

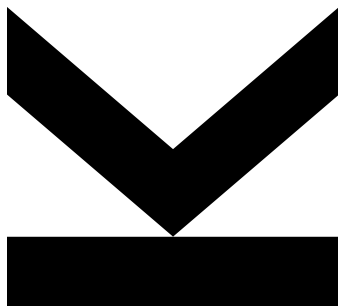
Eingereicht von
Julia Veit

Angefertigt am
**Ordensklinikum
Barmherzige Schwestern
Linz – Abteilung für
Gastroenterologie**

Beurteiler / Beurteilerin
**Prim. Univ.- Prof. Dr.
Rainer Schöfl**

November 2023

TREFFSICHERHEIT, LERNKURVE UND SICHERHEIT DER ENDOSONOGRAPHISCHEN FEINNADELPUNKTION BEI SUSPEKTEN LÄSIONEN DES PANKREAS – EINE RETROSPEKTIVE DATENAUSWERTUNG



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Linz, 23.11.2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read "J. V. bit". The signature is written in a cursive, somewhat stylized font.

GENDER ERKLÄRUNG

In der folgenden Arbeit wird zur besseren Lesbarkeit auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Es sind immer beide Geschlechter angesprochen und gemeint, sofern zutreffend.

Inhaltsverzeichnis

1. ABSTRAKT IN DEUTSCH.....	6
2. ABSTRAKT IN ENGLISCH.....	7
3. EINLEITUNG	8
4. LITERATURE REVIEW	9
4.1. PANKREASKARZINOM	9
4.1.1. EPIDEMIOLOGIE	9
4.1.2. ÄTIOLOGIE	9
4.1.3. PATHOLOGIE	10
4.1.4. SYMPTOME	10
4.1.5. THERAPIE	11
4.1.6. PROGNOSE	13
4.2. DIFFERENTIALDIAGNOSEN DES PANKREASKARZINOMS	14
4.2.1. ZYSTISCHE PANKREASLÄSIONEN	14
4.2.2. NEUROENDOKRINE NEOPLASMEN DES PANKREAS	16
4.2.3. PANKREASMETASTASEN	19
4.2.4. PANKREATITIS	19
4.3. DIAGNOSEALGORITHMUS.....	21
4.3.1. DIAGNOSTIK BEI NEU AUFGETRETENEN SYMPTOMEN	21
4.3.2. DIAGNOSTIK BEI SOLIDEN PANKREASLÄSIONEN	21
4.3.3. DIAGNOSTIK BEI ZYSTISCHEN PANKREASLÄSIONEN.....	21
4.4. ENDOSONOGRAPHISCHE FEINNADELPUNKTION.....	23
4.4.1. GESCHICHTE DER EUS-FNA: FORTSCHRITTE UND MEILENSTEINE	23
4.4.2. TERMINOLOGIE	23
4.4.3. EQUIPMENT	24
4.4.4. TECHNIK UND DURCHFÜHRUNG	26
4.4.5. INDIKATIONEN	28
4.4.6. KONTRAINDIKATIONEN UND KOMPLIKATIONEN	29
5. EMPIRISCHER TEIL	30
5.1. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	30
5.2. METHODIK, PATIENTENKOLLEKTIV, GRUNDLAGE UND ETHIK	30
5.3. DATENMANAGEMENT UND STATISTIK.....	31
5.4. ERHOBENE PARAMETER.....	31
6. ERGEBNISSE	32
6.1. PATIENTENKOLLEKTIV UND UMGEBUNG	32
6.2. EQUIPMENT UND LÄSIONSEIGENSCHAFTEN.....	32

6.3.	PUNKTION UND ERGEBNIS	33
6.4.	KOMPLIKATIONEN UND AUFENTHALTSDAUER	37
6.5.	TUMORMARKER	37
7.	<u>VERGLEICH MIT DER LITERATUR</u>	38
8.	<u>KOMMENTAR ZUR LERNKURVE</u>	40
9.	<u>DISKUSSION</u>	41
10.	<u>FAZIT DEUTSCH</u>	43
11.	<u>FAZIT ENGLISCH</u>	44
12.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	45
13.	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	48
14.	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	48

1. Abstrakt in Deutsch

Hintergrund und Ziele: Die Endosonographische Feinnadelpunktion ist der diagnostische Standard zur Abklärung pankreatischer Läsionen. In der Literatur können dafür Sensitivitäten und Spezifitäten von 85 bis 90% und 95 bis 99% erzielt werden. Eine möglichst hohe diagnostische Genauigkeit ist essenziell, um Übertherapien zu vermeiden, jedoch tatsächlich notwendige Interventionen frühestmöglich einleiten zu können. In dieser Datenauswertung wird überprüft, ob die Ergebnisse der bestehenden Studien reproduziert werden können. Von primärem Interesse sind dabei Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit der Methode. Sekundär werden unter anderem das Auftreten von unerwünschten Ereignissen sowie eine mögliche Lernkurve untersucht.

Methodik: Die Arbeit basiert auf der retrospektiven Auswertung von Daten, die vom Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern und Elisabethinen bereitgestellt werden. Sie betreffen den Zeitraum von 2006 bis 2023 und die Einsicht erfolgt über das Krankenhaus-Informationssystem „SAP® Logon Pad 740“. Das Patientenkollektiv setzt sich aus 165 Teilnehmern zusammen. Voraussetzung für den Einschluss ist die Durchführung einer Endosonographischen Feinnadelpunktion (EUS-FNA/FNB) im Zeitraum sowie das Vorliegen einer Diagnosesicherung per Follow-Up (benigne Fälle), chirurgischer Exstirpation oder fatalem Verlauf (maligne Fälle). Als Quelle für die Daten werden neben Endoskopie-Berichten und -Befunden, Arztbriefe, Histologische/Zytologische-Befunde der Pathologie und OP-Berichte eingesehen. Zur statistischen Auswertung der Daten wird Microsoft® Excel verwendet.

Ergebnisse: Die Sensitivität und die Spezifität betrugen auf den gesamten Zeitraum bezogen und alle Proben einbeziehend 89,1% und 100%. Die Treffsicherheit ergab über alle Jahre hinweg 77%. In zwei Fällen wurde eine Komplikation dokumentiert und es zeichnete sich eine Lernkurve ab.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der Arbeit decken sich mit jenen der aktuellen Literatur und rechtfertigen durch ihre hohe diagnostische Genauigkeit den Einsatz der EUS-FNB als Standardmethode zur Abklärung benigner und maligner pankreatischer Läsionen. Auch liefert sie die Basis weiterer molekularer Diagnosemethoden, beispielsweise dem Next Generation Sequencing (NGS), und Probenmaterial für zukünftige Immuntherapien.

2. Abstrakt in Englisch

Background and intentions: Endosonographic fine needle biopsy is the diagnostic standard for the clarification of pancreatic lesions. In the literature, sensitivities and specificities of 85 to 90% and 95 to 99% can be achieved. The highest possible diagnostic accuracy is needed to avoid overtreatment, but also to be able to initiate interventions that are actually necessary as early as possible. In this data analysis, we will examine whether the results of the existing studies can be reproduced. Sensitivity, specificity and accuracy of the method are of primary interest. Secondary aspects to be investigated include the occurrence of adverse events and a possible learning curve.

Methods: The work is based on the retrospective evaluation of data provided by the Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern und Elisabethinen. They cover the period from 2006 to 2023 and access is via the hospital information system "SAP® Logon Pad 740. The patient collective is composed of 165 participants. The prerequisite for inclusion is the performance of an endosonographic fine needle aspiration (EUS-FNA/FNB) during the period as well as the presence of a confirmatory diagnosis per follow-up (benign cases), surgical extirpation or fatal outcome (malignant cases). In addition to endoscopy reports and findings, physician's letters, histological/cytological findings from the pathology department and operating room reports are used as sources for the data. For statistical analysis of the data, Microsoft® Excel is used.

Results: Sensitivity and specificity were 89.1% and 100%, respectively, for the entire period and including all samples. The accuracy was 77% over all years. In two cases, a complication was documented and a learning curve was evident.

