum Erfassungsende beschwerdefrei. 3 von 15 Patienten verstarben (eine multimorbide Patientin mit 84 Jahren und eine 73 jährige an rezidivierenden cerebralen Ischämien bei Erstdiagnose (Zufallsbefund)). Im dritten Fall, einer bei der letzten Kontrolluntersuchung 76-jährigen Patientin, konnte auch über den Hausarzt keine genauen Angaben über Sterbedatum und Todesursache ermittelt werden.

3.8.6 Einfache Zyste/ DD Zystadenom (n=3)

2 Frauen und 1 Mann im Alter von 59, 77 und 81 Jahre bei ED wurden im Mittel 51,6 Monate (29, 42 und 84 Monate) beobachtet und 2 bis 3 mal kontrolliert.

Die zystische Läsion maß bei ED im Mittel 18,2 mm (9 - 30 mm).

Bei 2 Patienten war im Verlauf die Zystenanzahl konstant und in einem Fall zunehmend. Der Durchmesser der bekannten zystischen Läsion war in allen 3 Fällen konstant.

Alle 3 Patienten waren bis zum Erfassungsende beschwerdefrei.

3.8.7 Mucinöse Zystadenom/ DD IPMN-BD (n=2)

Eine 76 jährige Frau und ein 59 jähriger Mann bei ED wurden über 12 (ohne Kontrolle) und 41 Monate (6 Kontrollen) erfasst.

Die zystische Läsion maßen im Mittel 27,7 mm (6 - 47 mm) bei ED. Der Pankreasgang ist in beiden Fällen bei Erstdiagnose nicht dilatiert beschrieben.

Bei der kontrollierten Patientin blieb die Zystenanzahl konstant. Eine mäßige Diameterzunahme (30 auf 33 mm) der zystischen Läsion führte zu einer Kompression des Pankreasganges mit konsekutiver Dilatation. Aufgrund der zahlreichen Erkrankungen (KHK, Mamma-CA, Fibrosarkom) wurde von einem operativen Vorgehen Abstand genommen und symptomatisch behandelt (Punktion, vorübergehend Pankreasgangstent) im Verlauf war die Patientin bis zum Erfassungsende beschwerdefrei und die zystische Läsion war größenregredient.

Bei dem 59 jährigen Patienten maß die zystische Pankreaskopf-Läsion bei Erstdiagnose 47 mm. Gezielte Kontrollen wurden bei dem multimorbiden Patienten (dialysepflichtig nach Nierentransplantation; AVK Stadium IV) nicht durchgeführt. Nach ED war der Patient bezüglich der Pankreasläsion mindestens 12 Monate asymptomatisch.

3.8.8 Ungeklärt/ DD einfache Zyste (n=1)

Der natürliche Verlauf wurde bei 1 Frau im Alter von 75 Jahren bei ED über 108 Monate beobachtet. Es wurden 6 Kontrollen durchgeführt.

Die zystische Läsion war solitär im Pankreaskopf mit einem Durchmesser von 9 mm bei Erstdiagnose. Die Zyste war über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant und in der letzten Kontrolle nicht mehr darstellbar. Die Patientin verstarb im Alter von 85 Jahren.

3.8.9 Ungeklärte Entität (n=6)

2 Frauen und 4 Männer mit einem Altersdurchschnitt von 74,5 (65 bis 83 Jahre) bei ED wurden über 7 bis 175 Monate, im Mittel 50,8 Monate beobachtet und durchschnittlich 1,2 sonographische Kontrollen (5 Patienten eine und ein Patient 2 Kontrollen) durchgeführt.

Die zystische Läsion maß im Mittel 26,2 mm (10 - 40 mm) bei ED.

Bei 3 Patienten blieb die Zystenanzahl konstant, bei einem nahm sie zu und in einem Fall ab. Der Durchmesser der zystischen Läsion blieb in 2 Fällen konstant, in 3 Fällen nahm er zu (10 auf 15 mm in 7 Monate, 30 auf 39 mm in 23 Monate und 13 auf 20 mm in 175 Monate) und in 1 Fall ab (von 25 mm nach Punktion bei ED in 3 Jahren auf nicht mehr messbar).

3 Patienten lebten bei Erfassungsende. 2 von 6 Patienten verstarben. Eine 78 jährige Patientin an ihrer kardialen und neurologischen Grunderkrankung und ein 82 jähriger Patient, bei welchem jedoch der Hausarzt die Todesursache nicht benennen konnte.

Bei einem Patienten liegen keine Angaben vor (Verlaufszeit 175 Monate, letzte Kontrolle mit 81 Jahren, damals beschwerdefrei).

4 DISKUSSION

Die kontinuierliche technische Verbesserung der Ultraschallgeräte und die breite Anwendung der Computertomografie [4 - 7, 9, 10, 29 - 32] führte Anfang der 2000er Jahre zu einem langsamen Anstieg zufällig erfasster ZPN. Im gleichen Zeitraum entstanden Publikationen, insbesondere in chirurgischen Zentren, die das therapeutische Vorgehen der ZPN zum Thema hatten, galt es doch zystische Pankreasläsionen, insbesondere die MCN möglichst alle und möglichst früh zu operieren [3, 4, 12, 26].

