

Aus der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie
des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. Nib Soehendra

ENDOSONOGRAPHISCH GESTEUERTE PUNKTION ZUR DIFFERENTIALDIAGNOSE
UNKLARER RAUMFORDERUNGEN DES PANKREAS: EINE PROSPEKTIVE STUDIE

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Christina Krause
aus Neuruppin

Hamburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 26.10.2005

Veröffentlicht mit Genehmigung des
Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuß, der Vorsitzende: Prof. Dr. N. Soehendra

Prüfungsausschuß, 2. Gutachter: PD Dr. A. Fritscher-Ravens

Prüfungsausschuß, 3. Gutachter: PD Dr. E. Yekebas

INHALTSVERZEICHNIS

1. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	5
2. EINLEITUNG	6
3. MATERIAL UND METHODE	13
3.1 Studiendesign	13
3.1.1 Patienten	13
3.1.2 Einschlusskriterien	13
3.1.3 Ausschlusskriterien	15
3.1.4 Kategorisierung von Patientengruppen	16
3.2 Technik	18
3.2.1 Durchführung der endosonographischen Feinnadelpunktion	18
3.2.2 Geräte	20
3.2.2.1 Endoskope	20
3.2.2.2 Nadelsysteme	22
3.2.3 Punktion	25
3.3 Zytologie	26
3.4 Pathologie und Zytomorphologie der Borderline-Tumoren des Pankreas	27
4. ERGEBNISSE	32
4.1 Ergebnisse aller untersuchten Patienten	32
4.1.1 Echogenität	32
4.1.2 Zytologische Befunde	35
4.1.2.1 Benigne Befunde	35
4.1.2.2 Falsch negative Befunde	35
4.1.2.3 Maligne Befunde und Borderline Tumoren	36
4.2 Untersuchungsergebnisse der Patienten mit Borderline-Tumoren	39
4.2.1 Anamnestische Daten und Vorbefunde	39
4.2.2 Endosonographische Befunde	40
4.2.3 Zytologische Ergebnisse der EUS-FNA	41
4.2.4 Weiteres klinisches Prozedere	42
4.2.5 Katamnesen	43
4.3 Metastasen anderer Primarien	45
4.3.1 Anamnestische Daten und Vorbefunde	45
4.3.2 Endosonographische Befunde	46
4.3.3 Histologische Ergebnisse	46
4.3.4 Katamnesen	47

5. DISKUSSION	49
5.1 Darstellung und Differentialdiagnose pankreatischer Raumforderungen	49
5.2 Operationsmethoden	54
5.3 Fazit	57
6. ZUSAMMENFASSUNG	59
7. LITERATURVERZEICHNIS	60
<hr/>	
Publikationen	70
Danksagungen	71
Tabellarischer Lebenslauf	72
Eidesstattliche Versicherung	73

1. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

Als Arbeitshypothese wird zugrundegelegt, dass mit der endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion (EUS-FNA) eine genaue und zuverlässige zytologische Differentialdiagnose unklarer Pankreasraumforderungen möglich ist, und damit das weitere klinische Vorgehen entscheidend beeinflusst werden kann.

Die Möglichkeit, mit der EUS-FNA die Diagnose von Pankreaskarzinomen zu stellen, belegen verschiedene Veröffentlichungen [1-6].

Ziel der vorliegenden, prospektiv durchgeführten Arbeit an Patienten mit klinischem oder radiologischem Verdacht auf das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms ist es, zu erforschen, ob die EUS-FNA eine genaue und zuverlässige Differentialdiagnose der unklaren Pankreasraumforderungen vor Therapieentscheidung herbeiführen kann. Hierbei wurden die Patienten nach EUS-FNA in verschiedene Untergruppen eingeteilt:

a) maligne Erkrankungen

1. primäre Pankreaskarzinome
2. Pankreasmetastasen anderer Primarien
3. Borderline-Tumoren

b) benigne Erkrankungen

1. chronische Pankreatitis
2. benigne Tumoren

Ein weiteres Ziel ist die Evaluierung des Einflusses der Diagnosestellung durch die EUS-FNA auf das weitere klinische Vorgehen.

Bestimmt werden die Treffsicherheit, Sensitivität und Spezifität der EUS-FNA für die einzelnen Untergruppen sowie der Einfluss auf die weitere Therapie.

2. EINLEITUNG

Die Inzidenz von Raumforderungen am Pankreas hat eine stark steigende Tendenz. Diese Zunahme manifestiert sich nicht nur in alkoholbedingter chronischer Pankreatitis, die bei fokalen Veränderungen in der Bildgebung echte Tumoren nachzuahmen vermag, sondern auch im Pankreaskarzinom mit seinen nahezu 30.000 jährlichen Neuerkrankungen und 25.000 Todesfällen in den USA [7,8].

Die Diagnose von Raumforderungen des Pankreas ist in der Regel schwieriger als bei anderen Tumoren des Abdomens, da diese Tumoren klinisch erst in späteren Stadien Symptome bieten. Auch chirurgisch stellt sie eine Herausforderung dar, denn das Pankreas liegt versteckt im Retroperitonealraum des oberen Abdomens, geschützt durch den Rippenbogen und bedeckt von Magen, Quer- und Mesokolon, und kann bei einer Laparotomie nicht ohne ausgedehnte Präparation und Mobilisation palpiert oder inspiert werden [8].

Das Pankreas entwickelt sich aus zwei aus dem Vorderdarm aussprossenden Knospen, einer ventralen und einer dorsalen. Die größere, dorsale Knospe, aus der sich das Korpus, der Pankreasschwanz und der anteriore Teil des Pankreaskopfes entwickeln, wächst rasch in das dorsale Mesenterium ein. Die ventrale, die den Processus uncinatus sowie den hinteren und unteren Teil des Pankreaskopfes bildet, wird mit der Drehung des Duodenum nach dorsal verlagert, so dass sie sich im Mesoduodenum mit der dorsalen Anlage vereinigt [9,10].

Der Pankreaskopf liegt eingebettet in das duodenale „C“ anterior der Vena cava. Der Processus uncinatus liegt hinter den oberen Mesenterialgefäßen. Das Korpus grenzt dorsal an die Aorta, und die A. mesenterica superior sowie an die linke Nebenniere und

ihre Gefäße. Der Pankreasschwanz verläuft zwischen den beiden Schichten des Ligamentum splenorenale mit der A. und V. lienalis und endet im Hilus der Milz [11].

Raumforderungen am Pankreas können anhand verschiedener Kriterien evaluiert werden. Morphologische Kriterien beinhalten unter anderem die Binnenstruktur einer Raumforderung, wie solide oder liquide Beschaffenheit, und die Kontrastierung bei Kontrastmitteluntersuchungen so ist das „double duct sign“, d.h. die gleichzeitige Stenose von Ductus pancreaticus und Ductus choledochus, pathognomonisch für das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms [12]. Eine Läsion kann scharf oder verwaschen begrenzt sein, oder Ausläufer in die Umgebung aufweisen. Auch die Perfusionsverhältnisse einer Raumforderung oder ihre Ausdehnung können diagnostische Hinweise geben.

Das entscheidende klinische Kriterium für die adäquate Behandlung von Pankreasläsionen ist die Unterteilung in gut- und bösartige Tumoren bzw. Läsionen und dann die weitere Differenzierung der bösartigen Tumoren in primäre Pankreaskarzinome, Pankreasmetastasen anderer Primarien, neuroendokrine Tumoren oder Borderlinetumoren. Auch die weitere Differenzierung der gutartigen Läsionen kann für das therapeutische Vorgehen von großer Bedeutung sein. Diese differenzierte Diagnose sollte im Idealfall vor jeglicher Therapieentscheidung gestellt werden.

Bei den malignen Pankreastumoren ist die chirurgische Behandlung die einzig mögliche Therapie mit kurativer Zielsetzung. Das mittlere Überleben liegt nach solch „kurativer Resektion“ lediglich bei 18-20 Monaten mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 15% [8]. Bei Patienten ohne Operation liegt diese 5-Jahresüberlebensrate unter 2%. Bei derart

schlechten Langzeitüberlebenschancen wird insbesondere bei älteren Patienten häufig von einer chirurgischen Therapie abgesehen.

Trotz dieser wenig ermutigenden Zahlen haben einige Subgruppen von Tumoren eine deutlich bessere Überlebenschance, wenn eine Operation mit kurativer Zielsetzung durchgeführt wird. Wenn die Resektionsränder tumorfrei sind und keine Lymphknotenmetastasen vorliegen, kann die 5-Jahresüberlebensrate bei bis zu 25% [13], bei Patienten mit gut differenzierten Tumoren bei bis zu 50% liegen. Leider fällt nur eine Minderheit der Patienten in diese Kategorien; etwa 70-80% der Adenokarzinome im Pankreaskopf zeigen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine regionale Lymphknotenbeteiligung oder sind in die Leber metastasiert [8,12].

Bei allen Kontroversen um die für jeden einzelnen Patienten geeignete und richtige Therapie erscheint die frühzeitige Erkennung von Pankreasläsionen von essentieller Bedeutung. Die Möglichkeit, die Dignität dieser Läsionen zuverlässig nachweisen und sie differenziert den einzelnen möglichen Tumoren zuordnen zu können, ist eine essentielle Voraussetzung für ein optimiertes Vorgehen.

Finden sich ausreichend Hinweise, die den Verdacht auf einen malignen Tumor erhärten, werden resektable Läsionen ohne Fernmetastasen oder Gefäßarrosion einer Operation mit kurativer Zielsetzung unterzogen. Aber auch bei den malignen Tumoren, bei denen eine Resektion nicht mehr möglich ist, ist der Nachweis und die Differenzierung der Krebserkrankung für die Evaluierung der Patienten für eine Chemotherapie wichtig und sogar notwendig, um die Patienten nicht der Gefahr einer ungeeigneten Therapie auszusetzen.

Mittlerweile stehen nicht mehr nur die radikal resezierenden operativen Tumorthapien zur Verfügung, sondern auch differenziertere Operationsverfahren, die mehr oder

minder große Teile des Pankreasorgans erhalten können. Diese Operationsverfahren sind vor allem bei jüngeren Patienten mit gutartigen oder semimaligen Tumoren (chronischer Pankreatitis, gutartigen oder nicht metastasierenden kleinen neuroendokrinen Tumoren etc.) wichtig, denn sie vermögen den Patienten vor den Folgeproblemen, vor allem der exokrinen Pankreasinsuffizienz, zu bewahren. Gelingt es, Patienten mit derartigen Tumoren präoperativ herauszufiltern und sie den neueren, organerhaltenden Operationen zuzuführen, haben sie unter Umständen eine sehr gute Lebensqualität zu erwarten [1,14,15].

Solche Tumoren lassen sich anhand verschiedener Kennzeichen von den herkömmlichen Adenokarzinomen abgrenzen und unterscheiden sich von diesen durch ihre Ätiologie, ihren Malignitätsgrad, ihr biologisches Verhalten und damit in ihrer Prognose. Bei genauerer Kenntnis der Zytologie oder Histologie und Tumorausdehnung ist es daher möglich, die chirurgischen Maßnahmen den individuellen Bedürfnissen des Patienten anzupassen.

Da Pankreasmetastasen anderer Primärtumoren selten sind, werden sie bei der Differentialdiagnose maligner Pankreastumoren oftmals nicht in Betracht gezogen [16]. In der Regel ist es nicht möglich, sie klinisch oder radiologisch von einem primären Pankreaskarzinom zu unterscheiden. Richtungsweisend ist hier lediglich ein bekanntes Tumorleiden. Eine mögliche präoperative Diagnose dieser Läsionen hätte aber entscheidenden Einfluss auf das weitere Vorgehen. Tumoren mit einer vergleichsweise günstigeren Prognose und isolierten Pankreasmetastasen können unter Umständen mit einem besseren klinischen Ergebnis reseziert werden [17], bei solchen mit schlechter Prognose kann auf eine geplante operative Therapie verzichtet werden [18].

Die Schwierigkeit im Auffinden einer Raumforderung des Pankreas und die beschriebene Vielfältigkeit der dann möglichen Differentialdiagnosen macht sichere Methoden zur frühzeitigen Diagnosestellung dieser Tumoren dringend erforderlich [19].

Da bildgebende diagnostische Verfahren allein im Einzelfall keine sichere Beurteilung der Tumordignität und weiterer Differentialdiagnosen ermöglichen können, erscheint eine zuverlässige präoperative bzw. prätherapeutische Gewebediagnose bei der Erstellung eines genau auf den Patienten und sein Krankheitsbild abgestimmten Therapieplanes unerlässlich.

Es stehen verschiedene Techniken zur Verfügung, um Material für eine feingewebliche Untersuchung zu gewinnen. Das Pankreas kann computertomographisch- oder ultraschallgesteuert perkutan feinnadelpunktiert werden. Beide Verfahren sind aber durch die weniger sensible Darstellung insbesondere kleiner Pankreasraumforderungen in ihrer Treffsicherheit begrenzt [4,20,21] und bergen bei einer sonst sehr niedrigen Komplikationsrate das Risiko der Tumorstreuung im durch die anatomischen Gegebenheiten bei perkutanem Zugang sehr langen Stichkanal [22-24].

Die Endosonographie (EUS) ist eine Methode, die zunächst hauptsächlich in der Gastroenterologie für die Diagnostik und das Staging gastrointestinaler Tumoren Anwendung gefunden und besonders die Beurteilung der lokoregionalen Tumorausdehnung erheblich verbessert hat [25].

Mit einer auf ein flexibles Endoskop montierten Ultraschalleinheit, die in den Ösophagus eingeführt wird, können außer der Organwände von Ösophagus, Magen oder

Duodenum im Rahmen eines Tumorstaging auch die anliegenden Organe wie mediastinale Lymphknoten oder das Pankreas sonographisch beurteilt werden.

Die Endosonographie hat als bildgebendes Verfahren eine hohe Sensitivität, jedoch eine geringere Spezifität. Daher ist zur zuverlässigen differentialdiagnostischen Einordnung von Raumforderungen die Gewinnung von zytologischem Material erforderlich. Die Gewebeentnahme kann während der zur Diagnose und zum Staging durchgeführten Erstuntersuchung als EUS-FNA erfolgen, wenn die Untersuchung mit den neueren linearen Geräten erfolgt.

Diese neueren, linearen Echoendoskope haben einen parallel zur Geräteachse liegenden Schallkopf, so dass eine durch den Arbeitskanal eingebrachte Nadel im Schallfenster sichtbare Raumforderungen punktieren kann. Somit wird eine feingewebliche Untersuchung von nur schwer zugänglichen Prozessen in unmittelbarer Nachbarschaft des oberen Verdauungstraktes möglich, z.B. von mediastinaler Beteiligung bei Lungenerkrankheiten [26-29] oder von potentiellen Lymphknotenmetastasen gastro-intestinaler oder weiter entfernt liegender Primärtumoren. Bei diesen Raumforderungen hat sich die zytologische Diagnostik durch die EUS-FNA besonders ihrer hohen Spezifität und ihrer geringen Komplikationsrate wegen [2,5,30-38] bereits als geeignete Methode erwiesen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, zu zeigen, ob mit der EUS-FNA eine präoperative differentialdiagnostische Abklärung unklarer Pankreasraumforderungen möglich und für das weitere therapeutische Vorgehen richtungsweisend sein kann.

Als untergeordnetes Ziel galt es, zu untersuchen, ob es die Methode ermöglicht, Patienten mit Pankreasmastasen anderer Primarien, neuroendokrinen Tumoren, Borderline-Tumoren, oder benignen, aber potentiell malignen Tumoren präoperativ zu

diagnostizieren und sie einer individuell "maßgeschneiderten" Operation bzw. Therapie zuführen zu können.

3. MATERIAL UND METHODE

3.1 Studiendesign

3.1.1 Patienten

Von Mai 1998 bis Februar 2000 wurden 127 konsekutive Patienten, 58 Frauen und 69 Männer, mit fokalen Pankreasläsionen zur Bestimmung der Ätiologie mittels Gewebediagnose endosonographiert und EUS-gesteuert feinnadelpunktiert. Die Patienten waren zwischen 30 und 87 Jahre alt, der Median lag bei 60,5 Jahren (Frauen 31- 87, Median 61 Jahre, Männer 30 - 84, Median 62 Jahre). Alle Patienten wurden prospektiv in eine Datenbank eingegeben. Die Ergebnisse der Feinnadelpunktion wurden zu einem späteren Zeitpunkt mit den endgültigen Diagnosen verglichen.

3.1.2 Einschlusskriterien

Untersucht wurden Patienten, bei denen sich klinisch der hochgradige Verdacht auf ein Pankreasmalignom ergeben hatte. Der „hochgradige klinische Verdacht“ wurde definiert als Kombination von Abgeschlagenheit, Oberbauchschmerzen, Gewichtsverlust oder Ikterus zusammen mit pathologischen Befunden in der Sonographie, der Computertomographie, Positronenemissionstomographie (PET) oder Szintigraphie oder eine isolierte Erhöhung des Karzinomantigens 19-9 (CA 19-9) über 200 U/l. Die Patienten hatten sich mit Beschwerden oder zu Routineuntersuchungen bei ihrem Hausarzt vorgestellt und waren pathologischer Untersuchungsergebnisse wegen, wie oben beschrieben, zur EUS-FNA überwiesen worden.

