

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Philipps



**Universität
Marburg**

Aus dem Med. Zentrum für Radiologie
Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. Andreas H. Mahnen

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Zystische Veränderungen des Pankreas in der
Diagnose des Pankreaskarzinoms: Vergleich
einer Hochrisikogruppe mit einem
Normalkollektiv**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Esther Biel
aus Hamburg
Marburg, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

24.02.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Prof. Dr. Dr. J. Heverhagen

1. Korreferent: Prof. Dr. T. Steinfeldt

Aus dem Med. Zentrum für Radiologie
Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. Andreas H. Mahnken

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Zystische Veränderungen des Pankreas in der
Diagnose des Pankreaskarzinoms: Vergleich
einer Hochrisikogruppe mit einem
Normalkollektiv**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Esther Biel
aus Hamburg
Marburg, 2015

Inhaltsverzeichnis:

<u>Inhaltsverzeichnis:</u>	4
<u>1. Einleitung</u>	6
1.1. Epidemiologie und Einteilung	6
1.2. Das duktales Adenokarzinom.....	7
1.3. Die serösen Zystadenome.....	9
1.4. Die intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN)	10
1.5. Die muzinös-zystischen Neoplasien (MZN)	13
1.6. Pseudozysten	15
1.7. Das familiäre Pankreaskarzinom.....	16
1.8. Bildgebung	20
1.9. Fragestellung	23
<u>2. Patienten, Material und Methoden</u>	24
2.1. Untersuchungskollektiv	24
2.1.1. Studienpatienten	24
2.1.2. Kontrollgruppe	25
2.2. Bildgebung	26
2.3. Auswertung	27
2.4. Statistik.....	29
<u>3. Ergebnisse</u>	30
3.1. Vergleich zwischen einer Hochrisikogruppe und einer Kontrollgruppe	30
3.2. Folgeuntersuchungen	34
3.3. Unterschiede zwischen Untersuchern.....	36
<u>4. Diskussion</u>	38
4.1. Prävalenz asymptomatischer zystischer Läsionen bei Patienten ohne Pankreaserkrankung.....	38
4.2. Management asymptomatischer Zysten	42
4.3. Prävalenz von zystischen Läsionen bei Hochrisikopatienten	43
4.4. Prävalenz bei Patienten mit Pankreopathie	45
4.5. Schweregrade zystischer Läsionen.....	46

Inhaltsverzeichnis

4.6. Lokalisation zystischer Läsionen.....	49
4.7. Verlauf bei Hochrisikopatienten.....	51
4.8. Übereinstimmung zwischen den Untersuchern	53
4.9. Schlussfolgerung	54
<u>5. Zusammenfassung</u>	56
5.1. Summary.....	58
<u>A. Abbildungsverzeichnis</u>	60
<u>B. Tabellenverzeichnis</u>	61
<u>C. Abkürzungsverzeichnis</u>	62
<u>D. Literaturverzeichnis</u>	64
<u>E. Verzeichnis der akademischen Lehrer</u>	71
<u>F. Danksagung</u>	72

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie und Einteilung

2008 erkrankten in Deutschland 469.800 Personen neu an Krebs. Damit machten die bösartigen Neubildungen 26% der Todesursachen aus, das bedeutet, es ist die zweitgrößte Gruppe nach den Herz-Kreislaufkrankungen (Gaber and Wildner 2011). 1980 lag der Anteil nur bei 21%. Dieser Anstieg ist wahrscheinlich auf die demografische Entwicklung in Deutschland zurückzuführen. Dies zeigt sich besonders deutlich bei Männern, bei denen die Zahl der jährlich auftretenden Neuerkrankungen zwischen 1980 und 2006 um über 80% gestiegen ist. Die häufigste Tumorart des Mannes ist das Prostatakarzinom, bei Frauen ist am häufigsten die Brust betroffen.

Das Pankreaskarzinom gehört in Deutschland zu den zehn häufigsten Tumorarten. Hier zeigt sich ein Zusammenhang mit dem Lebensalter, indem die Erkrankungsrate mit dem Alter ansteigt (Zentrum für Krebsregisterdaten 2012). Mit 14.835 Sterbefällen im Jahr 2008 ist das Pankreaskarzinom die vierthäufigste Krebstodesursache. Inzidenz und Mortalität sind fast gleich, da die Prognose der Pankreasmalignome sehr schlecht ist. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt unter 5% (Bartsch et al. 2001; Luttges et al. 2004).

Die WHO unterteilt die Tumore des Pankreas primär nach exokrinem und endokrinem Zellursprung. Endokrine Tumore sind beispielsweise Insulinome und Gastrinome. Bei den exokrinen Tumoren müssen epitheliale von nicht-epithelialen Tumoren unterschieden werden, außerdem werden jeweils nach Dignität benigne, Borderline- und maligne Neoplasien differenziert.

Nicht-epitheliale exokrine Tumore sind sehr selten. Zu diesen rechnet man unter anderem Schwannome, Histiozytome und Rhabdomyosarkome.

Zu den epithelialen exokrinen Tumoren zählen die am häufigsten vorkommenden duktaalen Adenokarzinome, die serösen Zystadenome, die muzinös-zystischen Tumore, die intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien

und verschiedene sehr seltene Entitäten wie die Siegelringkarzinome oder solid-pseudopapilläre Tumore (Klöppel et al. 1996).

Unter den zystischen Läsionen des Pankreas sind laut einer Studie an der Universitätsklinik Kiel die Pseudozysten mit 34% am häufigsten. Es folgen die intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien mit 24%, zystisch veränderte duktale Adenokarzinome mit 21%, serös-zystische Neoplasien machen 10% aus, muzinös-zystische Neoplasie 8% und die sehr seltenen solid-pseudopapillären Neoplasien treten nur in 3% auf (Kosmahl et al. 2004).

1.2. Das duktale Adenokarzinom

Die weitaus häufigste Neoplasie des Pankreas ist das duktale Adenokarzinom. Es macht über 85% der Pankreastumore aus (Adsay et al. 2005). Diese zeigen unterschiedliche Grade an zellulären Atypien, können Muzin produzieren und wachsen invasiv. Man unterscheidet gut, mäßig und schlecht differenzierte Karzinome. Die gut differenzierten Tumore zeigen große gangartige Strukturen, nicht-neoplastisches Drüsengewebe und Inselzellen sind noch vereinzelt erhalten. Mäßig differenzierte Karzinome zeigen deutlich mehr Mitosen und zelluläre Atypien, die gangartigen Strukturen sind kleiner und es ist kein gesundes Drüsengewebe erhalten. Die schlecht differenzierten Karzinome präsentieren sich mit dicht gepackten, irregulären, kleinen Drüsenstrukturen und soliden Tumorzellnestern mit vielen Mitosen. Nekrosen und Hämorrhagien können vorkommen und zu einer zystischen Degeneration führen (Klöppel et al. 1996; Luttges et al. 2004).

Das duktale Adenokarzinom ist eine Erkrankung des älteren Patienten zwischen 60 und 80 Jahren und tritt fast nie vor dem 40. Lebensjahr auf. Männer sind geringfügig häufiger betroffen. Als Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom gelten eine positive Familienanamnese, Rauchen (auch Passivrauchen), Pankreatitis, Diabetes, Übergewicht und eine Ernährung reich an tierischen Fetten. Auch eine Infektion mit *Helicobacter pylori* scheint im

1. Einleitung

Zusammenhang mit dem Auftreten von Pankreaskarzinomen zu stehen. Die Rolle von Alkohol als Risikofaktor ist umstritten, möglicherweise geht ein hoher Alkoholkonsum (mehr als 60g pro Tag) mit einem erhöhtes Risiko einher (Lowenfels and Maisonneuve 2006; Yeo and Lowenfels 2012).

Das große Problem im Zusammenhang mit dem Pankreaskarzinom ist das Fehlen von Frühsymptomen, so dass der Tumor meist erst spät entdeckt wird. Die Patienten präsentieren sich häufig mit Schmerzen im Bereich des Abdomens, Ikterus und Pruritus durch obstruktive Cholestase, Gewichtsverlust und Abgeschlagenheit. Auch ein neu auftretender Diabetes mellitus kann hinweisend sein. Je nach, wo der Tumor lokalisiert ist, können Symptome erst in einem späten Stadium oder schon früher auftreten, beispielsweise durch Kompression benachbarter Strukturen. Ca. 70% der duktaalen Adenokarzinome sind im Pankreaskopf lokalisiert und können benachbarte Strukturen infiltrieren, beispielsweise den Ductus choledochus, was in manchen Fällen die Abgrenzung zum Gallengangskarzinom erschwert.

Als diagnostische Maßnahmen stehe Ultraschall, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und endoskopische Verfahren wie endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) und endoskopischer Ultraschall (EUS) mit Feinnadelaspiration (FNA) zur Verfügung (Hamilton SR 2000; Kelsen 2008).

Die einzige kurative Therapie des Pankreaskarzinoms ist die Operation. Bei Pankreaskopftumoren ist die partielle Pankreatikoduodenektomie das Standardverfahren. Diese kann als klassische Whipple-Operation durchgeführt werden, entfernt werden hierbei der Pankreaskopf, das Duodenum, die Gallenblase mit dem Ductus choledochus, der distale Anteil des Magens mit dem rechtsseitigem Omentum majus, peripankreatische Lymphknoten und Lymphknoten im Bereich Ligamentum hepatoduodenale. Eine andere Möglichkeit der partiellen Pankreatektomie ist die pyloruserhaltene Whipple-Operation. Diese beiden Operationsverfahren scheinen sowohl in Bezug auf Mortalität und Morbidität als auch auf Lebensqualität und Langzeitüberleben gleichwertig zu sein. Bei den selteneren Pankreaskörper- und

Pankreasschwanztumoren wird eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie durchgeführt. Dieses Verfahren kann bis zur subtotalen Pankreaslinksresektion ausgeweitet werden, bei der nur bis zu 5% des Pankreasgewebes erhalten bleiben (Friess et al. 2003). Die totale Pankreatektomie sollte nur in Ausnahmefällen vorgenommen werden, da hierdurch das Langzeitüberleben nicht verbessert wird und die Lebensqualität durch den negativen Einfluss der Operation auf die Ernährungssituation sinkt. Ein großes Problem ist außerdem der nach totaler Pankreatektomie auftretende Diabetes mellitus, welcher medikamentös sehr schwierig in den Griff zu bekommen ist (Warshaw and Fernandez-del Castillo 1992).

Prognostisch vorteilhaft ist, Operationen im Bereich des Pankreas an spezialisierten Zentren durchführen zu lassen. In einer amerikanischen Studie konnte gezeigt werden, dass mit steigenden Fallzahlen die Mortalität der Operation drastisch sinkt (17,6% bei niedrigen Fallzahlen auf 3,8% bei hohen Fallzahlen) (Birkmeyer et al. 2002).

Als palliative Therapieverfahren bei nicht resektablen Tumoren und/oder Fernmetastasierung stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Je nach Symptomatik muss beispielsweise bei Cholestase über endoskopische Stenting-Verfahren oder Bypass-Operationen entschieden werden. Außerdem können Radiotherapie und Chemotherapie angewendet werden, wobei sich positive Auswirkungen auf die Überlebenszeit besonders in der Kombination beider Verfahren zeigen (Warshaw and Fernandez-del Castillo 1992).

1.3. Die serösen Zystadenome

Das seröse Zystadenom (SZA) macht bis zu 2% aller Pankreasneoplasien aus. Es ist ein multilokulärer benigner Tumor ohne Zeichen einer Dysplasie und präsentiert sich als mikrozystische oder oligozystische Form. Das häufigere seröse mikrozystische Adenom besteht aus vielen kleinen Zysten, welche sich um eine zentrale sternförmige Narbe gruppieren. Es ist gut abgrenzbar. Meist

sind Frauen über 60 Jahre betroffen. Das seröse oligozystische Adenom besteht aus weniger und größeren Zysten. Es ist schlechter abgrenzbar und betrifft beide Geschlechter gleichermaßen. Nur sehr selten kann sich der Tumor auch als Borderline- oder maligne Form (seröses Zystadenokarzinom) präsentieren (Khashab et al. 2011; Klöppel et al. 1996).

Da diese Entität in der Mehrzahl der Fälle gutartig ist, bleibt eine chirurgische Therapie symptomatischen Patienten sowie denjenigen vorbehalten, bei welchen die Diagnose des serösen Zystadenoms in der Bildgebung nicht sicher zu stellen ist und die Abgrenzung zu malignen oder potentiell malignen Entitäten nicht ohne Zweifel erfolgen kann.

Symptome ergeben sich aus Lokalisation und Größe der Läsion und umfassen Schmerzen, Verdauungsstörungen und Ikterus. Bei der chirurgischen Therapie kommen verschiedene Verfahren zur Anwendung, unter anderem Enukleationsverfahren, Pankreaslinksresektionen oder auch partielle Pankreatikoduodenektomien (Whipple-Operation) (Bassi et al. 2003).

1.4. Die intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN)

IPMN machen ca. 3% der exokrinen Pankreastumore aus. Sie können als benigner, als Borderline- oder als maligner Tumor auftreten. Das normale Gangepithel wird durch Muzin-produzierende Zellen ersetzt, welche ein papilläres Wachstumsmuster zeigen. In einem Großteil der Fälle geht der Tumor vom Hauptgang (main duct) aus (MD-IPMN) und zeigt sich dann häufiger als maligner Tumor, während die vom Seitgang (branch duct) ausgehenden Neoplasien (BD-IPMN) häufig benigne sind. Oftmals kommt es oberhalb des betroffenen Gangsegments zu einem fibrotischen Umbau durch obstruktive Pankreatitiden. IPMN können ein fokales oder ein diffuses intraduktales Wachstum zeigen. Fokal können sie als Papillome sichtbar sein. Der diffuse Typ ist makroskopisch meist kaum sichtbar, fällt jedoch durch die

1. Einleitung

Gangdilatation aufgrund der großen Muzinproduktion auf (Klöppel et al. 1996; Kosmahl et al. 2005).

2005 wurde eine Klassifikation der Subtypen durch Furukawa et al. vorgelegt. Eine Expertenkommission teilte IPMN in 4 Gruppen ein. Am häufigsten ist danach der intestinale Typ, welcher mittlere bis schwere Atypien zeigt und MUC2 und MUC5AC (MUC = Muzin-Gene) exprimiert. Diese Gruppe präsentiert sich als große, den Hauptgang betreffende Läsion (MD-IPMN) mit starker Muzinproduktion. In 30-50% gehen diese IPMN in invasive Karzinome (kolloidale = muzinöse Form) über. Diese haben insgesamt eine bessere Prognose als die duktaalen Adenokarzinome.

Eine weitere Gruppe sind die IPMN vom pankreatobiliären Typ. Bei diesen sieht man immunhistochemisch eine Expression von MUC1 und MUC5AC. Aufgrund der schweren Atypien können sie zu den Carcinoma in situ gerechnet werden. Bei der Hälfte dieser Läsionen kann es zu einem invasiven Wachstum kommen, welches sich dann in Form eines duktaalen Adenokarzinoms präsentiert. Dadurch haben die pankreatobiliären IPMN eine schlechtere Prognose als die intestinalen Formen.

Der gastrische Typ ähnelt histologisch den Magenfoveolae und exprimiert ausschließlich MUC5AC. Er zeigt nur geringe Atypien und präsentiert sich meist als kleine Läsion die Seitgänge betreffend (BD-IPMN). Ein Übergang zum invasiven Karzinom findet nur bei einem kleinen Teil (ca. 10%) statt, daher haben IPMN vom gastrischen Typ insgesamt eine gute Prognose.

Die vierte Gruppe wird als onkozytär bezeichnet. Hier kommen auch MUC1 und MUC5AC vor, die histologische Präsentation mit dickeren Papillen und intraepithelialen Lumina grenzt diesen Subtyp von dem pankreatobiliären Typ ab. Analog zu diesem zeigt auch der onkozytäre Typ schwere Atypien (Furukawa et al. 2005; P. D. G. Klöppel et al. 2005).