Spinelli et al. [27] berichteten 2004 in einer retrospektiven Erhebung, dass die ZPN eine seltene Läsion ist, aber trotzdem deutlich häufiger vorkommt als bislang angenommen und die Pseudozyste nicht die häufigste zystische Pankreasläsion bei asymptomatischen Patienten ist. In dieser Arbeit von *Spinelli et al.* wurden Befunde von 24 000 CT- und MRT-Untersuchungen nochmals auf zystische Pankreasläsionen selektiert. Von etwas mehr als 24000 Befunden wurden bei 290 Patienten (1,2%) zystische Pankreasläsionen beschrieben, davon hatten 122 Patienten eine Pankreatitis in der Vorgeschichte. Entsprechend kann bei maximal 168 Patienten (0,7 %) von einer ZPN ausgegangen werden.

Dies zeigt, dass unser Untersuchungseinstieg über die transkutane Sonografie an einer allgemein internistischen Klinik mit 64 Patienten ein hinreichendes Patientenkollektiv für die Untersuchung des Verlaufs und des Umgangs bei Patienten mit ZPN erfassen konnte.

Eine Literaturrecherche hinsichtlich der Beobachtung des natürlichen Verlaufs und des Vorkommens von ZPN in einem unselektionierten Patientengut ist weitgehend unergiebig. Es ist deshalb gerechtfertigt, interessant und klinisch bedeutend dieser Frage, insbesondere wegen der potenziellen Malignität einiger Entitäten, nachzugehen.

Lediglich *Handrich et al.* [32] gingen retrospektiv anhand von 79 kleinen Pankreaszysten (< 20 mm, Pankreasposeudozysten waren ausgeschlossen) deren längerfristigem Verlauf nach.

Als Ausgangspunkt unserer Untersuchung wählten wir die transabdominelle Sonographie, über die an einer allgemein internistischen Klinik ein prospektiv erfasstes Patientenkollektiv mit 64 zystischen Läsionen, nach Ausschluss von Fällen mit Pankreaspseudozysten, nachkontrolliert werden konnte.

Im Vergleich mit den Daten von *Spinelli et al.* [27] und *Handrich et al.* [32] halten wir unser Patientenkollektiv für die Untersuchung des natürlichen Verlaufs und des Umgangs bei Patienten mit ZPN für vergleichbar und hinreichend repräsentativ.

Überwiegend befasst sich die Literatur mit dem Management der MCN und IPMN wegen der potentiell malignen Entartung. [3 - 5, 10, 17, 18, 26, 27, 29, 30] Für diese Entitäten entwickelte die Arbeitsgruppe um *Tanaka et al.* 2006 Konsensus-Leitlinien, welche 2012 aktualisiert wurden [4, 17].

Die Indikation und Empfehlung zur Operation, auch bei asymptomatischen Patienten, wurde bisher bei zystischen neoplastischen Pankreasläsionen großzügig gestellt. Die neuere Literatur, nach den zunächst eher operationsfreudigen Jahren, hat eine Kehrtwende hin zu mehr Zurückhaltung vollzogen [29, 31].

Für die SCN wird wegen der extrem seltenen malignen Entartung ein beobachtendes Vorgehen empfohlen, wobei es keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen und zur Untersuchungsmethode gibt. Bei symptomatischen und mit niedrigem Risiko operablen Patienten wird allgemein die operative Therapie empfohlen [3, 5, 27, 29, 34]

Durch die verbesserte Bildgebung wurden die zufällig entdeckten zystischen Läsionen zunehmend kleiner, so dass in unserer Klinik angesichts der

überwiegend über 70-jährigen Patienten früh Zweifel an der Sinnhaftigkeit des üblichen „standardisierten“ Vorgehens aufkam möglichst viele dieser asymptomatischen Patienten einer weiterführenden Diagnostik zu unterziehen. Schließlich ist es Ziel des ärztlichen Handelns Übertherapie zu vermeiden und andererseits potenziell maligne Erkrankungen zeitgerecht zu therapieren.

Die Schwierigkeit besteht in der Differenzialdiagnose, um die ZPN mit Malignitätspotenzial, in der Hauptsache die MCN, IPMN und SPN, zu unterscheiden und mit welcher zusätzlichen Diagnostik diese Differenzierung am besten erreicht wird [5, 13, 18, 26, 30, 34].

Trotz der eingeschränkten weiterführenden Diagnostik erreichten wir bei 58 von 64 (90,6 %) Patienten eine klinische Enddiagnose. In 6 Fällen blieb die Entität ungeklärt (9,4 %), jedoch mit der klinischen Gewissheit, dass die vorliegenden zystischen Läsionen die Lebenserwartung dieser Patienten nicht limitieren.

Eine primäre operative Therapie wurde in Hinsicht auf die prognostische Entwicklung der zystischen Pankreasläsion bei 13 Patienten im Rahmen der Erstdiagnose erwogen. Zwei Patientinnen stimmten der vorgeschlagenen operativen Behandlung nicht zu. Bei einer über 70-jährigen Patientin bestand zusätzlich ein Nierenzell-Karzinom, welches eine Nephrektomie erforderlich machte. Diese Patientin wollte sich nur US-Kontrollen unterziehen. Im Verlauf von 5 ½ Jahren wuchs das zusätzlich diagnostizierte muzinöse Zystadenom (von 19 auf 26 mm) und blieb asymptomatisch. 10 von 64 Patienten wurden innerhalb der ersten 3 Monate operiert.

Unsere Studie zeigt, dass die Sonografie zur Erfassung der ZPN und auch zur Verlaufskontrolle der selbigen sich hervorragend eignet, da alle operationswürdigen ZPN primär erfasst wurden und selbst nach mehreren Jahren Beobachtung bei 3 Patienten, jeweils mit der Arbeitsdiagnose SCA, die Indikation zur Operation gestellt wurde.

