
„Endosonographische Diagnostik von entzündlichen und neoplastischen Prozessen
der Papilla Vateri und der periampullären Region“

DISSERTATION

Zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Christian Ehrhardt

geboren am 16.12.76 in Zwickau

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Bosseckert
2. Prof. Dr. med. Kosmehl
3. Prof. Dr. med. Liebe

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.07.2003

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | I |
| Abbildungsverzeichnis | II |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1. Endoskopischer Ultraschall in der Diagnostik des oberen Gastrointestinaltrakts..... | 1 |
| 1.2. Technik der Endosonographie..... | 2 |
| 1.3. Durchführung der Endosonographie..... | 3 |
| 1.4. Endosonographische Schnittbildanatomie der Darmwand..... | 4 |
| 1.5. Endosonographische Charakteristika von Tumoren und Lymphknoten..... | 5 |
| 1.6. Endosonographische Darstellung der Papilla Vateri und der periampullären Region..... | 6 |
| 1.7. Pathologie der Papilla Vateri und der periampullären Region..... | 7 |
| 1.7.1. Neoplastische Papillentumoren..... | 7 |
| 1.7.2. Papillitis stenosans..... | 9 |
| 1.8. Aufgabenstellung..... | 12 |
| 2.0. Methodik der durchgeführten Studie..... | 13 |
| 2.1. Studienablauf und Patientengruppenaufteilung..... | 13 |
| 2.2. Patienten, EUS-Technik und Untersuchung..... | 15 |
| 2.3. Recherche..... | 19 |
| 2.4. Statistische Auswertung..... | 20 |
| 3. Ergebnisse..... | 21 |
| 3.1. Vergleich zwischen endosonographischen und histopathologischen T-Staging von Papillentumoren und periampullären Tumoren..... | 21 |
| 3.1.1. T-Staging der Patientengruppe „Papillentumor uT1“..... | 21 |
| 3.1.2. T-Staging der Patientengruppe „Papillentumor uT2“..... | 24 |
| 3.1.3. T-Staging der Patientengruppe „Papillentumor uT3“..... | 26 |
| 3.1.4. T-Staging der Patientengruppe „Papillentumor uT4“..... | 28 |
| 3.1.5. Zeitdauer zwischen EUS-Diagnose und Resektion der malignen Tumoren..... | 28 |
| 3.1.6. Validitätsberechnung des endosonographischen T-Stagings..... | 29 |
| 3.1.7. Validitätsberechnung des endosonographischen T1-Stagings..... | 29 |
| 3.1.8. Validitätsberechnung des endosonographischen T2-Stagings..... | 30 |
| 3.1.9. Validitätsberechnung des endosonographischen T3-Stagings..... | 32 |
| 3.1.10. Kumulative Validitätsberechnung des T-Stagings für das Gesamtkollektiv..... | 33 |
| 3.2. Vergleich des endosonographischen T-Stagings bei papillotomierten und nicht-papillotomierten Patienten mit neoplastischen Papillenprozessen..... | 38 |
| 3.1.1. Endosonographisches T-Staging nach endoskopischer Papillotomie..... | 38 |
| 3.1.2. Endosonographisches T-Staging bei nicht-papillotomierten Patienten..... | 39 |
| 3.1.3. Vergleich „EUS nach PT“ und „EUS vor PT“..... | 40 |
| 3.3. Validitätsberechnung des endosonographischen N-Stagings..... | 40 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.4. | Endosonographische Echotextur entzündlicher und neoplastischer Papillenprozesse. | 43 |
| 3.5. | Häufigkeit entzündlicher und neoplastischer Prozesse bei endosonographischem Nachweis einer tumorösen Papillenregion ohne Hinweise auf eine Infiltration | 48 |
| 3.6. | Primärdiagnostik von Papillenneoplasien – Vergleich Duodenoskopie, ERCP und EUS. | 50 |
| 3.7. | Endosonographische Differentialdiagnostik von entzündlichen und neoplastischen Papillenprozessen. | 53 |
| 3.8. | Endoskopische Papillektomie nach endosonographischem Tumorstaging | 58 |
| 3.9. | Endoskopische Papillotomie nach endosonographischem und histologischem Nachweis einer Papillitis stenisans | 63 |
| 4. | Diskussion | 69 |
| 4.1. | Diagnostik von Neoplasien der Papilla Vateri – Stellenwert des EUS. | 69 |
| 4.2. | Validität des endosonographischen Stagings von neoplastischen Tumoren der Papilla Vateri und der periampullären Region. | 71 |
| 4.3. | Endosonographische Differentialdiagnostik von entzündlichen und neoplastischen Papillenstenosen. | 80 |
| 4.4. | Endoskopische Papillektomie nach endosonographischer Diagnostik | 83 |
| 4.5. | Endoskopische Sphinkterotomie nach endosonographischer Diagnostik | 85 |
| 4.6. | Einfluß des endosonographischen Befundes auf den diagnostischen und therapeutischen Ablauf | 88 |
| 5. | Zusammenfassung. | 91 |
| 6. | Literaturverzeichnis | III |
| 7. | Danksagung | IV |
| 8. | Ehrenwörtliche Erklärung | V |
| 9. | Lebenslauf | VI |

Abkürzungsverzeichnis:

| | |
|-------------|--|
| A. | - Arteria |
| Abb. | - Abbildung |
| Ca | - Karzinom |
| CT | - Computertomographie |
| D. | - Ductus |
| D.ch. | - Ductus choledochus |
| ERCP | - Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatographie |
| EUS | - Endoskopischer Ultraschall |
| Fr. | - French |
| GIT | - Gastrointestinaltrakt |
| Lap. | - Laparoskopie |
| MHz | - Megahertz |
| min | - Minute |
| ml | - Milliliter |
| MRCP | - Magnetresonanztomographie |
| MRT | - Magnetresonanztomographie |
| neg. | - negativ |
| Nr. | - Nummer |
| OP | - Operation |
| Pap. steno. | - Papillitis stenosa |
| Pat. | - Patient |
| Pat.-Nr. | - Patientennummer |
| pos. | - positiv |
| PT | - Papillotomie |
| RR | - Resektionsrand |
| SOD | - Sphinkter-Oddi-Dysfunktion |
| Sono | - Sonographie |
| Tab. | - Tabelle |
| V. | - Vena |
| V.a. | - Verdacht auf |

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen

| | | |
|------------|---|----|
| Tab. 1.1. | Einteilung der SOD nach Geenen (Milwaukee-Klassifikation) | 11 |
| Tab. 2.1. | Indikationen zur Durchführung der Endosonographie | 15 |
| Tab. 2.2. | TNM-Klassifikation von Tumoren der Ampulla Vateri | 18 |
| Tab. 2.3. | TNM-Klassifikation von Tumoren der extrahepatischen Gallengänge | 18 |
| Tab. 2.4. | TNM-Klassifikation von Tumoren des Pankreas | 19 |
| Tab. 3.1. | Pathologisches T-Stadium der Gruppe uT1 | 22 |
| Tab. 3.2. | Gruppe uT1 – Vergleich uT-Stadium und pT-Stadium | 23 |
| Tab. 3.3. | Pathologisches T-Stadium der Gruppe uT2 | 24 |
| Tab. 3.4. | Gruppe uT2 – Vergleich uT-Stadium und pT-Stadium | 25 |
| Tab. 3.5. | Pathologisches T-Stadium der Gruppe uT3 | 27 |
| Tab. 3.6. | Gruppe uT3 – Vergleich uT-Stadium und pT-Stadium | 28 |
| Tab. 3.7. | 2x2-Felder-Tafel zur Berechnung der uT1-Validität | 29 |
| Tab. 3.8. | 2x2-Felder-Tafel zur Berechnung der uT2-Validität | 30 |
| Tab. 3.9. | 2x2-Felder-Tafel zur Berechnung der uT3-Validität | 32 |
| Tab. 3.10. | Endosonographisches T-Staging bei Patienten mit Z.n. PT | 38 |
| Tab. 3.11. | Endosonographisches T-Staging bei nicht-papillotomierten Patienten | 39 |
| Tab. 3.12. | Treffsicherheit des endosonographischen T-Stagings bei papillotomierten und bei nicht-papillotomierten Patienten | 40 |
| Tab. 3.13. | Ergebnisse des endosonographischen N-Stagings | 41 |
| Tab. 3.14. | 2x2-Felder-Tafel zur Berechnung der N-Staging-Validität | 41 |
| Tab. 3.15. | Endosonographische Echotextur von entzündlichen und neoplastischen Papillenprozessen | 44 |
| Tab. 3.17. | Vorhersagewahrscheinlichkeiten der Papillenprozesse in Bezug auf die endosonographische Merkmalskombinationen | 47 |
| Tab. 3.18. | Endoskopisches Erscheinungsbild der neoplastischen Papillentumoren | 50 |
| Tab. 3.19. | Stauung des biliopankreatischen Gangsystems bei Papillenneoplasien | 51 |
| Tab. 3.20. | Endoskopisch unauffällige Papillenneoplasien – ERCP- und EUS-Diagnostik | 51 |
| Tab. 3.21. | Endosonographische Dignitätsdifferenzierung von Papillentumoren | 54 |
| Tab. 3.22. | Verlaufsübersicht der endoskopisch papillektomierten Patienten | 61 |
| Tab. 3.23. | Verlaufskontrolle von endoskopisch papillotomierten Patienten mit endosonographisch und histologisch nachgewiesener Papillitis stenosans | 64 |
| Tab. 3.24. | Beschwerdefreiheit der Patienten mit SOD nach endoskopischer Papillotomie (Klassifikation nach Geenen) | 65 |
| Tab. 4.1. | Literaturübersicht über die Treffsicherheit des EUS im Staging von Papillentumoren und periampullären Karzinomen | 74 |

Abbildungen

| | | |
|------------|--|----|
| Abb. 2.1. | Studienablauf und Patientengruppenaufteilung | 14 |
| Abb. 3.1. | Papillentumor uT1 N0 (1) | 35 |
| Abb. 3.2. | Papillentumor uT1 N0 (2) | 35 |
| Abb. 3.3. | Periampullärer Tumor uT3 N1 (1) | 36 |
| Abb. 3.4. | Papillenkarcinom uT4 N1 | 36 |
| Abb. 3.5. | Papillentumor uT2 N0 – Overstaging | 37 |
| Abb. 3.6. | Papillentumor uT2 N0 – Understaging | 37 |
| Abb. 3.7. | Echogenität von entzündlichen, benigne-neoplastischen und maligne-neoplastischen Papillenprozessen | 45 |
| Abb. 3.8. | Struktur von entzündlichen, benigne-neoplastischen und maligne-neoplastischen Papillenprozessen | 46 |
| Abb. 3.9. | Kontur von entzündlichen, benigne-neoplastischen und maligne-neoplastischen Papillenprozessen | 46 |
| Abb. 3.10. | Dignitätsverteilung der lokal begrenzten Papillenprozesse | 49 |
| Abb. 3.11. | Endoskopisches Bild eines Papillentumors – Papillenadenom | 52 |
| Abb. 3.12. | Endoskopisches Bild einer prominenten Papille – Papillenkarcinom | 52 |
| Abb. 3.13. | Papillentumor uT1 N0 (3) | 56 |
| Abb. 3.14. | Papillitis stenosa (1) | 56 |
| Abb. 3.15. | Papillentumor uT3 N1 (2) | 57 |
| Abb. 3.16. | Papillentumor uT1 N1/DD: mesenchymaler Tumor | 57 |
| Abb. 3.17. | Endoskopisches Bild Carcinoma in situ | 62 |
| Abb. 3.18. | Papillentumor uT1 N0 – Carcinoma in situ (1) | 62 |
| Abb. 3.19. | Papillentumor uT1 N0 – Carcinoma in situ (2) | 62 |
| Abb. 3.20. | Papillitis stenosa (2) | 66 |
| Abb. 3.21. | Papillitis stenosa (3) | 67 |
| Abb. 3.22. | Papillitis stenosa (4) | 67 |
| Abb. 3.23. | Endoskopisches Bild einer prominenten Papille – Adenomyosis | 68 |
| Abb. 3.24. | Endoskopisches Bild einer papillotomierten Papille – Adenomyosis | 68 |
| Abb. 4.1. | Diagnostische Strategie bei Papillenstenosen unklarer Ätiologie | 90 |

1. Einleitung

Patienten mit Tumoren der Papilla Vateri oder mit einer Sphinkter-Oddi-Dysfunktion werden häufig durch den Nachweis einer Cholestase, cholestaseanzeigender Leberenzyme oder mit einer alleinigen biliären Beschwerdesymptomatik auffällig [37,39]. Die sonographische bzw. die computertomographische Untersuchung können zwar die intra - bzw. extrahepatischen Cholestasezeichen nachweisen, allerdings ist das Abflußhindernis nur bei größeren Tumoren direkt zu detektieren. Die häufigen kleinen Tumore oder die Sphinkterstenose bleiben diesen konventionellen Verfahren in der Regel verborgen [78].

Die morphologische Stenose der Papilla Vateri kann durch verschiedene histologische Papillenveränderungen hervorgerufen werden, die eine unterschiedliche Therapie verlangen und sich in der Therapie unterscheiden [17]. So kann sich hinter einer Papillenstenose neben den häufigeren entzündlichen Veränderungen (Adenomyosis, fibroglanduläre Hyperplasie) auch ein potentiell maligner Tumor oder ein Karzinom verbergen [49,59,62]. So sollten aus prognostischer Sicht im Interesse des Patienten bis zum Beweis des Gegenteils diese Tumoren in der Differentialdiagnose einer unklaren Papillenstenose bedacht werden.

Die Diagnostik der Papillentumore und unklarer stenosierender Papillenprozesse konnte mit der Endosonographie (EUS) durch ihr hohes Diskriminanzvermögen bei direkter hochfrequenter Ultraschallankopplung an die Papille erheblich verbessert werden [28]. Die exzellente Auflösung im Nahfeld, die hohe Prävalenz der Papillenstenosen bei Patienten mit Papillendysfunktion, die Morbidität der klassischen Manometrie (iatrogen induzierte Pankreatitis) im Gegensatz zur komplikationslosen Endosonographie, die schwierige Interpretation von Papillenbiopsien und das hervorragende Staging von Tumoren sprechen für den frühen Einsatz des EUS bei unklaren Papillenprozessen [68,70,77,81]. Die Validität der Endosonographie bei Papillenprozessen und die Praxisrelevanz dieses preferentiell auf die Endosonographie abgestimmten diagnostischen Vorgehens sollte in der vorliegenden Studie untersucht werden.

1.1. Endoskopischer Ultraschall in der Diagnostik des oberen Gastrointestinaltraktes

Durch die Entwicklung von miniaturisierten A-Mode-Ultraschallsonden durch Lux und Demling (1974), welche über den Arbeitskanal eines Endoskops in den Gastrointestinaltrakt eingeführt werden konnten, war es erstmals möglich, die Darmwand mit ihren Schichten in ihrem Querschnitt sichtbar zu machen und das Pankreas im Vergleich zur transabdominellen

Sonographie überlagerungsfrei darzustellen [10]. Die Weiterentwicklung der Endosonographiegeräte und die klinische Einführung vollzog sich in den 80er Jahren [81,107]. Heute nimmt die Endosonographie einen festen Platz in der Diagnostik des Gastrointestinaltraktes ein.

Technische Weiterentwicklungen der Geräte und neue Anwendungsgebiete des Verfahrens erfordern stets eine kritische Überprüfung der diagnostischen Trefferraten im Sinne einer offenen Qualitätskontrolle. Dies schließt einerseits den Vergleich der Methode mit anderen nichtinvasiven Verfahren und andererseits die Korrelation mit den histologischen Ergebnissen ein. Im Gegensatz zur CT- oder MR-Diagnostik und der Sonographie handelt es sich bei der Endosonographie um ein invasives Verfahren mit einer technisch bedingt höheren Morbidität. Die Papilla Vateri (Papilla duodeni major) ist durch ihre Lage in der Pars descendens des Duodenum eine endosonographische Untersuchung gut zugänglich [80]. CT und Sonographie haben in der Diagnostik von Papillenprozessen jedoch Schwierigkeiten [81]. Die Pathologie der Papille und der angrenzenden Strukturen stellt eine diagnostische und differentialdiagnostische Herausforderung dar. Neben entzündlichen Papillenprozessen lassen sich neoplastische Geschehen abgrenzen. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist Grundlage einer kurativen Therapie von Tumoren der Papille. Patienten mit entzündlichen Papillenprozessen sind schwer von intraampullären Papillentumoren zu differenzieren [20]. Durch die Endosonographie kann sowohl das morphologische Korrelat einer Entzündung, als auch eines Tumors detektiert werden, Aussagen zur Dignität sind allerdings begrenzt. Ziel der Studie ist es, die Wertigkeit der Endosonographie in der Diagnostik entzündlicher, benigner neoplastischer und maligner neoplastischer Papillenprozesse zu untersuchen.

1.2. Technik der Endosonographie

Im Zuge der Entwicklung des endoskopischen Ultraschalls etablierten sich zwei unterschiedliche Gerätetypen: der Radialscanner und der Longitudinalscanner.

Radialscanner ermöglichen durch einen rotierenden Ultraschalltransducer an der Spitze des Endosonographiegerätes die Darstellung eines 360°- bzw. 270°- Ultraschallbildes, welches quer zur Endoskopachse generiert wird. Die gesamte zirkuläre Darmwand und umgebende Strukturen können gleichzeitig in ihrem Querschnitt dargestellt werden. Die gute Orientierungsmöglichkeit ist ein Vorteil dieses Gerätetyps. Endosonographisch gesteuerte Punktionen sind mit einem Radialscanner technisch schwierig, weil die Punktionsnadel die endosonographische Schnittebene verläßt. Eine Punktion unter Sicht erscheint dadurch kaum

möglich. Eine integrierte Dopplerfunktion bei Radialscannern wird bisher nur bei elektronischen Sonden angeboten.

Longitudinalscanner generieren ein 105°- bzw 130°- Sektorbild in der Geräteachse. Damit ist die Voraussetzung für eine endosonographische Feinnadelbiopsie und damit für endosonographische Therapieverfahren gegeben, da die Nadel während der Intervention in der Ebene des endoskopischen Ultraschallbildes gesehen werden kann [3,40,55,72]. Bei diesem Gerätetyp ist eine Dopplerfunktion integriert, welche wichtige Zusatzinformationen, wie z.B. über den Vaskularisationsgrad von Tumoren oder die Infiltration von Gefäßen, liefern kann. Ein Nachteil des Konvexscanners ist die erschwerte Orientierung durch den vergleichsweise kleinen Bildausschnitt [100].

Allen Endosonographiegeräten gemeinsam ist die Notwendigkeit der Schallankopplung an das Gewebe. Hierzu dienen Gummiballons die über den Schallkopf gezogen werden und nach Positionierung der Endoskopspitze luftblasenfrei mit Wasser gefüllt werden. Dabei muß eine Komprimierung von Strukturen und Darmschichten durch zu hohen Druck auf das Gewebe vermieden werden. Bei der Untersuchung innerhalb des Magens verbessert die zusätzliche Instillation von 200-400 ml Wasser die Schallankopplung [80].

Durch die direkte Einbringung des Ultraschallkopfes an den zu untersuchenden Darmabschnitt bzw. in unmittelbare Nähe des zu untersuchenden Organs, ist es möglich, mit 5 MHz - 12 MHz hochauflösende Bilder zu generieren. Dabei kann mit steigender Frequenz eine bessere Auflösung bei geringerer Eindringtiefe der Schallwellen erreicht werden. Die Eindringtiefen werden je nach Frequenz mit 1-8 cm angegeben [80].

Neuere Entwicklungen in der Gerätetechnik erlauben z.B. gleichzeitig das endoskopische Bild und das sonographische Bild simultan in einem Bild-in-Bild-Modus auf dem Monitor abzubilden. Weiterhin wurde in Neuentwicklungen der Gerätedurchmesser verringert [1]. Die Entwicklung von hochfrequenten Mini-Endosonographiesonden erlaubt die Einbringung über den Arbeitskanal eines Endoskops. Die hochauflösende Darstellung (7- >20 Mhz) von kleinkalibrigen Hohlorganen (z.B. Papilla Vateri, Gallenwege, Pankreasgang) erweitert die diagnostischen Möglichkeiten [100].

1.3. Durchführung der Endosonographie

Voraussetzung für die Durchführung einer Endosonographie ist der Nüchternzustand des Patienten und der endoskopische Ausschluß von höhergradigen Stenosierungen des zu untersuchenden Abschnittes des Gastrointestinaltraktes. Die Entfernung von Zahnprothesen

und eine Rachenanästhesie sind obligat. Ein intravenöser Zugang ist für die Gabe der Prämedikation (z.B. 5-10 mg Midazolam) und einer eventuellen Gabe eines Spasmolytikums (z.B. Butylscopolamin) empfehlenswert. Der Patient befindet sich in Linksseitenlage. Eine Umlagerung kann allerdings in bestimmten Situationen (z.B. Darstellung des Angulus bzw. der subkardialen Region) Vorteile bringen. Durch die Seitblickoptik ist die Orientierung im Oesophagus erschwert, aber möglich. Prinzipiell ist die optische Ankopplung des Schallkopfes nach Aufsuchen der Läsion mit dem Endoskop von einer anatomisch orientierenden Untersuchung zu unterscheiden. Ersteres wird vor allem bei kleineren Läsionen des Oesophagus, des Magens oder des Duodenums eingesetzt, letzteres bei der Endosonographie des pankreatobiliären Systems. Nach Positionierung des Schallkopfes an der Läsion oder bei anatomischer Orientierung im Duodenum beginnend, wird der Ballon mit Wasser gefüllt und die Untersuchung von distal nach proximal mit leichten Drehbewegungen des Endoskops durchgeführt.

Kontraindikationen für die Endosonographie bestehen bei blutungsgefährdeten Läsionen, nichtkooperativen Patienten und Stenosen die sich nicht durch leichten Druck überwinden lassen [80]. Die gewaltsame Einbringung oder Bougierung von Tumorstenosen erhöht das Perforationsrisiko. Eine wesentliche Kontraindikation ist die Existenz von Fernmetastasen, da sich aus dem endosonographischen Befund keine therapeutische Konsequenz ableiten würde. Somit setzt jede Endosonographie zumindest eine Sonographie der Oberbauchorgane voraus, um mögliche Lebermetastasen auszuschließen. Komplikationen bei der Durchführung der Endosonographie treten mit einer Häufigkeitsrate von 0.5 % auf. Dabei handelt es sich meist um Medikamentenzwischenfälle, leichte Schmerzen, Fieber oder seltener um Perforationen. Insgesamt ist der EUS ein Verfahren mit einer geringen Invasivität, Morbidität und Mortalität [70].

1.4. Endosonographische Schnittbildanatomie der Darmwand

Mit dem Endoskopischen Ultraschall ist es möglich geworden, den Wandaufbau des GIT direkt sichtbar zu machen. Der Grund hierfür liegt in der Entstehung von Echos an Grenzflächen von Geweben mit einer hohen akustischen Impedanz (akustischer Widerstand). Im Regelfall werden bei einer Frequenz von 5-7,5 MHz 5 endosonographische Wandschichten abgebildet. Die erste echoreiche Schicht entsteht an der Grenzfläche der Mukosa durch den Schalleintritt ins Gewebe. Dabei handelt es sich um den sogenannten Eintrittsreflex. Die zweite echoarme Schicht entspricht der Mukosa. Die Submukosa stellt die

dritte, echodichte Schicht dar. Die vierte, echoarme Schicht entspricht der Lamina muscularis propria. Danach schließt sich die fünfte, echodichte Schicht an. Diese entspricht der Serosa bzw. der Adventitia.

Bei der Verwendung von höherfrequenten Schallköpfen (bis 20 MHz) lassen sich, bei besserer Auflösung, 7-9 Schichten entsprechend der anatomischen Wandschichtung des Gastrointestinaltraktes darstellen [55].

1.5. Endosonographische Charakteristika von Tumoren und Lymphknoten

Eine Beurteilung der Dignität von Tumoren anhand von endosonographischen Kriterien ist nur eingeschränkt möglich. Bei gastrointestinalen Tumoren sollte daher vor der Endosonographie eine bioptische Sicherung erfolgen [80].

So finden sich bei Malignomen meist folgende endosonographische Charakteristika: dominant echoarme Tumore, Inhomogenität, echofreie Nekrosehöhlen, irreguläre Randbegrenzung, Destruktion der Wandschichten, Tumorausläufer, Infiltration in benachbarte Strukturen und vergrößerte regionale Lymphknoten [55]. Aufgrund der endosonographischen Tumorausdehnung, der Beziehung des Tumors zu den endosonographischen Wandschichten und der Einbeziehung von Nachbarstrukturen lassen sich Aussagen zum T-Stadium machen.

Endosonographische Befunde, die eher für einen benignen Tumor sprechen, sind ein fehlendes Infiltrationsverhalten, glatte Außenkonturen, erhaltene Wandschichtung und Homogenität der Tumore [55].

Als Lymphknotenmetastasen gelten echoarme, glatt begrenzte, runde, über 1 cm große Lymphknoten mit fehlendem Zentralreflex. Eine sichere endosonographische Abgrenzung zu entzündlich bedingten, vergrößerten Lymphknoten ist nicht möglich [79]. Mit steigendem endosonographischen T-Stadium erhöht sich auch die Wahrscheinlichkeit, dass die dargestellten Lymphknoten maligne infiltriert sind. Somit muß jeder Lymphknoten in der Nachbarschaft eines histologisch gesicherten Tumors, bis zum Beweis des Gegenteils als maligne angesehen werden [100].

Insgesamt ersetzt die endosonographische Tumorcharakterisierung nicht die histologische Sicherung des Prozesses [72].

1.6. Endosonographische Darstellung der Papilla Vateri und der periampullären Region

Die Untersuchung der Papilla Vateri und der periampullären Region beginnt nach Positionierung des Echoendoskops in der Pars descendens duodeni. Der wassergefüllte Ballon liegt dabei der medialen Duodenalwand an. Als Leitstruktur in der Auffindung der Papilla Vateri dient der periduodenal gelegene Pankreaskopf mit dem Pankreasgang. Durch langsamen Rückzug bei leichter Rotationsbewegung in Kombination mit einer Abwinkelung der Gerätespitze läßt sich der Pankreasgang bis zur Einmündung in die Papille verfolgen. Hier wird primär die Wand des Duodenum in Beziehung zur Papilla Vateri beurteilt. Eine normale, nicht pathologisch veränderte Papille ist oftmals nicht als sonoanatomisches Korrelat erkennbar. In Einzelfällen gelingt die endosonographische Darstellung einer schmalen, ellipsoiden, meist gemischt echogen strukturierten Auftreibung der ersten drei Schichten der Duodenalwand, bei erhaltener Schichtung und einer glatt abgrenzbaren Lamina muscularis propria. Der Pankreasgang, der als Leitstruktur in der Detektion der Papille dient, ist meist nicht durch die Papillenregion verfolgbar. Im sogenannten „Papillenschnitt“ mit der Darstellung des einmündenden Pankreasganges gelingt es, durch eine Weiterführung der Rotationsbewegung und einem Vorschub des Gerätes, unter stetiger Abbildung des Pankreasganges, den Ductus choledochus in einem Längsschnitt darzustellen, welcher steiler und im distalen Abschnitt parallel zum Pankreasgang verlaufend in die Papille einmündet. Die Beurteilung des präpapillären Gallenganges und seiner Beziehung zur Papille ist für die Differentialdiagnostik papillärer und periampullärer tumoröser Veränderungen essentiell. Dieser Bereich ist durch gezielte Rotationsbewegungen des Schallkopfes in zwei Ebenen darstellbar, so daß tumoröse Veränderungen in ihrer Beziehung zum Gallengang exakt abzubilden sind. Bei weiterem Rückzug wird der Pankreaskopf begutachtet. Im postpylorischen Bulbus duodeni stellt sich der Pankreaskopf im Querschnitt dar [55,77,94]. Der Gallengang kann in seinem gesamten Verlauf von der präpapillären Region bis in den Bereich des Ductus hepaticus communis abgebildet werden. Dabei liegt der Ductus choledochus duodenallumennah und der Ductus pancreaticus duodenallumenfern im Pankreas [100]. Weitere anatomische Leitstrukturen in dieser Region sind Leber, Pfortader und Vena lienalis [107].

1.7. Pathologie der Papilla Vateri und der periampullären Region

1.7.1. Neoplastische Papillentumoren

Epitheliale Neoplasien der Papilla Vateri finden sich gehäuft im höheren Lebensalter und erreichen einen Gipfel im 5.-6. Lebensjahrzehnt. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen [50]. Vor allem im Rahmen der familiären Adenomatosis polyposis und des Gardner-Syndroms treten in bis zu 100 % der Fälle peripapilläre und ampulläre Adenome auf, weshalb diese Patienten eine engmaschige Kontrolle benötigen [12,19].

Die Adenom-Karzinom-Sequenz bei Papillenadenomen gilt heute als gesichert [97]. Hinweise darauf sind z.B. ein um ca. 9 Jahre höherer Häufigkeitsgipfel für Papillenkarcinome im Vergleich zu Papillenadenomen. Weiterhin finden sich in kleinen lokalen Papillenkarcinomen in über 80 % der Fälle Adenomanteile. Büchler et al. (1984) [18] fanden bei der Untersuchung von Resektaten von Papillenkarcinomen in 82 % der Fälle mittel- bis hochgradige Dysplasien im karzinomatösen Papillenteil. Schleimhautadenome oder differenzierte Makroadenome wurden in 91.4 % der Fälle identifiziert. Bei den untersuchten epithelialen, benignen Papillentumoren zeigten wiederum 66.7 % mittel- bis hochgradige Epitheldysplasien. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich aus den Untersuchungen von Treitschke et al. (2000) [97]. Dabei fanden sich in 23 % der Papillenadenome leichte Dysplasien, in 52 % mäßige Dysplasien und in 25 % schwere Dysplasien. Etwa 16 % der primär diagnostizierten Papillenadenome weisen bereits Anteile eines Carcinoma in situ auf [97]. Insgesamt steigt das Risiko einer malignen Transformation von Papillenadenomen in der Reihenfolge von tubulären, tubulovillösen und villösen Adenomen [89]. Der hohe Anteil von villösen Papillenadenomen mit höhergradigen Dysplasien ist Hinweis auf ein präkanzeröses Geschehen.

Makroskopisch unterscheidet man den exophytisch vorgewölbten Typ (duodenale Papillenoberfläche) vom intramural vorgewölbten Typ (intraampullärer Papillenberg). Mikroskopisch weisen die Adenome der Papille hohes Zylinderepithel mit eosinophilem oder hellem Zytoplasma und Becherzellen auf. Argentaffine Zellen und Panethzellen können ebenfalls gefunden werden. Der Grad der Zellatypien nimmt kontinuierlich zu, bis der Übergang in ein invasives Karzinom vollzogen ist (Adenom-Karzinom-Sequenz) [76]. Dabei kommt es zum Übergang einer schweren Dysplasie in ein hochdifferenziertes Karzinom durch eine mikroskopische Stromainvasion, bei der die Tumorzellen in das Interstitium einbrechen [50].

Zwar ist das Papillenkarcinom ein relativ seltener Tumor, übertrifft die Dünndarmkarzinome allerdings um das Drei- bis Vierfache [14]. Im Obduktionsgut wird es in 0.2 % der Fälle gefunden [44].

Makroskopisch zeigen sich Papillenkarcinome als polypöse oder ulzerierende Tumoren. Der morphologisch überwiegende Tumortyp ist mit einem Anteil von etwa 80 % das mäßiggradig differenzierte, tubuläre Adenokarcinom [18]. Weiterhin werden häufig muzinös-szirrhöse Karzinome und papilläre Karzinome beobachtet. Kleinzellige Karzinome, Adenokankroide, anaplastische Karzinome, Siegelringkarzinome und hepatoide Karzinome sind seltene Tumortypen [76]. Das „periampulläre Karzinom“ stellt einen Sammelbegriff unterschiedlicher Tumorentitäten dar. Als Tumorursprung kommt die Papilla Vateri, der periampulläre Pankreaskopf, der distale Choledochus oder das papillennahe Duodenum in Frage. Während durch eine Diagnose der fortgeschrittenen Tumoren selten eine Differenzierung dieser Entitäten möglich ist, gelingt es durch die Aufdeckung von Frühformen den Tumorursprung nachzuweisen [88].

Papillenkarcinome und periampulläre Karzinome infiltrieren die Duodenalwand, den Ductus choledochus, den Pankreaskopf, V.lienalis und V.portae [76]. Lymphknotenmetastasen treten besonders häufig in der inferioren pancreaticoduodenalen Lymphknotengruppe und den superioren mesenterialen Lymphknoten auf [48]. Eine Fernmetastasierung erfolgt vorwiegend in Leber, Lunge und das Peritoneum.

Symptomatisch werden neoplastische Papillentumore durch die zunehmende Stenosierung des biliopankreatischen Gangsystems. Dadurch kommt es meist zu einem schmerzlosen, extrahepatischen Ikterus. Oberbauchschmerzen, Cholangitis, Pankreatitis und eine Maldigestion durch gestörte biliopankreatische Drainage sind meist Symptome fortgeschrittener Tumoren. Durch Arrosionsblutungen kann es zur Anämie kommen. Passagestörungen und Schmerzen durch Tumordinfiltration stellen Spätsymptome dar.

Die Prognose von operierten Papillenkarcinomen ist abhängig von der Tumorausbreitung. So hat eine Pankreasinfiltration eine schlechte Prognose während ein Karzinom ohne Infiltrationszeichen und ohne Lymphknotenmetastasen ein bessere Prognose aufweist. Weitere wichtige Prognosefaktoren sind der Lymphknotenstatus, die Tumorgöße, der histologische Typ und das Grading des Tumors sowie Zeichen der vaskulären und perineuralen Infiltration [66]. Dorandeu et al. (1996) [31] konnte in seiner Studie weitere signifikante Prognosefaktoren nachweisen. So wiesen Patienten mit rein ampullären Tumoren, fehlendem Ikterus, Adenomanteilen im Tumor, fehlender Sulphomucinsekretion, Sialomucinsekretion, geringer Ca 19.9-Intensität eine bessere Prognose auf.

Seltene benigne Neoplasien der Papilla Vateri sind Leiomyome, Lipome oder Hämangiome [50]. Karzinoide bzw. neuroendokrine Tumore der Papilla Vateri stellen sehr seltene Papillentumore dar. Diese Tumore sind in der Regel asekretorisch, in seltenen Fällen sind allerdings hormonaktive endokrine Tumore mit entsprechender klinischer Symptomatik möglich [53,60,106].

Hierzu zählt man Somatostatinome der Papilla Vateri, die typischerweise zu einem Somatostatinsyndrom mit Suppression von Insulin, Glukagon, Gastrin und Cholecystokinin führen. Dabei kommt es zu einem Diabetes mellitus, Cholelithiasis und einer Steatorrhoe [56]. Im Vergleich zum Karzinoid stellt das Somatostatinom einen hochmalignen Tumor mit ausgeprägter Metastasierungstendenz dar [41]. Eine erhöhte Inzidenz ist bei dem Morbus Recklinghausen und bei dem MEN-Syndrom zu erwarten. So treten beim Morbus Recklinghausen in 25 % der Fälle Papillenkarzinoide auf [41].

1.7.2. Papillitis stenosans

Unter einer Papillitis stenosans versteht man eine Entzündung im Bereich der distalen 1-1,5 cm des Choledochus, die eine Stenosierung des Papillenostiums verursacht [76] und dadurch bei zunehmender Obstruktion zu einer Drainagestörung des biliopankreatischen Gangsystems führt. Im klinischen Sprachgebrauch existieren eine Vielzahl von Synonymen für diese entzündlich bedingte Papillenstenose, so z.B. Papillitis, Odditis, Fibrose des Sphincter Oddi, benigne ampulläre Stenose, Postcholecystektomie-Syndrom, entzündliche Papillenstenose oder Sphincter-Oddi-Dysfunktion [39,87].