Betroffen von IPMN sind meist Patienten zwischen 60 und 80 Jahren, Männer etwas häufiger als Frauen. Meist treten diese Tumore im Bereich des Pankreaskopfs auf. Symptomatische Patienten können sich unterschiedlich präsentieren, zu den Symptomen gehören Schmerzen im Bereich des

1. Einleitung

Abdomens und Rückens, das Auftreten von Pankreatitiden, Ikterus aufgrund von Obstruktion, Gewichtsverlust und Übelkeit mit Erbrechen (Al-Refaie et al. 2006; Sohn et al. 2004). Es kommen aber auch asymptomatische Verläufe vor, bei denen die Läsion zufällig im Rahmen von diagnostischen Maßnahmen entdeckt wird. Das kommt wahrscheinlich durch die technische Entwicklung im Bereich der bildgebenden Verfahren zunehmend vor.

Zur Abklärung können verschiedene bildgebende Verfahren wie CT, MRT, ERCP und EUS herangezogen werden. Hinweisend auf IPMN sind eine Lokalisation im Kopf des Pankreas, eine Dilatation des Hauptgangs, eine Kommunikation mit dem Gangsystem und multiple Zysten (Tanaka et al. 2006). Die Schwierigkeit in der Therapie der IPMN liegt darin, zu entscheiden, welche dieser Tumore maligne sind oder sein könnten und deshalb reseziert werden sollten.

Sohn et al. haben in einer Studie am John Hopkins Hospital in den USA festgestellt, dass von den dort zwischen 1987 und 2003 resezierten IPMN 28% MD-IPMN waren, 46% BD-IPMN und der Rest kombinierte IPMN. 70% der BD-IPMN waren dabei nicht invasiv, aber nur die Hälfte der MD-IPMN fiel in diese Kategorie. Bei den kombinierten IPMN lag der Anteil dazwischen. Unter allen nicht invasiven IPMN (MD und BD) machten die Carcinoma in situ (CIS) mit 55% den größten Anteil aus. In dieser Studie kam man also unter den resezierten IPMN auf einen Anteil an malignen Tumoren (CIS und invasiv) von 72%. Die Prognose von IPMN war insgesamt besser als die der duktaalen Adenokarzinome mit 5-Jahres-Überlebensraten von 77% bei nicht invasiven IPMN und 43% bei den invasiven IPMN (Sohn et al. 2004). Allerdings wurden hier nur die resezierten IPMN betrachtet.

Um eine Therapieentscheidung zu erleichtern, wurden diverse Studien zu präoperativen Malignitätsprädiktoren durchgeführt. Salvia et al. konnten zeigen, dass es bei malignen Tumoren signifikant häufiger zu einem Auftreten von Ikterus und dem Neuauftreten oder der Verschlechterung eines Diabetes mellitus kommt, jedoch zeigten sich auch 29% der Patienten mit malignen IPMN asymptomatisch. Auffällig war eine Altersdifferenz: Patienten mit malignen

Läsionen waren im Durchschnitt 6,4 Jahre älter (Salvia et al. 2004). Sugiyama et al. fanden eine signifikante Korrelation von nodulären wandständigen Strukturen (größer als 3 mm), eine Größe über 30 mm bei BD-IPMN und eine Weite des Pankreashauptgangs über 7 mm mit malignen IPMN (Sugiyama et al. 2003).

Bei Anhalt für Malignität und unter Betrachtung des einzelnen Patienten mit seinen Komorbiditäten und seinem operativen Risiko muss eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden. Die International Association of Pancreatology empfiehlt, MD-IPMN (natürlich unter Berücksichtigung der Einzelsituation) zu reseziieren. Dabei wird meist eine partielle Pankreatektomie vorgenommen, häufig eine Whipple-Operation oder pyloruserhaltene Whipple-Operation durch die vornehmlich im Pankreaskopf zu findende Lokalisation. Diese sollte wie beim duktalem Adenokarzinom in einem Zentrum für Pankreaschirurgie durchgeführt werden, da dadurch wie bereits erwähnt die Mortalität der Operation sinkt (Birkmeyer et al. 2002).

Im Fall von BD-IPMN besteht die Möglichkeit, bei asymptomatischen Patienten unter Berücksichtigung der oben genannten Malignitätsprädictoren auf eine Resektion zu verzichten und die Patienten regelmäßig zu überwachen, beispielweise jährlich eine Darstellung der Läsion mittels MRT oder CT durchzuführen. (Tanaka et al. 2006)

Rezidive nach Resektion von IPMN kommen vor, bei nicht invasiven IPMN in 1,3% bis 8% der Fälle, je nach Studie. Bei den invasiven Karzinomen ist die Rezidivhäufigkeit höher, in einer Studie von Wada et al. kam es in 46% der Fälle zu einem Rezidiv (Sohn et al. 2004; Wada et al. 2005).

1.5. Die muzinös-zystischen Neoplasien (MZN)

MZN sind für 1% der exokrinen Pankreastumore und der zystischen Pankreasraumforderungen verantwortlich. Sie können als benigne Form (muzinöses Zystadenom), als Borderline-Form oder als maligne Form

1. Einleitung

(mucinöses Zystadenokarzinom) auftreten. Es sind fast ausschließlich Frauen betroffen. Der Tumor präsentiert sich meist unilokulär und produziert Mucin. Die Zysten sind in ein ovarartiges Stroma eingebettet, welches pathognomonisch für diese Entität ist. Es können Bereiche mit unterschiedlich schwerer Dysplasie in einem Tumor vorkommen, was zusammen mit der Altersverteilung (bei älteren Patienten treten häufiger maligne Formen auf) einen Übergang von benignen zu malignen Formen ähnlich der Adenom-Karzinom-Sequenz beim kolorektalen Karzinom nahelegt. Das mucinöse Zystadenokarzinom kann als nicht-invasive oder als invasive Form vorliegen, auch Hämorrhagien, Kalzifikationen und Zeichen der chronischen Entzündung können beobachtet werden (Klöppel et al. 1996; G. Klöppel and Kosmahl 2001; Morana and Guarise 2006).

Die Patientinnen sind bei Diagnosestellung im Durchschnitt 54,2 Jahre (bei Karzinomen) oder 44,7 Jahre (bei Adenomen und Borderline-Tumoren) alt. Sie präsentieren sich meist mit Schmerzen im Bereich des Abdomens, Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen oder auch mit tastbarem Tumor. Es kommen aber auch asymptomatische Verläufe vor, bei denen die Läsion zufällig diagnostiziert wird. Am häufigsten findet man MZN im Pankreasschwanz, im Gegensatz zu IPMN, welche häufiger im Kopfbereich auftreten (Zamboni et al. 1999). In einer Studie von Reddy et al. konnte gezeigt werden, dass Adenome den größten Anteil (89%) an MZN ausmachen. Nur 4% waren CIS und 7% invasive Karzinome. Borderline-Tumore kamen in diesem Patientenkollektiv nicht vor (Reddy et al. 2004).

Zur Diagnostik der MZN kommen CT, EUS (gegebenenfalls mit FNA zur Flüssigkeitsanalyse), ERCP und MRT mit MRCP zum Einsatz. Differentialdiagnostisch kommen vor allem IPMN in Frage. Besonders ERCP und MRCP sind geeignet, die fehlende Gangkommunikation der MZN darzustellen. Malignitätsverdächtig sind vor allem größere Läsionen (über 2 cm), Wandunregelmäßigkeiten und solide intrazystische Anteile. Unter Berücksichtigung des perioperativen Risikos wird eine Resektion der MZN

empfohlen. Dabei kommt aufgrund der Lokalisation am häufigsten eine Pankreaslinksresektion in Frage (Khalid and Brugge 2007).

Als Prognosefaktor scheint das Vorhandensein von invasivem Karzinom ausschlaggebend zu sein. Patienten mit resezierten, nicht invasiven MZN sind in den meisten Fällen geheilt, es kommen kaum Rezidive vor, während die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit invasivem Karzinom bei 50% liegt (Hruban and Fukushima 2008).

1.6. Pseudozysten

Wie bereits oben beschrieben, machen die Pseudozysten mit ca. 34% den größten Anteil an zystischen Läsionen des Pankreas aus (Kosmahl et al. 2004). Sie gehören zu den nicht-neoplastischen, nicht-epithelialen Läsionen. Sie bestehen aus enzymhaltiger, nekrotischer Flüssigkeit und sind von Granulationsgewebe umgeben. Ursächlich sind Gangrupturen, meist aufgrund von Pankreatitis oder Trauma, welche zu einem Eindringen von Pankreassekret in das Gewebe führen und einen enzymatischen Umbau mit Nekrose bedingen (Bradley 1993).

Pseudozysten können sich durch Symptome wie Schmerzen und Erbrechen äußern (Siriwardena 2005) oder bei Größenzunahme zur Kompression benachbarter Strukturen führen. Sie können aber auch als asymptomatische Läsion vorliegen.

Diagnostisch spielt eine ausführliche Anamnese eine große Rolle. Sind weder eine akute oder chronische Pankreatitis noch ein Trauma in der Patientenanamnese zu eruieren, ist die Diagnose einer Pseudozyste unwahrscheinlich und der Verdacht auf eine zystische Neoplasie muss geäußert werden. Allerdings sollte beachtet werden, dass zystische Neoplasien wie MZN und IPMN eine Pankreatitis oder ähnliche Symptome auslösen können. In der Bildgebung mit Ultraschall, CT oder MRT stellen sich Pseudozysten als einfache Zysten ohne Septierungen oder solide Anteile dar.

ERCP und MRCP können einen Aufschluss über Gangkommunikation geben. Pseudozysten und IPMN zeigen eine Gangkommunikation, was eine Abgrenzung gegenüber MZN und SZA erlaubt. Eine weitere Möglichkeit der Abgrenzung bietet der endoskopische Ultraschall mit FNA zur Flüssigkeitsanalyse. Pseudozysten sind reich an Amylase aufgrund der Gangkommunikation, während bei muzinösen Tumoren in der Flüssigkeitsanalyse CEA erhöht ist.

Ein Großteil der Pseudozysten bildet sich innerhalb eines Jahres spontan zurück. Deshalb kann bei symptomarmen oder asymptomatischen Patienten eine Überwachungsstrategie sinnvoll sein. Bei stark symptomatischen Patienten oder mangelnder Rückbildung kommen perkutane, endoskopische und chirurgische Drainageverfahren zur Anwendung. Diese Strategien kommen nur nach Ausschluss einer zystischen Neoplasie in Frage. Im Zweifelsfall sollte auf eine Drainage verzichtet und eine Resektion mit histopathologischer Begutachtung vorgezogen werden (Balcom et al. 2000; Jani et al. 2011).

1.7. Das familiäre Pankreaskarzinom

Eine hereditäre Prädisposition zum Pankreaskarzinom tritt im Rahmen von drei unterschiedlichen Konstellationen auf.

Dabei sind als erstes die Tumorprädispositionssyndrome zu nennen. Hierzu gehören beispielweise das Peutz-Jeghers-Syndrom, das hereditäre Brust- und Ovarialkarzinom, die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), das hereditäre nicht polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC) und das familiäre atypische multiple Melanom (FAMMM), wobei sich das Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinom bei den Syndromen unterscheidet. Beim Peutz-Jeghers-Syndrom liegt das Lebenszeitrisiko bei 12-36% und beim FAMMM bei 15-20%, beim HNPCC kommt es seltener zu einer Beteiligung des Pankreas mit einem Lebenszeitrisiko unter 5%.

1. Einleitung

Eine zweite Situation, in der es gehäuft zum Auftreten von Pankreaskarzinomen kommt, ist das Auftreten einer hereditären chronischen Pankreatitis oder einer zystischen Fibrose. Durch die chronische Entzündungsaktivität steigt das Risiko, ein Karzinom zu entwickeln. So wird beispielsweise ein Lebenszeitrisiko von ca. 40% für ein Karzinom bei hereditärer Pankreatitis beschrieben. Diese Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt und häufig durch einen Defekt der Serin-Protease-1 hervorgerufen. Durch die chronische Entzündung kommt es zu einer erhöhten Proliferation, das Karzinomrisiko steigt wie beschrieben (Bartsch et al. 2001; Brand et al. 2007; Habbe et al. 2008).

Schließlich kommt die hereditäre Prädisposition zum Pankreaskarzinom im Fall des familiären Pankreaskarzinomsyndroms vor. Diese Situation ist von den drei Konstellationen die häufigste (70%). Trotzdem macht das insgesamt nur höchstens 3,5% aller Pankreaskarzinome in Deutschland aus (Bartsch et al. 2004). Bei dem familiären Pankreaskarzinomsyndrom sind mindestens zwei erstgradig Verwandte von diesem Tumor betroffen, ohne dass eine der oben genannten Konstellationen vorliegt. Der zugrunde liegende genetische Defekt ist noch unbekannt, in den meisten Fällen scheint ein autosomal-dominanter Erbgang vorzuliegen. In einem Teil der Fälle können jedoch Mutationen im BRCA₂-Gen und im CDKN_{2A}-Gen nachgewiesen werden, laut Bartsch et al. in bis zu 30% der Familien mit familiärem Pankreaskarzinom (FPC) (Bartsch et al. 2001; Brand et al. 2007; Habbe et al. 2008).

Mutationen im BRCA₂-Gen können für verschiedene Tumorarten verantwortlich sein. Besonders häufig sind dabei Mammae und Ovarien betroffen. Aber auch das Risiko für Tumore anderer Organe steigt durch den Defekt an. Hierbei sind als Beispiele das Prostatakarzinom und das Pankreaskarzinom zu nennen. Das kumulative Risiko für alle Tumore steigt mit dem Alter, bei Frauen von 32% (mit 50 Jahren) auf 90% (mit 70 Jahren), bei Männern von 4% auf 32% (Consortium 1999). Dieser Gendefekt tritt bei 6-12% der familiären Pankreaskarzinome auf (Couch et al. 2007; Hahn et al. 2003).

CDKN_{2A}-Gendefekte finden sich bei 30-40% der Patienten mit FAMMM-Syndrom. In diesem Fall kommt es gehäuft zu einem Auftreten von

1. Einleitung

Pankreaskarzinomen. Ob dieses Melanom-Pankreaskarzinom-Syndrom (MPS) zum FAMMM-Syndrom gehört oder als eigenständige Entität auftritt, wird in der Literatur diskutiert (Bartsch et al. 2001; Hruban et al. 2010; Whelan et al. 1995). Um die genetischen und klinischen Aspekte des familiären Pankreaskarzinoms besser untersuchen zu können, wurden verschiedene Register ins Leben gerufen. Zu den größten Registern zählen das amerikanische „National Familial Pancreatic Tumor Registry“ (NFPTTR) in Baltimore, das „European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer“ (EUROPAC) in Liverpool und die „Nationale Fallsammlung familiäres Pankreaskarzinom“ (FaPaCa) in Marburg.

Das deutsche Register umfasste 2011 insgesamt 94 Familien mit 442 Familienmitgliedern, welche die Kriterien für das FPC erfüllten. 18 Familien mit Melanom-Pankreaskarzinom-Syndrom wurden in das Register aufgenommen.

Im Gegensatz zu anderen Registern wie beispielsweise dem amerikanischen NFPTTR mussten alle Diagnosen eines Pankreaskarzinoms anhand von klinischen und pathologischen Aufzeichnungen überprüft werden und histologisch gesichert sein. Wenn möglich wurden histologische Schnitte erneut gesichtet. Alle Patienten unterzogen sich ausführlichen Untersuchungen, eine humangenetische Beratung wurde durchgeführt und erkrankte Patienten auf verschiedene Gendefekte inklusive Mutationen im BRCA₂-Gen und im CDKN_{2A}-Gen getestet (Schneider et al. 2011).