Die sonografische Erstuntersuchung besitzt aus unserer Sicht einen hohen Stellenwert für die weiterführende Diagnostik und in der Folge auch für die

Therapie. Die weiterführende Diagnostik ist teilweise invasiv oder belastend, aufwendig und kostenintensiv und sollte deshalb Patienten vorbehalten bleiben, bei denen wahrscheinlich eine Indikation für eine operative Therapie der ZPN besteht und die auch prognostisch von dieser Maßnahme profitieren.

Unser Patientenkollektiv besteht aus überwiegend älteren Patienten (Altersdurchschnitt 71,2 (45 – 89 Jahre)) mit teils erheblichen Komorbiditäten und daher erhöhtem Mortalitäts- und Morbiditätsrisiken bei Pankreasoperationen insbesondere bei ZPN mit ganz unterschiedlicher Prognose.

49 von 64 Patienten (76,6 %) waren bei Erstdiagnose beschwerdefrei. Bei den symptomatischen Patienten wurden überwiegend Oberbauchbeschwerden angegeben, primär suspekte oder zielführende Symptome bestanden in keinem einzigen Fall.

Knapp 1/4 der zystischen Läsionen wurden als „einfache Zyste“ klassifiziert, welche in der Literatur als äußerst selten [15, 16, 21, 32] und ungenügend charakterisiert beschrieben wird.

Die IPMN-MD (davon ein gemischter Typ) bei 6 von 64 Patienten (9,4%) wurden primär bei der sonographischen Erstuntersuchung diagnostiziert. In der Häufigkeitsverteilung unseres Kollektivs steht diese Entität im Gegensatz zu den überwiegenden Literaturangaben [3, 5, 6, 14, 26], nur an dritter Stelle. Die Geschlechts- und Altersverteilung der hochwahrscheinlichen Entitäten bei Erstdiagnose entspricht überwiegend den Angaben in der Literatur. Bei den Patienten mit IPMN lag der Altersdurchschnitt mit 78,2 Jahren deutlich höher als üblicherweise in der Literatur angegeben (50 – 70 Jahre) [3, 5, 6, 18, 21, 26].

Bei knapp ¼ der Patienten war die Eingrenzung der zystischen Läsion mit der Basisuntersuchung nicht möglich und wurden entsprechend der Gruppe der ungeklärten Entitäten zugeordnet. 13 von 14 Patienten mit ungeklärter ZPN

erhielten nach Erstuntersuchung zur weiteren Diagnoseeingrenzung eine Zusatzdiagnostik. Nach weiterführender Diagnostik wurden 6 von 13 als SCA, eine als MCA und eine als maligne MCN zugeordnet. 5 von 13 blieben weiterhin ungeklärt.

Zur weiteren Differenzierung bzw. Bestätigung der vermuteten Entität wurde nach der klinisch-sonographischen Erstdiagnose bei insgesamt 39 von 64 Patienten (60,9%) eine weiterführende Diagnostik mit den verfügbaren Methoden durchgeführt.

Die häufigste ergänzende Maßnahme war in 23 Fällen die sonographisch-gezielte FNP (14 endoskopisch und 9 transcutan), wodurch 6 ungeklärte zystische Läsionen zugeordnet werden konnten (5 x SCA und eine maligne MCN) und 2 nicht näher klassifizierbaren Zystadenome wurden jeweils als SCA diagnostiziert.

Die Unterscheidung zwischen nahezu immer benignen SCN oder der potenziell maligne transformierten MCN kann sich schwierig gestalten [5, 7, 15]. Auch in unserem Kollektiv erfolgte bei 9 von 64 Patienten (14,1%) bei Erstuntersuchung zwar die Festlegung auf ein Zystadenom jedoch ohne sichere Zuordnung. Hier brachte die FNP oder FNA (endoskopisch oder transkutan) den größten Informationsgewinn.

Die Bestimmung von CEA im Zystenpunktat wurde lediglich in 2 Fällen durchgeführt. Dies lag trotz bekannter Datenlage der Literatur [3, 5, 10, 29, 34] daran, dass das Aspirationsvolumen für die Zytologie und CEA-Bestimmung nicht ausreichend groß war und bei seröser (wasserklarer) Zystenflüssigkeit nicht veranlasst wurde.

Einen Kontrastmittelunterstützten transabdominalen Ultraschall (CEUS) wurde bei 19 Patienten zur Beurteilung der Vaskularität der Zystenwand und -septen eingesetzt. Bei 7 Patienten wurde eine Wandvaskularisation nachgewiesen, welche sich im Farbdoppler zuvor nicht zeigte. Aus unserer Sicht ist CEUS

hoch sensibel zur Gefäßdarstellung. Die Aussagekraft von CEUS ist besser als EUS mit Farbdoppler, zumal die CEUS-Technologie bisher nur suboptimal an die hochfrequenten Schallköpfe der EUS adaptiert werden kann. Die Wertigkeit des CEUS ist in der Literatur zur Unterscheidung maligner / non-maligner Läsionen anerkannt, wird jedoch in der Diagnostik der zystischen Pankreasläsion eher nachrangig gewertet [24, 35].

Als Standarduntersuchung zur Diagnosesicherung und Verlaufskontrolle werden primär die EUS und das MRT / MRCP [3, 5, 6, 18] empfohlen. In der anglo-amerikanischen und asiatischen Literatur werden MRT / MRCP und CT favorisiert [4, 17, 31, 36]. Da die MRT erst ab März 2003 in unserer Klinik verfügbar war, wurden MRT und MRCP nur in wenigen Fällen eingesetzt.

Der endoskopische Ultraschall wurde in unserem Haus erst Ende 2006 etabliert, was sicher der Grund ist, dass nur bei 12 Patienten diese Zusatzuntersuchung, trotz der mittlerweile hohen Wertigkeit [5, 15, 18, 28] dieser Untersuchungsmethode, erhielten.