Entzündliche Veränderungen der Papilla Vateri finden sich in etwa 50 % der Fälle eines nichtselektionierten Obduktionsgutes. Dabei sind allerdings 60 % als geringgradig entzündliche Gewebsveränderungen einzuschätzen. Ab dem 20. Lebensjahr kommt es zu einem diskontinuierlichen Anstieg der Papillitisfrequenz [36]. Im gallenchirurgischen Patientengut kommt eine Papillitis stenosans mit einer Häufigkeit bis zu 28 % vor [33,76].

Unter histologischen Gesichtspunkten stellt die Papillitis stenosans einen Sammelbegriff heterogener Entzündungsreaktionen der Papillenschleimhaut dar. So unterscheidet man eine akute Entzündungsreaktion mit Leukozyteninfiltraten, Epitheldefekten, Mikrogeschwüren, Hyperämie und Schleimhautödem von chronisch entzündlichen Gewebsreaktionen. Dabei weisen die chronischen Papillitisformen ein lymphoplasmazelluläres Entzündungsinfiltrat und mehrreihiges Oberflächenepithel auf. Die chronisch granulierende Form mit reaktiver Bildung von Narbengewebe geht im Endstadium in die stenosierende Papillensklerose über [36]. Bei

der glandulären Hyperplasie kommt es zu einer beetartigen Vermehrung der Schleimhautdrüsen. Die fibroglanduläre Schleimhauthyperplasie zeichnet sich durch eine Zunahme von Drüsen- und Stromagewebe aus, wobei diese Proliferation die Grenzschichten zur Muskulatur akzeptiert. Werden Anteile der hyperplastischen Drüsen in die Muskulatur verlagert, spricht man von einer Adenomyosis. Bei dieser entzündlich bedingten Drüsenproliferation und –heterotopie kommt es zu einer Aufsplitterung und Verdrängung von Muskelfasern [36]. Histopathologisch ist dieser Zustand streng von einem maligne infiltrativen Prozeß zu unterscheiden. Prinzipiell können die einzelnen Papillitisformen ineinander übergehen oder Mischbilder ausbilden. Ödem und Entzündungsinfiltrate sind reversibel und erklären das rezidivierende Auftreten und Abklingen einer funktionell wirksamen Stenose [104]. Eine nicht-stenosierende Schleimhautproliferation mit Hyperplasie, Adenomyosis und Entzündungsinfiltraten ist im höheren Lebensalter physiologisch und darf nicht mit einer symptomatischen Papillitis stenosans verwechselt werden [76].

Zu den Ursachen für die Entstehung entzündlicher Papillenstenosen gehören peripapilläre Ulcera duodeni, die wiederholte transpapilläre Passage von Gallengangssteinen, iatrogene Manipulationen, rezidivierende Schübe einer akuten Pankreatitis und die chronische Pankreatitis [62,63]. Besonders im Rahmen des Postcholecystektomie-Syndroms stellt die Papillitis stenosans, verursacht durch wiederholte Steinpassagen vor oder nach Gallenblasenentfernung, einen wichtigen ätiologischen Faktor dar [33,43]. In seltenen Fällen läßt sich auch eine primäre, nichtentzündliche Adenomyosis der Papilla Vateri nachweisen. Dabei handelt es sich um eine primäre hamartomatöse Gewebsfehlbildung [30].

Die physiologische Funktion der Papilla Vateri wird durch den intrapapillär gelegenen Musculus sphincter Oddi ermöglicht. Dabei handelt es sich um ein komplexes Sphinkter-System aus glatter Muskulatur im Bereich der Ampulla Vateri, des distalen präpapillären Ductus choledochus und des distalen präpapillären Ductus pancreaticus. Die peristaltischen Kontraktionen des Sphincter Oddi stellen einen aktiven Prozeß dar und regulieren die transpapillären Durchflußraten je nach den anfallenden Galle volumina. Dadurch wird eine stärkere Druckänderung im Choledochus und die mit einem Druckanstieg verbundene Schmerzauslösung verhindert. Da sowohl die morphologische oder strukturelle als auch die funktionelle oder dyskinetische Stenose zu Drainagestörungen führen, werden diese ätiopathologisch unterschiedlichen Papillenstenosen (Papillitis stenosans, Sphincter-Oddi-Dyskinesie) unter dem Begriff des Sphincter-Oddi-Dysfunktion zusammengefaßt [5].

Symptomatisch wird eine Sphincter-Oddi-Dysfunktion durch einen anhaltenden oder wiederholt auftretenden rechtsseitigen Oberbauchschmerz. Besonders nach Cholecystektomie

klagen 10-20 % der Patienten über anhaltende oder erneut auftretende Beschwerden. Wird intraoperativ eine steinfreie Gallenblase aufgefunden, so sind es über 80 % der cholecystektomierten Patienten [33]. Dabei zeigen sich zusätzlich Übelkeit und Erbrechen. Weiterhin kann es zu einem extrahepatischen Ikterus, einer akuten Cholangitis oder rezidivierenden Pankreatitisschüben kommen [27]. Eine Sphincter-Oddi-Dysfunktion ist die Ursache von etwa der Hälfte aller unklaren akut rezidivierenden Pankreatitiden [99,104].

Aufgrund der typischen Symptomatik und der diagnostischen Befundkonstellation werden die Patienten mit Sphincter-Oddi-Dysfunktion nach Geenen (Milwaukee-Klassifikation) eingeteilt [43]. (siehe Tabelle 1.1.)

Tab. 1.1. Einteilung der SOD nach Geenen (Milwaukee-Klassifikation)

| Milwaukee-Klassifikation | |
|---------------------------------|--|
| SOD-Typ I | Biliäre Schmerzen + drei objektive Kriterien (erhöhte Leberenzyme, verzögerte Kontrastmittelentleerung aus dem Gallengang (>45 min), erweiterter Gallengang (>12 mm)). |
| SOD-Typ II | Biliäre Schmerzen + 1 oder 2 objektive Kriterien |
| SOD-Typ III | Biliäre Schmerzen + objektive Kriterien nicht nachweisbar |

Dabei zeigen Patienten mit Typ I neben der subjektiven Schmerzsymptomatik positive Befunde bei der laborchemischen Untersuchung der Cholestaseenzyme, einen erweiterten Gallengang in den bildgebenden Verfahren und einen verzögerten Kontrastmittelabfluß in der ERCP. Insgesamt weist eine SOD vom Typ I eher auf eine morphologische Stenose hin und besitzt eine günstigere Prognose nach Therapie [5,54]. Patienten mit Typ III zeigen dagegen bei subjektiver Schmerzempfindung ein unauffälliges Labor und eine regelrechte ERCP. Typ III nach Geenen lenkt den Verdacht auf eine dyskinetische Papillenstenose und weist im Vergleich zu Typ I/II auf eine eher ungünstige Prognose nach Therapie hin [5,54]. Patienten mit Typ II nehmen eine Zwischenstellung ein.

Bei einer morphologischen Papillenstenose muß differentialdiagnostisch, neben neoplastischen Papillenprozessen eine Sphincter-Oddi-Dyskinesie abgegrenzt werden. Dabei handelt es sich um eine funktionelle, nichtorganische Papillenstenose. Typisch für diese Funktionsstörung des Sphinkterapparats ist eine Erhöhung des Sphinkterbasaldrucks (>40 mmHg), eine Erhöhung der Kontraktionsfrequenz – Tachyoddi (> 10/min), vermehrte retrograde Kontraktionsabläufe und eine paradoxe Sphinkterreaktion nach Gabe von Cholecystokinin mit persistierenden Kontraktionswellen [5].

1.8. Aufgabenstellung

Um die Bedeutung der Endosonographie in der Diagnostik von pathologischen Prozessen der Papilla Vateri und der periampullären Region zu untersuchen, wurden vor Studienbeginn folgende Fragen formuliert;

- Welche Validität erreicht die endosonographische T- und N-Staginguntersuchung von neoplastischen Papillentumoren und periampullären Tumoren im Vergleich zur histopathologisch kontrollierten Diagnose?
- Ist ein Einfluß auf die Validität des endosonographischen T-Stagings durch eine vorherige endoskopische Papillotomie nachweisbar?
- Mit welcher Häufigkeit zeigt sich bei endosonographischem Nachweis eines lokalen, nichtinfiltrativen Papillenprozesses eine Papillitis stenosans bzw. ein neoplastischer T1-Papillentumor?
- Gibt es Unterschiede in der endosonographischen Echotextur bei entzündlichen, benignen und malignen neoplastischen Papillenprozessen und sind Aussagen zur Dignität möglich?
- Welche Validität erreichen die Endosonographie in der Differentialdiagnostik von neoplastischen bzw. entzündlich bedingten Papillenprozessen?
- Welche Treffsicherheit erreicht die Duodenoskopie und die ERCP in der Primärdiagnostik von Papillenneoplasien und periampullären Tumoren im Vergleich zur Endosonographie?
- Gibt es Kriterien der EUS die eine endoskopisch kurative Papillektomie von Papillenneoplasien rechtfertigen?
- Welche Langzeitergebnisse können durch die endoskopische Papillotomie bei endosonographischem und histologischem Nachweis einer Papillitis stenosans erreicht werden?

2. Methodik der durchgeführten Studie

2.1. Studienablauf und Patientengruppenaufteilung

In einer retrospektiven Studie sollte die Bedeutung des endoskopischen Ultraschalls in der Diagnostik von Prozessen der Papilla Vateri und der periampullären Region untersucht werden.

Im Zeitraum von Mai 1993 bis Dezember 1999 wurden 4100 endosonographische Untersuchungen des oberen Gastrointestinaltraktes durchgeführt. Bei diesen 4100 Untersuchungen wurden 311 Patienten (7.6 %) mit einem endosonographischen Prozeß der Papilla Vateri bzw. der periampullären Region auffällig. Zu den periampullären Prozessen wurden alle Befunde gezählt, die im EUS-Bild im Bereich des distalen Ductus choledochus, des periampullären Pankreaskopfes und der umgebenden Duodenalwand lokalisiert waren und die Papilla Vateri mit in diesen Prozeß einbezogen.

Von 290 Patienten der 311 Fälle konnten die Daten vor EUS und nach EUS komplett recherchiert werden. Bei 21 Patienten war es nicht möglich, die Krankengeschichte lückenlos zu verfolgen. Die Gründe dafür lagen in unleserlichen Patientenangaben, Wohnortwechsel, Arztwechsel oder Behandlungsabbruch durch die Patienten. Damit beträgt die untersuchte Fallanzahl der Studie 290 Patienten.

Von den 290 Patienten mit einem endosonographischen Prozeß der Papilla Vateri konnte bis zum Zeitpunkt September 2000 bei 183 Patienten der EUS-Befund durch Biopsie oder durch die histologische Auswertung der Operationspräparate validiert werden. Bei 107 Patienten erfolgte entweder kein histologischer Nachweis oder dieser war nicht auswertbar. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit positiven EUS-Befund und histologischem Nachweis der Papillenveränderung. Dies war bei 183 Patienten der Fall.

Anhand der histologischen Diagnose wurden die Patienten in eine Gruppe mit entzündlich bedingten Papillentumoren (n=108) und in eine Gruppe mit neoplastischen Papillentumoren (n=75) aufgeteilt.

Zu den entzündlichen Papillenprozessen wurden folgende histologische Diagnosen subsummiert: vermehrte lymphoplasmazelluläre oder granulozytäre Entzündungsinfiltrate, fibroglanduläre Hyperplasie, Adenomyosis, Papillitis stenosans oder Papillitis sclerosans. Die histologische Sicherung in dieser Gruppe erfolgte durch papilläre oder transpapilläre Biopsie (n=102), durch Operationspräparate (n=4) und durch Sektionen (n=2).

Die Gruppe der 75 Papillenneoplasien wurde in vier Untergruppen, entsprechend des endosonographischen T-Stadiums für Papillenkarcinome (uT1, uT2, uT3, uT4), eingeteilt. Der histologische Nachweis der 75 Neoplasien gelang durch Biopsien (n=16) und anhand von Operationspräparaten (n=59). Von diesen 75 Patienten wurden 13 Patienten nach abgeschlossener Diagnostik bzw. nach explorativer Laparotomie als inoperabel eingeschätzt und einer palliativen Therapie zugeführt. Bei weiteren 6 Patienten konnte die EUS-Diagnose aus unterschiedlichen Gründen (siehe jeweiliges Kapitel) nicht anhand der Operationspräparate kontrolliert werden. Bei diesen 19 Patienten kam kein direkter Vergleich zwischen EUS-Diagnose und pathologischer Diagnose bezüglich der Tiefeninfiltration und der regionalen Lymphknoten zustande. In 56/75 Fällen konnte die Neoplasie der Papillenregion unter kurativen Gesichtspunkten reseziert werden. Ein direkter Vergleich zwischen endosonographischer und pathologischer Einschätzung der T-Stadien und der N-Stadien war möglich. Bei diesen 56 Tumoren handelte es sich um Papillenadenome (n=22), benigne endokrine Papillentumore (n=2), Karzinome des distalen Ductus choledochus (n=2) und Papillenkarcinome (n=17) bzw. periampulläre Karzinome (n=12) und in einem Fall um ein infiltrativ wachsendes Somatostatinom.

Abbildung 2.1. zeigt schematisch die Patientengruppenaufteilung der Studie.

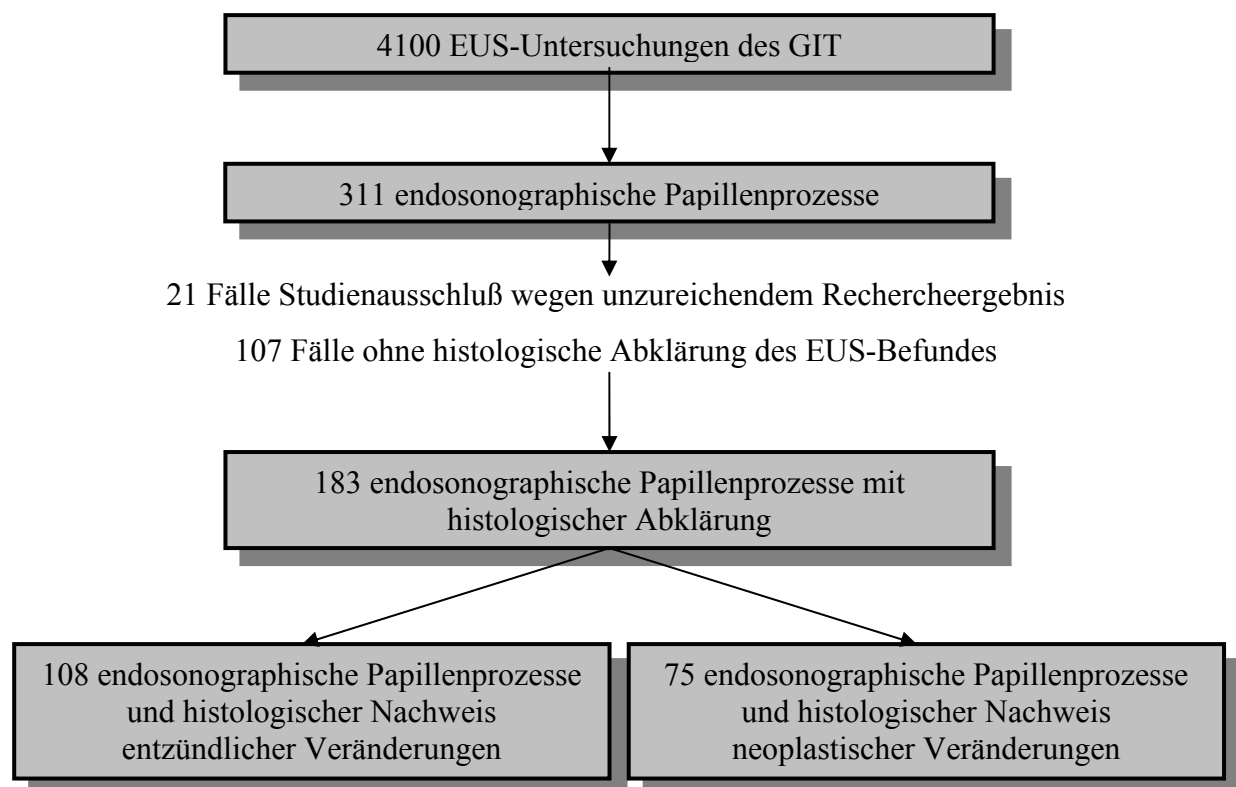


Abb. 2.1. Studienablauf und Patientengruppenaufteilung

2.2. Patienten, EUS-Technik und Untersuchung

Bei den 183 Patienten mit endosonographisch und histologisch nachgewiesenen entzündlichen bzw. neoplastischen Papillenprozessen handelte es sich um 112 Frauen und 71 Männer. Das durchschnittliche Alter betrug 64 Jahre (39-89 Jahre). Die Patienten wurden sowohl im Rahmen einer stationären Diagnostik als auch ambulant, nach Zuweisung von niedergelassenen Ärzten, einer Endosonographie unterzogen. Die Indikationen zur Durchführung des endoskopischen Ultraschalls zeigt Tabelle 2.1.:

Tab. 2.1. Indikationen zur Durchführung der Endosonographie

| Indikation | Anzahl | Prozent |
|---|--------|---------|
| Tumor bei Duodenoskopie | 20 | 10.9 |
| Cholestase in Labor/Sono/CT ohne erkennbare Ursache | 32 | 17.5 |
| Raumforderung im transabdominalen Ultraschall/CT | 10 | 5.5 |
| Suspekter ERCP-Befund | 79 | 43.2 |
| Staging von histologisch gesichertem Adenom oder Karzinom | 23 | 12.6 |
| Retentionspankreatitis in Sono/CT ohne erkennbare Ursache | 3 | 1.6 |
| Unklare rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Diagnostik bisher negativ | 16 | 8.7 |

Alle Untersuchungen wurden mit dem Endosonographiegerät GF-UM 20 der Firma Olympus durchgeführt. Dabei handelt es sich um einen Radialscanner, welcher ein 360°-Ultraschallbild senkrecht zur Geräteachse abbildet. Die Ultraschallfrequenz betrug wahlweise 7.5 oder 12 MHz. Das Gerät hat einen Durchmesser von 13.2 mm und bietet eine 80°- Seitblickoptik.

Alle Untersuchungen wurden von einem Untersucher durchgeführt. Die Ergebnisse der vorangegangenen Diagnostik lagen dem Untersucher zum Zeitpunkt der EUS-Durchführung vor.

Zur Prämedikation wurden 5-10 mg Midazolam und Xylocain-Rachenspray eingesetzt. Alle Untersuchungen wurden in Linksseitenlage durchgeführt. Nach dem Vorschieben des Gerätes durch den Oesophagus und Magen wurde der Ultraschalltransducer nach Begradigung in der Pars descendens des Duodenum positioniert. Nach Füllung des Ballons an der Gerätespitze wurde die Untersuchung der peripapillären Region orientierend an der periduodenalen Anatomie durchgeführt. Als Leitstruktur bei der Auffindung der Papille diente der periduodenal gelegene Pankreaskopf, welcher in der echoärmeren, ventralen Pankreasanlage

den Weg zur Papille aufzeigt. Suspekte EUS-Befunde wurden in mehreren Ebenen durch gezielte Rotationsbewegungen des Schallkopfes untersucht. Die Region der Papilla Vateri wurde sowohl mit 7.5 MHz als auch mit 12 MHz dargestellt. Die durchschnittliche Untersuchungsdauer betrug zwischen 10 – 20 Minuten.

Fand sich im papillären oder periampullären Bereich eine tumoröse Struktur, so wurden folgende endosonographische Kriterien beurteilt und die folgenden Varianten beschrieben.

1. Größe des Tumors
2. Echogenität des Tumors
 - echoarm
 - echoreich
 - gemischt echogen
3. Lage in Beziehung des Tumors zur Duodenalwand (präferentielle Schicht ?)
4. Schichtung des Duodenum
 - erhaltene Schichtung
 - verwaschene Schichtung
 - keine erkennbare Schichtung mit V.a. Infiltration der Duodenalwand
5. Abgrenzbarkeit des Pankreas
 - glatt abgrenzbar
 - tumoröse Infiltration des Pankreas
6. Beziehung des Choledochus und des Pankreasganges zum Tumor
 - ungestört durch den Tumor verfolgbar
 - Abbruch am Tumor und Aufstau eines oder beider Gangsysteme
 - Tumoröse Einbeziehung des Choledochus und des Pankreasganges
7. Wandschichtung des präpapillären / papillären Choledochussegments in Beziehung zum Papillentumor
 - konzentrisch, bikonvex das Lumen verengende Wandverdickung, kontinuierlich in den papillären Tumor übergehend mit zentral filiformem Gang
 - keine Wandverdickung des präpapillären Choledochus mit Gangabbruch am Papillentumor
 - kontinuierliche exzentrische Tumorausbreitung ins Ganglumen

Aufgrund typischer endosonographischer Befundkonstellationen wurde, bei fehlender initialer histologischer Sicherung, mit aller Vorsicht und unter dem stetigem Hinweis darauf, daß ein maligner Prozeß allein aus dem EUS-Befund nicht auszuschließen ist, eine präferentielle EUS-Verdachtsdiagnose geäußert. Dieser Verdachtsdiagnose schloß sich stets die

Empfehlung an, eine forcierte Biopsie (Tiefenbiopsie nach Papillotomie, Papillektomie) durchzuführen, um eine Neoplasie auszuschließen. Als typische sonomorphologische Kriterien für die Verdachtsdiagnose einer Papillitis stenosans / Adenomyosis galten ein präpapilläres, bikonvex ins Lumen des Ductus Choledochus vorgewölbtes Gewebsplus mit unterschiedlicher Echogenität, welches seinen Ausgang von dem distalen Gallengang nimmt. Der präpapilläre Choledochus zeigt dadurch eine präpapilläre, konzentrische Verdickung mit zentraler Lumeneinengung und peripher, glatter Konturierung. Der Gallengang kann durch die filiforme Einengung eine Stauung aufweisen. Der Verdacht auf ein Papillenadenom wurde endosonographisch durch den Befund eines auf die Papille begrenzten, den Gallengang nicht involvierenden, glatt konturierten Tumors mit unterschiedlicher Echogenität gestellt. Kriterien für die Verdachtsdiagnose auf das Vorliegen eines Papillenkarzinoms bzw. eines periampullären Karzinoms waren ein irregulär konturierter Tumor der inhomogen strukturiert war, mit Einbeziehung von angrenzenden Organstrukturen, Aufhebung der Wandschichtung in Duodenum oder des Gallenganges und malignitätsverdächtiger Lymphknoten.

Bei histologisch bereits gesichertem Tumor erfolgte das endosonographische Staging und die Einordnung des Befundes in die aktuelle TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 2.2.-2.4.). Bei histologisch nicht gesichertem Tumor erfolgte die Einordnung unter Vorbehalt einer notwendigen histologischen Sicherung. Dabei wurden jeweils die möglichen Differentialdiagnosen bzw. die verschiedenen Tumorentitäten berücksichtigt. Bei nichtinfiltrativen Papillentumoren wurde auf die Differentialdiagnose eines entzündlichen Prozesses hingewiesen.

Der EUS-Befund wurde durch Untersuchungsbericht, Foto und Video dokumentiert.

Nach durchgeführter Endosonographie wurden die ambulant untersuchten Patienten zur weiteren Diagnostik bzw. Therapie an die überweisenden Kliniken und niedergelassenen Fachärzte zurück überwiesen. Ein Teil der Patienten wurde für die Durchführung weiterer Maßnahmen stationär übernommen. Bei operationsbedürftigen EUS-Befunden wurden entsprechende Therapieempfehlungen gegeben. So wurde bei endosonographisch nachgewiesenem Prozeß auf die Notwendigkeit einer histologischen Sicherung hingewiesen. Bei dem typischen EUS-Befund einer Papillitis stenosans und entsprechender Symptomatik wurde eine endoskopische Papillotomie unter therapeutischer Intention mit einer Biopsie aus dem Papillotomieostium empfohlen. Bei endosonographisch als resektabel eingestuften Tumoren wurde je nach Stadium des Tumors und histologischer Sicherung eine lokale Operationsmethode bzw. eine Duodenopankreatektomie favorisiert. Die abschließende Entscheidung über das therapeutische Vorgehen lag im Verantwortungsbereich der

überweisenden Ärzte. Die histopathologischen Untersuchungen von Biopsiematerial und Operationspräparaten erfolgte in den jeweiligen pathologischen Instituten der behandelnden Einrichtungen. Die pathologischen Diagnosen wurden in die aktuellen TNM-Klassifikationen eingeordnet (siehe Tab. 2.2.-2.4.) [42,102]. Bei kontrollbedürftigen EUS-Befunden oder nach therapeutischen Maßnahmen wurden Verlaufsuntersuchungen mittels klinischer Untersuchung, laborchemischer Untersuchung, Sonographie, Duodenoskopie, ERCP, Endosonographie und Biopsie durchgeführt.

Tab. 2.2.: TNM-Klassifikation von Tumoren der Ampulla Vateri

| <u>Tumoren der Ampulla Vateri</u> | |
|--|---|
| T-Stadium | |
| T1 | Tumor begrenzt auf Ampulla Vateri oder den Sphinkter Oddi |
| T2 | Tumor infiltriert Duodenalwand |
| T3 | Tumor infiltriert 2 cm oder weniger in das Pankreas |
| T4 | Tumor infiltriert > 2 cm in das Pankreas oder in benachbarte Organe |
| N-Stadium | |
| N0 | Keine regionäre Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Regionäre Lymphknotenmetastasen |

Tab. 2.3.: TNM-Klassifikation von Tumoren der extrahepatischen Gallengänge

| <u>Tumoren der extrahepatischen Gallengänge</u> | |
|--|---|
| T-Stadium | |
| T1 | Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe oder fibromuskuläre Schicht |
| T1a | Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe |
| T1b | Tumor infiltriert fibromuskuläre Schicht |
| T2 | Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe |
| T3 | Tumor infiltriert Nachbarstrukturen: Leber, Pankreas, Duodenum, Gallenblase, Kolon, Magen |
| N-Stadium | |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Lymphknotenmetastasen im Ligamentum hepatoduodenale |
| N2 | Andere regionäre Lymphknotenmetastasen |

Tab. 2.4.: TNM-Klassifikation von Tumoren des Pankreas

| <u>Tumoren des Pankreas</u> | | |
|------------------------------------|--|---|
| | TNMUICC bis 1997 | Ergänzung der UICC 1997 |
| T-Stadium | | |
| T1 | Tumor begrenzt auf Pankreas | Tumor begrenzt auf Pankreas, < 2cm |
| T1a | Tumor < 2 cm | entfällt |
| T1b | Tumor > 2 cm | entfällt |
| T2 | Tumor infiltriert direkt Duodenum, Ductus choledochus oder peripankreatisches Gewebe | Tumor begrenzt auf Pankreas, > 2 cm |
| T3 | Tumor infiltriert direkt Magen, Milz, Kolon oder benachbarte große Gefäße | Tumor infiltriert direkt Duodenum, Ductus choledocus und/oder peripankreatisches Gewebe |
| T4 | Nicht definiert | Tumor infiltriert direkt Magen, Milz, Kolon und/oder benachbarte große Gefäße |
| N-Stadium | | |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Regionäre Lymphknotenmetastasen | Regionäre Lymphknotenmetastasen |
| N1a | Nicht definiert | Metastase in einem einzelnen regionären Lymphknoten |
| N1b | Nicht definiert | Metastase in mehreren regionären Lymphknoten |

2.3. Recherche

Grundlage der retrospektiven Datenerhebung war das abteilungseigene Archiv. Anhand der Patientenüberweisungen, der Arztbriefe und der Endosonographiebefunde wurde die Vordiagnostik eruiert und der weitere diagnostische und therapeutische Verlauf der Patienten nachvollzogen. Bei auswärtigen, ambulant untersuchten Patienten wurde die Einsicht der Krankenakten bei den jeweils behandelnden Kliniken beantragt und diese von 21 Krankenhäusern der umliegenden Region genehmigt. Kam es nicht zu einer stationären

Aufnahme, wurden Angaben zum weiteren Krankheitsverlauf bei den jeweils behandelnden Hausärzten telefonisch oder schriftlich eingeholt. Informationen über Kontrolluntersuchungen wurden in der hauseigenen Ambulanz und über die Hausärzte recherchiert.

Von 21/311 endosonographierten Patienten konnte die jeweilige Krankengeschichte nicht im ausreichendem Umfang nachvollzogen werden. Diese Patienten wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

2.4. Statistische Auswertung

Die Datenverarbeitung wurde mit Hilfe der Computerprogramme „Microsoft Excel“ und „SPSS 10.0.7“ durchgeführt. Die biometrische Analyse der Untersuchungsmerkmale erfolgte beschreibend unter Berücksichtigung von Mittelwerten, Prozentualwerten und Einzelfall- bzw. Gruppendarstellungen. Für die Berechnungen der Validität des endosonographischen T-Stagings der einzelnen Patientengruppen, des endosonographischen N-Stagings und der endosonographischen Differenzierung zwischen entzündlichen und neoplastischen Papillenprozessen wurde die Datenmatrix über eine 2x2-Felder-Tafel für einen binären, diagnostischen Test auf die Maßzahlen Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert, negativer Vorhersagewert und Trefferrate untersucht. Unterschiede zwischen der endosonographischen Treffsicherheit im T-Staging bei Patienten nach endoskopischer Papillotomie und nichtpapillotomierten Patienten wurde mit Hilfe einer Wertetabelle [34] für einen einseitigen Fisher-Exact-Test für 2x2-Felder-Tafeln untersucht. Bei der statistischen Auswertung der endosonographischen Echotextur bei entzündlichen und neoplastischen Papillenprozessen wurden die verschiedenen Merkmale mittels einer multinomialen, logistischen Regressionsanalyse auf Signifikanz geprüft. Weiterhin wurden für diese Merkmale in Bezug auf deren zugrundeliegende Histologie und deren Verteilung auf das untersuchte Gesamtkollektiv Vorhersagewahrscheinlichkeiten der Merkmalskombinationen berechnet.

3. Ergebnisse

3.1. Vergleich zwischen endosonographischen T-Stadium und histopathologischen T-Stadium von Papillentumoren und periampullären Tumoren

3.1.1. T-Staging der Patientengruppe „Papillentumor uT1“

Von 75 Patienten mit neoplastischen Tumoren der Papilla Vateri wurde in 33 Fällen die endosonographische Diagnose Papillentumor im Stadium uT1 gestellt. Damit wurde eine Infiltration tieferer Schichten und eine Einbeziehung von Nachbarstrukturen endosonographisch ausgeschlossen (siehe Abb. 3.1.,3.2.).

In 10/33 Fällen (30.3 %) lag vor Durchführung der Endosonographie eine aussagekräftige Biopsie des Papillentumors vor. Dabei handelte es sich in 2 Fällen um Anteile eines Papillenadenoms mit geringgradigen Dysplasien, in 5 Fällen um Anteile eines Papillenadenoms mit mittelgradigen Dysplasien, in 2 Fällen um Anteile eines Papillenadenoms mit hochgradigen Dysplasien und in einem Fall um Anteile eines mäßig differenzierten Papillenkarzinoms.

Nach der endosonographischen Untersuchung kam es in dieser Patientengruppe in 29/33 Fällen zur Resektion des Papillentumors und nachfolgend zur pathologischen Begutachtung. Bei 4/33 Patienten konnte kein Vergleich zwischen endosonographischem und pathologischem T-Stadium durchgeführt werden. Ein Patient lehnte nach der EUS-Diagnose Papillentumor im Stadium uT1 (Biopsie - somatostatinproduzierendes Karzinoid) therapeutische Maßnahmen ab. Bei einem weiteren Patient erbrachte die Recherche keine ausreichenden Daten über das weitere Vorgehen. Bei zwei Patienten konnte nach endoskopischer Papillektomie der Tumor nicht geborgen werden. Bei einem dieser zwei Fälle verstarb der Patient nach 4 Monaten an einem Lungenkarzinom. In dem zweiten Fall wurde nach 40 Monaten ein Papillenkarzinom im Stadium pT3 diagnostiziert und reseziert. In allen vier Fällen sind keine Aussagen zum pathologischen T-Stadium möglich.

Somit konnte in 29/33 Fällen ein Vergleich zwischen der EUS-Diagnose Papillentumor im Stadium uT1 mit der histologischen Diagnose erfolgen. Die Resektion der 29 Tumoren wurde durch endoskopische Papillektomie (n=16), transduodenale Papillenexzision (n=9), pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (n=2) und Pankreaskopfresektion nach Whipple (n=2) durchgeführt. Histologische Abschlußdiagnosen nach Resektion der Tumoren waren in 19 Fällen Papillenadenome mit unterschiedlichem Grad von Dysplasien, in 2 Fällen benigne,

hochdifferenzierte, endokrine Tumore der Papille, in 7 Fällen Papillenkarcinome und in einem Fall ein Pankreaskopfkarcinom mit sekundärer Infiltration der Papilla Vateri.

Die Ergebnisse des pathologischen T-Stadiums in der Patientengruppe „Papillenneoplasien Stadium uT1“ zeigt Tabelle 3.1.:

Tab. 3.1. Pathologisches T-Stadium der Gruppe uT1 (n=29)

| pTx | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------------------|------|-----|-----|-----|
| Papillenadenom | (19) | --- | --- | --- |
| benigner endokriner Tumor | (2) | --- | --- | --- |
| Papillenkarcinom | 4 | 3 | 0 | 0 |
| Pankreaskopfkarcinom | 0 | 0 | 1 | 0 |

19/29 Patienten wiesen in der pathologischen Begutachtung der Resektate Papillenadenome mit unterschiedlichen Dysplasiegraden (keine Dysplasien n=3, geringgradige Dysplasien n=7, mittelgradige Dysplasien n=7, hochgradige Dysplasien n=2) auf. Das naturgemäß fehlende Infiltrationsverhalten von Adenomen wurde in allen 19 Fällen richtig durch den endoskopischen Ultraschall erkannt. Die histopathologische Sicherung der Papillenadenome entsprach damit den endosonographischen Stadium uT1.

2/29 Tumoren wurden als benigne, gut differenzierte, endokrine Tumore beschrieben. Durch den pathologischen Ausschluß eines infiltrativen Wachstums entsprachen auch diese beiden Tumore dem Stadium pT1. Die EUS-Diagnose uT1 stimmte mit der histologischen Diagnose pT1 überein. Eine biopsische Sicherung lag vor der EUS-Diagnose nicht vor.

7/29 Patienten wiesen in der pathologischen Begutachtung ein Papillenkarcinom auf. Von diesen 7 Fällen wurde in 4 Fällen eine beginnende, herdförmige Infiltration der Submukosa diagnostiziert und eine Einbeziehung von Nachbarstrukturen ausgeschlossen. Die pathologische Diagnose pT1 stimmte in diesen 4 Fällen mit dem endosonographischen Staging überein. 3 weitere Papillenkarcinome zeigten in der histologischen Aufarbeitungen eine infiltrative Einbeziehung der Duodenalwand und entsprachen somit Papillenkarcinomen des Stadiums pT2. Die endosonographische Diagnose uT1 stellt somit in diesen 3 Fällen ein Understaging dar. Zwei Papillenkarcinome im Stadium pT1 wurden vor Durchführung der Endosonographie aussagekräftig biopsiert. Ein Patient wies dabei ein Adenom mit

hochgradigen Dysplasien auf. Im zweiten Fall zeigte das Biopat Anteile eines mäßig differenzierten Karzinoms.

In einem Fall erbrachte die Begutachtung eines Duodenopankreatektomie-Resektats die Abschlußdiagnose Pankreaskopfkarzinom im Stadium pT3 mit sekundärer Infiltration der Papilla Vateri und des parapankreatischen Gewebes. Es handelte sich auch hier um ein endosonographisches Understaging.