Angehörige von Patienten mit FPC haben ein erhöhtes Risiko, auch dieses Karzinom zu entwickeln. Das Risiko nimmt mit der Anzahl der betroffenen Verwandten zu. Klein et al. zeigten in ihrer Studie mit Teilnehmern aus dem NFPTTR in Baltimore ein 4,5faches Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, wenn ein erstgradig Verwandter betroffen ist. Bei zwei betroffenen erstgradig Verwandten lässt sich schon ein 6,4faches Risiko verzeichnen, bei drei oder mehr Angehörigen sogar ein 32faches Risiko (Klein et al. 2004). Um unter den Mitgliedern dieser FPC-Familien betroffene Patienten möglichst frühzeitig zu diagnostizieren und damit ihre Überlebenschancen zu verbessern, werden verschiedene Screening-Programme im Rahmen von Studien getestet. Auch in

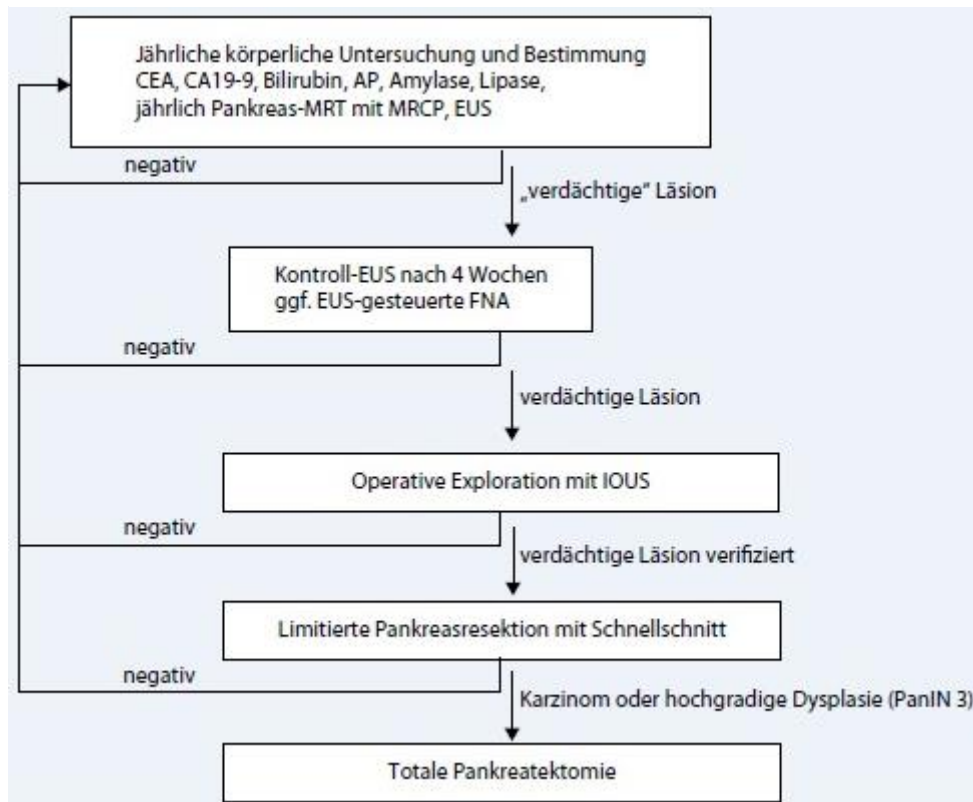
1. Einleitung

Marburg werden im Rahmen des FaPaCa-Registers Hochrisikopatienten einem Screening-Programm unterzogen. Der Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt. Dabei sind als Hochrisikopatienten diejenigen definiert, die mit mindestens einem betroffenen Patienten einer FPC- oder MPS-Familie erstgradig verwandt sind, außerdem alle Mitglieder einer FPC- oder MPS-Familie, die eine Mutation im BRCA₂- oder CDKN_{2A}-Gen tragen. Man beginnt mit dem Screening zehn Jahre vor dem ersten Auftreten eines Pankreaskarzinoms in der Familie oder spätestens im 40. Lebensjahr. Als diagnostische Verfahren werden EUS (gegebenenfalls mit FNA) und MRT mit MRCP durchgeführt. In einer Auswertung dieses Screening-Programms fanden Langer et al. zwischen 2002 und 2007 in 1,3% der Fälle relevante Vorläuferläsionen (in diesem Fall: MD-IPMN) für Pankreaskarzinome (Langer et al. 2009).

Canto et al. führten in zwei Studien ein Screening für Hochrisikopatienten mit in das NFPTTR aufgenommenen Familien durch. Dabei wurden Mitglieder von den Familien untersucht, welche 3 oder mehr betroffene Patienten aufwiesen, ein Betroffener musste ein erstgradig Verwandter sein. Auch hier wurde in einem Alter von 40 Jahren oder zehn Jahre vor Erstauftreten des Pankreaskarzinoms in der Familie mit dem Screening begonnen. Zur Diagnostik wurde in diesen Studien EUS (gegebenenfalls mit FNA bei Auffälligkeiten), ERCP und CT genutzt. In diesen Studien wurden in 5,3% beziehungsweise in 10,2% der Fälle relevante Vorläuferläsionen gefunden (Canto et al. 2004; Canto et al. 2006).

Insgesamt besteht noch kein Konsens über Screening-Verfahren für Hochrisikopatienten. Es muss noch geklärt werden, welches diagnostische Verfahren am besten geeignet ist und wie mit den Ergebnissen verfahren werden sollte. Langer et al. empfehlen eine partielle Pankreatektomie bei relevanten Vorläuferläsionen wie MD-IPMN. Andere Läsionen, wie BD-IPMN, sollten regelmäßig kontrolliert werden (Langer et al. 2009).

Abbildung 1: Screeningalgorithmus, aus: (Habbe et al. 2008)



1.8. Bildgebung

Zur bildlichen Darstellung des Pankreas werden verschiedene Methoden angewandt. Am breitesten verfügbar und am kostengünstigsten ist der transabdominelle Ultraschall. Damit ist das Pankreas jedoch häufig schlecht darstellbar. Dies kann durch Luftüberlagerung im Bereich des Darms oder durch einen adipösen Ernährungszustand der Patienten bedingt sein. Außerdem ist der transabdominelle Ultraschall eine sehr untersucherabhängige Methode. Die Sensitivität des Verfahrens variiert stark, je nach Erfahrung und Zeitaufwand des Durchführenden (Hanbidge 2002).

Im Gegensatz zum transabdominellen Ultraschall kann mit EUS das Pankreas fast immer gut dargestellt werden. EUS ermöglicht eine detaillierte Darstellung quasi „vor Ort“. Septierungen, noduläre Wandstrukturen,

1. Einleitung

Hauptgängerweiterungen und Kommunikation mit dem Gangsystem können dargestellt werden. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit, direkt Proben zu entnehmen, beispielsweise per FNA Flüssigkeit zu aspirieren (Brugge 2001). Allerdings handelt es sich beim EUS um eine invasive Diagnostik. Die Genauigkeit in der Differenzierung zwischen den verschiedenen zystischen Läsionen ist in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Einige ältere Studien zeigten Treffsicherheiten von über 90% (Koito et al. 1997) oder über 70% (Frossard et al. 2003) in der Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen. In einer Studie von Brugge et al. konnte jedoch nur eine Genauigkeit von 51% erzielt werden (Brugge et al. 2004). Auch de Jong et al. beschrieben schlechte Treffsicherheiten von 23-34%. Außerdem konnte in dieser Studie eine starke Abhängigkeit vom Grad der Erfahrung (messbar an der Anzahl bereits durchgeführter EUS-Prozeduren) gezeigt werden. Auffällig war eine nur mäßige Übereinstimmung zwischen den Untersuchern. Die Interobserver-Übereinstimmung war weder in der Feststellung verschiedener Merkmale wie Septierungen und solide Komponenten noch in der Äußerung eines Verdachts auf Malignität zufriedenstellend (de Jong et al. 2011).

ERCP kann genutzt werden, um die Gangstrukturen (Gallengänge und Pankreashauptgang) darzustellen. Dadurch können zystische Strukturen, welche mit dem Pankreashauptgang kommunizieren, auffällig werden. Auch Veränderungen im Rahmen von chronischen Pankreatitiden sind darstellbar. ERCP ist jedoch ein invasives Verfahren mit der Gefahr, eine postinterventionelle Pankreatitis zu entwickeln. Canto et al. konnten 2006 in einer Studie mittels ERCP nur 2 von 7 histologisch gesicherten IPMN diagnostizieren, dabei lag die Rate an postinterventionellen Pankreatitiden aber über 10% (Canto et al. 2006).

Eine nicht invasive, allerdings zu Strahlenexposition führende Möglichkeit, das Pankreas darzustellen, bietet die CT. Es zeigt eine gute räumliche Auflösung und ist häufig und schnell verfügbar. Insbesondere mit der multi-detector CT (MDCT), welche vermehrt in der Pankreasdarstellung zur Anwendung kommt, ist die Akquisitionszeit sehr kurz. Verschiedene Studien haben die Genauigkeit

1. Einleitung

der MDCT in der Diagnostik von zystischen Pankreasläsionen untersucht. Dabei konnten Treffsicherheiten von 75-86% in der Eruierung der Dignität erreicht werden. Allerdings waren keine zufriedenstellenden Ergebnisse in der genauen Diagnosefindung zu erreichen. Insbesondere der Weichteilkontrast und die Darstellung von Gangkommunikation waren besser mittels MRT und MRCP (Sahani et al. 2006b; Sahani et al. 2011; Sainani et al. 2009).

Zur Darstellung des Pankreas, insbesondere von zystischen Läsionen, ist die MRT inklusive MRCP ein gutes Verfahren. Grieser et al. konnten eine Überlegenheit des MRT gegenüber der CT in Bezug auf die Darstellung von Charakteristika der Zysten (wie Septen, Gangkommunikation, makro- oder mikrozystisches Auftreten) zeigen. Die Treffsicherheit lag bei 93%. Außerdem konnte die Studie eine Abhängigkeit der Qualität der Diagnose von der Erfahrung des Untersuchers zeigen (Grieser et al. 2012). Kim et al. verglichen MRT mit EUS zur Darstellung zystischer Läsionen und zeigten eine gute Leistung des MRT. Besonders eine Gangkommunikation konnte mittels MRT in über 90% der Fälle dargestellt werden. Die Übereinstimmung zwischen zwei Untersuchern war zufriedenstellend. Im Gegensatz zum EUS stellt das MRT eine nicht invasive Maßnahme dar und ist deshalb eine gute diagnostische Möglichkeit in der Darstellung von Pankreaszysten (Kim et al. 2010). Hierzu trägt auch die gute Abbildung des Gallen- und Pankreasgangsystems mittels MRCP bei (Lopez Hanninen et al. 2002), so dass insbesondere mit dem Pankreashauptgang kommunizierende Läsionen wie IPMN und Pseudozysten sichtbar sind, ohne dass die Gefahr einer postinterventionellen Pankreatitis besteht, wie dies bei der ERCP der Fall ist. Des Weiteren muss beachtet werden, dass die MRT im Gegensatz zur CT keine Strahlenbelastung für den Patienten bedeutet. Allerdings ist es dieser in Verfügbarkeit und Schnelligkeit der Untersuchung unterlegen.

1.9. Fragestellung

Über die Prävalenz von kleinen asymptomatischen Zysten des Pankreas bei Hochrisikopatienten ist wenig bekannt. Genaue Daten dazu fehlen bis jetzt. Mit der Entwicklung der bildgebenden Verfahren hat die Anzahl der zufällig diagnostizierten Läsionen zugenommen. Bestenfalls sollen durch die Erhebung dieser Zahlen Rückschlüsse über die Bedeutung dieser Läsionen und auf den Umgang mit solchen Läsionen bei Hochrisikopatienten möglich werden.

Daher lauten die Fragestellungen dieser Arbeit:

1. Kommen zystische Läsionen des Pankreas bei einer Hochrisikogruppe mit einer anderen Prävalenz vor als bei einem Normalkollektiv als Kontrollgruppe?
2. Wie häufig kommunizieren die Läsionen mit dem Pankreasgang und wie unterscheidet sich diese Lokalisation innerhalb des Pankreas zwischen den Gruppen?
3. Wie häufig kommen einfache und wie häufig kommen multilokuläre träubchenartige Läsionen vor? Wie unterscheidet sich die Verteilung der Schweregrade zwischen den Gruppen?
4. Wie verändern sich die Läsionen bei den Patienten der Hochrisikogruppe, bei denen Verlaufskontrollen durchgeführt wurden?
5. Wie ist die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern in der Auswertung der Bilder der Hochrisikopatienten?

2. Patienten, Material und Methoden

2.1. Untersuchungskollektiv

Es wurden Bilder von zwei verschiedenen Patientengruppen ausgewertet. Einschlusskriterium war, dass sowohl eine Schnittbildgebung des Oberbauchs als auch eine Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) vorhanden sein musste.

2.1.1. Studienpatienten

Die erste Gruppe basierte auf dem Screening-Programm für Hochrisikopatienten der nationalen Fallsammlung für das familiäre Pankreaskarzinom (FaPaCa) am Universitätsklinikum Marburg. Das Register wurde 1999 gegründet und wird gefördert durch die Deutsche Krebshilfe. Es ist nach dem European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer (EUROPAC) das zweitgrößte Register für familiäre Pankreaskarzinome in Europa. Aufgenommen in das Register werden Familien, welche 2 oder mehr Angehörige 1. Grades mit der Diagnose Pankreaskarzinom aufweisen, ohne dass ein anderes hereditäres Tumorsyndrom wie beispielsweise das hereditäre nichtpolypöse Kolonkarzinom, die familiäre adenomatöse Polyposis, das Peutz-Jeghers-Syndrom oder das Li-Fraumeni-Syndrom vorliegt. Patienten mit Melanom-Pankreaskarzinom-Syndrom (MPS) werden auch in das Register aufgenommen.

Die Patienten werden entweder von ihrem Hausarzt überwiesen oder nehmen, beispielsweise nach Internetrecherche (über www.fapaca.de) selbst Kontakt mit dem Büro des Registers auf.

Alle Familien werden durch einen Humangenetiker beraten und ein drei Generationen umfassender Stammbaum wird erstellt. Die Patienten unterziehen sich einer körperlichen Untersuchung. Die Diagnose des

2. Patienten, Material und Methoden

Pankreaskarzinoms in der Familie wird durch Einsicht in medizinische und pathologische Akten und wenn möglich erneute Sichtung der histologischen Proben gesichert (Schneider et al. 2011).

Das Screening-Programm für Hochrisikopatienten aus den Familien mit familiärem Pankreaskarzinom (FPC) richtet sich an Patienten über 18 Jahre, welche einen der folgenden Risikofaktoren aufweisen: Verwandte 1. Grades eines betroffenen Patienten einer FPC- oder MPS-Familie; Mitglieder einer FPC-Familie, welche von BRCA₂ Mutationen betroffen sind, unabhängig ihres Verwandtheitsgrads; Mitglieder einer MPS-Familie, welche von CDKN_{2A} Mutation betroffen sind, unabhängig ihres Verwandtheitsgrads. Die Screening-Untersuchungen beginnen jeweils 10 Jahre vor dem ersten Auftreten der Erkrankung in der Familie oder mit dem 40. Lebensjahr, je nachdem, welches früher eintritt (Langer et al. 2009).

Für diese Arbeit wurden Patienten des Screening-Programms, auf deren Bilder im PACS (Picture Archiving and Communication System) nicht zugegriffen werden konnten, ausgeschlossen. Die Gruppe der Studienpatienten umfasste dann insgesamt 73 Patienten. Das Durchschnittsalter lag bei 51,3 Jahren. Der jüngste Patient war 30 Jahre alt, der älteste Patient war 70 Jahre alt. 41 Patienten (56,2%) waren weiblichen Geschlechts und 32 Patienten (43,8%) waren männlichen Geschlechts. Es wurden alle vorhandenen vollständigen Untersuchungen von 2005 bis zum Auswertungszeitpunkt 2010 gesichtet. Insgesamt wurden so 195 Untersuchungen befundet, zwischen 1 und 7 Untersuchungen pro Patient (im Durchschnitt 2,7).