4.1 Operierte Patienten

13 von 64 Patienten wurden operiert, davon 10 innerhalb der ersten 3 Monate auf Grund der Erstdiagnose.

Bei 3 Fällen mit Hauptgang-IPMN erwies sich die Diagnose intraoperativ und histologisch als korrekt. Bei allen 3 wurde histologisch kein Karzinom beschrieben, nur in einem Fall bestand eine mäßig-gradige Zellatypie.

In 3 von 13 Fällen wurde die präoperative Diagnose revidiert:

In 2 Fällen lag jeweils eine benigne neuroendokrine zystische Neoplasie vor (siehe auch 4.2), präoperativ wurden eine MCA und eine SCA angenommen, in beiden Fällen war die Indikation zur Operation gerechtfertigt und erfolgreich.

Im dritten Fall eines 57-jährigen Patienten einigten sich die Pathologen nach längerer Diskussion auf einen benignen Pankreaskopftumor bei chronischer Pankreatitis (anamnestisch keine Pankreatitis in der Vorgeschichte bekannt gewesen). Präoperativ wurde in diesem Fall nach US, CT und MRT ein mäßig großer (16 x 20 mm), teils solider, Pankreaskopfprozess mit dicker Wandung dargestellt, differenzialdiagnostisch wurde eine MCN oder ein Pankreaskopfkarzinom angenommen. Trotz Operation in einem weltweit anerkannten Pankreaszentrum war der postoperative und spätere Verlauf kompliziert und belastend (Dialyse, Neuropathie), der Patient war zum Erfassungsende 68 Jahre. Heute würde man in diesem Fall versuchen mit EUS-FNP eine Diagnose herbeizuführen, wobei auch auf diese Weise nicht immer eine sichere Diagnose möglich ist [7, 15, 30]

Die Risiken der chirurgischen Therapie sieht auch *Cadilli et al.* [37], so dass bei ZPN eine operative Therapie nur bei unumgänglicher Notwendigkeit empfohlen ist, da die Mehrheit der insbesondere zufällig entdeckten zystischen Läsionen gutartig sind und die Lebenserwartung des einzelnen Patienten nicht einschränken im Gegensatz zu einer nicht zwingend notwendigen Pankreasresektion.

4.2 Natürlicher Verlauf

Der **natürliche Verlauf** der ZPN wurde bei 54 (42 Frauen und 12 Männern) von 64 Patienten im Alter von 45 bis 89 Jahre über durchschnittlich 50,9 Monate, maximal 175 Monate (> 14 Jahre) beobachtet. Der Altersdurchschnitt betrug bei den Frauen 72,4 Jahre und bei den Männern 73,3 Jahre. Im Durchschnitt erfolgten 2,3 Kontrollen (0 - 7).

Bei 9 von 54 erfolgten keine Kontrollen, in diesen Fällen konnte jedoch eine Beobachtung bzgl. des klinischen Befindens über Telefonkontakt oder Hausarztkontakt erfolgen.

Der **Durchmesser** der zystischen Pankreasläsion in der Beobachtungsgruppe war minimal 5 mm und maximal 80 mm und maß bei den solitären Zysten im Durchschnitt 17,8 mm (5 – 47 mm) und bei den polyzystischen Läsionen 29,6 mm (12 – 80 mm). Die **Zystenanzahl** blieb über den Beobachtungszeitraum in 39 Fällen unverändert (72,2%), in 8 Fällen nahm sie zu, in 4 Fällen nahm sie ab.

Der **Durchmesser der zystischen Läsion** war in 16 von 54 Fällen zunehmend (29,6 %), in einem Fall von 15 auf 60 mm in einem Zeitraum von über 13 Jahren. Bei diesen 16 Patienten nahm die zystische Läsion durchschnittlich um 2,8 mm pro Beobachtungsjahr zu. In 20 Fällen blieb der Zystendurchmesser konstant (37%) und in 9 Fällen nahm er ab, davon war in 1 Fall die Zyste im Verlauf ganz verschwunden.

Die durchschnittliche Zunahme des Durchmessers der zystischen Läsion war, im Kollektiv der Beobachtungsgruppe, 1 mm pro Beobachtungsjahr.

Zum Erfassungsende im Juni 2011 waren 74,1 % der Patienten (n=40) asymptomatisch. 3 von 54 Patienten (5,6 %) wurden wegen symptomatischer Größenzunahme operiert. 12 Patienten verstarben (22,2 %). Keiner verstarb an seiner zystischen Pankreasläsion, wobei bei 6 von 12 die genaue Todesursache nicht bekannt ist.

Die zwei größten Gruppen in unserem Beobachtungskollektiv waren mit 17 von 54 Patienten (29,6%) die Arbeitsdiagnose eines „**serösen Zystadenoms**“ und mit 15 von 54 Patienten (27,8%) die Arbeitsdiagnose einer „**einfachen Zyste**“.

3 von 17 Patienten mit der Arbeitsdiagnose **SCA** wurden im Verlauf wegen symptomatischer Größenzunahme einer operativen Therapie zugeführt. Die definitive Histologie bestätigte in zwei Fällen die ursprüngliche Diagnose, in einem handelte es sich um eine neuroendokrine Neoplasie, welche präoperativ durch die FNP als seröses Zystadenom eingeordnet wurde.

Die korrekte Diagnose wäre nur durch den immunhistologischen Nachweis der hier üblichen Synaptophysin-Expression im Feinnadelbiopsat möglich gewesen, diese war wegen des charakteristischen Bildes einer SCA unterblieben. Für die Patientin blieb dies ohne Nachteil, da der Tumor noch nicht maligne entartet war.