Conclusion: The results of this work are in line with those of the current literature and justify the use of EUS-FNB as a standard method for the evaluation of benign and malignant pancreatic lesions due to its high diagnostic accuracy. It also provides the basis for further molecular diagnostic methods, such as next generation sequencing (NGS), and sample material for future immunotherapies.

3. Einleitung

Die Endosonographische Feinnadelpunktion (EUS-FNA) hat sich innerhalb der letzten 30 Jahre von einer reinen Bildgebungsmodalität zu einem wichtigen diagnostischen und therapeutischen Verfahren entwickelt.

Zu Beginn der 1980er Jahre kam die Endosonographie erstmals zum Einsatz und im Jahre 1991 wurden zum ersten Mal Ergebnisse einer Endosonographischen Feinnadelpunktion (EUS-FNA) bei submukösen Magentumoren veröffentlicht.(1)

Inzwischen ist die EUS-FNA ein wichtiger Teil des Diagnose- und Staging-Algorithmus für die Bewertung gutartiger und bösartiger Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und benachbarter Organe geworden. Durch die Kombination von Endoskopie und Sonographie wird eine hochauflösende Bildgebung der Magendarmwand und der umliegenden Bauchorgane ermöglicht, zudem kann eine Punktion in Echtzeit und unter Sicht durchgeführt werden.

Ein großer Vorteil der EUS-FNA ist die sichere und genaue Probenentnahme aus Läsionen, die früher nicht zugänglich gewesen wären oder invasivere Techniken benötigt hätten.(2)(3)

Der Begriff EUS-FNA wurde in den letzten Jahren vom Begriff EUS-FNB für „Feinnadelbiopsie“ abgelöst, da moderne angeschliffene Hohlnadeln in vielen Fällen nicht nur zytologisches, sondern auch histologisches Material liefern.

Die EUS-FNB erlaubt eine vielfältige Entnahme von Proben an unterschiedlichsten Lokalisationen des Gastrointestinaltraktes sowie der anliegenden Organe. Ich möchte mich in meiner Arbeit auf die Läsionen des Pankreas konzentrieren. Vor allem soll der Fokus auf der am häufigsten auftretenden Entität, dem Adenokarzinom, aber auch zystischen Läsionen des Pankreas sowie Neuroendokrinen Tumoren liegen.

Durch die EUS-FNB wurde eine hoch spezifische Methode geschaffen, die zur Differenzierung von benignen und malignen Raumforderungen dient. Das primäre Ziel dieser retrospektiven Datenauswertung am Ordensklinikum Linz soll es sein, den Stellenwert der EUS-FNB bei in ihrer Dignität unklaren Pankreasläsionen zu analysieren und die Methode hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, Treffsicherheit sowie positivem und negativem Prädiktiven Wert zu evaluieren. Sekundär sollen auch die Komplikationen erfasst und die Frage bearbeitet werden, ob sich über den betrachteten Zeitraum eine Lernkurve hinsichtlich Genauigkeit der Methode und Komplikationsrate beobachten lässt.

4. Literature Review

4.1. Pankreaskarzinom

4.1.1. Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom zählt weltweit zu den häufigsten Krebstodesursachen und zeigt in den letzten Jahrzehnten steigende Tendenzen hinsichtlich Inzidenz und Mortalität. Im Jahr 1990 erkrankten weltweit 196.000 Personen an einem Pankreaskarzinom, 2017 verdoppelte sich die Zahl auf 441.000 Fälle. Gründe für die drastische Zunahme der Inzidenz sind das Bevölkerungswachstum, das steigende Alter der Bevölkerung und die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten.(4)

Die Inzidenzraten variieren je nach Region und Bevölkerungsgruppe. Hohe Inzidenzraten werden vor allem in Ländern mit höherem Einkommen und höheren Standards, wie Nordamerika, Europa und Australien verzeichnet, was sich unter anderem auf die Risikofaktoren Nikotin, Alkohol, Adipositas und Diabetes mellitus zurückführen lässt. Unterschiede in Inzidenz und Mortalität hinsichtlich der Geschlechter sind kaum bemerkbar.

Das Pankreaskarzinom ist eine Erkrankung des höheren Alters. 90% der neu diagnostizierten Patienten sind älter als 55 Jahre. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70-80 Jahren. Die meisten Männer erkranken bereits im Alter von 65-69 Jahren, dem entgegen erkranken die meisten Frauen erst 10 Jahre später, also zwischen 75 und 79 Jahren.(5)

Die Überlebensrate des Pankreaskarzinoms ist niedrig und hat sich über die letzten Jahre nur gering verändert. 1990 betrug die 5-Jahres-Überlebensrate in Europa unter 5%, 2019 etwa 9%. Das wesentliche Problem ist hierbei die späte und anfangs milde Symptomatik und die daraus resultierende späte Diagnosestellung.(4)

Die weltweit steigenden Trends von Inzidenz und Mortalität sind auch in Österreich zu beobachten. Statistik Austria (Stand 2022) listet das Pankreaskarzinom als vierthäufigste Todesursache und verzeichnet einen Anstieg der Inzidenz von 1249 Fälle im Jahr 1999 auf 1829 Fälle im Jahr 2019. Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate betrug 20 von 100.000 Personen. Insgesamt waren 1474 Männer und 1484 Frauen Ende des Jahres 2019 mit der Diagnose Pankreaskarzinom gemeldet. (6)

4.1.2. Ätiologie

Genaue Ursachen für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms sind nur unzureichend bekannt. Es wird von multifaktoriellen und komplexen Mechanismen ausgegangen. Allerdings gibt es gesicherte Risikofaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit der Entstehung begünstigen und massiv steigern können. Zu diesen Risikofaktoren zählen: Rauchen, Diabetes mellitus, Adipositas, Alkohol, höheres Lebensalter, ethnische Zugehörigkeit, genetische Faktoren, familiäre Vorbelastung, Helicobacter-Pylori-Infektionen und die chronische Pankreatitis.(7)(8)(9)

Im folgenden Absatz sollen einige Risikofaktoren genauer erläutert werden. Rauchen zählt als wichtigster Umweltfaktor für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms weltweit. Das Risiko steigt mit der Dauer des Rauchens und der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten. Dieser kausale Zusammenhang wurde von der International Agency for Research on Cancer bestätigt.(10)

Betrachtet man die beiden Geschlechter, so erkrankten Männer (5,5/100.000 Personen) etwas häufiger als Frauen (4/100.000 Personen). Die leicht höhere Inzidenz bei Männern erklärt man durch die Umweltfaktoren Rauchen und Alkohol sowie durch berufsbedingte Expositionen. Weiters erkrankten Afroamerikaner häufiger als Kaukasier, wohingegen man bei Asiaten und Pazifikinsulaner die geringsten Inzidenzen findet.(7)(11)

5-10% der Pankreaskarzinome weisen eine familiäre Vorbelastung auf. In Studien konnte gezeigt werden, dass das Vorkommen eines Pankreaskarzinoms bei einem Verwandten ersten Grades das Erkrankungsrisiko um das 9-fache erhöht. Bei der Erkrankung zweier Verwandter verdoppelt sich das Risiko auf das 18-fache.(7)(8)(12)

Genetisch gelten mittlerweile einige Genvarianten und Keimbahnmutationen als gesicherte Risikofaktoren und sind für circa 10% der Pankreaskarzinome verantwortlich. Hierzu zählen folgenden Keimbahnmutationen: BRCA1, BRCA2, ATM, CDKN2A, APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PRSS1, STK11 und PALB2. Das BRCA2-Gen zählt zu den wichtigsten Keimbahnmutationen und ist für den größten Teil der familiär auftretenden Pankreaskarzinome ursächlich.(8)

Zudem gibt es einige familiäre Tumorsyndrome bei denen das Pankreaskarzinom gehäuft mit auftritt, wie zum Beispiel das Lynch-Syndrom, das Peutz-Jeghers-Syndrom, das Li-Fraumeni-Syndrom, die familiäre adenomatöse Polyposis, das erbliche Brust- und Eierstockkrebs-Syndrom und das familiäre atypische multiple Melanom-Syndrom.(7)