Grundsätzliche Voraussetzungen für die Durchführung einer EUS-FNA waren ein intaktes Gerinnungssystem bzw. die suffiziente Substitution der mangelnden Faktoren, ein mindestens sechstägiger Abstand zur letzten Einnahme von Acetylsalicylsäure oder

ähnlichen Antikoagulantien und ein ausreichend guter Allgemeinzustand des Patienten, der eine aus der EUS resultierende Änderung des Managements (z.B. Operation, Chemotherapie etc.) erlauben würde. Die Möglichkeit zur Sedierung mit Midazolam, Diazepam oder eine Kurznarkose mit Propofol musste gegeben sein, und der betreuende Arzt des Patienten musste bereit sein, aus den Ergebnissen der Untersuchung diagnostische oder therapeutische Konsequenzen zu ziehen.

Weiterhin mussten alle Patienten von demselben erfahrenen Untersucher endosonographiert und punktiert worden sein. Dies war notwendig, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleisten zu können; aktuelle wie bereits frühere Studien belegen, dass die EUS-FNA eine technisch schwierige Untersuchung ist, die eine besondere Schulung von mindestens 25 EUS-FNAs unter Anleitung erfordert und erst mit einiger Erfahrung des Untersuchers zuverlässige Ergebnisse liefert [39-42].

Ein weiteres Einschlusskriterium für die vorliegende Arbeit war eine ausreichend lange Nachverfolgung von mindestens 24 Monaten für die Patienten, bei denen die EUS-FNA ein benignes Resultat ergeben hatte, um ein falsch negatives Ergebnis klinisch sicher ausschließen zu können. Da die Fünf-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einem Pankreaskarzinom bei 3-4 % liegt [43], ist es sehr wahrscheinlich, dass ein zum Zeitpunkt der Untersuchung schon vorhandenes, von der Punktion jedoch verfehltes Pankreaskarzinom nach zwei Jahren klinisch als solches symptomatisch geworden wäre. So wurden drei Patienten ausgeschlossen, die nach weniger als 24 Monaten nicht mehr erreichbar waren.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Patienten mit einer Stenose oder Einengung im oberen Gastrointestinaltrakt, die die Passage eines 13 mm starken Echoendoskopes nicht zulassen würde, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Von der vorliegenden Arbeit ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, deren Pankreasläsion sich endosonographisch als rein oder überwiegend zystisch darstellte, da der diagnostische Ansatz zur Beurteilung von Zystenflüssigkeit ein anderer ist als für die einfache Lufttrocknung und Beurteilung von soliden Läsionen. Auch der Karzinomverdacht ist generell geringer bei Patienten mit zystischen Läsionen als bei solchen mit soliden Tumoren. Patienten mit Raumforderungen, die zwar teils zystisch aber vorwiegend solide waren, wurden bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Malignoms in die Arbeit eingeschlossen, da die Gewinnung von ausreichend zytologischem Material ohne gesonderte Aufbereitung bei diesen Patienten möglich war.

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen sich trotz des Verdachts auf eine Raumforderung durch verschiedene bildgebende Verfahren endosonographisch keine klar abgrenzbare Läsion darstellen ließ. Zum einen konnte in diesen Fällen kein eindeutiger Punktionsort definiert werden, und zum anderen liegen Daten vor, dass ein endosonographisch regelrechter Befund ein Pankreaskarzinom mit großer Sicherheit ausschließt [44].

Weiterhin wurden drei Patienten ausgeschlossen, bei denen mit der EUS-FNA kein aussagekräftiges Zellmaterial gewonnen werden konnte.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

Tab. 3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
klinischer Verdacht auf Pankreasmalignom	Stenose / Einengung im oberen GI-Trakt
ausreichender Allgemeinzustand	fehlende diagnostische / therapeutische Konsequenz
Möglichkeit einer Kurznarkose	Nicht ausgeglichene Gerinnungsstörungen
Einverständnis zur EUS-FNA durch einen Untersucher	Läsionen mit rein zystischer Echomorphologie
klar abgrenzbare Pankreasraumforderung	inadäquates zytologisches Material
	Nachverfolgungszeit von < 24 Monaten bei gutartigen Befunden

GI-Trakt = Gastrointestinaltrakt

3.1.4 Kategorisierung von Patientengruppen

Während der Durchführung der EUS, noch vor Gewinnung der Zytologie mittels der FNA, wurden die Patienten prospektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Patienten, die anamnestisch an einer chronischen Pankreatitis erkrankt waren, deren Organveränderungen der Bauchspeicheldrüse in der ERCP die Cambridge Kriterien erfüllten (s. Tab. 3.2), und die sich bereits über ein Jahr lang in entsprechender spezieller Behandlung befunden hatten, wurden in die Gruppe „chronische Pankreatitis“ (CP) eingeordnet. Patienten, bei denen anamnestisch keine chronische Pankreatitis bekannt war, bei denen aber während der EUS-Untersuchung mehr als drei EUS-Kriterien zu Definition einer chronischen Pankreatitis nachgewiesen wurden, wurden zunächst ebenfalls dieser Gruppe zugeordnet. Die EUS Kriterien zur endosonographischen Definition der chronischen Pankreatitis können Tabelle 3.3 entnommen werden.

Tab. 3.2 Radiologische ERCP-Kriterien für chronische Pankreatitis - die Cambridge Klassifikation

Grad I	Besenreiserartige Kaliberschwankungen der Seitenäste des Ductus wirsungianus
Grad II	Ductus wirsungianus mit zusätzlichen Kaliberschwankungen
Grad III	Perlschnurartige starke Kaliberschwankungen des Ductus wirsungianus, zystische Deformation der Seitenäste, Gangsteine, Pseudozysten, Parenchymverkalkungen

Tab. 3.3 Endosonographische Kriterien der chronischen Pankreatitis (CP) und histologische Korrelate [45]

EUS-Kriterien für CP	Histologisches Korrelat
Hyperechoische Herde	Fokale Fibrose
Hyperechoischer Strang	fibrotische Gewebsstränge
Lobulierung des Pankreasrandes	Fibrose, Atrophie
Parenchymlobulierung	Interlobuläre Fibrose
Stein	Kalzifizierte Steine
Kalzifikation	Parenchymkalzifikation
Gangdilataion	>3 mm im Kopf, >2 mm im Korpus, >1 mm in der Kauda
Seitenastdilataion	Seitenastdilataion
Gangunregelmäßigkeit	Fokale Dilataion / Stenose
Hyperechoische Gangbegrenzung	Periduktale Fibrose
Atrophie	Atrophie
Inhomogenes Echomuster	Ödem

Wenn die danach durchgeführte ERCP und/oder der Secretintest, die als Goldstandard fungierten, eine chronische Pankreatitis nicht bestätigten, wurden die Patienten der Gruppe „ohne chronische Pankreatitis“ (NP) zugeordnet. Ziel dieses Vorgehens war die Evaluation potentieller Unterschiede der EUS-FNA-Ergebnisse von Patienten, die ein

mit Ausnahme der Raumforderung unverändertes Pankreasparenchym zeigten, und solchen mit unterliegender chronischen Pankreatitis.

Sowohl in der Theorie als auch in der Praxis kann die genaue Definition der chronischen Pankreatitis schwierig sein. Die vorliegende Arbeit erhebt nicht den Anspruch, diese Schwierigkeiten auszuräumen oder zu unterschätzen. Daher haben wir strenge Kriterien zugrundegelegt, um Patienten mit „chronischer Pankreatitis“ als solche zu definieren und haben bewusst mögliche „Grenzfälle“ nicht in die CP-Gruppe eingeschlossen, denn es bestehen Hinweise, dass Karzinome eine Spätfolge der chronischen Pankreatitis sein können. Sie manifestieren sich bei bis zu 4% bei an chronischer Pankreatitis erkrankten Patienten mit zehn- bis zwanzigjähriger Latenz und treten kaum in frühen Stadien auf [46].

3.2 Technik

3.2.1 Durchführung der endosonographischen Feinnadelpunktion

Nach Aufklärung und Einverständniserklärung der Patienten fand die Untersuchung in Linksseitenlage und nach intravenöser Sedierung mit 5-10 mg Midazolam, 5 mg Diazepam oder Propofol in individuell notwendiger Dosierung statt. Eine Antibiotikaprophylaxe wurde lediglich bei immunsupprimierten Patienten und solchen mit Herzklappenersatz oder Klappenvitien durchgeführt. Es liegen Daten vor, dass die EUS-FNA keine signifikanten Bakteriämien zur Folge hat [47]. Die Untersuchung wurde am Pankreaskopf begonnen, wobei sich das Echoendoskop im tiefen Duodenum befand.

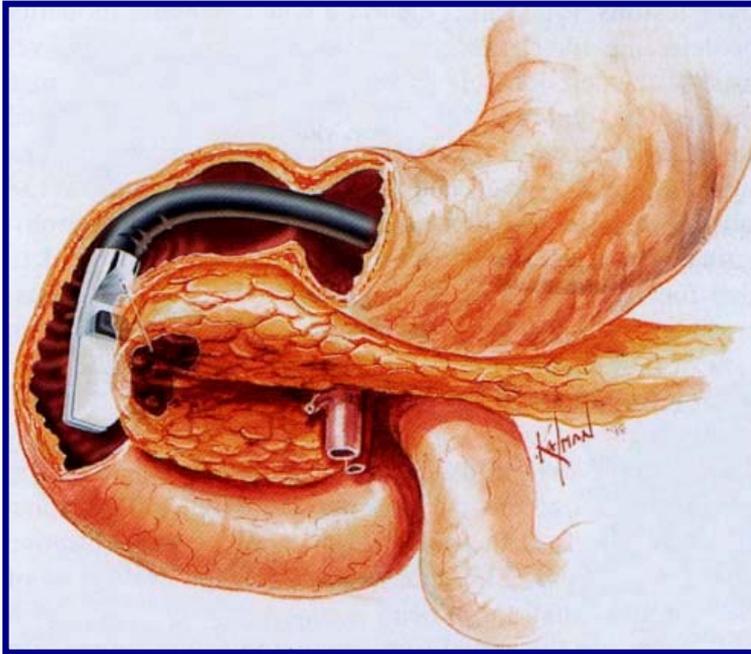


Abb. 3.1 Position des Schallkopfes bei der Untersuchung des Pankreaskopfes

Das Gerät wurde dann langsam bis ins Antrum zurückgezogen, von wo aus sich das Pankreaskorpus darstellen läßt. Der Schwanzbereich wurde von subcardial eingesehen. Endosonographisch befindet er sich unmittelbar kaudal des Truncus coeliacus. Die Darstellung des Pankreas, die EUS-Morphologie der Raumforderung und des übrigen Pankreasparenchyms sowie benachbarter Lymphknoten und Gefäße erfolgte bereits primär mit einem linearen elektronischen Echoendoskop. Dies hatte zum Vorteil, dass bei notwendiger Punktion nicht der Gerätetyp gewechselt werden musste. Auffällige Befunde wurden auf Video aufgezeichnet oder auf Thermopapier ausgedruckt. Nachdem mittels Farbdoppler endosonographisch sichergestellt wurde, dass keine Gefäße im Punktionsgebiet lagen, wurden die Läsionen EUS-gesteuert punktiert, das aspirierte Material auf Objektträger aufgetragen, luftgetrocknet und zur Begutachtung an einen unabhängigen, über klinische Details nicht informierten Zytopathologen

verschickt. Lag der klinische Verdacht einer Infektion vor, wurde zusätzlich Material zur mikrobiologischen Untersuchung und Kultur entnommen.

Nach der Untersuchung wurden die Patienten noch ca. 2 Stunden beobachtet und dann zur Weiterbehandlung durch den Hausarzt entlassen bzw. auf ihre Station oder in die überweisende Klinik zurückverlegt.

3.2.2 Geräte

3.2.2.1 Endoskope

Es stehen zwei Arten verschiedener Ultraschallechoendoskope zur Verfügung.

- a) Radial mechanische Echoendoskope haben ein Schallfenster von 360° , im rechten Winkel zur Längsachse des Endoskopes. Die Anatomie der so dargestellten Bilder ist ähnlich denen des CTs, und anatomische und pathologische Strukturen sind somit relativ einfach zu beurteilen. Mechanische radiale Echoendoskope verfügen nicht über einen Farbdoppler zur Differenzierung von Gefäßen. Auch ist es in einem orthogonal zur Achse des Endoskops befindlichen Schallfeld nicht möglich, den Weg einer Punktionsnadel korrekt zu verfolgen, da sie nur als Punkt sichtbar wird. Vor allem die Nadelspitze ist nicht eindeutig zu identifizieren, was eine höhere Komplikations- und eine niedrigere Erfolgsrate für die Feinnadelaspiration zur Folge hat [30].

- b) Bei linear elektronischen Echoendoskopen liegt das Schallfenster von nur 110° parallel zu der Längsachse des Echoendoskopes. Die zu beurteilende Anatomie ist nicht identisch mit der irgendeiner anderen bildgebenden Methode und muss komplett neu erlernt werden. Der Vorteil eines solchen Gerätes ist, dass eine Punktions-

nadel in voller Länge im Schallfeld sichtbar ist (s. Abb. 3.2) und während der gesamten Punktion dauerhaft in Echtzeit zu verfolgen und somit genau steuerbar ist. Bereits während der Punktion ist erkennbar, ob sich die Nadel tatsächlich in der Zielläsion befindet.

Die technischen Charakteristika der erhältlichen linearen Echoendoskope sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst, zwei Echoendoskope sind auf Abb. 3.3 dargestellt.

Tab 3.4 Technische Daten der linear elektronischen Echoendoskope

Geräte-Typ	Blickfeld	Biopsiekanal	Schallfeld	Frequenz	Hebel	Farb-Doppler
Pentax 32 UA°	105°	2 mm	110°	5/7.5 MHz	-	+
Pentax 34 UA°	105°	2 mm	110°	5/7.5 MHz	-	+
Pentax 36 UX°	105°	2.8 mm	110°	5/7.5 MHz	-	+
Pentax 38 UX°	105°	3.2 mm	110°	5/7.5 MHz	-	+
Olympus UC 30P*	180°	2.8 mm	180°	7.5 MHz	+	+

- ° Fa. Pentax GmbH, Hamburg
- Fa. Olympus Optical Co., Hamburg

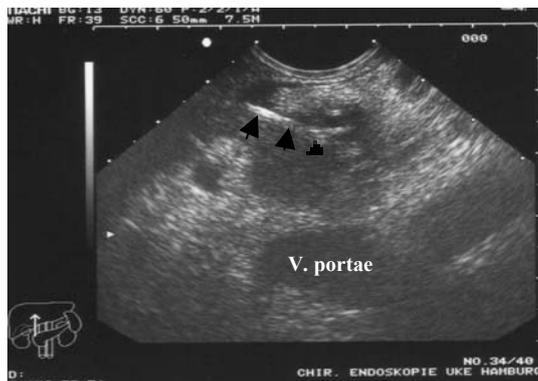


Abb. 3.2 Im Ultraschallbild dargestelltes Schallfenster der linearen Endosonographie von 110°. Die Punktionsnadel ist außerhalb des Echoendoskops in voller Länge sichtbar (große Pfeile). Die Nadelspitze (kleiner Pfeil) befindet sich in der Läsion.



Abb. 3.3 lineare Echoendoskope
oben: Pentax FG 34 UA,
unten: Olympus UC 30P

Die Ultraschalleinheiten aller elektronischen Echoendoskope bieten die Funktion einer Pulswellen-Farbdopplersonographie, deren routinemäßiger Einsatz sich zum Nachweis

von Gefäßstrukturen bei anatomischer Ungewissheit oder zum Ausschluss vaskulärer Strukturen im Punktionsgebiet besonders gut eignet (Abb. 3.4). Auch hat sie sich zur besseren Orientierung wie bei postoperativ veränderten anatomischen Verhältnissen bewährt. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, das Ultraschallbild mit Hilfe einer Zoomeinrichtung zu vergrößern, so dass auch sehr kleine Läsionen von ca. 5 mm gut zu erkennen sind.