Die neuroendokrine zystische Neoplasie ist eine sehr seltene Entität (<10%) der ZPN [3, 7, 15, 34]. Sie kann in Assoziation mit einer SCN – wie in einem unserer Fälle - auftreten [13]. *Parra-Herran et al.* [11] beschreiben 1 Fall von 95 untersuchten Operationspräparaten mit zystischen Pankreasläsionen als neuroendokrine Neoplasie, ob diese präoperativ als solche erkannt wurde geht nicht aus der Studie hervor.

Die durchschnittliche Beobachtungszeit in dieser Gruppe der SCA betrug über 6 Jahre und es erfolgten durchschnittlich 2,4 Kontrollen (0 – 7).

Bei allen 17 Patienten war das beobachtende Vorgehen ohne Nachteil.

Bei 15 von 64 Patienten (23 %) wurde die zystische Läsion als „**einfache Zyste**“ eingeordnet, welche in der Literatur als äußerst selten [15, 16, 21] und ungenügend charakterisiert beschrieben ist. Bei der überwiegenden Anzahl der Autoren findet diese zystische Läsion überhaupt keine Erwähnung, was eventuell durch die bereits bestehende Selektionierung in die Zentren begründet ist, d.h. vom Erstuntersucher keine Zuweisung in solche Zentren erfolgt.

In unserem Patientenkollektiv wurde sie in der Regel als Zufallsbefund diagnostiziert, 2 Patienten hatten unspezifische Beschwerden. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose war 71,5 Jahre (57-86 Jahre) und zu 85 % waren die Patienten Frauen.

Die Lokalisation der solitären Zysten (eine bis maximal 3) ist hauptsächlich im Corpus, können in allen Abschnitten des Organs vorkommen. Der Zysteninhalt ist echofrei und die Zystenwand zart. Der Zystendurchmesser lag bei minimal 5 und maximal 20 mm, im Mittel bei 11 mm. Bei 3 Patienten wurde eine Größenzunahme beobachtet (max. 17 mm in mehr als 5 Jahren). Keiner der

Patienten entwickelte Symptome. Der längste Beobachtungszeitraum betrug knapp 10 Jahre. Durchschnittlich erfolgten 3 Kontrollen (0 – 7).

Handrich et al. [32] berichten über 61 Patienten (ursprünglich 79, von 18 kein Verlauf) mit dem computertomographischen oder sonographischen Zufallsbefund kleiner (< 2 cm), einfacher (keine Septen, keine Vaskularisation, keine Wandverdickung) zystischer Pankreasläsionen und einer Beobachtungsdauer von mindestens 8 Jahren. Kein Patient wurde symptomatisch. Bei 9 Patienten nahm die zystische Läsion an Größe bis zu 8 mm pro Beobachtungsjahr zu. Kein Patient verstarb an einer Pankreaserkrankung. Somit scheinen „einfache Zysten“ kleiner 2 cm ohne höheres Risiko für die Patienten zu sein.

Unsere Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen von *Handrich et al* eindrucksvoll [32].

Mit der Arbeitsdiagnose **IPMN-MD** wurden 3 nicht operationsfähigen Patienten (Altersdurchschnitt 84,3; 81, 83 und 89 Jahre) durchschnittlich 9,3 Monate (3, 5 und 20 Monate) beobachtet und maximal einmal kontrolliert.

Alle 3 Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums. Der längste Beobachtungszeitraum war 20 Monate, in diesem Fall blieb der Pankreasgang konstant mit 4 mm erweitert, zusätzlich bildet sich eine 10 mm Zyste im Pankreaskopf aus, der Patient verstarb mit 82 Jahren an seiner kardialen Grunderkrankung. Bei 2 von 3 Patienten ist die Todesursache nicht exakt geklärt. Bei der 89 jährigen Patientin beobachteten wir eine Zunahme der Pankreasgangdilatation von 12 auf 18 mm in 5 Monaten. Der 83-jährige Patient verstarb zu Hause ohne nähere Angabe zur Todesursache.

4 von 54 wurden mit der Arbeitsdiagnose einer **MCN** (max. Zystengröße 30 mm) beobachtet. Eine 83 jährige multimorbide Patientin verstarb 3 Monate nach Diagnosestellung auf Grund eines Multinfarktsyndroms.

Die 3 anderen Patientinnen waren bis zum Erfassungsende beschwerdefrei und ohne Hinweis auf eine maligne Entartung der zystischen Läsion. Der Beobachtungszeitraum lag im Mittel bei 24,7 Monaten, der längste Betrag mehr

als 5 Jahre. 2,5 Kontrollen erfolgten im Durchschnitt (0 – 7). In dieser Zeit blieb eine Läsion konstant (12 mm, unregelmäßig verdickte Wand), eine nahm in 5 ½ Jahren um 7 mm zu (19 auf 26 mm, zarte Wand und zarte Septen) und eine in 7 Monate um 5 mm ab (25 auf 20 mm mit zarter Wand, 60 jährige Patientin, welche die primär empfohlene OP abgelehnt hat).

Wegen des Malignitätspotenzial (5 – 35 % [5, 13, 33]) und der meist günstigen Lokalisation im Pankreasschwanz ist die Empfehlung einer primären Operation dieser Patienten [3 – 5, 17, 18, 29, 34].