Ebenso können Infektionen und Entzündungen die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöhen. Mittlerweile konnte der Zusammenhang zwischen einer chronischen Pankreatitis und der Entwicklung eines Pankreaskarzinoms belegt werden. Allerdings entwickelt sich das Pankreaskarzinom nach einer chronischen Pankreatitis erst mit einer Latenzzeit von 30-40 Jahren.(7)

4.1.3. Pathologie

Das Pankreaskarzinom ist in über 90% der Fälle ein duktales Adenokarzinom, das meistens im Kopf des Pankreas lokalisiert ist.(4)

Es entwickelt sich vorwiegend aus dem Epithel der kleinen Pankreasgänge (duktal). Seltener entsteht das Karzinom aus dem Azinusepithel und wird dann als azinäres Karzinom bezeichnet. Eine weitere seltene Gruppe von Karzinomen, die im Pankreas auftreten können, sind die neuroendokrinen Tumore (NET), wie das Insulinom, Gastrinom, VIPom und das Glucagonom. Diese Tumore werden nach Sekretion ihrer jeweiligen Hormone benannt und sind zu 85% funktionell nicht aktiv. Bis auf die Insulinome sind die NET des Pankreas häufig maligne.(13)

Das Pankreaskarzinom kann anhand der Ausbreitung des Primärtumors (T), der Anzahl der befallenen Lymphknoten (N), und dem Auftreten von Fernmetastasen (M) nach der TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 1) klassifiziert werden. Diese Klassifikation spielt eine wichtige Rolle für die weitere Therapie.(13)

Tabelle 1: TNM-Klassifikation Pankreaskarzinom

Stadium (UICC 2010)	TNM-System		
Stadium 0	Tis (Carcinoma in situ)	N0	M0
Stadium IA	T1 bis 2cm Ø } begrenzt auf	N0	M0
Stadium IB	T2 > 2 cm Ø } Pankreas	N0	M0
Stadium IIA	T3 (organübergreifend)	N0	M0
Stadium IIB	T1 - T3	N1	M0
Stadium III	T4 (infiltriert Tr. coeliacus oder A. mesenterica superior)	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Quelle: Herold, 2020, Seite 507

4.1.4. Symptome

Die Symptome eines Pankreaskarzinoms können sehr unterschiedlich, uneindeutig und schwierig zu erkennen sein. Besonders das Fehlen von Frühsymptomen macht die Diagnosestellung zu

einem frühen Zeitpunkt schwierig. Die meisten Pankreaskarzinome werden daher erst im disseminierten Stadium erkannt.(6)(13)

Auf die diagnostischen Möglichkeiten und den Diagnosealgorithmus möchte ich später in einem eigenem Unterkapitel genauer eingehen. Die Symptomatik ähnelt häufig der einer chronischen Pankreatitis und präsentiert sich durch Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust und unspezifische Oberbauchbeschwerden. Die chronische Pankreatitis stellt auch die schwierigste Differentialdiagnose dar, da oft eine Begleitpankreatitis durch das Karzinom selbst besteht. Laborchemisch lässt sich meist eine Lipaseerhöhung durch die eben genannte Begleitpankreatitis, die durch eine tumorbedingte Obstruktion der Pankreasgänge entsteht, feststellen. Ein häufiges erstes Zeichen eines Pankreaskarzinoms sind Schmerzen im lumbalen Bereich, welche sich oft als unspezifische Rückenschmerzen präsentieren. Eine weitere mögliche Erstmanifestation kann auch eine akute Pankreatitis sein. Ein schmerzloser Ikterus ist das Erstsymptom für ein Pankreaskopfkarzinom, wohingegen dieser bei einem Karzinom von Corpus oder der Cauda nicht zu erwarten ist. Seltener kann auch ein Diabetes mellitus oder eine erhöhte Thromboseneigung entstehen.(13)

4.1.5. Therapie

Die einzige potenziell kurative Therapieoption ist die chirurgische Resektion des Pankreaskarzinoms. Aufgrund der erst späten Diagnosestellung sind allerdings oft bereits Fernmetastasen zu finden, der Tumor kann dann nicht mehr als resektabel eingestuft werden und nur circa 15 bis 20% der Patient*innen mit der Diagnose Pankreaskarzinom kommen daher überhaupt für eine chirurgische Therapie in Frage.(14)

Zur Einstufung der Resektabilität werden die ABC-Kriterien gemäß des International Association of Pancreatology Konsensus angewendet. Sie beinhalten die anatomische Lage des Karzinoms zu den Gefäßen (A), den Tumormarker CA19-9 > 500 U/ml oder die befallenen regionären Lymphknoten (B) und den ECOG-Performance-Status > 2 (C). Die genaue Einteilung in Resektable, grenzwertig-resektabel und lokal fortgeschritten kann der Tabelle 2 entnommen werden.(9)

Tabelle 2: ABC-Kriterien der Resektabilität gemäß des International Association of Pancreatology Konsensus

Resektabilität	A (anatomisch)	B (biologisch)	C (konditional)
Resektable (R, resectable)	R-Typ A	Neg: R-Typ A Pos: BR-Typ B	Neg: R-Typ A Pos: BR-Typ C
Grenzwertig-resektabel (BR, borderline resectable)	BR-Typ A	Neg: BR-Typ A Pos: BR-Typ AB	Neg: BR-Typ A Pos: BR-Typ AC
Lokal-fortgeschritten (LA, locally advanced)	LA-Typ A	Neg: LA-Typ A Pos: LA-Typ AB	Neg: LA-Typ A Pos: LA-Typ AC
Abkürzungen: A: „anatomical“: Verhältnisse zu den Gefäßen; B: „biological“: CA19-9 > 500 IU/ml oder befallene regionäre Lymphknoten (PET-CT oder bioptisch); C: „conditional“: ECOG-Performance-Status 2 oder höher; Neg: negativ für die o. g. Parameter; Pos: positiv für die o. g. Parameter; Weitere Kombinationen möglich: z. B. BR-BC, BR-ABC, LA-ABC etc.			

Quelle: S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom, Seite 850

Als resektabel gilt ein Tumor, wenn kein Kontakt zu den großen Gefäßen wie Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior, Arteria hepatica communis, Vena mesenterica superior und Pfortader besteht. Allerdings kann heute einer Veneninvasion schon mittels Patch oder Bypass

entgegengewirkt werden und auch die Berührung einer Arterie bis 180° ist nach vorausgegangener Neoadjuvanter Therapie akzeptabel. Als nicht-resektabel wird ein Tumor mit Fernmetastasen oder Kontakt zu einer Arterie über 180° eingestuft. Die Lagebeziehung des Tumors zu den Gefäßen beschreibt somit das A-Kriterium. Das B-Kriterium beinhaltet den Tumormarker CA19-9. Ein CA19-9 Wert über 500U/ml spricht in den meisten Fällen für ein fortgeschrittenes Stadium des duktales Adenokarzinoms und geht mit einem deutlich reduzierten Überleben und einer erhöhten Rezidivrate einher und spricht somit gegen eine Resektion. Selten können auch entzündliche Prozesse, Niereninsuffizienz und Cholestase, trotz Tumorfreiheit, für eine starke Auslenkung des Tumormarkers sorgen.(9)(15)

Der ECOG-Performance-Status zählt als C-Kriterium und wird ebenfalls in die Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Intervention miteinbezogen. Die chirurgischen Eingriffe am Pankreas sind große und aufwändige Operationen und benötigen einen guten Gesundheitszustand der Patienten, um den Eingriff zu überstehen, sich zu erholen und davon zu profitieren.(14)

Laut Leitlinie stellt ein ECOG-Performance-Status über 2 eine relative Kontraindikation hinsichtlich der Resektabilität dar.(9)

Die Grundlage dieses Kriteriums in der Leitlinie sind Studien, die bei einem ECOG-Performance-Status über 2 ein signifikant kürzeres medianes Überleben nach einer Resektion feststellen konnten.(16)

Allgemein geht die chirurgische Therapieoption trotz primärer Resektabilität des Tumors mit einer hohen Komplikations- und Mortalitätsrate einher und soll nur in Zentren mit Expertise für diese Operationen durchgeführt werden.(9)

