

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Pankreasneoplasien im Kontrastmittelultraschall

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Ring

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.09.2016

Meinen Eltern gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis.....	iii
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Tabellenverzeichnis.....	xi
Abstrakt.....	xii
Abstract.....	xiv
Kapitel 1 Einleitung.....	1
1.1 Das Pankreaskarzinom.....	1
1.2 Neuroendokrine Pankreastumoren.....	3
1.3 Weitere Pankreasraumforderungen.....	4
1.4 Bildgebung bei Pankreaserkrankungen.....	5
1.5 Ziele und Fragestellungen.....	7
Kapitel 2 Material und Methoden.....	8
2.1 Patientenkollektiv.....	8
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	8
2.3 Sonographische Beurteilung.....	9
2.3.1 Untersuchungstechnik, B-Bild-Sonographie.....	9
2.3.2 Kontrastmittelverstärkte Sonographie.....	10
2.3.3 Computertomographie/Endosonographie/Magnetresonanztomographie/ Histologie.....	11
2.4 Datenauswertung.....	12
Kapitel 3 Ergebnisse.....	13
3.1 Allgemeine Aussagen.....	13
3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs.....	13
3.1.2 Duktales Pankreaskarzinom, Alters- und Geschlechtsverteilung.....	13
3.1.3 Neuroendokrine Tumoren, Alters- und Geschlechtsverteilung.....	13

3.1.4	Weitere Tumore, Altersverteilung	14
3.2	Merkmale von Pankreasraumforderungen.....	14
3.2.1	Größe der duktaalen Pankreaskarzinome	14
3.2.2	Größe der neuroendokrinen Tumoren.....	15
3.2.3	Größe der weiteren Tumore	16
3.3	Lokalisation der Pankreasraumforderungen	16
3.3.1	Lokalisation der duktaalen Pankreaskarzinome	16
3.3.2	Lokalisation der neuroendokrinen Tumore.....	16
3.3.3	Lokalisation der weiteren Tumore	17
3.4	Metastasierungsverhalten von Pankreasraumforderungen.....	17
3.4.1	Metastasen bei duktaalen Pankreaskarzinomen	17
3.4.2	Metastasen bei neuroendokrinen Pankreastumoren.....	17
3.4.3	Metastasen weiterer Tumore.....	18
3.5	Sonomorphologie von Pankreasraumforderungen.....	18
3.5.1	Grauwertbild bei Pankreastumoren.....	18
3.5.2	Vaskularisation und Kontrastverhalten von Pankreasraumforderungen.....	22
3.6	Zusätzliche diagnostische Verfahren	22
3.7	Gegenüberstellung diagnostischer Verfahren	23
3.7.1	Gegenüberstellung diagnostischer Verfahren beim Pankreaskarzinom	24
3.7.1.1	Vergleich Kontrastmittelultraschall und CT beim duktaalen Adenokarzinom	26
3.7.1.2	Durchschnittliche Größe der diagnostizierten und übersehenen duktaalen Adenokarzinome	27
3.7.1.3	Sensitivität hinsichtlich des qualitativen Nachweises eines Pankreastumors und Sensitivität hinsichtlich der genauen Diagnose „duktaales Adenokarzinom“	27
3.7.2	Gegenüberstellung diagnostischer Verfahren bei neuroendokrinen Tumoren ...	27
3.7.2.1	Vergleich Kontrastmittelultraschall und CT bei neuroendokrinen Tumoren.....	29
3.7.2.2	Sensitivität hinsichtlich des qualitativen Nachweises eines Pankreastumors und Sensitivität hinsichtlich der genauen Diagnose „neuroendokriner Tumor“	29
3.7.3	Gegenüberstellung diagnostischer Verfahren bei anderen Tumoren.....	30
3.7.4	Chronische Pankreatitis in verschiedenen bildgebenden Verfahren.....	33

Kapitel 4 Diskussion	34
4.1 Pathogenese des duktaalen Pankreaskarzinoms	34
4.1.1 Pathologie des duktaalen Pankreaskarzinoms	35
4.1.2 Pathologie neuroendokriner Tumore	37
4.1.3 Durch diagnostische Maßnahmen gewonnene Proben und deren Beurteilung durch den Pathologen.....	39
4.2 Stadieneinteilung, familiäre Formen und Screening beim Pankreaskarzinom.....	39
4.2.1 TNM Klassifikation des exokrinen Pankreaskarzinoms (UICC 2010).....	39
4.2.2 Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms	40
4.2.3 Resektabilitätsbeurteilung des Pankreaskarzinoms	40
4.2.4 Überlebensraten des duktaalen Pankreaskarzinoms in Abhängigkeit vom Tumorstadium	40
4.2.5 Familiäre Formen des duktaalen Pankreaskarzinoms.....	41
4.2.6 Screening auf resektable Vorläuferläsionen	41
4.3 Bildgebung bei Pankreastumoren	42
4.3.1 Grauwertbild von Pankreastumoren	42
4.3.2 Kontrastmittelverstärkte Sonographie bei Pankreasraumforderungen	44
4.3.2.1 Kontrastmittelverstärkte Sonographie bei duktaalen Adeno- karzinomen.....	46
4.3.2.2 Kontrastmittelverstärkte Sonographie bei neuroendokrinen Tumoren.....	52
4.3.2.3 Kontrastmittelverstärkte Sonographie bei anderen Tumoren	57
4.3.2.4 Zusammenfassende Beurteilung der kontrastmittelverstärkten Sonographie bei Pankreasraumforderungen	60
4.3.3 CT bei der Beurteilung von Pankreasraumforderungen	61
4.3.3.1 CT bei duktaalen Adenokarzinomen	61
4.3.3.2 CT bei neuroendokrinen Tumoren.....	64
4.3.4 Endosonographie bei der Beurteilung von Pankreasraumforderungen.....	66
4.3.4.1 Endosonographie bei duktaalen Adenokarzinomen	66
4.3.4.2 Endosonographie bei neuroendokrinen Tumoren.....	69
4.3.5 MRT bei der Beurteilung von Pankreasraumforderungen.....	72
4.3.6 Vergleich der Bildgebungsverfahren in dieser Studie	72
4.4 Fehlerdiskussion.....	74

Kapitel 5 Literaturverzeichnis	75
Kapitel 6 Anhang	82
6.1 Eidesstattliche Versicherung.....	82
6.2 Lebenslauf.....	83
6.3 Danksagung	85

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ca.	circa
B-mode	brightness modulation
BRCA 2	breast cancer gene 2
bzw.	beziehungsweise
CA 125	Carbohydrate Antigen 125
CA 19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CEA	karcinoembryonales Antigen
CEUS	contrast enhanced ultrasound, Kontrastmittelsonographie, kontrastmittelverstärkte Sonographie
CT	Computertomographie
DD	Differentialdiagnose
DHC	Ductus hepatocholedochus
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	endoskopischer Ultraschall = Endosonographie
HCC	hepatozelluläres Karzinom
IPMN	intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie
i.v.	intravenös
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LRH-1	Kernrezeptor Liver receptor homolog-1
KM	Kontrastmittel
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
max.	maximal
MD-CT	Multidetector-CT
MIC-1	Makrophagen-Inhibitor-Zytokin 1
ml	milliliter
mm	millimeter
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRI	magnetic resonance imaging
m-RNA	messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NET	neuroendokrine/r Tumor/en
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NYHA	New York Heart Association
o.g.	oben genannt
OP	Operation
PanIN	pankreatische intraepitheliale Neoplasie
PET	Positronenemissionstomographie
Proc.	Processus
®	Registered
RNA	Ribonukleinsäure
s	Sekunde
sog.	sogenannt/e
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
TNM	tumor, node, metastasis
u.a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
US	ultrasonography
V.	Vena
V.a.	Verdacht auf
VIPom	vasoaktive intestinale Peptide produzierender Tumor
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Geschlechtsspezifische Altersverteilung der Fälle des duktales Pankreaskarzinoms	13
Abb. 2:	Geschlechtsspezifische Altersverteilung der Fälle bei neuroendokrinen Tumoren.	14
Abb. 3:	Größenverteilung der duktales Pankreaskarzinome.....	15
Abb. 4:	Größenverteilung der neuroendokrinen Tumoren.....	15
Abb. 5:	Duktales Pankreaskarzinom	35
Abb. 6:	Adenokarzinom mit zentraler Pankreasinsel, umgeben vom exkretorischen Pankreasgewebe.	36
Abb. 7a:	Duktales Pankreaskarzinom, Übersicht.....	36
Abb. 7b:	Detailvergrößerung: ausgeprägte Stromareaktion mit nur kleinen Tumorzellnestern	36
Abb 8:	Insulinomatose des Pankreas mit multiplen Mikrotumoren, die sich mit Insulin anfärben	38
Abb. 9a:	Bronchiale Metastase eines neuroendokrinen Tumors	38
Abb. 9b:	Bronchiale Metastase eines neuroendokrinen Tumors: in der immunhistochemischen Färbung zeigt sich der Nachweis von Gastrin	38
Abb. 10:	B-Bild: duktales Pankreaskarzinom: echoarmer, polyzyklischer Tumor.....	44
Abb. 11a:	B-Bild: duktales Pankreaskarzinom: angedeutet polyzyklischer Tumor	47
Abb. 11b:	CEUS: schlecht vaskularisierter Tumor, gut erkennbares infiltratives Wachstum.....	47
Abb. 12a	B-Bild: initial V.a. duktales Adenokarzinom, echoarme Raumforderung am am Kopf/Corpus-Übergang	48
Abb 12b:	hypovaskularisierte Pankreasraumforderung, Verdachtsdiagnose: Pankreaskarzinom, OP-Präparat: chronisch vernarbende Pankreatitis.....	49
Abb. 13a:	polyzyklisches, echoarmes Pankreaskopfkarzinom, Stauung des Pankreasganges	49
Abb. 13b:	CEUS: Pankreaskopfkarzinom, hypovaskularisiert	49
Abb 14a:	B-Bild: kleines duktales Pankreaskopfkarzinom, Erweiterung des Pankreasganges echoarm, polyzyklisch, im CT kein Nachweis eines Tumors	51
Abb. 14b:	CEUS: hypovaskularisierter Tumor	51

Abb. 15a: 1 cm großes, echoarmes Insulinom, im Pankreasschwanz (CT und MRT negativ, Endosonographie positiv).....	54
Abb 15b: CEUS: 1 cm großes Insulinom, hypervaskularisiert, im Pankreasschwanz (CT und MRT negativ, Endosonographie positiv).....	54
Abb. 16: hypovaskularisierter neuroendokriner Tumor, Corpus/Schwanz-Übergang, initial V.a. duktales Adenokarzinom.....	56
Abb. 17a: B-Bild: mikrozystisches seröses Zystadenom mit unterschiedlich großen Zysten, komplexe Struktur, polyzyklische Begrenzung.....	58
Abb. 17b: CEUS: mikrozystisches seröses Zystadenom, zystische Anteile, gut vaskularisierte Septen, Pankreasgang nicht gestaut.....	59
Abb. 18a: B-Bild: echoarmes, polyzyklisches Pankreaskopfkarzinom (CEUS positiv, EUS positiv, CT negativ).....	67
Abb. 18b: CEUS: hypovaskularisiertes Pankreaskopfkarzinom (CEUS positiv, EUS positiv, CT negativ).....	67
Abb. 18c: EUS: Pankreaskopfkarzinom (CEUS positiv, EUS positiv, CT negativ)	67
Abb. 19a: EUS: Insulinom des Pankreasschwanzes, echoarmer, polyzyklischer Tumor, Durchmesser 1 cm (CEUS und EUS positiv, CT und MRT negativ).....	70
Abb. 19b: EUS: Insulinom des Pankreasschwanzes, gute Vaskularisation im Farbdoppler (CEUS und EUS positiv, CT und MRT negativ)	70

Anmerkung: Alle Ultraschall-B-Bilder, CEUS-Bilder , EUS-Bilder sowie die histologischen Bilder der Promotion sind Original-Untersuchungsbilder aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin, bereitgestellt von Herrn Prof. Dr. med. Wolfram Wermke und Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Bauditz.

Bilder, welche aus anderen Quellen entnommen wurden, sind als solche im Text gekennzeichnet.

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Lokalisation der duktaalen Pankreaskarzinome.....	16
Tab. 2:	Lokalisation der neuroendokrinen Tumoren.	17
Tab. 3:	Ergebnisse der B-Bild-Sonographie bei Pankreastumoren	21
Tab. 4:	Anteil zusätzlicher diagnostischer Verfahren beim gesamten Patientenkollektiv mit histologisch gesicherten Pankreasraumforderungen.....	23
Tab. 5:	Gegenüberstellung verschiedener diagnostischer Verfahren bei Pankreasraumforderungen.....	24
Tab. 6:	Gegenüberstellung verschiedener diagnostischer Verfahren beim Pankreaskarzinom	26
Tab. 7:	Vergleich Kontrastmittelultraschall und CT beim duktaalen Adenokarzinom.....	26
Tab. 8:	Neuroendokrine Tumore, Ergebnisse diagnostischer Verfahren	28
Tab. 9:	Vergleich Kontrastmittelultraschall und CT bei neuroendokrinen Tumoren.....	29
Tab. 10:	Gegenüberstellung verschiedener diagnostischer Verfahren bei anderen Tumoren	32

Abstrakt

Einleitung

Bildgebende Verfahren wie die konventionelle Sonographie, die Computertomographie, die Endosonographie, die MRT und die Kontrastmittelsonographie konkurrieren in der Differentialdiagnostik von Pankreasraumforderungen.

Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurde der diagnostische Wert der Kontrastmittelsonographie mittels SonoVue® in Ergänzung zur konventionellen B-Mode-Ultraschalluntersuchung zur Diagnostik von Pankreasraumforderungen, insbesondere des duktales Pankreasadenokarzinoms, im Vergleich mit anderen Schnittbildverfahren, der Computertomographie, der Endosonographie sowie der Magnetresonanztomographie, untersucht. Bei 124 Patientien mit histologisch gesicherten Pankreasraumforderungen wurde eine konventionelle als auch eine Kontrastmittelsonographie durchgeführt. Ergänzend wurden insgesamt 79 CT-, 33 Endosonographie- und 7 MRT-Befunde ausgewertet.

Ergebnisse

Die mittlere Größe der Pankreaskarzinome betrug 46 mm und die der neuroendokrinen Tumore (NET) 40,1 mm. Im B-Bild stellten sich Pankreaskarzinome in 97,6 % der Fälle echoarm dar, NET in 94,4 %. Pankreaskarzinome waren zu 90,5 % homogen strukturiert, NET in 77,8 %. Pankreaskarzinome waren in 97,6 % der Fälle polyzyklisch begrenzt, NET in 94,4 %. Bei 64,3 % aller Pankreaskarzinome war der Pankreasgang erweitert, bei Pankreaskopfkarzinomen in 84,3 % und das double duct sign in 54,9 % vorhanden. Im Kontrastmittelultraschall waren Pankreaskarzinome in 92,9 % hypovaskularisiert, neuroendokrine Tumore hingegen in 77,8 % hypervaskularisiert. Die Sensitivität der Kontrastmittelsonographie bei der Darstellung aller Pankreasraumforderungen betrug 99,2 %, die der CT 88,6 %, der Endosonographie 90,9 % und der MRT 85,7 %. Die Sensitivität der Kontrastmittelsonographie hinsichtlich der Detektion duktales Pankreaskarzinome betrug 98,8 %, die der CT 90,4 % bzw. der Endosonographie 94,7 %. Hinsichtlich der korrekten Artdiagnose „duktales Pankreasadenokarzinom“ betrug die Sensitivität der Kontrastmittelsonographie 91,6 %, der CT 32,7 % und der Endosonographie 42,1 %. Zusätzlich zur Kontrastmittelsonographie erhielten beim duktales Adenokarzinom

61,9 % der Patienten eine CT. Die Sensitivität der Kontrastmittelsonographie bei der Darstellung neuroendokriner Tumoren betrug 100 %, die der CT 90,0 % bzw. der Endosonographie 100 %. Betreffend der korrekten Artdiagnose „neuroendokriner Tumor“ betrug die Sensitivität der Kontrastmittelsonographie 83,3 %, der CT 40,0 % und die der Endosonographie 33,3 %.

Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Sonographie ein geeignetes Verfahren zur Darstellung maligner Pankreasraumforderungen darstellt, sonographische B-Bild-Kriterien jedoch keine nähere Differenzierung zwischen einem duktalem Pankreaskarzinom und neuroendokrinen Tumoren erlauben. Mittels Kontrastmittelsonographie ist hingegen eine sehr gute Darstellung maligner Pankreastumore und im Gegensatz zu anderen Schnittbildtechniken wie der CT und der konventionellen Endosonographie eine weitere Differenzierung zwischen Pankreaskarzinomen und neuroendokrinen Tumoren möglich.

Abstract

Introduction

Imaging modalities like B-mode ultrasonography (US), computed tomography (CT), endoscopic ultrasound (EUS), magnetic resonance imaging (MRI) and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) are used to diagnose and differentiate pancreatic lesions.

Materials and Methods

The diagnostic value of CEUS using SonoVue[®] in addition to US in the diagnosis of pancreatic lesions, especially pancreatic adenocarcinoma, was investigated. Furthermore, CEUS was compared to other imaging modalities such as the CT, EUS and the MRI. 124 patients with histologically confirmed pancreatic lesions were investigated by US and CEUS. 79 patients also received CT, 33 EUS and 7 MRI.

Results

The mean size of pancreatic adenocarcinomas was 46 mm and of NET 40,1 mm. By use of B-mode-US pancreatic adenocarcinoma were hypoechoic in 97,6 % and NET in 94,4 % of cases. Pancreatic adenocarcinoma was homogenous in 90,5 %, NET in 77,8 %. Pancreatic adenocarcinomas were polycyclic in 97,6 %, NET in 94,4 %. In 64,3 % of all pancreatic adenocarcinomas the pancreatic duct was dilatated. In pancreatic carcinomas of the head, the pancreatic duct was dilated in 84,3 %, a double duct sign was present in 54,9 % of cases. By use of CEUS, pancreatic adenocarcinomas appeared to be hypovascular in 92,9 % of cases. In contrast, NET were hypervascular in 77,8 %. Sensitivity of CEUS for diagnosis of a pancreatic lesion in all patients was 99,2 %, for CT 88,6 %, for EUS 90,9 % and for MRI 85,7 %. Sensitivity of CEUS for the detection of ductal pancreatic carcinoma was 98,8 %, CT 90,4 % and EUS 94,7 %. Concerning the final histological diagnosis "pancreatic carcinoma", accuracy of CEUS was 91,6 %, CT 32,7 % and EUS 42,1 %. After CEUS-based diagnosis and staging CT was performed in 61,9 % of all cases with pancreatic carcinoma. Sensitivity of CEUS for the description of NET was 100 %, for CT 90 % and for EUS 100 %. Concerning the later confirmed histological diagnosis "NET" sensivity of CEUS was 83,3 %, of CT 40 % and of EUS 33,3 %.

Conclusions

The current survey shows that ultrasonography is a suitable imaging modality for the detection of malignant pancreatic masses but conventional B-mode-US isn't able to differentiate between ductal pancreatic carcinoma and NET. CEUS however allows good visualisation of malignant pancreatic tumors and, in contrast to other imaging modalities as CT and EUS, is able to differentiate between pancreatic carcinoma and NET in the majority of cases.

Kapitel 1: Einleitung

Die Bauchspeicheldrüse, das Pankreas (griech.: pánkreas) ist ein sekundär retroperitoneal gelegenes Organ, in dem wichtige endokrine und exokrine Stoffwechselprozesse stattfinden. Am Pankreas manifestiert sich eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die sich über benigne und kurativ behandelbare bis hin zu malignen Raumforderungen mit schlechter Prognose erstreckt. Von klinischer Bedeutung sind u.a. chronische Pankreatitis, Pankreatitis-assoziierte Raumforderungen und Tumore unterschiedlicher Dignität. Die Differentialdiagnostik der Pankreasraumforderungen umfasst Karzinome wie z.B. das duktale Adenokarzinom, neuroendokrine Tumoren des Pankreas wie das Insulinom, zystische Pankreasneoplasien (Pankreasadenome), Metastasen anderer Tumoren, die sich im Pankreas manifestieren, aber auch Pseudozysten, die im Rahmen einer Pankreatitis auftreten.

1.1 Das Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom nimmt eine bedeutende Rolle unter den gastrointestinalen Tumoren ein. Die Inzidenz beträgt in Europa 10/100.000 Einwohner jährlich (Rosewicz 2002). Als Risikofaktoren für die Entstehung des Pankreaskarzinoms gelten Nikotinabusus, Alkoholabusus und die chronische Pankreatitis (Mack, Yu et al. 1986; Lowenfels, Maisonneuve et al. 1993; Hart, Kennedy et al. 2008; Gupta, Wang et al. 2010). In einer Metaanalyse legten Vincent und Kollegen (Vincent, Herman et al. 2011) zahlreiche weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms dar. Faktoren, die mit dem duktalem Pankreaskarzinom assoziiert sind, sind das männliche Geschlecht, Diabetes mellitus, Adipositas, nicht 0-Blutgruppe, berufsbedingte Exposition (chlorierte Kohlenwasserstoffe und Nickel), afro-amerikanische Herkunft, fettreiche Diät, fleischreiche und gemüse- sowie folatararme Diäten. Auch für Helicobacter pylori Infektionen und Parodontalerkrankungen wurden Assoziationen zum Pankreaskarzinom beschrieben.

Man nimmt an, dass ca. 20 % der Pankreaskarzinome durch Rauchen verursacht werden, wobei Pankreaskarzinome von Rauchern mehr Mutationen beinhalten als die von Nichtrauchern. Eine positive Familienanamnese ist laut einer Metaanalyse von Vincent und Kollegen ein bedeutender Risikofaktor für die Krankheit, ca. 7-10 % der betroffenen Individuen weisen eine familiäre Vorbelastung auf. Aufgrund dieser Tatsache entstanden Überlegungen, diese Risikogruppen einem Screening, beispielsweise einer Endosonographie, zu unterziehen. Hierdurch könnten u.a.

bei Verwandten ersten Grades von Pankreaskarzinom-Patienten Vorläuferläsionen maligner Pankreastumore, wie die intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN), identifiziert werden (Vincent, Herman et al. 2011). Letztlich ist der klinische Nutzen eines derartigen Vorsorgescreenings jedoch unklar.

In ganz der überwiegenden Zahl der Fälle ist das Pankreaskarzinom aufgrund fehlender bzw. unspezifischer Frühsymptome und daraus resultierend später Diagnose durch schlechte Therapiemöglichkeiten mit ungünstiger Prognose gekennzeichnet. Symptome beim Pankreaskarzinom können sich in Völlegefühl, Druckgefühl, Blähungen und unspezifischen Beschwerden manifestieren. Klassisches Beispiel ist der schmerzlose Ikterus bei Okklusion des Ductus choledochus durch pankreatisches Tumorsubstrat. Mit zunehmendem Tumorwachstum kann es zu uncharakteristischen Oberbauchbeschwerden und Schmerzen, Übelkeit und Gewichtsverlust kommen. Während Tumore im Pankreaskopfbereich vergleichsweise früh durch einen Ikterus zur Manifestation kommen, werden Pankreasschwanzkarzinome häufig erst durch abdominelle Beschwerden bei fortschreitendem Tumorwachstum und größerem, in aller Regel inoperablem Tumordurchmesser diagnostiziert. Auch Rückenschmerzen sowie rezidivierende Thrombosen der unteren Extremität können als Primärsymptome auftreten und Veranlassung zur weiteren Diagnostik geben (Dietel 2005; Vincent, Herman et al. 2011).

Ein seltenes Begleitsymptom eines Pankreaskarzinoms stellt die Panniculitis dar. Interessanterweise weisen ungefähr 25 % der Patienten mit Pankreaskarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose einen Diabetes mellitus und ca. weitere 40 % eine gestörte Glucosetoleranz auf (Vincent, Herman et al. 2011).

Infolge all dieser genannten Faktoren weist das Pankreaskarzinom nach wie vor die schlechteste Prognose aller soliden Tumoren auf; so beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate unter 2 %. Es repräsentiert die fünfthäufigste Todesursache durch Malignome und ist für mehr als 25 % aller Todesfälle durch gastrointestinale Karzinome verantwortlich (Rosewicz 2002). Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 68 und für Frauen bei 75 Jahren. Als Todesursache rangiert das Pankreaskarzinom in Deutschland mit etwa 12.100 Verstorbenen im Jahr 2000 an 5. Stelle und ist damit ursächlich für etwa sechs Prozent aller Krebstodesfälle (Adler, Seufferlein et al. 2007). Die chirurgische Resektion stellt die einzige potenziell kurative Therapieoption dar. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind jedoch weniger als 15 % der Patienten unter kurativer Zielsetzung resektabel. Auch nach potenziell kurativer Resektion beträgt die mediane

Überlebenszeit lediglich 11-18 Monate und die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in den meisten Zentren unter 20 %. Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit von bildgebenden Verfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität, um die Diagnose in einem frühen Stadium zu stellen und eine kurative Resektion des Tumors zu ermöglichen (Rosewicz 2002).

1.2 Neuroendokrine Pankreastumoren

Eine weiteres Krankheitsbild, das bei der Differentialdiagnostik von Pankreaserkrankungen eine Rolle spielt, sind die neuroendokrinen Tumoren (NET). NET stellen gegenüber dem duktalem Pankreaskarzinom eine deutlich seltenere Tumorentität dar, die Inzidenz aller Tumore zusammen betrug in den U.S.A. im Jahre 2004 5,25/100.000 (Yao, Hassan et al. 2008). Bezogen auf das Pankreas beträgt die Inzidenz nur 1/100.000, was ca. 1-2 % aller Pankreastumoren ausmacht, jedoch ist in den letzten Dekaden ein Anstieg der Inzidenz zu verzeichnen (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004; Happel, Niederle et al. 2008; Yao, Hassan et al. 2008). Als Risikofaktoren für das Entstehen eines NET gelten, wie auch beim Pankreaskarzinom, eine positive Familienanamnese sowie nicht-kaukasische Abstammung. Weiterhin prädisponiert das weibliche Geschlecht an einem NET zu erkranken, Frauen weisen ein ca. um den Faktor 1,6 höheres Risiko gegenüber Männern auf, einen NET zu entwickeln (Hassan, Phan et al. 2008).

NET werden in endokrin aktive (funktionelle) und endokrin inaktive Tumore (nichtfunktionelle) Tumoren eingeteilt. Dementsprechend lassen sich die klinischen Symptome aus der zugrunde liegenden Zellreihe und ihrer pathophysiologischen Aktivität und/oder der Raumforderung und Verdrängung ableiten. Die funktionellen Tumoren lassen sich anhand ihrer Hormonproduktion in Untergruppen mit verschiedenen Symptomen unterteilen (Oberg and Eriksson 2005). Insulinome stellen die größte Gruppe endokrin aktiver Tumoren des Pankreas dar, die Leitsymptome sind als Whipple'sche Trias zusammengefasst: Hypoglykämiesymptome, Blutzuckerspiegel ≤ 50 mg/dl und Rückbildung der Symptome nach Glukosegabe. Gastrinome sind die zweithäufigsten endokrin aktiven Tumore des Pankreas und stellen ca. 20 % aller endokrin aktiver NET dar, Leitsymptome sind bei über 90 % der Patienten therapieresistente peptische Ulzera sowie eine Diarrhö. Das VIPom (Synonym: Verner-Morrison-Syndrom bzw. pankreatische Cholera) macht ca. 3-8 % aller NET des Pankreas aus, wobei 50 % aller Tumoren bei Diagnosestellung maligne entartet sind. Leitsymptom ist die exzessive, wässrige, therapierefraktäre Diarrhö mit Hypokaliämie und Hypochlorhydrie als Ausdruck der sekretorischen Pathogenese. Glukagonome

machen ca. 5 % aller endokrinen Pankreastumore aus, Hauptsymptom ist ein nekrolytisches, migratorisches Erythem, das in ca. 70 % der Fälle auftritt, sowie Gewichtsverlust und ein Diabetes. Somatostatinome sind extrem seltene Tumore, ihre Klinik ist gekennzeichnet durch Hyperglykämie, Gallensteinleiden, Diarrhö, Steatorhö und Gewichtsverlust (Oberg and Eriksson 2005).

Im Vergleich mit der schlechten Überlebensrate der Pankreaskarzinome lässt sich feststellen, dass NET des Pankreas eine Tumorentität mit erheblich günstigerer Prognose darstellen. Gut differenzierte NET weisen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 35 % auf, wohingegen schlechter differenzierte NET Raten von lediglich 4 % aufweisen. Das mittlere Überleben bei Fehlen von Metastasen bei Diagnosestellung beträgt 120 Monate und sinkt bei Auftreten von Filiae auf lediglich 30 Monate (Vinik, Anthony et al. 2010).

1.3 Weitere Pankreasraumforderungen

Neben den oben genannten malignen Tumoren manifestieren sich am Pankreas weitere Raumforderungen unterschiedlicher klinischer Bedeutung. Zu nennen sind hier u.a. die Pseudozysten und die zystischen Pankreasneoplasien. Letztere können aufgrund moderner Schnittbildverfahren in wachsender Anzahl diagnostiziert werden (Sakorafas and Sarr 2005). Eingeteilt werden zystische Pankreasneoplasien u.a. in muzinös-zystische Neoplasien, die älteren Untersuchungen zufolge bis zu 50 % aller pankreatischen zystischen Neoplasien ausmachen, serös-zystische Neoplasien, die mindestens 30 % aller Fälle repräsentieren und intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien (IPMN). Die IPMN lassen sich weiter in IPMN vom Haupt- und vom Seitengangtyp unterscheiden (Sakorafas, Smyrniotis et al. 2011). Aufgrund der zunehmenden Verbesserung der Schnittbildverfahren (konventionelle Sonographie bzw. endoskopische Sonographie) werden zunehmend kleinzystische (≤ 1 cm) Pankreasneoplasien diagnostiziert, weshalb anzunehmen ist, dass der prozentuale Anteil kleiner makrozystischer Zystadenome, von Pankreaszysten und Seitengang-IPMN in Wirklichkeit höher liegt als in älteren Untersuchungen dokumentiert.