2.1.2. Kontrollgruppe

Die zweite Gruppe wurde von Patienten gebildet, bei welchen in den Jahren 2009 und 2010 eine MR-Bildgebung des Oberbauchs durchgeführt wurde, unabhängig von der Indikation für die Untersuchung. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen sowohl eine Schnittbildgebung als auch eine MRCP

2. Patienten, Material und Methoden

durchgeführt wurde. Patienten des Screening-Programms für Hochrisikopatienten der nationalen Fallsammlung für das familiäre Pankreaskarzinom wurden ausgeschlossen. Die Kontrollgruppe umfasste dann 383 Patienten. Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei 61,4 Jahren. Die jüngste Patientin war 5 Jahre alt, die älteste Patientin war 91 Jahre alt. Darunter waren 194 Frauen (50,7%) und 189 Männer (49,3%). Es wurden insgesamt 448 Untersuchungen ausgewertet, zwischen 1 und 4 Untersuchungen pro Patient (1,17 im Durchschnitt).

Bei den Indikationen für die MR-Bildgebung war als häufigste Indikation die Frage nach Choledocholithiasis (61 Untersuchungen) angegeben. Es folgten Pankreas-Raumforderungen (55 Untersuchungen), Cholestase/Ikterus (51 Untersuchungen), Pankreatitis (44 Untersuchungen) und Lebererkrankungen wie beispielsweise Malignome, primär sklerosierende Cholangitis oder Hepatitis (43 Untersuchungen).

Die Patienten wurden im Anschluss an die Bildbefundung in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit Pankreopathie (beispielsweise die Indikation Pankreatitis) und Patienten ohne Pankreopathie. Hierbei ergab sich eine Gruppe von 229 Patienten ohne Pankreopathie und 154 Patienten mit Pankreopathie.

2.2. Bildgebung

Die MR-Bildgebung wurden an einem 1,5 T-Gerät (Siemens Magnetom Sonata 1,5 T oder Siemens Magnetom Espree 1,5 Tesla) durchgeführt. Als PACS wurde das System Impax EE (R20) verwendet. Je nach Indikation wurden verschiedene Untersuchungsprotokolle angewendet, welche sowohl T₁-gewichtete als auch T₂-gewichtete Aufnahmen mit und ohne Kontrastmittel beinhalteten. Es wurden folgende Sequenzen ausgewertet: T₂-gewichtete single shot fast spin echo Sequenz (SSFSE mit TR:∞, TE:1100 ms, FA 150°, Akquisitionszeit: 7 s, Matrix: 256 x 240, FOV: 240 mm x 240 mm, Schichtdicke:

2. Patienten, Material und Methoden

65 mm), HASTE-Sequenz (half Fourier acquisition single shot turbo echo sequence mit TR: 10,9 ms, TE: 87 ms, FA: 150°, Akquisitionszeit: 18 s, Matrix: 256 x 256, FOV: 240 mm x 240 mm, Schichtdicke: 5 mm), axiale T₂-gewichtete fast spin echo Sequenz (FSE mit TR: 3500 ms, TE: 101 ms, FA: 150°, Akquisitionszeit: 23 s, Matrix: 256 x 256, FOV: 320 mm x 320 mm, Schichtdicke: 5 mm). Des Weiteren wurde eine MRCP durchgeführt.

Abbildung 2: Magnetresonanztomograf, aus: Internetauftritt der Strahlendiagnostischen Abteilung der Uniklinik Marburg



2.3. Auswertung

Die Bilder wurden nach einem eigens erstellten Bogen ausgewertet. Dabei wurden die Bilder der Studienpatienten durch zwei Radiologen (KJK, 36 Jahre Erfahrung und JTH, 16 Jahre Erfahrung) beurteilt, die Beurteilung der Bilder der Kontrollgruppe wurde von einer Person (EB, 2 Jahre Erfahrung) durchgeführt. Der Auswertungsbogen berücksichtigte das Vorhandensein zystischer Läsionen, in welcher Bildgebung diese sichtbar waren (MRCP und/oder Schnittbildgebung) und, soweit vorhanden, die Lokalisation der Zysten, den Kontakt zum Pankreashauptgang und die Anzahl an zystischen Läsionen.

Abbildung 3: Auswertungsbogen

Auswertungsbogen

PID:

Untersuchungsdatum:

Zystische Läsionen Ja Übersichts-MRCP Schnittbild
 Nein

	Kopf	Isthmus	Korpus	Schwanz
I				
II				
III				

- I → längliche (ovale) Läsionen mit Kontakt zum Hauptgang
- II → parenchymale Läsionen ohne direkten Gangkontakt
- III → periphere kleinere Läsionen

Maximum angeben:

- 0 → keine Zysten vorhanden
- 1 → fraglich, nicht eindeutig zystisch (v.a. im Schnittbild)
- 2 → eindeutige Zysten
- 3 → „Träubchen“

2.4. Statistik

Es wurde die prozentuale Häufigkeit von zystischen Veränderungen in der Hochrisikogruppe und in der Kontrollgruppe bei Patienten mit und ohne Pankreopathologie errechnet. Außerdem wurde die Häufigkeit von Zysten mit Kommunikation zum Hauptgang (I), von Zysten ohne direkten Gangkontakt (II) und von peripheren kleinen Läsionen (III) bestimmt. Des Weiteren wurde die prozentuale Häufigkeit von multilokulären, trübchenartigen Läsionen (3), von eindeutig zystischen Läsionen (2) und von fraglich zystischen Läsionen (1) berechnet. Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mittels χ^2 -Test durchgeführt.

Für die Hochrisikogruppe wurde ein medianer Untersuchungszeitraum berechnet. Auch hier wurden prozentuale Häufigkeiten für die Veränderung der Zysten im Untersuchungszeitraum (keine Veränderung, Progress, schwankend, Regress) ermittelt.

Die Unterschiede zwischen den Untersuchern wurden mittels Cohen's kappa ausgewertet. Dabei wurde $\kappa < 0$ als schlechte (poor) Übereinstimmung, κ zwischen 0 und 0,2 als geringe Übereinstimmung, κ zwischen 0,21 und 0,4 als ausreichende Übereinstimmung, κ zwischen 0,41 und 0,6 als moderate Übereinstimmung, κ zwischen 0,61 und 0,8 als gute Übereinstimmung und $\kappa > 0,81$ als sehr gute Übereinstimmung gewertet (Landis and Koch 1977).

3. Ergebnisse

3.1. Vergleich zwischen einer Hochrisikogruppe und einer Kontrollgruppe

Die Anzahl an Patienten in der Hochrisikogruppe betrug 73 Personen. Untersucher 1 fand zystische Läsionen bei 29 Patienten, das entspricht 39,7%. Untersucher 2 beschrieb Zysten bei 34 Patienten, also 46,6% der Fälle. Im Durchschnitt ergaben sich damit zystische Raumforderungen bei 43,1% der Patienten. Damit waren zystische Veränderungen in der Hochrisikogruppe signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe bei Patienten ohne Pankreopathie ($p < 0,05$), hier kamen Zysten bei 42 Patienten und damit bei 18,3% vor. Bei Patienten der Kontrollgruppe mit Pankreopathie waren zystische Läsionen bei 72 Patienten (42,7%) sichtbar. Dies ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Vorkommen zystischer Läsionen

	Hochrisikogruppe			Kontrollgruppe	
	Untersucher 1 n=73	Untersucher 2 n=73	Ø	+ PP n=154	- PP n=229
Zystische Läsionen	29 (39,7%)	34 (46,6%)	43,1%	72 (42,7%)	42 (18,3%)

+ PP: mit Pankreopathie; - PP: ohne Pankreopathie

3. Ergebnisse

Unter allen Patienten mit zystischen Läsionen hatten Patienten der Kontrollgruppe mit Pankreaspathologie signifikant häufiger ($p < 0,05$) Zysten mit Kontakt zum Hauptgang als Patienten der Hochrisikogruppe oder Kontrollgruppe ohne Pankreaspathologie, nämlich in 72,2%, während es bei den Hochrisikopatienten nur 41,8% und bei den Patienten der Kontrollgruppe ohne Pankreaspathologie nur 50% waren. Die Verteilung in der Gruppe der parenchymalen Läsionen ohne direkten Gangkontakt war ungefähr homogen mit 33,1% bei den Hochrisikopatienten, 22,2% bei der Kontrollgruppe mit Pankreaspathologie und 38,1% bei der Kontrollgruppe ohne Pankreaspathologie (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, $p < 0,345$). Periphere kleine Läsionen waren signifikant häufiger ($p < 0,05$) in der Gruppe der Hochrisikopatienten (25,1%) als in der Kontrollgruppen mit und ohne Pankreaspathologie, wo sie 5,6% und 11,9% ausmachten (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Lokalisation in Bezug auf den Hauptgang

Zystische Läsion	Hochrisikogruppe			Kontrollgruppe	
	Untersucher 1 n=29	Untersucher 2 n=34	Ø	+ PP n=72	- PP n=42
I	14 (48,3%)	12 (35,3%)	41,8%	52 (72,2%)	21 (50%)
II	9 (31%)	12 (35,3%)	33,1%	16 (22,2%)	16 (38,1%)
III	6 (20,7%)	10 (29,4%)	25,1%	4 (5,6%)	5 (11,9%)

+ PP: mit Pankreaspathologie; - PP: ohne Pankreaspathologie

I: Kontakt mit Pankreashauptgang

II: parenchymale Läsion, kein direkter Gangkontakt

III: periphere kleine Läsion

3. Ergebnisse

Auch bei der Betrachtung der Schweregrade der zystischen Läsionen zeigte sich, dass unter den Patienten mit zystischen Veränderungen multilokuläre träubchenartige Zysten signifikant häufiger ($p < 0,05$) in der Kontrollgruppe mit Pankreopathologie vorkamen als in den anderen beiden Gruppen, nämlich in 58,3% im Vergleich zu 21,4% in der Kontrollgruppe ohne Pankreopathologie und 17,2% in der Hochrisikogruppe. Ein Beispiel für diese als „3“ klassifizierten Läsionen ist in Abbildung 4 dargestellt.

Die weniger schweren, aber eindeutig zystischen Veränderungen waren mit 57,5% und 57,2% häufiger in der Hochrisikogruppe und bei den Patienten der Kontrollgruppe ohne Pankreopathologie als bei den Patienten mit Pankreopathologie (29,2%). Diese Läsionen wurden zur Gruppe „2“ zugeordnet und sind beispielhaft in Abbildung 5 dargestellt.

Ähnliches war bei den fraglichen, nicht eindeutig zystischen Läsionen zu sehen. Auch diese zeigten sich häufiger in der Hochrisikogruppe und der Kontrollgruppe ohne Pankreopathologie (25,3% und 21,4%) als in der Kontrollgruppe mit Pankreopathologie (12,5%). Als Beispiel für diese Läsion, die als „1“ eingeteilt ist, dient Abbildung 6.

Die Ergebnisse zum Schweregrad der zystischen Läsionen sind in Tabelle 3 dargestellt.

3. Ergebnisse

Tabelle 3: Schweregrad der zystischen Läsion

Zystische Läsion	Hochrisikogruppe			Kontrollgruppe	
	Untersucher 1 n=29	Untersucher 2 n=34	Ø	+ PP n=72	- PP n=42
3	4 (13,8%)	7 (20,6%)	17,2%	42 (58,3%)	9 (21,4%)
2	18 (62,1%)	18 (52,9%)	57,5%	21 (29,2%)	24 (57,2%)
1	7 (24,1%)	9 (26,5%)	25,3%	9 (12,5%)	9 (21,4%)

+ PP: mit Pankreopathie; - PP: ohne Pankreopathie

3: multilokuläre träubchenartige Läsion

2: eindeutig zystische Läsion

1: fraglich zystische Läsion

Abbildung 4: 3er Läsion

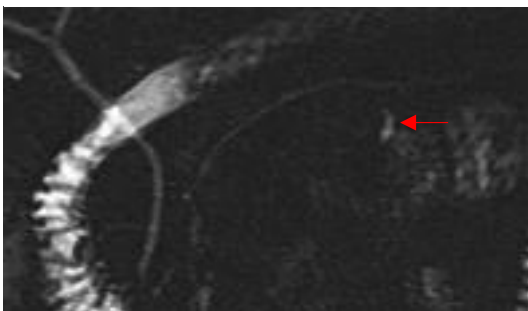


Abbildung 5: 2er Läsion

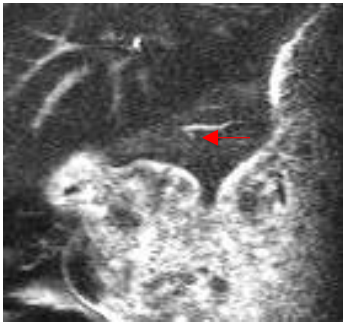


Abbildung 6: 1er Läsion



3.2. Folgeuntersuchungen

Bei insgesamt 54 Patienten der Hochrisikogruppe wurden mehrere Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurden zwischen 1 und 7 Untersuchungen pro Patient durchgeführt, im Durchschnitt waren es 2,7 Untersuchungen. Diese Untersuchungen erstreckten sich insgesamt im Mittel über 2,6 Jahre.

Bei 31 Patienten und damit 57,4% der Patienten mit Folgeuntersuchungen waren keine Veränderungen innerhalb der Folgeuntersuchungen sichtbar. Hier lag der Untersuchungszeitraum im Durchschnitt bei 2,7 Jahren.

Bei 33,3% (18 Patienten) konnte ein Progress beobachtet werden. Das ist anhand von Abbildung 7 beispielhaft dargestellt. Der Untersuchungszeitraum betrug bei diesen Patienten im Durchschnitt 2,3 Jahre.

3. Ergebnisse

Bei 3 Patienten (5%) konnte ein schwankender Verlauf gezeigt werden, es fanden sowohl Progress als auch Regress statt. Ein Beispiel für solch einen schwankenden Verlauf sieht man in Abbildung 8. Bei diesen 5% der Patienten lag der Untersuchungszeitraum bei durchschnittlich 2,7 Jahren.

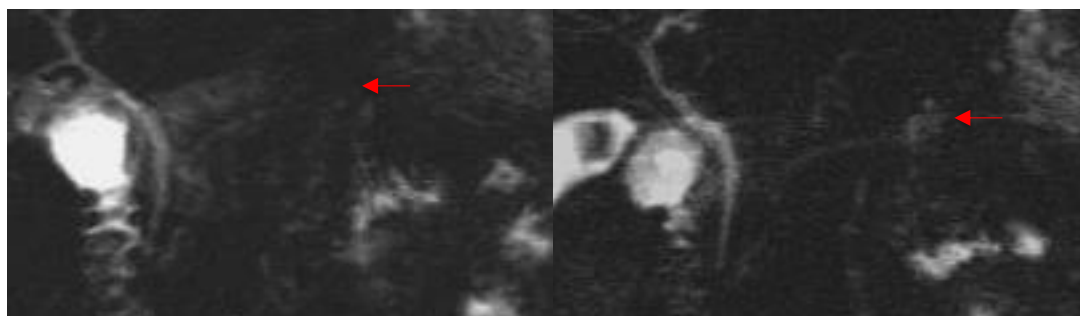
Am wenigsten Patienten (2; 3,7%) zeigten einen Regress der zystischen Veränderungen innerhalb eines Zeitraums von 2 Jahren (im Durchschnitt). Dies ist in Tabelle 4 ersichtlich.

