



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN



Fakultät für Medizin

**Retrospektive Studie zur Charakterisierung von Patienten mit
Seitengang-IPMN unter Beobachtung
mit Fokus auf Qualität und Struktur der Beobachtung**

Elisabeth Maria Fuchs

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer

Doktorin der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Bo Kong

2. Prof. Dr. Helmut Friess

Die Dissertation wurde am 15.12.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.06.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Einleitung - Pankreaszysten..... | 5 |
| 1.1 Überblick und Epidemiologie | 5 |
| 1.2 Seröse Zysten | 8 |
| 1.2.1 Serös-zystische Neoplasie | 8 |
| 1.2.2 Solid-pseudopapilläre Neoplasie | 8 |
| 1.3 Muzinöse Zysten | 9 |
| 1.3.1 Muzinös-zystische Neoplasie..... | 9 |
| 1.3.2 Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie | 9 |
| 1.4 Diagnostik | 10 |
| 1.5 „worrisome features“ und „high-risk stigmata“ | 13 |
| 1.6 Beobachtungszeitraum und Resektionsindikation | 14 |
| 1.6.1 Beobachtungszeitraum..... | 14 |
| 1.6.2 Resektionsindikation | 19 |
| 1.7 Psychosoziale Faktoren und Kosten | 22 |
| 1.7.1 Psychosoziale Faktoren | 22 |
| 1.7.2 Kosten | 23 |
| 1.8 Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Leitlinien | 23 |
| 1.9 Zielsetzung | 26 |
| 2 Material und Methoden | 28 |
| 2.1 Patientenkollektiv | 28 |
| 2.2 Statistische Auswertung | 30 |
| 3 Ergebnisse – Deskriptive Statistik..... | 31 |
| 3.1 Patientenbezogene Merkmale | 31 |
| 3.1.1 Geschlecht und Alter | 31 |
| 3.1.2 Vorerkrankungen und Risikofaktoren | 31 |
| 3.1.3 Symptome..... | 32 |
| 3.1.4 Serumparameter | 33 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.2 | Bildgebende Modalitäten und Diagnosestellung | 33 |
| 3.2.1 | Angewandte Bildgebung | 33 |
| 3.2.2 | Diagnosen der Pankreaszysten..... | 34 |
| 3.3 | Zystenbezogene Merkmale | 34 |
| 3.3.1 | Anzahl und Lokalisation..... | 34 |
| 3.3.2 | Zystenparameter | 34 |
| 3.3.3 | Feinnadelaspiration | 36 |
| 3.4 | Beobachtungszeitraum und Follow-up..... | 36 |
| 3.4.1 | Beobachtungszeitraum..... | 36 |
| 3.4.2 | Follow-up..... | 38 |
| 3.5 | Procedere..... | 39 |
| 4 | Diskussion | 41 |
| 4.1 | Patientenbezogene Merkmale | 41 |
| 4.1.1 | Geschlecht und Alter | 41 |
| 4.1.2 | Vorerkrankungen und Risikofaktoren | 42 |
| 4.1.3 | Symptome..... | 43 |
| 4.1.4 | Serumparameter | 44 |
| 4.2 | Bildgebende Modalitäten und Diagnosestellung | 44 |
| 4.2.1 | Angewandte Bildgebung | 44 |
| 4.2.2 | Diagnosen der Pankreaszysten..... | 45 |
| 4.3 | Zystenbezogene Merkmale | 45 |
| 4.3.1 | Anzahl und Lokalisation..... | 45 |
| 4.3.2 | Zystenparameter | 47 |
| 4.3.3 | Feinnadelaspiration | 48 |
| 4.4 | Beobachtungszeitraum und Follow-up..... | 49 |
| 4.4.1 | Beobachtungszeitraum..... | 49 |
| 4.4.2 | Follow-up..... | 51 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 52 |
| | Tabellenverzeichnis | 53 |

| | |
|-----------------------------|----|
| Abbildungsverzeichnis | 54 |
| Literaturverzeichnis | 55 |
| Danksagung | 77 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| AGA | American Gastroenterological Association |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CA 19-9 | Carbohydrate Antigen 19-9 |
| CEA | Carcinoembryonales Antigen |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CT | Computertomographie |
| DHC | Ductus hepaticus choledochus |
| ERCP | Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie |
| EUS | Endosonographie |
| EUS-FNA | Endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspiration |
| FNA | Feinnadelaspiration |
| GNAS | Guanine Nucleotide Binding Protein, Alpha Stimulating |
| HbA1c | Hämoglobin A1c |
| HGD | High Grade Dysplasie |
| IAP | International Association of Pancreatology |
| IPMN | Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie |
| KRAS | Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog |
| MCN | Muzinös-zystische Neoplasie |
| MPD | Pankreashauptgang |
| MRCP | Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| PCN | Pankreatische zystische Neoplasien |
| PDAC | Duktales Adenokarzinom des Pankreas |
| SCN | Serös-zystische Neoplasie |
| SPN | Solid-pseudopapilläre Neoplasie |
| WHO | World Health Organization |

1 Einleitung - Pankreaszysten

1.1 Überblick und Epidemiologie

Zystische Pankreas-Neoplasien (PCN) umfassen ein breites Spektrum von benignen bis hin zu malignen Zysten, die im klinischen Alltag nicht immer einfach voneinander zu unterscheiden sind. Da in den letzten Jahren zunehmend Schnittbildgebungen wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) mit höherer Auflösung durchgeführt werden, werden PCN häufiger diagnostiziert (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Nicht selten wird die Diagnose zufällig gestellt, in etwa 15 % aller Fälle im Rahmen von Vor- bzw. Nachsorgeuntersuchungen mit anderen Indikationen (Vege, Ziring et al. 2015). In weiteren Studien wird davon ausgegangen, dass ca. 2-45 % (je nach Alter und Region) der Gesamtbevölkerung eine PCN aufweisen (de Jong, Nio et al. 2010, Girometti, Intini et al. 2011, Ip, Morteale et al. 2011, Chang, Park et al. 2016, Del Chiaro, Scholten et al. 2018).

Eine Unterteilung der Pankreaszysten in Untergruppen ist zur Festlegung einer Prognose bzw. zur Entscheidung bzgl. einer OP-Indikation oder Beobachtung entscheidend.

Nach den Kriterien der World Health Organization (WHO) sind vier Typen zu unterscheiden (Longnecker 2000, Lühr and Hackert 2018): Zunächst die serös-zystische Neoplasie (SCN), die sowohl selten symptomatisch wird als auch ein sehr niedriges Malignitätspotential besitzt (Malleo, Bassi et al. 2012, Heeg 2018). Als zweite Entität ist die solid-pseudopapilläre Neoplasie (SPN) zu nennen, die ebenso selten symptomatisch wird, jedoch in ca. 20 % der Fälle maligne entartet (Farrell and Fernández-del Castillo 2013, Heeg 2018). Außerdem existiert die muzinös-zystische Neoplasie (MCN), die nun im Gegensatz zu den beiden vorherigen Untertypen häufig symptomatisch ist und in über 30 % der Fälle entartet (Heeg 2018). Der intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasie (IPMN) wird am meisten Forschungstätigkeit gewidmet, weil sie die häufigste Zystenentität darstellt und als Vorstufe eines invasiven Pankreaskarzinoms mit dem höchsten Malignitätspotential assoziiert ist (Heeg 2018). Von diesen vier Zystentypen abzugrenzen sind Pankreaspseudozysten, die die häufigste Komplikation einer akuten oder chronischen Pankreatitis darstellen (David and Grigorean 2018). Sie imponieren entweder als peripankreatische Flüssigkeitsansammlung, die sich oftmals zügig resorbiert, oder als komplizierende Pseudozysten, die eine interventionelle Drainage notwendig machen (Habashi and Draganov 2009).

In Tabelle 1 ist basierend auf einer Darstellung von Heeg aus dem Jahr 2018 eine Übersicht über die Differenzierungsmerkmale der unterschiedlichen neoplastischen Zystenarten dargestellt.

Tabelle 1: Charakteristika zystischer Pankreas-Neoplasien

(in Anlehnung an Heeg (2018))

| | SCN | SPN | MCN | Hauptgang-IPMN | Seitengang-IPMN |
|-------------------------------|--------------------------|-------------|-------------------------------|----------------|------------------------|
| Häufigkeit | 15 % | 3-5 % | 20 % | 20 % | 40 % |
| Alter | 60-70 Jahre | 20-40 Jahre | 40-50 Jahre | 60-70 Jahre | 60-70 Jahre |
| Geschlechterverteilung | ♀ > ♂ Corpus/ Cauda > | meist ♀ | fast immer ♀ meist Corpus/ | ♂ > ♀ | ♂ > ♀ |
| Lokalisation | Caput | ubiquitär | Cauda | meist Cauda | ubiquitär |
| Ganganschluss | nein | nein | nein | ja | ja |
| Malignität | sehr selten | 20 % | 30 % | > 60 % | je nach Risikofaktoren |

IPMN - Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie; MCN - Muzinös-zystische Neoplasie; SCN - Serös-zystische Neoplasie; SPN - Solid-pseudo-papilläre Neoplasie

Um die Vorgehensweise im Umgang mit Pankreaszysten zu standardisieren, wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Leitlinien entwickelt. Bei allen Leitlinien wurde darauf geachtet, systematisch die vorhandene Evidenz zu evaluieren und als Basis zu nutzen (Vege, Ziring et al. 2015, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Hierbei wird ein Problem deutlich, weil fast alle zur Verfügung stehenden Daten aus meist retrospektiven, oftmals auch kleineren Fallserien stammen und dadurch eine große Heterogenität herrscht. Es gibt drei umfangreiche, immer wieder aktualisierte Leitlinien, bei denen es im Kern um die Entscheidung geht, ob eine Pankreaszyste beobachtet oder operiert werden soll (Vege, Ziring et al. 2015, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Das Ziel der Leitlinien ist es, eine verlässliche Strategie zu entwickeln, die es ermöglicht, Zysten mit malignem Potential zu identifizieren, also z.B. invasives Wachstum oder High Grade Dysplasien (HGD) (Vege, Ziring et al. 2015, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017, Del Chiaro, Scholten et al. 2018).

Zunächst ist die im Jahr 2015 erschienene aktualisierte Version der amerikanischen Leitlinie zur Diagnose und zum Management von asymptomatischen neoplastischen Pankreaszysten, herausgegeben durch das American Gastroenterological Association Institute (AGA), im Folgenden als AGA-Leitlinie bezeichnet, zu nennen. Die Leitlinie berücksichtigt nur das Vorgehen bei asymptomatischen Pankreaszysten. Weiterhin werden alle Entitäten, bei denen Einigkeit besteht, dass eine primär chirurgische Resektion die Therapie der Wahl ist, nicht berücksichtigt. Hierbei verweisen die Autoren auf SPN, eine zystische Degeneration von Adenokarzinomen, neuroendokrine Tumoren sowie Hauptgang-IPMN ohne Seitengangbeteiligung. (Vege, Ziring et al. 2015)

Die berücksichtigte vorhandene Evidenz wurde in einem leitlinienbegleitenden Review zusammengefasst (Scheiman, Hwang et al. 2015).

Als zweite und umfangreichste Leitlinie ist die revidierte internationale Leitlinie der International Association of Pancreatology (IAP) von Tanaka et al. aus dem Jahr 2017 zu nennen (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Hierbei wurden die Empfehlungen der bis dato geltenden Fukuoka-Leitlinie von 2012 noch einmal überarbeitet (Tanaka, Fernández-del Castillo et al. 2012, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Diese wiederum fußte auf der sogenannten Sendai-Leitlinie von 2006, der ersten systematischen Leitlinie zur Behandlung von IPMN (Tanaka, Chari et al. 2006, Tanaka, Fernández-del Castillo et al. 2012). Diese beiden Vorläuferleitlinien trugen durch ihre Empfehlungen, basierend auf den jeweils neuesten Erkenntnissen der Wissenschaft, maßgeblich dazu bei, eine konservativere Therapie der PCN zu etablieren, nachdem bis vor einigen Jahren noch ein Großteil der PCN operativ therapiert wurde (Tanaka, Chari et al. 2006, Tanaka, Fernández-del Castillo et al. 2012, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Nichtsdestotrotz muss eine mögliche maligne Entartung berücksichtigt werden sowie auch dem im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung erhöhten Risiko einer malignen Entartung Rechnung getragen werden (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Durch die konservativen Empfehlungen der AGA-Leitlinie aus dem Jahr 2015 wurde 2016 in Japan beim zwanzigsten Treffen der IAP ein spezifisches Symposium zur Überwachung von Seitengang-IPMN abgehalten (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

Als drittes zu nennen ist die neue evidenzbasierte europäische Leitlinie von 2018, die zum Ziel hat, sowohl die Diagnosestellung als auch das Management von PCN zu verbessern und herauszufinden, welche Teilbereiche noch weiterer Forschung bedürfen (Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Hierzu wurde das bestehende „European expert consensus statement on PCN“ (Del Chiaro, Verbeke et al. 2013) auf den evidenzbasiert neuesten Stand gebracht und Empfehlungen einschließlich der Angabe eines „Grading of Recommendations, Assessment, Development und Evaluation“ - Ratings formuliert (Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Diese wurden noch ergänzt um relevante Anmerkungen und anschließend wurden alle evidenzbasierten Empfehlungen mehrfach diskutiert und schließlich finalisiert (Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Im Folgenden werden die Charakteristika der einzelnen Zystenarten, die Diagnostik, klinische Hinweise auf potenzielle Entartungen, sogenannte „worrisome features“ und „high-risk stigmata“, der Beobachtungszeitraum, die Resektionsindikation sowie psychosoziale Faktoren und Kosten vorgestellt. Abschließend wird auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede der aktuellen Leitlinien eingegangen sowie die Zielsetzung dieser Dissertation formuliert.

1.2 Seröse Zysten

1.2.1 Serös-zystische Neoplasie

Eine der vier neoplastischen Pankreaszysten ist die SCN. Der Anteil liegt bei ca. 15 % unter allen PCN, am häufigsten sind Frauen zwischen 60 und 70 Jahren betroffen. Zumeist ist die SCN im Corpus-/ Cauda-Bereich des Pankreas zu finden, kommt jedoch auch im Bereich des Caput vor. Bildgebend stellt sich ein oligo-multizystisches Honigwabenmuster dar, welches sich durch die Ansammlung multipler kleiner Zysten und einer zentralen Kalzifikation ergibt. In Abgrenzung zur IPMN besteht keine Verbindung zum Pankreasgangsystem. (Tseng, Warshaw et al. 2005, Heeg 2018)

Zur weiteren Differenzierung eignet sich auch eine Analyse der Zystenflüssigkeit im Falle einer durchgeführten endosonographisch gesteuerten Feinnadelaspiration (EUS-FNA). Die entnommene Zystenflüssigkeit ist in der Regel klar und dünnflüssig, die Werte eines von zwei etablierten Tumormarker, des Carcinoembryonalen Antigens (CEA), liegen meist unter 5 ng/ml. Eine maligne Entartung dieser Zystenart ist sehr selten. (Malleo, Bassi et al. 2012, Heeg 2018) Die spezifische Mortalität einer SCN ist gleich null (Reid, Choi et al. 2015, Jais, Rebours et al. 2016, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Aufgrund dessen wird die SCN meist überwacht, wohingegen ein operativer Eingriff nur bei deutlicher Größenzunahme oder möglichen Symptomen stattfindet (Malleo, Bassi et al. 2012, Heeg 2018).

1.2.2 Solid-pseudopapilläre Neoplasie

Als zweite Entität ist die SPN zu nennen. Diese ist mit einer Prävalenz von ca. 3-5 % die seltenste aller vier PCN. Auch hier sind wieder vermehrt Frauen betroffen, die im Gegensatz zur SCN jedoch meist ca. 30-40 Jahre jünger sind. Es ist ein Vorkommen im gesamten Pankreas möglich. Bildgebend zeigt sich ein heterogenes Bild, es imponieren sowohl solide als auch zystische Anteile, ein Ganganschluss besteht ebenfalls nicht. Obwohl die SPN in den meisten Fällen benigne ist (ca. 80 %), wird aufgrund der unklaren biologischen Entwicklung bzw. der präoperativ schlechten Abgrenzbarkeit zu anderen Pankreaszysten eine Resektion empfohlen. Im Falle einer Metastasierung der Läsion ist aufgrund der abweichenden Genetik ein prognostisch besserer Verlauf als beim herkömmlichen Pankreaskarzinom zu erwarten. (Farrell and Fernández-del Castillo 2013, Heeg 2018)

1.3 Muzinöse Zysten

1.3.1 Muzinös-zystische Neoplasie

Die zweithäufigste Art mit einer Prävalenz von etwa 20 % bildet die MCN (Valsangkar, Morales-Oyarvide et al. 2012, Heeg 2018). Bezüglich der Altersverteilung liegt die MCN zwischen den beiden zuvor erläuterten Pankreaszysten (Heeg 2018).

Es sind beinahe immer Frauen von der Läsion betroffen, die zumeist im Corpus- und Cauda-Bereich des Pankreas lokalisiert ist. Charakterisiert sind diese Zysten durch ein als ovariell beschriebenes Stroma; innenliegend befinden sich muzin-produzierende Zellen. (Valsangkar, Morales-Oyarvide et al. 2012, Heeg 2018)

In dieser Epithelschicht vollzieht sich die Entartung, so dass je nach Dysplasiegrad auch eine Invasivität gegeben sein kann (Farrell and Fernández-del Castillo 2013, Heeg 2018).

In der Bildgebung stellt sich die MCN als dickwandige, einzelnstehende, oft septierte Zyste ohne Anschluss an das Pankreasgangsystem dar; häufig finden sich wandständige Knoten (Le Baleur, Couvelard et al. 2011, Heeg 2018).

Aufgrund einer Malignitätsrate von rund 30 % wird vor allem bei Zystengrößen von mehr als 3 cm sowie bei der bildgebenden Darstellung von soliden Knoten eine Resektion empfohlen. Dies ergab sich aus einer von Crippa et al. publizierten Fallserie, in der gezeigt wurde, dass alle darin untersuchten malignen MCN mehr als 4 cm Zystendurchmesser oder wandständige Knoten aufwiesen. Die Prognose dieser Entität ist, abhängig von der Invasivität bzw. Malignität, für nicht-invasive Zysten sehr gut, für invasive Zysten besteht eine 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 60 %. (Crippa, Salvia et al. 2008, Heeg 2018)

1.3.2 Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie

IPMN sind mit ca. 60 % die häufigsten aller PCN. Als einzige Zystenart kommt sie häufiger beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht vor. Die Patienten sind in der Regel zwischen 60 und 70 Jahre alt. Erst seit dem Jahr 1996 existiert der Begriff der IPMN als eigene Entität in der WHO-Klassifikation. (Heeg 2018)

In der Bildgebung unterscheidet sich die IPMN durch einen Anschluss an das Gangsystem des Pankreas von den vorherigen Zystenformen (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Je nach Anschlusslokalisation spricht man von Hauptgang-, Seitengang- oder Mischtyp-IPMN (Fernández-del Castillo and Adsay 2010). Das Malignitätspotenzial einer Hauptgang-IPMN ist mit etwa 60 % das höchste aller PCN (Tanaka, Fernández-del Castillo et al. 2012, Heeg 2018). Eine Mischtyp-IPMN ist prognostisch und therapeutisch vergleichbar mit einer Hauptgang-IPMN, da der Anschluss an den Pankreashauptgang (MPD) in beiden Fällen besteht. Hauptgang- und Mischtyp-IPMN werden häufig durch Abdominalschmerzen, Gewichtsverlust, Ikterus und akute Pankreatitis symptomatisch und somit zumeist in der zur Ursachenklärung

durchgeführten Bildgebung diagnostiziert. Seitengang-IPMN hingegen sind in aller Regel bildgebende Zufallsbefunde, Symptome bestehen selten. (Crippa, Fernández-Del Castillo et al. 2010, Heeg 2018)

Die auf IPMN spezifizierte revidierte IAP-Leitlinie von 2017 zeigt Kriterien zur Unterscheidung von Hauptgang- und Seitengang- bzw. Mischtyp-IPMN auf: Charakterisierend für eine Hauptgang-IPMN ist eine segmentale oder generalisierte Dilatation des MPD von > 5 mm. Die Hauptgangerweiterung ist das wichtigste Operationskriterium. Liegt eine Dilatation zwischen 5 und 9 mm vor, spricht man von einem sogenannten „worrisome feature“, bei mehr als 10 mm liegt ein „high-risk stigma“ vor und eine Resektionsempfehlung wird in jedem Fall ausgesprochen. (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017)

In den letzten Jahren wurde dieser empfohlene Grenzwert in vielen Studien herausgefordert und es kristallisiert sich ein Trend heraus, dass auch bei einer MPD-Dilatation unter 10 mm reseziert werden sollte (Schmidt, White et al. 2007, Nagai, Doi et al. 2008, Waters, Schmidt et al. 2008, Crippa, Fernández-Del Castillo et al. 2010, Hwang, Jang et al. 2012, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

Pankreaszysten, die größer als 5 mm sind und bei denen eine Kommunikation mit dem MPD ohne Dilatation vorliegt, werden als Seitengang-IPMN bezeichnet, wobei vor allem bei zurückliegenden Pankreatitiden differenzialdiagnostisch auch an eine Pseudozyste gedacht werden muss. Mischtyp-IPMN erfüllen sowohl die Kriterien einer Hauptgang- als auch einer Seitengang-IPMN. (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017)

1.4 Diagnostik

Um entscheiden zu können, um welche Pankreaszysten-Entität es sich handelt, ist die Zusammenschau von Anamnese, Geschlecht, Bildgebung, Zytologie und Analyse von Tumormarkern, Amylase und von molekularen Biomarkern in der Zystenflüssigkeit entscheidend (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Damit kann nicht nur eine Unterscheidung bezüglich einer muzinösen oder nicht-muzinösen Zyste getroffen werden, sondern auch der histologische Subtyp genauer klassifiziert werden, um somit eine bestmögliche Diagnose zu stellen (Brugge, Lewandrowski et al. 2004, Reddy, Smyrk et al. 2004, Khalid, McGrath et al. 2005, Pitman and Deshpande 2007, Lee, Scheiman et al. 2008, Khalid, Zahid et al. 2009, Sahani, Lin et al. 2009, Shen, Brugge et al. 2009, Cizginer, Turner et al. 2011, Genevay, Mino-Kenudson et al. 2011, Park, Mascarenhas et al. 2011, Molin, Matthaei et al. 2013, Layfield, Ehya et al. 2014, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

Eine der wichtigsten Säulen in der Diagnostik ist die Bildgebung mittels MRT/ Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP), CT und Endosonographie (EUS) (Tanaka,

Fernández-Del Castillo et al. 2017). Die Genauigkeit der Bestimmung einer Pankreaszysten-Entität mittels MRT/ MRCP liegt zwischen 40 und 95 % sowie mittels CT zwischen 40 und 81 % mit dem Unterschied, dass in der MRT aufgrund der höheren Kontrastauflösung eine höhere Sensitivität, jedoch nicht Spezifität für die Diagnostik von Pankreaszysten besteht (Song, Lee et al. 2007, Visser, Muthusamy et al. 2008, Sainani, Saokar et al. 2009, Lee, Kim et al. 2011, Jang, Song et al. 2015, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Unter anderem aufgrund der höheren Sensitivität in der MRT für eine Kommunikation einer Zyste mit dem Pankreasgangsystem, für die Identifizierung muraler Knoten und Septierungen sowie für die Unterscheidung zwischen einer einzelnen oder mehreren Zysten ist die MRT auch die präferierte Methode für Follow-up Untersuchungen von PCN (Pilleul, Rochette et al. 2005, Waters, Schmidt et al. 2008, Sainani, Saokar et al. 2009, Sahani, Kambadakone et al. 2013, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Gemäß der europäischen Leitlinie sollte jedoch die zusätzliche Durchführung einer CT in Erwägung gezogen werden, wenn es um die Detektion von Kalzifizierungen geht, insbesondere zum Ausschluss einer Pseudozyste in Zusammenhang mit einer chronischen Pankreatitis, wenn eine maligne Pankreaserkrankung oder eine metastasierte Situation vermutet wird (Curry, Eng et al. 2000, Demos, Posniak et al. 2002, Del Chiaro, Scholten et al. 2018).

Ein spezifisches Protokoll zur Durchführung einer MRT oder CT wird hier aufgrund fehlender Studien bzw. entsprechender Evidenz nicht empfohlen, jedoch die Durchführung einer EUS als ergänzende bildgebende Modalität, insbesondere zur Identifizierung der Zysten, die einer operativen Versorgung bedürfen. Jedoch ist auch die EUS nicht zur exakten Bestimmung der Pankreaszysten-Entität geeignet. (Del Chiaro, Scholten et al. 2018)

Eine EUS mit Verwendung von Kontrastmittel ist sinnvoll zur weiteren Evaluation von muralen Knoten, der Zystendurchblutung und von Septierungen (Harima, Kaino et al. 2015, Kamata, Kitano et al. 2016, Del Chiaro, Scholten et al. 2018).