Im Gegensatz zum Zystenwachstum scheint eine Korrelation zwischen dem Nachweis von einer verdickten, vaskularisierten Zystenwand, solide Anteile oder knotigen, wandständigen Strukturen bzw. deren Zunahme und einem erhöhtem Malignitätspotential [6, 9, 12, 18, 34] zu bestehen. Bei keiner der Patientinnen kam es im Beobachtungszeitraum zu solchen Veränderungen. Das beobachtende Vorgehen war in diesen 4 Fällen ohne Nachteil für die Patientinnen.

4.3 Schlussfolgerungen zu natürlichem Verlauf und Vorgehen bei inzidentell entdeckten zystischen Pankreasläsionen

Siveke et al. [5] beschreiben 2013 die Problematik der zunehmenden Inzidenz immer kleinerer zystischer Läsionen bei beschwerdefreien Patienten, von welchen viele mit hervorragender Prognose beobachtet werden können.

An Hand der Befunde der Schnittbildverfahren, der Lokalisation der Läsion und demographischer Daten kann, wie gezeigt, eine in hohem Maße zuverlässige Erstdiagnose erstellt werden. Auf dieser Grundlage erfolgen die Risikostratifizierung und die Planung der weiterführenden Diagnostik.

Ebenso wie mit CT und MRT können mit der perkutanen Sonographie, vorausgesetzt diese wird kompetent durchgeführt, die prognostisch relevanten

und die klinisch bedeutsamen ZPN, wie in dieser Arbeit gezeigt, erkannt werden.

Ahn et al. [9] veröffentlichte 2012 eine retrospektive Kohortenstudie, bei welcher jedoch nicht die Entität eingegrenzt wurde, sondern die Zystenbeschaffenheit und Lokalisation beobachtet wurde, der Altersmedian lag bei 58,4 Jahre. 112 Patienten wurden über 5 Jahre beobachtet. Die Studie zeigte, dass die Größenzunahme der zystischen Läsion nicht mit einem höheren Malignitätsrisiko korreliert, sondern dass die Entwicklung von knotigen Wandstrukturen und soliden Zysteninhalt als Risikofaktor für eine maligne Entartung zu sehen ist. Auch andere Autoren sehen eine Korrelation zwischen dem Nachweis von knotigen Wandstrukturen und einem erhöhtem Malignitätspotential [6, 12, 18].

Dies stimmt mit unseren Ergebnissen überein, knotige Wandstruktur oder Wandverdickung sowie solide Anteile, auch in Form von dicken Septen, sind diagnostisch und hinsichtlich einer möglichen malignen Entartung wichtiger als Zystenwachstum oder Zystengröße.

Der perkutane US erfasste diese Veränderungen hinreichend sicher. Die Anwendung von CEUS scheint hierbei diagnostisch hilfreich, wenngleich für eine endgültige Bewertung von CEUS unsere Fallzahl zu gering ist.

Liefert die Abdominalsonographie keine ausreichende Bildqualität sollte als weiterführendes Schnittbildverfahren zunächst die EUS eingesetzt werden, sie kann zudem mit höherer Auflösung kleinere noduläre Veränderungen und zudem bei Seitengang-IPMN oft die Verbindung zum Ductus Wirsungianus darstellen.

Aus den genannten Gründen eignet sich die Sonographie hervorragend für eine zuverlässige, kostengünstige Verlaufskontrolle. Dies gilt auch für Patienten mit primär im CT erkannten zystischen Läsionen. Die Sonografie erspart die Strahlenbelastung und schützt vor den vielfältig möglichen Nebenwirkungen der Kontrastmittelgabe (Allergie, Nierenversagen Jodbelastung der Schilddrüse).

Aus unserer Sicht ist eine regelhafte Verlaufskontrolle bei allen asymptomatischen zystischen Läsionen, ohne primäre OP-Indikation, ab 20 mm nach 6 und 12 Monaten sinnvoll. Bei Konstanz der zystischen Läsion bei Patienten mit einfachen Zysten ist dann nach unserem Ermessen und in Übereinstimmung mit *Handrich et al.* [32], *Siveke et al.* [5] und *Ahn et al* [9] keine Kontrolle mehr erforderlich, für eine sichere Aussage ist jedoch unsere Fallzahl zu klein. Die AGA [31] empfiehlt sogar nach 5 Jahren die Kontrollen zu beenden, wenn die zystische Läsion bis dahin konstant war.

Zystischen Läsionen bis 20 mm ohne Pankreashauptgangdilataion und ohne noduläre oder solide Strukturen bzw. Wandverdickungen scheinen auf Grund unserer Ergebnisse ein prognostisch sehr günstiges Verhalten zu haben. *Lee et al.* [12] bestätigen in ihrer Arbeit das prognostisch günstigen Verhalten von zystischen Pankreasläsionen kleiner 3 cm [12]. Unsere Fallzahl ist jedoch sicher zu klein für die Aussage, dass in diesen Fällen keine weiteren Kontrollen erforderlich sind.

Läsionen im Pankreasschwanz bei Frauen > 30 mm sind hochwahrscheinlich mucinöse zystische Neoplasien und sollten bei operationsfähigen und -willigen Patientinnen wegen dem erhöhten Malignitätspotenzial in guten Zentren einer operativen Therapie zugeführt werden[3 – 5, 15, 17, 29, 34].

Unabhängig von der Größe sollten alle zystischen Läsionen mit verdickter Zystenwand, nodulären oder soliden Strukturen oder Pankreasgangdilataion nach 6 und 12 Monaten und anschließend 1 bis 2-jährig sonographisch kontrolliert werden, solange die Patienten in einem therapiefähigen Alter bzw. Gesundheitszustand sind. *Tanaka et al.* [4, 17] empfehlen eine 1/4 –jährliche bzw. 6-monatliche Kontrolle mittels MRT/ MRCP oder CT oder EUS, was aus unsere Sicht keinen größeren Nutzen für den Patienten hat, im Gegenteil sogar zu einer Belastung des Patienten führt (Strahlenbelastung, invasive Untersuchungsmethode, Angst des Patienten).