Das Ziel der Resektion ist eine Resektion im Gesunden (R0) unter Einhaltung eines größtmöglichen Resektionsabstandes mit Entnahme von mindestens 12 anhängenden Lymphknoten. Sind bereits Metastasen vorhanden oder infiltriert der Tumor größere Gefäße soll laut Leitlinie nicht reseziert werden. Durch eine alleinige Resektion liegt das Langzeitüberleben der Patient*innen dennoch unter 20% und muss durch weitere Therapieoptionen wie Chemotherapie, Chemostrahlentherapie und Strahlentherapie individuell ergänzt werden, um Rezidive und Fernmetastasierungen zu verhindern.(9)

Derzeit findet allerdings außerhalb von Studien nur die adjuvante Chemotherapie nach einer R0- bzw. R1-Resektion Anwendung. Hat der Tumor bereits metastasiert und ist nicht mehr resektabel, kann die Durchführung einer Chemotherapie zusätzlich zur supportiven Therapie zu einem verlängerten Überleben und zu einer Steigerung der Lebensqualität führen.(9)(17)

Alternative Therapiemethoden zur chirurgischen Option gestalten sich eher schwierig. Pankreaskarzinome zeigen generell keine gute Ansprechrate auf eine Chemo- und/oder Strahlentherapie. Grund für das geringe Ansprechen auf Chemotherapeutika ist vor allem die Bildung einer krebsassoziierten Mikroumgebung der Bauchspeicheldrüse, welche immunsuppressiv wirkt und das Eindringen von Medikamenten verhindert. Ein weiterer Grund sind die generell eher schwach ausgebildeten Gefäße des Pankreas.(18)

Die Radiochemotherapie unterliegt in Studien der chirurgischen Option und stellt deshalb bei einem primär resektablen Tumor keine Alternative dar.(9)(19)

Wie bereits erwähnt erfolgt als klinische Behandlung, unabhängig von der OP-Tauglichkeit, die Gabe einer systemischen Chemotherapie. In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen duktales Adenokarzinoms stehen zwei Kombinationsschemata zur Verfügung. FOLFIRINOX stellt die erste Kombination da und besteht aus 5-Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin. Bei der zweiten Kombination handelt es sich um die Chemotherapeutika Gemcitabin und Paclitaxel.(14)(20)(21)

In den letzten 10 Jahren setzt sich auch zunehmend eine neoadjuvante Therapie bei grenzwertig resektablen Tumoren durch. Die systemische Gabe von Chemotherapeutika kann zu einer Verkleinerung des Tumors führen und dieser kann anschließend leichter entfernt werden. Zudem zeigt sich in einer Studie, dass Patienten, die gut auf eine neoadjuvante Therapie ansprechen ein verbessertes Gesamtüberleben haben. Zukünftig sollen somit alle Patienten eine neoadjuvante Therapie erhalten.(22) Intensive Forschung wird auch in Richtung Immuntherapie betrieben. Bei Pankreaskarzinomen, welche über eine genetische Komponente verfügen (BRCA-1/-2; ATM, PALB2) kann der Homologe Repair DNA Damage Response Pathway genutzt werden und der zugelassene PARP-Inhibitor Olaparib eingesetzt werden. Bei Patienten mit Mikrosatelliten-Instabilitäten wirkt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Checkpoint-Inhibitor, allerdings weisen nur sehr wenige diese Instabilitäten auf. Generell zählt das Pankreaskarzinom zu den sogenannten „Cold Tumors“ und ist somit nicht sehr immunogen. Grund hierfür könnte die Stroma-Tumor-Interaktion, die eine Barriere für die Immuntherapie darstellt, sein. Weiters gestaltet sich die Suche nach adäquaten Targets als schwierig. Aktuell laufende Studien untersuchen die Behandlung mit mRNA-Vakzine.(23)

4.1.6. Prognose

Trotz Gegenstand etlicher wissenschaftlicher Studien, zum tieferen Verständnis der Pathogenese, der Präkanzerosen und zur Definition von Risikofaktoren gehört das duktales Adenokarzinom des Pankreas immer noch zu den tödlichsten Tumorarten. Die 5-Jahres-Überlebensrate hat sich immerhin in den letzten zehn Jahren von 5% auf circa 12% verdoppelt, ist aber dennoch eine ernüchternde Zahl.(14)

Das größte Problem, das hauptsächlich zu der hohen Letalität führt, ist die Diagnosestellung zu einem sehr späten Zeitpunkt, meistens erst wenn schon eine Fernmetastasierung vorliegt. Die Prognose ist somit stark abhängig vom Stadium des Tumors bei Diagnosestellung. Zudem beruht nur ein kleiner Teil auf Keimbahnmutationen (circa 10%) oder kann auf bekannte Risikofaktoren wie eine muzinöse zystische Läsion und eine chronische Pankreatitis zurückgeführt werden. Die meisten Patient*innen bleiben bei lokalisierter Erkrankung lange symptomfrei, eine geeignete routinemäßige Screeningmethode hat sich derzeit aufgrund geringer diagnostischer Biomarker für Tumore im frühen Stadium und der schwierig zugänglichen anatomischen Lage in der Praxis noch nicht etabliert.(14)

In Studien an mehreren europäischen Zentren und bereits nach einer Routineempfehlung des American College of Gastroenterology werden familiär Belastete, genetische Syndrome und hereditäre Pankreatitis mit jährlichem MR oder EUS überwacht. Zystische Tumore werden nach den Fukuoka Guidelines überwacht/prophylaktisch operiert.

4.2. Differentialdiagnosen des Pankreaskarzinoms

4.2.1. Zystische Pankreasläsionen

Zystische Pankreasläsionen sind durch die Zunahme des Einsatzes von modernen Bildgebungsmodalitäten (Computertomographie und Magnetresonanztomographie) ein häufiger Zufallsbefund und kommen mit einer Prävalenz von 49% in der Bevölkerung vor. Die Prävalenz und die Anzahl der Zysten steigen mit dem Alter der Patienten. Pankreaszysten weisen ein unterschiedliches Entartungspotenzial auf und können in benigne und maligne unterteilt werden. Zu den benignen zystischen Läsionen zählen die Pseudozysten, lymphozytäre und hereditäre Zysten und die serös zystischen Neoplasien.(24)

Zur potenziell malignen entartungsfähigen Gruppe gehören die muzinös zystische Neoplasie, die intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN), die solide pseudopapilläre Neoplasie und zystische neuroendokrine Tumore. Sie gelten als Präkanzerosen und können in weiterer Folge zu einem Pankreaskarzinom entarten.(24)

Genauer möchte ich im folgenden Absatz auf die gutartigen Pankreaspseudozysten und anschließend auf die potenziell malignen zystischen Neoplasien eingehen.

4.2.1.1. Pankreaspseudozysten

Die Pankreaspseudozysten sind flüssigkeitsgefüllte Räume, die im Gegensatz zu einer echten Zyste nicht von Epithel, sondern von einer bindegewebigen Schicht ausgekleidet sind und eine häufige Komplikation nach einer akuten oder chronischen Pankreatitis sowie nach abdominalen Traumata oder OPs darstellen.(25)

Das Risiko des Auftretens einer solchen Pseudozyste wird nach einer akuten Pankreatitis mit 6-18,5% und nach einer chronischen Pankreatitis mit 20-40% angegeben.(26)(27)

Zur Unterscheidung einer Pseudozyste von einem Abszess, oder sogar einer potentiell malignen Neoplasie, wie der vorher genannten muzinösen zystischen Neoplasie oder der intraduktal papillär muzinösen Neoplasie zeigt die Endosonographie die höchste Sensitivität (93 bis 100%) und Spezifität (92 bis 98%) und ist ein wichtiges diagnostisches Tool.(27)

Die Unterscheidung ist zwar unbedingt notwendig allerdings nicht immer einfach und erfordert die Zusammenschau von mehreren Parametern. Zystische Malignome treten häufiger an verschiedenen Lokalisationen im Körper und in der Kauda des Pankreas auf und besitzen häufig eine Wanddicke über 1cm und knotige Anteile. Zudem ist die Analyse der Zystenflüssigkeit hilfreich, die bei der EUS-FNA entnommen wird. Dabei spricht ein erhöhter CEA-Wert (Carcinoembryonischer Antigen) eher für ein neoplastisches, aber nicht unbedingt schon malignes Geschehen.(26)