Die zusätzliche Durchführung einer Feinnadelaspiration (FNA) ist insbesondere zur Unterscheidung muzinöser und nicht-muzinöser Zysten geeignet und sollte dann angewendet werden, wenn sich voraussichtlich Auswirkungen auf das weitere klinische Management ergeben. Kontraindikationen sind hierbei zu beachten. Wenn eine FNA durchgeführt wird, sollte CEA in der Zystenflüssigkeit bestimmt werden. Zudem sollten zytopathologische Untersuchungen oder Mutationsanalysen von Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS) und Guanine Nucleotide Binding Protein, Alpha Stimulating (GNAS) erfolgen. (Del Chiaro, Scholten et al. 2018)

Diese Untersuchungen können zur Differenzierung von muzinösen und nicht-muzinösen Zysten beitragen, jedoch ist keine Unterscheidung zwischen MCN und IPMN basierend auf dem CEA-Wert und einer Zytologie möglich (Brugge, Lewandrowski et al. 2004, Khalid, Zahid et al. 2009, Cizginer, Turner et al. 2011, Ngamruengphong, Bartel et al. 2013, Al-Haddad, DeWitt et

al. 2014, Gaddam, Ge et al. 2015, Winner, Sethi et al. 2015, Kadayifci, Al-Haddad et al. 2016, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Insbesondere durch diese kombinierte Analyse der Zystenflüssigkeit kann die Differenzierung muzinöser Pankreaszysten verbessert werden (Brugge, Lewandrowski et al. 2004, Cizginer, Turner et al. 2011, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Durch die Bestimmung von Amylase können pankreatische Pseudozysten ausgeschlossen werden (Amylase < 250 U/l), jedoch kann damit nicht zwischen anderen Zystenarten unterschieden werden (van der Waaij, van Dullemen et al. 2005, Al-Rashdan, Schmidt et al. 2011, Del Chiaro, Scholten et al. 2018).

Die Untersuchung biochemischer Marker sollte gemäß IAP-Leitlinie aufgrund ihrer Komplexität Situationen vorbehalten werden, in denen ein Einfluss auf die Therapie gegeben ist (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Diese Vorgehensweise bezüglich der Untersuchung biochemischer Marker wird auch in der europäischen Leitlinie von 2018 bestätigt (Del Chiaro, Scholten et al. 2018).

Darüber hinaus gibt es vielfältige Ansätze: Im Jahr 2020 publizierten Roth et al. eine Studie, in der 18 Patienten mit niedriggradig dysplastischen IPMN sowie 38 Patienten mit HGD oder einer invasiven Komponente einer Seitengang-IPMN ohne MPD-Beteiligung eingeschlossen wurden. In einer präoperativen Serumprobe wurden mehrere Marker identifiziert, von denen schlussendlich sechs Serummarker verblieben (MUC17, ID3, AREG, ITGA2B und CCR5), die in Kombination mit dem Bilirubinwert und der Zystengröße eine Differenzierung zwischen potenziell malignen und benignen IPMN ermöglichte. (Roth, Bose et al. 2020)

Bereits im Jahr 2019 ist eine Studie von Gaiser et al. erschienen, in der der Einfluss des oralen Mikrobioms auf maligne Transformationsprozesse im Pankreas untersucht wurde. Sie analysierten postoperativ entnommene Zystenflüssigkeit und Plasma von 105 Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer IPMN. Es wurden bestimmte intrazystische bakterielle Zusammensetzungen detektiert, die eine Unterscheidung von HGD bzw. invasiven IPMN zu anderen PCN ermöglichen. Im intrazystischen Mikrobiom finden sich Anteile des oralen Mikrobioms und es liegt eine Assoziation zu vorhergegangenen endoskopischen Eingriffen vor. (Gaiser, Halimi et al. 2019)

Eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) sollte aufgrund des höheren Risikos von Komplikationen sowie einer niedrigeren Sensitivität und Spezifität nicht zur Diagnostik von PCN eingesetzt werden (Siech, Tripp et al. 1998, Suzuki, Thosani et al. 2014, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Ebenso kann keine Empfehlung zur Durchführung einer konfokalen Laser-Endomikroskopie gegeben werden, da auch hier eine erhöhte Rate an Komplikationen besteht (Konda, Meining et al. 2013, Nakai, Iwashita et al. 2015, Del Chiaro, Scholten et al. 2018).

1.5 „worrisome features“ und „high-risk stigmata“

Bezüglich des Vorgehens bei der Detektion einer Pankreaszyste, bei der sich der Verdacht auf eine IPMN ergibt, unterscheidet man gemäß der IAP-Leitlinie sogenannte „worrisome features“ und „high-risk stigmata“ (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

Als „worrisome features“ bezeichnet man folgende Merkmale: ein Zystendurchmesser ≥ 3 cm, anreichernde murale Knoten < 5 mm, anreichernde verdickte Zystenwände, eine Dilatation des MPD von 5-9 mm, ein abrupter Kaliberwechsel des MPD mit distaler Pankreasatrophie, Lymphadenopathie, eine Erhöhung des Carbohydrate Antigens 19-9 (CA 19-9) im Serum sowie ein Zystenwachstum von > 5 mm/ 2 Jahren (Salvia, Crippa et al. 2007, Bassi, Crippa et al. 2008, Rautou, Lévy et al. 2008, Brounts, Lehmann et al. 2009, Kang, Jang et al. 2011, Kwong, Lawson et al. 2015, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

Liegt eines dieser „worrisome features“ vor, wird empfohlen eine weitere Klassifizierung der Zyste mittels EUS vorzunehmen. Von sogenannten „high-risk stigmata“ hingegen spricht man bei Vorliegen eines durch die Zyste verursachten obstruktiven Ikterus, anreichernder muraler Knoten > 5 mm und bei einer MPD-Dilatation ≥ 10 mm. (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017)

In Tabelle 2 sind sowohl „worrisome features“ als auch „high-risk stigmata“ basierend auf einer Darstellung von Tanaka et al. noch einmal zusammenfassend dargestellt. Diese Unterscheidung ist wichtig für die Beurteilung des Malignitätspotenzials der Zyste (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

Tabelle 2: „worrisome features“ und „high-risk stigmata“ gemäß der revidierten IAP-Leitlinie

(frei übersetzt in Anlehnung an Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. (2017))

| "worrisome features" | "high-risk stigmata" |
|---|--------------------------------------|
| Zystendurchmesser ≥ 3 cm | zystenbedingter obstruktiver Ikterus |
| MPD-Dilatation 5-9 mm | MPD-Dilatation ≥ 10 mm |
| anreichernde murale Knoten < 5 mm | anreichernde murale Knoten > 5 mm |
| abrupte Kaliberschwankung des MPD mit distaler Pankreasatrophie | |
| Lymphadenopathie | |
| anreichernde und verdickte Zystenwand | |
| CA 19-9-Erhöhung im Serum | |
| Zystenwachstum von > 5 mm/ 2 Jahre | |

CA 19-9 - Carbohydrate Antigen 19-9; IAP - International Association of Pancreatology; MPD - Pankreashauptgang

Patienten mit „high-risk stigmata“ sollten ohne vorherige weitere Untersuchungen einer chirurgischen Therapie zugeführt werden (Kim, Song et al. 2015, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Alle übrigen Patienten mit Zystengröße < 3 cm und ohne Vorliegen von „worrisome features“ sollten je nach Zystengröße überwacht werden (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

1.6 Beobachtungszeitraum und Resektionsindikation

1.6.1 Beobachtungszeitraum

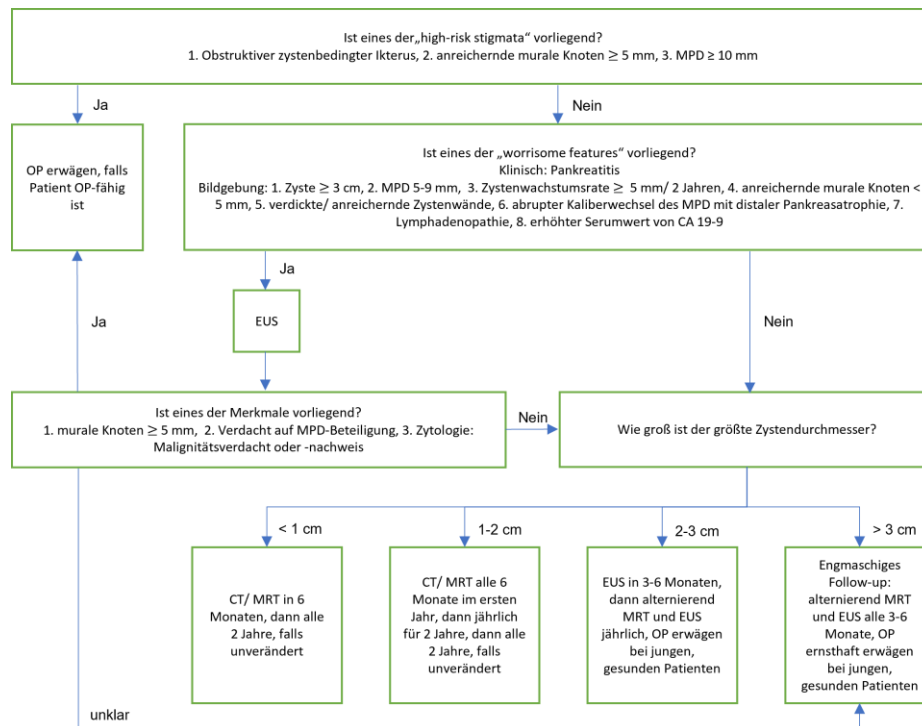
Zunächst wird hierbei auf die IAP-Leitlinie eingegangen, die aufbauend auf der Sendai- und Fukuoka-Leitlinie folgende Empfehlung gibt: Eine Seitengang-IPMN nicht operativ zu versorgen ist eine Entscheidung, die anhand des Patientenalters, der Beschwerden des Patienten, der Komorbiditäten, der Familienanamnese, insbesondere des Risikos für ein Pankreaskarzinom und unter Einbeziehung des Patientenwunsches getroffen wird. Es gibt bislang kaum Evidenz mit welcher bildgebenden Modalität und in welcher Häufigkeit Follow-up Untersuchungen stattfinden sollten. Bei Erstdiagnose sollten eine Anamnese, klinische Untersuchung, MRT/ MRCP oder CT und gegebenenfalls eine EUS erfolgen, falls murale Knoten vermutet werden. (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017)

Dann sollte auch, falls möglich, eine FNA mit anschließender zytopathologischer sowie molekularer Untersuchung und Bestimmung von CEA in der Zystenflüssigkeit erfolgen (Yamaguchi, Nakamura et al. 2005, Khalid, Zahid et al. 2009, Shen, Brugge et al. 2009, Pitman, Genevay et al. 2010, Toll, Kowalski et al. 2010, Cizginer, Turner et al. 2011, Ohtsuka, Matsunaga et al. 2014, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass Seitengang-IPMN ohne „high-risk stigmata“ bzw. sogenannte „worrisome features“ einen indolenten Verlauf haben (Arlix, Bournet et al. 2012, Lawson, Hunt et al. 2015, Malleo, Marchegiani et al. 2015, Nagata, Kawazoe et al. 2016, Crippa, Bassi et al. 2017, Mukewar, de Pretis et al. 2017, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

Diese Patienten sollten in kurzen Abständen, d.h. ca. 3-6 Monaten mittels MRT/ MRCP (oder CT) verlaufskontrolliert werden, um festzustellen, ob sich der Befund verändert. Das genaue Procedere sollte unter anderem anhand der Zystengröße festgelegt werden. (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017)

In Abbildung 1 ist das Vorgehen basierend auf einer Abbildung von Tanaka et al. dargestellt.



CA 19-9 - Carbohydrate Antigen 19-9; CT - Computertomographie; EUS - Endosonographie; IPMN - Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie; MPD - Pankreashauptgang; MRT - Magnetresonanztomographie

Abbildung 1: Algorithmus zum Management bei Verdacht auf Seitengang-IPMN

(frei übersetzt in Anlehnung an Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. (2017))

Es gibt keine Langzeitdaten, mithilfe derer Aussagen über eine mögliche Verlängerung der Abstände auf beispielsweise zwei Jahre oder noch länger getroffen werden könnten (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). In einer umfassenden retrospektiven Studie mit 261 Patienten mit Seitengang-IPMN ohne „high-risk stigmata“ oder „worrisome features“ konnten keine Unterschiede im Outcome aufgezeigt werden, unabhängig davon ob in 3-9 oder in 12-24 Monatsabständen mittels MRT verlaufskontrolliert wurde (Khaled, Mohsin et al. 2016, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Jedoch gibt es andererseits auch Bedenken bzgl. der Entwicklung eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC), weswegen trotz obiger Erkenntnisse oftmals in kurzen Abständen verlaufskontrolliert wird (Yamaguchi, Nakamura et al. 1997, Yamaguchi, Ohuchida et al. 2002, Tada, Kawabe et al. 2006, Ikeuchi, Itoi et al. 2010, Ingakul, Sadakari et al. 2010, Sawai, Yamao et al. 2010, Tanno, Nakano et al. 2010, Tanaka 2011, Yamaguchi, Kanemitsu et al. 2011, Ohtsuka, Kono et al. 2012, Tamura, Ohtsuka et al. 2013, Dortch, Stauffer et al. 2015, Goh, Lin et al. 2015, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

Kontrovers diskutiert wird auch das Vorgehen nach mehreren stabilen Verlaufskontrollen. Auf der einen Seite wird in der Studie von Moris et al. berichtet, dass das Progressionsrisiko für ein invasives Karzinom nach fünf Jahren äußerst gering ist bei einem Niedrig-Risiko-Seitengang-IPMN. Auf der anderen Seite wird von einem anhaltenden oder sogar ansteigenden Risiko berichtet und wiederum eine Fortführung der Verlaufskontrollen auch nach fünf Jahren empfohlen. (Khannoussi, Vullierme et al. 2012, Del Chiaro, Ateeb et al. 2017, Moris, Raimondo et al. 2017, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017)

Wenn bei den Verlaufskontrollen bei OP-fähigen Patienten „high-risk stigmata“ auftreten, sollte eine Resektion angestrebt werden. Sollte diese nicht stattfinden, wird empfohlen Verlaufskontrollen in kürzeren Intervallen (3-9 Monate) durchzuführen. (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017)

Insbesondere eine Wachstumsrate $> 5 \text{ mm} / 2 \text{ Jahren}$ sollte als „worrisome feature“ verstanden werden und es sollte in kürzeren Abständen kontrolliert werden (Kang, Jang et al. 2011, Kwong, Lawson et al. 2015, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

Zur weiteren Einschätzung der Verlaufskontrolldauer analysierten die Studien von Tanno et al. sowie von Date et al. die Inzidenz der Entwicklung eines zusätzlichen PDAC während einer Beobachtungszeit von mehr als fünf Jahren. Hierbei betragen die 5- und 10-Jahres Inzidenzen bei Tanno et al. 3,0 % und 8,8 % sowie bei Date et al. 2,2 % und 8,7 %. (Tanno, Nakano et al. 2010, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017, Date, Ohtsuka et al. 2018)

Dies berücksichtigend ist eine Beobachtungsdauer länger als fünf Jahre notwendig, um ein zusätzliches PDAC frühzeitig detektieren und entsprechend therapieren zu können (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Ein festes Beobachtungsprotokoll wird von Tanaka et al. nicht empfohlen, jedoch darauf hingewiesen, dass viele japanische Mediziner ein Protokoll verwenden, das eine Kombination aus abwechselnd CT und MRCP/ EUS zusammen mit körperlicher Untersuchung sowie eine halbjährliche Blutuntersuchung auf Tumormarker und Hämoglobin A1c (HbA1c) beinhaltet (Ohtsuka and Tanaka 2014, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

In der AGA-Leitlinie wird dem gegenüber eine zurückhaltendere Empfehlung bzgl. des Beobachtungszeitraums und der Indikationen ausgesprochen: Es wird empfohlen, dass Patienten ein klares Verständnis von Nutzen und Risiko haben sollten, bevor die Entscheidung getroffen wird eine Pankreaszyste zu beobachten. Beispielsweise ist der Nutzen für Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung unter Umständen gering zu bewerten. Ebenso ist die Vorgehensweise bei Patienten, die alters- oder komorbiditätsbedingt nicht mehr anästhesiefähig sind, nicht zweckmäßig. (Vege, Ziring et al. 2015)

Außerdem wird vorgeschlagen, dass bei Pankreaszysten < 3 cm ohne solide Komponente oder dilatiertem MPD eine Überwachung mittels MRT zunächst nach einem Jahr und anschließend alle zwei Jahre für insgesamt fünf Jahre erfolgen sollte, falls keine Änderung der Zystengröße oder -charakteristika auftritt. Es wird geschätzt, dass sich eine zufällig in der MRT aufgefallene Pankreaszyste mit einem Risiko von 10:100.000 muzinös invasiv maligne verhält und mit einem Risiko von 17:100.000 ein PDAC vorliegt. Somit ist das Gesamtmalignitätsrisiko einer zufällig entdeckten Pankreaszyste sehr gering. Die MRT ist gegenüber der CT die bevorzugte Modalität für Verlaufskontrollen, weil Patienten einerseits keiner Strahlung ausgesetzt sind und andererseits eine bessere Darstellung einer möglichen Kommunikation zwischen MPD und assoziierter Zyste erfolgt. Der Vorteil gegenüber der EUS besteht in der geringeren Invasivität. Die oben genannten Follow-up Abstände sind durch keinerlei Evidenz begründet, werden aber aufgrund des niedrigen absoluten Risikos für eine maligne Entartung für angemessen gehalten. Ergänzend wird vorgeschlagen, dass Pankreaszysten, die mindestens zwei Risikomerkmale wie Zystengröße ≥ 3 cm, ein dilatierter MPD oder das Vorhandensein einer soliden Komponente aufweisen, mittels EUS-FNA untersucht werden sollten. Zu erwägen ist eine solche diagnostische Abklärung auch, wenn trotz nur eines vorliegenden Risikofaktors dieser deutlich ausgeprägt ist. Sollte in der EUS-FNA ein unauffälliger Befund zur Darstellung kommen, werden Kontrolluntersuchungen mittels MRT zunächst nach einem Jahr und anschließend alle zwei Jahre empfohlen. Bei signifikanten Veränderungen in der Zystencharakteristik, d.h. Entwicklung einer soliden Komponente, Größenprogress des Pankreasgangs und/ oder Zystendurchmesser ≥ 3 cm ergibt sich die Indikation zur EUS-FNA. (Vege, Ziring et al. 2015)

Die AGA widmet sich in ihrer Leitlinie außerdem der Frage, wann eine Überwachung bzw. Beobachtung abgebrochen werden kann. Diesbezüglich wird empfohlen die Verlaufskontrollen bei nicht signifikant veränderter Zystencharakteristik nach fünf Jahren abubrechen oder dann, wenn der Patient nicht mehr operabel ist. (Vege, Ziring et al. 2015)

Es wird berücksichtigt, dass in dem der Leitlinie zugehörigen technischen Review von Scheiman et al. das Risiko einer malignen Transformation mit 0,24 %/ Jahr berechnet wurde (Scheiman, Hwang et al. 2015, Vege, Ziring et al. 2015). Hierbei wurden 22 Fallserien respektive 6240 Patienten eingeschlossen (Scheiman, Hwang et al. 2015).

Da das Entartungsrisiko einer unverändert gleichbleibenden Zyste noch einmal niedriger eingeschätzt wird, ist anzunehmen, dass die Kosten für die weitere Überwachung und die OP-Risiken dann überwiegen. Eine Fortführung der Überwachung kann bei starker Familienanamnese bezüglich eines PDAC oder nicht eindeutigen Veränderungen in Zysten mit Hochrisikofaktoren erwogen werden. (Vege, Ziring et al. 2015)

Die Empfehlungen der europäischen Leitlinie das Follow-up von IPMN betreffend ähneln denen der IAP-Leitlinie (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017, Del Chiaro, Scholten et al. 2018): Zur Abschätzung des malignen Risikos einer IPMN sollten einige Merkmale berücksichtigt werden (Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Hochprädictiv für Malignität sind ein Ikterus, anreichernde murale Knoten (≥ 5 mm) oder eine solide Komponente, eine positive Zytologie oder eine Erweiterung des MPD ≥ 10 mm (Sahora, Mino-Kenudson et al. 2013, Aso, Ohtsuka et al. 2014, Fritz, Klauss et al. 2014, Goh, Thng et al. 2014, Roch, Ceppa et al. 2014, Dortch, Stauffer et al. 2015, Nguyen, Toste et al. 2015, Robles, Maire et al. 2016, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Mit einem erhöhten Risiko für eine HGD oder einen Tumor verknüpft ist eine MPD-Dilatation von 5-9,9 mm, eine Zystenwachstumsrate ≥ 5 mm/ Jahr, eine Erhöhung des CA 19-9-Wertes (> 37 U/ml), Symptome, anreichernde murale Knoten < 5 mm und/ oder ein Zystendurchmesser ≥ 40 mm (Abdeljawad, Vemulapalli et al. 2014, Hackert, Fritz et al. 2015, Kim, Jang et al. 2015, Kwong, Lawson et al. 2015, Wang, Zhang et al. 2015, Seo, Byun et al. 2016, Jang, Park et al. 2017, Del Chiaro, Scholten et al. 2018).

Für alle Patienten mit einer IPMN ohne Indikation für eine operative Intervention und ohne weitere Risikofaktoren sind routinemäßige Verlaufskontrollen empfohlen – im ersten Jahr halbjährlich, anschließend in jährlichen Abständen. Halbjährliche Verlaufskontrollen auch über das erste Jahr hinaus werden für Patienten mit einer relativen Indikation für eine Operation sowie für ältere und komorbide Patienten empfohlen. (Del Chiaro, Scholten et al. 2018) Da das Risiko einer Progression einer IPMN über die Zeit ansteigt, sollten regelmäßige Follow-up Untersuchungen erfolgen, solange der Patient OP-fähig ist (Crippa, Pezilli et al. 2017, Del Chiaro, Ateeb et al. 2017, Lawrence, Attiyeh et al. 2017, Del Chiaro, Scholten et al. 2018).

Da sich die Empfehlungen in der IAP-Leitlinie jedoch nur auf IPMN beziehen, wird im Folgenden noch der europäischen Leitlinie entnehmend darauf eingegangen wie sonstige PCN zu beobachten sind (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017, Del Chiaro, Scholten et al. 2018): MCN sollten dann chirurgisch therapiert werden, wenn eine Zystengröße ≥ 40 mm vorliegt, die Patienten symptomatisch sind oder Risikofaktoren wie z.B. murale Knoten vorliegen (Nilsson, Keane et al. 2016, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Wenn der Zystendurchmesser < 40 mm beträgt und keine Risikofaktoren oder entsprechende Symptome bestehen, wird empfohlen lebenslang regelmäßige Verlaufskontrollen (im ersten Jahr halbjährlich, dann jährlich) durchzuführen, solange der Patient OP-fähig ist (Crippa, Fernández-Del Castillo et al. 2010, Del Chiaro, Scholten et al. 2018).

Im Falle einer SPN auch bei Vorliegen synchroner oder metachroner Metastasen sollte eine radikale Resektion erfolgen (Cai, Ran et al. 2014, Kim, Choi et al. 2014, Del Chiaro, Scholten et al. 2018).

Bei SCN wird empfohlen in asymptomatischen Fällen eine Follow-up Untersuchung ein Jahr nach Diagnosestellung durchzuführen und bei unverändertem Befund im Folgenden nur noch symptomadaptiert Verlaufskontrollen durchzuführen. Sollte der Befund unklar sein, wird empfohlen Verlaufskontrollen entsprechend einer Seitengang-IPMN vorzunehmen. Operative Maßnahmen werden nur bei symptomatischen Patienten zur Symptomreduktion empfohlen, wenn dem Pankreas naheliegende Organe durch die SCN komprimiert werden und dadurch die Symptome verursacht werden. (Del Chiaro, Scholten et al. 2018)

Bei einer unklaren zystischen Pankreasraumforderung wird empfohlen je nach Zystengröße vorzugehen, d.h. bei einem Durchmesser < 15 mm genügt es entweder eine Schnittbildgebung oder eine EUS durchzuführen, bei einem Durchmesser ≥ 15 mm sowie bei unklarer Diagnose wird empfohlen beides, gegebenenfalls einschließlich FNA, zu initiieren (Morris-Stiff, Falk et al. 2013, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Sollte eine Zyste < 15 mm groß sein und keine Risikofaktoren aufweisen, wird empfohlen diese zunächst jährlich zu kontrollieren und falls nach drei Jahren immer noch keine Befundänderung aufgetreten ist, die Verlaufskontrollen auf zweijährliche Abstände auszudehnen (Das, Wells et al. 2008, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Zysten ≥ 15 mm sollten im ersten Jahr halbjährlich und schließlich jährlich durch eine Follow-up Untersuchung kontrolliert werden (Del Chiaro, Ateeb et al. 2017, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Es wird eine lebenslange Fortführung der Follow-up Untersuchungen empfohlen (Del Chiaro, Scholten et al. 2018).