Diese Differenzierung ist von entscheidender Bedeutung, da diese Subgruppen ein unterschiedliches Entartungspotential aufweisen und hieraus folgend unterschiedliche Behandlungsansätze existieren. Die serös-zystischen Neoplasien stellen benigne Raumforderungen dar und werden nur bei Symptomen einer Therapie zugeführt, wohingegen die

muzinös-zystischen Neoplasien potentiell maligne entarten können und die Patienten sich einer Resektion unterziehen sollten. Bei den IPMN ist das diagnostische und therapeutische Vorgehen abhängig vom Subtyp (Sakorafas and Sarr 2005). Allerdings bleibt in der Praxis die Differenzierung zwischen benignen und malignen zystischen Neoplasien trotz verbesserter Bildgebungstechniken mitunter schwierig (Beyer-Enke, Hocke et al. 2010).

1.4 Bildgebung bei Pankreaserkrankungen

Aufgrund der unterschiedlichen Therapieansätze bei der Behandlung von Pankreasraumforderungen und ihrer stark unterschiedlichen Prognose ist bei der Beurteilung von Pankreasraumforderungen eine möglichst präzise Differenzierung der Tumorentität und Klassifizierung des Tumorstadiums von entscheidender Bedeutung. Hierfür werden an bildgebenden Verfahren die Computer- (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), Positronenemissionstomographie (PET), endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP), konventionelle B-Bild-Sonographie sowie die endoskopische Sonographie (EUS) und kontrastmittelverstärkte Sonographie (CEUS) eingesetzt.

Die B-Bild-Sonographie stellt das diagnostische Standardverfahren bei der Beurteilung des Pankreas dar. Sie wird seit den siebziger Jahren zur Beurteilung des Pankreas verwendet und war die erste Methode, mit der das Organ in vivo dargestellt werden konnte. Auch heute noch stellt die B-Bild-Sonographie ein wichtiges Verfahren zur Darstellung von Pankreasprozessen dar (Costa, Tassinari et al. 2000). Vorteile stellen die breite Verfügbarkeit auch in kleineren Zentren, Kosteneffektivität, fehlende Strahlenexposition sowie die nicht-Invasivität dar. Darüber hinaus wurde die Ultraschalltechnik in den letzten Jahren stark verbessert (Costa, Tassinari et al. 2000). Die Untersuchungsbedingungen variieren jedoch aufgrund von Einflussfaktoren wie Körpergewicht, Meteorismus und evtl. vorangegangenen Bauchoperationen sowie der Erfahrung des Untersuchers. Ein weiteres Problem der konventionellen transabdominellen Sonographie ist, dass eine eindeutige Differenzierung von Pankreastumoren aufgrund der B-Bild-Morphologie nur teilweise möglich ist. Die Sensitivität für die Darstellung von Pankreasraumforderungen lag in Studien bei 88,6 % bis 94 %, ist in der allgemeinen klinischen Praxis jedoch wahrscheinlich niedriger anzusiedeln. Die Spezifität lag in Studien zum Teil nur bei 44 % (Karlson, Ekbohm et al. 1999; Beyer-Enke, Hocke et al. 2010).

Zur weiteren Abklärung und zur Bestätigung der Diagnose einer Pankreasraumforderung werden typischerweise weitere bildgebende Verfahren angewandt, die kostenintensiver und aufgrund der

Strahlenbelastung und Nephrotoxizität des Kontrastmittels nebenwirkungsreicher für den Patienten sind, wie z.B. die CT. Doch zeigen Studien auch bei dieser als Referenzbildgebungsmethode geltenden Bildgebungstechnik unterschiedliche Ergebnisse. Die Sensitivität der Computertomographie hinsichtlich der Detektion eines Pankreastumors wird mit 82-86 % angegeben, die Spezifität reicht von 46 % bis zu 100 % (Rosch, Lorenz et al. 1990; Rickes, Unkrodt et al. 2002; DeWitt, Devereaux et al. 2004; Michl, Pauls et al. 2006). Eine weitere Möglichkeit, mit potentiell sehr hoher Sensitivität von bis zu 100 % Pankreasraumforderungen zu detektieren, stellt die Endosonographie dar (Rosch, Lorenz et al. 1990). Sie ist jedoch in hohem Maße von der Erfahrung des Untersuchers abhängig und steht in höherer Qualität nur in einzelnen Zentren zur Verfügung.

Mit der Einführung neuerer sonographischer Methoden wie der kontrastmittelverstärkten Sonographie ist im Gegensatz zur konventionellen Sonographie die Untersuchung der Vaskularisation von Pankreasraumforderungen möglich, was einen erheblichen Fortschritt bei der Differentialdiagnose von Pankreasraumforderungen bedeutet. Bereits die kontrastmittelverstärkte Sonographie mit dem Kontrastmittel der ersten Generation Levovist stellte eine Methode mit einer erhöhten Sensitivität und Spezifität gegenüber dem konventionellen Ultraschall dar, was sich bei der Differenzierung von Leber- und Pankreastumoren zeigte (Rickes, Ocran et al. 2002; Rickes, Unkrodt et al. 2002; Rickes, Schulze et al. 2003; Rickes, Unkrodt et al. 2003). Die Sensitivität der echosignalverstärkten Power-Dopplersonographie mit dem älteren Kontrastmittel Levovist für die Diagnose des Pankreaskarzinoms lag in einzelnen Studien bei 87 % und die Spezifität bei 94 % (Rickes, Unkrodt et al. 2002). Auch bei der Differentialdiagnose von Läsionen in anderen Organen, wie z.B. der Leber, hat die Kontrastmittelsonographie mittlerweile einen hohen Stellenwert erlangt. In der zirrhotisch umgebauten Leber ließen sich auf Grund der unterschiedlichen Vaskularisationsmuster Regeneratknoten und hepatozelluläre Karzinome (HCC) darstellen. Die Sensitivität für die Diagnose eines HCC lag bei 89 %, die Spezifität bei 60 %, die korrespondierenden Werte für Regeneratknoten lagen bei 71 % und 100 % (Rickes, Ocran et al. 2002; Rickes, Schulze et al. 2003). Mit der Verwendung des neueren Kontrastmittels SonoVue[®] konnten diese Ergebnisse bestätigt und teilweise verbessert werden (Westwood, Joore et al. 2013).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Sensitivität und Spezifität der verschiedenen bildgebenden Verfahren bei der Beurteilung von Pankreasraumforderungen variieren und insbesondere im Falle der Sonographie in erheblichem Maße von der Gerätetechnologie und der Erfahrung des Untersuchers abhängig sind (Rickes, Unkrodt et al. 2000).

Ziel dieser Studie ist es, insbesondere die kontrastmittelverstärkte Sonographie mittels SonoVue[®] mit der Histologie als Goldstandard und anderen bildgebenden Verfahren, wie z.B. der Computertomographie und der Endosonographie zu vergleichen. Dabei sollen sonographische Merkmale von Pankreastumoren, insbesondere des duktales Pankreaskarzinoms, beschrieben werden.

1.5 Ziele und Fragestellungen

1. Wie ist das sonomorphologische Erscheinungsbild eines Pankreaskarzinoms im Grauwertbild und welche zusätzlichen Aussagen zur B-Bild-Sonographie lassen sich durch die kontrastmittelverstärkte Sonographie machen?
2. Existieren charakteristische Signalmuster für das Pankreaskarzinom und die anderen oben genannten Raumforderungen in der kontrastmittelverstärkten Sonographie unter Einsatz des Kontrastmittels SonoVue[®]?
3. Wie hoch ist die Sensitivität der kontrastmittelverstärkten Sonographie in Bezug auf die Diagnose des Pankreaskarzinoms im Vergleich des Goldstandards Histologie?
4. Welchen Stellenwert hat die Kontrastmittelsonographie im Vergleich mit den anderen bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie, der Endosonographie und der Magnetresonanztomographie?

Kapitel 2: Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientengut setzte sich aus Patienten der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie des Universitätsklinikums Charité am Campus Mitte zusammen. Im Zeitraum von 7 Jahren (2003-2010) wurde in der Ultraschallabteilung bei 196 Patienten die Diagnose einer Pankreasraumforderung gestellt. Bei weiteren 14 Patienten erfolgte die Zuweisung aufgrund des auswärtig gestellten Verdachts auf eine Raumforderung, die sich jedoch nicht bestätigte. Hierbei handelte es sich um einen echoarmen Processus uncinatus (n = 5), peripankreatische Lymphknoten (n = 6) oder Untersuchungsartefakte (n = 3). Sämtliche Untersuchungen wurden durch 2 Ärzte mit 30- bzw. 10-jähriger Untersuchungserfahrung durchgeführt.

Zur Ermittlung sonomorphologischer Merkmale der Pankreasraumforderungen wurden die schriftlichen Befundberichte und alle archivierten Bilder ausgewertet. Die Patienten wurden in die Gruppen duktales Pankreaskarzinom, neuroendokrine Tumoren, zystische Pankreasneoplasien (Pankreasadenome), Papillenkarzinome, Metastasen im Pankreas, distale cholangiozelluläre Karzinome und andere maligne Tumoren aufgeteilt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit Pankreasneoplasien, bei denen sowohl eine B-Bild-Sonographie, Kontrastmittelsonographie als auch eine histologische Diagnosesicherung erfolgte. Bei insgesamt 196 Patienten wurde sonographisch die Diagnose einer Pankreasraumforderung gestellt.

Hierbei wurde vom Untersucher zunächst festgelegt, ob es sich um eine malignitätsverdächtige oder benigne Raumforderung handelte. In einer 2. Stufe versuchte der Untersucher die Art des malignitätsverdächtigen Tumors festzulegen, insbesondere zwischen einem duktalem Pankreaskarzinom und neuroendokrinen Tumoren zu unterscheiden.

- Im Falle einer malignitätsverdächtigen Raumforderung erfolgte bei potentiell operablen Raumforderungen in der Regel eine weitere Umfelddiagnostik einschließlich CT zur Operationsvorbereitung.

- Im Fall eines sonographisch als nichtoperabel eingestuften Pankrerasmalignoms erfolgte in der Regel eine histologische Diagnosesicherung (Ausnahmen s. u.).
- In einem Fall konnte die Sonographie bei V.a. eine benigne Raumforderung das Vorliegen einer malignen Raumforderung nicht vollständig ausschließen. In diesem Fall erfolgte ebenfalls eine histologische Diagnosesicherung.
- Patienten, bei denen eine benigne zystische Raumforderung diagnostiziert wurde, erfolgte keine Histologiegewinnung. Bei diesen Patienten wurden sonographische Verlaufskontrollen über einen Zeitraum von mindestens 36 Monaten durchgeführt. Aufgrund der fehlenden Histologie wurden diese Patienten (n = 56) nicht in die Studie eingeschlossen.

Weitere 16 Patienten mit sonographischer Verdachtsdiagnose einer malignen Pankreasraumforderung, im einzelnen: 6 Patienten mit hochgradigem V.a. Pankreaskarzinom, 2 mit V.a. auf NET sowie 6 mit V.a. Metastasen im Pankreas und 2 mit V.a. auf Papillenkarzinom wurden nicht in die Studie eingeschlossen, nachdem eine zweite Bildgebung (14 CT, 2 MRT) mit der sonographischen Verdachtsdiagnose übereinstimmte und da aufgrund hohen Lebensalters und Nichteignung zur Chemotherapie bzw. Operation mangels therapeutischer Konsequenzen keine histologische Diagnosesicherung erfolgte.

Insgesamt 124 Patienten mit histologischer Diagnose der Raumforderung wurden schließlich in die Studie eingeschlossen, darunter 84 Pankreaskarzinome, 18 NET, 3 Pankreasadenome (zystische Neoplasien), 4 Papillenkarzinome, 7 Patienten mit Metastasen im Pankreas, 3 pankreatobiliäre Karzinome des Pankreaskopfes (bei denen nicht sicher zwischen einem Pankreaskopfkarzinom und distalem cholangiozellulären Karzinom unterschieden werden konnte), jeweils ein bzw. eine IPMN, sarkomatöse Primärneoplasie mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen, Sarkom, Non-Hodgkin-Lymphom, diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom.

2.3 Sonographische Beurteilung

2.3.1 Untersuchungstechnik, B-Bild-Sonographie

Die Sonographie begann mit der Grauwertbildanalyse. Alle Patienten wurden von einem erfahrenen Untersucher, der in Unkenntnis vorheriger Untersuchungsbefunde war, untersucht. Die Graubild-Sonographie wurde mit einem HDI 5000 (Philips) Gerät und dem Gerät ACUSON „Sequoia^{TMcc} 512 (Siemens) Sectorscan 4C1 durchgeführt. Die Beschreibung der

Tumorlokalisation erfolgte entsprechend der Anatomie des Pankreas. Als Größe der Läsion diente immer der maximal zu messende Durchmesser. Es erfolgte keine Erfassung der Richtung des Diameters.

Die Echogenität der Läsion wurde vom Untersucher im Vergleich zum umliegenden Pankreasgewebe als *echofrei*, *echoarm*, *isoechogen*, *echoreich* oder *komplex* beschrieben.

Die *Abgrenzbarkeit* der Pankreasläsionen wurde durch die Begriffe *scharf* (plötzlicher Impedanzsprung zwischen Pankreasgewebe und Raumforderung) oder *unscharf* (kaum erkennbarer Unterschied der Grenzen der Raumforderung zur Umgebung) definiert.

Die Begrenzung der Läsion wurde als *polyzyklisch bzw. infiltrativ* oder *glatt berandet* und die Struktur als *zystisch*, *solide* oder *komplex* beschrieben.

Wie in der allgemeinen Definition der zystischen Strukturen in der Sonographie geltend wurden die Kriterien Echofreiheit, glatte Begrenzung und dorsale Schallverstärkung verwendet. Solide Strukturen stellen sich im Ultraschall als schwach, mittelstark oder stark echogen dar, komplexe Strukturen besitzen sowohl solide als auch zystische Anteile.

Vergrößerte regionale Lymphknoten wurden als > 10 mm definiert. Ein erweiterter Pankreas- bzw. Gallengang waren durch einen Durchmesser > 3 mm bzw. > 7 mm definiert, ein double duct sign lag vor, wenn beide Gänge erweitert waren.

Eine Obstruktionspankreatitis war durch eine Pankreasgangerweiterung, Verkalkungen im Pankreas, Atrophie der Drüse bzw. Pseudozysten gekennzeichnet.

2.3.2 Kontrastmittelverstärkte Sonographie

Die Kontrastmitteluntersuchungen wurden ausschließlich mit dem Siemens ACUSON-Scanner durchgeführt, der für das „contrast pulse sequencing“-Verfahren (CPS) unter intravenöser Bolusinjektion des Echosignalverstärkers SonoVue[®] (Bracco, Mailand, Italien) implementiert ist.

Für die Differentialdiagnose jeder pankreatischen Raumforderung wurden die vorher evaluierten Kriterien unserer Klinik verwendet (Rickes, Unkrodt et al. 2000; Rickes, Unkrodt et al. 2002).

Die kontrastmittelverstärkte Sonographie erfolgte jeweils nach initialer B-Bild-Sonographie. Das Kontrastmittel wurde stets frisch zusammengemischt. Es wurde eine Bolus-Menge von 0,7-1 ml des Echosignalverstärkers über eine Venenverweilkanüle in der Ellbeuge bzw. einer peripheren Vene verabreicht. Der Wert des mechanischen Index war zwischen 0,1-0,2. Die zu untersuchende Raumforderung und das umgebende Pankreasgewebe wurden über einen Zeitraum von 3 Minuten beobachtet.

Während der Untersuchung wurden Kontrastierungssequenzen in digital gespeicherter Form aufgezeichnet. Die Beurteilung der Vaskularisation von Pankreasraumforderungen erfolgte in der früharteriellen und arteriellen Phase der Untersuchung (10-30 Sekunden nach Injektion) im Vergleich zum umliegenden Pankreasparenchym und wurde als hypo-, hyper- und isovaskularisiert beschrieben. Die bei der Untersuchung der Leber aufgrund ihrer doppelten, arteriell/portalen Blutversorgung zusätzlich vorhandenen Kontrastmittelphasen (portal- (30-120 Sekunden) bzw. Spätphase (> 120 Sekunden)) fanden im Pankreas keine Anwendung, wurden jedoch zur Detektion bzw. Ausschluss von Leberfiliae verwendet (Claudon, Cosgrove et al. 2008). Nebenwirkungen, die bezüglich des verwendeten Kontrastmittels SonoVue[®] beschrieben wurden, sind seltener als bei den derzeit verwendeten CT- und MRT- Kontrastmitteln. Hier zu nennen sind vor allem anaphylaktoide Reaktionen, die in 0,001 % auftraten (Claudon, Dietrich et al. 2013).

2.3.3 Computertomographie/ Endosonographie/Magnetresonanztomographie/Histologie

Außer der kontrastmittelverstärkten Sonographie kamen weitere bildgebende Verfahren zum Einsatz, wie die Endosonographie, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie. Alle Untersuchungsergebnisse wurden mit dem Goldstandard der histologischen/zytologischen Untersuchung verglichen.

Die Computertomographie wurde mit einem 64-Zeilen Scanner vor und nach intravenöser Injektion von 120 ml Ultravist 370 (Schering, Berlin, Deutschland) sowie als Hydro-CT durchgeführt. Die Magnetresonanztomographie wurde mit einem 1,5-Tesla-System (Magnetom Symphony Quantum, Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Sonographisch gesteuerte Biopsien wurden mit Hilfe einer 16 gauge halb-automatischen Biopsie-Nadel (SuperCore; Inter V Medical Device Technologies Inc., Gainesville, Florida, USA) entnommen. Von jedem Tumor wurden 2 Proben genommen. Des Weiteren wurden Operationspräparate und Material aus Sektionen berücksichtigt.

2.4 Datenauswertung

Die Datensammlung erfolgte mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel von Microsoft. Es wurden alle schriftlichen Befunddokumentationen und gespeicherten Bilder der zugrundeliegenden Sonogramme und Kontrastierungsverläufe erfasst.

Kapitel 3: Ergebnisse

3.1 Allgemeine Aussagen

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs

Die Alters- und Geschlechtsverteilung wurde in Bezug auf die vorher eingeteilten Patientengruppen untersucht und anhand der histologisch gesicherten Befunde eingeteilt.

3.1.2 Duktales Pankreaskarzinom, Alters- und Geschlechtsverteilung

Das mittlere Alter der Patienten mit duktalem Pankreaskarzinom betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 65 Jahre (Bereich: 38-88 Jahre), 43 (51,2 %) der 84 Patienten waren Frauen, 41 Männer (48,8 %) (Abb. 1).

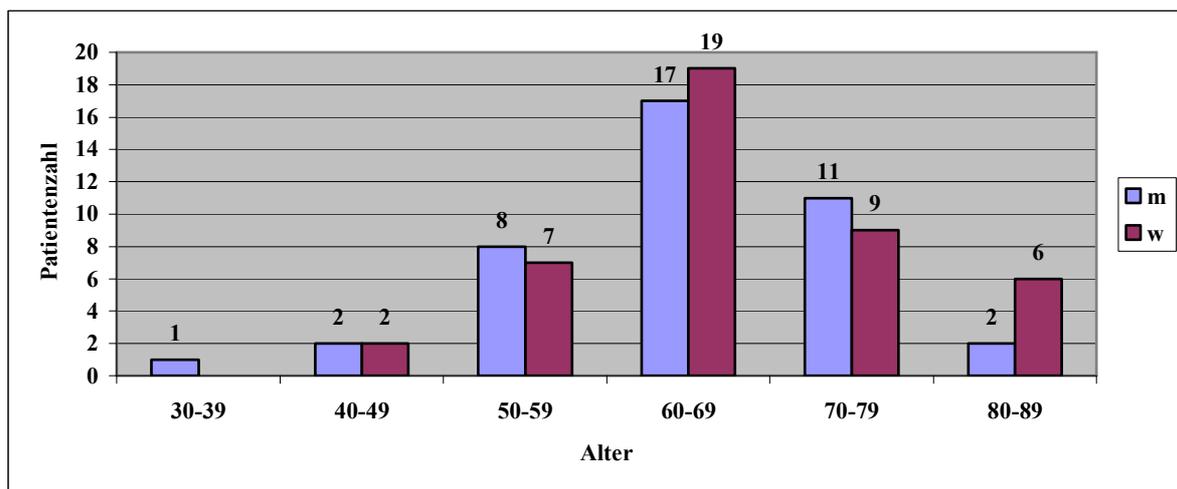


Abb. 1: Geschlechtsspezifische Altersverteilung der Fälle des duktales Pankreaskarzinoms (n = 84)

3.1.3 Neuroendokrine Tumoren, Alters- und Geschlechtsverteilung

Das mittlere Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 56,1 Jahre (Bereich: 39-81 Jahre), 8 (44,4 %) der 18 Patienten waren Männer, 10 Frauen (55,6 %) (Abb. 2).

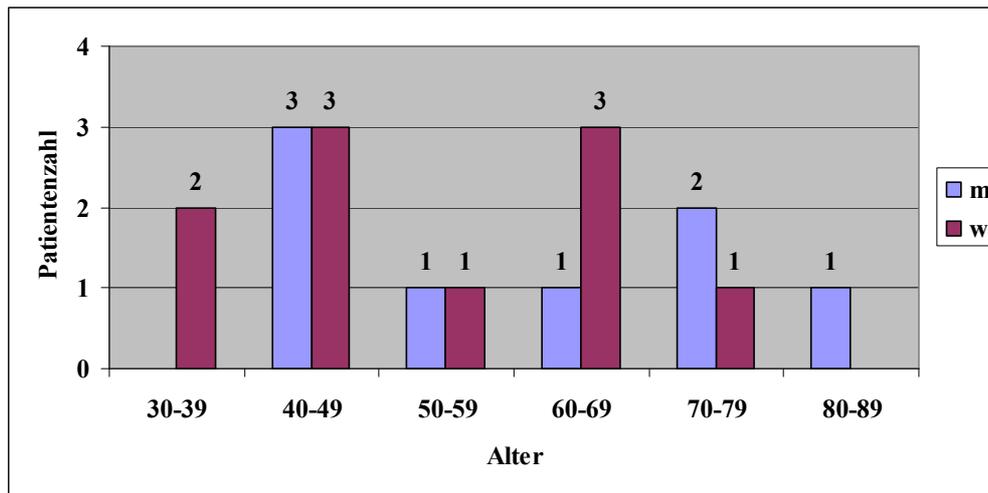


Abb. 2: Geschlechtsspezifische Altersverteilung der Fälle bei neuroendokrinen Tumoren (n = 18)

3.1.4 Weitere Tumore, Altersverteilung

An weiteren histologisch gesicherten Tumoren fanden sich 3 Pankreasadenome (zystische Pankreasneoplasien) (mittleres Alter: 57 Jahre), 4 Papillenkarzinome (mittleres Alter: 67 Jahre), 7 Patienten mit Metastasen im Pankreas (mittleres Alter: 63,3 Jahre), 3 cholangiozelluläre Karzinome (mittleres Alter: 65 Jahre), eine IPMN (55 Jahre), eine sarkomatöse Primärneoplasie mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen (49 Jahre), ein Sarkom (65 Jahre), ein Non-Hodgkin-Lymphom (86 Jahre), ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (78 Jahre) und 3 Patienten mit einer chronischen obstruktiven Pankreatitis (mittleres Alter: 47 Jahre).

3.2 Merkmale der Pankreasraumforderungen

3.2.1 Größe der duktaalen Pankreaskarzinome

Die mittlere Größe der Pankreaskarzinome betrug 46 mm (Bereich: 15-85 mm) (Abb. 3).

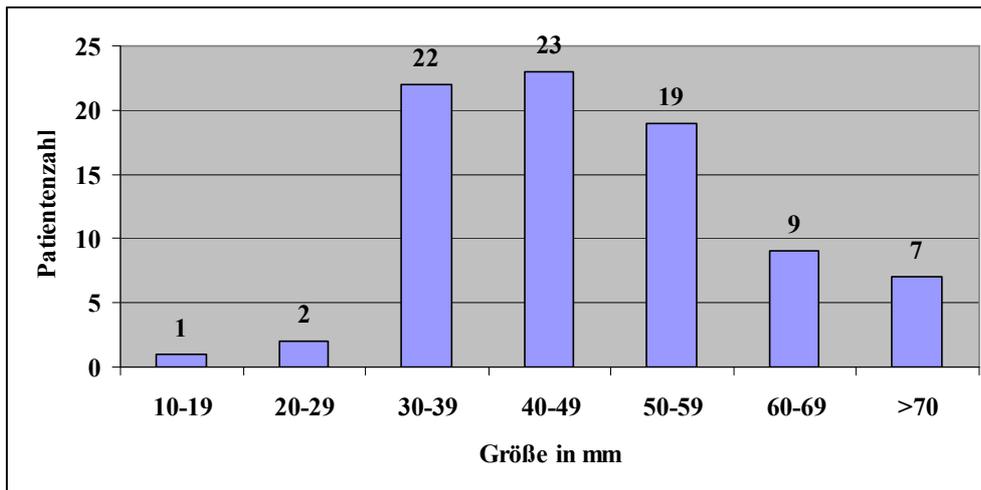


Abb. 3: Größenverteilung der duktaalen Pankreaskarzinome (n = 83*).

* Ein Pankreaskarzinom wurde als solches durch die kontrastmittelverstärkte Sonographie nicht erkannt, deshalb keine Größenangabe möglich.

3.2.2 Größe der neuroendokrinen Tumoren

Die mittlere Größe der neuroendokrinen Tumoren betrug 40,1 mm (Bereich: 13-100 mm) (Abb. 4).

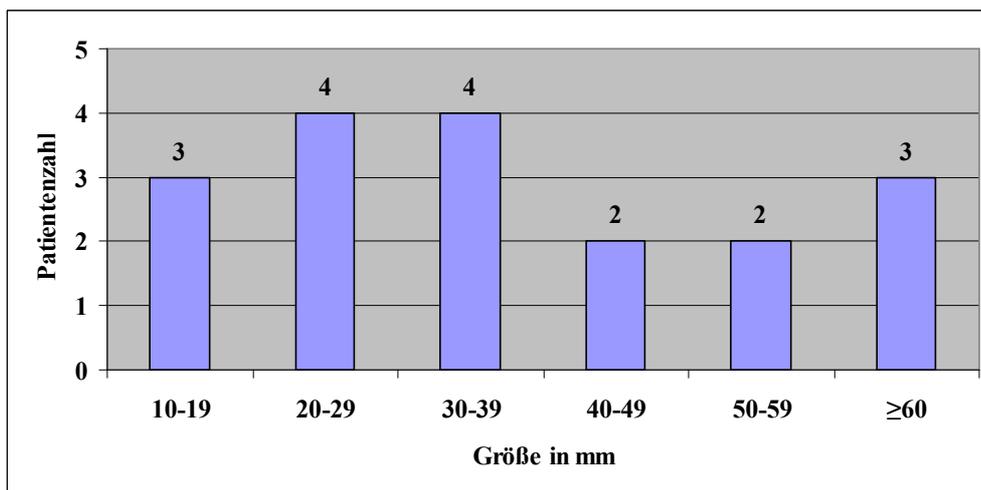


Abb. 4: Größenverteilung der neuroendokrinen Tumoren (n = 18).

3.2.3 Größe der weiteren Tumore

Die mittlere Größe der Pankreasadenome (zystischen Pankreasneoplasien) betrug 54,3 mm (Bereich 23-80 mm), der Papillenkarzinome 29 mm (Bereich: 23-40 mm), der Metastasen im Pankreas 42,1 mm (Bereich: 18-90 mm), der distalen cholangiozellulären Karzinome 29 mm (Bereich: 20-45 mm). Die IMPN war 25 mm, die sarkomatöse Primärneoplasie mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen 50 mm, das Sarkom 230 mm, das NHL 60 mm und das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom 38 mm groß.

3.3 Lokalisation der Pankreasraumforderungen

3.3.1 Lokalisation der duktaalen Pankreaskarzinome

Die meisten duktaalen Pankreaskarzinome fanden sich im Pankreaskopf (60,7 %) sowie im Pankreasschwanz (17,9 %) (Tab. 1).

Tabelle 1: Lokalisation der duktaalen Pankreaskarzinome

Lokalisation	Fälle (n)	Häufigkeit (%)
Kopf	51	60,7
Proc. uncinatus	9	10,7
Korpus	9	10,7
Schwanz	15	17,9
Gesamt	84	100

3.3.2 Lokalisation der neuroendokrinen Tumoren

Die meisten der NET fanden sich im Pankreasschwanz (44,5 %) sowie im Pankreaskopf (33,3 %) (Tab. 2).

Tabelle 2: Lokalisation der neuroendokrinen Tumoren

Lokalisation	Fälle (n)	Häufigkeit (%)
Kopf	6	33,3
Proc. uncinatus	2	11,1
Korpus	2	11,1
Schwanz	8	44,5
Gesamt	18	100

3.3.3 Lokalisation der weiteren Tumore

2 Pankreasadenome waren im Pankreaskopf lokalisiert, 1 im Proc. uncinatus, 2 Metastasen im Pankreaskopf (Metastase bei Bronchialkarzinom und Nierenzellkarzinom), 2 im Processus uncinatus (Metastase eines Bronchialkarzinoms Metastase eines Nierenzellkarzinoms), 2 im Pankreaskorpus (Metastase bei malignem Melanom und Metastase bei Mundbodenkarzinom) und einmal war das gesamte Organ von Metastasen durchsetzt (Metastase bei Bronchialkarzinom). Die IPMN war im Pankreaskopf lokalisiert, die sarkomatöse Primärneoplasie mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen am Korpus/Schwanz-Übergang, das Sarkom retroperitoneal, das NHL im Kopf und das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom im Pankreasschwanz.