Die Punktion der zystischen Läsion zur zytologischen und laborchemischen Untersuchung brachte in unserem Kollektiv zur Differenzierung zwischen mucinöser oder seröser zystischer Läsion den meisten Nutzen. Die sonstigen Untersuchungsmethoden bestätigten überwiegend den bereits sonographisch bekannten Befund. *Siveke et al.* [5] beschreibt die schwierige Differenzierung zwischen seröser und muzinöser Zysten trotz verschiedener Kombinationen von Untersuchungsmethoden und sieht ebenfalls den größten Informationsgewinn durch die Punktion der zystischen Läsion.

Unsere Zurückhaltung bezüglich weiterführender Diagnostik wird durch unsere Ergebnisse und die neue Initiative „Klug entscheiden“ gestützt. Diese Überlegungen stehen im Einklang mit der in diesem Jahr proklamierter Initiative „Choosing wisely - Klug entscheiden“, welche zum Ziel hat unnötige Maßnahmen einzusparen ohne die medizinische Versorgungsqualität zu beeinträchtigen [38].

5 ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Studie umfasst 64 Patienten mit zystischen Pankreasläsionen. 10 von 64 Patienten wurden nach Erstdiagnose operiert. Bei 54 von 64 Patienten wurde der natürliche Verlauf der ZPN durchschnittlich 50,9 Monate beobachtet, hier von wurden 3 im Verlauf operiert, davon ein Fall mit prä-OP nicht erkanntem malignem Potenzial (neuroendokrine Neoplasie). 12 Patienten verstarben in der Nachbeobachtung, keiner an einer gesicherten Folge der ZPN.
2. Das Wachstum aller „Zystischer Pankreasläsionen“ ist in den allermeisten Fällen auch im langfristigen Verlauf unabhängig von ihrer Entität sehr langsam, durchschnittlich weniger als 1 mm pro Beobachtungsjahr.
3. Die kompetent angewandte transkutane Sonographie konnte in diesem Patientenkollektiv alle IPMN-MD und die potentiell malignen MCN primär sicher erfassen und ist zur Verlaufskontrolle zystischer Pankreasläsionen geeignet.
4. Mit der Sonographie, den demographischen Daten und der Anamnese sind die prognostische Einschätzung der zystischen Pankreasläsion und damit das diagnostische bzw. therapeutische Vorgehen zuverlässig möglich.
5. „Einfache Zysten“ bis 20 mm Durchmesser mit zarter Wand und ohne Pankreasgangdilataation sind irrelevant und bedürfen keiner Kontrolle.
6. Ein abwartendes Vorgehen asymptomatischer ZPN war in keinem Fall für die Patienten von Nachteil. Zystische Läsionen mit Wandverdickung, vaskularisierter Wand oder nodulären Strukturen sollten einmal jährlich bei therapiefähigen Patienten sonographisch kontrolliert werden.
7. Bei Zunahme der Zystenwandverdickung oder der nodulären Strukturen oder bei Auftreten diagnosebezogener Symptome ist eine Reevaluation auch mit erweiterter Diagnostik (EUS-FNA, MRT/ MRCP) erforderlich.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Reuß J, Seitz K, Will U. Pankreatitis Bd 1 S. 267-302 in Seitz K., Schuler A., Rettenmaier G. Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose, 2. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart 2008
2. Dietrich CF, Hocke M, Jenssen C. Interventionelle Endosonografie S. 317-362 in Dietrich C.F. Nürnberg D. Interventioneller Ultraschall, 1. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart 2011
3. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D. Cystic Neoplasms of the Pancreas. N Engl J Med 2004; 351: 1218-1226
4. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, et al. International consensus guidelines for management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms and Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas. Pancreatology 2006; 6: 17-32
5. Siveke JT, Jung A, Michalski CW Zystische Pankreastumoren: Diagnostik und Therapie. J Gastroenterol Hepatol Erkr 2013; 11(4): 24-30
6. Brambs HJ, Juchems M. Zystische Tumoren des Pankreas. Radiologe 2008, 48: 740-751
7. Edirimanne S, Connor SJ. Incidental Pancreatic Cystic Lesions. World J Surgery (2008) 32: 2028-2037
8. Gaa J, Richter A. Kernspintomographische Diagnostik von Pankreastumoren. Dt Ärztebl 2001; 98: A 392-394
9. Ahn DW, Lee SH et al. Long-Term Outcome of Cystic Lesions in the Pancreas: A Retrospective Cohort Study. Gut an Liver 2012; 6(4): 493-500
10. Rosendahl J, Mössner J. Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien des Pankreas. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139: 894-897
11. Parra-Herran CE, Garcia MT, Herrera L, Bejarano A. Cystic Lesions of the Pancreas: Clinical and Pathologic Review of Cases in a Five Year Period. J Pancreas 2010; 11 (4): 358-364
12. Lee CJ, Scheiman J, Anderson MA, Hines OJ, Reber HA, Farrell J, Kochman ML, Foley PJ, Drebin J, Oh YS, Ginsberg G, Ahmad N, Merchant NB, Isbell J, Parikh AA, Stokes JB, Bauer T, Adams RB, Simeone DM. Risk of malignancy in resected cystic tumors of the pancreas < 3 cm in size: is it safe to observe asymptomatic patients? A multi-institutional report. J Gastrointest Surg. 2008; 12 (2): 234-242