Tabelle 3.2. zeigt das Gesamtergebnis des endosonographischen T-Stagings in der Patientengruppe uT1:

Tab. 3.2. Gruppe uT1 – Vergleich uT-Stadium und pT-Stadium (n=29)

| | Overstaging | Korrektes Staging | Understaging |
|-----------------|-------------|-------------------|--------------|
| Patientenanzahl | --- | 25 | 4 |
| Prozent | --- | 86.2 | 13.8 |

Nach dem Vergleich von 29 Fällen eines Papillentumors mit endosonographischem Stadium uT1 und dessen histologisch kontrollierter Diagnose Papillentumor im Stadium pTx ergibt sich folgendes Ergebnis: 25/29 Papillentumore (86.2%) wurden durch den endoskopischen Ultraschall richtig als Stadium T1 erkannt. In 4/29 Fällen (13.8 %) kam es zu einem Understaging, da im endosonographischen Bild die Einbeziehung von Duodenum bzw. Pankreas nicht dargestellt werden konnte.

3.1.2. T-Staging der Patientengruppe „Papillentumor uT2“

Von 75 Patienten mit gesicherten Neoplasien der Papilla Vateri wurde in 14 Fällen präoperativ die endosonographische Diagnose Papillentumor im Stadium uT2 gestellt. Diese Papillenprozesse wiesen im Ultraschallbild eine Infiltration der Duodenalwand auf (siehe Abb.3.5.,3.6.).

In 8/14 Fällen lag vor Durchführung der Endosonographie eine aussagekräftige Biopsie des Papillenprozesses vor. Die Biopsien erfolgten in 4 Fällen oberflächlich und in 4 Fällen als Tiefenbiopsie nach vorausgegangener endoskopischer Papillotomie. Die Gewebeproben zeigten in 3 Fällen Anteile eines Adenoms mit mittelgradigen Dysplasien und in 5 Fällen Anteile eines Papillenkarcinoms.

In 13/14 Fällen dieser Patientengruppe kam es nach Abschluß der Diagnostik zu operativen Maßnahmen unter kurativem Ansatz. Ein Patient aus der Patientengruppe uT2 lehnte eine Operation ab. Die Biopsie dieses Patienten wies Anteile eines entdifferenzierten Karzinoms auf. Zur palliativen Therapie wurde ein 7 F Pigtailkatheter eingelegt.

Damit kam es in 13 Fällen der Patientengruppe uT2 zum Vergleich mit dem histopathologischen T-Stadium. Therapeutisch wurden bei diesen 13 Patienten 1 endoskopische Papillektomie, 3 transduodenale Papillenexzisionen, 2 pyloruserhaltende Pankreaskopfresektionen und 7 Duodenopankreatektomien nach Whipple durchgeführt. Die histologische Abschlußdiagnose ergab 3 Fälle eines Papillenadenoms mit jeweils mittelgradiger Dysplasie, 6 Fälle eines Papillenkarcinoms, 3 Fälle eines Pankreaskopfkarcinoms mit Infiltration der Papille und in einem Fall ein Karzinom des distalen Gallengangs mit Papilleninfiltration.

Tabelle 3.3. zeigt die Ergebnisse der pathologischen Begutachtung der 13 Operationspräparate der Patientengruppe uT2.

Tab. 3.3. Pathologisches T-Stadium der Gruppe uT2 (n=13)

| pTx | 1 | 2 | 3 | 4 |
|------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Papillenadenom | (3) | --- | --- | --- |
| Papillenkarcinom | 0 | 5 | 0 | 1 |
| Pankreaskopfkarcinom | 0 | 3 | 0 | 0 |
| distales Gallengangskarcinom | 0 | 0 | 1 | --- |

3/13 Patienten wiesen ein Papillenadenom mit jeweils mittelgradigen Dysplasien auf. Eine maligne Transformation konnte histologisch ausgeschlossen werden. Die Adenome entsprachen somit Papillentumoren des Stadiums pT1. Bei der präoperativen EUS-Diagnose Papillentumor Stadium uT2 handelt es sich somit um ein Overstaging in drei Fällen. In diesen 3 Fällen war vor der Endosonographie bioptisch ein Adenom gesichert worden. 2 Patienten wurden nach durchgeführter Papillotomie endosonographiert. Der endosonographische Verdacht auf eine maligne Transformation mit infiltrativem Wachstum an der Adenobasis wurde histologisch ausgeschlossen.

6/13 Patienten zeigten histologisch ein Papillenkarzinom. In 5 dieser Fälle wurde histologisch eine Tumordinfiltration der Duodenalwand beschrieben. Die pathologische Abschlußdiagnose Papillenkarzinom Stadium pT2 stimmte in diesen Fällen mit der endosonographischen Diagnose überein. Ein weiteres Papillenkarzinom wies histologisch eine kontinuierliche Infiltration von Ductus Choledochus, Pankreas, eines benachbarten Lymphknotens und des umgebenden Fettgewebes auf. Es handelte sich um ein Papillenkarzinom im Stadium pT4. Endosonographisch ergaben sich 5 korrekte EUS-Untersuchungen und 1 Fall eines Understagings.

In 3/13 Fällen wurde bei der pathologischen Untersuchung der größte Anteil des Karzinoms im Pankreaskopf gefunden. Die Einbeziehung der Papilla Vateri wurde durch die Pathologen als sekundäres Geschehen gewertet. Die histologische Diagnose ergab in allen drei Fällen ein Pankreaskopfkarzinom des Stadiums pT2. Der Tumoranteil im Bereich des Pankreas konnte durch die Endosonographie nicht dargestellt werden. Die EUS-Diagnose Papillenkarzinom Stadium uT2 stellt somit in drei Fällen ein Understaging dar.

In einem von 13 Fällen wurde histologisch ein Karzinom des distalen Gallenganges diagnostiziert. Endosonographisch wurde durch die Diagnose Gallengangskarzinom Stadium uT2 eine Pankreasinfiltration ausgeschlossen. Im pathologischen T-Staging konnte jedoch eine Einbeziehung des Pankreas nachgewiesen werden. Somit handelte es sich in diesem Fall um ein Understaging.

Tabelle 3.4. zeigt das Gesamtergebnis des EUS-Stagings in der Patientengruppe uT2.

Tab. 3.4. Gruppe uT2 – Vergleich uT-Stadium und pT-Stadium (n=13)

| | Overstaging | Korrektes Staging | Understaging |
|-----------------|-------------|-------------------|--------------|
| Patientenanzahl | 3 | 5 | 5 |
| Prozent | 23.1 | 38.5 | 38.5 |

In der Patientengruppe uT2 ergab sich somit in 38.5 % (5/13 Patienten) ein korrektes EUS-Staging. In 23.1 % (3/13 Patienten) kam es zum Overstaging, da in diesen drei Fällen lediglich ein Papillenadenom vorlag. In 38.5 % (5/13 Patienten) der Fälle wurde die Tumordinfiltration in den Pankreas nicht diagnostiziert, und es kam zu einem Understaging.

3.1.3. T-Staging der Patientengruppe „Papillentumor uT3“

Von 75 neoplastischen Prozessen der Papilla Vateri und der periampullären Region wurde in 26 Fällen ein endosonographischer Papillentumor im Stadium uT3 diagnostiziert. Bei einer Einbeziehung der Papilla Vateri und des Pankreas (Infiltrationstiefe < 2cm) in den Prozeß kam differentialdiagnostisch auch ein periampulläres Pankreaskopfkarcinom Stadium T2 (TNM-Klassifikation bis 1997) bzw. T3 (TNM-Klassifikation ab 1997) oder ein distales Gallengangskarcinom Stadium T3 in Frage (siehe Abb. 3.3.).

In 5/26 Fällen konnte die Dignität des Papillenprozesses durch Biopsie (4 mal oberflächlich, 1 mal Tiefenbiopsie) vor Durchführung der Endosonographie diagnostiziert werden. In 4 dieser Fälle handelte es sich jeweils um Anteile eines Adenokarzinoms. Eine Patientin wies in der Biopsie Anteile eines Somatostatinoms auf.

Bei 15/26 Patienten war es möglich, die Tumoren zu reseziieren. 10/26 Patienten wurden präoperativ (9 Patienten mit fortgeschrittener Metastasierung oder Multimorbidität) oder durch Laparotomie (1 Patientin mit Infiltration der V.mesenterica und V.portae nach verzögerter Therapie) als inoperabel eingestuft. Als palliative Maßnahmen wurde bei diesen Patienten eine Chemotherapie durchgeführt, die Drainage durch Gallengangsstents gesichert und operativ eine Gastroenteroanostomose bzw. eine Hepatikojejunostomie angelegt. 1/26 Patienten verstarb an einem kardialen Ereignis vor der geplanten operativen Maßnahme. Ein weiterer Patient, welcher unter der Diagnose Papillenkarcinom Stadium uT3 operiert wurde, wies ein Lokalrezidiv eines 5 Jahre zurückliegenden resezierten Kolonkarcinoms auf. Es wurde eine En-Bloc-Resektion durchgeführt. Diese Fälle wurden nicht in den folgenden Vergleich aufgenommen.

Es ergab sich in 14 Fällen der Vergleich zwischen EUS-Diagnose Papillentumor uT3 und pathologischer Diagnose pTx. Operativ wurden bei diesen Patienten folgende Verfahren durchgeführt: Pankreaskopfresektion nach Whipple (n=12) und pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (n=2). Histopathologisch wurden 4 Fälle eines Papillenkarcinoms, 1

Fall eines Somatostatinoms des Pankreaskopfes, 1 Fall eines distalen Gallengangskarzinoms und 8 Fälle eines Pankreaskopfkarzinoms diagnostiziert.

Tabelle 3.5. zeigt die Ergebnisse der pathologischen Begutachtung der 14 Operationspräparate der Patientengruppe "Papillentumor uT3":

Tab. 3.5. Pathologisches T-Stadium der Gruppe uT3 (n=14)

| pTx | 1 | 2 | 3 | 4 |
|------------------------------|---|---|---|-----|
| Papillenkarzinom | 0 | 0 | 4 | 0 |
| Pankreaskopfkarzinom | 0 | 8 | 1 | 0 |
| distales Gallengangskarzinom | 0 | 0 | 1 | --- |

4/14 Patienten zeigten ein Papillenkarzinom im Stadium uT3. Es handelte sich in diesen Fällen um ein korrektes endosonographisches T-Staging.

1/14 Patienten wies ein 3 cm großes Somatostatinom auf, welches sich im Bereich des peripapillären Pankreaskopfes, der Papilla Vateri und der Duodenalwand befand. Endosonographisch konnte die Tumorausbreitung richtig bestimmt werden.

Bei 7/14 Patienten ergab die pathologische Begutachtung ein Pankreaskopfkarzinom mit sekundärer Infiltration der Papilla Vateri. Bei einem dieser Patienten zeigte sich zusätzlich eine Infiltration des parapankreatischen Weichgewebes. Somit wurde die Tumorausbreitung in 6 Fällen endosonographisch richtig beschrieben. Bei einem Patient kam es zum Understaging.

Ein Patient aus der Gruppe der uT3-Tumoren zeigte ein distales Gallengangskarzinom. Durch die Infiltration in den Pankreaskopf ergab sich das histopathologische T3-Stadium. Die Tumorausbreitung des Gallengangskarzinoms konnte endosonographisch korrekt diagnostiziert werden.

Tabelle 3.6. zeigt das Gesamtergebnis des endosonographischen T-Stagings der Patientengruppe uT3.

Tab. 3.6. Patientengruppe uT3 – Vergleich uT-Stadium und pT-Stadium (n=14)

| | Overstaging | Korrektes Staging | Understaging |
|--------------|-------------|-------------------|--------------|
| Anzahl total | --- | 13 | 1 |
| Prozent | --- | 92.9 | 7.1 |

In 92.9 % der Fälle (13/14 Patienten) stimmte die endosonographische Diagnose Papillentumor Stadium uT3 (periampulläres Pankreaskopfkarzinom Stadium uT2 (bis 1997) bzw. uT3 (ab 1997), distales Gallengangskarzinom Stadium uT3) mit den histologischen Ergebnissen überein. In 7.1 % (1/14 Patienten) kam es zu einem endosonographischen Understaging.

3.1.4. T-Staging der Patientengruppe „Papillentumor uT4“

Bei 2/75 Patienten mit neoplastischen Tumoren der PapillaVateri und der umgebenden Region zeigte die EUS-Untersuchung ein Papillenkarzinom uT4 (siehe Abb. 3.4.). Die Tumoren zeigten endosonographisch eine Pankreasinfiltration von über 2 cm. In einem Fall wurde zusätzlich endosonographisch eine Infiltration der Vena Cava diagnostiziert und von einer chirurgischen Intervention abgesehen. Im zweiten Fall erbrachte eine explorative Laparotomie eine diffuse Lebermetastasierung und eine Peritonealkarzinose. Auch in diesem Fall kam keine kurative Resektion in Frage.

3.1.5. Zeitdauer zwischen EUS-Diagnose und Resektion der malignen Tumoren

Bei 32/56 Tumoren handelte es sich um Karzinome der Papille, des Pankreas oder des distalen Gallengangs. Die durchschnittliche Zeitdauer zwischen der endosonographischen Untersuchung und der Resektion dieser 32 Fälle mit malignen Tumoren betrug 31 Tage. In der Gruppe der endosonographisch korrekt diagnostizierten Tumoren betrug die durchschnittliche Dauer bis zur Karzinomresektion 36 Tage. In der Gruppe der Malignome mit endosonographischem Understaging betrug diese durchschnittliche Zeitspanne 29 Tage. Aus dieser Gruppe mit endosonographischen Understagings betrug der größte Zeitraum zwischen EUS-Staging und Operation in einem Fall 40 Tage.

3.1.6. Validitätsberechnung des endosonographischen T-Stagings

Der Vergleich des präoperativen endosonographischen Stagings mit dem histopathologischen Staging des Operationspräparates kam in 56 Fällen zustande. Die Validität (Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert, negativer Vorhersagewert) des endosonographischen T-Stagings wurde selektiv für die Patientengruppen uT1, uT2, uT3 und kumulativ für die Gesamtpopulation berechnet.

3.1.7. Validitätsberechnung des endosonographischen T1-Stagings

Für die Berechnung der Validität des endosonographischen T-Stagings für die Patientengruppe uT1 (n=29) ergab sich folgende 2x2-Felder-Tafel (Tabelle 3.7.):

Tab.3.7. 2x2-Felder-Tafel zur Berechnung der uT1-Validität (n=29)

| | | <u>Histologie</u> | |
|------------|---------|-------------------|-----------------|
| | | pT1 | pT2 / pT3 / pT4 |
| <u>EUS</u> | uT1 | 25 | 4 |
| | uT2 uT3 | 3 | 24 |

Ausgehend von Tabelle 3.7. berechnet sich die Validität des EUS-Stagings für die Patientengruppe uT1 wie folgt:

Sensitivität: $\frac{(uT1 / pT1)}{(uT1 / pT1) + (uT2+uT3 / pT1)}$

$$\frac{25 * 100}{28} = \underline{\underline{89.3 \%}}$$

$$25 * 100$$

$$28 = \underline{\underline{89.3 \%}}$$

Spezifität: $\frac{(uT2+uT3 / pT2+pT3+pT4)}{(uT2+uT3 / pT2+pT3+pT4) + (uT1/pT2+pT3+pT4)}$

$$\frac{24 * 100}{28} = \underline{\underline{85.7 \%}}$$

$$24 * 100$$

$$28 = \underline{\underline{85.7 \%}}$$

positiver Vorhersagewert: $\frac{(uT1 / pT1)}{(uT1 / pT1) + (uT1 / pT2+pT3+pT4)}$

$$\frac{25 * 100}{29} = \underline{\underline{86.2 \%}}$$

negativer Vorhersagewert: $\frac{(uT2+uT3 / pT2+pT3+pT4)}{(uT2+uT3 / pT2+pT3+pT4) + (uT2+uT3 / pT1)}$

$$\frac{24 * 100}{27} = \underline{\underline{88.9 \%}}$$

Für die Validität des endosonographischen T-Stagings in der Patientengruppe mit der EUS-Diagnose Papillentumor im Stadium uT1 (n=29) konnte eine Sensitivität von 89.3 %, eine Spezifität von 85.7 %, der positive Vorhersagewert mit 86.2 % und der negative Vorhersagewert mit 88.9 % errechnet werden.

3.1.8. Validitätsberechnung des endosonographischen T2-Stagings

Für die Berechnung der Validität des endosonographischen T-Stagings für die Patientengruppe uT2 (n=13) ergab sich folgende 2x2-Felder-Tafel (Tabelle 3.8.):

Tab. 3.8. 2x2-Felder-Tafel zur Berechnung der uT2-Validität

| | | <u>Histologie</u> | |
|------------|---------|-------------------|-------------|
| | | pT2 | pT1/pT3/pT4 |
| <u>EUS</u> | uT2 | 5 | 8 |
| | uT1+uT3 | 3 | 40 |

Ausgehend von Tabelle 3.8. berechnet sich die Validität des endosonographischen T-Stagings für die Patientengruppe uT2 (n=13) wie folgt:

Sensitivität:
$$\frac{(uT2 / pT2)}{(uT2 / pT2) + (uT1+uT3 / pT2)}$$

$$\frac{5 * 100}{8} = \underline{\underline{62.5 \%}}$$

Spezifität:
$$\frac{(uT1+uT3 / pT1+pT3+pT4)}{(uT1+uT3 / pT1+pT3+pT4) + (uT2 / pT1+pT3+pT4)}$$

$$\frac{40 * 100}{48} = \underline{\underline{83.3 \%}}$$

positiver Vorhersagewert:
$$\frac{(uT2 / pT2)}{(uT2 / pT2) + (uT2 / pT1+pT3+pT4)}$$

$$\frac{5 * 100}{13} = \underline{\underline{38.5 \%}}$$

negativer Vorhersagewert:
$$\frac{(uT1+uT3 / pT1+pT3+pT4)}{(uT1+uT3 / pT1+pT3+pT4) + (uT1+uT3 / pT2)}$$

$$\frac{40 * 100}{43} = \underline{\underline{93.0 \%}}$$

Für die Validität des endosonographischen T-Stagings in der Patientengruppe mit der Diagnose Papillentumor uT2 (n=13) konnte eine Sensitivität von 62.5 %, eine Spezifität von 83.3 %, der positive Vorhersagewert mit 38.5 % und der negative Vorhersagewert mit 93 % berechnet werden.

3.1.9. Validitätsberechnung des endosonographischen T3-Stagings

Für die Berechnung der Validität des endosonographischen T-Stagings der Patientengruppe uT3 (n=14) ergab sich folgende 2x2-Felder-Tafel (Tabelle 3.9.):

Tab. 3.9. 2x2-Felder-Tafel zur Berechnung der uT3-Validität (n=14)

| | | <u>Histologie</u> | |
|------------|----------------|-------------------|--------------------|
| | | <u>pT3</u> | <u>pT1+pT2+pT4</u> |
| <u>EUS</u> | <u>uT3</u> | 13 | 1 |
| | <u>uT1+uT2</u> | 5 | 37 |

Ausgehend von Tabelle 3.9. berechnet sich die Validität des endosonographischen T-Stagings für die Patientengruppe uT3 wie folgt:

Sensitivität:
$$\frac{(uT3 / pT3)}{(uT3 / pT3) + (uT1+uT2 / pT3)}$$

$$\frac{13 * 100}{18} = \underline{\underline{72.2 \%}}$$

Spezifität:
$$\frac{(uT1+uT2 / pT1+pT2+pT4)}{(uT1+uT2 / pT1+pT2+pT4) + (uT3 / pT1+pT2+pT4)}$$

$$\frac{37 * 100}{38} = \underline{\underline{97.4 \%}}$$

positiver Vorhersagewert:
$$\frac{(uT3 / pT3)}{(uT3 / pT3) + (uT3 / pT1+pT2+pT4)}$$

$$\frac{13 * 100}{14} = \underline{\underline{92.9 \%}}$$

negativer Vorhersagewert:
$$\frac{(uT1+uT2 / pT1+pT2+pT4)}{(uT1+uT2 / pT1+pT2+pT4) + (uT1+uT2 / pT3)}$$

$$\frac{37 * 100}{42} = \underline{\underline{88.1 \%}}$$

Für die Validität des endosonographischen T-Stagings für die Patientengruppe mit der EUS-Diagnose Papillentumor Stadium uT3 bzw. periampullärer Pankreaskopftumor Stadium uT2/uT3 konnte eine Sensitivität von 72.2 %, eine Spezifität von 97.4 %, der positive Vorhersagewert mit 92.9 % und der negative Vorhersagewert mit 88.1 % berechnet werden.

3.1.10. Kumulative Validitätsberechnung des T-Stagings für das Gesamtkollektiv

Auf der Grundlage der 3 Patientengruppen (uT1 n=29, uT2 n=13, uT3 n=14) wurde die Validität des endosonographischen T-Stagings von Papillenneoplasien und der periampullären Region für 56 Fälle berechnet:

| | | |
|-----------|---|--------------------------|
| Pat.-anz. | = | Patientenanzahl |
| Sens. | = | Sensitivität |
| Spez. | = | Spezifität |
| pos.Vsw. | = | positiver Vorhersagewert |
| neg.Vsw. | = | negativer Vorhersagewert |

Sensitivität:

$$\frac{\text{Pat.-anz.uT1} * \text{Sens.uT1} + \text{Pat.-anz.uT2} * \text{Sens.uT2} + \text{Pat.-anz.uT3} * \text{Sens.uT3}}{\text{Pat.-anz. gesamt}}$$

Pat.-anz. gesamt

$$\frac{29 * 89.3 \% + 13 * 62.5 \% + 14 * 72.2 \%}{56} = \underline{\underline{78.8 \%}}$$

Spezifität:

$$\frac{\text{Pat.-anz.uT1} * \text{Spez.uT1} + \text{Pat.-anz.uT2} * \text{Spez.uT2} + \text{Pat.-anz.uT3} * \text{Spez.uT3}}{\text{Pat.-anz. gesamt}}$$

$$\frac{29 * 85.7 \% + 13 * 83.3 \% + 14 * 97.4 \%}{56}$$

$$= \underline{\underline{88.1 \%}}$$

positiver Vorhersagewert:

$$\frac{\text{Pat.-anz.uT1} * \text{pos.Vsw.uT1} + \text{Pat.-anz.uT2} * \text{pos.Vsw.uT2} + \text{Pat.-anz.uT3} * \text{pos.Vsw.uT3}}{\text{Pat.-anz. gesamt}}$$

$$\frac{29 * 86.2 \% + 13 * 38.5 \% + 14 * 92.9 \%}{56}$$

$$= \underline{\underline{76.8 \%}}$$

negativer Vorhersagewert:

$$\frac{\text{Pat.-anz.uT1} * \text{neg.Vsw.uT1} + \text{Pat.-anz.uT2} * \text{neg.Vsw.uT2} + \text{Pat.-anz.uT3} * \text{neg.Vsw.uT3}}{\text{Pat.-anz. gesamt}}$$

$$\frac{29 * 88.9 \% + 13 * 93.0 \% + 14 * 88.1 \%}{56}$$

$$= \underline{\underline{89.7 \%}}$$

Für die Validität des endosonographischen T-Stagings von Papillentumoren und periampullären Tumoren in 56 Fällen konnte eine Sensitivität von 78.8 %, eine Spezifität von 88.1 %, der positive Vorhersagewert mit 76.8 % und der negative Vorhersagewert mit 89.7 % berechnet werden.

Abb. 3.1. Papillentumor uT1 N0 (Histologie: villöses Adenom mit schwerer Dysplasie)
Es zeigt sich ein 2x2 cm großer Papillentumor mit gemischter Echogenität. L.m.p. und Serosa sind glatt begrenzt.

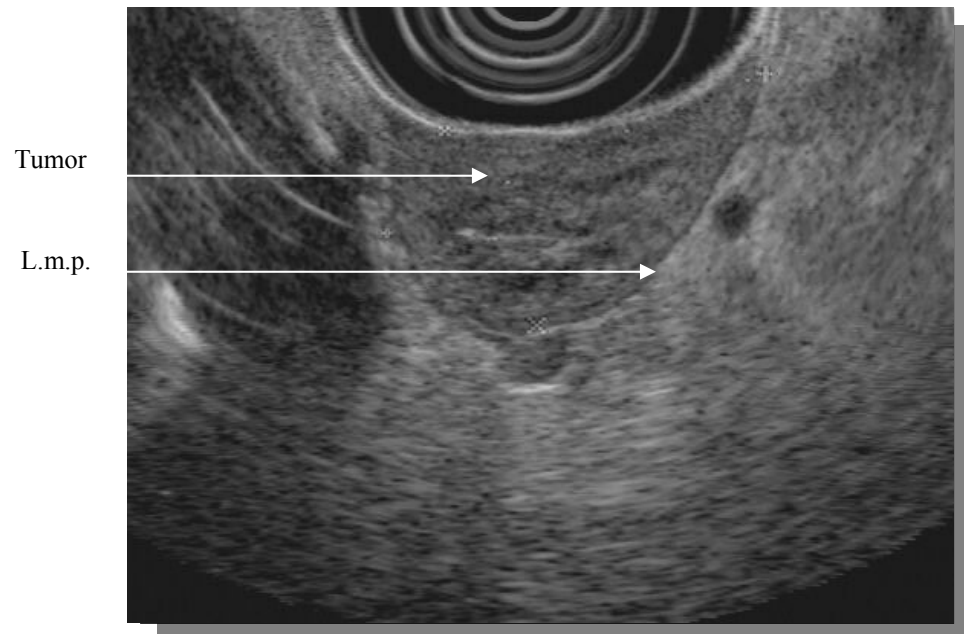


Abb. 3.2. Papillentumor uT1 N0 (Histologie: tubulovillöses Adenom mit mittelgradigen Dysplasien) – pT1 N0 R0
3x2 cm große, inhomogene Raumforderung der Papille. Auf Mukosa und Submukosa begrenzt. Duodenale L.m.p. und Serosa ziehen glatt darüber.

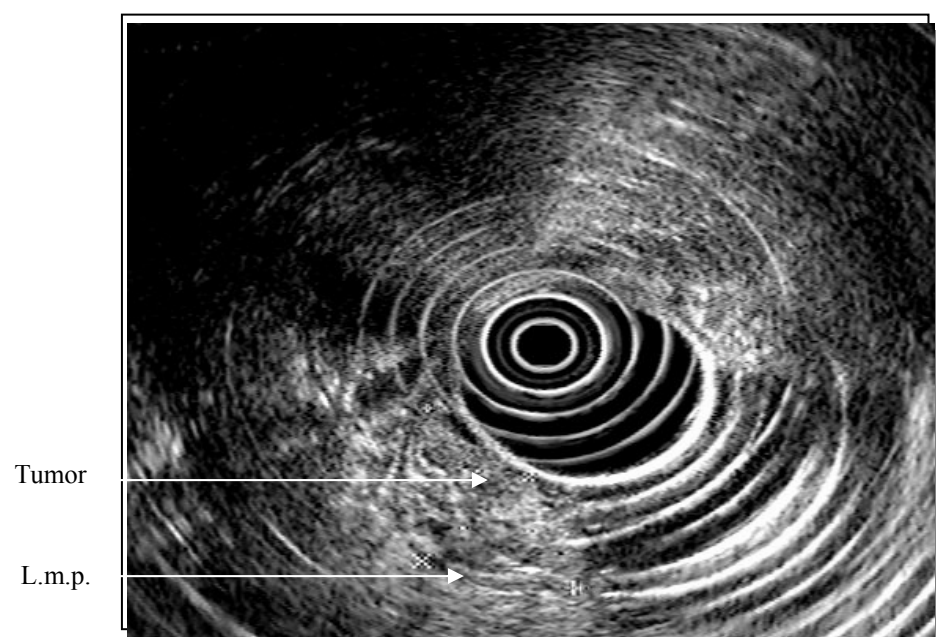


Abb. 3.3. Periapullärer Tumor uT3 N1 (Histologie: Pankreaskopf-Ca pT3 N0)
1,5x1,5 cm große, echoarme, homogene Raumforderung im Bereich der
periapullären Region

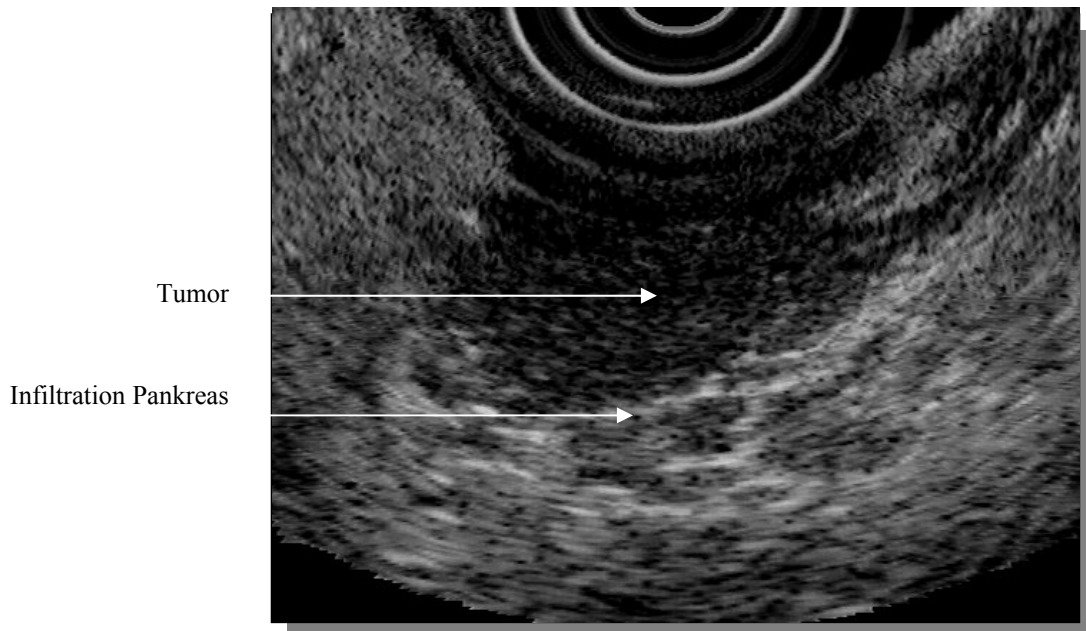


Abb. 3.4. EUS-Diagnose: Papillenkarzinom uT4 N1
2x2 cm große, echoarme, inhomogene Raumforderung der Papille mit Infiltration
des Pankreas > 2cm

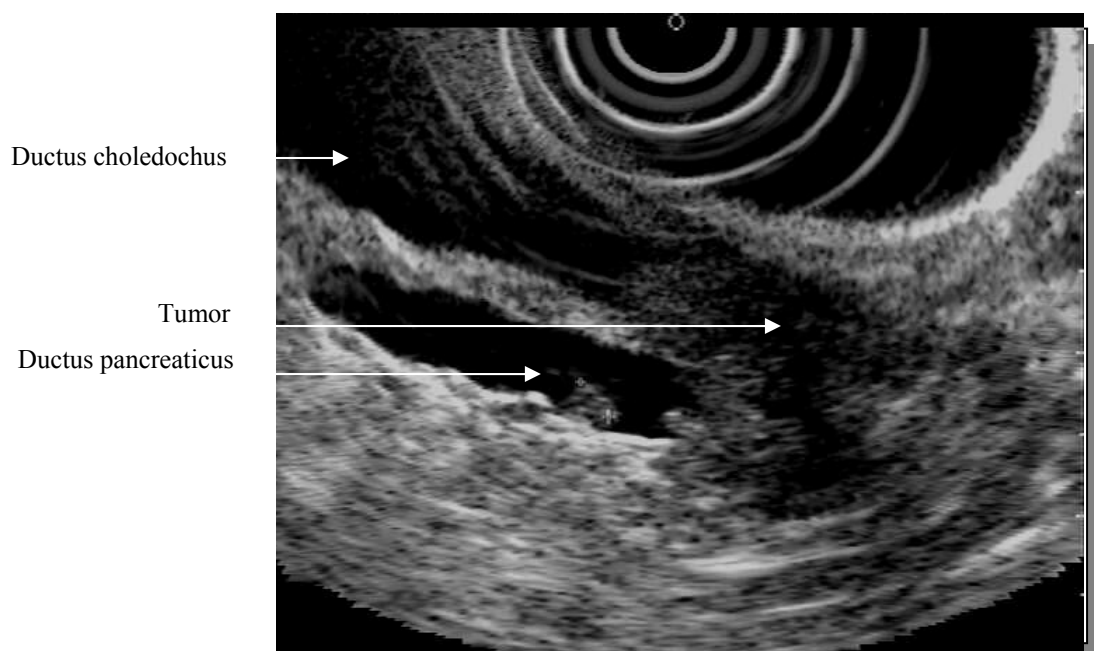


Abb. 3.5. Papillentumor uT2 N0 (Histologie: Tubulovillöses Adenom mit mittelgradigen Dysplasien) – pT1 N0 R0
1,6x0,8 cm großer, echoarmer Tumor der Papille mit Aufhebung der duodenalen Schichtung; endosonographisches Overstaging

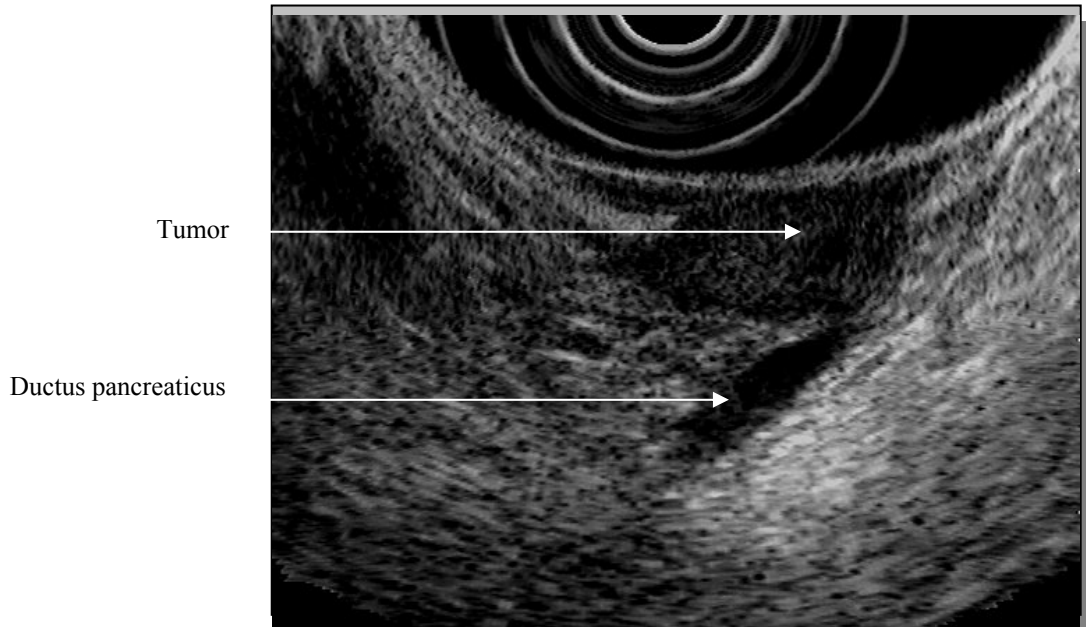
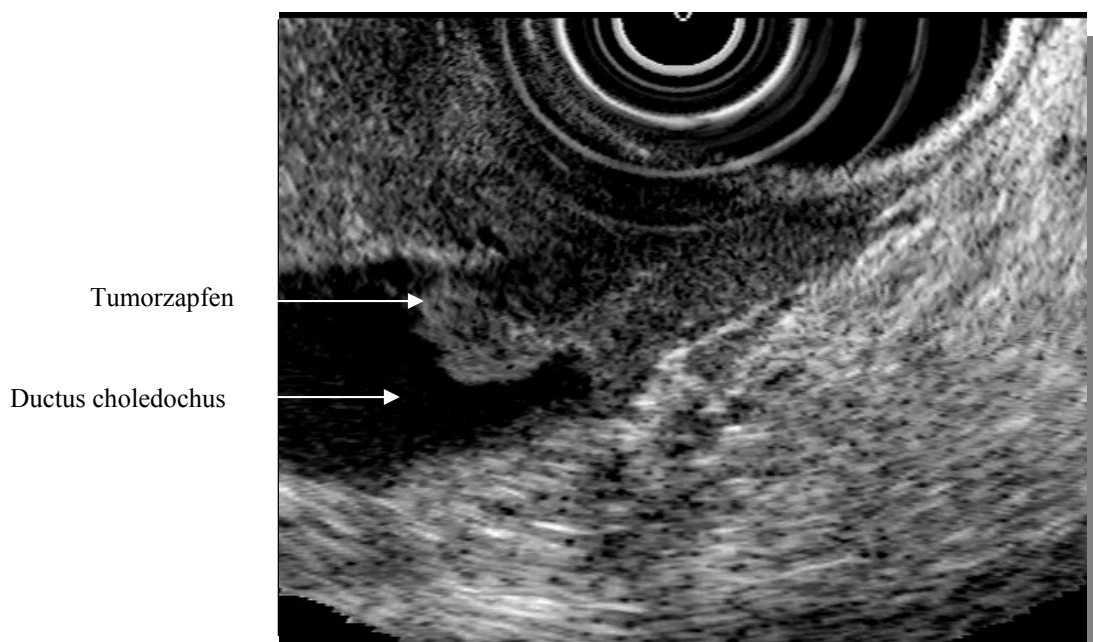


Abb. 3.6. Papillentumor uT2 N0 (Histologie: Papillenkarzinom pT4 N1)
1,5x1,5 cm große, echoarme, polypoide Raumforderung im Bereich der Papille und des distalen D.ch., Einbeziehung der Duodenalwand; Understaging



3.2. Vergleich des endosonographischen T-Stagings bei papillotomierten und nicht-papillotomierten Patienten mit neoplastischen Papillenprozessen

Um den Einfluß von iatrogenen Manipulationen mit der Induktion einer peripapillären Entzündungsreaktion auf die Validität des endosonographischen Stagings zu untersuchen, wurde ein Vergleich der EUS-Befunde zwischen papillotomierten und nicht-papillotomierten Patienten durchgeführt.