3.4 Metastasierungsverhalten der Pankreasraumforderungen

3.4.1 Metastasen bei duktalem Pankreaskarzinomen

Am häufigsten (35 von 84 Fällen, 41,7 %) metastasierten die duktalem Pankreaskarzinome in die Leber, 2 metastasierten ins Duodenum und die Leber (2,4 %) und 47 mal war das Pankreaskarzinom nicht metastasiert (55,9 %).

3.4.2 Metastasen bei neuroendokrinen Pankreastumoren

Am häufigsten metastasierten die NET in die Leber, dies geschah in 7 (38,8 %) der 18 Fälle, einmal (5,6 %) metastasierte ein NET in die Leber, Nebenniere und die Magenwand, 10 mal (55,6 %) fanden sich keine Metastasen.

3.4.3 Metastasen weiterer Tumore

Bei den Papillenkarcinomen fanden sich keine Metastasen, bei einem der 3 distalen cholangiozellulären Karzinome fanden sich Metastasen in der Leber, die IPMN und die Pankreasadenome (zystischen Pankreasneoplasien) waren nicht metastasiert, die sarkomatöse Primärneoplasie mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen war in die Leber metastasiert, beim Sarkom, dem NHL und dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom fanden sich keine Metastasen.

3.5 Sonomorphologie der Pankreasraumforderungen

3.5.1 Grauwertbild bei Pankreastumoren

Die Patienten mit Pankreasraumforderungen wurden zunächst mit Hilfe des Grauwertbildes untersucht. Pankreaskarzinome waren überwiegend ((97,6 %), siehe Tabelle 3) echoarm, ebenso neuroendokrine Tumore (94,4 %), alle Pankreasadenome sowie alle distalen cholangiozellulären Karzinome und 75 % der Papillenkarcinome. 6 (85,7 %) der 7 Metastasen (Metastase bei Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom, malignem Melanom) im Pankreas waren echoarm, eine (Metastase bei Mundbodenkarzinom) (14,3 %) echoreich. Die IPMN war echoarm, ebenso die sarkomatöse Primärneoplasie mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen, das Sarkom, das NHL, das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom und die mesenchymale Neoplasie mit leiomyogener Differenzierung.

Pankreaskarzinome waren überwiegend homogen strukturiert (90,5 %), ebenso neuroendokrine Tumoren (77,8 %) und Metastasen (57,1 %). Alle 3 zystischen Pankreasneoplasien (Adenome) waren von komplexer Struktur, die Papillenkarcinome und die distalen cholangiozellulären Karzinome alle solide/homogen.

Die sarkomatöse Primärneoplasie mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen war komplex, das Sarkom, das NHL, das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom und die mesenchymale Neoplasie mit leiomyogener Differenzierung waren homogen strukturiert, die IPMN wies eine komplexe Struktur auf.

Pankreaskarzinome waren überwiegend polyzyklisch (97,6 %), ebenso neuroendokrine Tumore (94,4 %), Metastasen (71,4 %) sowie sowie alle Pankreasadenome, Papillenkarcinome und distalen cholangiozellulären Karzinome.

Die IPMN, die sarkomatöse Primäreoplasie mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen, das NHL und das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom stellten sich polyzyklisch dar, das Sarkom hingegen war glatt berandet.

Bei Pankreaskopfarzinomen lag in 84,3 % der Fälle eine Dilatation des Pankreasganges auf > 3 mm vor, hingegen lediglich bei 33,3 % der neuroendokrinen Tumore im Kopfbereich, bei 1 der 2 zystischen Pankreaskopfneoplasien, 2 der 3 distalen cholangiozellulären Karzinome, sowie bei 2 von 2 Patienten mit Metastasen im Kopfbereich und allen 4 Papillenkarzinomen.

Bei der Gesamtzahl der Pankreaskarzinome war der Pankreasgang in 64,3 % erweitert, bei den neuroendokrinen Tumoren in 22,2 %.

Bei 2 (66,7 %) der insgesamt 3 zystischen Pankreasneoplasien war der Pankreasgang erweitert, ebenso bei 2 (28,6 %) der insgesamt 7 Metastasen im Pankreas.

Bei der IPMN und dem NHL war der Pankreasgang erweitert, bei der sarkomatösen Primäreoplasie mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen, dem Sarkom und dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom nicht.

Der Gallengang war bei 66,7 % aller Pankreaskopfkarzinome, 33,3 % der im Pankreaskopf lokalisierten neuroendokrinen Tumoren, 1 der 2 im Pankreaskopf lokalisierten Zystadenome (zystischen Neoplasien), allen 4 Papillenkarzinomen und allen distalen cholangiozellulären Karzinomen erweitert. Bei 2 der 2 Patienten mit im Pankreaskopf lokalisierten Metastasen und dem Sarkom war der Gallengang erweitert, bei der IMPN und dem NHL nicht.

Das double duct sign war bei 54,9 % aller im Pankreaskopf lokalisierten Pankreaskarzinome, 12,5 % der im Pankreaskopf lokalisierten neuroendokrinen Tumoren, 1 von 2 im Pankreaskopf lokalisierten Pankreasadenomen (zystischen Neoplasien), allen Papillenkarzinomen, 2 der 3 distalen cholangiozellulären Karzinome, 2 von 2 im Pankreaskopf lokalisierten Metastasen und dem Sarkom vorhanden.

Vergrößerte regionale Lymphknoten wurden bei 40 Pankreaskarzinomen (47,6 %) und 9 (50,0 %) neuroendokrinen Tumoren gefunden. Bei einem Papillenkarzinom und 2 der 3 distalen cholangiozellulären Karzinomen waren die regionalen Lymphknoten vergrößert und die pathologische Untersuchung des OP-Präparates zeigte ebenfalls einen Befall der Lymphknoten.

Bei der IPMN, bei der sarkomatösen Primärneoplasie mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen, und beim Sarkom waren die regionalen Lymphknoten nicht vergrößert, beim NHL und dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom waren die Lymphknoten vergrößert.

Eine Gefäßinfiltration zeigte sich bei 65,5 % der Pankreaskarzinome und bei 33,3 % der neuroendokrinen Tumore. Bei den mit kontrastmittelverstärkter Sonographie und CT untersuchten Pankreaskarzinomen diagnostizierte die kontrastmittelverstärkte Sonographie in 67 % der Fälle eine Gefäßinfiltration, im CT in 63,4 % der Fälle.

Bei den zystischen Pankreasneoplasien, Papillenkarcinomen, der IPMN, dem Sarkom und beim NHL war keine Gefäßinfiltration vorhanden, jedoch war sie bei einem cholangiozellulären Karzinom, der sarkomatösen Primärneoplasie mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen und dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom vorhanden.

Eine Obstruktionspankreatitis fand sich bei 5 (6 %) der duktaalen Pankreaskarzinome (Tab. 3).

Tabelle 3: Ergebnisse der B-Bild-Sonographie bei Pankreastumoren

sonographisches Merkmal	duktales Karzinom		neuroendokriner Tumor		Pankreasadenome		Papillenkarzinome		Metastasen im Pankreas		Distales cholangiozelluläres Karzinom	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	%	n	%	n	%
<i>Echogenität</i>												
echoarm	82	(97,6)	17	(94,4)	3	(100)	3	(75,0)	6	(85,7)	3	(100)
echoreich	1	(1,2)					1	(25,0)	1	(14,3)		
echoarm/echoreich = inhomogen			1	(5,6)								
k.A.	1	(1,2)										
<i>Struktur</i>												
homogen	76	(90,5)	14	(77,8)			4	(100)	4	(57,1)	3	(100)
zystisch	1	(1,2)	1	(5,6)					1	(14,3)		
komplex	6	(7,1)	3	(16,6)	3	(100)			2	(28,6)		
k.A.	1	(1,2)										
<i>polyzyklischer Tumor</i>												
ja	82	(97,6)	17	(94,4)	3	(100)	4	(100)	5	(71,4)	3	(100)
nein	1	(1,2)	1	(5,6)					2	(28,6)		
k.A.	1	(1,2)										
<i>Dilatation des Pankreasganges</i>	54	(64,3)	4	(22,2)	2	(66,7)	4	(100)	2	(28,6%)	2	(66,7)
<i>Dilatation des Pankreasganges bei Pankreaskopfprozessen</i>	43	(84,3)	2	(33,3%)	1	(50,0)	4	(100)	2	(100)	2	(66,7)
<i>Dilatation des Gallenganges bei Pankreaskopfprozessen</i>	34	(66,7)	2	(33,3)	1	(50,0)	4	(100)	2	(100)	3	(100)
<i>double duct sign bei Pankreaskopfprozessen</i>	28	(54,9)	1	(12,5)	1	(50,0)	4	(100)	2	(100)	2	(66,7)
<i>vergrößerte regionale Lymphknoten</i>	40	(47,6)	9	(50,0)			1	(25,0)			2	(66,7)
<i>Gefäßinfiltration</i>	55	(65,5)	6	(33,3)							1	(33,3)
<i>Verursachung einer obstruktiven Pankreatitis durch die Raumforderung</i>	5	(6,0)										

Tabelle modifiziert nach Rickes, Unkrodt et al. 2000

3.5.2 Vaskularisation und Kontrastverhalten von Pankreasraumforderungen

78 (92,9 %) der 84 Pankreaskarzinome waren gegenüber dem normalen Pankreasparenchym hypovaskularisiert, 4 (4,8 %) der 84 Pankreaskarzinome waren in der arteriellen Phase hypervaskularisiert, eins war mittelmäßig vaskularisiert und eines war sonographisch nicht darstellbar.

14 (77,8 %) NET waren hypervaskularisiert, jeweils 2 (11,1 %) hypovaskularisiert bzw. inhomogen vaskularisiert.

Die 3 Metastasen der Bronchialkarzinome, die beiden der Nierenzellkarzinome und die des Mundbodenkarzinoms waren hypervaskularisiert und die Metastase des malignen Melanoms hypovaskularisiert.

Die Pankreasadenome (zystischen Neoplasien) waren hypervaskularisiert, 3 der 4 Papillenkarzinome waren leicht bis mäßig hypervaskularisiert und eines hypovaskularisiert.

Die sarkomatöse Primärneoplasie mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen und das Sarkom erwiesen sich gegenüber dem umgebenen Pankreasgewebe als hypervaskularisiert, ein distales cholangiozelluläres Karzinom war mäßig hypervaskularisiert, 2 hypovaskularisiert, die IPMN, das NHL und das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom zeigten sich hypovaskularisiert.

3.6 Zusätzliche diagnostische Verfahren

Alle Patienten wurden zusätzlich zur Graubildsonographie mit der kontrastmittelverstärkten Sonographie untersucht.

Als zweithäufigste Untersuchung wurde bei 79 Patienten (63,7 %) eine CT durchgeführt, bei 33 Patienten (26,6 %) eine Endosonographie und bei 7 Patienten (5,6 %) eine MRT (Tab. 4).

Tabelle 4: Anteil zusätzlicher diagnostischer Verfahren beim gesamten Patientenkollektiv mit histologisch gesicherten Pankreasraumforderungen

Kombination diagnostischer Verfahren	Fallzahl n (Häufigkeit %)
CEUS allein	37 (29,9)
CEUS + CT	50 (40,4)
CEUS + EUS	5 (4,0)
CEUS + MRT	1 (0,8)
CEUS + CT + EUS	25 (20,1)
CEUS + CT + MRT	3 (2,4)
CEUS + EUS + MRT	2 (1,6)
CEUS + CT + EUS + MRT	1 (0,8)
Gesamt	124 (100)

3.7 Gegenüberstellung verschiedener diagnostischer Verfahren

Von 124 **kontrastmittelverstärkten sonographischen Untersuchungen** bei Patienten mit einer Pankreasraumforderung entsprach die Verdachtsdiagnose in 107 Fällen ((86,3 %), siehe Tabelle 5) der letztendlichen histologischen Diagnose, bei 5 Patienten (4 %) konnte ein Tumor diagnostiziert werden, ohne dass er näher bezeichnet werden konnte, 11 mal (8,9 %) konnte ein Tumor diagnostiziert werden, ohne dass er korrekt differenziert wurde und einmal konnte kein Tumor dargestellt werden, obwohl vorhanden. In diesem Fall wurde bei bereits auswärts gestentetem DHC ein Papillenprozess verdächtigt, der sich sonographisch jedoch nicht visualisieren ließ und daher eine erneute diagnostische ERCP zur Beurteilung der Papillenregion und des distalen DHC empfohlen.

Von 79 **CT Untersuchungen** bei Patienten mit einer Pankreasraumforderung entsprach die Verdachtsdiagnose in 30 Fällen (38,0 %) der letztendlichen histologischen Diagnose, bei 35 Patienten (44,3 %) konnte ein Tumor diagnostiziert werden, ohne dass er näher bezeichnet werden konnte, 5 mal (6,3 %) konnte ein malignitätsverdächtiger Tumor diagnostiziert werden, wurde jedoch falsch eingestuft. 9 mal (11,4 %) konnte der Tumor nicht dargestellt werden. Die Einzelbeschreibungen dieser falsch negativen Fälle sind in Kapitel 3.7.1 bis 3.7.3 dargestellt.

Von 33 **endosonographischen Untersuchungen** bei Patienten mit einer Pankreasraumforderung entsprach die Verdachtsdiagnose in 13 Fällen (39,4 %) der letztendlichen histologischen Diagnose, bei 14 Patienten (42,4 %) konnte ein Tumor diagnostiziert werden, ohne dass er näher bezeichnet werden konnte, 3 mal (9,1 %) konnte ein malignitätsverdächtiger Tumor diagnostiziert werden, wurde jedoch falsch eingestuft. In 3 Fällen (9,1 %) konnte der vorhandene Tumor nicht dargestellt werden. Die korrespondierenden Fallbeschreibungen sind in Kapitel 3.7.1 bis 3.7.3 dargestellt.

Von 7 **MRT Untersuchungen** bei Patienten mit einer Pankreasraumforderung entsprach die Verdachtsdiagnose in 5 Fällen (71,4 %) der letztendlichen histologischen Diagnose, bei einem Patienten konnte ein Tumor diagnostiziert werden, ohne dass er näher bezeichnet werden konnte, in einem Fall konnte der Tumor nicht dargestellt werden (Tab. 5).

Tabelle 5: Gegenüberstellung verschiedener diagnostischer Verfahren bei Pankreasraumforderungen

Untersuchungs- verfahren	Diagnose							
	Artdiagnose korrekt		Raumforderung/ Tumor n.n. bez.		Tumor, nicht korrekt klassifiziert		kein Tumor dargestellt	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
KM-Sonographie (n = 124)	107	(86,3)	5	(4,0)	11	(8,9)	1	(0,8)
CT (n = 79)	30	(38,0)	35	(44,3)	5	(6,3)	9	(11,4)
Endosonographie (n = 33)	13	(39,4)	14	(42,4)	3	(9,1)	3	(9,1)
MRT (n = 7)	5	(71,4)	1	(14,3)			1	(14,3)

3.7.1 Gegenüberstellung verschiedener diagnostischer Verfahren beim Pankreaskarzinom

Von 84 **kontrastmittelverstärkten Sonographien** bei Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose eines Pankreaskarzinoms legte sich der Untersucher in 77 Fällen (91,6 %) in seiner Verdachtsdiagnose korrekt auf ein duktales Pankreaskarzinom fest (Tab. 6). Außerdem wurde 4 mal ein Tumor dargestellt, ohne dass er näher klassifiziert werden konnte bzw. der Untersucher eine konkrete Verdachtsdiagnose äußern konnte. In 2 Fällen lautete die

kontrastsonographische Verdachtsdiagnose maligner retroperitonealer Tumor bzw. neuroendokrines Karzinom DD gastrointestinaler Strumatumor statt des letztendlich histologisch gesicherten Pankreaskarzinoms. Bei einem Patienten war kein Tumor darstellbar, es wurde ein unklarer distaler Gallengangsverschluss diagnostiziert und eine ERCP empfohlen. Bei einem Patienten, bei dem der Kontrastmittelultraschall ein duktales Adenokarzinom diagnostizierte, zeigte sich histologisch lediglich eine chronische fibrosierende Entzündung.

Von 52 **CT Untersuchungen** bei Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose eines Pankreaskarzinoms legte der Untersucher in 17 Fällen (32,7 %) korrekt die Verdachtsdiagnose auf ein duktales Pankreaskarzinom fest. 29 mal (55,8 %) wurde ein Tumor dargestellt, bei dem Malignität verdächtigt bzw. nicht ausgeschlossen werden konnte, ohne dass eine konkrete Verdachtsdiagnose geäußert werden konnte. In einem Fall lautete die computertomographische Diagnose V.a. Metastase bei bekanntem Hodenkarzinom, letztendlich handelte es sich um ein primäres Pankreaskarzinom. Bei 5 Patienten (9,6 %) war kein Tumor darstellbar, obwohl histologisch ein duktales Adenokarzinom diagnostiziert werden konnte.

Von 19 **Endosonographie Untersuchungen** bei Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose eines Pankreaskarzinoms legte der Untersucher in 8 Fällen (42,1 %) korrekt die Verdachtsdiagnose auf ein duktales Pankreaskarzinom fest. Außerdem wurde 9 mal (47,3 %) ein Tumor dargestellt, ohne dass er näher klassifiziert werden konnte bzw. der Untersucher eine konkrete Verdachtsdiagnose äußern konnte. In einem Fall (5,3 %) lautete die endosonographische Diagnose Papillentumor statt des letztendlich histologisch gesicherten Pankreaskarzinoms. Bei einem weiteren Patienten (5,3 %) war kein Tumor darstellbar, obwohl histologisch ein duktales Adenokarzinom diagnostiziert werden konnte.

Von 3 **MRT Untersuchungen** äußerte der Untersucher 3 mal korrekt die Verdachtsdiagnose auf duktales Pankreaskarzinom. Tabelle 6 fasst diese Befunde zusammen.

Tabelle 6: Gegenüberstellung verschiedener diagnostischer Verfahren beim Pankreaskarzinom (n = 84)

Untersuchungs- verfahren	Diagnose							
	duktales Pankreas-CA		Raumforderung/ Tumor n.n. bez.		Tumor, nicht korrekt klassifiziert		kein Tumor dargestellt	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
KM-Sonographie (n = 84)	77	(91,6)	4	(4,8)	2	(2,4)	1	(1,2)
CT (n = 52)	17	(32,7)	29	(55,8)	1	(1,9)	5	(9,6)
Endosonographie (n = 19)	8	(42,1)	9	(47,3)	1	(5,3)	1	(5,3)
MRT (n = 3)	3	(100)						

3.7.1.1 Vergleich Kontrastmittelultraschall und CT beim duktalem Adenokarzinom

Um die Wertigkeit der beiden Verfahren miteinander im Bezug auf das duktales Adenokarzinom vergleichen zu können, wurden diese beim gleichen Patientenkollektiv einander gegenübergestellt. Die folgende Tabelle 7 stellt diese Patienten mit histologisch gesichertem Pankreaskarzinom gegenüber, die sowohl CEUS als auch ein CT erhielten.

Tabelle 7: Vergleich Kontrastmittelultraschall und CT beim duktalem Adenokarzinom (n = 52)

Untersuchungs- verfahren	Diagnose							
	duktales Pankreas-CA		Raumforderung/ Tumor n.n. bez.		Tumor, nicht korrekt klassifiziert		kein Tumor dargestellt	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
KM-Sonographie	46	(88,5)	3	(5,8)	2	(3,8)	1	(1,9)
CT	17	(32,7)	29	(55,8)	1	(1,9)	5	(9,6)

3.7.1.2 Durchschnittliche Größe der diagnostizierten und übersehenen dukталen Adenokarzinome

Die Messung der Tumorgöße im CT ergab einen durchschnittlichen Tumordurchmesser von 39 mm, im CEUS von 46 mm. Die in der CT übersehenen Tumoren waren im Kontrastmittelultraschall 35, 48 bzw. 15 mm und in 2 Fällen jeweils 30 mm groß, einer Durchschnittsgröße von 31,6 mm entsprechend. Der im Kontrastmittelultraschall übersehene Tumor wies in der CT eine Größe von 30 mm auf. Histologisch zeigte sich ein duktales Pankreaskarzinom.

3.7.1.3 Sensitivität hinsichtlich des qualitativen Nachweises eines Pankreastumors und Sensitivität in Bezug auf die genaue Diagnose „duktales Adenokarzinom“

In den Ergebnissen im Bezug auf die Sensitivität wurde zunächst beobachtet, ob die Pankreasraumforderung qualitativ nachgewiesen werden konnte.

Die Kontrastmittelsonographie erreichte beim dukталen Adenokarzinom hinsichtlich des qualitativen Tumornachweises eine Sensitivität von 98,8 %, die CT 90,4 % und die Endosonographie 94,7 %.

In einem weiteren Schritt wurde ausgewertet, wie hoch die Sensitivität in Bezug auf die letztlich histologisch bestätigte korrekte Verdachtsdiagnose ist.

Die Kontrastmittelsonographie erreichte beim dukталen Adenokarzinom hinsichtlich der korrekten Artdiagnose „duktales Adenokarzinom“ eine Sensitivität von 91,6 %, die CT 32,7 % und die Endosonographie 42,1 %. In der CT sowie der Endosonographie war den Untersuchern keine Differenzierung zwischen einem dukталen Pankreaskarzinom bzw. einem neuroendokrinen Tumor möglich.

3.7.2 Gegenüberstellung verschiedener diagnostischer Verfahren bei neuroendokrinen Tumoren

Von 18 **kontrastmittelverstärkten Sonographien** legte sich der Untersucher in 15 Fällen (83,3 %) in der Verdachtsdiagnose korrekt auf einen neuroendokrinen Tumor fest (Tab. 8).

Außerdem wurde 3 mal ein Tumor dargestellt, ohne dass er näher klassifiziert werden konnte bzw. der Untersucher eine konkrete bzw. korrekte Verdachtsdiagnose äußern konnte.

Die Verdachtsdiagnosen bei den nicht korrekt klassifizierten Tumoren lauteten duktales Adenokarzinom, dies aufgrund einer Hypovaskularisation des Tumors bzw. V.a. Lymphknotenmetastase eines metastasierten Prostatakarzinoms.

In einem Fall lautete die kontrastsonographische Verdachtsdiagnose neuroendokriner Tumor statt des letztendlich histologisch gesicherten Pankeasadenoms (falsch positiv).

Von 10 **CT Untersuchungen** legte sich der Untersucher 4 mal (40 %) korrekt auf einen neuroendokrinen Tumor fest. Außerdem wurde 4 mal ein Tumor gesehen, ohne dass er näher klassifiziert werden konnte und einmal ein Tumor dargestellt, der nicht korrekt klassifiziert, sondern als duktales Pankreaskarzinom diagnostiziert wurde. Ein kontrastmittelsonographisch und endosonographisch dargestelltes Insulinom von 13 mm Größe im Pankreasschwanzbereich konnte im CT und MRT nicht dargestellt werden.

Von 6 **Endosonographien** legte sich der Untersucher 2 mal korrekt auf einen neuroendokrinen Tumor fest. Außerdem wurde 4 mal ein Tumor gesehen, ohne diesen näher zu bezeichnen.

Von 4 **MRT Untersuchungen** legte sich der Untersucher 2 mal korrekt auf einen neuroendokrinen Tumor fest. Einmal wurde eine Raumforderung dargestellt, ohne sie näher zu klassifizieren und einmal wurde kein Tumor dargestellt, obwohl vorhanden.

Tabelle 8 fasst die o.g. Ergebnisse in Bezug auf neuroendokrine Tumoren systematisch zusammen.

Tabelle 8: Neuroendokrine Tumore, Ergebnisse diagnostischer Verfahren

Untersuchungs- verfahren	Diagnose							
	neuroendo- kriner Tumor		Raumforderung/ Tumor n.n. bez.		Tumor, nicht korrekt klassifiziert		kein Tumor dargestellt	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
KM-Sonographie (n = 18)	15	(83,3)	1	5,6	2	(11,1)	0	(0)
CT (n = 10)	4	(40,0)	4	(40,0)	1	(10,0)	1	(10,0)
Endosonographie (n = 6)	2	(33,3)	4	(66,7)	0	(0)	0	(0)
MRT (n = 4)	2	(50,0)	1	(25,0)	0	0	1	(25,0)

3.7.2.1 Vergleich Kontrastmittelultraschall und CT bei neuroendokrinen Tumoren

Um die unterschiedliche diagnostische Wertigkeit der beiden Verfahren miteinander im Bezug auf neuroendokrine Tumoren vergleichen zu können, wurden sie noch einmal direkt und beim gleichen Patientenkollektiv einander gegenübergestellt (Tab. 9).

Tabelle 9: Vergleich Kontrastmittelultraschall und CT bei neuroendokrinen Tumoren (n = 10)

Untersuchungs- verfahren	Diagnose							
	neuroendo- kriner Tumor		Raumforderung/ Tumor		Tumor, nicht korrekt klassifiziert		kein Tumor dargestellt	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
KM-Sonographie (n = 10)	8	(80,0)	1	(10,0)	1	(10,0)	0	(0)
CT (n = 10)	4	(40,0)	4	(40,0)	1	(10,0)	1	(10,0)

Die in der CT bzw. CEUS diagnostizierten Tumore waren durchschnittlich 38,6 mm bzw. 40,1 mm, der in der CT nicht darstellbare Tumor war 13 mm groß.

3.7.2.2 Sensitivität der Untersuchungsverfahren hinsichtlich des qualitativen Nachweises eines Pankreastumors und Sensitivität in Bezug auf die Artdiagnose „neuroendokriner Tumor“

In den Ergebnissen im Bezug auf die Sensitivität wurde zunächst beobachtet, ob die Pankreasraumforderung qualitativ nachgewiesen konnte.

Die Kontrastmittelsonographie erreichte bei neuroendokrinen Tumoren hinsichtlich des qualitativen Tumornachweises eine Sensitivität von 100 %, die CT 90 % und die Endosonographie ebenfalls 100 %.

In einem weiteren Schritt wurde ausgewertet, wie hoch die Sensitivität im Bezug auf die letztlich histologisch bestätigte korrekte Verdachtsdiagnose ist.

Die Kontrastmittelsonographie erreichte bei neuroendokrinen Tumoren hinsichtlich der korrekten Artdiagnose „neuroendokriner Tumor“ eine Sensitivität von 83,3 %, die CT 40 % und die Endosonographie 33,3 %. In der CT sowie der Endosonographie war den Untersuchern keine Differenzierung zwischen einem duktalem Pankreaskarzinom bzw. einem neuroendokrinen Tumor möglich.

3.7.3 Gegenüberstellung verschiedener diagnostischer Verfahren bei anderen Tumoren

Von 3 kontrastmittelverstärkten Sonographien legte sich der Untersucher 2 mal korrekt auf ein Pankreasadenom (zystische Neoplasie) fest (Tab. 10).

In einem Fall fand eine Resektion statt, obwohl kein primärer Malignitätsverdacht vorhanden war, da die Patientin zum Diagnosezeitpunkt erst 17 Jahre alt, der Tumor 60 mm groß war und klinische Beschwerden verursachte. Im OP-Präperat zeigte sich eine Pankreatitis im Randbereich des Resektats als Ursache der Beschwerden, wahrscheinlich aufgrund lokaler Seitengangsstauung.

Beim zweiten Patient fand eine Punktion aufgrund des double duct sign mit Pankreasgangstauung (bis 1 cm) und Stauungsatrophie des Pankreas statt. Daher war eine Malignität nicht ausschließbar. Nach negativem histologischen Befund fand trotz Stauungsatrophie des Pankreas aufgrund fortgeschrittenen Alters (79 Jahre) keine Operation statt.

In einem dritten Fall wurde ein muzinöses Pankreaszystadenom (muzinös-zystische Neoplasie (MCN)) fälschlich als NET klassifiziert. Im späteren Verlauf entwickelte sich aus dem histologisch nachgewiesenen muzinösen Zystadenom mit einer proliferativen Aktivität mit max. 10 % positiv markierten Tumorzellkernen über Jahre letztendlich ein muzinöses Zystadenokarzinom, welches in die Leber metastasierte.

Von 3 CT Untersuchungen legte sich der Untersucher einmal korrekt auf ein Pankreasadenom (zystische Neoplasie) fest. Außerdem wurde ein histologisch nachgewiesenes Zystadenom als Zystadenokarzinom klassifiziert und einmal nur eine Raumforderung ohne nähere Klassifizierung beschrieben.

Eine endosonographische Untersuchung wurde bei einem der 3 Fälle durchgeführt, hierbei wurde ein unklarer Tumor diagnostiziert.

Von 4 kontrastmittelverstärkten Sonographien legte sich der Untersucher 4 mal korrekt auf ein Papillenkarzinom fest.

Bei 3 CT Untersuchungen legte sich der Untersucher einmal korrekt auf ein Papillenkarzinom fest, einmal wurde kein Tumor dargestellt und einmal wurde lediglich ein Divertikel der Papilla vateri beschrieben.

Die Endsonographie stellte in einem Fall korrekt ein Papillenkarzinom dar, in einem weiteren Fall wurde fälschlicherweise ein distales cholangiozelluläres Karzinom diagnostiziert, wobei sich histologisch ein Papillenkarzinom zeigte.

Von 7 kontrastmittelverstärkten Sonographien legte sich der Untersucher 7 mal korrekt auf Metastasen im Pankreas fest.

Bei allen 6 CT Untersuchungen diagnostizierte der Untersucher korrekt Metastasen.

Bei 2 endosonographischen Untersuchungen legte sich der Untersucher in einem Fall korrekt auf eine Metastase fest und in einem Fall wurde ein Tumor dargestellt, wobei der Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor geäußert wurde.

Von 3 kontrastmittelverstärkten Sonographien legte sich der Untersucher einmal korrekt auf ein distales cholangiozelluläres Karzinom fest. Zweimal wurde ein Tumor erkannt, ohne ihn korrekt zu klassifizieren. Die Verdachtsdiagnose in diesen beiden Fällen lautete Papillenadenom DD lokale Sklerosierung bzw. duktales Pankreaskopfkarzinom.

Bei 3 CT Untersuchungen wurde 2 mal ein Tumor erkannt, einmal davon korrekt als distales cholangiozelluläres Karzinom klassifiziert, einmal als Pankreaskopftumor DD Raumforderung bzw. DD Schwellung bewertet und einmal gar kein Anhalt für eine Raumforderung gesehen.