Nicht jede Pseudozyste benötigt eine Therapie, etwa 50% bleiben klinisch unbemerkt und bilden sich spontan zurück. Behandlungsbedürftig sind Pseudozysten mit klinischen Symptomen wie Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen, abdominalen Schmerzen oder Ikterus und einer eindeutigen Größenprogredienz. Eine einheitliche Behandlungsstrategie hinsichtlich der Therapie von Pankreaspseudozysten existiert nicht. Studien beschreiben aber die endosonographisch gestützte endoskopische Pseudozystendrainage als primäre Methode, die daher bei allen Patienten angestrebt werden soll. Bei schwierigeren Fällen kann eventuell auch eine Kombination aus endoskopischer Drainage mit Stent, perkutaner Drainage oder chirurgischer Drainage benötigt werden.(26)

4.2.1.2. Zystische Neoplasien

Zystische Neoplasien sind eine große heterogene Gruppe von Pankreaszysten, die zum Teil als Vorläuferläsionen eines Pankreaskarzinoms gelten. Im folgenden Absatz möchte ich die am häufigsten vorkommende intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN) und die seltenere muzinöse zystische Neoplasie (MCN) beleuchten.(28)

Intraduktale papillär muzinöse Neoplasien (IPMN) sind mit 20-30% die häufigste Entität aller zystischen Pankreastumore und treten häufiger bei Frauen als bei Männern auf (3:2). Pathologisch gesehen sind die intraduktalen papillär muzinösen Neoplasien (IPMN) primär intraduktal wachsende epitheliale Pankreastumore, die aus muzinösen Zellen bestehen. Sie weisen unterschiedliche Grade an Malignität- und Dysplasie auf. Unterschieden werden kann ein nicht-invasiver von einem invasiven Tumor. Die nicht-invasiven IPMNs können in geringe, mäßige oder schwergradige Dysplasien weiter unterteilt werden. Ein invasiver Tumor hingegen entspricht bereits einem Zystadenokarzinom.(29)

Die muzinöse zystische Neoplasie ist ein Tumor mit geringer Inzidenz und tritt nur mit einer gewissen Seltenheit auf. Durch die Fortschritte der radiologischen Technik steigt allerdings generell die Anzahl der Diagnose. Derzeit gibt es noch wenig Forschung über die klinische Symptomatik, Risikofaktoren und Prognose, was ein Problem in der einheitlichen Diagnostik und Therapie darstellt. Eine neue Studie charakterisiert gewissen Risikofaktoren wie Alter, Tumorgroße, Vorhandensein solider Komponenten oder Knötchen und Gangdilatationen, die zu einer höheren Wahrscheinlichkeit von Malignität führen.(30)

Die entscheidende Frage bei Verdacht auf eine zystische Pankreasneoplasie ist, wie häufig sich aus der Zyste tatsächlich ein maligner Tumor entwickelt oder bereits maligne Zellen vorhanden sind. Da die Morbidität und Mortalität in der Pankreaschirurgie selbst in Zentren mit Expertise hoch sind, muss die chirurgische Entfernung sehr gut überlegt und begründet werden. In einer großen retrospektiven Fallserie konnte gezeigt werden, dass bei sorgfältiger Auswahl in fast 50% aller Resektate ein maligner Prozess vorliegt.(31)

Unterscheiden lassen sich IPMN vom „main-duct type“ welche im Pankreashauptgang entstehen und „branch-duct-type“ IPMN die in den Nebengängen entstehen. Da „branch-duct-type“ Formen ein weniger aggressives Verhalten aufweisen (seltener invasiv wachsen), ist eine Differenzierung zum „main-duct-type“ sinnvoll. Eine Kombination aus beiden Formen ist ebenfalls möglich.(32)

Aufgrund der MUC-Expression lassen sich vier weitere Typen der IPMN abgrenzen:

1. Intestinaler Phänotyp: Expression von MUC-2
Diese IPMN sind zumeist große, stark schleimproduzierende zystische Tumoren, die hauptsächlich im Pankreaskopf lokalisiert sind und sich bis in die Papille hinein ausbreiten können. Sie exprimieren CDX2, ein Transkriptionsfaktor, der die intestinale Differenzierung bestimmt. Diese Form geht in etwa 30 – 50% der Fälle in ein invasives Karzinom vom kolloidalen Typ über. Dennoch verhalten sie sich prognostisch günstiger als ein duktales Adenokarzinom.
2. pankreatikobiliärer Phänotyp: Expression von MUC-1
Sie sind etwas seltener als der Intestinale Typ und sind durch baumartig verzweigte Papillen charakterisiert. Die Tumorzellen sind zumeist kubisch und enthalten zentrale runde Zellkerne. In über 50% der Fälle können sie invasiv werden und entsprechen dann

einem duktalem Adenokarzinom. Auch sie kommen überwiegend im Pankreaskopf vor. Die Prognose ist deutlich schlechter als beim intestinalen Typ.

3. Nulltyp: Keine, bzw. gelegentliche/fokale Expression von MUC-1 und MUC-2
Sie exprimieren MUC5AC, welches auch in den beiden oben genannten Phänotypen vorkommt, und finden sich vor allem in der Peripherie des Pankreaskopfes. Damit entsprechen sie der „branch duct type“ Variante. Sie wachsen nur selten invasiv und haben daher eine in der Regel gute Prognose.
4. Onkozytärer Phänotyp: fokale MUC-1 und MUC-2 Expression
Diese IPMN ähnelt sehr dem pankreatikobiliären Typ zeigen aber zusätzlich eine intraepitheliale Lumenbildung.
5. gemischter Phänotyp
Hier sind alle oben genannten Phänotypen vorhanden. Eine nähere Klassifizierung liegt derzeit noch nicht vor.(32)

Da die Differenzierung sowohl von Tumor zu Tumor als auch innerhalb eines Tumors variieren kann, muss aus diesem Grund zur Sicherung maligner Tumoranteile das Präparat im Zweifel komplett histologisch aufgearbeitet werden.

Dies zeigt, wie wichtig es ist, eine genaue Diagnostik durchzuführen, um falsch-positive, aber auch falsch-negative Ergebnisse zu reduzieren und für die Patienten gefährliche und sinnlose Operationen zu verhindern. Hierbei spielt die Bildgebung eine wichtige Rolle, das Mittel der ersten Wahl ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Allerdings reicht die diagnostische Genauigkeit meist nicht aus, um eine sichere Unterscheidung zwischen benigne und maligne treffen zu können. Deshalb ist häufig eine Kombination aus verschiedenen diagnostischen Methoden wie MRT, endoskopischer Ultraschall und Analyse der Zystenflüssigkeit notwendig, um das weitere Vorgehen zu bestimmen und eine Abgrenzung zu einer gutartigen Pseudozyste machen zu können.(24)

Eine besondere Rolle bei unklaren Ergebnissen, bei denen aber eine chirurgische Therapie in Erwägung gezogen wird, spielt die endoskopische Feinnadelaspiration. Sie kann durch die Untersuchung der Zystenflüssigkeit auf Viskosität, Amylase, CEA und Glukose den Verdacht einer muzinösen Zyste erhärten.(24)

Generell sollen muzinöse zystische Läsionen beobachtet werden. Gibt es keine radiologischen oder klinischen Warnzeichen und zeigt sich keine Größenprogredienz, so soll in Anbetracht des erhöhten Karzinomrisikos (31,3/100.000) eine Überwachung mittels MRT oder EUS in unterschiedlichen Zeitabständen (Abhängig von der Zystengröße) durchgeführt werden. Treten Warnzeichen auf oder zeigt sich ein Wachstum, erfolgt eine chirurgische Therapie. Aktuell gibt es immer noch keine sicheren Biomarker, mit welchen das Risiko einer zystischen Pankreasläsion eingestuft werden kann, was die Überwachung von tendenziell operablen Patienten unbedingt erforderlich macht.(24)