Tabelle 4: Folgeuntersuchungen

Folgeuntersuchungen	Patienten n=73	Untersuchungszeitraum (Jahre)
insgesamt	54	2,6
/	31 (57,4%)	2,7
+	18 (33,3%)	2,3
±	3 (5%)	2,7
-	2 (3,7%)	2,0

/: ohne Veränderung; +: Progress; ±: schwankend (Progress und Regress); -: Regress

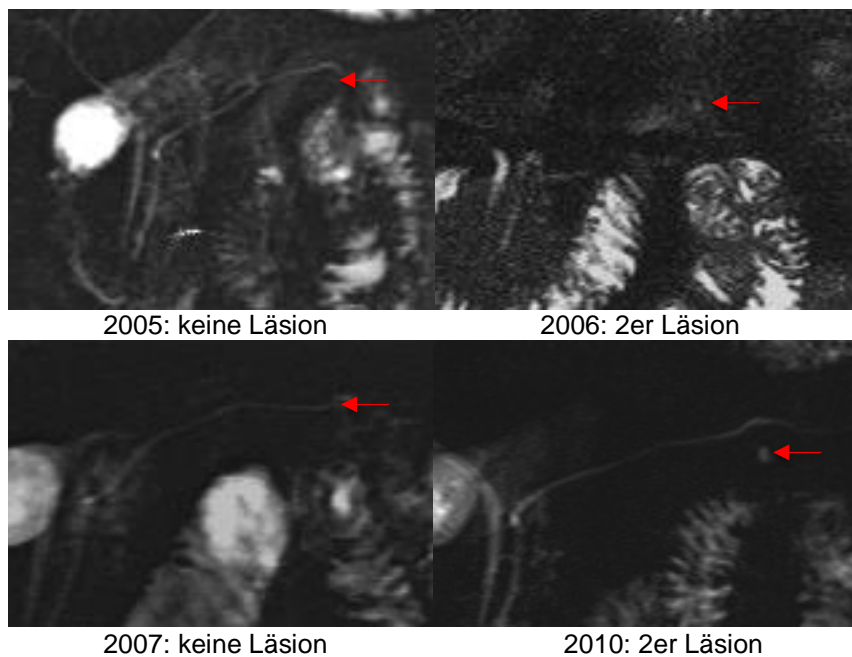
Abbildung 7: Progress



2005: keine Läsion

2006: 3er Läsion

Abbildung 8: schwankender Verlauf



3.3. Unterschiede zwischen Untersuchern

Die Patienten der Hochrisikogruppe wurden von 2 Untersuchern ausgewertet. In der Betrachtung der Ergebnisse zeigt sich eine sehr gute Übereinstimmung ($\kappa=0,832$). Untersucher 1 beschrieb Schweregrad 0 (keine Zysten) in 43 Fällen, Schweregrad 1 (fraglich, nicht eindeutig zystisch) in 5 Fällen, Schweregrad 2 (eindeutig zystisch) in 18 Fällen und Schweregrad 3 (multilokuläre träubchenartige Zysten) bei 7 Patienten. Bei Untersucher 2 waren es 44 (Schweregrad 0), 7 (Schweregrad 1), 18 (Schweregrad 2) und 4 (Schweregrad 3). In Tabelle 5 sieht man, dass die meisten Patienten übereinstimmend den Schweregraden zugeteilt wurden (gelb markiert). 38 Patienten wurden übereinstimmend Schweregrad 0 zugeteilt (von 43 bzw. 44). 3 Patienten stimmten bei Schweregrad 1 überein (von 5 bzw. 7), bei Schweregrad 2 waren es 12 (von jeweils 18). 4 Patienten wurden deckungsgleich als Schweregrad 3 klassifiziert (von 7 bzw. 4).

3. Ergebnisse

Tabelle 5: Übereinstimmung Untersucher

Schweregrad	0	1	2	3	Untersucher 2
0	38	2	4	0	44
1	1	3	2	1	7
2	4	0	12	2	18
3	0	0	0	4	4

4. Diskussion

4.1. Prävalenz asymptomatischer zystischer Läsionen bei Patienten ohne Pankreaserkrankung

Über die Prävalenz von Zysten bei asymptomatischen Patienten ist bisher wenig bekannt. Mit der fortschreitenden Entwicklung der bildgebenden Verfahren werden zystische Läsionen der Bauchspeicheldrüse mit zunehmender Häufigkeit als Zufallsbefunde beschrieben (Fernandez-del Castillo et al. 2003; Handrich et al. 2005; Laffan et al. 2008; K. S. Lee et al. 2010; Zhang et al. 2002). Sie stellen dann für die behandelnden Ärzte das Problem dar, wie mit diesen Befunden umgegangen werden soll. Im Bereich der Leber und der Nieren kommen Zysten als Zufallsbefunde mit großer Häufigkeit vor und sind fast immer benigne. Deshalb werden die Patienten meist keiner weiteren Diagnostik oder Therapie unterzogen, es sei denn, es gibt Hinweise auf Malignität, wie zum Beispiel Zysten bei sehr jungen Patienten, irreguläre Wandstrukturen bei Leberzysten und multilokuläre Zysten im Bereich der Nieren (Fernandez-del Castillo et al. 2003; Gaines and Sampson 1989; Terada et al. 2002).

Das ist aber auf Zysten der Bauchspeicheldrüse nicht ohne weiteres zu übertragen. Es ist wenig bekannt über den Verlauf asymptomatischer zystischer Läsionen, wie häufig es beispielsweise zu einem Progress in Richtung Malignität kommt und wenn es dazu kommt, wie schnell sich dieser vollzieht. Häufig ist radiologisch auch eine genaue Zuordnung zu den verschiedenen Entitäten problematisch. Dadurch gestaltet sich die Prognose und vor allem die Therapieplanung zystischer Pankreasläsionen schwierig.

Es gibt einige wenige Studien zur Prävalenz asymptomatischer Zysten des Pankreas. Die publizierten Zahlen dieser Studien erstrecken sich über ein

4. Diskussion

breites Spektrum. In einer Untersuchung von Kimura et al. wurden im Rahmen von Autopsien bei 24,3% der Verstorbenen zystische Läsionen des Pankreas gefunden (Kimura et al. 1995). Diese Zahl muss jedoch unter Vorbehalt betrachtet werden und kann nicht ohne weiteres auf die Normalbevölkerung übertragen werden. Zum einen wurde in dieser Studie nicht zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten unterschieden. Zum anderen handelte es sich um verstorbene Patienten eines geriatrischen Krankenhauses und damit um solche hohen Alters. Das Durchschnittsalter lag bei 79,3 Jahren. Das kann die hohe Prävalenz zystischer Pankreasläsionen erklären. Verschiedene Studien haben einen positiven Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und dem Auftreten von zystischen Pankreastumoren gezeigt (Laffan et al. 2008; K. S. Lee et al. 2010; Zhang et al. 2002).

Eine 1994 publizierte Studie von Ikeda et al. wertete transabdominelle Ultraschalluntersuchungen bei einer großen Zahl von Patienten (130.951 insgesamt) im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen aus. Es fanden sich bei nur 0,21% der Patienten zystische Pankreasläsionen (Ikeda et al. 1994). Diese niedrige Prävalenz ist am ehesten durch die meist eher schwierige Darstellbarkeit der Bauchspeicheldrüse mittels transabdominellem Ultraschalls und die geringe Sensitivität desselben für Pankreaszysten zu erklären (de Calan et al. 1995; Yamao et al. 2001).

Laffan et al. untersuchten das Auftreten von zystischen Läsionen bei asymptomatischen Patienten, bei denen eine MDCT aus anderen (nicht mit dem Pankreas assoziierten) Indikationen durchgeführt wurde. Hier ergab sich eine Prävalenz von 2,6% (Laffan et al. 2008). In dieser Studie wurden alle Patienten mit bekannten Zysten und anderen bekannten Erkrankungen des Pankreas ausgeschlossen, um dadurch eine Annäherung an die Prävalenz von wirklich zufällig diagnostizierten, asymptomatischen Zysten zu erreichen.

Das Ergebnis dieser Studie ist vergleichbar mit von De Jong et al. publizierten Zahlen, die auf einer Auswertung von MRT-Untersuchungen basierten. Diese wurden als präventive Vorsorgeuntersuchungen bei Patienten auf eigene Kosten durchgeführt, so dass man hier auch von asymptomatischen Patienten

4. Diskussion

(in Bezug auf Pankreaszysten) sprechen kann. Die Prävalenz lag in dieser Studie bei 2,4% (de Jong et al. 2010). Der Vorteil dieser Studie liegt in dem ausgewerteten Kollektiv, da hier Bilder von nicht hospitalisierten Patienten analysiert wurden. Außerdem kam mit der MRT eine für die Pankreasdarstellung sehr gut geeignete Methode zur Anwendung.

Auch andere Studien nutzten die MRT zur Darstellung des Pankreas, um die Prävalenz von Zysten des Pankreas zu erheben. Zhang et al. beschrieben eine Prävalenz zystischer Läsionen bei ihrem Patientenkollektiv von 19,6% (Zhang et al. 2002). Allerdings muss beachtet werden, dass in dieser Studie kein Ausschluss von Patienten mit Pankreaserkrankungen stattfand, was eine Erklärung für die hohe Prävalenz sein könnte. Da es sich um eine retrospektive Auswertung von MRT-Bildern handelte und die Indikation zur Untersuchung nicht berücksichtigt wurde, kann hier auch nicht sicher von asymptomatischen Zysten gesprochen werden. Wahrscheinlich waren unter den Patienten einige, welche Symptome aufwiesen und bei denen aus diesem Grund eine MR-Bildgebung des Abdomens durchgeführt wurde.

Um eine Verzerrung durch symptomatische Patienten zu minimieren, schlossen Lee et al. Patienten mit bekannten Pankreaserkrankungen und Pankreas-assoziierten Symptomen aus ihrer Untersuchung aus. Es wurden MRT-Bilder ausgewertet und eine Prävalenz asymptomatischer, zufällig entdeckter Zysten von 13,5% erhoben. Es wird angenommen, dass die doch relativ hohe Prävalenz möglicherweise durch die besonders detaillierte Auswertung der Bilder in Bezug auf zystische Pankreasläsionen zustande kommt, da nur etwa ein Drittel der Läsionen in dem ursprünglichen Befund beschrieben wurden und der Rest durch die Nachbefundung im Rahmen der Studie entdeckt wurde (K. S. Lee et al. 2010).

Die Prävalenz zystischer Läsionen bei asymptomatischen Patienten in unserer Auswertung liegt in etwa in dem Rahmen wie bei den anderen Studien mittels MRT. Sie beträgt 18,3%. Indem alle Indikationen für die MRT-Untersuchung retrospektiv durchgegangen wurden, konnten auch bei uns Patienten mit

bekannter Pankreaserkrankung separiert und als eigene Gruppe ausgewertet werden, um die Prävalenz von wirklich asymptomatischen Zysten erheben zu können. Dabei zeigte sich für diese Gruppe mit 42,7% eine höhere Prävalenz als für die Gruppe der Patienten ohne Pankreaspathologie.

Das oben erwähnte Problem, dass der Fokus ausdrücklich auf zystischen Pankreasläsionen lag und sehr kleine Läsionen, die im klinischen Alltag vielleicht nicht befundet werden, auch beschrieben werden, hat bei unserer Untersuchung möglicherweise auch eine Rolle gespielt.

Außerdem muss angemerkt werden, dass die Patientenzahl in unserer Auswertung, verglichen mit anderen Untersuchungen (de Jong et al. 2010; Laffan et al. 2008; K. S. Lee et al. 2010), relativ niedrig war.

Des Weiteren muss die Frage gestellt werden, inwieweit die von uns erhobene Prävalenz auf die Normalbevölkerung übertragen werden kann. Dabei sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich bei unserem Patientenkollektiv um Personen handelte, die wegen einer Erkrankung einer Bildgebung zugeführt wurden und in einem Großteil auch hospitalisiert waren. Auch wenn wir die Patienten mit Pankreaserkrankung separat auswerteten, muss doch bedacht werden, dass es sich nicht um gesunde Individuen der Normalbevölkerung handelte.

Ferner lag der Altersdurchschnitt in der Kontrollgruppe bei 61,4 Jahren und damit relativ hoch. Das hat Auswirkungen auf die Prävalenz zystischer Läsionen.

Wie bereits erwähnt zeigt sich deutlich eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten kleiner asymptomatischer Zysten und dem Lebensalter. Laffan et al. zeigten die höchste Prävalenz in der Altersgruppe über 80 Jahre und keine Zysten bei Patienten jünger als 40 Jahre (Laffan et al. 2008). Auch De Jong et al. beobachteten eine steigende Häufigkeit an Zysten mit höherem Lebensalter (de Jong et al. 2010), genau wie Lee et al., die daraus den Schluss ziehen, die Altersverteilung der Zysten lege einen mit steigendem Lebensalter erworbenen Zustand nahe (K. S. Lee et al. 2010).

4.2. Management asymptomatischer Zysten

Eine wichtige Frage, die gestellt werden muss, ist die Frage nach dem Umgang mit diesen kleinen Zysten bei asymptomatischen Patienten. Sollte operiert werden und die Risiken eines solchen Eingriffs in Kauf genommen werden? Oder sollte abgewartet und der Verlauf mittels bildgebenden Verfahren wie beispielsweise MRT beobachtet werden?

Verschiedene Studien haben den Verlauf kleiner asymptomatischer Zysten radiologisch beobachtet. Sahani et al. beschrieben, dass kleine, unilokuläre zystische Läsionen (diese waren definiert als kleiner als 3 cm und ohne Septierungen) fast ausschließlich benigne waren und empfahlen deshalb zum Management dieser Zysten Verlaufskontrollen mittels Bildgebung und bei Befundänderung, zum Beispiel im Sinne einer Größenzunahme oder von morphologischen Veränderungen, gegebenenfalls Resektion oder Probeentnahme mittels FNA zwecks zytologischer Auswertung (Sahani et al. 2006a).

Zur gleichen Empfehlung kommen Handrich et al.. Es wurden Patienten mit asymptomatischen, einfachen Pankreaszysten (kleiner als 2 cm) über mindestens 5 Jahre beobachtet. In der Mehrzahl zeigte sich kein Größenwachstum. Wenn es zum Größenwachstum kam, war dieses gering und verursachte keine Symptome. Deshalb raten die Autoren dieser Studie, Patienten mit solchen kleinen, zufällig diagnostizierten Zysten radiologisch und klinisch zu beobachten. Sie empfehlen ein jährliches Intervall (Handrich et al. 2005).

Auch Allen et al. beobachteten den Verlauf bei Patienten, welche einer konservativen Managementstrategie zugeführt wurden. Nur 4% dieser Patienten wurden im Untersuchungszeitraum (dieser lag im Durchschnitt bei 31 Monaten) aufgrund von Veränderungen der Zysten operiert. Keine dieser dann sekundär resezierten Läsionen war maligne. Daher wird auch von diesen

Autoren für eine konservative Beobachtungsstrategie bei kleinen asymptomatischen Läsionen plädiert (Allen et al. 2003).

4.3. Prävalenz von zystischen Läsionen bei Hochrisikopatienten

Im Vergleich zu den asymptomatischen Patienten der Kontrollgruppe war die Prävalenz der Patienten der Hochrisikogruppe um einiges höher. Sie lag bei 43,1%.

Das ist vergleichbar mit Zahlen, die 2012 von Canto et al. publiziert wurden. In der Studie lag die Prävalenz bei 38,8%. Die Autoren dieser Veröffentlichung gehen davon aus, dass Patienten einer Hochrisikogruppe für Pankreaskarzinome auch ein erhöhtes Risiko haben, zystische Läsionen des Pankreas zu entwickeln (Canto et al. 2012).

In einer anderen Studie von Canto et al. aus dem Jahr 2006 lag die Prävalenz nur bei 11,8% (Canto et al. 2006). Die aktuellere Untersuchung wurde allerdings an mehreren Zentren durchgeführt und diverse diagnostische Verfahren inklusive MRT genutzt, während die frühere Untersuchung (von 2006) nur an einem Zentrum und nur mittels CT und EUS durchgeführt wurde. Es ist außerdem zu vermuten, dass die verbesserte Qualität der radiologischen Darstellung zu der höheren Prävalenz beigetragen hat.

Langer et al. publizierten 2009 die Ergebnisse von Screeninguntersuchungen, die in den vorangegangenen 5 Jahren bei Hochrisikopatienten im Rahmen des FaPaCa-Registers am Universitätsklinikum Marburg durchgeführt wurden. Dabei wurden durch Einsatz von MRT bei 23,3% der Patienten auffällige Befunde im Bereich des Pankreas gefunden. Dazu wurden allerdings nicht nur zystische Läsionen gezählt, sondern auch solide Tumore und Veränderungen des Pankreas wie bei oder nach Pankreatitis (dazu gehören vor allem Gangunregelmäßigkeiten) (Langer et al. 2009).