Die Endosonographie konnte einmal korrekt ein distales cholangiozelluläres Karzinom darstellen. In den beiden anderen Fällen wurde lediglich ein echoarmes Areal im Pankreaskopf DD Anteile des Proc. uncinatus bzw. ein echoarm verändertes Parenchym und keine klare Abgrenzung einer Raumforderung beschrieben.

Die Kontrastmittelsonographie konnte die IPMN nicht korrekt diagnostizieren, es wurde ein Zystadenom diagnostiziert.

Bei der sarkomatösen Primärneoplasie mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen wurde mit dem kontrastmittelverstärkten Ultraschall fälschlicherweise ein Zystadenokarzinom diagnostiziert, die CT vermutete ein Pankreaskarzinom.

Das Sarkom wurde durch den kontrastmittelverstärkten Ultraschall korrekt diagnostiziert, die CT stellte einen Tumor dar, ohne ihn näher zu klassifizieren.

Das NHL und das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom wurden in der kontrastmittelverstärkten Sonographie fälschlicherweise für ein duktales Pankreaskarzinom gehalten. Die Tabelle 10 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 10: Gegenüberstellung verschiedener diagnostischer Verfahren bei anderen Tumoren

Kontrastmittelverstärkte Sonographie

Diagnose	korrekt	Raumforderung/ Tumor n.n. bez.	Tumor, nicht korrekt klassifiziert	kein Tumor dargestellt
Pankreasadenom (n = 3)	2		1	
Papillenkarzinom (n = 4)	4			
Metastase (n = 7)	7			
distales cholangiozelluläres Karzinom (n = 3)	1		2	
IPMN (n = 1)			1	
sarkomatöse Primärneoplasie mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen (n = 1)			1	
Sarkom (n = 1)	1			
NHL (n = 1)			1	
großzelliges-B-Zell- Lymphom (n = 1)			1	

Computertomographie

Diagnose	korrekt	Raumforderung/ Tumor n.n. bez.	Tumor, nicht korrekt klassifiziert	kein Tumor dargestellt
Pankreasadenom (n = 3)	1	1	1	
Papillenkarzinom (n = 3)	1			2
Metastasen (n = 6)	6			
distales cholangiozelluläres Karzinom (n = 3)	1		1	1
sarkomatöse Primärneoplasie mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen (n = 1)			1	
Sarkom (n = 1)		1		

Endosonographie

Diagnose	korrekt	Raumforderung/ Tumor n.n. bez.	Tumor, nicht korrekt klassifiziert	kein Tumor dargestellt
Pankreasadenom (n = 1)		1		
Papillenkarzinom (n = 2)	1		1	
Metastase (n = 2)	1		1	
distales cholangiozelluläres Karzinom (n = 3)	1			2

3.7.4 Chronische Pankreatitis in den verschiedenen Bildgebungsverfahren

In der kontrastmittelverstärkten Sonographie wurde einmal fälschlicherweise ein duktales Pankreaskarzinom mit karzinomassoziierter Pankreatitis diagnostiziert. Die CT schloss sich der Diagnose an, die Endosonographie stellte ebenfalls fälschlicherweise einen Tumor dar. Die Patientin erhielt eine Whipple-Operation, die histologische Aufarbeitung des Resektats zeigte eine fokale Pankreatitis ohne Anhalt für ein Karzinom.

In einem weiteren Fall diagnostizierte die kontrastmittelverstärkte Sonographie korrekt eine fokale Pankreatitis mit der DD zystisches Adenom, die CT diagnostizierte ebenfalls eine chronische Pankreatitis, die Histologie bestätigte eine fokale Pankreatitis.

Bei einer anderen Patientin stellte die kontrastmittelverstärkte Sonographie korrekt eine chronische Pankreatitis dar, wobei ein zystisches Adenom bzw. ein duktales Adenokarzinom nicht ausgeschlossen werden konnte, die Histologie bestätigte eine chronische Pankreatitis.

Kapitel 4: Diskussion

4.1 Pathogenese des duktales Pankreaskarzinoms

Duktale Pankreasadenokarzinome entwickeln sich aus nichtinvasiven Vorläuferläsionen, sog. pankreatischen intraepithelialen Neoplasien (PanIN) sowie aus intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN) oder muzinös-zystischen Neoplasien (Hruban, Takaori et al. 2004; Vincent, Herman et al. 2011).

Genetische Faktoren bei der Tumorentstehung sind u.a. die mutationsbedingte Aktivierung des KRAS Onkogens (Rozenblum, Schutte et al. 1997; Matsuo, Campbell et al. 2009) sowie eine chromosomale Telomerverkürzung, beides findet bereits bei den PanIN Vorläuferläsionen statt (van Heek, Meeker et al. 2002; Matsuo, Campbell et al. 2009; Hong, Heaphy et al. 2011). Eine Inaktivierung des Tumorsuppressorgens BRCA2 findet hingegen erst in fortgeschrittenen pankreatischen intraepithelialen Neoplasien und invasiven Karzinomen statt (Vincent, Herman et al. 2011).

Weitere genetische Anomalien betreffen Regulatoren der Gentranskription wie den Kernrezeptor Liver receptor homolog-1 (LRH-1), welchem bei der Zelldifferenzierung im sich entwickelnden Pankreas eine Rolle zukommt. Dessen Transkription ist in Pankreastumorzellen im Vergleich zu normalen duktales Pankreasepithelzellen 30fach erhöht, was den LRH-1 Rezeptor zu einem potentiellen Zielmolekül in der Behandlung des duktales Adenokarzinoms macht (Benod, Vinogradova et al. 2011).

Eine weitere molekulargenetische Veränderung, die als diagnostischer Marker nützlich sein könnte, betrifft die Überexpression von micro-RNAs bereits in PanINs, welche auch als serologischer Marker für das Pankreaskarzinom dienen könnten (du Rieu, Torrisani et al. 2010; Li, Omura et al. 2010). Allerdings sind diese micro-RNAs auch bei der chronischen Pankreatitis im Vergleich zu gesunden Patienten erhöht (Li, Omura et al. 2010), was die Bedeutung von bildgebenden Verfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik unterstreicht.

Die Kombination von bildgebenden Verfahren mit den o.g. molekulargenetischen Methoden, die bereits Vorläuferläsionen erkennen lassen, könnten zukünftig wertvolle Verfahren zur Frühdiagnostik darstellen, da zwischen der initialen Mutation und der Entstehung einer Tumorzelle ca. 10 Jahre liegen und ca. weitere 5 Jahre vergehen, bis eine Metastasierung stattfindet (Yachida, Jones et al. 2010; Vincent, Herman et al. 2011).

4.1.1 Pathologie des duktales Pankreasadenokarzinoms

Das duktale Pankreaskarzinom gehört zu den malignen epithelialen Tumoren. Es besteht aus schleimbildenden, glandulären Formationen, die kleine und mittelgroße pankreasgangartige Strukturen ausbilden (duktales Adenokarzinom) (Abb. 6, 7a, 7b) (Riede 2004).

Die duktales Adenokarzinome des Pankreas sind makroskopisch derb-weißlich und weisen zentrale Nekrosen sowie eine periphere Bindegewebsneubildung auf (Abb. 5).



Abb. 5: Duktales Pankreaskarzinom
Uncharakteristischer Tumorherd (Pfeil) mit Stenose des Ductus pancreaticus major
(Riede 2004)

Mikroskopisch lassen sich die Pankreaskarzinome nach dem Grad ihrer Gewebsdifferenzierung einteilen. Bei gut differenzierten Adenokarzinomen können Wachstumsmuster und das zytologische Bild starke Ähnlichkeiten mit einer chronischen Pankreatitis aufweisen (Capella, Albarello et al. 2011). Weniger differenzierte Tumoren zeigen ein Nebeneinander von hoch differenzierten Drüsenformationen und wenig ausgereiften tubulären Strukturen (Riede 2004).

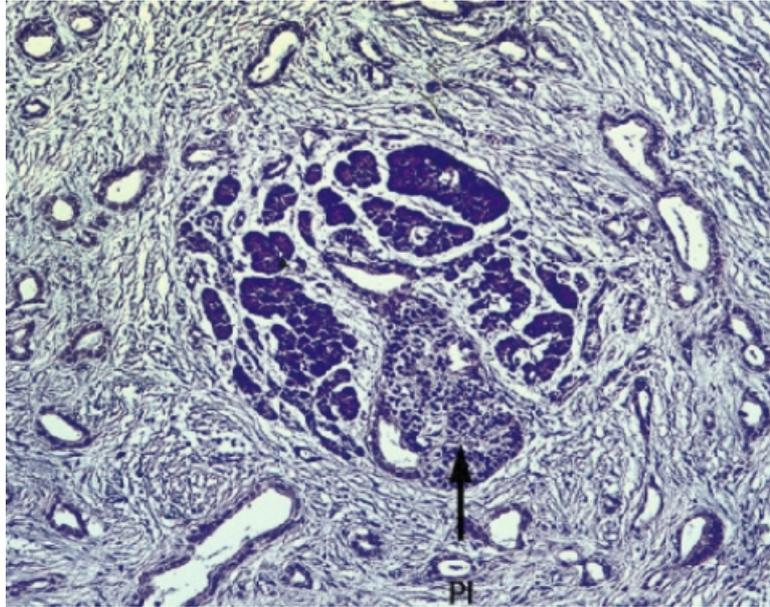


Abb. 6: Adenokarzinom mit zentraler Pankreasinsel (PI), umgeben vom exkretorischen Pankreasgewebe (Riede 2004)

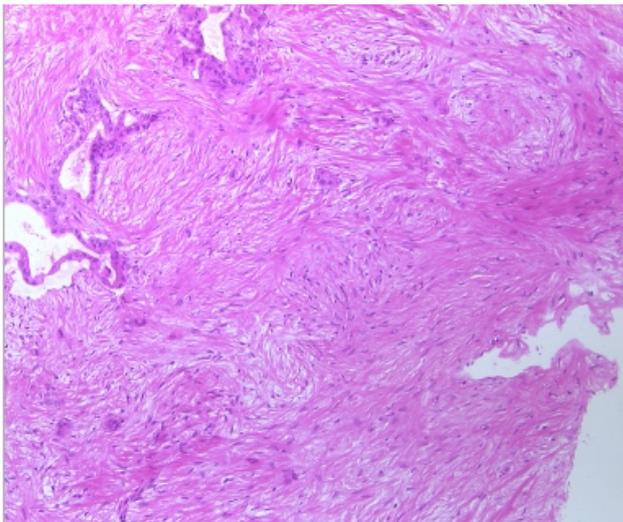


Abb. 7a: Duktales Pankreaskarzinom, Übersicht

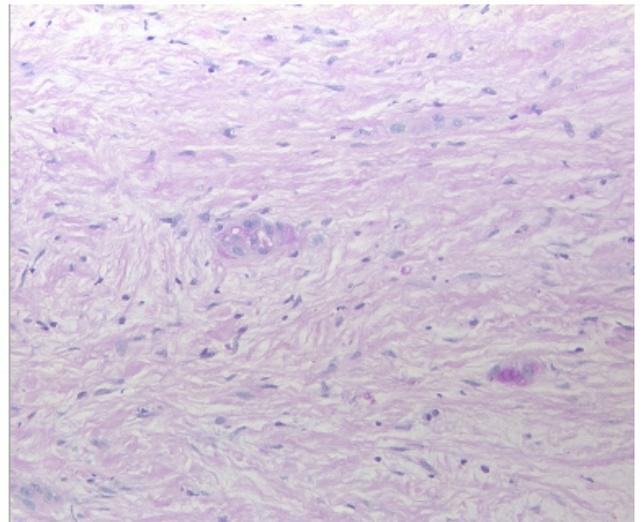


Abb. 7b: Detailvergrößerung: Ausgeprägte Stromareaktion mit nur kleinen Tumorzellnestern

Um die regenerativen duktafen Läsionen einer chronischen Pankreatitis vom duktafen Adenokarzinom differentialdiagnostisch besser abzugrenzen, können immunhistochemische Färbungen auf bestimmte Marker hilfreich sein, u.a. die Tumorsuppressorgene SMAD4 (DPC4) und p53 (bei 55 % bzw. 70 % der duktafen Adenokarzinome inaktiviert) (Capella, Albarello et al. 2011; Remmers, Bailey et al. 2011). CEA und CA125 sind auch bei PanIN vorzufinden und

stellen daher unspezifischere Marker für das duktales Adenokarzinom dar (Capella, Albarello et al. 2011).

Ist die Diagnose eines duktales Pankreasadenokarzinoms gestellt, unterscheidet man anhand der WHO Klassifikation 6 histologische Varianten an Karzinomen, namentlich adenosquamöse Karzinome, undifferenzierte (anaplastische) Karzinome, undifferenzierte Karzinome mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen, muzinöse nicht-zystische Karzinome, Siegelring Karzinome und gemischte duktales-endokrine Karzinome. Das Grading wird nach dem WHO Grading Schema durchgeführt (Capella, Albarello et al. 2011).

4.1.2 Pathologie neuroendokriner Tumore

Neuroendokrine Tumoren werden in endokrin aktive (funktionelle) und endokrin inaktive (nicht-funktionelle) Tumore unterteilt. Die größte Gruppe endokrin aktiver Tumore unter den neuroendokrinen Tumoren des Pankreas sind die von den B-Inselzellen ausgehenden Insulinome (Abb. 8). Die Gastrinome sind die zweithäufigsten endokrin aktiven Pankreastumoren und durch die Hypersekretion von Gastrin charakterisiert (Abb. 9a und 9b) (Riede 2004; Toyoshima, Chida et al. 2012). Neuroendokrine Tumoren sind relativ selten und ihre Prognose kann nur schwer vorausgesagt werden, wenn sie nur auf den zytologischen und histologischen Eigenschaften des Tumors basiert (Takahashi, Akishima-Fukasawa et al. 2007).

Dies zeigt sich u.a. in retrospektiven Studien, in denen Patienten mit neuroendokrinen Pankreastumoren, die als „gut differenziert“, „benigne“ oder mit „unsicherem Verhalten“ klassifiziert wurden, unter einem Rezidiv litten oder starben (Takahashi, Akishima-Fukasawa et al. 2007). Variablen, die die Proliferation und Invasivität des Tumors repräsentieren sollen, sind nach Takahashi und Kollegen u.a. die Tumorgroße, die Mitoserate, der Ki-67-Proliferationsindex und der Nachweis einer perineuralen und einer Gefäßinvasion (Takahashi, Akishima-Fukasawa et al. 2007).

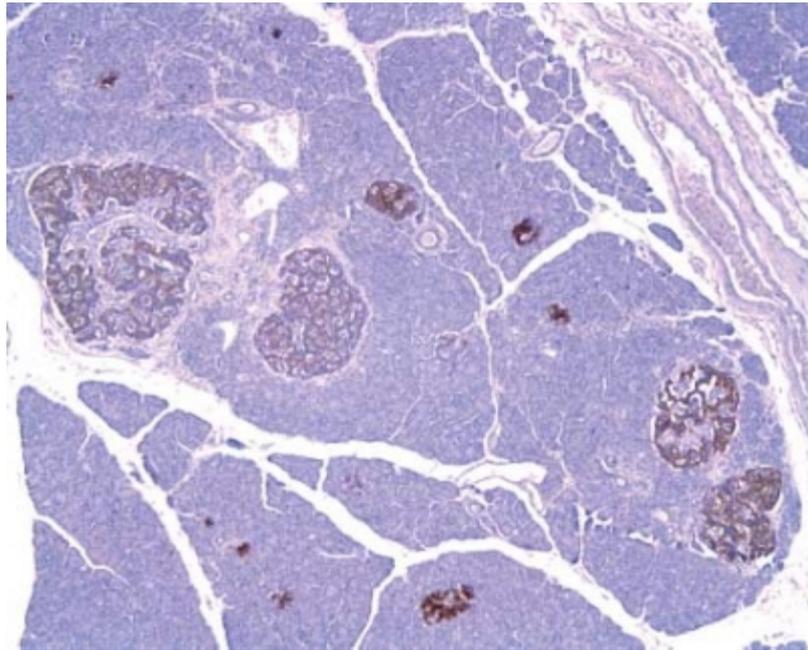


Abb. 8: Insulinomatose des Pankreas mit multiplen Mikrotumoren, die sich mit Insulin anfärben (Kloppel 2011)

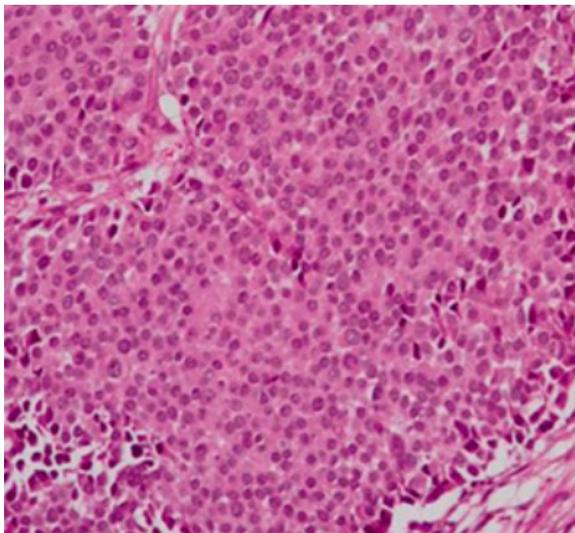


Abb. 9a: Bronchiale Metastase eines neuroendokrinen Tumors (Toyoshima, Chida et al. 2012)

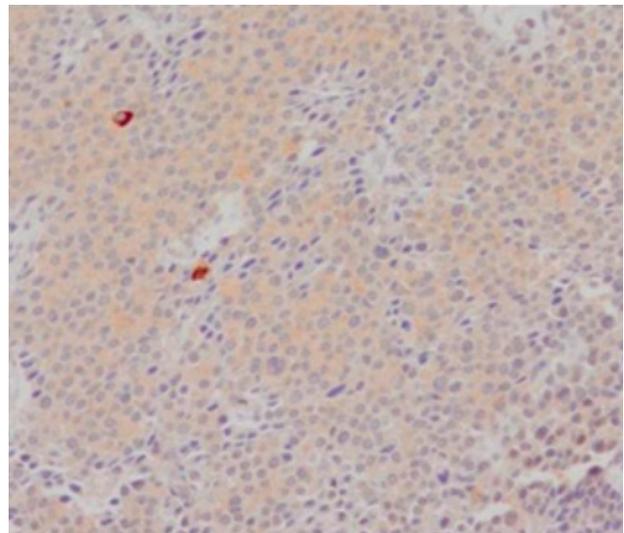


Abb. 9b: Bronchiale Metastase eines neuroendokrinen Tumors: in der immunhistochemischen Färbung zeigt sich der Nachweis von Gastrin (Toyoshima, Chida et al. 2012)

4.1.3 Durch diagnostische Maßnahmen gewonnene Proben und deren Beurteilung durch den Pathologen

Grundsätzlich gibt es verschiedene Untersuchungsmethoden, aufgrund derer der Pathologe die Dignität von Raumforderungen im Pankreas voneinander abgrenzen kann. Bei der endosonographisch gesteuerten Feinnadelaspirationszytologie werden laut Literatur Sensitivitäten und Spezifitäten von 91 % bzw. 100 % erreicht, wobei diese Werte im klinischen Alltag in der Regel nicht ganz erreicht werden (Raut, Grau et al. 2003). Der Ultraschall- oder CT-gesteuerten percutan-transabdominellen Feinnadelpunktion wird eine Spezifität von bis zu 99 % für die Gewebediagnose bescheinigt, die Sensitivität erreicht Werte von 83 % (Niederrau and Grendell 1992). Bei dieser Methode werden zusammenhängende Zellformationen und deutlich größere Gewebszylinder als bei der endosonographischen Punktion gewonnen.

4.2 Stadieneinteilung, familiäre Formen und Screening beim Pankreaskarzinom

4.2.1 TNM Klassifikation des exokrinen Pankreaskarzinoms (UICC 2010)

Primärtumor (T)

TX	Primärer Tumor kann nicht beurteilt werden
T0	Keine Evidenz für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf das Pankreas beschränkt, ≤ 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor auf das Pankreas beschränkt, mehr als 2 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior

Regionale Lymphknoten (N)

NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Befall regionärer Lymphknoten

Distale Metastasen (M)

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

4.2.2 Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

(Vincent, Herman et al. 2011)

4.2.3 Resektabilitätsbeurteilung des Pankreaskarzinoms

Die bedeutendsten Kriterien zur Beurteilung der lokalen Resektabilität ist die Infiltration der großen peripankreatischen Arterien. Nach der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) gelten diejenigen Pankreaskarzinome als irresektabel,

- die den Truncus coeliacus oder die A. mesenterica superior infiltrieren (entsprechend einer T4-Situation der TNM-Klassifikation von 2005 bzw. Stadium III der UICC)
- die die A. hepatica communis infiltrieren
- bei denen bereits Fernmetastasen nachgewiesen werden konnten (Stadium IV der UICC) oder
- bei tumorbedingtem Verschluss der V. mesenterica superior oder der Pfortader (Stadium II der UICC) (Grenacher and Klaus 2009).

4.2.4 Überlebensraten des duktales Pankreaskarzinoms in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Stadium	Medianes Überleben	
Stadium I	20-24 Monate (postop.)	5-Jahres-Überlebensrate 10-30 %
Stadium II		
Stadium III		2-Jahres-Überlebensrate 10 %
Stadium IV		Ein-Jahres-Überlebensrate 20-35 %

Leider können nur ca. 10-15 % der Patienten (Stadium I-II) einer Tumorresektion unterzogen werden (Grenacher and Klauss 2009).

4.2.5 Familiäre Formen des duktales Pankreaskarzinoms

Ungefähr 5 bis 10 % aller Pankreaskarzinome treten familiär auf (Shi, Hruban et al. 2009). Das Risiko für das Vorliegen eines familiären Pankreaskarzinoms ist besonders hoch, wenn das Erkrankungsalter des Patienten < 50 Jahre beträgt. Bei Familienangehörigen ersten Grades ist das Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms bis zu neunfach erhöht (Klein, Brune et al. 2004). PanIN als Vorläuferläsionen, insbesondere die schlecht differenzierten, werden bei den Patienten mit familiärer Vorbelastung ebenfalls häufiger gefunden als bei Patienten ohne positive Familienanamnese (Shi, Klein et al. 2009). Menschen, die Angehörige ersten Grades besitzen, die am Pankreaskarzinom erkrankt waren, weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko an einem Mammakarzinom, Ovarialkarzinom oder Gallengangskarzinom zu sterben, auf (Wang, Brune et al. 2009). Dies macht deutlich, dass in diesen Fällen eine detaillierte Familienanamnese notwendig ist, die im klinischen Alltag jedoch nicht immer durchgeführt wird (Grover, Stoffel et al. 2004).

4.2.6 Screening auf resektable Vorläuferläsionen

Die hohe Mortalität des Pankreaskarzinoms ist u.a. durch die späte Diagnose bedingt, weshalb sich viele Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden. Dies hat zu zahlreichen Bemühungen geführt Individuen zu screenen. Hierzu wurden verschiedenste bildgebende Verfahren wie ERCP, CT oder endoskopischer Ultraschall, oft auch in Kombination, verwendet (Brentnall, Bronner et al. 1999; Canto, Goggins et al. 2004; Brune, Abe et al. 2006; Canto, Goggins et al. 2006).

Canto und Kollegen diagnostizierten endosonographisch bei klinisch asymptomatischen Patienten mit familiär gehäufte Inzidenz bezüglich des Pankreaskarzinoms bei 6 von 38 Patienten Pankreasraumforderungen bzw. führten nach 12 Monaten eine CT bzw. endosonographische Kontrolluntersuchungen durch, wodurch bei 8 von 78 Patienten Malignomvorstufen gefunden werden konnten (Canto, Goggins et al. 2004; Canto, Goggins et al. 2006). In einer weiteren Pilotstudie untersuchten Brentnall et al. 14 Patienten, die eine positive Familienanamnese bezüglich eines Pankreaskarzinoms aufwiesen, mittels ERCP, endoskopischem Ultraschall und CT. 7 der 14 Patienten wiesen im endoskopischen Ultraschall

sowie der ERCP Auffälligkeiten auf, sodass sie einer Resektion der zuvor beschriebenen Raumforderungen unterzogen wurden, wonach sich histologisch Dysplasien, die von low-grade bis zum Carcinoma in situ reichten, zeigten. Die CT zeigte bei 4 der o.g. 7 Patienten keine Auffälligkeiten sowie bei 3 Patienten lediglich eine Atrophie bzw. eine chronische Pankreatitis, womit die Eignung der Methode bezüglich des Screenings auf resektable Vorläuferläsionen eingeschränkt sein könnte (Brentnall, Bronner et al. 1999).

Ein idealer Screening-Test für die frühen Pankreaskarzinome wäre ein hoch präziser Blutmarker, der non-invasiv gemessen werden könnte.

Verschiedene Parameter wie Makrophagen-Inhibitor-Zytokin 1 (MIC-1), CA 19-9, mRNA und der monoklonale Antikörper PAM4 wurden in Bezug auf ihre Fähigkeit, das Pankreaskarzinom im Frühstadium zu detektieren, untersucht, leider jedoch erwiesen sich diese sämtlich als zu unsensitiv bzw. unspezifisch (Koopmann, Rosenzweig et al. 2006; Harsha, Kandasamy et al. 2009; Gold, Goggins et al. 2010).

4.3 Bildgebung bei Pankreastumoren

Die Differentialdiagnose von Pankreasraumforderungen gestaltet sich im klinischen Alltag schwierig. Methoden, die bei der Diagnostik von Pankreasraumforderungen etabliert sind, sind die konventionelle B-Bild-Sonographie, die CT, die als Referenzbildgebungsmethode gilt, die MRT, die Endosonographie und neuerdings auch die kontrastmittelverstärkte Sonographie.

4.3.1 Grauwertbild von Pankreasraumforderungen

Als Basisdiagnostik bei der Beurteilung von Pankreasraumforderungen kommt meist die konventionelle Sonographie zum Einsatz.

Hierbei kann die Abgrenzbarkeit, Kontur und Homogenität der Tumore beurteilt werden. Als Malignitätskriterium gilt insbesondere ein Pankreasgangstau distal einer Pankreasraumforderung.

Die Sensitivität und vor allem die Spezifität dieser Bildgebungstechnik sind jedoch insgesamt gering, eine verbindliche Aussage über die Dignität der Raumforderungen ist häufig nicht möglich (Beyer-Enke, Hocke et al. 2010). Die Ergebnisse differieren erheblich und liegen in Studien zwischen 88,6 % bis 94 % bzw. nur 44 % (Karlson, Ekbom et al. 1999; Beyer-Enke, Hocke et al. 2010).

In der vorliegenden Untersuchung stellte sich der überwiegende Teil der Pankreasraumforderungen, dem hohen Anteil an Pankreaskarzinomen entsprechend, im B-Bild als echoarm und polyzyklisch dar. Weitere Charakteristika der konventionellen Sonographie und der Endosonographie wie die Erweiterung des Gallen- oder Pankreasganges stellen wichtige Malignitätskriterien dar (Abb. 13a). Dies wird durch zahlreiche Studien unterlegt. Eine Erweiterung des Pankreasganges ist endosonographisch bei bis zu 65 % der Patienten mit malignem Tumor vorhanden. War der Pankreasgang nicht erweitert, war bei den diagnostizierten Raumforderungen in nur 17 % eine Malignität zu beobachten (Rodriguez and Faigel 2010). Allerdings differieren die Angaben zum Teil beträchtlich. In einer weiteren Studie war beim Pankreaskarzinom in der ERCP eine Gangerweiterung in 48 % der Fälle zu beobachten, wohingegen sich bei der chronischen Pankreatitis eine Gangerweiterung in nur 15 % zeigte, das double duct sign war in 38 % der Fälle mit Karzinom und 7 % der Fälle mit chronischer Pankreatitis vorhanden (Inoue, Ohuchida et al. 2003). Diese Angaben differieren mit einer weiteren Studie, in der computertomographisch bei 22 % von 77 Patienten mit dilatiertem Pankreasgang ein Karzinom zu beobachten war, wohingegen 52 % der Patienten an einer chronischen Pankreatitis erkrankt waren. Allerdings wiesen 58 % mit double duct sign ein Karzinom auf, jedoch nur 12 % eine chronische Pankreatitis (Edge, Hoteit et al. 2007).

In der hier durchgeführten Untersuchung stellte die Erweiterung des Pankreasganges einen deutlichen Hinweis auf Malignität dar, sie war bei 64,3 % aller Patienten mit der Diagnose eines Pankreaskarzinoms und bei 84,3 % der Patienten mit Pankreaskopfkarzinom vorhanden, der Gallengang war bei 66,7 % der Patienten mit Pankreaskopfkarzinom erweitert und das double duct sign bei 54,9 % der Patienten mit Pankreaskopfkarzinom vorhanden.

Bei der differentialdiagnostischen Entscheidung zwischen Pankreaskarzinom und neuroendokrinen Tumor sind diese Merkmale nicht hilfreich (Rickes, Unkrodt et al. 2000).

Dennoch stellt die konventionelle Sonographie zur Ersteinschätzung des Pankreas und dem qualitativen Nachweis von Pankreasraumforderungen ein nützliches Screeningverfahren dar, das im ambulanten und stationären Bereich breit verfügbar ist und zudem ohne Strahlenbelastung bzw. anderen Toxizitäten durchgeführt werden kann.

Informationen, die durch die konventionelle Sonographie gewonnen werden können, sind topographischer und morphologischer Natur, wie z.B.:

- Größe, Anzahl und Lokalisation der Pankreasraumforderungen
- Struktur der Raumforderungen (solide, zystisch, komplex)
- Beteiligung angrenzender Organe

- Vergrößerung von Lymphknoten
- Gefäßinvasion
- Metastasierung in andere Organe

Auch in der vorliegenden Untersuchung konnte mit Hilfe der B-Bild-Sonographie häufig noch keine definitive Aussage über die Dignität und die Differenzierung der Raumforderung gemacht werden. Sie ist jedoch zur Identifizierung suspekter, in der darauffolgenden kontrastmittelverstärkten Sonographie näher zu differenzierender Tumore von Bedeutung. In den meisten Kliniken wird im Anschluss an die konventionelle Sonographie eine Computertomographie durchgeführt, falls aufgrund der nur unspezifischen Charakteristika der konventionellen Sonographie keine genaue Aussage gemacht werden kann.