4.2.2. Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas

Neuroendokrine Tumoren sind Tumoren, die von Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems abstammen und an verschiedenen Lokalisationen im Körper auftreten können. Am häufigsten liegen sie innerhalb des Magen-Darm-Traktes vor. Weitere mögliche Lokalisationen sind Lunge, Pankreas und eine Vielzahl anderer Organe. Sie werden als „neuroendokrin“ bezeichnet, da sie die morphologischen und funktionellen Charakteristika von endokrinem Gewebe aufweisen. Die

funktionell aktiven Neuroendokrinen Tumoren (NETs) werden anhand ihrer Hormonsekretion benannt (Insulinom, Gastrinom, Glukagonom, Somatostatinom, VIPom) und zeigen Hormon-assoziierte Symptome.(13)(33)

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) des Pankreas machen 9% aller gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien aus und sind eine seltene und heterogene Gruppe von Tumoren, die wiederum 1-2 % aller Pankreas-Neoplasien repräsentieren.(34)(35) Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei circa 57 Jahren und die höchste Rate an Neuerkrankungen zeigt sich im siebten Lebensjahrzehnt.(35)

Etwa 70% dieser Tumoren sind hormonell inaktiv und werden meist zufällig in der Bildgebung entdeckt. Zu den häufigsten funktionell aktiven, also hormonproduzierenden Tumoren, zählen die Insulinome und die Gastrinome. Sie machen auch den größten Anteil der pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (PNETs) aus und können anhand ihres oft dramatischen klinischen Erscheinungsbildes schon früher diagnostiziert werden. VIPome, Somatostatinome und Glucagonome hingegen treten deutlich seltener auf.(35) Zwei Drittel der Pankreas-NETs entstehen im Caput der Bauchspeicheldrüse. Die übrigen befinden sich im Corpus und der Cauda.(34) Die meisten PNETs sind maligne. Eine Ausnahme stellen die Insulinome dar, die in über 90% der Fälle gutartig sind. PNETs treten meistens sporadisch auf, wobei 10-20% in Verbindung mit genetisch bedingten Krebsyndromen wie zum Beispiel dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom, der Multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1), der tuberösen Sklerose oder der Neurofibromatose Typ 1(NF1) stehen.(34)(35)(36)

Die PNETs zeigen ein hohes Metastasierungspotential, vor allem in Leber und Lymphknoten und die Diagnose kann in über 60% der Fälle erst im metastasierten Stadium gestellt werden. Dennoch haben sie, vor allem im Vergleich zum duktalem Adenokarzinom, eine bessere Prognose. Die mittlere Gesamtüberlebensrate bei metastasierten PNETs beträgt 5 Jahre. Bei Patienten mit nicht metastasiertem Tumor und chirurgischer Resektion liegt die 20-Jahres-Überlebensrate bei über 50%.(35)(37)

Die Diagnostik stützt sich auf die Säulen Immunhistochemie, laborchemische Untersuchung und Bildgebung. Im Labor werden bei Verdacht auf einen Neuroendokrinen Tumor allgemeine Biomarker, die den meisten PNETs gemeinsam sind, aber auch spezifische Hormone, die von funktionellen PNETs sezerniert werden, bestimmt. Am häufigsten wird das Chromogranin A untersucht. Dieses findet sich in allen sekretorischen Granula von Neuroendokrinen Zellen, korreliert mit der Krankheitslast und gilt als der wichtigste allgemeine Tumormarker. Allerdings kann es auch bei diversen anderen Erkrankungen wie Bluthochdruck, Nierenfunktionsstörungen, Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und verschiedenen benignen und malignen Erkrankungen erhöht sein.(35) Die S2k-Leitlinie empfiehlt zumindest eine einmalige Bestimmung von Chromogranin A bei allen Neuroendokrinen Neoplasien. Dieser Wert dient allerdings rein zur Steuerung der Therapie und Nachsorge bei histologisch gesicherten Neuroendokrinen Tumoren und kann nicht als Screeningparameter verwendet werden.(38)

Neben der Bestimmung von Biomarkern und Hormonen spielt auch die Bildgebung für die Diagnose und Therapie eine wichtige Rolle. Häufig wird aufgrund der kurzen Untersuchungsdauer, der schnellen Verfügbarkeit und der guten Darstellung der anatomischen Gegebenheiten des Pankreas die Computertomographie, mit einer Sensitivität von 82%, eingesetzt. Steht der Nachweis von Lebermetasen im Vordergrund, ist die MRT-Untersuchung, die sonst eine ähnliche Sensitivität aufweist, deutlich empfindlicher. Für die funktionelle Bildgebung stehen die Indium-111-Somatostatinrezeptor-Szintigraphie und die Gallium-68-Positronenemissionstomographie zur Verfügung. Hiermit können Neuroendokrine Tumoren und Fernmetastasen aufgrund ihrer Expression von Somatostatinrezeptoren lokalisiert werden. Kleine

fokale Tumoren können häufig in der Bildgebung nicht sichtbar gemacht werden und benötigen eine Lokalisierung mittels EUS, wobei sich auch gleichzeitig die Entnahme einer Biopsie ermöglicht.(35)

Die endgültige Diagnose eines PNETs erfolgt via Immunhistochemie und histologischer Untersuchungen des Tumorgewebes. Das Tumorgewebe kann mittels EUS-FNB des Pankreastumors, perkutaner Kernnadelbiopsie einer Lebermetastase oder durch chirurgische Resektion gewonnen werden. Immunhistochemisch wird das Gewebe auf Chromogranin A und Synaptophysin, welche allgemeine Marker für Neuroendokrine Tumore sind, untersucht. Weiters können verschieden Marker verwendet werden, mit welchen sich der Ursprung des neuroendokrinen Tumors ermitteln lässt. Beispielsweise sind PAX6, PAX8, ISL1 Pankreasmarker und sprechen für neuroendokrine Tumoren des Pankreas. CDX2 hingegen würde für einen Dünndarm-NET und TTF1 für einen Lungen-NET sprechen. Nach der Bestimmung des Ursprungs des Tumorgewebes erfolgt die Bestimmung des Ki-67-Index und der Mitoserate.(35) Durch diese beiden Werte können die neuroendokrinen Tumore des Pankreas anhand der WHO-Klassifikation in gut differenzierte (pankreatische neuroendokrine Tumore, PNETs) und schlecht differenzierte (pankreatische neuroendokrine Karzinome, PNECs) eingeteilt werden.(39) Die genaue Einteilung kann der nachfolgenden Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: WHO-Klassifikation der pankreatischen neuroendokrinen Tumore (2017)

WHO Classification of Pancreatic Neuroendocrine Tumors		
Classification/grade	Ki-67 Proliferative index	Mitotic index (per 10 HPF)
Well-differentiated NET		
Grade 1	<3%	<2
Grade 2	3–20%	2–20
Grade 3	>20%	>20
Poorly differentiated NEC		
Grade 3	>20%	>20

Quelle: Scott, 2019, Seite 10

Die gut differenzierten pankreatischen neuroendokrinen Tumore (PNETs) sind makroskopisch gut umschriebene, feste Läsionen mit einer gleichmäßig hellbraunen bis gelben Schnittfläche. Sie sind gut abgrenzbar vom umliegenden Gewebe, können gelegentlich aufgrund einer zentralen Degeneration zystisch erscheinen oder hämorrhagische Bereiche aufweisen. Histologisch zeigen sich einheitliche runde bis ovale Zellen mit vergrößerten Kernen und amphophiles oder leicht eosinophiles Zytoplasma. Die PNETs enthalten viele sekretorische Vesikel und lassen sich deshalb, wie schon erwähnt, mit den neuroendokrinen Markern Chromogranin A und Synaptophysin anfärben.(34)

Die schlecht differenzierten pankreatischen neuroendokrinen Tumore (PNECs) sind high-grade Karzinome. Morphologisch werden sie weiter als kleinzelliges oder großzelliges Karzinom klassifiziert. Typischerweise sind die PNECs große, invasive Tumoren. Im Vergleich zum dukta-

Adenokarzinom sind sie besser abgegrenzt, infiltrieren aber dennoch das umgebende Gewebe. Häufig zeigen sich makroskopisch Nekrosen und Hämorrhagien. Immunhistochemisch sind die PNECs in fast allen Fällen auf Synaptophysin positiv, Chromogranin hingegen ist meist negativ.(34)

