

Aus der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie,  
Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg  
Direktor Prof. Dr. med. Nib Soehendra

# Die Endosonographie in der Beurteilung fokaler Raumforderungen des Pankreas

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades  
eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg  
vorgelegt von

THOMAS PFAFF  
aus Marburg

Hamburg, 1999

Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am 8. Februar 2000

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches  
Medizin der Universität Hamburg

Sprecher: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. N. Soehendra

Sonja Gringel gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>3</b>
1.1 Die Endosonographie in der Pankreasdiagnostik	3
1.1.1 Normale Anatomie des Pankreas	3
1.1.2 Pankreaskarzinom	4
1.1.3 Pankreatitis	6
1.1.4 Neuroendokrine Pankreastumoren	7
1.1.5 Seltene Tumoren des Pankreas	8
1.1.6 Endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspiration	8
1.2 Ziele der Arbeit und Fragestellung	9
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>10</b>
2.1 Studienprotokoll	10
2.2 Instrumentarium	11
2.3 Untersuchungsablauf	12
2.3.1 Vorbereitung der Patienten	12
2.3.2 Endosonographische Untersuchung der Patienten	13
2.3.3 Endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspirationsbiopsie	15
2.4 Auswertung	16
2.5 Statistische Methoden	16
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>17</b>
3.1 Prospektive Analyse	17
3.1.1 Gesamtstichprobe	17
3.1.2 Differenzierung pankreatischer Raumforderungen	18
3.1.2.1 Differenzierung maligner und benigner Raumforderungen	18
3.1.2.2 Endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspirationsbiopsie	23
3.1.3 Vorhersage des TNM-Stagings von Pankreaskarzinomen	25
3.1.3.1 T-Staging	25
3.1.3.2 N-Staging	28

3.1.3.3 Kombiniertes T- und N-Staging	29
3.1.4 Komplikationen	29
3.2 Retrospektive Analyse endosonographischer Kriterien	29
3.2.1 Differenzierung von chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom	29
3.2.2 Vergleich kleiner und großer Pankreaskarzinome	31
3.2.3 Pankreaskarzinome der Stadien T2 und T3	32
3.2.4 Kriterien einer Gefäßinfiltration	33
3.2.5 Laborparameter zur Differenzierung von Pankreastumoren	33
<b>4 Diskussion</b>	<b>35</b>
4.1 Tumordetektion	35
4.2 Differenzierung pankreatischer Raumforderungen	36
4.2.1 Differenzierung maligner und benigner Raumforderungen	37
4.2.2 Endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspirationsbiopsie	40
4.3 Staging von Pankreaskarzinomen	41
4.3.1 Beurteilung von Gefäßinfiltrationen	43
4.3.2 Lymphknotenstaging	45
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>47</b>
<b>6 Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>49</b>
<b>7 Tabellenverzeichnis</b>	<b>50</b>
<b>8 Abbildungsverzeichnis</b>	<b>52</b>
<b>9 Literaturverzeichnis</b>	<b>53</b>
Danksagung	
Erklärung	
Curriculum vitae	

## 1 Einleitung

Das Pankreaskarzinom (CA) ist eine bedeutsame krebsbedingte Todesursache der westlichen Welt [19]. Es wird meist erst in fortgeschrittenen Stadien mit bereits infauster Prognose diagnostiziert, was eine 2-Jahres-Überlebensrate von nur 9% zur Folge hat [19]. Dies hängt mit dem biologischen Verhalten des Tumors zusammen, der früh lymphatisch metastasiert und benachbarte Organe infiltriert, wodurch er zum Diagnosezeitpunkt häufig nicht mehr resektabel ist. Mit steigender Verfügbarkeit bildgebender Verfahren wie abdominellem Ultraschall (AUS) und Computertomographie (CT) sind auch die Chancen der Tumorfrühdetektion gestiegen, selbst bei Tumoren ohne typische klinische Präsentation oder Laborbefunde, die den Verdacht auf eine Neoplasie lenken könnten. Für die Einleitung einer suffizienten Therapie ist die Differentialdiagnostik pankreatischer Raumforderungen (RF) essentiell und beinhaltet im besonderen die Unterscheidung einer malignen Erkrankung von der chronischen Pankreatitis (CP), die sowohl klinisch als auch in der Bildgebung ein Karzinom vortäuschen kann.

Die Entwicklung bildgebender Verfahren für die Pankreasdiagnostik ist noch nicht abgeschlossen. Die Limitationen etablierter Verfahren wie des transabdominellen Ultraschalls und der Computertomographie führten dazu, daß die Endosonographie (endosonographischer Ultraschall, EUS) in den letzten zehn Jahren eine dominante Rolle in der Untersuchung des Pankreas erlangt hat, sowohl in der Detektion fokaler Pankreasläsionen als auch beim Staging bekannter maligner Tumoren.

Bislang gab es allerdings nur wenige prospektive Studien, die fokale Pankreasläsionen untersuchten [13, 28, 29, 33, 37]. Viele Untersuchungen waren darüber hinaus in ihrer Aussage wegen einer Präselektion der Patientenkollektive (z.B. nur Patienten mit Pankreaskarzinomen oder Papillenkarzinomen) [29, 33, 46] und einer teilweise nur durch klinisches Follow-Up gesicherten Diagnose begrenzt [2, 13].

### 1.1 Die Endosonographie in der Pankreasdiagnostik

#### 1.1.1 Normale Anatomie des Pankreas

In der Endosonographie präsentiert sich das normale Pankreas mit einem homogenen Echobild und einer „Salz-und-Pfeffer“-Textur, die sich echodichter als die Leber darstellt [13]. Die lobuläre Struktur des Pankreas ist nicht immer auszumachen. Bei den meisten Patienten ist die ventrale Anlage des Pankreaskopfes weniger echodicht als die dorsale,

die mehr reflektierendes Fett enthält. Dadurch kann in einzelnen Fällen ein Tumor maskiert oder aber vorgetäuscht werden. Eine gründliche Betrachtung in verschiedenen Ebenen ist nötig, um sicherzugehen, daß es sich um einen physiologischen Befund handelt [38, 50].

Das Pankreasparenchym älterer Patienten (> 70 J.) zeigt ein leicht inhomogenes Echomuster [38, 50]. Auch Veränderungen ähnlich einer chronischen Pankreatitis (Kalzifikationen, betonte Organlobulierung) werden beschrieben. Das Pankreas kann atrophisch erscheinen oder lipomatotisch, ohne daß es sich um einen pathologischen Befund handelt, selbst zur Bildung asymptomatischer Pankreasgangsteine kann es kommen [16, 50].

Der durchschnittliche a.-p. Durchmesser des Caput beträgt 30 mm, des Corpus 25 mm und der Cauda 25 mm [26]. Die Größenmessung spielt in der Endosonographie des Pankreas jedoch keine relevante Rolle, da Meßpunkte kaum normierbar sind und raumfordernde Prozesse in erster Linie durch ein im Vergleich zum übrigen Pankreas unterschiedliches Echomuster auffindig gemacht werden [38].

Der Ductus pancreaticus hat im Caput einen mittleren Durchmesser von 2,4 mm, im Corpus von 1,8 mm und in der Cauda von 1,2 mm. Seine Wand wird eher als Grenzschicht denn als wirkliche Struktur wahrgenommen. Großkalibrige Seitenäste sollten nur in unmittelbarer Nähe des Hauptganges zu sehen sein, insbesondere in Corpus und Cauda [50].

Die Begrenzung des Pankreas besteht aus der gastroduodenalen Wand, großen Blutgefäßen und dem umgebenden Fettgewebe. Nicht immer ist die Grenze zum Fettgewebe scharf, wenngleich oft eine glatte oder gelappte Grenze sichtbar ist. Nach anterior (gastroduodenale Wand) und posterior (zum großen Teil Vena lienalis) ist das Pankreas deutlich zu differenzieren, schwierig hingegen ist die Abgrenzung nach cranial und caudal [38].

### **1.1.2 Pankreaskarzinom**

Das Pankreaskarzinom präsentiert sich in der Endosonographie als eine meist echoarme, inhomogene Raumforderung, die sich vom echoreicheren, homogenen Echomuster des gesunden Organs abhebt. Echofreie Bereiche im Inneren der Tumormasse können Tumornekrosen oder Einblutungen zeigen, und Schallschatten weisen auf Kalzifikationen hin. Im Falle einer direkten Infiltration in den Pankreasgang oder Gallen-

gang kommt es zu einer prästenotischen Dilatation, die ebenfalls endosonographisch gesehen werden kann [53].

Für das TNM-Staging ist die Beurteilung des gesamten Pankreas und der Gefäße von Bedeutung, außerdem einer eventuellen Infiltration des Magens, des Duodenums, des Ductus choledochus und der umgebenden Organe Leber und Milz. Besonders wichtig für die Klärung der Resektabilität ist die Suche nach einer Infiltration großer Gefäße. Von Bedeutung sind hierbei Vena portae, Arteria und Vena mesenterica superior, Arteria und Vena lienalis, sowie der Truncus coeliacus [7, 39]. Eine Infiltration der Vena cava ist durch Endosonographie nicht sicher zu beurteilen, tritt allerdings erst in einem weit fortgeschrittenen Tumorstadium auf [38].

Bei der Beurteilung des M-Stagings kommt der Endosonographie eine untergeordnete Rolle zu. Zum Ausschluß von Fernmetastasen (Met.) werden Computertomographie, abdomineller Ultraschall und Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) eingesetzt [28].

Tabelle 1-1 zeigt eine Übersicht zu Leistungskriterien verschiedener bildgebender Verfahren in der Pankreasdiagnostik: EUS, AUS und CT. Die Endosonographie ist anderen bildgebenden Verfahren in der Treffsicherheit, Sensitivität und Spezifität für die Detektion und Diagnose des Pankreaskarzinoms überlegen.

Autor	Jahr	n	Endosonographie %			Abdomineller US %			CT %		
			Treff.	Sens.	Spez.	Treff.	Sens.	Spez.	Treff.	Sens.	Spez.
<b>Rösch [42]</b>	1991	132	82	99	100	35	67	40	44	77	53
<b>Palazzo [33]</b>	1993	64	91	96	73	64	65	60			
<b>Müller [28]</b>	1994	49	96	94	100				67	69	64
<b>Giovannini [17]</b>	1994	94	96	100	96	46	48	60	66	69	83
<b>Nakaizumi [29]</b>	1995	49	96	94	97	88	78	91	88	65	94
<b>Yasuda [53]</b>	1995	146	98			75			80		

Tabelle 1-1: Ergebnisse bildgebender Verfahren in der Diagnostik des Pankreaskarzinomes (Treff.=Treffer, Sens.=Sensitivität, Spez.=Spezifität).

Tabelle 1-2 zeigt die Varianz der Treffsicherheit für das globale Pankreastumorstaging, die zwischen 64% und 89% liegt, und für das Staging in Abhängigkeit vom Tumorstadium, wobei Ergebnisse zwischen 33% und 100% angegeben werden [1, 20, 36, 46, 53].

Autor	Jahr	n	T-global %	pT1 %	pT2 %	pT3 %
<b>Rösch [36]</b>	1995	166*	80	80	81	85
<b>Tio [46]</b>	1996	70	84	100	78,3	84,8
<b>Yasuda [53]</b>	1995	37	89	86	80	100
<b>Gress [20]</b>	1997	16	88	100	83	89
<b>Akahoshi [1]</b>	1998	96	64	100	33	73

Tabelle 1-2: Treffsicherheit im Staging von Pankreaskarzinomen in Abhängigkeit vom Tumorstadium (\*Sammelstatistik, n=250 für T-global).

Zur Unterscheidung zwischen reaktiv-entzündlichen und metastatischen Lymphknoten (LK) werden eine Reihe endosonographischer Kriterien herangezogen, auf die in Kap. 4 näher eingegangen wird. Durch Endosonographie werden in der Literatur in der Vorhersage eines metastatischen Lymphknotens Treffsicherheiten zwischen 50% und 92% erzielt (Tabelle 1-3) [1, 17, 28, 33, 37, 46].

Autor	Jahr	n	Treffsicherheit %	Sensitivität %	Spezifität %
<b>Rösch [37]</b>	1992	40	72	-	-
<b>Palazzo [33]</b>	1993	38	74	62	100
<b>Müller [28]</b>	1994	22	64	40	83
<b>Giovannini [17]</b>	1994	25	92	100	83
<b>Tio [46]</b>	1996	36	69	92	26
<b>Akahoshi [1]</b>	1998	96	50	28	79

Tabelle 1-3: Treffsicherheit des EUS im der Vorhersage des N-Stadiums.

### 1.1.3 Pankreatitis

Die Merkmale der chronischen Pankreatitis in der Endosonographie variieren stark mit dem Grad der Krankheitsausprägung. Dabei kann das Pankreas entweder vergrößert, geschrumpft oder von normaler Größe sein, so daß die Größe allein kein Anhaltspunkt ist. Das Echomuster des Parenchyms ist häufig inhomogen mit Kalzifikationen, die als stark reflektierende Foci mit Schallschatten erscheinen. Bei starker Kalzifikation kann die Beurteilung des übrigen Organs und des Ductus pancreaticus behindert sein [38]. Akut entzündliche Bereiche erscheinen als hypodense Zonen, und das gesamte Organ wirkt durch fortschreitende hyperdense Fibrosierung betont lobuliert, wodurch auch seine äußere Begrenzung unregelmäßig, unscharf und wellig wird [10, 50]. Als Veränderungen des Hauptganges manifestieren sich Dilatationen sowie irreguläre und hyperdense Wandstrukturen. Auch die Seitenäste erscheinen erweitert mit Verjüngung in der

Peripherie [31, 50]. Intraluminale echoreiche Bezirke repräsentieren Proteinplugs oder Steine. Häufig kommt es zur Ausbildung von Pseudozysten, die schon bei sehr kleinen Durchmessern endosonographisch erfaßt werden können. Sie erscheinen echofrei und rund, ihr Auftreten ist solitär oder ein Konglomerat mehrerer Zysten. Ihre Wand kann unregelmäßig sein und sie enthalten möglicherweise echodichtes Material wie Detritus oder Blut. Die hintere Wand bewirkt eine Echoverstärkung [38]. Häufig induziert die Pankreatitis entzündlich bzw. reaktiv vergrößerte Lymphknoten [13].

Die Ergebnisse der EUS bei der Diagnose chronischer Pankreatitis aus der Literatur finden sich in Tabelle 1-4. In den Untersuchungen diente der Befund der Endoskopisch-retrograden-Pankreatikographie (ERP) als Goldstandard.

Autor	Jahr	n	Treffsicherheit %	Sensitivität %	Spezifität %
<b>Nattermann [31]</b>	1993	114	-	82	-
<b>Wiersema [49]</b>	1993	69	84	80	86
<b>Buscail [10]</b>	1995	44	-	88	100

Tabelle 1-4: Ergebnisse des EUS in der Vorhersage einer chronischen Pankreatitis.

Eine Unterscheidung zwischen chronischer und akuter Pankreatitis (AP) durch EUS wird als schwierig beschrieben, so daß letztlich der klinische Verlauf und die Symptomatik den Ausschlag für die Diagnose geben [50].

#### 1.1.4 Neuroendokrine Pankreastumoren

Neuroendokrine Tumoren des Pankreas zeigen häufig früh klinische Symptome und sind deswegen bei Diagnosestellung oft noch relativ klein. Sie präsentieren sich endosonographisch meist als echoarm, homogen und scharf zur Umgebung hin abgegrenzt. Allerdings können sie sich auch gegenteilig echoreich, inhomogen und unscharf begrenzt darstellen. In einigen Fällen stellt sich eine zentrale Echodensität dar. Eine Unterscheidung von Lymphknoten ist schwierig, wenn sie in unmittelbarer Nachbarschaft des Pankreas liegen [38, 43].

In einer Sammelstatistik (n= 73) gibt Rösch[38] für die Detektion neuroendokriner Tumoren durch EUS eine Sensitivität von 92% an. Seine eigenen Untersuchungen ergaben eine Sensitivität von 82% (n= 37) [40]. Schumacher erreichte in einer Studie mit Insulinomen (n= 14) eine Sensitivität von 57% [43].

### **1.1.5 Seltene Tumoren des Pankreas**

Seltene Tumoren des Pankreas sind Adenome, die sich als nichtinfiltrierende Tumoren innerhalb des Pankreas oder der Papille zeigen. Zystadenome und Zystadenokarzinome stellen sich ähnlich als Tumoren mit multiplen zystischen und soliden Anteilen dar, mit scharfer Abgrenzung, dicker Wandstruktur und papillären Projektionen, die septale Strukturen repräsentieren [8, 25].

Papillentumoren werden als Wandverdickungen des Duodenums in Höhe der Papille sichtbar. Möglichkeiten und Probleme gleichen denen der Diagnostik bei Pankreastumoren. Die Treffsicherheit der EUS in der Visualisierung wird von Rösch [38] in einer Sammelstatistik mit 97% (n= 103) angegeben. Andere Autoren geben Treffsicherheiten für das Tumorstaging zwischen 84,4% und 100% an [28, 46].

In seltenen Fällen können im Pankreas Fernmetastasen eines nichtpankreatischen Primarius wachsen. Sie zeigen keine uniforme Morphologie [32].

### **1.1.6 Endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspiration**

Eine Feinnadel-Aspirationsbiopsie (FNAB) kann zusätzlich zum EUS vorgenommen werden, wenn sich durch die Diagnose der Dignität einer Raumforderung therapeutische Konsequenzen ergeben. Die Sensitivität der FNAB für die Vorhersage von Pankreaskarzinomen bei endosonographisch nachgewiesenen Tumoren liegt in der Literatur bei ca. 75% mit einer Spezifität von 100% [6, 18].

Zysten können abpunktiert und entleert werden. Ihr Inhalt wird zytologisch untersucht, um eine Differenzierung zwischen einer benignen Zyste bzw. Pseudozyste und neoplastischen Veränderungen, beispielsweise dem muzinösen Adenokarzinom, zu erzielen. Auch die Tumormarkerkonzentrationen im Punktat werden für die Vorhersage eines Malignoms bestimmt, allerdings bei geringer Spezifität [27, 51].

Mögliche Komplikationen sind Blutungen oder eine iatrogene akute Pankreatitis mit meist gutartigem Verlauf [6, 21]. Eine Aussaat von Tumorzellen in den Einstichkanal wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Die für die transkutane Punktion beschriebene Tumoraussaat verliert für die EUS-gesteuerte FNAB auch dadurch an Bedeutung, daß der Stichkanal bei einer folgenden Resektion in der Regel vollständig entfernt wird.

## **1.2 Ziele der Arbeit und Fragestellung**

Die Endosonographie ist ein nicht invasives Verfahren, das bei der Diagnostik von Raumforderungen des Pankreas zunehmend Verwendung findet.

Ziele der vorliegenden Studie sind:

1. Die prospektive Darstellung des diagnostischen Spektrums der Endosonographie bei Patienten mit Verdacht auf eine fokale Raumforderung des Pankreas,
2. die Überprüfung der endosonographischen Diagnosen und des Tumorstaging anhand der histopathologischen Befunde,
3. die retrospektive Prüfung endosonographisch-morphologischer Kriterien und ihrer Gewichtung für die Differentialdiagnostik zwischen malignen und benignen Pankreasraumforderungen, und die Vorhersage einer Gefäßbeteiligung bei malignen Tumoren,
4. die Analyse von Fehlerquellen für diagnostische Irrtümer sowie Over- und Understaging von Pankreaskarzinomen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienprotokoll

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden alle Patienten erfaßt, die im Zeitraum von August 1996 bis November 1997 zur Abklärung einer vermuteten Raumforderung des Pankreas der Klinik für interdisziplinäre Endoskopie des Universitätskrankenhauses Eppendorf in Hamburg zugewiesen wurden. Aufgenommen in die Studie wurden alle Patienten, bei denen sich endosonographisch der Verdacht auf eine solide Raumforderung im Pankreas bestätigt hatte, der aufgrund auffälliger Befunde in Labor oder bildgebenden Verfahren wie Endoskopisch-retrograder-Cholangio-Pankreatikographie (ERCP), CT, MRT oder abdominellen Ultraschall entstanden war. Außerdem mußte am Ende der Studienzeit ein histologischer Befund des Tumors verfügbar sein.

Ausgeschlossen waren Patienten mit dem endosonographischen Befund einer diffusen Parenchymveränderung des Pankreas ohne fokale Läsion.

Gesammelt wurden Informationen zu Alter, Geschlecht und Beschwerden der Patienten wie Schmerzen und Gewichtsverlust. Entsprechend der Morphologie wurden dem endosonographischen Befund eine Diagnose zugeordnet (siehe Kap. 2.3.2) und in einem Arbeitsbogen nach der Untersuchung die in Tabelle 2-1 aufgeführten Kriterien und Befunde dokumentiert.

Betrachteter Organbereich	mögliche endosonographische Befunde bzw. Eigenschaften
<b>gesamtes Pankreas</b>	normal, atrophisch, vergrößert, ödematös, akzentuiert lobuliert, unscharf begrenzt, wellige Ränder, Kalzifikationen
<b>Raumforderung</b>	Lokalisation, Größe, Begrenzung, Beschaffenheit (solide, zystisch, multizystisch), Homogenität, Echogenität, T-Stadium
<b>Gefäße</b>	Grenzschrift aufgehoben, Tumor ummauert Gefäß, Tumor eingewachsen, Kollateralenbildung
<b>Pankreasgang</b>	normal, erweitert, hyperdens, unregelmäßig, Abbruch, Seitenäste sichtbar, Stein, Durchmesser
<b>Lymphknoten</b>	Lokalisation, Form, Größe, Begrenzung, Echogenität, N-Stadium

Tabelle 2-1: Betrachtete Organbereiche und dokumentierte Befunde.

In der Studie mitprotokolliert wurden die verfügbaren Laborparameter Amylase und Lipase im Serum sowie das gesamte Serumbilirubin und der Tumormarker CA 19-9 (Carbohydrate Antigen).

Die Diagnosesicherung erfolgte histologisch entweder nach Laparotomie oder durch FNAB. Eine Auswertung der Operationsberichte geschah hinsichtlich der Tumorklassifikation, der Größe des Tumors und des TNM-Stadiums. Die Histologieberichte ergaben die endgültige Diagnose und das TNM-Stadium. Bei 2 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren wurde die Diagnose histologisch durch FNAB gesichert.

Alle gewonnenen Daten wurden in einer zuvor entwickelten computergestützten Datenbank gespeichert, die durch ein Passwort vor dem Zugriff Unberechtigter geschützt war.

## 2.2 Instrumentarium

Zur Endosonographie wurde das Olympus GF-UM 20 Echoendoskop (Olympus Optical Inc., Tokio, Japan) (Tabelle 2-2) eingesetzt, dessen unflexible Spitze (4 cm lang) distal den Ultraschalltransducer enthielt. Erzeugt wurde ein 360°-Bild im B-Mode, das radial zur Schaftachse des Instrumentes stand. Das optische System, eine Schrägblickoptik, und die Kontrolle der Bewegung der Gerätespitze funktionierten wie bei konventionellen Endoskopen.

Zur Optimierung der akustischen Kopplung wurde über die Transducerspitze ein Ballon gestülpt und mit Wasser gefüllt. Jeweils ein Arbeitskanal diente zur Instillation von Wasser, zum Absaugen und zum Füllen des Ballons.

	Morphologische Beurteilung		EUS-gesteuerte FNAB	
	Olympus GF-UM 20	Olympus XGF-UC4	Olympus GF-UM 30P	Pentax FG-32 UA
	<b>Länge</b>	1055 mm	1050 mm	1245 mm
<b>Durchmesser Schaft</b>	11,7 mm	11,3 mm	11,7 mm	10,2 mm
<b>Durchmesser Spitze</b>	13,2 mm	12,8 mm	13,2 mm	11,5 mm
<b>Durchm. Arbeitskanal</b>	2,0 mm	2,8 mm	2,8 mm	2,0 mm
<b>Blickwinkel</b>	45°	85°	80°	105°
<b>Sektorbild</b>	360°	180°	250°	100°
<b>Frequenz</b>	7,5 / 12 MHz	7,5 MHz	7,5 MHz	7,5 MHz

Tabelle 2-2: Technische Daten der verwendeten Echoendoskope.

Zur FNAB wurde jeweils eines der folgenden Echoendoskope eingesetzt (Tabelle 2-2): Olympus XGF-UC4, Olympus GF-UM 30P (Olympus Optical Inc., Tokio, Japan) und Pentax FG-32 UA (Pentax Handelsgesellschaft GmbH, Hamburg). Alle verwendeten Geräte erzeugten ein zum Schaft paralleles Sektorbild, so daß die Nadel bei der Biopsie in ihrem gesamten Verlauf im Ultraschallbild beobachtet werden konnte. Zur optischen Kopplung fand auch hier jeweils ein wassergefüllter Latexballon Anwendung. Als Biopsiehandgriff wurde der GIP Hancke-Vilmann Handgriff (GIP Medizintechnik, Deutschland) benutzt, welcher der manuellen Führung der Biopsienadel diente. Zwei verschiedene Nadeltypen kamen in dieser Studie zum Einsatz: Eine 18 Gauge (1,0 mm) Biopsienadel vom Menghinityp und eine 22 Gauge (0,7 mm) Aspirationsnadel. Die Nadeln waren aus Gründen der Stabilität mit einem Mandrin versehen. Zum Schutz des Arbeitskanals befand sich die Nadel in einem flexiblen Metallhüllkatheter, der am Biopsiehandgriff eingeschraubt war. Entsprechend den unterschiedlichen Endoskopen wurden verschiedene Längen der Biopsienadel, des Mandrins und des Hüllkatheters verwendet.

### **2.3 Untersuchungsablauf**

Die EUS und FNAB wurden stets durch einen von zwei erfahrenen Untersuchern durchgeführt, zusammen mit einem Assistenten, der den Patienten zugleich überwachte. Zur Bedienung des Biopsiegerätes war ein weiterer Assistent notwendig.

#### **2.3.1 Vorbereitung der Patienten**

Die Untersuchung wurde ambulant am nüchternen Patienten durchgeführt. Es erfolgte eine Rachenanästhesie mit Xylocain-Spray. Zur Sedierung des Patienten wurden Diazepam (5-10 mg) oder Flunitrazepam (1-2 mg) sowie bei Bedarf zusätzlich Propofol (20 mg/5 min) intravenös verabreicht. Die Untersuchung fand in Linksseitenlage statt. Ein Latexballon wurde über die Spitze des Echoendoskopes gestülpt, auf Dichtigkeit überprüft und mit Gleitmittel bestrichen.

Im Falle einer geplanten FNAB wurde ein Objektträger für die Anfertigung von Ausstrichpräparaten und ein Becher mit Formaldehydlösung zur Aufnahme der Gewebeproben bereitgestellt und der Patient anschließend 24 Stunden stationär überwacht.

### 2.3.2 Endosonographische Untersuchung der Patienten

Unter Sicht wurde das Endoskop bis in das distale Ende des Duodenums, die Pars horizontalis, vorgeschoben. Nach Aspiration der intraluminalen Luft wurde von hier aus das Endoskop nach Aktivierung des Schallkopfes und Füllung des Ballons langsam zurückgezogen, wobei keine optische Kontrolle erfolgte. Die endosonographische Orientierung erfolgte anhand der anatomischen Leitstrukturen wie Leber, rechter Niere und der großen Gefäße wie Vena cava, Vena portae, Aorta, und Truncus coeliacus. Zur Inspektion des Papillenbereiches wurde das Wasser aus dem Ballon weitgehend abgelassen.

Durch Zurückziehen des Endoskopes wurde transduodenal zunächst der Processus uncinatus - der Aorta anliegend -, dann das gesamte Caput und Teile des Corpus sichtbar. In jedem Fall erfolgte die Darstellung von Ductus choledochus, Ductus wirsungianus und Papilla Vateri. Das Corpus und die Cauda des Pankreas wurden von der Hinterwand des Magens aus untersucht. Die EUS-Beurteilung beinhaltete die Charakterisierung der fokalen Raumforderung mit einer eventuellen Gefäßalteration, des übrigen Parenchyms, des Pankreasgangsystemes sowie der umgebenden Lymphknoten (Tabelle 2-1).

In der prospektiven Erhebung wurde eine Raumforderung als chronische Pankreatitis eingestuft, wenn eine verstärkte Organlobulierung, Kalzifikationen und/oder diffuse Gangveränderungen vorlagen. Eine Raumforderung wurde als maligne diagnostiziert, wenn sie eines der folgenden endosonographischen Kriterien ohne Zeichen einer chronischen Pankreatitis aufwies: Solide fokale Raumforderung, unregelmäßige Begrenzung, inhomogenes Echomuster oder bei Zeichen einer peripankreatischen Organ- bzw. Gefäßinfiltration. Die Diagnose eines malignen Herdbefundes in einer diffusen chronischen Pankreatitis erfolgte in der vorliegenden Studie nur bei weiteren Zeichen einer Tumorinvasivität.

Bei Karzinomverdacht wurde ein T- und N-Staging nach den Vorgaben der Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) vorgenommen [45]. Beim T-Staging des Pankreaskarzinoms wurde unterschieden zwischen T1a- (< 20 mm) und T1b-Tumoren (≥20 mm). T2-Tumoren zeigten eine Infiltration des umliegenden Fettgewebes, des Duodenums oder des Gallenganges. T3-Tumoren infiltrierten direkt die Vena portae, Vena lienalis, Vena mesenterica superior oder benachbarte Organe (Tabelle 2-3).

<b>T1a</b>	Tumor $\leq$ 20 mm, auf das Pankreas beschränkt
<b>T1b</b>	Tumor $>$ 20 mm, auf das Pankreas beschränkt
<b>T2</b>	Tumor infiltriert direkt Duodenum, Ductus choledochus und/oder peripankreatisches Gewebe
<b>T3</b>	Tumor infiltriert direkt Magen, Milz, Kolon und/oder große NachbargefäÙe
<b>N0</b>	Kein Befall regionärer Lymphknoten
<b>N1</b>	Befall regionärer Lymphknoten
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

Tabelle 2-3: TNM-Klassifikation der exokrinen Pankreastumoren nach UICC.

Tumoren der Papille wurden unterteilt in T1-Tumoren, die auf die Papille begrenzt waren, T2-Tumoren, die die Duodenalwand infiltrierten, T3-Tumoren, die  $\leq 20$  mm, und T4-Tumoren, die  $> 20$  mm das Pankreas oder andere benachbarte Organe infiltrierten (Tabelle 2-4).

<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor begrenzt auf die Papilla vateri
<b>T2</b>	Tumor infiltriert Duodenalwand
<b>T3</b>	Tumor infiltriert 20 mm oder weniger in das Pankreas
<b>T4</b>	Tumor infiltriert mehr als 20 mm in das Pankreas oder in andere benachbarte Organe
<b>N0</b>	Kein Befall regionärer Lymphknoten
<b>N1</b>	Befall regionärer Lymphknoten
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

Tabelle 2-4: TNM-Klassifikation für Karzinome der Papilla vateri nach UICC.

Das Lymphknoten-Staging wurde anhand der Lymphknotenstationen Nodi lymphatici coeliaci, aortici, pancreatici, pancreaticoduodenales et hepatici vorgenommen. Es wurde differenziert zwischen benignen und vermutlich malignen Lymphknoten. Die Lymphknoten wurden als benigne klassifiziert, wenn sie klein, echoreich, länglich, inhomogen und unscharf begrenzt waren. Als malignitätsverdächtig galten sie nur, wenn sie alle der folgenden üblichen morphologischen Kriterien erfüllten [13, 23]: Größe  $> 10$  mm, echoarm, rund und scharf begrenzt.

Die EUS-Diagnose eines Papillenadenoms wurde gestellt bei gut abgrenzbarem Tumor in der Papillenregion ohne Zeichen einer Infiltration von Duodenum, Pankreasparenchym oder Gangsystem. Ein Zystadenom wurde bei multizystischem Tumor mit

scharfer Abgrenzung, dicker Wandstruktur ohne Zeichen einer Infiltration diagnostiziert. Eine akute Pankreatitis wurde bei entsprechender Klinik und Laborkonstellation mit dem endosonographischen Bild diffuser echoarmer Vergrößerung von Anteilen des Pankreas vermutet.

Zur Dokumentation wurden von den endosonographischen Bildern Thermodrucker-Abzüge und Videoaufnahmen angefertigt.

### **2.3.3 Endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspirationsbiopsie**

Voraussetzungen für eine zusätzliche Feinnadel-Aspirationsbiopsie waren:

- Der endosonographische Verdacht auf eine maligne Raumforderung,
- ein Einfluß der Biopsiegewinnung aus der Raumforderung auf die Therapie,
- keine schon angesetzte Pankreasoperation,
- der Ausschluß von Pfortaderhochdruck mit perigastralen oder periduodenalen Kollateralen und erhöhtem Blutungsrisiko,
- der Ausschluß einer Blutgerinnungsstörung,
- die allgemeine Operabilität des Patienten.

Biopsiert wurde dabei die Raumforderung selbst und/oder regionale, maligne erscheinende Lymphknoten.

Nach endosonographischer Darstellung der Läsion und der Umgebung konnte ggf. durch einen Farb- und Pulsdoppler (Duplex-Sonographie) das Punktionsgebiet auf Gefäße hin untersucht werden. Unter Ultraschallkontrolle erfolgte das Vorschieben der Nadel in das Zielgewebe. Nach der Penetration wurde der Mandrin nochmals vorge-schoben, um die Nadel zu entleeren, und anschließend entfernt. Eine Spritze (10 ml) diente zum Ansaugen des Biopsates unter gleichzeitiger Vor-und-rück-Bewegung der Nadel im Zielgewebe. Danach erfolgte zunächst die Entfernung der Spritze, um den Unterdruck auszugleichen, und schließlich der Nadel samt Biopsiematerial.

Die Gewebeprobe wurde für die histologische Begutachtung in Formalin fixiert und das übrige Zellmaterial auf einem Objektträger luftgetrocknet, nach Pappenheim gefärbt und zytologisch untersucht. Die Proben galten als adäquat, wenn sie Zellen des Zielorgans enthielten.

## 2.4 Auswertung

In der prospektiven Auswertung wurden die Diagnosen durch Endosonographie mit den histopathologischen Befunden hinsichtlich der Vorhersage des Gewebetyps und des Tumorstadiums verglichen. Weiterhin wurde die mögliche Bedeutung des Tumormarkers CA 19-9 untersucht, wobei Serumspiegel von  $> 37$  kU/l als verdächtig auf eine maligne Erkrankung des Pankreas galten. Die Laborparameter Amylase und Lipase wurden zusammen bewertet, wobei zwischen „normal“ und „erhöht“ unterschieden wurde. Als Grenzwerte für die Amylase wurden 64 U/l und für Lipase 190 U/l gesetzt. Beim gesamt Bilirubin galt 1,1 mg/dl als Grenzwert zwischen „Cholestase“ und „keine Cholestase“.

In der retrospektiven Analyse wurden endosonographische Kriterien zur Vorhersage von Gewebetyp und Tumorstadium sowie einer Gefäßinfiltration geprüft.

## 2.5 Statistische Methoden

Der Chi-Quadrat-Test wurde eingesetzt, um die Vorhersagequalität der verschiedenen Kriterien für Malignität zu bestimmen. Der Fischer-Exakt-Test kam bei Zellen mit einer erwarteten Häufigkeit  $< 20$  zum Einsatz. Werte für  $p < 0,05$  wurden als signifikant und  $p < 0,001$  als hoch signifikant gewertet. Relatives Risiko und Odds-Ratio nach Mantel und Haenszel wurden zur Bestimmung geeigneter Kriterien für die Differenzierung von chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom berechnet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Prospektive Analyse

##### 3.1.1 Gesamtstichprobe

Insgesamt wurden im Erhebungszeitraum 463 Patienten zur Pankreasdiagnostik in die Klinik für interdisziplinäre Endoskopie überwiesen, bei denen der Verdacht auf eine Pankreasraumforderung bestand. Bei 105 Patienten zeigte der EUS ein unauffälliges Pankreas, bei 134 Patienten eine diffuse Parenchymveränderung ohne Anzeichen einer fokalen Läsion, bei 45 eine Pankreaszyste ohne solide Anteile. In 179 Fällen fand sich eine fokale Raumforderung im Pankreas. In die Studie wurden 115 Patienten aufgenommen, bei denen histopathologische Befunde des Tumors verfügbar waren. Davon waren 47 (41%) weiblich und 68 (59%) männlich. Der Altersmedian betrug 61 Jahre (von 27 bis 89).

Insgesamt fanden sich endosonographisch 73 Tumoren im Pankreaskopf, 14 peripapillär, 9 im Genu, 17 im Corpus, 1 in der Cauda und 1 extrapankreatisch. In Tabelle 3-1 sind die Lokalisationen der Raumforderungen aufgelistet. Sie hatten Größen zwischen 6 und 77 mm, der Median lag bei 30 mm.

EUS-Lokalisation	Caput	Genu	Corpus	Cauda	peripapillär	extrapank.	
Histologie	n	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Alle</b>	115	73 (63)	9 (8)	17 (15)	1 (1)	14 (12)	1 (1)
<b>Pankreas Ca ges.</b>	59	44 (75)	5 (8)	8 (14)		2 (3)	
Pank. CA pT1a	2	1 (50)		1 (50)			
Pank. CA pT1b	2	1 (50)		1 (50)			
Pank. CA pT2	20	17 (85)		1 (5)		2 (10)	
Pank. CA pT3	35	25 (71)	5 (14)	5 (14)			
<b>Papillen CA pT2</b>	6	1 (17)				5 (83)	
<b>Papillen CA pT3</b>	5	1 (20)				4 (80)	
<b>Chronische Pankreatitis</b>	24	18 (75)	1 (4)	4 (17)		1 (4)	
<b>Zystadenom</b>	6	2 (33)	2 (33)	2 (33)			
<b>Papillenadenom</b>	1					1 (100)	
<b>Metastase</b>	4	2 (50)		1 (25)		1 (25)	
<b>Neuroendokriner Tumor</b>	10	5 (50)	1 (10)	2 (20)	1 (10)		1 (10)

Tabelle 3-1: Histologische Diagnosen und die Lokalisationen der Raumforderungen im EUS.

### 3.1.2 Differenzierung pankreatischer Raumforderungen

#### 3.1.2.1 Differenzierung maligner und benigner Raumforderungen

Die histologischen Krankheitsdiagnosen sowie diejenigen der Endosonographie finden sich in Tabelle 3-2. Die mit Hilfe des EUS richtig diagnostizierten Fälle sind grau unterlegt, die Sensitivität für die Vorhersage der einzelnen Diagnosen ist in Klammern angegeben. Von den 14 Fällen, die endosonographisch als chronische Pankreatitis (Abbildung 3-1) eingestuft wurden, bestätigte die Histologie 10 während sie 3 Pankreaskarzinome und einen neuroendokrinen Tumor zeigte. Die Treffsicherheit für die Diagnose der CP durch EUS lag bei 84%, die Sensitivität bei 42%, die Spezifität bei 96%, der negativ prädiktive Wert bei 86% und der positiv prädiktive Wert bei 71%.

Von den 84 Pankreaskarzinomen, die durch EUS diagnostiziert wurden, bestätigte die Histologie 54 Fälle, während in 12 Fällen eine chronische Pankreatitis, in 8 Fällen ein neuroendokriner Tumor, in 4 Fällen Metastasen und in 4 weiteren Fällen ein Papillenkarcinom gefunden wurden. Bei einem Patienten mit einem unscharf zur Umgebung abgrenzbaren, diffus vergrößerten Pankreaskopf, der endosonographisch als akute Pankreatitis eingestuft wurde, zeigte sich in der Histologie ein Pankreaskarzinom im Stadium pT3. Zwei histologisch bestätigte Zystadenome zeigten endosonographisch die Morphologie eines Pankreaskarzinomes (Abbildung 3-2).

	Histologie	Fokale AP CP	AP	Zyst- adenom	Papillen- adenom	Pankreas karzinom	Papillen- karzinom	Metas tase	neuroendo- kriner T.
EUS	n(%)	24	0	6	1	59	11	4	10
<b>Chronische Pankreatitis</b>	14	10 (42)				3 (5)			1 (10)
<b>Akute Pankreatitis</b>	1		0			1 (2)			
<b>Zystadenom</b>	5			4 (66)					1 (10)
<b>Papillenadenom</b>	2	1 (4)			1 (100)				
<b>Pankreaskarzinom</b>	84	12 (50)		2 (33)		54 (92)	4 (36)	4 (100)	8 (80)
<b>Papillenkarcinom</b>	9	1 (4)				1 (2)	7 (64)		

Tabelle 3-2: Vergleich der EUS-Diagnosen mit der Histologie.



Abbildung 3-1: Endosonographisch Nachweis einer echoarmen, inhomogenen, nicht organ-überschreitenden Raumforderung  $\varnothing$  39 mm im Pankreaskopf. Im übrigen Pankreas Zeichen der chronischen Pankreatitis. Histologisch fokale chronische Pankreatitis.

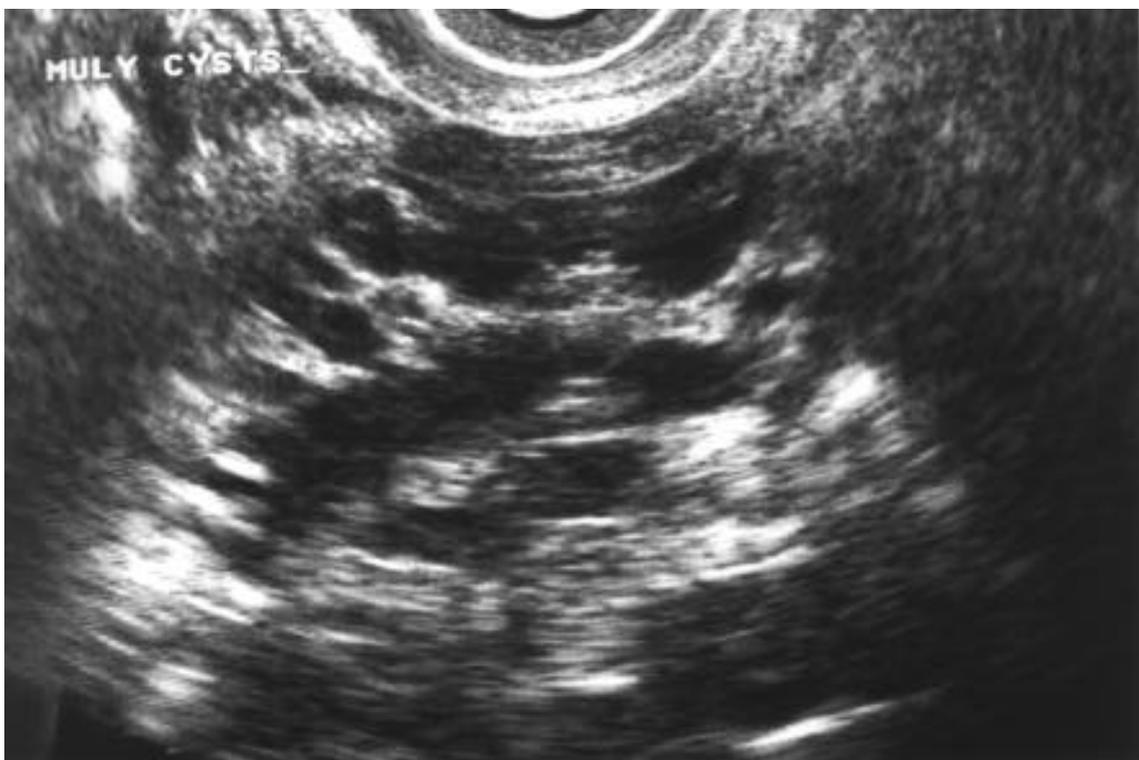


Abbildung 3-2: Endosonographisch Nachweis eines multizystischen Tumors  $\varnothing$  35 mm im Pankreaskorpus. Histologisch Zystadenokarzinom.

In fünf Fällen fand sich histologisch die Koinzidenz einer chronischen Pankreatitis und eines Pankreaskarzinoms. Diese Patienten wurden für die Auswertung nur den Karzinomen zugerechnet.

Von den 9 Patienten mit Papillenkarcinom als EUS-Diagnose - unter Berücksichtigung des endoskopisch makroskopischen Befundes - wurden 7 histologisch bestätigt. In einem Fall fand sich histologisch ein Pankreaskarzinom, in einem weiteren eine chronische Pankreatitis.

Durch EUS wurde in 22 Fällen eine benigne und in 93 eine maligne Raumforderung vermutet. Histologisch gesichert wurde eine benigne Erkrankung bei 34 (30%) und ein maligner Tumor bei 81 (70%) der Patienten. Damit wurde eine benigne Pankreaserkrankung bei 18 von 34 (53%) Patienten durch EUS richtig diagnostiziert, eine maligne bei 77 (95%) Patienten (Tabelle 3-3). Es ergab sich für die endosonographische Vorhersage einer malignen Raumforderung eine Treffsicherheit von 83%, Sensitivität von 95%, Spezifität von 53%, ein positiv prädiktiver Wert von 83% und negativ prädiktiver Wert von 82%.

n (%)	Histo benigne	Histo maligne	gesamt
<b>EUS benigne</b>	18 (53)	4 (5)	22
<b>EUS maligne</b>	16 (47)	77 (95)	93
<b>gesamt</b>	34 (100)	81 (100)	115

Tabelle 3-3: Vergleich von Histologie und EUS in der Unterscheidung maligner und benignen Pankreaserkrankungen (n=115).

Bei 16 Patienten lieferte die Endosonographie eine falsch positive Karzinomdiagnose. In einem Fall mit histologisch gesichertem neuroendokrinen Tumor und in zwei Fällen mit Zystadenom wurde durch EUS ein Pankreaskarzinom diagnostiziert, bei 12 Patienten mit chronischer Pankreatitis ein Pankreaskarzinom und bei einem weiteren ein Papillenkarcinom. Die EUS-Befunde, die zur Mißinterpretation der Tumoren geführt haben, finden sich in Tabelle 3-4.

Bei 4 Patienten war die EUS-Diagnose falsch negativ, 3 mal wurde ein Pankreaskarzinom bei gleichzeitiger diffuser Pankreatitis als fokale chronische Pankreatitis und einmal als akute Pankreatitis fehlgedeutet (Tabelle 3-5).

Histologie	EUS falsch positiv n=16	EUS Morphologie (n)
Insulinom, benigne	Pank. CA T1a	Echoreiche, homogene, scharf begrenzte RF (1)
Zystadenom	Pank. CA T2	Teilweise zystische RF mit unscharfer Begrenzung und V.a. Duodenalinfiltration (1)
Zystadenom	Pank. CA T3	RF unscharfer Begrenzung, Kollateralenbildung mit V.a. Milzveneninfiltration (1)
Chronische Pankreatitis	Pank. CA T1a	Echoarme RF ohne Zeichen für diffuse Pankreatitis (4)
Chronische Pankreatitis	Pank. CA T1b	Echoarme RF ohne Zeichen für diffuse Pankreatitis (2)
Chronische Pankreatitis	Pank. CA T2	Chronische Pankreatitis mit echoarmer RF (4) davon mit Gallengangsinfiltration (2), Duodenalinfiltration (1), Fettgewebsinfiltration (1)
Chronische Pankreatitis	Pank. CA T3	Chronische Pankreatitis mit echoarmer RF mit Gefäßinfiltration und Gefäßkollateralen (2)
Chronische Pankreatitis	Papillen CA T1	Multizystische RF der Papille ohne Zeichen einer diffusen Pankreatitis (1)

Tabelle 3-4: Falsch positive EUS-Diagnosen und ihre EUS-Morphologie.

Histologie	EUS falsch negativ n=4	EUS Morphologie (n)
Pank. CA pT2	Chronische Pankreatitis	Diffuse chronische Pankreatitis mit fokaler RF (2)
Pank. CA pT3	Chronische Pankreatitis	Diffuse chronische Pankreatitis mit fokaler RF (1)
Pank. CA pT3	Akute Pankreatitis	Homogene echoarme Vergrößerung des gesamten Pankreaskopfes (1)

Tabelle 3-5: Falsch negative EUS-Diagnosen und ihre EUS-Morphologie.

Von 10 Fällen mit histologisch gesichertem neuroendokrinen Tumor (6 inaktive Tumoren, 2 Gastrinome, 1 Insulinom, 1 Karzinoid) wurden durch Endosonographie 8 als Pankreaskarzinome, je einer als Zystadenom und als chronische Pankreatitis eingestuft. Die EUS-Morphologie der einzelnen Tumoren mit histologischer Diagnose zeigt Tabelle 3-6.

Die 6 inaktiven neuroendokrinen Tumoren hatten Größen zwischen 9 und 40 mm (Lokalisation Caput=1, Genu=2, Corpus=2, Cauda=1). Alle 6 hatten eine inhomogene Echotextur, die Hälfte von ihnen zeigte eine unscharfe Begrenzung. Die 4 hormonell aktiven Tumoren (Caput=3, extrapankreatisch=1) maßen zwischen 15 und 75 mm, waren in allen Fällen scharf begrenzt und je zur Hälfte echoarm bzw. echoreich und homogen bzw. inhomogen (Abbildung 3-3). 8 Patienten hatten Anzeichen eines malignen endokrinen Tumors: 7 Patienten hatten Lymphknoteninfiltrationen, 5 Lebermetastasen, 1 Lungenmetastasen und 2 Gefäßinfiltrationen. Bis auf einen waren alle malignen Tumoren  $\geq 30$  mm, die benignen maßen 15 und 20.

Bei 2 Patienten konnte die FNAB die histologische Diagnose des neuroendokrinen Tumors liefern (Abbildung 3-4). Im Untersuchungszeitraum wurden zusätzlich 11 Patienten zur Lokalisation von neuroendokrinen Tumoren bei erhöhten Hormonspiegeln zugewiesen, bei denen eine Tumordetektion durch EUS in allen 11 Fällen gelang. Ein Tumor davon lag extrapankreatisch. Diese Patienten wurden in der Studie nicht berücksichtigt.

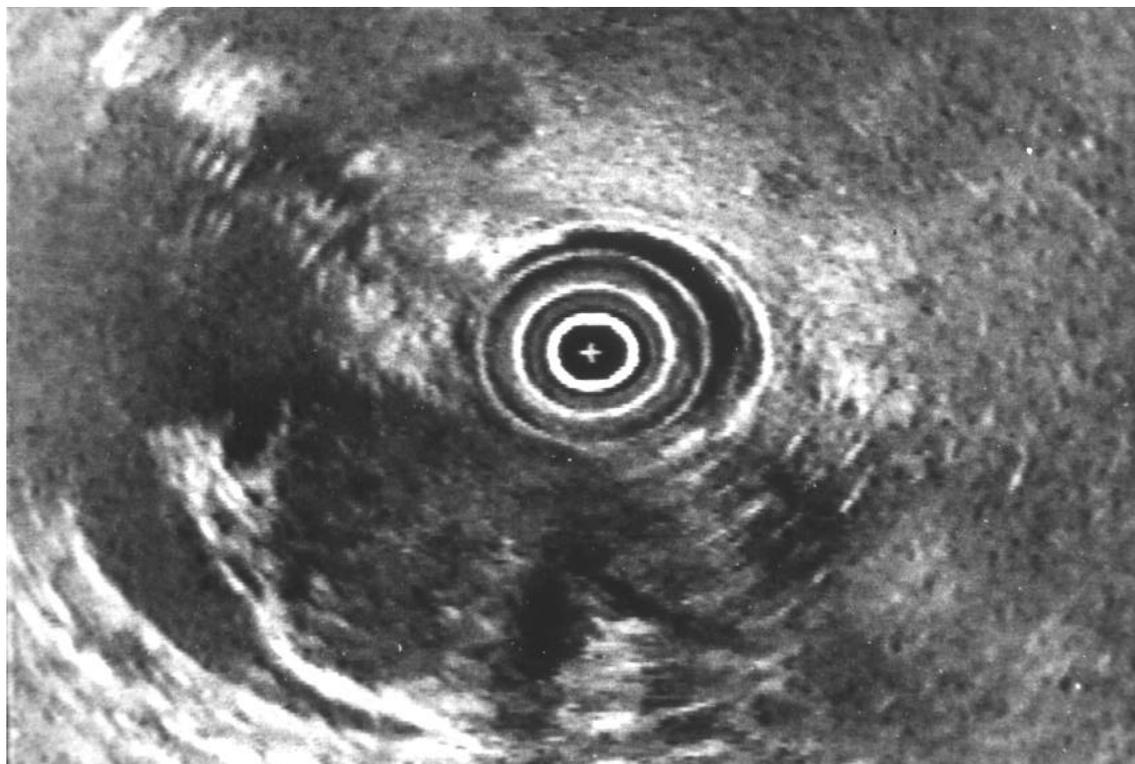


Abbildung 3-3: Endosonographisch Nachweis eines echoarmen, scharf begrenzten Tumors, der als Pankreaskarzinom klassifiziert wurde. Histologisch neuroendokriner Tumor.

Histologie	EUS Diagnose und Befund
Gastrinom bei MEN 1 Met. in LK, Leber	Pankreaskarzinom T1b N1 RF Ø75mm, scharf begr., inhomogen, echoreich, zystisch, erscheint vom Pankreas abgegrenzt
Gastrinom Met. in LK, Leber	Pankreaskarzinom T2 N1 RF Ø30mm, scharf begr., inhomogen, echoarm im Pankreaskopf, infiltriert Gallen- und Pankreasgang
Insulinom benigne	Pankreaskarzinom T1a N0 RF Ø15mm scharf begr., homogen, echoreich im Pankreaskopf
Karzinoid Met. in LK, Leber, Lunge	Pankreaskarzinom T3 N1 RF Ø30mm, scharf begr., echoarm, homogen im Pankreaskopf mit Pfortaderinfiltration (Grenzlinienverlust)
inaktiver Tumor Met. in LK	Pankreaskarzinom T2 N0 RF Ø40mm, scharf begr., inhomogen, echoarm im Corpus mit Infiltration des Pankreasganges
inaktiver Tumor Met. in LK, Leber	Pankreaskarzinom T1a N0 RF Ø16mm, unscharf begr., inhomogen, echoarm in Cauda
inaktiver Tumor mit Met. in LK, Gefäßinfiltration	Pankreaskarzinom T3 N1 RF Ø30mm, unscharf begr., inhomogen, echoarm im Pankreasgenu mit Pfortaderinfiltration
inaktiver Tumor Met. In Leber	Pankreaskarzinom T3 N1 RF Ø45mm, unscharf begr., inhomogen, echoarm im Pankreas- kopf, Infiltration des Gallen- und Pankreasganges sowie der VMS
inaktiver Tumor benigne bei MEN 1	Zystadenom RF Ø20mm, scharf begr., inhomogen, echoarm im Corpus, zystisch
inaktiver Tumor Gefäßinfiltration	Chronische Pankreatitis im Kopf- und Genubereich RF >30mm, inhomogen, unscharf begr., V.a. Pfortaderthrombose mit konsekutiver cavernöser Transformation

Tabelle 3-6: Neuroendokrine Tumoren: Histologie und EUS-Diagnosen mit Befund (n=10, RF=Raumforderung).

### 3.1.2.2 Endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspirationsbiopsie

Bei 37 von 115 endosonographisch untersuchten Patienten wurde zusätzlich eine endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspirationsbiopsie durchgeführt und das gewonnene Material histologisch und zytologisch untersucht (Tabelle 3-7). In dieser Gruppe wurde bei 26 (70%) Patienten adäquates Untersuchungsmaterial gewonnen, 12 Läsionen wurden als maligne und 14 als benigne diagnostiziert. Während alle malignen Diagnosen durch Operation und histologische Aufarbeitung des Resektates bestätigt

wurden, fand sich in 8 Fällen eine falsch negative FNAB. Bei allen 8 Patienten bestand aufgrund der EUS-Morphologie der Verdacht auf Malignität. Bei 2 Patienten zeigte die histologische Untersuchung des Biopsates neuroendokrine Tumoren, die endosonographisch als maligne gewertet wurden (Abbildung 3-4). In keinem Fall konnte die FNAB eine falsch negative EUS-Diagnose korrigieren, weil die Indikation zur FNAB nur bei endosonographischem Verdacht auf einen malignen Prozeß gestellt wurde.

n (%)	Histo benigne	Histo maligne	gesamt
<b>FNAB benigne</b>	6 (60)	8 (57)	14
<b>FNAB maligne</b>	0 (0)	12 (100)	12
<b>FNAB inadäquat*</b>	4 (40)	7 (64)	11
<b>gesamt</b>	10 (100)	27 (100)	37

Tabelle 3-7: Ergebnis der Histologie und Zytologie nach FNAB (n=37, \*kein Pankreasgewebe).

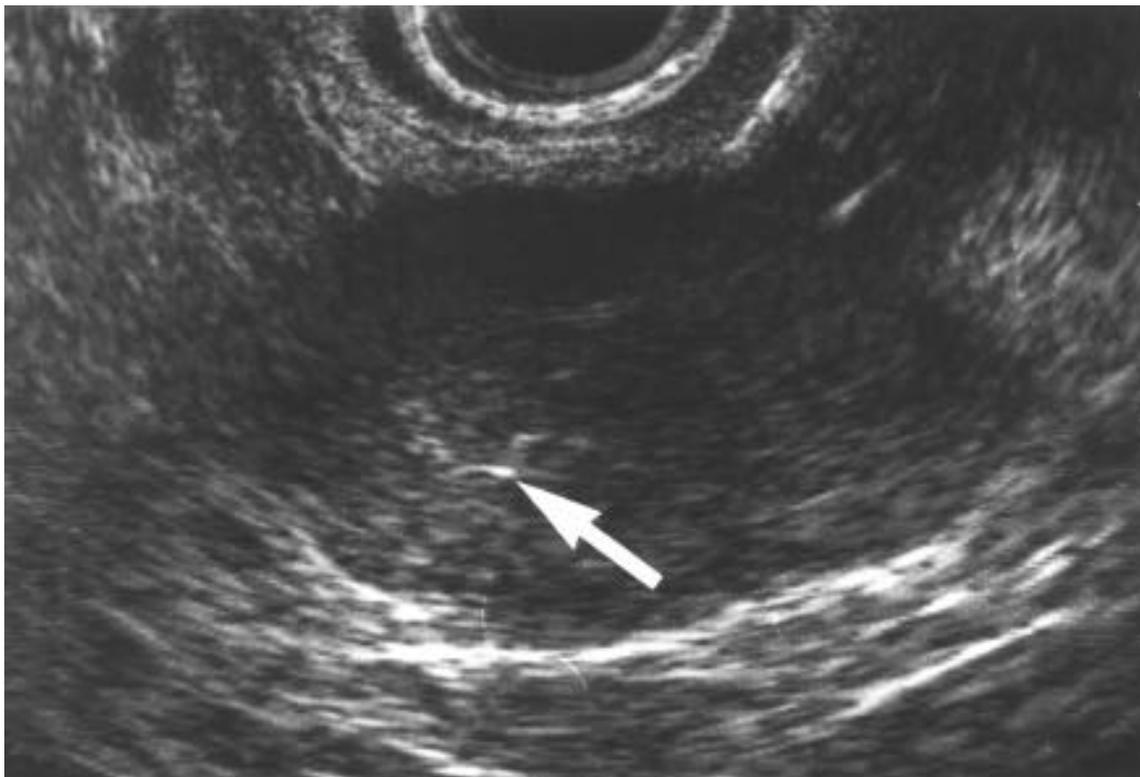


Abbildung 3-4: Endosonographisch Nachweis eines echoarmen, inhomogenen Tumors Ø 75 mm im Pankreasschwanz mit Einstufung als Pankreaskarzinom Stadium T1b. EUS-gesteuerte FNAB mit sichtbarer GIP-Nadel. Histologisch metastasierendes Gastrinom mit Leber- und Lymphknotenfiliae.

### 3.1.3 Vorhersage des TNM-Stagings von Pankreaskarzinomen

#### 3.1.3.1 T-Staging

Bei 54 Patienten wurde ein Pankreaskarzinom durch EUS richtig erkannt. Der Vergleich der Ergebnisse der Endosonographie für die verschiedenen Stadien findet sich in Tabelle 3-8, wobei zwischen den Stadien T1a und T1b wegen der niedrigen Fallzahlen bei vergleichbarer Krankheitsprognose nicht differenziert wurde. Korrekte Diagnosen sind grau unterlegt. Links unterhalb davon stehen die Fälle mit Überschätzung des T-Stadiums (n= 5; 9,2%), rechts oberhalb stehen die Fälle mit Unterschätzung des T-Stadiums (n= 13; 24%). Das T-Staging war korrekt bei 2 von 4 (50%) pT1, bei 10 von 17 (59%) pT2 und bei 24 von 33 (72,7%) pT3-Tumoren (Abbildungen 3-5, 3-6, 3-7). Die Treffsicherheit der Endosonographie in der Vorhersage des Tumorstadiums betrug: pT1: 81%, pT2: 81%, pT3: 74%. Die Treffsicherheit für das globale T-Staging lag bei 67%. Bei den 11 Patienten mit Papillenkarzinom fanden sich histologisch 6 mal pT2- und 5 mal pT3-Tumoren.

EUS	Histologie	pT1	pT2	pT3
	n (%)	4	17	33
T1	10	2 (50)	4 (24)	4 (12)
T2	15	0	10 (59)	5 (15)
T3	29	2 (50)	3 (18)	24 (73)

Tabelle 3-8: Ergebnisse des EUS im T-Staging bei endosonographisch richtig diagnostizierten Pankreaskarzinomen (n=54).

Intraoperativ und histologisch fanden sich bei 41 der 115 Patienten Gefäßinfiltrationen, davon war 16 mal die Vena portae (VP) betroffen, 15 mal die Vena mesenterica superior (VMS) und 7 mal die Vena lienalis (VL). In 3 Fällen erfolgte keine Gefäßidentifikation. Infiltrierte Gefäße wurden in 27 von 41 Fällen durch EUS erkannt und die Abwesenheit einer Gefäßbeteiligung in 59 von 74 Fällen richtig diagnostiziert. Bei 5 Patienten bestätigte sich der EUS-Verdacht auf eine Gefäßinfiltration, allerdings bei nicht zutreffender Gefäßidentifikation. Bei 14 Patienten wurde eine Gefäßinfiltration durch die Endosonographie nicht erkannt (VP: 6, VMS: 5, nicht identifiziert: 3) und bei 15 weiteren falsch positiv diagnostiziert und durch Histologie ausgeschlossen (VP: 3, VMS: 5, VL: 4, nicht identifiziert: 3). Der endosonographische Verdacht auf eine Gefäßinfiltration bestätigte sich nicht bei 4 Patienten mit histologisch gesichertem pT2-

Tumor und bei 2 Patienten mit pT1-Tumor. Die Leistungskriterien für die einzelnen Gefäße sind in Tabelle 3-9 angegeben. Insgesamt wurde für die Vorhersage einer Gefäßinfiltration eine Treffsicherheit von 75%, eine Sensitivität von 66% und eine Spezifität von 80% erzielt.

EUS-Diagnose	Vena portae infiltriert	Vena mes. sup. infiltriert	Vena lienalis infiltriert	Gefäß nicht identifiziert	Gefäßinfiltr. Summe
<b>Richtig pos.</b>	10	6 +(4)	6 +(1)	0	22+(5)
<b>Richtig neg.</b>	96	95	104	-	59
<b>Falsch pos.</b>	3	5	4	3	15
<b>Falsch neg.</b>	6	5	0	3	14
<b>Treffsicherheit</b>	92 %	91 %	97 %	-	75 %
<b>Sensitivität</b>	63 %	67 %	100 %	-	66 %
<b>Spezifität</b>	97 %	95 %	96 %	-	80 %

Tabelle 3-9: Ergebnisse des EUS in der Gefäßbeurteilung (in Klammern: Richtige Diagnose einer Infiltration, aber falsches Gefäß) (n=115).

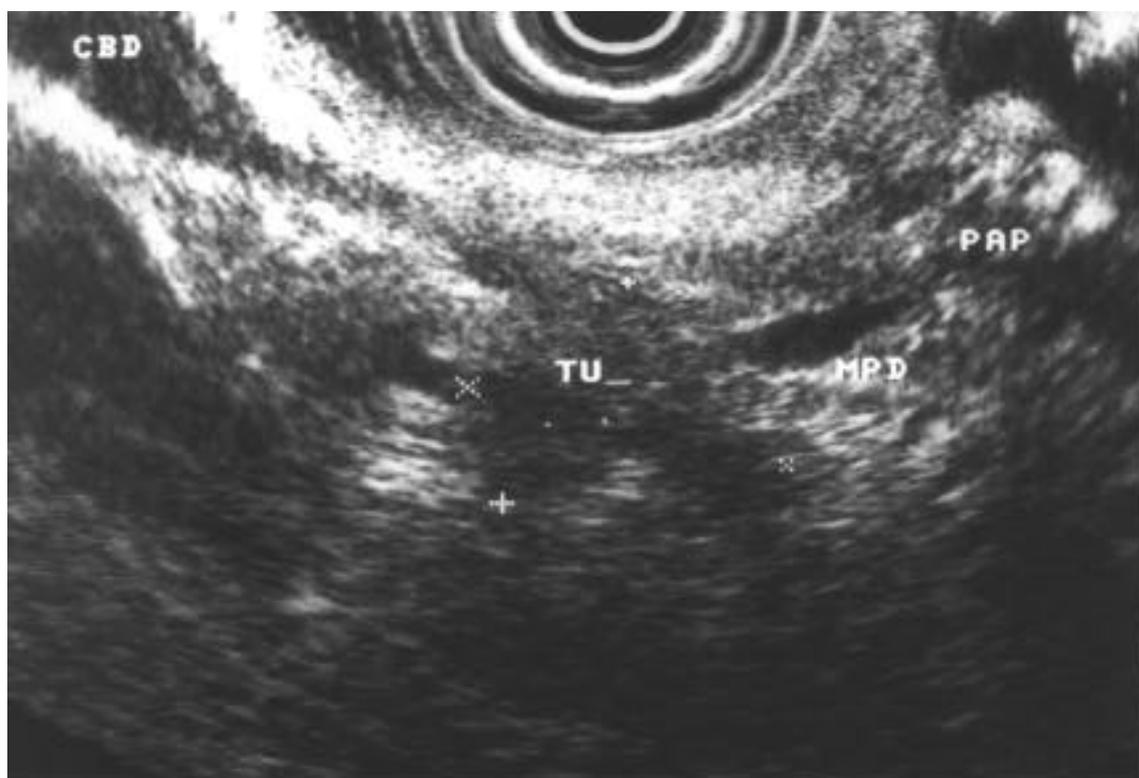


Abbildung 3-5: Endosonographisch Nachweis eines präpapillären (PAP) echoarmen und unscharf begrenzten Tumors Ø 18 mm (TU), der den Ductus choledochus (CBD) und den Pankreasgang (MPD) infiltriert. Histologisch Bestätigung eines Pankreaskarzinomes pT2 N1.



Abbildung 3-6: Endosonographisch Nachweis eines echoarmen, inhomogenen Tumors  $\varnothing$  34 mm mit Duodenalinfiltration. Histologische Bestätigung eines Pankreaskarzinomes pT2 N1.

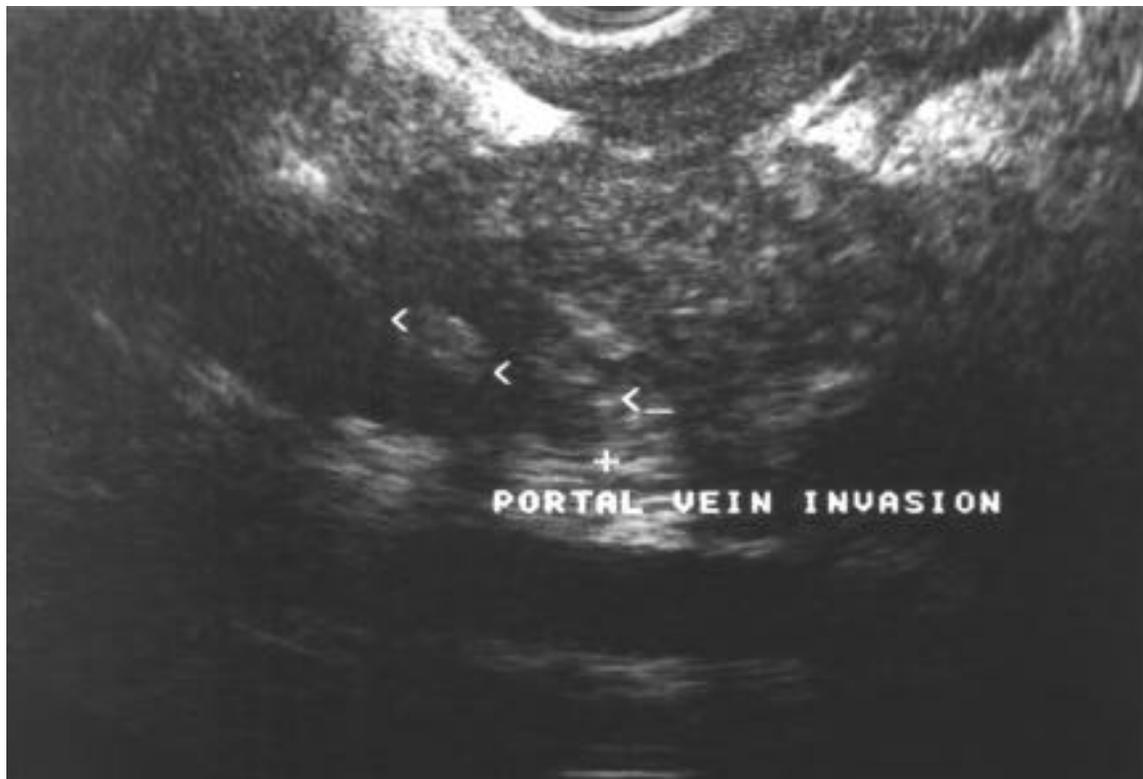


Abbildung 3-7: Endosonographisch Nachweis eines echoarmen, inhomogenen Tumors  $\varnothing$  45 mm mit Infiltration von Vena portae, Vena mesenterica superior und Duodenum. Histologische Bestätigung eines Pankreaskarzinomes pT3 N1.