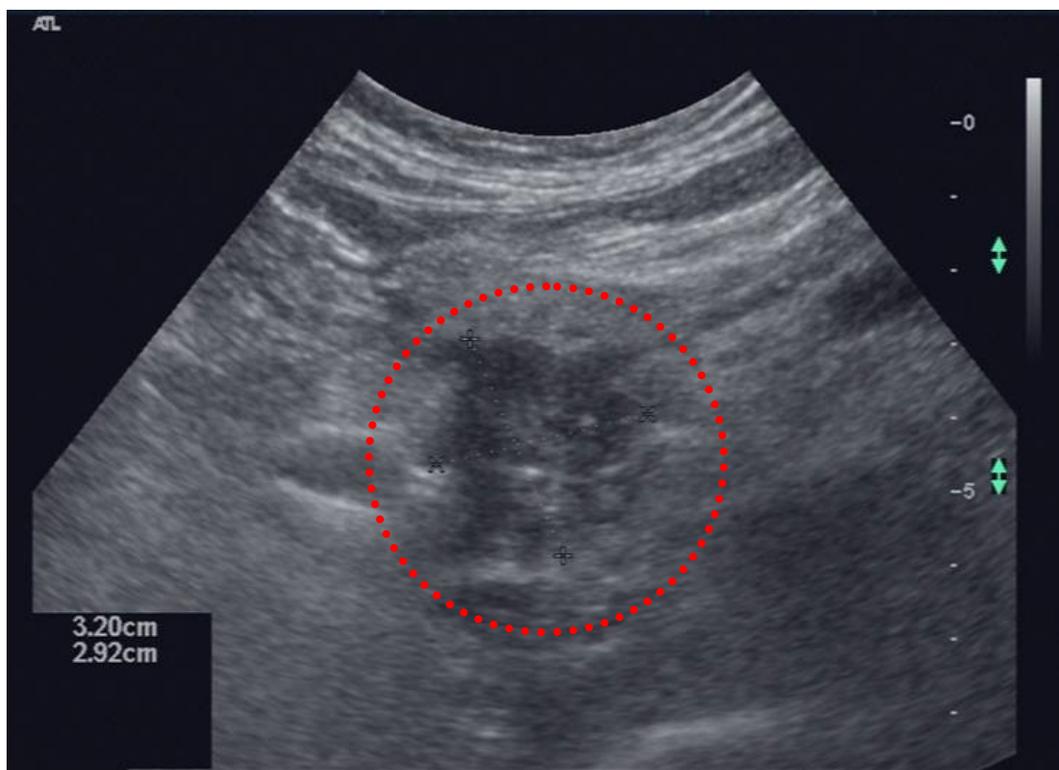


Abb. 10: B-Bild: duktales Pankreaskarzinom: echoarmer, polyzyklischer Tumor

4.3.2 Kontrastmittelverstärkte Sonographie bei Pankreasraumforderungen

In der Vergangenheit wurde in Studien nach der Beurteilung des Pankreas mittels konventioneller Sonographie zur weiteren Differenzierung von Pankreas- und auch

Leberraumforderungen die konventionelle Power-Doppler-Sonographie und die echosignalverstärkte Power-Doppler-Sonographie durchgeführt (Rickes, Ocran et al. 2002; Rickes, Unkrodt et al. 2002; Rickes, Schulze et al. 2003; Rickes, Unkrodt et al. 2003).

Die konventionelle Power-Doppler-Sonographie ist zur Darstellung langsamer Blutflüsse nicht ausreichend sensitiv, kann jedoch für die Detektion einer Gefäßinvasion durch das Karzinom nützlich sein (Rickes, Unkrodt et al. 2000; Kaneko, Kimata et al. 2002).

Als erstes sonographisches Kontrastmittel zur Diagnostik von Pankreas- und Leberraumforderungen wurde Levovist verwendet. In einzelnen Studien konnten Sensitivitäten von bis zu 94 % bei der Beurteilung von Pankreasraumforderungen erreicht werden, jedoch blieb die Bildqualität in der Feinauflösung beschränkt und aufgrund einer sehr schnellen Zerstörung der kontrastierenden Bläschen und somit nur sehr kurzem zeitlichen Fenster der Kontrastierung limitiert, was die Bildinterpretation erschwert und somit das Verfahren nur in spezialisierten Zentren geeignet ist (Rickes, Unkrodt et al. 2000; Rickes, Unkrodt et al. 2002; Rickes, Unkrodt et al. 2003). Trotz der prinzipiell sehr guten Studienergebnisse lag es möglicherweise u.a. darin begründet, dass sich die Kontrastmittelsonographie mit Levovist nicht als Standardverfahren etablieren konnte.

Neuere Kontrastmittel wie SonoVue[®] erlauben eine wesentlich genauere Beurteilung des Blutflusses als die der ersten Generation, zudem ist aufgrund der hohen Bläschenstabilität eine Darstellung des Blutflusses über längere Zeiträume möglich, was das Verfahren insgesamt vereinfacht und für den Untersucher erhebliche Vorteile bei der Darstellbarkeit der Pankreasraumforderungen bringt. Neueren Studien zufolge lässt sich mit dieser Methode eine Sensitivität von bis zu 91,7 % und eine Spezifität von 87 % in Bezug auf die Detektion von Pankreaskarzinomen erreichen (Fan, Li et al. 2013).

Ein großer Vorteil der kontrastmittelverstärkten Sonographie ist, dass es nur wenige Kontraindikationen für die Verwendung dieses Kontrastmittels gibt. Absolute Kontraindikationen sind ein bekannter rechts-links-Shunt, schwerer pulmonaler Hochdruck (> 90 mmHg), unkontrollierter arterieller Hypertonus und ein akutes Atemnotsyndrom. Mit äußerster Vorsicht sollte SonoVue[®] bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, einer Herzinsuffizienz NYHA III/IV und schweren Herzrhythmusstörungen angewandt werden. Bei kardialen Erkrankungen wurde in seltenen Fällen über Kontrastmittelreaktionen bzw. kardiale Ereignisse berichtet, wobei ein kausaler Zusammenhang mit dem KM jedoch nicht immer zweifelsfrei belegt werden konnte. Bis zur endgültigen Klärung dieses Zusammenhangs sollte die Indikation jedoch sorgfältig gestellt werden.

Im Gegensatz zu Kontrastmitteln für CT und MRT, die schnell aus dem intravaskulären Raum in den Extrazellulärraum transportiert werden, verbleibt SonoVue® überwiegend intravasal, wird zügig abgebaut und ist als nahezu nebenwirkungsfrei anzusehen, weshalb auch mehrere Injektionen hintereinander möglich sind (Claudon, Cosgrove et al. 2008).

In sehr seltenen Fällen wurde jedoch eine langanhaltende Anreicherung der Bläschen im Gewebe dokumentiert. In einer Studie mit > 10.000 Patienten wurde bei 13 Patienten, vor allem bei jüngeren, untergewichtigen Frauen, eine langandauernde Gewebearreicherung in der Leber beobachtet, die allerdings nur zum Teil reproduzierbar war (Cui, Ignee et al. 2013). Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass eine systematische Untersuchung dieses Anreicherungsphänomens in allen Fällen erfolgte.

Vorteil der kontrastmittelverstärkten Sonographie ist zudem, dass die Untersuchung in Echtzeit stattfinden kann (sog. real-time-Kontrastsonographie“) und eine deutlich höhere Auflösung möglich ist, als bei anderen Methoden wie z.B. der CT. Des Weiteren müssen keine vordefinierten Untersuchungszeitpunkte festgelegt werden (Claudon, Cosgrove et al. 2008). Im Gegensatz zur Leber, bei der die Kontrastsonographie in der arteriellen und portalen Durchblutungsphase ausgewertet wird, steht aufgrund der rein arteriellen Durchblutung des Pankreas lediglich das arterielle Perfusionsmuster des Organparenchyms mit Beurteilung der Durchblutungsintensität und Gefäßarchitektur zur Verfügung. Die Kontrastanreicherung der Pankreasdrüse beginnt fast gleichzeitig mit der Kontrastierung der Aorta. Nach dieser frühen Phase (arteriell/parenchymatös; von 10 bis 30 s) klingt die Intensität der Kontrastierung langsam ab. Nach Abschluss der Pankreasuntersuchung sollte unter Ausnutzung derselben Injektion eine Beurteilung der Leber in der Portal- bzw. Spätphase (> 90-120 s) erfolgen, um evtl. Lebermetastasen zu erkennen (Claudon, Cosgrove et al. 2008).

4.3.2.1 Kontrastmittelverstärkte Sonographie bei duktalem Adenokarzinom

In den aktuellen Algorithmen werden zur Diagnostik von Pankreasraumforderungen die konventionelle Sonographie, CT, MRT und Endosonographie empfohlen, zudem wird eine histologische Sicherung, jedoch nicht bei primär resektablem Tumor, empfohlen (Werner and Buchler 2011; Tamm, Bhosale et al. 2013).

So bleibt die Differenzierung von malignen gegenüber benignen Veränderungen für die derzeitigen Schnittbildverfahren unverändert eine Herausforderung (Piraka and Scheiman 2011).

Mit Hilfe der kontrastmittelverstärkten Sonographie lässt sich vor allem die Vaskularisierung von Tumoren gut beurteilen, da diese Bildgebungstechnik die Perfusion von Raumforderungen ohne Bewegungsartefakte darstellen kann (Faccioli, D'Onofrio et al. 2008).

Dies kann differentialdiagnostisch von Nutzen sein, um entzündliche Läsionen, die bei einer chronischen Pankreatitis auftreten können, vom duktalem Adenokarzinom abzugrenzen. Beide Prozesse können eine ähnliche Klinik besitzen und können sich im konventionellen Ultraschall in gleicher Weise echoarm gegenüber dem umgebenden Gewebe darstellen (D'Onofrio, Zamboni et al. 2006; Rickes, Monkemuller et al. 2006; Faccioli, Crippa et al. 2009). Duktales Pankreaskarzinome stellen sich im Grauwertbild oftmals echoarm dar (Abb. 10), im Falle zentraler Nekrosen aufgrund schnellen Tumorwachstums bei inadäquater Angiogenese innerhalb zentraler Tumorabschnitte können sich intratumoral zusätzlich abgrenzbare echofreie Areale demarkieren (D'Onofrio, Zamboni et al. 2007).

Die kontrastmittelverstärkte Sonographie kann hier bei der Differenzierung helfen. Das duktales Adenokarzinom zeigt sich typischerweise in allen Kontrastmittelphasen gegenüber dem umliegenden Parenchym minderperfundiert, da das Karzinom eine relativ geringe Gefäßdichte besitzt (Abb. 11a und 11b) (Faccioli, Crippa et al. 2009).

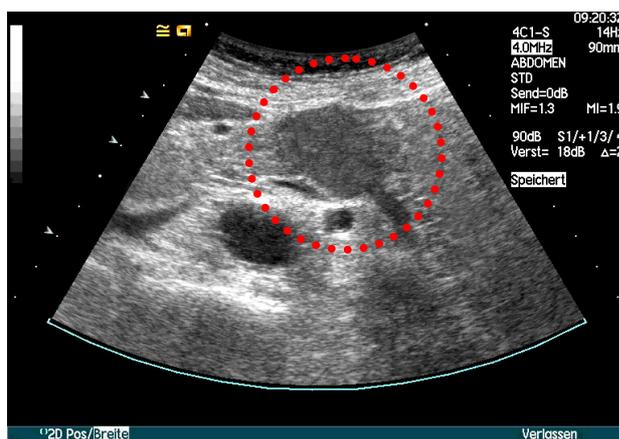


Abb. 11a: B-Bild: duktales Pankreas karzinom: angedeutet polyzyklischer Tumor

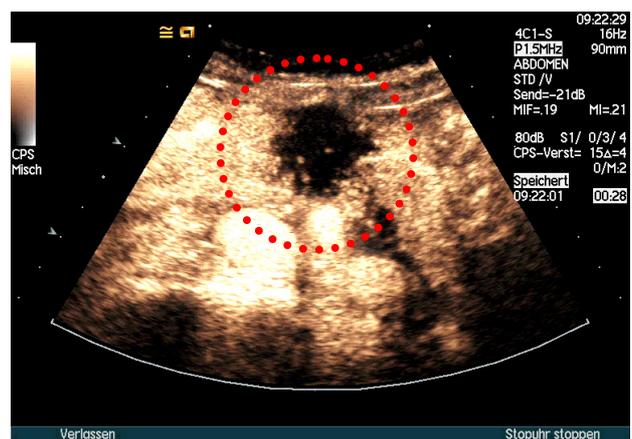


Abb. 11b: CEUS: schlecht vaskularisierter Tumor, gut erkennbares infiltratives Wachstum

Akut pankreatitisbedingte ödematöse Läsionen sind generell hypervaskularisiert, wohingegen Nekrosen oder Raumforderungen, die mit einer chronischen Pankreatitis assoziiert sind, meist

hypovaskularisiert sind (Rickes, Monkemüller et al. 2006). Andere Autoren vertreten die Meinung, dass die chronischen inflammatorischen Läsionen in der frühen Phase eine Kontrastmittelanreicherung zeigen, die dem umgebenden Gewebe ähnelt. Dies könnte an unterschiedlichen Geräten, Einstellungen und Kontrastmitteldosierungen liegen. In der späten Phase sinkt die Anreicherung genauso wie im Rest der Drüse (Faccioli, Crippa et al. 2009). Dies unterstreicht die in der kontrastmittelverstärkten Sonographie möglicherweise auftretenden Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnose zwischen duktalem Adenokarzinom und Raumforderungen, die mit einer chronischen Pankreatitis einhergehen.

Auch in der aktuellen Studie wurde in einem Fall der Verdacht auf ein duktales Adenokarzinom gestellt, da aufgrund der Tumorgröße und -lokalisierung eine Resektabilität gegeben war, wurde die Indikation zur Operation gestellt, bei der sich jedoch lediglich eine chronisch vernarbende Pankreatitis zeigte (Abb. 12a und 12b).

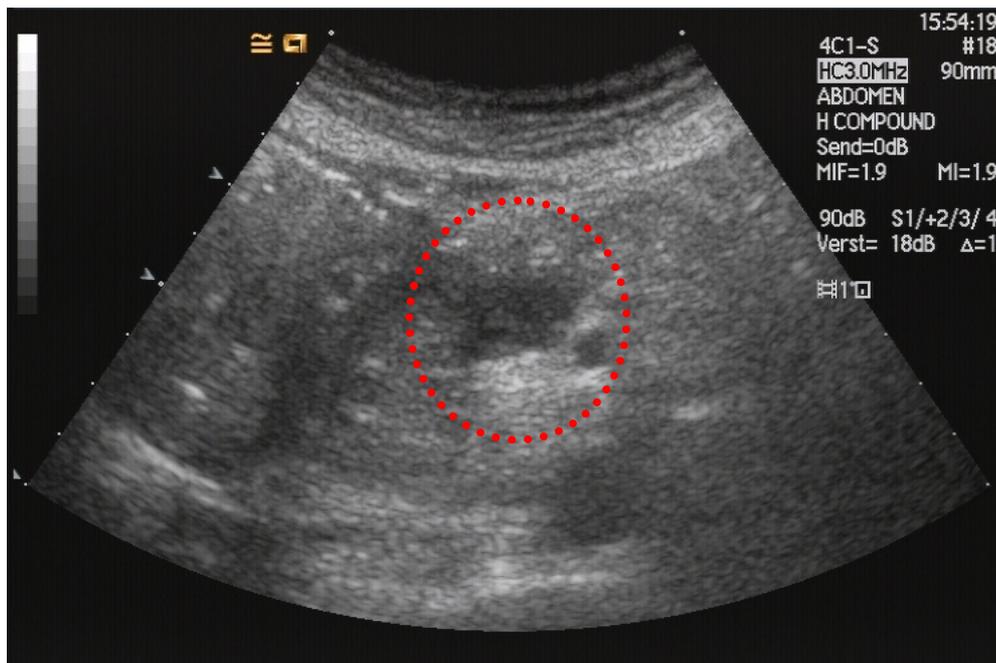


Abb. 12a: B-Bild: initial V.a. duktales Adenokarzinom, echoarme Raumforderung am Kopf/Corpus-Übergang

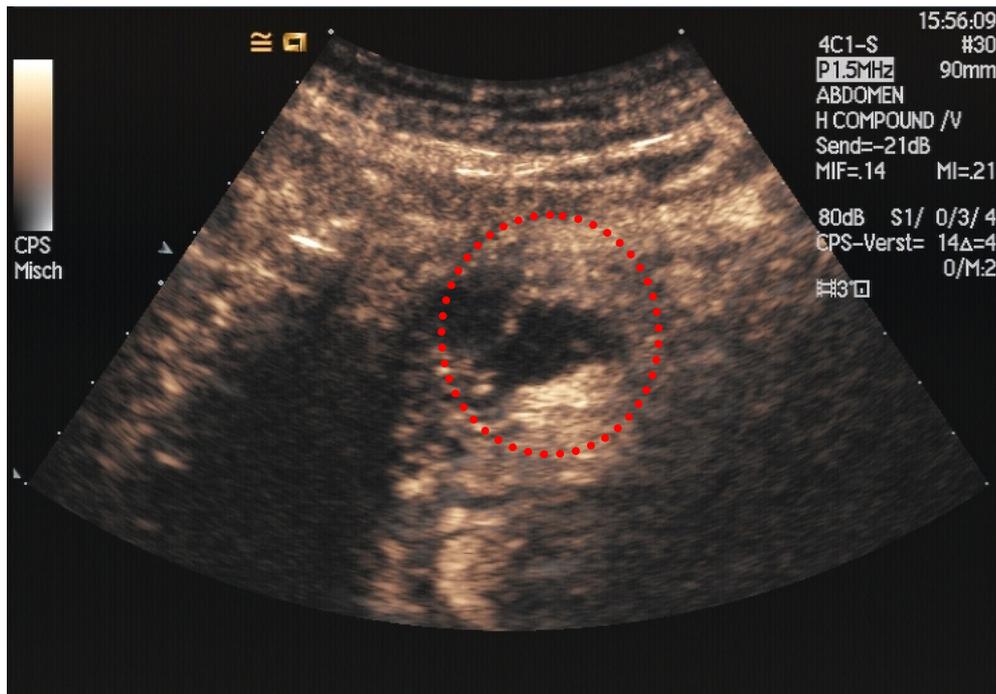


Abb. 12b: CEUS: hypovaskularisierte Pankreasraumforderung, Verdachtsdiagnose: Pankreaskarzinom, OP-Präparat: chronisch vernarbende Pankreatitis

Frühere Untersuchungen, z.T. an größeren Patientenkollektiven, die teilweise noch mit dem älteren Kontrastmittel Levovist durchgeführt wurden (Rickes, Unkrodt et al. 2000; D'Onofrio, Malago et al. 2005; D'Onofrio, Zamboni et al. 2006; Claudon, Cosgrove et al. 2008; D'Onofrio, Barbi et al. 2012), zeigten, dass der überwiegende Teil der duktaalen Adenokarzinome hypovaskularisiert ist.

Dieser Befund bestätigte sich in der vorliegenden Arbeit, 92,9 % der duktaalen Adenokarzinome waren hypovaskularisiert (Abb. 13a, 13b, 14a und 14b).

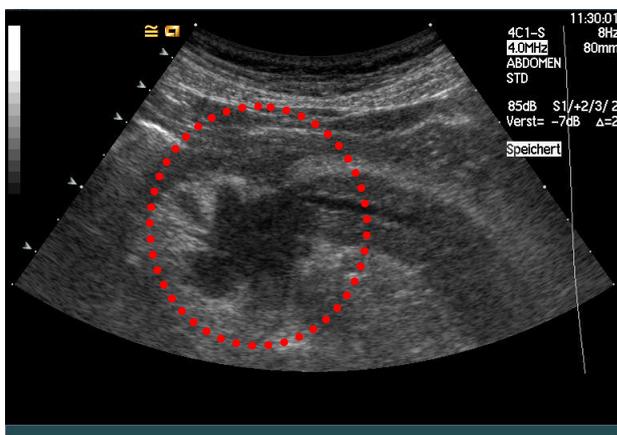


Abb. 13a: B-Bild: polyzyklisches, echoarmes Pankreaskopfkarzinom, Stauung des Pankreasganges, Grauwertbild

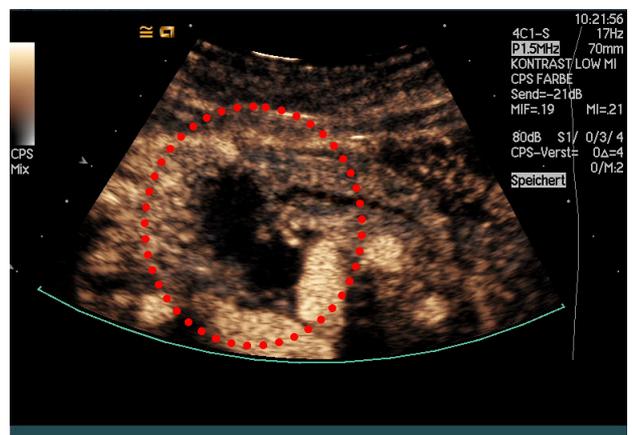


Abb. 13b: CEUS: Pankreaskopfkarzinom, hypovaskularisiert

Die kontrastmittelverstärkte Sonographie lässt sich ebenfalls zum Staging betreffend einer peripankreatischen Gefäßinvasion nutzen (Faccioli, Crippa et al. 2009). Faccioli et al. postulierten, dass Unterschiede bei der Beurteilbarkeit in Abhängigkeit von der Vaskularisierung der Tumoren existieren. Schlecht differenzierte Karzinome weisen eine eher geringere Mikrogefäßdichte auf, sind in der kontrastmittelverstärkten Sonographie also ausgeprägt hypovaskularisiert, wohingegen besser differenzierte Tumore eine vergleichsweise höhere Mikrogefäßdichte besitzen, jedoch ebenfalls gegenüber dem normalen Pankreasgewebe hypovaskularisiert sind. Faccioli et al. zufolge können die Tumorränder bei stark hypovaskularisierten Adenokarzinomen daher besser beurteilt werden als bei gut differenzierten Tumoren, da diese eher isovaskularisiert gegenüber dem umgebenden Gewebe sind und die Tumorgrenzen nicht mehr so gut dargestellt werden können, womit eine Einstufung hinsichtlich Resektabilität bei stark hypovaskularisierten Tumoren leichter möglich sein könnte (Faccioli, Crippa et al. 2009). Diese Beobachtung lässt sich durch die in unserer Studie gewonnenen Daten nicht bestätigen. Es ist zutreffend, dass bei nur leicht hypovaskularisierten Tumoren in der arteriellen Phase eine Diskriminierung von gesundem Gewebe erschwert ist, jedoch ist auch bei diesen Tumoren nach Abklingen der arteriellen Phase durch ein gegenüber dem gesunden Gewebe verstärktes Abklingen der Kontrastmittelintensität eine gute Differenzierung in den späten Untersuchungsphasen gegeben. Wenngleich diese Beobachtung noch durch zukünftige Studien bewiesen werden muss, lässt sich die Hypothese von Faccioli et al. ebenso wenig belegen und aufrechterhalten.

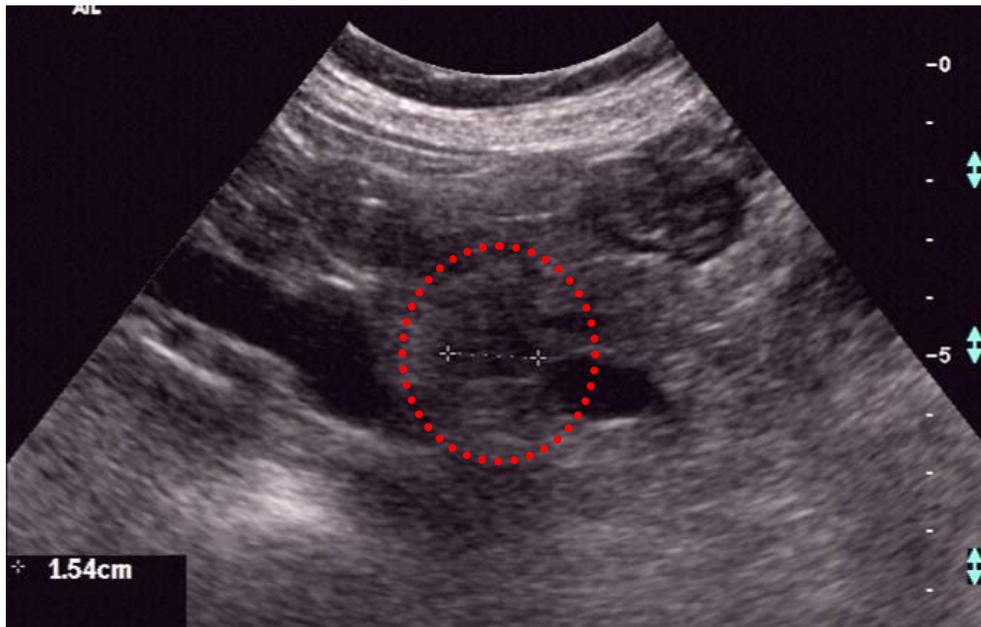


Abb. 14a: B-Bild: kleines duktales Pankreaskopfkarcinom, echoarm, polyzyklisch, Erweiterung des Pankreasganges, im CT kein Nachweis eines Tumors

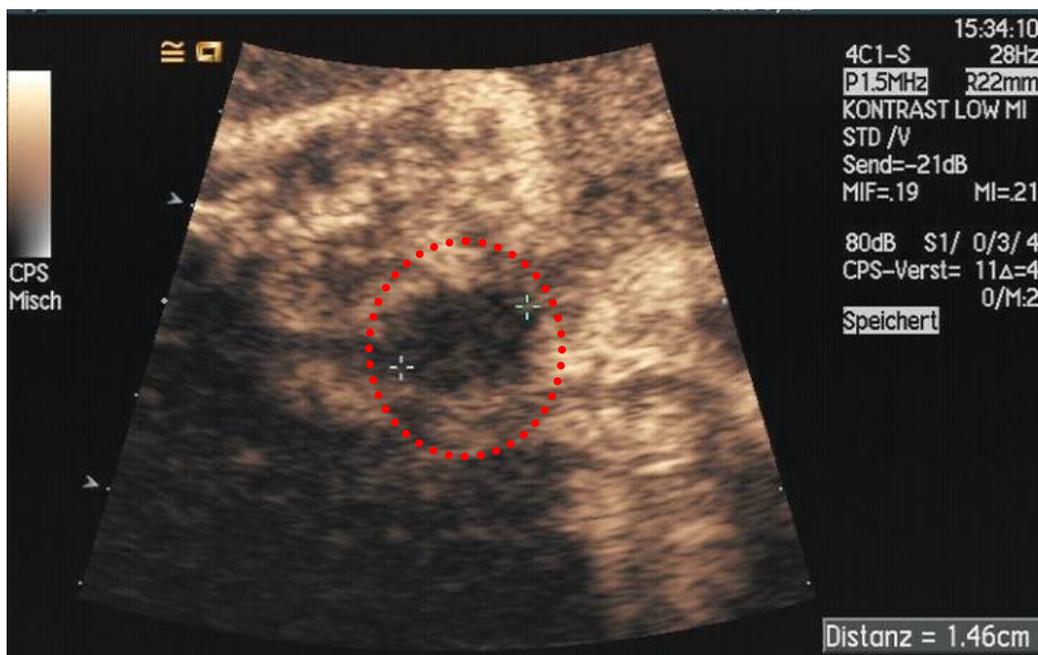


Abb. 14b: CEUS: hypovaskularisierter Tumor

Die CT gilt allerdings immer noch Standardverfahren zum Staging des Adenokarzinoms (Tamm, Bhosale et al. 2013). Die kontrastmittelverstärkte Sonographie könnte durchaus einen ergänzenden Wert beim regionalen Staging des Adenokarzinoms haben, um die vaskuläre

Infiltration oder die Umhüllung von Gefäßen zu bestätigen (Faccioli, Crippa et al. 2009), jedoch muss dies erst durch zukünftige Studien belegt werden.

Ob sich die kontrastmittelverstärkte Sonographie als hilfreich für eine prognostische Abschätzung hinsichtlich des Überlebens von Patienten mit irresektablen Tumoren erweisen könnte, erscheint als eher fraglich. In einer Pilotstudie wiesen Patienten mit sehr gefäßarmen Tumoren gegenüber Patienten mit stärker vaskularisierten Tumoren ein verlängertes Überleben auf (267 vs. 115 Tage), die Zeit bis zur Progression war bei sehr gefäßarmen Tumoren ebenfalls länger als bei stärker vaskularisierten Tumoren. Die Tumolvaskularisation erwies sich in der vorliegenden Untersuchung somit als weiterer klinisch verwendbarer Parameter neben bekannten prognostischen Markern wie primäre Tumorgöße und Serum-LDH (Masaki, Ohkawa et al. 2005). Der Differenzierungsgrad der Tumore stellte hingegen kein prognostisches Merkmal dar, was angesichts der postulierten Assoziation Differenzierungsgrad-Vaskularisation-Kontrastmittelintensität zu erwarten gewesen wäre. Da es sich um eine Studie mit geringer Fallzahl (n = 35) handelte, lässt sich diese Frage nicht abschließend beurteilen.