Von 75 Patienten mit histologisch gesicherten Neoplasien der Papilla Vateri und der peripapillären Region wurden 23 Patienten vor Durchführung der Endosonographie endoskopisch papillotomiert. Die endoskopische Papillotomie wurde von Kollegen aus den überweisenden Kliniken im Zuge der vorangegangenen Diagnostik durchgeführt.

Bei 16/23 der papillotomierten Patienten konnte nach endosonographischem T-Staging eine Resektion des Tumors durchgeführt werden. 7/23 der papillotomierten Patienten waren nach der EUS-Untersuchung als inoperabel eingeschätzt (fortgeschrittenes Tumorstadium, Metastasierung, Multimorbidität) worden.

Es wurden die endosonographischen Ergebnisse des T-Stagings der Patientengruppe „EUS nach endoskopischer Papillotomie“ (n=16) mit der Patientengruppe „EUS bei nichtpapillotomierten Patienten“ (n=40) verglichen.

3.2.1. Endosonographisches T-Staging nach endoskopischer Papillotomie

Das Ergebnis des endosonographischen T-Stagings bei papillotomierten Patienten (n=16) zeigt Tabelle 3.10.:

Tab. 3.10. Endosonographisches T-Staging bei Patienten mit Z.n. PT (n=16)

| | Overstaging | Korrektes Staging | Understaging |
|------------------|-------------|-------------------|--------------|
| uT1 | 0 | 3 | 1 |
| uT2 | 2 | 1 | 1 |
| uT3 | 0 | 7 | 1 |
| Patienten gesamt | 2 | 11 | 3 |
| Prozent | 12.5 | 68.7 | 18.8 |

11/16 Patienten (68.8 %) wurden nach durchgeführter Papillotomie in das korrekte endosonographische T-Stadium eingestuft. Bei 2/16 Patienten (12.5 %) kam es zum Overstaging. Bei

endosonographischer uT2-Diagnose wiesen die 2 Resektate jeweils ein Adenom mit mittelgradigen Dysplasien auf. Bei 3/16 Patienten (18,8 %) ergab die Endosonographie ein Understaging.

3.2.2. Endosonographisches T-Staging bei nicht-papillotomierten Patienten

Das Ergebnis des endosonographischen T-Stagings bei nichtpapillotomierten Patienten (n=40) zeigt Tabelle 3.11.:

Tab. 3.11. Endosonographisches T-Staging bei nichtpapillotomierten Patienten (n=40)

| | Overstaging | Korrektes Staging | Understaging |
|------------------|-------------|-------------------|--------------|
| uT1 | 0 | 22 | 3 |
| uT2 | 1 | 4 | 4 |
| uT3 | 0 | 6 | 0 |
| Patienten gesamt | 1 | 32 | 7 |
| Prozent | 2.5 | 80.0 | 17.5 |

32/40 Patienten (80 %) konnten in das richtige T-Stadium eingestuft werden. Bei 1/40 Fällen (2.5 %) kam es zum endosonographischen Overstaging. Bei 7/40 Patienten (17.5 %) wurde das Stadium des Papillentumors unterschätzt.

3.2.3. Vergleich „EUS nach PT“ und „EUS vor PT“

Den Vergleich zwischen der papillotomierten Patientengruppe und der nichtpapillotomierten Patientengruppe zeigt Tabelle 3.12.:

Tab. 3.12. Treffsicherheit des endosonographischen T-Stagings bei papillotomierten und nichtpapillotomierten Patienten

| | EUS nach PT (n = 16) | EUS vor PT (n = 40) |
|---------------------|-------------------------|------------------------|
| korrektes T-Staging | 11 | 32 |
| falsches T-Staging | 5 | 8 |
| Treffsicherheit | 68.8 % | 80.0 % |

Im Vergleich des endosonographischen T-Stagings bei papillotomierten Patienten (n=16) mit einer Treffsicherheit von 68.8 % und nichtpapillotomierten Patienten (n=40) mit einer Treffsicherheit von 80 % konnte mit Hilfe von Wertetabellen für einen einseitigen Fisher-Exact-Test für 2x2-Felder-Tafeln kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen nachgewiesen werden.

3.3. Validitätsberechnung des endosonographischen N-Stagings

In 48/75 Fällen mit neoplastischen Papillentumoren und Tumoren der periampullären Region konnte eine nach endosonographischem N-Staging histologisch kontrollierte Aussage zur Einbeziehung der regionären Lymphknoten in den Papillenprozeß gemacht werden. Zu den 48 Fällen wurden alle Fälle mit operativ entnommenen Lymphknoten (n=25) gezählt. Weiterhin wurden alle endoskopisch papillektomierten Adenome (n=14) und alle transduodenal exzidierten Adenome (n=9) bei vollständiger Resektion und histologischem Ausschluß einer karzinomatösen Transformation als „Lymphknoten negativ“ gewertet. Eine Aussage zu dem histopathologischen N-Stadium war in 19 Fällen bei inoperablen Patienten, in 4 Fällen bei endoskopisch entferntem Papillenkarzinom, in 3 Fällen bei fehlendem endosonographischen N-Staging und in einem Fall bei fehlendem histopathologischen N-Staging nicht möglich.

Tabelle 3.13. zeigt das Ergebnis aus dem Vergleich von endosonographischem N-Stadium und histologisch kontrolliertem N-Stadium in 48 Fällen:

Tab. 3.13. Ergebnis des endosonographischen N-Stagings (n=48)

| | <u>Overstaging</u> (uN1/pN0) | <u>Korrektes Staging</u> (uN1/pN1 uN0/pN0) | <u>Understaging</u> (uN0/pN1) |
|---------------|---------------------------------|---|----------------------------------|
| uT1 | 2 | 20 | 1 |
| uT2 | 3 | 9 | 1 |
| uT3 | 3 | 8 | 1 |
| Anzahl gesamt | 8 | 37 | 3 |
| Prozent | 16.7 | 77.1 | 6.3 |

In 37/48 Fällen (77.1 %) stimmte das endosonographische Lymphknotenstaging mit der pathologischen Diagnose überein (Treffericherheit). Dabei wurden durch den endoskopischen Ultraschall in 8 Fällen regionale Lymphknotenmetastasen richtig erkannt und in 29 Fällen Lymphknotenmetastasen richtig ausgeschlossen. In 8 Fällen (16.7 %) zeigten sich in der Endosonographie malignomverdächtige Lymphknoten, was sich in der histologischen Untersuchung jedoch nicht bestätigte. Bei 3 Patienten (6.3 %) wurden histologisch Lymphknotenmetastasen diagnostiziert, obwohl die endosonographische Untersuchung negativ ausfiel.

Zur Berechnung der Validität des endosonographischen Lymphknotenstagings bei Prozessen der Papilla Vateri ergibt sich aus der Tabelle 3.13. folgende 2x2-Felder-Tafel (Tabelle 3.14.):

Tab. 3.14. 2x2-Felder-Tafel zur Berechnung der N-Staging-Validität

| | | <u>Histologie</u> | |
|------------|-----|-------------------|-----|
| | | pN1 | pN0 |
| <u>EUS</u> | uN1 | 8 | 8 |
| | uN0 | 3 | 29 |

Damit berechnet sich die Validität des endosonographischen N-Stagings wie folgt:

Sensitivität:
$$\frac{(uN1 / pN1)}{(uN1 / pN1) + (uN0 / pN1)}$$

$$\frac{8 * 100}{11} = \underline{\underline{72.7 \%}}$$

Spezifität:
$$\frac{(uN0 / pN0)}{(uN0 / pN0) + (uN1 / pN0)}$$

$$\frac{29 * 100}{37} = \underline{\underline{78.4 \%}}$$

positiver Vorhersagewert:
$$\frac{(uN1 / pN1)}{(uN1 / pN1) + (uN1 / pN0)}$$

$$\frac{8 * 100}{16} = \underline{\underline{50.0 \%}}$$

negativer Vorhersagewert:
$$\frac{(uN0 / pN0)}{(uN0 / pN0) + (uN0 / pN1)}$$

$$\frac{29 * 100}{32} = \underline{\underline{90.6 \%}}$$

Für die Validität des endosonographischen N-Stagings bei Neoplasien der Papilla Vateri und der periampullären Region (n=48) berechnete sich die Treffsicherheit mit 77.1 %, die Sensitivität mit 72.7 %, die Spezifität mit 78.4 %, der positive Vorhersagewert mit 50 % und der negative Vorhersagewert mit 90.6 %.

3.4. Endosonographische Echotextur entzündlicher und neoplastischer Papillenprozesse

180 histologisch gesicherte Papillenprozesse wurden anhand der EUS-Befunde bzw. in einigen Fällen durch Nachbefundung der Fotoausdrucke und Videomitschnitte auf Echogenität, Strukturierung und Konturierung des entzündlichen bzw. neoplastischen Papillenprozesses untersucht.

108/180 Patienten zeigten Gewebeveränderungen im Sinne einer Papillitis stenosans. Diese entzündlichen Papillenveränderungen wurden durch eine Biopsie (n=103), transduodenale Papillenexzision (n=1), Pankreaskopfresektion nach Whipple (n=2) und nach Obduktion (n=2) histologisch nachgewiesen.

24/180 Patienten zeigten histologisch benigne Papillentumoren. Dazu wurden Papillenadenome (n=22) und benigne neuroendokrine Tumoren (n=2) gezählt. Die histologische Sicherung wurde durch endoskopische Papillektomie (n=15) und transduodenale Papillenexzision (n=9) erreicht.

48/180 Patienten wiesen histologisch maligne Papillenprozesse auf. In 32 Fällen wurde die histologische Diagnose durch Resektion des Tumors gestellt. Im Einzelnen handelte es sich um 17 Fälle eines Papillenkarzinoms, 1 Fall eines Somatostatinoms, 12 Fälle eines peripapillären Pankreaskopfkarcinoms und 2 Fälle eines distalen Gallengangskarcinoms. Bei 16/48 inoperablen Patienten wurde die Diagnose eines malignen Prozesses allein durch Biopsie diagnostiziert.

3/183 Fällen mit histologisch gesichertem Prozeß der Papilla Vateri und der peripapillären Region wurden nicht mit in den Vergleich der Echotexturen aufgenommen. Dabei handelte es sich in einem Fall um ein Rezidiv eines Kolonkarzinoms in der peripapillären Region. In einem Fall konnte nach der EUS-Diagnose der endoskopisch entfernte Papillentumor nicht geborgen werden. 3 Jahre später wurde bei dieser Patientin ein periampulläres Karzinom diagnostiziert. Ein weiterer Fall eines Adenoms konnte nur bioptisch gesichert werden. Unterlagen über Resektion und pathologische Begutachtung lagen nicht vor.

Insgesamt konnte in 180 Fällen eine Korrelation der endosonographischen Charakteristika mit den histologisch verifizierten Prozessen der Papilla Vateri durchgeführt werden.

Die Echotextur der entzündlichen, benignen neoplastischen und malignen neoplastischen Tumoren zeigt Tabelle 3.15.:

Tab. 3.15. Endosonographische Echotextur von entzündlichen, benignen und malignen Prozessen der Papilla Vateri

| EUS-Befund | Papillitis stenosans (n=108) | Benigne Papillenneoplasien (n=24) | Maligne Papillenprozesse (n=48) |
|--------------------|---------------------------------|---|---------------------------------------|
| <u>Echogenität</u> | | | |
| echoarm | 57 (52.8 %) | 6 (25.0 %) | 39 (81.3 %) |
| echodicht | 32 (29.6 %) | 9 (37.5 %) | 2 (4.2 %) |
| gemischt | 19 (17.6 %) | 9 (37.5 %) | 7 (14.6 %) |
| <u>Struktur</u> | | | |
| homogen | 62 (57.4 %) | 14 (58.3 %) | 9 (18.8 %) |
| inhomogen | 46 (42.6 %) | 10 (41.7 %) | 39 (81.3 %) |
| <u>Kontur</u> | | | |
| glatt | 95 (88.0 %) | 24 (100 %) | 16 (33.3 %) |
| irregulär | 13 (12.0 %) | 0 | 32 (66.7 %) |

Die Abbildungen 3.7.-3.9. zeigen die Merkmalsverteilungen der endosonographischen Echotextur für die verschiedenen Papillenprozesse.

Mittels einer multinomialen, logistischen Regressionsanalyse (Konvidenzintervall 95 %) wurden für die drei Merkmale „Echogenität, Struktur und Kontur“ im Vergleich zum jeweiligen histologischen Ergebnis die Vorhersagewahrscheinlichkeiten berechnet.

Bei allen drei EUS-Merkmalen wurden für eine Fallanzahl von 180 Patienten signifikante Unterschiede in den Merkmalsausprägungen für die unterschiedlichen Papillenprozesse festgestellt (siehe Abb. 3.7., 3.8., 3.9.).

In Kenntnis dieser Tatsache wurde im Rahmen einer multinomialen, logistischen Regressionsanalyse für die endosonographischen Merkmalskombinationen (z.B. echoarm – inhomogen – irregulär) die Vorhersagewahrscheinlichkeit für die korrespondierende Histologie des Papillenprozesses im Gesamtkollektiv berechnet. Die Vorhersagewahrscheinlichkeiten aller Merkmalskombinationen zeigt Tabelle 3.17.

Ein echoarmer, inhomogener, irregulär begrenzter Tumor des Papillenbereichs ist danach mit 82.3 % ein Karzinom. In 17 % der Fälle zeigt sich jedoch auch eine Papillitis stenosa mit dieser endosonographischen Merkmalskombination. Einem endosonographisch echodichten, homogenen, glatt bzw. irregulär begrenzten Papillentumor liegt in 73.7 % bzw. 83.1 % eine Papillitis stenosa zugrunde, während die Wahrscheinlichkeit eines Karzinoms bei diesem EUS-Bild bei 1.6 % bzw. 16.9 % liegt. Papillenadenome und benigne Papillentumoren zeigen mit einer Wahrscheinlichkeit von 24.8 % als echodicht-homogen und glatt begrenzt, von 28.0 % als gemischt-inhomogen und glatt begrenzt und in 12.2 % als echoarm-homogen und glatt begrenzt.

Abb. 3.7. Echogenität von entzündlichen (n=108), benigne neoplastischen (n=24) und maligne neoplastischen (n=48) Papillenprozessen

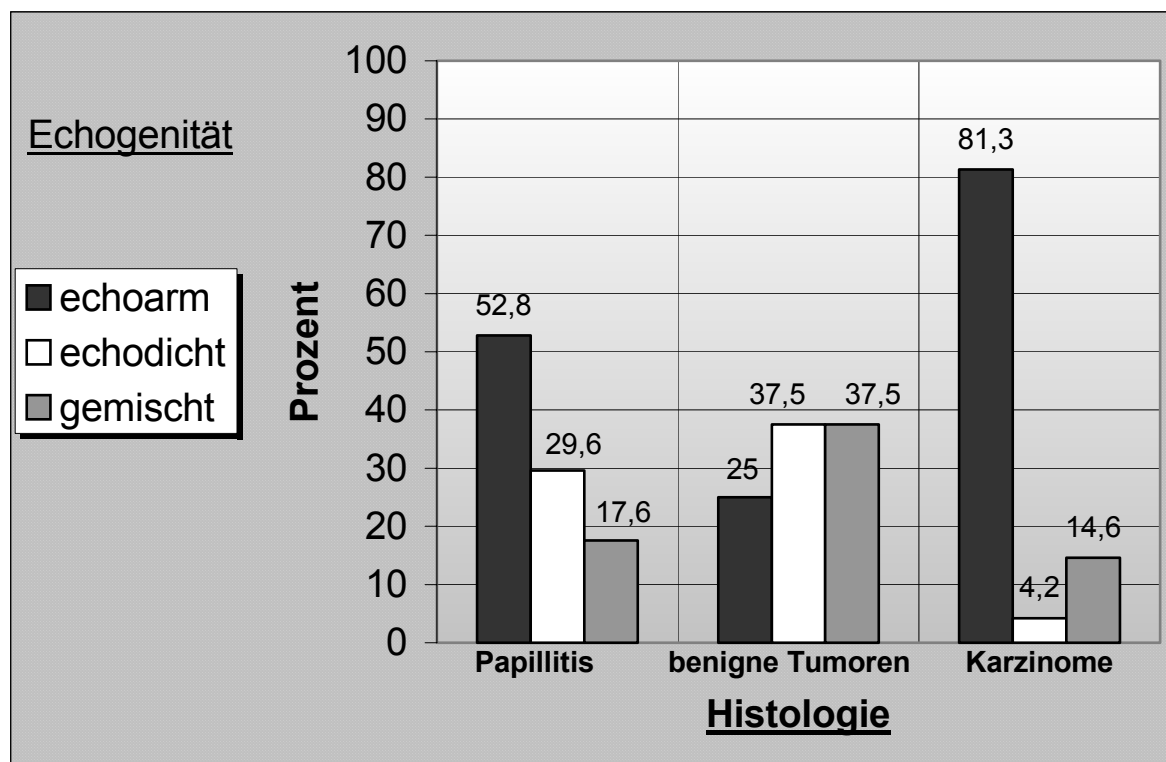


Abb. 3.8. Struktur von entzündlichen (n=108), benigne neoplastischen (n=24) und maligne neoplastischen (n=48) Papillenprozessen

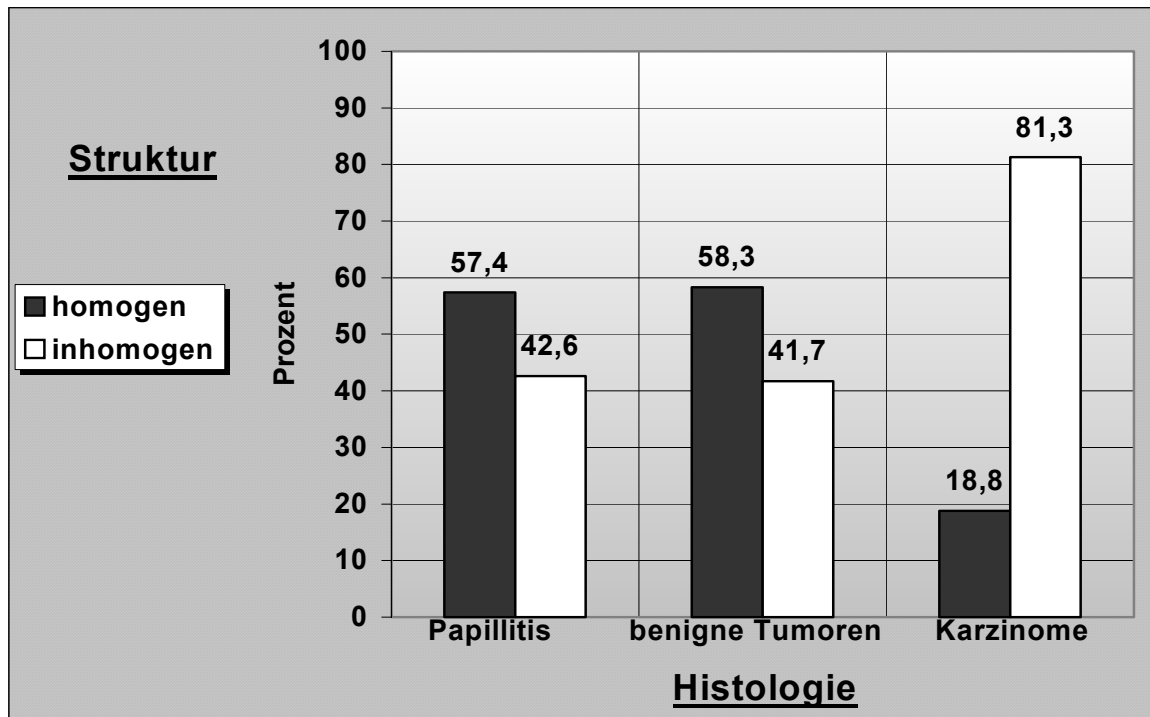
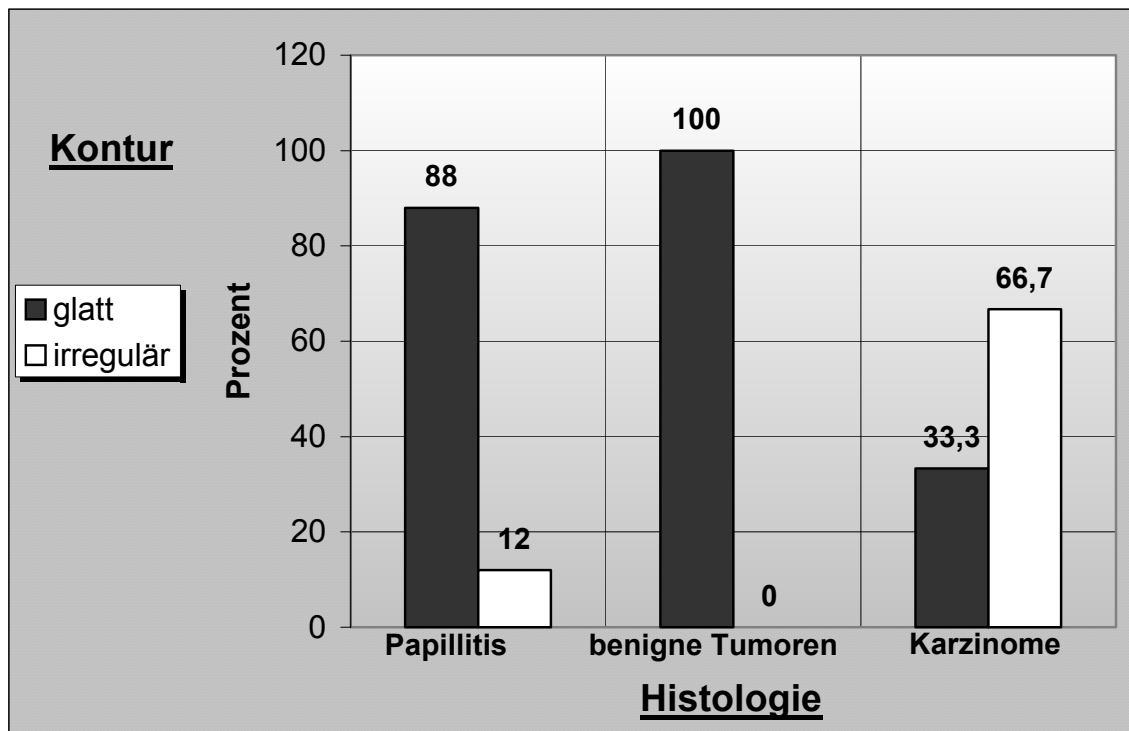


Abb. 3.9. Kontur von entzündlichen (n=108), benigne neoplastischen (n=24) und maligne neoplastischen (n=48) Papillenprozessen



Tab. 3.17. Vorhersagewahrscheinlichkeiten der Papillenprozesse in Bezug auf die endosonographischen Merkmalskombinationen (n=180)

| Echogenität | Struktur | Kontur | Histologie | Beobachtet | | Vorhergesagt |
|-------------|-----------|-----------------------|-----------------------|------------|------|--------------|
| | | | | total | % | % |
| echoarm | homogen | glatt | Papillitis stenosaans | 29 | 72.5 | 80.1 |
| | | | Benigne Tumoren | 5 | 12.5 | 11.5 |
| | | | Karzinome | 6 | 15.0 | 8.4 |
| | irregulär | Papillitis stenosaans | 7 | 70.0 | 50.6 | |
| | | Benigne Tumoren | 0 | 0 | 0 | |
| | | Karzinome | 3 | 30.0 | 49.4 | |
| inhomogen | glatt | Papillitis stenosaans | 16 | 66.7 | 62.4 | |
| | | benigne Tumoren | 1 | 4.2 | 5.9 | |
| | | Karzinome | 7 | 29.2 | 31.7 | |
| | irregulär | Papillitis stenosaans | 5 | 17.9 | 17.6 | |
| | | benigne Tumoren | 0 | 0 | 0 | |
| | | Karzinome | 23 | 82.1 | 82.4 | |
| echodicht | homogen | glatt | Papillitis stenosaans | 24 | 77.4 | 74.4 |
| | | | benigne Tumoren | 7 | 22.6 | 23.9 |
| | | | Karzinome | 0 | 0 | 1.7 |
| | irregulär | Papillitis stenosaans | 1 | 100.0 | 82.9 | |
| | | benigne Tumoren | 0 | 0 | 0 | |
| | | Karzinome | 0 | 0 | 17.1 | |
| inhomogen | glatt | Papillitis stenosaans | 7 | 70.0 | 75.9 | |
| | | benigne Tumoren | 2 | 20.0 | 15.9 | |
| | | Karzinome | 1 | 10.0 | 8.2 | |
| | irregulär | Papillitis stenosaans | 0 | 0 | 50.6 | |
| | | benigne Tumoren | 0 | 0 | 0 | |
| | | Karzinome | 1 | 100.0 | 49.4 | |
| gemischt | inhomogen | glatt | Papillitis stenosaans | 19 | 63.3 | 57.7 |
| | | | benigne Tumoren | 9 | 30.0 | 30.0 |
| | | | Karzinome | 2 | 6.7 | 12.3 |
| | irregulär | Papillitis stenosaans | 0 | 0 | 33.7 | |
| | | benigne Tumoren | 0 | 0 | 0 | |
| | | Karzinome | 5 | 100.0 | 66.3 | |

3.5. Häufigkeit entzündlicher und neoplastischer Prozesse bei endosonographischem Nachweis einer tumorösen Papillenregion ohne Hinweise auf eine Infiltration

108/183 Patienten mit positivem EUS-Befund im Bereich der Papilla Vateri und histologischer Sicherung dieses Papillenprozesses zeigten in der Biopsie (n=103), im OP-Präparat (n=3) oder bei Obduktion (n=2) Veränderungen im Sinne einer Papillitis stenosans.

In 96/108 Fällen (88.9 %) der entzündlichen Veränderungen wurde in der Endosonographie ein auf die Papilla Vateri begrenzter Prozeß diagnostiziert. Alle Biopsien und ein OP-Präparat dieser 96 Fälle zeigten entzündliche Gewebeveränderungen. In 12/108 Fällen (11.1 %) zeigte sich im endosonographischen Bild ein die Papilla Vateri überschreitender Prozeß, so daß der Verdacht auf das Vorliegen eines infiltrativen Tumors geäußert wurde. Die histologische Verifizierung dieser 12 Fälle ergab stets chronisch entzündliche und fibrosierende Gewebeveränderungen. In 2 Fällen wurde die Histologie durch Obduktion, in 2 Fällen durch Operation und in 8 Fällen durch mehrfache transpapilläre Biopsien nach Papillotomie gesichert. Die Kontrolluntersuchungen (Stand: September 2000) erbrachten keine Hinweise auf einen malignen Tumor.

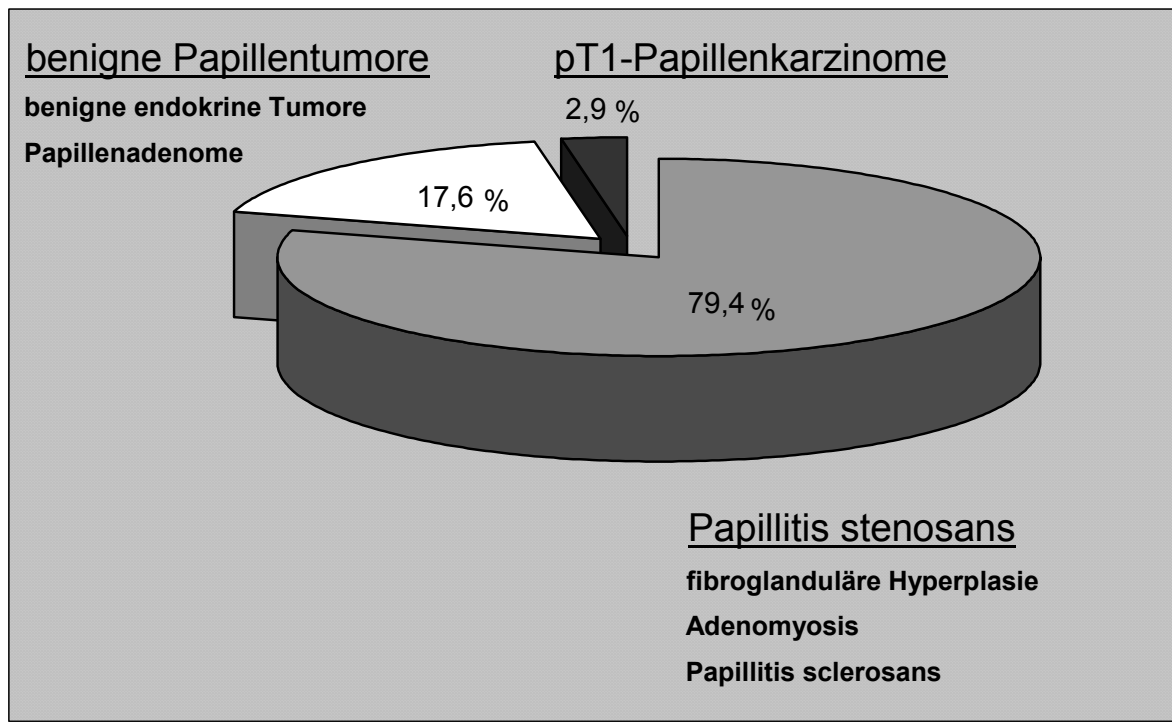
Von 56 resezierten, benignen und malignen, neoplastischen Papillentumoren wurde in 28 Fällen ein lokal auf die Papilla Vateri begrenzter Tumor gefunden und dadurch ein histologisch kontrolliertes pT1-Stadium diagnostiziert. Dabei handelte es sich um 22 Papillenadenome, 2 benigne endokrine Papillentumoren und 4 pT1-Papillenkarcinome.

In 25/28 Fällen (89.3 %) der pT1-Tumoren war es durch die präoperative Endosonographie möglich eine Infiltration von Nachbarstrukturen richtig auszuschließen. Bei 3/28 Patienten (10.7 %) mit pT1-Papillentumor (3 Papillenadenome) wurde ein uT2-Stadium diagnostiziert.

Betrachtet man alle entzündlichen Papillentumoren (n=108) und alle neoplastischen pT1 Tumoren (n=28), so ergab sich in 136 Fällen ein histologisch gesicherter, lokal auf die Papilla Vateri begrenzter Prozeß. Dabei entfielen 79.4 % der Fälle auf eine Papillitis stenosans, 17.6 % auf Papillenadenome und benigne endokrine Tumoren und 2.9 % auf pT1-Papillenkarcinome.

Abb. 3.10. zeigt das Verhältnis der lokalen Papillenprozesse, deren infiltratives Wachstum histologisch ausgeschlossen worden ist, (Papillitis stenosa, Adenome, benigne endokrine Tumoren, Papillenkarcinome) für 136 Fälle.

Abb. 3.10. Dignitätsverteilung der lokal begrenzten Papillenprozesse



3.6. Primärdiagnostik von Papillenneoplasien – Vergleich Duodenoskopie,

ERCP und EUS

Bei 75 Patienten konnte endosonographisch ein Tumor im Papillenbereich diagnostiziert werden, welcher sich histologisch als neoplastischer Tumor der Papilla Vateri oder der peripapillären Region bestätigten ließ. Eine Duodenoskopie wurde in allen 75 Fällen durchgeführt und das makroskopische Erscheinungsbild der Papilla Vateri beschrieben. In 15/75 Fällen (20 %) war ein endoskopisch diagnostizierter Papillentumor Indikation zur Durchführung einer Endosonographie.

Das endoskopisch makroskopische Erscheinungsbild der Papillentumoren in den einzelnen Patientengruppen zeigt Tabelle 3.18.:

Tab. 3.18. Endoskopisches Erscheinungsbild der neoplastischen Papillentumore

| | endoskopischer Normalbefund | prominente Papille | infiltrierte Papille oder Papillentumor | ulzerierte Papille |
|--------|--------------------------------|-----------------------|--|-----------------------|
| uT1 | 4 | 9 | 19 | 1 |
| uT2 | 4 | 1 | 5 | 4 |
| uT3 | 9 | 4 | 9 | 4 |
| uT4 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| gesamt | 17 (22.7 %) | 14 (18.7 %) | 35 (46.7 %) | 9 (12.0 %) |

Bei 17/75 Papillenneoplasien (22.7 %) zeigte die Papilla Vateri makroskopisch einen Normalbefund. In der Patientengruppe uT1 handelte es sich in allen 4 Fällen um intraampulläre Adenome. Bei den weiteren 13 Fällen mit negativem Duodenoskopiebefund handelte es sich um maligne Prozesse. In 35/75 Fällen (18.7 %) wurde die Papilla Vateri als prominent bzw. geschwollen beschrieben. 35/75 Patienten (46.7 %) wiesen bei der endoskopischen Untersuchung einen Papillentumor oder eine tumoröse Papilleninfiltration auf. In 9/75 Fällen (12 %) zeigte sich die Neoplasie in Form einer Ulzeration oder eines ulzerierten Tumors.

Bei allen 75 Patienten mit neoplastischen Papillentumoren wurden durch transkutanen Ultraschall, ERCP oder EUS Angaben zu den Durchmessern des Ductus Choledochus und des Ductus pancreaticus gemacht. Eine Stauung des Gallengangs war definiert als ein

Durchmesser von über 8 mm bzw. über 10 mm bei cholecystektomierten Patienten. Als eine Stauung des Pankreasganges wurde ein Durchmesser von über 3 mm gewertet.

Tabelle 3.19. zeigt die Ergebnisse des transkutanen Ultraschalls, der ERCP und der EUS in Bezug auf die Stauung des Gallenganges und des Pankreasganges vor Durchführung therapeutischer Maßnahmen.