### 3.1.3.2 N-Staging

Ein Vergleich des Lymphknotenstagings von Histologie und EUS bezogen auf alle histologischen Diagnosen (n= 115) ergab in 30 von 47 (64%) histologisch gesicherten Fällen einen endosonographischen Verdacht auf Lymphknotenmetastasen. 28 Lymphknoten wurden durch EUS als maligne eingestuft und erwiesen sich histologisch als reaktiv. Von den 57 als N0 eingestuften Fällen konnten 40 (68%) histologisch bestätigt werden, 17 waren tumorinfiltriert (Tabelle 3-10). Für die Vorhersage eines N1-Stadiums wurde eine Treffsicherheit von 61%, Sensitivität von 64%, Spezifität von 59%, ein positiv prädiktiver Wert von 52% und ein negativ prädiktiver Wert von 70% erzielt.

n (%)	Histo pN0	Histo pN1	gesamt
<b>EUS N0</b>	40 (59)	17 (36)	57
<b>EUS N1</b>	28 (41)	30 (64)	58
<b>gesamt</b>	68 (100)	47 (100)	115

Tabelle 3-10: Ergebnisse des EUS im Lymphknotenstaging (n=115).

In den 4 Operationsresektaten der Patienten mit extrapancreatischem Primarius wurden jeweils maligne Lymphknoten gefunden, die in 2 Fällen richtig durch die EUS erkannt wurden. Bei 11 Patienten mit Papillenkarcinom wurden 4 von 5 N0-Stadien und 2 von 6 N1-Stadien richtig erkannt.

Beim Pankreaskarcinom bestätigte sich in 23 von 41 Fällen der endosonographische Verdacht auf maligne Lymphknoten. Bei 18 Patienten zeigte der EUS ein falsch positives und bei 10 ein falsch negatives Ergebnis (Tabelle 3-11). Die Treffsicherheit für die Vorhersage eines N1-Stadiums lag bei 53%, die Sensitivität bei 70%, die Spezifität bei 31%, der positiv prädiktive Wert bei 56% und der negativ prädiktive Wert bei 44%.

n (%)	Histo pN0	Histo pN1	gesamt
<b>EUS N0</b>	8 (31)	10 (30)	18
<b>EUS N1</b>	18 (69)	23 (70)	41
<b>gesamt</b>	26 (100)	33 (100)	59

Tabelle 3-11: Ergebnisse des EUS im Lymphknotenstaging der Pankreaskarzinome (n=59).

### 3.1.3.3 Kombiniertes T- und N-Staging

Das kombinierte T- und N-Staging für die durch EUS richtig diagnostizierten 54 Pankreaskarzinome ist in Tabelle 3-12 angegeben. Grau unterlegt sind die fortgeschrittenen Pankreaskarzinome (pT3 Nx oder pTx N1, n= 43) mit ungünstiger Prognose, wovon durch Endosonographie 33 von 43 (77%) richtig erkannt wurden. Von den 11 Tumoren im frühen Stadium wurden 5 von 11 (45%) richtig vorhergesagt.

EUS	Histologie	pT1 N0		pT2 N0		pT1 N1		pT2 N1		pT3 N0		pT3 N1	
		n=11		n=43		n=43		n=43		n=43		n=43	
Frühes Stadium n=15	T1 N0	1	1	1	2	1	3						
	T2 N0		3		1		1						
Spätes Stadium n=39	T1 N1				1								
	T2 N1		2		4		3						
	T3 N0			1			1					6	
	T3 N1	1	3						2			15	

Tabelle 3-12: EUS-Ergebnisse im kombinierten T- und N-Staging (n=54). Grau unterlegt: Histologisch fortgeschrittene Pankreaskarzinome (pT3 Nx oder pTx N1).

### 3.1.4 Komplikationen

Während der endoskopischen Untersuchungen mit dem Olympus UM-20 Echoendoskop sind keine Komplikationen aufgetreten.

Die endoskopisch gesteuerte FNAB induzierte bei drei Patienten eine akute Pankreatitis, mit Amylase- und Lipaseerhöhung und geringen Schmerzen. Sie besserten sich spontan innerhalb von 24 Stunden und bedurften keiner weiteren Behandlung. Es traten keine Blutungskomplikationen ein.

## 3.2 Retrospektive Analyse endosonographischer Kriterien

### 3.2.1 Differenzierung von chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom

In Tabelle 3-13 werden die Befunde der EUS für die chronische Pankreatitis und für das Pankreaskarzinom gegenübergestellt. Ebenfalls angegeben sind die Signifikanz p (Chi-Quadrat-Test) des entsprechenden Befundes und die relativen Risiken und Odds-Ratios mit 95% Konfidenzintervall (KI) zur Differentialdiagnostik zwischen CP und Karzinom. EUS-Befunde, die für eine chronische Pankreatitis sprachen, waren eine zystische Raumforderung, eine Größe  $\leq 20$  mm, diffuse Parenchymverkalkung und In-

homogenität des Pankreasparenchyms. Für ein Pankreaskarzinom sprachen eine solide Raumforderung, eine Größe > 20 mm, Zeichen einer Gefäßinfiltration sowie ein ansonsten unverändertes Pankreasparenchym ohne Nachweis von Kalzifikationen.

Alle anderen morphologischen Kriterien (akzentuierte Parenchymlobulierung, Lokalisation der Raumforderung, Begrenzung, Homogenität und Echogenität der Raumforderung, Gefäßkollateralenbildung und Veränderungen am Pankreasgangsystem) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom.

<b>EUS</b>	<b>Histologie</b>	<b>fokale CP</b> n (%)	<b>Pank. CA</b> n (%)	<b>p-Wert</b>	<b>Relatives Risiko</b> für Karzinom	<b>Odds-Ratio</b> für Karzinom
<b>Gesamt n</b>		24	59			
<b>Pankreasparenchym</b>						
<b>normal</b>		11 (45,8)	48 (81,4)	<b>&lt;0,005</b>	1,8 (1,3-2,5)	5,2 (1,9-14,0)
<b>keine Lobulierung</b>		20 (83,3)	53 (89,8)	ns	1,2 (0,8-1,9)	1,8 (0,5-6,9)
<b>keine Kalzifikationen</b>		15 (62,5)	56 (94,9)	<b>&lt;0,005</b>	3,2 (1,7-5,7)	11,2 (3,2-39,1)
<b>homogen</b>		19 (79,2)	55 (93,2)	ns	1,7 (0,97-2,9)	3,6 (0,9-14,1)
<b>Raumforderung</b>						
<b>solide</b>		15 (62,5)	52 (88,1)	<b>&lt;0,05</b>	1,8 (1,2-2,7)	4,5 (1,5-13,4)
<b>unscharf begrenzt</b>		15 (62,5)	46 (78)	ns	1,3 (0,9-1,8)	2,1 (0,8-5,9)
<b>inhomogen</b>		18 (75)	50 (84,7)	ns	1,2 (0,8-1,8)	1,9 (0,6-5,9)
<b>echoarm</b>		22 (91,7)	58 (98,3)	ns	2,2 (0,8-6,2)	5,3 (0,6-49,1)
<b>Größe</b>						
<b>&gt;20 mm</b>		11 (45,8)	47 (79,7)	<b>&lt;0,05</b>	1,7 (1,2-2,4)	4,6 (1,7-12,5)
<b>Lokalisation</b>						
<b>Pankreaskopf</b>		19 (79)	46 (78)	ns	1,0 (1,4-0,7)	0,9 (3,0-0,3)
<b>Gefäße</b>						
<b>Tumor eingewachsen</b>		1 (4,2)	21 (35,6)	<b>&lt;0,005</b>	1,5 (1,2-2,0)	12,7 (2,3-70,0)
<b>keine Grenzlinie</b>		1 (4,2)	5 (8,5)	ns	1,2 (0,7-1,9)	2,1 (0,2-18,6)
<b>tumorummauert</b>		0 (0)	1 (1,7)	ns	-	-
<b>Kollateralen</b>		4 (16,7)	10 (16,9)	ns	1,0 (0,7-1,5)	1,0 (0,3-3,7)
<b>Pankreasgang</b>						
<b>Gangabbruch</b>		6 (25)	19 (32,2)	ns	1,1 (0,8-1,5)	1,4 (0,5-4,1)
<b>erweiterter Hauptgang</b>		10 (41,7)	34 (57,6)	ns	1,2 (0,9-1,6)	1,9 (0,7-5,0)
<b>unregelmäßig</b>		4 (16,7)	3 (5,1)	ns	0,6 (1,1-0,3)	0,3 (1,2-5,9 E-2)
<b>erweiterte Seitenäste</b>		16 (66,7)	46 (78)	ns	1,2 (0,9-1,7)	1,8 (0,6-5,0)

Tabelle 3-13: Vergleich der EUS-Morphologie von CP und Pank. CA mit Angabe des Signifikanzniveaus (ns=nicht signifikant), der relativen Risiken und Odds-Ratios mit 95% KI.

### 3.2.2 Vergleich kleiner und großer Pankreaskarzinome

In der Studie fanden sich 12 Pankreaskarzinome mit einem Durchmesser < 20 mm (Tabelle 3-14). Bei diesen wurden im EUS häufiger als bei größeren Karzinomen gefunden: verstärkte Organlobulierung, Kalzifikationen, inhomogenes Pankreasparenchym, zystische Raumforderung, homogene Raumforderung und seltener eine Gefäßinfiltration sowie erweiterte Seitenäste. Die korrekte Identifizierung von Pankreaskarzinomen gelang bei kleinen Tumoren in 9 von 12 (75%) Fällen.

EUS	Histologie Pank.CA ≤20 mm n (%)	Pank.CA >20 mm n (%)	p-Wert
<b>Gesamt n</b>	12	47	
<b>Pankreasparenchym</b>			
<b>normal</b>	8 (66,7)	40 (85,1)	ns
<b>keine Lobulierung</b>	8 (66,7)	45 (95,7)	<b>&lt;0,01</b>
<b>keine Kalzifikationen</b>	9 (75)	47 (100)	<b>&lt;0,001</b>
<b>homogen</b>	8 (66,7)	47 (100)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Raumforderung</b>			
<b>solide</b>	7 (58)	45 (95,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>unscharf begrenzt</b>	10 (83)	36 (76,6)	ns
<b>inhomogen</b>	7 (58)	43 (91,5)	<b>&lt;0,01</b>
<b>echoarm</b>	12 (100)	46 (97,9)	ns
<b>Gefäße</b>			
<b>Tumor eingewachsen</b>	1 (8)	20 (42,6)	<b>&lt;0,05</b>
<b>keine Grenzlinie</b>	0 (0)	5 (10,6)	ns
<b>tumorummauert</b>	0 (0)	1 (2,1)	ns
<b>Kollateralen</b>	0 (0)	10 (21,3)	ns
<b>Pankreasgang</b>			
<b>Gangabbruch</b>	5 (42)	14 (29,8)	ns
<b>erweiterter Hauptgang</b>	7 (53)	27 (57,4)	ns
<b>unregelmäßig</b>	1 (8)	2 (4,3)	ns
<b>erweiterte Seitenäste</b>	1 (8)	45 (95,7)	<b>&lt;0,001</b>

Tabelle 3-14: EUS Befunde von Pankreaskarzinomen ≤20mm vs. >20mm (ns=nicht signifikant im Chi-Quadrat-Test).

### 3.2.3 Pankreaskarzinome der Stadien T2 und T3

Die Tabelle 3-15 dient der Darstellung der EUS-Befunde beim Staging von Pankreaskarzinomen. Wegen der geringen Fallzahlen finden die Stadien pT1a und pT1b keine Berücksichtigung. Dem Stadium pT2 wird das Stadium pT3 gegenübergestellt.

Bei 94,4% der Patienten mit pT3-Tumor fand sich endosonographisch ein Tumor > 20 mm. Eine Gefäßinfiltration fand sich bei 51,4%, Kollateralen waren bei 25,7% der pT3-Tumoren und keinem Patienten mit pT2-Tumor nachweisbar.

Andere Befunde wie die Beschaffenheit des Parenchyms, die Lokalisation der RF, die Echostruktur der RF und Pankreasgangveränderungen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen pT2- und pT3-Tumoren.

EUS	Histologie	Pank. CA pT2 n (%)	Pank. CA pT3 n (%)	p-Wert
gesamt n		20	35	
<b>Pankreasparenchym</b>				
normal		17 (85)	28 (80)	ns
keine Lobulierung		19 (95)	31 (88,6)	ns
Kalzifikationen		1 (5)	2 (5,7)	ns
homogen		17 (85)	34 (97,1)	ns
<b>Raumforderung</b>				
solide		18 (90)	30 (85,7)	ns
unscharf begrenzt		14 (70)	28 (80)	ns
inhomogen		15 (75)	32 (91,4)	ns
echoarm		20 (100)	34 (97,1)	ns
<b>Größe</b>				
>20 mm		13 (65)	33 (94,3)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Gefäße</b>				
Tumor eingewachsen		2 (10)	18 (51,4)	<b>&lt;0,001</b>
keine Grenzlinie		1 (5)	4 (11,4)	ns
Tumorummauert		0 (0)	1 (2,9)	ns
Kollateralen		0 (0)	9 (25,7)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Pankreasgang</b>				
Abbruch		5 (25)	10 (26,6)	ns
erweiterter Hauptgang		11 (55)	20 (57,1)	ns
unregelmäßig		2 (10)	1 (2,9)	ns
erweiterte Seitenäste		16 (80)	26 (74,3)	ns

Tabelle 3-15: EUS Befunde pT2 vs. pT3 (ns=nicht signifikant im Chi-Quadrat-Test).

### 3.2.4 Kriterien einer Gefäßinfiltration

Eine Analyse der Vorhersagequalität der einzelnen EUS-Gefäßkriterien findet sich in Tabelle 3-16. Die Treffsicherheit aller Kriterien für eine Gefäßinfiltration, unabhängig von der Histologie des Tumors, lag bei 72%.

EUS-Kriterien	Tumor ein- gewachsen	Kollateralen- bildung	Verlust der Grenzlinie	Gefäß tumor- ummauert	Alle Kriterien
<b>Richtig pos.</b>	14	7	4	1	24
<b>Richtig neg.</b>	70	69	73	76	59
<b>Falsch pos.</b>	7	8	4	1	18
<b>Falsch neg.</b>	24	31	34	37	14
<b>Treffsicherheit</b>	73 %	67 %	67 %	67 %	72 %
<b>Sensitivität</b>	37 %	18 %	11 %	3 %	63 %
<b>Spezifität</b>	91 %	91 %	95 %	99 %	77 %
<b>Pos. präd. Wert</b>	67 %	50 %	50 %	50 %	57 %
<b>Neg. präd. Wert</b>	74 %	69 %	68 %	67 %	80 %

Tabelle 3-16: Vergleich der EUS-Kriterien für Gefäßinfiltration (Mehrfachnennung möglich, n=115).

### 3.2.5 Laborparameter zur Differenzierung von Pankreastumoren

Bei 53% der Patienten mit benigner und bei 78% mit maligner Pankreaserkrankung lag eine Erhöhung von Amylase und/oder Lipase vor. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede im Chi-Quadrat-Test. Die Mehrheit der Patienten mit benignen (83%) sowie mit malignen (88%) Pankreaserkrankungen hatten erhöhte Bilirubinspiegel. Auch hier gab es keine signifikanten Unterschiede.

Die Verteilung der Serumkonzentrationen des Tumormarkers CA 19-9 bei 51 Patienten mit endosonographischem Verdacht auf eine Raumforderung des Pankreas zeigt Tabelle 3-17, die eine hohe Signifikanz des Markers für die Prädiktion eines Karzinoms unter der Bedingung eines endosonographisch nachgewiesenen Herdbefundes im Pankreas zeigt. Eine Erhöhung des CA 19-9 Spiegels über 37 kU/l fand sich bei 2 von 13 (15%) Patienten mit einer benignen und bei 34 von 38 (89%) mit einer malignen Erkrankung des Pankreas. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Karzinomen  $\leq 20$  mm und  $> 20$  mm.

Von 9 Patienten mit endosonographischen Anzeichen einer diffusen chronischen Pankreatitis hatten alle 3 Patienten mit maligner (115-234 kU/l), aber nur 1 von 6 (410 kU/l) Patient mit benigner Histologie erhöhte CA 19-9 Spiegel.

Bei endosonographischer Bestätigung einer fokalen Pankreasläsion hatte eine Erhöhung des Serumspiegels von CA 19-9 eine Treffsicherheit von 88%, eine Sensitivität von 89%, eine Spezifität von 85%, einen positiv prädiktiven Wert von 94% und einen negativ prädiktiven Wert von 73% für die Vorhersage eines Pankreaskarzinoms.

n (%)	Histo benigne		Histo maligne	gesamt
CA 19-9 $\leq$ 37 kU/l	15	11 (85)	4 (11)	15
CA 19-9 >37 kU/l	36	2 (15)	34 (89)	36
gesamt	13 (100)		38 (100)	51

Tabelle 3-17: Verteilung der Serumspiegel des Tumormarkers CA 19-9 (n=51).

## 4 Diskussion

Das größte Problem der Diagnostik des Pankreaskarzinomes ist seine späte klinische Präsentation mit ungünstiger Prognose, so daß selbst für resektable Tumoren die 5-Jahres-Überlebensrate bei nur 15-20% liegt [12]. Bisher sind keine verlässlichen Laboruntersuchungen zum Tumorscreening verfügbar und auch der Nutzen von Tumormarkern gilt wegen einer möglichen Erhöhung der Serumspiegel bei entzündlichen Pankreaserkrankungen als eingeschränkt [15]. Die üblicherweise in der Pankreasdiagnostik eingesetzten bildgebenden Verfahren wie CT und abdomineller Ultraschall haben eine niedrige Sensitivität und Spezifität für den Nachweis und die Dignitätsvorhersage eines Tumors.

### 4.1 Tumordetektion

Der abdominelle Ultraschall ist meist die erste Untersuchung, wenn der Verdacht auf eine Erkrankung des Pankreas durch klinische Präsentation oder Laboruntersuchungen besteht. Allerdings ist der Nutzen von abdominellem Ultraschall bei Meteorismus, Adipositas oder Überlagerung des Pankreas durch andere Organe reduziert. Eine komplette Visualisierung des Pankreas ist aber essentiell, insbesondere bei neuroendokrinen Tumoren, die in bis zu 57% im Pankreasschwanz gefunden werden [43].

Die Endosonographie ist anderen bildgebenden Verfahren wie abdominellem Ultraschall, CT, ERCP, MRT in der Detektion pankreatischer Raumforderungen überlegen (Tabelle 1-1), was besonders bei kleinen Tumoren < 20 mm deutlich wird [28, 29, 42, 54]. Müller et al. [28] berichten über eine hohe Sensitivität der Endosonographie in der Detektion von Tumoren von 94%, verglichen mit MRT (83%) und CT (69%). Da die meisten Pankreaskarzinome bisher in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, ist die Prognose nur durch die Detektion von kleinen Tumoren zu verbessern. Mehrere Untersuchungen haben eine Sensitivität von 80-100% für die Detektion kleiner Tumoren (< 20 mm) durch Endosonographie ermittelt [28, 53, 54]. In der vorliegenden Studie maßen 12 von 59 (20%) Pankreaskarzinome  $\leq 20$  mm. Diese Verteilung ist vergleichbar mit den Zahlen aus der Literatur mit einer Streuung zwischen 7% und 31% [28, 33, 42, 53] und unterstreicht die Bedeutung des EUS für eine möglichst frühe Detektion von Pankreaskarzinomen.

## 4.2 Differenzierung pankreatischer Raumforderungen

Abdomineller Ultraschall und CT gelten als verlässliche Methoden in der Differenzierung von zystischen und soliden Raumforderungen. Einige Studien berichten wegen der Präselektion ihrer Patientenkollektive nicht über die Problematik der Differenzierung verschiedener histologischer Gewebearten durch EUS [29, 33, 46]. Die Dignität einer zystischen Läsion, ob inflammatorisch oder neoplastisch, kann durch typische endosonographische Echomuster vorhergesagt werden (siehe Kap. 1.1.5) [8, 25]. Die Diagnose von muzinproduzierenden Tumoren konnte in unserer Studie in 4 von 6 Fällen richtig gestellt werden.

Die korrekte EUS-Diagnose eines Papillenkarzinomes gelang uns in 7 von 9 Fällen. Unter Berücksichtigung des endoskopischen Bildes konnte trotz fehlender charakteristischer endosonographischer Eigenschaften in der Regel richtig eingeschätzt werden, ob ein Pankreaskarzinom mit Infiltration in die Papille oder ein Papillenkarzinom mit Pankreasinfiltration vorlag. Tio et al. [46] berichten hingegen, es sei bei fortgeschrittenen Tumoren nicht möglich, zwischen Papillenkarzinom und Pankreaskarzinom zu unterscheiden.

Histologisch fand sich eine größere Anzahl von neuroendokrinen Tumoren (10/115; 8,7%), die endosonographisch in keinem Fall korrekt eingeschätzt wurden. Inaktive neuroendokrine Tumoren fanden sich in 6 von 10 Fällen, bei weiteren 4 Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt keine Serumhormonspiegel verfügbar (Tabelle 3-6). Mangels wegweisender klinischer und morphologischer Präsentation wurden diese endosonographisch als Pankreaskarzinom (n= 8), Zystadenom (n= 1) oder chronische Pankreatitis (n= 1) eingestuft.

Andere Autoren machten ähnliche Erfahrungen mit neuroendokrinen Tumoren, so stellten sich bei Snady et al. [44] 3 von 38 (7,9%) der Pankreastumoren, bei Rösch et al. [42] 2 von 102 (2%) und bei Yasuda et al. [52] 2 von 187 (1,1%) als neuroendokrin heraus. Dabei wurde in keinem Fall die richtige Diagnose gestellt, sie wurden stets als Pankreaskarzinome eingestuft.

Die Echomuster von Metastasen im Pankreas werden als unterschiedlich zu denjenigen von Pankreaskarzinomen beschrieben. Palazzo et al. [32] berichten in einer retrospektiven Studie über ein für Metastasen im Pankreas typischerweise echoarmes, homogenes und scharf begrenztes Echomuster. Es gibt bislang keine publizierten prospektiven endosonographischen Untersuchungen von Pankreasmetastasen. In unserer Studie

zeigten 2 der 4 Metastasen eine unscharfe Begrenzung und ein inhomogenes Echomuster mit Gefäßinfiltration. In keinem dieser Fälle bestand, mangels Verdacht auf einen Primarius, ein klinischer Anhalt für Metastasen.

#### 4.2.1 Differenzierung maligner und benigner Raumforderungen

In unserer Studie konnten wir 54 von 59 Pankreaskarzinomen richtig diagnostizieren, stellten allerdings 16 falsch positive Diagnosen. Insgesamt wurden 77 von 81 (95%) malignen und 16 von 34 (47%) benignen Tumoren korrekt durch EUS identifiziert, so daß die Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit bei 95%, 53% und 83% lagen (Tabelle 3-3).

Eine der größten diagnostischen Schwierigkeiten bei fokalen Pankreasläsionen ist die Differenzierung eines Pankreaskarzinoms von fokaler chronischer Pankreatitis (pseudotumoröse Pankreatitis), die beide als echoarme Raumforderung auffallen [54]. Yasuda et al. [53] konnten Pankreaskarzinome in 78,6% der Fälle von chronischer Pankreatitis unterscheiden. Die von ihnen eingesetzten Kriterien finden sich in Tabelle 4-1. In einer früheren Studie [52] erzielten sie eine hohe Treffsicherheit in der Unterscheidung maligner und benigner Tumoren von mehr als 30 mm Größe mit den EUS-Kriterien „inhomogene Echotextur“ und „unscharfe Begrenzung“. Rösch et al. [42] berichten eine falsche Einschätzung von pseudotumoröser Pankreatitis als Pankreaskarzinom in 14% der Fälle und konnten keine eindeutigen Unterscheidungsmerkmale finden. In retrospektiver Betrachtung stellten sie fest, daß sich die Tumoren in beiden Fällen, insbesondere im Hinblick auf Echoverhalten und Begrenzung, ähnlich darstellten. Deswegen raten sie, zusätzliche Zeichen in der Beurteilung zu berücksichtigen, die für Malignität (z.B. Metastasen) oder chronische Pankreatitis sprechen, wenngleich sie die als typisch für Entzündung geltenden Zeichen auch bei Karzinomen gefunden haben: Pseudozysten (CP: 58% vs. CA: 60%) und diffuse Kalzifikationen (CP: 60% vs. CA: 38%). Auch Palazzo et al. [33] konnten keine sicheren morphologischen Kriterien zur Unterscheidung festlegen und fanden echoarme, inhomogene Raumforderungen mit unscharfer Begrenzung bei entzündlichen und neoplastischen Läsionen. In 4 von 11 (36%) Fällen mit inflammatorischem Tumor erzielten sie ein falsch positives Ergebnis durch EUS. Müller et al. [28] trafen bei 2 von 9 (22%) Patienten mit inflammatorischem Tumor eine falsch positive Diagnose und folgerten, daß eine Vorhersage der Dignität einer Raumforderung nur in typischen Fällen möglich sei. Brugge et al. [7]

schlagen Gefäßkollateralenbildung als mögliches Zeichen eines malignen Geschehens vor. Allerdings sind diese ebenso bei portaler Hypertension vorhanden. Wir fanden Kollateralen bei 10 von 59 (16,9%) Patienten mit Pankreaskarzinom und bei 4 von 24 (16,7%) Patienten mit chronischer Pankreatitis. Diese Ergebnisse bestätigen unsere Vorgehensweise, dieses Zeichen allein nicht als Prädiktor für Malignität einzusetzen. Insgesamt konnten wir 92% der Pankreaskarzinome und 42% der entzündlichen Tumoren bei chronischer Pankreatitis korrekt klassifizieren.

Autor	n	Eingesetzte EUS-Kriterien für Malignität	Eingesetzte EUS-Kriterien für Benignität	Korrekt CA %	Korrekt CP %
<b>Rösch [42]</b>	102	unscharfe Grenzen vergrößerte Lymphknoten Gefäßinfiltration Lebermetastasen	diffuse Organveränderung Zysten Kalzifikationen	76	46
<b>Palazzo [33]</b>	64	inhomogene, echoarme RF unscharfe Begrenzung	homogene, echoarme RF scharfe Begrenzung	96	64
<b>Müller [28]</b>	49	inhomogene, echoarme RF unscharfe Grenzen Verschluß des Pankreas- oder Gallenganges	Kalzifikationen, Zysten Gangveränderungen Organechodensität erhöht atrophisches Pankreas	96	78
<b>Yasuda [53]</b>	182	inhomogene Echotextur unscharfe Grenzen	runde, solide, echoarme RF scharfe Begrenzung	78,6	-
<b>Barthet [2]</b>	85	inhomogene, solide, echo- arme, unsch. begr. RF diff. Parenchymalteration der CP mit fokaler klassifizierter RF	runde, echoarme RF Parenchymkalzifikationen	60	-
<b>Vorliegende Studie</b>	115	inhomogene, solide RF unscharfe Grenzen ohne Zeichen einer CP oder peripankreatische Organ- / Gefäßinfiltration	verstärkte Organlobulierung Kalzifikationen diffuse Gangver- änderungen	92	42

Tabelle 4-1: Verschiedene EUS-Kriterien zur Differenzierung von malignen und benignen Raumforderungen und die damit erzielten Ergebnisse (RF=Raumforderung).

In der retrospektiven Auswertung der EUS-Morphologie fokaler Raumforderungen des Pankreas mit histologisch bestätigten Diagnosen fanden wir als Zeichen für Malignität eine Tumorgöße >20 mm, solide Beschaffenheit und Gefäßinfiltration bei einem

ansonsten normalen Pankreasparenchym. Für eine Pankreatitis sprachen eine zystische Raumforderung, das Vorhandensein von Kalzifikationen und ein inhomogenes Pankreas. Die weiteren endosonographischen Befunde fanden sich in beiden Gruppen in ähnlicher Häufigkeit (Tabelle 3-13).

Eine fokale chronische Pankreatitis imitierte in unserer Studie in 6 Fällen ein Karzinom mit fehlender diffuser Parenchymalteration. Ein weiterer Grund für falsch positive Diagnosen waren unscharfe Organbegrenzungen, die eine Infiltration angrenzender Strukturen suggerierten und in 8 Fällen zu einer Fehldeutung als Karzinom führten (Tabelle 3-4).

Die chronische Pankreatitis ist ein bekannter Risikofaktor für Pankreaskarzinome, so daß ihr Vorhandensein die Wahrscheinlichkeit eines Karzinoms in einer fokalen Raumforderung erhöht. Allerdings fanden wir, daß die Mehrheit endosonographisch nachgewiesener fokaler Raumforderungen (10/14, 71%) bei gleichzeitiger chronischer Pankreatitis benignen Natur war. Von den 4 Patienten mit falsch negativem EUS-Befund, waren bei 3 gleichzeitig Zeichen einer diffusen Pankreatitis vorhanden (Tabelle 3-5)

Der Einfluß der Endosonographie auf die Diagnostik von Pankreaskarzinomen bei gleichzeitiger diffuser chronischer Pankreatitis wurde von Barthet et al. analysiert [2]. Eine diffuse Parenchymalteration der chronischen Pankreatitis mit einer fokalen Raumforderung und auf deren Peripherie beschränkten Kalzifikationen hatte einen positiv prädiktiven Wert für ein Karzinom von 60% (Tabelle 4-1). Die Begrenzung der EUS-Diagnose eines Pankreaskarzinoms bei Patienten mit diffuser chronischer Pankreatitis auf diejenigen Fälle, bei denen eine fokale Raumforderung Anzeichen für eine Infiltration von benachbarten Organen oder Gefäßen zeigte, führte entgegen unseren Erwartungen nicht zu einer Verbesserung des positiv prädiktiven Wertes. Es zeigte sich dabei in keinem der 6 Fälle histologisch eine Malignität. Zusätzlich führten diese restriktiven Kriterien dazu, daß in 3 Fällen ein Karzinom mit dem Bild einer Raumforderung bei gleichzeitiger diffuser chronischer Pankreatitis durch die Endosonographie nicht als maligne eingestuft wurde. Kalzifikationen im Pankreasbereich störten in allen 3 Fällen die Bildqualität. In 1 Fall war die Sicht durch zusätzliche Stentartefakte beeinträchtigt. Ein Stent sollte im Zweifelsfall zur EUS-Diagnostik entfernt werden. Das Ergebnis der Endosonographie sollte bei einer fokalen Raumforderung innerhalb einer diffusen chronischen Pankreatitis nicht allein zur Entscheidung für eine konservative Behandlung führen.

Bei Tumoren < 30 mm fanden Yasuda et al. [52] häufiger Echokriterien wie bei entzündlichen Läsionen (homogen, scharf begrenzt) und konnten die Dignität nicht immer korrekt feststellen. Genaue Zahlen geben sie nicht an. In einer Studie über kleine Pankreastumoren < 30 mm stellten Rösch et al. [41] fest, daß diese seltener regressive Veränderungen (Zysten, Nekrosen) enthalten als große Tumoren (21% vs. 77%), und daß sie häufiger Merkmale benignen Wachstums haben, z.B. scharfe Begrenzungen (25% vs. 2%), wodurch eine Unterscheidung von chronischer Pankreatitis noch schwieriger wird.

Wir fanden bei kleinen Pankreaskarzinomen < 20 mm ebenfalls EUS-Befunde, die eher inflammatorischen Tumoren entsprachen als großen Pankreaskarzinomen (gehäuft: Organlobulierung, Kalzifikationen, inhomogenes Pankreasparenchym, homogene Raumforderung und seltener: Gefäßinfiltrationen, erweiterte Seitenäste des Gangsystems, Tabelle 3-14). Im Gegensatz zu Rösch et al. fanden wir bei kleinen Tumoren häufiger zystische Anteile. Die korrekte Identifizierung von Pankreaskarzinomen gelang uns bei kleinen Tumoren in 9 von 12 (75%) Fällen.

Für die Ergebnisse der Serum CA 19-9-Bestimmung in der Vorhersage eines Pankreaskarzinomes finden sich in der Literatur Werte für Sensitivität und Spezifität von 81% und 88% bei Hyoty et al. [24], 80% und 91% bei Pasquali et al. [34] sowie 92% und 72% bei Buffet et al. [9]. Es gibt bisher unseres Wissens nach keine publizierten Studien zum kombinierten Einsatz von Endosonographie und CA 19-9.

Bei fokalen Raumforderungen, die in unserer Studie endosonographisch nachgewiesen wurden, hätte eine Erhöhung des Serumspiegels von CA 19-9 eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 85% für die Vorhersage von Pankreaskarzinomen (Tabelle 3-17). Daher könnte die Kombination von Endosonographie mit CA 19-9-Bestimmungen helfen, die Treffsicherheit der Diagnose von Karzinomen in fokalen Raumforderungen zu erhöhen.

#### **4.2.2 Endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspirationsbiopsie**

Mit der Entwicklung von Punktionsechoendoskopen ist es möglich geworden, die Histologie einer Raumforderung durch echoendoskopisch gesteuerte FNAB zu bestimmen. In einer früheren Studie über EUS gesteuerte FNAB haben wir über eine Sensitivität von 76% für die Detektion von Karzinomen berichtet [6]. In der jetzigen Studie bei Verwendung mehrerer Punktionsendoskope und Nadelprototypen konnte

nur bei 12 von 27 Patienten (44%) mit malignen Tumoren eine entsprechende Diagnose durch FNAB gestellt werden (Tabelle 3-7). Eine FNAB wurde allerdings nur bei 37 der 115 Patienten mit endosonographischem Verdacht auf eine maligne Raumforderung durchgeführt, so daß aufgrund der vorliegenden Daten keine allgemeine Aussagen zur Sensitivität und Spezifität der FNAB gemacht werden können. Andere Autoren werteten ihre FNAB-Ergebnisse unabhängig von der morphologischen Einschätzung mittels EUS aus, so daß die Ergebnisse nicht direkt mit unseren Zahlen vergleichbar sind [3, 4, 11, 14, 30, 47].

Die Hauptlimitation der FNAB liegt in der Unsicherheit bei fehlendem Nachweis maligner Zellen. Falsch negative Biopsieergebnisse können durch desmoplastische Reaktion des Pankreaskarzinomes, durch induriertes Gewebe sowie Kalzifikationen einer gleichzeitig vorliegenden chronischen Pankreatitis begünstigt werden. Durch diese Faktoren wird das Eindringen der Nadel erschwert [5, 6, 14]. Während eine positive Diagnose auf Malignität wegen hoher Spezifität und eines hohen positiv prädiktiven Wertes sehr verlässlich ist und bei der weiteren Therapieplanung hilft, ist ein negatives Ergebnis nicht sicher, so daß letztlich die klinische Präsentation entscheidend ist.

Feststellen kann man, auch im Hinblick auf die zwei mittels EUS-gesteuerter FNAB diagnostizierten neuroendokrinen Tumoren (Abbildung 3-4), daß die Indikation zur FNAB großzügiger gestellt werden sollte, um falsch negative EUS-Diagnosen zu korrigieren und den histologischen Typ eines Tumors zu bestimmen.

### **4.3 Staging von Pankreaskarzinomen**

Die Endosonographie wurde als Standardmethode zum lokalen Tumorstaging von malignen Pankreastumoren vorgeschlagen, wenn auch zum kompletten Staging zusätzlich CT, MRT oder abdomineller Ultraschall nötig sind, um Fernmetastasen zu entdecken. Als Konsensus sollten Fernmetastasen (M1) vor einer endosonographischen Untersuchung des T- und N-Stadiums ausgeschlossen worden sein.

Die Treffsicherheit der Endosonographie für das globale Staging von Pankreaskarzinomen wird zwischen 64% und 89% angegeben (Tabelle 1-2) [1, 20, 36, 46, 53]. Vergleicht man die Leistungskriterien der Endosonographie für die einzelnen Tumorstadien, so fällt auf, daß die meisten Autoren beim Stadium pT2 etwas schlechtere Ergebnisse erzielten, wobei sich besonders die Unterscheidung zum Stadium pT3 schwierig erwies (Tabelle 1-2) [1, 20, 36, 46, 53].

In der vorliegenden Studie war das globale Staging von Pankreaskarzinomen in 67% der Fälle korrekt. Die erzielte Treffsicherheit lag für das Stadium pT1 bei 81%, für pT2 bei 81% und für pT3 bei 74% (Tabelle 3-8). Bei fortgeschrittenen Karzinomen der Stadien pTx N1 und pT3 Nx wurden 75% der Fälle korrekt diagnostiziert (Tabelle 3-12).

Für das Overstaging von pT2-Karzinomen als T3 wurden in der Literatur Raten zwischen 0% und 9% angegeben (Tabelle 4-2) [1, 17, 20, 28, 46]. Als Hauptursache für das Overstaging stellte sich die peritumoröse Pankreatitis heraus, die eine größere Ausdehnung des Tumors und eine Gefäßinfiltration bei Giovannini et al. [17] in 9% und bei Tio et al. [46] in 8% vortäuschte. Außerdem war die Aussagekraft bei großen Tumoren begrenzt, die eine vollständige Visualisierung durch EUS bei Akahoshi et al. [1] in 9% der Fälle erschwerten. Es ist bekannt, daß der EUS bei großen Tumoren wegen der begrenzten Eindringtiefe bei hohen eingesetzten Frequenzen von mindestens 7,5 MHz dem abdominellem Ultraschall, MRT und CT unterlegen ist [23].

Wir fanden ein Overstaging bei 5 von 54 (9%) Patienten mit endosonographisch richtig erkannten Pankreaskarzinomen. In 2 Fällen diagnostizierten wir einen pT1-Tumor als T3 und in 3 Fällen einen pT2-Tumor als T3. Über ein Overstaging von pT1-Tumoren berichtet die bisherige Literatur nicht. Eine retrospektive Videoanalyse zeigte, daß eine histologisch bestätigte peritumoröse Inflammation durch Endosonographie nicht vom eigentlichen Tumor zu unterscheiden war, was sowohl für pT1- als auch für pT2-Tumoren galt. Eine weitere mögliche Ursache für eine Überschätzung war ein tangentialer Schallwinkel.

Ein Understaging berichten verschiedene Untersucher in 4% bis 27% der Fälle (Tabelle 4-2) [1, 17, 20, 28, 46]. Bei genauer Analyse der angegebenen Zahlen fällt auf, daß ein Understaging von pT3 als T2-Tumoren bei allen Autoren vergleichbar häufig in 4% bis 9% aufgetreten ist, während nur Akahoshi et al. [1] in 6% pT3-Tumoren als T1 unterbewertet haben. Ein Understaging von pT2-Tumoren als T1 wird ebenfalls nicht von allen Autoren berichtet, trat aber bei Akahoshi et al. [1] in immerhin 15%, bei Gress et al. [20] in 6% und bei Müller et al. [28] in 9% der Fälle auf. Tio et al. [46] geben an, in 7% eine Mikroinvasion in Gefäße und in 1% eine Infiltration des Mesokolon nicht gesehen zu haben. Müller et al. [28] konnten eine Infiltration der Vena mesenterica superior in 9% der Fälle nicht im EUS sehen, so daß sie den Tumoren ein zu niedriges Stadium zuwiesen.

In unserer Studie erhielten wir ein Understaging durch EUS bei 13 von 54 (24%) Patienten. Dabei wurden in 9% pT3-Tumoren als T1 und in je 7% pT3-Tumoren als T2

und pT2-Tumoren als T1 unterbewertet. Mögliche Gründe waren die Schwierigkeiten der Endosonographie, eine durch große Tumoren (Median 30 mm, Bereich 6-77 mm) veränderte Anatomie oder eine Mikroinvasion in benachbarte Strukturen darzustellen, was auch von Akahoshi et al. [1] als Ursache für das Understaging angegeben wird. Neben dem direkten Nachweis einer Gefäßinfiltration kann auch die Tumorgroße und ein Nachweis von Kollateralen in der Vorhersage eines T3-Stadiums hilfreich sein.

Autor	n	Understaging		Overstaging	
<b>Giovan- nini [17]</b>	20	4%:pT3 als T2	-	9%:pT2 als T3	Infiltration in VMS falsch pos. beurteilt
<b>Müller [28]</b>	22	9%:pT3 als T2 9%:pT2 als T1	VMS-Inf. nicht gesehen	0%	
<b>Tio [46]</b>	61	8%:pT3 als T2	Mikroinvasion in Ge- fäße (7%) und Infil- tration in Mesokolon (1%) nicht gesehen	8%:pT2 als T3	Peritumoröse Pankreatitis imitierte Gefäß- infiltration
<b>Gress [20]</b>	16	6%:pT3 als T2 6%:pT2 als T1	-	0%	
<b>Akahoshi [1]</b>	33	6%:pT3 als T1 6%:pT3 als T2 15%:pT2 als T1	Viele große Tumoren konnten nicht vollst. beurteilt werden	9%:pT2 als T3	Viele große Tumoren konnten nicht vollst. beurteilt werden
<b>Vorlie- gende Studie</b>	54	9%:pT3 als T1 7%:pT3 als T2 7%:pT2 als T1	große Tumoren konnten nicht vollst. beurteilt werden	6%:pT1 als T3 4%:pT2 als T3	Peritumoröse ent- zündliche Tumoren imitierten Gefäßinf.

Tabelle 4-2: Ursachen für Over- und Understaging bei Pankreaskarzinomen (VMS=Vena mesenterica superior).

#### 4.3.1 Beurteilung von Gefäßinfiltrationen

Mehrere Studien verglichen die Treffsicherheit der Endosonographie und anderer bildgebender Verfahren für die Vorhersage einer Gefäßinfiltration bei malignen Pankreastumoren. Palazzo et al. [33] verglichen EUS prospektiv mit abdominellem Ultraschall und CT bei 64 Patienten mit Verdacht auf ein Pankreaskarzinom. Die Endosonographie hatte eine signifikant höhere Sensitivität in der Bestimmung einer Gefäßinfiltration, mit richtiger Diagnose in 100%, verglichen mit 17% durch abdominellen Ultraschall und 71% durch CT. Dabei lag die Spezifität des EUS allerdings bei nur 67%. Yasuda et al. [54] berichten über ihre Ergebnisse im präoperativen

Tumorstaging bei 29 Patienten. Dabei lag die diagnostische Treffsicherheit der Endosonographie in der Detektion einer Infiltration von Magen, Duodenum und Gefäßen bei 79%, 83% und 79%, was sowohl abdominellem Ultraschall (48%, 39%, 55%) als auch der Computertomographie (38%, 33%, 41%) überlegen war. Die Endosonographie erwies sich in der Diagnose von Gefäßinfiltrationen als der Angiographie ebenbürtig. Eine Limitation dieser Studien ist die fehlende Angabe einer genauen Gefäßidentifikation durch EUS im Falle einer Infiltration. Erst der Nachweis einer anatomisch korrekten Zuordnung der endosonographisch diagnostizierten Gefäßinfiltrate ermöglicht eine stadiengerechte Therapie. Fortschritte der Chirurgie führten in den letzten Jahren zu einer Erhöhung der Anzahl resektabler Tumoren, z.B. durch Gefäßrekonstruktion bei isolierter Portalveneninfiltration eines Pankreaskarzinomes [48]. Nakaizumi et al. [29] gelang die richtige Vorhersage einer Gefäßinfiltration durch Endosonographie in 82% der Fälle bei betroffener Portalvene und in 73% bei Milzveneninfiltration. Brugge et al. [8] erzielten eine geringere Sensitivität in der Vorhersage einer Infiltration der Vena mesenterica superior (im Vergleich zu einer Milz- oder Portalveneninfiltration).

In der vorliegenden Studie war die Sensitivität der Detektion einer Infiltration der Vena lienalis (VL: 100%) höher als bei Vena mesenterica superior (VMS: 67%) und Vena portae (VP: 63%) (Tabelle 3-9). In 6 Fällen bei einer histologisch gesicherten Infiltration der VP und in 5 Fällen einer Infiltration der VMS wurde diese durch EUS nicht erkannt. Während eine höhere Rate falsch negativer Befunde bei einer darauf folgenden Operation akzeptabel erscheint, kann ein falsch positives Ergebnis die Operation bei einem potentiell resektablen Tumor verhindern. In 15 Fällen wurde eine Gefäßinfiltration durch EUS vorhergesagt, aber histologisch nicht bestätigt. Bei 5 Patienten konnte eine Gefäßinfiltration zwar richtig vorhergesagt werden, die Identifikation des Gefäßes war aber nicht korrekt, was möglicherweise durch die Größe der Tumoren (30-50 mm, Median: 40 mm) zustande kam, die zu einer Gefäßverlagerung führten.

Die Sensitivität und diagnostische Treffsicherheit der Endosonographie in der Beurteilung von Gefäßinfiltrationen hängt von den verwendeten Kriterien ab (Tabelle 4-3). Andere Studien sind allerdings nur schwer mit der vorliegenden vergleichbar, da sie nur Patienten mit neoplastischen Veränderungen erfasst haben. Snady et al. [44] setzten 3 Kriterien zur Vorhersage von Gefäßinfiltrationen ein. Sie fanden bei jedem Patienten mit Gefäßinfiltration mindestens eines der Kriterien und erhielten keine falsch positiven Ergebnisse, so daß sie insgesamt bei Kombination der 3 Kriterien eine Sensitivität sowie

Spezifität von 100% erreichten. Rösch et al. [37] erzielten mittels vierer Kriterien eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 97%. Auch Brugge et al. [8] analysierten die Leistungskriterien anhand von 4 Kriterien, wobei eine „unregelmäßige Gefäßwand“ die höchste Spezifität und Treffsicherheit hatte.

Im Gegensatz zu Brugge fanden wir keine signifikanten Unterschiede in der Spezifität der untersuchten EUS-Kriterien (Tabelle 3-16). In unserer Studie hatten die EUS-Zeichen eine Spezifität zwischen 91% (Kollateralen) und 99% (Tumorummauerung) und eine Treffsicherheit von 67% bis 73%. Die höchste Sensitivität hatte eine direkte Tumordinfiltration eines Gefäßes mit 37%. Insgesamt erzielten wir eine Treffsicherheit von 72%, eine Sensitivität von 63% und eine Spezifität von 77%. Dies entspricht den Daten der anderen zum Vergleich herangezogenen Untersucher [8, 37, 44].

Autor	Diagnosen	n	Kriterien zur Gefäßbeurteilung	Treff. %	Sens. %	Spez. %
<b>Rösch [37]</b>	Pankreas- und Papillen-neoplasien	40	Kontakt von Tumor und Gefäß Tumor im Lumen Verlust der Grenzlinie Gefäßkollateralen	95	91	97
<b>Snady [44]</b>	Pankreas-neoplasien	38	Tumor im Lumen Verlust der Grenzlinie Gefäßkollateralen	85 74 68	71 47 35	100 100 100
<b>Brugge [8]</b>	Pankreas-neoplasien	45	unregelmäßige Gefäßwand Verlust der Grenzlinie Nähe des Tumors Tumorgröße >25 mm	87 78 73 39	47 59 89 67	100 84 69 33
<b>Vorliegende Studie</b>	fokale Pankreas-läsionen	115	Tumor eingewachsen Verlust der Grenzlinie Gefäß tumorummauert Kollateralenbildung	73 67 67 67	37 11 3 18	91 95 99 91

Tabelle 4-3: EUS in der Gefäßbeurteilung und die erzielten Ergebnisse (Treff.=Treffsicherheit, Sens.=Sensitivität, Spez.=Spezifität).

#### 4.3.2 Lymphknotenstaging

Die Endosonographie ist, besonders bei Pankreaskarzinomen, anderen bildgebenden Verfahren in der Detektion von Lymphknotenmetastasen überlegen (Sensitivität EUS: 62%, AUS: 8%, CT: 19%) [33] (Tabelle 1-3). Die Spezifität der endosonographischen Lymphknotenbeurteilung stellte sich bei Grimm et al. [22] beim Ösophaguskarzinom

und Magenkarzinom als hoch heraus, aber als niedrig beim Pankreaskarzinom, was an der häufigen peritumorösen entzündlichen Reaktion lag. Bis auf eine Arbeit [17] liefert die Literatur keine Daten, die eine befriedigende Sensitivität und Spezifität des EUS für die Prädiktion von malignen Lymphknoten erkennen lassen. Tio et al. [46] haben eine Sensitivität des EUS von 91,7% für das N-Staging beim Pankreaskarzinom berichtet, wobei die Spezifität mit 26,3% allerdings sehr gering war, weil sie alle gesehenen Lymphknoten als maligne werteten (Tabelle 4-4). Palazzo et al. [33] fanden eine hohe Spezifität von 100% und Sensitivität von 62% bei Nutzung von vier Kriterien, um das N1-Stadium vorherzusagen. Müller et al. [28] werteten alle Lymphknoten > 5 mm als tumorinfiltriert und erreichten damit eine Spezifität von 83%. Akahoshi et al. [1] erreichten mit ihren Kriterien eine Sensitivität von nur 28%, dafür eine Spezifität von 79%. Rösch et al. [35] bezweifeln den Nutzen von verschiedenen Lymphknotenkriterien in der Vorhersage maligner Lymphknoten und schlagen vor, sich bei der Beurteilung nur auf die Größe des Lymphknotens und das vorliegende T-Stadium zu stützen. Wir entdeckten in der vorliegenden Studie ein N1-Stadium durch EUS bei 70% der Patienten mit Pankreaskarzinom (Tabelle 3-11). Möglicherweise haben große Tumoren (17-50 mm, Median 40 mm) eine Visualisation bei den übrigen 30% verhindert. Obwohl wir 4 EUS-Kriterien zur Diagnose einsetzten, erreichten wir eine Spezifität von nur 31%, was die Bedeutung der endosonographisch gesteuerten FNAB bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasen unterstreicht, wie es auch von Binmoeller et al. betont wurde [5, 6].

Autor	Jahr	n	Eingesetzte EUS-Kriterien für Malignität	Treff. %	Sens. %	Spez. %
<b>Rösch [37]</b>	1992	40	Größe des Lymphknotens	72	-	-
<b>Palazzo [33]</b>	1993	38	Rund, echoarm, inhomogen, scharfe Begrenzung (alle Kriterien nötig)	74	62	100
<b>Müller [28]</b>	1994	22	Größe >5 mm	64	40	83
<b>Giovannini [17]</b>	1994	25	keine Angaben	92	100	83
<b>Tio [46]</b>	1996	36	Jeder gesehene Lymphknoten	69	92	26
<b>Akahoshi [1]</b>	1998	96	Rund oder elliptisch, echoarm	50	28	79
<b>Vorliegende Studie</b>	1999	59	Größe >10 mm, rund, echoarm, scharf begrenzt (alle Kriterien nötig)	53	70	31

Tabelle 4-4: Leistungskriterien des EUS im N-Staging für Pankreaskarzinome mit verschiedenen Beurteilungskriterien (Treff.=Trefferzahl, Sens.=Sensitivität, Spez.=Spezifität).

## 5 Zusammenfassung

Im Zeitraum von August 1996 bis November 1997 wurden 115 Patienten prospektiv erfaßt, bei denen sich der Verdacht auf eine fokale Pankreasläsion im EUS (Olympus GF-UM 20 Echoendoskop mit Radial-Schallkopf) bestätigte und eine histologische Diagnosesicherung erfolgte. Entsprechend einem prospektiven Protokoll wurden die Raumforderungen, basierend auf ihrer EUS-Morphologie, als benigne oder maligne eingestuft und einer Verdachtsdiagnose zugeordnet. Bei Karzinomverdacht wurde ein Tumorstaging durchgeführt. In einem retrospektiven Studienanteil wurden morphologische EUS-Kriterien für die Diagnosevorhersage und das Tumorstaging überprüft.

Durch die Endosonographie wurden 54 von 59 (92%) Pankreaskarzinomen, 10 von 24 (42%) chronischen Pankreatitiden und 7 von 11 (64%) Papillenkarzinomen treffend diagnostiziert. Der EUS hatte eine Sensitivität von 95%, eine Spezifität von 53% und eine Treffsicherheit von 83% für die Diagnose einer malignen Pankreaserkrankung. Als Klassifikationskriterien für Malignität verwendeten wir dabei: Inhomogene, solide Raumforderung mit unscharfer Begrenzung ohne Zeichen einer chronischen Pankreatitis oder eine peripankreatische Organ- bzw. Gefäßinfiltration. Ursachen für eine Fehlbeurteilung einer chronischen Pankreatitis als Pankreaskarzinom waren eine fokale chronische Pankreatitis ohne diffuse Parenchymalteration (6x) oder eine diffuse Pankreatitis mit unscharfer Organbegrenzung, die eine Infiltration angrenzender Strukturen suggerierte bei gleichzeitiger akuter fokaler Pankreatitis (6x). Pankreaskarzinome wurden wegen fehlender Zeichen einer Invasivität des Tumors bei diffuser Organveränderung einer chronischen Pankreatitis in drei Fällen als chronischen Pankreatitis und einmal wegen eines sehr großen entzündlichen Tumors als akute Pankreatitis fehlgedeutet. Folgende Merkmale waren mit Malignität assoziiert: eine solide Raumforderung, Größe > 20 mm, Zeichen der Gefäßinfiltration und ein ansonsten normales Pankreasparenchym ohne Nachweis von Kalzifikationen.

In der vorliegenden Studie fand sich mit 20% (12 von 59) eine hohe Rate kleiner Pankreaskarzinome < 20 mm. Dies unterstreicht die Bedeutung des EUS für eine möglichst frühe Karzinomdetektion.

Der histopathologische Befund zeigte bei 10 Patienten einen neuroendokrinen Tumor. Bei keinem dieser Patienten bestand vor Durchführung des EUS der Verdacht auf eine neuroendokrine Neoplasie und die Tumoren wurden in keinem Fall durch EUS korrekt identifiziert.

Das EUS-Staging bei fortgeschrittenen Karzinomen (pTx N1 oder pT3 Nx) war in 75% der Fälle korrekt. Hauptfehlerquelle für das Overstaging war eine peritumoröse Pankreatitis, die eine Gefäßinfiltration vortäuschte. Als mögliche Gründe für ein Understaging zeigten sich die Schwierigkeiten der Endosonographie, eine durch große Tumoren veränderte Anatomie oder eine Mikroinvasion in benachbarte Strukturen darzustellen. Die Infiltration der Vena portae konnte mit einer Treffsicherheit von 92% diagnostiziert werden. Sensitivstes (37%) Einzelkriterium war eine endosonographisch sichtbare Tumorinfiltration des Gefäßes. Die Vorhersage einer Lymphknoteninfiltration bei Pankreaskarzinomen gelang in 70% der Fälle mit einer Spezifität von 31%.

Die FNAB zeichnete sich durch eine hohe Spezifität von 100% aus, jedoch gelang es nur in 44% der Fälle, Malignität treffend durch FNAB zu diagnostizieren, so daß im Zweifel die klinische Präsentation in die weitere Therapieplanung mit einfließen sollte.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

AP	Akute Pankreatitis
AUS	Abdomineller Ultraschall
CA	Karzinom
CP	Chronische Pankreatitis
CT	Computertomographie
ERCP	Endoskopisch-retrograde-Cholangio-Pankreatikographie
ERP	Endoskopisch-retrograde-Pankreatikographie
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FNAB	Feinnadel-Aspirationsbiopsie
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
MEN	Multiple endokrine Neoplasien
Met	Metastasen
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
RF	Raumforderung
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
VL	Vena lienalis
VMS	Vena mesenterica superior
VP	Vena portae

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Ergebnisse bildgebender Verfahren in der Vorhersage des Pankreas- karzinomes.	5
Tabelle 1-2: Treffsicherheit im Staging von Pankreaskarzinomen in Abhängigkeit vom Tumorstadium.	6
Tabelle 1-3: Treffsicherheit des EUS im der Vorhersage des N-Stadiums.	6
Tabelle 1-4: Ergebnisse des EUS in der Vorhersage einer chronischen Pan- kreatitis.	7
Tabelle 2-1: Betrachtete Organbereiche und dokumentierte Befunde.	10
Tabelle 2-2: Technische Daten der verwendeten Echoendoskope.	11
Tabelle 2-3: TNM-Klassifikation der exokrinen Pankreastumoren nach UICC.	14
Tabelle 2-4: TNM-Klassifikation für Karzinome der Papilla Vateri nach UICC.	14
Tabelle 3-1: Histologische Diagnosen und die Lokalisationen der Raumforderun- gen im EUS.	17
Tabelle 3-2: Vergleich der EUS-Diagnosen mit der Histologie.	18
Tabelle 3-3: Vergleich von Histologie und EUS in der Unterscheidung maligner und benigner Pankreaserkrankungen.	20
Tabelle 3-4: Falsch positive EUS-Diagnosen und ihre EUS-Morphologie.	21
Tabelle 3-5: Falsch negative EUS-Diagnosen und ihre EUS-Morphologie.	21
Tabelle 3-6: Neuroendokrine Tumoren: Histologie und EUS-Diagnosen mit Befund.	23
Tabelle 3-7: Ergebnis der Histologie und Zytologie nach FNAB.	24
Tabelle 3-8: Ergebnisse des EUS im T-Staging bei endosonographisch richtig diagnostizierten Pankreaskarzinomen.	25
Tabelle 3-9: Ergebnisse des EUS in der Gefäßbeurteilung.	26
Tabelle 3-10: Ergebnisse des EUS im Lymphknotenstaging.	28
Tabelle 3-11: Ergebnisse des EUS im Lymphknotenstaging der Pankreaskarzi- nome.	28
Tabelle 3-12: EUS-Ergebnisse im kombinierten T- und N-Staging.	29

---

Tabelle 3-13: Vergleich der EUS-Morphologie von CP und Pank. CA mit Angabe des Signifikanzniveaus, der relativen Risiken und Odds-Ratios mit 95% KI.	30
Tabelle 3-14: EUS Befunde von Pankreaskarzinomen $\leq 20$ mm vs. $> 20$ mm.	31
Tabelle 3-15: EUS Befunde pT2 vs. pT3.	32
Tabelle 3-16: Vergleich der EUS-Kriterien für Gefäßinfiltration.	33
Tabelle 3-17: Verteilung der Serumspiegel des Tumormarkers CA 19-9.	34
Tabelle 4-1: Verschiedene EUS-Kriterien zur Differenzierung von malignen und benignen Raumforderungen und die damit erzielten Ergebnisse.	38
Tabelle 4-2: Ursachen für Over- und Understaging bei Pankreaskarzinomen.	43
Tabelle 4-3: EUS in der Gefäßbeurteilung und die erzielten Ergebnisse.	45
Tabelle 4-4: Leistungskriterien des EUS im N-Staging für Pankreaskarzinome mit verschiedenen Beurteilungskriterien.	46

## 8 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 3-1: Endosonographisch Nachweis einer echoarmen, inhomogenen, nicht organüberschreitenden Raumforderung Ø 39 mm im Pankreaskopf. Im übrigen Pankreas Zeichen der chronischen Pankreatitis. Histologisch fokale chronische Pankreatitis. 19
- Abbildung 3-2: Endosonographisch Nachweis eines multizystischen Tumors Ø 35 mm im Pankreaskorpus. Histologisch Zystadenokarzinom. 19
- Abbildung 3-3: Endosonographisch Nachweis eines echoarmen, scharf begrenzten Tumors, der als Pankreaskarzinom klassifiziert wurde. Histologisch neuroendokriner Tumor. 22
- Abbildung 3-4: Endosonographisch Nachweis eines echoarmen, inhomogenen Tumors Ø 75 mm im Pankreasschwanz mit Einstufung als Pankreaskarzinom Stadium T1b. EUS-gesteuerte FNAB mit sichtbarer GIP-Nadel. Histologisch metastasierendes Gastrinom mit Leber- und Lymphknotenfiliae. 24
- Abbildung 3-5: Endosonographisch Nachweis eines präpapillären (PAP) echoarmen und unscharf begrenzten Tumors Ø 18 mm (TU), der den Ductus choledochus (CBD) und den Pankreasgang (MPD) infiltriert. Histologisch Bestätigung eines Pankreaskarzinomes pT2 N1. 26
- Abbildung 3-6: Endosonographisch Nachweis eines echoarmen, inhomogenen Tumors Ø 34 mm mit Duodenalinfiltration. Histologische Bestätigung eines Pankreaskarzinomes pT2 N1. 27
- Abbildung 3-7: Endosonographisch Nachweis eines echoarmen, inhomogenen Tumors Ø 45 mm mit Infiltration von Vena portae, Vena mesenterica superior und Duodenum. Histologische Bestätigung eines Pankreaskarzinomes pT3 N1. 27

## 9 Literaturverzeichnis

- 1 Akahoshi K; Chijiwa Y; Nakano I et al. (1998) Diagnosis and staging of pancreatic cancer by endoscopic ultrasound. *Br J Radiol* 71: 492-6.
- 2 Barthet M; Portal I; Boujaoude J et al. (1996) Endoscopic ultrasonographic diagnosis of pancreatic cancer complicating chronic pancreatitis. *Endoscopy* 28: 487-491.
- 3 Bentz JS; Kochman ML; Faigel DO et al. (1998) Endoscopic ultrasound guided real time fine needle aspiration: Clinicopathologic features of 60 patients. *Diagn Cytopathol* 18: 98-109.
- 4 Bhutani MS; Hawes RH; Baron PL et al. (1997) Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions. *Endoscopy* 29: 854-8.
- 5 Binmoeller KF; Brand B; Thul R et al. (1998) EUS guided, fine needle aspiration biopsy using a new mechanical scanning puncture echoendoscope. *Gastrointest Endosc* 47: 335-40.
- 6 Binmoeller KF; Thul R; Rathod V et al. (1998) Endoscopic ultrasound guided, 18-gauge, fine needle aspiration biopsy of the pancreas using a 2.8 mm channel convex array echoendoscope. *Gastrointest Endosc* 47: 121-7.
- 7 Brugge WR (1995) Pancreatic cancer staging. Endoscopic ultrasonography criteria for vascular invasion. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 5: 741-753.
- 8 Brugge WR; Lee MJ; Kelsey PB et al. (1996) The use of EUS to diagnose malignant portal venous system invasion by pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 43: 561-567.
- 9 Buffet C; Fourre C; Altman C et al. (1996) Bile levels of carcino-embryonic antigen in patients with hepatopancreatobiliary disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8: 131-4.
- 10 Buscail L; Escourrou J; Moreau J et al. (1995) Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis: A comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography, and ERCP. *Pancreas* 10: 251-257.

- 11 Cahn M; Chang K; Nguyen P et al. (1996) Impact of endoscopic ultrasound with fine needle aspiration on the surgical management of pancreatic cancer. *Am J Surg* 172: 470-2.
- 12 Castillo CF; Warshaw AL (1994) Pancreatic carcinoma. *Curr Op Gastroenterology* 10: 507-512.
- 13 Catalano MF (1995) Normal structures on endoscopic ultrasonography: Visualization measurement data and interobserver variation. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 5: 475-486.
- 14 Chang KJ; Nguyen P; Erickson RA et al. (1997) The clinical utility of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 45: 387-93.
- 15 Chari ST; DiMagno EP (1998) Pancreatic neoplasms. *Curr Opin Gastroenterol* 14: 381-386.
- 16 Dancygier H (1995) Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 5: 795-804.
- 17 Giovannini M; Seitz JF (1994) Endoscopic ultrasonography with a linear type echoendoscope in the evaluation of 94 patients with pancreatobiliary disease. *Endoscopy* 26: 579-585.
- 18 Giovannini M; Seitz JF; Monges G et al. (1995) Fine needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: Results in 141 patients. *Endoscopy* 27: 171-177.
- 19 Gold EB; Goldin SB (1998) Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 7: 67-91.
- 20 Gress F; Savides T; Cummings O et al. (1997) Radial scanning and linear array endosonography for staging pancreatic cancer: A prospective randomized comparison. *Gastrointest Endosc* 45: 138-142.
- 21 Gress FG; Hawes RH; Savides TJ et al. (1997) Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc* 45: 243-50.
- 22 Grimm H; Hamper K; Binmoeller KF et al. (1992) Enlarged lymph nodes: Malignant or not ? *Endoscopy* 1: 320-323.

- 23 Hawes RH; Zaidi S (1995) Endoscopic ultrasonography of the pancreas. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 5: 61-80.
- 24 Hyoty M; Hyoty H; Aaran RK et al. (1992) Tumour antigens CA 195 and CA 19-9 in pancreatic juice and serum for the diagnosis of pancreatic carcinoma. *Eur J Surg* 158: 173-9.
- 25 Kobayashi G; Fujita N; Lee S et al. (1990) Correlation between ultrasonographic findings and pathological diagnosis of mucin producing tumor of the pancreas (auf Japanisch). *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 87: 235-42.
- 26 Lembcke B; Clement T; Cordes H-J (1992) Die Gastroenterologische Ultraschalluntersuchung. Einhorn Presse, Reinbek.
- 27 Lewandrowski KB; Southern JF; Pins MR et al. (1993) Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts. A comparison of pseudocysts, serous cystadenomas, mucinous cystic neoplasms, and mucinous cystadenocarcinoma. *Ann Surg* 217: 41-7.
- 28 Müller MF; Meyenberger C; Bertschinger P et al. (1994) Pancreatic tumors: Evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology* 190: 745-751.
- 29 Nakaizumi A; Uehara H; Iishi H et al. (1995) Endoscopic ultrasonography in diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 40: 696-700.
- 30 Nakamura R; Machado R; Amikura K et al. (1994) Role of fine needle aspiration cytology and endoscopic biopsy in the preoperative assessment of pancreatic and peripancreatic malignancies. *Int J Pancreatol* 16: 17-21.
- 31 Nattermann C; Goldschmidt A; Dancygier H (1993) Endosonography in chronic pancreatitis - A comparison between endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 25: 565-570.
- 32 Palazzo L; Borotto E; Cellier C et al. (1996) Endosonographic features of pancreatic metastases. *Gastrointest Endosc* 44: 433-436.
- 33 Palazzo L; Roseau G; Gayet B et al. (1993) Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. *Endoscopy* 25: 143-150.

- 34 Pasquali C; Sperti C; Alfano DAA et al. (1994) CA 50 compared with CA 19-9 as a serum tumour marker for pancreatic carcinoma. *Ital J Gastroenterol* 26: 169-173.
- 35 Rösch T (1994) Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 26: 148-168.
- 36 Rösch T (1995) Staging of pancreatic cancer. Analysis of literature results. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 5: 735-739.
- 37 Rösch T; Braig C; Gain T et al. (1992) Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography: Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. *Gastroenterology* 102: 188-199.
- 38 Rösch T; Classen M (1992) *Gastroenterologic Endosonography, Textbook and Atlas*. Thieme, Stuttgart New York.
- 39 Rösch T; Classen M (1994) Endosonographic possibilities in the pancreatobiliary area. *Baillieres Clin Gastroenterol* 8: 621-633.
- 40 Rösch T; Lightdale CJ; Botet JF et al. (1992) Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 326: 1721-6.
- 41 Rösch T; Lorenz R; Braig C et al. (1991) Endoskopischer Ultraschall bei kleinen Pankreaskarzinomen. *Z Gastroenterol* 29: 110-115.
- 42 Rösch T; Lorenz R; Braig C et al. (1991) Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc* 37: 347-352.
- 43 Schumacher B; Lubke HJ; Frieling T et al. (1996) Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 28: 273-276.
- 44 Snady H; Bruckner H; Siegel J et al. (1994) Endoscopic ultrasonographic criteria of vascular invasion by potentially resectable pancreatic tumors. *Gastrointest Endosc* 40: 326-333.
- 45 Spiessl B (1993) *TNM-Atlas: illustrierter Leitfaden zur TNM/PTNM Klassifikation maligner Tumoren*. Springer, Berlin Heidelberg.
- 46 Tio TL; Sie LH; Kallimanis G et al. (1996) Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: Comparison between endosonography and surgery. *Gastrointest Endosc* 44: 706-13.

- 47 Vilmann P; Giovannini M; Siemsen M et al. (1995) Eus guided biopsy of pancreatic lesions suspected of malignancy. A multicentre study. *Acta Endosc* 25: 465-471.
- 48 Wanebo HJ; Vezeridis MP (1995) Pancreatic cancer: An overview. *Semin Surg Oncol* 11: 168-180.
- 49 Wiersema MJ; Hawes RH; Lehman GA et al. (1993) Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 25: 555-564.
- 50 Wiersema MJ; Wiersema LM (1995) Endosonography of the pancreas: Normal variation versus changes of early chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 5: 487-496.
- 51 Yamaguchi K; Enjoji M (1987) Cystic neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology* 92: 1934-43.
- 52 Yasuda K; Mukai H; Fujimoto S et al. (1988) The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 34: 1-8.
- 53 Yasuda K; Mukai H; Nakajima M (1995) Endoscopic ultrasonography diagnosis of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 5: 699-712.
- 54 Yasuda K; Mukai H; Nakajima M et al. (1993) Staging of pancreatic carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 25: 151-155.

a

## **Danksagung**

Herrn Professor Nib Soehendra, Direktor der Klinik für interdisziplinäre Endoskopie des Universitätskrankenhauses Hamburg Eppendorf, danke ich herzlich für die Möglichkeit, diese Dissertation in seiner Klinik entstehen zu lassen und für die Überlassung des Themas.

Meinen Dank möchte ich aussprechen an Dr. Boris Brand, der unermüdlichen Einsatz bei der Betreuung dieses Werkes gezeigt hat. Herrn PD Dr. Kenneth F. Binmoeller danke ich ebenfalls für seine Unterstützung

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Prof. M. Rehner, der mir stets mit kompetentem Rat beistand.

Aber ganz besonders hat sich Frau Sonja Gringel verdient gemacht, deren Geduld schier endlos war und die mir sehr durch ihr Korrekturlesen geholfen hat.

## **Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt, und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Thomas Pfaff

## **Curriculum vitae**

**Name** Thomas Pfaff  
**Geburtstag** 18. August 1971  
**Geburtsort** Marburg  
**Eltern** Evelyn und Helmut Pfaff

### **Schulbildung**

1977-1982 Grundschule Marburg  
1982-1991 Gymnasium Philippinum Marburg

### **Zivildienst**

1991-1993 Deutsches Rotes Kreuz Marburg

### **Studium der Humanmedizin**

1993-1995 Philipps Universität Marburg  
1995-1996 Medizinische Universität Lübeck  
1996-1999 Universität Hamburg Hamburg

### **Examina**

Juni 1991 Abitur Marburg  
April 1995 Physikum Marburg  
April 1996 1. Staatsexamen Medizin Lübeck  
Sept. 1998 2. Staatsexamen Medizin Hamburg  
Dez. 1999 3. Staatsexamen Medizin Hamburg