Auffällig ist, dass trotz des Umstands, dass in dieser Untersuchung auch solide Tumore und Veränderungen im Rahmen von Pankreatitiden ermittelt wurden,

die Prävalenz fast um die Hälfte niedriger ist als die von uns erhobenen Zahlen. Dieser Unterschied lässt sich nicht durch eine detaillierte Reevaluation der Bilder erklären, bei der der Fokus nur auf der Pankreasbefundung lag, da dies bei beiden Auswertungen der Fall war. Auch das Patientenkollektiv wurde übereinstimmend ausgewählt und bestand in beiden Untersuchungen aus Patienten des Screeningprogramms für Mitglieder von FPC-Familien (aus dem FaPaCa-Register). Möglicherweise spielt, wie bereits an anderer Stelle erwähnt, hier die Qualitätssteigerung der bildgebenden Verfahren eine Rolle.

Auch Ludwig et al. erhoben pathologische Befunde im Bereich des Pankreas im Rahmen eines Screeningprogramms für Hochrisikopatienten und bezogen sowohl solide als auch zystische Befunde mit ein. Auffällige Befunde fanden sich bei 16,5% (Ludwig et al. 2011). Allerdings wurden nur eine MRCP und bei auffälligen Befunden gegebenenfalls EUS durchgeführt. Es fand keine Befundung einer MR-Schnittbildgebung statt, wie das bei uns der Fall war. Dadurch kann es vorgekommen sein, dass kleine zystische Läsionen, insbesondere solche ohne Kontakt zum Pankreashauptgang, übersehen wurden.

Auch Poley et al. nutzten nur EUS zur Screeninguntersuchung. Damit beobachteten sie zystische Läsionen bei 15,9% der Patienten (Poley et al. 2009), eine deutlich niedrigere Prävalenz von Zysten, als wir sie in unserer Untersuchung nachweisen konnten. Das kann in der geringeren Sensitivität des EUS für zystische Pankreasläsionen (Brugge et al. 2004) begründet liegen.

Ein in Kanada durchgeführtes Screening mit Hochrisikopatienten ergab Zysten bei 30,5% (Al-Sukhni et al. 2012). Zur Diagnostik wurde bei diesem Screeningprogramm wie von uns auch die MRT genutzt. Hier sieht man eine vergleichbar hohe Prävalenz wie in unserer Erhebung.

Es zeigt sich also, dass die mittels MRCP und EUS erhobenen Prävalenzen vergleichbar miteinander und insgesamt niedriger sind als die mittels MR-Schnittbildgebung (gegebenenfalls mit zusätzlicher MRCP) erhobenen Zahlen. Dabei spielt die gute Sensitivität des MRT für zystische Läsionen eine Rolle (Grieser et al. 2012; Kim et al. 2010; Lopez Hanninen et al. 2002). Außerdem

kommt zum Tragen, dass mittels MRCP hauptsächlich Läsionen mit Gangkontakt dargestellt werden und kleinere Läsionen ohne Kommunikation mit dem Pankreashauptgang übersehen werden können.

4.4. Prävalenz bei Patienten mit Pankreopathie

Die Prävalenz von Pankreaszysten in der Kontrollgruppe mit Pankreopathie war vergleichbar mit dem Auftreten von Zysten in der Hochrisikogruppe. Sie lag bei 42,7%. Damit war sie signifikant höher als die Prävalenz von zystischen Läsionen in der Kontrollgruppe ohne Pankreopathie. Dieses Ergebnis unserer Untersuchung ist aus verschiedenen Gründen nicht überraschend.

Zum einen kommen bestimmte zystische Läsionen beispielsweise bei Patienten mit Pankreatitis vermehrt vor. Da sind insbesondere die Pseudozysten zu nennen. Insofern liegt besonders bei den Patienten, die im Rahmen eines Verdachts auf oder bei Zustand nach Pankreatitis einer Bildgebung zugeführt wurden, die Diagnose einer Pseudozyste nahe. Das waren 28,6% der Patienten aus der Kontrollgruppe mit Pankreopathie. Die Inzidenz von Pseudozysten nach einer Pankreatitis liegt bei 5-40%, sie ist bei chronischer Pankreatitis höher als bei akuter Pankreatitis. Besonders hoch ist die Inzidenz von Pseudozysten bei oder nach alkoholbedingter Pankreatitis (Byrne et al. 2002; Habashi and Draganov 2009; Maringhini et al. 1999).

Schaut man sich die Ergebnisse unserer Auswertung der Kontrollgruppe mit Pankreopathie an, sieht man auch, dass der Anteil an mit dem Hauptgang kommunizierenden Läsionen (klassifiziert als „I“) sehr hoch ist. Er liegt bei 72,2%. Als Läsionen, die mit dem Pankreasgang kommunizieren, kommen hauptsächlich Pseudozysten und IPMN in Frage. Das stützt die Annahme, dass ein wesentlicher Teil der Zysten in dieser Patientengruppe Pseudozysten sind. Dies gilt wie oben bereits ausgeführt vornehmlich für die Patienten mit positiver Anamnese für Pankreatitis.

Allerdings liegt der Anteil an als „3er“ Läsion klassifizierten Zysten, also träubchenartigen multilokulären Läsionen, in dieser Patientengruppe bei 58,3% und damit höher als in den anderen Patientengruppen. Das spricht zusammen mit der oben aufgeführten hohen Anzahl an „1er Läsionen für einen zusätzlich großen Anteil an BD-IPMN, welche sich meist als multilokuläre Läsion mit Kontakt zum Hauptgang präsentieren (Al-Sukhni et al. 2012).

Daraus ergibt sich ein weiterer Grund für die hohe Prävalenz von Zysten bei Patienten der Kontrollgruppe mit Pankreopathologie. Zu den Indikationen bei diesen Patienten gehören auch Pankreaszysten. Es wurden also in der Gruppe unter anderem Patienten ausgewertet, bei denen eine Verlaufskontrolle bei bekannter zystischer Läsion, wie beispielsweise BD-IPMN, durchgeführt wurde. Das erklärt auch das häufige Vorkommen von träubchenartigen Läsionen in dieser Gruppe.

Folglich muss dann auch darüber nachgedacht werden, wie viele dieser Patienten unerkannterweise eine hereditäre Prädisposition für das Pankreaskarzinom haben. Dies kann im Rahmen unterschiedlicher Situationen möglich sein. So kann es vorkommen, dass Patienten zu einer Familie mit familiärem Pankreaskarzinom gehören, welche (noch) nicht in das Register aufgenommen ist, weil die Zugehörigkeit zu einer FPC-Familie (noch) nicht bekannt ist. Aber auch ein anderes hereditäres Tumorsyndrom wie das Peutz-Jeghers-Syndrom, das hereditäre Brust- und Ovarialkarzinom und andere oder eine hereditäre Pankreatitis könnten ohne Wissen des Patienten vorliegen.

4.5. Schweregrade zystischer Läsionen

Die Häufigkeit, mit der die verschiedenen Entitäten des histopathologischen Spektrums zystischer Läsionen vorkommen, zeigt bei den Hochrisikopatienten offenbar eine andere Verteilung als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Pseudozysten kommen selten (nur nach Pankreatitis oder Trauma) vor. BD-IPMN scheinen bei Hochrisikopatienten die häufigste zystische Entität zu sein.

Mit diesem Thema befassen sich mehrere Studien, von denen einige bereits erwähnt wurden.

Poley et al. führten Screeninguntersuchungen bei Individuen mit hohem Risiko für Pankreaskarzinome durch. Unter anderem gehörten dazu Mitglieder von FPC-Familien, Familien mit hereditären Brust- und Ovarialkarzinom, Peutz-Jeghers-Syndrom und ähnliche. Es wurden in 15,9% zystische Läsionen gefunden. Alle diese Läsionen wurden als BD-IPMN eingeordnet. Da diese nicht reseziert wurden, sondern mittels Bildgebung beobachtet werden sollten, konnte die Diagnose nicht histopathologisch gesichert werden. Sie wurde anhand radiologischer Kriterien gestellt (Poley et al. 2009).

Auch Canto et al. untersuchten Hochrisikopatienten im Rahmen eines Screeningprogramms. Sie beobachteten zystische Läsionen bei 38,8% der Personen. Auch in dieser Studie wurde der Großteil der Zysten von den Untersuchern nach radiologischen Merkmalen als BD-IPMN eingestuft (Canto et al. 2012).

Al-Sukhni et al. unterschieden in ihrer Untersuchung zwischen einfachen zystischen Läsionen und IPMN. Es fanden sich einfache Zysten bei 65 Patienten und IPMN bei 15 Patienten, die Prävalenz zystischer Läsionen lag damit bei 30,5%. Folglich machten die einfachen zystischen Läsionen 81,25% und IPMN 18,75% der zystischen Läsionen aus. Alle IPMN wurden als BD-IPMN klassifiziert. Ein Teil dieser Tumore wurde auch histopathologisch bestätigt (Al-Sukhni et al. 2012).

Es wird daraus die Schlussfolgerung gezogen, dass BD-IPMN wahrscheinlich Teil des Phänotyps des FPC sind und zu diesem dazugehören (Al-Sukhni et al. 2012; Canto et al. 2006). Gleichwohl scheinen nicht alle deutliche, auf den ersten Blick als IPMN klassifizierbare Tumore zu sein, auch einfache zystische Läsionen, die sich nicht sicher als IPMN einordnen lassen, scheinen bei diesen Patienten häufiger vorzukommen. Es wäre zu erwägen, mit Hilfe weiterer Studien mit langfristigeren Verlaufskontrollen und wenn möglich histopathologischer Diagnosesicherung näher zu definieren, inwieweit diese ein

malignes Potential besitzen, wie häufig es zu einem Progress kommt und wenn es dazu kommt, auch wie schnell sich dieser einstellt.

Auch bei uns wurde zwischen einfachen zystischen Läsionen und multilokulären Läsionen unterschieden, diese wurden als „2“ oder „3“ klassifiziert. In der Hochrisikogruppe war der Anteil der multilokulären Läsionen vergleichbar mit dem Anteil an IPMN in der kanadischen Studie (18,75%) (Al-Sukhni et al. 2012), er lag in unserer Untersuchung bei 17,2%. Einfache, eindeutig zystische Läsionen fanden sich bei 57,5% der Zysten. Interessant ist, dass diese Häufigkeitsverteilung in der Hochrisikogruppe ungefähr der in der Kontrollgruppe ohne Pankreopathie entspricht, während bei den Patienten mit Pankreopathie viel häufiger „3“er Läsionen vorkommen. Das liegt wahrscheinlich auch am Patientenkollektiv, wie bereits erwähnt waren unter diesen Patienten auch einige mit bereits bekannten zystischen Läsionen wie IPMN.

Ein Problem der genannten Studien ist, dass in den Untersuchungen, bei denen als Managementstrategie die Verlaufskontrolle mittels radiologischer Bildgebung gewählt wurde, meist keine histopathologische Sicherung der Diagnose durchgeführt werden konnte, da dann auf diese invasiven Verfahren verzichtet werden sollte. Das könnte auch ein Kritikpunkt an unserer Untersuchung sein. Wie an anderer Stelle bereits ausgeführt, wird im Moment jedoch von vielen Autoren ein abwartendes Verhalten für asymptomatische kleine Zysten ohne Malignitätskriterien empfohlen. Hier kann dann die Diagnose nur anhand der vorhandenen radiologischen Merkmale festgemacht werden. Es kann keine histopathologische Bestätigung vorgenommen werden, um die invasiven Verfahren zur Probenentnahme und die damit verbundene Morbidität zu vermeiden.

4.6. Lokalisation zystischer Läsionen

In der bereits erwähnten kanadischen Studie wurden die BD-IPMN als Läsionen mit Kontakt zum Hauptgang definiert. Die einfachen Zysten wurden beschrieben als Läsionen, welche keine Kommunikation mit dem Pankreashauptgang aufwiesen. Das kann mit unserer Einteilung in „I“er, „II“er und „III“er Läsionen verglichen werden, wobei die „I“er Läsionen diejenigen mit Gangkontakt darstellten. Al-Sukhni et al. zeigten dabei einen Anteil an Läsionen, welche mit dem Pankreashauptgang kommunizieren, der bei 18,75% lag. Der Rest der Zysten waren solche, die keine Gangkommunikation aufwiesen (Al-Sukhni et al. 2012).

In unserer Auswertung fand sich dieses Verteilungsmuster in keiner der drei Gruppen (Hochrisikopatienten, Kontrollgruppe mit und Kontrollgruppe ohne Pankreopathie). Bei den Hochrisikopatienten zeigten sich 41,8% „I“er Läsionen, also mit dem Hauptgang kommunizierende Zysten. Der Rest waren „II“er und „III“er Läsionen, die keinen Gangkontakt aufwiesen. Es ist interessant, dass die Verteilung in den Kontrollgruppen ähnlich ist, mit besonders vielen als „I“ klassifizierten Zysten in der Kontrollgruppe, die aus Patienten mit Pankreopathie bestand.

In etwa vergleichbare Zahlen wurden von Canto et al. erhoben. Es handelte sich dabei um Hochrisikopatienten. Hier zeigte sich, dass ein unterschiedlicher Anteil an mit dem Pankreashauptgang kommunizierenden Zysten erhoben wurde, je nachdem, welches bildgebende Verfahren benutzt wurde. Mittels MRT kam man auf eine Häufigkeit von Läsionen mit Gangkommunikation, die bei 53% lag. Mit CT und EUS wurden niedrigere Zahlen erhoben, diese lagen bei 36% beziehungsweise 27% (Canto et al. 2012). Das Verteilungsmuster ist also auch von der Methode, die zur Bildgebung genutzt wird, abhängig. Da der Anteil an mit dem Gang kommunizierenden Zysten bei uns und bei Canto et al. höher ist als bei Al-Sukhni et al., kann der Verdacht geäußert werden, dass ein größerer Anteil an BD-IPMN vorliegt. In der Kontrollgruppe mit

Pankreopathologie ist der Prozentsatz an „I“er Läsionen besonders hoch. Dabei spielen wahrscheinlich sowohl Pseudozysten eine Rolle, wie an anderer Stelle bereits beschrieben wurde, als auch Verlaufskontrollen bei bekannten IPMN.

In den Kontrollgruppen zeigte sich eine Kommunikation mit dem Pankreashauptgang bei 50% beziehungsweise 72,2% (ohne beziehungsweise mit Pankreopathologie). Das ist ein deutlich größerer Anteil als bei Zhang et al.. Diese werteten MRT-Aufnahmen von Patienten hinsichtlich Pankreaszysten retrospektiv erneut aus. Dabei wurde aber nicht zwischen Patienten mit und ohne Pankreaserkrankung differenziert, es wurden auch Patienten mit Pankreaserkrankungen eingeschlossen. In dieser Studie stellte sich eine Kommunikation mit dem Pankreashauptgang bei 34,6% der Zysten dar (Zhang et al. 2002). Jedoch wurde in dieser Studie nur bei einem Teil der Patienten eine MRCP durchgeführt, was vermutlich auch ein Faktor in der Erklärung des Unterschieds in Bezug auf die Gangkommunikation ist. Einen bedeutend niedrigeren Anteil an Zysten, die einen Kontakt mit dem Pankreashauptgang zeigten, wurde in einer Studie von De Jong et al. erhoben. Der Anteil lag bei nur 8% (de Jong et al. 2010). Dieser große Unterschied ist bemerkenswert. Eine Rolle spielt dabei das unterschiedliche Patientenkollektiv. Es handelte sich in der Studie von De Jong et al. nicht um hospitalisierte Patienten, sondern um solche, die in Eigeninitiative und auf eigene Kosten eine MR-Bildgebung durchführen ließen. Des Weiteren war der Altersdurchschnitt ungefähr 10 Jahre niedriger als bei unseren Patienten. Die Auswirkung des Lebensalters auf das Auftreten von zystischen Pankreasläsionen ist an anderer Stelle bereits ausgeführt worden.