1.6.2 Resektionsindikation

In der IAP-Leitlinie wird zunächst auf Resektionsindikationen bei Seitengang-IPMN eingegangen (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017): Hierfür ist relevant, dass in sieben berücksichtigten Studien in 31,1 % der resezierten Seitengang-IPMN ein invasives Karzinom oder eine HGD festgestellt werden konnten (Sahora, Mino-Kenudson et al. 2013, Aso, Ohtsuka et al. 2014, Fritz, Klauss et al. 2014, Goh, Thng et al. 2014, Jang, Park et al. 2014, Roch, Ceppia et al. 2014, Nguyen, Toste et al. 2015, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Da die jährliche Progressionsrate zur HGD oder zum invasiven Karzinom mit 1,4 bis 6,9 % gering ist, unterstützen diese Zahlen ein konservatives Vorgehen mit regelmäßigen Follow-up- Untersuchungen solange keine Hinweise auf eine maligne Entartung vorliegen (Uehara, Nakaizumi et al. 2008, Das, Ngamruengphong et al. 2009, Tanno, Nakano et al. 2010, Kang, Jang et al. 2011, Lafemina, Katabi et al. 2013, Malleo, Marchegiani et al. 2015, Crippa, Bassi et al. 2017, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Absolute Indikationen für eine Resektion sind eine positive Zytologie für eine HGD sowie das Vorhandensein muraler Knoten (Pitman, Michaels et al. 2008, Genevay, Mino-Kenudson et al. 2011, Ono, Yaeger et al. 2011, Kawada, Uehara et al. 2016, Moris, Raimondo et al. 2016, Riditid, DeWitt et al. 2016, Tanaka, Fernández-Del Castillo

et al. 2017). Analysen von resezierten Seitengang-IPMN deuten darauf hin, dass Knotengrößen von 5, 7 und 10 mm in der EUS eine gute Vorhersagekraft für ein invasives Karzinom oder eine HGD haben (Sensitivität 73-100 %, Spezifität 73-85 %) (Uehara, Ishikawa et al. 2011, Hirono, Tani et al. 2012, Kobayashi, Sugimori et al. 2012, Shimizu, Yamaue et al. 2013, Kim, Park et al. 2014, Kobayashi, Fujita et al. 2014, Kawada, Uehara et al. 2016, Suzuki, Nakazato et al. 2016, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Somit wurde ein Cut-off Wert von 5 mm zur Identifikation eines invasiven Karzinoms und einer HGD festgesetzt (Kim, Song et al. 2015, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms oder HGD besteht auch bei Vorliegen eines erhöhten CA19-9 Wertes (> 37 U/l), wobei die Spezifität hierfür gering ist (Fritz, Hackert et al. 2011, Kim, Jang et al. 2015, Wang, Zhang et al. 2015, Jang, Park et al. 2017, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Die Zystengröße allein ist kein ausreichender Parameter zur Entscheidung für eine Resektion aufgrund ihres schlechten Vorhersagewertes für ein invasives Karzinom oder eine HGD, jedoch kann bei jüngeren Patienten mit einer Zystengröße > 2 cm eine Resektion in Erwägung gezogen werden (Jang, Kim et al. 2008, Weinberg, Spiegel et al. 2010, Cauley, Waters et al. 2012, Ohtsuka, Kono et al. 2012, Jang, Park et al. 2017, Masica, Dal Molin et al. 2017, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Eine solche Entscheidung sollte in jedem Fall individuell getroffen werden und nicht nur das Risiko für eine maligne Entartung, sondern auch Komorbiditäten, Zystenlokalisierung etc. mitberücksichtigen (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

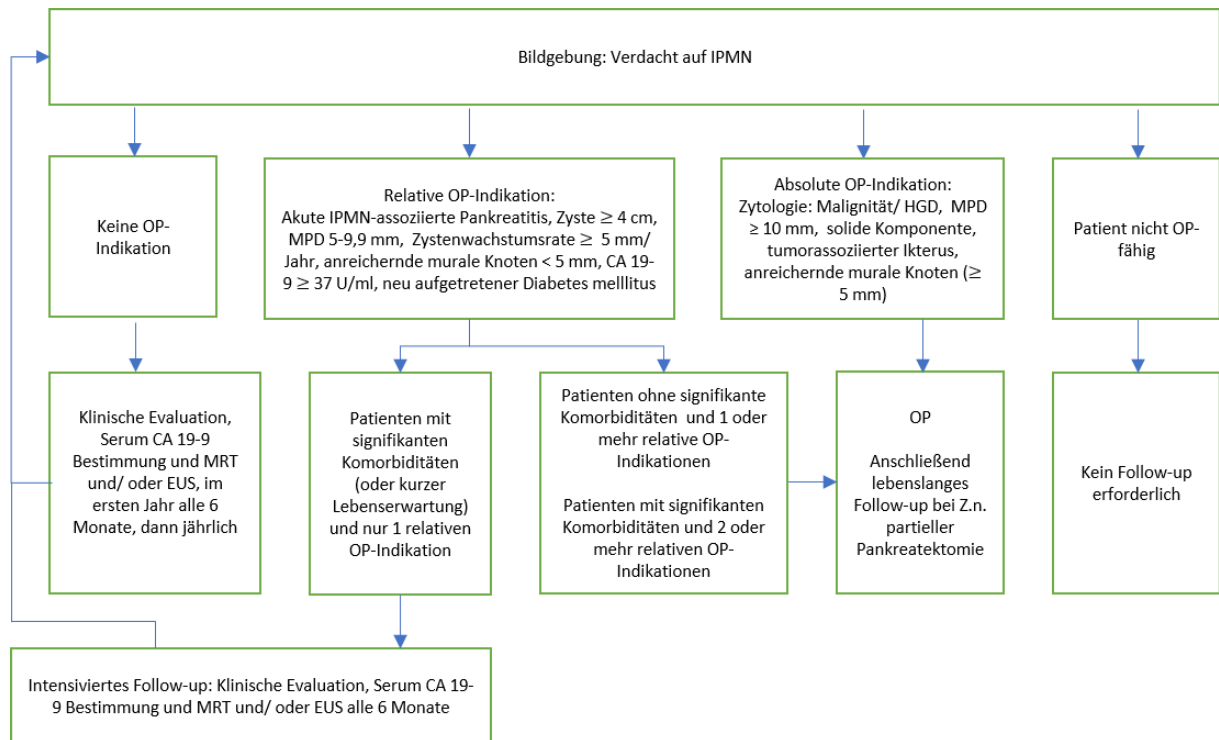
Eindeutiger ist die Entscheidung zur Resektion bei Vorliegen einer Hauptgang-IPMN (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Hier beträgt die durchschnittliche Häufigkeit eines invasiven Karzinoms oder einer HGD 61,6 %, die einer invasiven IPMN 43,1 % (Salvia, Fernández-del Castillo et al. 2004, Suzuki, Atomi et al. 2004, Lee, Lee et al. 2005, Schmidt, White et al. 2007, Kim, Park et al. 2008, Nagai, Doi et al. 2008, Schnelldorfer, Sarr et al. 2008, Waters, Schmidt et al. 2008, Nara, Onaya et al. 2009, Ohno, Hirooka et al. 2009, Crippa, Fernández-Del Castillo et al. 2010, Hwang, Jang et al. 2012, Marchegiani, Mino-Kenudson et al. 2015, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Aufgrund dieser Zahlen wird eine Resektion für alle OP-fähigen Patienten mit MPD-Dilatation > 10 mm, Ikterus oder muralen Knoten empfohlen (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Im Gegensatz zu den Seitengang-IPMN gibt es hier keine konsistenten Daten zu Knotengrößen, jedoch zur MPD-Dilatation (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Hier gilt wie bereits bei der Seitengang-IPMN eine Erweiterung von 5-9 mm als „worrisome feature“ und sollte weiter beobachtet, nicht jedoch direkt reseziert werden (Salvia, Fernández-del Castillo et al. 2004, Waters, Schmidt et al. 2008, Hwang, Jang et al. 2012, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

Die Empfehlungen der europäischen Leitlinie stützen die der IAP-Leitlinie größtenteils. Folgendes wird empfohlen (Del Chiaro, Scholten et al. 2018): Eine Indikation zur chirurgischen Resektion besteht sowohl für OP-fähige Patienten mit Hauptgang-IPMN (absolute Indikation bei einer MPD-Dilatation ≥ 10 mm, relative Indikation bei einer MPD-Dilatation zwischen 5 und 9,9 mm) als auch für OP-fähige Patienten mit Mischtyp-IPMN (Mimura, Masuda et al. 2010, Tian, Gao et al. 2015, Seo, Byun et al. 2016, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Sollte der MPD > 5 mm dilatiert sein, bestehen nach aktuellen Studien Malignitätsraten von 30 bis 90 % (Ogawa, Itoh et al. 2008, Shin, Han et al. 2010, Jun, Kwon et al. 2011, Abdeljawad, Vemulapalli et al. 2014, Kawakubo, Tada et al. 2014, Dortch, Stauffer et al. 2015, Hackert, Fritz et al. 2015, Kang, Jang et al. 2015, Robles, Maire et al. 2016, Seo, Byun et al. 2016, Del Chiaro, Scholten et al. 2018).

Somit ist dies auch der Schwellenwert für eine chirurgische Resektion bei Hauptgang- und Mischtyp-IPMN. Bei Patienten mit einer Seitengang-IPMN besteht dann eine absolute OP-Indikation, wenn ein Ikterus, eine positive Zytologie, ein kontrastanreichernder muraler Knoten ≥ 5 mm oder eine solide Masse vorliegen. Eine relative OP-Indikation liegt vor, wenn die Zystenwachstumsrate ≥ 5 mm/ Jahr beträgt, CA 19-9 > 37 U/ml ohne Ikterus gemessen wird, der MPD zwischen 5 und 9,9 mm dilatiert ist, ein Zystendurchmesser ≥ 4 cm vorliegt, entsprechende Symptome bestehen und kontrastanreichernde murale Knoten < 5 mm darstellbar sind. (Del Chiaro, Scholten et al. 2018)

Je mehr Risikofaktoren vorliegen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für Malignität (Sugiyama, Izumisato et al. 2003, Goh 2015). In Abbildung 2 ist die Evaluation einer OP-Indikation gemäß der europäischen Leitlinie basierend auf einer Darstellung von Del Chiaro et al. graphisch dargestellt.

Die Indikationsstellung zur Resektion erfolgt den beiden zuvor dargestellten Leitlinien gegenüber in der AGA-Leitlinie deutlich eingeschränkter: Bei gleichzeitigem Vorliegen einer soliden Komponente sowie eines dilatierten MPD und/oder auffälliger Befunde in der EUS-FNA wird empfohlen, dass eine chirurgische Resektion vorgenommen werden sollte, um das Risiko karzinomassoziierter Mortalität zu reduzieren. Eine positive Zytologie in einer EUS-FNA hat die höchste Spezifität zur Diagnostizierung von Malignität. Ebenso wird die Spezifität zur Diagnostizierung von Malignität hoch eingeschätzt, wenn sowohl eine solide Komponente als auch ein dilatierter MPD vorliegen. Dennoch ist es wichtig zu betonen, dass es keine Daten über den Einfluss von multiplen Hochrisikofaktoren auf das Risiko einer malignen Entartung gibt. (Vege, Ziring et al. 2015)



CA 19-9 - Carbohydrate Antigen CA19-9; EUS - Endosonographie; HGD - High Grade Dysplasie; IPMN - Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie; MPD - Pankreashauptgang; MRT - Magnetresonanztomographie; Z.n. - Zustand nach

Abbildung 2: Evaluation der OP-Indikationen bei Verdacht auf IPMN

(frei übersetzt in Anlehnung an Del Chiaro, Scholten et al. (2018))

1.7 Psychosoziale Faktoren und Kosten

1.7.1 Psychosoziale Faktoren

Der psychosoziale Aspekt wird in der Entscheidung, wie mit der Diagnose einer Pankreaszyste weiter verfahren werden soll, oftmals außer Acht gelassen. Je nach Malignitätspotenzial der Pankreaszyste wird entschieden, ob eine Resektion oder ein Follow-up empfohlen wird. Jedoch ist die Entscheidung trotz definierter Kriterien durch die vorhandenen Leitlinien nicht immer klar. In den letzten Jahren wurden Studien von Puri et al. sowie Marinelli et al. zur besseren Einschätzung der Therapieentscheidung in den Grenzfällen Resektion vs. Follow-up publiziert (Puri, Watkins et al. 2018, Marinelli, Secchettin et al. 2020). Zunächst publizierten Puri et al. 2018 eine Studie, in der Patienten mit einer IPMN, die bereits operiert wurden, in 95 % der Fälle rückwirkend zufrieden mit der Entscheidung zur Resektion waren, weil sie sich nach der Operation weniger ängstlich fühlten als zuvor (Puri, Watkins et al. 2018).

Zu einem ähnlichen Resultat gelangten auch Marinelli et al. in ihrer 2020 veröffentlichten Studie, in der die psychischen Auswirkungen eines regelmäßigen Follow-ups versus einer OP bei Patienten mit einer IPMN untersucht wurden. Mittels Auswertung des Gesundheitsfragebogens SF-36, einer Symptom-Checkliste sowie einer Stressskala konnte gezeigt werden, dass

eine höhere psychische Belastung in der Gruppe der beobachteten Patienten besteht, da bei ihnen signifikant mehr Angst ($p=0,002$), Depressionen ($p=0,047$) und Somatisierungsstörungen ($p=0,032$) vorlagen. Gemäß den Autoren sollte dieses Wissen künftig einen größeren Einfluss auf die Therapieentscheidung haben. (Marinelli, Secchettin et al. 2020)

1.7.2 Kosten

Ein weiterer wichtiger Punkt, das oft jahrelange Follow-up betreffend, ist der Kostenfaktor regelmäßig durchzuführender bildgebender Untersuchungen sowie ärztlicher Vorstellungen und gegebenenfalls auch Operationen. Hierzu haben Sharib et al. und Lobo et al. im Jahr 2020 zwei Studien veröffentlicht (Lobo, Scheiman et al. 2020, Sharib, Esserman et al. 2020).

Sharib et al. kommen zu dem Schluss, dass aufgrund der Übertherapie niedrigmaligner Zysten derzeit nicht kosteneffektiv therapiert wird. Eine vertretbare Kostenbilanz läge dann vor, wenn unnötige Operationen bei niedrigmalignen Zysten vermieden würden sowie die Spezifität bei hochgradig malignen Zysten $> 67\%$ betrage. (Sharib, Esserman et al. 2020)

Lobo et al. verglichen in ihrer Studie neben Mortalität, verpassten Karzinomen, Operationshäufigkeit, Bildgebung, Kosten und Quality Adjusted Life Years die Kosteneffektivität der IAP-Leitlinie mit der der AGA-Leitlinie. Bei gleich hoher Mortalitätsrate entstehen durch Anwendung der IAP-Leitlinie pro detektiertem Karzinomfall 3,6 Millionen Dollar mehr Kosten als bei Anwendung der AGA-Leitlinie. Die IAP-Leitlinie verursacht mehr Operationen und Bildgebung, was sich in höheren Kosten niederschlägt (168,3 vs. 89,4 Millionen Dollar). Jedoch werden durch die AGA-Leitlinie auch mehr Karzinompatienten übersehen (71 vs. 49). Laut den Autoren verursacht die AGA-Leitlinie bei einer geringen Wahrscheinlichkeit der Malignitätsentwicklung (jährlich 0,12 %) weniger Kosten bei gleichbleibender Mortalitätsrate. (Lobo, Scheiman et al. 2020)

1.8 Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Leitlinien

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich sowohl die AGA-, die IAP- als auch die europäische Leitlinie hinsichtlich ihrer Empfehlungen im Umgang mit SPN und MCN ähneln – insofern, dass in allen drei Leitlinien eine Resektion angestrebt wird (Vege, Ziring et al. 2015, Lekkerkerker, Besselink et al. 2017, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Was jedoch den Umgang mit IPMN betrifft, empfiehlt die AGA-Leitlinie ein anderes Vorgehen als die IAP- und die europäische Leitlinie (Lekkerkerker, Besselink et al. 2017).

Die Unterschiede sind in Tabelle 3 basierend auf einer Tabelle von Lekkerkerker et al., aktualisiert bezüglich der revidierten IAP-Leitlinie sowie der europäischen Leitlinie, dargestellt.

Tabelle 3: OP-Indikationen gemäß den aktuellen Leitlinien

(frei übersetzt in Anlehnung an Lekkerkerker, Besselink et al. (2017)), aktualisiert bezüglich der revidierten IAP-Leitlinie von 2017 sowie der europäischen Leitlinie von 2018 (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017, Del Chiaro, Scholten et al. 2018)

| | Absolute OP-Indikation | Relative OP-Indikation |
|---|--|--|
| IAP-Leitlinie, Tanaka et al., 2017 | zystenbedingter obstruktiver Ikterus MPD-Dilatation ≥ 10 mm anreichernde murale Knoten > 5 mm | Zystendurchmesser ≥ 3 cm MPD-Dilatation 5-9 mm anreichernde murale Knoten < 5 mm abrupte Kaliberschwankung des MPD mit distaler Pankreasatrophie Lymphadenopathie anreichernde und verdickte Zystenwand CA19-9-Erhöhung im Serum Zystenwachstumsrate > 5 mm/ 2 Jahre Pankreatitis |
| Europäische Leitlinie, Del Chiaro et al., 2018 | positive Zytologie für Malignität/ HGD solide Komponente tumorassoziierter Ikterus anreichernde murale Knoten (≥ 5 mm) MPD-Dilatation ≥ 10 mm | Zystenwachstumsrate ≥ 5 mm/ Jahr CA 19-9 $> U/ml$ MPD-Dilatation 5-9,9 mm Zystendurchmesser ≥ 40 mm neu aufgetretener Diabetes mellitus akute IPMN-assoziierte Pankreatitis anreichernde murale Knoten (< 5 mm) |
| AGA-Leitlinie, Vege et al., 2015 | solide Komponente <u>und</u> MPD ≥ 5 mm (in MRT <u>und</u> EUS) positive Zytologie für Malignität | |

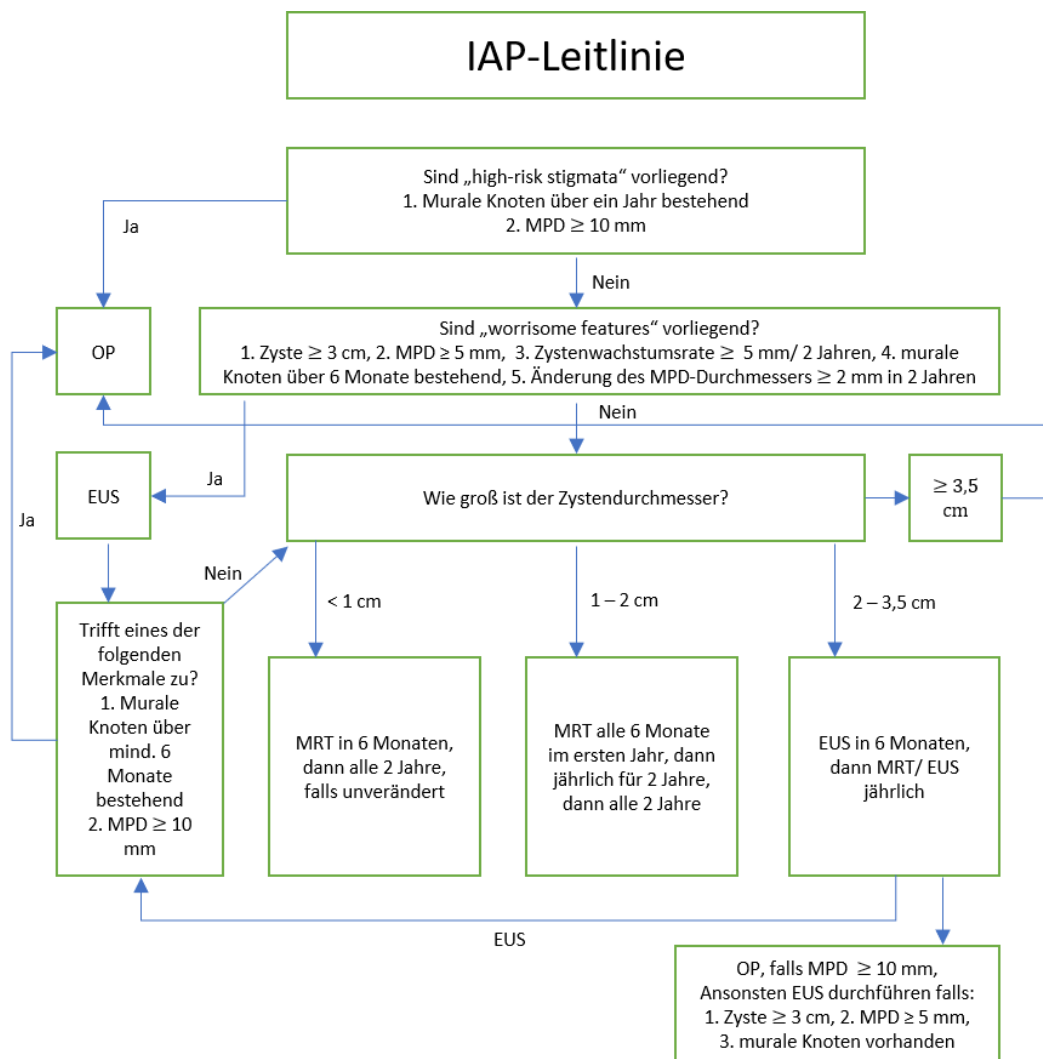
AGA - American Gastroenterological Association; CA 19-9 - Carbohydrate Antigen 19-9; CT - Computertomographie; EUS - Endosonographie; HGD - High Grade Dysplasie; IAP - International Association of Pancreatology; IPMN - Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie; MPD – Pankreashauptgang; MRT - Magnetresonanztomographie

Während in der IAP- und der europäischen Leitlinie eine Resektion empfohlen wird, sobald eine MPD-Dilatation vorliegt, d.h. sobald die Verdachtsdiagnose einer Hauptgang- oder Mischtyp-IPMN gestellt wird, fordert die AGA-Leitlinie zusätzlich das Vorhandensein einer soliden Komponente sowohl in der MRT als auch in der EUS oder eines Hinweises auf Malignität in der Zytologie (Vege, Ziring et al. 2015, Lekkerkerker, Besselink et al. 2017, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017, Del Chiaro, Scholten et al. 2018).

Außerdem ist einer der größten Unterschiede der drei Leitlinien die Handhabung von primär als niedrig-maligne eingestuftem Seitengang-IPMN. Sowohl die IAP-, als auch die europäische Leitlinie empfehlen eine Fortsetzung regelmäßiger Follow-up Untersuchungen, solange der Patient OP-fähig ist (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Die AGA-Leitlinie empfiehlt eine Beendigung des Follow-ups nach 5-jähriger unauffälliger Überwachung (Vege, Ziring et al. 2015).

Lobo et al. haben im Jahr 2020 in einem Leitlinienvergleich modellhaft die Empfehlungen der IAP-Leitlinie von 2017 sowie die der AGA-Leitlinie von 2015 gegenübergestellt und hierbei v.a. die Unterschiede den Beobachtungszeitraum bzw. die OP-Indikation betreffend herausgearbeitet (Vege, Ziring et al. 2015, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017, Lobo, Scheiman et al. 2020).

Abbildungen 3a und 3b visualisieren basierend auf der modellhaften Darstellung von Lobo et al. den Leitlinienvergleich der IAP- mit der AGA-Leitlinie.

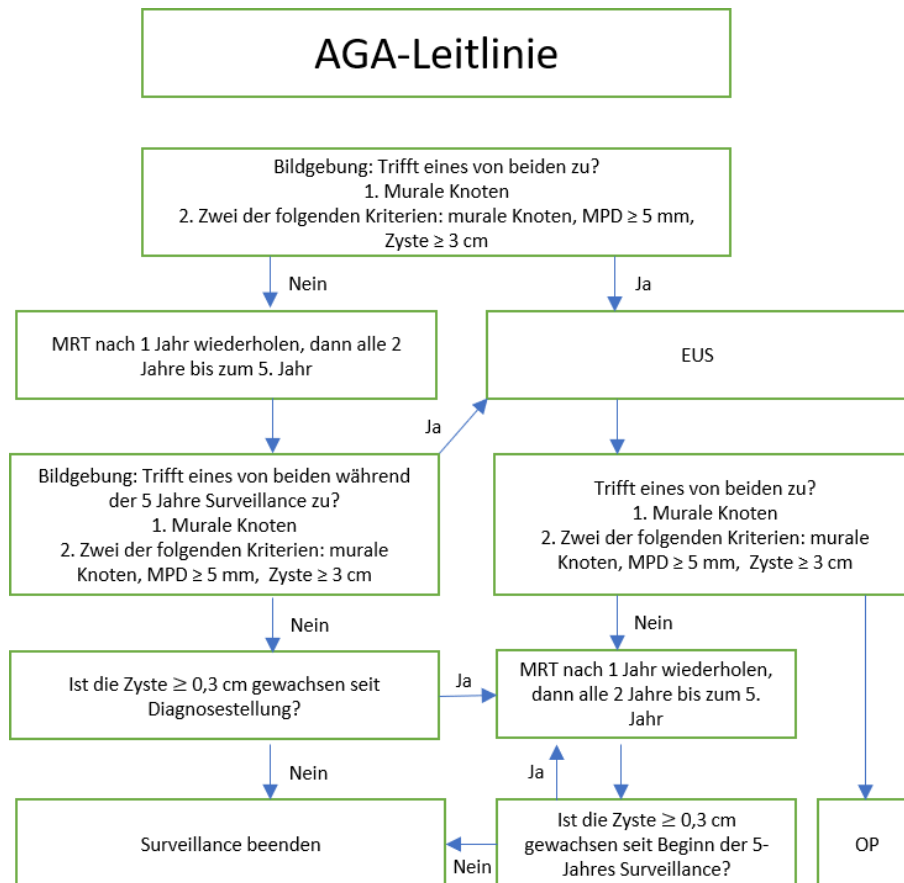


a)

AGA - American Gastroenterological Association; EUS - Endosonographie; IAP - International Association of Pancreatology; MPD - Pankreas-hauptgang; MRT – Magnetresonanztomographie; PCN - Pankreatische zystische Neoplasie

Abbildung 3: Vergleichende modellhafte Darstellung des Managements von PCN gemäß (a) IAP-Leitlinie und (b) AGA-Leitlinie

(frei übersetzt in Anlehnung an Lobo, Scheiman et al. (2020))



b)

AGA - American Gastroenterological Association; EUS - Endosonographie; IAP - International Association of Pancreatology; MPD - Pankreas-hauptgang; MRT - Magnetresonanztomographie; PCN - Pankreatische zystische Neoplasie

Abbildung 3: Vergleichende modellhafte Darstellung des Managements von PCN gemäß (a) IAP-Leitlinie und (b) AGA-Leitlinie

(frei übersetzt in Anlehnung an Lobo, Scheiman et al. (2020))

1.9 Zielsetzung

Angesichts dieser teilweise sehr unterschiedlichen Empfehlungen zum Umgang mit dem Vorhandensein zystischer Pankreasläsionen soll in dieser Arbeit die Entwicklung beobachteter Pankreaszysten genauer betrachtet werden. Hierzu wurden Patientinnen und Patienten mit Pankreaszysten der Interdisziplinären Pankreassprechstunde des Klinikums rechts der Isar in München (Zeitraum: 01.07.2007-31.12.2015) identifiziert, die diesbezüglich keiner Operation zugeführt wurden.