Trotz der hohen Sensitivität und Spezifität ist die kontrastmittelverstärkte Sonographie aufgrund der bislang geringen Zahl von Vergleichsstudien, der vergleichsweise geringen Zahl an Zentren, in denen die Methode in optimaler Qualität etabliert ist, sowie der bislang fehlenden Qualitätsstandards noch kein Bestandteil des diagnostischen Algorithmus in Bezug auf Pankreasraumforderungen bzw. das Pankreaskarzinom (Faccioli, Crippa et al. 2009). Dies könnte sich jedoch zukünftig ändern, sobald Untersuchungen aus neueren Studien mit größeren Patientenkollektiven berücksichtigt werden (D'Onofrio, Barbi et al. 2012).

4.3.2.2 Kontrastmittelverstärkte Sonographie bei neuroendokrinen Tumoren

Das Pankreas stellt in einer Studie nach dem Dünndarm das zweithäufigste Manifestationsorgan aller neuroendokriner Tumoren dar (Dorffel and Wermke 2008).

Für die Diagnose endokriner Pankreastumore wird von den meisten Klinikern als initiale Bildgebungstechnik die CT verwendet (Milan and Yeo 2012).

Bei der Darstellung einer Raumforderung ist vor allem die Differentialdiagnose zwischen neuroendokrinen Tumoren und den duktalem Adenokarzinomen für die therapeutische Planung und die Prognose des Patienten von entscheidender Bedeutung (D'Onofrio, Zamboni et al. 2007; Faccioli, Crippa et al. 2009), was eine Bildgebungstechnik mit hoher Sensitivität und Spezifität erforderlich macht. Die kontrastmittelverstärkte Sonographie könnte möglicherweise zukünftig

aufgrund ihrer hohen Sensitivität von 73,3 % und Spezifität von 93,1 % in Bezug auf die Artdiagnose von neuroendokrinen Tumoren, die kürzlich an einem größeren Patientenkollektiv mit insgesamt 190 Tumoren untersucht wurde, Bestandteil des diagnostischen Algorithmus werden (D'Onofrio, Barbi et al. 2012).

- funktionelle (endokrin aktive) neuroendokrine Tumore

Insulinome gehören zu den funktionellen neuroendokrinen Tumoren und sind mit ca. 60 % aller endokrinen Tumoren die am häufigsten gefundenen endokrinen Tumore am Pankreas. Sie sind in 85-99 % der Fälle benigne, kommen in 93-98 % unifokal vor und haben meist einen Durchmesser kleiner als 2,5 cm (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004).

Zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation sind sie in 50 % der Fälle < 1,5 cm im Durchmesser. Kommt es zu einer malignen Entartung, sind die Tumore größer als 3 cm im Durchmesser und in ca. einem Drittel der Fälle Metastasen vorhanden (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004).

Mit anderen Bildgebungstechniken, wie der konventionellen Sonographie, gelingt eine Darstellung in Studien zum Teil nur in ca. 60 % der Fälle (Galiber, Reading et al. 1988), was u.a. an der oftmals sehr geringen Größe der Läsion liegt (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004).

In der konventionellen Sonographie stellen sich ca. 70 % aller Insulinome als echoarme, umkapselte Läsionen dar (Abb. 15a), manchmal sind kleine Kalzifikationen vorhanden, besonders in größeren Läsionen (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004; Dorffel and Wermke 2008).

In Fallserien mit 6 bzw. 3 Insulinomen zeigte sich eine typische schnelle Kontrastmittelanflutung in die Läsion (Abb. 15b), dadurch stelle sie sich in der früharteriellen Phase gegenüber dem Rest des Parenchyms als hypervaskularisiert dar (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004; Dorffel and Wermke 2008), hierbei tritt die arterielle Phase schneller als in anderen Bildgebungstechniken auf, durchschnittlich nach 13-20 s (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004). Nach der Anreicherung ist eine schnelle Abflutung des Kontrastmittels bemerkbar, dies führt dazu, dass die Läsion während der venösen Phase leicht minderperfundiert erscheint (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004; Dorffel and Wermke 2008).

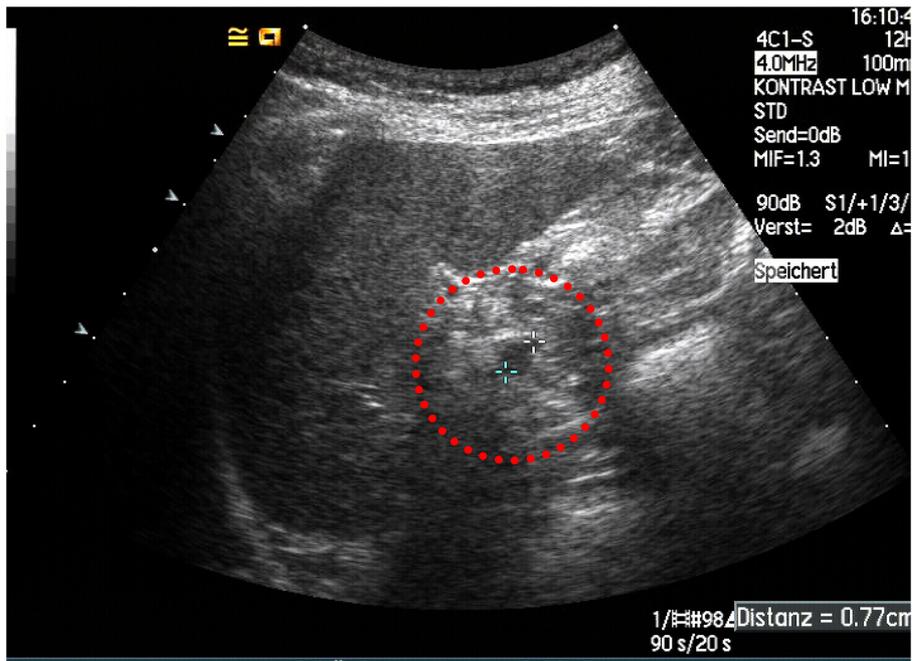


Abb. 15a: B-Bild: 1 cm großes, echoarmes Insulinom, im Pankreasschwanz (CT und MRT negativ, Endosonographie positiv)

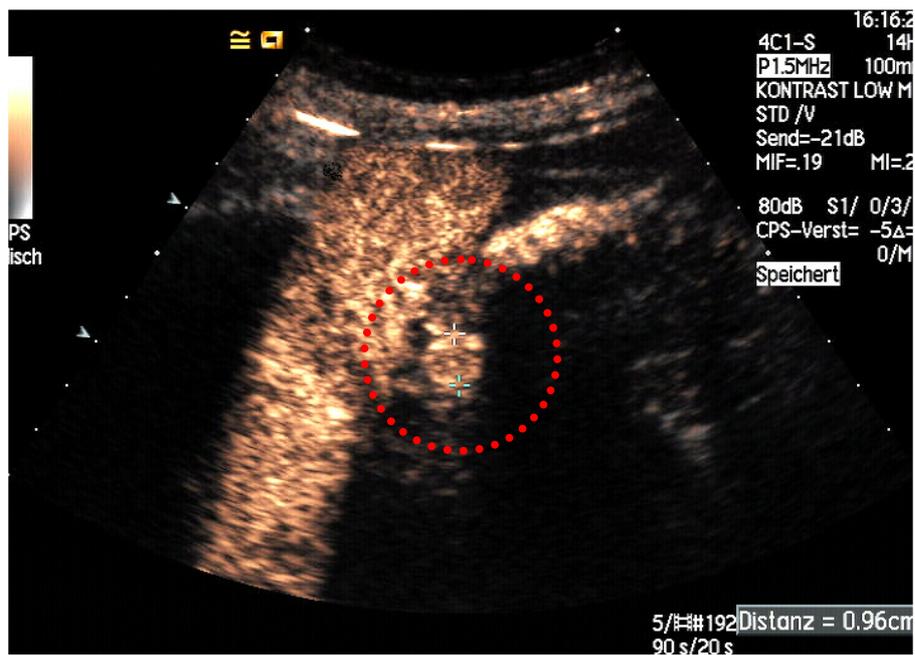


Abb. 15b: CEUS: 1 cm großes Insulinom, hypervaskularisiert, im Pankreasschwanz (CT und MRT negativ, Endosonographie positiv)

Gastrinome sind nach Insulinomen die am zweithäufigsten gefundenen funktionell aktiven neuroendokrinen Tumore am Pankreas, sie machen ca. 20 % aller endokrin aktiven NET aus. Im

gegensatz zu Insulinomen treten Gastrinome auch häufiger duodenal bzw. peripankreatisch auf. D'Onofrio dokumentierte einen Fall eines Gastrinoms, bei dem die Vaskularisation des Tumors etwas geringer als bei Insulinomen war. Ob dies eine Einzelfallbeobachtung oder ein gastrinomtypischer Befund ist, ist bislang unklar, da bislang nicht genügend Daten vorliegen (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004). Die anderen funktionellen neuroendokrinen Tumoren (Vipome, Glukagonome und Somatostatinome) sind seltener und machen ca. 20 % der funktionellen neuroendokrinen Tumore des Pankreas aus (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004). Kontrastmitteldaten zu diesen Tumoren liegen bislang nicht vor.

Ein Vorteil der kontrastmittelverstärkten Sonographie bei der Darstellung neuroendokriner Tumore ist im Gegensatz zur CT, dass die Läsion während der gesamten Untersuchung in allen Kontrastmittelphasen beobachtet werden kann (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004). In der CT müssen bei der Beurteilung von neuroendokrinen Tumoren zusätzliche Bilder in der arteriellen Phase angefertigt werden, da diese meist hypervaskularisiert sind und sich in dieser Phase maximal vom umgebenden Gewebe abgrenzen (Grenacher and Klauss 2009). Sollte diese Phase verpasst werden, könnte der Tumor übersehen bzw. die Zuordnung erschwert werden.

- nichtfunktionelle (endokrin inaktive) neuroendokrine Tumore

Nichtfunktionelle endokrine Tumoren machen ca. 33 % aller neuroendokrinen Tumoren des Pankreas aus. Sie machen sich häufig erst dann erst klinisch bemerkbar, wenn angrenzende Organe und Strukturen affektiert werden. Insbesondere im Pankreasschwanzbereich können die Tumore daher in Einzelfällen Größen bis rund 20 cm erreichen. Diese Tumorentität ist in bis zu ca. 90 % der Fälle maligne (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004).

Aufgrund ihrer Größe stellen sie sich in den bildgebenden Verfahren oftmals als nekrotisch und hämorrhagisch dar, teilweise sind innerhalb der Läsion sehr kleine Kalzifikationen zu finden. Größere nichtfunktionelle endokrine Tumoren können eine zystische Degeneration bzw. Umwandlung aufweisen (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004). Innerhalb von funktionellen wie auch nichtfunktionellen Inselzelltumoren herrscht ein Gleichgewicht zwischen neoplastischen Zellen und Neovaskularisationen, weswegen sie histologisch als hypervaskularisiert erscheinen (Buetow, Miller et al. 1997).

D'Onofrio postulierte, dass 94 % aller nichtfunktionellen Tumore im Kontrastmittelultraschall hypervaskularisiert sind (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004).

Dies ließ sich jedoch in einer anderen Studie in nur 63 % der Fälle erkennen (Malago, D'Onofrio et al. 2009), was möglicherweise unter anderem auf verschiedene Geräte, Geräteeinstellungen und Kontrastmitteldosierungen zurückzuführen ist. In einer CT-Fallserie mit 21 histologisch gesicherten nichtfunktionellen endokrinen Tumoren zeigten sich die Prozesse in der arteriellen Phase in nur 70 % als hyperdens (Procacci, Carbognin et al. 2001). Große nichtfunktionelle endokrine Tumoren zeigen eine schnelle, intensive Signalanreicherung in der frühen Kontrastmittelphase mit einer Mikroblasenpersistenz („entrapment“) in der späten Phase. Sogar zystische Varianten nichtfunktioneller endokriner Tumore zeigen eine intensive Signalanreicherung während der frühen Kontrastmittelphase (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004). Die Arbeitsgruppe um D'Onofrio dokumentierte in 2 Studien in 6 bzw. 18 % der Fälle eine Hypovaskularisation, wobei die Untersucher spekulierten, dass dies auf ein dichtes hyalinisiertes Stroma zurückzuführen sein könnte (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004; Malago, D'Onofrio et al. 2009).

Auch in der hier durchgeführten Studie stellten sich 2 (11,1 %) der 18 neuroendokrinen Tumoren hypovaskularisiert dar, was in einem Fall zu einer falschen diagnostischen Zuordnung (V.a. Pankreaskarzinom, siehe Abbildung 16) führte.

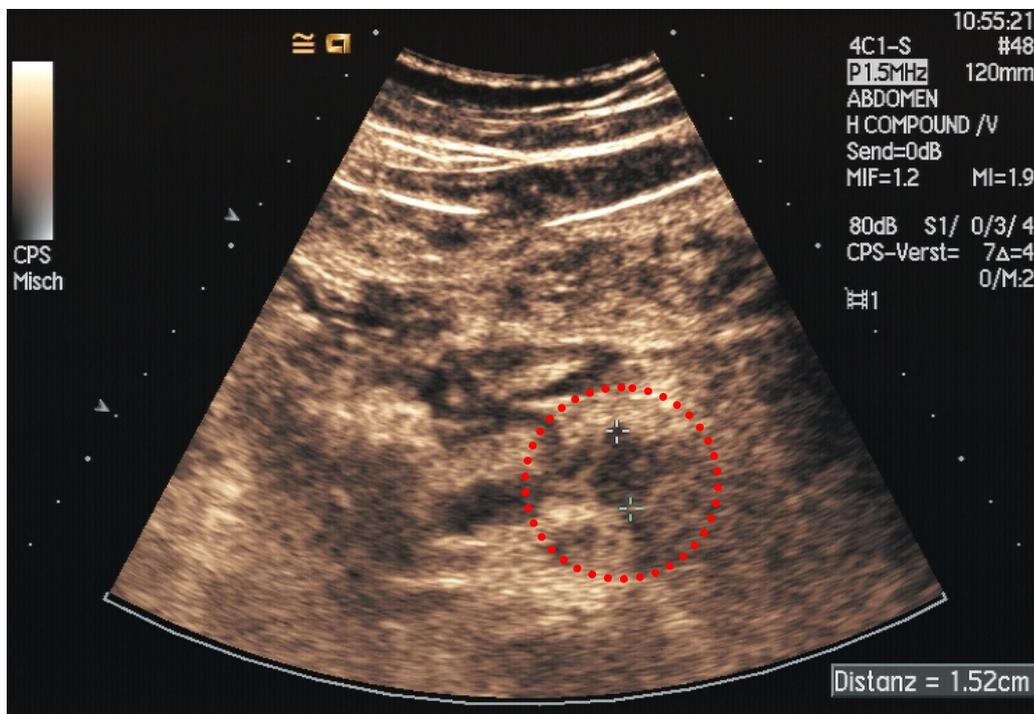


Abb. 16: CEUS: Hypovaskularisierter neuroendokriner Tumor, Corpus/Schwanz-Übergang, initial V.a. duktales Pankreaskarzinom

Die beiden hier oben angeführten Studien, die die kontrastmittelverstärkte Sonographie in Bezug auf nichtfunktionelle endokrine Tumoren untersuchten, unterschieden sich nicht wesentlich in den Patientenzahlen, die bei 33 (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004) bzw. 38 (Malago, D'Onofrio et al. 2009) lagen. In der ersteren Studie wurden keine konkreten Angaben zu Geräteeinstellungen und Menge des injizierten Kontrastmittels SonoVue[®] gemacht. In der Untersuchung von Malago wurden 2,4 ml Sonovue verwendet und die Signalanreicherung der Läsion bis zum Ende der venösen Kontrastmittelphase beobachtet. Falls unterschiedliche Mengen von Kontrastmittel verwendet wurden bzw. die Einstellungen der Geräte in den Studien differierten, könnte dies die unterschiedlichen Ergebnisse erklären.

Aufgrund der Tatsache, dass die Vaskularisation von entscheidender Bedeutung bei der Beurteilung der Tumore ist, sind Bildgebungstechniken mit einer hohen Sensitivität für die Darstellung der Makro- und Mikrozirkulation notwendig. Die kontrastmittelverstärkte Sonographie besitzt eine sehr hohe Auflösungsfähigkeit und kann somit die Vaskularisation der nichtfunktionellen endokrinen Tumoren sehr gut darstellen, auch wenn diese in anderen Verfahren, wie beispielsweise der CT, sich lediglich als hypodense Läsionen darstellen (D'Onofrio, Mansueto et al. 2004). Die Sensitivität der kontrastmittelverstärkten Sonographie bei der Beurteilung von nichtfunktionellen endokrinen Tumoren lag in einer Studie bei 86,8 % und das Signalverhalten der Tumore korrelierte mit dem Ki-67 Index, der als zuverlässigster unabhängiger Indikator für Malignität angesehen wird (Malago, D'Onofrio et al. 2009).

In der vorliegenden Untersuchung sind die neuroendokrinen Tumore im Gegensatz zu den pankreatischen Adenokarzinomen, die in nur 4,8 % hypervaskularisiert waren, in 77,8 % hypervaskularisiert gewesen, was sich ebenfalls mit den Ergebnissen anderer Studien deckte (Rickes, Unkrodt et al. 2000; Beyer-Enke, Hocke et al. 2010; D'Onofrio, Barbi et al. 2012).

Weiterhin sind sie vor allem (44,5 %) im Pankreasschwanz lokalisiert gewesen, was eine Beurteilung gerade bei adipösen Patienten schwierig machen könnte.

4.3.2.3 Kontrastmittelverstärkte Sonographie bei anderen Tumoren

Zu den weiteren im Kontrastmittelultraschall differenzierbaren Läsionen zählen zystische Tumore und Pseudozysten. Die kontrastmittelverstärkte Sonographie verbessert die Differentialdiagnose zwischen Pseudozysten und zystischen Tumoren. Pseudozysten sind innerhalb der Kapsel überhaupt nicht vaskularisiert, zystische Tumore hingegen häufig von vaskularisierten Septen durchzogen (Abb. 17b) (Claudon, Cosgrove et al. 2008).

Zu den zystischen Tumoren gehören die benignen serös-zystischen Neoplasien (-Adenome) (mikro- und makrozystisch), die muzinös-zystischen Neoplasien (-Adenome) und die IPMN, die beiden letzteren besitzen ein malignes Entartungspotential. Man schätzt, dass serös-zystische Neoplasien ca. ein Drittel aller zystischen Pankreasraumforderungen ausmachen. Das mittlere Alter der Patienten beträgt ca. 60 Jahre und ca. 75 % der betroffenen Patienten sind weiblichen Geschlechts. Bis zu 10 % zeigen sich oligozystisch bzw. makrozystisch und können im Grauwertbild mit muzinös-zystischen Neoplasien verwechselt werden, differentialdiagnostisch ist also immer an an muzinös-zystische Neoplasien zu denken (Mohamadnejad and Eloubeidi 2013).

Serös-mikrozystische Neoplasien stellen sich aufgrund zahlreicher Zystenwände in der Regel echoreich dar (Abb. 17a), bei Vorliegen einzelner größerer Zysten kann sich ein eher echoarmes Bild ergeben. Makrozystische Läsionen weisen definitionsgemäß weniger und größere Kompartimente als mikrozystische Neoplasien auf und stellen sich echoarm dar (Recaldini, Carrafiello et al. 2008).

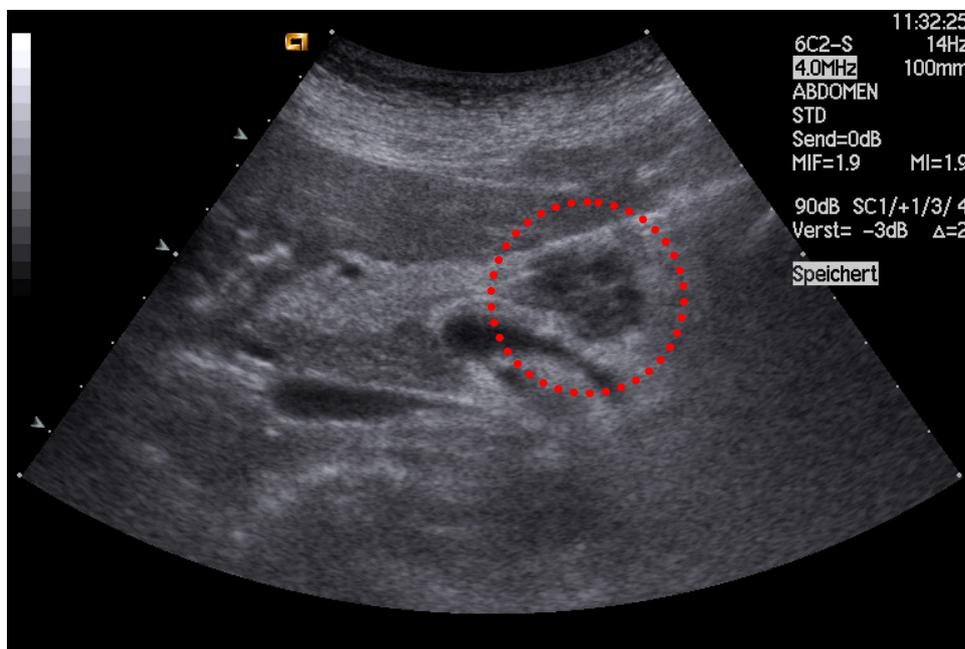


Abb. 17a: B-Bild: mikrozystisches seröses Zystadenom mit unterschiedlich großen Zysten, komplexe Struktur, polyzyklische Begrenzung

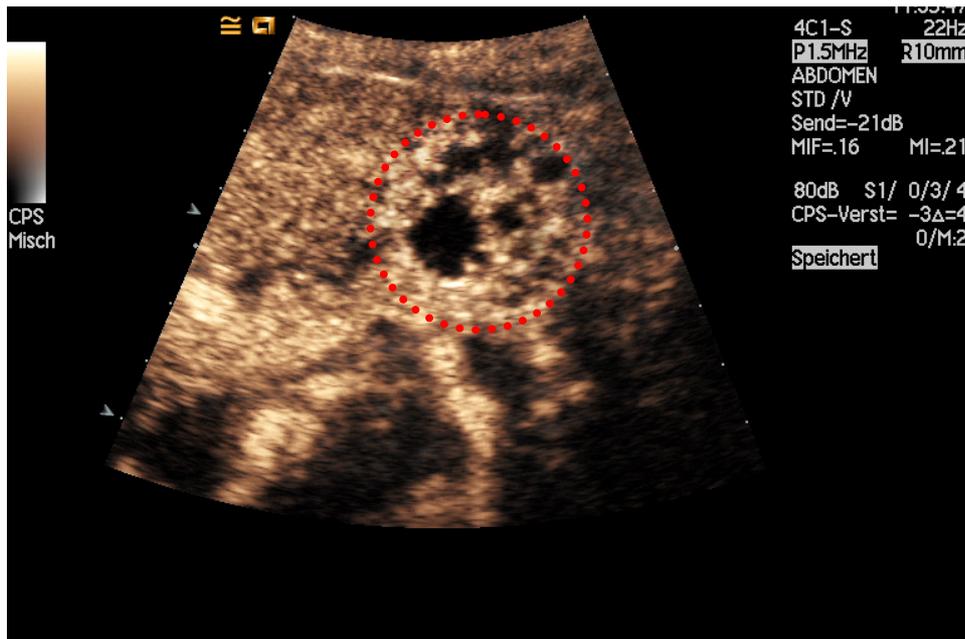


Abb. 17b: CEUS: mikrozystisches seröses Zystadenom, zystische Anteile, gut vaskularisierte Septen, Pankreasgang nicht gestaut

In einer Studie zu zystischen Pankreasraumforderungen, dabei 4 histologisch gesicherte seröse Pankreaszystadenome, zeigten sich im CEUS in diesen Fällen vaskularisierte noduläre Strukturen und gefäßreiche Septen (Beyer-Enke, Hocke et al. 2010).

In einer weiteren Pilotstudie mit 25 histologisch gesicherten serösen Zystadenomen zeigten sich ebenfalls bei allen Patienten gefäßreiche Septen (Chen, Liang et al. 2014).

Muzinös-zystische Neoplasien (MCN) werden in muzinöse Zystadenome und muzinöse Zystadenokarzinome eingeteilt. Muzinös-zystische Neoplasien werden hauptsächlich bei Frauen beobachtet (Mohamadnejad and Eloubeidi 2013). In einer Studie mit 11 Patienten mit muzinösen Zystadenomen zeigten sich bei 9 Patienten peripher lokalisierte solide Knoten bereits im B-Bild, all diese zeigten im CEUS eine Signalanreicherung (Beyer-Enke, Hocke et al. 2010).

Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien (IPMN) sind in der Regel hypervaskularisiert, malignitätssuspekt sind multifokale große Gebilde im gestauten Pankreasgang ≥ 1 cm, knotige Formationen und zusätzlich ein dilatierter Ductus choledochus.

In einer Studie von Beyer-Enke et al. zeigten sich bei 19 von 20 Patienten mit IPMN solide Knoten in der B-Bild-Sonographie, auch im CEUS zeigte sich eine Signalanreicherung.

Das Kriterium der Vaskularisierung nodulärer Strukturen erlaubt keine sichere Abgrenzung zwischen IPMN und muzinösen Zystadenomen, in einem Teil der Fälle auch nicht gegenüber mikrozystischen serösen Zystadenomen bei Vorliegen zystischer Strukturen unterschiedlicher

Größe, da diese teilweise nicht eindeutig zuordenbar sind und ebenfalls noduläre vaskuläre Areale aufweisen können. Insgesamt zeigt sich jedoch, dass es mit Hilfe der kontrastmittelverstärkten Sonographie möglich ist solide Tumoren in der überwiegenden Zahl der Fälle zu differenzieren (Rickes, Unkrodt et al. 2000; Dietrich, Braden et al. 2008; Beyer-Enke, Hocke et al. 2010).

Ein Vergleich der Signalanreicherung von Pankreastumoren erfolgt idealerweise mit unverändertem Umgebungparenchym. In der Studie von Beyer-Enke et al. zeigte sich, dass die Mehrzahl der Patienten (58,8 %) mit zystischen Tumoren auch histologische Veränderungen des Umgebungsparenchyms im Sinne einer lokalen entzündlichen Reaktion aufwiesen, sodass das Kriterium der Hypervaskularität mit Vorsicht verwertet werden sollte. Zudem zeigten sich Schwierigkeiten in der histologischen Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen, da die maligne Transformation in unterschiedlichen Tumorregionen nicht immer eindeutig von entzündlichen Veränderungen abgrenzbar war (Beyer-Enke, Hocke et al. 2010).

Schwierigkeiten bereitet auch die Differenzierung von Nekrosen, die im Rahmen von Pankreatitiden auftreten und Nekrosen bei duktalem Karzinomen. Auch in der vorliegenden Studie gab es einen Fall, in dem ein duktales Adenokarzinom fälschlicherweise diagnostiziert wurde, obwohl sich histologisch eine chronisch vernarbende Pankreatitis darstellte.

4.3.2.4 Zusammenfassende Beurteilung der kontrastmittelverstärkten Sonographie bei Pankreasraumforderungen

Zusammenfassend ließ sich in dieser Studie feststellen, dass die kontrastmittelverstärkte Sonographie eine gut geeignete Methode für die Diagnose von Pankreasraumforderungen ist.

Die Sensitivität der kontrastmittelverstärkten Sonographie für den Nachweis einer Pankreasraumforderung betrug 99,2 %.

Bei 98,8 % der später histologisch gesicherten Adenokarzinome konnte korrekt eine tumoröse Raumforderung detektiert werden und bei 91,6 % der Fälle entsprach die bereits im Vorfeld sonographisch gestellte Verdachtsdiagnose „duktales Adenokarzinom“ auch der späteren pathologischen Diagnose.

Die korrespondierenden Werte in Bezug auf neuroendokrine Tumoren waren 100 % für eine korrekt diagnostizierte tumoröse Raumforderung bzw. in 83,3 % der Fälle entsprach die im Vorfeld gestellte Verdachtsdiagnose „neuroendokriner Tumor“ auch der histologischen Diagnose.

Die CT detektierte duktale Adenokarzinome in 90,4 % der Fälle, die pathologische Diagnose konnte sie in lediglich 32,7 % der Fälle im Vorhinein stellen. Die korrespondierenden Werte für neuroendokrine Tumoren lagen bei 90,0 % bzw. 40,0 %.

Die Endosonographie detektierte duktale Adenokarzinome in 94,7 % der Fälle, die spezifische pathologische Diagnose konnte es in lediglich 42,1 % der Fälle im Vorhinein stellen. Die korrespondierenden Werte für neuroendokrine Tumoren lagen bei 100 % bzw. 33,3 %.

4.3.3 CT bei der Beurteilung von Pankreasraumforderungen

Die CT nimmt im klinischen Alltag eine herausragende Rolle bei der Beurteilung von Pankreasraumforderungen ein. In der Regel wird sie nach der konventionellen Screening-Sonographie durchgeführt (Tamm, Silverman et al. 2003) und ist die am häufigsten verwendete Schnittbildtechnik zur Beurteilung von Pankreastumoren (McNulty, Francis et al. 2001; Grenacher and Klauss 2009; Tamm, Bhosale et al. 2013).

4.3.3.1 CT bei dukталen Adenokarzinomen

Als Referenzmethode für die Diagnose eines Pankreaskarzinoms gilt die Mehrzeilencomputertomographie, da sie im Vergleich zu älteren einzeiligen Geräten deutlich bessere Ergebnisse bei der Tumordetektion erzielt (Grenacher and Klauss 2009).

Für die Beurteilung von Pankreastumoren wird die Untersuchung als biphasisches Kontrastmittel-CT durchgeführt, die Pankreasparenchymphase ist für die Beurteilung des Tumors essentiell, während die venöse Kontrastmittelpphase Vorteile für das Staging und die Mitbeurteilung der Leber bringt. Optimale Ergebnisse werden erzielt, wenn die kontrastverstärkte CT als Hydro-CT nach Gabe von etwa 1000 ml Wasser als orales Kontrastmittel durchgeführt wird (Schima, Ba-Ssalamah et al. 2006; Grenacher and Klauss 2009).

Das duktale Pankreaskarzinom ist meist hypovaskularisiert und es stellt sich somit in der Kontrastmittel-CT als hypodense Raumforderung dar (Tamm, Silverman et al. 2003).