Ein Nachteil unserer Untersuchung ist möglicherweise, dass primär keine genaue Einteilung der zystischen Läsionen in verschiedene Entitäten wie IPMN und Pseudozysten stattfand. Da jedoch auch keine histopathologische Begutachtung der Läsionen und Diagnosestellung stattfand, wäre eine Klassifizierung nur anhand radiologischer Merkmale möglich gewesen. Diese radiologischen Merkmale wurden in unserem Auswertungsbogen festgehalten,

so dass dadurch sekundär Verdacht auf die verschiedenen Entitäten geäußert werden konnte. Gewiss kann damit keine sichere Diagnose gestellt werden. Das ist ohne invasive Probenentnahme, welche bei unseren Patienten nicht durchgeführt wurde, nicht möglich. Diverse Studien empfehlen bei asymptomatischen kleinen Zysten des Pankreas ein abwartendes Verhalten, das ist bereits an anderer Stelle erwähnt worden. In diesem Fall muss dann auf die pathologische Befundsicherung verzichtet werden (Allen et al. 2003; Handrich et al. 2005; Sahani et al. 2006a).

4.7. Verlauf bei Hochrisikopatienten

Besonders interessant ist die Betrachtung der Follow-up-Untersuchungen. Bei den Verlaufskontrollen im Rahmen des Screeningprogramms für Hochrisikopatienten waren nicht nur stabile Verläufe und Verläufe mit Progress zu beobachten. Es kamen auch solche mit Regress vor. Besonders bemerkenswert waren die schwankenden Verläufe. Hier war bei einzelnen Patienten sowohl eine Progression als auch eine Regression sichtbar. Der Zeitrahmen, in dem die Follow-up-Untersuchungen durchgeführt wurden, war insgesamt relativ kurz. Die Fälle mit schwankenden Verläufen waren aber diejenigen mit dem längsten Untersuchungszeitraum, gemeinsam mit den Fällen mit stabilem Verlauf, bei denen der Befund im Vergleich zur Voruntersuchung unverändert war. Es wäre denkbar, dass auch die Verläufe mit Progress sich bei einem längeren Untersuchungszeitraum als Prozesse darstellen würden, welche sowohl einer Progression als auch einer Regression unterliegen. Möglicherweise gilt das gleiche für die regressiven Verläufe. Um diese Frage zu klären, wäre ein längerer Untersuchungszeitraum mit häufigeren Untersuchungen vorteilhaft.

In den Untersuchungen anderer Autoren zeigen sich am häufigsten stabile Verläufe.

4. Diskussion

Lee et al. führten im Rahmen einer Studie zu zufällig diagnostizierten Pankreaszysten auch Verlaufskontrollen bei einem Großteil der Patienten durch. Dies war hauptsächlich bei denjenigen Patienten der Fall, welche nicht primär operativ versorgt wurden. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich im Durchschnitt über 35,4 Monate. Die stabilen Läsionen machten den größten Teil der Verläufe aus, nämlich 58,8%. Eine Größenzunahme zeigte sich bei 29,7% und eine Regression in 11,5% der Fälle (S. H. Lee et al. 2007).

Diese Zahlen sind weitestgehend vergleichbar mit unseren Ergebnissen, auch bei uns zeigte der Hauptteil der Verlaufsuntersuchungen unveränderte Zysten. Es waren 57,4% der Zysten als konstante Läsionen zu verzeichnen. 33,3% zeigten eine Progression. Regressiv präsentierten sich nur 3,7%. Jedoch waren auch noch die vorher bereits erwähnten schwankenden Verläufe in 5% zu beobachten.

Handrich et al. unterschieden beim Follow-up nur zwischen zwei Verlaufsformen. Die eine Form war eine Größenzunahme. Als andere Gruppe wurden Größenstabilität und eine Größenabnahme zusammengefasst. Dabei war die größere Gruppe diejenige mit den unveränderten oder kleiner gewordenen Läsionen. Sie machte insgesamt 59% aus. 41% der Läsionen nahmen also an Größe zu (Handrich et al. 2005).

Sogar nur in 4% beobachteten Allen et al. eine relevante Größenprogression von Zysten, die zur Resektion derselben führte. Insgesamt lag die Größenveränderung der Zysten im Durchschnitt bei 0 cm. Es zeigten sich also auch in dieser Studie am häufigsten stabile Verläufe. Keine der resezierten Läsionen (die 4% größer gewordenen Zysten) war maligne (Allen et al. 2003).

Die Autoren resümieren deshalb, dass, selbst wenn es einen Übergang vom Adenom zum Karzinom gibt (im Rahmen einer Adenom-Karzinom-Sequenz wie beispielsweise beim Kolonkarzinom), dieser Prozess wahrscheinlich viele Jahre dauert und sich dann auch durch Veränderungen wie Größenzunahme und morphologischen Modifikationen der Läsionen äußert. Sie ziehen daraus den Schluss, dass kleine asymptomatische Läsionen ohne Malignitätskriterien (wie beispielsweise solide Anteile) beobachtet werden können, ohne primär operativ

behandelt zu werden (Allen et al. 2003). Das entspricht den bereits ausgeführten Empfehlungen anderer Autoren zum Management kleiner Zysten bei asymptomatischen Patienten ohne hereditäres Risiko für ein Pankreaskarzinom.

Inwieweit diese Empfehlungen auch auf eine Hochrisikogruppe für das Pankreaskarzinom übertragen werden kann, ist nicht sicher. Die vergleichbare Häufigkeitsverteilung der Verlaufsformen, insbesondere der große Anteil stabiler Verläufe, legt die Möglichkeit eines Managements mittels Beobachtungsstrategie auch für Hochrisikopatienten nahe. Weitere Studien zum Verlauf asymptomatischer Zysten bei Hochrisikopatienten mit längerem Untersuchungszeitraum, besonders zur Ergründung der schwankenden Verläufe, sollten dieser Frage nachgehen.

4.8. Übereinstimmung zwischen den Untersuchern

Die Auswertung der Patienten der Hochrisikogruppe wurde durch zwei Radiologen durchgeführt. Dabei konnte eine sehr gute Übereinstimmung in der Klassifizierung der Läsionen erreicht werden, der κ -Wert lag bei 0,832. Das ist auch im Vergleich mit anderen Studien ein gutes Ergebnis.

Zhang et al. zeigten eine moderate bis gute Übereinstimmung mit κ -Werten von 0,58-0,68. Dabei zeigte sich der κ -Wert für kleine Zysten niedriger als für Zysten insgesamt (Zhang et al. 2002).

Sainani et al. analysierten die Untersucherübereinstimmung in der Charakterisierung von Zysten. Sie konnten eine gute bis sehr gute Übereinstimmung zeigen. Der κ -Wert lag bei 0,72–1, je nachdem welches Zystenmerkmal betrachtet wurde (zum Beispiel Septen und Hauptgangkommunikation) (Sainani et al. 2009).

Eine koreanische Studie zur Untersucherübereinstimmung offenbarte eine große Streuung von κ -Werten. Auch hier zeigten sich große Unterschiede je

nach Zystenmerkmal. Der κ -Wert lag zwischen 0,4 und 0,786, was für eine moderate bis gute Übereinstimmung spricht (Kim et al. 2010).

In der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen erhoben Lee et al. κ -Werte zwischen 0,388 und 0,683. Hier sah man also eine große Streuung zwischen schlechter und guter Übereinstimmung. Dabei war deutlich, dass der Grad der Übereinstimmung von der Erfahrung der Untersucher abhing (H. J. Lee et al. 2011).

Die Erfahrung der Untersucher als positiver Faktor in der Übereinstimmung zwischen zwei befundenden Personen spielt auch in unserer Untersuchung eine Rolle. Die miteinander verglichenen Radiologen konnten mit 36 Jahren beziehungsweise 16 Jahren auf eine langjährige Erfahrung in der Befundung von MRT-Bildern des Pankreas zurückgreifen.

4.9. Schlussfolgerung

Zystische Läsionen der Bauchspeicheldrüse kommen in einer Hochrisikogruppe für das Pankreaskarzinom häufiger vor als in einer Kontrollgruppe ohne dieses familiäre Risiko. Auch in einer Patientengruppe mit Erkrankungen, die das Pankreas betreffen, sind zystische Läsionen häufiger als in einer Patientengruppe, bei der es keinen Anhalt für Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse gibt. Aber auch in einer Gruppe von Personen, bei denen keine Pathologie des Pankreas bekannt ist, kommen Zysten mit einer gewissen Häufigkeit vor.

Schlussfolgernd aus unseren Ergebnisse in Bezug auf die Prävalenz und den Verlauf von Pankreaszysten kann man sich den an anderer Stelle ausgeführten Empfehlungen anderer Autoren anschließen (Allen et al. 2003; Handrich et al. 2005; Sahani et al. 2006a). Unter der Beachtung der gesundheitlichen Gesamtsituation des Patienten und unter Einbeziehung seiner Wünsche ist es möglich, kleine asymptomatische Zysten des Pankreas zu beobachten und

4. Diskussion

Verlaufskontrollen am besten mittels MRT durchzuführen. Natürlich gilt das nur für Läsionen, bei denen kein Hinweis auf Malignität zu finden ist, wie beispielsweise noduläre Wandunregelmäßigkeiten. Diese Beobachtungsstrategie kann sowohl bei Patienten mit im Rahmen einer Bildgebung des Abdomens zufällig diagnostizierten Pankreaszysten als auch bei Hochrisikopatienten Anwendung finden.

Um den Verlauf zystischer Läsionen der Bauchspeicheldrüse bei Hochrisikopatienten näher zu untersuchen, sind weitere Studien empfehlenswert. Dabei sollte der Untersuchungszeitraum insgesamt verlängert und am besten auch das Intervall zwischen den Untersuchungen verkürzt werden. Daraus lässt sich möglicherweise ergründen, inwieweit bei diesen Patienten Umbauprozesse im Bereich des Pankreas vorkommen und sich als schwankende Verläufe äußern, wie häufig diese Umbauprozesse sich zu malignen Läsionen entwickeln. Wichtig ist, daraus den Zeitpunkt zu definieren, an dem eine Beobachtungsstrategie kein adäquates Management mehr ist und der Patient chirurgisch versorgt werden muss.

5. Zusammenfassung

Bösartige Neubildungen sind mittlerweile die zweitgrößte Gruppe der Todesursachen. Das Pankreaskarzinom gehört zu den zehn häufigsten Krebsarten. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt unter 5%. Neubildungen des Pankreas lassen sich auf unterschiedliche Art und Weise unterteilen, wobei die Adenokarzinome mit 85% den größten Anteil ausmachen. Weitere Entitäten sind seröse Zystadenome, intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien, muzinös-zystische Neoplasien und Pseudozysten, welche die häufigsten zystischen Läsionen darstellen.

Das familiäre Pankreaskarzinom ist insgesamt selten und kommt am häufigsten als Pankreaskarzinomsyndrom vor. Verschiedene Register erfassen Patienten mit familiärem Pankreaskarzinom (NFPTR in Baltimore, EUROPAC in Liverpool, FaPaCa in Marburg). Es existieren verschiedene Screeningprogramme für betroffene Familien, wobei über den Algorithmus noch kein Konsens besteht.

In dieser Arbeit wurde die Prävalenz zystischer Läsionen des Pankreas bei Hochrisikopatienten im Vergleich zu einer Normalpopulation untersucht. Des Weiteren sollten Aussagen dazu gemacht werden, wie sich diese Läsionen präsentieren, wie sich die Läsionen im Laufe der Zeit verändern und ob eine Untersucherabhängigkeit nachzuweisen ist.

Dazu wurde ein Auswertungsbogen erstellt, mit Hilfe dessen die Bilder einer MR-Bildgebung und MRCP befundet wurden. Dabei wurden zwei Patientenkollektive untersucht. Die erste Gruppe wurde aus dem Screeningprogramm für Hochrisikopatienten des FaPaCa-Registers Marburg rekrutiert. Die Bilder dieser Patienten wurden von zwei Untersuchern befundet. Die zweite Gruppe bestand aus Patienten, bei welchen 2009/2010 eine MR-Bildgebung des Oberbauchs durchgeführt wurde, diese wurden von einem

5. Zusammenfassung

Untersucher befundet. Diese Gruppe wurde anhand der Indikation für die Untersuchung noch unterteilt in Patienten mit und ohne Pankreopathologie.

Es zeigten sich zystische Läsionen bei 43,1% der Hochrisikopatienten, bei 18,3% der Patienten ohne Pankreopathologie und 42,7% der Patienten mit Pankreopathologie. Kontakt mit dem Pankreashauptgang hatten 41,8% der Läsionen bei den Hochrisikopatienten, 72,2% in der Gruppe der Patienten mit Pankreopathologie und 50% in der Gruppe ohne Pankreopathologie. Multilokuläre Zysten machten bei den Hochrisikopatienten 17,2% der Läsionen aus, bei Patienten mit Pankreopathologie 58,3% und bei Patienten ohne Pankreopathologie 21,4%. Bei der Auswertung von Folgeuntersuchungen zeigte sich, dass 57,4% keine Veränderung aufwiesen. Die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern in der Auswertung der Hochrisikopatienten war sehr gut.

Die Prävalenz asymptomatischer Zysten in dieser Arbeit und in anderen Untersuchungen ist vergleichbar. Problematisch ist die Übertragbarkeit auf die Normalbevölkerung und die Frage nach dem Umgang mit solchen Zufallsbefunden, wobei bei Fehlen von Malignitätsprädiktoren mehrheitlich eine konservative Beobachtungsstrategie empfohlen wird. Hochrisikopatienten zeigen häufig zystische Läsionen und dabei sowohl einfach Zysten als auch multilokuläre wie zum Beispiel IPMN. Weitere Studien mit engmaschigeren Verlaufskontrollen über einen längeren Zeitraum sind nötig, um sich über das Management dieser Läsionen Klarheit zu verschaffen.

5.1. Summary

Malignant neoplasms are by now the second largest group of causes of death. Pancreatic cancer is among the top ten most common types of cancer. The 5-year survival rate is below 5%. There are different ways of classifying neoplasms of the pancreas. Adenocarcinomas account for the largest share (85%) of all pancreatic neoplasms. Other entities include serous cystadenomas, intraductal papillary mucinous neoplasms, mucinous cystic neoplasms and pseudocysts, which are the most common cystic lesion.

The familial pancreatic cancer is rare and occurs most frequently as pancreatic carcinoma syndrome. Several registers record patients with familial pancreatic cancer (NFPtr in Baltimore, EUROPAC in Liverpool, FaPaCa in Marburg). There are various screening programs for affected families and there is no consensus about the algorithm of screening those patients yet.

In this study, the prevalence of cystic lesions of the pancreas in high risk individuals compared to a normal population was investigated. Furthermore, it was to be studied how those lesions present, if the lesions change over time and to what degree the interobserver agreement presents.

For this purpose, an analysis sheet was created. Via this sheet images of MRI and MRCP were evaluated. Two groups of patients were studied. The first group was recruited from the screening program for high risk individuals of the FaPaCa register Marburg. The images of these patients were evaluated by two examiners. The second group consisted of patients who had an MRI of the upper abdomen in 2009/2010. These pictures were examined by one observer. This group was subdivided into patients with and without pancreatic pathology based on the indication for the MRI.

There were cystic lesions to be found in 43.1% of high risk individuals, 18.3% of patients without pancreatic pathology and 42.7% of patients with pancreatic pathology. 41.8% of the lesions in the high risk individuals had contact with the

5. Zusammenfassung

main pancreatic duct, respectively 72.2% in the group of patients with pancreatic pathology and 50% in the group without pancreatic pathology. Multilocular cysts made up 17.2% of cysts in the group of high risk individuals, 58.3% of lesions in the group of patients with pancreatic pathology and 21.4% in the group of patients without pancreatic pathology. The evaluation of follow-up studies showed that in 57.4% there was no change. The interobserver agreement in the analysis of high risk individuals was very good.

The prevalence of asymptomatic cysts in this study and in other studies is comparable. The challenge is for one the transferability of the finding to the general population and secondly the question of how to deal with such incidental findings. In the absence of malignant predictors, a conservative management strategy is often recommended. High-risk patients frequently show cystic lesions, simple cysts as well as multilocular cystic lesions such as IPMN. Further studies with follow-ups over a longer period of time are needed to gain clarity in the management of those lesions.

A. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Screeningalgorithmus, aus: [36] 20

Abbildung 2: Magnetresonanztomograf, aus: Internetauftritt der
Strahlendiagnostischen Abteilung der Uniklinik Marburg 27

Abbildung 3: Auswertungsbogen 28

Abbildung 4: 3er Läsion 33

Abbildung 5: 2er Läsion 34

Abbildung 6: 1er Läsion 34

Abbildung 7: Progress 35

Abbildung 8: schwankender Verlauf 36

B. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vorkommen zystischer Läsionen 30

Tabelle 2: Lokalisation in Bezug auf den Hauptgang..... 31

Tabelle 3: Schweregrad der zystischen Läsion 33

Tabelle 4: Folgeuntersuchungen 35

Tabelle 5: Übereinstimmung Untersucher 37

C. Abkürzungsverzeichnis

BD-IPMN	Seitgangs - intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
BRCA ₂	Breast Cancer-Gen 2
CDKN _{2A}	cyclin dependent kinase inhibitor 2A
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CIS	Carcinoma in situ
CT	Computertomografie
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie
EUROPAC	European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer
EUS	endoskopischer Ultraschall
FA	Anregungswinkel
FAMMM	familiäres atypisches multiples Melanom
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FaPaCa	Nationale Fallsammlung familiäres Pankreaskarzinom
FNA	Feinnadelaspiration
FOV	Sichtfeld
FPC	familiäres Pankreaskarzinom
FSE	fast spin echo Sequenz
HASTE	half Fourier acquisition single shot turbo echo Sequenz

C. Abkürzungsverzeichnis

HNPCC	hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom
IPMN	intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
MDCT	multi-detector Computertomografie
MD-IPMN	Hauptgangs - intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
MPS	Melanom-Pankreaskarzinom-Sequenz
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
MRT	Magnetresonanztomografie
MUC	Muzin-Gene
MZN	muzinös-zystische Neoplasie
NFPTR	National Familial Pancreatic Tumor Registry
PACS	Picture Archiving and Communication System
SSFSI	single shot fast spin echo Sequenz
SZA	seröses Zystadenom
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit

D. Literaturverzeichnis

- Adsay, N. V., et al. (2005), 'Ductal neoplasia of the pancreas: nosologic, clinicopathologic, and biologic aspects', *Semin Radiat Oncol* (15; United States), 254-64.
- Al-Refaie, W. B., et al. (2006), 'Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas', *Med Princ Pract* (15; Switzerland: 2006 S. Karger AG, Basel.), 245-52.
- Al-Sukhni, W., et al. (2012), 'Screening for pancreatic cancer in a high-risk cohort: an eight-year experience', *J Gastrointest Surg*, 16 (4), 771-83.
- Allen, P. J., et al. (2003), 'Cystic lesions of the pancreas: selection criteria for operative and nonoperative management in 209 patients', *J Gastrointest Surg* (7; United States), 970-7.
- Balcom, Iv Jh, Fernandez-Del Castillo, C., and Warshaw, A. L. (2000), 'Cystic lesions in the pancreas: when to watch, when to resect', *Curr Gastroenterol Rep*, 2 (2), 152-8.
- Bartsch, D. K., et al. (2001), 'Update of familial pancreatic cancer in Germany.', *Pancreatology*, 1 (5), 510-6.
- Bartsch, D. K., et al. (2004), 'Prevalence of familial pancreatic cancer in Germany', *Int J Cancer*, 110 (6), 902-6.
- Bassi, C., et al. (2003), 'Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa?', *World J Surg*, 27 (3), 319-23.
- Birkmeyer, J. D., et al. (2002), 'Hospital volume and surgical mortality in the United States', *N Engl J Med* (346; United States), 1128-37.
- Bradley, E. L., 3rd (1993), 'A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992', *Arch Surg*, 128 (5), 586-90.
- Brand, R. E., et al. (2007), 'Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer', *Gut* (56; England), 1460-9.

D. Literaturverzeichnis

- Brugge, W. R. (2001), 'Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of cystic lesions of the pancreas', *Pancreatology* (1; Switzerland), 637-40.
- Brugge, W. R., et al. (2004), 'Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study', *Gastroenterology* (126; United States), 1330-6.
- Byrne, M. F., Mitchell, R. M., and Baillie, J. (2002), 'Pancreatic Pseudocysts', *Curr Treat Options Gastroenterol*, 5 (5), 331-38.
- Canto, M. I., et al. (2004), 'Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach', *Clin Gastroenterol Hepatol* (2; United States), 606-21.
- Canto, M. I., et al. (2006), 'Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study', *Clin Gastroenterol Hepatol* (4; United States), 766-81; quiz 665.
- Canto, M. I., et al. (2012), 'Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals', *Gastroenterology*, 142 (4), 796-804; quiz e14-5.
- Consortium, The Breast Cancer Linkage (1999), 'Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers'.
- Couch, F. J., et al. (2007), 'The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (16; United States), 342-6.
- de Calan, L., et al. (1995), 'Pancreatic cystadenoma and cystadenocarcinoma: diagnostic value of preoperative morphological investigations', *Eur J Surg*, 161 (1), 35-40.
- de Jong, K., et al. (2011), 'Interobserver agreement for endosonography in the diagnosis of pancreatic cysts', *Endoscopy*, 43 (7), 579-84.
- de Jong, K., et al. (2010), 'High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations', *Clin Gastroenterol Hepatol* (8; United States: 2010 AGA Institute. Published by Elsevier Inc), 806-11.
- Fernandez-del Castillo, C., et al. (2003), 'Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients', *Arch Surg* (138; United States), 427-3; discussion 33-4.

- Friess, H., et al. (2003), '[Surgical standard therapy for cancer of the pancreas]', *Chirurg*, 74 (3), 183-90.
- Frossard, J. L., et al. (2003), 'Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions', *Am J Gastroenterol* (98; United States), 1516-24.
- Furukawa, T., et al. (2005), 'Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study', *Virchows Arch*, 447 (5), 794-9.
- Gaber, E. and Wildner, M. (2011), 'Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 52: Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede', (Berlin: Robert Koch-Institut).
- Gaines, P. A. and Sampson, M. A. (1989), 'The prevalence and characterization of simple hepatic cysts by ultrasound examination', *Br J Radiol*, 62 (736), 335-7.
- Grieser, C., et al. (2012), 'Morphological Analysis and Differentiation of Benign Cystic Neoplasms of the Pancreas Using Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging', *Rofo*.
- Habashi, S. and Draganov, P. V. (2009), 'Pancreatic pseudocyst', *World J Gastroenterol*, 15 (1), 38-47.
- Habbe, N., Langer, P., and Bartsch, D. K. (2008), '[Hereditary pancreatic cancer]', *Chirurg*, 79 (11), 1029-37.
- Hahn, S. A., et al. (2003), 'BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma', *J Natl Cancer Inst*, 95 (3), 214-21.
- Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. (2000), 'Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Vol. 2 of World Health Organization classification of tumours.', (Lyon, France: IARC Press).
- Hanbidge, A. E. (2002), 'Cancer of the pancreas: the best image for early detection--CT, MRI, PET or US?', *Can J Gastroenterol*, 16 (2), 101-5.
- Handrich, S. J., et al. (2005), 'The natural history of the incidentally discovered small simple pancreatic cyst: long-term follow-up and clinical implications', *AJR Am J Roentgenol* (184; United States), 20-3.
- Hruban, R. H. and Fukushima, N. (2008), 'Cystic lesions of the pancreas', *Diagn Histopathol (Oxf)*, 14 (6), 260-65.

D. Literaturverzeichnis

- Hruban, R. H., et al. (2010), 'Update on familial pancreatic cancer', *Adv Surg*, 44, 293-311.
- Ikeda, M., et al. (1994), 'Morphologic changes in the pancreas detected by screening ultrasonography in a mass survey, with special reference to main duct dilatation, cyst formation, and calcification', *Pancreas*, 9 (4), 508-12.
- Jani, N., et al. (2011), 'Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas', *Diagn Ther Endosc*, 2011, 478913.
- Kelsen, David et al. (2008), 'Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology', (2.nd edition edn.: Philadelphia, PA : Lippincott, Williams & Wilkins).
- Khalid, A. and Brugge, W. (2007), 'ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts', *Am J Gastroenterol* (102; United States), 2339-49.
- Khashab, M. A., et al. (2011), 'Tumor size and location correlate with behavior of pancreatic serous cystic neoplasms', *Am J Gastroenterol* (106; United States), 1521-6.
- Kim, Y. C., et al. (2010), 'Comparison of MRI and endoscopic ultrasound in the characterization of pancreatic cystic lesions', *AJR Am J Roentgenol* (195; United States), 947-52.
- Kimura, W., et al. (1995), 'Analysis of small cystic lesions of the pancreas', *Int J Pancreatol*, 18 (3), 197-206.
- Klein, Alison P., et al. (2004), 'Prospective Risk of Pancreatic Cancer in Familial Pancreatic Cancer Kindreds'.
- Klöppel, G., et al. (1996), 'WHO IRIS: Histological typing of tumours of the exocrine pancreas in collaboration with pathologists in 7 countries'.
- Klöppel, G. and Kosmahl, M. (2001), 'Cystic lesions and neoplasms of the pancreas. The features are becoming clearer.', *Pancreatology*, 1 (6), 648-55.
- Klöppel, Prof. Dr. G., et al. (2005), 'Intraduktale Pankreasneoplasien', *Der Pathologe*, 26 (1), 31-36.
- Koito, K., et al. (1997), 'Solitary cystic tumor of the pancreas: EUS-pathologic correlation', *Gastrointest Endosc* (45; United States), 268-76.

D. Literaturverzeichnis

- Kosmahl, M., et al. (2004), 'Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal', *Virchows Arch*, 445 (2), 168-78.
- Kosmahl, M., et al. (2005), 'Zystische Pankreastumoren und ihre Klassifikation Alte und neue Gesichter', (Pathologe).
- Laffan, T. A., et al. (2008), 'Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT', *AJR Am J Roentgenol* (191; United States), 802-7.
- Landis, J. R. and Koch, G. G. (1977), 'The measurement of observer agreement for categorical data.' *Biometrics*, 33 (1), 159-74.
- Langer, P., et al. (2009), 'Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with', *Gut*, 58 (10), 1410-8.
- Lee, H. J., et al. (2011), 'Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions.', *Clin Radiol*, 66 (4), 315-21.
- Lee, K. S., et al. (2010), 'Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging', *Am J Gastroenterol* (105; United States), 2079-84.
- Lee, S. H., et al. (2007), 'Outcomes of cystic lesions in the pancreas after extended follow-up', *Dig Dis Sci*, 52 (10), 2653-9.
- Lopez Hanninen, E., et al. (2002), 'Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography', *Radiology*, 224 (1), 34-41.
- Lowenfels, A. B. and Maisonneuve, P. (2006), 'Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer', *Best Pract Res Clin Gastroenterol* (20; England), 197-209.
- Ludwig, E., et al. (2011), 'Feasibility and yield of screening in relatives from familial pancreatic cancer families', *Am J Gastroenterol* (106; United States), 946-54.
- Luttges, J., Hahn, S., and Kloppel, G. (2004), 'Where and when does pancreatic carcinoma start?', *Med Klin (Munich)*, 99 (4), 191-5.
- Maringhini, A., et al. (1999), 'Pseudocysts in acute nonalcoholic pancreatitis: incidence and natural history', *Dig Dis Sci*, 44 (8), 1669-73.

- Morana, G. and Guarise, A. (2006), 'Cystic tumors of the pancreas', *Cancer Imaging*, 6, 60-71.
- Poley, J. W., et al. (2009), 'The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer', *Am J Gastroenterol* (104; United States), 2175-81.
- Reddy, R. P., et al. (2004), 'Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer', *Clin Gastroenterol Hepatol* (2; United States), 1026-31.
- Sahani, D. V., et al. (2006), 'Pancreatic cysts 3 cm or smaller: how aggressive should treatment be?', *Radiology* (238; United States: Rsn, 2006.), 912-9.
- Sahani, D. V., et al. (2006), 'Intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas: multi-detector row CT with 2D curved reformations--correlation with MRCP', *Radiology* (238; United States: Rsn, 2005), 560-9.
- Sahani, D. V., et al. (2011), 'Prospective evaluation of reader performance on MDCT in characterization of cystic pancreatic lesions and prediction of cyst biologic aggressiveness', *AJR Am J Roentgenol* (197; United States), W53-61.
- Sainani, N. I., et al. (2009), 'Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts.', *AJR Am J Roentgenol*, 193 (3), 722-31.
- Salvia, R., et al. (2004), 'Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection', *Ann Surg* (239; United States), 678-85; discussion 85-7.
- Schneider, R., et al. (2011), 'German national case collection for familial pancreatic cancer (FaPaCa): ten years experience.', *Fam Cancer*.
- Siriwardena, A. K. (2005), 'Contemporary management of pancreatic pseudocysts', *Pancreatology* (5; Switzerland), 507-9.
- Sohn, T. A., et al. (2004), 'Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience', *Ann Surg* (239; United States), 788-97; discussion 97-9.
- Sugiyama, M., et al. (2003), 'Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas', *Br J Surg*, 90 (10), 1244-9.

D. Literaturverzeichnis

- Tanaka, M., et al. (2006), 'International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas', *Pancreatology* (6; Switzerland: 2006 S. Karger AG, Basel and IAP), 17-32.
- Terada, N., et al. (2002), 'The natural history of simple renal cysts', *J Urol* (167; United States), 21-3.
- Wada, K., Kozarek, R. A., and Traverso, L. W. (2005), 'Outcomes following resection of invasive and noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas', *Am J Surg* (189; United States), 632-6; discussion 37.
- Warshaw, A. L. and Fernandez-del Castillo, C. (1992), 'Pancreatic carcinoma', *N Engl J Med*, 326 (7), 455-65.
- Whelan, A. J., Bartsch, D., and Goodfellow, P. J. (1995), 'Brief report: a familial syndrome of pancreatic cancer and melanoma with a mutation in the CDKN2 tumor-suppressor gene', *N Engl J Med*, 333 (15), 975-7.
- Yamao, K., et al. (2001), 'Evaluation of various imaging methods in the differential diagnosis of intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT) of the pancreas', *Hepatology*, 48 (4), 962-6.
- Yeo, T. P. and Lowenfels, A. B. (2002), 'Demographics and epidemiology of pancreatic cancer', *Cancer J* (18; United States), 477-84.
- Zamboni, G., et al. (1999), 'Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors', *Am J Surg Pathol*, 23 (4), 410-22.
- Zentrum für Krebsregisterdaten 'Krebs in Deutschland', <[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs in Deutschland/kid_2012/krebs in deutschland 2012.pdf? blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?blob=publicationFile)>, accessed.
- Zhang, X. M., et al. (2002), 'Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images', *Radiology*, 223 (2), 547-53.

E. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren folgende Damen und Herren:

In Marburg:

Aumüller, Barth, Bartsch, Baum, Baumann, Bauer, Becker, Bette, Berger, Bien, Czubayko, Daut, Del Rey, Donner-Banzhoff, Feuser, Fendrich, Fuch-Winkelmann, Görg, Gress, Grzeschik, Hertel, Heverhagen, Hundt, Höffken, Hofmann, Hoyer, Kalder, Kann, Kircher, Klose, Köhler, König, Koolmann, Langer, Leonhardt, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mittag, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oertel, Opiz, Pagenstecher, Paletta, Plant, Rausch, Renz, Richter, Rothmund, Röhm, Ruchholz, Schäfer, Schmidt, Schmitt, Schofer, Seifart, Seitz, Stiewe, Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Waldegger, Werner, Wulf, Zemlin, Zettel

In Gießen:

Knipper, Schneider

In Kassel:

Boózsik, Hillejan, Höpfner, Hummel, Löser, Steinbrück, Wellhöner

F. Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Johannes T. Heverhagen für die Überlassung des Themas, seine durchgehende Betreuung und dafür, dass er mir jederzeit hilfsbereit zur Seite stand.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Klaus J. Klose für die freundliche Unterstützung und die Bereitstellung der Räumlichkeiten und Arbeitsplätze.

Danken möchte ich auch allen Mitarbeitern der Klinik für Strahlendiagnostik der Universitätsklinik Marburg.

Mein größter Dank gilt meiner Familie und meinem Mann für die liebevolle Begleitung.