Im Anschluss wurde für alle identifizierten Patienten die Anzahl der Follow-up-Vorstellungen im Klinikum rechts der Isar eruiert sowie die Entwicklung der Pankreaszysten erfasst. Im Folgenden sollen zunächst die patienten- und zystenbezogenen Merkmale aller beobachteten Patienten veranschaulicht werden sowie die Diagnosestellung und das anschließende Follow-

up dargestellt werden. Insbesondere im Hinblick auf wiederkehrende Diskussionen bezüglich Kosteneffektivität vs. Notwendigkeit teils jahrelanger Follow-up Untersuchungen soll weiterhin untersucht werden, wie hoch das Risiko einer malignen Transformation einer Seitengang-IPMN nach einer Beobachtungszeit von 60 Monaten oder länger ist. Nach diesem Zeitraum wird gemäß der AGA-Leitlinie ein Follow-up bei ausbleibendem Zystenprogress bzw. etwaigen Malignitätskriterien beendet. Gemäß der IAP- und europäischen Leitlinie wird das Follow-up auch darüber hinaus fortgeführt, wenn es angesichts des Alters und der Komorbiditäten gerechtfertigt ist.

2 Material und Methoden

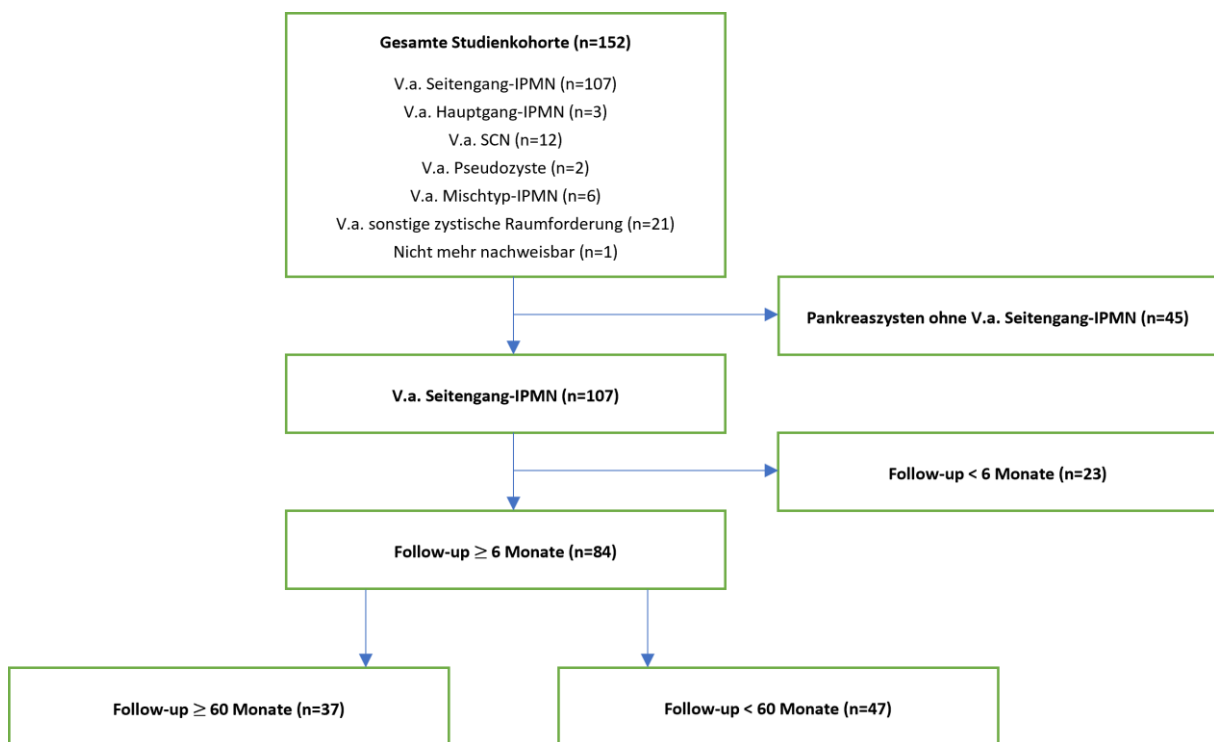
2.1 Patientenkollektiv

Ab Februar 2016 wurde retrospektiv eine Datenbank aller von 01.07.2007-31.12.2015 in der Pankreassprechstunde des Klinikums rechts der Isar vorstelligen Patienten mit zystischen Pankreasläsionen, die keiner Operation zugeführt wurden, erstellt. Hierzu wurde das von der Klinik zur Patientenverwaltung genutzte Datenbanksystem SAP entsprechend durchsucht und Patienten mit den Verdachtsdiagnosen Seitengang-IPMN, SCN, Pseudozyste, Mischtyp-IPMN, Hauptgang-IPMN und sonstigen zystischen Raumforderungen identifiziert sowie in die Datenbank aufgenommen. Erfasst wurden dabei zunächst – sofern entsprechende Angaben in der Datenbank auffindig gemacht werden konnten - Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Datum des Erstbesuchs, Datum der Erstdiagnose (falls abweichend vom Datum des Erstbesuchs), Gewicht, Größe, Body-Mass-Index (BMI), Vorhandensein eines Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Alkoholkonsum, zurückliegende Pankreaserkrankungen, zurückliegende Interventionen am Pankreas, Karzinome in der Eigenanamnese, die Familienanamnese bezüglich eines PDAC, ob es ein Zufallsbefund war, ob Symptome vorlagen und wenn ja welche. Hierbei wurde insbesondere auf Schmerzen, Pankreatitis, Ikterus und Gewichtsverlust geachtet. Zudem wurden folgende laborchemische Parameter im Serum erfasst: CA 19-9, CEA, C-reaktives Protein (CRP), Amylase und Lipase. An bildgebenden Untersuchungen wurde in den Datensatz aufgenommen, ob eine CT, MRT oder eine EUS erfolgte sowie anhand welcher bildgebenden Modalität eine Diagnose gestellt und v.a. welche Diagnose gestellt werden konnte. Erfasst wurden außerdem die Zystengröße, die Anzahl der Zysten, die Lokalisation der Zysten im Pankreas, die Uni- oder Multilokularität, ob murale Knoten, eine Kalzifizierung oder Septierung vorlagen sowie ob der MPD > 6 mm dilatiert war, ob eine Verbindung zwischen MPD und Zyste bestand und ob der Ductus hepaticus communis (DHC) dilatiert war. Dargestellt wurde weiterhin, ob eine EUS-FNA erfolgte. In diesem Fall wurde zudem erfasst, ob die Zystenflüssigkeit muzinös oder serös imponierte. Die Zytologie der Zystenflüssigkeit wurde untersucht sowie Amylase, Lipase, CEA und CA19-9 in der Zystenflüssigkeit bestimmt. Weiterhin wurde festgehalten, ob eine OP-Indikation zu irgendeinem Zeitpunkt bestand und aus welchen Gründen diese nicht erfolgte. Die Auswahl der erfassten Parameter erfolgte basierend auf den Empfehlungen der Leitlinien. Außerdem wurden in einem separaten Datensatz alle Folgeuntersuchungen der erfassten Personen aufgenommen. Mittels zuvor festgelegter Patienten-Identifikationsnummer (1-152) kann die Zuordnung zum jeweiligen Patienten erfolgen. In diesem separaten Datensatz wurde die Anzahl der Follow-up-Untersuchungen mit jeweiligem Vorstellungs- bzw. Untersuchungsdatum im Klinikum rechts der Isar erfasst, erneut wurde festgehalten, welche Bildgebung durchgeführt wurde sowie ob eine Änderung der Symptome oder des bildgebenden Befunds vorlag sowie ggf. wie sich die Symptom- oder Befundänderung äußerte.

Ergänzend wurden auch hier Blutwerte (CRP, Albumin, Amylase, Lipase, CEA und CA19-9) sowie Amylase, Lipase, CEA und CA19-9 in der Zystenflüssigkeit erfasst, falls diese bei der jeweiligen Follow-up Untersuchung mittels Blutabnahme bzw. EUS-FNA bestimmt worden waren.

Da in dieser Studie der Fokus auf die langjährige Beobachtungszeit bei Patienten mit Seitengang-IPMN gelegt werden soll, erfolgte hier das letzte Follow-Up im März 2021. Das gesamte Patientenkollektiv ist in Abbildung 4 überblickend dargestellt. In der 152 Patienten umfassenden Studienkohorte ergab sich bei 107 Patienten die Verdachtsdiagnose einer Seitengang-IPMN. In dieser Subkohorte wiederum wurden 84 Patienten länger als sechs Monate beobachtet und von diesen wiederum befanden sich 37 Patienten länger als 60 Monate im Follow-up.

Durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München wurde eine Genehmigung der Studie erteilt. Der Titel des Antrags lautete: „Validierung der sogenannten „besorgniserregenden Zeichen“ in der Evaluation des Malignitätspotentials von intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN) des Seitengangtyps im Pankreas. Eine retrospektive Studie.“ Die entsprechende Ethikreferenznummer lautet 574/16 s.



IPMN - Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie; SCN - Serös-zystische Neoplasie; V.a. - Verdacht auf

Abbildung 4: Darstellung des Patientenkollektivs

2.2 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics, Version 26. Für die deskriptive Statistik werden kategoriale Variablen mithilfe von Häufigkeitstabellen beschrieben. Zur Darstellung stetiger Variablen wird der Median mit Range angegeben.

3 Ergebnisse – Deskriptive Statistik

3.1 Patientenbezogene Merkmale

3.1.1 Geschlecht und Alter

Das Gesamtkollektiv aller im Zeitraum 01.07.2007-31.12.2015 beobachteten Patienten mit einer PCN am Klinikum rechts der Isar umfasst insgesamt 152 Personen. Darunter sind 55,9 % weiblich (85/152) und 44,1 % männlich (67/152). Die Altersverteilung ist sehr divers. Der jüngste Patient ist 26 Jahre alt, der älteste 91. Der Median des Alters bei Erstvorstellung beläuft sich auf 69,7 Jahre mit einer Range von 64,4. Gewicht und Größe wurden bei den Vorstellungen in der Ambulanz nicht vollständig erfasst, sodass diese Daten aufgrund fehlender Aussagekraft nicht aufgenommen werden. Da in dieser Arbeit das Augenmerk auf Patienten mit Seitengang-IPMN gelegt werden soll, erfolgte eine gesonderte Auswertung der Alters- und Geschlechtsverteilung für diese Untergruppe. Hierbei zeigte sich eine ähnliche Merkmalsverteilung wie in der Gesamtkohorte: 54,2 % (58/107) der Patienten sind weiblich, 45,8 % (49/107) männlich. Auch die Altersstruktur ist vergleichbar mit einem Median von 70,0 Jahren und einer Range von 64,0.

3.1.2 Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Bei 52,6 % (80/152) aller Patienten konnten Angaben zum Vorliegen eines Diabetes mellitus erhoben werden. Hiervon haben 70 % (56/80) keinen Diabetes mellitus, bei 27,5 % (22/80) liegt ein Diabetes mellitus Typ II vor und bei 2,5 % (2/80) besteht ein grenzwertiger Befund. Diabetes mellitus Typ I ist bei keinem Patienten bekannt.

Nur bei 15,1 % (23/152) der Patienten liegen Informationen darüber vor, ob eine frühere pankreatische Erkrankung bekannt war. Bei 6,6 % (10/152) aller Patienten ist gesichert keine pankreatische Vorerkrankung bekannt, jeweils 3,9 % (6/152) leiden an einer chronischen bzw. einer akuten Pankreatitis. In 0,7 % (1/152) der Fälle liegt eine andere nicht näher genannte pankreatische Vorerkrankung vor.

Bei 19,1 % (29/152) der Patienten ist bekannt, ob eine karzinomatöse Vorerkrankung besteht. Hiervon haben gesichert 6,9 % (2/29) kein Karzinom in der Eigenanamnese, 24,1 % (7/29) leiden oder litten an einem Mamma-Karzinom, 17,2 % (5/29) an einem kolorektalen Karzinom und 51,7 % (15/29) an einem anderen Karzinom, jedoch keinem Pankreas-Karzinom.

Ein gelegentlicher oder dauerhafter Nikotinabusus besteht bei 7,9 % (12/152) aller Patienten, 1,3 % (2/152) haben das Rauchen eingestellt. Ebenfalls bei 7,9 % (12/152) der Patienten ist bekannt, dass regelmäßig Alkohol getrunken wird.

3.1.3 Symptome

In 50,0 % (76/152) der Fälle war die Diagnose einer Pankreaszyste ein Zufallsbefund, wobei bei 36,8 % (56/152) der Patienten nicht bekannt war, ob es sich gegebenenfalls auch hier um einen Zufallsbefund handelte. Korrelierend mit der Tatsache, dass es sich in 50 % um einen Zufallsbefund handelt, bestehen bei 51,3 % (78/152) der Patienten Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Hierbei wurde zusätzlich unterschieden, ob Schmerzen und/oder ob eine Pankreatitis, ein Ikterus oder Gewichtsverlust bestehen. 30,9 % (47/152) der Patienten litten an Schmerzen, je 6,6 % (10/152) an einer akuten bzw. einer chronischen Pankreatitis, 1,3 % (2/152) wiesen einen Ikterus auf und ein Gewichtsverlust wurde von 7,9 % (12/152) der Patienten beschrieben. Nachfolgend sind in Tabelle 4 die patientenbezogenen Merkmale noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 4: Beschreibung der patientenbezogenen Merkmale mit Angaben der absoluten und relativen Häufigkeiten

| Patientenbezogene Merkmale | Absolute und relative Häufigkeit |
|------------------------------|----------------------------------|
| Geschlecht | |
| männlich | 67 (44,1 %) |
| weiblich | 85 (55,9 %) |
| - Seitengang-IPMN | |
| - männlich | 49 (45,8 %) |
| - weiblich | 58 (54,2 %) |
| Diabetes mellitus | 24 (15,8 %) |
| Typ I | 0 (0 %) |
| Typ II | 22 (14,5 %) |
| grenzwertig | 2 (1,3 %) |
| Bekannte Pankreatitis | 12 (7,9 %) |
| akut | 6 (3,9 %) |
| chronisch | 6 (3,9 %) |
| Bekanntes Karzinom | 27 (17,8 %) |
| Mamma-Karzinom | 7 (4,6 %) |
| Kolorektales Karzinom | 5 (3,3 %) |
| Pankreas-Karzinom | 0 (0 %) |
| Anderes Karzinom | 15 (9,9 %) |
| Zufallsbefund | 76 (50,0 %) |
| Symptome | 78 (51,3 %) |
| Schmerzen | 47 (30,9 %) |
| Pankreatitis | 20 (13,2 %) |
| - akut | 10 (6,6 %) |
| - chronisch | 10 (6,6 %) |
| Ikterus | 2 (1,3 %) |
| Gewichtsverlust | 12 (7,9 %) |
| Nikotinabusus | 12 (7,9 %) |
| Alkoholkonsum | 12 (7,9 %) |

IPMN - Intraduktales papillär-muzinöses Neoplasie

3.1.4 Serumparameter

Im Rahmen der Datenerhebung wurde ebenfalls erfasst, ob die Serumparameter CA 19-9, CEA, CRP, Amylase und Lipase bestimmt wurden. Entsprechende Laborwerte liegen jedoch nur bei 12,5 % (19/152) der Patienten für CA 19-9 vor, bei 10,5 % (16/152) der Patienten für CEA, bei 15,1 % (23/152) der Patienten für CRP, bei 7,9 % (12/152) der Patienten für Amylase und bei 31,6 % (48/152) der Patienten für Lipase. Das als Tumormarker für PDAC bekannte CA 19-9 war in unserer Patientenkohorte in 1,3 % (2/152) der Fälle erhöht. Eine zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 78-jährige Patientin mit der Verdachtsdiagnose einer Seitengang-IPMN und erhöhtem CA 19-9 (69 U/ml) befand sich 19 Monate im Follow-up und stellte sich anschließend trotz empfohlener weiterer Abklärung nicht wieder vor. Einer zweiten 76-jährigen Patientin mit erhöhtem CA 19-9 (38 U/ml) wurde empfohlen das Follow-up mit der Verdachtsdiagnose einer SCN zu beenden. Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Laborparameter ist eine weitere Analyse an dieser Stelle nicht möglich bzw. sinnvoll.

3.2 Bildgebende Modalitäten und Diagnosestellung

3.2.1 Angewandte Bildgebung

Zur Diagnosestellung kommen verschiedene bildgebende Modalitäten infrage: CT, MRT/MRCP, ERCP und EUS. In der Patientenkohorte dieser Studie wurde in 37,5 % (57/152) ein CT durchgeführt, 52,0 % (79/152) erhielten eine MRT bzw. eine MRCP und 77,6 % (118/152) wurden endosonographiert. Eine ERCP erfolgte bei 3,3 % (5/152).

Erfasst wurde weiterhin mit welchen bildgebenden Modalitäten die Diagnose der Pankreaszyste schließlich gestellt wurde. Die Diagnosestellung erfolgte in 50,7 % (77/152) mittels EUS, die insbesondere bei Unklarheiten in der Bestimmung der Zystenentität zusätzlich durchgeführt wird. In 39,5 % (60/152) wurde die Diagnose anhand einer MRT gestellt, in 5,3 % (8/152) anhand einer CT, in 3,3 % (5/152) mithilfe einer ERCP, in 1,3 % (2/152) erfolgte die Diagnose auswärts bzw. ist unklar auf welcher Grundlage die Diagnose gestellt wurde.

Oftmals kam nicht nur eine bildgebende Modalität zur Anwendung und die Diagnosestellung fußte in 9,9 % (15/152) auf mehreren Bildgebungen.

In der Gruppe der Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer Seitengang-IPMN wurde außerdem festgestellt, dass ein Anstieg der durch EUS erreichten Diagnosen von 61,4 % (27/44) im Zeitraum 2004 bis 2011 auf 66,7 % (42/63) für den Zeitraum nach 2012 erfolgt war. Insgesamt stieg die Rate der durchgeführten EUS in dieser Gruppe ebenfalls von 81,8 % (36/44) im Zeitraum von 2004 bis 2011 auf 90,5 % (57/63) für den Zeitraum nach 2012.

3.2.2 Diagnosen der Pankreaszysten

Anhand der durchgeführten Bildgebung, der erhobenen Laborparameter sowie der Anamnese der patientenbezogenen Merkmale (s. Kapitel 3.1.1 bis 3.2.1) ergaben sich folgende in Tabelle 5 dargestellten Diagnosen:

Tabelle 5: Beschreibung der Verdachtsdiagnosen mit Angaben der absoluten und relativen Häufigkeiten

| Verdachtsdiagnosen | Absolute und relative Häufigkeit |
|----------------------------------|----------------------------------|
| Seitengang-IPMN | 107 (70,4 %) |
| SCN | 12 (7,9 %) |
| Mischtyp-IPMN | 6 (3,9 %) |
| Hauptgang-IPMN | 3 (2,0 %) |
| Pseudozyste | 2 (1,3 %) |
| Sonstige zystische Raumforderung | 21 (13,8 %) |
| Nicht mehr nachweisbar | 1 (0,7 %) |

IPMN - Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie; SCN - Solid-zystische Neoplasie

3.3 Zystenbezogene Merkmale

3.3.1 Anzahl und Lokalisation

In 78,3 % (119/152) liegt eine Aussage zur Anzahl der Pankreaszysten vor. Hiervon sind in 43,7 % (52/119) multiple, d.h. mehr als drei Zysten beschrieben, in 31,1 % (37/119) ist nur eine Zyste vorhanden, in 15,1 % (18/119) zwei Zysten und in 10,1 % (12/119) drei Zysten. In 60,5 % (92/152) ist bekannt, ob eine uni- (35,9 %, 33/92) oder multilokuläre (64,1 %, 59/92) Zystenbildung vorliegt.

Erfasst wurde außerdem in welchem Pankreasteil sich die Zyste(n) befinden oder ob es sich um multifokale Zysten handelt. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Beschreibung der Zystenlokalisierung mit Angaben der absoluten und relativen Häufigkeiten

| Zystenlokalisierung | Absolute und relative Häufigkeit |
|---------------------|----------------------------------|
| Multifokal | 69 (45,4 %) |
| Caput pancreatis | 39 (25,7 %) |
| Corpus pancreatis | 21 (13,8 %) |
| Cauda pancreatis | 13 (8,6 %) |
| Processus uncinatus | 7 (4,6 %) |
| Keine Angabe | 3 (2,0 %) |

3.3.2 Zystenparameter

Zur Einschätzung der Malignität von Pankreaszysten wurden diverse Zystenparameter erhoben. Hierzu zählen das Vorliegen muraler Knoten, eine MPD-Erweiterung von mehr als 6 mm,

eine MPD-Kommunikation, eine Kalzifizierung, Septierung sowie eine Dilatation des DHC. Ihre Häufigkeitsverteilung wurde wie in Tabelle 7 aufgeführt festgestellt:

Tabelle 7: Beschreibung der Zystenparameter mit Angaben der absoluten und relativen Häufigkeiten

| Zystenparameter | Absolute und relative Häufigkeit |
|-----------------------------|----------------------------------|
| Murale Knoten | 2 (1,3 %) |
| MPD-Erweiterung \geq 6 mm | 11 (7,2 %) |
| MPD-Kommunikation | 31 (20,4 %) |
| Kalzifizierung | 2 (1,3 %) |
| Septierung | 60 (39,5 %) |
| DHC-Dilatation | 0 (0 %) |

DHC - Ductus hepaticus choledochus; MPD - Pankreashauptgang

Außerdem wurde der Zystendurchmesser aufgeteilt nach Lokalisation innerhalb des Pankreas erhoben. Im Folgenden wird dies in Abbildung 5 mithilfe eines Box-Plots dargestellt.

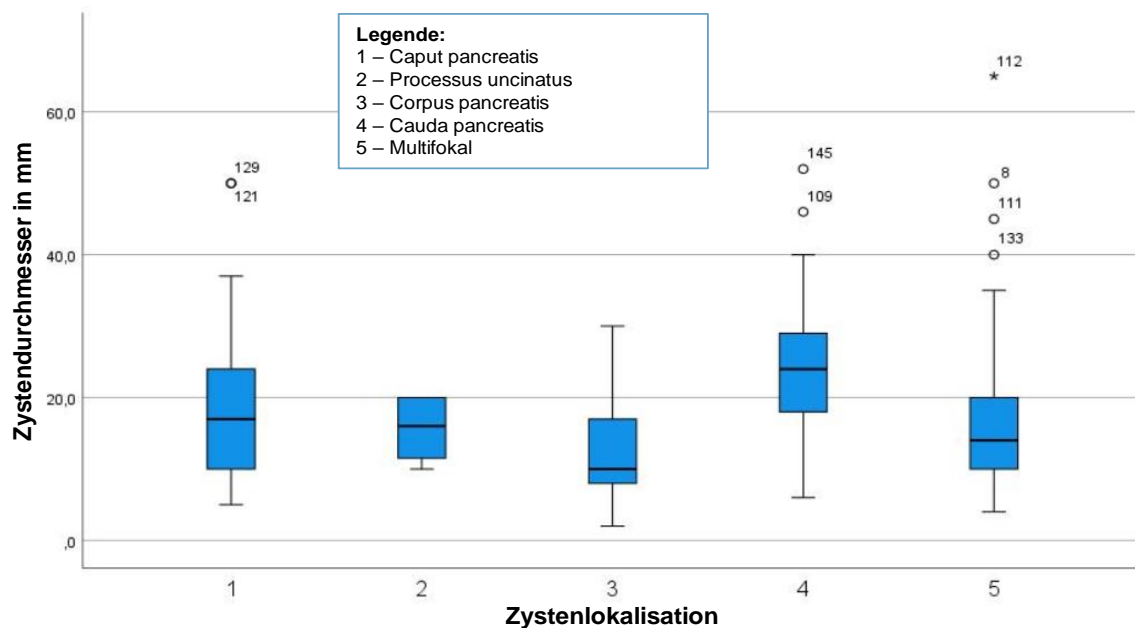


Abbildung 5: Box-Plot zur Darstellung des Zystendurchmessers in Relation zur Zystenlokalisierung innerhalb des Pankreas

Hierbei ist zu sehen, dass in der vorliegenden Studienkohorte die durchschnittlich größten Zystendurchmesser bei einer Lokalisation in der Cauda pancreatis festzustellen waren mit einem Median von 24 mm sowie einem Minimum von 6 und Maximum von 52 mm. Im Caput pancreatis konnte ein Median von 17 mm bei einem Minimum von 5 und einem Maximum von 50 mm errechnet werden. Die multifokalen Zysten reihen sich mit einem Median von 14 mm sowie einem Minimum von 4 und Maximum von 65 mm in der Mitte ein. Weiterhin ergaben sich im Processus uncinatus ein Median von 16 mm, ein Minimum von 10 und ein

Maximum von 20 mm. Auffällig hierbei ist die mit 10 mm geringste Range der Zystendurchmesser im Processus uncinatus. Den durchschnittlich geringsten Zystendurchmesser wiesen Zysten im Corpus pancreatis auf mit einem Median von 10 mm, einem Minimum von 2 und einem Maximum von 30 mm.

3.3.3 Feinnadelaspiration

In 47,4 % (72/152) aller Fälle wurde eine EUS-FNA durchgeführt. Hierbei kann beurteilt werden, ob die Zystenflüssigkeit serös oder muzinös ist. Die Ergebnisse der Patientenkohorte sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Beschaffenheit der Zystenflüssigkeit mit Angaben der absoluten und relativen Häufigkeiten

| Zystenflüssigkeit | Absolute und relative Häufigkeit |
|-------------------|----------------------------------|
| serös | 17 (23,6 %) |
| muzinös | 19 (26,4 %) |

Anschließend erfolgte eine zytologische Untersuchung der Zystenflüssigkeit. Es wurde festgestellt, ob ortstypische Zellen nachweisbar sind, Anhalt für Malignität besteht oder ggf. die entnommene Probe technisch unbrauchbar ist und wiederholt werden sollte. Außerdem wurden CA19-9, CEA, Amylase und Lipase in der Zystenflüssigkeit bestimmt. Laborwerte für CA 19-9 liegen bei 10,5 % (16/152) der Patienten vor, für CEA bei 26,3 % (40/152), für Amylase bei 13,8 % (21/152) und für Lipase bei 9,9 % (15/152). Da entsprechende Laborwerte analog zu den Serumparametern bei einer kleinen Patientenkohorte wieder nur sehr limitiert vorliegen, musste auch hier auf eine weitere Analyse verzichtet werden.

Bei 66,7 % (48/72) der mittels EUS-FNA untersuchten Patienten konnte kein Anhalt für Malignität in der zytologischen Untersuchung nachgewiesen werden. Ein verdächtiger Befund ergab sich bei 11,1 % (8/72), 9,7 % (7/72) der zu untersuchenden Proben waren technisch unbrauchbar oder wiederholungsbedürftig. Bei 1,4 % (1/72) konnten keine ortstypischen Zellen nachgewiesen werden.

3.4 Beobachtungszeitraum und Follow-up

3.4.1 Beobachtungszeitraum

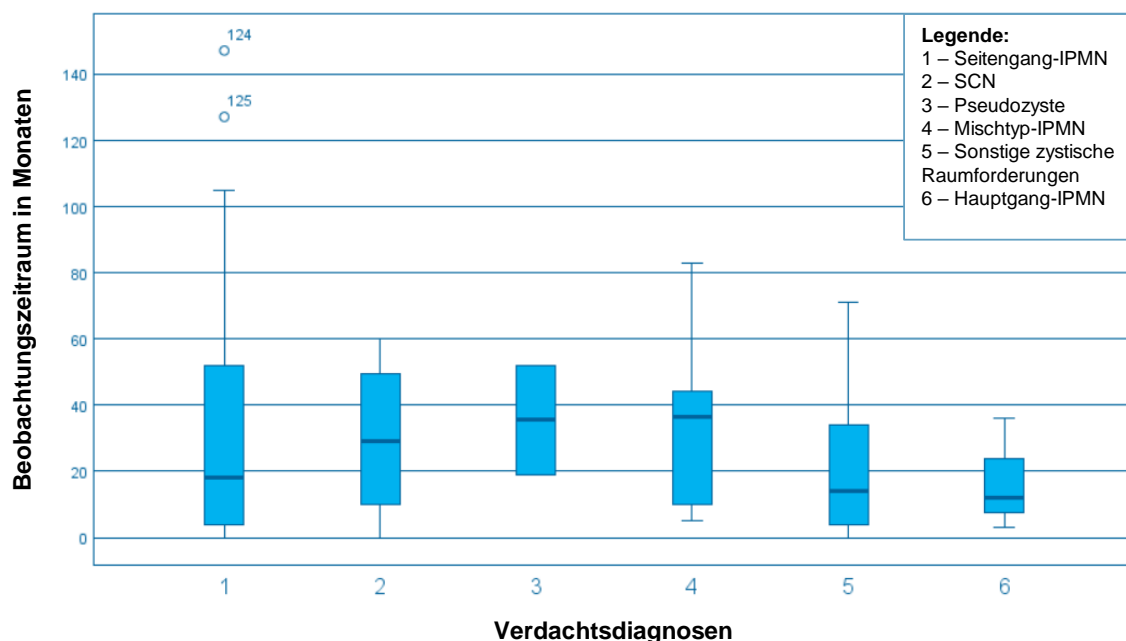
Die 152 eingeschlossenen Patienten wiesen zunächst einen Beobachtungszeitraum von 0 bis 147 Monaten auf. Unterteilt in die sechs festgelegten Diagnose-Entitäten ergaben sich die in Tabelle 9 dargestellten Mediane mit Range.

Tabelle 9: Mediane mit Range des Beobachtungszeitraums in Monaten je nach Verdachtsdiagnosen

| Verdachtsdiagnosen | Median mit Range |
|----------------------------------|------------------|
| Seitengang-IPMN | 18,0 (0-147) |
| SCN | 29,0 (0-60) |
| Pseudozyste | 35,5 (19-52) |
| Mischtyp-IPMN | 36,5 (5-83) |
| Sonstige zystische Raumforderung | 14,0 (0-71) |
| Hauptgang-IPMN | 12,0 (3-36) |

IPMN - Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie; SCN - Solid-zystische Neoplasie

Dies ist im Folgenden zusätzlich mithilfe eines Box-Plots in Abbildung 6 dargestellt.



IPMN - Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie; SCN - Solid-zystische Neoplasie

Abbildung 6: Box-Plot zur Darstellung des Beobachtungszeitraums je nach Verdachtsdiagnosen der Pankreaszysten

Da in dieser Studie der Fokus auf Patienten mit Seitengang-IPMN gelegt werden soll, erfolgte hier eine Nacherfassung der Vorstellungen aller im Rahmen dieser Studie bereits erfassten Patienten im Klinikum rechts der Isar bis März 2021. Somit konnten die Beobachtungszeiträume entsprechend erweitert werden, sodass in dieser Subgruppe von 107 Patienten nun ein Median von 37,0 mit einer Range von 0 bis 204 Monaten festgestellt werden konnte. Außerdem erfolgte zu Auswertungszwecken eine weitere Eingrenzung dieser Subgruppe in 84 Patienten, die sich länger als 6 Monate im Follow-up befanden sowie entsprechend der aktuellen Diskussion (s. Kapitel 1.6 und 1.8) bezüglich der Limitation der Beobachtungszeit auf 60 Monate eine weitere Unterteilung in diejenigen, die weniger als 60 Monate Beobachtungszeit

aufwiesen, sowie die, die sich seit mehr als 60 Monaten im regelmäßigen Follow-up befanden. Die Verteilung ist im Folgenden in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Untergliederung der Subgruppe der Seitengang-IPMN mit Beobachtungszeitraum > 6 Monate in Beobachtungszeitraum < bzw. ≥ 60 Monate

| | Beobachtungszeitraum < 60 Monate (n=47) | Beobachtungszeitraum ≥ 60 Monate (n=37) |
|--|---|---|
| Medianer Beobachtungszeitraum in Monaten | 27 | 98 |
| Initiale Zystengröße in mm | 15,2 | 14,4 |
| Veränderung der Zystengröße | | |
| - unverändert | 21 | 34 |
| - progredient | 5 | 2 |
| - regredient | 4 | 1 |
| - sonstige | 17 | 0 |

3.4.2 Follow-up

Zusätzlich zum Beobachtungszeitraum wurde die Anzahl der durchgeführten Follow-up Untersuchungen einschließlich der Erstvorstellung am Klinikum rechts der Isar bis 31.12.2015, wie in Tabelle 11 dargestellt, erfasst.

Tabelle 11: Anzahl der Follow-up Untersuchungen mit Angaben der absoluten und relativen Häufigkeiten

| Follow-up Anzahl | Absolute und relative Häufigkeit |
|------------------|----------------------------------|
| 1 | 23 (15,1 %) |
| 2 | 32 (21,1 %) |
| 3 | 27 (17,8 %) |
| 4 | 15 (9,9 %) |
| 5 | 12 (7,9 %) |
| 6 | 13 (8,6 %) |
| 7 | 11 (7,2 %) |
| 8 | 9 (5,9 %) |
| 9 | 4 (2,6 %) |
| 11 | 3 (2,0 %) |
| 12 | 2 (1,3 %) |
| 20 | 1 (0,7 %) |

Es ist festzustellen, dass zwar 36,2 % (55/152) aller Patienten höchstens zweimal vorstellig wurden für eine Follow-up Untersuchung, aber auch ebenso viele Patienten zwischen fünf und 20 Follow-up Untersuchungen aufweisen können.

Die Korrelation der Verdachtsdiagnosen mit der Anzahl der Follow-up Untersuchungen ist in Tabelle 12 dargestellt. Hierbei fällt auf, dass insbesondere Seitengang-IPMN tendenziell öfter nachgesorgt werden als andere beobachtete Zysten-Entitäten.

Tabelle 12: Kreuztabelle zur Korrelation der Verdachtsdiagnosen mit der Anzahl der Follow-up Untersuchungen

| Verdachtsdiagnose | Anzahl der Follow-up Untersuchungen | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|----|----|----|---|----|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 11 | 12 | 20 |
| Seitengang-IPMN | 20 | 19 | 19 | 10 | 7 | 11 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| SCN | 1 | 3 | 1 | 2 | 0 | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pseudozyste | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mischtyp-IPMN | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sonstige zystische Raumforderung | 2 | 8 | 3 | 2 | 3 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hauptgang-IPMN | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

IPMN - Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie; SCN - Solid-zystische Neoplasie

3.5 Procedere

Um festzustellen, welches Procedere geplant ist, wurde für die gesamte Patientenkohorte das Untersuchungsprotokoll der jeweils aktuellen Follow-up Untersuchung zum Zeitpunkt 31.12.2015 betrachtet. Zusammengefasst wird nur 31,6 % (48/152) der Patienten eine Wiedervorstellung empfohlen, 38,8 % (59/152) der Patienten wird explizit geraten von einer erneuten Follow-up Untersuchung abzusehen, da sie nicht notwendig sei, und in den übrigen Fällen gibt es hierzu keine dokumentierte Information. Dementsprechend befanden sich 32,3 % (49/152) zu diesem Zeitpunkt auch noch im aktuellen Follow-up. Bei 6,6 % (10/152) der Patienten war eine OP-Indikation gestellt worden, die jedoch aus meist nicht bekannten persönlichen Gründen der Patienten nicht umgesetzt wurde.

Interessant ist die genauere Betrachtung der Subgruppe der Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer Seitengang-IPMN, die länger als sechs Monate beobachtet wurden. Hier zeigte sich, dass bis März 2021 sechs Patienten eine OP-Indikation hatten, vier in der Gruppe der Patienten, die weniger als 60 Monate beobachtet wurden und zwei in der Gruppe, die länger als 60 Monate beobachtet wurden. Das am Klinikum rechts der Isar empfohlene Procedere für Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer Seitengang-IPMN, die länger als sechs Monate beobachtet wurden, ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Procedere-Empfehlung in der Subgruppe der Seitengang-IPMN mit Beobachtungszeitraum > 6 Monate in Beobachtungszeitraum < bzw. ≥ 60 Monate

| | Beobachtungszeitraum < 60 Monate (n=47) | Beobachtungszeitraum ≥ 60 Monate (n=37) |
|----------------------|---|---|
| Follow-up beenden | 10 | 8 |
| Follow-up fortsetzen | 27 | 25 |
| OP-Indikation | 4 | 2 |
| Sonstige | 11 | 2 |

Die OP-Indikationen der zwei Patienten in der Gruppe des Langzeit-Follow-ups (≥ 60 Monate) werden nachfolgend näher beschrieben, da gemäß der AGA-Leitlinie ein Follow-up zu diesem Zeitpunkt bereits nicht mehr stattgefunden hätte: Ein zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung im Jahr 2007 68-jähriger 157 Monate im Follow-up befindlicher Patient mit der Verdachtsdiagnose einer Seitengang-IPMN entwickelte nach dieser langen Beobachtungszeit eine Progredienz. Es wurde der Verdacht auf einen Progress in eine Mischtyp-IPMN sowie konsekutiv eine OP-Indikation gestellt. Ein weiterer 118 Monate im Follow-up befindlicher Patient erhielt bereits in den ersten Monaten des Beobachtungszeitraums eine OP-Indikation, die allerdings im Verlauf revidiert wurde. Er verstarb zwischenzeitlich an einem Hypopharynx-Carcinom.

4 Diskussion

4.1 Patientenbezogene Merkmale

4.1.1 Geschlecht und Alter

Zunächst erfolgte ein Abgleich der erhobenen Daten mit der vorhandenen Literatur. Bezüglich des Alters und der Geschlechterverteilung ist zwar festzustellen, dass mit 55,9 % Patientinnen und 44,1 % Patienten mehr weibliche als männliche Personen Teil der untersuchten Kohorte sind, jedoch ist eine nach Diagnose-Entität unterteilte Beurteilung sinnvoller, da sich hierfür die Verteilungen in der Literatur doch deutlich unterscheiden (s. Kapitel 1.1 bis 1.3). Ebenso verhält es sich mit den Angaben zum Alter: Hierbei wurde für die gesamte Studienkohorte ein Altersmedian von 69,7 Jahren berechnet. Auch hier war die Range mit einem Minimum von 26 Jahren und einem Maximum von 91 Jahren sehr groß, sodass eine dezidierte Betrachtung erfolgt.

Unter den 107 Patienten mit Verdacht auf eine Seitengang-IPMN ergibt sich eine Geschlechterverteilung von 54,2 % weiblichen und 45,8 % männlichen Patienten, der Altersmedian liegt bei 70,0 Jahren. Übersichtsdarstellungen von Berger et al. aus dem Jahr 2017 sowie von Heeg aus dem Jahr 2018 zeigen, dass mehrheitlich 60- bis 70-Jährige von der Diagnose einer IPMN betroffen sind (Berger, Seufferlein et al. 2017, Heeg 2018). Somit liegt der Altersmedian in unserer Studienkohorte innerhalb der in der Literatur postulierten Altersklasse. Auch die Geschlechterverteilung der Seitengang-IPMN entspricht in etwa dem gemäß der IAP-Leitlinie zu erwartenden Anteil von 55 % weiblichen und 45 % männlichen Patienten (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Da nur drei Patienten mit der Verdachtsdiagnose Hauptgang-IPMN, zwei mit Pseudozyste sowie sechs mit Mischtyp-IPMN Teil der Studienkohorte sind, ist hier eine Beurteilung bzgl. Alters- und Geschlechterverteilung nicht sinnvoll. Hinsichtlich der zwölf Patienten mit Verdacht auf eine SCN ist zu sagen, dass die Geschlechterverteilung mit 16,7 % Männer im Verhältnis zu 83,3 % Frauen zwar insofern der Literatur entspricht, als vorbeschrieben ist, dass mehrheitlich Frauen an einer SCN erkranken, jedoch ist die Wahrscheinlichkeit deutlich abweichend von der von Berger et al. mit 40 % Männer im Verhältnis zu 60 % Frauen genannten Wahrscheinlichkeit (Berger, Seufferlein et al. 2017). Diese Abweichung ist möglicherweise anhand der mit zwölf Patienten kleinen Kohorte erklärbar. Der bei 62 Jahren liegende Altersmedian entspricht jedoch den Daten aus der Literatur (Berger, Seufferlein et al. 2017, Heeg 2018). Hier geben Berger et al. ein Altersspektrum von 50-60 Jahren und Heeg von 60-70 Jahren an (Berger, Seufferlein et al. 2017, Heeg 2018). Bei den 21 Patienten mit sonstigen zystischen Raumforderungen ist aufgrund der Heterogenität der Diagnosen kein Abgleich mit der Literatur sinnvoll.

4.1.2 Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Interessant ist der Abgleich der Daten, die bzgl. eines Diabetes mellitus bei 52,6 % der Patienten vorliegen. Von diesen ist bei 70 % bekannt, dass sie nicht an einem Diabetes mellitus leiden, bei 27,5 % liegt ein Diabetes mellitus Typ II vor und bei 2,5 % besteht ein grenzwertiger Befund. Keiner der 152 Patienten hat einen nachgewiesenen Diabetes mellitus Typ I. Bezüglich der Korrelation eines Diabetes mellitus mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer HGD oder PDAC auf dem Boden einer IPMN gibt es bislang noch wenige Studien. Morales-Oyarvide et al. konnten 2017 anhand einer Kohorte von 454 resezierten IPMN-Patienten zeigen, dass ein präoperativer Diabetes mellitus mit einem signifikant höheren Risiko für die Entwicklung hochgradiger Pankreasdysplasien (Odds Ratio 1,62, $p = 0,051$) oder invasiver Pankreaskarzinome (Odds Ratio 2,49, $p < 0,001$) assoziiert war (Morales-Oyarvide, Mino-Kenudson et al. 2017). Gemäß den Autoren legen ihre Studienergebnisse nahe, bei IPMN-Patienten mit Diabetes mellitus eine aggressivere Beobachtungsstrategie anzuwenden (Morales-Oyarvide, Mino-Kenudson et al. 2017).

Auch eine aktuelle Studie von Pergolini et al. aus dem Jahr 2021 kommt mittels einer Analyse von 134 resezierten IPMN-Patienten zu dem Schluss, dass bei Patienten mit der Komorbidität Diabetes mellitus ein erhöhtes Risiko für eine Hauptgangbeteiligung (54,26 % vs. 38,35 %, $p < 0,001$) sowie eine maligne Entartung (52,42 % vs. 38,73 %, $p = 0,001$) besteht. Die Autoren schlagen vor, die neuen Erkenntnisse in die Leitlinien zum IPMN-Management aufzunehmen. (Pergolini, Schorn et al. 2021)

Dies hätte auch für die Patienten in der hier untersuchten Studienkohorte Folgen, da bei 15,8 % aller Patienten mit Pankreaszysten ein grenzwertiger oder tatsächlicher Diabetes mellitus vorliegt und so ggf. die Abstände der Follow-up Untersuchungen verkürzt werden sollten, um einen Zystenprogress bzw. eine drohende maligne Entartung frühzeitig detektieren zu können. Da bzgl. einer früheren pankreatischen Erkrankung nur für 15,1 % und für karzinomatöse Vorerkrankungen nur für 19,1 % der Patienten Daten vorliegen, werden diese nicht näher eingeordnet.

Auch den Nikotinabusus betreffend liegen nur spärliche Daten vor. Jedoch ist bekannt, dass 7,9 % der Patienten gelegentlich oder dauerhaft Nikotin konsumieren. In einer 2017 publizierten Studie von Carr et al. wurde der Einfluss des Rauchens auf eine maligne Entartung der IPMN untersucht (Carr, Roch et al. 2017).

Und obwohl keine Assoziation des Rauchens mit einer malignen Entartung der IPMN vorliegt, konnte festgestellt werden, dass bei Nikotin konsumierenden IPMN-Patienten sowohl ein jüngeres Durchschnittsalter bei Diagnosestellung (63 Jahre vs. 68 Jahre, $p = 0,001$) als auch bei maligner Entartung (65 Jahre vs. 72 Jahre, $p = 0,01$) bestand, wenn diese eintritt. Dies legt

gemäß den Autoren nahe, dass ein Nikotinabusus eine maligne Entartung einer IPMN zumindest beschleunigen könnte. (Carr, Roch et al. 2017)

Ebenfalls bei 7,9 % der Patienten ist bekannt, dass regelmäßig Alkohol getrunken wird. Dies ist jedoch entsprechend den Daten bzgl. des Nikotinkonsums ein Wert, der retrospektiv schwer zu erheben ist und deshalb auch nicht näher eingeordnet wird. Anhand dieser aber auch weiterer erhobener Parameter zur Charakterisierung betroffener Patienten lässt sich feststellen, dass aufgrund des retrospektiven Charakters der hier vorliegenden Studie nur von wenigen Patienten entsprechende Daten – beispielsweise zum Nikotin- oder Alkoholkonsum – vorliegen. Hier sollte künftig eine systematische Erfassung im Rahmen der Anamnese angestrebt werden.

4.1.3 Symptome

In die Kategorie Symptome fällt auch, ob die Diagnose einer Pankreaszyste als Zufallsbefund gestellt wurde, oder ob anhand von Symptomen eine Diagnostik erfolgte. In dieser Studienkohorte ist für 50,0 % der Patienten bekannt, dass die Diagnose ein Zufallsbefund war.

Megibow et al. publizierten 2017 folgende Zahlen: In 2,2 % aller durchgeführten Oberbauch-CTs sowie in 19,6 % der durchgeführten MRTs wurde eine Pankreaszyste beschrieben (Zanini, Giordano et al. 2015, Moris, Bridges et al. 2016, Stark, Donahue et al. 2016, Megibow, Baker et al. 2017). Diese Zahlen waren im Vergleich zur Vergangenheit aufgrund der gehäuft durchgeführten Bildgebung sowie der besseren Auflösung von CT und MRT gestiegen (s. Kapitel 1.1). In einer 2018 veröffentlichten prospektiven Studie vom Kromrey et al. wurde sogar eine Prävalenz der Pankreaszysten von 49,1 % in Abdomen-MRTs festgestellt (Kromrey, Bülow et al. 2018). Dies ist ein Erklärungsansatz für den hohen Prozentsatz der in 50 % durch Zufallsbefunde detektierten Pankreaszysten in dieser Studienkohorte.

Des Weiteren bestehen jedoch auch bei 51,3 % der Patienten Symptome: Schmerzen (30,9 %), akute oder chronische Pankreatitis (jeweils 6,6 %), Ikterus (1,3 %), Gewichtsverlust (7,9 %). Da symptomatische Zysten ein höheres Entartungsrisiko aufweisen als asymptomatische, empfiehlt die IAP-Leitlinie von 2017 diese weiter abzuklären und gegebenenfalls eine Zystenresektion durchzuführen (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Die an der Studienkohorte vom Klinikum rechts der Isar beteiligten Patienten wurden entsprechend diagnostisch abgeklärt und anschließend dem Follow-up zugeführt – entweder weil eine Operation abgelehnt wurde oder aus medizinischen Gründen nicht für notwendig erachtet wurde.

4.1.4 Serumparameter

Bereits bei der Datenerhebung fiel auf, dass die Serumparameter CA 19-9, CEA, CRP, Amylase und Lipase nur bei einem geringen Prozentsatz aller Patienten bestimmt wurden. Am seltensten erhoben wurde Amylase bei 7,9 % der Patienten, am häufigsten erhoben wurde Lipase bei 31,6 % der Patienten. Auf eine Analyse dieser Laborparameter musste somit aufgrund einer Vielzahl fehlender Daten verzichtet werden. Insbesondere war auffällig, dass nur in 12,5 % der Fälle der Tumormarker CA 19-9 bestimmt wurde. Gemäß der revidierten IAP-Leitlinie aus dem Jahr 2017 wird eine Erhöhung von CA 19-9 jedoch als „worrisome feature“ eingestuft und auch die Bestimmung von CEA und Amylase zur Diagnosestellung und Unterscheidung der diversen zystischen Pankreas-Neoplasien explizit empfohlen (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Eine Bestimmung dieser Serumparameter erscheint somit in jedem Fall sinnvoll und sollte für die entsprechenden Patienten als Standarduntersuchung mit aufgenommen werden.

4.2 Bildgebende Modalitäten und Diagnosestellung

4.2.1 Angewandte Bildgebung

Zur Einordnung der durchgeführten Bildgebung in der hier untersuchten Studienkohorte werden die Daten mit den Empfehlungen der derzeit geltenden Leitlinien verglichen. Zusammenfassend ist zu sagen, dass in dieser Studienkohorte die Empfehlungen der IAP-Leitlinie größtenteils berücksichtigt wurden. Diese empfiehlt die Durchführung einer CT oder MRT im Idealfall mit MRCP ab einer Zystengröße > 5 mm (Berland, Silverman et al. 2010, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Sollten sogenannte „worrisome features“ vorliegen, sollte entsprechend der IAP-Leitlinie ergänzend eine EUS zur weiteren Zystencharakterisierung erfolgen (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

37,5 % der Patienten der vorliegenden Kohorte erhielten bei Diagnosestellung eine CT, 52,0 % eine MRT bzw. eine MRCP und 77,6 % wurden endosonographiert. Insbesondere der Anteil von EUS ist hoch, da nur in den wenigsten dieser Fälle „worrisome features“ vorlagen. Hier kann jedoch auf die europäische Leitlinie von 2018 verwiesen werden, die eine Grad 2C Empfehlung für eine ergänzende Durchführung einer EUS ausspricht (Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Bzgl. der anschließenden Follow-up Untersuchungen wurde eine Grad 1B Empfehlung zur Anwendung einer MRT als bevorzugte Bildgebung ausgesprochen. In ausgewählten Fällen könne alternativ eine EUS erfolgen (Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Bezüglich der Abstände der Follow-up Untersuchungen wird im ersten Jahr ein halbjährliches Follow-up und anschließend ein jährliches empfohlen, solange der Patient operationsfähig ist (Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Eine Beendigung der Follow-up Untersuchungen nach fünf Jahren wie in der AGA-

Leitlinie postuliert wird, wird weder in der europäischen noch der IAP-Leitlinie propagiert (Vege, Ziring et al. 2015, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017, Del Chiaro, Scholten et al. 2018).

Auffällig ist außerdem, dass in der Subgruppe der Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer Seitengang-IPMN die Rate der durchgeführten EUS von 81,8 % im Zeitraum von 2004 bis 2011 auf 90,5 % für den Zeitraum nach 2012 angestiegen ist. Somit liegen detailliertere und kohärentere Untersuchungsergebnisse vor je aktueller die Untersuchungsbefunde sind.

4.2.2 Diagnosen der Pankreaszysten

In dieser Studienkohorte erhielt mit 70,4 % die deutliche Mehrheit der Patienten die Verdachtsdiagnose einer Seitengang-IPMN. Des Weiteren ergab sich bei 7,9 % der Verdacht auf eine SCN, bei 3,9 % auf eine Mischtyp-IPMN, bei 2,0 % auf eine Hauptgang-IPMN, bei 1,3 % auf eine Pseudozyste sowie bei 13,8 % auf eine sonstige zystische Raumforderung. Zum Vergleich wird die durch Heeg im Jahr 2018 dargestellte Häufigkeitsverteilung von PCN herangezogen: Demnach entfallen 40 % auf Seitengang- und 20 % auf Hauptgang-IPMN, in 20 % liegt eine MCN, in 15 % eine SCN und in 3-5 % eine SPN vor (Tseng, Warshaw et al. 2005, Fernández-del Castillo and Adsay 2010, Valsangkar, Morales-Oyarvide et al. 2012, Farrell and Fernández-del Castillo 2013, Heeg 2018). Da hiervon jedoch im Regelfall eine OP-Indikation für MCN, Hauptgang-IPMN und SPN gestellt wird, finden sich MCN und SPN in der hier vorliegenden Beobachtungskohorte nicht wieder. Hauptgang- und Mischtyp-IPMN sind nur zu einem geringen Prozentsatz von zusammen genommen 5,9 % vertreten. Somit spiegelt die Häufigkeitsverteilung der Zysten in der Studienkohorte in etwa die hier dargestellte vorbeschriebene Häufigkeitsverteilung wider, insbesondere wenn man die mit 152 Patienten limitierte Gesamtzahl an Patienten berücksichtigt.

4.3 Zystenbezogene Merkmale

4.3.1 Anzahl und Lokalisation

Zunächst ist zu sagen, dass bzgl. der genauen Zystenanzahl in bisherigen groß angelegten Studienkohorten wenig bekannt ist. Im Review von Valsangkar et al. aus dem Jahr 2012, in dem retrospektiv 851 Patienten mit resezierten Pankreaszysten, die innerhalb der letzten 33 Jahre im Massachusetts General Hospital diesbezüglich reseziert wurden, eingeschlossen wurden, wird keine Aussage zur Anzahl der Zysten pro Patient getroffen (Valsangkar, Morales-Oyarvide et al. 2012). In der groß angelegten Langzeitbeobachtungsstudie von Oyama et al., die 2019 publiziert wurde und 1404 Patienten mit Seitengang-IPMN einschließt, lag in 54 % der Fälle eine Zyste vor, in 34 % zwei bis fünf Zysten und in 12 % sechs Zysten und mehr (Oyama, Tada

et al. 2020). Als weitere Vergleichskohorte wird eine Studie von Crippa et al. aus dem Jahr 2017 herangezogen, in der 144 Patienten mit Seitengang-IPMN eingeschlossen wurden, die mindestens ein fünfjähriges Follow-up vorweisen können (Crippa, Pezzilli et al. 2017). In dieser Studie wurde festgestellt, dass 47 % der Patienten an einer Zyste leiden, 3 % an zwei und 50 % an drei oder mehr Zysten. In der hier vorliegenden Studienkohorte liegt die Information über die Zystenanzahl für 78,3 % der Patienten vor, wovon in 43,7 % der Fälle multiple, d.h. mehr als drei Pankreaszysten pro Patienten beschrieben sind, in 31,1 % nur eine, in 15,1 % zwei und 10,1 % drei Zysten. Bei insgesamt 38,8 % aller Patienten liegt eine multilokuläre Zystenbildung vor. Zu beachten ist, dass diese Information nur für 60,5 % bekannt ist. Wenn man die Zahlen von Crippa et al. von 2017 mit den in dieser Studie erhobenen Daten vergleicht, ist keine relevante Divergenz feststellbar, mit der Ausnahme dass in vorliegender Studienkohorte etwas mehr Patienten zwei statt nur einer Zyste aufweisen (eine Zyste 31,3 % vs. 47 %, zwei Zysten: 15,1 % vs. 3 %) (Crippa, Pezzilli et al. 2017). Die Häufigkeit dreier oder mehrerer Zysten ist mit 53,8 % in der untersuchten Studienkohorte vs. 50 % in der von Crippa et al. weitestgehend ausgeglichen. Ein Vergleich mit den Zahlen von Oyama et al. fällt schwerer, da dort eine andere Unterteilung vorgenommen wurde. Auffällig ist jedoch, dass die einzig vergleichbare Angabe bezüglich des Prozentsatzes einer einzigen Zyste mit 54 % vs. 31,1 % in der hier vorliegenden Studienkohorte ebenfalls divergiert. Limitierend für die hier erhobenen Angaben ist zu nennen, dass nur für 78,3 % der Patienten eine Information über die Zystenanzahl vorliegt.

Des Weiteren wird die prozentuale Verteilung der Zysten im Pankreas verglichen. In der untersuchten Patientenkohorte lag in 45,4 % eine multifokale Verteilung der Zysten vor. In 25,7 % der Fälle befand sich diese im Caput pancreatis, in 13,8 % im Corpus pancreatis, in 8,6 % im Cauda pancreatis sowie in 4,6 % im Processus uncinatus. Auch hier kann ein Vergleich zur Studienkohorte von Crippa et al. erfolgen, die ihre Verteilung wie folgt beschreiben: 35 % der Zysten befanden sich im Caput pancreatis und Processus uncinatus, 4 % im Corpus pancreatis, 21 % im Cauda pancreatis sowie 40 % waren multifokal verteilt (Crippa, Pezzilli et al. 2017). Im direkten Vergleich der prozentualen Zahlen fällt auf, dass insbesondere hinsichtlich der Verteilung im Bereich Corpus und Cauda pancreatis Divergenzen bestehen (Corpus 13,8 % vs. 4 %, Cauda 8,6 % vs. 21 %). Dies ist mitunter dadurch zu erklären, dass in der Studie von Crippa et al. nur Seitengang-IPMN eingeschlossen wurden, die gemäß der Literatur mehrheitlich im Caput pancreatis sowie multifokal vorliegen (Berger, Seufferlein et al. 2017). In der hier vorliegenden Studienkohorte wurde nur in 70,4 % der Fälle die Verdachtsdiagnose einer Seitengang-IPMN gestellt, sodass eine unterschiedliche Verteilung in der Lokalisation vor allem durch die eingeschlossenen sonstigen Raumforderungen sowie SCN zustande kommt. Letztere sind häufiger in Corpus und Cauda pancreatis lokalisiert (Heeg 2018). Dies ist ein möglicher Erklärungsansatz für die mit 13,8 % erhöhte Lokalisationsrate im Corpus pancreatis.

4.3.2 Zystenparameter

Um die Malignität von Pankreaszysten abschätzen zu können, wurden nebst dem Zystendurchmesser diverse Zystenparameter erhoben. Der durchschnittliche initiale Zystendurchmesser in der Subgruppe der < 60 Monate beobachteten Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer Seitengang-IPMN betrug 15,2 mm, in der Subgruppe der \geq 60 Monate beobachteten Patienten war dieser mit 14,4 mm marginal niedriger. Als Vergleichsliteratur wird erneut die Studie von Crippa et al. aus dem Jahr 2017 mit 144 eingeschlossenen Patienten herangezogen (Crippa, Pezzilli et al. 2017). Hier wurde ein durchschnittlicher Zystendurchmesser der Seitengang-IPMN von 15,5 mm angegeben (Crippa, Pezzilli et al. 2017). Die in dieser Studienkohorte bestimmten Durchschnittswerte für Patienten mit Seitengang-IPMN liegen 0,3 mm in der Subgruppe der \geq 60 Monate beobachteten Patienten und 1,1 mm in der Subgruppe der < 60 Monate beobachteten Patienten darunter, sodass trotz einer kleineren Patientenkohorte eine ähnliche Verteilung der Zystengröße wie von Crippa et al. beschrieben angenommen werden kann.

Außerdem wurden Zystendurchmesser anhand der Lage der Zysten im Pankreas ausgewertet. Die durchschnittlich größten Zystendurchmesser wurden in der hier untersuchten Studienkohorte bei einer Lokalisation im Cauda pancreatis festgestellt (Median: 24 mm, Minimum: 6 mm, Maximum: 52 mm). Nachfolgend wurden folgende Zystendurchmesser für die jeweiligen Lokalisationen festgestellt: Caput pancreatis (Median: 17 mm, Minimum: 5 mm, Maximum: 50 mm), Processus uncinatus (Median: 16 mm, Minimum: 10 mm, Maximum: 20 mm), multifokale Zysten (Median: 14 mm, Minimum: 4 mm, Maximum: 65 mm), Corpus pancreatis (Median: 10 mm, Minimum: 2 mm, Maximum: 30 mm). In der hier vorliegenden Studienkohorte wurde außerdem erfasst, ob murale Knoten (1,3 %), eine MPD-Erweiterung von mehr als 6 mm (7,2 %), eine MPD-Kommunikation (20,4 %), eine Kalzifizierung (1,3 %), Septierung (39,5 %) oder eine DHC-Dilatation (0 %) vorliegen. Bzgl. der Einschätzung von Malignität bei Pankreaszysten bzw. IPMN sind, wie in Kapitel 1.5 dargestellt, sogenannte „worrisome features“ sowie „high-risk stigmata“ gemäß der IAP-Leitlinie definiert (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

Bei Vorliegen von „high-risk stigmata“ ist eine Resektion dringend empfohlen. Wenn „worrisome features“ vorliegen, sollte eine weitere Risikostratifizierung z.B. mittels ergänzender Bildgebung durch eine EUS erfolgen und somit weiter abgeklärt werden, ob eine OP-Indikation gegeben ist. (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017)

In der hier untersuchten Subgruppe der Patienten mit Verdachtsdiagnose einer Seitengang-IPMN, die sich länger als sechs Monate im Follow-up befanden, wurde bei sechs von 84 Pati-

enten eine OP-Indikation gestellt. Einer davon befand sich bereits mehr als 60 Monate im regelmäßigen Follow-up, als festgestellt wurde, dass ein Zystenprogress vorliegt und der Verdacht auf eine zusätzliche Hauptgang-Beteiligung gestellt wurde.

Ciprani et al. publizierten im Jahr 2020 anhand einer 806 Patienten umfassenden Patientenkohorte eine bizenrische Studie zum Malignitätsrisiko kleiner, d.h. bei Diagnosestellung maximal 15 mm messender Zysten. Hierbei wurde festgestellt, dass bei diesen Zysten ein sehr geringes Risiko einer malignen Transformation vorliegt, jedoch ein Zystenwachstum von 2,5 mm/ Jahr der stärkste Prädiktor für eine maligne Veränderung darstellt. (Ciprani, Weniger et al. 2020).

In einer weiteren retrospektiven Studie von Hipp et al. aus dem Jahr 2017 konnte anhand einer 151 Patienten umfassenden Kohorte gezeigt werden, dass eine maligne Transformation von Seitengang-IPMN sowohl von der Zystenausgangsgröße als auch der Größenprogredienz abhängt. Hierbei wurde in 5 % der ursprünglich konservativ behandelten Patienten mit einem anfänglichen Zystendurchmesser < 20 mm aufgrund eines Größenprogresses eine OP-Indikation gestellt. Bei den Patienten mit einem anfänglichen Zystendurchmesser von 20-29 mm wurde sogar in 25 % der Fälle eine OP-Indikation aufgrund eines Größenprogresses gestellt. Somit konnte sowohl eine Abhängigkeit von der Zystenausgangsgröße als auch von einem Größenprogress gezeigt werden. (Hipp, Mohamed Rwafal et al. 2017)

Diese Erkenntnis stützt die im Fall des oben erwähnten Patienten empfohlene OP-Indikation, sobald eine Progredienz der Seitengang-IPMN festgestellt wurde.

4.3.3 Feinnadelaspiration

Für einen Vergleich dieser Daten wird eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2017 von Tabrizian et al. zu Hilfe genommen. Hierbei handelt es sich um eine Single-Center-Analyse aus New York, in der 454 Patienten mit IPMN eingeschlossen wurden und deren Ziel es war die Compliance zu den bestehenden Leitlinien zu analysieren. Im Zuge dessen wurde auch erfasst, wie hoch der Prozentsatz durchgeführter EUS war. Nur in 28 % der Fälle wurde eine EUS durchgeführt, in 25 % mit FNA. (Tabrizian, Berger et al. 2017)

Gemäß der IAP-Leitlinie sollte eine EUS dann durchgeführt werden, wenn „worrisome features“ vorliegen oder wenn eine Zystengröße von 2-3 cm überschritten wird (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). In der hier vorliegenden Studienkohorte wurde in 77,6 % eine EUS durchgeführt, in 47,4 % aller Fälle wurde zusätzlich eine FNA vorgenommen. Hierbei wurde zu ähnlichen Anteilen seröse (23,6 %) und muzinöse (26,4 %) Zystenflüssigkeit festgestellt. Dass in dieser Patientenkohorte zu einem deutlich höheren Prozentsatz eine EUS mit FNA durchgeführt wurde (25 % vs. 47,4 %), liegt an der unterschiedlichen Zusammensetzung beider Patientenkohorten. In der von Tabrizian et al. untersuchten Kohorte von 454 Patienten

mit IPMN befinden sich im Gegensatz zu der hier analysierten Patientenkohorte nicht nur Patienten, die im Follow-up waren, sondern auch solche, die reseziert wurden und bei denen bspw. aufgrund von „high-risk stigmata“ leitliniengerecht keine EUS präoperativ notwendig war (Tabrizian, Berger et al. 2017, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017).

Entsprechend der Tatsache, dass in dem hier vorliegenden Fall eine Follow-up Kohorte generiert wurde, konnte in 66,7 % der FNAs kein Anhalt für Malignität in der zytologischen Untersuchung nachgewiesen werden. Es konnte auch hier analog zu den Serumparametern aufgrund der lückenhaften Datenlage keine Analyse der Parameter CA 19-9, CEA, Amylase und Lipase erfolgen. Obwohl in 47,4 % der Fälle eine EUS-FNA durchgeführt wurde, ist bei nur 9,9 % Lipase in der Zystenflüssigkeit bestimmt worden, am häufigsten unter den erhobenen Parametern wurde CEA bei 26,3 % aller Patienten bestimmt. In der europäischen Leitlinie von Del Chiaro et al. aus dem Jahr 2018 wurde herausgearbeitet, dass insbesondere durch eine Kombination aus Morphologie, Zytologie und CEA in der Zystenflüssigkeit die Wahrscheinlichkeit zur Detektion muzinöser Zysten verbessert werden kann (Brugge, Lewandrowski et al. 2004, Cizginer, Turner et al. 2011, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). Dies ist somit ein Punkt in der Diagnostik, der künftig zur Absicherung der Diagnosestellung ergänzt werden kann, wobei auch weiterhin nicht zu vernachlässigen ist, dass eine EUS-FNA auch Kontraindikationen birgt und eine solche nur dann durchgeführt werden sollte, wenn Konsequenzen bezüglich einer Therapie bzw. des weiteren Vorgehens erwartet werden.

4.4 Beobachtungszeitraum und Follow-up

4.4.1 Beobachtungszeitraum

Um signifikante Aussagen zum langfristigen Malignitätspotenzial einer IPMN bzw. anderer ursprünglich benignen Pankreaszysten treffen zu können, ist es notwendig einen möglichst langen Beobachtungszeitraum zu haben. Außerdem liegt der Fokus hier auf Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer Seitengang-IPMN, da diese mit 70,4 % den größten Anteil der in die Studie eingeschlossenen 152 Patienten der Beobachtungskohorte ausmachen und durch die Eingrenzung auch ein guter Vergleich zur bestehenden Literatur (s. Kapitel 1.6) gezogen werden kann. Die Patienten mit der Verdachtsdiagnose Seitengang-IPMN weisen Beobachtungszeiträume zwischen 0 und 204 Monaten auf. In der aktuell weiterhin gültigen amerikanischen AGA-Leitlinie aus dem Jahr 2015 wird eine Beendigung der Follow-up Untersuchungen nach fünf Jahren empfohlen, wohingegen sowohl die IAP-Leitlinie als auch die europäische Leitlinie eine Fortführung der Follow-up Untersuchungen aufgrund mehrerer Studien, die einen Anstieg des Risikos einer malignen Entartung mit der Zeit nahelegen, empfehlen (Vege, Ziring et al. 2015, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017, Del Chiaro, Scholten et al. 2018). In der

hier vorliegenden Beobachtungskohorte der Seitengang-IPMN befanden sich 34,6 % der Patienten mindestens fünf Jahre im Follow-up. Einer der Patienten entwickelte nach 157 Monaten Follow-up einen Progress, es wurde der Verdacht auf eine Mischtyp-IPMN und die Indikation zur Resektion gestellt. In 2,7 % der mindestens 5 Jahre beobachteten Patienten mit Seitengang-IPMN wurde somit der Verdacht auf eine maligne Entartung gestellt.

Eine von Oyama et al. publizierte groß angelegte Kohortenstudie aus dem Jahr 2019 hatte ebenfalls zum Ziel das Langzeit-Malignitätsrisiko von Seitengang-IPMN aufzuzeigen. Hierzu wurden 1404 Patienten, bei denen im Zeitraum von 1994-2007 die Diagnose einer Seitengang-IPMN an der Universitätsklinik in Tokyo gestellt wurde, in die Studie eingeschlossen und anschließend das Risiko einer malignen Entartung analysiert. Im Ergebnis zeigte sich eine 5-Jahres Inzidenz einer malignen Entartung von 3,3 % sowie eine 15-Jahres Inzidenz von 15 %. (Oyama, Tada et al. 2020)

Diese Zahlen stützen ebenso wie Studien von Pergolini et al. aus dem Jahr 2017, Khanoussi et al. aus dem Jahr 2012, sowie von Imbe et al. und Al Efishat et al. aus dem Jahr 2018 die Empfehlung der IAP-Leitlinie sowie der europäischen Leitlinie zur Fortführung des Follow-ups auch nach fünf Jahren, solange Patienten operationsfähig bleiben (Khanoussi, Vullierme et al. 2012, Pergolini, Sahara et al. 2017, Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017, Al Efishat, Attiyeh et al. 2018, Del Chiaro, Scholten et al. 2018, Imbe, Nagata et al. 2018, Oyama, Tada et al. 2020).

Dennoch gibt es auch Langzeit-Kohortenstudien von Malleo et al. aus dem Jahr 2015 und von Kwong et al. aus dem Jahr 2016, die die Empfehlungen der AGA zur Beendigung der Follow-up Untersuchungen nach einem Zeitraum von 5 Jahren stützen (Malleo, Marchegiani et al. 2015, Vege, Ziring et al. 2015, Kwong, Hunt et al. 2016, Oyama, Tada et al. 2020).

Jedoch fußen diese Studien auf geringen Patientenzahlen (Malleo et al: 569 Patienten, Kwong et al: 310 Patienten) im Vergleich zur 1404 Patienten umfassenden groß angelegten Studienkohorte von Oyama et al.. Außerdem schließen Kwong et al. andere niedrig-maligne Pankreaszysten zusätzlich zu niedrig-malignen Seitengang-IPMN in ihre Studie ein. (Malleo, Marchegiani et al. 2015, Kwong, Hunt et al. 2016, Oyama, Tada et al. 2020)

Auch wenn die Aussagekraft der hier gezeigten Daten bei einer sehr kleinen Patientenkohorte von 37 Patienten mit Seitengang-IPMN, die sich diesbezüglich mindestens fünf Jahre im Follow-up befanden, eher gering ist, kam es auch hier bei 2,7 % zu einem Zystenprogress, sodass eine Fortführung des Follow-ups auch über einen Zeitraum von fünf Jahren hinaus sinnvoll erscheint.

4.4.2 Follow-up

Mit zunehmendem Beobachtungszeitraum steigt auch die Anzahl der Follow-up Untersuchungen. Dabei ist auffällig, dass insbesondere Seitengang-IPMN öfter nachgesorgt wurden als die übrigen Zysten-Entitäten der hier analysierten Patientenkohorte. Bei diesen liegen maximal acht Follow-up Untersuchungen vor. Bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer Seitengang-IPMN liegen bei vier Patienten neun Follow-up Untersuchungen vor, bei drei Patienten elf, bei zwei Patienten zwölf sowie bei einem Patienten 20 Follow-up Untersuchungen. Wie bereits diskutiert, entspricht ein langes Follow-up bei Seitengang-IPMN den aktuellen Empfehlungen der IAP-Leitlinie (Tanaka, Fernández-Del Castillo et al. 2017). Dass bei den Patienten mit der Verdachtsdiagnose Mischtyp-IPMN und Hauptgang-IPMN weniger Follow-up Untersuchungen vorliegen, kann daran liegen, dass die Patienten teils OP-Indikationen ablehnten und somit eine Follow-up Untersuchung aus Patientensicht aufgrund fehlender Konsequenzen keinen Sinn ergibt.

5 Zusammenfassung

Die Prävalenz zystischer Pankreas-Neoplasien ist in den letzten Jahren und Jahrzehnten aufgrund gehäuft durchgeführter Schnittbildgebungen stetig angestiegen. Daher wird es immer wichtiger festzulegen, wie mit diesen meist als Zufallsdiagnosen festgestellten Zysten umzugehen ist. Wichtig hierfür ist in erster Linie die genaue Klassifikation der Zyste sowie im Folgenden eine Einschätzung des Malignitätspotenzials, um darauf aufbauend die für den Patienten individuell bestmögliche Therapie festzulegen. Hierfür wurden im letzten Jahrzehnt bereits einige Leitlinien erstellt. Vorneweg zu nennen ist hierbei die im Jahr 2017 revidierte IAP-Leitlinie von Tanaka et al., die sich ausführlich mit IPMN auseinandersetzt und ebenso wie die von Del Chiaro et al. entworfene europäische Leitlinie aus dem Jahr 2018 für eine Fortführung der Follow-up Untersuchungen bei Patienten mit Seitengang-IPMN über einen 5 Jahres-Zeitraum hinaus plädiert. Dem gegenüber empfiehlt die 2015 publizierte amerikanische AGA-Leitlinie von Vege et al. eine Beendigung des Beobachtungszeitraums nach fünf Jahren bei unveränderter Zystencharakteristik. Diese divergierende Empfehlung bezüglich der Dauer der Überwachung bei Patienten mit Seitengang-IPMN wurde zum Anlass genommen, den Status Quo der Datenlage und -qualität retrospektiv von unter Beobachtung stehenden Patienten mit zystischen Pankreas-Neoplasien zu untersuchen. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum 01.07.2007-31.12.2015 im Klinikum rechts der Isar beobachtet wurden. Das letzte Follow-Up wurde im März 2021 durchgeführt. Unter diesen insgesamt 152 Patienten befanden sich 107 Patienten mit mutmaßlicher Seitengang-IPMN. Davon wiederum wurden 37 Patienten mehr als 60 Monate mit einem medianen Beobachtungszeitraum von 98 Monaten beobachtet. Einer dieser Patienten entwickelte nach 157 Monaten regelmäßiger Follow-Up-Untersuchungen eine Progredienz, sodass konsekutiv eine OP-Indikation gestellt wurde. Die Daten dieser unizentrischen retrospektiven Studie mit verhältnismäßig kleiner Fallzahl stützen die Ergebnisse teils groß angelegter Kohortenstudien aus den letzten Jahren ebenso wie die Empfehlungen der IAP-Leitlinie sowie der europäischen Leitlinie zur Fortführung der Beobachtung zum Wohle des Patienten auch über einen Zeitraum von 60 Monaten hinaus. Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Studie ist die für diesen Zeitraum festgestellte unsystematische Erhebung relevanter Parameter wie Diabetes mellitus, Nikotinabusus aber auch Serumparameter im Rahmen der Anamnese und Blutuntersuchung. Hier sollte künftig eine systematische Erfassung angestrebt werden.

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Charakteristika zystischer Pankreas-Neoplasien | 6 |
| Tabelle 2: „worrisome features“ und „high-risk stigmata“ gemäß der revidierten IAP-Leitlinie | 13 |
| Tabelle 3: OP-Indikationen gemäß den aktuellen Leitlinien | 24 |
| Tabelle 4: Beschreibung der patientenbezogenen Merkmale mit Angaben der absoluten und relativen Häufigkeiten | 32 |
| Tabelle 5: Beschreibung der Verdachtsdiagnosen mit Angaben der absoluten und relativen Häufigkeiten | 34 |
| Tabelle 6: Beschreibung der Zystenlokalisierung mit Angaben der absoluten und relativen Häufigkeiten | 34 |
| Tabelle 7: Beschreibung der Zystenparameter mit Angaben der absoluten und relativen Häufigkeiten | 35 |
| Tabelle 8: Beschaffenheit der Zystenflüssigkeit mit Angaben der absoluten und relativen Häufigkeiten | 36 |
| Tabelle 9: Mediane mit Range des Beobachtungszeitraums in Monaten je nach Verdachtsdiagnosen | 37 |
| Tabelle 10: Untergliederung der Subgruppe der Seitengang-IPMN mit Beobachtungszeitraum > 6 Monate in Beobachtungszeitraum < bzw. ≥ 60 Monate | 38 |
| Tabelle 11: Anzahl der Follow-up Untersuchungen mit Angaben der absoluten und relativen Häufigkeiten | 38 |
| Tabelle 12: Kreuztabelle zur Korrelation der Verdachtsdiagnosen mit der Anzahl der Follow-up Untersuchungen | 39 |
| Tabelle 13: Procedere-Empfehlung in der Subgruppe der Seitengang-IPMN mit Beobachtungszeitraum > 6 Monate in Beobachtungszeitraum < bzw. ≥ 60 Monate | 39 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Algorithmus zum Management bei Verdacht auf Seitengang-IPMN | 15 |
| Abbildung 2: Evaluation der OP-Indikationen bei Verdacht auf IPMN | 22 |
| Abbildung 3: Vergleichende modellhafte Darstellung des Managements von PCN gemäß (a) IAP-Leitlinie und (b) AGA-Leitlinie | 25 |
| Abbildung 4: Darstellung des Patientenkollektivs..... | 29 |
| Abbildung 5: Box-Plot zur Darstellung des Zystendurchmessers in Relation zur Zystenlokalisierung innerhalb des Pankreas | 35 |
| Abbildung 6: Box-Plot zur Darstellung des Beobachtungszeitraums je nach Verdachtsdiagnosen der Pankreaszysten..... | 37 |

Literaturverzeichnis

Abdeljawad, K., K. C. Vemulapalli, C. M. Schmidt, J. Dewitt, S. Sherman, T. F. Imperiale and M. Al-Haddad (2014). "Prevalence of malignancy in patients with pure main duct intraductal papillary mucinous neoplasms." Gastrointest Endosc **79**(4): 623-629.