13. Schlitter MA, Esposito I, Klöppel G. Klassifikation und Diagnose zystischer Pankreastumoren. *Viszeralmedizin* 2011; 27: 182-188
14. Esposito I, Schlitter AM, Klöppel G. Zystische Pankreastumoren: Klassifikation und malignes Potenzial. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2011; 9(3): 30–36
15. Dietrich CF et al. Endosonografische Differentialdiagnose von Pankreastumoren. *Gastroenterol* 2008; 46: 601-617
16. Klöppel G. Exokrines Pankreas Bd. 3 S.336-390 in Remmele W. *Pathologie*, 2. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg 1997
17. 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: 183-197
18. Grützmann R, Post S, Saeger HD, Niedergethmann M. Intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) of the pancreas: its diagnosis, treatment and prognosis. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108 (46): 788-794
19. Klöppel G, Solcia E, Longnecker D et al. *Histological Typing of Tumours of the Exocrine Pancreas: World Health Organization International Histological Classification of Tumours*. 2. Auflage, Springer Verlag New York 1998
20. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Domínguez I, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Zamboni G, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Capelli P, Pederzoli P, Castillo CF. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg*. 2008; 247 (4): 571–579
21. Reuß J, Will U. Pankreastumor Bd 1 S. 305-330 in Seitz K., Schuler A., Rettenmaier G. *Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose*, 2. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart 2008
22. Seitz K. Zur Qualität der Oberbauchsonographie. *Ultraschall in Med* 2006; 27: 217-219
23. Littmann M, Schwaiger U., Sczepanski B., Susset M., Blank W., Braun B., Wild K. Verbesserte Pankreassonographie durch translienale Anlotung und Einsatz von Tissue Harmonic Imaging. *Ultraschall in Med* 2001; 22: 163-166
24. Beyer-Enke S, Hocke M. Contrast Enhanced Transabdominal Ultrasound in the Characterisation of Pancreatic lesions with Cystic Appearance. *J Pancreas* 2010; 11(5): 427-433

25. Piscaglia F, Nolsoe C, Dietrich CF, Cosgrove DO, Gilja OH et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS). Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall in Med* 2011; 32: 1-27
26. Gnant M, Göttinger P et al. Erkrankungen des Pankreas, Konsensus-Statement. *Medizinische Universität Wien Clinicum Sonderausgabe* September 2011: 9-11
27. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA., Wilson SD, Pitt HA. Cystic Pancreatic Neoplasms Observe or Operate. *Ann Surg* 2004; 239: 651-659
28. Jenssen C, Möller K. Schwierige endosonografische Differenzialdiagnosen am Pankreas – zystische Läsionen. *Endo heute* 2010; 23(4): 253–266
29. Katz M et al. Diagnosis and Management of Cystic Neoplasms of the Pancreas: An Evidence-Based Approach. *J Am Coll Surg* 2008; 207: 106-120
30. Hutchins GF, Draganov PV. Cystic neoplasms of the pancreas: A diagnostic challenge. *World J Gastroenterol* 2009; 15(1): 48-54
31. Vege SS, Ziring B, Jain R, Maoyyedi P. and the Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guidelines on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology* 2015; 148: 819-822
32. Handrich SJ, Hough DM, Fletcher JG, Sarr MG. The Natural History of the Incidentally Discovered Small Simple Pancreatic Cyst: Long-Term Follow-Up and Clinical Implications. *AJR* 2005; 184: 20-23
33. Dennis ZW Ng et al. Cystic Neoplasms of the Pancreas: Current Diagnostic Modalities and Management. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:251-259
34. Fasanella KE, McGrath K. Cystic lesions and intraductal neoplasms of the pancreas. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2009; 23: 35-48
35. D’Onofrio M, Biagioli E et al. Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasound (E-CEUS) for the Differentiation of Pancreatic Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ultraschall in Med* 2014; 35: 1-8
36. Tanaka M. Thirty Years of Experience with Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: From Discovery to International Consensus. *Digestion* 2014; 90: 265-272

37. Cadili A, Bazzarelli A, Garg S, Bailey R. Survival in cystic neoplasms of the pancreas. *Can J Gastroenterol* 2009; 23 (8): 537-542
38. Hallek M. "Choosing Wisely" – Vermeidung unnötiger medizinischer Maßnahmen. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 1975

7 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn PD Dr. K. Seitz, bis 31.07.2011 Chefarzt der Medizinischen Klinik der Kliniken Landkreis Sigmaringen GmbH, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen. Er hat die Arbeit betreut, die Abb.1 und 12 zur Verfügung gestellt und das Manuskript korrigiert.

Herr Dr. M. Mauch, Oberarzt der Medizinischen Klinik SRH – Krankenhaus Sigmaringen, hat die Abb. 10 zur Verfügung gestellt.

Herr Prof. Dr. G. Seitz, Chefarzt der Pathologie Bamberg, hat die Abb. 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8 zur Verfügung gestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir genannten Quellen verwendet zu haben

Sigmaringen, den 28.06.2015

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. K. Seitz, der mir ermöglichte zu promovieren und unermüdlich und geduldig mich als Doktorvater bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützte.

Herzlich danken möchte ich Frau Dr. G. Käfer und Frau Dr. N. Domschke für die moralische Unterstützung.

Mein Dank gilt Herrn Dr. M. Mauch für die Überlassung der Abb. 10 und Herrn Prof. Dr. G. Seitz für die Überlassung der histologischen und makro-pathologischen Abbildungen (Abb. 2 bis 8)

Mein persönlicher Dank gebührt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern.