

Aus der Klinik für Gastroenterologie & Interventionelle Endoskopie  
der Asklepios Klinik Barmbek

DISSERTATION

Die Bedeutung der endosonographisch gesteuerten  
Feinnadel-Aspiration in der zytologischen Diagnostik von  
Pankreasläsionen – eine retrospektive Studie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lea Tietje

aus Bremerhaven

Datum der Promotion: 22.09.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Anatomie des Pankreas	2
1.1.1 Makroskopische Anatomie	2
1.1.2 Mikroskopische Anatomie	3
1.2 Pankreaskarzinom	5
1.2.1 Darstellung eines duktales Adenokarzinoms in der Endosonographie	9
1.2.2 Zytologische Diagnose eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas	10
1.3 Neuroendokrine Pankreastumoren	11
1.3.1 Darstellung Neuroendokriner Tumoren des Pankreas in der Endosonographie	14
1.3.2 Zytologische Diagnose eines NET	15
1.4 Benigne Läsionen des Pankreas	16
1.4.1 Zystische Pankreastumore	16
1.4.2 Pankreaspseudozysten	18
1.5 Endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspiration in der Diagnostik von Pankreasläsionen	21
1.6 Ziel der Studie	23

1.6.1 Fragestellungen	24
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>25</b>
2.1 Patientenkollektiv	25
2.2 Endosonographie	25
2.2.1 Endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspiration	28
2.3 Zytologie	29
2.4 Statistische Auswertung	30
2.4.1 Vierfeldertafel	31
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>32</b>
3.1 Patientenkollektiv	32
3.2 Pankreasläsionen	33
3.3 EUS-FNA	34
3.4 Zytologische Diagnosen	35
3.5 Festlegung der Enddiagnosen	37
3.6 Korrelation der zytologischen Ergebnisse mit der Enddiagnose	43
3.7 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	53
<b>4 Diskussion</b>	<b>58</b>
<b>5 Literaturverzeichnis</b>	<b>70</b>
<b>6 Tabellenverzeichnis</b>	<b>86</b>
<b>7 Abbildungsverzeichnis</b>	<b>88</b>

Eidesstattliche Versicherung

Curriculum vitae

Danksagung

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung**

Die endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspiration (EUS-FNA) findet zunehmend Verwendung in der Diagnosesicherung unklarer Pankreasläsionen. Insbesondere die Differenzierung zwischen malignen und benignen Befunden ist von hoher klinischer und therapeutischer Bedeutung. Aufgrund dessen ist es Ziel unserer retrospektiven Studie, die Genauigkeit der zytopathologischen Diagnose endosonographisch gewonnener Aspirate mit der histopathologischen Diagnose bzw. dem klinischen Verlauf zu vergleichen.

## **Methodik**

In den Jahren 2005-2014 wurden in der Asklepios Klinik Barmbek 94 EUS-FNA von unklaren Läsionen des Pankreas durchgeführt. Die Aspirate wurden im Zytologischen Labor der LungenClinic Großhansdorf ausgewertet. Das mittlere Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Diagnose 64 Jahre. Es wurden 42 weibliche und 52 männliche Patienten in die Studie eingeschlossen. In 39 Fällen (41,5%) konnte die zytologische Erstdiagnose durch einen Operationsbefund bzw. eine Stanzbiopsie histopathologisch überprüft werden. In den weiteren 55 Fällen (58,5%) erfolgte eine Dignitätszuordnung durch den klinischen Verlauf.

## **Ergebnisse**

Von den 94 durchgeführten Feinnadel Aspirationen wurden 69 (73,4%) solide und 25 (26,6%) zystische Läsionen punktiert. 5 Befunde (5,3%) wurden initial zytologisch als suspekt gewertet und von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. 44,9% der Befunde des Gesamtkollektivs (40/89) wurden in der zytologischen Erstdiagnostik als maligne gewertet. 35 dieser Malignome (87,5%) wurden als duktales Adenokarzinom des Pankreas, 2 als neuroendokrine Tumoren (NET) (5%) und 3 (7,5%) als Pankreasmetastasen klassifiziert. 49 Befunde wurden zytologisch als benigne gewertet (55,5%). Enddiagnostisch wurde durch vorliegende Histologie oder den weiteren klinischen Verlauf für 66 Patienten (74,2%) ein maligner Befund gesichert (n=54 duktales Adenokarzinome, n=5 NET, n=5 Pankreasmetastasen, n=1 muzinöses Zystadenom, n=1 maligne IPMN). Die übrigen 23 Befunde wurden abschließend benigne eingestuft (25,8%). Damit beträgt die Sensitivität, Spezifität, der NPV, der PPV und die Genauigkeit (Accuracy) der EUS-FNA im Gesamtkollektiv 60,6%, 100%, 46,9%, 100% bzw. 70,8%. Diese Werte sind auch für solide Läsionen mit einer Sensitivität von 62,5% und Spezifität, NPV, PPV und

Genauigkeit von 100% reproduzierbar. Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV und Genauigkeit zystischer Läsionen weichen dagegen mit 92%, 100%, 92%, 100% und 92% ab.

### **Schlussfolgerung**

Die EUS-FNA unklarer Pankreasläsionen erreicht in der Differenzierung zwischen Malignität und Benignität ihren Stellenwert durch eine hohe Spezifität, eine hohe positive Vorhersagekraft bei einer mäßigen Genauigkeit. Die Sensitivität ist aufgrund der Lokalisation und Besonderheiten des Zielgewebes als auch durch technische Faktoren variabel und teils unzureichend.

# **Abstract**

## **Introduction**

Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNAB) has gained wide acceptance as reliable, safe and effective technique in the diagnostic evaluation of unknown pancreatic lesions. The diagnostic yield of cytopathological diagnosis, especially the classification between malignant and benign lesions is of high prognostic and therapeutic relevance. The purpose of this retrospective study is to objectify the reproducibility of cytopathological diagnoses among histopathological diagnosis and clinical follow-up.

## **Methods**

94 Patients with pancreatic lesions that got endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in-between 2005 to 2014 at the Asklepios Klinik Barmbek were identified. Further cytopathological diagnostic was proceeded at the cytological laboratory at the LungenClinic Großhansdorf. In total, EUS-FNAB was obtained of 42 female and 52 male patients with a mean age of 64. Follow-up included histologic correlation of 39 patients (41,5%) and clinical follow-up of 55 patients (58,5%).

## **Results**

Out of 94 obtained EUS-FNAB 69 (73,4%) aspirates were of solid and 25 (26,6%) of cystic morphology. 44,9% of the cohort were interpreted as malignant on cytological evaluation. Of the 40 malignant lesions, 35 were adenocarcinomas (87,5%), 2 were neuroendocrine tumors (5%) and 3 were metastatic carcinoma (7,5%). 49 aspirates were cytopathologically classified as benign process (55,5%) and 5 as suspicious for malignancy (5,3%). Further follow-up including histology confirmed malignancy in 66 patients (74,2%; n=54 adenocarcinoma, n=5 neuroendocrine tumors, n=5 metastatic carcinomas, n=1 mucinous cystadenoma, n=1 IPMN). 23 smears were confirmed as negative for malignancy (25,8%). Of all obtained EUS-FNAB 40 yielded true-positive results, 23 yielded true-negative results. Therefore, the sensitivity, specificity, NPV, PPV and accuracy for unknown pancreatic lesions were 60,6%, 100%, 46,9%, 100% and 70,8%. For solid masses EUS-FNAB obtained 40 yielded true-positive results and 0 true-negative results with sensitivity for cytopathological diagnosis of 62,5%, specificity, NPV, PPV and accuracy of 100%. Of the 25 cystic lesions, 0 yielded true-positive and 23 true-

negative, resulting in sensitivity of 92%, specificity 100%, NPV and PPV 92% and accuracy of 100%.

### **Conclusion**

EUS is increasingly used in the diagnostic procedure of pancreatic carcinoma resulting in direct future therapy. Regarding the cytopathological differentiation between malignant and benign lesions, EUS-FNAB had a high specificity and positive predictive value, but a low accuracy. Sensitivity shows that definitive tissue diagnosis is due to technical features, location and tissue factors poor and tumors often misjudged.



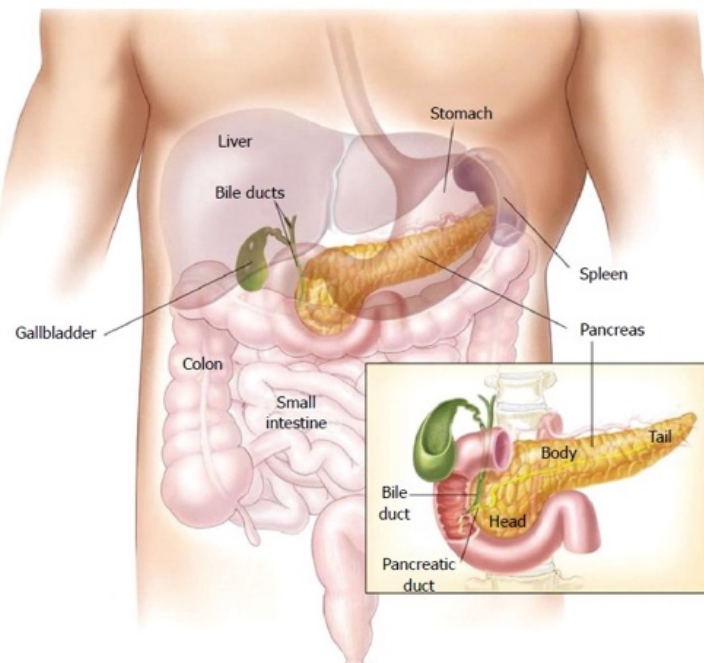
# 1. Einleitung

Trotz niedriger Inzidenz mit weltweit ca. 330.000 Neuerkrankungen pro Jahr stellt das Pankreaskarzinom bis heute eine große Herausforderung für die Medizin dar (1). Aufgrund weniger Frühsymptome und mangelnder Screening Tests (2) wird es häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, woraus eine 2-Jahres-Überlebensrate von nur 9% resultiert (3). Damit entspricht die Mortalitätsrate nahezu der Inzidenz und stellt das Pankreaskarzinom in Europa an die sechste Stelle der krebsbedingten Todesursachen (2). Voraussetzung für die Einleitung einer erfolgsversprechenden Therapie ist die frühzeitige Tumordetektion. Diese machte dank bildgebender Verfahren wie dem abdominellem Ultraschall (AUS), der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) in den letzten Jahren große Fortschritte. Doch auch bei nachweisbaren Tumoren stößt die Diagnostik aufgrund der retroperitonealen Lage des Organs hinsichtlich der Einstufung der Dignität schnell an ihre Grenzen. In diesem Rahmen hat sich die Endosonographie (EUS) insbesondere in der Detektion von Pankreasläsionen die kleiner als 2-3cm sind, als dem CT und AUS überlegene Bildgebung herausgestellt (4) (5). Durch diese Entwicklung gewann die Möglichkeit der Feinnadelbiopsie als technisch simple, kosteneffektive und sichere Methode in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung (6). Die klinische und therapeutische Konsequenz der zytologischen Diagnose erwartet dabei gute Zusammenarbeit und ein gemeinsames Verantwortungsbewusstsein von Endosonograph und Pathologe. Die Qualität der Aspirate hängt stark von den Eigenschaften des Zielgewebes als auch technischer Faktoren ab (7) (8), so dass strengste Qualitätskontrollen u.a. durch wissenschaftliche Studien bzgl. der variablen Faktoren unabdingbar sind.

Aufgrund zahlreicher Studien, die sich auf einzelne Faktoren wie der Optimierung der Sicherheit der zytologischen Diagnose (ROSE) (9) (10) (11), technischen Faktoren wie Nadelgröße, Anzahl der Nadelpassagen, die Applikation eines Sogs und auch der Erfahrungheit von Endosonograph und Zytopathologe widmen (12) (13) (14), konzertierten wir uns mit dieser retrospektiven Studie auf die Frage der Genauigkeit der zytopathologischen Diagnose sowohl benigner, als auch maligner Pankreasläsionen im Vergleich zur Diagnosebestätigung durch den klinischen Verlauf bzw. die histopathologische Diagnose als Goldstandard der Malignomdiagnostik.

## 1.1 Anatomie des Pankreas

### 1.1.1 Makroskopische Anatomie des Pankreas



*Abb. 1.1.1 Intraabdominelle Lage des Pankreas (15)*

Das Pankreas liegt sekundär retroperitoneal, ist 80 - 120 g schwer und ca. 20 cm lang. Es wird untergliedert in das Caput pancreatis mit Processus uncinatus (=Kopf), Corpus pancreatis (=Körper) und Cauda pancreatis (Schwanz). Der Kopf liegt an der Pars descendens duodeni, der Processus uncinatus reicht bis zur Pars horizontalis duodeni und umschlingt dabei in der Incisura pancreatis die oberen Mesenterialgefäße. Der Körper verläuft auf Höhe L1 / L2 und überkreuzt in seinem Verlauf Aorta und Vena cava inferior. Dabei wölbt es sich mit dem Peritoneum parietale nach ventral zum Tuber omentale. Das Pankreas bildet damit mit dem ventral liegenden Magen die Bursa omentalis. Der Schwanz reicht bis kurz vor den Milzhilus.

#### **Gefäß- und Nervenversorgung**

Die arterielle Versorgung des Pankreas erfolgt über die Arteria (A.) gastroduodenalis aus dem Truncus coeliacus der mit seinen Ästen eine wichtige Anastomose mit der A. mesenterica superior bildet. Abgänge der A. splenica bilden das linksseitige Versorgungsgebiet.

Der venöse Abfluss aus Pankreasschwanz und -körper erfolgt über die Vena (V.) splenica. Aus dem Pankreaskopf gelangt das Blut entweder über die V. mesenterica superior oder direkt in die V. portae hepatis.

Die nervale Versorgung erfolgt von kranial über sympathische und parasympathische Fasern aus dem Plexus pancreaticus aus dem Plexus coeliacus. Von kaudal gelangen rein sympathische Fasern vom Ganglion mesentericum superius zum Pankreas.

### **Lymphabfluss**

Die Lymphgefäße des Pankreas drainieren nach kranial entlang der A. pancreaticoduodenalis superior und den Rami pancreatici zu den Nodi coeliaci. Der kaudale Lymphabfluss erfolgt entlang der A. pancreaticoduodenalis inferior zu den Nodi mesenterici superiores.

### **Ausführungsgänge**

Aufgrund seiner exokrinen Funktion besitzt das Pankreas zwei Ausführungsgänge. Der Hauptausführungsgang, Ductus pancreaticus (nach seinem Entdecker Johann Georg Wirsung (1642) auch Ductus Wirsungianus genannt) endet in 66% der Fälle gemeinsam mit dem Ductus choledochus (Gallengang) in der Papilla duodeni major (Papilla Vateri). Die Papille ist durch den Sphinkter Oddi zum Duodenum verschlossen. Im Rahmen einer congenitalen Malformation mit fehlender Verschmelzung der ventralen und dorsalen Pankreasganganlage, kann es zu einem getrennten Gangsystem kommen. In diesem Fall münden Ductus pancreaticus und Ductus pancreaticus accessorius über separate Papillen, die Papilla duodeni major und die Papilla duodeni minor (Santorini-Papille), in das Duodenum. Diese Anomalie wird als Pankreas divisum bezeichnet und betrifft ca. 7,5% der Bevölkerung (16) (17).

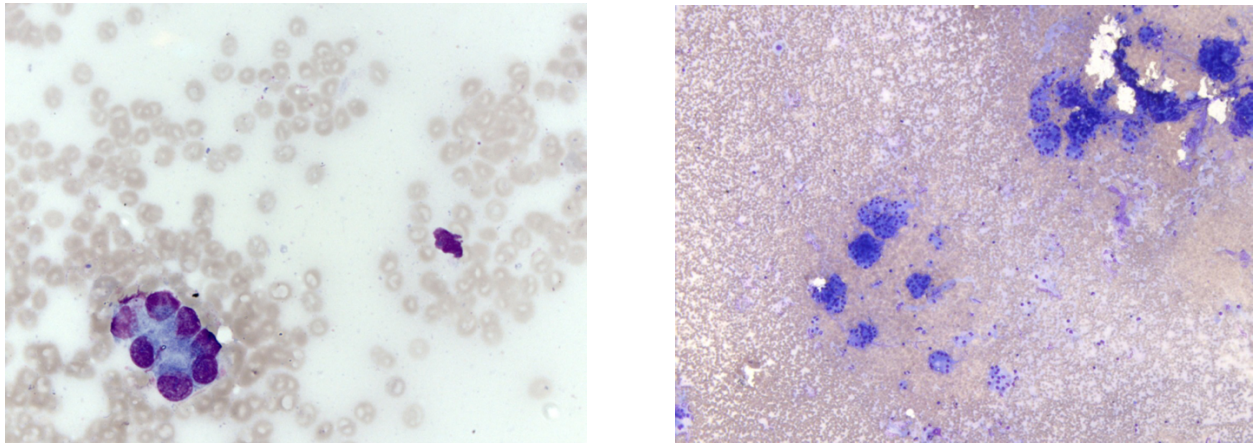
## **1.1.2 Mikroskopische Anatomie des Pankreas**

Das Pankreas setzt sich aus einem exokrinen (Verdauungsenzyme) und einem endokrinen (Hormonproduktion) Teil zusammen.

### **Exokrine Drüse**

Die exokrine Drüse sezerniert zahlreiche Verdauungsenzyme. Hierzu gehören Enzyme der Eisweißspaltung wie Trypsinogen, Chymotrypsinogen und Elastase, Enzyme zur Kohlenhydratspaltung wie die Alpha-Amylase und Ribonukleasen, als auch Enzyme zur

Fettspaltung, die Pankreaslipase. Insbesondere die Proteasen liegen als inaktive Vorstufen vor und werden erst im Duodenum aktiviert um das Pankreas vor Selbstverdauung zu schützen. Insgesamt werden 1-2 l dünnflüssiges, bicarbonatreiches Sekret pro Tag gebildet. Die Drüsenzellen enthalten dabei apikal azidophile Zymogengranula, die als Prosekret die Enzymvorstufen enthalten. Auch die Epithelzellen der Ausführungsgänge sind sekretorisch aktiv und münden letztlich in den Hauptausführungsgang.



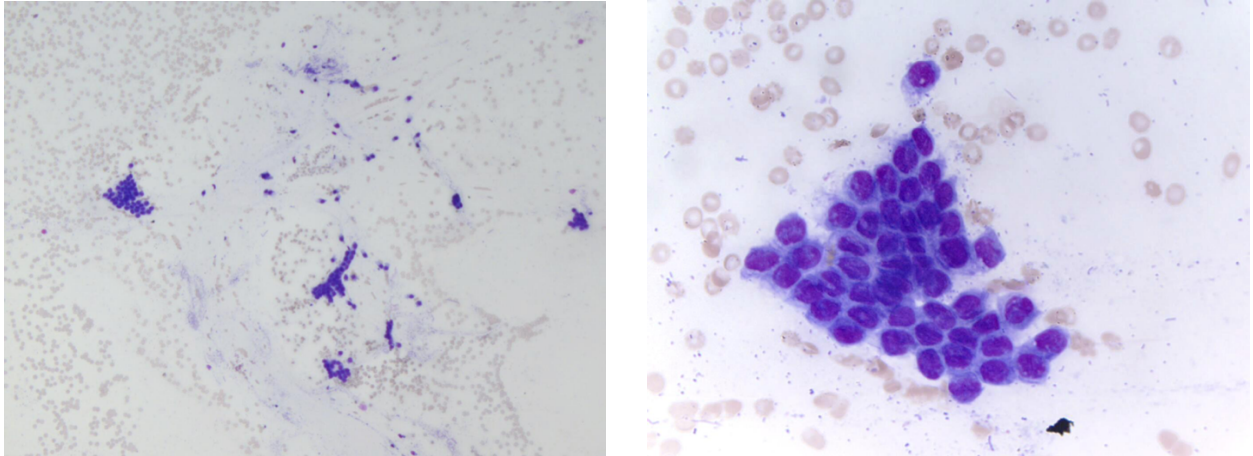
*Abb. 1.1.2 + 1.1.3 Exokrine Pankreasepithelien*

### **Endokrine Drüse**

Durch den endokrinen Drüsenanteil werden Hormone direkt ins Blut abgegeben. Ca. 5% der Zellen sind zu sog. Langerhans-Inseln zusammengefasst und befinden sich primär im Körper- und Schwanzbereich, zwischen den exokrinen Anteilen des Pankreas. Die Inselzellen werden nach produziertem Hormon unterschieden in (18):

$\alpha$ -Zellen	Glucagon	15-20%
$\beta$ -Zellen	Insulin	60-80%
$\delta$ -Zellen	Somatostatin	5-15%
PP-Zellen	Pankreatisches Polypeptid	
$\epsilon$ -Zellen	Ghrelin	

*Tab. 1.1.1 Hormonproduktion der endokrinen Zellen des Pankreas*



*Abb. 1.1.4 + 1.1.5 Duktale Pankreasepithelien*

## **1.2 Pankreaskarzinom**

80% der Pankreaskarzinome stellen sich als Adenokarzinome, einer malignen Transformation von Zellen des exokrinen Pankreas dar. 70% davon entstehen im Pankreaskopf und Papillengebiet, 25% im Corpus und 5% im Schwanzbereich. Sie gehen zu 90% von dem Epithel der kleinen Pankreasgänge aus (duktales Adenokarzinom). Die weiteren 10% entstehen aus dem Sekretproduzierenden Parenchym und werden als azinäre Karzinome bezeichnet (19) (20). Sie haben veränderte Azinuszellen mit PAS-positivem Zytoplasma (21) (22). Ebenfalls seltene Malignome stellen die zystischen Adenokarzinome dar. Als Präkanzerosen gelten die muzinös-zystische Neoplasie (MCN), die intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN) und die pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN) (21). Aufgrund des Hauptanteils unserer Arbeit, beziehen wir uns mit diesem Kapitel auf das Adenokarzinom des Pankreas.

### **Ätiologie und Epidemiologie**

Die Zahl der Neuerkrankungen beträgt in Deutschland ca. 16.000 / Jahr (Stand 2012). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 69, bei Frauen bei 76 Jahren. Insgesamt sind beide Geschlechter in etwa gleich betroffen, jedoch ist die Erkrankungsrate unter 70 jähriger Männer höher als die der Frauen (23).

In der Ätiologie unterscheidet man erworbene Risikofaktoren zu denen an erster Stelle das Rauchen, aber auch Diabetes mellitus Typ 2, die chronische Pankreatitis und Adipositas zählen

(24), von einer genetischen Prädisposition. Hierzu gehören u.a. Familien mit mindestens zwei Verwandten ersten Grades mit Pankreaskarzinom (familiäres Pankreaskarzinom (FPC)), das FAMMMPC-Syndrom (familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanom-Pankreaskarzinom-Syndrom) mit Keimbahnmutationen im CDKN2A Gen, das Peutz-Jeghers-Syndrom mit Keimbahnmutationen im STK11 Gen, das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom mit Keimbahnmutationen im BRCA1 oder BRCA2 Gen, die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), die hereditäre Pankreatitis und das hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinom (HNPCC) mit Keimbahnmutationen im APC Gen (25) (26).

### **Klinik**

Die niedrige 5-Jahres-Überlebensrate von unter 10% ist u.a. durch das Fehlen von Frühsymptomen begründet. In Abhängigkeit von der Lokalisation kann es zu Oberbauchschmerzen, teils mit Ausstrahlung in den Rücken, Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust kommen. Bei Verschluss des Gallenganges leidet der Patient unter einer Gelbfärbung von Haut und Skleren, dem sog. schmerzlosen Ikterus, einer Dunkelfärbung des Urins, Steatorrhoe, Pruritus und ggf. dem Courvoisier-Zeichen mit prallelastischer, schmerzloser Gallenblase. Außerdem können im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms eine Thrombophlebitis migrans als auch rezidivierende Thrombosen auftreten (27) (28).

### **Diagnostik**

Zum Diagnosezeitpunkt liegt bei 80% der Patienten bereits ein fortgeschrittener Tumor vor, der nur noch palliativ behandelt werden kann. 15% der Patienten haben einen auf das Pankreas begrenzten Tumor (T1/T2 N0 M0) und damit die Möglichkeit einer kurativen Therapie (29) (30). Bei Auftritt klinischer Symptomatik sollte nach sorgfältiger Anamnese und körperlicher Untersuchung eine Stufendiagnostik aus Sonographie des Oberbauches (evtl. CT, MRT, EUS), Bestimmung von CA 19-9 (Karzinom-assoziiertes Antigen) und CEA (carcinoembryonales Antigen) als Tumormarker erfolgen. Bei dem Vorliegen eines Pankreaskarzinoms ist in 90% der Fälle mit einer Erhöhung des CA 19-9 und in 50-70% mit einer Erhöhung des CEA zu rechnen (20)–(22). Im Rahmen benignen Veränderungen und dadurch bedingtem Ikterus mit hohem Bilirubin kann das CA 19-9 jedoch falsch positiv ausfallen. Handelt es sich auf der Basis dieser Diagnostik um einen resektablen Tumor, ist eine möglichst baldige OP anzustreben. Ist keine Resektabilität gegeben, erfolgt zunächst eine Biopsie mit Histologie oder Zytologie. Die Frage der Resektabilität wird dabei durch den Chirurgen bzw. im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz entschieden. Als nicht resektabel gelten Tumore mit > 180 Grad Ummauerung

der A. mesenterica superior. Eine Infiltration der V. mesenterica superior und der A. oder V. lienalis bleibt dabei ungeachtet. Auch eine Infiltration der Pfortader gilt in großen Zentren nicht mehr als Kontraindikation zur Resektion. Ebenso können nodal positive Pankreaskarzinome heutzutage reseziert werden, wobei die Prognose schlechter ist als die nodal negativer Pankreaskarzinome. (20) (22).

### **Klassifikation**

Die Klassifikation erfolgt anhand der TNM Kriterien nach Vorgabe der Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) (31)

T	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor ≤ 20mm, auf das Pankreas beschränkt
T2	Tumor > 20mm, auf das Pankreas beschränkt
T3	Tumor breitet sich direkt in Duodenum, Ductus choledochus und/oder pankreatischen Gewebe aus
T4	Tumor breitet sich direkt in Magen, Milz, Kolon und/oder benachbarten großen Gefäßen aus
N	Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastase in einem einzelnen regionären Lymphknoten
N1b	Metastase in mehreren regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

*Tab. 1.2.1 TNM-Stadien: Pankreaskarzinom*

### **Therapie und Prognose**

Aufgrund der späten klinischen Beschwerden, befinden sich nur 15-20% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium eines lokal begrenzten Tumors. Einzige kurative Therapieoption stellt in diesem Fall die radikale operative Resektion dar. Angestrebt wird dabei die R0-Resektion. Dies kann im Falle eines Pankreaskopfkarcinoms die sog. klassische Whipple Operation mit Magenresektion und partieller Duodenopankreatektomie oder die pyloruserhaltende

Whipple Operation erfordern (22) (24) (32). Nach erfolgreicher R0-R1-Resektion schließt sich eine adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) / Folinsäure (FA) oder Gemcitabin an die Behandlung an (33) (34) (35). 15-20% leiden dagegen an einem nicht-resektablen, nicht metastasierten Tumor. Eine Resektabilität herzustellen, ist für diese Patienten oberstes Gebot. Induktionstherapie stellt hier die systemische Therapie mit Gemcitabin dar. Eine Radiochemotherapie wird nur bei Patienten ohne Fernmetastasierung in Erwägung gezogen (22) (36). Das mediane Überleben beträgt durch diese Form der Therapie bis zu 2 Jahre. Der Großteil der Patienten (60-70%) hat bereits zum Diagnosezeitpunkt Fernmetastasen entwickelt und damit eine mediane Überlebenszeit von 5-8 Monaten. Für eine Verlängerung der Überlebenszeit und eine Verbesserung der Lebensqualität werden palliative Chemotherapien mit Gemcitabine oder FOLFIRINOX (Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin) eingesetzt. Die Remissionsraten liegen bei 5-10% und einer mittleren Überlebenszeit von 6 Monaten (22) (37) (38). Zur weiteren Einschätzung des Progresses der Tumorerkrankung wird der sog. ECOG-Score (Eastern Cooperative Oncology Group) hinzugezogen. Er dient der Klassifikation des *Performance Status*, der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkung bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens.

#### WHO/ECOG Performance Status

<b>0</b>	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung
<b>1</b>	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich
<b>2</b>	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
<b>3</b>	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
<b>4</b>	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden
<b>5</b>	Tod

Tab. 1.2.2 ECOG Performance Status



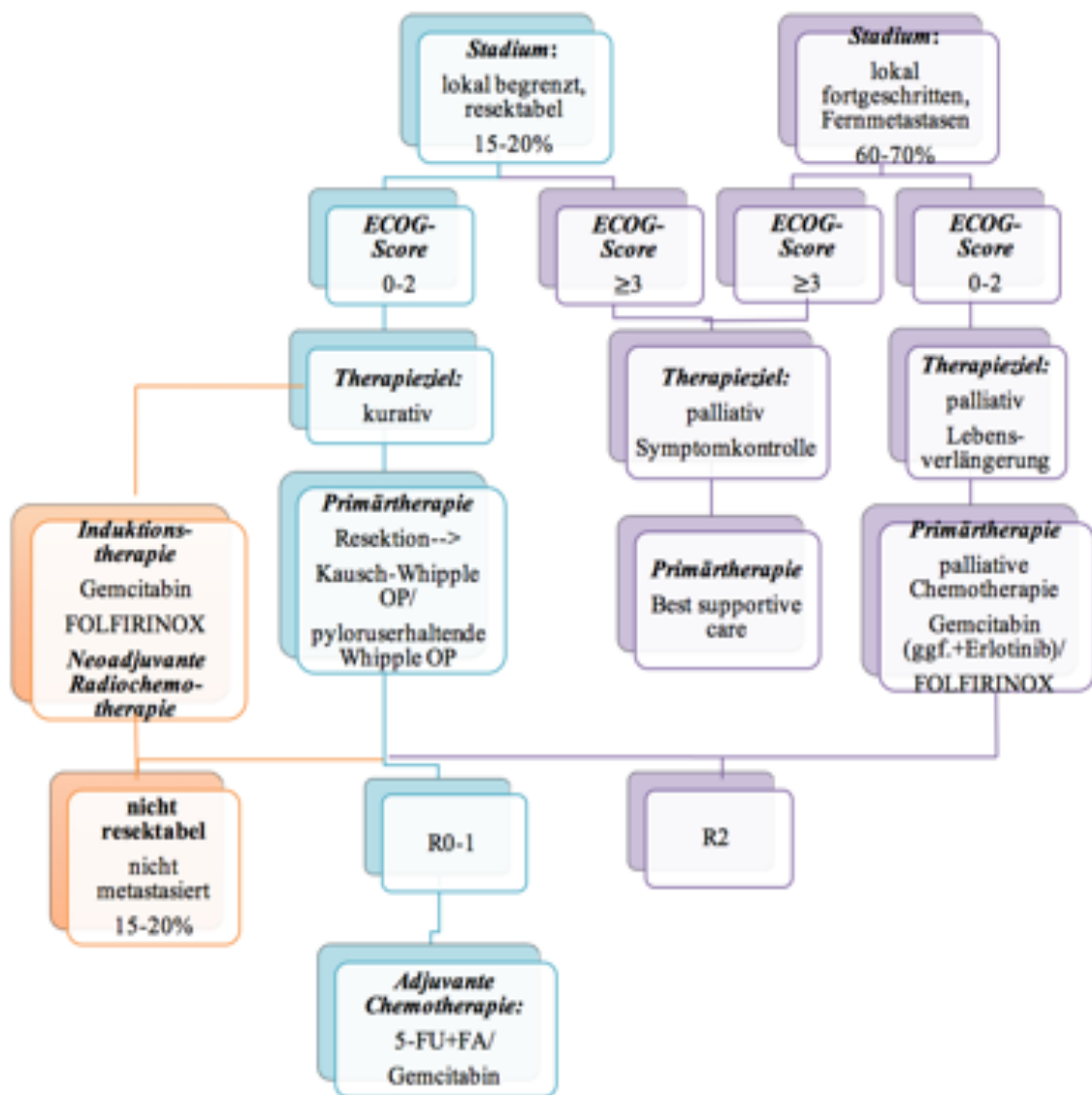


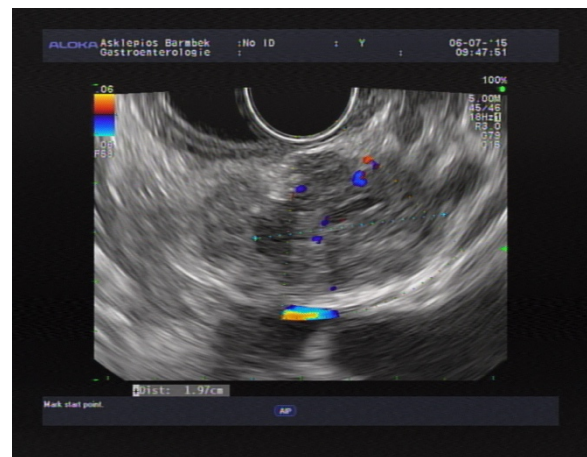
Abb. 1.2.1 Behandlungsleitfaden Pankreaskarzinom (22)

### 1.2.1 Darstellung eines duktales Adenokarzinoms in der Endosonographie

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas präsentiert sich in der Endosonographie meist als echoarme, inhomogene Raumforderung. Das gesunde Gewebe des Pankreas grenzt sich damit gut durch seine echoreiche, homogene Struktur ab. Im zentralen Tumorbereich können echofreie

Areale auf Tumornekrosen oder Einblutungen hindeuten. Kalzifikationen weisen dagegen Schallschatten auf. Bei Infiltration des Pankreas- oder Gallenganges kann es zu einer prästenotischen Dilatation kommen (39) (40).

Eine weitere Möglichkeit in der Diagnostik unklarer Läsionen des Pankreas bietet die CH-EUS (harmonischer kontrastverstärkter endoskopischer Ultraschall). Durch den Einsatz von Kontrastmitteln können Perfusion und mikrovaskuläre Muster der Läsion dargestellt werden. Das duktale Adenokarzinom stellt sich auch hier inhomogen echoarm dar. Das Verfahren gewinnt in der Detektion eines Pankreaskarzinoms in chronisch entzündetem Pankreasgewebe an Bedeutung. Die chronische Pankreatitis stellt sich entgegen einem malignen Geschehen homogen isodens dar. Dies hängt dennoch von der Vaskularisation der Läsion und damit von dem Vorkommen von Nekrosen, Inflammation und Fibrose ab. Eine ödematöse inflammatorische Reaktion bedarf einer gesteigerten Gefäßversorgung, während die Fibrose, häufig im Falle einer langjährigen chronischen Pankreatitis zu einer Abnahme der Gefäßversorgung führt (41).

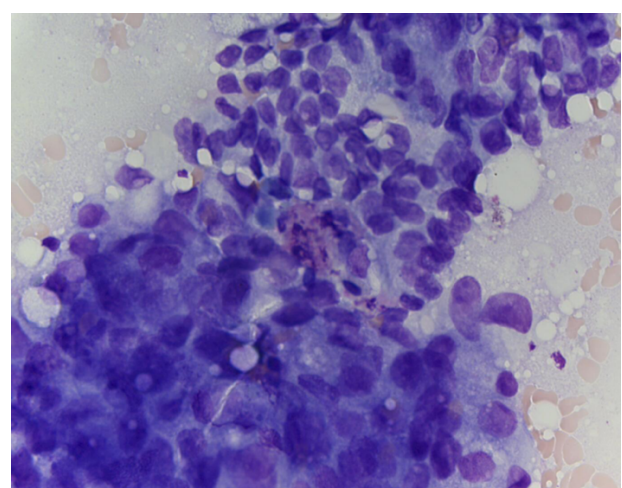
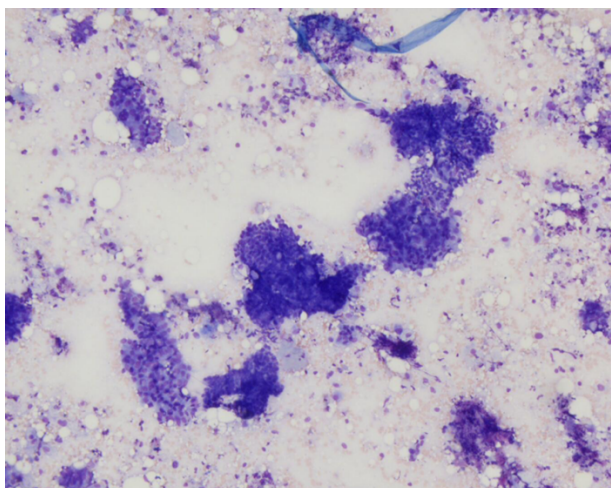
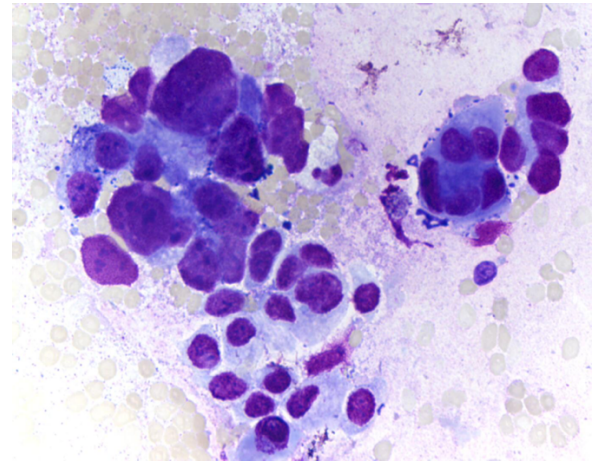
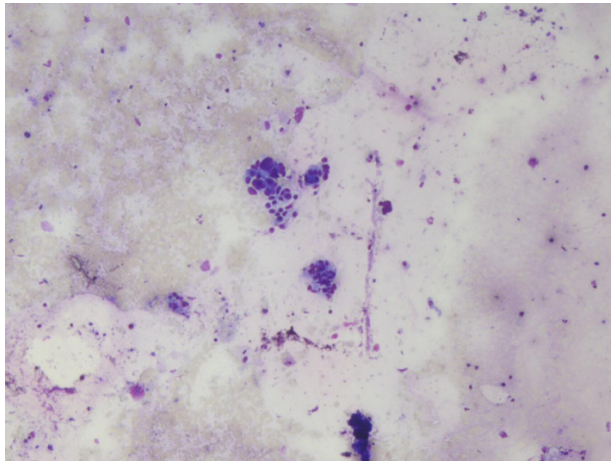


*Abb. 1.2.2 + 1.2.3 Duktales Adenokarzinom des Pankreas in der EUS*

## **1.2.2 Zytologische Diagnose eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas**

Die meisten Pankreaskarzinome sind mäßig bis hoch differenziert und führen zu einer desmoplastischen Stromareaktion von derber Konsistenz. Hochdifferenzierte Tumoren können einer chronische Pankreatitis sehr ähneln. Im Gegensatz zu dieser ist ihm Rahmen eines malignen Geschehens meist keine Lappchenarchitektur erkennbar. Die neoplastischen Drüsen sind verformt oder rupturiert und unregelmäßig im Stroma angeordnet, während sie bei der Pankreatitis lobulär

angeordnet sind. Die zellulären Atypien stellen sich als große polymorphe Kerne mit prominenten Nucleolen dar. Gelegentlich zeigen die Gänge im tumorfreien Parenchym dysplastische Veränderungen auf oder der Tumor breitet sich intraduktal entlang des Pankreasganges aus. Häufig werden Nervenscheideninvasionen nachgewiesen (42) (43).



*Abb. 1.2.4 + 1.2.5, Abb. 1.2.6 + 1.2.7 Zytologie zweiter duktaler Adenokarzinome des Pankreas*

### **1.3 Neuroendokrine Pankreastumore**

Als neuroendokrine Tumoren werden hochdifferenzierte Tumoren auch in metastasierten Stadien bezeichnet, deren Oberbegriff die neuroendokrine Neoplasie (NEN) ist. Niedrig differenzierte Tumoren werden dagegen als neuroendokrine Karzinome bezeichnet. Immunhistochemisch haben

sie die Anfärbung durch pan-neuroendokrine Marker wie Chromogranin A und Synaptophysin gemein. Außerdem entstehen alle NEN aus von Mesoderm abstammenden Stammzellen. Sie haben immer ein malignes Potential und können im gesamten gastro-entero-pankreatischen System, der Lunge, dem Thymus und selten auch anderen Orten entstehen (44).

### **Klassifikation**

Die WHO-Klassifikation NEN orientiert sich am Proliferationsverhalten der Tumoren und hat damit auch prognostische Bedeutung. Sie werden unterteilt in (45) (46):

<b>G1-Tumore</b>	Gut differenziert, niedrig proliferativ mit einem Ki-67-Index $\leq 2\%$
<b>G2-Tumore</b>	Gut differenziert, mäßig proliferativ mit einem Ki-67-Index von 2-20%
<b>G3-Tumore</b>	Hoch proliferativ mit einem Ki-67-Index $>20\%$ , wenn dennoch gut differenziert $\rightarrow$ NET, schlecht differenziert $\rightarrow$ NEC

*Tab. 1.3.1 Grading NET des Pankreas*

Des Weiteren wird für NEN des gastrointestinalen Bereichs und des Pankreas von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) eine TNM-Klassifikation, basierend auf Bildgebung/OP-Befund und der Bestimmung von Biomarkern vorgeschlagen. Diese dient dem Tumorstaging (46). Außerdem lassen sich NEN nach funktioneller Aktivität unterscheiden. Die meisten funktionell aktiven NEN sind maligne, haben große Primärtumoren oder metastasieren früh. Dabei bildet das Insulinom eine Ausnahme. Es ist zu 95% benigne und klein. Dennoch lassen sich funktionell aktive von funktionell inaktiven NEN pathohistologisch nicht unterscheiden. Funktionell inaktive NEN können ebenfalls Hormone enthalten, diese jedoch nicht freisetzen oder aber sie verursachen kein klinisches Bild (44). Entsprechend unserer Studie beziehen wir uns mit diesem Kapitel ausschließlich auf Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas.

### **Ätiologie und Epidemiologie**

Neuroendokrine Tumoren des Pankreas sind mit einer Inzidenz von ca. 0,4-1/100.000 sehr seltene Tumoren. Sie machen einen Anteil von 1-2% aller Pankreastumoren und ca. 30% aller gastro-entero-pankreatischen NET aus. 15-43% sind funktionell inaktiv (47). Die Überlebensrate ist deutlich günstiger als die der Patienten exokriner Pankreaskarzinome, kann jedoch sehr variieren. So haben 25% der Gastrinome eine 10-Jahres-Überlebensrate von 30%, während die 10-Jahres-Überlebensrate der restlichen 75% bei 95% liegt (48) (49) (50). Das Auftreten ist meist sporadisch mit einem Alters-Häufigkeitsgipfel zwischen 30-60 Jahren. Seltener ist die Entstehung NEN des

Pankreas im Rahmen hereditärer Syndrome wie der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1) oder des von Hippel-Lindau-Syndroms. In diesem Fall erkranken die Patienten in jüngerem Alter mit oftmals multiplen Tumorherden.

### Klinik

Die klinische Symptomatik ist entscheidend von der funktionellen Aktivität des Tumors und der produzierten Hormone abhängig. Funktionell inaktive Tumore sind häufig Zufallsbefunde. Im Verlauf können sie durch das Tumorwachstum an sich oder auch die Verdrängung anderer Strukturen zu Symptomen wie Abdominalschmerz oder Verschlussikterus führen.

Einen Überblick der Leitsymptome funktionell aktiver Tumore verschafft Tabelle 1.3.2:

Tumor	Funktionelle Aktivität	Leitsymptome
Insulinom	Ja	Whipple-Trias: Symptome der Neuro-Hypoglykämie, niedriger Blutzucker, Besserung nach Glucosezufuhr
Glukagonom	Ja/Nein	Nekrolytisches migratorisches Erythem, Diabetes mellitus, Gewichtsverlust
PPom	Nein	
VIPom	Ja/Nein	Verner-Morrison-Syndrom: Exzessive Diarrhöen, Hypokaliämie, Hypochlorhydrie
Gastrinom	Ja	Zollinger-Ellison-Syndrom: Peptische Ulzera, Refluxkrankheit, Diarrhöen, Hypergastrinämie, Säurehypersekretion
CRHom/ACTHom	Ja	Ektopes Cushing-Syndrom
GHRHom/GRFom	Ja	Ektopes Akromegalie-Syndrom
Calcitoninom	Ja/Nein	
Neurotensinom	Nein	
Parathormone related peptide secreting tumor	Ja	Hypercalcämie-Symptome wie bei Hyperparathyreodismus

*Tab. 1.3.2 Leitsymptome funktionell aktiver NET*

### Diagnostik

Grundpfeiler der Diagnostik sind nach Anamnese und körperlicher Untersuchung im Falle funktionell aktiver Tumore zum einen biochemische Tests, zum anderen die histologische

Sicherung der Diagnose. Die Bildgebung durch abdominellen Ultraschall, EUS, kontrastmittelverstärktes CT, MRT und PET-Untersuchungen dient der Tumorlokalisation. Zur Sicherung der Diagnose wird eine Gewebeprobe durch den Pathologen mit den neuroendokrinen Markern Synaptophysin und Chromogranin A gefärbt, so dass ein Differenzierungsgrad bestimmt werden kann. Die Proliferationsaktivität wird durch immunhistochemische Färbung mit Ki-67 bestimmt (44).

### **Therapie und Prognose**

Die Therapie der ersten Wahl ist die chirurgische Tumorentfernung inklusive einer Metastasensanierung. Im Falle funktionell inaktiver Tumore < 2cm, kann ggf. abwartendes Verhalten diskutiert werden. Glücken die chirurgischen Maßnahmen bei größeren Läsionen nicht, sollte eine anschließende Therapie mit Somatostatin-Analoga, Interferon  $\alpha$  oder eine Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Der chirurgischen Sanierung funktionell aktiver Tumore sollte eine Therapie des Hypersekretionssyndroms durch Somatostatin-Analoga vorrausgehen. Kann eine chirurgische Sanierung anschließend nicht erreicht werden, erfolgt eine Therapie mit Somatostatin-Analoga, Interferon  $\alpha$ , eine Chemotherapie mit Streptozotozin+5-FU/Doxorubicin oder PRRT (Peptidrezeptor-basierte Radiotherapie). Ist eine operative Therapie aufgrund eines schlechten Differenzierungsgrades nicht möglich, wird eine Chemotherapie mit Cisplatin/Carboplatin+Etoposid empfohlen (51) (52) (53) (54). Mit dem Auftreten von Fernmetastasen ist die Prognose deutlich schlechter einzustufen, dennoch sind lange Verläufe mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 65% häufig. Auch die Proliferationsaktivität hat große prognostische Bedeutung (55).

### **1.3.1 Darstellung Neuroendokriner Tumoren des Pankreas in der Endosonographie**

Neuroendokrine Tumoren des Pankreas stellen sich endosonographisch meist echoarm, homogen und scharf zur Umgebung abgrenzbar dar. Sie können jedoch stark variieren und sich echoreich, inhomogen und schlecht zur Umgebung abgegrenzt darstellen. Manchmal zeigt sich eine zentrale Echodensität. Lymphknoten die in unmittelbarer Nähe zum Pankreas liegen sind nur schwer zu unterscheiden (56) (57). Die Sensitivität der Detektion NET in der EUS wird in einer Sammelstatistik nach Rösch et al. mit 92% angegeben (56).

In der CH-EUS lassen sich NEN dagegen aufgrund ihrer Hypervaskularisation gut von duktalem Adenokarzinomen differenzieren. Sie bietet damit insbesondere bei falsch positiver EUS-FNA einen zusätzlichen Nutzen (58).

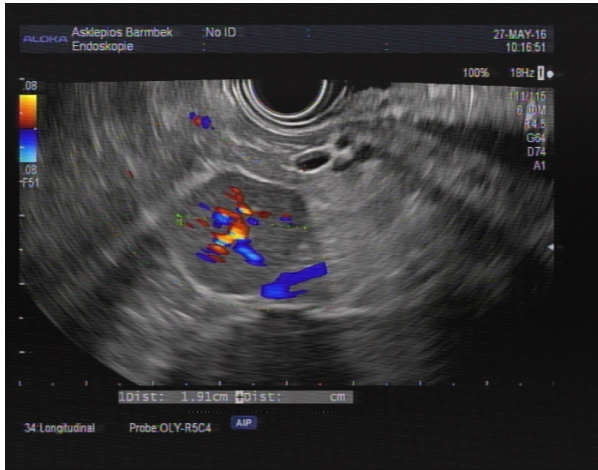


Abb. 1.3.1 NET des Pankreas in der EUS

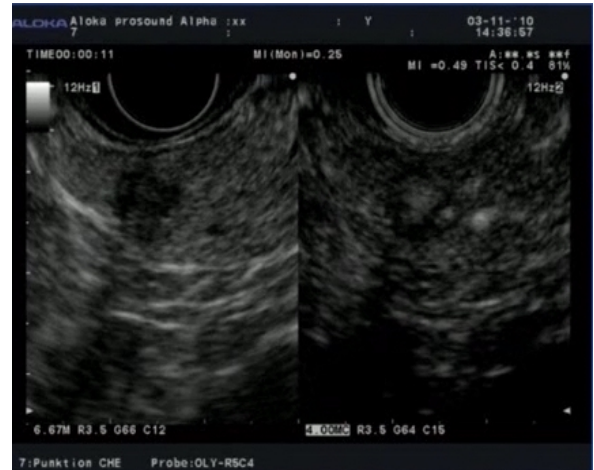


Abb. 1.3.2 CH-EUS eines NET

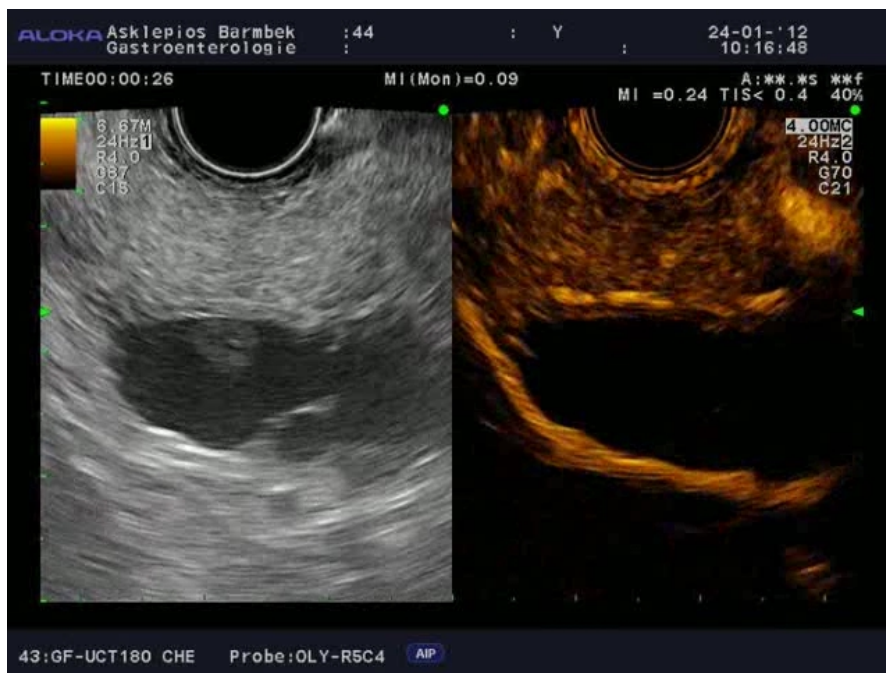
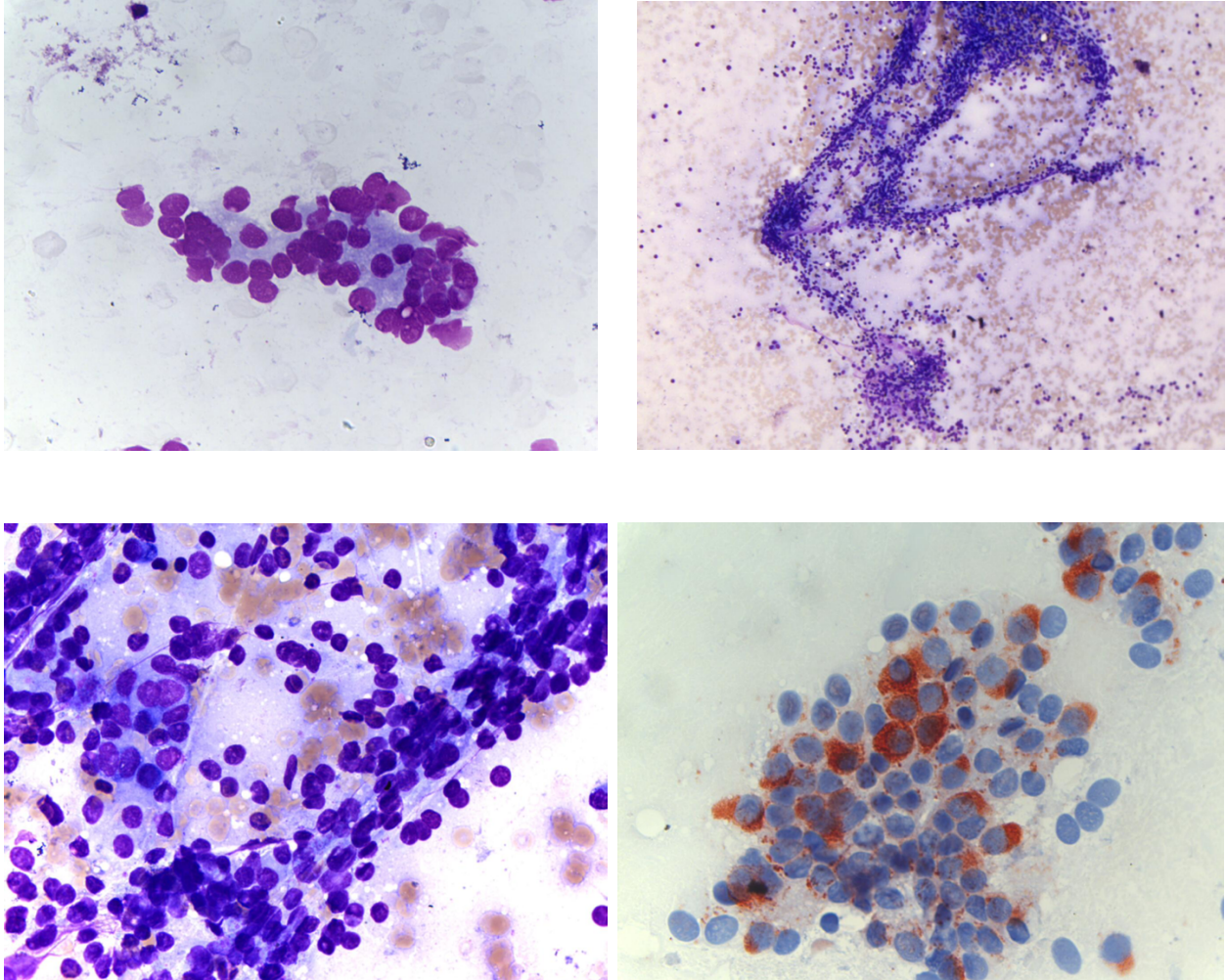


Abb. 1.3.3 CH-EUS einer IPMN

### 1.3.2 Zytologische Diagnose eines NET

Neuroendokrine Tumoren zeigen organoides Wachstum mit solide-nestartigem, trabekulär-bälkchenartigem, gyriformem und, oder glandulärem Wuchsmuster. Im Gegensatz zum duktalem

Pankreaskarzinom führen sie in der Regel nicht zu desmoplastischer Stromabildung. Neuroendokrine Karzinome präsentieren solide, teils kleinzellige Tumorformationen, die meist ausgedehnte Nekrosen enthalten (55).



*Abb. 1.3.4 – 1.3.7 Zytologie eines NET des Pankreas*

## **1.4 Benigne Läsionen des Pankreas**

### **1.4.1 Zystische Pankreastumore**

Zystische Pankreastumore finden sich in nur 1-5% aller Pankreastumore. Sie stellen häufig einen Zufallsbefund dar. Wie auch bei den malignen Pankreaserkrankungen fehlt es an Frühsymptomen. Wachstumsbedingt kann es jedoch zu Oberbauchschmerzen, Pankreatitis, einem neu auftretenden



Diabetes mellitus, Steatorrhoe oder einem Ikterus kommen. Man unterscheidet folgende Formen zystischer Tumore:

**1. Seröses Zystadenom:** Es wird von nicht-schleimbildenden Zellen des Pankreasgangsystems gebildet und kann sowohl aus einer als auch aus mehreren kleinen Zysten bestehen. In 97% der Fälle handelt es sich um einen gutartigen Tumor der nur sehr selten maligne entartet.

**2. Muzinöses Zystadenom:** Es handelt sich hierbei um einen Tumor aus der Anlage der Keimdrüsen, insbesondere des Ovars. Muzinöse Zystadenome entstehen aus schleimbildenden Zellen, die aufgrund der Schleimbildung Hohlräume bilden. Sie betreffen nahezu ausschließlich Frauen und finden sich meist in Pankreasschwanz- oder körper. 75% sind benigne, aufgrund ihres Potenzials maligne zu entarten wird jedoch eine chirurgische Entfernung angestrebt.



*Abb. 1.4.1 Endosonographische Darstellung einer Muzinösen Zystischen Neoplasie*

**3. Zystadenokarzinom:** Das Zystadenokarzinom entsteht aus einem maligne entarteten muzinösen Zystadenom.

**4. Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN):** Dieser Tumor entsteht aus schleimbildenden Zellen des Pankreashaupt- oder seitenganges. Sowohl durch die Schleimbildung als auch durch die Tumorzellen an sich kann es zu einer Verlegung des Pankreasganges kommen, was zu einer poststenotisch hohlraumähnlichen Erweiterung führt. Betroffen sind vor allem Männer im 7. und 8. Lebensjahrzehnt. Da IPMNs maligne entarten können, wird die chirurgische Resektion empfohlen, was durch häufig multilokuläres Auftreten der Tumore erschwert werden kann. (59) (60)



*Abb. 1.4.2 Endosonographische Darstellung einer IPMN*

## 1.4.2 Pankreaspseudozysten

Der Begriff Pseudozyste beschreibt eine Zyste die mit Zelldetritus, Flüssigkeit, Gewebe, Pankreasenzymen und Blut gefüllt, aber nicht mit Epithel ausgekleidet ist.

### Ätiologie und Epidemiologie

In 6-18% entstehen Pankreaspseudozysten aus einer akuten Pankreatitis (61) (62), in 20-40% aus einer chronischen (63). Sie können jedoch auch posttraumatisch oder postoperativ auftreten. Am höchsten ist die Inzidenz dennoch bei alkoholbedingter chronischer Pankreatitis (70-78%) (64), gefolgt von der idiopathischen chronischen Pankreatitis (6-16%) und der biliären Pankreatitis (6-8%) (65).

### Klinik

Durch fehlende Regredienz von Flüssigkeitsansammlungen kann es nach ca. 4 Wochen zu der Ausbildung einer akuten Pankreaspseudozyste kommen. Infolge der Verdrängung von Nachbarorganen kann es zu einer unspezifischen Symptomatik mit Schmerzen, Druckgefühl, Übelkeit und Erbrechen kommen. Schwerwiegende Komplikationen sind bei Infektion der

Pseudozyste, Einblutung oder Blutung durch Gefäßarrosion oder Pseudozystenruptur zu erwarten (66).

### **Diagnostik**

Die Diagnostik erfolgt durch Bildgebung. Dabei spielt der abdominelle Ultraschall in der Erstdiagnostik die größte Rolle (67) (68). Ergänzend ist die Computertomographie mit einer Sensitivität von 82-100% und einer Spezifität von 98% Mittel der Wahl (69). Zur Differenzierung einer akuten Flüssigkeitsansammlung, einem Pankreasabszess und einer Pankreaspseudozyste eignet sich die EUS mit einer Sensitivität von 93-100% und einer Spezifität von 92-98% (70).



*Abb. 1.4.3 EUS-FNA einer Pankreaspseudozyste*

### **Klassifikation**

Pankreaspseudozysten werden nach der Atlanta-Klassifikation von 1993 in 4 Entitäten unterteilt. Hierbei ist die Chronizität der zugrundeliegenden Erkrankung maßgeblich, nicht das Alter der Zyste (71).



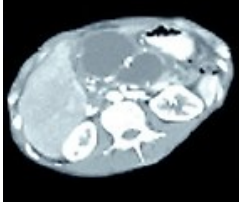
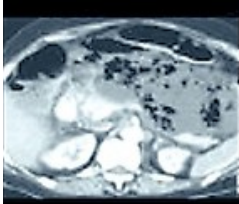
Benennung	Definition	Intervention
 akute Flüssigkeitsansammlung	tritt in der Frühphase des Verlaufs einer akuten Pankreatitis auf; meist in direkter Nachbarschaft zum Pankreas; besitzt keine Zystenwand; Infektion möglich; Rückbildungstendenz hoch. Therapie selten (meist nur bei Infektion) erforderlich. Ätiologie: akute (seltener chronische) Pankreatitis.	<b>transkutane Drainage:</b> Erfolgsrate: 42–96 %, Komplikationen: 0–15 %, Letalität: 0 %, Rezidive: 4–24 % Fistelbildung häufig <b>endoskopische Drainage:</b> Erfolgsrate: 47–100 %, Komplikationen: 3–21 %, Letalität: 0–1 %, Rezidive: 0–22 %
 akute Pankreaspseudozyste	besteht mehr als 6 Wochen; enthält Pankreassekret; im Verlauf zunehmend umgeben von einer Zystenwand aus kollagenhaltigem Granulationsgewebe ohne Zeichen einer akuten Infektion. Ätiologie: akute Pankreatitis oder Pankrestrauma.	<b>endoskopische Drainage:</b> Erfolgsrate: 79,2 %, Komplikationen: 12,8 %, Letalität: 0,7 %, Rezidive: 7,6 % <b>operative Drainage:</b> Erfolgsrate: 90–100 %, Komplikationen: 16 %, Letalität: 2,5 %, Rezidive: 0–12 %
 chronische Pankreaspseudozyste	enthält Pankreassekret; umgeben von einer Zystenwand aus kollagenhaltigem Granulationsgewebe ohne Zeichen einer akuten Infektion. Ätiologie: chronische Pankreatitis ohne vorausgegangene Episode einer akuten Pankreatitis.	<b>endoskopische Drainage:</b> Erfolgsrate: 85 %, Komplikationen: 13,3 %, Letalität: 0,2 %, Rezidive: 10,7 % <b>operative Drainage:</b> Erfolgsrate: 90–100 %, Komplikationen: 16 %, Letalität: 2,5 %, Rezidive: 0–12 %
 Pankreasabszess	umschriebene intraabdominelle Ansammlung von Eiter. Ätiologie: akute Pankreatitis, Pankrestrauma oder chronische Pankreatitis; zu differenzieren von infizierter (akuter oder chronischer) Pseudozyste.	<b>transkutane Drainage:</b> Erfolgsrate: 87 %, Komplikationen: 4–17 %, Letalität: 8 %, Fistelbildung möglich <b>operative Sanierung:</b> Erfolgsrate: 90–100 %, Komplikationen: 20 %, Letalität: 5–20 %

Abb. 1.4.4 Atlanta-Klassifikation der Pankreaspseudozysten (72)

## Therapie

Die wahrscheinlich schwierigste Frage bezüglich der Therapie von Pankreaspseudozysten ist die Frage der Behandlungsindikation. Hierbei spielt vor allem die Größe der Pseudozyste und der Zeitraum seit Diagnosestellung eine Rolle (72). Insbesondere in den ersten 6 Wochen kommt es häufig zu einer spontanen Rückbildung, so dass bei kleinen (Durchmesser von unter 4cm (73)) und asymptomatischen Pseudozysten abgewartet werden kann (74) (75) (76). Chronische Pankreaspseudozysten bilden sich dagegen in weniger als 10% spontan zurück (72). Des Weiteren ist eine spontane Regression bei dem Auftreten mehrerer Zysten (77), der Lage im Pankreasschwanz (62), einer Wanddicke von >1cm (78), einer fehlenden Kommunikation mit dem Ductus Wirsungianus (79), einer proximalen Gangstenose, einer biliären oder traumatischen Genese oder einer Größenzunahme in der Verlaufskontrolle unwahrscheinlich und sollte zu einer operativen, interventionellen oder endoskopischen Behandlung führen (72) (77).

Besteht bei akuter Flüssigkeitsansammlung die Indikation zur Intervention, so wird zwischen transkutaner und endoskopischer Drainage entschieden. Bei der transkutanen Drainage wird unter sonographischer Kontrolle eine geeignete Punktionsstelle mit einem die Nachbarorgane schonenden Zugangsweg gesucht und ein der Viskosität des abzuleitenden Sekrets angepasster Drainagekatheter zur Spülung und Sekretableitung in die Pseudozyste eingelegt. Zu beachten ist allerdings die neben guten Erfolgsraten (42-96%) bestehende 24% Rezidivrate, so wie die Gefahr der pankreokutanen Fistelpersistenz (72). Heutzutage stellt die endoskopische transgastrale Drainage die Methode der Wahl dar. Bei nachgewiesenem Anschluss der Pankreaspseudozyste an das Pankreasgangsystem wird ein transpapillärer Stent zur internen Drainage eingelegt. Bei Vorwölbung der Pseudozyste in den Magen oder das Duodenum besteht endoskopisch auch die Möglichkeit einer transmuralen Drainage (80). Dieser endoskopische transgastrische oder transduodenale Zugang stellt die Alternative zum operativen Vorgehen dar, wenn die transpapilläre Drainage nicht möglich ist. Großlumige Metall-Stents (sog. Diabolo-Stents) bzw. Pigtail-Katheter, ebenfalls möglichst großlumig, sind dabei aufgrund deutlich geringerer Komplikationsrate den geraden Stents vorzuziehen (81) (82). Diese Verfahren können auch als Therapie der symptomatischen oder komplizierten akuten Pankreaspseudozyste dienen. Bei zusätzlichen Organveränderungen bei chronischen Pankreaspseudozysten kann eine duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion, partielle Duodenopankreatektomie oder Pankreaslinksresektion durchgeführt (83) (84) werden.

## **1.5 Endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspiration in der Diagnostik von Pankreasläsionen**

Man unterscheidet in der Endosonographie zwischen einem Radial- und einem Longitudinalscanner. Bei dem Radialscanner ist der Ultraschalltransducer fest in die Spitze eines Endoskops mit Seitblick- oder prograder Optik integriert. Das 360°-Sektorbild, welches durch Rotation des Schallkopfes generiert wird, steht senkrecht oder schräg zur Geräteachse. An der Spitze kann ein starres Endstück im Winkel von 130° bzw. 90° bewegt werden. Des Weiteren besitzt der Radialscanner einen Biopsiekanal. Eine FNA ist jedoch dennoch unzulänglich, da es kaum möglich ist die Nadelspitze im senkrecht zur Längsachse des Endoskops stehenden Gesichtsfeld zu führen (85).

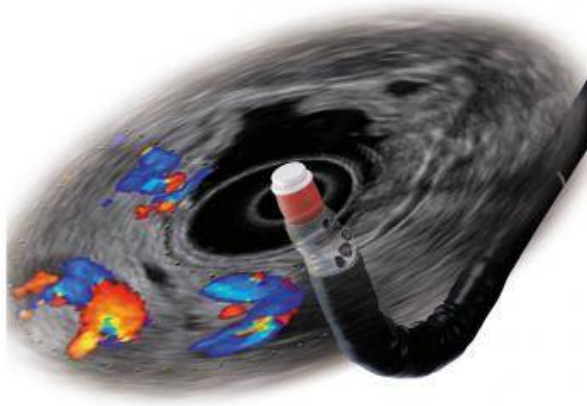


Abb. 1.5.1 Radialscanner (153)



Abb. 1.5.2 Radiales EUS Olympus

Die longitudinalen Echoendoskope verwenden eine Seitblickoptik und liefern ein stehendes 110°-180°-Ultraschallschnittbild. Das distale Ende ist um 100° bzw. 160° abwinkelbar. Ein Biopsiekanal ermöglicht gezielte Punktionen mit Feinnadeln die einen maximalen Durchmesser von 22 Gauge (G) haben. Aufgrund des begrenzten Bildausschnittes ist jedoch zur vollen Erfassung des Befundes eine Drehbewegung nötig (86).

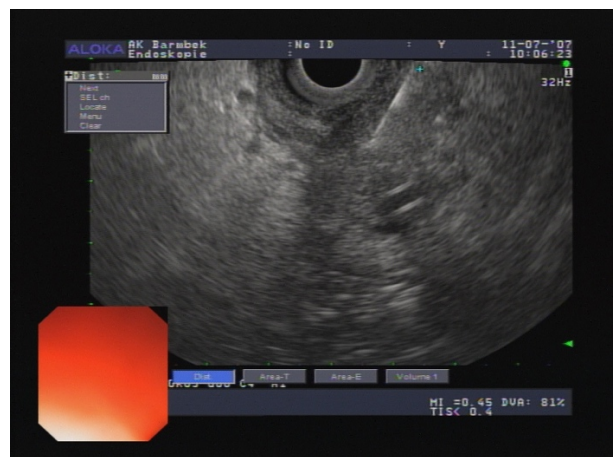


Abb. 1.5.3 Longitudinalscanner (153) Abb. 1.5.4 EUS-FNA Pankreaskopf, einliegende Drainage

Zusätzlich kann auf der Spitze des Endoskops ein Ballon aufgebracht werden, der nach Befüllung durch Wasser den sonographischen Kontakt zur Hohlorganwandung erleichtert (87). Technische Neuerungen wie verschiedene Farbdopplermodifikationen, die den Blutfluss in Gefäßen

darstellen, die echosignalverstärkte Endosonographie, die detailliert die Vaskularisation von Lymphknoten und Raumforderungen abbildet, ebenso wie die Echtzeit-Gewebe-Elastographie, welche die relative Gewebesteifigkeit einer Läsion im Vergleich zu ihrer Umgebung misst, erleichtern die Diagnostik erheblich. In nahezu 15% aller in Deutschland durchgeführten Endosonographien erfolgt eine Feinnadelpunktion (88). Die Indikation stellt sich durch den therapeutischen Nutzen der zytopathologischen Diagnose unklarer Raumforderungen des Verdauungssystems sowie dessen Umgebung. Sie dient also einer primären Diagnosestellung und Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen (97) (89). Dabei ist die Anzahl der Kontraindikationen sehr gering (6). Neben dem fehlenden Einverständnis des Patienten spielt insbesondere die medikamentös oder genetisch bedingte Gerinnungsstörung eine Rolle. Die Gesamtkomplikationsrate wird der Literatur mit 0,3%-2,4% angegeben (90) (91) und betrifft vor allem Schmerzen, extra- und intraluminale Blutungen, Infektionen und die akute Pankreatitis (92). Als Standardnadel des gesamten Patientenkollektivs der EUS-FNA diene die 22G-Aspirationsnadel. Mit ihr kann nach Jansen et al. (6) (93) in ca. 90% der Fälle Material für zytologische Untersuchungen und in ca. 80% auch Material für histologische Untersuchungen gewonnen werden.

## **1.6 Ziel der Studie**

Die endosonographische Feinnadel-Aspiration findet in der Diagnostik von Raumforderungen des Pankreas zunehmend Verwendung. Hierbei spielt sie eine entscheidende Rolle in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Befunden und damit insbesondere in der Detektion des häufigsten und meist erst in fortgeschrittenen Stadien detektierten Adenokarzinom des Pankreas. Dementsprechend beschäftigen sich neben Yoshinaga et al. (135) viele weitere Studien gezielt mit der EUS-FNA in der Diagnostik solider Pankreasläsionen. Hewitt et al. (139) verfassten hierzu eine Metaanalyse, die der Endosonographie eine Sensitivität von 85% und Spezifität von 98% zusprach. Auch andere Studien konzentrieren sich in der Analyse der diagnostischen Wertigkeit der EUS-FNA auf die Morphologie. Thornton et al. stellten eine Metaanalyse bezüglich der Diagnostik pankreatischer zystischer Neoplasien zusammen (136). Die vorliegende Studie fokussiert entgegen der genannten Studien die durch endosonographische Feinnadelaspiration mögliche Dignitätsdifferenzierung unabhängig der Morphologie. Hinzu kommt, dass Läsionen die sich bereits durch weitere Vorbefunde hoch malignomsuspekt zeigten entsprechend der Leitlinien versorgt wurden und somit von dem vorliegenden Patientenpool

ausgeschlossen sind. Die damit verbleibenden unklaren Pankreasläsionen ermöglichen durch das retrospektive Studienmodell den Vergleich der histopathologischen Ergebnisse mit den Ergebnissen durch Beobachtung des weiteren klinischen Verlaufs. Dieser Vergleich konnte in den bisher veröffentlichten Studien nicht gezogen werden. Da es sich bei den vorliegenden Fällen um die unklaren Pankreasläsionen handelt, wird kein Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren gezogen. Unter anderem durch DeWitt und Borbath et al., die die Sensitivität in der Detektion von Pankreastumoren von Endosonographie und Computertomographie (103), oder Magnetresonanztomographie vergleichen (106), liegen bereits Daten hierzu vor. Des Weiteren soll die Sicherheit der zytopathologischen Diagnose unabhängig von der Größe der Läsion bestimmt werden. Diese ist bereits Thema vieler anderer Arbeiten welche wie Müller et al. (100) die Überlegenheit der Endosonographie und Feinnadelaspiration insbesondere kleiner Läsionen gegenüber anderen Verfahren betonen, als auch wie Giovannini et al. die Differenz der Sensitivität in Abhängigkeit der Größe der Läsion herausarbeiteten (107).

Unabhängig einer festgelegten Anzahl von Nadelpassagen, der Morphologie und der Größe der Läsion ist es Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie nach Ausschluss sicher maligner Befunde, die Sicherheit der zytopathologischen Diagnose einer EUS-FNA des Pankreas zu werten.

### **1.6.1 Fragestellungen**

Weist die zytopathologische Erstdiagnose der EUS-FNA unklarer Pankreasläsionen eine der Histopathologie vergleichbare Genauigkeit in Hinsicht auf die Dignität auf?

Inwieweit stimmt eine durch klinische Verlaufsbeobachtung gesicherte Enddiagnose mit der zytopathologischen Erstdiagnose überein?

Korrelieren die Ergebnisse histopathologisch gesicherter Diagnosen bezüglich der Dignität mit denen verlaufskontrollierter Patienten?

Gibt es Unterschiede in der Sicherheit der zytopathologischen Diagnose zwischen soliden und zystischen Läsionen?



## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende retrospektive Untersuchung wurde in der Gastroenterologischen Abteilung der Asklepios Klinik Barmbek durchgeführt. In den Jahren 2005-2014 wurde bei 94 Patienten mit unklarer Pankreasläsion eine endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspirationen (EUS-FNA) des Pankreas durchgeführt. Die Aspirate wurden anschließend bezüglich Malignität / Benignität im Zytologischen Labor der LungenClinic Großhansdorf ausgewertet.

### 2.2 Endosonographie

Die endosonographischen Untersuchungen fanden in dem Viszeralmedizinischen Zentrum für Gastroenterologie und Interventionelle Endoskopie der Asklepios Klinik Barmbek statt. Sie wurden durch zwei erfahrene Endosonographen durchgeführt. Als Untersuchungsgerät diente das Ultraschallechoendoskop Olympus GF-UCT 180 mit einem longitudinalen 180°-Scanbereich in Verbindung mit einem Ultraschallgerät Aloka ProSound alpha-7.

<b>Optisches System</b>	Sichtfeld	100°
	Blickrichtung	55° Schräg-Geradeaus-Optik
	Schärfentiefe	3 bis 100mm
<b>Einführteil</b>	Außendurchmesser Distalende	14,6mm
	Außendurchmesser Einführschlauch	12,6mm
	Arbeitslänge	1.250mm
<b>Arbeitskanal</b>	Kanalinnendurchmesser	3,7mm
	Mindestsichtabstand	6mm

<b>Abwinkelungsteil</b>	Abwinkelungsbereich	Nach oben 130°, nach unten 90°, nach rechts 90°, nach links 90°
<b>Gesamtlänge</b>		1.555mm
<b>Ultraschallfunktion</b>	Mit EU-ME1 / EU-ME2	Mit Aloka ProSound Alpha 7 / Alpha 10 / F75
<b>Ultraschallkabel</b>	MAJ-1597 / MAJ-2056	
<b>Kabellänge</b>		1.500mm
<b>Darstellungsmodus</b>	B-Mode, Farb- und Power-Doppler-Modus, mit EU-ME2 auch D-Modus	
<b>Scanverfahren</b>	Elektronischer Longitudinalscan	
<b>Scanrichtung</b>	Parallel zur Einführrichtung	
<b>Frequenz</b>		5 / 6 / 7,5 / 10 MHz (mit Aloka ProSound Alpha 10 und F75) 4 / 6,67 / 10 / 13,3 MHz (mit Aloka ProSound Alpha 7)
<b>Scanbereich</b>		180°
<b>Kontaktmethode</b>	Ballonmethode, Direktkontaktmethode	

*Tab. 2.2.1 Technische Daten des Endoskops Olympus GF-UCT 180*

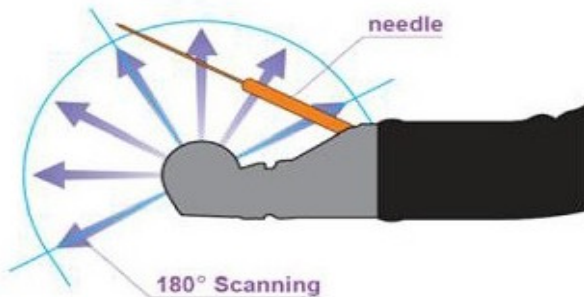


Abb. 2.2.1 Graphische Darstellung eines Longitudinalscanners (153)



Abb. 2.2.2 EUS- FNA mit Longitudinalscanner

Die Patienten kamen nüchtern zu dem Untersuchungstermin. Es erfolgte leitliniengerecht eine intravenöse Sedierung mit Propofol. Während des gesamten Untersuchungsablaufes wurden die Vitalparameter durch Messung von Blutdruck, Puls, und O<sub>2</sub>-Sättigung kontrolliert. Der Patient wurde aufgrund erhöhter Aspirationsgefahr in Linksseitenlage gelagert. Die Einstellung des Pankreas erfolgte unter Sicht sowohl aus dem Duodenum als auch aus dem Magen. Die Orientierung wurde anhand anatomischer Leitstrukturen wie Gefäßen und benachbarten Organen vorgenommen. Um Corpus und Cauda pancreatis zu beurteilen, wurden diese aus dem Magen heraus eingestellt und lagen dann vor der Milzvene. Die Darstellung von Caput pancreatis und Processus uncinatus erfolgte aus dem Antrum, dem Bulbus der Pars descendens und der Pars horizontalis des Duodenums, um alle Anteile einsehen zu können. Referenzpunkte sind hier unter anderem die inferiore Vena cava und die Aorta. Der Processus uncinatus ist zwischen der Aorta und dem Schallkopf aufzusuchen. In dieser Höhe kommt zu zwei Dritteln auch die ventrale Pankreasloge in Sicht.

## 2.2.1 Endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspiration

Stellte sich in der Endosonographie eine unklare Raumforderung dar, stellte sich leitliniengerecht auch die Frage der Resektabilität. Konnte die Resektabilität nicht bestätigt werden, erfolgte zur Differenzierung eines malignen von einem benignen Befund eine zusätzliche Feinnadel-Aspiration. Voraussetzung hierfür war die allgemeine Operabilität des Patienten u.a. mit Ausschluss von Blutgerinnungsstörungen und relevanten Allergien als auch Einfluss der zytologischen Erstdiagnose auf den weiteren Therapieverlauf. Das Biopsiematerial wurde mit einer Echo Tip Ultra 22 G Cook® gewonnen.

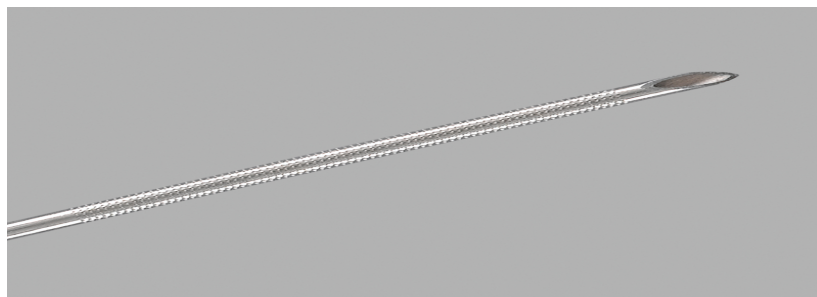


Abb. 2.2.3 Echo Tip Ultra 22 G Cook® (94)

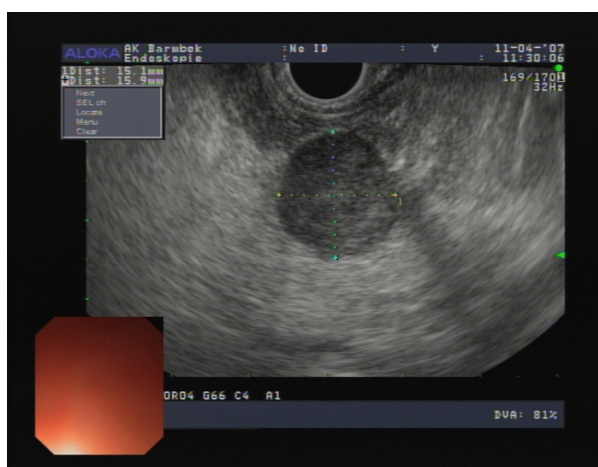


Abb. 2.2.4 Endosonographische Darstellung eines NET

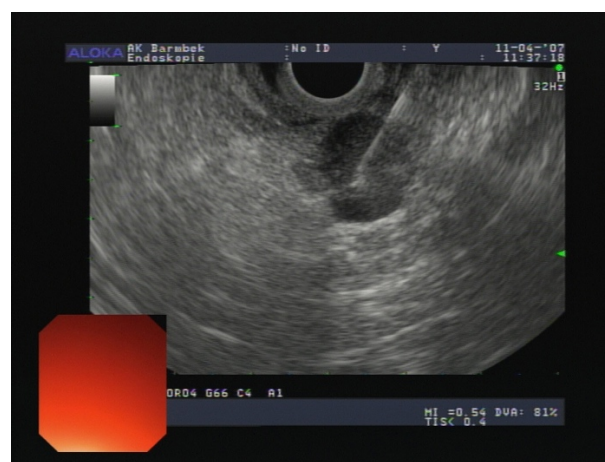


Abb. 2.2.5 FNA der Läsion

Hierfür erfolgte ein fächerartiges Vor- und Zurückbewegen der Feinnadel in der Pankreasläsion. Die Anzahl der Nadelpassagen variierte je nach Zielläsion. Für eine gesteigerte Materialausbeute wurde ein Aspirationssoog durch eine Spritze mit einem Volumen von 10ccm appliziert. Anschließend wurde das auf der Nadel befindliche Material durch den langsam in die Nadel eingeführten Mandrin tropfenweise auf die Objektträger verteilt. Die anschließende zytologische Beurteilung erfolgte durch den Zytopathologen.

## 2.3 Zytologie

Das gewonnene Material wird durch leichten Druck mit einem zweiten Objektträger ausgestrichen und luftgetrocknet. Dies ermöglicht die Untersuchung der Morphologie von Zellen und Zellgruppen. Nach 5-minütiger Fixierung mit Methanol erfolgte eine 20-minütige Färbung nach Giemsa.

### Protokoll der Giemsa-Färbung

<b>Färbelösung</b>	10ml Giemsa-Stammlösung
	+ 170ml Pufferlösung
<b>Pufferlösung</b>	16 ml 0,5 m NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> = 87 g/l
	32 ml 0,5 m K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> = 69 g/l
	+ 952 ml Aqua destillata pH 6,5 - 6,8

*Tab. 2.3.1 Giemsa-Färbung*

Handelte es sich bei dem Präparat um eine Flüssigkeit, so wurde diese in einem Reagenzglas für 10 min bei 1200 U/min zentrifugiert. Dadurch bildete sich am Boden ein Sediment, welches wiederum auf einem Objektträger ausgestrichen und anschließend gefärbt werden konnte.

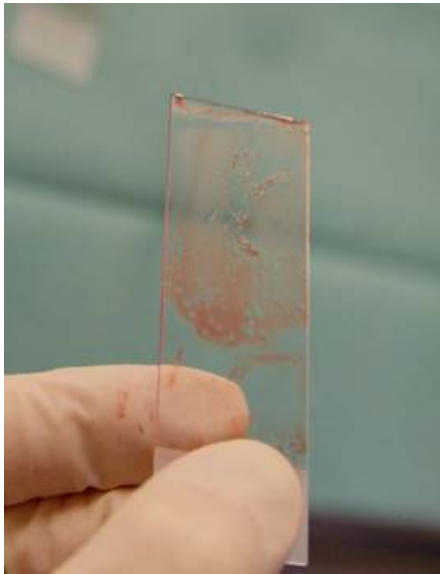


Abb. 2.3.1 EUS-FNA Ausstrich

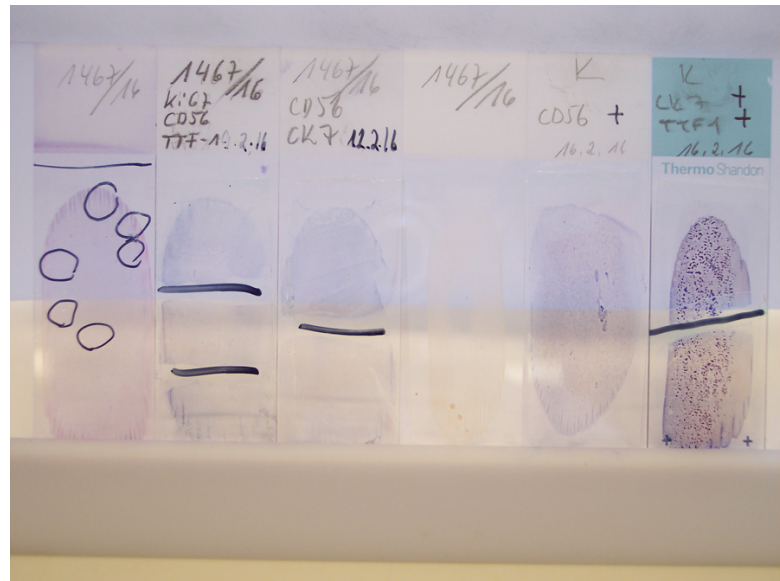


Abb. 2.3.2 EUS-Feinnadelaspirate von links nach rechts:

Ad 1) Ein Giemsa-gefärbtes Präparat

Ad 2+3) Zwei mit unterschiedlichen Markern gefärbte Ausstriche (Ki67, CD56, TTF-1; CD56, CK7)

Ad 4) Ein nativer (ungefärbter) Ausstrich (Reserve)

Ad 5) Zwei Positiv-Kontrollpräparate (CD56; CK7, TTF-1)

## 2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte anhand der archivierten Krankenblätter der Patienten in der gastroenterologischen, onkologischen und chirurgischen Abteilung der Asklepios Klinik Barmbek. Zudem erfolgte die Recherche endosonographischer Befunde- und Befundtexte, die außerklinische Verlaufskontrolle anhand standardisierter Fragebögen und Gespräche mit betreuenden Hausärzten als auch die Ermittlung der zytologischen Befunde in der LungenClinic Großhansdorf.

Die Verarbeitung der Daten und das Erstellen von Grafiken wurde mittels Microsoft Excel 2015© durchgeführt. Als Textverarbeitungsprogramm diente Microsoft Word 2015©.

## 2.4.1 Vierfeldertafel

Die Vierfeldertafel dient der Darstellung von Zusammenhängen zwischen zwei Merkmalen. Anhand ihrer wurde die Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate), Spezifität (Richtig-Negativ-Rate), Falsch-Positiv-Rate, Falsch-Negativ-Rate, Falschklassifikationsrate, Genauigkeit (Accuracy), der Negative und Positive Vorhersagewert des Vergleichs von Zytologischem Erstbefund und Enddiagnose des Gesamtkollektivs, der soliden und zystischen Pankreasläsionen und der histologisch bestätigten Diagnosen errechnet.

	<b>Enddiagnose maligne</b>	<b>Enddiagnose benigne</b>	$\Sigma$
<b>Zytologie maligne</b>	<b>a</b> (=richtig positiv)	<b>b</b> (=falsch positiv)	<b>a + b</b>
<b>Zytologie benigne</b>	<b>c</b> (=falsch negativ)	<b>d</b> (=richtig negativ)	<b>c + d</b>
$\Sigma$	<b>a + c</b>	<b>b + d</b>	<b>n= (a + b + d + c)</b>

*Tab. 2.4.1 Vierfeldertafel*

Die Sensitivität gibt den Anteil der in der zytologischen Diagnostik korrekt als maligne diagnostizierten Läsionen an der Gesamtheit der tatsächlich malignen Läsionen an.

$$\text{Sensitivität} = \frac{a}{(a + c)}$$

Die Spezifität ist die bedingte Wahrscheinlichkeit dafür, dass die EUS negative, also benigne Befunde als solche erkennt.

$$\text{Spezifität} = \frac{d}{(d + b)}$$

Die Genauigkeit (Accuracy) dient als Maß für die Übereinstimmung zwischen den zytologischen Diagnosen und den tatsächlichen Diagnosen und setzt sowohl eine hohe Präzision als auch eine hohe Richtigkeit voraus.

$$Accuracy = \frac{(a + d)}{(a + b + c + d)}$$

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

##### Alter

Das mittlere Alter des Gesamtkollektivs (n= 94 Patienten) betrug zum Zeitpunkt der Diagnose 64,4 Jahre. Die jüngste Patientin war mit 15 Jahren weiblich, der älteste Patient mit 83 Jahren männlich.

	männlich	weiblich
Mittelwert +/- SD	64 +/- 12	64 +/- 15
Maximum	83	83
Minimum	32	15

*Tab. 3.1.1 Alter des Patientenkollektivs in Jahren*

##### Geschlecht

Von den 94 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 42 weiblich und 52 männlich.



## Geschlecht

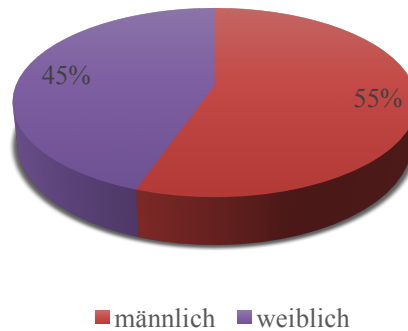


Abb. 3.1.1 Geschlechterverteilung

## 3.2 Pankreasläsionen

### Lokalisation der Pankreasläsionen

In 46 Fällen wurden Proben aus dem Pankreaskopf (49%), in 21 aus dem Korpus (14,0%) und in 15 aus dem Pankreasschwanz (12,8%) entnommen. 11 Biopsien entstammten dem Übergangsbereich von Caput zu Corpus (7,0%), 1 aus dem Übergangsbereich von Corpus zu Cauda (1,2%).

### Lokalisation der Probenentnahme

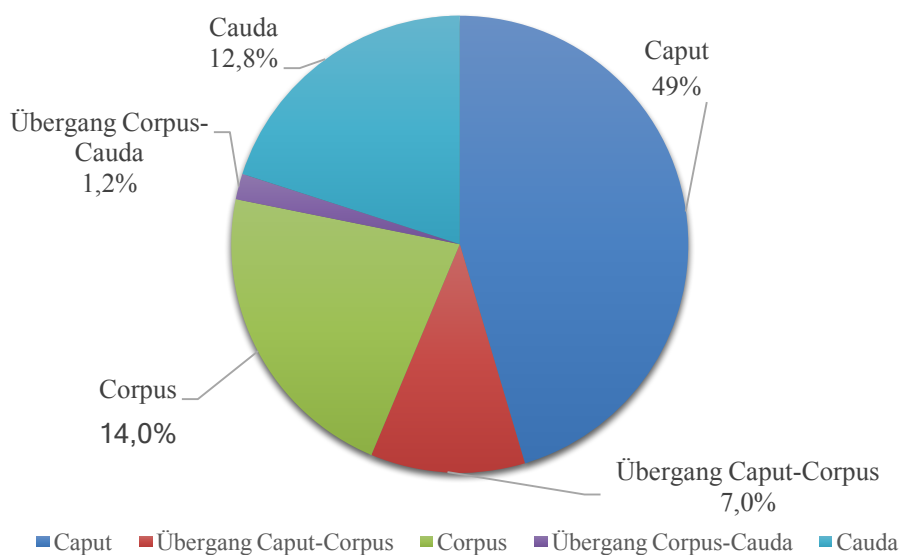


Abb. 3.2.1 Lokalisation der Probenentnahme

## **EUS Morphologie der Pankreasläsionen**

### **Solide Läsionen**

Bei 69 der 94 untersuchten Patienten lagen solide Raumforderungen des Pankreas mit einer mittleren Größe von 35 mm vor. Diese Raumforderungen waren überwiegend echoarm (n=64), teils isoechogen (n=4) bzw. echoreich (n=1).

### **Zystische Läsionen**

Bei 25 der 94 untersuchten Patienten lagen zystische Raumforderungen des Pankreas mit einer mittleren Größe von 30 mm vor. Diese Raumforderungen waren überwiegend echoarm (n= 23), isoechogen (n=1) bzw. echoreich (n=1)

## **3.3 EUS-FNA**

### **Durchführbarkeit**

Bei allen 94 Patienten konnte eine EUS-FNA erfolgreich durchgeführt werden. Für diese 94 Aspirationen wurde eine 22G Nadel benutzt. Eine 25G oder 19G Nadel kam nicht zur Verwendung.

### **Qualität der Asperate**

Bei allen Patienten konnte ausreichend Material zur zytopathologischen Diagnostik gewonnen werden. Bei 8 Patienten waren die angefertigten Ausstriche mit reichlich Blut verunreinigt, konnten aber dennoch vollständig ausgewertet werden.

### **Komplikationen**

Bei keiner der durchgeführten EUS-FNA traten postinterventionell Komplikationen auf.

### 3.4 Zytologische Diagnosen

#### Gesamtes Patientengut

Von 94 Patienten wurden in der zytologischen Erstdiagnostik insgesamt 40 (42,6%) als maligne gewertet. 35 dieser Malignome (87,5%) wurden als duktales Adenokarzinom des Pankreas, 2 als neuroendokrine Tumoren (NET) (5%) und 3 (7,5%) als Pankreasmetastasen klassifiziert. 49 Befunde wurden zytologisch benigne eingestuft (52,1%). Hiervon enthielt das Aspirat in 32 Fällen unauffälliges Zellmaterial, in 7 Fällen wurde aufgrund einer zytologischen Entzündungsreaktion der Verdacht auf eine Pankreatitis gestellt, in 6 Fällen der Verdacht auf eine pankreatische Pseudozyste und in 4 Fällen der Verdacht auf einen benignen mesenchymalen Tumor. 5 Aspirate (5,3%) wurden zytologisch als suspekt eingestuft und aufgrund der unklaren Zuordnung aus der weiteren Auswertung herausgenommen.

#### Zytologisches Ergebnis des Gesamtkollektivs

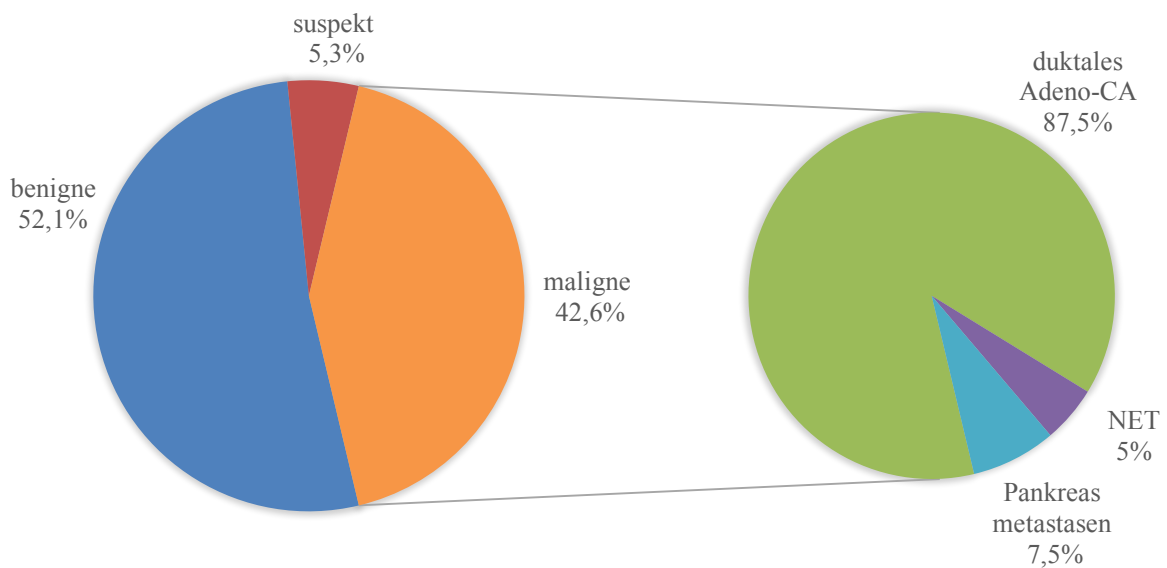


Abb. 3.4.1 Zytologisches Ergebnis des Gesamtkollektivs

## Patienten mit solider Pankreasraumforderung

Zu den soliden Pankreasläsionen zählten sowohl maligne Pankreasläsionen wie das Adenokarzinom des Pankreas, NET und Pankreasmetastasen, als auch benigne solide Pankreasläsionen. Ausgeschlossen waren damit Pankreaspseudozysten, IPMN's, muzinöse Zystadenome und zystisch formierte Pankreatitiden. Es ergab sich damit eine Anzahl von n=64 soliden Pankreasläsionen (71,9%) von der Gesamtheit n=89 Pankreasläsionen. In der zytologischen Erstdiagnostik wurden 40 der 64 Aspierte solider Läsionen als maligne gewertet (62,5%). Davon 35 duktale Adenokarzinomen (87,5%), 2 NET (5%) und 3 Pankreasmetastasen (7,5%). 24 Aspierte solider Läsionen (37,5%) wurden als benigne eingestuft. Dabei stellte sich in 20 Fällen (83,3%) unauffälliges Zellmaterial dar, in 3 Fällen eine entzündliche Reaktion mit Verdacht auf eine Pankreatitis (12,5%) und in einem Fall ein benigner mesenchymaler Tumor (4,2%).

### Zytologisches Ergebnis solider Pankreasläsionen

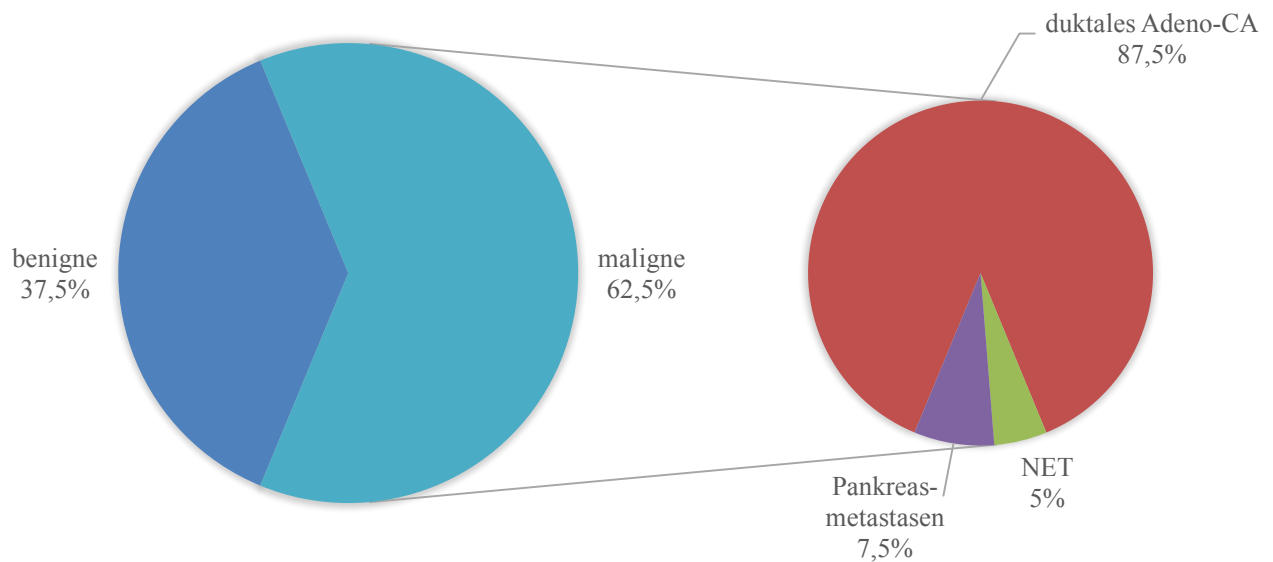


Abb. 3.4.2 Zytologisches Ergebnis solider Pankreasläsionen

## **Patienten mit zystischer Pankreasraumforderung**

Von 89 Patienten handelte es sich in 25 Fällen um zystische Läsionen (28,1%). Hierzu zählten Pankreaspseudozysten, IPMN's, muzinöse Zystadenome und zystisch konfigurierte Pankreatitiden. Alle 25 Aspiate wurden in der zytologischen Erstdiagnostik als benigne gewertet. In 12 der 25 zytologisch benignen Aspiate handelte es sich um unauffälliges Zellmaterial (48%), in 4 Fällen um entzündlich verändertes Gewebe (16%), vereinbar mit einer Pankreatitis, in 6 Fällen wurde die Verdachtsdiagnose einer Pankreaspseudozyste geäußert (24%) und in 3 Fällen (12%) um einen benignen mesenchymalen Tumor.

### **3.5 Festlegung der Enddiagnosen**

Von den 89 Patienten wurden 23 Patienten mit solider Läsion und 6 Patienten mit zystischer Läsion operiert. Somit konnte von insgesamt 29 Patienten die Diagnose durch eine im Verlauf erfolgte Operation gesichert werden. Bei 8 weiteren Patienten wurde die Raumforderung stanziopsiert und somit eine Histologie gewonnen. Von diesen insgesamt 37 Patienten (41,6%) war die zytologische Erstdiagnose in 19 Fällen (51,4%) maligne. Hierunter diagnostizierte die Zytologie 15 duktales Adenokarzinome des Pankreas (79,0%), 2 NET (10,5%) und 2 Metastasen (10,5%). 18 Befunde fielen primär benigne aus (48,6%) mit 14 Aspiraten unauffälligen Zellmaterials (77,8%), 1 Verdacht auf Pankreaspseudozyste (5,6%), 2 Aspiraten mit entzündlicher Reaktion (11,1%) und einem benignen mesenchymalen Tumor (5,6%).

Bei den verbleibenden 52 Patienten (58,4%) erfolgten Verlaufskontrollen in einem mittleren Zeitraum von 3 Monaten. Die zytologische Erstdiagnostik fiel bei 21 Patienten (40,4%) maligne mit 20facher Diagnose eines Adeno-Ca (95,2%) und 1 Metastase (4,8%) und bei 31 Patienten (59,6%) benigne aus. Die benignen Befunde setzten sich zytopathologisch aus 18 unauffälligen Zellmaterialien (58,1%), 5 Pankreaspseudozysten (16,1%), 5 Pankreatitiden (16,1%) und 3 benignen mesenchymalen Pankreastumoren zusammen (9,7%).

## Operierte bzw. stanziopsierte Patienten mit histologischer Sicherung der Diagnose

Bei insgesamt 37 Patienten konnte eine histologische Sicherung der Diagnose erfolgen. In 8 Fällen erfolgte die histologische Sicherung durch die Gewinnung einer Stanziopsie, in 29 Fällen durch eine im weiteren klinischen Verlauf erfolgte Operation. Diese histopathologische Aufarbeitung der Resektate ergab enddiagnostisch in 33 von 37 Fällen (89,2%) einen malignen Befund. Hierunter wurden 24 duktale Adenokarzinome des Pankreas (72,7 %), 5 NET (15,2%), 3 Pankreasmetastasen (9,1%) und eine maligne IPMN (3%) diagnostiziert. 4 Befunde waren benigne (10,8%), darunter 3 Pseudozysten (75%) und eine benigne IPMN (25%).

### Zytologisches Ergebnis histopathologisch aufgearbeiteter Aspiarte

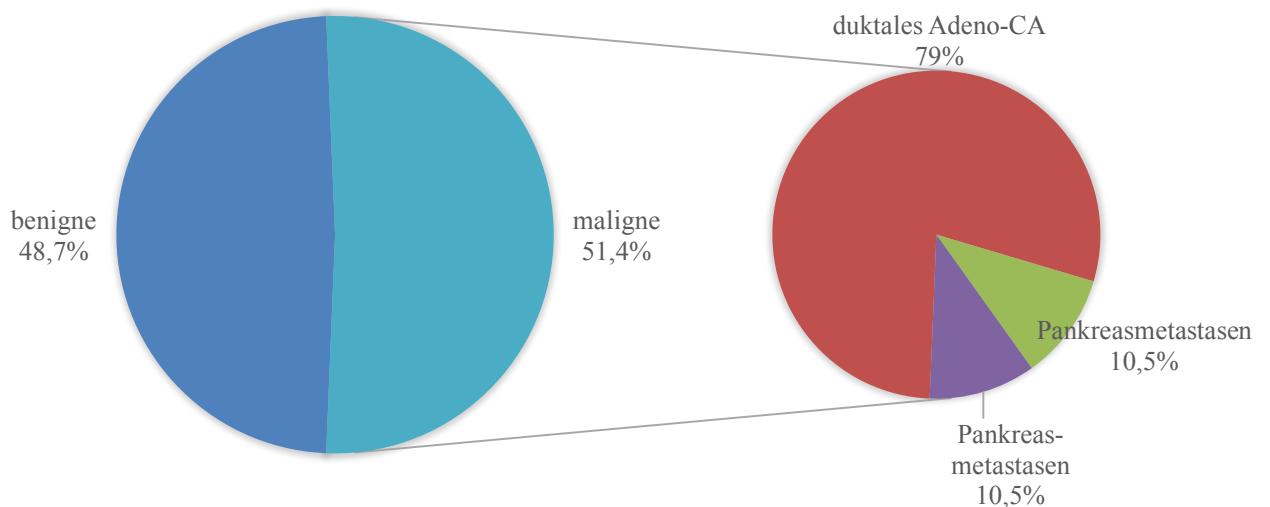


Abb. 3.5.1 Zytologisches Ergebnis histopathologisch aufgearbeiteter Aspiarte

## Histopathologische Enddiagnose

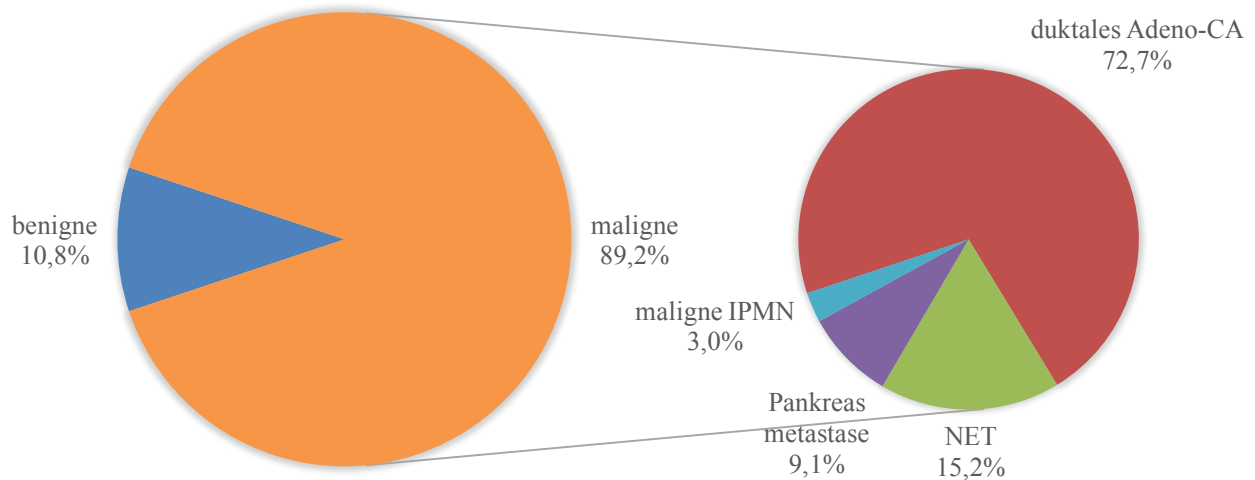


Abb. 3.5.2 Histologisch überprüfte Enddiagnose

### Solide Läsionen

Von den genannten 37 Patienten von denen im Verlauf Gewebe für eine erweiterte histopathologische Diagnostik gewonnen werden konnte, handelte es sich bei 32 Patienten um solide Läsionen (86,5%). Dabei konnte enddiagnostisch für 24 Patienten (75%) ein Adenokarzinom des Pankreas, bei 5 Patienten NET (15,6%) und bei 3 Patienten (9,4%) die Diagnose von Metastasen gesichert werden. Alle 32 soliden Läsionen wurden enddiagnostisch als maligne befundet (100%).

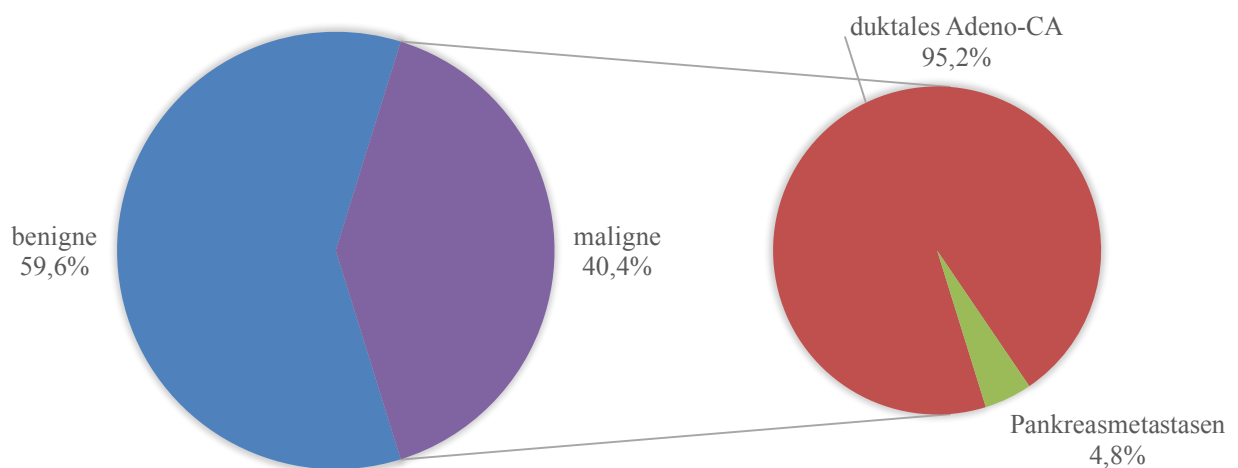
### Zystische Läsionen

Von den 37 histopathologisch gesicherten Enddiagnosen handelte es sich bei 5 Patienten (13,5%) um zystische Läsionen. Alle 5 Befunde waren in der zytologischen Erstdiagnostik als benigne gewertet worden. Für 4 der 5 Befunde (80%) lies sich diese Benignität enddiagnostisch sichern. 1 zystische Läsion wurden durch die gewonnene Histologie enddiagnostisch maligne gewertet (20%). In diesem Fall handelte es sich um eine maligne IPMN. Des Weiteren setzten sich die benignen zystischen Läsionen aus 3 Pankreaspseudozytsen (60%) und 1 benignen IPMN (20%) zusammen.

## Verlaufsbeobachtung bei nicht operierten Patienten

Bei den 52 verlaufskontrollierten Patienten wurde im Verlauf die endgültige Diagnose mit der Frage nach Chemotherapie, regelmäßigen Verlaufskontrollen unter dem Aspekt der Größenzunahme der Läsion, Re-EUS-FNA und der Entscheidung gegen eine Therapie festgelegt. Die Gesamtzahl der Befunde der klinischen Verlaufsbeobachtung ergab von den 52 Läsionen enddiagnostisch 33 Malignome (63,5%). Hierunter 30 Adenokarzinome des Pankreas (90,9%), 2 Pankreasmetastasen (6,1%) und 1 muzinöses Zystadenom (3%). 19 Befunde (36,5%) wurden als benigne eingestuft. Darunter 10 Pankreaspseudozysten (52,6%), 8 entzündliche Geschehen (42,1%) und 1 benigne IPMN's (5,2%).

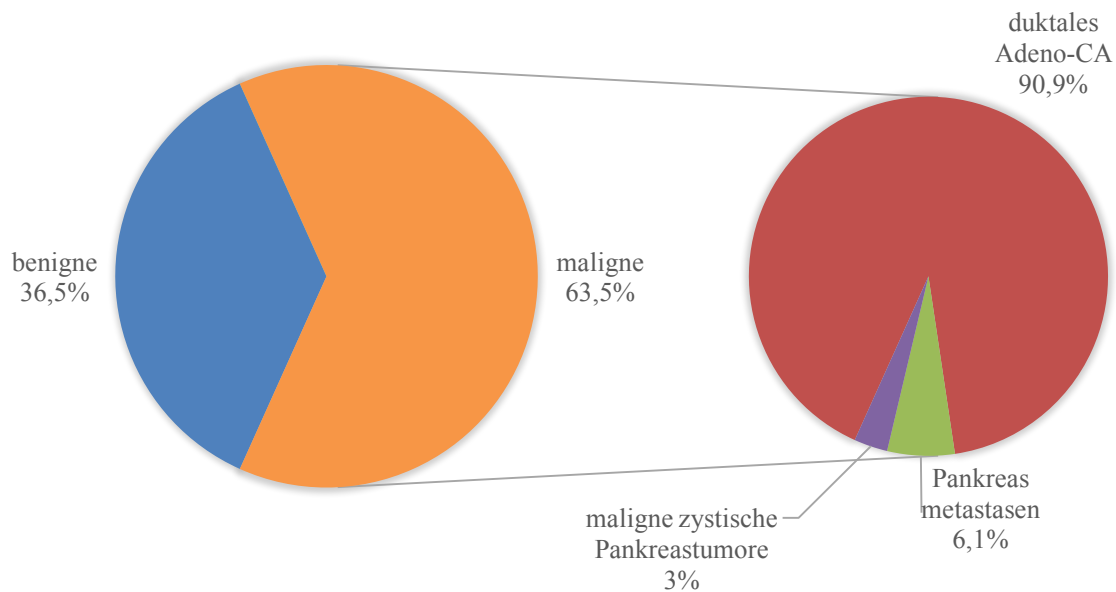
### Zytologisches Ergebnis verlaufskontrollierter Patienten



#### 3.5.3 Zytologisches Ergebnis verlaufskontrollierter Patienten



## Enddiagnose verlaufskontrollierter Patienten



### 3.5.4 Enddiagnose verlaufskontrollierter Patienten

#### **Solide Läsionen**

Von den genannten 52 verlaufskontrollierten Patienten handelte es sich in 32 Fällen um eine solide Pankreasläsion (61,5%). Diese stellte sich aus 30 Adenokarzinomen des Pankreas (93,8%) und 2 Pankreasmetastasen zusammen (6,2%). Alle soliden Läsionen wurden enddiagnostisch als maligne betrachtet (100%).

#### **Zystische Läsionen**

Von 52 verlaufskontrollierten Patienten handelte es sich in 20 Fällen um zystische Läsionen (38,5%). Hierzu zählten enddiagnostisch 10 Pankreaspseudozysten (50%), eine benigne IPMN's (5%), ein muzinöses Zystadenom (5%) und 8 zystisch formierte Pankreatitiden (40%). Für 19 der 20 zystischen Befunde konnte im weiteren klinischen Verlauf die Benignität gesichert werden (95%). 1 Läsion wurde enddiagnostisch als maligne gewertet.

## Behandlungsverlauf

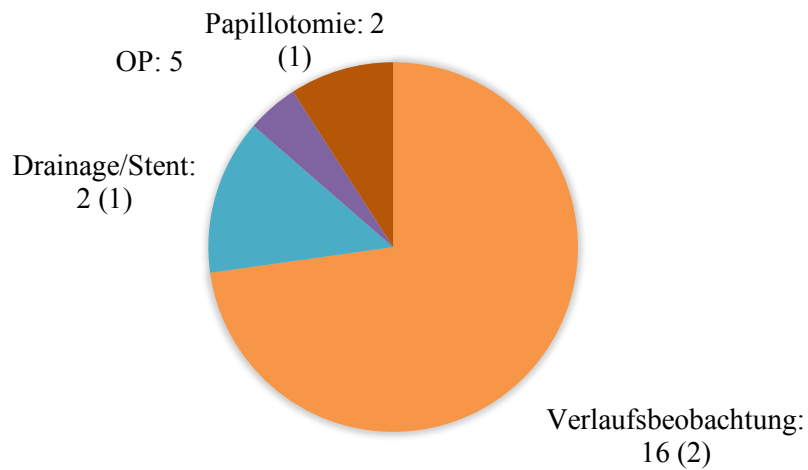
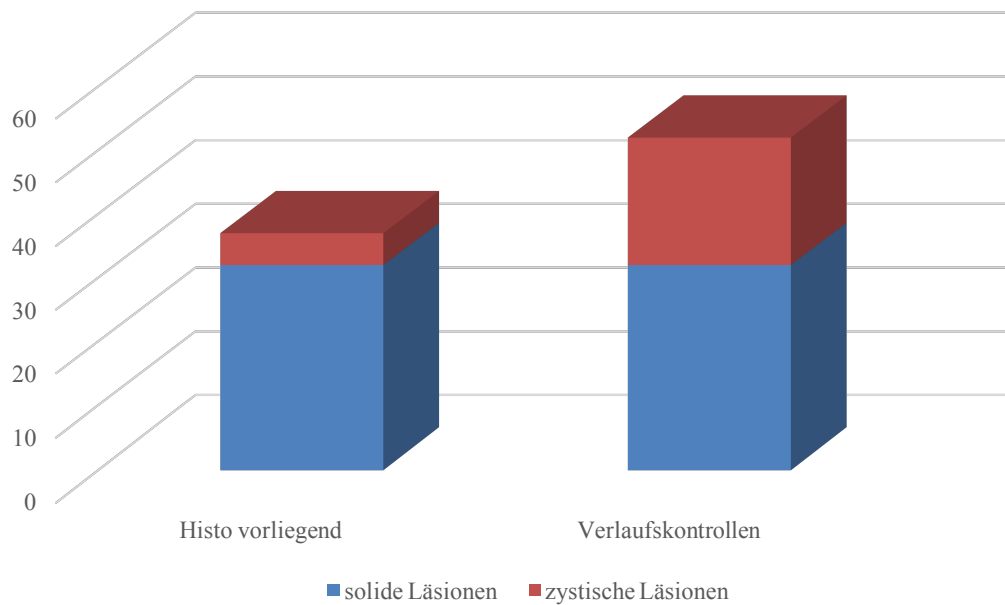


Abb. 3.5.5 Behandlungsverlauf zystische Läsionen

	Zytodignität Gesamtkollektiv n= 89		Histo n=37		Keine Histo n=52	
	solide n=64	zystisch n=25	solide n=32	zystisch n=5	solide n=32	zystisch n=20
<i>Adeno-CA</i>	35	-	24	-	30	-
<i>NET</i>	2	-	5	-	-	-
<i>Metastasen</i>	3	-	3	-	2	-
<i>Pseudozysten</i>	-	6	-	3	-	10
<i>IPMN</i>	-	-	-	2 (1 benigne)	-	1 (benigne)
<i>Muzinöses Zystadenom</i>	-	-	-	-	-	1
<i>Pankreatitis</i>	3	4	-	-	-	8
<i>Unauffälliges Zellmaterial</i>	20	12	-	-	-	-
<i>Benigner mesenchymaler Tumor</i>	1	3	-	-	-	-
<i>maligne</i>	40	0	32	1	32	1
<i>benigne</i>	24	25	0	4	0	19

Tab. 3.5.1 Übersicht des klinischen Verlaufs



*Abb. 3.5.6 Verteilung zystischer und solider Läsionen in den Kollektiven*

### **3.6 Korrelation der zytologischen Ergebnisse mit der Enddiagnose**

#### **Korrelation der Zytologie mit der Histologie**

In 37 von 89 Fällen war es im Verlauf durch die Aufarbeitung operativer Resektate möglich, die zytologische Diagnose histopathologisch zu überprüfen. Primär waren von diesen 37 Fällen 19 zytologisch maligne (51,4%) und 18 (48,6%) benigne ausgefallen. Histopathologisch wurden endgültig 33 Befunde maligne (89,2%) und 4 (10,8%) benigne eingestuft. Abschließend ergibt sich hiermit aus dem Vergleich der Histopathologie als Goldstandard der Pankreasdiagnostik mit der Zytologie aus EUS-FNA Aspiraten eine nur geringe Sensitivität von 57,5%, eine hohe Spezifität von 100%, eine Falsch-Positiv-Rate von 0%, eine Falsch-Negativ-Rate von 42,4%, eine Genauigkeit (Accuracy) von 62,2%, ein NPV von 22,2% und ein PPV von 100%.

		Enddiagnose		Summe
		maligne	benigne	
Zytologische Diagnose	maligne	19	0	19
	benigne	14	4	18
Summe		33	4	37

Tab. 3.6.1 Vierfeldertafel: Histologisch überprüfte Enddiagnose

<i>n=</i>	Zytologische Diagnose	Enddiagnose
<i>Maligne</i>	<b>19</b>	<b>33</b>
<i>Duktales Adeno-CA</i>	15	24
<i>NET</i>	2	5
<i>Metastasen</i>	2	3
<i>Maligne IPMN</i>		1
<i>Benigne</i>	<b>18</b>	<b>4</b>

Tab. 3.6.2 Differenzierung histopathologisch überprüfter Läsionen

<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>in %</b>
<i>Sensitivität</i>	57,5
<i>Spezifität</i>	100
<i>Falsch-Positiv-Rate</i>	0,0
<i>Falsch-Negativ-Rate</i>	42,4
<i>Falschklassifikationsrate</i>	37,8
<i>Accuracy</i>	62,2
<i>Negativer Vorhersagewert</i>	22,2
<i>Positiver Vorhersagewert</i>	100

Tab. 3.6.3 Statistische Auswertung: Histologisch überprüfte Enddiagnose

### **Korrelation der Zytologie bei den verlaufskontrollierten Patienten**

Zusammenfassend wurden von den 52 nicht operierten oder stanziopsierten Patienten 21 zytologisch primär als maligne gewertet (40,4%), 31 dagegen benigne (59,6%). Im weiteren Verlauf ließ sich für 32 der 52 Patienten (61,5%) ein maligner und für 20 Patienten (38,5%) ein benigner Befund enddiagnostisch sichern.

Damit erreichte die zytologische Diagnostik des genannten Patientenguts (n=52) bei EUS-FNA eine Sensitivität von 65,6%, eine Spezifität von 100%, eine Falsch-Positiv-Rate von 0,0%, eine Falsch-Negativ-Rate 34,4%, eine Falschklassifikationsrate von 21,6%, eine Genauigkeit (Accuracy) von 78,8%, einen Negativen Vorhersagewert (NPV = negative predictive volume) von 64,5% und einen Positiven Vorhersagewert (PPV = positive predictive volume) von ebenfalls 100%.

		Enddiagnose		Summe
		maligne	benigne	
Zytologische Diagnose	maligne	21	0	21
	benigne	11	20	31
Summe		32	20	<b>52</b>

Tab. 3.6.4 Vierfeldertafel verlaufskontrollierte Patienten

<i>n=</i>	Zytologische Diagnose	Enddiagnose
<i>Maligne</i>	<b>21</b>	<b>32</b>
<i>Duktales Adeno-CA</i>	20	30
<i>NET</i>	0	0
<i>Metastasen</i>	1	2
<i>Benigne</i>	<b>31</b>	<b>20</b>

Tab. 3.6.5 Differenzierung der Läsionen verlaufskontrollierter Patienten

<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>in %</b>
<i>Sensitivität</i>	65,6
<i>Spezifität</i>	100
<i>Falsch-Positiv-Rate</i>	0,0
<i>Falsch-Negativ-Rate</i>	34,4
<i>Falschklassifikationsrate</i>	21,6
<i>Accuracy</i>	78,8
<i>Negativer Vorhersagewert</i>	64,5
<i>Positiver Vorhersagewert</i>	100

*Tab. 3.6.6 Statistische Auswertung verlaufskontrollierter Patienten*

### **Korrelation der Zytologie der Gesamtheit an soliden Pankreasläsionen**

Von dem Gesamtkollektiv n=89 handelte es sich bei insgesamt 64 Patienten um eine unklare solide Pankreasläsion. Hierzu zählten das Adenokarzinom des Pankreas, NET, Pankreasmetastasen und benigne solide Pankreasläsionen. In der primären zytologischen Diagnostik wurden 40 der soliden Läsionen als maligne befundet (52,0%), 24 als benigne (27%). Dagegen wurden enddiagnostisch alle 64 Befunde maligne eingestuft (100%), keine Läsion dagegen als benigne. Abschließend erreicht die EUS-FNA damit in der Diagnostik solider Pankreasläsionen eine Sensitivität von 62,5%, eine Spezifität von 100%, eine Falsch-Positiv-Rate von 100%, eine Falsch-Negativ-Rate von 37,5%, eine Genauigkeit (Accuracy) von 100% als auch einen NPV von 100% und PPV von 100%.

		Enddiagnose		Summe
		maligne	benigne	
Zytologische Diagnose	maligne	40	0	40
	benigne	24	0	24
Summe		64	0	<b>64</b>

Tab. 3.6.7 Vierfeldertafel: Solide Pankreasläsionen

<i>n=</i>	Zytologische Diagnose	Enddiagnose
<i>Maligne</i>	<b>40</b>	<b>64</b>
<i>Duktales Adeno-CA</i>	35	54
<i>NET</i>	2	5
<i>Metastasen</i>	3	5
<i>Benigne</i>	<b>24</b>	<b>0</b>

Tab. 3.6.8 Differenzierung solider Läsionen



<b>Solide Läsionen</b>	<b>in %</b>
<i>Sensitivität</i>	62,5
<i>Spezifität</i>	100
<i>Falsch-Positiv-Rate</i>	100
<i>Falsch-Negativ-Rate</i>	37,5
<i>Falschklassifikationsrate</i>	37,5
<i>Accuracy</i>	100
<i>Negativer Vorhersagewert</i>	100
<i>Positiver Vorhersagewert</i>	100

*Tab. 3.6.9 Statistische Auswertung solider Pankreasläsionen*

### **Korrelation der Zytologie der Gesamtheit an zystischen Pankreasläsionen**

Bei n=25 der insgesamt n=89 Patienten handelte es sich um eine unklare Pankreasläsion zystischer Morphologie. Zu den zystischen Läsionen zählten Pankreaspseudozysten, maligne als auch benigne IPMN, muzinöse Zystadenome und Pankreatitiden zystischer Konfiguration. Zytopathologisch wurden zunächst alle 25 Aspiate benigne eingestuft (100%). Enddiagnostisch konnte für n=23 der n=25 Patienten der zytopathologische Befund gesichert werden (92%). In 2 Fällen wurde der primäre Befund korrigiert und ein Malignom diagnostiziert (8%). Damit ergibt sich für die zytologische Diagnostik zystischer Pankreasläsionen eine Sensitivität von 92%, eine Spezifität von 100%, ein negativer Vorhersagewert von 92%, ein positiver Vorhersagewert von 100% und eine Genauigkeit von 92%.

		Enddiagnose		Summe
		maligne	benigne	
Zytologische Diagnose	maligne	0	0	0
	benigne	2	23	25
	Summe	2	23	25

Tab. 3.6.10 Vierfeldertafel: Zystische Pankreasläsionen

<i>n=</i>	Zytologische Diagnose	Enddiagnose
<i>Maligne</i>	<b>0</b>	<b>2</b>
<i>Maligne IPMN</i>	0	1
<i>Muzinöses Zystadenom</i>	0	1
<i>Benigne</i>	<b>25</b>	<b>23</b>
<i>Unauffälliges Zellmaterial</i>	12	0
<i>Benigne IPMN</i>	0	2
<i>Pseudozysten</i>	6	13
<i>Pankreatitis</i>	4	8
<i>Benigner mesenchymaler Tumor</i>	3	0

Tab. 3.6.11 Differenzierung zystischer Pankreasläsionen

<b>Zystische Läsionen</b>	<b>in %</b>
<i>Sensitivität</i>	92
<i>Spezifität</i>	100
<i>Falsch-Positiv-Rate</i>	0
<i>Falsch-Negativ-Rate</i>	100
<i>Falschklassifikationsrate</i>	8
<i>Accuracy</i>	92
<i>Negativer Vorhersagewert</i>	92
<i>Positiver Vorhersagewert</i>	100

*Tab. 3.6.12 Statistische Auswertung zystischer Pankreasläsionen*

### **Korrelation der Zytologie mit den Enddiagnosen des gesamten Patientenkollektivs**

Zusammenfassend wurden 40 von 89 zytologischen Befunden primär als maligne bewertet (44,9%), 49 dagegen benigne (55,1%). Im weiteren Verlauf ließ sich für 66 der 89 Patienten (74,2%) ein maligner Befund enddiagnostisch sichern.

Damit erreichte die zytologische Diagnostik des gesamten Patientenguts (n=89) bei EUS-FNA eine Sensitivität von 60,6%, eine Spezifität von 100%, eine Falsch-Positiv-Rate von 0,0%, eine Falsch-Negativ-Rate 39,4%, eine Falschklassifikationsrate von 29,2%, eine Genauigkeit (Accuracy) von 70,8%, einen Negativen Vorhersagewert (NPV = negative predictive volume) von 46,9% und einen Positiven Vorhersagewert (PPV = positive predictive volume) von 100%.

		Enddiagnose		Summe
		maligne	benigne	
Zytologische Diagnose	maligne	40	0	40
	benigne	26	23	49
Summe		66	23	<b>89</b>

Tab. 3.6.13 Vierfeldertafel Gesamtkollektiv

<i>n=</i>	Zytologische Diagnose	Enddiagnose
<i>Maligne</i>	<b>40</b>	<b>66</b>
<i>Duktales Adeno-CA</i>	30	54
<i>NET</i>	4	5
<i>Metastasen</i>	6	5
<i>Maligne zystische Pankreastumoren</i>	0	2
<i>Benigne</i>	<b>49</b>	<b>23</b>

Tab. 3.6.14 Differenzierung der Läsionen des Gesamtkollektivs

<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>in %</b>
<i>Sensitivität</i>	60,6
<i>Spezifität</i>	100
<i>Falsch-Positiv-Rate</i>	0,0
<i>Falsch-Negativ-Rate</i>	39,4
<i>Falschklassifikationsrate</i>	29,2
<i>Accuracy</i>	70,8
<i>Negativer Vorhersagewert</i>	46,9
<i>Positiver Vorhersagewert</i>	100

*Tab. 3.6.15 Statistische Auswertung Gesamtkollektiv*

### **3.7 Zusammenfassung der Hauptergebnisse**

#### **Endosonmorphologie unklarer Pankreasläsionen**

In 64 Fällen (71,9%) handelte es sich um eine solide Pankreasläsion, zu denen das duktales Adenokarzinom des Pankreas, Neuroendokrine Tumoren des Pankreas und Pankreasmetastasen zählten. 25 Läsionen waren zystischen Ursprungs (28,1%). In 8 Fällen (8,5%) kam es zu einer Aspiration von Blut welche die Durchführbarkeit der zytopathologischen Diagnostik jedoch nicht einschränkte.

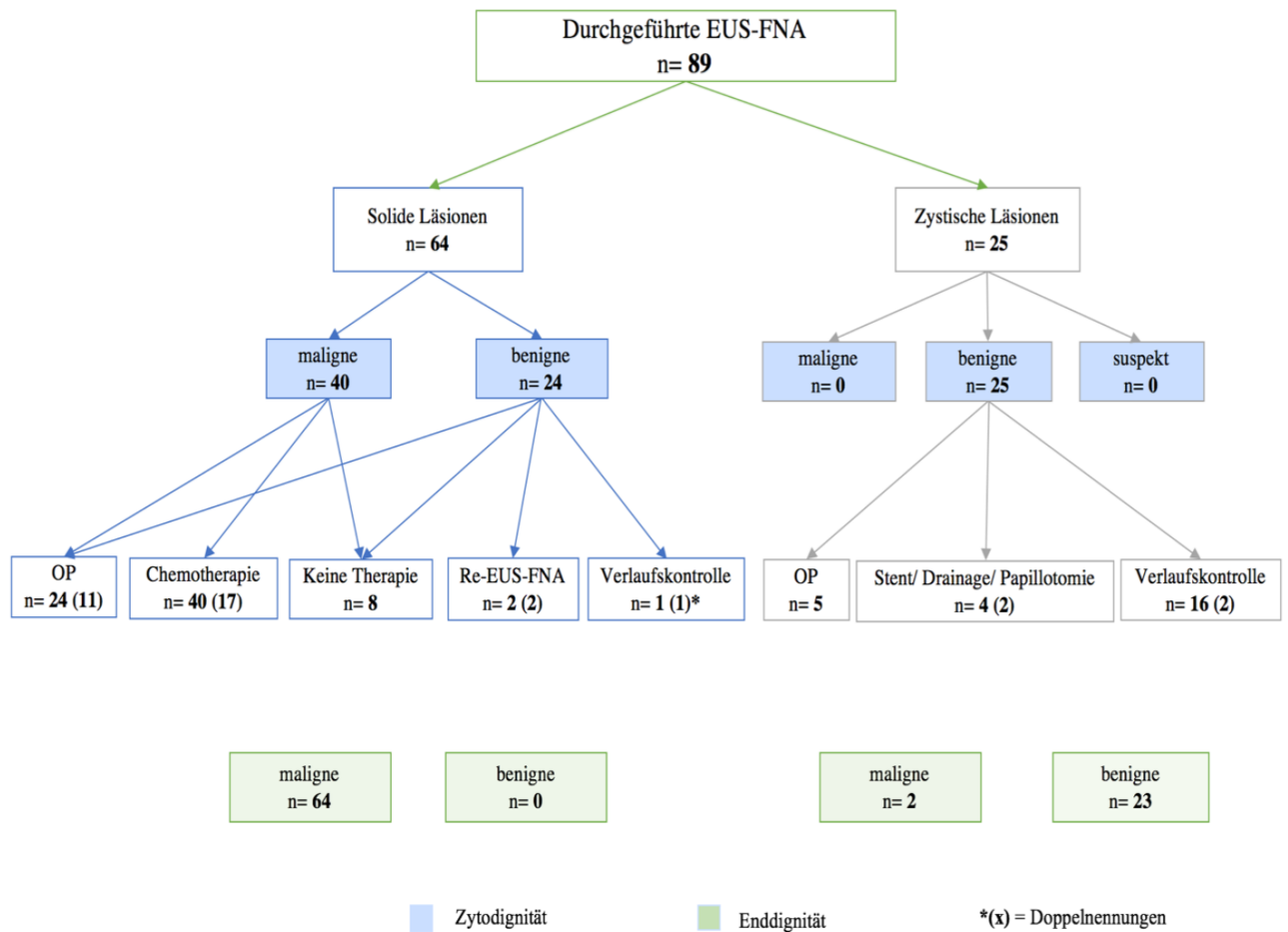


Abb 3.7.1 Flow Chart durchgeführter EUS-FNA's

## Endosonmorphologie histopathologisch überprüfter Enddiagnosen

Von 39 Aspiraten (41,5%) konnte im weiteren Verlauf durch OP oder Stanzzyylinder eine Histologie gewonnen werden.

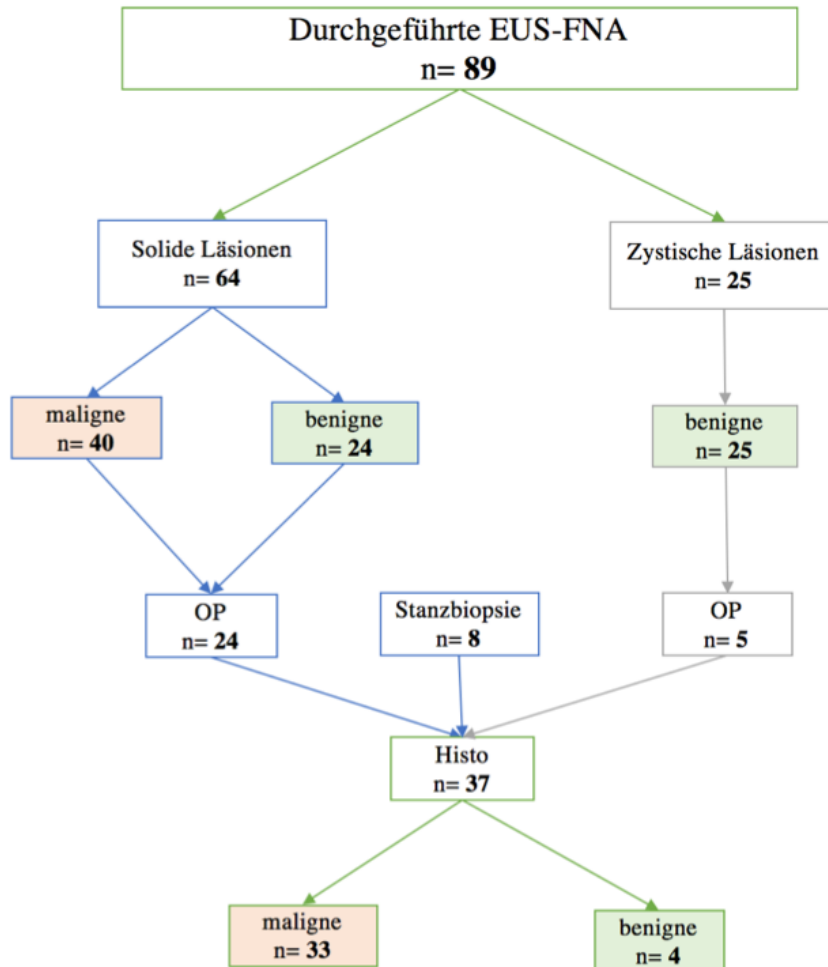


Abb 3.7.2 Flow Chart histopathologisch aufgearbeiteter Präparate

## Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse

Die *Abbildung 3.6.3* dient der zusammenfassenden Darstellung der Sensitivität, Spezifität, Accuracy, des negativen und positiven Vorhersagewertes von EUS-FNA Befunden der unterschiedlichen Kollektive an Pankreasläsionen. In diesem Vergleich fällt zunächst auf, dass sowohl die Spezifität als auch der positive Vorhersagewert unabhängig der Läsionen mit 100% zu gleich guten Resultaten führte. Die Sensitivität bzgl. der Dignität von Pankreasläsionen zeigte sich mit 92% für zystische Läsionen am höchsten. Der negative Vorhersagewert fällt bis auf zystische (92%) und solide Läsionen (100%) mäßig aus und weist für das Gesamtkollektiv vergleichbare Werte auf (46,9%).

## Zusammenfassung

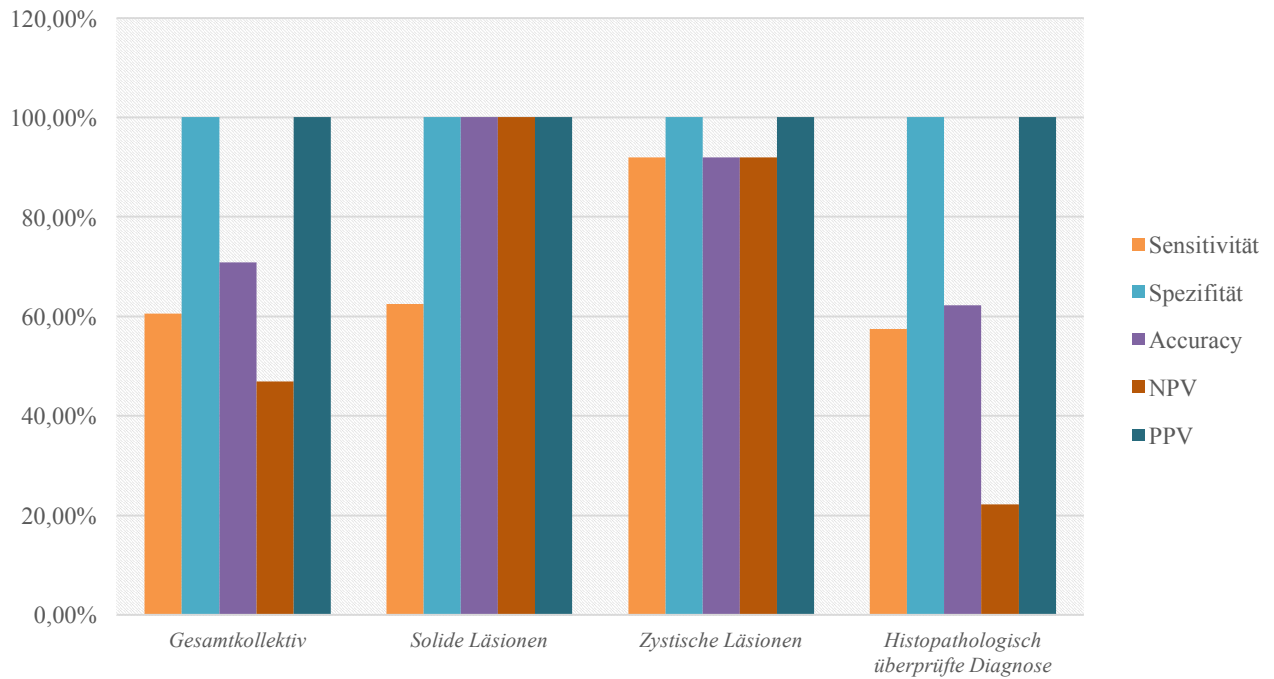


Abb. 3.6.3 Zusammenfassende Darstellung der statistischen Auswertung

## Sensitivität

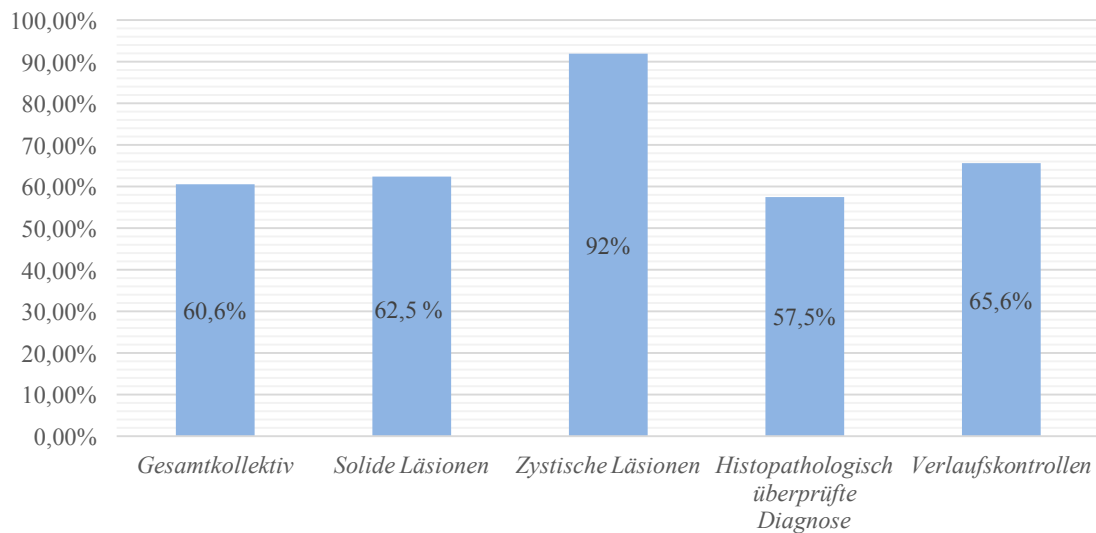
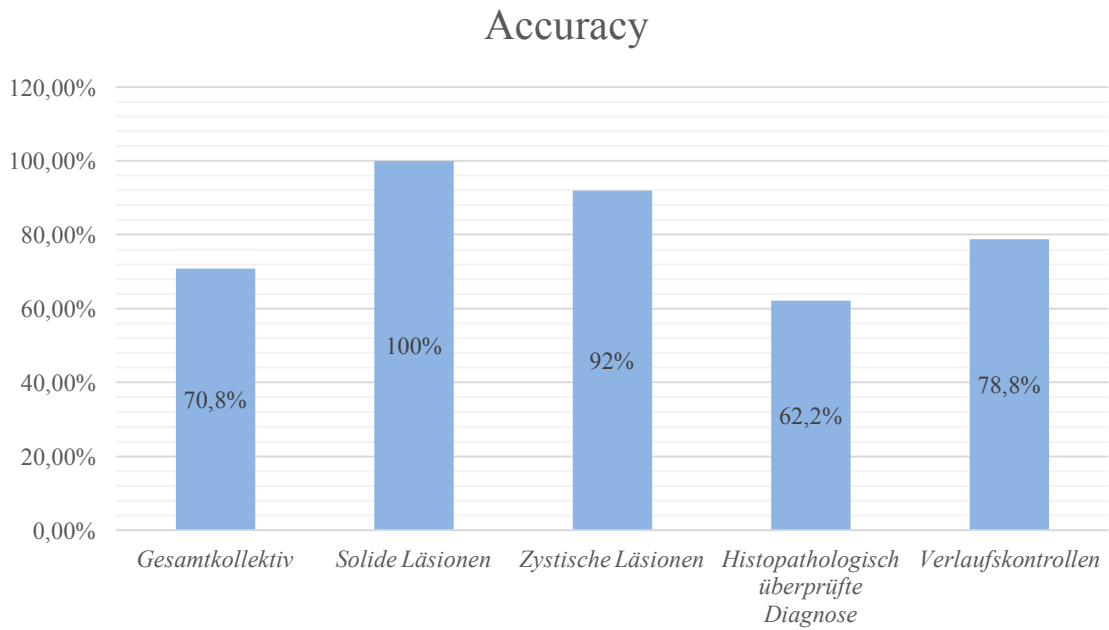
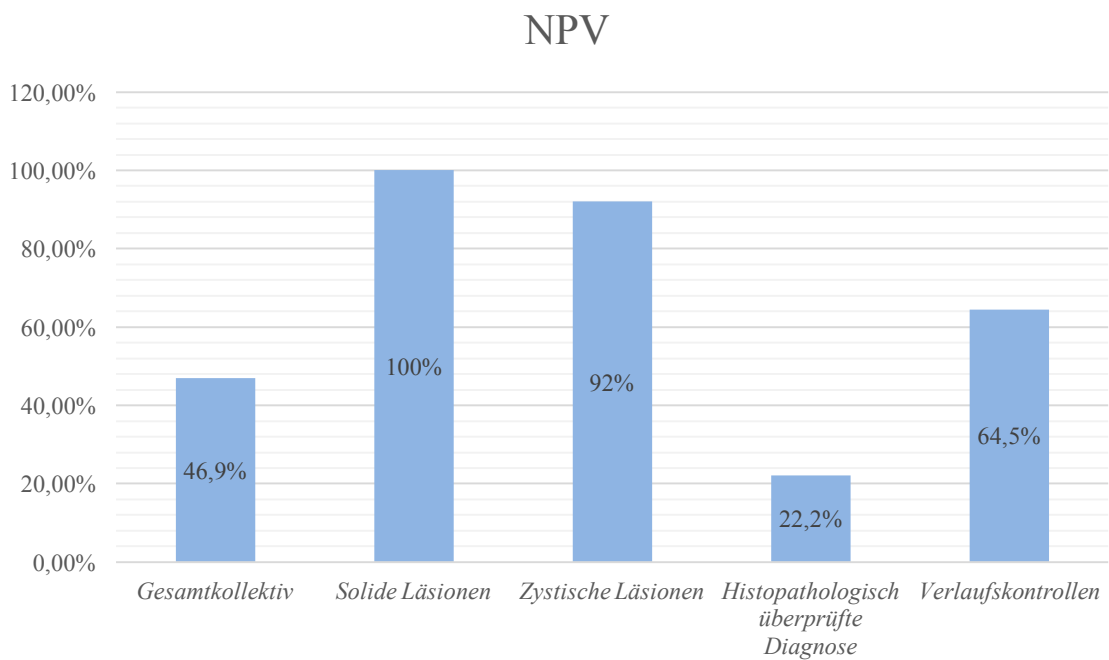


Abb 3.6.4 Vergleichende Darstellung der Sensitivität





*Abb. 3.6.5 Vergleichende Darstellung der Accuracy*



*Abb. 3.6.6 Vergleichende Darstellung des negativen Vorhersagewertes*

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wird zum einen das Verfahren der Endosonographie in der Detektion von Pankreasläsionen unbekannter Dignität unabhängig von Morphologie und Größe der Läsion als auch die Genauigkeit der auf die endosonographische Feinnadel-Aspiration folgenden zytopathologischen Diagnose im Vergleich zu histopathologischen Ergebnissen bzw. dem klinischen Verlauf dargestellt.

Das hohe Auflösungsvermögen bei relativ geringer (5-6cm) Eindringtiefe ermöglicht der Endosonographie eine Treffsicherheit in der Detektion unbekannter Pankreasläsionen von > 95%. Dabei können sich solide Läsionen sowohl als echoarme Läsion als auch als lokale Inhomogenität darstellen. In Abwesenheit einer chronischen Pankreatitis kann bei unauffälligem endosonographischen Befund ein solider Pankreastumor sicher ausgeschlossen werden (NPV 100%) (95). Doch auch die Differenzierung zwischen den unterschiedlichen soliden Pankreastumoren ist aufgrund von Verhalten, Prognose und Therapiekonsequenz von großer Bedeutung. Trotz typischer zytologischer Befunde können zahlreiche Merkmale im Sinne eines zellulären Mimikrys überlappen (96). Zum einen sind deshalb anamnestische Angaben hinsichtlich charakteristischer Alters- und Geschlechterverteilung aber auch endosonographischer Lokalisation und Befundung unabdingbar, zum anderen kann wiederum mit immunhistochemischen Färbungen und molekulargenetischen Verfahren mit großer Sicherheit zwischen den Entitäten unterschieden werden. Differentialdiagnostisch ist bezüglich der Resektabilität die Unterscheidung zwischen duktalem Adenokarzinom und Pankreasmetastase obligat. Primärtumor im Falle einer Metastase ist zu 45% das Nierenzellkarzinom, gefolgt von Mamma-, Bronchial-, kolorektalem Karzinom und malignen Melanom (97).

Im Rahmen der Diagnostik zystischer Pankreasläsionen, gibt die Endosonographie detaillierten Aufschluss über die Anzahl und Größe der Zysten, solide Komponenten, papilläre Projektionen und die Anzahl und Dicke der Septen. Sie weist hier eine Sensitivität von 93-100% und eine Spezifität von 92-98% auf (98). Dennoch sind wie auch bei soliden Läsionen klinisch-anamnestische Daten, so wie die Kenntnis über die endosonographische Morphologie und den endosonographischen Punktionsweg für die differenzialdiagnostische Betrachtung zystischer Läsionen von entscheidender Bedeutung (7). Problematisch ist dennoch, dass sehr wenig über den Verlauf asymptomatischer zystischer Läsionen bekannt ist. Insbesondere die Dauer der Entwicklung eines malignen Prozesses ist bisher unbekannt so dass sich Prognose und Therapieplanung als schwierig erweisen. Die American Gastroenterological Association

veröffentlichte Richtlinien im Umgang mit asymptomatischen pankreatischen Zysten. Demnach wird empfohlen diese mit einer Größe  $< 3$  cm ohne solide Komponente oder erweiterte Pankreasgänge nach einem und anschließend alle 2 Jahre mittels MRT zu reevaluieren. Zysten mit zwei oder mehr Hoch-Risiko-Faktoren (erweiterte Pankreasgänge,  $> 3$  cm, solide Komponente) sollten eine Feinnadelaspiration erhalten. Patienten mit einer Erweiterung des Pankreasganges und solidem Anteil der Zyste wird eine chirurgische Resektion der Läsion empfohlen (99).

Die Darstellung kleinster Pankreasläsionen macht die Endosonographie anderen bildgebenden Verfahren, wie dem transabdominellen Ultraschall, CT und MRT insbesondere in der Detektion von Tumoren  $< 2$ cm überlegen (4) (100) (101) (102). Bei einer Prävalenz von 7 – 31% für Pankreaskarzinome einer Größe  $< 2$ cm ist sie im klinischen Alltag von großer Bedeutung und nach Rösch et al. mit einer Sensitivität von 99% und einer Spezifität von 100% dem konventionellen Ultraschall (67%, 40%) und der Computertomographie (77%, 53%) überlegen (4).

DeWitt et al. verglichen die Sensitivität in der Detektion von Pankreastumoren von Endosonographie und CT. Dabei zeigte sich für die Endosonographie in einem Kollektiv von  $n=80$  Patienten eine Sensitivität von 98%, während die der CT bei 86% lag. Für Pankreaskarzinome  $< 25$  mm betrug die Sensitivität der Endosonographie 89% im Vergleich zu 53% in der CT (103). Für Neuroendokrine Tumore konnte nachgewiesen werden, dass sie mit einer Größe unter 1cm in der CT kaum darstellbar sind, Knoten zwischen 1 und 3cm werden zu 30% und erst Tumore über 3cm Größe zu 95% erkannt (104). Des Weiteren bietet die Endosonographie die Möglichkeit im Rahmen eines Tumorstaging Aussagen über die Tumorausdehnung (T-Stadium) und regionale Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) zu treffen, nicht aber über Fernmetastasen (M-Stadium). Aufgrund dessen wird präoperativ eine ergänzende Bildgebung durch die CT angewandt. Die Genauigkeit des Staging durch Endosonographie und Computertomographie beträgt nach Gress et al. im T-Staging in der Endosonographie 85% und in der CT 30%, im N-Staging 72% versus 55%, in der Beurteilung einer Gefäßinvasion des Tumors 93% versus 62% und in der Prädiktion der Resektabilität 93% versus 60% in der CT (105).

Borbath et al. widmeten ihre Arbeit dagegen dem Vergleich von Magnetresonanztomographie und Endosonographie in der Detektion von Pankreastumoren. Auch dieses bildgebende Verfahren stellte sich als der Endosonographie unterlegen heraus (Sensitivität EUS 98%, MRT 87,5%) (106).

Entgegen der Detektion und Darstellung unbekannter Pankreasläsionen durch die Endosonographie als bildgebendes Verfahren, hat die Größe der Zielläsion nur geringen Einfluss

auf die diagnostische Ausbeute der Feinnadelaspiration. Einzig festzuhalten ist, dass die Treffsicherheit kleiner Läsionen aufgrund des lockeren Umgebungsgewebes niedriger ist, da sie zum Teil der Nadelspitze ausweichen können (7). Die EUS-FNA zeigt für Läsionen <1cm eine signifikant geringere Sensitivität (50%) als für solche einer Mindestgröße von 1cm (88%) (107). Für die Punktion und Aspiration spielen, ebenso wie in der Bildgebung, anatomische Gegebenheiten eine große Rolle. In 5-9% der EUS-FNA führen Zugangsprobleme, die Interposition von Gefäßen oder Aszites sowie die Derbheit des Tumorgewebes zu einer Wiederholung der Intervention, arterielle Gefäße stellen dagegen nur eine relative Kontraindikation dar (108).

Mit einer Komplikationsrate von 0,03-0,15% (91) ist die Endosonographie zudem ein sehr sicheres Verfahren, was auch in den vorliegenden Daten mit einer Komplikationsrate von 0% bestätigt werden konnte. Vordergründig im Rahmen von Komplikationen sind Beschwerden wie abdomineller Schmerz, akute Pankreatitis, Infektionen und Blutungen. Diese Komplikationen treten dabei im Rahmen von zystischen Läsionen mit 5-6% häufiger auf als bei der Aspiration von soliden pankreatischen Läsionen (2,4%) (109) (110) (111). Sie sind sowohl inhaltlich als auch prozentual mit denen einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie vergleichbar (112). Das Risiko für schwere Komplikationen wie eine Magenperforation ließen sich als gesteigert für abgewinkelte Bereiche, unerwartete anatomische Abweichungen oder lumenale Obstruktionen verzeichnen. Wobei im Zusammenhang mit Ösophagusperforationen, die sich laut Literatur in 0,03% (113) der Interventionen ereignen, in 9 von 16 Fällen (56%) die Behandlung durch einen Endosonographen mit einer Erfahrung von weniger als einem Jahr herausstellte. Die erforderliche Erfahrung der Endosonographen steht damit nicht nur bezüglich der Qualität der diagnostischen Ausbeute, sondern auch bezüglich der Komplikationsrate im Fokus. So empfiehlt die American Society for Gastrointestinal Endoscopy ein Minimum an 150 betreuten Endosonographien, davon 75 pankreatobiliäre EUS und 50 endosonographische Feinnadel-Aspirationen (114). Hohe Effizienz und Sicherheit scheinen allerdings erst nach der Durchführung von ca. 150 Feinnadelaspirationen gegeben zu sein. Um die Komplikationsraten weiterhin zu minimieren werden nach Jenssen et al. ein adäquates endosonographisches Training, die Vorkenntnis des Endosonographen über bisherige Untersuchungen und mögliche therapeutische Konsequenzen aus den Resultaten der bevorstehenden EUS und EUS-FNA, eine genaue Betrachtung des klinischen Zustands des Patienten und der Indikationen und Kontraindikationen der EUS oder EUS-FNA und die klinische Relevanz der Untersuchung und ihrer Ergebnisse empfohlen (91). Auf diese Weise können

Fehlinterpretationen zu Lokalisation, Fehler in der Punktionsreihenfolge bei Staging-FNA und technische Fehler bei der Materialgewinnung und -bearbeitung vermieden werden (115).

Weiterhin auch für erfahrene Endosonographen schwierig ist die bilddiagnostische Differenzierung zwischen einer reaktiven duktalem Atypie bei chronischer Pankreatitis und einer duktalem Atypie bei gut differenziertem Adenokarzinom (116) (117). Diesem Zwecke dient die Möglichkeit der Feinnadelaspiration. Sie dient als Hilfsmittel der erweiterten diagnostischen Klärung einer endosonographisch detektierten Läsion welcher keine klare Dignität zugeordnet werden kann. Dementsprechend wird bei Vorliegen endosonographischer Kriterien einer chronischen Pankreatitis bei primärem Verdacht auf ein Pankreaskarzinom eine Anzahl von mindestens 7 Nadelpassagen empfohlen (116). Die Differenzierung zwischen postoperativ entzündlichen Prozessen gegenüber einem Lokalrezidiv eines malignen Pankreaskarzinoms als auch peritumoröse entzündliche Veränderungen gegenüber einem Lokalrezidiv oder reaktiv vergrößerte Lymphknoten gegenüber Lymphknotenmetastasen (118) sind schwer abzugrenzen. Dabei bleibt zu bedenken, dass die chronische Pankreatitis einen Risikofaktor für Pankreaskarzinome darstellt und ihr Vorhandensein die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms erhöht. Des Weiteren kann sie als diffuse Parenchymalteration bereits eine Begleitreaktion des Tumors sein. Barthet et al. stellten in diesem Bezug fest, dass der positiv prädiktive Wert für ein Karzinom bei Vorliegen einer fokalen Raumforderung, einer diffusen Parenchymalteration der chron. Pankreatitis und gleichzeitig auf die Peripherie beschränkten Kalzifikationen bei 60% liegt (119). Palazzo et al. diagnostizierten im Rahmen einer Pankreatitis in 4 von 11 Fällen (36%) einen falsch positiven Befund und zogen daraus die Folgerung, mit dem endosonographischen Kriterium einer echoarmen, inhomogenen Raumforderungen mit unscharfer Begrenzung, keine sicheren morphologischen Unterscheidungsmerkmale festlegen zu können. Rösch et al. konnten ebenfalls aufgrund ähnlichem Echoverhalten und Begrenzung keine Differenzierungskennzeichen zwischen pseudotumoröser Pankreatitis und Pankreaskarzinom identifizieren, was in 14% der Fälle zu einer Fehldiagnose führte. Dementsprechend wird empfohlen, in der Beurteilung vor allem weitere Zeichen für Malignität, wie Metastasen oder Pseudozysten und diffuse Kalzifikationen als Zeichen einer chronischen Entzündung zu berücksichtigen (4). Jenssen et al. beschreiben dagegen nur 27 sicher zuordenbare falsch positive Fälle aus einem Gesamtkollektiv von 1750 Patienten. In der Mehrzahl handelte es sich um die Verkennung benigner Befunde als duktales Adenokarzinom des Pankreas oder als NET (115) (120) (96). Auch Gleeson et al. widmeten ihre Arbeit der Analyse falsch-positiver Raten in der EUS-FNA. Sie betrachteten den direkten Vergleich zwischen EUS-FNA und dem Goldstandard

der Malignomdiagnostik, d.h. Patienten die in der EUS-FNA-Zytologie einen malignen oder suspekten Befund hatten und im direkten Anschluss an die EUS-FNA ohne weitere multimodale Therapien (Chemotherapie, Radiotherapie) operiert wurden, so dass im Anschluss ein histologisches Ergebnis vorlag. Sie stellten dabei fest, dass die Diskordanz zwischen der zytologischen und histologischen Diagnose eines Malignoms durchschnittlich 5,3% beträgt (121). Diese Diskrepanz führten Gleeson et al. auf epitheliale Zellkontamination, EUS sampling error und Missinterpretationen durch den Zytopathologen zurück. Auch diese Studie verzeichnete einen deutlichen Abfall der Sensitivität in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Befunden von 60,6% des Gesamtkollektivs auf 57,5% der histologisch bestätigten Diagnose. Doch wann kann Aspirationsmaterial aus Pankreasläsionen zytopathologisch als adäquat bezeichnet werden? Mitsubishi et al. definierten das Aspirationsmaterial als adäquat, wenn in einem Ausstrich entweder eindeutig Tumorzellen nachweisbar sind oder bei fehlendem Tumorzellnachweis mehr als 5-10 Epithelgruppen oder Pankreasazini mit je mindestens 10 Zellen pro Ausstrich eine benigne Diagnose zulassen. Ausstriche, die nur Blut oder benigne gastrointestinale Epithelien aus dem Punktionsweg enthalten, werden als inadäquat charakterisiert (122). Brais et al. zogen für solide Läsionen einen Vergleich zwischen der zytologischen Diagnostik eines EUS-FNA-Ausstriches und histologisch aufgearbeitetem Material nach direkter Formalinfixierung des Aspirates. Trotz der Erwartung qualitativ höherwertiger Präparate, gab es bezüglich der Differenzierung von Pankreasläsionen keinen signifikanten Unterschied in Sensitivität und Spezifität. Die Anzahl unsicherer Diagnosen konnte dagegen durch den histologischen Ansatz vermindert, und damit die Wiederholungsrate der EUS-FNA reduziert werden. Zusätzlich führte die zytologische Diagnostik zu einer Verkürzung der Zeit zwischen EUS-FNA-Entnahme und Diagnosestellung von 3.6 auf 2.9 Tage. Dagegen stieg in der Gruppe des histologisch aufgearbeiteten Materials die Anzahl inadäquater Präparate, wobei in 67,89% entgegen 27,55% in der zytologischen Gruppe, die Zellarchitektur erhalten bleiben konnte (123). Schlussfolgernd stellt sich ebenso die Frage der Kontamination des Aspirates durch gastrointestinally intraluminale Malignomzellen die nicht der Zielläsion entspringen. Gastrointestinale mukosal epitheliale Zellen werden in 30-52% der Aspireate aufgefunden und erschweren die zytologische Diagnose ungemein (122). Dabei kann die gastrale Mucosa muzinöses Epithel und die duodenale Mukosa pankreatisch-duktales Epithel imitieren (124). Levy et al. behandelten nicht nur das Thema der Aspiratkontamination sondern insbesondere das der Tumorzellverschleppung. Sie stellten fest, dass maligne Zellen zu 48% in der intraluminale gastrointestinallyen Flüssigkeit bei Patienten mit luminalen Tumoren im Anschluss an eine EUS-FNA vorzufinden sind (125). Bei Patienten mit extraluminalem Tumor ist die Wahrscheinlichkeit

deutlich geringer. In diesem Sachverhalt gibt es zum einen die Möglichkeit, dass durch die EUS-FNA periphere Zellen, möglicherweise die der Zielläsion, in das gastrointestinale Lumen transportiert werden, zum anderen können maligne Zellen aus dem gastrointestinalen Lumen in das Zielorgan gelangen. Dennoch stellte die Arbeitsgruppe fest, dass das Vorkommen intraluminaler maligner Zellen nicht durch den Einsatz der Echoendoskopie beeinflusst wurde. Nur in zwei Fällen konnten bei einem Pankreaskarzinom durch Vorhandensein von prä- und post-FNA Aspiraten im post-FNA-Aspirat intraluminal maligne Zellen nachgewiesen werden, die damit mit den Gerätschaften der EUS-FNA in ausreichender Anzahl mit in das gastrointestinale Lumen gezogen sein worden müssen (125). Die damit auch durch maligne Zellen kontaminierte Nadel kann zu einem Anstieg von durchschnittlich 5,3% auf 7,2% der Falsch-Positiv-Rate der EUS-FNA-Zytologie führen. In dieser Studie erreichte der Falsch-Positive-Wert dagegen 0,0% im Gesamtkollektiv.

Eine weiterführende Möglichkeit in der Differenzierung zwischen einer reaktiven duktalem Atypie bei chronischer Pankreatitis und einer duktalem Atypie bei gut differenziertem Adenokarzinom (116) (117) ist die Injektion von Ultraschallkontrastmitteln und eine entsprechend gezieltere Biopsie (126), welche die Falsch-Positiv-Raten senken könnte. An Bedeutung gewinnen in diesen Fällen außerdem zytopathologische Methoden wie immunhistochemische Färbungen für Biomarkerprofile und Proliferationsmarker (127) (128) und molekularbiologische Methoden wie spezialisierte DNA-Arrays und Expressionsanalysen (128). Diese Entwicklungen könnten aufgrund neuer Möglichkeiten der Prognoseeinschätzung und Einschätzung der Effektivität einer Chemotherapie einen erheblichen Einfluss auf den Stellenwert der EUS-FNA haben (7).

Auch unabhängig von den endosonographischen Anzeichen einer chronischen Pankreatitis lässt sich eine Abhängigkeit der nötigen Nadelpassagen von den Gewebeeigenschaften und der Größe der Zielläsion verzeichnen (116) (129) (130) (131). Dieser Anpassung der Nadelpassagen konnte wiederum einzig ein Einfluss auf die Ergebnisse in der Tumordifferenzierung nachgewiesen werden (132) (12). Für zystische Raumforderungen werden 3-5 Nadelpassagen als ausreichend beschrieben. Wurden mehr als 7 Nadelpassagen durchgeführt, so kam es zu einem Anstieg der Sensitivität von 16,7% auf 86,7%. Da 7 oder mehr Nadelpassagen jedoch häufig mit dem Zeitmanagement in großen Kliniken kollidieren, schlugen Möller et al. die Anwendung von nur 2 Nadelpassagen für solide Pankreasläsionen vor, auf der einen Seite um Gewebe für histopathologische Untersuchungen zu asservieren und auf der anderen Seite die zytologische Untersuchung durchzuführen. Sie erreichten mit dieser Technik eine Sensitivität von 82,9% (133). Die Aspirationsnadel die bei dem Verfahren am häufigsten angewandt wird ist die auch in der

vorliegenden Studie verwendete 22 Gauge (G) Nadel. Wiederholt wird auch die 25 G Nadel empfohlen. Ihr wird eine im Vergleich zur 22 G Nadel signifikant höhere diagnostische Wertigkeit für solide Pankreasläsionen zugesprochen (6). Die 22 G- und 19 G Nadel sind dagegen für die histologische und immunhistologische Diagnosestellung vorteilhaft (7).

Um eine möglichst große diagnostische Ausbeute zu erhalten, bietet sich des weiteren die Beurteilung von EUS-FNA-Ausstrichen noch während der Intervention durch einen Zytopathologen direkt vor Ort an. Dieses Verfahren wird als „Rapid on-site evaluation“ = „ROSE“ bezeichnet und ist inzwischen insbesondere in den USA etabliert. Es wird eine signifikante Erhöhung der diagnostischen Ausbeute von EUS-FNA-Aspiraten beschrieben (9). Diese wird mit Raten adäquaten Materials in Zentren in denen ROSE verfügbar ist von 84-98,1% angegeben (7). Das Ziel dieses Verfahrens ist die Minimierung der Nadelpassagen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Möglichkeit, kleine Pankreasläsionen nicht nur präzise darzustellen, sondern ihnen auch eine Dignität zuordnen zu können, allein in den Jahren 2006-2010 zu einem Anstieg der EUS-FNA um 69,3% führte (134). Dieser deutliche Anstieg resultierte aus einer in der Literatur angegebenen Sensitivität von 78%–95%, Spezifität von 75%–100%, einem positiven Vorhersagewert von 98%–100%, einem negativen Vorhersagewert von 46%–80% und einer Genauigkeit von 78%–95% in der Diagnostik von soliden Pankreasläsionen (135). Aufgrund der niedrigen Zellzahl sind die zytologischen diagnostischen Möglichkeiten der EUS-FNA von zystischen Läsionen limitiert. Die Spezifität der Detektion maligner zystischer Pankreasläsionen liegt in Meta-Analysen bei 88-93%, während die Sensitivität 54-65% beträgt (136) (137) (138). Neben der zytologischen Inspektion erlaubt die EUS-FNA zystischer Läsionen jedoch eine erweiterte biochemische Analyse und auch die Bestimmung von Amylase oder Lipase und des Carcinoembryogenen Antigens (CEA). Demensprechend sollte die EUS-FNA laut Hewitt et al. fest in den Algorithmus im Umgang mit Patienten mit pankreatischer Läsion etabliert sein (139).

Dennoch verdeutlicht insbesondere die häufig geführte Diskussion der Nadelpassagen und des Nadeldurchmessers die Hauptlimitation der EUS-FNA, welche in der Unsicherheit bei fehlendem Nachweis maligner Zellen liegt. Letztlich ist die Sicherung der Diagnose in diesem Fall nur durch Beobachtung des weiteren klinischen Verlaufs möglich



Aufgrund dessen ist es Ziel dieser Studie, die Genauigkeit der zytopathologischen Diagnose bezüglich der Dignität unklarer Pankreasläsionen mit der Diagnosebestätigung durch den klinischen Verlauf bzw. die histopathologische Diagnose zu vergleichen. Die Genauigkeit als Maß der Übereinstimmung zwischen der zytopathologischen Diagnose und der wahren Diagnose liegt bei 70,8% für das Gesamtkollektiv. Die Sensitivität stellt den prozentualen Anteil der durch die Endosonographie erkannten von den tatsächlich erkrankten Patienten dar und beträgt 60,6%. In der Differenzierung zwischen Malignität und Benignität unklarer Pankreasläsionen erreicht die EUS-FNA ihren Stellenwert durch eine hohe Spezifität und eine hohe positive Vorhersagekraft von 100%. Die EUS-FNA bietet also letztendlich bei vorerst unklaren pankreatischen Läsionen eine absolute Sicherheit im Falle einer malignen zytopathologischen Diagnose. Doch nicht nur die Sicherheit der zytopathologischen Diagnose steht im Fokus der vorliegenden Arbeit. Auch das Maß der Übereinstimmung der endgültigen Diagnose durch eine im Verlauf gewonnene Histopathologie und der klinischen Verlaufskontrolle konnte bestimmt werden.

In 37 der insgesamt 89 Fällen erfolgte eine histopathologische Diagnostik. Hiervon zeigten sich zunächst 51,4% zytologisch maligne und 48,6% zytologisch benigne. Dagegen konnte histologisch für 89,2% eine maligne und 10,8% eine benigne Diagnose gesichert werden. Die Sensitivität entspricht damit 57,5%, die Spezifität 100%, die Falsch-Positiv-Rate 0%, die Falsch-Negativ-Rate 42,4%, die Genauigkeit (Accuracy) 62,2%, das NPV 22,2% und das PPV 100%.

Von den 52 verlaufskontrollierten Patienten wurden 40,4% zytologisch maligne gewertet, 59,6% dagegen benigne. Im weiteren Verlauf ließ sich enddiagnostisch für 61,5% ein maligner und für 38,5% ein benigner Befund sichern. Die Sensitivität der verlaufskontrollierten Patienten entspricht damit 65,6%, die Spezifität 100%, die Falsch-Positiv-Rate 0,0%, die Falsch-Negativ-Rate 34,4%, die Genauigkeit (Accuracy) 78,8%, der Negative Vorhersagewert (NPV = negative predictive volume) 64,5% und der Positive Vorhersagewert (PPV = positive predictive volume) 100%.

Entsprechend der o.g. Ergebnisse lässt sich eine prozentuale Abweichung der Sensitivität von 8,1%, der Falsch-Negativ-Rate von 8%, des Negativen Vorhersagewertes von 42,3% und der Genauigkeit von 16,6% zu Gunsten der klinischen Verlaufskontrollen verzeichnen. Da die histopathologische Diagnose bis heute als Goldstandard der Malignomdiagnostik gilt, ist davon auszugehen, dass die Verlaufskontrollen eine geringere Sicherheit der Endgültigkeit ihrer Diagnose liefern. Längerfristige klinische Verlaufskontrollen wären eine mögliche Alternative.

Neben der Unterteilung nach Dignität und dem weiteren Verlauf unterschieden wir die in der Endosonographie detektierten unklaren Pankreasläsionen primär nach morphologischem Muster.

Zu den soliden Läsionen des Pankreas zählten wir in dieser Studie neben dem duktalem Adenokarzinom auch Pankreasmetastasen und Neuroendokrine Tumoren. Des Weiteren gehören auch das Azinuszellkarzinom, solide pseudopapilläre Tumore und Pankreaslymphome in diese Gruppe, wobei sie im Rahmen unserer Untersuchungen nicht diagnostiziert wurden und damit eine untergeordnete Rolle spielen. Bei einer Rate solider Läsionen von 71,9% erzielten wir in der zytologischen Diagnostik von EUS-FNA-Präparaten eine Sensitivität von 62,5%, eine Spezifität, Genauigkeit, NPV, PPV und Falsch-Positiv-Rate von 100%, und eine Falsch-Negativ-Rate von 37,5%. In der Literatur wird die Häufigkeit für falsch negative Befunde dagegen mit 0-25% angegeben. Mit der Spezifität und dem positiv prädiktiven Wert liegen wir mit 100% in dem angegebenen Durchschnitt anderer Studien (7). Bei unumstrittenen zytologischen Charakteristika insbesondere für das duktales Adenokarzinom ist dies aufgrund der diagnostischen Gewichtung von besonderer Bedeutung. Es fällt jedoch der deutlich unter dem in anderen Studien angegebene Wert der Sensitivität ins Auge. Dieser wird in der Regel mit Werten zwischen 85-95% beschrieben. In einer 2012 veröffentlichten Metaanalyse von Hewitt et al. (139) wird die Sensitivität der EUS-FNA solider Pankreasläsionen für eine Gesamtzahl von 4984 Patienten mit 85% angegeben. Auch Turner et al. erzielten in einer der größten Studien der letzten Jahre mit einer Patientenzahl von n=559 eine Sensitivität von 93% (140). Entgegen dessen berichten Dumoneau et al. in ihrer Untersuchung zu soliden Pankreasläsionen eine Sensitivität < 80% (141). Auch Binmoeller et al. erlangten in einem Kollektiv von n=45 soliden Pankreasläsionen eine niedrigere Sensitivität von 53% (142). Dennoch erreicht die EUS-FNA solider Tumoren ihren Stellenwert durch die genannte hohe Spezifität und hohe Genauigkeit bei mäßiger Sensitivität. Wie beschrieben, ist eine Steigerung der Sensitivität häufig auf Kosten der Spezifität zu erreichen (139).

Die zytopathologische Diagnostik unklarer zystischer Pankreasläsionen stellte sich mit einer Sensitivität von 92% als befriedigend in der Detektion maligner Läsionen in der Gesamtheit zystischer Läsionen dar. Diese zystischen Läsionen gliedern sich nach Kosmahl et al. (143) in 34% Pseudozysten, 24% intraduktal papillär-muzinösen Neoplasien, 21% zystisch veränderte duktales Adenokarzinome, 10% serös-zystische Neoplasien, 8% muzinös-zystische Neoplasien und 3% solide-pseudopapilläre Neoplasien. Bei einer sehr geringen Fallzahl zystischer Läsionen in der vorliegenden Studie ist dieses Verteilungsmuster in etwa übertragbar mit 52%

Pankreaspseudozysten, 32% zystisch formierten Pankreatitiden, 12% IPMN (sowohl maligne als auch benigne) und 4% muzinösen Zystadenomen. Aufgrund der folglich geringen Prävalenz asymptomatischer maligner zystischer Läsionen des Pankreas in der Allgemeinbevölkerung wird zu Verlaufskontrollen mittels Bildgebung und bei Befundänderung, im Sinne einer Größenzunahme oder Änderung der Morphologie, zu Resektion oder Probenentnahme mittels FNA geraten. In dem vorliegenden Patientengut wurden 80% der zystischen Pankreasläsionen verlaufskontrolliert. Bei 32% erfolgte im weiteren Verlauf eine Intervention (Drainage, Stent, Papillotomie). Die Genauigkeit der zytopathologischen Diagnose und der negative Vorhersagewert lagen entsprechend der Seltenheit maligner zystischer Pankreasläsionen bei 92%. Die Spezifität und der positive Vorhersagewert liegen vergleichbar mit den Werten solider Läsionen bei 100%. Auch in der Literatur weist die Sensitivität eine starke Varianz zwischen 60 und 100% auf, wobei eine deutliche Abhängigkeit von der technischen Erfahrung der Kliniken aufgezeigt werden konnte (144). In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2015 werden dagegen Sensitivitäten zwischen 23- und 100% und Spezifitäten von 71-100% angegeben (145). Auch Frossard et al., eine der ersten Studiengruppen die sich 2003 der EUS-FNA zystischer Läsionen zuwendete, identifizierte 97% der Läsionen korrekt und erzielte eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 97%, 100%, 100%, und 95% (146). Eine deutlich aktuellere Metaanalyse veröffentlichte dagegen eine Sensitivität von 42% und eine Spezifität von 99% (147). Auch in der vorliegenden Studie gewinnt die zytopathologische Diagnostik zystischer Läsionen durch eine hohe Spezifität und hohe positive Vorhersagekraft bei guter Sensitivität an Bedeutung. Um eine Steigerung der Sensitivität zu erreichen wird empfohlen bei auffälligen Verlaufskontrollen nicht nur eine Feinnadelaspiration durchzuführen, sondern als ergänzenden diagnostischen Marker das CEA in der Zystenflüssigkeit mit zu bestimmen. Die diagnostische Genauigkeit der CEA-Bestimmung wird durch Brugge et al. mit 79% beschrieben, während die des endoskopischen Ultraschalls allein bei 51% und die der Zytologie bei 59% liegt (148). Um die zytopathologische Diagnose unklarer zystischer Pankreasläsionen besser beurteilen zu können sind dennoch weitere Studien mit größeren Fallzahlen empfehlenswert.

In Betracht auf das Gesamtkollektiv fällt eine Genauigkeit von 70,8% auf, die deutlich unter den in der Literatur angegebenen Werten liegt. Ebenso ist die Sensitivität erheblich niedriger (60,6%). Sie ist in einem Großteil der Studien mit Werten zwischen 90 – und 95% beschrieben (149) (150). Bedingt durch technische Faktoren, eine anspruchsvolle Lokalisation des Tumors und das Fehlen charakteristischer Differenzierungsmerkmale in kleinen Biopsien ist jedoch die Varianz der Datenlage groß. Eine mögliche Erklärung der niedrigen Sensitivität ist der Ausschluss zytologisch

als „suspekt“ eingestuft Aspirate aus der weiteren Auswertung, ohne sie einer Dignität, in anderen publizierten Daten in der Regel „maligne“, zuzuordnen. Da wir uns mit der Studie auf die zytologische Diagnostik konzentrierten, blieben auch weitere Faktoren die laut anderen Studien zu einer Steigerung der Sensitivität führten ungeachtet. Hierzu gehören u.a. die Verwendung einer Rapid On-Site Cytological Evaluation (ROSE), eine minimale Entnahme von 7 Proben, die Reduktion auf solide oder zystische Läsionen bzw. auf konkrete Größenmaße und die Betrachtung der Anzahl ausgeübter EUS im Krankenhaus und damit der Geübtheit des Endosonographen (141). Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, war es indes nicht möglich den Vorgang der Endosonographie und Feinnadel-Aspiration durch ein- und denselben Untersucher zu gewährleisten, so dass geringe Ungleichheiten im Untersuchungsablauf und in der Erfahrung des Endosonographen nicht auszuschließen sind. Die zytologische Diagnostik wurde andererseits in allen Fällen durch den selben Zytopathologen durchgeführt. Als Vorteil des retrospektiven Studienmodells ist eine Beeinflussung von Endosonographen und Zytopathologen durch die Teilnahme an der Studie damit nahezu ausgeschlossen.

Da bei nur 41,6% der Patienten im Verlauf eine histopathologische Überprüfung der Erstdiagnose festgestellt werden konnte, erfolgte bei den restlichen 48,4% der Patienten die Festlegung der Enddiagnose durch klinische Verlaufsbeobachtung. Hierfür wurden die entsprechenden Hausärzte kontaktiert um die Befunde, bis hin zu dem aktuellen Befinden des Patienten nachvollziehen zu können. Bei deutlich besseren statistischen Ergebnissen im Vergleich zu den histopathologischen Ergebnissen, welche bis heute den Goldstandard in der Differenzierung zwischen malignen von benignen Befunden darstellt (Sensitivität 65,6% versus 57,5%, Genauigkeit 78,8% versus 62,2%, Falsch-Negativ-Rate 34,4% versus 42,4%, Negativer Vorhersagewert 64,5% versus 22,2%), ist damit zu rechnen dass ein Wechsel des Hausarztes, das Versäumnis regelmäßiger Kontrollen oder der plötzliche Tod unbekannter Genese zu Fehlinterpretationen geführt haben könnten.

Diese Studie ist entgegen o.g. Arbeiten die erste systematische Arbeit, die sich der zytologischen Diagnostik unklarer Pankreasläsionen zuwendet und wird in ihrer Aussage dadurch gestärkt, dass keine Präselektion der Patienten, bezüglich Dignität, Größe oder Morphologie der Läsion stattfand (151) (152) (101). Folgerichtig wurde jegliche Form von Pankreasläsion die Anhalt auf ein Malignom lieferte, leitliniengerecht operiert und ist somit nicht in dem vorliegenden Datensatz inbegriffen. Diese endosonomorphologisch sicher malignen Befunde hätten mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer deutlichen Steigerung der Sensitivität beigetragen.

Insgesamt gesehen handelt es sich bei der endosonographischen Feinnadelaspiration von Pankreasläsionen um ein sicheres diagnostisches Verfahren um zunächst unklaren Befunden mit hoher Spezifität, positiver Vorhersagekraft und Genauigkeit bei moderater Sensitivität eine Dignität und letztlich auch Diagnose zuordnen zu können. Die Sicherung der Enddiagnose durch klinische Verlaufskontrollen zeigte erhöhte Falsch-Negativ-Raten, so dass in Abwesenheit von histopathologischen Befunden eine engmaschigere Kontrolle der Patienten empfehlenswert wäre. Des Weiteren konnte dargestellt werden, dass die Sensitivität des Verfahrens in der Differenzierung zystischer Befunde deutlich bessere Ergebnisse lieferte. Faktoren, die zu einer Steigerung der Sensitivität führen könnten, wie die Präselektion von geeigneten Läsionen nach Größe und Morphologie als auch die Durchführung der EUS-FNA mit einer minimalen Anzahl von 5-7 Nadelpassagen scheinen jedoch in dem zeitlich eng getakteten Untersuchungsrahmen eines deutschen Krankenhauses nicht umsetzbar zu sein. Vielmehr sollte nach ergänzenden diagnostischen Möglichkeiten gesucht werden, welche im Falle eines benignen zytopathologischen Befundes hinzugezogen werden könnten.

## 5 Literaturverzeichnis

1. World Cancer Research Fund International; <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/pancreatic-cancer-statistics>. Stand 2012
2. Michaud DS. Epidemiology of pancreatic cancer. *Minerva Chir.* April 2004, Bd. 59, 2, S. 99-111.
3. Gold EB, Goldin SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* Jan 1998, Bd. 7, 1, S. 67-91.
4. Rösch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, Classen M. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc.* Mai-Juni 1991, Bd. 37, 3, S. 347-52.
5. Graham RA, Bankoff M, Hediger R, Shaker HZ, Reinhold RB. Fine-needle aspiration biopsy of pancreatic ductal adenocarcinoma: loss of diagnostic accuracy with small tumors. *J Surg Oncol.* Februar 1994, Bd. 55, 2, S. 92-4.
6. Jenssen C, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and trucut biopsy in gastroenterology – An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009, Bd. 23, 5, S. 743-59.
7. Jenssen C, Möller K, Wagner S, Sarbia M. Endoscopic ultrasound-guided biopsy: diagnostic yield, pitfalls, quality management part 1: optimizing specimen collection and diagnostic efficiency. *Z Gastroenterol.* Juni 2008, Bd. 46, 6, S. 590-600.
8. Ericksen RA. EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc.* August 2004, Bd. 60, 2, S. 267-79.
9. Klapman JB, Logrono R, Dye CE, Waxman I. Clinical impact of on-site cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol.* 2003, 98, S. 1289-94.
10. Nasuti JF, Gupta PK, Baloch ZW. Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine-needle aspiration specimens: review of 5,688 cases. *Diagn Cytopathol.* 2002, 27, S. 1-4.

11. Savoy AD, Raimondo M, Woosward TA, Noh K, Pungpapong S, Jones AD, Crook J, Wallace MB. Can endosonographers evaluate on-site cytologic adequacy? A comparison with cytotechnologists. *Gastrointest Endosc.* 2007, 65, S. 953-7.
12. LeBlanc JK, Ciaccia D, Al-Assi MT, McGrath K, Imperiale T, Tao LC, Vallery S, DeWitt J, Sherman S, Collins E. Optimal number of EUS-guided fine needle passes needed to obtain a correct diagnosis. *Gastrointest Endosc.* 2004, 59, S. 475-81.
13. Yang MJ, Yim H, Hwang JC, Lee D, Kim YB, Lim SG, Kim SS, Kang JK, Yoo BM, Kim JH. Endoscopic ultrasound-guided sampling of solid pancreatic masses: 22-gauge aspiration versus 25-gauge biopsy needles. *BMC Gastroenterol.* September 2015, Bd. 29, 15, S. 122.
14. Uehara H, Sueyoshi H, Takada R, Fukutake N, Katayama K, Ashida R, Ioka T, Takenaka A, Nagata S, Tomita Y. Optimal number of needle passes in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic lesions. *Pancreatology.* Juli-August 2015, Bd. 15, 4, S. 392-6.
15. Cid-Arregui A, Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* Aug 2015, Bd. 21, 31, S. 9297-9316.
16. Arnold G, Beier HM, Herrmann M, Kaufmann P, Kretschmann HJ, Kühnel W, Schiebler TH, Schmidt W, Steiniger B, Winckler J, van der Zypen E, Zilles K. Anatomie Bauchspeicheldrüse, Pankreas. [Hrsg.] Schmidt W, Zilles K (Hg.) Anatomie Schiebler TH. 7. Berlin, Heidelberg, New York : Springer Verlag, 1997. S. 576-580.
17. Lippert H. Lehrbuch Anatomie, Bauchspeicheldrüse und Nebennieren. 4. München, Wien, Baltimore : Urban und Schwarzenberg, 1996.
18. Orci L, Unger RH. Functional subdivision of islets of Langerhans and possible role of D cells. *The Lancet.* Dezember 1975, Bd. 306, 7947, S. 1243-44.
19. Riede UN. Allgemeine und spezielle Pathologie, tumorartige Läsionen. 4. Stuttgart, New York : Georg Thieme , 1995. S. 794-796.
20. Schusdziarra V, Classen M, Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin, Pankreastumoren. 4. München, Wien, Baltimore : Urban und Schwarzenberg. S. 752-759.
21. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2010, 362, S. 1605-1617.

22. Oettle H, Heinemann V, Herrmann R, Wörmann BJ. Onkopedia. August 2010.
23. Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland/Robert Koch. Krebs in Deutschland 2005-2006, Häufigkeiten und Trends: Bauchspeicheldrüse. 7. 2010. S. 40-43.
24. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Krebsgesellschaft: Exokrines Pankreaskarzinom 2006. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-0100LI\\_S3\\_Exokrines\\_Pankreaskarzinom\\_21112013.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0100LI_S3_Exokrines_Pankreaskarzinom_21112013.pdf). [Online] Stand 2013.
25. Nationale Fallsammlung Familiäres Pankreaskarzinom. <http://www.fapaca.de/>. [Online]
26. Brune KA, Lau B, Palmisano E, Canto M, Goggins MG, Hruban RH, Klein AP. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. JNCI. 2010, 102, S. 119-126.
27. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, Harrison TR. Harrisons Innere Medizin. s.l.: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft, 2005.
28. Mayer RJ, Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrisons Internal Medicine Vol. 1, Pancreatic Cancer. 15. McGraw- Hill, New York, San Francisco : s.n., 2001. S. 591-603.
29. Sternheim ET, Voigt J, Kaspar W, Dippold WG. Das Pankreaskarzinom. Internist. 2000, 41, S. 848-859.
30. Boll DT, Merkle EM. Differentiating a chronic hyperplastic mass from pancreatic cancer: a challenge remaining in multidetector CT of the pancreas. Eur Radiol. 2003, Bd. 13, 5, S. 42-49.
31. Spiessl B. Illustrierter Leitfaden zur TNM/PTNM Klassifikation maligner Tumoren. Berlin, Heidelberg : Springer, 1993.
32. Allen O. Whipple, William Barclay Parsons, Clinton R. Mullins. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. [Hrsg.] Columbia University Department of surgery. Annals of Surgery. October 1935, S. 763-779.
33. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs



observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized control trial. *JAMA* . 2007, 297, S. 267-277.

34. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004, 350, S. 1200-1210.

35. Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudor Smith C, Bassi C, Ghaneh P, Owen E, Moore M, Padbury R, Doi R, Smith D, Büchler MW. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs. observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and ESPAC-3(vI) trials. *Brit J Cancer*. 2009, 100, S. 246-250.

36. Boeck S, Bruns CJ, Sargent M, Schafer C, Seufferlein T, Jauch KW, Heinemann V. Current oncological treatment of patients with pancreatic cancer in Germany: Results from a national survey on behalf of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie and the Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie of the German Cancer Society. *Oncology* . 2009, 77, S. 40-48.

37. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, Linné T, Svensson C. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol*. 1996, 7, S. 593-600.

38. Burris III HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997, 15, S. 2403-2413.

39. Petrone MC, Arcidiacono PG. New strategies for the early detection of pancreatic cancer. *Gastroenterol Hepatol*. November 2015, 18.

40. Yasuda K, Mukai H, Nakajima M. Endoscopic ultrasonography diagnosis of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc Clin North Am*. 1995, 5, S. 699-712.

41. Seicean A., Badea R., Stan-Iuga R., Gulei I., Pop T., Pascu O. The Added Value of Real-time Harmonics Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasonography for the Characterisation of Pancreatic Diseases in Routine Practice. *J Gastrointestin Liver Dis*. March 2010, Bd. 19, 1, S. 99-104.

42. Tannapfel A. Pankreaskarzinom - Molekulare und chirurgische Pathologie. 2010, Pathologe, S. 31225-228.
43. Lüttges J, Klöppel G. Das duktales Pankreaskarzinom und seine Vorläufer. 2005, Pathologe, 26 S. 12-17.
44. Rinke A, Arnold R. Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren. Arzneimitteltherapie. 2014, 32, S. 2-13.
45. Rindi G, Arnold R, Bosman FT. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 2010, S. 13-4.
46. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch. 2007, 451, S. 757-62.
47. Eriksson B, Oberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas. Br J Surg. 2000, 87, S. 129-131.
48. Stabile BE, Passaro E. Benign and malignant gastrinoma. Am J Surg. 1985, 49, S. 144-150.
49. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. Gastroenterology. 1995, 108, S. 1637-1649.
50. Yu F, Venzon DJ, Serrano J. Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with longstanding Zollinger-Ellison syndrome. J Clin Oncol. 1999, 17, S. 615-630.
51. Mönig H, Begum N, Gieseler F, Bohnet S, Harbeck B, Hubold C, Lützen U, Schrader C. Leitlinien zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Neuroendokrinen Tumoren. SOP Neuroendokrine Tumore, Krebszentrum Nord - CCC. Kiel, Lübeck : s.n., 2009.
52. Oberg K1, Astrup L, Eriksson B, Falkmer SE, Falkmer UG, Gustafsen J, Haglund C, Knigge U, Vatn MH, Välimäki M; Nordic NE Tumour Group. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part II-specific NE tumour types. Acta Oncol. 2004, 43, S. 626-636.

53. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruzsniwski P, Ahlman H, Wiedenmann B; European Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*. 2004, 80, S. 394-424.
54. Delaunoy T, Neczyporenko F, Rubin J, Erlichman C, Hobday TJ. Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Am J Gastroenterol*. 2008, 103, S. 475-483.
55. Perren A, Schmitt A, Komminoth P, Pavel M. Klassifikation gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren. *Der Radiologe*. März 2009, Bd. 49, 3, S. 198-205.
56. Rösch T, Classen M. *Gastroenterologic Endosonography, Textbook and Atlas*. Stuttgart, New York : Thieme, 1992.
57. Schumacher B, Lubke HJ, Frieling T, Strohmeyer G, Starke AA. Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 1996, 28, S. 273-276.
58. Seicean A., Badea R., Moldovan-Pop A., Vultur S., Botan E.C., Zaharie T, Săftoiu A, Mocan T, Iancu C, Graur F, Sparchez Z, Seicean R. Harmonic Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasonography for the Guidance of Fine-Needle Aspiration in Solid Pancreatic Masses. *European Journal of Ultrasound*. 2015 Aug 14.
59. Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF. *Erkrankungen des Pankreas: Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf*. s.l. : Springer, 2013.
60. Grützmann R, Post S, Saeger HD, Niedergethmann M. Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie des Pankreas, aktueller Stand von Diagnostik, Therapie und Prognose. *Dtsch Arztebl*. 2011, Bd. 108, 46, S. 788-94.
61. Imrie CW, Buist LJ, Shearer MG. Importance of cause in the outcome of pancreatic pseudocysts. *Am J Surg*. 1988, 156, S. 159-162.
62. Maringhini A, Uomo G, Patti R, Rabitti P, Termini A, Cavallera A, Dardanoni G, Manes G, Ciambra M, Laccetti M, Biffarella P, Pagliaro L. Pseudocysts in acute nonalcoholic pancreatitis: incidence and natural history. *Dig Dis Sci*. 1999, 44, S. 1669-73.