Abb 3.4 Mit der Pulswellen-Farbdopplersonographie dargestellte Gefäße im Punktionsbereich



3.2.2.2 Nadelsysteme

Zur Zeit der für diese Arbeit durchgeführten Untersuchungen wurden für die EUS-FNA zwei Nadelsysteme mit verschiedenen Außendurchmessern von 18-25 Gauge und unterschiedlicher Länge (1.5 – 12 cm bei ausgefahrener Nadel) eingesetzt [5,25,48, 49,50]:

1. GIP Medizintechnik, Grassau; Typ Hancke Vilman (Abb. 3.5)
2. "Echotip" der Firma Wilson Cook, Winston Salem, USA (Abb. 3.6)

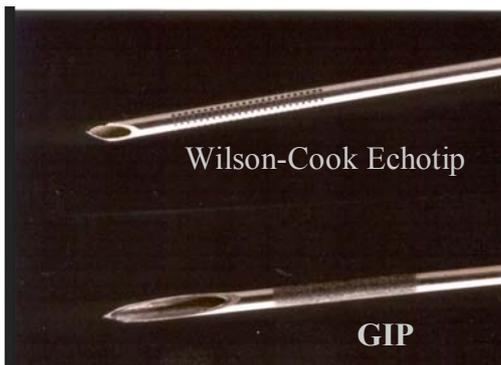


Abb. 3.5 Spitzen der beiden Nadeln. Ihr Echomuster ist so unterschiedlich, dass man den Nadeltyp im Ultraschallbild erkennen kann (Abb. 3.6 und 3.7)

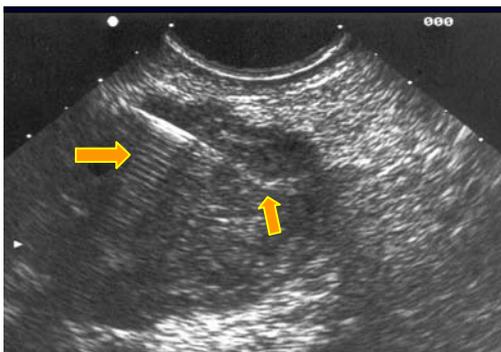


Abb. 3.6 Ein sogenanntes „sandblasting“ (=sandgestrahlte Markierungen) an der GIP-Nadel produziert spezielle signifikante Reflexe (großer Pfeil). Der kleine Pfeil markiert die Nadelspitze.



Abb. 3.7 Nadel Wilson Cook "Echotip". Der Pfeil weist auf die besonders echoreiche Spitze (engl. tip) der Nadel

Das erste Nadelsystem (Hancke Vilman) bestand aus einem Metallgriff und einer aufgeschraubten 170 cm langen Schutzspirale für die Nadel, die als einziges Einmalprodukt durch den Griff und die Spirale vorgeschoben wurde und mit den beiden Komponenten eine Einheit bildete. Der Handgriff und die Schutzspirale wurden nach jeder Untersuchung sterilisiert, was bis zu 50 mal möglich war. Dieses System wurde bei der überwiegenden Zahl der Patienten dieser Arbeit angewendet. Während der Zeit dieser Studie kam ein komplettes Einmalsystem der Firma Wilson Cook auf den Markt. Diese Nadel unterschied sich nicht nur durch die Tatsache des „Einmalartikels“ sondern auch im Schliff der Nadelspitze von dem Konkurrenzprodukt.

Mittlerweile sind alle erhältlichen Punktionsbestecke Einmalsysteme, bestehend aus Plastikgriff, Teflonschutzkatheter und innenliegender Nadel.

In allen Nadeltypen befindet sich ein sogenanntes Stilet, um zu vermeiden, dass sich Gewebe in der Nadel ansammelt, während sie durch die Wand des Gastrointestinaltraktes vorgeschoben wird. Es wird vor der Zielläsion zurückgezogen, um die eigentliche Punktion und die Aspiration von zytologischem Material zu ermöglichen, ohne vorher zu durchdringende Gewebe in das Lumen zu aspirieren. Bei der GIP-Nadel ragt das Stilet wenige Millimeter über die hohle Nadel hinaus (Abb 3.8), weil der Schliff dieser Nadel sehr flach gehalten ist. Bei der Wilson-Cook-Nadel ist das Stilet genauso lang wie die Nadel selbst. Sie hat einen "fischmaulartigen" Doppelschliff am Nadelende.

Die technischen Daten der beschriebenen Punktionsysteme sind in Tabelle 3.5 zusammengefasst.

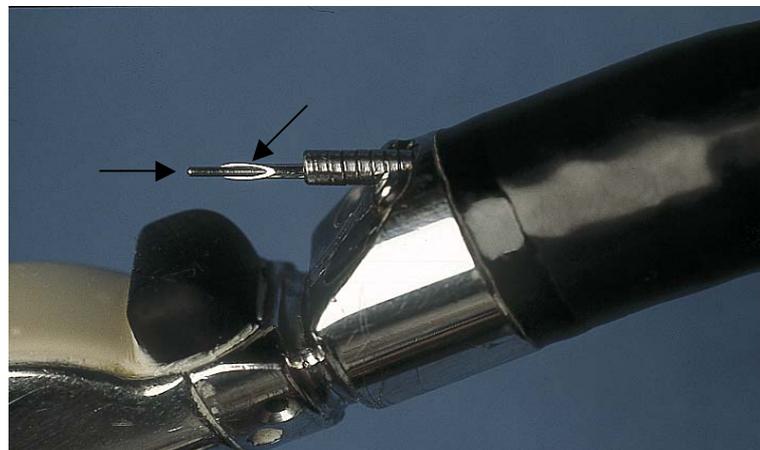


Abb. 3.8 Über die Nadelspitze (schräger Pfeil) hinausragendes Stilet (horizontaler Pfeil) bei der GIP-Nadel

Tab. 3.5 Technische Daten der erhältlichen Nadelsysteme

	Äußerer Durchmesser	Katheterlänge	Nadellänge ausgefahren	Nadel-Durchmesser
Wilson Cook [°]	1.7 mm	140 cm	8 cm	22 G
GIP*	1.7 mm	167cm	10 cm	22 G

[°]Wilson Cook Medical Inc., Winston-Salem, USA

*GIP Medizintechnik, Grassau

3.2.3 Punktion

Der Schallkopf des Echoendoskops wird für eine bessere akustische Anbindung an die Wand des Gastrointestinaltraktes mit einem Ballon versehen, der durch einen eigenen Kanal mit ca. 5 ml Wasser aufgefüllt werden kann. So ist ein vollständiger Kontakt des Schallkopfes zur gastrointestinalen Schleimhaut und damit ein gutes Bild ohne Luftartefakte gewährleistet. Im Mediastinum ist dieses Vorgehen häufig nicht notwendig, da das kleinere Lumen des Ösophagus bei intermittierender Absaugung von Luft eine exzellente Sicht erlaubt. Im Magen verbessert der Ballon die Darstellung und im Duodenum stabilisiert er zusätzlich das Echoendoskop in der Untersuchungsposition.

Sobald die Zielläsion lokalisiert und eine geeignete Untersuchungsposition gefunden worden ist, wird die Nadel durch den Arbeitskanal des Endoskopes eingeführt und der Griff mit seinem Ansatz fest verschraubt [51]. Um Beschädigungen des Biopsiekanals zu vermeiden, sollte das Endoskop während der Einführung der Nadel begradigt sein. Die Nadel selbst wird nicht vorwärts bewegt, bis die Spitze des Schutzkatheters im endoskopischen Bild sichtbar wird. Durch die Begradigung des Endoskopes geht die Zielläsion für gewöhnlich aus der genauen Einstellung im Ultraschallbild verloren. Daher ist nach dem Einführen der Nadel eine erneute Orientierung notwendig, die im Magen oder Duodenum für die Punktion coeliacaler Lymphknoten bzw. pankreatischer Prozesse erschwert sein kann.

Wird die Zielläsion wieder im Schallfenster sichtbar, kann die Nadel durch die gastrointestinale Wand vorgeschoben und die Zielläsion unter sonographischer Kontrolle punktiert werden (Abb. 3.2). Bei der GIP-Nadel wird zuvor das Stilet um ca. 1 cm zurückgezogen, um die scharfe Nadelspitze für ein leichteres Eindringen in das veränderte Gewebe zu nutzen. Sobald sich die Nadel in der Läsion befindet, wird das innere Stilet für die Aspiration vollständig entfernt und eine 10 ml Spritze mit dem

Luer-Lock-Adapter verschraubt. Der Sog wird mit einem Arretierungsmechanismus innerhalb der Spritze aufrechterhalten (Hepatofix, Braun, Melsungen). Die Nadel wird unter konstantem Sog innerhalb der Zielläsion vor und zurück bewegt. Am geeignetsten scheint der Sog einer 10 ml Spritze zu sein [52]. Nach Beendigung der Aspiration wird der Sog langsam abgelassen und die Nadel in den Katheter zurückgezogen. Das gesamte Nadelsystem wird danach aus dem Endoskop entfernt. Nach jeder Punktion wird die Wand des Gastrointestinaltraktes auf Blutungen aus der Punktionsstelle und die Läsion auf Veränderungen in der Echomorphologie untersucht, die Hinweise auf eine Blutung geben könnten. Das Echoendoskop wird in der Punktionsposition gehalten, bis das Punktat aus der Nadel auf Objektträger aufgebracht und makroskopisch als geeignet und ausreichend eingeschätzt worden ist. Erscheint das gewonnene Zellmaterial ungeeignet oder zu spärlich, können weitere Punktionen erfolgen. In der Regel reichen ein bis drei Punktionen aus, um für eine zytopathologische Untersuchung ausreichend verwertbares Material zu gewinnen [28,39].

3.3 Zytologie

Das aspirierte Material wird auf Glasobjektträger verteilt, indem die Spitze der Nadel schräg auf den Objektträger gehalten und das Stilett vorsichtig vorgeschoben wird. Auf jeden Objektträger kommen nur geringe Mengen, mit einem zweiten Objektträger wird ein Ausstrich angefertigt. Gelegentlich finden sich zusätzlich zu dem zellulären Material kleine Gewebepartikel (Mikrobiopsien), die für eine histologische Beurteilung geeignet sind. Die Ausstriche werden luftgetrocknet und an einen Zytologen zur May-Grünwald-Giemsa-Färbung und lichtmikroskopischen Beurteilung gegeben. Die Anwesenheit eines Zytologen vor Ort ist nicht unbedingt erforderlich, kann aber die Ergebnisse ver-

bessern [25,27,49,50,53,54]. Ergibt die zytologische Untersuchung Malignität (PAP V), so kann diese Diagnose als beweisend angesehen werden, da falsch positive Ergebnisse äußerst selten sind [55].

3.4 Pathologie und Zytomorphologie der Borderline-Tumoren des Pankreas

Für Tumoren des Pankreas hat sich, wie für die meisten anderen Tumoren auch, die multistep-Tumorgenese, das Konzept der Sequenz Dysplasie – Carcinoma in situ – Karzinom [56] als gültig erwiesen. Allerdings bilden Gewebsalterationen, die meist mit dem Begriff Dysplasie oder Atypie bezeichnet werden, keine einheitliche Form zytopathologischer Veränderungen; diese Heterogenität bedarf besonderer Aufmerksamkeit und schlägt sich in der Diskrepanz der Beurteilungen durch verschiedene Pathologen besonders bei grenzwertigen Befunden, sogenannten Borderline-Tumoren, nieder [57].

Tumoren der Borderline-Kategorie werden charakterisiert durch epitheliale Atypien, die über die benignen Tumoren hinausgeht, zeigen aber nicht die schweren dysplastischen Veränderungen eines Carcinoma in situ oder die Stromainvasion eines Karzinoms [58]. Sie sind eine Zwischenform aus atypischer Proliferation und Carcinoma in situ [57], zu ihnen werden nicht-invasive Karzinome und Tumoren mit niedrig malignem Potential gerechnet; die Merkmale, die ein aggressives Tumorverhalten vorhersagen lassen, sind jedoch noch kontrovers [59].

Bei den Borderline-Fällen muss man unterscheiden zwischen:

1. Durch ihr typisches zelluläres Erscheinungsbild klar diagnostizierbaren semimaligen Tumoren (z.B. Apudome),
2. Vorläufern maligner Tumoren,
3. Tumorrandreaktionen und
4. Hochgradig malignitätsverdächtigen Zellen.

Im Gegensatz zu klar malignen Tumoren finden sich für diese Borderlinegruppe in der Literatur keine einheitlichen generell akzeptierten zytologischen Kriterien. In diesen Fällen hängt die diagnostische Reliabilität, Sensitivität und Spezifität der zytologischen Diagnose von der Erfahrung des Zytopathologen ab [57].

Bei malignen Tumoren sind die klassischen zytologischen Malignitätskriterien wie stark verschobene Kern-Plasma-Relation (im Sinne einer Zunahme des Kernvolumens), Zellkerne, die mehr als doppelt so groß sind wie die nicht pathologisch veränderter Zellen, Hyperchromasie oder Polychromasie der Zellkerne, Kernpolymorphie, grobkörnige Chromatinstrukturen und prominente Nukleoli, diagnostisch wegweisend [10]. Tumorrandreaktionen können anhand der morphologischen Nebeneffekte wie Granulome, atypischer Proliferation von Drüsenepithel und Nekrosen identifiziert werden.

Bei semimaligen wie z.B. neuroendokrinen Tumoren sind bestimmte morphologische Kriterien wie eine körnige (granuläre) Chromatinstruktur und fein eosinophil granuliertes Zellplasma wichtig.

Auch die verschiedenen Borderline-Tumoren sind anhand ihrer jeweiligen Zytomorphologie zu unterscheiden: Neuroendokrine Tumoren enthalten relativ kleine Zellen, die auf dem Objektträger flach ausgebreitet und isoliert nebeneinander liegen. Insulinome und Glukagonome weisen ein helleres Zytoplasma auf als Gastrinome, deren Zytoplasma

basophiler, grau tingiert erscheint (s. Abb. 3.10). Die Zellen muzinöser Zystadenome imponieren großenteils becherzellartig, die Zellkerne sind an den Rand gedrückt, das Zytoplasma vakuolisiert. Man findet Makrophagen und Schleim, das Präparat ist PAS-positiv. Die Kern-Plasma-Relation kann verschoben sein. Borderline-Tumoren von Adenokarzinomen des Pankreas, also Karzinome in einem sehr frühen Stadium, weisen die klassischen zytomorphologischen Malignitätskriterien fortgeschrittener Pankreaskarzinome in weniger starker Ausprägung auf.

Aus klinischer Sicht erscheint es sinnvoll und hat sich als nützlich erwiesen, zusätzlich zu der von der Arbeitsgemeinschaft für Zytopathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und der Deutschen Gesellschaft für Zytologie vorgeschlagenen Freitextdiagnose eine Zuordnung der Diagnosen in eine skalierbare Gruppe vorzunehmen (z.B. in eine modifizierte Papanicolaou-Klassifikation), um eine klare Differenzierung zwischen Malignität (PAP-Klasse V), semimalignen oder Borderline-Tumoren (PAP-Klasse IV), hochgradig malignitätsverdächtigen Veränderungen (PAP-Klasse IVb), Vorläufern maligner Tumoren und Tumorrandreaktionen (PAP-Klasse III) zu ermöglichen [60].

Die in der vorliegenden Arbeit vorkommenden Diagnosen wurden nach diesen Gruppen klassifiziert: Veränderungen wie atypische Proliferation von Drüsengewebe, Tumorrandreaktionen oder Tumovorläufern wurden der Gruppe PAP III, semimaligne Tumoren oder tumorverdächtige Diagnosen der Gruppe PAP IV bzw. PAP IVb zugeordnet. Diese Klassifikation machte besonders in bezug auf die weiteren klinischen Konsequenzen eine bessere Festlegung von Zwischenstadien und so eine differenziertere Interpretation des zytopathologischen Befundes möglich.

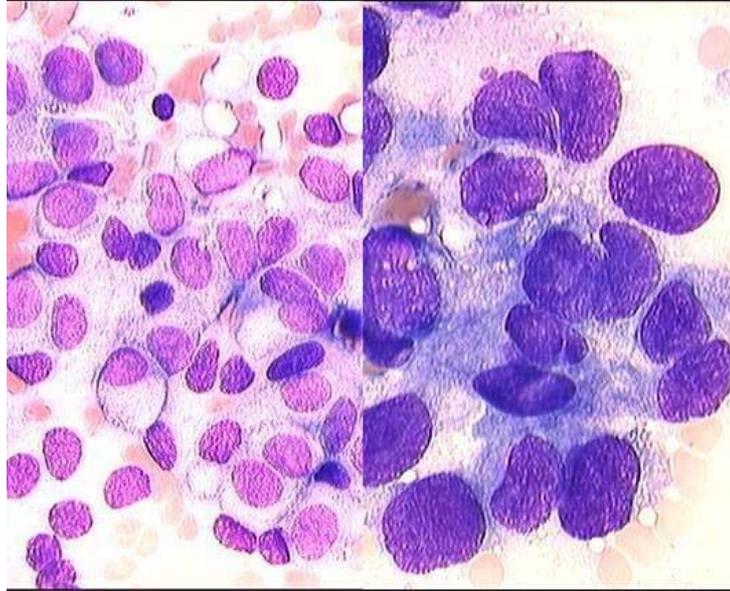


Abb. 3.9 Linkes Bild: Zytologie eines Insulinom. Rechtes Bild: das Zellbild eines Adenokarzinoms, beide bei 900facher Vergrößerung. Die oben beschriebenen zytologischen Kriterien sind gut zu erkennen.