Tab. 3.19. Stauung des biliopankreatischen Gangsystems durch Papillenneoplasien

| | D.choledochus/D.pancreaticus gestaut | D.choledochus/D.pancreaticus nicht gestaut |
|--------|---|---|
| uT1 | 15 (45,5 %) | 18 (54,5 %) |
| uT2 | 12 (85,7 %) | 2 (14,3 %) |
| uT3 | 24 (92,3 %) | 2 (7,7 %) |
| uT4 | 2 (100 %) | 0 |
| gesamt | 53 (70,7 %) | 22 (29,3 %) |

53/75 Patienten (70.7 %) mit neoplastischen Papillentumoren und peripapillären Tumoren wiesen eine Stauung des Ductus choledochus oder des Ductus pancreaticus auf. In 22/75 Fällen (29.3 %) führte der Tumor nicht zu einer Abflußstörung.

17/75 Patienten (22.7 %) mit neoplastischen Papillentumoren wiesen einen unauffälligen Duodenoskopiebefund auf (siehe Tabelle 3.20.) Davon konnte in 14 Fällen in der ERCP ein Verdacht auf einen Papillentumor bzw. eine präpapilläre Stenosierung des biliopankreatischen Gangsystems geäußert werden. 18.7 % der neoplastischen Prozesse (14/75 Patienten) ließen sich bei makroskopisch unauffälliger Papille mit ERCP und EUS diagnostizieren. 3 Patienten zeigten sowohl in der Duodenoskopie als auch in der ERCP einen Normalbefund. Damit konnten 4 % der Neoplasien (3/75 Patienten) allein durch eine endosonographische Untersuchung dargestellt werden.

Tab. 3.20. Endoskopisch unauffällige Papillenneoplasien – ERCP- u. EUS-Diagnostik

| <u>Duodenoskopie</u> | <u>ERCP</u> | <u>EUS</u> | <u>Fallanzahl</u> |
|----------------------|-------------|------------|-------------------|
| negativ | positiv | positiv | 14 (18,7 %) |
| negativ | negativ | positiv | 3 (4 %) |

Abb. 3.11. Endoskopisches Bild eines polypoiden Papillentumors (Histologie: villöses Adenom mit hochgradigen Dysplasien)

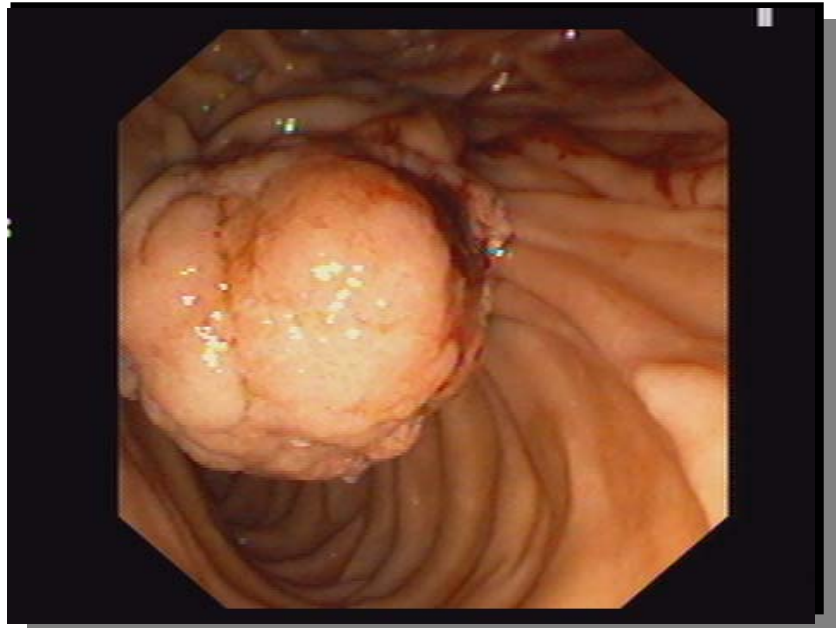


Abb. 3.12. Endoskopisches Bild einer prominenten Papille (Histologie: intraampulläres Papillenkarzinom)



3.7. Endosonographische Differentialdiagnostik von entzündlichen und neoplastischen Papillenprozessen

Bei der EUS-Befundung wurde neben der ausführlichen Prozeßbeschreibung im Papillenbereich abschließend eine Verdachtsdiagnose zur wahrscheinlichsten Tumorentität und Dignität (Papillitis stenosa, Adenom, Karzinom) unter Vorbehalt einer histologischen Sicherung gestellt. Zusätzliche differentialdiagnostische Überlegungen wurden gesondert benannt. Untersuchungsbefunde, die zum Zeitpunkt der Endosonographie vorlagen, waren dem Untersucher bekannt.

In 183 Fällen konnte der positive EUS-Befund histologisch kontrolliert werden. Bei 50/183 Patienten lag bei Durchführung der Endosonographie eine aussagekräftige Biopsie des zu untersuchenden Papillenprozesses vor. Dabei handelte es sich in 27 Fällen um den Nachweis einer Papillitis stenosa und in 23 Fällen um Anteile eines Papillenadenoms bzw. Anteile eines Adenokarzinoms. Alle 50 Fälle mit aussagekräftiger Biopsie der Papille vor Endosonographie wurden in der folgenden Untersuchung ausgeschlossen.

In 133/183 Fällen lagen dem Untersucher keine biopsischen Hinweise bezüglich der Tumordignität vor. Bei 68/133 Patienten wiesen die EUS-Charakteristika am ehesten auf das Vorliegen eines neoplastischen Papillentumors hin. Kriterien für einen malignen Prozeß stellten eine irreguläre Kontur, eine inhomogene Textur, eine Infiltration in Nachbarorgane, eine Aufhebung der Wandschichtung im Bereich der Papille und malignitätssuspekte Lymphknoten dar. Als Charakteristika für Adenome wurde eine glatte Kontur eines auf die Papille begrenzten, homogen strukturierten Tumors angesehen, der eine echodichte oder gemischt echogene Textur bei fehlender Infiltration in Nachbarstrukturen aufwies.

Bei der histologischen Sicherung des Papillentumors durch Biopsie oder Resektion konnte die Diagnose eines neoplastischen Prozesses in 48/68 Fällen (70,6 %) bestätigt werden. Bei 20/68 Patienten (29,4 %) konnte der endosonographische Verdachtsbefund auf das Vorliegen eines neoplastischen Geschehens durch mehrfache Biopsien (n=16), OP-Präparate (n=2) und bei Obduktionen (n=2) entkräftet werden. Es fanden sich lediglich chronisch entzündliche Veränderungen.

Bei 65/133 Patienten wurde der endosonographische Verdacht auf eine entzündlich bedingte Papillenstenose geäußert, wobei stets darauf hingewiesen wurde, daß allein aus dem EUS-Befund eine Neoplasie nicht auszuschließen ist und zwingend eine transpapilläre Biopsie erfolgen sollte. Das endosonographische Bild dieser Prozesse wies ein präpapilläres, nach peripher glatt begrenztes, bikonvex ins Lumen des Ductus choledochus vorgewölbtes,

konzentrisches Gewebsplus mit zentraler Lumeneinengung auf. In Einzelfällen war eine Aufstauung des Gallenganges und des Pankreasganges nachweisbar. Die Echotextur dieser Prozesse war meist gemischt echogen, wobei ebenso homogen echoarme wie echodichte Strukturen nachweisbar waren. Dies war ein wichtiger Grund, warum auf eine histologische Sicherung insistiert wurde.

Bei 61/65 Patienten (93.8 %) wiesen die meist nach Papillotomie durchgeführten Biopsien Gewebeveränderungen im Sinne einer Papillitis stenosa (fibroglanduläre Hyperplasie, Adenomyosis) auf. In 4 Fällen (6.2 %) konnte der endosonographische Verdacht auf das Vorliegen einer Papillitis stenosa durch Biopsie und OP-Präparat (n=4) nicht bestätigt werden. In diesen Fällen lagen neoplastische Papillentumoren vor. Dabei handelte es sich in 2 Fällen um Papillenadenome mit geringgradigen Dysplasien. In weiteren 2 Fällen wurde in einer ersten Endosonographie der Verdacht auf eine Papillitis stenosa geäußert und es kam nicht zu einer unmittelbar nachfolgenden Biopsie. In einer zweiten endosonographischen Kontrolluntersuchung (jeweils nach 6 Monaten) zeigte sich in beiden Fällen das endosonographische Bild eines fortgeschrittenen Papillenkarcinoms. Dieser Verdacht bestätigte sich in beiden OP-Präparaten. Für die Berechnung der Validität der endosonographischen Differenzierung der Dignität von Papillentumoren und damit der Abgrenzung von neoplastischen Tumoren (Adenome, Karzinome) zu entzündlichen Veränderungen ergibt sich folgende 2x2-Felder-Tafel (Tabelle 3.21):

Tab. 3.21. Endosonographische Dignitätsdifferenzierung von Papillentumoren

| | | <u>Histologie</u> | |
|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| | | Papillenneoplasie | Papillitis stenosa |
| <u>EUS-Befund</u> | Papillenneoplasie | 48 | 20 |
| | Papillitis stenosa | 4 | 61 |

Ausgehend von Tabelle 3.21. berechnet sich die Validität der endosonographischen Differenzierung von Papillenneoplasien zu entzündlichen Papillenveränderungen wie folgt:

Sensitivität: $(\text{EUS Neoplasie}/\text{Histo Neoplasie}) \frac{\text{EUS Neoplasie}}{\text{EUS Neoplasie} + (\text{EUS Papillitis}/\text{Histo Neoplasie})}$

$$\frac{48 * 100}{52} = \underline{\underline{92.3 \%}}$$

Spezifität: $\frac{(\text{EUS Papillitis/Histo Papillitis})}{(\text{EUS Papillitis/Histo Papillitis}) + (\text{EUS Neoplasie/Histo Papillitis})}$

$$\frac{61 * 100}{81} = \underline{\underline{75.3 \%}}$$

positiver Vorhersagewert:

$$\frac{(\text{EUS Neoplasie/Histo Neoplasie})}{(\text{EUS Neoplasie/Histo Neoplasie}) + (\text{EUS Neoplasie/Histo Papillitis})}$$

$$\frac{48 * 100}{68} = \underline{\underline{70.6 \%}}$$

negativer Vorhersagewert:

$$\frac{(\text{EUS Papillitis/Histo Papillitis})}{(\text{EUS Papillitis/Histo Papillitis}) + (\text{EUS Papillitis/Histo Neoplasie})}$$

$$\frac{61 * 100}{65} = \underline{\underline{93.8 \%}}$$

Für die endosonographische Differenzierung von neoplastischen Papillenprozessen gegenüber entzündlichen Papillenprozessen konnte eine Sensitivität von 92.3 %, eine Spezifität von 75.3 %, der positive Vorhersagewert mit 70.6 % und der negative Vorhersagewert mit 93.8 % berechnet werden.

Abb. 3.13. Papillentumor uT1 N0 (Histologie: villöses Adenom mit hochgradigen Dysplasien) – pT1 N0 R0
 2x2 cm großer, gemischt echogener-dominant echodichter Papillentumor mit glatter Begrenzung zur L.m.p. und Serosa.

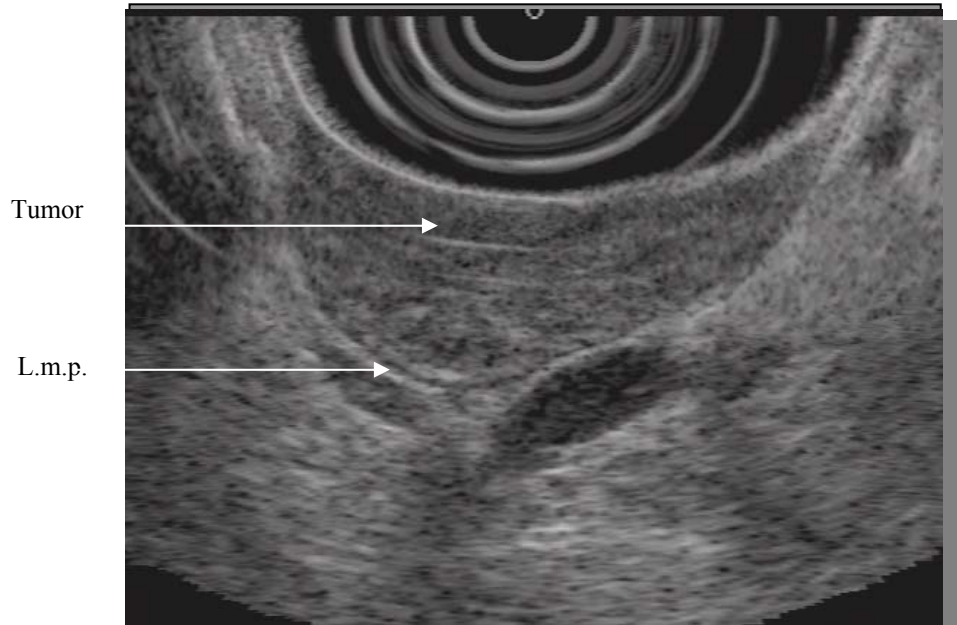


Abb. 3.14. Papillitis stenosans (Biopsie: Adenomyosis)

Präpapilläre, 1,5 cm lange, wulstige, echodichte, kissenförmig-konvexe Papillenstenosierung mit nach peripher glatter Begrenzung und filiform einlaufenden D.ch.

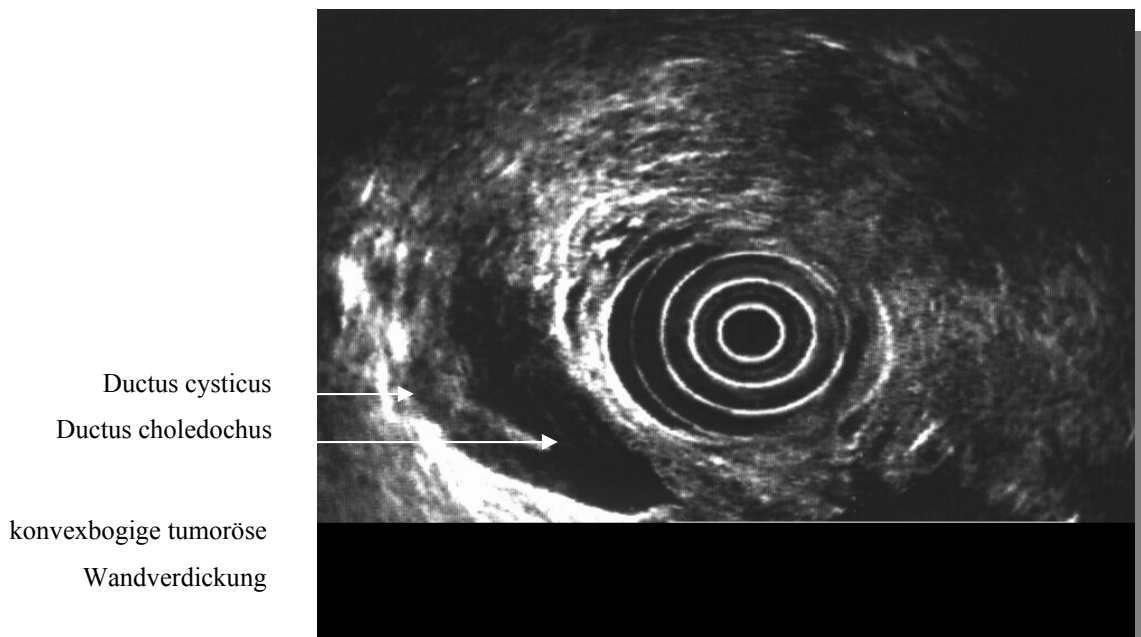


Abb. 3.15. Papillentumor uT3 N1 (Histologie: Papillenkarzinom pT3 N1)

2x2 cm großer, echoarmer, inhomogener Papillentumor mit irregulärer Begrenzung und Infiltration des Pankreas.

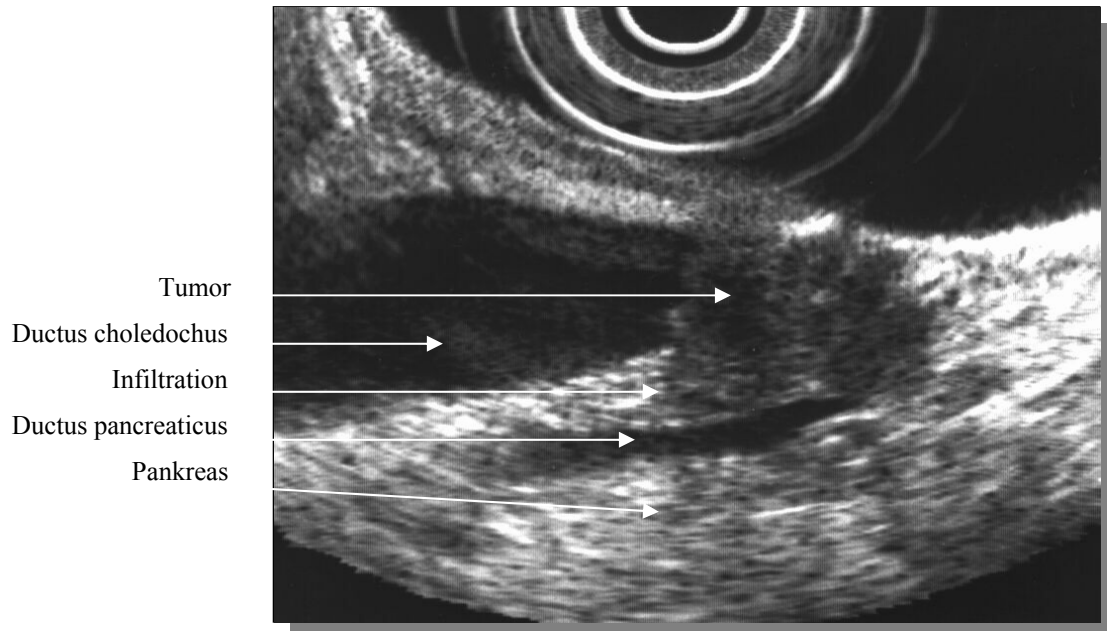
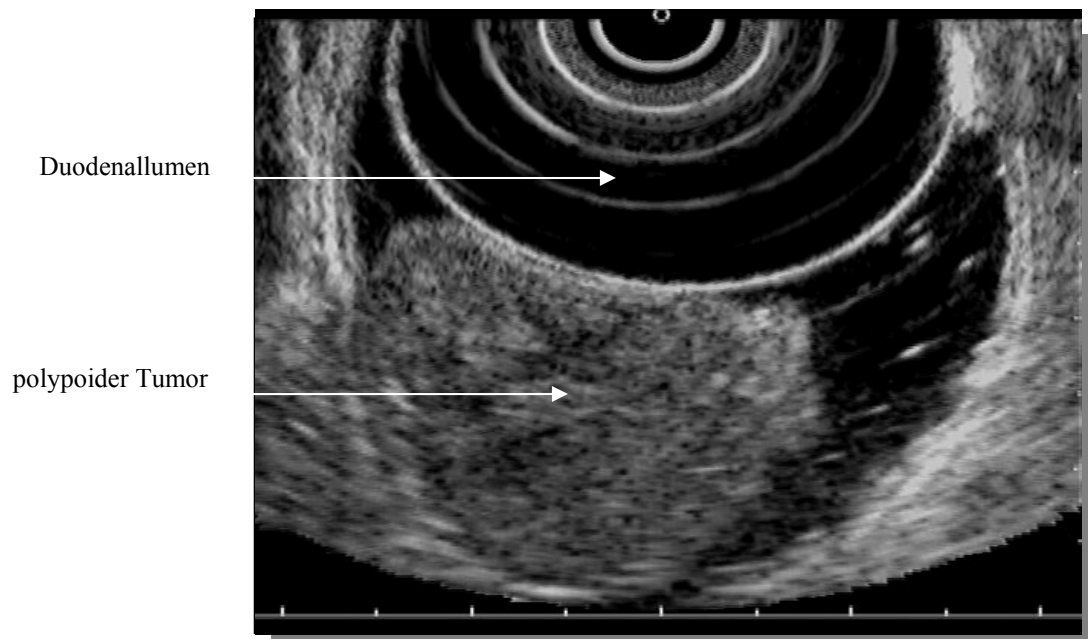


Abb. 3.16. EUS-Diagnose: Papillentumor T1 N0/DD mesenchymaler Tumor (Biopsie: Somatostatin-produzierender Tumor)

2,5x2,5 cm große, echoarme, tubuläre Raumforderung der Papille mit glatter Begrenzung nach peripher.



6.8. Endoskopische Papillektomie nach endosonographischem Tumorstaging

19/75 Patienten mit neoplastischen Papillentumoren wurden nach endosonographischem Staging einer endoskopischen Papillektomie unterzogen. 18/19 Patienten wurden mit der EUS-Diagnose Papillentumor uT1 unter kurativem Ansatz papillektomiert. In 1/19 Fällen handelte es sich bei endosonographisch diagnostiziertem uT2 Stadium und initialer Adenomdiagnose in der Biopsie um eine diagnostische Papillektomie aufgrund der Inkongruenz der Befunde. 18/19 Tumoren wurden vor der Durchführung der endoskopischen Papillektomie durch Biopsie histologisch gesichert. 1/19 Patienten wurde bei unbekannter Tumordignität papillektomiert. Abschliessende histologische Diagnose war in 12 Fällen ein Papillenadenom, in 2 Fällen ein benigner, endokriner Tumor und in 5 Fällen ein Papillenkarzinom.

Die Durchführung der endoskopischen Papillektomie erfolgte in 14/19 Fällen (73.7 %) komplikationslos. Bei 4/19 Patienten (21.1 %) kam es nach der Papillektomie zu einer stärkeren Blutung der Papillenregion. In allen 4 Fällen konnte diese Blutung durch Applikation einer verdünnten Adrenalinlösung (1:10000, 10-30 ml) gestillt werden. Bei 1/19 Patienten (5.3 %) trat postoperativ eine akute Pankreatitis auf.

9/19 Patienten konnten endoskopisch R0 reseziert werden. In 4/19 Fällen wurde der Tumor bei endoskopischer Papillektomie oder bei nachfolgender Bergung fragmentiert und durch den untersuchenden Pathologen in Bezug auf die Resektionsgrenzen als eingeschränkt beurteilbar eingeschätzt. 4/19 Tumoren konnten nicht geborgen werden. Von diesen 8 Patienten konnte in 4 Fällen ein Resttumor ausgeschlossen werden. Insgesamt ist in 13/17 Fällen (76.5 %) von einer R0 Resektion auszugehen.

In einem Fall wurden mikroskopisch Tumoranteile eines benignen, gut differenzierten, neuroendokrinen Tumors am Resektionsrand diagnostiziert. Weitere Kontrolluntersuchungen konnten keinen Resttumor beweisen. Ein weiterer Patient zeigte nach Resektion makroskopisch Tumorreste in der Papillenregion. Histologisch wurden Anteile eines Adenokarzinoms mit Einbeziehung der Resektionsränder nachgewiesen. Die nachfolgende Pankreaskopfresektion nach Whipple ergab ein Papillenkarzinom im Stadium pT3.

3/19 Patienten wurden keinen postoperativen Kontrolluntersuchungen unterzogen. Dabei handelte es sich im Einzelnen um einen Patient, der am 19. postoperativen Tag im Status epilepticus verstarb. In einem Fall wurde nach R0-Resektion ein Papillenadenom ohne Zeichen einer Dysplasie diagnostiziert und damit Kontrolluntersuchungen von ärztlicher Seite nicht empfohlen. In einem Fall konnte der Tumor nicht geborgen werden. Trotz endosonographisch diagnostiziertem Papillentumor im Stadium uT1 und einer tiefen endoskopischen Abtragung der Papilla Vateri wurde eine engmaschige Kontrolle empfohlen. Diese wurde aus unbekanntem

Gründen über 3 Jahre nicht in Anspruch genommen. Nach 40 Monaten wurde ein Papillenkarzinom im Stadium uT3 diagnostiziert und eine Pankreaskopfresektion veranlaßt. Das OP-Präparat zeigte einen Tumor im Stadium uT3, der R0 reseziert werden konnte.

In einem Fall wurde bei endosonographischen uT2-Tumor eine diagnostische endoskopische Papillektomie durchgeführt. Dabei konnte ein Papillenadenom, welches R0 reseziert wurde, nachgewiesen werden. Nach makroskopischem Rezidivverdacht und dreimaligen Nachresektionen wurde nach 3 Monaten die Pankreaskopfresektion durchgeführt. Am OP-Präparat konnte ein Resttumor bzw. eine Neoplasie ausgeschlossen werden.

In einem weiteren Fall wurde ein Papillentumor im Stadium uT1 diagnostiziert. Die darauffolgende Biopsie und die endoskopische Papillektomie ergab Anteile eines Adenokarzinoms. Es handelte sich um eine R2-Resektion. Bei der veranlaßten Pankreaskopfresektion zeigte sich dann ein peripapilläres Karzinom im Stadium pT3.

17/19 Patienten wurden nach endoskopischer Papillektomie weiteren Kontrolluntersuchungen und Therapiemaßnahmen zugeführt. Dabei kamen Duodenoskopie, ERCP, EUS und ausgiebige Biopsien der Resektionsstellen zur Anwendung. In 3 Fällen kam es nach primär endoskopischer Papillektomie zur Duodenopankreatektomie als Zweiteingriff.

Die durchschnittliche Dauer der Kontrolluntersuchungen bzw. der Zeitraum bis zur Durchführung der Pankreaskopfresektion (Stand Januar 2001) betrug 12 Monate (1-40 Monate).

1/17 Patienten wurde über 24 Monate ausschließlich endoskopisch kontrolliert und ein Rezidiv makroskopisch ausgeschlossen. Ein Substrat für eine Gewebeentnahme lag nicht vor.

Bei 13/17 Patienten wurde die Rezidivfreiheit durch Biopsien kontrolliert. Dabei zeigte sich in einem Fall in der Biopsie Anteile eines Restadenoms. Die weiteren Kontrollbiopsien (6,12,18 Monate nach endoskopischer Papillektomie) konnten den Verdacht eines Restadenoms jedoch nicht belegen. Bei einem weiteren Patienten wurden im 28. Kontrollmonat durch Biopsie Rezidivstrukturen eines Papillenadenoms nachgewiesen. Auch in einem dritten Fall wurden nach Papillektomie bioptisch Rest- bzw. Rezidivstrukturen eines Papillenadenoms diagnostiziert. Die weiteren Kontrollen bzw. Therapiemaßnahmen wurde von dem Patienten abgelehnt. Bei 10 Patienten wurde ein Resttumor bzw. Rezidivtumor durch Biopsien ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 16 Patienten nach endoskopischer Papillektomie kontrolliert. In 12/16 Fällen (75 %) konnte durch die Kontrolluntersuchungen ein Resttumor oder ein Rezidivtumor ausgeschlossen werden. Dieser Ausschluß beruhte in einem Fall auf endoskopischen Kontrollen und in 11 Fällen auf Kontrollbiopsien. In 3/16 Kontrollfällen (18.8 %) wurden durch Biopsie (n=2) und Operation (n=1) erneut Tumoranteile (nach 5 Monaten, nach 28 Monaten und nach 40 Monaten) nachgewiesen. Bei 1/16 Patienten lag ein positives Biopsieergebnis eines Restadenoms

vor, welches in den nächsten 15 Monaten in 3 Biopsiesitzungen nicht noch einmal nachgewiesen werden konnte.

Bei 6 Patienten wurden endosonographische Verlaufskontrollen durchgeführt. Dabei wurde in 5 Fällen ein Tumor ausgeschlossen. In einem Fall wurde wiederholt der endosonographische Verdacht auf einen Resttumor geäußert. Dabei handelte es sich um einen Patienten mit einem R1 resezierten, benignen, endokrinen Tumor. Im Verlauf der Kontrolluntersuchungen konnte in 4 Biopsiesitzungen (2,3,7,14 Monate) ein Resttumor bzw. Rezidiv ausgeschlossen werden.

Eine Übersicht der Ergebnisse in der Verlaufskontrolle nach endoskopischer Papillektomie zeigt Tabelle 3.22.

| Pat.- Nr. | EUS- Diagnose | Histologie (Abschlußdiagnose) | RR | ERCP (Monate n. PE) | EUS (Monate n. PE) | Biopsie (Monate n. PE) | weiteres Vorgehen |
|----------------------|--------------------------|--|-----------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| 1. | uT1 Nx | Adenom+mittelgradige Dysplasie | RR ? | ∅ | ∅ | neg.(3) | Magen-Ca |
| 2. | uT1 N0 | benigner neuroendokriner Tumor | R1 | ∅ | pos.(2,3,7,14) | neg.(2,3,7,14) | Kontrolle |
| 3. | uT1 N0 | Adenom, geringgradige Dysplasie | RR ? | ∅ | ∅ | ∅ | verstorben Status epilepticus |
| 4. | uT1 N1 | Adenom, hochgradige Dysplasie | R0 | ∅ | neg.(2,6,13,14) | neg.(1,2,7) | Kontrolle |
| 5. | uT1 N0 | Adenom, keine Dysplasie | R0 | ∅ | ∅ | ∅ | keine Kontrolle |
| 6. | uT1 N0 | Adenom, mittelgradige Dysplasie | RR ? | ∅ | ∅ | neg.(1) | Metastasiertes Mamma-Ca |
| 7. | uT1 N0 | Papillenkarzinom | R0 | ∅ | ∅ | ∅ | Kontrolle, Multimorbidität |
| 8. | uT1 N0 | Adenom, keine Dysplasie | RR ? | neg.(1) | neg.(3,6,12,18) | pos.(3) neg.(6,12,18) | Kontrolle |
| 9. | uT1 N0 | Papillenkarzinom | R0 | neg.(9) | neg.(9) | neg.(3,6,9) | Dilatation PE-Ostium |
| 10. | uT1 N1 | Adenom, geringgradige Dysplasie | R0 | ∅ | ∅ | neg.(4) | Kontrolle |
| 11. | uT1 N0 | Adenom, mittelgradige Dysplasie | RR ? | neg.(8) | neg.(8) | neg.(1,7) | Kontrolle |
| 12. | uT2 N1 | Adenom, mittelgradige Dysplasie | R0 | ∅ | ∅ | OP-Präparat negativ | Whipple Tumorausschluß |
| 13. | uT1 N1 | Papillenkarzinom | RR ? | neg.(4) | neg.(2) | neg.(2) | verstorben (Bronchial-Ca) |
| 14. | uT1 N0 | Adenom, mittelgradige Dysplasie | RR ? | neg.(1) | ∅ | neg.(1,2,9)pos.(28) | Kontrolle |
| 15. | uT1 N0 | Peripapilläres Karzinom | R2 | ∅ | ∅ | Op-Präparat positiv | Whipple pT3 N1 R0 |
| 16. | uT1 N0 | Adenom, geringgradige Dysplasie | R0 | neg.(18) | ∅ | neg.(24) | Kontrolle |
| 17. | uT1 N0 | Benigner endokriner Tumor | R0 | ∅ | ∅ | neg.(3) | Kontrolle |
| 18. | uT1 N0 | Adenom, geringgradige Dysplasie | R0 | ∅ | ∅ | pos.(5) | Kontrollen abgelehnt |
| 19. | uT1 N0 | Papillenkarzinom | RR ? | ∅ | ∅ | Op-Präparat positiv | Whipple pT3 N0 R0 |

Tab. 3.22. Verlaufsübersicht der endoskopisch papillektomierten Patienten

Abb. 3.17.-3.19. Endoskopisches und endosonographisches Bild eines Carcinoma in Situ der Papilla Vateri. 71 jährige Patientin – Indikationsstellung zur endoskopischen Papillektomie nach endosonographischen uT1 N0-Staging (Histologie: pTis Nx Mx R0). Rezidivfreiheit seit 29 Monaten

Abb. 3.17.



Abb. 3.18.

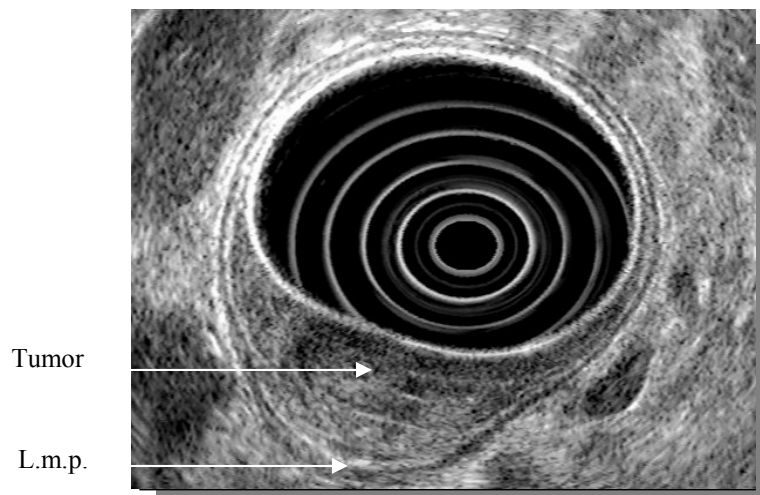
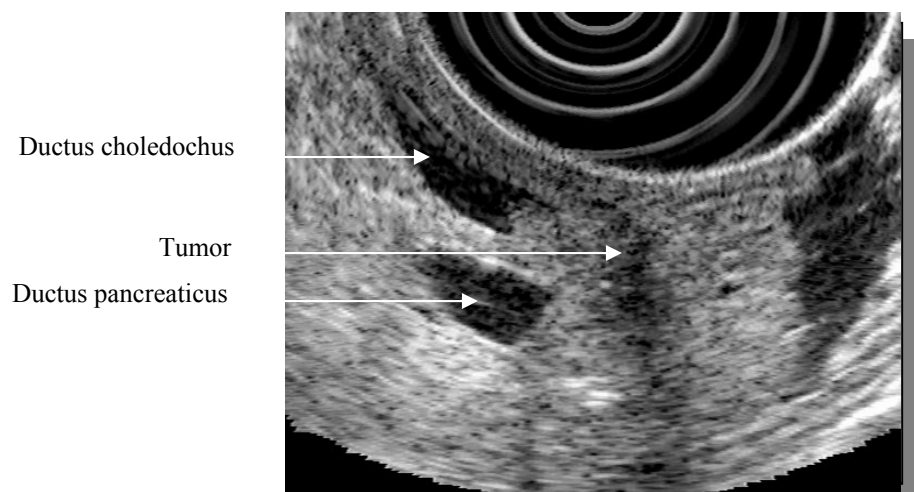


Abb. 3.19.



3.9. Endoskopische Papillotomie nach endosonographischem und histologischem

Nachweis einer Papillitis stenosans

Bei 48/107 Patienten mit histologischem Nachweis entzündlicher Veränderungen der Papilla Vateri wurde unmittelbar nach der endosonographischen Untersuchung eine endoskopische Papillotomie durchgeführt. Die weiteren 59/107 Patienten wiesen bereits bei der endosonographischen Untersuchung eine Papillotomie auf oder wurden nach der Endosonographie zur Durchführung der endoskopischen Papillotomie an die behandelnden Ärzte überwiesen.

Die 48 Patienten, die im Anschluß an die EUS-Untersuchung in unserer Abteilung einer endoskopischen Papillotomie unterzogen wurden, konnten anhand der Krankenunterlagen, ambulanter Kontrolluntersuchungen und telefonischer Rücksprachen mit den behandelnden Hausärzten nachverfolgt werden. Die in die Studie aufgenommenen Patienten hatten sich nach Papillotomie mindestens einmal bei ihrem Hausarzt vorgestellt und Angaben zu ihrem Befinden und ihrem Beschwerdebild gemacht. Die durchschnittliche Zeitdauer zwischen Durchführung der endoskopischen Papillotomie und den Ergebnissen der letzten Kontrolluntersuchung betrug 31 Monate (kürzester Kontrollzeitraum 7 Monate, längster Kontrollzeitraum 66 Monate).

Bei 45/48 Patienten konnten die Verlaufskontrollen recherchiert werden. 2/48 Patienten verstarben kurz nach Klinikentlassung an kardialen Ereignissen. 1/48 Patienten war verzogen und hatte den Hausarzt gewechselt. Diese 3 Patienten wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen.