63. Barthet M, Bugallo M, Moreira LS, Bastid C, Sastre B, Sahel J. Management of cysts and pseudocysts complicating chronic pancreatitis. A retrospective study of 143 patients. *Gastroenterol Clin Biol*. 1993, 17, S. 270-6.
64. Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology*. 1984, 86, S. 820-8.
65. Andren-Sandberg A, Dervenis C. Surgical treatment of pancreatic pseudocysts in the 2000's-laparoscopic approach. *Acta Chir Iugosl*. 2003, 50, S. 21-6.
66. Heider R, Behrns KE. Pancreatic pseudocysts complicated by splenic parenchymal involvement: results of operative and percutaneous management. *Pancreas*. Juli 2001, Bd. 23, 1, S. 20-5.
67. O'Malley VP, Cannon JP, Postier RG. Pancreatic pseudocysts: cause, therapy, and results. *Am J Surg*. 1985, 150, S. 680-2.
68. Schulz HU, Kahl S, Glasbrenner B. Pankreaspseudozysten: Endoskopische Drainage oder Operation? *Chir Gastroenterol*. 2001, 17, S. 311-8.
69. Balthazar EJ, Freeny PC, vanSonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology*. 1994, 193, S. 297-306.
70. Lehman GA. Pseudocysts. *Gastrointest Endosc*. 1999, 49, S. 81-4.
71. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*. 1993, 128, S. 586-90.
72. Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U, Mayerle J. Pankreaspseudozysten - Abwarten, endoskopisch drainieren, resezieren? *Dtsch Arztebl*. 2009, Bd. 106, 38, S. 615.
73. Gouyon B, Levy P, Ruzniewski P, Zins M, Hammel P, Vilgrain V, Sauvanet A, Belghiti J, Bernades P. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 1997, 41, S. 821-5.

74. Andren-Sandberg A, Dervenijs C. Pancreatic pseudocysts in the 21st century. Part I: classification, pathophysiology, anatomic considerations and treatment. *JOP. J Pancreas (Online)*. Januar 2004, Bd. 5, 1, S. 8-24.
75. Rosso E, Alexakis N, Ghaneh P, Lombard M, Smart HL, Evans J, Neoptolemos JP. Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: Endoscopic and surgical treatment. *Dig Surg*. 2003, Bd. 20, 5, S. 397-406.
76. Gumaste VV, Pitchumoni CS. Pancreatic pseudocyst. *Gastroenterologist*. March 1996, Bd. 4, 1, S. 33-43.
77. Aranha GV, Prinz RA, Esguerra AC, Greenlee HB. The nature and course of cystic pancreatic lesions diagnosed by ultrasound. *Arch Surg*. 1983, 118, S. 486-8.
78. Warshaw AL, Rattner DW. Timing of surgical drainage for pancreatic pseudocyst. Clinical and chemical criteria. *Ann Surg*. 1985, 202, S. 720-4.
79. Nealon WH, Walser E. Main pancreatic ductal anatomy can direct choice of modality for treating pancreatic pseudocysts (surgery versus percutaneous drainage). *Ann Surg*. 2002, 235, S. 751-8.
80. Vidyarthi G, Steinberg SE. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. *Surg Clin North Am*. 2001, Bd. 81, 2, S. 405-10.
81. Hookey LC, Debroux S, Delhaye M, Arvanitakis M, Le Moine O, Deviere J. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes. *Gastrointest Endosc* . 2006, 63, S. 635-43.
82. Giovannini M. What is the best endoscopic treatment for pancreatic pseudocysts? *Gastrointest Endosc*. 2007, 65, S. 620-3.
83. Usatoff V, Brancatisano R, Williamson RCN. Operative treatment of pseudocysts in patients with chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 2000, 87, S. 1494-9.
84. Cooperman AM. Surgical treatment of pancreatic pseudocysts. *Surg Clin North Am*. 2001, Bd. 81, 2, S. 411-9.

85. Dancygier H. Endoskopische Sonographie in der Gastroenterologie - Grundlagen, Untersuchungstechnik und Befunde. s.l. : Thieme, 1997. S. 18-26, 119-145.
86. Sudholt HW, Vilman P. Endosonographie. Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls - Die endosonographisch gesteuerte diagnostische Feinnadelpunktion - Ausrüstung und Technik. [Hrsg.] Dietrich CF. Stuttgart, New York : Thieme, 2008. S. 76-86.
87. Jenssen C, Lucke B, Maeting S. Thiemes Endoskopieassistenz - Aufbau und Organisation einer Endoskopieeinheit. Gerätetechnische Voraussetzungen. [Hrsg.] Kern-Waechter E, Maeting S Gottschalk U. Stuttgart, New York : Thieme, 2009. S. 23-25.
88. Endosonographieregister der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin. (DEGUM), [www.eus-degum.de](http://www.eus-degum.de). [Online] 15. 01 2013.
89. Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A, Vilman P, Giovannini M, Frossard JL, Heresbach D, Pujol B, Fernández-Esparrach G, Vazquez-Sequeiros E, Ginès A; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2011, Bd. 43, 10, S. 897-912.
90. Thomas T, Kaye PV, Ragnath K, Aithal G. Efficacy, safety, and predictive factors for a positive yield of EUS-guided Trucut biopsy: a large tertiary referral center experience. *Am J Gastroenterol*. 2009, Bd. 104, 3, S. 584-91.
91. Jenssen C, Alvarez-Sánchez MV, Napoléon B, Faiss S. Diagnostic Endoscopic Ultrasonography: Assessment of Safety and Prevention of Complications. *World J Gastroenterol*. Bd. 18, 34, S. 4659-4676.
92. Jenssen C, Mayr M, Nürnberg D, Faiss S. Komplikationen der Endosonographie: Risikobewertung und Vorbeugung. [Buchverf.] Dietrich CF. *Endosonographie. Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls*. Stuttgart, New York : Thieme, 2008, S. 148-63.
93. Jenssen C, Möller K, Sarbia M, Wagner S. EUS-Guided Biopsy - Indications, Problems, Pitfalls, Troubleshooting, and Clinical Impact. [Buchverf.] Dietrich CF. *Endoscopic Ultrasound - an Introductory Manual and Atlas*. Stuttgart, New York : Thieme, 2011, S. 91-167.

94. Incorporated, Cook Group. [https://www.cookmedical.com/products/esc\\_echo\\_webds/](https://www.cookmedical.com/products/esc_echo_webds/). [Online] 2016.
95. Kitano M, Kudo M, Yamao K, Takagi T, Sakamoto H, Komaki T, Kamata K, Imai H, Chiba Y, Okada M, Murakami T, Takeyama Y. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *American Journal Gastroenterology*. 2012, Bd. 107, S. 303-310.
96. Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP. EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. *Gastrointest Endosc*. 2004, 60, S. 378-384.
97. Baron TH. Endoscopic US for metastases to the pancreas: chasing the satellites. *Gastrointest Endosc*. 2005, 61, S. 697-699.
98. Holzapfel K, Fingerle A, Rummeny E. Aktueller Stand der bildgebenden Diagnostik des Pankreaskarzinoms. *Onkologie*. 2010, Bd. 16, S. 568-579.
99. Karoumpalis I, Christodoulou DK. Cystic lesions of the pancreas. *Ann Gastroenterol*. 2016, Bd. 29, 2, S. 155-61.
100. Müller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R., Marincek B. Pancreatic tumors: Evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology*. 1994, 190, S. 745-751.
101. Nakaizumi A, Uehara H, Iishi H, Tatsuta M, Kitamura T, Kuroda C, Ohigashi H, Ishikawa O, Okuda S. Endoscopic ultrasonography in diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*. 1995, 40, S. 696-700.
102. Yasuda K, Mukai H, Nakajima M, Kawai K. Staging of pancreatic carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 1993, 25, S. 151-155.
103. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, Ciaccia D, Lane KA, Maglinte D, Kopecky K, LeBlanc J, McHenry L, Madura J, Aisen A, Cramer H, Cummings O, Sherman S. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med*. 2004, Bd. 141, S. 753.
104. Rockall AG, Reznick RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007, 21, S. 43-68.

105. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Cummings O, Kopecky K, Sherman S, Wiersema M, Lehman GA. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc.* 1999, Bd. 50, S. 786.
106. Borbath I, Van Beers BE, Lonneux M, Schoonbroodt D, Geubel A, Gigot JF, Deprez PH. Preoperative assessment of pancreatic tumors using magnetic resonance imaging, endoscopic ultrasonography, positron emission tomography and laparoscopy. *Pancreatology.* 2005, Bd. 5, S. 553.
107. Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy.* 1995, 27, S. 171-177.
108. Eloubeidi MA, Iseman DT, Chen VK, Vickers SM, Wilcox CM. Prevalence and significance of periduodenal venous collaterals in patients evaluated for pancreaticobiliary disorders by endosonography. *Endoscopy.* 2003, 35, S. 1015-1019.
109. Jenssen C, Alvarez-Sanchez MV, Napoleon B, Faiss S. Diagnostic endoscopic ultrasonography: assessment of safety and prevention of complications. *World J Gastroenterol.* 2012, Bd. 18, S. 4659-4676.
110. Tarantino I, Fabbri C, Di Mitri R, Pagano N, Barresi L, Mocciano F, Maimone A, Curcio G, Repici A, Traina M. Complications of endoscopic ultrasound fine needle aspiration on pancreatic cystic lesions: final results from a large prospective multicenter study. *Dig Liver Dis.* 2014, Bd. 46, S. 41-44.
111. Wang KX, Ben QW, Jin ZD, Du YQ, Zou DW, Liao Z, Li ZS. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2011, Bd. 73, S. 283-290.
112. Fatima H, DeWitt J, LeBlanc J, Sherman S, McGreevy K, Imperiale TF. Nurse-administered propofol sedation for upper endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol.* 2008, 103, S. 1649-1656.
113. Das A, Sivak MV, Chak A. Cervical esophageal perforation during EUS: a national survey. *Gastrointest Endosc.* 2001, 53, S. 599-602.



114. Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JA, Petersen BT, Raddawi HM, Ryan ME, Vargo JJ, Young HS, Wheeler-Harbaugh J, Hawes RH, Brugge WR, Carrougher JG, Chak A, Faigel DO, Kochman ML, Savides TJ, Wallace MB, Wiersema MJ, Erickson RA. Guidelines for credentialing and granting privileges for endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc.* 2001, 54, S. 811-814.
115. Jenssen C, Möller K, Wagner S, Sarbia M. Endosonografisch gestützte Biopsie: diagnostischer Ertrag, Fallstricke, Qualitätssicherung Teil 2: Differenzialdiagnostische Möglichkeiten, Fallstricke und Problemlösungen. *Z Gastroenterol.* 2008, 46, S. 897-908.
116. Varadarajulu S, Tamhane A, Eloubeidi MA. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2005, 62, S. 728-736.
117. Ardengh JC, Lopes CV, Campos AD, Pereira de Lima LF, Venco F, Módena JL. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration in chronic pancreatitis: differential diagnosis between pseudotumoral masses and pancreatic cancer. *JOP.* 2007, 8, S. 413-421.
118. Limberg B. Sonographie des Gastrointestinaltraktes. Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 1998. S. 169-186, 213-221.
119. Barthet M, Portal I, Boujaoude J, Bernard JP, Sahel J. Endoscopic ultrasonographic diagnosis of pancreatic cancer complicating chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 1996, 28, S. 487-491.
120. Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Desai S, Shirley R, Heslin MJ, Mehra M, Arnoletti JP, Eltoun I, Wilcox CM, Vickers SM. A prospective evaluation of an algorithm incorporating routine preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in suspected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 11 2007, S. 813-819.
121. Gleeson FC, Kipp BR, Caudill JL, Clain JE, Clayton AC, Halling KC, Henry MR, Rajan E, Topazian MD, Wang KK, Wiersema MJ, Zhang J, Levy MJ. False positive endoscopic ultrasound fine needle aspiration cytology: incidence and risk factors. *Gut.* 2010, 59, S. 586-594.
122. Mitsuhashi T, Ghafari S, Chang CY, Gu M. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. A cytomorphological evaluation with emphasis on adequacy assessment, diagnostic criteria and contamination from the gastrointestinal tract. *Cytopathology.* 2006, 17, S. 34-41.

123. Brais RJ, Davies SE, O'Donovan M, Simpson BW, Cook N, Darbonne WC, Chilcott S, Lolkema MP, Neesse A, Lockley M, Corrie PG, Jodrell DI, Praseedom RK, Huguet EL, Jah A, Jamieson NV, de Sauvage FJ, Tuveson DA, Carroll NR. Direct histological processing of EUS biopsies enables rapid molecular biomarker analysis for interventional pancreatic cancer trials. *Pancreatology*. 2012, 12, S. 8-15.
124. Ginès A, Soleé M, Fernández-Esparrach G. What I need to know and what I need to do if I do not have a cytopathologist present for the procedure. *Gastrointest Endosc*. 2009, Bd. 69, 2, S. 142-145.
125. Levy MJ, Gleeson FC, Champion MB, Caudill JL, Clain JE, Halling K, Rajan E, Topazian MD, Wang KK, Wiersema MJ, Clayton A. Prospective Cytological Assessment of Gastrointestinal Luminal Fluid Acquired During EUS: A Potential Source of False-Positive FNA and Needle Tract Seeding. *Am J Gastroenterol*. 105, S. 1311-1318.
126. Hocke M, Ignee A, Topalidis T, Stallmach A, Dietrich CF. Contrast-enhanced endosonographic Doppler spectrum analysis is helpful in discrimination between focal chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreas*. 2007, 35, S. 286-288.
127. Jhala N, Jhala D, Vickers SM, Eltoun I, Batra SK, Manne U, Eloubeidi M, Jones JJ, Grizzle WE. Biomarkers in Diagnosis of pancreatic carcinoma in fine-needle aspirates. *Am J Clin Pathol*. 2006, 126, S. 572-579.
128. Salek C, Benesova L, Zavoral M, Nosek V, Kasperova L, Ryska M, Strnad R, Traboulsi E, Minarik M. Evaluation of clinical relevance of examining K-ras, p16 and p53 mutations along with allelic losses at 9 p and 18q in EUS-guided fine needle aspiration samples of patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2007, 13, S. 3714-3720.
129. Jhala NC, Jhala D, Eltoun I, Vickers SM, Wilcox CM, Chhieng DC, Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: a powerful tool to obtain samples from small lesions. *Cancer*. 2004, 102, S. 239-246.
130. Leblanc JK, Ciaccia D, Al Assi MT et al. Optimal number of EUS-guided fine needle passes needed to obtain a correct diagnosis. *Gastrointest Endosc*. 2004, 59, S. 475-481.
131. Cheng TY, Wang HP, Jan IS, Chen JH, Lin JT. Presence of intratumoral anechoic foci predicts an increased number of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration passes

required for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007, 22, S. 315-319.

132. Erickson RA, Sayage-Rabie L, Beissner RS. Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc.* 2000, 51, S. 184-190.

133. Möller K, Papanikolaou IS, Toerner T, Delicha EM, Sarbia M, Schenck U, Koch M, Al-Abadi H, Meining A, Schmidt H, Schulz HJ, Wiedenmann B, Rösch T. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: high yield of 2 passes with combined histologic-cytologic analysis. *Gastrointest Endosc.* 2009, 70, S. 60-69.

134. Roy AK, Kim M, Hawes R. Changing trends in tissue acquisition in pancreatic diseases. *Gastrointest Endosc.* 2013, Bd. 77, S. 134.

135. Yoshinaga S, Suzuki H, Oda I, Saito Y. Role of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for diagnosis of solid pancreatic masses. *Dig Endosc.* 2011, Bd. 23, 1, S. 29-33.

136. Thornton GD, McPhail MJ, Nayagam S, Hewitt MJ, Vlavianos P, Monahan KJ. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatology.* 2013, Bd. 13, S. 48-57.

137. Thosani N, Thosani S, Qiao W, Fleming JB, Bhutani MS, Guha S. Role of EUS-FNA-based cytology in the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2010, Bd. 55, S. 2756-2766.

138. Suzuki R, Thosani N, Annangi S, Guha S, Bhutani MS. Diagnostic yield of EUS-FNA-based cytology distinguishing malignant and benign IPMNs: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2014, Bd. 14, S. 380–384.

139. Hewitt MJ, McPhail MJW, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Clinical Endoscopy.* 2012, 75, S. 319-331.

140. Turner BG, Cizginer S, Agarwal D, Yang J, Pitman MB, Brugge WR. Diagnosis of pancreatic neoplasia with EUS and FNA: a report of accuracy. *Gastrointest Endoscopy*. 2010, Bd. 71, 1, S. 91-98.
141. Dumonceau JM, Koessler T, Hooft van JE, Fockens P. Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: Relatively low sensitivity in the endosonographer population. *World J Gastroenterol*. May 2012, Bd. 18, 19, S. 2357-2363.
142. Binmoeller KF, Thul R, Rathod V, Henke P, Brand B, Jabusch HC, Soehendra N. Endoscopic ultrasound-guided, 18-gauge, fine needle aspiration biopsy of the pancreas using a 2.8mm channel convex array echoendoscope. *Gastrointest Endosc*. 1998, Bd. 47, S. 121-127.
143. Kosmahl M, Pauser U, Peters K, Sipos B, Lüttges J, Kremer B, Klöppel G. Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Arch*. 2004, Bd. 445, 2, S. 168-78.
144. Pitman MB, Deshpande V. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of the pancreas: a morphological and multimodal approach to the diagnosis of solid and cystic mass lesions. *Cytopathology*. 2007, Bd. 18, S. 331-347.
145. Martin AK, Zhou Z. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cysts by combined cytopathology and cystic content analysis. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2015, Bd. 7, S. 1157-1169.
146. Frossard JL, Amouyal P, Amouyal G, Palazzo L, Amaris J, Soldan M, Giostra E, Spahr L, Hadengue A, Fabre M. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am J Gastroenterol*. 2003, Bd. 98, S. 1516–1524.
147. Gillis A, Cipollone I, Cousins G, Conlon K. Does EUS-FNA molecular analysis carry additional value when compared to cytology in the diagnosis of pancreatic cystic neoplasm? A systematic review. *HPB (Oxford)*. 2015, Bd. 17, S. 377-386.
148. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, del Castillo CF, Warshaw AL. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004, Bd. 126, S. 1330-1336.

149. Ardengh JC, Malheiros CA, Pereira V, Coelho DE, Coelho JF, Rahal F. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration using helical computerized tomography for TN staging and vascular injury in operable pancreatic carcinoma. *Journal of the pancreas*. 2009, 10, S. 310-317.
150. Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, Pitt HA, Siegelman SS, Soyer P, Fishman EK. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology*. 197, S. 381-385.
151. Palazzo L, Roseau G, Gayet B, Vilgrain V, Belghiti J, Fékéte F, Paolaggi JA. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. *Endoscopy*. 1993, 25, S. 143-50.
152. Tio TL, Sie LH, Kallimanis G, Luiken GJ, Kimmings AN, Huibregtse K, Tytgat GN. Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: Comparison between endosonography and surgery. *Gastrointest Endosc*. 1996, 44, S. 706-13.
153. Olympus.  
[https://www.olympuseuropa.com/medical/en/medical\\_systems/applications/gastroenterology\\_1/endoscopic\\_ultrasound/endoscopic\\_ultrasound\\_2.html](https://www.olympuseuropa.com/medical/en/medical_systems/applications/gastroenterology_1/endoscopic_ultrasound/endoscopic_ultrasound_2.html). [Online] 2016.

## **6 Tabellenverzeichnis**

Tab. 1.1.1 Hormonproduktion der endokrinen Zellen des Pankreas

Tab. 1.2.1 TNM-Stadien: Pankreaskarzinom

Tab. 1.2.2 ECOG Performance Status

Tab. 1.3.1 Grading NET des Pankreas

Tab. 1.3.2 Leitsymptome funktionell aktiver NET

Tab. 2.2.1 Technische Daten des Endoskops Olympus GF-UCT 180

Tab. 2.3.1 Giemsa-Färbung

Tab. 2.4.1 Vierfeldertafel

Tab. 3.1.1 Alter des Patientenkollektivs in Jahren

Tab. 3.5.1 Übersicht des klinischen Verlaufs

Tab. 3.6.1 Vierfeldertafel: Histologisch überprüfte Enddiagnose

Tab. 3.6.2 Differenzierung histopathologisch überprüfter Läsionen

Tab. 3.6.3 Statistische Auswertung: Histologisch überprüfte Enddiagnose

Tab. 3.6.4 Vierfeldertafel verlaufskontrollierte Patienten

Tab. 3.6.5 Differenzierung der Läsionen verlaufskontrollierter Patienten

Tab. 3.6.6 Statistische Auswertung verlaufskontrollierter Patienten

Tab. 3.6.7 Vierfeldertafel: Solide Pankreasläsionen

Tab. 3.6.8 Differenzierung solider Läsionen

Tab. 3.6.9 Statistische Auswertung solider Pankreasläsionen

Tab. 3.6.10 Vierfeldertafel: Zystische Pankreasläsionen

Tab. 3.6.11 Differenzierung zystischer Pankreasläsionen

Tab. 3.6.12 Statistische Auswertung zystischer Pankreasläsionen

Tab. 3.6.13 Vierfeldertafel Gesamtkollektiv

Tab. 3.6.14 Differenzierung der Läsionen des Gesamtkollektivs

Tab. 3.6.15 Statistische Auswertung Gesamtkollektiv

Tab. 3.6.16 Wahrscheinlichkeitsanalyse nach Bayes: Gesamtkollektiv

## **7 Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1.1.1 Intraabdominelle Lage des Pankreas

Abb. 1.1.2 + 1.1.3 Exokrine Pankreasepithelien

Abb. 1.1.4 + 1.1.5 Duktale Pankreasepithelien

Abb. 1.2.1 Behandlungsleitfaden Pankreaskarzinom

Abb. 1.2.2 + 1.2.3 Duktales Adenokarzinom des Pankreas in der EUS

Abb. 1.2.4 + 1.2.5, Abb. 1.2.6 + 1.2.7 Zytologie zweiter duktaler Adenokarzinome des Pankreas

Abb. 1.3.1 NET des Pankreas in der EUS

Abb. 1.3.2 CH-EUS eines NET

Abb. 1.3.3 CH-EUS einer IPMN

Abb. 1.3.4 – 1.3.7 Zytologie eines NET des Pankreas

Abb. 1.4.1 Endosonographische Darstellung einer Muzinösen Zystischen Neoplasie

Abb. 1.4.2 Endosonographische Darstellung einer IPMN

Abb. 1.4.3 EUS-FNA einer Pankreaspseudozyste

Abb. 1.4.4 Atlanta-Klassifikation der Pankreaspseudozysten

Abb. 1.5.1 Radialscanner

Abb. 1.5.2 Radiales EUS Olympus

Abb. 1.5.3 Longitudinalscanner

Abb. 1.5.4 EUS-FNA Pankreaskopf, einliegende Drainage

Abb. 2.2.1 Graphische Darstellung eines Longitudinalscanners

Abb. 2.2.2 EUS- FNA mit Longitudinalscanner



Abb. 2.2.3 Echo Tip Ultra 22 G Cook®

Abb. 2.2.4 Endosonographische Darstellung eines NET

Abb. 2.2.5 FNA der Läsion

Abb. 2.3.1 EUS-FNA Ausstrich

Abb. 2.3.2 EUS-Feinnadelaspirate von links nach rechts:

Ad 1) Ein Giemsa-gefärbtes Präparat

Ad 2+3) Zwei mit unterschiedlichen Markern gefärbte Ausstriche (Ki67, CD56, TTF-1; CD56, CK7)

Ad 4) Ein nativer (ungefärbter) Ausstrich (Reserve)

Ad 5) Zwei Positiv-Kontrollpräparate (CD56; CK7, TTF-1)

Abb. 3.1.1 Geschlechterverteilung

Abb. 3.2.1 Lokalisation der Probenentnahme

Abb. 3.4.1 Zytologisches Ergebnis des Gesamtkollektivs

Abb. 3.4.2 Zytologisches Ergebnis solider Pankreasläsionen

Abb. 3.5.1 Zytologisches Ergebnis histopathologisch aufgearbeiteter Aspirate

Abb. 3.5.2 Histologisch überprüfte Enddiagnose

Abb. 3.5.3 Zytologisches Ergebnis verlaufskontrollierter Patienten

Abb. 3.5.4 Enddiagnose verlaufskontrollierter Patienten

Abb. 3.5.5 Behandlungsverlauf zystische Läsionen

Abb. 3.5.6 Verteilung zystischer und solider Läsionen in den Kollektiven

Abb. 3.7.1 Flow Chart durchgeführter EUS-FNA's

Abb. 3.7.2 Flow Chart histopathologisch aufgearbeiteter Präparate

Abb. 3.6.3 Zusammenfassende Darstellung der statistischen Auswertung

Abb. 3.6.4 Vergleichende Darstellung der Sensitivität

Abb. 3.6.5 Vergleichende Darstellung der Accuracy

Abb. 3.6.6 Vergleichende Darstellung des negativen Vorhersagewertes

## 8 Abkürzungsverzeichnis

5 - FU	5 - Flourouracil
A	Arteria
AUS	Abdomineller Ultraschall
APC Gen	Adenomatöses Polyposis Coli Gen
BZGL.	Bezüglich
BZW.	Beziehungsweise
CA	Karzinom
CA 19-9	Karzinom-assoziiertes Antigen
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CH - EUS	Harmonischer kontrastverstärkter
CT	Computertomographie
D.H.	Das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG-Score	Eastern Cooperative Oncology Group
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
EUS	Endosonographie
FA	Folinsäure
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FAMMMPC-Syndrom	Familiäres atypisches multiples Muttermal- und

FNA	Feinnadelaspiration
FOLFIRINOX	Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan, Oxaliplatin
FPC	Familiäres Pankreaskarzinom
G	Gauge
GGF.	Gegebenenfalls
HNPCC	Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom
IPMN	Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie
MCN	Muzinös-zystische Neoplasie
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1
MRT	Magnetresonanztomographie
NEN	Neuroendokrine Neoplasie
NET	Neuroendokriner Tumor
NPV	Negativer Vorhersagewert
O.G.	Oben genannt
OP	Operation
PAS	Periodic Acid Schiff Reaktion
PAN IN	Pankreatische intraepitheliale Neoplasie
PET	Positronenemissionstomographie
PRRT	Peptidrezeptor-basierte Radiotherapie
PPV	Positiver Vorhersagewert

ROSE	Rapid on-site evaluation
SD	Standardabweichung
SOG.	Sogenannt
U.A.	Unter anderem
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
V	Vena
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lea Tietje, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Bedeutung der endosonographisch gesteuerten Feinnadel-Aspiration in der zytologischen Diagnostik von Pankreasläsionen – eine retrospektive Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Hamburg, den \_\_\_\_\_

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Lea Tietje hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

L. Tietje, R. Baumbach, L. Welker, S. Faiss

„Die Bedeutung der endosonographisch gesteuerten Feinnadel-Aspiration in der zytologischen Diagnostik von Pankreasläsionen – eine retrospektive Studie“

Endoskopie heute, 2016

Beitrag im Einzelnen:

Vorstellung der Daten und Erstautorin des entsprechenden Abstrakts auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV) in Mannheim im März 2016.

Publikation 2:

L. Tietje, R. Baumbach, L. Welker, S. Faiss

„Die Bedeutung der endosonographisch gesteuerten Feinnadel-Aspiration in der zytologischen Diagnostik von Pankreasläsionen – eine retrospektive Studie“

Zeitschrift für Gastroenterologie, 2016

Beitrag im Einzelnen:

Vorstellung der Daten und Erstautorin des entsprechenden Abstrakts auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) in Hamburg im September 2016.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **Danksagung**

Für die Überlassung des Themas, die unermüdlige Motivation und Begeisterung für die Wissenschaft danke ich Herrn Hon. Prof. Dr. med. S. Faiss.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. L. Welker für die stets professionelle Zusammenarbeit und Bereitstellung der zytopathologischen Daten und Bildmaterialien.

Desweiteren möchte ich mich bei meinen Kollegen der Chirurgie Elbe Kliniken Buxtehude für die Freiräume und Flexibilität bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt jedoch meiner Familie, Horst, Karin, Gesche und Till Tietje, für die Unterstützung, das Korrigieren und die Nachsicht die sie mir während der Zeit der Arbeit entgegenbrachten.