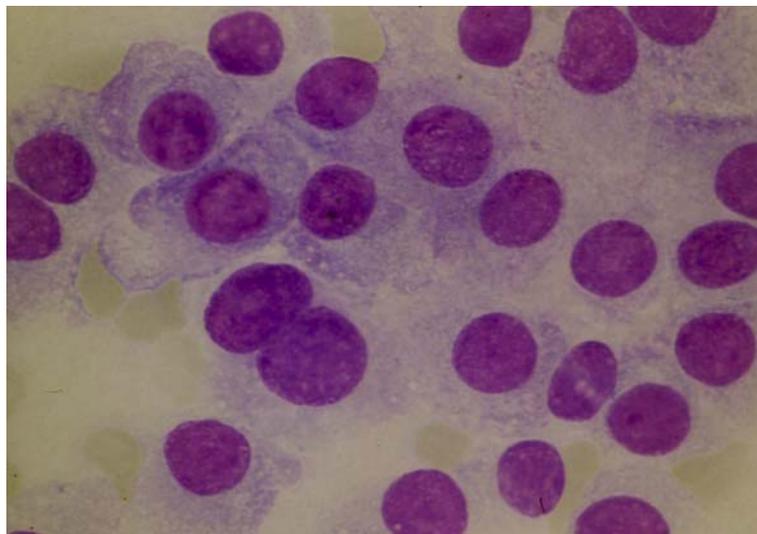


Abb. 3.10 zytologisches Bild eines Gastrinoms bei 900-facher Vergrößerung mit basophilem grau tingiertem Zytoplasma

Tab.3.6 Modifizierte Papanicolaou-Klassifikation (nach Z. Atay)

PAPANICOLAOU-KL.: 0	Kein zytologisch repräsentatives Material
PAPANICOLAOU-KL.: I	Ohne pathologischen Befund bzw. unauffälliges Zellbild für das Organ oder des Materials
PAPANICOLAOU-KL.: II	Gutartige Veränderungen (Entzündungen, Metaplasien, gutartige Tumoren und Stoffwechselerkrankungen).
PAPANICOLAOU-KL.: III A	Zellproliferationen mit Atypien bzw. unklarem Befund. Eine baldige Wiederholung der Untersuchung wird empfohlen.
PAPANICOLAOU-KL.: III B	Dysplasie (leicht, mittel, schwer). Eine Verlaufskontrolle wird empfohlen.
PAPANICOLAOU-KL.: IV A	Carcinoma in situ.
PAPANICOLAOU-KL.: IV B	Verdacht auf invasives Karzinom oder spärliche Tumorzellen. Eine Wiederholung zur endgültigen Sicherung wird empfohlen. Sondergruppe: Semimaligne, nicht metastasierende Tumoren (z.B. Karzinoid).
PAPANICOLAOU-KL.: V	Sicherer Malignitätsnachweis. Invasives Karzinom oder sehr viele Tumorzellen.

© 1998-2000 by Cytologisches Institut Prof. Dr. Z. Atay & Dr. T. Topalidis

4. ERGEBNISSE

4.1. Ergebnisse aller untersuchten Patienten

Zwischen Mai 1998 und Februar 2000 wurden 127 Patienten EUS-gesteuert feinnadel-punktiert. Von zwei Patienten (1,6%) konnte kein für die zytopathologische Untersuchung geeignetes Material gewonnen werden (PAP 0), so dass die Trefferquote der EUS-FNA im Falle der vorliegenden Arbeit bei 98,4% liegt.

Klinische Kriterien, die eine endosonographische Untersuchung indizierten, waren Abgeschlagenheit, Oberbauchschmerzen, Gewichtsverlust oder Ikterus zusammen mit pathologischen Befunden in der Sonographie (n = 41), Computertomographie (n = 54), Positronemissionstomographie (n = 1), MRT (n = 6), ERCP (n = 13) oder Octreotid-Szintigraphie (n = 1) sowie eine Erhöhung des Karzinomantigens 19-9 (CA 19-9) über 200 U/l (n = 13). Bei 20 Patienten war anamnestisch eine chronische Pankreatitis bekannt.

Bei keinem Patienten traten während oder nach der Untersuchung Komplikationen auf. Drei Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, da sie klinisch nicht ausreichend lange nachverfolgt werden konnten, um die benigne Diagnose sicher zu bestätigen; die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die 122 Patienten, die den Einschlusskriterien entsprachen.

4.1.1 Echogenität

Das Echomuster von gesundem Pankreasgewebe gleicht endosonographisch dem der Leber, variiert aber je nach Lebensalter und kann bei bestimmten Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus sehr echoreich imponieren. Entscheidend ist, dass sich das Pankreasparenchym insgesamt homogen darstellt.

Endosonographisch konnten bei 114 der 122 Patienten umschriebene Raumforderungen im Pankreas dargestellt werden, die einen Längsdurchmesser von 0,6 bis 7,0 cm hatten (Median 2,9 cm). Fast alle Raumforderungen stellten sich in der EUS echoarm (n = 85) oder echoarm-inhomogen (n = 18) dar. Nur wenige (n = 8) hatten zystische Anteile und lediglich drei waren echoreich.

In acht Fällen imponierte ein Areal im Pankreasgewebe endosonographisch isoechoisch inhomogen verändert, ohne dass eine scharf abgrenzbare Läsion zu erkennen war.

Bei 17 der 20 Patienten, bei denen anamnestisch eine chronische Pankreatitis bekannt war, zeigte sich das Pankreasparenchym in der EUS inhomogen verändert, 12 davon wiesen im inhomogenen Gewebe eine scharf abgrenzbare Raumforderung auf. Die übrigen drei hatten eine isolierte isoechoische Raumforderung, so dass sich das umgebende Gewebe endosonographisch kaum verändert darstellte.

Allein anhand der Echomorphologie war es nicht möglich, benigne von malignen Raumforderungen sicher zu unterscheiden. Auch eine genaue retrospektive Aufschlüsselung und Auswertung der Daten mit dem χ^2 -Test zeigt, dass die Verteilung der Echogenitäten in Bezug auf eine Beurteilung der Dignität der Raumforderung statistisch nicht signifikant ist ($p > 0,05$) und so diesbezüglich keine zuverlässige Aussage erlaubt (Tabellen 4.1 und 4.2).

Tab. 4.1 Zuordnung von echomorphologischen Kriterien der EUS für die Diagnose von gut- und bösartigen Pankreasläsionen in Relation zur Histologie

<i>Echomuster</i> →	<i>echoreiche RF</i>	<i>echoarme RF</i>	<i>inhomogene RF</i>	<i>teilweise zystische RF</i>	<i>inhomogene Veränderungen</i>	<i>Gesamtzahl</i>
histologisches Ergebnis ↓						
unverändertes Pankreasgewebe	-	8 (80%)	-	1 (10%)	1 (10%)	10
pankreatitische und zystische Veränderungen	-	28 (70%)	8 (20%)	2 (5%)	2 (5%)	40
Borderline-Tumore	2 (16,7%)	10 (83,3%)	-	-	-	12
Malignität	1 (1,7%)	39 (65%)	10 (16,7%)	5 (8,3%)	5 (8,3%)	60

Tab. 4.2 Retrospektive Statistische Auswertung der Häufigkeiten und erwarteten Häufigkeiten der echomorphologischen Struktur im Verhalten zum tatsächlichen histologischen Ergebnis

<i>Echomuster</i> →	<i>echoreiche RF</i>	<i>echoarme RF</i>	<i>inhomogene RF</i>	<i>teilweise zystische RF</i>	<i>inhomogene Veränderungen</i>	<i>Gesamtzahl</i>
histologisches Ergebnis ↓						
unverändertes Pankreasgewebe	0 0,2459	8 6,9672	0 1,4754	1 0,6557	1 0,6557	10
pankreatitische und zystische Veränderungen	0 0,9836	28 27,869	8 5,9016	2 2,623	2 2,623	40
Borderline-Tumore	2 0,2951	10 8,3607	0 1,7705	0 0,7869	0 0,7869	12
Malignität	1 1,4754	39 41,803	10 8,8525	5 3,9344	5 3,9344	60

Durch den χ^2 -Test errechnete Wahrscheinlichkeit aller oben angegebener Daten = 0,0923, das entspricht $p > 0,05$.

4.1.2 Zytologische Befunde

4.1.2.1 Benigne Befunde

Punktate aus 65 Läsionen (53,3%) diagnostizierte der Zytopathologe zunächst als gutartige Veränderungen.

Die so mit der EUS-FNA gestellten benignen Diagnosen wurden bei 18 Patienten über durch Operationen gewonnene histologische Ergebnisse, bei drei weiteren durch eine im Krankheitsverlauf wiederholte EUS oder EUS-FNA und bei fünf durch histologische Sektionsbefunde bestätigt.

22 Patienten zeigten einen mit der ersten, benignen Diagnose vereinbaren weiteren klinischen Verlauf, der bis zu 65, mindestens aber über 24 Monate verfolgt wurde (Median 34 Monate). Keiner dieser Patienten bot bis zum Abschluss der klinischen Nachverfolgung einen Anhalt für maligne Veränderungen im Pankreas, so dass das zytologische Ergebnis als bestätigt betrachtet werden kann.

17 Punktate wurden falsch negativ beurteilt.

4.1.2.2. Falsch negative Befunde

17 der zunächst als benigne Veränderungen (PAP I - II) diagnostizierten Fälle, entsprechend 13,1 % der 122 zytologisch beurteilbaren Punktate, stellten sich im nachhinein als falsch negativ heraus.

Bei neun Patienten wurde durch eine nachfolgende Operation, in einem Fall durch eine PE und in einem weiteren Fall durch eine erneute EUS-FNA die anfängliche Diagnose korrigiert und ein Pankreaskarzinom diagnostiziert.

Bei zwei Patienten, bei denen die EUS-FNA das Ergebnis einer chronischen Pankreatitis ergeben hatte, zeigte die Histologie der nachfolgenden Operation eine Pankreasmetastase eines Nierenzellkarzinoms, bei einer Patientin ergab die

Operationshistologie ein ins Pankreas metastasiertes Ovarialkarzinom.

Zwei Patienten zeigten im weiteren Verlauf deutliche klinische Anzeichen für ein Pankreaskarzinom. Sie entwickelten unter anderem einen tastbaren Oberbauchtumor, und sonographisch zeigten sich Leberfiliae. Ihres fortgeschrittenen Alters bzw. schlechten Allgemeinzustandes wegen wurden beide nicht operiert und verstarben acht bzw. neun Monate später. Eine Sektion wurde bei keinem der beiden durchgeführt. Trotz fehlenden zytologischen oder histologischen Beweises werden diese Fälle aufgrund der eindeutigen Klinik zu den falsch negativen gezählt.

Bei einem weiteren Patienten mit einer teilweise zystischen Läsion ergab die Histologie des Operationspräparates ein benignes pseudopapilläres Zystadenom. Da die Zytologie den Tumor nicht erfasst hatte, wurde auch dieser Fall trotz der benignen endgültigen Diagnose den falsch negativen zugeordnet.

4.1.2.3 Maligne Befunde und Borderline Tumoren

Bei 45 Patienten (36,9 %) ergab die Zytologie maligne Befunde; davon waren 33 primäre Pankreaskarzinome und 12 Pankreasmetastasen anderer Primarien.

12 Aspire (9,8 %) zeigten Tumoren mit Borderline-Dignität. Diese Befunde wurden als gesonderte Kategorie gezählt, da das klinische Vorgehen dem besonderen „Borderline-Status“ angepasst wurde. Alle Patienten wurden der guten Prognose wegen mit kurativer Zielsetzung operiert.

Die zytologischen Befunde aller Patienten mit malignen Befunden oder Borderline Dignität wurden durch den weiteren klinischen Verlauf oder durch Histologien von Operationspräparaten bestätigt. Falsch positive Ergebnisse wurden nicht nachgewiesen.



Abb. 4.1 Adenokarzinom



Abb. 4.2 Pankreaskopf mit ausgedehnten pankreatischen Veränderungen, die das Auffinden eines Tumors unmöglich machen

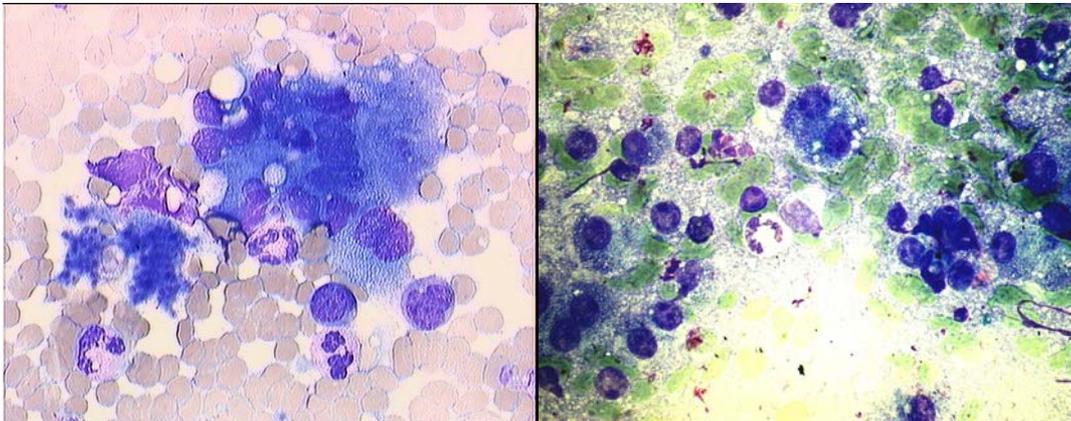


Abb. 4.3 und 4.4 zytologische Bilder einer chronischen Pankreatitis

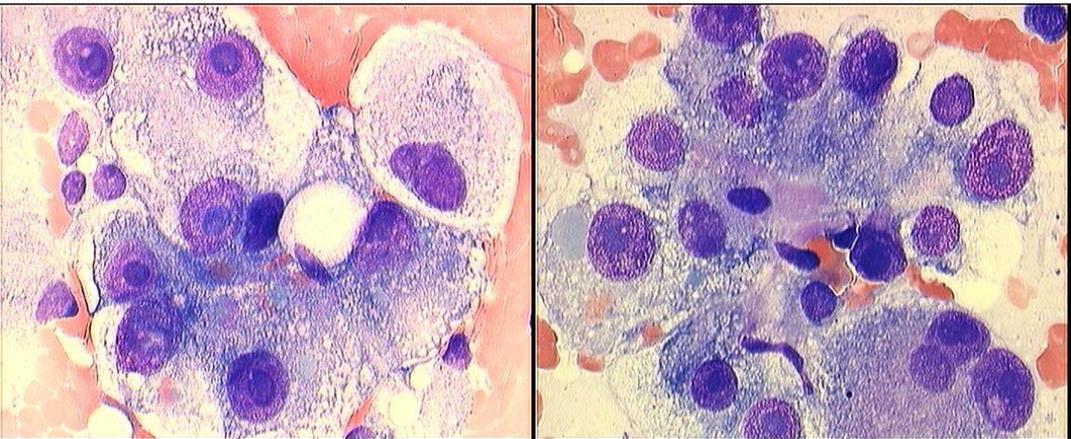


Abb. 4.5 und 4.6 Zytologien einer Metastase eines Renalzellkarzinoms

Alle zytologischen Abbildungen bei 900facher Vergrößerung

Von insgesamt 122 Patienten ergab die endgültige Diagnose:

In 73 Fällen Malignität:

- bei 49 Patienten Pankreaskarzinome (13 Ergebnisse zunächst falsch negativ)
- bei 12 Patienten Metastasen anderer Primarien (drei Ergebnisse zunächst falsch negativ) und
- bei 12 Patienten verschiedene Tumoren mit Borderline Dignität;

In 49 Fällen einen gutartigen Befund:

- bei 39 Patienten gutartige Veränderungen, die sich aus chronischen Pankreatitiden (31), Pankreasabszessen (5) und benignen Pankreaszysten (3) zusammensetzen (ein Ergebnis zunächst falsch negativ).
- Bei 10 Patienten enthielt das Punktat unauffälliges Pankreasgewebe.

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit Pankreaskarzinomen lag bei sechs Monaten (zwischen 1 und 38 Monaten). Nach zwei Jahren waren nur noch fünf von 61 Patienten (8,2%) am Leben, nur ein einziger Patient war, nach mehreren Operationen und Radiatio, bei Abschluss der Nachverfolgung, vier Jahre und neun Monate nach Erstdiagnose, noch am Leben.

Die Sensitivität, Spezifität, der positive und negative prädiktive Wert sowie die Treffsicherheit der EUS-FNA für die Diagnose von Malignität war 73,8%, 100%, 100%, 79,2% und 86,9%. Bezieht man die Borderline-Läsionen bei den malignen Diagnosen

mit ein, verändern sich die Werte wie folgt: Sensitivität 78,1%, Spezifität 100%, positiv prädiktiver Wert 100%, negativ prädiktiver Wert 75,4% und diagnostische Treffsicherheit 86,9%.