43/45 Patienten wiesen vor Durchführung der endoskopischen Papillotomie wiederholt einen dumpfen, rechtsseitigen, teilweise kolikartigen Oberbauchschmerz als führendes Symptom auf. 2/45 Patienten gaben vor der endoskopischen Papillotomie keine Beschwerden an, zeigten jedoch eine Stauung des Ductus choledochus in den bildgebenden Verfahren und eine Erhöhung der Cholestaseenzyme.

Die Ergebnisse der Verlaufskontrolle des Beschwerdebildes bei endoskopisch papillotomierten Patienten (n=45) mit Papillitis stenosans zeigt Tabelle 3.23.

31/45 Patienten (68.9 %) mit einer entzündlichen Papillenstenose wiesen nach der endoskopischen Papillotomie eine anhaltende Beschwerdefreiheit auf. Der vor Papillotomie angegebene rechtsseitige Oberbauchschmerz dieser Patienten trat in diesem Beobachtungszeitraum nicht wieder auf. 2/45 Patienten (4.4 %) bekamen erneut Oberbauchschmerzen und es wurde nach 9 bzw. 20 Monaten eine Erweiterung der

Papillotomie durchgeführt. Danach bestand bis zur Datenauswertung Beschwerdefreiheit (38 bzw. 44 Monate).

Tab. 3.23. Verlaufskontrolle von endoskopisch papillotomierten Patienten mit endosonographisch und histologisch nachgewiesener Papillitis stenosans

| | Patienten (n=45) | Prozent |
|---------------------------------|------------------|---------|
| Schmerzfreiheit | | |
| nach PT | 31 | 68.9 |
| nach PT und PT-Erweiterung | 2 | 4.4 |
| weiterhin/erneut Schmerzen | | |
| nach PT | 7 | 15.6 |
| nach PT und PT-Erweiterung | 2 | 4.4 |
| nach PT und Ballondilatation | 1 | 2.2 |
| Rückgang der Gallengangsstauung | | |
| nach PT | 2 | 4.4 |

7/45 Patienten (15.6 %) gaben ihrem Hausarzt gegenüber weiterhin rechtsseitige Oberbauchschmerzen nach endoskopischer Papillotomie an. Bei 2/45 Patienten (4.4 %) konnten die weiterhin bestehenden Schmerzen auch durch eine zusätzliche Erweiterung der Papillotomie (5 bzw. 26 Monate nach Papillotomie) nicht beseitigt werden. Bei 1/45 Patienten (2.2 %) wurde wegen erneuter Schmerzen 4 Monate nach Papillotomie eine Ballondilatation in zwei Stufen (4mm, 6mm) durchgeführt. Im darauffolgenden Zeitraum bis zur Studiumfrage (2 Monate) hatte der Patient erneut seinen Hausarzt wegen dumpfer, rechtsseitiger Oberbauchschmerzen aufgesucht. 2/45 (4.4 %) Patienten wiesen vor Papillotomie keine Schmerzsymptomatik auf, zeigten jedoch eine Gallengangsstauung mit Erhöhung der Cholestaseenzyme. Bei diesen Patienten kam es in den Kontrolluntersuchungen (34 bzw. 46 Monate) zu einem Rückgang der Gallengangsstauung und der Laborveränderungen

35/45 Patienten (77.8 %) mit endosonographischem Bild und histologischem Nachweis einer Papillitis stenosans profitierten von der endoskopischen Papillotomie und wiesen Schmerzfreiheit bzw. einen Rückgang der Gallengangsstauung für durchschnittlich 31 Monate auf. 10/45 Patienten (22.2 %) wiesen nach endoskopischer Papillotomie, Erweiterung der Papillotomie (2 Patienten) und zusätzlicher Ballondilatation (1 Patient) persistierende oder erneut aufgetretene rechtsseitige Oberbauchschmerzen auf.

Tab. 3.24. Symptomatik der Patienten mit SOD nach endoskopischer Papillotomie (Klassifikation nach Geenen) (n = 45):

| n = 45 | Typ I | Typ II | Typ III | Keine Schmerzen |
|---------------------|--|--|--|--|
| | Schmerzen + Labor Cholestase + Gallengangsstauung + Drainagestörung | Schmerzen + 1 oder 2 weitere objektive Kriterien | Schmerzen - kein weiteres objektives Kriterium | + Labor Cholestase + Gallengangsstauung |
| Beschwerdebesserung | 1 (50 %) | 24 (77.4 %) | 8 (80 %) | 2 (100 %) |
| Keine Besserung | 1 (50 %) | 7 (22.6 %) | 2 (20 %) | 0 |

Nach der Eingruppierung der 45 Patienten mit SOD nach der Klassifikation nach Geenen ergaben sich folgende Langzeitergebnisse bezüglich der Beschwerdefreiheit nach endoskopischer Papillotomie (siehe Tab. 3.24.). 2 Patienten wiesen bei histologisch gesicherter Papillitis stenisans einen rechtsseitigen, dumpfen Oberbauchschmerz, einen Anstieg der Cholestaseenzyme, eine Gallengangsstauung und eine verzögerte Kontrastmitteldrainage bei der ERCP auf. Diese Patienten entsprechen einem Typ I. 1/2 Patienten (50 %) wies nach endoskopischer Papillotomie dauerhaft eine Schmerzfreiheit auf. Bei 1/2 Patienten (50 %) trat die Schmerzsymptomatik erneut auf.

31/45 Patienten wurden dem SOD-Typ II zugeordnet. Diese Patienten zeigten bei bioptischem Nachweis von entzündlichen Papillenveränderungen wiederholte Episoden eines rechtsseitigen Oberbauchschmerzes und 1 oder 2 objektiv positive Befunde in der durchgeführten Diagnostik. Bei diesen Patienten kam es in 24/31 Fällen (77.4 %) nach endoskopischer Papillotomie zu einer andauernden Beschwerdefreiheit. In 7/31 Fällen (22.6 %) persistierten die Beschwerden.

10/45 Patienten mit wiederholt auftretenden Episoden eines dumpfen, rechtsseitigen Oberbauchschmerzes wiesen in den darauffolgend durchgeführten laborchemischen Untersuchungen und in der ERCP Normalbefunde auf. Diese Patienten entsprechen somit dem Typ III der SOD. Die endosonographische Untersuchung zeigte eine präpapilläre Wandverdickung, bei der sich bioptisch entzündliche Veränderungen zeigen ließen. 8/10 Typ III-Patienten (80 %) konnten durch eine endoskopische Papillotomie dauerhaft von ihrer

Schmerzsymptomatik befreit werden. Bei 2/10 Patienten (20 %) konnte keine dauerhafte Beschwerdefreiheit erreicht werden.

2/45 Patienten zeigten bei subjektiver Beschwerdefreiheit eine Gallengangsstauung und einen laborchemischen Anstieg der Cholestaseenzyme. Die Ergebnisse der EUS-Diagnostik und der histopathologischen Begutachtung der Papillenbiopsien wiesen chronisch entzündliche Papillenveränderungen auf. Durch eine endoskopische Papillotomie konnte die Cholestasesymptomatik dauerhaft beseitigt werden.

Abb. 3.20.-3.22 Endosonographischer Nachweis einer Papillitis stenosis

Die Bilder zeigen das charakteristische Bild einer entzündlichen Papillenstenose mit einem präpapillären, den D.ch. einbeziehenden, kissenförmig-bikonvexen Gewebsplus mit glatter Begrenzung und filiform einlaufenden Gallengang.

Abb.3.20. Endosonographischer Nachweis einer Papillitis stenosis

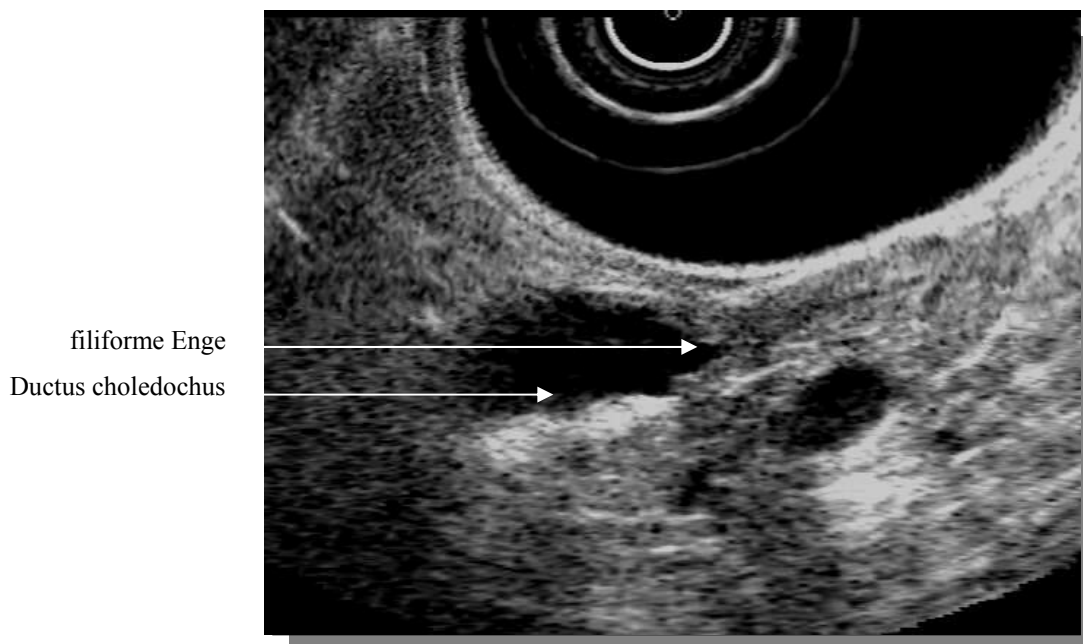


Abb. 3.21. Endosonographischer Nachweis einer Papillitis stenosans

filiforme Enge durch
bikonvexe Wandver-
dickung

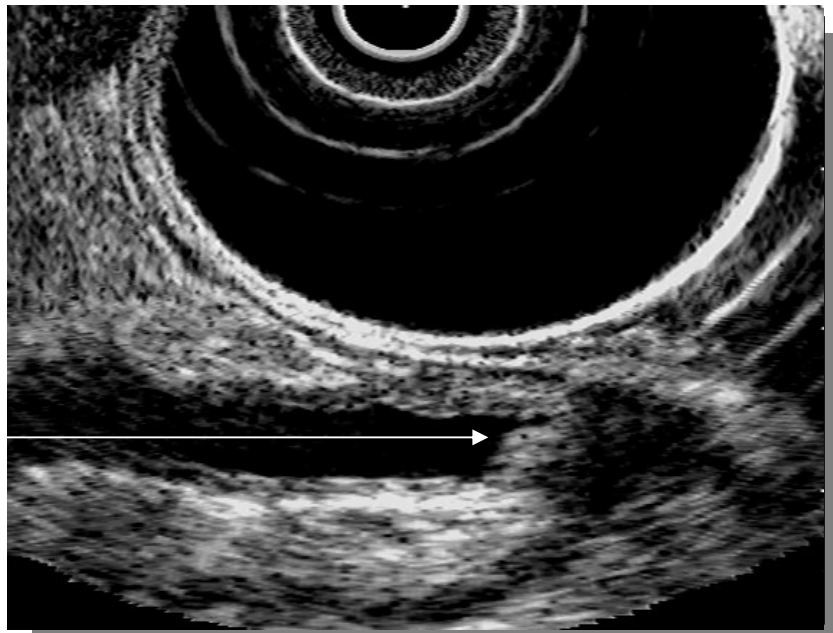


Abb. 3.22. Endosonographischer Nachweis einer Papillitis stenosans



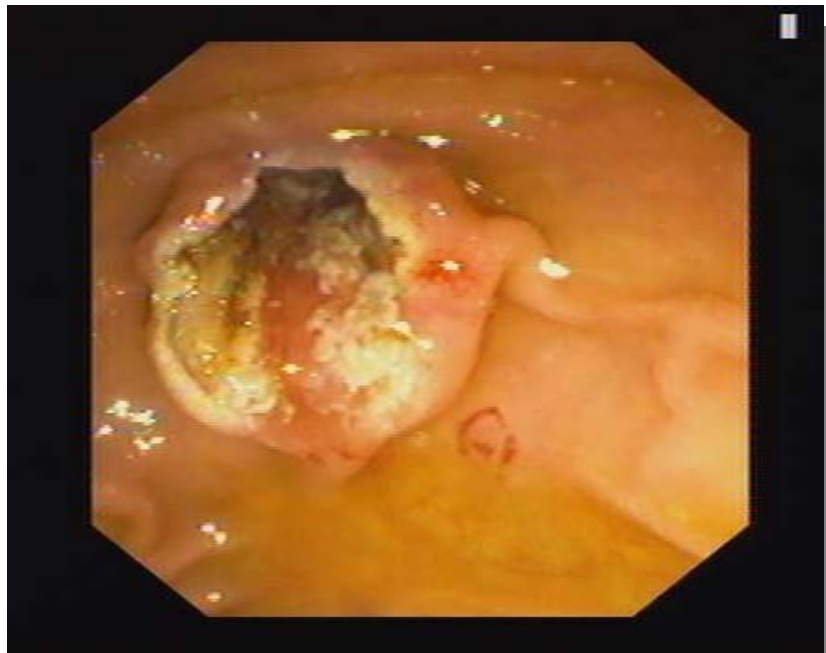
Abb. 3.23. Prominente Papilla Vateri

Endosonographisch wurde der Verdacht auf eine Papillitis stenosans geäußert.



Abb. 3.24. Endoskopisch papillotomierte Papilla Vateri

Nach endosonographischen Papillitisverdacht Indikationsstellung zur endoskopischen Papillotomie. Im Papillotomieostium zeigt sich adenomyomatöses Gewebe.



10. Diskussion

4.1. Diagnostik von Neoplasien der Papilla Vateri – Stellenwert des EUS im therapeutischen Management

Entzündliche und neoplastische Papillenstenosen können eine ähnliche klinische Symptomatik aufweisen. Im Vordergrund stehen dabei eine extrahepatische Cholestase mit Ikterus, unspezifische oder kolikartige Oberbauchschmerzen und in Einzelfällen rezidivierende Pankreatitisschübe. Bei malignen Papillenprozessen ist der schmerzlose Verschlußikterus häufig das erste Symptom. Zur Detektion und Dignitätsbestimmung sind bildgebende und bioptische Verfahren essentiell, um eine adäquate Therapie einzuleiten.

Die transkutane Sonographie stellt bei Cholestase oder unklaren Oberbauchschmerzen aufgrund ihrer weiten Verbreitung und problemlosen Anwendung den ersten Schritt in der bildgebenden Diagnostik dar. Sie erlaubt in 92-99 % der Fälle eine Differenzierung zwischen einer intrahepatischen und einer extrahepatisch, obstruktiven Cholestase. Weiterhin kann die Verschlußhöhe in etwa 90 % der Fälle richtig sonographisch lokalisiert werden. Jedoch ist die transkutane Sonographie wegen der Überlagerung der Papillenregion mit Darmgasen und der oftmals geringen Tumorgöße nicht geeignet, einen lokalen Papillenprozeß zu diagnostizieren bzw. auszuschließen [22]. In einer Untersuchung von Rösch et al. (1992) [78] konnte gezeigt werden, daß der transkutane Ultraschall lediglich bei 7 % der Patienten mit ampullären Tumoren in der Lage war, den Prozeß direkt darzustellen. Somit lassen sich lokale Papillenprozesse sonographisch meist nur durch indirekte Zeichen, wie z.B. einer Gallengangs- bzw. Pankreasgangdilatation vermuten.

In unserer Studie zeigten insgesamt 70.7 % der Patienten mit Papillenneoplasien und periampullären Neoplasien eine Stauung des Ductus choledochus und/oder des Ductus pancreaticus. Der Anteil von Patienten, die eine Stauung der Gangsysteme aufwiesen, korrelierte direkt mit dem T-Stadium. Bei den lokal begrenzten T1-Neoplasien wiesen 54.5 % der Patienten einen unauffälligen Gallengang bzw. Pankreasgang auf. Besonders bei diesen prognostisch günstigen T1-Tumoren besteht bei sonographischen Normalbefund die Gefahr der Diagnoseverschleppung, wenn keine anderen Verfahren zum Einsatz kommen.

Der endoskopische Befund der Papille bei einer ERCP läßt in der Mehrzahl der Fälle einen Papillentumor sichern. Jedoch lassen sich nicht alle Papillentumoren endoskopisch darstellen. Etwa 40 % der Papillentumoren sind im ampullären Abschnitt lokalisiert bzw. nehmen von dort ihren Ausgang [74]. So können intraampulläre Tumoren ein unauffälliges

endoskopisches Bild oder lediglich eine diskrete Vorwölbung der Papille aufweisen [14]. Die im duodenalen Anteil der Papilla Vateri lokalisierten Prozesse sind endoskopisch leicht erkennbar. So können sich diese Neoplasien als polypöse Tumoren oder als ulzerierende Tumoren zeigen. Kayahara et al. (1997) [48] konnte in einer Studie Zusammenhänge zwischen dem makroskopischen Erscheinungsbild von Papillenkarcinomen und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen, der postoperativen Überlebenszeit und dem Auftreten von Rezidiven nachweisen. So zeigten ulzerierende Tumoren im Vergleich zu polypösen Tumoren eine signifikant häufigere lymphogene Metastasierung, eine signifikant schlechtere Prognose in der 3- und 5-Jahres-Überlebensrate und eine signifikant höhere Rezidivrate. Futakawa et al. (1996) [37] konnte zusätzlich im Vergleich zu polypösen Tumoren eine häufigere Infiltration in die Submukosa, den Sphinkter Oddi und in das Pankreasparenchym bei ulzerierenden Tumoren nachweisen.

22.7 % unserer Patienten mit neoplastischen Papillenprozessen zeigten einen endoskopischen Normalbefund der Papilla Vateri. In 18.7 % wurde die Papille als prominent oder geschwollen beschrieben. Lediglich 46.7 % wiesen endoskopisch einen polypösen Papillentumor bzw. eine tumoröse Infiltration auf und in 12 % war ein ulzerierendes Papillenmalignom darstellbar.

Damit zeigt sich, daß ein endoskopischer Normalbefund einen Papillenprozeß nicht ausschließt und weitere diagnostische Maßnahmen ergriffen werden müssen, wenn der klinische Verdacht auf einen Papillenprozeß besteht. Weiterhin kann das makroskopische Bild des Tumors prognostische Hinweise geben. So ist bei ulzerierenden Neoplasien mit einer hohen malignen Potenz und einem aggressiven Infiltrations- und Metastasierungsverhalten zu rechnen.

Die Computertomographie ist dem EUS in der Detektion von Papillentumoren unterlegen, erlaubt allerdings, vergleichbar der Sonographie, bei fortgeschrittenen Malignomen der periampullären Region den Nachweis einer Fernmetastasierung (Lebermetastasen). In der Resektabilitätsbeurteilung bestehen höhere Trefferraten im Nachweis der Irresektabilität als im Nachweis eines resektablen Papillentumors [47]. Die Bedeutung des MRT/MRCP bei Stenosen des biliopankreatischen Systems wird in klinischen Studien validiert und läßt keine abschließende Bewertung zu [15]. Eine hohe Sensitivität und Spezifität erreicht die MR-Cholangiopankreatikographie bei dem Nachweis einer obstruktiven Cholestase und einer chronischen Pankreatitis [58].

Die ERCP mit Biopsie stellte bisher den Goldstandard in der Diagnostik von Papillenprozessen dar [20,86]. Die Papilla Vateri kann über eine Seitblickoptik inspiziert und

das biliopankreatische Gangsystem nach Kontrastmittelapplikation röntgenologisch dargestellt werden. Der Verdacht auf das Vorliegen von Tumoren ergibt sich durch den Nachweis von Stenosen im Bereich der Papilla Vateri und des distalen Gallen- und Pankreasganges. Diese röntgenologischen Zeichen sind unspezifisch und werden auch bei Patienten mit Cholangitis oder entzündlichen Papillenstenosen gesehen. Es ist oft schwierig, anhand des Cholangiogramms zwischen benignen und malignen Prozessen zu unterscheiden [65]. Die wichtigste Bedeutung der ERCP liegt in der Primärdiagnostik von entzündlichen und neoplastischen Papillenprozessen durch endoskopische Inspektion, röntgenologische Darstellung und bioptische Sicherung [20]. Weiterhin sind mit der ERCP weiterführende diagnostische und therapeutische Optionen (z.B. endoskopische Papillotomie, endoskopische Papillektomie) im selben Arbeitsgang möglich. Ein Nachteil der ERCP im Vergleich zum EUS ist die Invasivität und die nur indirekten Hinweise auf das Vorliegen eines Tumors. Den Tumor selbst darzustellen und damit das Staging der Papillentumoren ist mit der ERCP nicht möglich [35,67].

Dem EUS kommt neben der ERCP in der Primärdiagnostik von Tumoren der Papilla Vateri eine zunehmende Bedeutung zu. Der EUS erlaubt neben der Darstellung des duktilären Systems dessen nachbarschaftlichen Beziehungen, so daß neben der Detektion der Tumoren ein Staging intraampullärer und periampullärer Prozesse möglich wird. Somit kommt dem EUS in der Planung des weiteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehens eine besondere Bedeutung zu. Findet sich bei Patienten mit einer Cholestase im EUS ein kleiner ampullärer Tumor, der bisher histologisch nicht zu sichern war, ergibt sich hieraus zwangsläufig die Indikation zur Papillotomie mit Tiefenbiopsie, um den Prozeß zu verifizieren [28]. Neben der Indikation zur diagnostischen Papillotomie erlaubt die Endosonographie ein optimales Staging, wobei mit hoher Treffsicherheit die Tumorausdehnung, Tumordinfiltration, Gefäßinfiltration und die Lymphknotenmetastasen dargestellt werden können. Aus dem EUS-Befund ist somit das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen sicher abzuleiten. Bei kleinen Papillentumoren stellt der intraduktale Ultraschall eine Ergänzung der Diagnostik dar [10].

In unserer Studie zeigten 18.7 % der Patienten (14 Patienten) mit neoplastischen Tumoren der Papilla Vateri und der periampullären Region ein unauffälliges, endoskopisches Bild, wiesen jedoch bei der Cholangiopankreatikographie das Bild einer Papillenstenose auf. Bei 4 % der Patienten (3 Fälle) waren sowohl die endoskopische Darstellung als auch die ERCP unauffällig und die Diagnose eines Papillentumors konnte lediglich durch die Endosonographie gestellt werden.

Auch Bayarakt et al. (1996) [7] berichtete über drei Fälle mit kleinen periampullären Tumoren, die weder durch die Duodenoskopie noch durch die ERCP dargestellt werden konnten. Der Nachweis gelang in diesen Fällen lediglich durch Tiefenbiopsien nach endoskopischer Papillotomie.

Diese Ergebnisse verdeutlichen die Möglichkeit einer präzisen, endosonographischen Primärdiagnostik von Papillenprozessen und der damit verbundenen Indikationsstellung zur forcierten Tiefenbiopsie nach endoskopischer Papillotomie. Im selben Untersuchungsschritt werden durch das endosonographische Bild Aussagen zum Tumorstadium, Resektabilität und Tumordignität möglich. Somit kann in Kenntnis des endosonographischen Befundes ein differenziertes Vorgehen bei einer darauffolgenden ERCP (z.B. Biopsie, therapeutische Papillotomie, endoskopische Papillektomie) ermöglicht werden. Aus diesen Gründen sollte bei Verdacht auf eine Papillenstenose die EUS frühzeitig und vor Durchführung einer ERCP im diagnostischen Ablauf eingesetzt werden.

4.2. Validität des endosonographischen Stagings von neoplastischen Tumoren der Papilla Vateri und der periampullären Region

Tio et al. (1996) [95] untersuchte in einer prospektiven Studie die Bedeutung der Endosonographie im TNM-Staging von periampullären Tumoren und Pankreaskopfkarzinomen. Im Vergleich von präoperativem EUS-Staging mit histopathologischem Staging ergab sich für das endosonographische T-Stadium eine Trefferrate von 84.4 % für periampulläre Karzinome (32 Patienten) und 83.6 % für Pankreaskopfkarzinome (53 Patienten). Bei dem endosonographischen N-Staging wurde eine Treffersicherheit von 53.1 % bzw. 69.1 % erreicht.

Kubo et al. (1998) [52] untersuchte die Trefferquote des präoperativen EUS-Stagings von 35 Patienten mit ampullären Tumoren. Er konnte eine endosonographische Trefferrate von 74 % für das T-Stadium und 63 % für das N-Stadium nachweisen. Eine Pankreasinfiltration wurde präoperativ mit einer Sensitivität von 83 % und einer Spezifität von 87 % detektiert bzw. ausgeschlossen.

In unserer Studie ergab sich für das endosonographische T-Staging von neoplastischen Tumoren im Bereich der Papilla Vateri im Vergleich zum histopathologischen Staging ein positiver Vorhersagewert von 76.8 % und ein negativer Vorhersagewert von 89.7 %. Damit besaß der EUS eine Sensitivität von 78.8 % und eine Spezifität von 88.1 % für die Beurteilung des T-Stadiums. Bei der endosonographischen Diagnostik von regionalen Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) wurde eine Trefferrate von 77.1 %, eine Sensitivität von 72.2 %, eine Spezifität von 78.4 %, ein positiver Vorhersagewert von 50 % und ein negativer Vorhersagewert von 90.6 % erreicht.

Die Endosonographie erlaubt durch die Möglichkeit der direkten Positionierung des Ultraschallkopfes in unmittelbarer Umgebung der Papilla Vateri eine detailgetreue, überlagerungsfreie Darstellung von Tumoren der periampullären Region. Bei einer auf ca. 6 cm begrenzten Eindringtiefe ist es möglich, die Größe, die anatomische Lokalisation und die Ausdehnung (T-Stadium) von Papillenneoplasien und periampullären Tumoren darzustellen sowie regionale Lymphknotenmetastasen zu detektieren. Dies hat prognostische Bedeutung für die Patienten, da das Tumorstadium von ampullären und periampullären Tumoren eine indirekt proportionale Beziehung zur Überlebenszeit hat [21]. Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren kann aufgrund einer guten Beurteilbarkeit der Resektabilität im Falle des Nachweises einer Gefäßinfiltration eine Explorativlaparotomie durch eine prätherapeutische EUS erspart werden. In mehreren Studien wurde die Validität des endosonographischen

Stagings von Papillentumoren und der periampullären Tumoren untersucht. Dabei erreichte der EUS eine Treffsicherheit im T-Staging von 74-84 % und im N-Stadium von 63-83 % [21,24,50,52,64,65,77,95,105]. Unsere eigenen Ergebnisse lassen sich gut in die bisher publizierten Daten einfügen (siehe Tab. 4.1.)

Tab. 4.1. Literaturübersicht über die Treffsicherheit des EUS im Staging von Papillentumoren und periampullären Karzinomen

| <u>Erstautor</u> | <u>n</u> | <u>Trefferrate T-Staging</u> | <u>Trefferrate N-Staging</u> |
|------------------|----------|------------------------------|------------------------------|
| Buscail [24] | 6 | 83 % | 100 % |
| Cannon [28] | 50 | 78 % | 68 % |
| Kubo [23] | 35 | 74 % | 63 % |
| Mukai [25] | 32 | 75 % | 75 % |
| Rösch [15] | 17 | 82 % | 59 % |
| Tio [22] | 32 | 84 % | 53 % |
| Will | 56 | 77 % | 77 % |
| Yasuda [26] | 12 | 83 % | 92 % |

Rösch et al. (1992) [78] verglich die Ergebnisse der transkutanen Sonographie, CT und Angiographie mit denen der EUS bei Patienten mit ampullären Tumoren und Pankreaskopfkarcinomen. Dabei war die Endosonographie die treffsicherste Methode in der Beurteilung der Tumorgröße, der Tumorausdehnung, der Gefäßinfiltration und des Lymphknotenstatus. Eine endosonographische Differenzierung zwischen resektablen und irresektablen Tumoren ist mit hoher Sicherheit möglich und trägt damit wesentlich zur Vermeidung von unnötigen Explorativlaparotomien bei [95]. So konnten in einer Studie von Buscail et al. (1999) [21] durch das endosonographische Staging ca. 50 % der Explorativlaparotomien vermieden werden.

Bei Tumoren der periampullären Region handelt es sich um Karzinome, die ihren Ursprung von der Papilla Vateri, dem distalen Gallengang, dem Duodenum oder dem Pankreaskopf nehmen können [86]. Da der Ursprung dieser Tumoren präoperativ und oftmals auch histopathologisch am Resektionspräparat nicht eindeutig festzulegen ist, beschreibt der Begriff der periampullären Karzinome eine eigene Entität. Im Gegensatz zu

Pankreaskarzinomen die ein aggressives Wachstums-, Infiltrations- und Metastasierungsverhalten mit einer sehr schlechten Prognose zeigen, weisen Papillenkarzinome und periampulläre Karzinome eine bessere Prognose auf. So zeigen Patienten nach kurativer Resektion eines Papillenkarzinoms bzw. eines periampullären Karzinoms eine durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate von 20-40 %. Patienten mit Pankreaskarzinom weisen hingegen lediglich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 1-5 % nach Resektion auf [18,21,47,66]. Eine Ursache dafür findet sich in dem biologischen Wachstumsverhalten der Papillentumoren, welches der Adenom-Karzinom-Sequenz folgt und sich dadurch weniger aggressiv verhält [95]. Papillenkarzinome weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine höhere Resektabilitätsrate als Pankreaskopfkarzinome auf. So zeigte sich in einer Untersuchung von Taschieri et al. (1995) [92] eine Resektabilität von 9.5 % bei Pankreaskopfkarzinomen und eine Resektabilität von 88 % für ampulläre Karzinome. Eine Differenzierung der verschiedenen Tumoren, die unter dem Sammelbegriff „periampulläre Karzinome“ subsummiert werden, wäre aus prognostischer Sicht wünschenswert. Die endosonographische Darstellung der Tumoren erlaubt jedoch keine sichere differentialdiagnostische Abgrenzung der einzelnen Tumorentitäten [96]. In unserer Studie wurde bei 56 Patienten anhand des EUS-Bildes die Papilla Vateri als wahrscheinlichster Tumorursprung angegeben, was allerdings nur in 41 Fällen histopathologisch bestätigt werden konnte (41 Papillentumore, 13 periampulläre Pankreaskopfkarzinome, 2 distale Gallengangskarzinome). Jedoch kann selbst die histopathologische Untersuchung in einigen Fällen keine eindeutige Unterscheidung der verschiedenen Tumorentitäten der periampullären Karzinome herbeiführen [15].

Das endosonographische Staging von Papillentumoren und periampullären Tumoren ermöglicht die Differenzierung zwischen resektablen und irresektablen Neoplasien. Weiterhin kann durch das präoperativ diagnostizierte Tumorstadium eine stadiengerechte operative Therapie durchgeführt werden.

Gute Ergebnisse im T-Staging konnten in der Gruppe der T1-Tumoren (Sensitivität 89.3 %, Spezifität 85.7 %, positiver Vorhersagewert 86.2 %, negativer Vorhersagewert 88.9 %) und der T3-Tumoren (Sensitivität 72.2 %, Spezifität 97.4 %, positiver Vorhersagewert 92.9 %, negativer Vorhersagewert 88.1 %) erreicht werden. Dagegen blieb das Ergebnis in der Gruppe der T2-Tumoren mit einer Sensitivität von 62.2 %, einer Spezifität von 83.3 %, einem positiven Vorhersagewert von 38.5 % und einem negativen Vorhersagewert von 93 % hinter den Erwartungen zurück. Dies entspricht den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Cannon (1999) [24], der ebenfalls eine hohe Treffsicherheit im T1-Staging (Trefferate 100 %, n=16)

und eine geringere Genauigkeit im T2-Staging (Trefferrate 53 %, n=15) von Papillentumoren erreichte. Als Gründe für die endosonographischen Fehldiagnosen in der Patientengruppe mit Verdacht auf Papillentumoren im Stadium uT2 sind durch eine endosonographisch nicht darstellbare Mikroinvasion in das angrenzende Pankreasgewebe (Understaging), eine endosonographisch ungenügenden Darstellbarkeit der Übergangszone zwischen Papilla Vateri und der Duodenalwand und eine unzureichende mehrdimensionale Darstellung der Tumoren anzuführen. Weiterhin können peritumoröse Entzündungsinfiltrate eine endosonographische Abgrenzung zum Tumor erschweren und zu einer Aufhebung der Wandschichtung führen (Overstaging). Solche peritumorösen Entzündungsreaktionen können auch iatrogen durch Manipulationen an der Papilla Vateri induziert werden. So waren in der Patientengruppe mit EUS-Diagnose Papillentumor im Stadium uT2 31 % der Patienten (4/13 Patienten) vor der EUS-Untersuchung endoskopisch papillotomiert wurden. Bei diesen 4 Patienten erbrachte das endosonographische T-Staging lediglich in einem Fall (25 %) ein korrektes Ergebnis. Insgesamt wurde im gesamten Patientenkollektiv mit neoplastischen Papillentumoren bei 16/56 Patienten mit neoplastischen Papillenprozessen vor Durchführung der Endosonographie im Zuge der vorangegangenen Diagnostik eine endoskopischen Papillotomie durchgeführt. Im Vergleich zu der nichtpapillotomierten Patientengruppe sank die Treffsicherheit des lokalen, endosonographischen T-Stagings um rund 12 % (68.7 % versus 80.0 %). Obwohl sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen ließ, zeigte sich doch eine Tendenz zu einem schlechteren Staging nach endoskopischer Papillotomie. Als Ursache hierfür sind reaktive Entzündungsinfiltrate in der peritumorösen Region zu nennen, die durch die endoskopische Papillotomie induziert werden. Diese stellen sich endosonographisch isodens zum Tumor als echoarme Strukturen dar, so daß eine Differenzierung zwischen Tumor und Entzündung erschwert wird. Eine Differenzierung von T1- und T2-Tumoren ist in diesen Fällen besonders schwierig. Eine Aerobilie, die nach Papillotomie regelhaft auftritt, kann zusätzlich das T-Staging behindern [10,24]. Für ein suffizientes endosonographisches Staging von Papillentumoren ist zu fordern, daß Manipulationen an der Papille erst nach EUS durchgeführt werden. Diese Forderung erlangt allerdings erst dann Bedeutung, wenn minimal invasive Verfahren bei Papillentumoren (endoskopische Papillektomie) als akzeptierte Therapieverfahren ihre Berechtigung finden. Bei Adenomen der Papille und bei Hochrisikopatienten mit T1-Karzinomen setzen sich diese Verfahren als die Therapie der ersten Wahl langsam durch [11]. Voraussetzung für die Anwendung von minimal invasiven Verfahren ist jedoch eine klare Abgrenzung des T1-Tumors vom T2-Tumor. Die

konventionelle, partielle Duodenopankreatektomie stellt die Therapie der Wahl bei Papillentumoren im Stadium T2-T4 dar.

Die schlechten Ergebnisse der uT2-Tumoren mit einem Understaginganteil von 38.5 % hat für diese Patienten zu keinen negativen Auswirkungen auf das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen geführt, da Papillenkzinome mit einer Infiltration der Duodenalwand (uT2) ebenso wie Papillenkzinome mit Infiltration des Pankreas (uT3,uT4) stets einer partiellen Duodenopankreatektomie zugeführt werden [52].

Neben einem präzisen lokalen T-Staging ist auch die Detektion von Lymphknotenmetastasen Voraussetzung für ein differenziertes therapeutisches Vorgehen. Eine endosonographische Differenzierung zwischen entzündlich reaktivierten Lymphknoten und maligne infiltrierte Lymphknoten ist schwierig. Endosonographische Kriterien für maligne Lymphknoten sind: Größe über 1 cm, runde echoarme Lymphknoten mit scharfer Begrenzung, fehlender Zentralreflex der Lymphknoten. Dies erlaubt eine Abgrenzung von entzündlich vergrößerten Lymphknoten in 40-60 % [55].