PNETs und PNECs sind beide als maligne einzustufen, allerdings unterscheiden sie sich hinsichtlich ihres Metastasierungspotentials. PNECs haben einen aggressiven klinischen Verlauf und bilden häufig frühe Fernmetastasen. Das mediane Überleben beträgt weniger als ein Jahr.(34)

4.2.3. Pankreasmetastasen

Per Definition sind Metastasen Ablagerungen von Krebszellen eines Tumors in anderen Organen. Pankreasmetastasen treten sehr selten auf und werden am häufigsten bei einem metastasierten Nierenzellkarzinom beschrieben.(40) In klinischen Studien wird eine Häufigkeit von 2 bis 5% aller Pankreastumore angegeben. Gleich wie beim primären Pankreaskarzinom präsentieren sich die Metastasen uncharakteristisch oder symptomlos und werden meist zufällig in der Bildgebung entdeckt. Häufig kommt es bei einem primären Nierenzellkarzinom zu multiplen Läsionen im Pankreas, was bei der Behandlung mitbedacht und stets nach weiteren Läsionen gesucht werden muss. Die Diagnose einer Pankreasmetastase wird aufgrund der oft fehlenden Symptomatik anhand radiologischer oder endoskopischer Kriterien gestellt. Wichtig ist die Beschreibung der genauen Lokalisation und Größe der Läsion. Größere Läsionen können meist gut mit einer Standard-oder Multidetektor-Computertomographie (CT) oder einer Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel festgestellt werden. Bei kleineren Läsionen allerdings kommen CT und MRT an ihre Grenzen und es benötigt eine Endosonographische Untersuchung. Pankreasmetastasen erscheinen in der Endosonographie als hypoechogenes Gewebe das intraparenchymal liegt und eine innere Struktur aufzeigt. Zudem zeigt sich das Gewebe in der Farbdoppler-Untersuchung als hypervaskulär im Vergleich zum umliegenden gesunden Pankreasgewebe.(41)

4.2.4. Pankreatitis

Die Pankreatitis beschreibt eine Entzündung des Pankreas. Die am häufigsten auslösenden Faktoren für akute Pankreatitiden sind Gallenwegserkrankungen (biliäre Pankreatitis) und Alkoholmissbrauch. Seltener Ursachen sind Infektionen (Salmonellen, Mumps, Hepatitis, Adeno- oder Coxsackie-Viren), die Einnahme bestimmter Medikamente (Azathioprin, GLP1-Mimetika, Thiazide, Steroide, Interferon etc.), eine Post-ERCP-Pankreatitis, für eine chronische Pankreatitis Nikotin und Alkohol, Autoimmunerkrankungen und eine hereditär bedingte oder idiopathische Pankreatitis. Anhand des Verlaufes lässt sich die Entzündung des Pankreas in eine akute und eine chronische Form einteilen. Die Leitsymptome einer akuten Pankreatitis sind heftige gürtelförmige Oberbauchschmerzen und ein Anstieg des Enzyms Lipase. Zudem bestehen häufig Übelkeit und Erbrechen, Meteorismus und verminderte bis fehlende Darmgeräusche.(42)

Die chronische Form verläuft hingegen teilweise schmerzlos, beziehungsweise treten rezidivierende Oberbauchbeschwerden in Assoziation mit der Nahrungsaufnahme auf. Außerdem zeigen sich Symptome einer Malabsorption, die sich in Form von Fettstühlen, Gewichtsverlust, Mangelerscheinungen und eines Diabetes mellitus präsentieren. Die häufigste Ursache ist der chronische Nikotin- und Alkoholabusus.(42)

Die akute Pankreatitis ist ein ernstzunehmendes Krankheitsbild und benötigt in schweren Fällen eine intensivmedizinische Behandlung, um lebensbedrohliche Komplikationen zu verhindern.

Ein häufiges Problem bei chronischer Pankreatitis sind die Schmerzen, die eine endoskopische (Dilatation, Lithotripsie, Stent) oder chirurgische Drainage (Pankreatikojejunostomie oder pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion oder Linksresektion) benötigen.

Die Komplikationen einer chronischen Pankreatitis sind die Bildung von Pankreaspseudozysten, Pankreasgangstrikturen, Gallengangobstruktionen, Gastrointestinale Blutungen und ein erhöhtes Risiko für eine Entwicklung eines Malignoms.(42)

Im Hinblick auf die erhöhte Gefahr für die Entwicklung eines Karzinoms ist die konsequente Therapie einer Pankreatitis wichtig und beinhaltet unter anderem eine strenge Nikotin- und Alkoholkarenz. Im Verlauf wird dann meist eine Behandlung der exokrinen und endokrinen Insuffizienz des Pankreas nötig.

Die Unterscheidung zwischen einer chronischen Pankreatitis und eines Karzinoms gestaltet sich in viele Fällen schwierig und ist oft nicht eindeutig machbar. Häufig versagen alle bildgebenden Modalitäten. In solch einem Fall ist die Endosonographische Feinnadelpunktion das Mittel der Wahl und kann bei einer Entscheidung hilfreich sein. Wichtig ist die sichere Unterscheidung in Hinblick auf das weitere therapeutische Vorgehen. Entzündliche Veränderungen werden anders therapiert als Karzinome. Ein Karzinom darf hinsichtlich der Überlebenserwartung in keinem Fall übersehen werden und benötigt eine rasche Intervention.(42)

4.3. Diagnosealgorithmus

4.3.1. Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

Treten neue unklare Oberbauch- und Rückenschmerzen auf, die durch eine Entzündung oder ein Karzinom des Pankreas ausgelöst sein könnten, ist eine abklärende Diagnostik notwendig. Es existiert keine Literatur, ab welchem Alter und bei welcher Symptomkonstellation an ein Pankreaskarzinom gedacht werden soll. Die Leitlinie empfiehlt bei niedrigem Verdachtslevel, unabhängig vom Alter, bei Vorliegen neu aufgetretener lokalisierter/gürtelförmiger Schmerzen und eventueller Ausstrahlung in den Rücken eine sonographische Abklärung. Besteht hingegen ein hohes Verdachtslevel, also liegen typische Schmerzen vor, ist das Alter des Patienten/der Patientin über 50 Jahren und zeigen sich andere Symptome, wie Gewichtsverlust, Schwäche und Inappetenz, so erfolgt eine sonographische und gegebenenfalls, bei negativer Sonographie (meist ist die Sonographie darmgasbedingt nicht komplett beurteilbar), eine computertomographische oder endosonographische Abklärung. Weiters soll ein neu aufgetretener, schmerzloser Ikterus auf die Möglichkeit eines Pankreaskarzinoms hin abgeklärt werden, da dieses als häufigste Ursache für einen Ikterus beschrieben wird. Ebenso wird durch die Erhöhung der Pankreaskarzinominzidenz bei akuter bzw. chronischer Pankreatitis eine endosonographische Untersuchung im symptomfreien Intervall empfohlen.(9)

4.3.2. Diagnostik bei soliden Pankreasläsionen

Für die primäre Diagnostik empfiehlt die Leitlinie den Einsatz verschiedener Modalitäten, die je nach Verfügbarkeit und Expertise eingesetzt werden. Hierzu zählen Sonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT, MRT mit MRCP. In manchen Fällen benötigt es auch die Kombination mehrerer Modalitäten. Die Sonographie ist die günstigste und am schnellsten verfügbare Untersuchung und soll prinzipiell zuerst eingesetzt werden. Sie kann die Verdachtsdiagnose eines Pankreaskarzinoms und eventuell auch die Diagnose von bereits vorhandenen Metastasen ermöglichen. Die beiden sensitivsten Modalitäten sind die Multidetektor-CT und das MRT in Kombination mit der MRCP. Die Endosonographie erzielt zum Teil, wenn sie von einem Untersucher mit hoher Expertise durchgeführt wird, eine noch höhere Sensitivität. Jedoch sollte man sich prinzipiell für jenes Verfahren entscheiden, für welches die höchste Expertise besteht und die verfügbar ist (oft lange Wartezeiten).(9)

Wird eine Pankreasraumforderung in einer bildgebenden Modalität festgestellt soll eine histologische Sicherung erfolgen. Wird ein Tumor als potenziell resektabel eingeschätzt, soll primär die Resektion erfolgen. Besteht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Inoperabilität ist die histologische/zytologische Sicherung der Diagnose vor der Durchführung einer palliativen Chemotherapie obligat und liegt in den Händen der EUS-FNB.(9)

Laborchemisch soll bei dem Nachweis einer Raumforderung die Bestimmung von CA19-9 erfolgen. Dessen Werte korrelieren mit Tumorgöße, Vorhandensein von Metastasen sowie der Prognose. Zur Einschätzung der systemischen Tumorausbreitung soll ein Staging mittels Computertomographie von Lunge und Abdomen durchgeführt werden.(9)

Zukünftig erhofft man sich die Möglichkeit einer Früherkennung per Bluttest mittels Kombination von CA19-9 mit anderen Biomarkern.(43)

4.3.3. Diagnostik bei zystischen Pankreasläsionen

Für die Detektion von zystischen Läsionen soll die MRT/MRCP-Untersuchung bevorzugt eingesetzt werden, da diese eine deutlich höhere Sensitivität als die CT-Untersuchung aufzeigt.