Allerdings sind die dukталen Karzinome in bis zu 11 % isodens zum umliegenden Pankreasparenchym, was die Rolle sekundärer Tumorzeichen unterstreicht (Prokesch, Chow et al. 2002). Prokesch et al. legten dar, dass sekundäre Tumorzeichen ein unterbrochener oder

dilatierter Pankreasgang, eine Konturdeformierung der Drüse, Dilatation sowie Abbruch von Pankreas- und Gallengang und ein atrophisches Pankreasparenchym distal des Tumors sind, allerdings wurden in der genannten Studie lediglich 6 Patienten mit isodensen Pankreastumoren auf diese Merkmale hin untersucht (Prokesch, Chow et al. 2002).

Die Sensitivitäten für die Detektion eines Pankreastumors werden für die CT zwischen 53 % und 100 % angegeben, die Spezifität liegt zwischen 61 % und 100 % (Richter, Wunsch et al. 1998; Mertz, Sechopoulos et al. 2000; Schima, Fugger et al. 2002; Minniti, Bruno et al. 2003; Bronstein, Loyer et al. 2004; DeWitt, Devereaux et al. 2004; Grenacher, Klauss et al. 2004; Schima, Ba-Ssalamah et al. 2006; Klauss, Mohr et al. 2008; Fan, Li et al. 2013; Tamm, Bhosale et al. 2013).

Allerdings muss hier die genaue Definition der korrekten Diagnose und auch die Gerätegeneration berücksichtigt werden, was die große Spannweite der Ergebnisse erklären könnte. „Korrekte Diagnose“ kann einerseits bedeuten, eine Raumforderung jeglicher Art zu diagnostizieren und dies als positives Ergebnis der Methode zu deuten oder sich korrekt auf eine Tumorart festzulegen bzw. die Entität korrekt zu bestimmen.

Mertz postulierte in seiner Studie mit 35 Patienten für die CT eine Sensitivität in Bezug auf die Darstellung eines Pankreaskarzinoms von nur 53 %, allerdings wurde diese Untersuchung weder mittels der Mehrzeilencomputertomographie und ebenso wenig als Hydro-CT durchgeführt. Eine genaue Angabe, welches Kontrastmittel zur oralen Kontrastierung verwendet wurde, fand sich nicht (Mertz, Sechopoulos et al. 2000).

Neuere Studien (DeWitt, Devereaux et al. 2004), die die Patienten mittels Hydro- und als biphasisches Mehrzeilen-CT untersuchten, ergeben deutlich bessere Werte für die Detektion einer Pankreasraumforderung, die Sensitivität lag bei 86 %, es wurden 80 Patienten untersucht. Sogar Sensitivitäten von bis zu 100 % wurden erreicht, allerdings lag hier die Spezifität bei nur 61 % (Grenacher, Klauss et al. 2004). Ebenso wurde über die gute Darstellbarkeit von Tumoren berichtet, die kleiner als 2 cm groß sind (Bronstein, Loyer et al. 2004). Diese Studie wurde teils mittels Mehrzeilen-CT und teils mittels Spiral-CT durchgeführt, die Sensitivität lag hier bei 77 % und die Spezifität sogar bei 100 %, allerdings wurden nur 18 Patienten untersucht (Bronstein, Loyer et al. 2004). Neuere Studien belegen allerdings diese hohe Sensitivität und erreichen sogar Werte von 70-93 % (Tamm, Loyer et al. 2007).

Um einen Überblick über die diagnostische Wertigkeit in Bezug auf die Diagnose und die Resektabilität von der nativen CT, der Spiral CT, der MRT und der konventionellen Sonographie

zu geben, führten Bipat et al. im Jahr 2005 eine Metaanalyse durch, die bis zu ca. 2900 Patienten, hier für den konventionellen Ultraschall, inkludierte.

Die Sensitivität im Bezug auf die Detektion des Pankreaskarzinoms lag für die native CT bei 86 %, die kontrastmittelverstärkte CT erreichte 91 % und die Sonographie 76 %. Die korrespondierenden Werte für die Spezifität lagen bei 79 %, 85 % und 75 %. In Bezug auf die Resektabilität ergaben sich für die konventionelle CT eine Sensitivität von 82 %, für die kontrastmittelverstärkte CT 81 % und für die konventionelle Sonographie von 83 %, Die korrespondierenden Werte für die Spezifität lagen bei 76 %, 82 % und 63 % (Bipat, Phoa et al. 2005).

Leider wurden in der Studie keine Angaben zur Tumorgröße gemacht. Aufgrund der Vielzahl der Studien konnten die eingesetzten Computertomographen, die Kontrastmittel und die Untersuchungsphasen nicht miteinander verglichen werden. Ebenso wurden die Ergebnisse für die native CT nicht ausreichend diskutiert.

Die Studie kam zu dem Schluss, dass die CT die Bildgebungsmethode der Wahl für die Diagnose und die Beurteilung der Resektabilität des Pankreaskarzinoms ist (Bipat, Phoa et al. 2005).

In der vorliegenden Untersuchung ließ sich dies nicht bestätigen. Die CT legte sich in nur 17 (32,7 %) von 52 Fällen korrekt auf die Diagnose eines Pankreaskarzinoms fest, 29 mal (55,8 %) wurde eine Raumforderung/ein Tumor identifiziert, der aber nicht näher klassifiziert werden konnte.

In einem Fall wurde ein Tumor falsch klassifiziert (Metastase eines Hodentumors statt Pankreaskarzinom).

In 5 Fällen ließ sich überhaupt keine Raumforderung darstellen, obwohl sich histologisch ein duktales Pankreaskarzinom zeigte (je 1 mal Verdickung des Duodenums, unspezifische Raumforderung bzw. postinterventionelles Ödem nach Anlage eines DHC-Stents sowie 2 mal wurde keinerlei pathologische Veränderung am Pankreas beschrieben).

Somit konnte die kontrastmittelverstärkte CT in 90,4 % der Fälle korrekt eine tumoröse Raumforderung detektieren, aber in lediglich 32,7 % der Fälle entsprach die bereits im Vorfeld computertomographisch gestellte Diagnose „duktales Adenokarzinom“ auch der späteren pathologischen Diagnose.

Daraus ergibt sich, dass in unserer Studie die CT bei der Detektion von Raumforderungen ähnliche Ergebnisse erreichte wie in anderen Studien. Sollte hingegen die Tumorentität bestimmt werden, ergaben sich signifikant schlechtere Ergebnisse als im Kontrastmittelultraschall.

Bei der Sensitivität zeigten sich vergleichbare Ergebnisse zu einer anderen Studie mit 49 Patienten, die den Kontrastmittelultraschall direkt mit dem konventionellen Ultraschall und der CT im Bezug auf die Diagnose des duktales Adenokarzinoms im Pankreaskopf verglich. Allerdings wurde die Sensitivität in der Studie als Detektion des Tumors definiert, nicht als Artdiagnose, die der späteren pathologischen Diagnose entsprach. Die kontrastmittelverstärkte Sonographie erreichte eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 80 % für die Diagnose des duktales Adenokarzinoms. Die korrespondierenden Werte für die CT lagen bei 93 % bzw. 40 %. Die konventionelle Sonographie erreichte Werte von 89 % bzw. 20 % (Grossjohann, Rapoport et al. 2010).

4.3.3.2 CT bei neuroendokrinen Tumoren

Auch bei der Beurteilung neuroendokriner Tumoren ist die CT ein Schnittbildverfahren mit zentraler Bedeutung. Neuroendokrine Tumore zeigen in Abhängigkeit von ihrer Größe unterschiedliche Eigenschaften in den bildgebenden Verfahren.

Buetow et al. legten dar, dass größere Inselzelltumore Nekrosen und zystische Veränderungen beinhalten können und überwiegend endokrin inaktiv sind. Weiterhin zeigten sich bei diesen größeren Tumoren Kalzifikationen und ein malignes Verhalten, was ein lokal invasives Wachstum, eine Gefäßinvasion sowie eine Metastasierung beinhaltete. Insulinome hingegen waren aufgrund ihrer früh auftretenden klinischen Symptomatik zum Diagnosezeitpunkt klein, solide und homogen (Buetow, Parrino et al. 1995).

Neuroendokrine Tumoren sind stark vaskularisiert, daher zeigen sie in der Kontrastmittel-CT ein charakteristisches Erscheinungsbild (Grenacher and Klauss 2009).

Viele dieser Tumoren „leuchten“ nur in einem kurzen Zeitfenster nach i.v.-Gabe von Kontrastmittel als solche auf (Happel, Niederle et al. 2008).

Zur korrekten Diagnosestellung mittels CT ist daher eine dynamische Multidetector-CT mit insgesamt 3 Phasen als Untersuchungsprotokoll erforderlich. Jede der 3 Phasen mit einem MD-CT-Gerät (mit mindestens 16 Zeilen) benötigt nicht mehr als 4-5 s, was wichtig für die Erfassung der kurzen, transienten Kontrastmittelanflutung im Tumor ist (Happel, Niederle et al. 2008).

In der arteriellen Kontrastmittelfase stellt sich ein starkes, homogenes Enhancement dar, die Tumoren sind in dieser Phase gut vom umgebenden, weniger stark Kontrastmittel anreichernden Pankreasgewebe abgrenzbar (Grenacher and Klauss 2009).

In der venösen Phase zeigt das Pankreasparenchym auch ein deutliches Enhancement, sodass die Abgrenzung dieser Tumoren dann deutlich erschwert ist (Grenacher and Klauss 2009).

Studien belegen diese Behauptungen, allerdings wurden diese oftmals an einem relativ kleinen Patientenkollektiv durchgeführt.

Stafford-Johnson et al. fanden in einer Studie mit 6 Patienten, dass die Darstellbarkeit von nichtfunktionellen endokrinen Tumoren in 83,3 % in der arteriellen Phase gelang aber in nur 16,6 % in späteren Kontrastphasen (Stafford-Johnson, Francis et al. 1998).

In einer Studie mit 7 Patienten gelang die Darstellung von 86 % aller Insulinome in der 2 Phasen Spiral-CT während der arteriellen Phase, aber in nur 57,1 % in der arterio-venösen Phase (King, Ko et al. 1998).

Gouya et al. führten eine Studie mit 30 Patienten durch, in der zunächst kontrastmittelverstärkte CT Untersuchungen bzw. endosonographische Untersuchungen durchgeführt wurden, um Insulinome darzustellen. Die Sensitivität lag hier bei 94,4 % bzw. 93,8 %. Die Kombination beider Verfahren erreichte sogar eine Sensitivität von 100 % bei der Darstellung von Insulinomen. Auch hier zeigte sich eine bessere Darstellbarkeit und somit Sensitivität der Bildgebungstechnik von Insulinomen in der arteriellen Phase (88,2 %) im Vergleich zur späteren Phase (11,8 %) (Gouya, Vignaux et al. 2003).

Gastrinome sind schwieriger als Insulinome zu lokalisieren, weil sie oft extrapancreatisch vorkommen und zum Zeitpunkt der Diagnose ebenfalls sehr klein sein können (< 2 cm). Zusätzlich sind diese Tumoren häufig multipel. Die Diagnose einer extrapancreatischen (duodenalen) Tumorlokalisation war immer eine Schwachstelle der CT-Bildgebung. Mit der Entwicklung der Multidetektor-CT (MD-CT) zeigen Studienergebnisse jedoch eine in bis zu 80 % korrekte Lokalisation von Gastrinomen (Happel, Niederle et al. 2008).

In einer Studie mit 16 Patienten mit nicht-funktionellen endokrinen Tumoren erreichte die CT eine Sensitivität von 94 % in Bezug auf die Detektion der Tumore. Zur möglichen oralen Kontrastierung wurden keine Angaben gemacht, die Studie wurde nicht mittels MD-CT durchgeführt. 75 % der Tumore zeigten eine starke Signalanreicherung, der Scan startete 40-60 s nach Injektion des Kontrastmittels über die Vene (Furukawa, Mukai et al. 1998).

In der vorliegenden Untersuchung wurden neuroendokrine Tumoren in 4 von 10 Fällen korrekt klassifiziert, einmal konnte ein Tumor dargestellt werden, wurde jedoch nicht korrekt klassifiziert bzw. als duktales Adenokarzinom beschrieben und 4 mal wurden Tumoren erkannt, ohne dass sie näher bezeichnet werden konnten. Ein Insulinom von 13 mm Größe im Pankreasschwanzbereich konnte nicht dargestellt werden.

Somit konnten mit Hilfe der CT 90 % der tumorösen Raumforderungen detektiert werden, aber in nur 40,0 % der Fälle entsprach die bereits im Vorfeld computertomographisch gestellte Diagnose „neuroendokriner Tumor“ auch der späteren pathologischen Diagnose.

4.3.4 Endosonographie bei der Beurteilung von Pankreasraumforderungen

Die Endosonographie stellt ein Untersuchungsverfahren dar, das ebenso, wie die kontrastmittelverstärkte Sonographie, nur in einzelnen Zentren in sehr guter Qualität zur Verfügung steht. Sie ist eine invasivere Methode als die vorher genannten, obgleich sie bei sachgemäßer Durchführung relativ risikoarm ist. Problem der Methode ist, dass sie zeitlich aufwendiger ist, mehr Personal zur Verfügung stehen muss und der Patient sediert wird. Die Untersuchungsergebnisse sind, wie bei den anderen sonographischen Verfahren, ebenfalls stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Der Vorteil der Endosonographie liegt in der Darstellung auch kleinerer Läsionen, die mit den anderen Bildgebungsverfahren nicht detektiert werden können. Zudem ist diese Methode zur Gewinnung von Material, das zytologisch oder histologisch untersucht werden kann, geeignet.

Vorteil der endosonographischen Punktionen ist, dass bei späteren Operationen im Gegensatz zur transabdominellen Punktion der Stichkanal entfernt wird und somit das Risiko von Implantationsmetastasen verringert wird. Als Nachteil ist hingegen festzuhalten, dass das endosonographisch gewonnene Material häufig nicht ausreichend zur Etablierung einer Diagnose ist.

4.3.4.1 Endosonographie bei duktalem Adenokarzinomen

Bildmorphologisch zeigten sich die Tumore in Studien in 86 % bzw. allen Fällen als echoarme Raumforderungen (Abb. 18c) (Rosch, Lorenz et al. 1990; Ariyama, Suyama et al. 1998). Unter den echoarmen Tumoren hatten 34,8 % auch echoreiche Areale, die über 10 % des Tumors ausmachten. 14 % der Tumore waren echoreich, 45,5 % dieser echoreichen Tumore hatten

echoarme Areale, die über 10 % der Gesamtstumormasse ausmachten (Rosch, Lorenz et al. 1990). Kleine Adenokarzinome (< 1 cm) zeigen sich oftmals als eine echoarme Raumforderung mit zentralen, irregulären echoreichen Arealen (Ariyama, Suyama et al. 1998). In bis 69 % der Fälle finden sich irreguläre Tumorränder (Rosch, Lorenz et al. 1990).

Die Sensitivität der Endosonographie in Bezug auf die Detektion von Pankreasraumforderungen liegt in Studien zwischen 93 % und 99 % (Rosch, Lorenz et al. 1990; Palazzo, Roseau et al. 1993; Mertz, Sechopoulos et al. 2000; DeWitt, Devereaux et al. 2004; Tamm, Loyer et al. 2007).

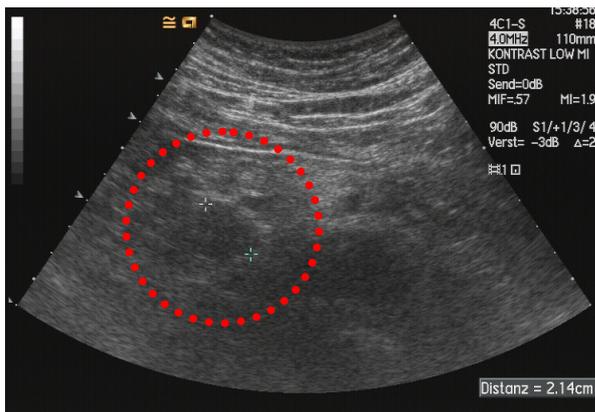


Abb. 18a: B-Bild: Echoarmes, polyzyklisches Pankreaskopfkarzinom (CEUS positiv, EUS positiv, CT negativ)

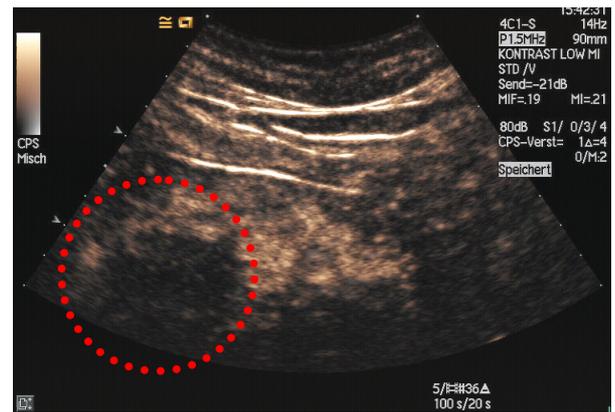


Abb. 18b: CEUS: hypovaskularisiertes Pankreaskopfkarzinom (CEUS positiv, EUS positiv, CT negativ)

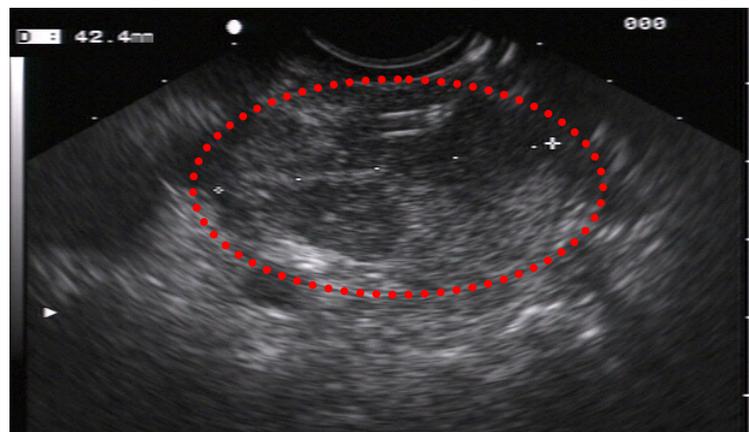


Abb. 18c: EUS: Pankreaskopfkarzinom (CEUS positiv, EUS positiv, CT negativ)

De Witt und Mertz untersuchten in ihren Studien 31 bzw. 35 Patienten mit Pankreaskarzinomen und erreichten mittels Endosonographie eine Sensitivität von 98 % bzw. 93 %, die nicht detektierten Tumore wurden im Rahmen einer chronischen Pankreatitis übersehen (Mertz, Sechopoulos et al. 2000; DeWitt, Devereaux et al. 2004), was die differentialdiagnostische

Schwierigkeit zwischen dem duktalem Adenokarzinom und einer Raumforderung im Rahmen einer chronischen Pankreatitis unterstreicht.

Palazzo stellte im Rahmen einer Studie mit 64 Patienten mit Pankreaskarzinom fest, dass die Sensitivität des endoskopischen Ultraschalls für die Detektion eines Karzinoms bei 96 % lag. Hier wurden auch 7 kleinere Tumore mit einem Durchmesser kleiner als 25 mm betrachtet, die alle dargestellt werden konnten, was mittels CT und konventioneller Sonographie in jeweils nur einem der 7 Fälle bzw. 14 % gelang (Palazzo, Roseau et al. 1993). Allerdings ist im Bezug auf die CT zu bemerken, dass hier keine Angaben zu den Kontrastmittel-Untersuchungsphasen gemacht wurden, was potentiell die schlechteren Ergebnisse der CT erklären könnte.

Im Bezug auf die Lymphknoten- bzw. Gefäßinvasion erreichte die Endosonographie mit Sensitivitäten von 62 % bzw. 100 % und Spezifitäten von jeweils 100 %, der endoskopische Ultraschall erreichte hier signifikant bessere Werte als die beiden anderen Verfahren (Palazzo, Roseau et al. 1993).

Dies ist allerdings konträr zu den Ergebnissen von Aslanian aus einer Studie mit 30 Patienten, der in Bezug auf die Gefäßinvasion nur eine Sensitivität bzw. Spezifität von 50 % bzw. 58 % angibt (Aslanian, Salem et al. 2005).

In beiden Studien wurden die OP-Präparate von Pathologen untersucht, somit sind die deutlichen Unterschiede nicht zu erklären und potentielle Fehlerquellen nicht auffindbar.

Besteht der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom, sollte nach Meinung einiger Autoren die Endosonographie aufgrund ihres negativen prädiktiven Wertes von bis zu 100 % als initiale Bildgebungsmethode verwendet werden (Klapman, Chang et al. 2005). Dies ist jedoch kritisch zu werten, da die Methode eine relativ invasive Maßnahme im Gegensatz zum konventionellen Ultraschall darstellt.

Eine neue Methode stellt die Anwendung von Kontrastmitteln in Kombination mit dem endoskopischen Ultraschall dar. Auch hier zeichnen sich die duktalem Adenokarzinome bildmorphologisch in bis zu 95 % durch eine Hypovaskularität aus (Dietrich, Ignee et al. 2008; Kitano, Kudo et al. 2012). Mit Hilfe des kontrastverstärkten endoskopischen Ultraschalls werden Sensitivitäten von bis zu 95,8 % und Spezifitäten von bis zu 92,6 % bei der Diagnose dieser Tumoren erreicht (Matsubara, Itoh et al. 2011; Kitano, Kudo et al. 2012). Im Vergleich lagen hier korrespondierenden Werte mit der MD-CT bei 91,7 % bzw. 84,2 % (Kitano, Kudo et al. 2012). Insbesondere bei kleineren Tumoren beweist der kontrastverstärkte endoskopische Ultraschall Vorteile gegenüber der MD-CT, die Sensitivität liegt hier bei 91,2 % bzw. 70,6 %, die Spezifität bei 94,4 % bzw. 91,9 % (Kitano, Kudo et al. 2012).

In der vorliegenden Untersuchung legte sich die Endosonographie von 19 Untersuchungen lediglich 8 mal (42,1 %) korrekt auf die Artdiagnose duktales Pankreaskarzinom fest, 9 mal (47,3 %) wurden Tumoren/Raumforderungen erkannt, ohne sie näher klassifizieren zu können und einmal ein Tumor nicht korrekt bzw. als Papillentumor klassifiziert. In einem Fall ließ sich endosonographisch gar kein Tumor erkennen, wobei ein Duodenalwandödem beschrieben wurde.

In dieser Studie konnte somit in 94,7 % der Fälle eine tumoröse Raumforderung korrekt detektiert werden und in 42,1 % der Fälle entsprach die bereits im Vorfeld endosonographisch gestellte Artdiagnose duktales Adenokarzinom auch der späteren pathologischen Diagnose.

Jedoch ist zu berücksichtigen, dass mittels der Endosonographie, die wie hier, ohne Kontrastmittel durchgeführt wird, der Anspruch nicht erhoben werden kann, die genaue histologische Diagnose der Tumorentität zu stellen.

4.3.4.2 Endosonographie bei neuroendokrinen Tumoren

Endokrine Pankreastumore sind wegen ihrer mitunter geringen Größe und ihres potentiell multiplen Auftretens eine Herausforderung für die aktuellen Schnittbildverfahren (De Angelis, Carucci et al. 1999). Allerdings erwies sich die Endosonographie in einer Fallserie mit 18 Patienten auch bei geringer Tumorgöße kleiner 2 cm mit einer Sensitivität von 88 % als zuverlässiges Verfahren (Zimmer, Ziegler et al. 1994). In einer weiteren Studie mit 50 Patienten, unter denen 83 % der Pankreasraumforderungen ebenfalls kleiner als 20 mm waren, erreichte sie ebenfalls eine Sensitivität von 86,7 %. Über 70 % der Tumore, die im Pankreasschwanz lokalisiert waren, der mitunter schwierig zu beurteilen ist, konnten ebenfalls detektiert werden (De Angelis, Carucci et al. 1999). Generell erreichte die Endosonographie bei der Diagnose von endokrinen Pankreastumoren Sensitivitäten bis zu 94 % (Zimmer, Ziegler et al. 1994). Möglicherweise befallene Lymphknoten wurden in bis zu ca. 90 % der Fälle korrekt dargestellt (De Angelis, Carucci et al. 1999).

- funktionelle (endokrin aktive) neuroendokrinen Tumoren

Funktionelle neuroendokrine Tumoren des Pankreas können aufgrund ihrer Symptome unter Umständen klinisch und laborchemisch in einem noch resektablen Stadium diagnostiziert werden (Zimmer, Ziegler et al. 1994).

Insulinome haben in der Endosonographie in der überwiegenden Anzahl der Fälle eine echoarme, homogene Struktur und eine glatte Begrenzung (Abb. 19a und 19b) (Anderson, Carpenter et al. 2000; Zimmer, Scherubl et al. 2000).

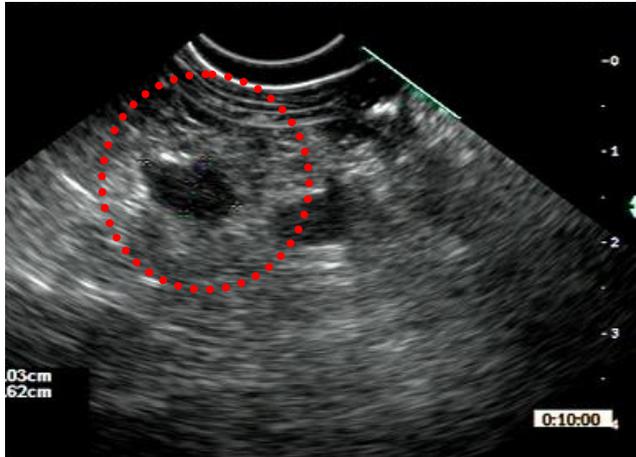


Abb. 19a: EUS: Insulinom des Pankreasschwanzes, echoarmer, polyzyklischer Tumor, Durchmesser 1 cm (CEUS und EUS positiv, CT und MRT negativ)

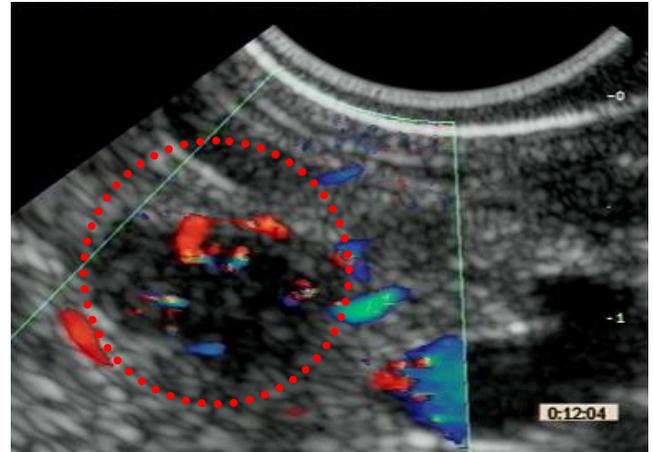


Abb. 19b: EUS: Insulinom des Pankreasschwanzes, gute Vaskularisation im Farbdoppler (CEUS und EUS positiv, CT und MRT negativ)

In Studien liegt die Sensitivität der Endosonographie für ihre Detektion zwischen 57 % und 94 % (Palazzo, Roseau et al. 1992; Schumacher, Lubke et al. 1996; Zimmer, Stolzel et al. 1996; Zimmer, Scherubl et al. 2000).

Schumacher berichtet in einer Studie mit 14 Patienten über eine Sensitivität von lediglich 57 % im Bezug auf die Detektion von Insulinomen. 83 % der Tumoren im Pankreaskopf und lediglich 37 % der Tumoren im Pankreasschwanz wurden diagnostiziert. Die mittlere Größe der übersehenen Tumore war 11 x 9.5 mm, die diagnostizierten Tumoren waren im Mittel 16 x 11 mm groß (Schumacher, Lubke et al. 1996).

Andere Studien mit 12, 14 und 17 Patienten ergaben mit 77 %, 93 % und 94 % deutlich höhere Sensitivitäten (Palazzo, Roseau et al. 1992; Zimmer, Stolzel et al. 1996; Zimmer, Scherubl et al. 2000). Die durchschnittlichen Größen der detektierten bzw. übersehenen Insulinome unterschieden sich nicht wesentlich von der Fallserie von Schumacher.

Die große Spannweite der Ergebnisse lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass auch die Endosonographie eine Untersuchungsmethode ist, die in großem Maße untersucherabhängig ist.

Gastrinome, die im Pankreas lokalisiert sind, stellen sich in der Endosonographie in der überwiegenden Zahl der Fälle echoarm, homogen strukturiert und glatt begrenzt dar (Anderson, Carpenter et al. 2000; Zimmer, Scherubl et al. 2000).

In Studien mit 14 bzw. 15 Gastrinomen konnten sie mit einer Sensitivität von ca. 80 % detektiert werden (Zimmer, Stolzel et al. 1996; Zimmer, Scherubl et al. 2000). Allerdings erfolgte hier keine separate Auswertung für die im Pankreas lokalisierten Gastrinome.

Anderson et al. erreichten sogar eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 94 % im Bezug auf die Detektion von intrapankreatisch gelegenen Gastrinomen. Sie kommen zu dem Schluss, dass der endoskopische Ultraschall als primäre Untersuchungsmethode bei Patienten mit Verdacht auf einen endokrinen Tumor des Pankreas eingesetzt werden sollte (Anderson, Carpenter et al. 2000).

- nichtfunktionelle endokrine (endokrin inaktive) Tumore

Die Diagnose endokrin inaktiver Tumore gestaltet sich schwieriger, da sie möglicherweise keine Symptome machen und somit unter Umständen erst diagnostiziert werden können, wenn sie schon metastasiert sind (Zimmer, Ziegler et al. 1994).

Kleine nichtfunktionelle endokrine Pankreastumore stellen sich überwiegend echoarm, homogen und glatt begrenzt dar, größere Tumore hingegen sind durch eine inhomogene, echoreiche Struktur mit echoarmen und echofreien Anteilen gekennzeichnet und irregulär begrenzt (Zimmer, Scherubl et al. 2000).