Insgesamt ergab sich in unserer Studie eine endosonographische Trefferrate im N-Staging von 77.1 % (Sensitivität 72.7 %, Spezifität 78.4 %). Dieses Ergebnis wird allerdings durch einen positiven Vorhersagewert für Lymphknotenmetastasen von 50 % relativiert (negativer Vorhersagewert 90.6 %). Somit läßt sich feststellen, daß die endosonographische Darstellung von vergrößerten Lymphknoten mit hoher Genauigkeit möglich ist und die Dignitätszuordnung in einem hohen Prozentsatz (Trefferate 77.1 %) mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchung übereinstimmt. Der EUS-Verdacht auf Lymphknotenmetastasen ist allerdings keinesfalls beweisend und schließt falsch positive Ergebnisse in 50 % der Fälle (8/16 Patienten) ein. Einfluß nimmt das endosonographische N-Staging auf die Indikationsstellung zur Durchführung von lokalen Operationsverfahren (endoskopische Papillektomie, transduodenale Ampullektomie) bei lymphknotennegativen Tumoren und von klassisch radikalen Operationsverfahren (Duodenopankreatektomie nach Whipple, pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie) bei lymphknotenpositiven Tumoren. Kayahara et al. (1997) [48] zeigte in einer Studie, daß der Lymphknotenstatus einen der wichtigsten Prognosefaktoren bei Papillenkzinomen darstellt. So konnte ein signifikanter Unterschied in der 3/5-Jahres-Überlebensrate bei radikal operierten Papillenkzinomen ohne regionale Lymphknotenmetastasierung (86/74 %) und mit regionären Lymphknotenmetastasen (39/31 %) gezeigt werden. Insgesamt wiesen in dieser Studie 42 % der Patienten mit Papillenkzinom regionale Lymphknotenmetastasen auf. Am häufigsten (39 %) zeigte die inferiore pankreatoduodenale Lymphknotengruppe eine Einbeziehung in den malignen

Prozeß. Die Lymphknoten im Bereich der Arteria mesenterica superior wiesen in 17 % der Fälle Metastasen auf. Die Wahrscheinlichkeit von regionären Lymphknotenmetastasen steigt mit dem T-Stadium. So liegt der Anteil der lymphknotenpositiven Papillenkzinome zwischen 0-20 % für das T1-Stadium, 46 % für das T2-Stadium, 50-58 % für das T3-Stadium und 100 % für das T4-Stadium [24,95]. Der Nachweis von positiven Lymphknoten stellt neben dem T-Stadium, dem Operationsverfahren und der Erfahrung des Operateurs ein wichtiges Prognosekriterium dar [18]. Das endosonographische Lymphknotenstaging besitzt nicht nur prognostischen Wert, sondern erlaubt auch die Festlegung des therapeutischen Vorgehens. Lassen sich beispielsweise bei T1-Tumoren malignitätsverdächtige Lymphknoten nachweisen, gilt ein minimalinvasives Verfahren als kontraindiziert.

Die vollständige Tumorsektion stellt den einzigen kurativen Therapieansatz bei Papillenkzinomen und periampullären Karzinomen dar. Die Langzeitüberlebensrate nach kurativer Tumorsektion von Papillenkzinomen und Pankreaskopfkarzinomen weist signifikant höhere Überlebensraten als ein palliativ chirurgisches Vorgehen auf. So liegt die mittlere Überlebensrate bei kurativ, durch eine partielle Duodenopankreatektomie operierten Patienten mit Papillenkzinomen bei etwa 20 Monaten. Palliativ operierte Patienten haben hingegen eine mittlere Überlebensrate von 5 Monaten [18,61,92].

Die partielle Duodenopankreatektomie nach Whipple/Kausch stellt die Therapie der Wahl bei resektablen Malignomen der Papilla Vateri und der periampullären Region dar. Es gibt Empfehlungen, die partielle Duodenopankreatektomie aufgrund des schwierigen präoperativen Malignitätsausschlusses auch bei Patienten mit Papilladenomen und geringem operativen Risiko zu favorisieren [23]. Die partielle Duodenopankreatektomie stellt eine der schwierigsten und komplikationsreichsten Operationen der Viszeralchirurgie dar [35]. So liegt die perioperative Mortalitätsrate nach Literaturangaben zwischen 2-22 % [18,23,31,47,61,66,92], wobei nach kurativer, partieller Duodenopankreatektomie von Papillenkzinomen und periampullären Karzinomen die 5-Jahresüberlebensrate zwischen 10-60 % im Gegensatz zu 1-5 % bei Pankreaskarzinomen liegt [18,66].

Die pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie stellt eine Modifikation der Operation nach Whipple/Kausch dar. Sie findet Anwendung bei Malignomen der Papilla Vateri und der periampullären Region. Ihre Berechtigung erhält dieses Verfahren aus der Tatsache, daß Lymphknotenmetastasen im Bereich der linken Arteria gastrica und des Truncus coeliacus sehr selten beobachtet werden und dadurch keine Einschränkung der kurativen Resektion mit diesem Verfahren zu befürchten ist [37,48]. Im Vergleich zur klassischen Duodenopankreatektomie wird allerdings eine verbesserte Lebensqualität durch die

Vermeidung der typischen Symptomatik eines Postgastrektomie-Syndroms wie z.B. Dumping-Syndrom, Diarrhoe, Dyspepsie oder Gewichtsabnahme erreicht [7].

Ryu et al. (1996) [82] berichtete über die Anwendung der segmentalen Resektion des Duodenums mit der Papilla Vateri bei Adenomen und fokal begrenzten Papillenkarzinomen.

Die transduodenale Papillenexzision bzw. die transduodenale Ampullektomie mit Reimplantation von Gallen- und Pankreasgang sind Operationsverfahren, die für die Resektion von fokal begrenzten Tumoren der Papilla Vateri und der Ampulla Vateri reserviert sind und ein weniger aggressives Vorgehen als die partielle Duodenopankreatektomie darstellen. Die Indikationen und die Effektivität dieses Verfahrens sind Grundlage zahlreicher Untersuchungen. Nach Literaturangaben variiert die perioperative Mortalität zwischen 0-25 % [2,8,97,103] und wird insgesamt günstiger als die Duodenopankreatektomie eingeschätzt. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach lokaler Exzision von Papillenkarzinomen liegt zwischen 9-55 %. Die lokale Exzision von benignen Papillentumoren wird im Vergleich zur partiellen Duodenopankreatektomie bei insgesamt geringerem operativen Risiko in Bezug auf die Kurativität als gleichwertig angesehen [97].

Insgesamt reichen die Therapieempfehlungen für Neoplasien der Papilla Vateri und der peripapillären Region von der endoskopischen Papillektomie bei Patienten mit lokalen Neoplasien und hohem Operationsrisiko bis zur partiellen Duodenopankreatektomie von Papillenadenomen [97]. Bei Patienten mit resektablen Malignomen und geringem operativen Risiko wird die partielle Duodenopankreatektomie bzw. die pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie favorisiert. Die transduodenale Papillenexzision bzw. Ampullektomie stellt das Verfahren der Wahl bei benignen Tumoren (Papillenadenome) dar, ist allerdings auch eine therapeutische Option bei Patienten mit hohem Operationsrisiko und Frühformen von Papillenmalignomen (Carcinoma in situ) und T1-Papillenmalignomen [2,8,17].

Die endoskopische Papillektomie wird vor allem bei Papillenadenomen und Patienten mit hohem Operationsrisiko empfohlen. Umstritten ist das Vorgehen bei intraoperativem oder postoperativem Malignitätsnachweis von lokal exzidierten T1-Papillentumoren. Bei dieser Entscheidung kann die Tumordifferenzierung hilfreich sein. Während der Nachweis eines low risk T1 NX M0 G1/2-Papillenkarzinoms ein abwartendes Verhalten rechtfertigt, sollte bei high risk-Papillenkarzinomen (G3/N1) und vertretbarem Operationsrisiko ein radikales Operationsverfahren als Zweiteingriff durchgeführt werden [2,8,103].

Die endosonographische Beurteilung ermöglicht differenzierte therapeutische Strategien [52,101]. Unter palliativer Zielsetzung ist bei Irresektabilität frühzeitig eine endoskopische

Einbringung von Gallengangsstents oder eine endosonographisch gestützte Plexusneurolyse bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren und therapierefraktären Schmerzen möglich [15]. Vergleichende Studien von lokalen Operationsverfahren (transduodenale Papillektomie/Ampullektomie, endoskopische Papillektomie) im Vergleich zu den klassischen radikalen Operationsverfahren (Duodenopankreatektomie nach Whipple/Kausch, pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie) bei Adenomen und T1-Karzinomen sind bisher nicht publiziert worden. Nach endoskopischer Adenomektomie bzw. Tumorektomie wurden in 10-20 % der Fälle Rezidive beschrieben [11].

4.3. Endosonographische Differentialdiagnostik von entzündlichen und neoplastischen Papillenstenosen

Histopathologisch lassen sich im Bereich der Papilla Vateri und der peripapillären Region entzündliche, prämaligne (Adenome) und maligne neoplastische Prozesse unterscheiden. Alle drei Entitäten können durch eine vergleichbare Beschwerdesymptomatik und Klinik in Erscheinung treten. Ursache der Beschwerden ist fast regelhaft eine Papillenstenose. Eine präzise präoperative Beurteilung der Entität und Dignität der Papillenstenose ist somit Grundlage für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen.

Bei Verdacht auf eine präpapilläre Stenosierung muß eine Choledocholithiasis ausgeschlossen werden. Kimchi et al. (1998) [49] konnte nachweisen, daß 38 % der von ihm untersuchten Patienten mit ampullären und periampullären Tumoren mit einer Cholezystolithiasis assoziiert sind. Die wiederholte Passage von Gallengangssteinen durch die Papilla Vateri stellt einen wesentlichen ätiologischen Faktor in der Induktion einer chronischen Papillitis dar [36,76]. Entzündliche Prozesse stellen den größten Anteil an Papillenstenosen dar. So berichtete Schulz et al. (1990) [85] über die Erfahrungen mit der transpapillären Tiefenbiopsie bei 53 Patienten mit klinisch-röntgenologischem Verdacht auf eine Papillenstenose. Dabei zeigte sich, daß in 15 % der Fälle eine maligne Stenose vorlag. In 85 % der Fälle handelte es sich um benigne Prozesse, wobei allerdings in 11 % ein Papillenadenom vorlag. Ponchon et al. (1996) [73] fand bei 69 Patienten mit klinisch-röntgenologischem Verdacht auf eine Sphincter-Oddi-Dysfunktion in 4.3 % der Fälle ein intraampulläres Karzinom durch Tiefenbiopsie nach endoskopischer Papillotomie [29]. Stolte et al. (1996) [89] analysierte 559 Biopsien und Resektate der Papilla Vateri. Dabei zeigten sich in 43 % der Fälle nicht-neoplastische Veränderungen, in 20 % Adenome und in 38 % Karzinome. Von 102 Patienten mit der

Diagnose „Anteile eines Adenoms“ in der Zangenbiopsie wiesen in der weiteren Diagnostik 49 % ein Karzinom in den tieferen, basalen Adenomanteilen auf.

In unserer Studie zeigten 136 Patienten einen histologisch abgeklärten, lokalen Papillenprozeß. Dazu wurden alle Formen der Papillitis stenosans und alle lokalen, nichtinfiltrativen T1-Neoplasien der Papilla Vateri gezählt. Dabei waren die entzündlichen Papillenstenosen mit einem Anteil von 79.4 % die häufigsten Veränderungen der Papillenregion. In 17.6 % der Fälle ergaben sich histologisch Papillenadenome und benigne endokrine Tumoren. Bei 2.9 % der Patienten mit lokalen nicht-infiltrativen Papillenprozessen wurde ein Papillenkarzinom im Stadium T1 diagnostiziert und operativ entfernt. Diese Ergebnisse verdeutlichen aufgrund des beachtlichen Anteils prämaligener und maligner Neoplasien die Notwendigkeit einer histologischen Abklärung der durch bildgebende Verfahren diagnostizierten Papillenstenosen.

In unserer Studie konnte gezeigt werden, daß dem EUS eine Bedeutung in der Differentialdiagnostik von Papillenstenosen (Papillitis stenosans versus neoplastische Papillenstenosen) zukommt. So zeigte sich im endosonographischen Bild eine Papillitis stenosans (fibroglanduläre Hyperplasie, Adenomyosis) ein häufig präpapilläres, die Papille und den distalen Gallengang einbeziehendes, echoarmes oder echodichtes, konzentrisches Gewebsplus mit zentraler Lumeneinengung und filiform einlaufendem Ductus choledochus. Infiltrative, periampulläre Karzinome zeigen sich durch die Einbeziehung von Nachbarstrukturen (Pankreas, Ductus choledochus, Duodenalwand, Gefäße) als meist echoarme-inhomogen strukturierte Raumforderungen mit irregulärer Randkontur oder malignitätssuspekten Lymphknoten. Lokal begrenzte T1-Neoplasien zeigen das Bild von glatt konturierten, gemischt echogen strukturierten, auf die Papille begrenzten Tumoren mit exzentrischen Wachstum. Echogenität, Struktur und Kontur der endosonographischen Raumforderungen geben in der Einzelbetrachtung keine Hinweise zur Dignität. Eine Verdachtsdiagnose kann nur in Kombination mehrerer endosonographischer Merkmale gestellt werden.

In unserer Studie wurde aus den beschriebenen EUS-Merkmalen eine Verdachtsdiagnose hinsichtlich der Dignität des Papillenprozeßes geäußert. In 82 % der Fälle gelang es, den Papillenprozeß bzw. die periampullären Tumoren richtig zwischen Papillenneoplasien und Papillitis stenosans zu differenzieren. Die Sensitivität konnte mit 92.3 % und die Spezifität mit 75.3 % angegeben werden. Dies entspricht einem positiven Vorhersagewert für neoplastische Papillentumoren von 70.6 % und einem negativen Vorhersagewert von 93.8 %. Dieses Ergebnis verdeutlicht, daß durch die endosonographische Darstellung des

Papillenprozesses in einem hohen Prozentsatz der Fälle prädiktiv aus den EUS-Merkmalen auf die Dignität geschlossen werden kann. Dennoch kann auf eine histologische Sicherung des nachgewiesenen Prozesses nicht verzichtet werden [68,71,79,25]. Durch den EUS-Befund wird die Indikation zur forcierten, diagnostischen Abklärung des Papillenprozesses in vielen Fällen erst gestellt.

Oberflächliche Zangenbiopsien der Papilla Vateri weisen häufig falsch-negative Ergebnisse auf und sind somit nicht geeignet, einen Papillenprozeß auszuschließen. Durch die endoskopische Papillotomie mit Tiefenbiopsie können auch intraampulläre Tumoren erfaßt werden und somit die bioptische Treffsicherheit erhöht werden [83,85,89]. Sauvanet et al. (1997) [83] zeigte in seiner Studie, daß die Treffsicherheit bei der Differenzierung von benignen und malignen Papillentumoren von 69 % bei der oberflächlichen Papillenbiopsie auf 77 % mittels Tiefenbiopsie aus dem ampullären Papillenanteil nach endoskopischer Papillotomie gesteigert werden kann. Allerdings zeigt die endoskopische Papillotomie eine für endoskopische Verfahren relativ hohe Komplikationsrate [16]. Nach Literaturangaben beträgt die Komplikationsrate der endoskopischen Papillotomie zwischen 0.4-15.7 % und die Mortalität zwischen 0.1-3 % [16,75,108]. Unter diesem Aspekt empfiehlt es sich, mit einem nichtinvasiven bildgebenden Verfahren die Indikation zur endoskopischen Papillotomie zu stellen. Die Endosonographie als ein Verfahren mit geringer Invasivität kann durch die detailgetreue Darstellung von Papillenprozessen die Indikation zur Papillotomie und Tiefenbiopsie erhärten.

Prinzipiell schließt der histologische Nachweis chronisch entzündlicher Veränderungen ein zusätzliches neoplastisches Geschehen nicht aus. Auch der bioptische Nachweis von Anteilen eines Papillenadenoms schließt eine maligne Transformation an der Adenombasis nicht aus [44]. Bei dieser schwierigen Interpretation der Biopsieergebnisse ist der Vergleich von histologischen und endosonographisch-morphologischen Befunden hilfreich in der Entscheidung über das weitere diagnostische oder therapeutische Vorgehen. Ein übereinstimmendes Ergebnis von endosonographischem Bild einer Papillitis stenosans und histologischem Nachweis von chronisch entzündlichen Gewebsveränderungen erlaubt somit ein abwartendes Verhalten. Bei bioptischem Nachweis von chronisch entzündlichen Gewebsveränderungen und dem endosonographischen Verdacht auf ein neoplastisches Geschehen kann jedoch durch den EUS-Befund ein erweitertes diagnostisches Vorgehen (wiederholte Tiefenbiopsie, diagnostische endoskopische Papillektomie) eingeleitet werden.

4.4. Endoskopische Papillektomie nach endosonographischer Diagnostik

Binmoeller et al. (1993) [11] berichtete über die endoskopische Schlingenabtragung bei 25 Patienten mit Adenomen der Papilla Vateri. Dabei wurden in 20 % der Fälle Komplikationen (2 Patienten mit Blutungen, 3 Patienten mit akuter Pankreatitis) beschrieben. In dem durchschnittlichen Kontrollzeitraum von 37 Monaten (7-79 Monate) waren 76 % der Patienten rezidivfrei. Bei 6 Patienten (24 %) wurde ein Rezidiv nachgewiesen.

Bertoni et al. (1997) [9] berichtete über 2 Patienten mit endoskopisch entfernten Adenomen der Papilla Vateri im Rahmen einer familiären Adenomatosis polyposis. In dem ersten Fall wurde die nach endoskopischer Papillektomie aufgetretene Blutung durch endoskopische Epinephrin-Injektion kontrolliert. Nach 9 Monaten zeigte sich ein Rezidiv, welches erneut endoskopisch abgetragen wurde. In den darauffolgenden 18 Monaten konnte kein erneutes Rezidiv nachgewiesen werden. Im zweiten Fall ergaben sich keine Komplikationen. Im Kontrollzeitraum von 18 Monaten gab es keine Anzeichen für ein Rezidiv. In beiden Fällen wurde nach der endoskopischen Papillektomie zur Verhinderung einer akuten Pankreatitis eine Drainage in den Gallen- und Pankreasgang gelegt.

Auch über die endoskopische Resektion von Adenomen der Papilla duodeni minor wurde in der Literatur berichtet [32,90].

Die Prognose von Papillenkarcinomen ist signifikant besser als bei Karzinomen des Pankreaskopfes [31]. So berichtete Nakao et al. (1996) [66] über eine 5-Jahres-Überlebensrate von 100 % nach partieller Duodenopankreatektomie bei Patienten mit Papillenkarcinomen, die den Sphinkter Oddi nicht überschritten. Aufgrund guter Langzeitergebnisse von radikal operierten Adenomen bzw. Frühformen von Karzinomen der Papilla Vateri und der Tatsache, daß die partielle Duodenopankreatektomie einen komplikationsreichen Eingriff darstellt, wurden lokale Operationsverfahren etabliert. So ist die transduodenale Papillensexzision bzw. Ampullektomie heute als die Therapie der Wahl bei benignen Papillentumoren anerkannt [97]. Jedoch weist auch die lokale, transduodenale Papillensexzision eine relativ hohe perioperative Mortalität (0-25 %) und Morbidität auf [82]. So stellt die endoskopische Papillektomie besonders bei Patienten mit hohem Operationsrisiko eine Therapiealternative dar.

In unserer Untersuchung wurde nach EUS die Indikation zur kurativen endoskopischen Papillektomie in 18 Fällen (uT1-Tumor) und in einem Fall die Indikation zur diagnostischen Papillektomie (uT2-Tumor) bei initialem Adenomnachweis gestellt. Die abschliessende Untersuchung des Papillenresektats wies in 12 Fällen ein Papillenadenom, in 2 Fällen einen

benignen endokrinen Papillentumor und in 5 Fällen ein Papillenkarzinom auf. Dabei erfolgte die Papillektomie in 73.7 % der Fälle komplikationslos. In den Kontrolluntersuchungen von 16 Patienten im Zeitraum von durchschnittlich 12 Monaten (8-40 Monaten) konnte in 12 Fällen (75 %) ein Rezidiv ausgeschlossen werden. Bei 4 Patienten (25 %) wurde ein Rezidiv nachgewiesen bzw. vermutet. Dabei handelte es sich in allen 4 Fällen um Papillenadenome.

Die endosonographische Diagnostik ermöglicht eine hohe Treffsicherheit im Staging von T1-Papillentumoren. Damit ist der EUS in der Lage Patienten zu selektionieren bei denen die Indikation zur endoskopischen Papillektomie unter kurativen Ansatz zu stellen ist. Bedeutung im präoperativen T-Staging vor endoskopischer Papillektomie bei kleinen fokal begrenzten Papillentumoren könnte in Zukunft auch der intraduktale Ultraschall erlangen [46,59]. Die Endosonographie erlaubt die Darstellung des Prozesses in Beziehung zum Gallen- oder Pankreasgang. Bei Tumorausdehnung in den Bereich des distalen Ductus choledochus oder Ductus pancreaticus ist eine kurative endoskopische Papillektomie kontraindiziert, da mit der Schlinge die proximalen Tumoranteile im biliopankreatischen Gangsystems nicht erreicht werden können. Durch diese prätherapeutische Tumordifferenzierung können inkomplette, endoskopische Tumorresektionen und damit Zweiteingriffe vermieden werden, da diese Patienten einer primären Operation zugeführt werden können. Bei nachgewiesener Malignität des T1-Tumors und endosonographischer Darstellung von malignitätssuspekten Lymphknoten ist der kurative Ansatz einer endoskopischen Papillektomie ebenso fraglich.

Eine endoskopische Papillektomie kann auch unter diagnostischen Gesichtspunkten durchgeführt werden. Beispielsweise bei erschwerter Kanülierung der Papille wegen einer Tumorobstruktion bei Cholestase vor galleableitenden Verfahren [32] oder zur histopathologischen Untersuchung größerer Tumoranteile bei Diskrepanz zwischen EUS-Befund und initialer Histologie. So schließt eine negative Biopsie bei EUS-Verdacht auf eine Neoplasie der Papilla Vateri diese nicht aus. Auch bei bioptisch nachgewiesenen, oberflächlichen Anteilen eines Papillenadenoms muß an eine maligne Transformation an der Adenombasis gedacht werden, insbesondere wenn im EUS der Tumor nach peripher eine irreguläre, echoarme Kontur zeigt. Durch eine diagnostische Papillektomie wird die histopathologische Untersuchung der Adenombasis ermöglicht. Dies erlaubt den Nachweis einzelner fokaler Karzinomherde bzw. den Ausschluß einer malignen Transformation. Durch diese sichere prätherapeutische, histologische Verifizierung des Papillenprozesses wird die Therapieplanung (endoskopische Resektion ausreichend, Duodenopankreatektomie erforderlich) erleichtert [85,89]. Während eine Duodenopankreatektomie bei Papillenadenomen als Übertherapie angesehen werden muß, ist eine Papillenexzision bei

Karzinomen als eine Untertherapie anzusehen. Die Endosonographie ist die Grundlage für die Durchführung von Tiefenbiopsien, therapeutischen oder diagnostischen Papillektomien.

Die Patienten die mit einer kurativen endoskopischen Papillektomie behandelt wurden sollten regelmäßigen Kontrolluntersuchungen unterzogen werden, um frühzeitig Rezidive zu erkennen.

4.5. Endoskopische Sphinkterotomie nach endosonographischer Diagnostik

Sphinkter-Oddi-Dysfunktion (SOD) beschreibt ein Krankheitsbild, welches funktionelle Papillenstenosen ohne morphologisches Korrelat (Papillendyskinesie) und entzündliche Papillenstenosen mit morphologischem Korrelat (Papillitis stenosans) zusammenfaßt. Die SOD ist gekennzeichnet durch wiederholte Episoden eines biliären, rechtsseitigen Oberbauschmerzes mit oder ohne Cholestase und möglichen Pankreatitisschüben [54].

In der Diagnostik und dem Nachweis einer SOD wurden zahlreiche Verfahren entwickelt und auf ihre klinische Relevanz untersucht. Eines der wichtigsten Verfahren stellt die endoskopische Sphinkter-Oddi-Manometrie dar, bei der SOD-typische Druckverläufe (z.B. erhöhter basaler Sphinkterdruck, erhöhte Anzahl von Sphinkterkontraktionen, erhöhte Anzahl von retrograden Sphinkterkontraktionen und ein erhöhter Basaldruck nach Gabe von Cholecystokin-Oktapeptid) mittels einer transpapillär eingeführten Meßsonde in der Region des Sphinkter Oddi gemessen werden kann. In zahlreichen Untersuchungen stellt die Sphinkter-Oddi-Manometrie den Goldstandard in der SOD-Diagnostik dar. Die Manometrie ist allerdings ein relativ invasives Verfahren mit der Gefahr der Induktion einer iatrogenen Pankreatitis (15-25 %) [39,87]. Aus diesem Grund wurde versucht, nichtinvasive Verfahren zur Diagnostik der SOD zu entwickeln. So wurde z.B. von Fettmahlzeit-Sonographie, Cholecystokin-Oktapeptid-Sonographie, Choleszintigraphie oder der Morphin-Prostigmin-Provokationstest berichtet [39,54,87]. Wehrmann et al. (1997) [98] verglich in einer Studie die Ergebnisse der Ceruletid-Sonographie mit den Ergebnissen der Sphinkter-Oddi-Manometrie bei Patienten mit SOD-Verdacht. Danach weist eine Zunahme der Gallengangswerte von mehr als 0.5 mm auf eine SOD hin.

Eine Differenzierung zwischen organischer und funktioneller Papillenstenose ist bei diesen Verfahren allerdings meist nicht möglich. Hierbei könnte der endosonographischen Darstellung des morphologischen Korrelats einer Papillenstenose Bedeutung zukommen. So zeigt sich in unserem Patientenkollektiv eine entzündliche Papillenstenose (fibroglanduläre

Hyperplasie, Adenomyosis) in einer Vielzahl der Fälle mit einem charakteristischen EUS-Befund. Eine präpapilläre, häufig den distalen Ductus choledochus einbeziehende, konzentrische Verdickung der Wand mit zentraler Lumeneinengung und ein filiform einlaufender Gallengang lassen eine Papillitis stenosa vermuten. Histologische Studien an Operationspräparaten nach Sphinkteroplastie von Patienten mit einer SOD zeigen diese chronisch entzündlichen Veränderungen mit muskulärer Hypertrophie und Adenomyosis in 60 % der Fälle [4,54]. Ponchon et al. (1995) [73] fand bei SOD-Patienten in 43 % entzündliche oder fibröse Veränderungen in den Papillenbiopsien. Bei diesem hohen Anteil von Patienten mit entzündlich bedingter SOD könnte der Endosonographie durch die Möglichkeit einer detailgetreuen Darstellbarkeit von entzündlich hyperplastischen Papillenstenosen eine Bedeutung in der Diagnostik und Indikationsstellung zur endoskopischen Sphinkterotomie zukommen.

Nach der Einführung der endoskopischen Sphinkterotomie in die Therapie von entzündlichen Papillenstenosen ging die Anwendung von chirurgischen Verfahren (transduodenale Sphinkterotomie, transduodenale Papillosphinkteroplastik, Choledochoduodenostomie) stark zurück. Mit der endoskopischen Sphinkterotomie konnte im Vergleich zum chirurgischen Vorgehen bei gleich guten Therapieergebnissen die perioperative Mortalität gesenkt werden und eine Verkürzung der Krankenhausaufenthalte sowie der Rehabilitationszeiten erreicht werden [84,93].

Heute stellt die endoskopische Sphinkterotomie das therapeutische Verfahren der Wahl bei Patienten mit SOD dar [13,57]. Durch dieses Verfahren wird die biliopankreatische Drainagestörung und damit auch die typische Schmerzsymptomatik beseitigt. So zeigte Geenen et al. (1989) [38] in einer prospektiven Studie an 47 Patienten mit SOD, daß zwei Drittel der Patienten mit Papillotomie im darauffolgenden Beobachtungszeitraum Schmerzfreiheit erlangten. Testoni et al. (1991) [93] untersuchte die Langzeitergebnisse von endoskopisch papillotomierten Patienten mit Gallengangssteinen und entzündlichen Papillenstenosen. Nach einem Beobachtungszeitraum von 2-6 Jahren konnte er eine Restenose in 3,8 % der primär papillotomierten Patienten nachweisen, wobei die Restenosierungsrate in der Gruppe der Patienten mit entzündlichen Papillenstenosen drei mal höher war als die Patienten mit Gallengangssteinen. Hwang et al. (1996) [45] untersuchte 21 Patienten mit SOD nach endoskopischer Sphinkterotomie. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 18 Monate (5-36 Monate). Nach diesem Zeitraum wiesen 17/21 Patienten (81 %) andauernde Schmerzfreiheit auf.

In unserer Studie wurde die Diagnose einer SOD durch die typische Beschwerdesymptomatik in Kombination mit dem charakteristischen EUS-Bild einer morphologischen Papillenstenose und dem anschließenden bioptischen Nachweis von chronisch entzündlichen Gewebsveränderungen gestellt. Durch die endoskopische Sphinkterotomie wurden 77.8 % der Patienten (35/45) dauerhaft schmerzfrei. Dabei konnte im Kontrollzeitraum von durchschnittlich 31 Monaten (7-66 Monaten) in 33 Fällen eine andauernde Schmerzfreiheit und in 2 Fällen ein andauernder Rückgang der Gallengangsstauung erreicht werden. 22.2 % der Patienten (10/45) wiesen nach endoskopischer Papillotomie weiterhin oder erneut auftretende rechtsseitige Oberbauchschmerzen auf. Unsere Ergebnisse sind somit im wesentlichen mit den Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen vergleichbar und unterstreichen die Effektivität der endoskopischen Sphinkterotomie bei SOD in einem hohem Prozentsatz der Patienten. Der endosonographische Verdacht auf das Vorliegen einer entzündlichen Papillenstenose sollte eine Indikation zur Durchführung einer endoskopischen Sphinkterotomie darstellen, um einerseits durch Tiefenbiopsie neoplastische Gewebsveränderungen auszuschließen und andererseits bei symptomatischen Patienten mit V.a. SOD die Schmerz- und Cholestasesymptomatik zu beseitigen.

Die endoskopische Sphinkterotomie stellt zwar ein weniger invasives Verfahren als die chirurgische Therapie dar, ist jedoch unter den endoskopischen Methoden das Verfahren mit einer der höchsten Komplikationsraten (Pankreatitis, Perforation, Blutung, Cholangitis). Nach Literaturangaben liegt die Mortalität zwischen 0.1-3 % und die Komplikationsrate zwischen 0.4-15.7 % [16,75,91,108]. Die Komplikationsraten der endoskopischen Sphinkterotomie sind bei Patienten mit SOD erhöht [19]. Chen et al. (1994) [26] zeigte in seiner Studie an 210 endoskopisch papillotomierten Patienten, daß Patienten mit SOD ein Risiko von 12.5 % von papillotomieinduzierten Komplikationen aufwiesen. Das erhöhte Risiko bei SOD erfordert eine genaue Diagnostik und eine gewissenhafte Indikationsstellung zur Durchführung der Papillotomie. Besonders brisant ist dies bei Patienten mit einer SOD vom Milwaukee-Typ III, welche bei schlechteren Langzeitergebnissen (dauerhafte Schmerzfreiheit in 50-60 %) die höchsten Komplikationsraten nach endoskopischer Sphinkterotomie aufweisen [54]. Diese Patienten weisen einen andauernden oder rezidivierenden, rechtsseitigen Oberbauchschmerz auf, ohne daß ein positiver, objektiver Untersuchungsbefund (keine laborchemische Cholestase, kein dilatierter Ductus choledochus, keine Drainagestörung in ERCP) nachweisbar ist. Bei diesen Patienten stellt die endosonographische Papillardarstellung mit dem sonomorphologischen Bild einer Verdickung des ampullären Segments des Choledochus ein objektives Kriterium dar, um die Indikation zur endoskopischen Sphinkterotomie zu

stellen. Trotz Papillotomie werden 20-50 % der Patienten nicht dauerhaft (Typ I und II besser als Typ III) beschwerdefrei. Die Frage nach der Ursache des Therapieversagens bleibt in vielen Fällen ungeklärt [87]. Gründe für die weiterhin bestehenden oder erneut auftretenden Schmerzen nach endoskopischer Sphinkterotomie könnten z.B. sein: eine inadäquate Sphinkterotomie, bei der der Sphinkterapparat nicht komplett durchtrennt wurde, funktionelle oder organische Stenosen im Bereich des nicht durchtrennten Sphinkter pancreaticus, iatrogen induzierte Entzündungsreaktion mit erneuter entzündlicher Stenosierung, weiterhin bestehende chronische Pankreatitis, funktionelle Dyspepsie oder ein irritables Kolon [87].

4.6. Einfluß des endosonographischen Befundes auf diagnostischen und therapeutischen Ablauf

Bei pathologischen Prozessen der Papilla Vateri und der periampullären Region unterscheidet man histologisch entzündliche (fibroglanduläre Hyperplasie, Adenomyosis), benigne neoplastische (Papillenadenome, benigne endokrine Tumoren) und maligne neoplastische Prozesse (Papillenkarcinom, periampulläres Karcinom). Die differenzierten Therapiestrategien werden in erster Linie durch die Histologie, das Stadium des Tumors und die Operabilität der Patienten bestimmt. Die Endosonographie der Papilla Vateri und der periampullären Region erlaubt in dieser Situation einen umfangreichen diagnostischen Erkenntnisgewinn. So ist mit der EUS eine sensitive Primärdiagnostik von Papillenprozessen durch sonomorphologische Analyse mit Erarbeitung von Kriterien möglich, die Hinweise zur Dignität des Prozesses liefern. Im Staging des Papillenprozesses mit Abklärung der Resektabilität und der Indikationsstellung zum Einsatz lokaler Resektionsverfahren ist der EUS besonders hilfreich. Das diagnostische bzw. therapeutische Vorgehen im Rahmen einer ERCP kann durch den vorliegenden EUS-Befund beeinflusst werden. So wird durch den endosonographischen Nachweis eines Papillenprozesses die Indikation zur endoskopischen Papillotomie mit forcierter Tiefenbiopsie gestellt, selbst bei Patienten mit fehlender Cholestase oder endoskopisch unauffälliger Papille. Bei endosonographischem T1N0-Tumor und hohem operativen Risiko ermöglicht der EUS-Befund die Indikationsstellung zur endoskopischen Papillektomie. Durch endosonographischen Nachweis einer ampullären Verdickung im Sinne einer Papillitis stenosans kann bei entsprechender Symptomatik die Indikation zur therapeutischen Sphinkterotomie gestellt werden. Bei endosonographisch als irresektabel einzuschätzendem, infiltrativem Tumor wird eine endoskopisch palliative

Therapie durch Stenteinlage primär zu empfehlen sein. Diesen Patienten kann eine Explorativlaparotomie erspart werden. Eine iatrogene Manipulation an der Papilla Vateri (z.B. endoskopische Papillotomie) beeinflusst die Validität des EUS-Befundes negativ. Die EUS in Korrelation zu den Biopsieergebnissen ermöglicht es falsch negative Befunde (EUS: Zeichen der Infiltration, Biopsie: Adenom) frühzeitig zu erkennen.

Die Ergebnisse unserer Studie und die Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen konnten die große Bedeutung der Endosonographie in der Diagnostik von Prozessen der Papilla Vateri und der periampullären Region aufzeigen. Der EUS sollte frühzeitig und noch vor Durchführung einer diagnostischen oder therapeutischen ERCP (siehe Abbildung 4.1.) in den diagnostischen Ablauf eingeschlossen werden. Dadurch kann eine Weichenstellung für ein optimales diagnostisches und therapeutisches Vorgehen mit der Vermeidung von Wiederholungsuntersuchungen oder therapeutischen Zweiteingriffen erreicht werden.