Al-Haddad, M., J. DeWitt, S. Sherman, C. M. Schmidt, J. K. LeBlanc, L. McHenry, G. Coté, A. H. El Chafic, L. Luz, J. S. Stuart, C. S. Johnson, C. Klochan and T. F. Imperiale (2014). "Performance characteristics of molecular (DNA) analysis for the diagnosis of mucinous pancreatic cysts." Gastrointest Endosc **79**(1): 79-87.

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

Al Efishat, M., M. A. Attiyeh, A. A. Eaton, M. Gönen, O. Basturk, D. Klimstra, M. I. D'Angelica, R. P. DeMatteo, T. P. Kingham, V. Balachandran, W. R. Jarnagin and P. J. Allen (2018). "Progression Patterns in the Remnant Pancreas after Resection of Non-Invasive or Micro-Invasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (IPMN)." Ann Surg Oncol **25**(6): 1752-1759.

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

Aso, T., T. Ohtsuka, T. Matsunaga, H. Kimura, Y. Watanabe, K. Tamura, N. Ideno, T. Osoegawa, S. Takahata, K. Shindo, Y. Ushijima, S. Aishima, Y. Oda, T. Ito, K. Mizumoto and M. Tanaka (2014). ""High-risk stigmata" of the 2012 international consensus guidelines correlate with the malignant grade of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." Pancreas **43**(8): 1239-1243.

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

Berger, A. W., T. Seufferlein and A. Kleger (2017). "Zystische Pankreastumoren: Diagnostik und neue Biomarker." Der Chirurg **88**(11): 905-912.

Berland, L. L., S. G. Silverman, R. M. Gore, W. W. Mayo-Smith, A. J. Megibow, J. Yee, J. A. Brink, M. E. Baker, M. P. Federle, W. D. Foley, I. R. Francis, B. R. Herts, G. M. Israel, G.

Krinsky, J. F. Platt, W. P. Shuman and A. J. Taylor (2010). "Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee." J Am Coll Radiol **7**(10): 754-773.

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

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

Cai, Y., X. Ran, S. Xie, X. Wang, B. Peng, G. Mai and X. Liu (2014). "Surgical management and long-term follow-up of solid pseudopapillary tumor of pancreas: a large series from a single institution." J Gastrointest Surg **18**(5): 935-940.

Carr, R. A., A. M. Roch, K. Shaffer, S. Aboudi, C. M. Schmidt, 2nd, J. DeWitt, E. P. Ceppia, M. G. House, N. J. Zyromski, A. Nakeeb and C. M. Schmidt (2017). "Smoking and IPMN malignant progression." Am J Surg **213**(3): 494-497.

Cauley, C. E., J. A. Waters, R. P. Dumas, J. E. Meyer, M. A. Al-Haddad, J. M. DeWitt, K. D. Lillemoe and C. M. Schmidt (2012). "Outcomes of primary surveillance for intraductal papillary mucinous neoplasm." J Gastrointest Surg **16**(2): 258-267; discussion 266.

Chang, Y. R., J. K. Park, J. Y. Jang, W. Kwon, J. H. Yoon and S. W. Kim (2016). "Incidental pancreatic cystic neoplasms in an asymptomatic healthy population of 21,745 individuals: Large-scale, single-center cohort study." Medicine (Baltimore) **95**(51): e5535.

Ciprani, D., M. Weniger, M. Qadan, T. Hank, N. K. Horick, J. M. Harrison, G. Marchegiani, S. Andrianello, P. V. Pandharipande, C. R. Ferrone, K. D. Lillemoe, A. L. Warshaw, C. Bassi, R. Salvia and C. Fernández-Del Castillo (2020). "Risk of malignancy in small pancreatic cysts decreases over time." Pancreatology **20**(6): 1213-1217.

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

Crippa, S., C. Bassi, R. Salvia, G. Malleo, G. Marchegiani, V. Rebours, P. Levy, S. Partelli, S. L. Suleiman, P. A. Banks, N. Ahmed, S. T. Chari, C. Fernández-Del Castillo and M. Falconi (2017). "Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasms with worrisome features and

high-risk stigmata undergoing non-operative management: a mid-term follow-up analysis." Gut **66**(3): 495-506.

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

Crippa, S., R. Pezzilli, M. Bissolati, G. Capurso, L. Romano, M. P. Brunori, L. Calculli, D. Tamburrino, A. Piccioli, G. Ruffo, G. D. Fave and M. Falconi (2017). "Active Surveillance Beyond 5 Years Is Required for Presumed Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Undergoing Non-Operative Management." Am J Gastroenterol **112**(7): 1153-1161.

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

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

Das, A., S. Ngamruengphong, S. Nagendra and A. Chak (2009). "Asymptomatic pancreatic cystic neoplasm: a cost-effectiveness analysis of different strategies of management." Gastrointest Endosc **70**(4): 690-699.e696.

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

Date, K., T. Ohtsuka, S. Nakamura, N. Mochidome, Y. Mori, Y. Miyasaka, Y. Oda and M. Nakamura (2018). "Surveillance of patients with intraductal papillary mucinous neoplasm with and without pancreatectomy with special reference to the incidence of concomitant pancreatic ductal adenocarcinoma." Surgery **163**(2): 291-299.

David, O. I. and V. T. Grigorean (2018). "Therapeutical Aspects Regarding Pancreatic Pseudocysts." Chirurgia (Bucur) **113**(3): 353-362.

de Jong, K., C. Y. Nio, J. J. Hermans, M. G. Dijkgraaf, D. J. Gouma, C. H. van Eijck, E. van Heel, G. Klass, P. Fockens and M. J. Bruno (2010). "High prevalence of pancreatic cysts detected by

screening magnetic resonance imaging examinations." Clin Gastroenterol Hepatol **8**(9): 806-811.

Del Chiaro, M., Z. Ateeb, M. R. Hansson, E. Rangelova, R. Segersvärd, N. Kartalis, C. Ansoorge, M. J. Löhr, U. Arnelo and C. Verbeke (2017). "Survival Analysis and Risk for Progression of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia of the Pancreas (IPMN) Under Surveillance: A Single-Institution Experience." Ann Surg Oncol **24**(4): 1120-1126.

Del Chiaro, M., L. Scholten and M. G. Besselink (2018). "European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms." Gut **67**(5): 789-804.

Del Chiaro, M., C. Verbeke, R. Salvia, G. Klöppel, J. Werner, C. McKay, H. Friess, R. Manfredi, E. Van Cutsem, M. Löhr and R. Segersvärd (2013). "European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas." Dig Liver Dis **45**(9): 703-711.

Demos, T. C., H. V. Posniak, C. Harmath, M. C. Olson and G. Aranha (2002). "Cystic lesions of the pancreas." AJR Am J Roentgenol **179**(6): 1375-1388.

Dortch, J. D., J. A. Stauffer and H. J. Asbun (2015). "Pancreatic Resection for Side-Branch Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (SB-IPMN): a Contemporary Single-Institution Experience." J Gastrointest Surg **19**(9): 1603-1609.

Farrell, J. J. and C. Fernández-del Castillo (2013). "Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions." Gastroenterology **144**(6): 1303-1315.

Fernández-del Castillo, C. and N. V. Adsay (2010). "Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." Gastroenterology **139**(3): 708-713, 713.e701-702.

Fritz, S., T. Hackert, U. Hinz, W. Hartwig, M. W. Büchler and J. Werner (2011). "Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas." Br J Surg **98**(1): 104-110.

Fritz, S., M. Klaus, F. Bergmann, O. Strobel, L. Schneider, J. Werner, T. Hackert and M. W. Büchler (2014). "Pancreatic main-duct involvement in branch-duct IPMNs: an underestimated risk." Ann Surg **260**(5): 848-855; discussion 855-846.

Gaddam, S., P. S. Ge, J. W. Keach, D. Mullady, N. Fukami, S. A. Edmundowicz, R. R. Azar, R. J. Shah, F. M. Murad, V. M. Kushnir, R. R. Watson, K. F. Ghassemi, A. Sedarat, S. Komanduri, D. M. Jaiyeola, B. C. Brauer, R. D. Yen, S. K. Amateau, L. Hosford, T. Hollander, T. R. Donahue, R.

D. Schulick, B. H. Edil, M. McCarter, C. Gajdos, A. Attwell, V. R. Muthusamy, D. S. Early and S. Wani (2015). "Suboptimal accuracy of carcinoembryonic antigen in differentiation of mucinous and nonmucinous pancreatic cysts: results of a large multicenter study." Gastrointest Endosc **82**(6): 1060-1069.

Gaiser, R. A., A. Halimi, H. Alkharaan, L. Lu, H. Davanian, K. Healy, L. W. Hugerth, Z. Ateeb, R. Valente, C. Fernández Moro, M. Del Chiaro and M. Sällberg Chen (2019). "Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer." Gut **68**(12): 2186-2194.

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

Girometti, R., S. Intini, G. Brondani, G. Como, F. Londero, F. Bresadola, C. Zuiani and M. Bazzocchi (2011). "Incidental pancreatic cysts on 3D turbo spin echo magnetic resonance cholangiopancreatography: prevalence and relation with clinical and imaging features." Abdom Imaging **36**(2): 196-205.

Goh, B. K. (2015). "International guidelines for the management of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms." World J Gastroenterol **21**(34): 9833-9837.

Goh, B. K., Z. Lin, D. M. Tan, C. H. Thng, C. J. Khor, T. K. Lim, L. L. Ooi and A. Y. Chung (2015). "Evaluation of the Fukuoka Consensus Guidelines for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Results from a systematic review of 1,382 surgically resected patients." Surgery **158**(5): 1192-1202.

Goh, B. K., C. H. Thng, D. M. Tan, A. S. Low, J. S. Wong, P. C. Cheow, P. K. Chow, A. Y. Chung, W. K. Wong and L. L. Ooi (2014). "Evaluation of the Sendai and 2012 International Consensus Guidelines based on cross-sectional imaging findings performed for the initial triage of mucinous cystic lesions of the pancreas: a single institution experience with 114 surgically treated patients." Am J Surg **208**(2): 202-209.

Habashi, S. and P. V. Draganov (2009). "Pancreatic pseudocyst." World J Gastroenterol **15**(1): 38-47.

Hackert, T., S. Fritz, M. Klaus, F. Bergmann, U. Hinz, O. Strobel, L. Schneider and M. W. Büchler (2015). "Main-duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: High Cancer Risk in Duct Diameter of 5 to 9 mm." Ann Surg **262**(5): 875-880; discussion 880-871.

Harima, H., S. Kaino, S. Shinoda, M. Kawano, S. Suenaga and I. Sakaida (2015). "Differential diagnosis of benign and malignant branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography." World J Gastroenterol **21**(20): 6252-6260.

Heeg, S. (2018). Diagnostik und Management zystischer Pankreasneoplasien. Falk Gastro-Kolleg: 1-11.

Hipp, J., S. Mohamed Rwafal, S. Fichtner-Feigl, U. T. Hopt, O. Sick, F. Makowiec and U. A. Wittel (2017). "Ergebnis chirurgisch und konservativ behandelter Nebengang-IPMNs." Z Gastroenterol **55**(08): KV 193.

Hirono, S., M. Tani, M. Kawai, K. Okada, M. Miyazawa, A. Shimizu, Y. Kitahata and H. Yamaue (2012). "The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and mural nodule size are predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." Ann Surg **255**(3): 517-522.

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

Ikeuchi, N., T. Itoi, A. Sofuni, F. Itokawa, T. Tsuchiya, T. Kurihara, K. Ishii, S. Tsuji, J. Umeda, F. Moriyasu, A. Tsuchida and K. Kasuya (2010). "Prognosis of cancer with branch duct type IPMN of the pancreas." World J Gastroenterol **16**(15): 1890-1895.

Imbe, K., N. Nagata, Y. Hisada, Y. Takasaki, K. Sekine, S. Mishima, A. Kawazoe, T. Tajima, T. Shimbo, M. Yanase, J. Akiyama, K. Fujimoto and N. Uemura (2018). "Validation of the American Gastroenterological Association guidelines on management of intraductal papillary mucinous neoplasms: more than 5 years of follow-up." Eur Radiol **28**(1): 170-178.

Ingkakul, T., Y. Sadakari, J. Ienaga, N. Satoh, S. Takahata and M. Tanaka (2010). "Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas." Ann Surg **251**(1): 70-75.

Ip, I. K., K. J. Mortele, L. M. Prevedello and R. Khorasani (2011). "Focal cystic pancreatic lesions: assessing variation in radiologists' management recommendations." Radiology **259**(1): 136-141.

Jais, B., V. Rebours, G. Malleo, R. Salvia, M. Fontana, L. Maggino, C. Bassi, R. Manfredi, R. Moran, A. M. Lennon, A. Zaheer, C. Wolfgang, R. Hruban, G. Marchegiani, C. Fernández Del

Castillo, W. Brugge, Y. Ha, M. H. Kim, D. Oh, I. Hirai, W. Kimura, J. Y. Jang, S. W. Kim, W. Jung, H. Kang, S. Y. Song, C. M. Kang, W. J. Lee, S. Crippa, M. Falconi, I. Gomatatos, J. Neoptolemos, A. C. Milanetto, C. Sperti, C. Ricci, R. Casadei, M. Bissolati, G. Balzano, I. Frigerio, R. Girelli, M. Delhaye, B. Bernier, H. Wang, K. T. Jang, D. H. Song, M. T. Huggett, K. W. Oppong, L. Pererva, K. V. Kopchak, M. Del Chiaro, R. Segersvard, L. S. Lee, D. Conwell, A. Osvaldt, V. Campos, G. Aguero Garcete, B. Napoleon, I. Matsumoto, M. Shinzeki, F. Bolado, J. M. Fernandez, M. G. Keane, S. P. Pereira, I. A. Acuna, E. C. Vaquero, M. R. Angiolini, A. Zerbi, J. Tang, R. W. Leong, A. Faccineto, G. Morana, M. C. Petrone, P. G. Arcidiacono, J. H. Moon, H. J. Choi, R. S. Gill, D. Pavey, M. Ouaïssi, B. Sastre, M. Spandre, C. G. De Angelis, M. A. Rios-Vives, M. Concepcion-Martin, T. Ikeura, K. Okazaki, L. Frulloni, O. Messina and P. Lévy (2016). "Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas)." Gut **65**(2): 305-312.

Jang, D. K., B. J. Song, J. K. Ryu, K. H. Chung, B. S. Lee, J. K. Park, S. H. Lee, Y. T. Kim and J. Y. Lee (2015). "Preoperative Diagnosis of Pancreatic Cystic Lesions: The Accuracy of Endoscopic Ultrasound and Cross-Sectional Imaging." Pancreas **44**(8): 1329-1333.

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

Jang, J. Y., T. Park, S. Lee, M. J. Kang, S. Y. Lee, K. B. Lee, Y. R. Chang and S. W. Kim (2014). "Validation of international consensus guidelines for the resection of branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms." Br J Surg **101**(6): 686-692.

Jang, J. Y., T. Park, S. Lee, Y. Kim, S. Y. Lee, S. W. Kim, S. C. Kim, K. B. Song, M. Yamamoto, T. Hatori, S. Hirono, S. Satoi, T. Fujii, S. Hirano, Y. Hashimoto, Y. Shimizu, D. W. Choi, S. H. Choi, J. S. Heo, F. Motoi, I. Matsumoto, W. J. Lee, C. M. Kang, H. S. Han, Y. S. Yoon, M. Sho, H. Nagano, G. Honda, S. G. Kim, H. C. Yu, J. C. Chung, Y. Nagakawa, H. I. Seo and H. Yamaue (2017). "Proposed Nomogram Predicting the Individual Risk of Malignancy in the Patients With Branch Duct Type Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas." Ann Surg **266**(6): 1062-1068.

Jun, D. Y., H. J. Kwon, S. G. Kim, S. H. Kim, J. M. Chun, Y. B. Kwon, K. J. Yoon, Y. J. Hwang and Y. K. Yun (2011). "Predictive factors for invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas." Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg **15**(4): 237-242.

Kadayifci, A., M. Al-Haddad, M. Atar, J. M. Dewitt, D. G. Forcione, S. Sherman, B. W. Casey, C. Fernandez-Del Castillo, C. M. Schmidt, M. B. Pitman and W. R. Brugge (2016). "The value of

KRAS mutation testing with CEA for the diagnosis of pancreatic mucinous cysts." Endosc Int Open **4**(4): E391-396.

Kamata, K., M. Kitano, S. Omoto, K. Kadosaka, T. Miyata, K. Yamao, H. Imai, H. Sakamoto, Y. Harwani, T. Chikugo, Y. Chiba, I. Matsumoto, Y. Takeyama and M. Kudo (2016). "Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts." Endoscopy **48**(1): 35-41.

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

Kang, M. J., J. Y. Jang, S. Lee, T. Park, S. Y. Lee and S. W. Kim (2015). "Clinicopathological Meaning of Size of Main-Duct Dilatation in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of Pancreas: Proposal of a Simplified Morphological Classification Based on the Investigation on the Size of Main Pancreatic Duct." World J Surg **39**(8): 2006-2013.

Kawada, N., H. Uehara, S. Nagata, M. Tsuchishima, M. Tsutsumi and Y. Tomita (2016). "Mural nodule of 10 mm or larger as predictor of malignancy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: Pathological and radiological evaluations." Pancreatology **16**(3): 441-448.

Kawakubo, K., M. Tada, H. Isayama, N. Sasahira, Y. Nakai, N. Takahara, R. Uchino, T. Hamada, K. Miyabayashi, K. Yamamoto, S. Mizuno, D. Mohri, H. Kogure, T. Sasaki, N. Yamamoto, K. Hirano, H. Ijichi, K. Tateishi and K. Koike (2014). "Disease-specific mortality among patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas." Clin Gastroenterol Hepatol **12**(3): 486-491.

Khaled, Y. S., M. Mohsin, K. Fatania, A. Yee, R. Adair, M. Sheridan, C. Macutkiewicz, A. Aldouri and A. M. Smith (2016). "Outcome of long interval radiological surveillance of side branch pancreatic duct-involved intraductal papillary mucinous neoplasm in selected patients." HPB (Oxford) **18**(11): 879-885.

Khalid, A., K. M. McGrath, M. Zahid, M. Wilson, D. Brody, P. Swalsky, A. J. Moser, K. K. Lee, A. Slivka, D. C. Whitcomb and S. Finkelstein (2005). "The role of pancreatic cyst fluid molecular analysis in predicting cyst pathology." Clin Gastroenterol Hepatol **3**(10): 967-973.

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

Khannoussi, W., M. P. Vullierme, V. Rebours, F. Maire, O. Hentic, A. Aubert, A. Sauvanet, S. Dokmak, A. Couvelard, P. Hammel, P. Ruszniewski and P. Lévy (2012). "The long term risk of malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." Pancreatology **12**(3): 198-202.

Kim, J. R., J. Y. Jang, M. J. Kang, T. Park, S. Y. Lee, W. Jung, J. Chang, Y. Shin, Y. Han and S. W. Kim (2015). "Clinical implication of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for the prediction of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas." J Hepatobiliary Pancreat Sci **22**(9): 699-707.

Kim, K. W., S. H. Park, J. Pyo, S. H. Yoon, J. H. Byun, M. G. Lee, K. M. Krajewski and N. H. Ramaiya (2014). "Imaging features to distinguish malignant and benign branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis." Ann Surg **259**(1): 72-81.

Kim, M. J., D. W. Choi, S. H. Choi, J. S. Heo and J. Y. Sung (2014). "Surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas and risk factors for malignancy." Br J Surg **101**(10): 1266-1271.

Kim, S. C., K. T. Park, Y. J. Lee, S. S. Lee, D. W. Seo, S. K. Lee, M. H. Kim, S. J. Jang, J. H. Byun and D. J. Han (2008). "Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: clinical characteristics and treatment outcomes of 118 consecutive patients from a single center." J Hepatobiliary Pancreat Surg **15**(2): 183-188.

Kim, T. H., T. J. Song, J. H. Hwang, K. S. Yoo, W. J. Lee, K. H. Lee, S. H. Dong, C. H. Park, E. T. Park, J. H. Moon, H. G. Kim, E. Y. Kim, K. B. Cho, H. J. Kim, S. O. Lee, Y. K. Cheon, J. M. Lee, D. W. Oh and M. H. Kim (2015). "Predictors of malignancy in pure branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: A nationwide multicenter study." Pancreatology **15**(4): 405-410.

Kobayashi, G., N. Fujita, H. Maguchi, S. Tanno, N. Mizuno, K. Hanada, T. Hatori, Y. Sadakari, T. Yamaguchi, K. Tobita, R. Doi, A. Yanagisawa and M. Tanaka (2014). "Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm with mural nodules: a Japan Pancreas Society multicenter study." Pancreas **43**(4): 532-538.

Kobayashi, N., K. Sugimori, T. Shimamura, K. Hosono, S. Watanabe, S. Kato, M. Ueda, I. Endo, Y. Inayama, S. Maeda, A. Nakajima and K. Kubota (2012). "Endoscopic ultrasonographic findings predict the risk of carcinoma in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." Pancreatology **12**(2): 141-145.

Konda, V. J., A. Meining, L. H. Jamil, M. Giovannini, J. H. Hwang, M. B. Wallace, K. J. Chang, U. D. Siddiqui, J. Hart, S. K. Lo, M. D. Saunders, H. R. Aslanian, K. Wroblewski and I. Waxman (2013). "A pilot study of in vivo identification of pancreatic cystic neoplasms with needle-based confocal laser endomicroscopy under endosonographic guidance." Endoscopy **45**(12): 1006-1013.

Kromrey, M. L., R. Bülow, J. Hübner, C. Paperlein, M. M. Lerch, T. Ittermann, H. Völzke, J. Mayerle and J. P. Kühn (2018). "Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study." Gut **67**(1): 138-145.

Kwong, W. T., G. C. Hunt, S. M. Fehmi, G. Honerkamp-Smith, R. Xu, R. D. Lawson, R. S. Tang, I. Gonzalez, M. L. Krinsky, A. Giap and T. J. Savides (2016). "Low Rates of Malignancy and Mortality in Asymptomatic Patients With Suspected Neoplastic Pancreatic Cysts Beyond 5 Years of Surveillance." Clin Gastroenterol Hepatol **14**(6): 865-871.

Kwong, W. T., R. D. Lawson, G. Hunt, S. M. Fehmi, J. A. Proudfoot, R. Xu, A. Giap, R. S. Tang, I. Gonzalez, M. L. Krinsky and T. J. Savides (2015). "Rapid Growth Rates of Suspected Pancreatic Cyst Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Predict Malignancy." Dig Dis Sci **60**(9): 2800-2806.

Lafemina, J., N. Katabi, D. Klimstra, C. Correa-Gallego, S. Gaujoux, T. P. Kingham, R. P. Dematteo, Y. Fong, M. I. D'Angelica, W. R. Jarnagin, R. K. Do, M. F. Brennan and P. J. Allen (2013). "Malignant progression in IPMN: a cohort analysis of patients initially selected for resection or observation." Ann Surg Oncol **20**(2): 440-447.

Lawrence, S. A., M. A. Attiyeh, K. Seier, M. Gönen, M. Schattner, D. L. Haviland, V. P. Balachandran, T. P. Kingham, M. I. D'Angelica, R. P. DeMatteo, M. F. Brennan, W. R. Jarnagin and P. J. Allen (2017). "Should Patients With Cystic Lesions of the Pancreas Undergo Long-term Radiographic Surveillance?: Results of 3024 Patients Evaluated at a Single Institution." Ann Surg **266**(3): 536-544.

Lawson, R. D., G. C. Hunt, A. Q. Giap, M. L. Krinsky, J. Slezak, R. S. Tang, I. Gonzalez, W. T. Kwong, S. A. Fehmi and T. J. Savides (2015). "Pancreatic cysts suspected to be branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm without concerning features have low risk for development of pancreatic cancer." Ann Gastroenterol **28**(4): 487-494.

Layfield, L. J., H. Ehya, A. C. Filie, R. H. Hruban, N. Jhala, L. Joseph, P. Vielh and M. B. Pitman (2014). "Utilization of ancillary studies in the cytologic diagnosis of biliary and pancreatic lesions: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines for pancreatobiliary cytology." Diagn Cytopathol **42**(4): 351-362.

Le Baleur, Y., A. Couvelard, M. P. Vullierme, A. Sauvanet, P. Hammel, V. Rebours, F. Maire, O. Hentic, A. Aubert, P. Ruszniewski and P. Lévy (2011). "Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: definition of preoperative imaging criteria for high-risk lesions." Pancreatology **11**(5): 495-499.

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

Lee, H. J., M. J. Kim, J. Y. Choi, H. S. Hong and K. A. Kim (2011). "Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions." Clin Radiol **66**(4): 315-321.

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

Lekkerkerker, S. J., M. G. Besselink, O. R. Busch, J. Verheij, M. R. Engelbrecht, E. A. Rauws, P. Fockens and J. E. van Hooft (2017). "Comparing 3 guidelines on the management of surgically removed pancreatic cysts with regard to pathological outcome." Gastrointest Endosc **85**(5): 1025-1031.

Lobo, J. M., J. M. Scheiman, V. M. Zaydfudim, V. M. Shami and B. G. Sauer (2020). "Clinical and Economic Outcomes of Patients Undergoing Guideline-Directed Management of Pancreatic Cysts." Am J Gastroenterol **115**(10): 1689-1697.

Löhr, J. M. and T. Hackert (2018). "Zystische Pankreasneoplasie – eine interdisziplinäre Herausforderung." Der Gastroenterologe **13**(6): 444-449.

Longnecker, D. S. (2000). "Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas." Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. WHO Classification of Tumours.

Malleo, G., C. Bassi, R. Rossini, R. Manfredi, G. Butturini, M. Massignani, M. Paini, P. Pederzoli and R. Salvia (2012). "Growth pattern of serous cystic neoplasms of the pancreas: observational study with long-term magnetic resonance surveillance and recommendations for treatment." Gut **61**(5): 746-751.

Malleo, G., G. Marchegiani, A. Borin, P. Capelli, F. Accordini, G. Butturini, P. Pederzoli, C. Bassi and R. Salvia (2015). "Observational study of the incidence of pancreatic and extrapancreatic malignancies during surveillance of patients with branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm." Ann Surg **261**(5): 984-990.

Marchegiani, G., M. Mino-Kenudson, K. Sahora, V. Morales-Oyarvide, S. Thayer, C. Ferrone, A. L. Warshaw, K. D. Lillemoe and C. Fernández-Del Castillo (2015). "IPMN involving the main pancreatic duct: biology, epidemiology, and long-term outcomes following resection." Ann Surg **261**(5): 976-983.

Marinelli, V., E. Secchettin, S. Andrianello, C. Moretti, S. Donvito, G. Marchegiani, A. Esposito, L. Casetti and R. Salvia (2020). "Psychological distress in patients under surveillance for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: The "Sword of Damocles" effect calls for an integrated medical and psychological approach a prospective analysis." Pancreatology **20**(3): 505-510.

Masica, D. L., M. Dal Molin, C. L. Wolfgang, T. Tomita, M. R. Ostovaneh, A. Blackford, R. A. Moran, J. K. Law, T. Barkley, M. Goggins, M. Irene Canto, M. Pittman, J. R. Eshleman, S. Z. Ali, E. K. Fishman, I. R. Kamel, S. P. Raman, A. Zaheer, N. Ahuja, M. A. Makary, M. J. Weiss, K. Hirose, J. L. Cameron, N. Rezaee, J. He, Y. Joon Ahn, W. Wu, Y. Wang, S. Springer, L. L. Diaz, Jr., N. Papadopoulos, R. H. Hruban, K. W. Kinzler, B. Vogelstein, R. Karchin and A. M. Lennon (2017). "A novel approach for selecting combination clinical markers of pathology applied to a large retrospective cohort of surgically resected pancreatic cysts." J Am Med Inform Assoc **24**(1): 145-152.

Megibow, A. J., M. E. Baker, D. E. Morgan, I. R. Kamel, D. V. Sahani, E. Newman, W. R. Brugge, L. L. Berland and P. V. Pandharipande (2017). "Management of Incidental Pancreatic Cysts: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee." J Am Coll Radiol **14**(7): 911-923.

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

Molin, M. D., H. Matthaei, J. Wu, A. Blackford, M. Debeljak, N. Rezaee, C. L. Wolfgang, G. Butturini, R. Salvia, C. Bassi, M. G. Goggins, K. W. Kinzler, B. Vogelstein, J. R. Eshleman, R. H. Hruban and A. Maitra (2013). "Clinicopathological correlates of activating GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas." Ann Surg Oncol **20**(12): 3802-3808.

Morales-Oyarvide, V., M. Mino-Kenudson, C. R. Ferrone, D. V. Sahani, I. Pergolini, A. A. Negreros-Osuna, A. L. Warshaw, K. D. Lillemoe and C. Fernández-Del Castillo (2017). "Diabetes mellitus in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas is associated with high-grade dysplasia and invasive carcinoma." Pancreatology **17**(6): 920-926.

Moris, M., M. D. Bridges, R. A. Pooley, M. Raimondo, T. A. Woodward, J. A. Stauffer, H. J. Asbun and M. B. Wallace (2016). "Association Between Advances in High-Resolution Cross-Section Imaging Technologies and Increase in Prevalence of Pancreatic Cysts From 2005 to 2014." Clin Gastroenterol Hepatol **14**(4): 585-593.e583.

Moris, M., M. Raimondo, T. A. Woodward, V. Skinner, P. G. Arcidiacono, M. C. Petrone, C. De Angelis, S. Manfrè, P. Fusaroli, H. Asbun, J. Stauffer and M. B. Wallace (2016). "Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology, Carcinoembryonic Antigen, and Amylase in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm." Pancreas **45**(6): 870-875.

Moris, M., M. Raimondo, T. A. Woodward, V. J. Skinner, P. G. Arcidiacono, M. C. Petrone, C. De Angelis, S. Manfrè, S. Carrara, M. Jovani, P. Fusaroli and M. B. Wallace (2017). "International Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Registry: Long-Term Results Based on the New Guidelines." Pancreas **46**(3): 306-310.

Morris-Stiff, G., G. A. Falk, S. Chalikonda and R. M. Walsh (2013). "Natural history of asymptomatic pancreatic cystic neoplasms." HPB (Oxford) **15**(3): 175-181.

Mukewar, S., N. de Pretis, A. Aryal-Khanal, N. Ahmed, R. Sah, F. Enders, J. J. Larson, M. J. Levy, N. Takahashi, M. Topazian, R. Pearson, S. S. Vege and S. T. Chari (2017). "Fukuoka criteria accurately predict risk for adverse outcomes during follow-up of pancreatic cysts presumed to be intraductal papillary mucinous neoplasms." Gut **66**(10): 1811-1817.

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

Nagata, N., A. Kawazoe, S. Mishima, T. Wada, T. Shimbo, K. Sekine, K. Watanabe, K. Imbe, Y. Kojima, K. Kumazawa, F. Mihara, M. Tokuhara, Y. Edamoto, T. Igari, M. Yanase, M. Mizokami, J. Akiyama and N. Uemura (2016). "Development of Pancreatic Cancer, Disease-specific Mortality, and All-Cause Mortality in Patients with Nonresected IPMNs: A Long-term Cohort Study." Radiology **278**(1): 125-134.

Nakai, Y., T. Iwashita, D. H. Park, J. B. Samarasena, J. G. Lee and K. J. Chang (2015). "Diagnosis of pancreatic cysts: EUS-guided, through-the-needle confocal laser-induced endomicroscopy and cystoscopy trial: DETECT study." Gastrointest Endosc **81**(5): 1204-1214.

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

Ngamruengphong, S., M. J. Bartel and M. Raimondo (2013). "Cyst carcinoembryonic antigen in differentiating pancreatic cysts: a meta-analysis." Dig Liver Dis **45**(11): 920-926.

Nguyen, A. H., P. A. Toste, J. J. Farrell, B. M. Clerkin, J. Williams, V. R. Muthusamy, R. R. Watson, J. S. Tomlinson, O. J. Hines, H. A. Reber and T. R. Donahue (2015). "Current recommendations for surveillance and surgery of intraductal papillary mucinous neoplasms may overlook some patients with cancer." J Gastrointest Surg **19**(2): 258-265.

Nilsson, L. N., M. G. Keane, A. Shamali, J. Millastre Bocos, M. Marijinissen van Zanten, A. Antila, C. Verdejo Gil, M. Del Chiaro and J. Laukkarinen (2016). "Nature and management of pancreatic mucinous cystic neoplasm (MCN): A systematic review of the literature." Pancreatology **16**(6): 1028-1036.

Ogawa, H., S. Itoh, M. Ikeda, K. Suzuki and S. Naganawa (2008). "Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: assessment of the likelihood of invasiveness with multisection CT." Radiology **248**(3): 876-886.

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

Ohtsuka, T., H. Kono, Y. Nagayoshi, Y. Mori, K. Tsutsumi, Y. Sadakari, S. Takahata, K. Morimatsu, S. Aishima, H. Igarashi, T. Ito, K. Ishigami, M. Nakamura, K. Mizumoto and M. Tanaka (2012). "An increase in the number of predictive factors augments the likelihood of malignancy in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas." Surgery **151**(1): 76-83.

Ohtsuka, T., H. Kono, R. Tanabe, Y. Nagayoshi, Y. Mori, Y. Sadakari, S. Takahata, Y. Oda, S. Aishima, H. Igarashi, T. Ito, K. Ishigami, M. Nakamura, K. Mizumoto and M. Tanaka (2012). "Follow-up study after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas;

special references to the multifocal lesions and development of ductal carcinoma in the remnant pancreas." Am J Surg **204**(1): 44-48.

Ohtsuka, T., T. Matsunaga, H. Kimura, Y. Watanabe, K. Tamura, N. Ideno, T. Aso, Y. Miyasaka, J. Ueda, S. Takahata, T. Osoegawa, H. Igarashi, T. Ito, Y. Ushijima, F. Ookubo, Y. Oda, K. Mizumoto and M. Tanaka (2014). "Role of pancreatic juice cytology in the preoperative management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas in the era of international consensus guidelines 2012." World J Surg **38**(11): 2994-3001.

Ohtsuka, T. and M. Tanaka (2014). Postoperative Surveillance of Branch Duct IPMN. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas. M. Tanaka. Tokyo, Springer Japan: 189-199.

Ono, J., K. A. Yaeger, M. Genevay, M. Mino-Kenudson, W. R. Brugge and M. B. Pitman (2011). "Cytological analysis of small branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms provides a more accurate risk assessment of malignancy than symptoms." Cytojournal **8**: 21.

Oyama, H., M. Tada, K. Takagi, K. Tateishi, T. Hamada, Y. Nakai, R. Hakuta, H. Ijichi, K. Ishigaki, S. Kanai, H. Kogure, S. Mizuno, K. Saito, T. Saito, T. Sato, T. Suzuki, N. Takahara, Y. Morishita, J. Arita, K. Hasegawa, M. Tanaka, M. Fukayama and K. Koike (2020). "Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms." Gastroenterology **158**(1): 226-237.e225.

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

Pergolini, I., K. Sahora, C. R. Ferrone, V. Morales-Oyarvide, B. M. Wolpin, L. A. Mucci, W. R. Brugge, M. Mino-Kenudson, M. Patino, D. V. Sahani, A. L. Warshaw, K. D. Lillemoe and C. Fernández-Del Castillo (2017). "Long-term Risk of Pancreatic Malignancy in Patients With Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in a Referral Center." Gastroenterology **153**(5): 1284-1294.e1281.

Pergolini, I., S. Schorn, C. Jäger, R. Göß, A. Novotny, H. Friess, G. O. Ceyhan and I. E. Demir (2021). "Diabetes mellitus in intraductal papillary mucinous neoplasms: A systematic review and meta-analysis." Surgery **169**(2): 411-418.

Pilleul, F., A. Rochette, C. Partensky, J. Y. Scoazec, P. Bernard and P. J. Valette (2005). "Preoperative evaluation of intraductal papillary mucinous tumors performed by pancreatic

magnetic resonance imaging and correlated with surgical and histopathologic findings." J Magn Reson Imaging **21**(3): 237-244.

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

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

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

Puri, P. M., A. A. Watkins, T. S. Kent, L. Maggino, J. G. Jeganathan, M. P. Callery, J. A. Drebin and C. M. Vollmer (2018). "Decision-Making for the Management of Cystic Lesions of the Pancreas: How Satisfied Are Patients with Surgery?" J Gastrointest Surg **22**(1): 88-97.

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

Reddy, R. P., T. C. Smyrk, M. Zapiach, M. J. Levy, R. K. Pearson, J. E. Clain, M. B. Farnell, M. G. Sarr and S. T. Chari (2004). "Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer." Clin Gastroenterol Hepatol **2**(11): 1026-1031.

Reid, M. D., H. J. Choi, B. Memis, A. M. Krasinskas, K. T. Jang, G. Akkas, S. K. Maithel, J. M. Sarmiento, D. A. Kooby, O. Basturk and V. Adsay (2015). "Serous Neoplasms of the Pancreas: A Clinicopathologic Analysis of 193 Cases and Literature Review With New Insights on Macrocystic and Solid Variants and Critical Reappraisal of So-called "Serous Cystadenocarcinoma"." Am J Surg Pathol **39**(12): 1597-1610.

Riditid, W., J. M. DeWitt, C. M. Schmidt, A. Roch, J. S. Stuart, S. Sherman and M. A. Al-Haddad (2016). "Management of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: a

large single-center study to assess predictors of malignancy and long-term outcomes." Gastrointest Endosc **84**(3): 436-445.

Robles, E. P., F. Maire, J. Cros, M. P. Vullierme, V. Rebours, A. Sauvanet, A. Aubert, S. Dokmak, P. Lévy and P. Ruszniewski (2016). "Accuracy of 2012 International Consensus Guidelines for the prediction of malignancy of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." United European Gastroenterol J **4**(4): 580-586.

Roch, A. M., E. P. Ceppa, J. M. DeWitt, M. A. Al-Haddad, M. G. House, A. Nakeeb and C. M. Schmidt (2014). "International Consensus Guidelines parameters for the prediction of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm are not properly weighted and are not cumulative." HPB (Oxford) **16**(10): 929-935.

Roth, S., P. Bose, M. S. S. Alhamdani, S. A. Mustafa, C. Tjaden, K. Zamzow, U. Hinz, C. W. Michalski, J. P. Neoptolemos, J. D. Hoheisel, M. W. Büchler and T. Hackert (2020). "Noninvasive Discrimination of Low and High-risk Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms." Ann Surg.

Sahani, D. V., A. Kambadakone, M. Macari, N. Takahashi, S. Chari and C. Fernandez-del Castillo (2013). "Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions." AJR Am J Roentgenol **200**(2): 343-354.

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

Sahora, K., M. Mino-Kenudson, W. Brugge, S. P. Thayer, C. R. Ferrone, D. Sahani, M. B. Pitman, A. L. Warshaw, K. D. Lillemoe and C. F. Fernandez-del Castillo (2013). "Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms: does cyst size change the tip of the scale? A critical analysis of the revised international consensus guidelines in a large single-institutional series." Ann Surg **258**(3): 466-475.

Sainani, N. I., A. Saokar, V. Deshpande, C. Fernández-del Castillo, P. Hahn and D. V. Sahani (2009). "Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts." AJR Am J Roentgenol **193**(3): 722-731.

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

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

Sawai, Y., K. Yamao, V. Bhatia, T. Chiba, N. Mizuno, A. Sawaki, K. Takahashi, M. Tajika, Y. Shimizu, Y. Yatabe and A. Yanagisawa (2010). "Development of pancreatic cancers during long-term follow-up of side-branch intraductal papillary mucinous neoplasms." Endoscopy **42**(12): 1077-1084.

Scheiman, J. M., J. H. Hwang and P. Moayyedi (2015). "American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts." Gastroenterology **148**(4): 824-848.e822.

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

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

Seo, N., J. H. Byun, J. H. Kim, H. J. Kim, S. S. Lee, K. B. Song, S. C. Kim, D. J. Han, S. M. Hong and M. G. Lee (2016). "Validation of the 2012 International Consensus Guidelines Using Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging: Branch Duct and Main Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas." Ann Surg **263**(3): 557-564.

Sharib, J., L. Esserman, E. J. Koay, A. Maitra, Y. Shen, K. S. Kirkwood and E. M. Ozanne (2020). "Cost-effectiveness of consensus guideline based management of pancreatic cysts: The sensitivity and specificity required for guidelines to be cost-effective." Surgery **168**(4): 601-609.

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

Shimizu, Y., H. Yamae, H. Maguchi, K. Yamao, S. Hirono, M. Osanai, S. Hijioka, W. Hosoda, Y. Nakamura, T. Shinohara and A. Yanagisawa (2013). "Predictors of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: analysis of 310 pancreatic resection patients at multiple high-volume centers." Pancreas **42**(5): 883-888.

Shin, S. H., D. J. Han, K. T. Park, Y. H. Kim, J. B. Park and S. C. Kim (2010). "Validating a simple scoring system to predict malignancy and invasiveness of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas." World J Surg **34**(4): 776-783.

Siech, M., K. Tripp, B. Schmidt-Rohlfing, T. Mattfeldt, U. Widmaier, F. Gansauge, J. Görlich and H. G. Beger (1998). "Cystic tumours of the pancreas: diagnostic accuracy, pathologic observations and surgical consequences." Langenbecks Arch Surg **383**(1): 56-61.

Song, S. J., J. M. Lee, Y. J. Kim, S. H. Kim, J. Y. Lee, J. K. Han and B. I. Choi (2007). "Differentiation of intraductal papillary mucinous neoplasms from other pancreatic cystic masses: comparison of multirow-detector CT and MR imaging using ROC analysis." J Magn Reson Imaging **26**(1): 86-93.

Stark, A., T. R. Donahue, H. A. Reber and O. J. Hines (2016). "Pancreatic Cyst Disease: A Review." Jama **315**(17): 1882-1893.

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

Suzuki, R., N. Thosani, S. Annangi, S. Guha and M. S. Bhutani (2014). "Diagnostic yield of EUS-FNA-based cytology distinguishing malignant and benign IPMNs: a systematic review and meta-analysis." Pancreatology **14**(5): 380-384.

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

Suzuki, Y., T. Nakazato, M. Yokoyama, M. Kogure, R. Matsuki, N. Abe, T. Mori, Y. Ohkura and M. Sugiyama (2016). "Development and Potential Utility of a New Scoring Formula for Prediction of Malignant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas." Pancreas **45**(9): 1227-1232.

Tabrizian, P., Y. Berger, E. S. Pierobon, S. Aycart, P. Argiriadi, K. Fei, G. Carrasco-Avino, D. M. Labow and U. Sarpel (2017). "Are Clinical Guidelines for the Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Followed?: A Single-Center Analysis." Pancreas **46**(2): 198-202.

Tada, M., T. Kawabe, M. Arizumi, O. Togawa, S. Matsubara, N. Yamamoto, Y. Nakai, N. Sasahira, K. Hirano, T. Tsujino, K. Tateishi, H. Isayama, N. Toda, H. Yoshida and M. Omata (2006). "Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective study in 197 patients." Clin Gastroenterol Hepatol **4**(10): 1265-1270.

Tamura, K., T. Ohtsuka, N. Ideno, T. Aso, H. Kono, Y. Nagayoshi, K. Shindo, Y. Ushijima, J. Ueda, S. Takahata, T. Ito, Y. Oda, K. Mizumoto and M. Tanaka (2013). "Unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma in the remnant pancreas diagnosed during every-6-month surveillance after resection of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm: a case report." Jop **14**(4): 450-453.

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

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

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

Tanaka, M., C. Fernández-Del Castillo, T. Kamisawa, J. Y. Jang, P. Levy, T. Ohtsuka, R. Salvia, Y. Shimizu, M. Tada and C. L. Wolfgang (2017). "Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas." Pancreatology **17**(5): 738-753.

Tanno, S., Y. Nakano, K. Koizumi, Y. Sugiyama, K. Nakamura, J. Sasajima, T. Nishikawa, Y. Mizukami, N. Yanagawa, T. Fujii, T. Okumura, T. Obara and Y. Kohgo (2010). "Pancreatic ductal adenocarcinomas in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms." Pancreas **39**(1): 36-40.

Tanno, S., Y. Nakano, Y. Sugiyama, K. Nakamura, J. Sasajima, K. Koizumi, M. Yamazaki, T. Nishikawa, Y. Mizukami, N. Yanagawa, T. Fujii, T. Obara, T. Okumura and Y. Kohgo (2010). "Incidence of synchronous and metachronous pancreatic carcinoma in 168 patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm." Pancreatology **10**(2-3): 173-178.

Tian, X., H. Gao, Y. Ma, Y. Zhuang and Y. Yang (2015). "Surgical treatment and prognosis of 96 cases of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a retrospective cohort study." Int J Surg **13**: 49-53.

Toll, A. D., T. Kowalski, D. Loren and M. Bibbo (2010). "The added value of molecular testing in small pancreatic cysts." Jop **11**(6): 582-586.

Tseng, J. F., A. L. Warshaw, D. V. Sahani, G. Y. Lauwers, D. W. Rattner and C. Fernandez-del Castillo (2005). "Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment." Ann Surg **242**(3): 413-419; discussion 419-421.

Uehara, H., O. Ishikawa, K. Katayama, N. Kawada, K. Ikezawa, N. Fukutake, R. Takakura, Y. Takano, S. Tanaka and A. Takenaka (2011). "Size of mural nodule as an indicator of surgery for branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas during follow-up." J Gastroenterol **46**(5): 657-663.

Uehara, H., A. Nakaizumi, O. Ishikawa, H. Iishi, K. Tatsumi, R. Takakura, T. Ishida, Y. Takano, S. Tanaka and A. Takenaka (2008). "Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas." Gut **57**(11): 1561-1565.

Valsangkar, N. P., V. Morales-Oyarvide, S. P. Thayer, C. R. Ferrone, J. A. Wargo, A. L. Warshaw and C. Fernández-del Castillo (2012). "851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital." Surgery **152**(3 Suppl 1): S4-12.

van der Waaij, L. A., H. M. van Dullemen and R. J. Porte (2005). "Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis." Gastrointest Endosc **62**(3): 383-389.

Vege, S. S., B. Ziring, R. Jain and P. Moayyedi (2015). "American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts." Gastroenterology **148**(4): 819-822; quiz 812-813.

Visser, B. C., V. R. Muthusamy, B. M. Yeh, F. V. Coakley and L. W. Way (2008). "Diagnostic evaluation of cystic pancreatic lesions." HPB (Oxford) **10**(1): 63-69.

Wang, W., L. Zhang, L. Chen, J. Wei, Q. Sun, Q. Xie, X. Zhou, D. Zhou, P. Huang, Q. Yang, H. Xie, L. Zhou and S. Zheng (2015). "Serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for prediction of malignancy and invasiveness in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: A meta-analysis." Biomed Rep **3**(1): 43-50.

Waters, J. A., C. M. Schmidt, J. W. Pinchot, P. B. White, O. W. Cummings, H. A. Pitt, K. Sandrasegaran, F. Akisik, T. J. Howard, A. Nakeeb, N. J. Zyromski and K. D. Lillemoe (2008).

"CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent." J Gastrointest Surg **12**(1): 101-109.

Weinberg, B. M., B. M. Spiegel, J. S. Tomlinson and J. J. Farrell (2010). "Asymptomatic pancreatic cystic neoplasms: maximizing survival and quality of life using Markov-based clinical nomograms." Gastroenterology **138**(2): 531-540.

Winner, M., A. Sethi, J. M. Poneros, S. N. Stavropoulos, P. Francisco, C. J. Lightdale, J. D. Allendorf, P. D. Stevens and T. A. Gonda (2015). "The role of molecular analysis in the diagnosis and surveillance of pancreatic cystic neoplasms." Jop **16**(2): 143-149.

Yamaguchi, K., S. Kanemitsu, T. Hatori, H. Maguchi, Y. Shimizu, M. Tada, T. Nakagohri, K. Hanada, M. Osanai, Y. Noda, A. Nakaizumi, T. Furukawa, S. Ban, B. Nobukawa, Y. Kato and M. Tanaka (2011). "Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN." Pancreas **40**(4): 571-580.

Yamaguchi, K., K. Nakamura, K. Yokohata, S. Shimizu, K. Chijiwa and M. Tanaka (1997). "Pancreatic cyst as a sentinel of in situ carcinoma of the pancreas. Report of two cases." Int J Pancreatol **22**(3): 227-231.

Yamaguchi, K., M. Nakamura, K. Shirahane, M. Kawamoto, H. Konomi, M. Ohta and M. Tanaka (2005). "Pancreatic juice cytology in IPMN of the pancreas." Pancreatology **5**(4-5): 416-421; discussion 421.

Yamaguchi, K., J. Ohuchida, T. Ohtsuka, K. Nakano and M. Tanaka (2002). "Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas." Pancreatology **2**(5): 484-490.

Zanini, N., M. Giordano, E. Smerieri, G. Cipolla d'Abruzzo, M. Guidi, G. Pazzaglini, F. De Luca, G. Chiaruzzi, G. Vitullo, P. Piva, R. Lombardi, E. Jovine, M. Gatti and G. Landolfo (2015). "Estimation of the prevalence of asymptomatic pancreatic cysts in the population of San Marino." Pancreatology **15**(4): 417-422.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mir auf verschiedene Art und Weise ermöglicht haben, diese Dissertation anzufertigen:

Mein Dank gilt zunächst Herrn PD Dr. Bo Kong, meinem ursprünglichen Mentor, der seit 2021 nun auch mein Betreuer und Doktorvater ist, für die Bereitstellung und Ideengebung des Themas dieser Doktorarbeit. Vor allem danke ich ihm für seine Bereitschaft die Aufgabe des Doktorvaters zu übernehmen, als ein Wechsel notwendig wurde.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. Güralp Ceyhan, der meine Doktorarbeit in den ersten Jahren als Doktorvater betreute, die Fertigstellung aber aufgrund einer beruflichen Veränderung nicht zu Ende begleiten konnte.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. Helmut Friess, ärztlicher Direktor der Chirurgischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar, für die Möglichkeit meine Dissertation an seiner Klinik durchführen zu können.

Ein großer Dank gebührt Herrn Carsten Jäger, dem Projektmanager und Studienkoordinator der Pankreaschirurgie am Klinikum rechts der Isar, der mir selbst an Feiertagen immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist.

Des Weiteren danke ich meinem Freund und Kollegen Herrn Dr. Andreas Ammer für die Bereitschaft als Mentor im Rahmen des Betreuerwechsels spontan einzuspringen.

Ich danke außerdem all meinen Freunden, Verwandten und Kollegen aus der Klinik und Praxis, die mich jederzeit motiviert haben sowie mit guten Ratschlägen zur Fertigstellung der Dissertation beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern Gerti und Toni sowie meinen Geschwistern Anna und Franz für die liebevolle Unterstützung, mit der sie mich durch diese Dissertation genauso wie über mein gesamtes Leben hinweg begleitet haben. Euch widme ich diese Arbeit.