4.2 Untersuchungsergebnisse der Patienten mit Borderline-Tumoren

4.2.1 Anamnestische Daten und Vorbefunde

Von den 12 Patienten mit Borderline-Tumoren waren fünf weiblich und sieben männlich im Alter zwischen 42 und 80 Jahren (Median 57,5 Jahre). Die Frauen waren zwischen 47 und 80 Jahre alt (Median 60 Jahre), die Männer zwischen 46 und 69 (Median 51 Jahre).

Acht der Patienten hatten sehr unterschiedliche anamnestische Beschwerden, wie Oberbauschmerzen, Diarrhöen, Synkopen, Gewichtsverlust oder Abgeschlagenheit angegeben. Vier Patienten waren bezüglich der Bauchspeicheldrüse subjektiv beschwerdefrei, und pankreatische Raumforderungen waren bei Routineuntersuchungen oder im Rahmen der Diagnostik anderer Erkrankungen sonographisch nachgewiesen worden. Bei zweien war der darauffolgende CT-Befund unauffällig. Die anamnestischen Daten und die CT- bzw. MRT-Ergebnisse der einzelnen Patienten sind in Tabelle 4.3 zusammengefasst.

Tab. 4.3 Vorbefunde von Patienten mit Borderline-Tumoren in der EUS und Histologie

Patient Alter, Geschlecht	Klinische Anamnese	CT/MRT-Befund
Nr. 1 70, w	Pankreasveränderungen mit Gang- erweiterung in Routine-Sonographie; erhöhte Amylase (bis 147 U/l)	Hypodense zystische Areale im Pankreaskopf, erweiterter Ductus pancreaticus
Nr. 2 59, w	Cholezystolithiasis; im Rahmen der Diagnostik sonographisch RF im Pankreaskorpus	Unklarer Tumor im Pankreaskorpus, 3 cm Malignitätsverdacht
Nr. 3 50, m	Akuter Schub einer chronisch rezidivierenden Pankreatitis.	Unklarer Befund im Pankreaskopf u. –korpus, V.a. ödematös exsudativen Entzündung
Nr. 4 42, m	Multiple endokrine Neoplasie Typ1	CT: unauffällig
Nr. 5 59, m	Rezidivierende synkopale Ereignisse. Sonographisch RF im Pankreaskopf	Zystisch veränderte Pankreaskopf- und Uncinatusregion
Nr. 6 47, w	Bekanntes Zollinger-Ellison-Syndrom mit Erhöhung der Serumgastrinwerte bis 4556 ng/l (Normwert: bis 100 ng/l)	CT: unauffällig Somatostatin-Szintigraphie: fokale Traceranreicherung in Projektion auf den Pankreaskopf
Nr. 7 46, m	Gewichtsverlust, Diarrhöen, Stuhlfärbung	Solide, unscharf begrenzte RF in Pankreaskopf und Processus uncinatus
Nr. 8 56, m B.M.	Sonograph. Zufallsbefund im Rahmen einer Rickettsiosediagnostik PankreasRF	Korpus: nur gering inhomogene kugelige RF v. 6 cm Schwanz: 4cm große RF m. kleinem zystischen Anteil
Nr. 9 69, m	Oberbauchschmerzen	Hypodense inhomogene RF im Pankreaskopf
Nr. 10 59, w	Präsynkopale Anfälle mit Besserung nach Nahrungsaufnahme. Insulin-Glucose-Quotient 0,89 (path. >0,3)	Zystischer Tumor im Pankreaskorpus
Nr. 11 50, m	Sonographischer Zufallsbefund: RF im Pankreas	-
Nr. 12 80, w	Leistungsminderung, Verschlechterung des Allgemeinzustandes	RF im Pankreaskopf

RF = Raumforderung, CT = Computertomogramm, MRT = Magnet-Resonanz-Tomogramm
B.M. = Initialen des Patienten, zur besseren Kenntlichmachung im Text

4.2.2 Endosonographische Befunde

Bei fünf der Untersuchten lagen die nachgewiesenen Borderline-Tumoren im Bereich des Korpus, wobei bei einem dieser fünf, dem Patienten B.M., eine weitere Läsion im Pankreasschwanz nachgewiesen wurde. Bei den sieben anderen Patienten lagen die Raumforderungen im Pankreaskopf.

Elf der insgesamt 13 Raumforderungen stellten sich echoarm und nur zwei echoreich

dar. Bei dem Patienten B.M. imponierte die Läsion im Korpus echoreich, die im Schwanz echoarm bis fast echofrei. Die ermittelten Größen lagen zwischen 0,8 und 5,8 cm (Median 3 cm) im Längsdurchmesser. Alle Raumforderungen waren glatt begrenzt. Das übrige Pankreasparenchym imponierte endosonographisch bei allen unauffällig und homogen.

Allein anhand der Echomorphologien waren diese Raumforderungen nicht von benignen oder anderen malignen Läsionen abgrenzbar. Eine der beiden echoreichen Raumforderungen stellte sich als Gastrinom, die andere, beim Patienten B.M., als ein neuroendokrines Karzinom heraus.

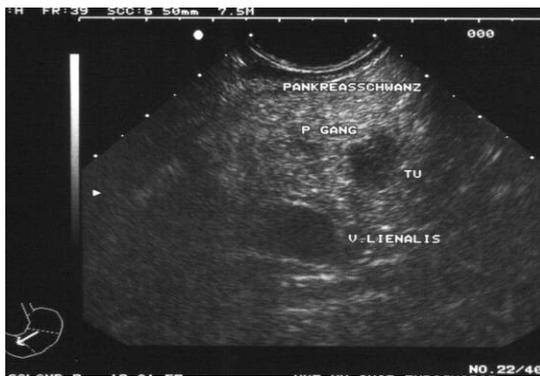


Abb. 4.7 endosonographisches Bild eines echoarmen ca. 1 cm durchmessenden Tumors, dessen zytologische Aufarbeitung ein Gastrinom ergab.



Abb. 4.8 endosonographisches Bild einer echoarmen Raumforderung im Pankreaskorpus, die Zytologie hier ergab ein Insulinom.

Beide Tumorarten können primär auch biochemisch nachgewiesen werden. In diesen Fällen wird die EUS zur Auffindung der häufig sehr kleinen Läsionen herangezogen.

4.2.3 Zytologische Ergebnisse der EUS-FNA

Nach der modifizierten Papanicolaou-Klassifikation wurden bei der zytologischen Untersuchung der 13 gewonnenen Feinnadelaspirate vier Präparate der Klasse PAP III zugeordnet; drei von diesen waren pseudomuzinöse Zystadenome, das vierte ein neuroendokriner Tumor. Sechs Punktate wurden mit PAP IVb bewertet: In einem Präparat

fanden sich drei tumorverdächtige Zellen, bei den übrigen wurden neuroendokrine Tumoren diagnostiziert. Die übrigen drei wurden in die Klasse PAP V eingeordnet, wovon eins als Karzinoid diagnostiziert wurde. Die übrigen zwei Präparate waren dem Patienten B.M. zugeordnet, bei dem zwei Läsionen – eine im Pankreasschwanz und eine im -korpus – nachgewiesen worden waren. Beide Punktate ergaben ein neuroendokrines Karzinom.

4.2.4 Weiteres klinisches Prozedere

Von den sieben Patienten, deren Raumforderungen im Pankreaskopf lagen, unterzogen sich zwei einer pyloruserhaltenden und vier einer duodenumhaltenden Pankreaskopfresektion. Eine duodenumhaltende Pankreaskopfresektion wurde ebenfalls bei einem Patienten durchgeführt, dessen Läsion zwar im Pankreaskorpus, aber direkt an der Kopf-Korpus-Grenze lag. Bei einer weiteren Patientin wurde wegen ihres hohen Alters von 80 Jahren und fehlenden Beschwerden bei durch die FNA nachgewiesenem Karzinoid auf eine operative Maßnahme verzichtet.

Drei der Patienten mit im Korpus lokalisierten Tumoren wurden segmentreseziert. Bei dem Patienten B.M., der eine Raumforderung im Korpus und eine weitere im Pankreasschwanz aufwies, stellte man intraoperativ ein malignes, bereits ins Peritoneum metastasiertes neuroendokrines Karzinom des Pankreas fest und entschied sich für eine palliative erweiterte Pankreaslinksresektion mit Splenektomie.

Bei keinem Patienten traten perioperative Komplikationen auf.

4.2.5 Katamnesen

Die Patienten mit Borderline-Tumoren wurden bis zu 69, mindestens aber 26 Monate nachverfolgt (Median 64 Monate). Ein Patient verstarb ein Jahr nach der EUS-FNA und Operation seines Borderline-Tumors an einer postoperativen Peritonitis im Rahmen einer Magenoperation.

Bei dem Patienten mit dem metastasierten neuroendokrinen Karzinom wurde 19 Monate nach der ersten EUS-FNA und Operation des Primärtumors eine Rektummetastase ebenfalls durch eine EUS-FNA festgestellt. Er wurde in bereits schlechtem Allgemeinzustand aus dem Krankenhaus entlassen und war im weiteren Verlauf weder vom Hausarzt noch von uns zu erreichen, so dass angenommen werden muss, dass er kurz darauf verstorben ist.

Einem weiteren Patienten wurde 52 Monate nach der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten EUS-FNA, die ein pseudomuzinöses Zystadenom ergeben hatte, das segmentreseziert wurde, ein muzinöses Adenokarzinom mit 14 Lymphknotenmetastasen entfernt. Bei Abschluss der Datenerfassung war er 16 Monate nach der Zweitoperation im Bereich der alten Anastomose beschwerdefrei.

Alle anderen neun Patienten haben die Operation komplikationslos überstanden und waren hinsichtlich ihres Borderline-Tumors bis zum Ende der klinischen Nachverfolgung symptom- und beschwerdefrei; insbesondere hatte lediglich einer von 12 Patienten eine exokrine und keiner von ihnen eine endokrine Pankreasinsuffizienz. Die 80jährige Patientin, die bei Nachweis eines Karzinoids nicht operiert wurde, war 26 Monate nach der EUS-FNA ebenfalls beschwerdefrei. Ihr Tumor zeigte sonographisch keine Größenzunahme. Die Untersuchungsergebnisse und Katamnesen der Patienten sind in Tabelle 4.4 zusammengefasst.

Tab. 4.4 EUS- Befunde und Operationsergebnisse sowie weiterer klinischer Verlauf der Patienten mit Borderline-Tumoren

Patient Alter, Geschlecht	EUS-Befund	Zytologie	OP	Histologie	Katamnese
Nr. 1 70, w	Pankreaskopf echoarme zystische Läsion 3,6 cm	PAP IVb, 3 tumorverdächtige Zellen	PPPHR	Intraductaler papillärer muzinöser Tumor m. mittelschwerer Dysplasie. Borderline-Dignität	69 Monate n.U. beschwerdefrei
Nr. 2 59, w	Pankreas corpus echoarme RF 3,8 cm	PAP IVb, semi-maligner neuroendokriner Tumor	Segmentresektion	Neuroendokriner Tumor v. niedrigem Malignitätsgrad	68 Monate n.U. beschwerdefrei
Nr. 3 50, m	Pankreaskopf echoarme zystische RF 3 cm	PAP III, muzinöse Zyste eines Borderlinetumors pseudomuzinöses Zystadenom	Segmentresektion	Ductale papilläre Hyperplasie u. muzinöse Zellhyperplasie; chronische Pankreatitis	52 Monate n.U. Resektion eines muzinösen Adenocarcinoms; 16 Monate danach AZ stabil
Nr. 4 42, m	Pankreaskopf echoarme Läsion 0,8 cm	PAP III, neuroendokriner Tumor	DPPHR	Neuroendokriner Tumor	12 Monate n.U. verstorben an postoperativer Peritonitis
Nr. 5 59, m	Pankreaskopf echoarme Läsion m. Pseudopodien 2,8 cm	PAP III, pseudomuzinöse Zyste, bzw. pseudomuzinöses Zystadenom	PPPHR	Intraductaler papillomuzinöser Tumor, Borderline-Dignität	65 Monate n.U. beschwerdefrei
Nr. 6 47, w	Pankreaskopf, dorsal echoreiche, homogene RF 2,4x1,5 cm	PAP IVb, Verdacht auf Gastrinom	DPPHR	Gastrinom	64 Monate n.U. beschwerdefrei
Nr. 7 46, m	Pankreaskopf echoarme, inhomogene RF 5,4 cm	PAP IVb, Verdacht auf neuroendokrinen Tumor	DPPHR	Neuroendokriner hochdifferenzierter Borderlinetumor	64 Monate n.U. beschwerdefrei
Nr. 8 56, m B.M.	I: Corpus, echoreiche, dezent inhomogene Läsion 5x5,8 cm II: Pankreasschwanz, stark inhomogene bis fast echofreie Läsion 3x5 cm	I: PAP V, neuroendokrines Karzinom II. ebenso	Palliative, erweiterte Pankreas-Linksresektion m. Splenektomie	Metastasiertes malignes neuroendokrines Karzinom des Pankreas	19 Monate n.U. Peritonealkarzinose und Rektummetastase festgestellt
Nr. 9 69, m	Pankreaskopf, echoarme zystische Läsion 3 cm	PAP III, Verdacht auf pseudomuzinöses Zystadenom	DPPHR	Intraduktaler papillomuzinöser Tumor. Grenzwertig geringgradige Dysplasie	61 Monate n.U. beschwerdefrei
Nr. 10 59, w	Pankreas corpus echoarm 1,4 cm	PAP IVb, neuroendokriner Tumor	Segmentresektion	Insulinom	60 Monate n.U. beschwerdefrei
Nr. 11 50, m	Korpus echoarm 1,7 cm	PAP IVb, neuroendokrines Apudom	DPPHR	hochdifferenziertes endokrines Karzinom von niedrigem Malignitätsgrad mit Glukagonproduktion	53 Monate n.U. Bis auf exokrine Pankreasinsuffizienz beschwerdefrei
Nr. 12 80, w	Pankreaskopf echoarm 3 cm	PAP V, Karzinoid	—	—	26 Monate n.U. beschwerdefrei, sonographisch keine Größenzunahme des Tumors

n.U. = nach Untersuchung durch EUS-FNA

PPPHR = Pylorus erhaltende Pankreaskopfresektion (**p**ylorus **p**reserving **p**ancreatic **h**ead **r**esection),

DPPHR = Duodenum erhaltende Pankreaskopfresektion (**d**uodenum **p**reserving **p**ancreatic **h**ead **r**esection)

4.3 Metastasen anderer Primarien

4.3.1 Anamnestische Daten und Vorbefunde

Bei 12 der 122 Patienten (drei Männer und neun Frauen zwischen 36 und 84 Jahren, Median 70,5) stellten sich die punktierten Raumforderungen im Pankreas als Metastasen eines in sechs Fällen anamnestisch bekannten, in sechs Fällen hingegen zuvor noch nicht diagnostizierten Primärtumors eines anderen Organs heraus. Das ergibt einen Anteil von 9,8 % aller Patienten und 19,7% der 61 Patienten mit maligner Enddiagnose.

Sechs dieser Patienten hatten ein bekanntes Karzinom in der Vorgeschichte: ein vor zwei, drei bzw. 18 Jahren reseziertes Mammakarzinom in drei Fällen, ein vor drei bzw. vier Jahren operiertes Renalzellkarzinom in zwei Fällen und ein Speicheldrüsenkarzinom, das bereits 23 Jahre vor der im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten EUS-FNA reseziert worden war.

Bei den anderen sechs Patienten waren anamnestisch keine Karzinome bekannt.

Die Beschwerden, die zur endosonographischen Untersuchung geführt hatten, waren auch bei diesen Patienten sehr unterschiedlich; sie hatten pektanginöse Schmerzen, Symptome einer Anämie, Ikterus, Inappetenz, Leistungsknick, Diarrhöe, Pruritus, oder Oberbauchschmerzen angegeben.

Bei der Patientin, die 18 Jahre zuvor an einem Mammakarzinom rechts operiert worden war, war die Raumforderung im Pankreas im Rahmen der Diagnostik bei einem Mammakarzinom der linken Seite aufgefallen, bei einer anderen Patientin im Zuge der Abklärung eines zunächst unklaren Ovarialtumors, der sich als ins Pankreas metastasiertes Karzinom erwies.

4.3.2 Endosonographische Befunde

Mit der EUS wurden 1,8 – 4 cm große, scharf abgrenzbare Läsionen echoarmer (n = 7) oder inhomogener (n = 4) Echogenität dargestellt, eine Läsion imponierte teilweise zystisch. Die Läsionen, von denen fünf im oder am Pankreaskopf, drei im Kopf-Korpus-Übergang oder Korpus, drei im Pankreasschwanz und eine im Genubereich lagen, waren endosonographisch ebensowenig von benignen Läsionen wie von primären Pankreastumoren zu unterscheiden.