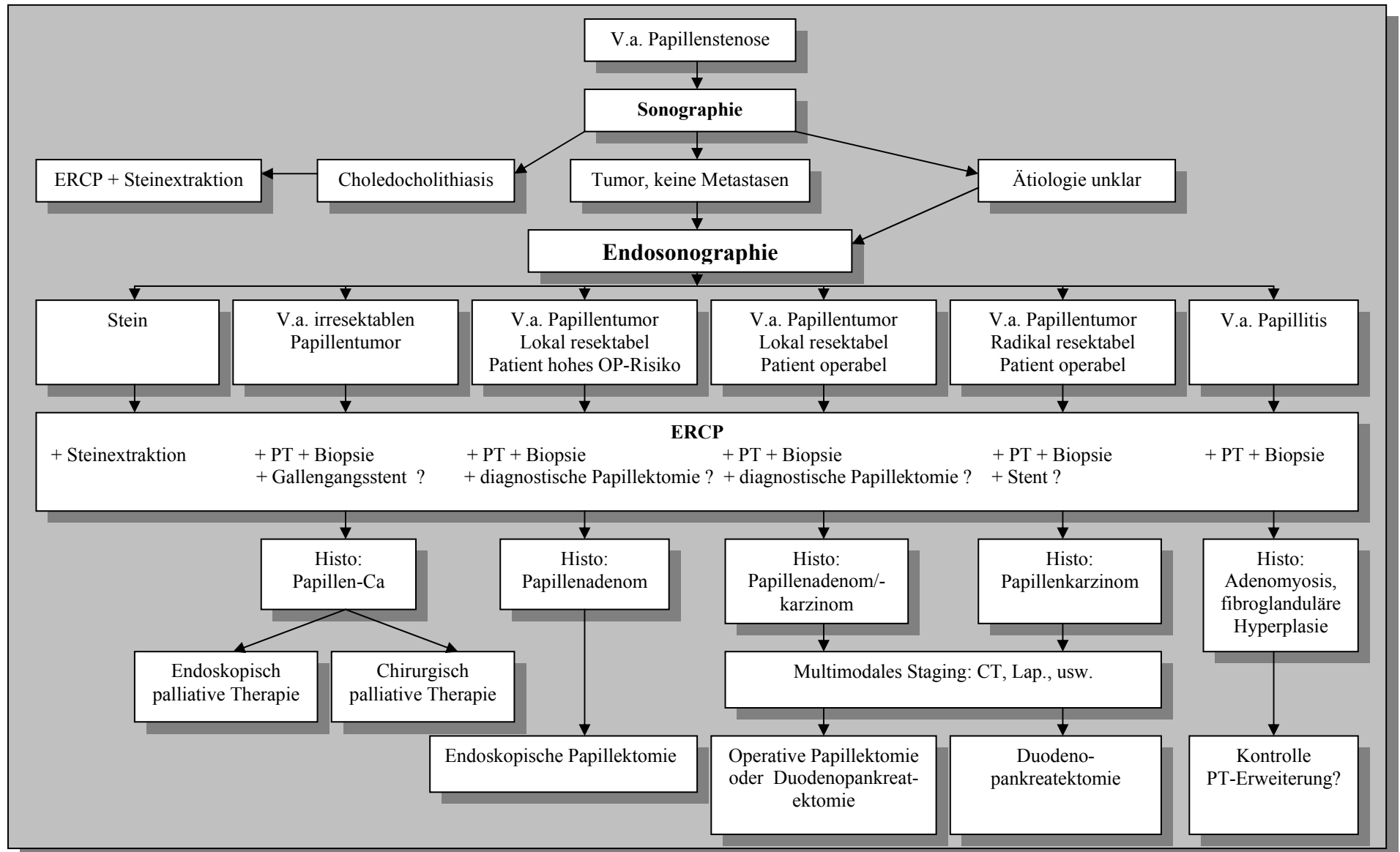


Abb. 4.1. Diagnostische Strategie bei Papillenstenosen unklarer Ätiologie

5. Zusammenfassung

Eine durch Gewebsneubildung verursachte Obstruktion der Papilla Vateri führt zum klinischen Bild eines Ikterus mit uncharakteristischen oder kolikartigen rechtsseitigen Oberbauchschmerzen und Übelkeit. Differentialdiagnostisch unterscheidet man dabei im wesentlichen chronisch entzündliche Papillenstenosen (fibroglanduläre Hyperplasie, Adenomyosis), präkanzeröse Tumoren (Papillenadenome) oder maligne Neoplasien (Papillenkazinome, periampulläre Karzinome). Durch die direkte intraduodenale Schallkopfpositionierung sind diese Prozesse einer endosonographischen Untersuchung zugänglich.

In einer retrospektiven Studie wurde die Bedeutung der Endosonographie in der Diagnostik von Prozessen der Papilla Vateri und der periampullären Region untersucht. Dabei wiesen in 4100 EUS-Untersuchungen des oberen Gastrointestinaltraktes (Mai 1993 bis Dezember 1999) 311 Patienten einen endosonographischen Prozeß der Papilla Vateri bzw. der periampullären Region auf. Von diesen 311 Fällen gelang bei 183 Patienten (108 Patienten mit entzündlichen Papillenveränderungen, 75 Patienten mit neoplastischen Papillenprozessen) eine histologische Sicherung durch Tiefenbiopsie, Resektionspräparat oder Obduktion. Die Recherche der Patientendaten wurde anhand des abteilungseigenen Archivs, von Patientenunterlagen aus 21 überweisenden Kliniken und den hausärztlichen Kontrolluntersuchungen durchgeführt.

Neoplasien der Papilla Vateri zeigen sich endoskopisch häufig als polypoide Papillentumoren ($35/75 = 46,7\%$) oder als Ulzeration der Papille ($9/75 = 12,0\%$). Auch eine makroskopisch prominente Papille ($14/75 = 18,7\%$) oder eine Stauung des biliopankreatischen Gangsystems ($53/75 = 70,7\%$) können indirekte Hinweise auf eine Papillenneoplasie sein. Bei $18,7\%$ der Patienten ($14/75$) konnte bei endoskopischem Normalbefund der Papillenprozeß mit der ERCP und der EUS dargestellt werden. In 4% der Fälle ($3/75$) war bei einem Normalbefund der Endoskopie und der ERCP allein der EUS in der Lage, die intraampulläre Neoplasie nachzuweisen. Somit erweist sich der EUS durch eine detailgetreue Darstellung der Papillenregion als zuverlässige Methode in der Primärdiagnostik von Papillenprozessen.

Bei dem endosonographischen Staging von Papillenneoplasien und periampullären Tumoren ergab sich im Vergleich mit dem pathologischen T-Staging ($n=56$ Resektionspräparate) für

das T-Stadium eine Sensitivität von 78,8 %, eine Spezifität von 88,1 %, ein positiver Vorhersagewert von 76,8 % und ein negativer Vorhersagewert von 89,7 %. Im endosonographischen N-Staging konnte eine Treffsicherheit von 77,1 % (Sensitivität: 72,2 %, Spezifität: 78,4 %, positiver Vorhersagewert: 50 %, negativer Vorhersagewert: 90,6 %) erreicht werden. Diese Ergebnisse bestätigen die Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen über die hohe Treffsicherheit des EUS im T- und N-Staging von Papillenprozessen.

Im Vergleich der Stagingergebnisse von Patienten mit nichtpapillotomierter Papille und Patienten nach endoskopischer Papillotomie sank die Treffsicherheit des endosonographischen T-Stagings um 12 % in der Patientengruppe mit Z. n. PT. Obwohl sich kein signifikanter Unterschied nachweisen ließ, zeigte sich doch eine Tendenz zum schlechteren Staging nach endoskopischer Papillotomie. Dies könnte in der schlechten endosonographischen Differenzierbarkeit zwischen Tumorgewebe und isodens erscheinenden, peripapillären Entzündungsinfiltraten begründet sein.

Neben der endosonographischen Differenzierung zwischen resektablen und irresektablen Tumoren kommt dem EUS-Staging Bedeutung auch bei der Abgrenzung von lokal begrenzten, nicht-infiltrativen Neoplasien von infiltrativen Tumoren der Papilla Vateri zu. Dies gelang in unserer Studie mit einer Trefferrate von 86,2 % im endosonographischen uT1-Staging (Sensitivität: 89,3 %, Spezifität: 85,7 %, positiver Vorhersagewert: 86,2 %, negativer Vorhersagewert: 88,9 %). Besonders durch die Etablierung von minimal invasiven Resektionsverfahren für Papillenadenome oder für T1-Papillenkarcinome bei inoperablen Patienten erlaubt das EUS-Staging eine stadiengerechte Therapie. So zeigte sich nach endosonographischer Indikationsstellung zur endoskopischen Papillektomie in den Verlaufskontrollen von 19 Patienten, daß im Kontrollzeitraum von 8-40 Monaten in 75 % der Fälle ein rezidivfreier Verlauf zu verzeichnen war.

Während neoplastische Papillenprozesse nur durch radikale Resektion Aussicht auf Kurativität haben, ist die endoskopische Sphinkterotomie die Therapie der 1. Wahl bei entzündlichen Papillenstenosen. Somit kommt dem EUS auch differentialdiagnostische Bedeutung bei der Diagnostik von Papillenprozessen zu. Eine endosonographische Verdachtsdiagnose zur Prozeßdignität kann allerdings nur durch Kombination mehrerer EUS-Merkmale gestellt werden. So konnte endosonographisch eine Differenzierung von infiltrativen Neoplasien (meist echoarm, inhomogen, irreguläre Kontur, Einbeziehung von

Nachbarstrukturen, malignitätssuspekte Lymphknoten) bzw. einer lokal begrenzten T1-Neoplasie (glatte Kontur, auf Papille begrenzt, gemischt echogen, exzentrisches Wachstum) von einer Papillitis stenosans (präpapilläres, die Papille und den distalen Gallengang einbeziehendes, echoarmes oder echodichtes, konzentrisches Gewebsplus mit zentraler Lumeneinengung und filiform einlaufenden Ductus choledochus) in 82 % erreicht werden (Sensitivität: 92,3 %, Spezifität: 75,3 %, positiver Vorhersagewert: 70,6 %, negativer Vorhersagewert: 93,8 %). Diese Ergebnisse verdeutlichen die hohe Treffsicherheit der Endosonographie in der Dignitätsdifferenzierung von entzündlichen und neoplastischen Papillenprozessen, erlauben aber keinesfalls einen Verzicht auf die histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose. Somit ist bei Nachweis eines endosonographischen Papillenprozesses zwingend eine endoskopische Papillotomie mit forcierter Tiefenbiopsie zu fordern. Bei der schwierigen Interpretation von Papillenbiopsien (z.B. V.a. basale Entartung bei bioptischen Nachweis von Adenomanteilen) kann der Vergleich mit der endosonographisch morphologischen Verdachtsdiagnose hilfreich sein und Anlaß zu wiederholten forcierten Biopsien oder einer diagnostischen Papillektomie geben. Gleichzeitig kann durch die endoskopische Sphinkterotomie nach endosonographischer Diagnose einer Papillitis stenosans in 77,8 % der Fälle (35/45 Patienten) dauerhaft eine Beschwerdefreiheit (Schmerzfreiheit, Rückgang der Gallengangsstauung) erreicht werden. Besonders bei Patienten mit wiederholten Schmerzepisoden bei fehlenden Cholestasezeichen in der laborchemischen Untersuchung oder in der ERCP (SOD Typ III) kann der endosonographische Nachweis einer Papillitis die Indikation zu einer endoskopischen Papillotomie stellen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse unserer Untersuchung, daß der Endosonographie ein hoher Stellenwert in der Primärdiagnostik, im Staging und in der Differenzierung von Papillenprozessen zukommt. Somit ist zu empfehlen, daß bei Verdacht auf eine Papillenstenose der EUS frühzeitig und vor Durchführung einer ERCP Einsatz in den diagnostischen Ablauf finden sollte, um das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen adäquat zu beeinflussen.

6. Literaturverzeichnis

1. Ahmad N, Kochmann ML:
EUS instrumentation and accessories: a primer
Gastrointestinal Endoscopy 2000; 52 No.6 (Suppl): 2-5
2. Alstrup N, Burcharth F, Hauge Ch, Horn Th:
Transduodenal exzision of tumors of the ampulla of Vater.
Eur J Surg 1996; 162: 961-967
3. Chak A:
Endosonographic-guided therapy of pancreatic pseudocysts.
Gastrointestinal Endoscopy 2000; 52 No.6 (Suppl): 23-27
4. Anderson TM, Pitt HA, Longmire WP Jr.:
Experience with sphincteroplasty and sphincterotomy in pancreatobiliary surgery.
Ann Surg 1985 Apr; 201 (4): 399-406
5. Arendt R, Liebe S, Weber J:
Diagnostik von Funktionsstörungen des Sphincter Oddi.
Münch. Med. Wschr. 132 (1990); 39: 584-587
6. Awad S, Colletti L, Mulholland M, Knol J, Rothman ED, Scheiman J, Eckhauser FE:
Multimodality staging optimizes resectability in patients with pancreatic and ampullary cancer.
Ann Surg 1997; 63 (7): 634-638
7. Bayraktar Y, Ozenc A, Ozdemir A, Oksuzoglu G, Coskun T, Kayhan B, Thiel DH van, Uzunalimoglu B:
Periampullary carcinoma detected after sphincterotomy.
Hepato-Gastroenterology 1996; 43: 1454-1460

8. Beger HG, Staibl L, Schoenberg MH:
Ampullectomy for adenoma of the papilla and ampulla of Vater.
Langenbecks-Arch-Surg. 1998; 383: 190-193

9. Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, Bedogni G:
Endoscopic snare papillectomy in patients with familial adenomatous polyposis and ampullary adenoma.
Endoscopy 1997; 29: 685-688

10. Bhutani MS:
Endoscopic ultrasound in pancreatic diseases. Indications, limitations, and the future.
Gastroenterol-Clin-North-Am. 1999 Sep; 28 (3): 747-770

11. Binmoeller KF, Boaventura S, Ramsperger K, Soehendra N:
Endoscopic snare excision of benign adenomas of the papilla of Vater.
Gastrointest Endosc. 1993 Mar-Apr; 39 (2): 127-131

12. Bleau BL, Gostout CJ:
Endoscopic treatment of ampullary adenomas in familial adenomatous polyposis.
J Clin Gastroenterol 1996 Apr; 22 (3): 237-241

13. Boender J, Blankenstein M van, Nix GA, Wilson JHP, Dees J:
Endoscopic papillotomy in biliary tract pain and fluctuating cholestasis with common bile duct dilation and small gallbladder stones.
Endoscopy 1992; 24: 203-207

14. Bosseckert H, Kühne R:
Das Papillenkarzinom und –adenom – Diagnostik und Therapie.
Schweiz Rundschau Med. 1990; 79 (17): 530-532

15. Brambs HJ, Claussen CD:
Pancreatic and ampullary carcinoma. Ultrasound, CT, MRT and Angiography.
Endoscopy 1993; 25: 58-68

16. Bratzke H, Rauch E:
Tödliche Komplikationen bei endoskopischer Papillotomie.
Dtsch. med. Wschr. 1990; 115: 300-303

17. Brieler HS:
Chirurgische Differentialindikation bei gutartigen Tumoren an der Papilla Vateri.
Chirurg. 1985 Jul; 56 (7): 466-468

18. Büchler M, Rampf W, Baczako K, Lobeck H, Merkle P, Bittner R, Krautzberger W, Beger HG:
Klinik und Feinstruktur des Papillenkarcinoms.
Dtsch. med. Wschr. 1984; 109: 1629-1634

19. Burt RW, Rikkers LF, Gardner EJ, Lee RG, Tolman KG:
Villous adenoma of the duodenal papilla presenting as necrotizing pancreatitis in a patient with Gardner's syndrom.
Gastroenterology 1987; 92: 532-535

20. Burtin P, Palazzo L, Canard JM, Person B, Oberti F, Boyer J:
Diagnostic strategies for extrahepatic cholestasis in indefinite origin: Endoscopic ultrasonography or retrograde cholangiography? Results of a prospectiv studie.
Endoscopy 1997; 29: 349-355

21. Buscail L, Pagès Ph, Berthèlemy Ph, Fourtanier G, Frexinos J, Escourrou J:
Role of EUS in the managment of pancreatic and ampullary carcinoma: a prospectiv study assessing resectability and prognosis.
Gastrointestinal Endoscopy 1999; 50 (1): 23-40

22. Busse HJ, Drescher T, Kröner M, Heine R, Schlee H, Dietrich R:
Status of ultrasound diagnosis in differential cholestasis diagnosis.
Z Gastroenterol 1993 Feb; 31 Suppl 2: 39-41

23. Cahen DL, Fockens P, Wit LTh de, Offerhaus GJA, Obertop H, Gouma DJ:
Local resection or pancreaticoduodenectomy for villous adenoma of the ampulla of Vater diagnosed before operation.
British Journal of Surgery 1997; 84: 948-951
24. Cannon ME, Carpenter SL, Elta GH, Nostrant TT, Kochman ML, Ginsberg GG, Stotland B, Rosato EF, Morris JB, Eckhauser F, Scheiman JM:
EUS compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms.
Gastrointestinal Endoscopy 1999; 50 (1): 27-33
25. Chak A, Canto MI, Rösch Th, Dittler HJ, Hawes RH, Tio TL, Lightdale ChJ, Boyce HW, Scheiman J, Carpenter SL, Van Dam J, Kochman ML, Sivak MV:
Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors.
Gastrointestinal Endoscopy 1997; 45 (6): 468-473
26. Chen YK, Foliente RL, Santoro MJ, Walter MH, Collen MJ:
Endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis: Increased risk associated with nondilated bile ducts and sphincter of oddi dysfunction.
Am J Gastroenterol 1994; 89 (3): 327-333
27. Chung JP, Cho JS, Parg YN, Lee SJ, Chung JB, Lee SI, Kang JK, Kim KW, Chi HS:
Obstructive jaundice and acute cholangitis due to papillary stenosis.
Yonsei-Med-J. 1999 Apr; 40 (2): 191-194
28. Dancygier H, Nattermann C:
The role of endoscopic ultrasonography in biliary tract disease: Obstructive jaundice.
Endoscopy 1994; 26: 800-802
29. Derrick FM
Biopsies of the ampullary region in patients suspected to have sphincter of Oddi dysfunction – Comment.
Gastrointestinal Endoscopy 1996 Aug; 44 (2): 208

30. Diel R, Hamborg V, Krüger Ch:
Primäre Adenomyomatose des Ductus choledochus als seltene Ursache eines Verschlusßikterus.
Z Gastroenterol 1989; 27: 228-232
31. Dorandeu A, Raoul JL, Siriser F, Leclercq-Rioux N, Gosselin M, Martin ED, Ramée MP, Launois B:
Carcinoma of the ampulla of Vater: prognostic factors after curativ surgery: a series of 45 cases
Gut 1997; 40: 350-355
32. Farrell RJ, Khan MI, Noonan N, O'Byrne K, Keeling PWN:
Endoscopic papillectomy: a novel approach to difficult cannulation.
Gut 1996; 39: 36-38
33. Farthmann EH, Räddecke J:
Das Postcholecystektomie-Syndrom
Chirurg 1993; 64: 994-999
34. Finney DJ, Latscha R, Benett BM, Hsu P, Pearson ES:
Tables for testing significance in a 2x2 contingency table.
Puplished at the University Cambridge 1963
35. Fockens P, Huibregtse K:
Staging of pancreatic and ampullary cancer by endoscopy.
Endoscopy 1993; 25; 52-57
36. Födisch H, Bargmann W (Hrsg), Doerr W (Hrsg):
Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri.
Georg Thieme Verlag; Stuttgart

37. Futakawa N, Kimura W, Wada Y, Muto T:
Clinicopathological characteristics and surgical procedures for carcinoma of the papilla of Vater.
Hepato-Gastroenterology 1996; 43: 260-267
38. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J, Venu RP:
The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi-dysfunction.
New England Journal Of Medicine 1989; 320 (2): 82-87
39. Guelrud M:
Papillary stenosis
Endoscopy 1988 Aug; 20 Suppl 1: 193-202
40. Gunaratnam NT, Wong GY, Wiersema MJ:
EUS-guided celiac plexus block for the management of pancreatic pain.
Gastrointestinal Endoscopy 2000; 52 No.6 (Suppl): 28-34
41. Hardt PD, Doppl WE, Klör HU, Hinrichs B:
Die seltene Kombination eines Phäochromozytoms und eines somatostatinreichen neuroendokrinen Tumors der Papilla Vateri (Karzinoid) bei einem Patienten mit Neurofibromatose von Recklinghausen (NvR).
Z Gastroenterol 1998; 36: 233-238
42. Hermanek P:
TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 4. Auflage
Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York; 1987
43. Hogan W:
The post-cholecystectomy syndrom: the role of sphincter-of-Oddi dysfunction.
Bildgebung 1992 Mar; 59 Suppl 1: 42-50

44. Hulbregtse K, Tytgat GNJ:
Carcinoma of the ampulla of Vater: The endoscopic approach.
Endoscopy 1988; 20: 223-226
45. Hwang JS, Lai KH, Lo GH, Wang EM, Wang NM, Cheng JS, Peng NJ, Hwang RL, Chang ChF:
The efficacy of endoscopic sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction.
Chin Med J (Taipei) 1996; 57: 177-183
46. Itoh A, Goto H, Naitoh Y, Hirooka Y, Furukawa T, Hayakawa T:
Intraductal ultrasonography in diagnosing tumor extension of cancer of the papilla of Vater.
Gastrointestinal Endoscopy 1997; 45 (3): 251-260
47. Karl RC, Carey LC:
Impact of staging on treatment of pancreatic and ampullary cancer.
Endoscopy 1993; 25: 69-74
48. Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, Kitagawa H, Miyazaki I:
Surgical strategy for carcinoma of the papilla of Vater on the basis of lymphatic spread and mode of recurrence.
Surgery 1997 Jun; 121 (6): 611-617
49. Kimchi NA, Mindrul V, Broide E, Scapa E:
The contribution of endoscopy and biopsy to the diagnosis of periampullary tumors.
Endoscopy 1998; 30 (6): 538-543
50. Kniemeyer HW, Meyer W, Borchard F, Kaschner A, Wolff G:
Benigne epitheliale Neoplasien der Papilla Vateri.
Z Gastroenterologie 1983; 21: 330-341
51. Krinsky ML, Binmoeller KF:
EUS-guided investigational therapy for pancreatic cancer.
Gastrointestinal Endoscopy 2000, 52 No.6 Suppl: 35-38

52. Kubo H, Chijiwa Y, Hamada S, Matsui N, Nawata H:
Pre-operative staging of ampullary tumours by endoscopic ultrasound.
Br-J-Radiol. 1999 May; 72 (857): 443-447
53. Langhorst J, Schuhmacher B, Preiss C, Torzewski M, Neuhaus H:
35jährige Patientin mit einem metastasierten Karzinoid der Papilla Vateri – Fallbericht
und Literaturübersicht.
Z Gastroenterol 1999; 37: 795-802
54. Lehman GA, Sherman S:
Sphincter of Oddi dysfunction.
International Journal of Pancreatology 1996 Aug; 20 (1): 11-25
55. Limberg B:
Sonographie des Gastrointestinaltrakts
Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg: 1998
56. Mahajan SK, Mahajan LA, Malangoni MA, Jain S:
Somatostatinoma of the ampulla of Vater.
Gastrointestinal Endoscopy 1996 Nov; 44 (5): 612-614
57. Manoukian AV, Schmalz MJ, Geenen JE, Hogan WJ, Venu RP, Johnson K:
The incidence of post-sphincterotomy stenosis in group II patients with sphincter of Oddi
dysfunction.
Gastrointestinal Endoscopy 1993; 39 (4): 496-498
58. Materne R, Van Beers BE, Gigot JF, Jamart J, Geubel A, Pringot J, Deprez P:
Extrahepatic biliary obstruction: magnetic resonance imaging compared with endoscopic
ultrasonography.
Endoscopy 2000 Jan; 32 (1): 3-9

59. Menzel J, Hoepffner N, Sulkowski U, Reimer P, Heinecke A, Poremba C, Domschke W:
Polypoid tumors of the major duodenal papilla: preoperativ staging with intraductal US,
EUS and CT – a prospectiv, histopathologically controlled study.
Gastrointestinal Endoscopy 1999 Mar; 94 (3 Pt 1): 349-357
60. Mergener K, Gottfried MR, Feldman JM, Branch MS:
Carcinoid of the ampulla of Vater presenting as acute pancreatitis.
Am J Gastroenterol 1996 Nov; 91 (11): 2426-2427
61. Michelassi F, Erroi F, Dawson PJ, Pietrabissa A, Noda S, Handcock M, Block GE:
Experiences with 647 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of pancreas,
and distal common bile duct.
Ann. Surg. 1989 Oct; 210 (4): 544-554
62. Moody FG:
Pathogenesis and treatment of inflammatory lesions of the papilla of Vater.
Jpn-J-Surg. 1985 Sep; 15 (5): 341-347
63. Moody FG, Calabuig R, Vecchio R, Runkel N:
Stenosis of the sphincter of Oddi.
Surg-Clin-North-Am. 1990 Dec; 70 (6): 1341-1354
64. Mukai H, Nakajima M, Yasuda K, Mizuno S, Kawai K:
Evaluation of endoscopic ultrasonography in the pre-operativ staging of carcinoma of the
ampulla of Vater and common bile duct.
Gastrointestinal Endoscopy 1992 Nov-Dec; 38 (6): 676-683
65. Mukai H, Yasuda K, Nakajima M:
Tumors of the papilla and distal common bile duct.
Gastrointestinal Endoscopy Clinics Of North America 1995; 5 (4), 763-771

66. Nakao A, Harada A, Nonami T, Kishimoto W, Takeda S, Ito K, Takagi H:
Prognosis of cancer of the duodenal papilla of Vater in relation to clinicopathological tumor extension.
Hepato-Gastroenterol. 1994; 41: 73-78
67. Namieno T, Koito K, Muraoka Sh, Sato N, Shimamura T, Uchino J:
Carcinoma of the ampulla of Vater with superficial and three-dimensional spread into duodenum and common bile and pancreatic ducts.
Dig Surg. 1997; 14: 319-322
68. Nattermann C:
Indications for endosonography in tumors of the pancreas and bile ducts.
Bildgebung 1995 Oct; 62 Suppl 2: 35-39
69. Nattermann C, Dancygier H:
Endosonography in malignant extrahepatic obstructive jaundice.
Bildgebung 1992 Jun; 59 (2): 76-79
70. Nattermann C, Dancygier H:
Endosonographie in der Onkologie des oberen Magen-Darm-Traktes.
Schweiz Med Wochenschr. 1993; 123: 919-931
71. Nattermann C, Goldschmidt AJW, Dancygier H:
Endosonographie in der Diagnostik von Pankreastumoren.
Dtsch. med. Wschr. 1995; 120: 1571-1576
72. Pfaffenbach B, Lux G:
Der klinische Stellenwert der endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion.
Leber Magen Darm 2000; 30 (2): 71-77
73. Ponchon T, Ancia N, Mitchell R, Chavaillon A, Bory R, Hedelius F:
Biopsies of the ampullary region in patients suspected to have sphincter of Oddi dysfunction.
Gastrointestinal Endoscopy 1995; 42 (4): 296-300

74. Ponchon T, Berger F, Chavaillon A, Bory R, Lambert R:
Contribution of endoscopy to diagnosis and treatment of tumors of the ampulla of Vater.
Cancer 1989 Jul 1; 64 (1): 161-167
75. Rabenstein Th, Ruppert Th, Schneider Th, Hahn EG, Ell Ch:
Benefits and risks of needle-knife papillotomy.
Gastrointestinal Endoscopy 1997; 46 (3): 207-211
76. Remmele W:
Pathologie, 2.Auflage
Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York; (1998) 323-361
77. Rösch Th:
Endoskopischer Ultraschall bei Erkrankungen von Pankreas und Gallenwegen.
Medizinische Habilitationsschrift, Technische Universität München;
78. Rösch Th, Braig Ch, Gain Th, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, Classen M:
Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. –
Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography.
Gastroenterology 1992; 102: 188-193
79. Rösch Th, Classen M:
Endosonographie in der Gastroenterologie – Eine Zwischenbilanz.
Z Gastroenterol 1992; 30: 473-480
80. Rösch Th, Classen M:
Richtlinien für endoskopische Untersuchungen in der Gastroenterologie:
Endosonographie bei Tumoren des Gastrointestinaltraktes.
Z Gastroenterol 1992; 30: 167-170
81. Rösch Th, Classen M:
Endosonographie – eine Bereicherung der Pankreasdiagnostik ?
Schweiz Med Wochenschr 1993; 123: 1059-1068

82. Ryu M, Kinoshito T, Konishi M, Kawano N, Arai Y, Tanizaki H, Ho Cho M:
Segmental resection of the duodenum including the papilla of Vater for focal cancer in adenoma.
Hepato-Gastroenterology 1996; 43: 835-838
83. Sauvanet A, Chapuis O, Hammel P, Flejou JF, Ponsot P, Bernades P, Belghiti J:
Are endoscopic procedures able to predict the benignity of ampullary tumors?
Am-J-Surg. 1997 Sep; 174 (3): 355-358
84. Schamilow SA, Nitschitailo ME, Semin MD:
Diagnostik und Therapie der benignen Stenosen der Papilla Vateri.
Zentralbl-Chir. 1989; 114 (17): 442-427
85. Schulz JE, Wegener K, Riemann JF:
Die Bedeutung der Papillenbiopsie bei Abflußstörungen der Papilla Vateri.
Leber Magen Darm 1990; 2: 71-75
86. Shah IA, Dolan WV, Ramirez FC, Iqbal J:
Diagnosis of early peri-ampullary carcinoma.
Dig Surg 1997; 14: 323-326
87. Steinberg WM:
Sphincter of Oddi dysfunction: A clinical controversy.
Gastroenterology 1988; 95: 1409-1415
88. Stolte M, Lux G:
Duodenum und Papilla Vateri: Tumoren und tumorähnliche Läsionen – Ein klinisch-pathologisches Gespräch.
Leber Magen Darm 1983; 13 (6): 227-241
89. Stolte M, Pscherer C:
Adenoma-carcinoma sequence in the papilla of Vater.
Scand J Gastroenterol 1996; 31: 376-382

90. Sugiyama M, Kimura W, Muto M, Yahagi M, Ichinose M, Miki K:
Endoscopic resection of adenoma of the minor papilla.
Hepato-Gastroenterology 1999; 46: 189-192
91. Tarnasky PR, Palesch YJ, Cunningham JT, Mauldin PD, Cotton PB, Hawes RH:
Pancreatic stenting prevents pancreatitis after biliary sphincterotomy in patients with
sphincter of Oddi dysfunction.
Gastroenterology 1998; 115: 1518-1524
92. Taschieri AM, Elli M, Rovati M, Porretta T, Montecamozzo G, Gerlinzani S, Cristaldi M:
Carcinoma of the Head of the pancreas: Review of 67 cases and comparison with 27
additional periampullary carcinomas.
Hepato-Gastroenterology 1995; 42: 1023-1025
93. Testoni PA, Tittobello A:
Long-term efficacy of endoscopic papillo-sphincterotomy for common bile duct stones
and benign papillary stenosis.
Surg Endosc 1991; 5: 135-139
94. Tio TL:
Gastrointestinal TNM cancer staging by endosonography.
Igaku-Shoin Medical Publishers; New York Tokyo: 1995
95. Tio TL, Sie LH, Kallimanis G, Luiken G, Kimmings AN, Huibregtse K, Tytgat G:
Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: Comparison between endosonography
and surgery.
Gastrointestinal Endoscopy 1996; 44 (6): 706-713
96. Tio TL, Tytgat G, Cikot R, Houthoff HJ, Sars PR:
Ampullopapillary carcinoma: Preoperative TNM classification with endosonography.
Radiology 1990; 175: 455-461

97. Treitschke F, Beger HG, Meessen D, Schoenberg MH:
Gutartige Tumore der Papilla Vateri.
Dtsch. med. Wschr. 2000; 125: 1030-1034
98. Wehrmann T, Aharonoff H, Dietrich CF, Caspary WF, Lembcke B:
Erlauben sonographische Parameter die Diagnose einer biliären Sphinkter-Oddi-Dysfunktion?
Z Gastroenterol 1997; 35: 449-457
99. Wehrmann T, Zipf A, Caspary WF, Jung M:
Sphinkter-Oddi-Dysfunktion bei „idiopathischer“ rezidivierender Pankreatitis.
Dtsch. med. Wschr. 1996; 121: 781-787
100. Kraus M, Birth M, Bruch HP:
Endoluminale und endorektale Sonographie.
In: Weiser HF, Birth M (Hrsg.):
Viszeralchirurgische Sonographie – Lehrbuch und Atlas.
Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York; (2000) 487-529
101. Will U, Bosseckert H, Schröder H, Kähler G, Raabe G:
Probleme in der Diagnostik und Therapie des juxtapapillären, tubulovillösen Adenoms.
Z Gastroenterol 1999; 37: 1013-1017
102. Wittekind Ch, Wagner G:
TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Auflage
Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo; 1997
103. Witzigmann H, Möbius Ch, Uhlmann D, Geißler F, Tannapfel A, Halm U, Hauss J:
Behandlungskonzept von Adenomen der Papilla Vateri.
Chirurg 2000; 71: 196-201

104. Wurbs D:
Papillenstenosen
In: Hornbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler:
Innere Medizin in Praxis und Klinik. Band 4; 4. Auflage
Georg-Thieme-Verlag; Stuttgart: (1992) 15.258-15.260
105. Yasuda K, Mukai H, Cho E, Nakajima M, Kawai K:
The use of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of carcinoma of
the papilla of Vater.
Endoscopy 1988; 20: 218-222
106. Yoshida T, Matsumoto T, Morii Y, Shibata K, Fujii K, Aramaki M, Kitano S:
Carcinoid somatostatinoma of the papilla of Vater: A case report.
Hepato-Gastroenterology 1998; 45: 451-453
107. Ziegler K:
Atlas der gastroenterologischen Endosonographie.
Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart; 1991
108. Zinsser E, Hoffmann A, Will U, Koppe P, Bosseckert H:
Erfolgs- und Komplikationsraten der diagnostischen und der therapeutischen
endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie-eine prospektive Studie.
Z Gastroenterol 1999; 37: 707-713

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. Bosseckert möchte ich für die Bereitstellung des Themas und die Ermöglichung der Arbeit an der Klinik für Innere Medizin I in Jena danken.

Herrn OA Dr. med. U. Will gilt mein besonderer Dank für die Bereitstellung des Themas, für die stetige wissenschaftliche Unterstützung und die zahlreichen Anregungen die wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Frau U. Günther und alle Mitarbeiter/-innen der Abteilung Endoskopie möchte ich für die Unterstützung bei organisatorischen Fragen danken.

Herrn Dr. M. Horn gilt mein Dank für die zahlreichen Anregungen und Hinweise bei der statistischen Datenauswertung.

Herrn Prof. Dr. G. Raabe möchte ich für die Beratung bei speziellen pathologischen Fragen danken.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern und Katja Henschler für die ständige Unterstützung und den privaten Rückhalt.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: OA Dr. med. U. Will, Dr. M. Horn

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine im wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 15.04.2002

Christian Ehrhardt

Lebenslauf

Name: Ehrhardt
Vorname: Christian
Geburtsdatum: 16.12.76
Geburtsort: Zwickau
Familienstand: ledig

Schulausbildung:

1983 – 1991 Polytechnische Oberschule Kirchberg
1991 – 1992 Leistungsklasse an der Polytechnischen Oberschule Kirchberg
1992 – 1995 Christoph-Graupner-Gymnasium Kirchberg
Juli 1995 Abitur

1995 – 1996 Zivildienst an der „Förderschule für geistig Behinderte“

seit 1996 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
September 1998 Ärztliche Vorprüfung
September 1999 1. Staatsexamen
April 2002 2. Staatsexamen

Ort, Datum

Unterschrift