Zimmer et al erreichten bei 16 Patienten mit insgesamt 21 Tumoren eine Sensitivität von 86 % bei der Diagnose von endokrin inaktiven Tumoren, die Auswertung erfolgte leider nicht separat für die im Pankreas lokalisierten Raumforderungen (Zimmer, Scherubl et al. 2000).

Auch bei den neuroendokrinen Tumoren, die im kontrastverstärkten endoskopischen Ultraschall überwiegend hypervaskularisiert sind, bietet sich der Einsatz dieser Methode an, in einer ersten Untersuchung mit 19 Patienten werden Sensitivitäten von bis zu 78,9 % und Spezifitäten von bis zu 98,7 % erreicht (Kitano, Kudo et al. 2012).

In der vorliegenden Untersuchung legte sich die Endosonographie von 6 Untersuchungen 2 mal (33,3 %) korrekt auf die Artidiagnose eines neuroendokrinen Tumors fest und 4 mal wurde ein Tumor erkannt, ohne ihn näher zu klassifizieren.

Aufgrund der geringen Untersuchungszahl mit dieser Methode in Bezug auf neuroendokrine Tumoren ist eine abschließende Beurteilung in dieser Studie nicht möglich.

4.3.5 MRT bei der Beurteilung von Pankreasraumforderungen

Die Kernspintomographie als Schnittbildverfahren bietet die Möglichkeit sowohl das Pankreas, das Leberparenchym als auch die angrenzenden Gefäße sowie die Gallenwege und den Pankreasgang darzustellen. Zudem kann mit dieser Methode in nicht invasiver Technik die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) durchgeführt werden. Nachteile dieser Bildgebungstechnik sind die langen Untersuchungszeiten, keine flächendeckende Verfügbarkeit und die hohen Kosten.

Dies führt dazu, dass die MRT im diagnostischen Algorithmus hinter der CT steht und vor allem dann angewendet wird, wenn Patienten kein intravenöses CT-Kontrastmittel tolerieren bzw. wenn mit anderen Bildgebungstechniken kein Staging bzw. keine Therapieplanung möglich ist (Sharma, Eltawil et al. 2011; Vincent, Herman et al. 2011). Die Einschätzung, ob die MRT der MD-CT überlegen ist oder umgekehrt, ist Gegenstand aktueller Diskussionen (Ardengh, Goldman et al. 2011; Sharma, Eltawil et al. 2011).

In einer Metaanalyse hatte die MRT bei der Beurteilung von Pankreaskarzinomen eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 82 % (Bipat, Phoa et al. 2005).

Bei der Beurteilung von Inselzelltumoren hatte die MRT in der T1-gewichteten Sequenz eine Sensitivität von 74-79 % und in der T2 gewichteten Sequenz eine Sensitivität von 62-65 % (Ichikawa, Peterson et al. 2000).

In der vorliegenden Untersuchung wurden alle 3 duktales Adenokarzinome mittels MRT korrekt diagnostiziert, 2 der 4 neuroendokrinen Tumoren ebenfalls und einmal eine Raumforderung beschrieben, die nicht näher bezeichnet wurde. Ein neuroendokriner Tumor konnte mittels MRT nicht dargestellt werden, dieser war 13 mm groß und im Pankreasschwanz lokalisiert.

Da in dieser Studie nur 7 Patienten ein MRT erhielten, ist eine valide Aussage über die Güte dieser Untersuchungsmethode in Bezug auf Pankreasraumforderungen jedoch nicht möglich.

4.3.6 Vergleich der Bildgebungsverfahren in dieser Studie

In der vorliegenden Studie hatte die kontrastmittelverstärkte Sonographie die höchste Sensitivität aller Bildgebungsverfahren bei der Detektion von tumorösen Raumforderungen, die später als duktales Adenokarzinom histologisch gesichert wurden, sie lag bei 98,8 %, die CT wies eine Sensitivität von nur 90,4 % auf, die Endosonographie hatte eine Sensitivität von 94,7 %.

Legte man jedoch die genaue histologische Diagnose zu Grunde, ergaben sich andere Werte. Die kontrastmittelverstärkte Sonographie erzielte eine Sensitivität hinsichtlich korrekter Tumorklassifizierung von 91,6 %, die CT 32,7 % und die Endosonographie 42,1 %. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass sowohl die CT als kontrastmittelbasiertes Verfahren als auch die Endosonographie, für die zum Zeitpunkt unserer Studie noch keine Kontrastdarstellung möglich war, Pankreaskarzinome nicht von neuroendokrinen Tumoren unterscheiden können. Zur Zeit wird an einer Optimierung der endoskopischen Kontrastsonographie geforscht, eine hochqualitative Kontrastdarstellung mittels Endosonographie würde voraussichtlich eine sehr wertvolle Verbesserung des Verfahrens darstellen.

Im klinischen Alltag ist jedoch genaue Bestimmung der Dignität der Tumore von entscheidender Bedeutung, nicht nur die Feststellung, dass womöglich eine Raumforderung vorhanden ist. Hiervon wird u.a. eine Operationsindikation abhängig gemacht, der Kontrastmittelultraschall hat hier signifikante Vorteile bewiesen. Es könnte mitunter sogar auf eine histologische Sicherung im Vorfeld verzichtet werden, was Impfmetastasen vermeiden könnte. In Bezug auf die Darstellung tumoröser Raumforderungen, die in der späteren pathologischen Begutachtung als neuroendokrine Tumoren diagnostiziert wurden, waren die Sensitivitäten der kontrastmittelverstärkten Sonographie sowie der Endosonographie bei 100 %, und die der CT bei 90%, sodass alle Verfahren für die Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren in gleicher Weise geeignet scheinen. Sollte die genaue Artdiagnose gestellt werden, ergaben sich signifikante Unterschiede. Die kontrastmittelverstärkte Sonographie hatte eine Sensitivität von 83,3 %, die CT 40,0 % und die Endosonographie 33,3 %. Jedoch ist aufgrund der niedrigen Zahl der Patienten mit der Diagnose „neuroendokriner Tumor“ und diagnostischer Verfahren in Form der CT und der Endosonographie kritisch zu prüfen, ob mit dieser Studie eine valide Aussage in Bezug auf diese Tumorentität und die Anwendung von Diagnostik in Form dieser beider Verfahren getroffen werden kann.

Zusammenfassend ist zu bemerken, dass eine genaue und korrekte Klassifizierung der Tumore am besten mit dem Kontrastmittelultraschall gelang. Mit Hilfe der anderen Untersuchungsmethoden gelang oft keine eindeutige Differenzierung, somit oftmals auch keine klare Festlegung hinsichtlich der Dignität der jeweiligen Strukturen. Immerhin konnten die Tumore oder Raumforderungen als solche in der überwiegenden Zahl der Fälle mittels CT und der Endosonographie detektiert werden. Obwohl die kontrastmittelverstärkte Sonographie das nebenwirkungsärmste Verfahren mit der geringsten Strahlen- und Kontrastmittelbelastung ist, ergaben sich mit diesem Verfahren die besten Werte. Im Idealfall könnte sie noch vom selben

Untersucher in gleicher Sitzung mit der konventionellen Sonographie durchgeführt werden, wenn er über ausreichende Erfahrung verfügt. Dies könnte auch die nicht sinnvollen Doppeluntersuchungen ersparen und für den Patienten eine unnötige Strahlenbelastung vermeiden.

4.4 Fehlerdiskussion

Die kontrastmittelverstärkte Sonographie ist nur effektiv, wenn sie von einem Untersucher durchgeführt wird, der sowohl Erfahrung in der Interpretation von Grauwertbildern als auch der kontrastmittelverstärkten Untersuchung besitzt. Die technische Qualität der Geräte ist ebenfalls von herausragender Bedeutung. Die Diagnose kann nur sicher anhand des sonographischen und des klinischen Bildes in Zusammenschau gestellt werden. Auch wenn diese Untersuchung zeitaufwendiger als die CT ist, sind die Kosten und die fehlende Strahlen- und Kontrastmittelbelastung von Vorteil. Nicht selten sind wegen schlechter Schallbedingungen Zweituntersuchungen notwendig, die teilweise unter dann deutlich besseren Untersuchungsbedingungen stattfinden können.

5. Literatur

- Adler, G., T. Seufferlein, et al. (2007). "[Carcinoma of the pancreas: summary of guidelines 2007, issued jointly by 15 German specialist medical societies]." *Dtsch Med Wochenschr* 132(33): 1696-1700.
- Anderson, M. A., S. Carpenter, et al. (2000). "Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas." *Am J Gastroenterol* 95(9): 2271-2277.
- Ardengh, J. C., S. M. Goldman, et al. (2011). "Current role of imaging methods in the diagnosis of cystic solid pancreas neoplasms: part II." *Rev Col Bras Cir* 38(2): 133-138.
- Ariyama, J., M. Suyama, et al. (1998). "Endoscopic ultrasound and intraductal ultrasound in the diagnosis of small pancreatic tumors." *Abdom Imaging* 23(4): 380-386.
- Aslanian, H., R. Salem, et al. (2005). "EUS diagnosis of vascular invasion in pancreatic cancer: surgical and histologic correlates." *Am J Gastroenterol* 100(6): 1381-1385.
- Benod, C., M. V. Vinogradova, et al. (2011). "Nuclear receptor liver receptor homologue 1 (LRH-1) regulates pancreatic cancer cell growth and proliferation." *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(41): 16927-16931.
- Beyer-Enke, S. A., M. Hocke, et al. (2010). "Contrast enhanced transabdominal ultrasound in the characterisation of pancreatic lesions with cystic appearance." *JOP* 11(5): 427-433.
- Bipat, S., S. S. Phoa, et al. (2005). "Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis." *J Comput Assist Tomogr* 29(4): 438-445.
- Brentnall, T. A., M. P. Bronner, et al. (1999). "Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer." *Ann Intern Med* 131(4): 247-255.
- Bronstein, Y. L., E. M. Loyer, et al. (2004). "Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT." *AJR Am J Roentgenol* 182(3): 619-623.
- Brune, K., T. Abe, et al. (2006). "Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer." *Am J Surg Pathol* 30(9): 1067-1076.
- Buetow, P. C., D. L. Miller, et al. (1997). "Islet cell tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and pathologic correlation in diagnosis and localization." *Radiographics* 17(2): 453-472; quiz 472A-472B.
- Buetow, P. C., T. V. Parrino, et al. (1995). "Islet cell tumors of the pancreas: pathologic-imaging correlation among size, necrosis and cysts, calcification, malignant behavior, and functional status." *AJR Am J Roentgenol* 165(5): 1175-1179.
- Canto, M. I., M. Goggins, et al. (2006). "Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study." *Clin Gastroenterol Hepatol* 4(6): 766-781; quiz 665.
- Canto, M. I., M. Goggins, et al. (2004). "Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach." *Clin Gastroenterol Hepatol* 2(7): 606-621.
- Capella, C., L. Albarello, et al. (2011). "Carcinoma of the exocrine pancreas: the histology report." *Dig Liver Dis* 43 Suppl 4: S282-292.
- Chen, F., J. Y. Liang, et al. (2014). "Differentiation of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms from serous cystadenomas of the pancreas using contrast-enhanced sonography." *J Ultrasound Med* 33(3): 449-455.
- Claudon, M., D. Cosgrove, et al. (2008). "Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008." *Ultraschall Med* 29(1): 28-44.

- Claudon, M., C. F. Dietrich, et al. (2013). "Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS." *Ultrasound Med Biol* 39(2): 187-210.
- Costa, P. L., M. Tassinari, et al. (2000). "Pancreatic head mass: what can be done? Diagnosis: ultrasonography." *JOP* 1(3 Suppl): 91-94.
- Cui, X. W., A. Ignee, et al. (2013). "Prolonged Heterogeneous Liver Enhancement on Contrast-Enhanced Ultrasound." *Ultraschall Med*.
- D'Onofrio, M., E. Barbi, et al. (2012). "Pancreatic multicenter ultrasound study (PAMUS)." *Eur J Radiol* 81(4): 630-638.
- D'Onofrio, M., R. Malago, et al. (2005). "Contrast-enhanced ultrasonography better identifies pancreatic tumor vascularization than helical CT." *Pancreatology* 5(4-5): 398-402.
- D'Onofrio, M., G. Mansueto, et al. (2004). "Neuroendocrine pancreatic tumor: value of contrast enhanced ultrasonography." *Abdom Imaging* 29(2): 246-258.
- D'Onofrio, M., G. Zamboni, et al. (2007). "Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging." *Abdom Imaging* 32(2): 171-181.
- D'Onofrio, M., G. Zamboni, et al. (2006). "Mass-forming pancreatitis: value of contrast-enhanced ultrasonography." *World J Gastroenterol* 12(26): 4181-4184.
- De Angelis, C., P. Carucci, et al. (1999). "Endosonography in decision making and management of gastrointestinal endocrine tumors." *Eur J Ultrasound* 10(2-3): 139-150.
- DeWitt, J., B. Devereaux, et al. (2004). "Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer." *Ann Intern Med* 141(10): 753-763.
- Dietel, M. S., Norbert; Zeitz, Martin; Kasper, Dennis C.; Braundwald, Eugene; Fauci, Anthony S.; Hauser, Stephen L.; Longo, Dan L.; Jameson, J. Larry (2005). "Harrisons Innere Medizin, 16. Auflage, Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charité."
- Dietrich, C. F., B. Braden, et al. (2008). "Improved characterisation of solitary solid pancreatic tumours using contrast enhanced transabdominal ultrasound." *J Cancer Res Clin Oncol* 134(6): 635-643.
- Dietrich, C. F., A. Ignee, et al. (2008). "Improved differentiation of pancreatic tumors using contrast-enhanced endoscopic ultrasound." *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(5): 590-597 e591.
- Dorffel, Y. and W. Wermke (2008). "Neuroendocrine tumors: characterization with contrast-enhanced ultrasonography." *Ultraschall Med* 29(5): 506-514.
- du Rieu, M. C., J. Torrisani, et al. (2010). "MicroRNA-21 is induced early in pancreatic ductal adenocarcinoma precursor lesions." *Clin Chem* 56(4): 603-612.
- Edge, M. D., M. Hoteit, et al. (2007). "Clinical significance of main pancreatic duct dilation on computed tomography: single and double duct dilation." *World J Gastroenterol* 13(11): 1701-1705.
- Faccioli, N., S. Crippa, et al. (2009). "Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas." *Pancreatology* 9(5): 560-566.
- Faccioli, N., M. D'Onofrio, et al. (2008). "Resectable pancreatic adenocarcinoma: depiction of tumoral margins at contrast-enhanced ultrasonography." *Pancreas* 37(3): 265-268.
- Fan, Z., Y. Li, et al. (2013). "Application of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of solid pancreatic lesions-A comparison of conventional ultrasound and contrast-enhanced CT." *Eur J Radiol*.
- Furukawa, H., K. Mukai, et al. (1998). "Nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas: clinical, imaging and pathological aspects in 16 patients." *Jpn J Clin Oncol* 28(4): 255-261.

- Galiber, A. K., C. C. Reading, et al. (1988). "Localization of pancreatic insulinoma: comparison of pre- and intraoperative US with CT and angiography." *Radiology* 166(2): 405-408.
- Gold, D. V., M. Goggins, et al. (2010). "Detection of early-stage pancreatic adenocarcinoma." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19(11): 2786-2794.
- Gouya, H., O. Vignaux, et al. (2003). "CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas." *AJR Am J Roentgenol* 181(4): 987-992.
- Grenacher, L. and M. Klaus (2009). "[Computed tomography of pancreatic tumors]." *Radiologe* 49(2): 107-123.
- Grenacher, L., M. Klaus, et al. (2004). "[Diagnosis and staging of pancreatic carcinoma: MRI versus multislice-CT -- a prospective study]." *Rofo* 176(11): 1624-1633.
- Grossjohann, H. S., E. D. Rapoport, et al. (2010). "Usefulness of contrast-enhanced transabdominal ultrasound for tumor classification and tumor staging in the pancreatic head." *Scand J Gastroenterol* 45(7-8): 917-924.
- Grover, S., E. M. Stoffel, et al. (2004). "Physician assessment of family cancer history and referral for genetic evaluation in colorectal cancer patients." *Clin Gastroenterol Hepatol* 2(9): 813-819.
- Gupta, S., F. Wang, et al. (2010). "Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking: a population-based study." *Cancer Causes Control* 21(7): 1047-1059.
- Happel, B., B. Niederle, et al. (2008). "[Benign neuroendocrine and other rare benign tumors of the pancreas]." *Radiologe* 48(8): 752-763.
- Harsha, H. C., K. Kandasamy, et al. (2009). "A compendium of potential biomarkers of pancreatic cancer." *PLoS Med* 6(4): e1000046.
- Hart, A. R., H. Kennedy, et al. (2008). "Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation." *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(3): 275-282.
- Hassan, M. M., A. Phan, et al. (2008). "Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study." *Int J Cancer* 123(4): 867-873.
- Hong, S. M., C. M. Heaphy, et al. (2011). "Telomeres are shortened in acinar-to-ductal metaplasia lesions associated with pancreatic intraepithelial neoplasia but not in isolated acinar-to-ductal metaplasias." *Mod Pathol* 24(2): 256-266.
- Hruban, R. H., K. Takaori, et al. (2004). "An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms." *Am J Surg Pathol* 28(8): 977-987.
- Ichikawa, T., M. S. Peterson, et al. (2000). "Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection." *Radiology* 216(1): 163-171.
- Inoue, K., J. Ohuchida, et al. (2003). "Severe localized stenosis and marked dilatation of the main pancreatic duct are indicators of pancreatic cancer instead of chronic pancreatitis on endoscopic retrograde balloon pancreatography." *Gastrointest Endosc* 58(4): 510-515.
- Kaneko, T., H. Kimata, et al. (2002). "Power Doppler ultrasonography for the assessment of vascular invasion by pancreatic cancer." *Pancreatol* 2(1): 61-68.
- Karlson, B. M., A. Ekbom, et al. (1999). "Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis." *Radiology* 213(1): 107-111.
- King, A. D., G. T. Ko, et al. (1998). "Dual phase spiral CT in the detection of small insulinomas of the pancreas." *Br J Radiol* 71(841): 20-23.
- Kitano, M., M. Kudo, et al. (2012). "Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography." *Am J Gastroenterol* 107(2): 303-310.

- Klapman, J. B., K. J. Chang, et al. (2005). "Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer." *Am J Gastroenterol* 100(12): 2658-2661.
- Klauss, M., A. Mohr, et al. (2008). "A new invasion score for determining the resectability of pancreatic carcinomas with contrast-enhanced multidetector computed tomography." *Pancreatology* 8(2): 204-210.
- Klein, A. P., K. A. Brune, et al. (2004). "Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds." *Cancer Res* 64(7): 2634-2638.
- Kloppel, G. (2011). "Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms." *Endocr Relat Cancer* 18 Suppl 1: S1-16.
- Koopmann, J., C. N. Rosenzweig, et al. (2006). "Serum markers in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: macrophage inhibitory cytokine 1 versus CA19-9." *Clin Cancer Res* 12(2): 442-446.
- Li, A., N. Omura, et al. (2010). "Pancreatic cancers epigenetically silence SIP1 and hypomethylate and overexpress miR-200a/200b in association with elevated circulating miR-200a and miR-200b levels." *Cancer Res* 70(13): 5226-5237.
- Lowenfels, A. B., P. Maisonneuve, et al. (1993). "Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group." *N Engl J Med* 328(20): 1433-1437.
- Mack, T. M., M. C. Yu, et al. (1986). "Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history." *J Natl Cancer Inst* 76(1): 49-60.
- Malago, R., M. D'Onofrio, et al. (2009). "Contrast-enhanced sonography of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors." *AJR Am J Roentgenol* 192(2): 424-430.
- Masaki, T., S. Ohkawa, et al. (2005). "Noninvasive assessment of tumor vascularity by contrast-enhanced ultrasonography and the prognosis of patients with nonresectable pancreatic carcinoma." *Cancer* 103(5): 1026-1035.
- Matsubara, H., A. Itoh, et al. (2011). "Dynamic quantitative evaluation of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic diseases." *Pancreas* 40(7): 1073-1079.
- Matsuo, Y., P. M. Campbell, et al. (2009). "K-Ras promotes angiogenesis mediated by immortalized human pancreatic epithelial cells through mitogen-activated protein kinase signaling pathways." *Mol Cancer Res* 7(6): 799-808.
- McNulty, N. J., I. R. Francis, et al. (2001). "Multi-detector row helical CT of the pancreas: effect of contrast-enhanced multiphasic imaging on enhancement of the pancreas, peripancreatic vasculature, and pancreatic adenocarcinoma." *Radiology* 220(1): 97-102.
- Mertz, H. R., P. Sechopoulos, et al. (2000). "EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma." *Gastrointest Endosc* 52(3): 367-371.
- Michl, P., S. Pauls, et al. (2006). "Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer." *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20(2): 227-251.
- Milan, S. A. and C. J. Yeo (2012). "Neuroendocrine tumors of the pancreas." *Curr Opin Oncol* 24(1): 46-55.
- Minniti, S., C. Bruno, et al. (2003). "Sonography versus helical CT in identification and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma." *J Clin Ultrasound* 31(4): 175-182.
- Mohamadnejad, M. and M. A. Eloubeidi (2013). "Cystic lesions of the pancreas." *Arch Iran Med* 16(4): 233-239.
- Niederau, C. and J. H. Grendell (1992). "Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers." *Pancreas* 7(1): 66-86.
- Oberg, K. and B. Eriksson (2005). "Endocrine tumours of the pancreas." *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19(5): 753-781.

- Palazzo, L., G. Roseau, et al. (1993). "Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan." *Endoscopy* 25(2): 143-150.
- Palazzo, L., G. Roseau, et al. (1992). "Endoscopic ultrasonography in the preoperative localization of pancreatic endocrine tumors." *Endoscopy* 24 Suppl 1: 350-353.
- Piraka, C. and J. M. Scheiman (2011). "New diagnostic imaging modalities for pancreatic disease." *Curr Opin Gastroenterol* 27(5): 475-480.
- Procacci, C., G. Carbognin, et al. (2001). "Nonfunctioning endocrine tumors of the pancreas: possibilities of spiral CT characterization." *Eur Radiol* 11(7): 1175-1183.
- Prokesch, R. W., L. C. Chow, et al. (2002). "Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multi-detector row CT: secondary signs." *Radiology* 224(3): 764-768.
- Raut, C. P., A. M. Grau, et al. (2003). "Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer." *J Gastrointest Surg* 7(1): 118-126; discussion 127-118.
- Recaldini, C., G. Carrafiello, et al. (2008). "Contrast-enhanced ultrasonographic findings in pancreatic tumors." *Int J Med Sci* 5(4): 203-208.
- Remmers, N., J. M. Bailey, et al. (2011). "Molecular pathology of early pancreatic cancer." *Cancer Biomark* 9(1-6): 421-440.
- Richter, G. M., C. Wunsch, et al. (1998). "[Hydro-CT in detection and staging of pancreatic carcinoma]." *Radiologe* 38(4): 279-286.
- Rickes, S., K. Monkemuller, et al. (2006). "Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of pancreatic tumors." *JOP* 7(6): 584-592.
- Rickes, S., K. Ocran, et al. (2002). "[Evaluation of Doppler sonographic criteria for the differentiation of hepatocellular carcinomas and regenerative nodules in patients with liver cirrhosis]." *Ultraschall Med* 23(2): 83-90.
- Rickes, S., S. Schulze, et al. (2003). "Improved diagnosing of small hepatocellular carcinomas by echo-enhanced power Doppler sonography in patients with cirrhosis." *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15(8): 893-900.
- Rickes, S., K. Unkrodt, et al. (2002). "Differentiation of pancreatic tumours by conventional ultrasound, unenhanced and echo-enhanced power Doppler sonography." *Scand J Gastroenterol* 37(11): 1313-1320.
- Rickes, S., K. Unkrodt, et al. (2000). "[Evaluation of doppler ultrasonography criteria for the differential diagnosis of pancreatic tumors]." *Ultraschall Med* 21(6): 253-258.
- Rickes, S., K. Unkrodt, et al. (2003). "Differentiation of neuroendocrine tumors from other pancreatic lesions by echo-enhanced power Doppler sonography and somatostatin receptor scintigraphy." *Pancreas* 26(1): 76-81.
- Riede, U.-N. W., Martin; Schäfer, Hans-Eckart (2004). "Allgemeine und spezielle Pathologie, 5. komplett überarbeitete Auflage, Stuttgart, New York, Delhi, Rio".
- Rodriguez, S. and D. Faigel (2010). "Absence of a dilated duct predicts benign disease in suspected pancreas cancer: a simple clinical rule." *Dig Dis Sci* 55(4): 1161-1166.
- Rosch, T., R. Lorenz, et al. (1990). "[Endosonographic diagnosis of pancreatic tumors]." *Dtsch Med Wochenschr* 115(36): 1339-1347.
- Rosewicz, S. (2002). "[Current aspects of diagnosis and therapy of pancreatic carcinoma]." *Z Gastroenterol* 40 Suppl 2: 62-63.
- Rozenblum, E., M. Schutte, et al. (1997). "Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma." *Cancer Res* 57(9): 1731-1734.
- Sakorafas, G. H. and M. G. Sarr (2005). "Cystic neoplasms of the pancreas; what a clinician should know." *Cancer Treat Rev* 31(7): 507-535.
- Sakorafas, G. H., V. Smyrniotis, et al. (2011). "Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part I: serous cystic neoplasms." *Surg Oncol* 20(2): e84-92.

- Schima, W., A. Ba-Ssalamah, et al. (2006). "[Pancreas. Part II: Tumors]." *Radiologe* 46(5): 421-437; quiz 438.
- Schima, W., R. Fugger, et al. (2002). "Diagnosis and staging of pancreatic cancer: comparison of mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging and contrast-enhanced helical hydro-CT." *AJR Am J Roentgenol* 179(3): 717-724.
- Schumacher, B., H. J. Lubke, et al. (1996). "Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography." *Endoscopy* 28(3): 273-276.
- Sharma, C., K. M. Eltawil, et al. (2011). "Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010." *World J Gastroenterol* 17(7): 867-897.
- Shi, C., R. H. Hruban, et al. (2009). "Familial pancreatic cancer." *Arch Pathol Lab Med* 133(3): 365-374.
- Shi, C., A. P. Klein, et al. (2009). "Increased Prevalence of Precursor Lesions in Familial Pancreatic Cancer Patients." *Clin Cancer Res* 15(24): 7737-7743.
- Stafford-Johnson, D. B., I. R. Francis, et al. (1998). "Dual-phase helical CT of nonfunctioning islet cell tumors." *J Comput Assist Tomogr* 22(2): 335-339.
- Takahashi, Y., Y. Akishima-Fukasawa, et al. (2007). "Prognostic value of tumor architecture, tumor-associated vascular characteristics, and expression of angiogenic molecules in pancreatic endocrine tumors." *Clin Cancer Res* 13(1): 187-196.
- Tamm, E. P., P. R. Bhosale, et al. (2013). "Imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: State of the art." *World J Radiol* 5(3): 98-105.
- Tamm, E. P., E. M. Loyer, et al. (2007). "Retrospective analysis of dual-phase MDCT and follow-up EUS/EUS-FNA in the diagnosis of pancreatic cancer." *Abdom Imaging* 32(5): 660-667.
- Tamm, E. P., P. M. Silverman, et al. (2003). "Diagnosis, staging, and surveillance of pancreatic cancer." *AJR Am J Roentgenol* 180(5): 1311-1323.
- Toyoshima, M., K. Chida, et al. (2012). "Endobronchial metastasis from gastrinoma of the pancreas." *Am J Respir Crit Care Med* 185(5): 590-591.
- van Heek, N. T., A. K. Meeker, et al. (2002). "Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia." *Am J Pathol* 161(5): 1541-1547.
- Vincent, A., J. Herman, et al. (2011). "Pancreatic cancer." *Lancet* 378(9791): 607-620.
- Vinik, A. I., L. Anthony, et al. (2010). "Neuroendocrine tumors: a critical appraisal of management strategies." *Pancreas* 39(6): 801-818.
- Wang, L., K. A. Brune, et al. (2009). "Elevated cancer mortality in the relatives of patients with pancreatic cancer." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(11): 2829-2834.
- Werner, J. and M. W. Buchler (2011). "[Management of pancreatic cancer: recent advances]." *Dtsch Med Wochenschr* 136(36): 1807-1810.
- Westwood, M., M. Joore, et al. (2013). "Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue(R) (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis." *Health Technol Assess* 17(16): 1-243.
- Yachida, S., S. Jones, et al. (2010). "Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer." *Nature* 467(7319): 1114-1117.
- Yao, J. C., M. Hassan, et al. (2008). "One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States." *J Clin Oncol* 26(18): 3063-3072.
- Zimmer, T., H. Scherubl, et al. (2000). "Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours." *Digestion* 62 Suppl 1: 45-50.

- Zimmer, T., U. Stolzel, et al. (1996). "Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas." *Gut* 39(4): 562-568.
- Zimmer, T., K. Ziegler, et al. (1994). "Endosonography of neuroendocrine tumors of the stomach, duodenum, and pancreas." *Ann N Y Acad Sci* 733: 425-436.

Kapitel 6: Anhang

6.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alexander Ring, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Pankreasneoplasien im Kontrastmittelultraschall" 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) 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/der Betreuer/in, 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.“

Datum

Unterschrift

6.2 Lebenslauf

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

6.3 Danksagung

- Ich bedanke mich bei Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Bauditz für die kontinuierliche Besprechung der Promotion im Werdegang der Dissertation und die Durchführung einer beträchtlichen Anzahl von Untersuchungen. Die von ihm vermittelten Kenntnisse und die Betreuung gehen weit über den Rahmen der Dissertationsvorschrift hinaus. Des weiteren danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Bauditz und Prof. Dr. med. Wolfram Wermke für die Überlassung des Themas und die Durchführung der Ultraschall-Untersuchungen.

- Zum Schluss möchte ich meinen Eltern, insbesondere meiner Mutter, für ihre durchgehende Unterstützung danken.