Drei Zytologien waren falsch negativ ausgefallen und die Enddiagnose wurde durch die Operation gesichert.

4.3.3 Feingewebliche Untersuchungsergebnisse

Bei den Patienten mit dem anamnestisch bekannten Renalzell-, bzw. Analzellkarzinom und den drei voroperierten Patientinnen mit Mammakarzinom erwiesen sich die Pankreasraumforderungen als Metastase eines Rezidivs des Primärtumors. Die Patientin mit dem 20 Jahre zuvor operierten Speicheldrüsenkarzinom hatte eine Pankreasmetastase eines Plattenepithelkarzinoms, dessen Primarius in der Lunge vermutet, aber nicht gefunden wurde.

Die Zytologie der Patienten ohne anamnestisch bekanntes Karzinom ergab in zwei Fällen Pankreasmetastasen eines Ovarialzellkarzinoms sowie jeweils eines Renalzellkarzinoms, eines Non-Hodgkin-Lymphoms und eines neuroendokrinen kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Bei einer Patientin mit der Metastase eines Plattenepithelkarzinoms wurde der Primärtumor auch in weiteren Untersuchungen nicht gefunden.

Das neuroendokrine kleinzellige Bronchialkarzinom wurde mit einer PE aus dem Lungenmittellappen gesichert. Bei dem Patienten mit der Metastase eines Renalzellkarzinoms war vor der EUS-FNA sonographisch bereits eine Raumforderung am unteren

Pol der rechten Niere gefunden und der Verdacht auf ein Renalzellkarzinom geäußert worden. Auch bei einer der beiden Patientinnen mit Ovarialkarzinom war vor der Pankreaspunktion eine unklare Raumforderung am Ovar aufgefallen. Das Ovarialkarzinom der anderen Patientin wurde mit Hilfe der mit der EUS-FNA gewonnenen Zytologie diagnostiziert und von der Operationshistologie bestätigt.

4.3.4 Katamnesen

Sechs der Patienten unterzogen sich einer Operation, zwei von ihnen zusätzlich einer adjuvanten Chemotherapie. Drei Patienten wurden nur mit einer Chemotherapie behandelt. Ein Patient wurde aufgrund seines hohen Alters rein symptomatisch behandelt und zwei Patientinnen verstarben, bevor eine weitere kurative oder palliative Behandlung begonnen werden konnte.

10 der 12 verstarben nach einer mittleren Überlebenszeit von 10 Monaten (2,5 – 36 Monate). Die beiden Patienten mit operierten Renalzellkarzinomen waren 26 bzw. 54 Monate nach Diagnosestellung noch am Leben.

Die genauen Daten der Patienten mit Pankreasmetastasen sind in Tabelle 4.6 dargestellt.

Tab. 4.6 Daten der Patienten mit Pankreasmetastasen

Patient Alter, Ge- schlecht	Karzinom in der Anamnese	EUS-Befund (Lokalisation u. Echogenität)	Zytologie	Diagnose	Therapie	Katamnese
1. 70, w	MammaCA v. 2 J	inhomogener Pankreaskopf	MammaCA	MammaCA	-	nach 3 Monaten verstorben
2. 47, w	Speicheldrüsen CA v. 20 J.	Genubereich, inhomogene RF	PlattenepithelCA	Plattenepithel CA, CUP	OP	nach 10 Monaten verstorben
3. 61, w	MammaCA v. 13 Jahren	Pankreas- schwanz, inhomogene RF mit zystischen Anteilen	AdenoCA	MammaCA	Chemo	nach 3,5 Monaten verstorben
4. 57, m	AnalCA v. 1 J.	Kopf-Korpus- Übergang, echoarme RF	AnalCA	Analkarzinom	Chemo	nach 12 Monaten verstorben
5. 77, w	RCC seit 11 J.	Pankreas- korpus, echoarme RF	Chronische Pankreatitis (FN)	RCC	OPs	54 Monate n.U. am Leben
6. 70, w	MammaCA re. v. 18 J., aktuell MammaCA li.	Pankreaskopf echoarme RF	AdenoCA	MammaCA	-	nach 2,5 Monaten verstorben
7. 71, w	-	Pankreaskopf echoarme RF	Chronische Pankreatitis (FN)	OvarialCA	OP	nach 10 Monaten verstorben
8. 73, w	-	Kopf-Korpus- Übergang echoarm	neuroendokrines CA	neuroendokri- nes SCLC (PE)	Chemo	nach 14 Monaten verstorben
9. 36, w	-	Pankreaskopf, z.T. zystische RF	AdenoCA	OvarialCA	OP u. Chemo	nach 5 Monaten verstorben
10. 74, m	-	LK am Pankreaskopf, inhomogen	Unspezifische Entzündung und Nekrose (FN)	RCC	OP	26 Monate n.U. am Leben
11. 84, m	-	Pankreas- schwanz, echoarm	Epitheloidzellige Tumorrand- reaktion	NHL IIIb	- (aetatis causa)	nach 11 Monaten verstorben
12. 61, w	-	Pankreas- schwanz echoarme RF	PlattenepithelCA	CUP	Chemo Whipple- OP	nach 36 Monaten verstorben

m = männlich, w = weiblich.

CA = Karzinom, LK = Lymphknoten, n.U. = nach Untersuchung, RF = Raumforderung

RCC = Nierenzellcarcinom (renal cell carcinoma)

NHL = Non-Hodgkin-Lymphom

CUP = Tumor bei unklarem Primarius (cancer of unknown primary)

SCLC = kleinzelliges Bronchialkarzinom (small cell lung cancer)

Chemo = Chemotherapie, FN = falsch negativ

5. DISKUSSION

5.1 Darstellung und Differentialdiagnose pankreatischer Raumforderungen

Die vorliegende Arbeit konnte belegen, dass die EUS-FNA eine Raumforderung im Pankreas zuverlässig differentialdiagnostisch abklären kann. Zwar kann die Endosonographie als bildgebendes Verfahren allein nicht benigne von malignen Raumforderungen unterscheiden. In Kombination mit der endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion war es aber möglich, nicht nur gut- von bösartigen Veränderungen abzugrenzen, sondern auch primäre Pankreaskarzinome von Metastasen oder Borderline-Tumoren zu differenzieren. Diese präoperative differentialdiagnostische Aussage war für das weitere therapeutische Vorgehen in 73 von 122 Fällen (59,8%) von entscheidender Bedeutung. Die diagnostische Treffsicherheit für die Differentialdiagnose unklarer Raumforderungen im Pankreas liegt in dieser Arbeit bei 86,9%. Damit liegt sie im Rahmen von bereits veröffentlichten Arbeiten zu diesem Thema, die eine Treffsicherheit von 85-91% belegen [2-5,34,61,62]. Bis heute wird diese Genauigkeit von keinem anderen bildgebenden Verfahren erreicht.

Veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass die Endosonographie (EUS) beim Staging und der präoperativen Diagnostik von vermuteten Pankreasneoplasien sowohl der konventionellen Oberbauchsonographie als auch dem Computertomogramm (CT) [63], dem Magnetresonanztomogramm (MRT) [64] und der Angiographie überlegen ist [65-67] und die lokoregionale Tumorausdehnung erheblich sicherer beurteilbar gemacht hat [25]. Die hochauflösenden und qualitativ besseren Bilder des Dünnschicht-CTs werden gegenwärtig als das am besten geeignete Verfahren zur Bildgebung maligner Pankreasprozesse angesehen [68-70]. Das CT ist in der Regel leichter verfügbar und weniger aufwendig als die EUS-FNA, so dass es daher auch häufiger zum Einsatz

kommt [71]. Außerdem ist das CT risikoärmer, da es bis auf mögliche Kontrastmittelallergien keinerlei Komplikationen bietet. Bei der Darstellung von Läsionen, die eine Größe von 2 cm nicht unterschreiten, sind die Ergebnisse des CTs auch bezüglich der Sensitivität vergleichbar mit der EUS [68,72,73]. Das Staging von Pankreastumoren und die Einordnung in die TNM Klassifikation ist jedoch mit der EUS bis zu dreimal zuverlässiger möglich als mit CT oder MRT. Cannon et al. erreichen 1999 beim Staging von Ampullentumoren im Pankreas bei 50 Patienten eine Gesamtgenauigkeit von 78% mit der EUS, 46% mit dem MRT und nur 24% mit dem CT. Pankreatische Raumforderungen, die kleiner sind als 1,5 cm, sind im CT zum Zeitpunkt der Studie veröffentlichten Daten nicht zuverlässig sichtbar [64]. Durch die höhere Bildauflösung der EUS können hingegen selbst Veränderungen von 0,3 bis 0,5 cm Größe lokalisiert [48,69,72] und ihre Ausdehnung bis auf 2 mm genau bestimmt werden [74]. In dieser Hinsicht ist die EUS dem Spiral-CT überlegen [69,75,76]. Dies wird durch die vorliegende Arbeit bestätigt: Bei drei der 12 Borderline-Tumor-Patienten konnte das CT zwischen 0,8 und 3 cm große Läsionen nicht darstellen, die in der EUS gut zu erkennen waren. Ardengh empfiehlt, bei der Diagnostik von Insulinomen das Dünnschicht-CT durch die EUS zu ersetzen; in seiner Studie erreicht die EUS eine Gesamtgenauigkeit von 83,3%, das Dünnschicht-CT eine von 16,7% [20]. Rösch und Kollegen haben die Lokalisation endokriner Pankreastumoren mit Hilfe der EUS bereits 1992 untersucht: 32 von 39 Pankreastumoren mit einem mittleren Durchmesser von 1,4 cm (0,5 – 2,5 cm), die in zuvor durchgeführten Ultraschalluntersuchungen und CTs nicht gefunden worden waren, konnten mittels EUS dargestellt werden. Rösch et al. erreichten in ihrer Arbeit eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 95% [74]. Anderson et al. unterstützen in ihrer Studie aus dem Jahre 2000 mit 82 endosonographisch untersuchten Patienten mit endokrinen Pankreastumoren die Ergebnisse von Roesch et al. Sie

erreichten mit der gleichen Spezifität eine Gesamtgenauigkeit von 93% [77]. Beide Autorengruppen schlagen vor, die EUS als erstes Verfahren im Logarithmus der Diagnostik endokriner Pankreastumoren zu etablieren, sobald die klinische und laborchemische Diagnose gestellt ist. Allerdings werden derzeit Neuentwicklungen in der CT-Diagnostik erprobt, die die dargestellten Verhältnisse verändern werden. Es ist davon auszugehen, dass diese Technik in einigen Jahren mit der derzeitigen EUS-Diagnostik gleichgesetzt werden kann.

Bei dem physiologischen darstellenden Verfahren der Positronenemissionstomographie (PET) werden Positronenstrahler wie radioaktiv markierte Glukose oder Aminosäuren inkorporiert und die Aktivitätsverteilung computertomographisch aufgezeichnet. Ob eine Raumforderung zuverlässig dargestellt werden kann, hängt allerdings vom Tumor und von dem jeweils gewählten radioaktiven Medium ab. So nehmen z.B. pankreatische neuroendokrine Tumoren nur bei hoher proliferativer Aktivität und niedrigem Differenzierungsgrad vermehrt Glukose auf [78]. Bei der PET-Darstellung von Pankreaskarzinomen können systemische oder lokale Störungen des Glukosestoffwechsels in einer nicht korrekten Diagnose resultieren, so dass die PET eher zur Beurteilung der Tumorviabilität, zur Kontrolle der Tumorreaktion auf die Behandlung oder zur Lokalisation von Fernmetastasen empfohlen wird [70]. Die PET ist somit weniger zuverlässig als die EUS bei der Diagnose und dem Staging von Pankreas- aber auch Ösophagus- und Mediastinaltumoren. Die Sensitivität und Gesamtgenauigkeit der EUS sind sowohl bezüglich des Primärtumors als auch der peritumoralen und lokoregionalen Lymphknotenmetastasen zum Teil erheblich höher als die der PET (Sensitivität 37 – 73% der PET vs 89 – 94% der EUS, Gesamtgenauigkeit 63 – 79% der PET vs 75 – 82% der EUS) [26,79-81].

Rickes et al. erreichen mit der kontrastmittelverstärkten Abdomensonographie insbesondere in Verbindung mit der Duplexsonographie mit 87 bzw. 94% eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität bezüglich des Pankreaskarzinoms [82]. Aber die Autoren, die 2004 mit der selben Methode ähnlich gute Ergebnisse (95% Sensitivität, 92% Spezifität) für das Pankreaszystadenom erzielt hatten, bezeichnen die feingewebliche Untersuchung weiterhin den Gold-Standard bei der Diagnostik von Raumforderungen des Pankreas [83].

Durch die hohe Sensitivität der EUS hat die EUS-FNA als minimalinvasive, komplikationsarme und differentialdiagnostisch kompetente Methode zur Gewinnung histo- bzw. zytopathologisch gut beurteilbarer Gewebeproben [84] die Möglichkeit der präoperativen feingeweblichen Diagnose bedeutend verbessert. Die frühzeitige Kenntnis der Pathologie ermöglicht es, ein individuelles Behandlungskonzept für Patienten mit fokalen Pankreasläsionen zu entwickeln. Wird der Verdacht auf eine maligne Diagnose mit Hilfe der EUS-FNA bestätigt, entfällt die Notwendigkeit einer diagnostischen Laparoskopie, wenn eine kurative Operation nicht möglich ist, da die Spezifität und der positiv prädiktive Wert der EUS-FNA bei nahezu 100% liegen [1,25,27,32,85]. Wegen möglicher falsch negativer Resultate kann jedoch ein operativer Eingriff unumgänglich sein, wenn aufgrund der Klinik eine maligne Erkrankung sehr wahrscheinlich ist [1]. Argawal et al. erreichen 2004 mit der EUS eine Gesamtgenauigkeit von 94% und 88% mit der EUS-FNA [71], und auch andere frühere Arbeiten beschreiben eine hohe Sensitivität und Gesamtgenauigkeit (64-94% bzw. 85-91%) der EUS-FNA in der Diagnostik und dem Staging maligner Veränderungen des Pankreas [2-5,33,34,62]. Die Sensitivität und Gesamtgenauigkeit der vorliegenden Arbeit sind mit 78,1% bzw 86,9% mit den Ergebnissen dieser Arbeiten vergleichbar.

Zwar ist die Sensitivität anderer Techniken zur Gewinnung von Gewebeproben aus dem Pankreas, z.B. CT- oder ultraschallgesteuerter perkutaner Biopsien, ähnlich hoch und liegt zwischen 70-90% [4,21,35,36], aber die Größe der punktierbaren Läsion ist durch die Bildauflösung der zur Darstellung gewählten Methode begrenzt [86]. Selbst die intraoperative Biopsie ist z.B. in der Studie von Mallery et al. aus dem Jahr 2002 mit 81,4% nicht signifikant treffsicherer als die EUS-FNA mit 76,4% und dieser bei kleineren Läsionen ebenfalls unterlegen [21].

Sowohl die perkutane, ultraschall- oder CT-gesteuerte als auch die EUS-gesteuerte Feinnadelpunktion gehen mit einer niedrigen Komplikationsrate von 0-2 % [2,5,30-38] einher. Allerdings birgt die perkutane FNA ein Risiko von bis zu 16,3% der Tumorstreueung im Stichkanal [22-24,87], da, um das retroperitoneal gelegene Pankreas erreichen zu können, bei den perkutanen Punktionsmethoden der Punktionsweg den Magen und mehrmals auch das Peritoneum einschließt. Micames hat einen retrospektiven Vergleich der perkutanen FNA mit der EUS-FNA bei resektablen Pankreaskarzinomen angestellt. In seiner Studie liegt das Risiko einer Peritonealkarzinomatose auch nach neoadjuvanter Radiochemotherapie nach perkutaner FNA mit 16,3% wesentlich höher als nach EUS-FNA mit 2,2%, so dass diese bei Patienten mit potentiell resektablen Pankreastumoren als Methode der Wahl empfohlen wird [24].

Die EUS-gesteuerte Punktion im Pankreaskopf gelegener Läsionen erfolgt transduodenal, und das Duodenum ist im Falle resektabler maligner Pankreastumoren meist Teil des Resektates. Bei den beschriebenen, seltenen Komplikationen der EUS-FNA handelt es sich meist um selbstlimitierende Blutungen im Stichkanal oder lokale Infektionen [30-32,84,88], die meist innerhalb der ersten 72 postinterventionellen Stunden auftreten [85]. Die EUS-gesteuerte Feinnadelpunktion, obwohl nicht steril, ist nicht mit Bakteri-

ämien oder infektiologischen Komplikationen assoziiert [47], und schwere oder gar letale Komplikationen sind in keiner Studie, weder bei Biopsien des Pankreas noch anderer Organe, beschrieben.

Eine histologisch bestätigte Diagnose niedrig maligner Borderline-Tumoren durch die per EUS-FNA gewonnene Zytologie nimmt direkten Einfluß auf die Wahl der Operationstechnik, die mit Vorabkenntnis des zytologischen Befundes für jeden Patienten "maßgeschneidert" werden kann [1,14,61,89-91]. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasste organerhaltende Operation oder eine andere adäquate Therapie großen Einfluss auf die Prognose und die weitere Lebensqualität der Patienten hat.

5.2 Operationsmethoden

Das Pankreaskarzinom stellt nach wie vor eine Herausforderung an die gastrointestinale Chirurgie dar. Ein Langzeitüberleben nach Resektion ist rar und eine Heilung noch seltener, dennoch bietet die chirurgische Therapie die einzige kurative Chance, und so werden wie z.B. von der Mayo-Klinik für Pankreaskarzinome in der Regel radikale Operationsmethoden empfohlen [19]. Die konventionellen Pankreasresektionen sind heutzutage sichere Operationsmethoden. Die partielle Pankreatoduodenektomie, die totale Pankreatektomie und die pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie gehen einher mit einer Mortalität von etwa 1,6-3%, die in den vergangenen Jahren gesunken ist, wodurch es aber auch - bedingt durch die Komorbidität der meisten Patienten - zu einer höheren operationsassoziierten Morbidität von 10-18% gekommen ist [19,92].

Nach radikalen Pankreatektomien sind eine exokrine Pankreasinsuffizienz und

langfristig auch die Entwicklung eines Diabetes mellitus eine häufige Nebenerscheinung. Eine exokrine Insuffizienz wird nach Pankreatoduodenektomie bei 22-25% der Patienten angegeben [93-96], außerdem zeigt ein großer Anteil pankreatoduodenektomierter Patienten einen deutlichen Mangel an fettlöslichen Vitaminen, Eisen und Spurenelementen [97].

Bei duodenumerhaltenden Resektionsmethoden bleibt der Gewebeverlust auf 20-30% begrenzt und beeinflusst daher weder die exokrine noch die endokrine Funktion [15,98,99]. Im Unterschied dazu verschlechtert sich die exokrine Funktion nach pylorus-erhaltender Pankreaskopfresektion bei über 20% der Patienten und die endokrine Funktion bei mehr als 10%. Bei im Pankreashals lokalisierten Tumoren kann durch Mittelsegmentresektion ein Maximum an funktionellem Pankreasgewebe erhalten werden [14,99].

In der vorliegenden Arbeit hat sich bei keinem Patienten mit einem Borderline-Tumor nach einer duodenumerhaltenden Pankreaskopfresektion oder Pankreasmittelsegmentresektion die exokrine oder endokrine Pankreasfunktion verschlechtert. Diese Operationstechniken bieten den zusätzlichen Vorteil, dass benachbarte Organe wie Magen, Duodenum, Gallengang oder Milz erhalten bleiben.

Häufig sind Pankreasneoplasien aggressive Adenokarzinome, die früh sowohl lokoregional streuen als auch fernmetastasieren. Bei operablen Befunden ist die Methode der Wahl die radikale Pankreasresektion unter Einbeziehung der umgebenden Lymphknoten und Bindegewebsstrukturen [19,100]. 10-20% aller Pankreastumoren sind allerdings solche mit niedrig malignem Potential [101], wie muzinöse Borderline-Zystadenome [58], langsam wachsende nicht metastasierende neuroendokrine Tumoren [102,103] und selten auch niedriggradige Adenokarzinome [104]. In ihrer Behandlung hat sich die benachbarte Organe erhaltende, lokale Pankreasteilresektion, die je nach Lokalisation

und Ausdehnung des Tumors auch laparoskopisch möglich ist [105], als effektiv erwiesen [98,99,106-108] und wird als Methode der ersten Wahl empfohlen [109]. Da die Prognose dieser Tumoren entscheidend vom Vorhandensein oder Fehlen invasiver Malignität abhängt, ist präoperativ die Bestätigung oder der Ausschluß malignen Wachstums von großem Nutzen für die Entwicklung einer Behandlungsstrategie [1,110].

Die EUS ist hilfreich bei der Differenzierung von Pankreasläsionen [111], und die vorliegende Arbeit verdeutlicht die Nützlichkeit der EUS-FNA für die präoperative Bestätigung der Diagnose, wodurch die Durchführbarkeit einer organerhaltenden Operation besser eingeschätzt werden kann.

Neuroendokrine Tumoren sind semimaligne Tumoren, die sich weniger aggressiv verhalten als Adenokarzinome des Pankreas. Funktionelle Tumoren können sich zwar durch ihre neurohormonale Sekretion klinisch bemerkbar machen, sind aber schwierig zu lokalisieren; die nicht-sekretorischen Varianten hingegen lassen sich klinisch schwer diagnostizieren [112,113]. Sie sind lokal aggressiv und neigen zu früher Metastasierung, aber bis zu 50% sind kurativ resektabel [114,115]. Organerhaltende Resektionen eignen sich besonders für noch nicht metastasierte neuroendokrine Tumoren [98,99,108,113]. Während die Enukleation sich bei kleinen, früh diagnostizierten und gut zugänglichen oberflächlichen Tumoren anbietet, wird die Mittelsegmentresektion bei in Hals oder Korpus des Pankreas gelegenen Tumoren und die Linksresektion bei Lokalisationen im Pankreasschwanz bevorzugt [114,115,116]. Die EUS hat sich bei der Lokalisierung neuroendokriner Pankreastumoren als nützlich erwiesen [117-120] und hat einen besonderen Stellenwert in der Entdeckung von Tumoren im posterioren Pankreasanteil, die oft sogar dem Chirurgen entgehen, so dass die EUS insbesondere zur Diagnostik endokriner Pankreastumoren anstelle des CTs als Methode der ersten Wahl diskutiert

wird [20,121].

Nicht zuletzt wird mit dem frühzeitigen Einsatz der EUS-FNA in der präoperativen Diagnostik neuroendokriner Pankreastumoren auch eine beachtliche Kostenreduktion von bis zu 42% erzielt. Bansal hat 1999 36 Patienten, die zur präoperativen Lokalisierung eines endokrinen Pankreastumors endosonographisch untersucht worden waren, verglichen mit 36 Patienten, die unmittelbar vor Einführung der Endosonographie chirurgisch exploriert wurden: die EUS konnte die präoperativen Kosten allein zur Lokalisation des Tumors von 4846 \$ auf 2620 \$ senken [120]. Durch den Einsatz der EUS-FNA gelang bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten präoperativ der zytologische Nachweis und die erfolgreiche organerhaltende Resektion dieser Tumoren. Harewood beschreibt 2001, dass die EUS-FNA mit 15938 \$ im Vergleich zur CT-FNA (16378 \$) oder der operativen Evaluierung (18723 \$) die am wenigsten kostspielige Methode zum Staging von Pankreaskarzinomen darstellt [122].

5.3 Fazit

Die EUS-FNA ist zuverlässig, äußerst risikoarm, wenig invasiv und vergleichsweise kostengünstig. Sie besitzt das Potential sich zum Standard der zytologischen Diagnostik von Pankreasraumforderungen zu entwickeln [123]. Primäre Pankreaskarzinome, Pankreasmetastasen anderer Primarien sowie Borderline-Tumoren wie muzinöse Borderline-Zystadenome und nicht-sekretorische endokrine Tumoren, können, vor allem auch in einem frühen, Stadium, zuverlässig lokalisiert und von einander oder von benignen Veränderungen unterschieden werden.

Die präoperative Lokalisation und zytologische Bestimmung der Dignität der mit der EUS dargestellten Raumforderungen hatte bei 59,8% der im Rahmen dieser Arbeit

untersuchten Patienten einen entscheidenden Einfluss auf die weitere Behandlung: bei Patienten mit benignen Veränderungen des Pankreas konnte zum großen Teil auf weitere oder ausgedehnte operative Maßnahmen verzichtet werden. Patienten mit Metastasen anderenorts lokalisierter Primärtumoren konnten einer adäquaten Therapie zugeführt werden, und bei den Patienten mit Borderline-Tumoren gestattete die präoperativ gesicherte Diagnose "maßgeschneiderte" Pankreas(teil)resektionen. So konnte die Funktion von Pankreas und Duodenum und damit die Lebensqualität dieser Patienten weitgehend bewahrt werden.

6. Zusammenfassung

Diese Arbeit hat prospektiv bei 122 Patienten mit klinischem oder radiologischem Verdacht auf Pankreaskarzinom untersucht, in wie weit die endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion (EUS-FNA) in der Lage ist, eine zuverlässige Artdiagnose zu stellen. Die gewonnene zytologische Diagnose wurde mit der operativen Histologie oder dem klinischen Verlauf verglichen. Zusätzlich wurde untersucht, welchen Einfluss die Ergebnisse auf das therapeutische Vorgehen der Patienten hatten.

Die Treffsicherheit der EUS-FNA für die präoperative Diagnostik von Pankreastumoren lag bei 86,9% und liegt damit im Bereich anderer Studien. Somit hat sich die Methode als zuverlässig und sicher erwiesen. Bei 73 Patienten war eine maligne Erkrankung nachgewiesen worden. Von diesen waren 12 Pankreasmetastasen anderer Primärtumoren und 12 Borderline-Tumoren. Ein über die Erwartungen herausragender großer Anteil von 32,9% waren somit keine primären Pankreaskarzinome.

Diese Erkenntnis und die davon ausgehende Botschaft ist neben der diagnostischen Zuverlässigkeit der Methode eines der wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeit. Die Patienten profitierten durch die geänderte Diagnose und ein dadurch der Erkrankung angepasstes Management. Als direkte Konsequenz wurde das therapeutische Vorgehen in 59,8% abgeändert.

Diese Untersuchung hat gezeigt, dass die EUS-FNA eine wertvolle Bereicherung zur präoperativen Evaluierung verschiedener maligner und auch benigner Pankreasläsionen darstellt, die zumindest zum Zeitpunkt der Untersuchung als bisher einzige Technik eine derart differenzierte und genaue präoperative Diagnostik ermöglicht.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. **Fritscher-Ravens** A, Izbicki J, Sriram PVJ, Krause C, Knoefel WT, Topalidis T, Jaeckle S, Thonke F, Soehendra N (2000) Endosonography-guided fine-needle aspiration extending the indication for organ-preserving pancreatic surgery. *Am J Gastroenterol* 95:2255-2260
2. **Bhutani** MS, Hawes RH, Baron PL, Sanders-Cliette A, Van Velse A, Osborne JF, Hoffmann BJ (1997) Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions. *Endoscopy* 29:854-58
3. **Gines** A, Vazquez-Sequeiros E, Soria MT, Clain JE, Wiersema MJ (2002) Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 56:291-6
4. **Jhala** D, Eloubeidi M, Chhieng DC, Frost A, Eltoum IA, Roberson J, Jhala N (2002) Fine needle aspiration of the islet cell tumor of pancreas: a comparison between computerized axial tomography and endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy. *Ann Diagn Pathol* 6:106-12
5. **Binmoeller** KF, Thul R, Rathod V et al. (1998) Endoscopic ultrasonography guided 18-gauge, fine needle aspiration biopsy of the pancreas using a 2.8 mm channel convex array echoendoscope. *Gastrointest Endosc* 47:121-27
6. **Fritscher-Ravens** A, Topalidis T, Bobrowski C, Krause C, Thonke F, Jäckle S, Soehendra N (2001) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in focal pancreatic lesions: A prospective intraindividual comparison of two needle assemblies. *Endoscopy* 33:484-490
7. **Cello** JP (2003) Carcinoma of the Pancreas. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds) *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 7th edn. Saunders, Philadelphia, S. 1872-79
8. **Simeone** DM, Mulholland MW (2003) Pancreas: Anatomy and Structural Anomalities. In: Yamada T (ed) *Textbook of Gastroenterology*, 4th edn. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, S. 2015-16
9. **Moore** KL (1992) *Clinically Oriented Anatomy*. 3rd edn. Williams and Wilkins, Baltimore
10. **Scarpelli** DG (1999) Pancreas. In: Rubin E, Farber JL (ed) *Pathology* 3rd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, S. 842
11. **Moore** KL (1990) *Embologie: Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen*. 3. Aufl. Schattauer Stuttgart; New York
12. **Büchler** MW, Uhl W, Malfertheiner P (2004) *Pankreaserkrankungen*. 2. Aufl. Karger, Basel.

13. **Yeo CJ**, Cameron JL, Lillemoe KD et al. (1995) Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 221:721
14. **Warshaw A.L**, Rattner D.W, Castillo C.F, Z'Graggen K (1998) Middle segment pancreatectomy. *Arch Surg* 133:327-31
15. **Izbicki JR**, Bloechle C, Boering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE (1998) Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: A prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 6:771-79
16. **Fritscher-Ravens A**, Sriram P.V.J, Krause C, Atay Z, Jaeckle S, Thonke F, Brand B, Bohnacker S, Soehendra N (2001) Detection of pancreatic metastases by EUS-guided fine-needle aspiraton. *Gastroinest Endoc* 53:65-70
17. **Z'Graggen K**, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Sigala H, Warshaw L (1998) Metastases to the pancreas and their surgical extirpation. *Arch Surg* 133:113-18
18. **Carson HJ**, Green LK, Castelli MJ, Reyes CV, Prinz RA, Gattuso P (1995) Utilization of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of metastatic tumors to the pancreas. *Diagn Cytopathol* 12:8-13
19. **Farnell MB**, Nagorney DM, Sarr MG (2001) The Mayo Clinic approach to the surgical treatment of adenocarcinoma of the pancreas. *Surg Clin North Am* 81:611-23
20. **Ardengh JC**, Rosenbaum P, Ganc AJ, Goldenberg A, Lobo EJ, Malheiros CA, Rahal F, Ferrari AP (2000) Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT. *Gastrointest Endosc* 51:552-5
21. **Mallery JS**, Centeno BA, Hahn PF, Chang Y, Warshaw AL, Brugge WR (2002) Pancreatic tissue sampling guided by EUS, CT/US and surgery: a comparison between sensitivity and specificity. *Gastrointest Endosc.* 56:218-24
22. **Vergara V**, Garripoli A, Marucci MM, et al. (1993) Colon cancer seeding after percutaneous fine needle aspiration of liver metastases. *J Hepatol* 18:276-8
23. **Yamada N**, Shinzawa H, Ukai K et al. (1993) Subcutaneous seeding of small hepatocellular carcinoma after fine needle aspiration biopsy. *J Gastroenterol Hepatol* 8:195-8
24. **Micames C**, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, Hurwitz H, Pappas T, Tyler D, McGrath K (2003) Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc.* 58:690-5
25. **Giovannini M**, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I (1995) Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy* 27:171-7

- 26. Fritscher-Ravens A** (2003) Endoscopic ultrasound evaluation in the diagnosis and staging of lung cancer. *Lung Cancer* 41:259-67
- 27. Gress FG, Savides T, Sandler A et al.** (1997) Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography and computed tomography in the preoperative staging of non small-cell lung cancer: A comparison study. *Ann Intern Med* 127:604-12
- 28. Fritscher-Ravens A, Brand B, Bohnacker S, Sriram P, Soehendra N** (2000) Technique of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration of the lymphnodes. *Gastrointest Endosc* 2:142-14
- 29. Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Topalidis T, Hauber HP, Meyer A, Soehendra N, Pforte A** (2000) Diagnosing sarcoidosis using endosonography-guided fine-needle aspiration. *Chest* 118:928-35
- 30. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Lehmann GA.** Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc* 1997;45(3):243-50
- 31. O'Toole D, Palazzo L, Arotcarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, Amaris J, Ruzsniowski P** (2001) Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 53:470-4
- 32. Raut CP, Grau AM, Staerkel GA, Kaw M, Tamm EP, Wolff RA, Vauthey JN, Lee JE, Pisters PW, Evans DB** (2003) Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *Gastrointest Surg.* 118-26
- 33. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD** (1997) The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 45:387-93.
- 34. Faigel D, Ginsberg G, Bentz J, Gupta P, Smith D, Kochman M** (1997) Endoscopic ultrasound guided real-time fine-needle aspiration biopsy of the pancreas in cancer patients with pancreatic lesions. *J Clin Oncol* 15:1439-1443.
- 35. Nyman RS, Cappelen-Smith J, Brismar J, et al.** (1995) Yield and complications in ultrasound guided biopsy of abdominal lesions. *Acta Radiol* 36:485-90
- 36. Johnson DE, Pendurthi TK, Balshem AM, et al.** (1997) Implications of fine-needle aspiration in patients with resectable pancreatic cancer. *Am Surg* 63:675-80
- 37. Edonte Y, Ben-Haim SA, Malberger E** (1991) Value of direct fine needle aspiration cytology of palpable abdominal masses. *Am J Med* 91:377-82
- 38. Gupta R** (1995) Value of image guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of pancreatic malignancies. *Diagn Cytopathol* 13:120-3

- 39. Harewood GC, Wiersema LM, Halling AC, Keeney GL, Salamao DR, Wiersema MJ (2002)** influence of EUS training and pathology interpretation on accuracy of EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 55:669-73
- 40. Mertz H, Gautam S (2004)** The learning curve for EUS-guided FNA of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 59:33-7
- 41. Gilbert DA, DiMarino AJ, Jensen DM, Katon RM, Kimmey MB, Laine LA et al. (1992)** Status evaluation: endoscopic ultrasonography. American Society for Gastroenterology Endoscopy. Technology Assessment Committee. *Gastrointest Endosc* 38:747-9
- 42. Catalano MF, Sivak MV jr, Tio TL, Yasuda K (1994)** Endoscopic ultrasonography (EUS): a summary of the conclusions of the Working Party for the Tenth World Congress of Gastroenterology Los Angeles, California October, 1994. The Working Group on Endoscopic Ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 89:S138-43
- 43. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL (2004)** Pancreatic cancer. *Lancet* 27;363:1049-57
- 44. Catanzaro A, Richardson S, Veloso H, Isenberg GA, Wong RC, Sivak MV Jr, Chak A (2003)** Long-term follow-up of patients with clinically indeterminate suspicion of pancreatic cancer and normal EUS. *Gastrointest Endosc* 58:836-40
- 45. Raimondo M, Wallace MB (2004)** Diagnosis of early pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? *JOP* 5:1-7
- 46. Löwenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al. (1993)** Pancreatitis and the risk of cancer. *N Engl J Med* 328:1433-7
- 47. Barawi M, Gottlieb K, Cunha B, Portis M, Gress F (2001)** A prospective evaluation of the incidence of bacteremia with EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc*. 53:189-92
- 48. Vilmann P, Hancke S, Henricksen FW, et al. (1993)** Endosonographically guided fine-needle aspiration biopsy of malignant lesions in the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 25:523-7
- 49. Vilmann P (1996)** Endoscopic ultrasonography-guide fine-needle aspiration biopsy of lymphnodes. *Gastrointest Endosc* 43:24-29
- 50. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M et al. (1997)** Endosonography guided fine-needle aspiration biopsy: Diagnostic accuracy and assessment. *Gastroenterology* 112:1087-1095
- 51. Vilmann P, Hancke S (1996)** A new biopsy handle instrument for endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy. *Gastrointest Endosc* 43: 238-43
- 52. Bhutani MS, Suryaprasad S, Moezzi J et al. (1999)** Improved technique for performing endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of lymphnodes.

Endoscopy 31:550-53

53. Silvestri GA, Hoffmann BJ, Bhutani MS et al. (1996) Endoscopic ultrasound with fine needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 61:1441-46

54. Erickson RA, Sayage-Rabie L, Beissner S (2000) Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 51:184-90

55. Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Schröder S, Topalidis T, Bohnacker S, Soehendra N (2000) Stromal tumor as a pitfall in EUS-guided fine-needle aspiration cytology. *Gastrointest Endosc.* 51:746-9.

56. Longnecker DS (1994) The quest for preneoplastic lesions in the pancreas. Editorial. *Arch Pathol Lab Med* 118:226

57. Furukawa T, Chiba R, Kobari M, Matsuno S, Nagura H, Takahashi T (1994) Varying grades of epithelial atypia in the pancreatic ducts of humans. *Arch Pathol Lab Med Mar* 118:127-34

58. Solcia E, Capella C, Klöppel G (eds) (1997) Atlas of Tumor Pathology (3rd series), Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C

59. Guerrieri C, Högberg T, Wingren S, Fristedt S, Simonsen E, Boeryd B (1994) Mucinous borderline and malignant tumors of the ovary. *Cancer* 74:2329-40

60. Atay Z (1981) The reliability of cytodiagnosis in determining malignancy and histogenetic tumor type. In: Nakhosteen JA and Maassen W (eds) *Bronchology: Research, Diagnostic and therapeutic aspects*. Martinus Nijhoff Publishers, Boston S. 37-42.

61. Chang KJ (1995) Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic tumors. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 5:724-34

62. Cahn M, Chang K, Nguyen P, Butler J (1996) Impact of endoscopic ultrasound with fine needle aspiration on the surgical management of pancreatic cancer. *Am J Surg* 172: 470-72.

63. Buscail L, Escourrou J, Delvaux M, Louvel D, Lapeyre F, Tregan A (1995) A comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography and ERCP. *Pancreas* 10:251-57.

64. Cannon ME, Carpenter SL, Elta GH, Nostrant TT, Kochmann ML, Ginsberg GG, Stotland B, Rosato EF, Morris JB, Eckhauser F, Scheimann JM (1999) EUS compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms. *Gastrointest Endosc.* 50:27-33

65. Mueller MF, Meyenberger C, Berolringer P et al. (1994) Pancreatic tumors:

evaluation with endoscopic US, CT and MR. *Radiology* 190:745-57

66. Kapadia C.R (1997) Pancreatic cancer: Diagnosis and staging at one sitting. *Gastroenterology* 113:1417-18

67. Palazzo L, Roseau G, Gayet B, et al. (1993) Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. *Endoscopy* 25:459-64

68. Gloor B; Todd KE, Reber HA (1997) Diagnostic workup of patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer* 79:1780-6.

69. Howard T, Chin AC, Steib EW, et al. (1997) Value of helical computed tomography angiography, and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma. *Am J Surg* 174:237-41

70. Saisho H, Yamaguchi T (2004) Diagnostic imaging for pancreatic cancer: computed tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Pancreas* 28:273-8

71. Argawal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L (2004) Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *AM J Gastroenterol* 99:844-50

72. O'Malley ME, Boland GWL, Wood BJ, et al. (1999) Adenocarcinoma of the head of the pancreas: Determination of surgical unresectability with thin-section pancreatic-phase helical CT. *AJR* 173:1513-8

73. Furukawa H, Takaysu K, Mukai K, et al. (1996) Computed tomography of pancreatic adenocarcinoma: Comparison of tumor size measured by dynamic computed tomography and histopathologic examination. *Pancreas* 13:231-5

74. Rösch T, Lightdale C.J, Botet J.F et al. (1992) Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasound. *New Engl J Med* 326:1721-26

75. Legmann P, Vignaux O, Dousste B, et al. (1998) Pancreatic tumors: Comparison of dual phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR* 170:1315-22

76. Rivadeneira DE, Pochapin M, Grobmyer SR, Lieberman MD, Christos PJ, Jacobson I, Daly JM (2003) Comparison of linear array endoscopic ultrasound and helical computed tomography for the staging of periampullary malignancies. *Ann Surg Oncol*.10:890-7

77. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheimann JM (2000) Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol*. 95:2271-7

78. Sundin A, Erickson B, Bergström M, Langström B, Oberg K, Orlefors H (2004) PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Ann NY Acad Sci* 1014:246-57

79. Rasanen JV, Sihvo EI, Knuuti MJ, Minn HR, Luostarinen ME, Laippala P,

Viljanen T, Salo JA (2004) Prospective analysis of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 10:954-60

80. Kremer B, Henne-Bruns D, Grimm (1997) Instrumental diagnosis for therapy decision making – what is possible and desirable, what is indispensable and what is superfluous in tumors of the pancreas? *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 114:379-82

81. Balci NC, Semelka RC (2001) Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Radiol* 38:105-12

82. Rickes S, Unkrodt K, Neye H, Ocran KW, Wermke W (2002) Differentiation of pancreatic tumors by conventional ultrasound, unenhanced and echo-enhanced power Doppler sonography. *Scand J Gastroenterol* 37:1313-20

83. Rickes S, Wermke W (2004) Differentiation of cystic pancreatic neoplasms and pseudocysts by conventional and echo-enhanced ultrasound. *J Gastroenterol Hepatol* 19:761-6

84. Meyer S, Bittinger F, Keth A, von Mach MA, Kann PH (2003) Endosonographically controlled transluminal fine needle aspiration biopsy: diagnostic quality by cytologic and histopathologic classification. *Dtsch Med Wochenschr* 128:1585-91

85. Eloubeidi MA, Chen VK, Eltroum IA, Jhala D, Chieng DC, Jhala N, Vickers SM, Wilcox CM (2003) Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and 30-day complications. *Am J Gastroenterol* 98:2663-8

86. Graham RA, Bankoff M, Herdiger R, et al. (1994) Fine needle aspiration biopsy of pancreatic ductal adenocarcinoma: Loss of diagnostic accuracy with small tumors. *J Surg Oncol* 55:92-4

87. Ferruci JT, Wittenberg J, Margolies MN, et al. (1979) Malignant seeding of the tract after fine needle aspiration biopsy. *Radiology* 130:345-6.

88. Hollerbach S, Willert J, Topalidis T, Reiser M, Schmiegel W (2003) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of liver lesions: histological and cytological assessment. *Endoscopy* 35:743-9

89. Paye F, Terris B, Ponsot P et al. (2003) Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: Pancreatic resections guided by preoperative morphological assessment and intraoperative frozen section examination. *Surgery* 127:536-44

90. Shaw JA, Vance RP, Geisinger KR et al. (1990) Islet cell neoplasms. A fine needle aspiration cytology study with immunocytochemical correlations. *Am J Clin Pathol* 94:142-9

91. Bell DA (1987) Cytologic features of islet cell tumors. *Acta Cytol* 31:485-92

- 92. Büchler** MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'Graggen K (2003) Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 138:1310-4
- 93. Warren** KW, Veidenheimer MC, Pratt HS (1967) Pancreatoduodenectomy for periampullary cancer. *Surg Clin North Am* 47:639-45
- 94. Frey** CF, Child CG, Fry W (1976) Pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Am Surg* 184:403-13.
- 95. Rossi** RL, Rothschild J, Braasch JW, Munson JL, ReMine SG (1987) Pancreatoduodenectomy in the management of chronic pancreatitis. *Arch Surg* 122:416-20
- 96. Stone** WW, Sarr MG, Nagorney DM, McIrath DC (1988) Chronic pancreatitis: results of Whipple's resection and total pancreatectomy. *Arch Surg* 123:815-19
- 97. Armstrong** T, Walters E, Varshney S, Johnson CD (2002) Deficiencies of micronutrients, altered bowel function, and quality of life during late follow-up after pancreatoduodenectomy for malignancy. *Pancreatology* 2:528-34
- 98. Sperti** C, Pasquali C, Ferronato A, Pedrazzoli S (2000) Median pancreatectomy for tumors of the neck and body of the pancreas. *J Am Coll Surg.* 190:715-6
- 99. Molino** D, Perrotti P, Antropoli C, Bottino V, Napoli V, Fioretto R (2001) Central segmental pancreatectomy in benign and borderline neoplasms of the pancreatic isthmus and body. *Chir Ital* 53:319-25.
- 100. Ishikawa** O, Ohigashi H, Sasaki Y, Imaoka S, Nakaizumi A, Uehara H, Tanaka S, Takenaka A (2002) Radical resection for pancreatic cancer. *Acta Gastroenterol Belg.* (65):166-70
- 101. Ectors** N (1999) Pancreatic endocrine tumors: Diagnostic pitfalls. *Hepatogastroenterology* 46:679-90
- 102. Oberg** K (1996) Neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Ann Oncol* 7:453-63
- 103. Wiedermann** B, Jensen RT, Mignon M, Modlin CI, Skogseid B, Doherty G, Oberg K (1998) Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: general recommendations by a consensus workshop. *World J Surg* 22:309-18
- 104. Nanson** EM (1954) An unusual case of carcinoma of the head of the pancreas. *Br J Surg* 41:439-41
- 105. Watanabe** Y, Sato M, Kikkawa H, Shiozaki T, Yoshida M, Yamamoto Y, Kawachi K (2002) Spleen-preserving laparoscopic distal pancreatectomy for cystic adenoma. *Hepatogastroenterology* 49:148-52

- 106. Sugiyama M, Atomi Y, Kurada A (1997)** Two types of mucin-producing cystic tumors of the pancreas: diagnosis and treatment. *Surgery* 122:617-25
- 107. Yamaguchi K, Ogawa Y, Chijiwa K, Tanaka M (1996)** Mucin hypersecreting tumors of the pancreas: assessing the grade of malignancy preoperatively. *Am J Surg* 171:427-31
- 108. Siech M, Mattfeld T, Schlosser W, Berger HG (2000)** Duodenum-preserving pancreatic head resection in patients with benign and borderline tumors of the pancreatic head. *Langenbecks Arch Surg.* 385:229-33
- 109. Ahn, YJ, Kim SW, Park YC, Jang JY, Yoon YS, Park YH (2003)** Duodenal-preserving resection of the head of the pancreas and pancreatic head resection with second-portion duodenectomy for benign lesions, low-grade malignancies, and early carcinoma involving the periampullary region. *Arch Surg.* 138:162-8
- 110. Sperti C, Cappellazzo F, Pasquali C, Militello C, Catalini S, Bonadimani B, Pedrazzoli S (1993)** Cystic neoplasms of the pancreas: problems in differential diagnosis. *Am Surg* 59:740-45
- 111. Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Shyonai T, Hirokawa N, Morita K (1997)** Solitary Cystic Tumor of the Pancreas: EUS Pathologic Correlation. *Gastrointest Endosc* 45: 268-76
- 112. Closset J, Delhaye M, Sperduto N, Rickaert F, Gelin M (1996)** Nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas: clinical presentation of 7 patients. *Hepatogastroenterology* 43: 1640-44.
- 113. Furukawa H, Mukai K, Kosuge T, Kanai Y, Shimada K, Yamamoto J, Mizuguchi Y, Ushio K (1998)** *Jpn J Clin Oncol* 28:255-61.
- 114. Eckhauser FE, Cheung PS, Vinik AI, Strodel WE, Lloyd RV, Thompson NW (1986)** Nonfunctioning neuroendocrine tumors of pancreas. *Surgery* 100: 978-88.
- 115. Cheslyn-Curtis S, Sitaram V, Williamson RC (1993)** Management of nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas. *Br J Surg* 80:625-27.
- 116. Peiper HJ (1993)** Surgical management of endocrine pancreatic tumors. In: Beger/Buechler/Malferheiner (eds.): *Standards in pancreatic surgery.* Springer Berlin, Heidelberg; S. 682-88
- 117. Rotman N, Sastre B, Fagniez PL (1993)** Medial pancreatectomy for tumors of the neck of the pancreas. *Surgery* 113:532-35
- 118. Warshaw AL (1988)** Conservation of the spleen with distal pancreatectomy. *Arch Surg* 123:550-53
- 119. Aldridge MC, Williamson RCN (1991)** Distal pancreatectomy with and without splenectomy. *Br J Surg* 78:976-79.

- 120. Bansal R, Tierney W, Carpenter S, Thompson N, Scheiman JM (1999)** Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 49:19-25.
- 121. De Angelis C, Carucci P, Repici A, Rizzetto M (1999)** Endosonography in decision making and management of gastrointestinal endocrine tumors. *Eur J Ultrasound*. 10:139-50
- 122. Harewood GC, Wiersema MJ (2001)** A cost analysis of endoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic head carcinoma. *Am J Gastroenterol* 96:2651-2656
- 123. Horwhat JD, Gress FG (2004)** Defining the diagnostic algorithm in pancreatic cancer. *JOP* 5:289-303

Aus dieser Arbeit sind folgende Publikationen hervorgegangen:

1. Fritscher-Ravens A, Izbicki JR, Sriram PV, Krause C, Knoefel WT, Topalidis T, Jaeckle S, Thonke F, Soehendra N.

Endosonography-guided, fine-needle aspiration cytology extending the indication for organ-preserving pancreatic surgery.

Am J Gastroenterol. 2000, 95:2255-60.

2. Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Krause C, Atay Z, Jaeckle S, Thonke F, Brand B, Bohnacker S, Soehendra N.

Detection of pancreatic metastases by EUS-guided fine-needle aspiration.

Gastrointest Endosc. 2001, 53:65-70.

3. Fritscher-Ravens A, Topalidis T, Bobrowski C, Krause C, Thonke E, Jackle S, Soehendra N.

Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in focal pancreatic lesions: a prospective intraindividual comparison of two needle assemblies.

Endoscopy. 2001, 33:484-90.

Danksagungen

Frau PD Dr. med. A. Fritscher-Ravens und Herrn Prof. Dr. med. N. Soehendra danke ich für die Überlassung des Themas.

Frau PD Dr. med. A. Fritscher-Ravens sage ich meinen Dank für die wohlwollende Betreuung der Arbeit und für die Überlassung der Abbildungen, für diese danke ich auch Herrn Dr. med. T. Topalidis.

Herrn Prof. Baudisch möchte ich für die Unterstützung bei den statistischen Berechnungen danken.

Tabellarischer Lebenslauf

Christina Krause, geb. am 26.01.1975 in Neuruppin

1994	Abitur am Gymnasium Blankenese, Hamburg
1994 - 1995	1 Semester Jura an der Universität Hamburg
1995 – 2002	Medizinstudium und Staatsexamen an der Universität Hamburg
2002 - 2003	Ärztin im Praktikum
01.01.2004	Approbation
seit 01.01.2004	Assistenzärztin in der Klinik für HNO-Heilkunde am Kreiskrankenhaus Winsen / Luhe

Eidesstattliche Versicherung

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

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