Allerdings reicht die differentialdiagnostische Sicherheit nicht aus und benötigt den ergänzenden Einsatz der Endosonographischen Feinnadelpunktion. Durch die Punktion der Zyste kann der Zystensaft analysiert werden. Ist der CEA-Wert über 192 ng/ml, Amylase/Lipase variabel erhöht (Abgrenzung zur IPMN) oder erniedrigt, die Viskosität erhöht und Muzin oder schleimbildende Epithelien enthalten, so ist von einer muzinösen Neoplasie auszugehen. Negative Amylase/Lipase sprechen für eine Muzinös-Zystische Neoplasie.(9)

4.4. Endosonographische Feinnadelpunktion

4.4.1. Geschichte der EUS-FNA: Fortschritte und Meilensteine

Die Endosonographische Feinnadelpunktion hat sich über die letzten 30 Jahre von einer technischen Kuriosität zu einem wichtigen diagnostischen und therapeutischen Verfahren entwickelt. Sie erlaubt eine sichere und vielfältige Entnahme von Gewebeproben, die entweder sehr klein sind oder sich an schwierig zugänglichen Orten befinden.(2)

Die semiflexible Endoskopie wurde im Jahr 1911 entwickelt (Schindler), die vollflexible 1955 (Hirschowitz), 45 Jahre später kam der Ultraschall auf den Markt. Durch die Kombination von Endoskopie und Ultraschall ermöglichte die EUS in den 1980er Jahren einen immensen Fortschritt in der Bildgebung. Die Ultraschallsonde am Endoskop ermöglichte eine bessere Darstellung der Magen-Darm-Wand und der sie umgebenden Strukturen. 1982 entwickelte Olympus das erste radiale Echoendoskop, welches ein 360°-US-Bild und somit ein einfacheres Verständnis der Anatomie in Echtzeit lieferte. Vier Jahre nach Einführung der EUS beschrieben im Jahr 1984, Tio und Tytgat die Möglichkeit den Biopsiekanal für zytologische Punktionen zu nutzen. Dies sollte zu einer Zunahme des diagnostischen Wertes der EUS führen. Die größte Herausforderung stellte von Beginn an die Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Veränderungen dar.(2)

Der nächste Meilenstein war die Entwicklung des Linear-Array-Echoendoskop (CLA) zu Beginn der 1990er Jahre. Mit Hilfe der linearen Echoendoskopie, konnte eine Nadel in Echtzeit und unter Sicht in eine Zielläsion eingeführt werden. Zudem ermöglichte dieses elektronische Gerät auch den Einsatz der Dopplertechnologie, welche die Beurteilung des Gefäßflusses zuließ.(2) Der erste Fall einer EUS-FNA einer Pankreaskopfläsion mit einem gekrümmten Linear-Array-Echoendoskop wurde von Vilman et al. im Jahr 1992 beschrieben.(44) Zahlreiche Punktionen von weiteren verschiedenen Läsionen des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts werden durchgeführt und veröffentlicht. Die Indikationen für die EUS-FNA erweiterten sich rasant. 2002 wurden die ersten Erfahrungen von EUS gezielten Biopsien von perigastrischen Organen beschrieben und es kam zur Weiterentwicklung der Nadeln. Die bisher benutzte 19-G-Tru-Cut-Nadel hatte eine gute diagnostische Ausbeute allerdings fehlte es ihr an Flexibilität und sie wurde durch die ProCore-Feinnadel-Biopsienadel (FNB) ersetzt. Der Markt der Nadeln gestaltete sich dynamisch und jährlich kamen neue Nadeln auf den Markt. Das Aussehen der CLA-Echoendoskope und die Technik der EUS-FNA haben sich seither nicht wesentlich verändert. Durch technische Fortschritte verbesserte sich zunehmend die Bildqualität und durch Modalitäten wie die Elastographie, Kontrastmitteleinsatz und Dopplertechnologie kann Gewebe und seine Versorgung detailliert und genau dargestellt werden. Somit hat sich durch den technischen Fortschritt die Rolle der EUS und ihre klinische Anwendung erheblich erweitert.(2)

4.4.2. Terminologie

Die Gewebeentnahme per EUS kann durch folgende beide Methoden erfolgen. Einerseits existiert die endosonographisch gezielte Feinnadelaspiration (EUS-FNA), die der Punktion einer Läsion, gefolgt von der Aspiration von Zellen und/oder Flüssigkeit beziehungsweise Gewinnung von Zytologie (hauptsächlich) oder Histologie, dient. Andererseits gibt es die endosonographisch gezielte Feinnadelbiopsie (EUS-FNB), wobei es sich um eine Kernbiopsie zum Erhalt von histologisch beurteilbarem Gewebe handelt.(3)

4.4.3. Equipment

Um eine Endosonographie durchführen zu können benötigt man eine endoskopische Ausstattung, die dann durch ein Echoendoskop und ein Ultraschallgerät erweitert wird. Alle Geräte müssen untereinander kompatibel sein. Echoendoskope sind Endoskope an deren Spitze ein linearer oder radialer Ultraschallkopf angebracht ist. Durch die Erweiterung der Ultraschallsonde am Kopf des Endoskops sind diese minimal größer im Durchmesser (11,4-14,6mm) und haben eine längere unflexiblere Spitze als herkömmliche Gastro- oder Duodenoskope.(45)

In Abbildung 1 ist ein radiales (links) und ein longitudinales (rechts) Echoendoskop dargestellt.

Abbildung 1: Radiales und Longitudinales Echoendoskop



Quelle: THIEMEs Endoskopieassistent, 2009, Seite 5

Die linearen Echoendoskope sind mit einer Seitblickoptik ausgestattet und ermöglichen einen Endoskopischen Blickwinkel von 100-130 Grad und einen Ultraschallblickwinkel von 100-180 Grad. Radiale Echoendoskope hingegen können je nach Hersteller über eine prograde Optik oder eine Seitblickoptik verfügen und ermöglichen einen Endoskopischen Blickwinkel von 100-140 Grad und einen Ultraschallblickwinkel von 270-360 Grad. Der große Unterschied zwischen einem longitudinalen und einem radialen Echoendoskop ist die Punktions- und Interventionsmöglichkeit. Diese ist nur bei einem Longitudinalscanner gegeben. Unterscheiden lassen sich zudem die älteren mechanischen von neueren elektronischen Echoendoskopen. Die elektronischen Echoendoskope beinhalten im Gegensatz zu den mechanischen Echoendoskopen die Möglichkeit von Zusatztechnologien wie farbkodierte Duplexsonographie, Dopplersonographie, Tissue Harmonic Imaging, echosignalverstärkte Sonographie und Echtzeit-Elastographie.(45)

Die Echoendoskope verfügen über einen Arbeitskanal und einen Luft-Wasserkanal. Durch den Arbeitskanal können verschieden große Nadeln eingeführt werden und Biopsien entnommen werden. In Abbildung 2 ist ein Longitudinales Echoendoskop mit ausgefahrener Feinnadel abgebildet. Zusätzlich zu diesen beiden Kanälen gibt es einen weiteren Kanal, durch welchen optional ein Ballon an der Spitze des Echoendoskops mit Wasser befüllt und der luftfreie Kontakt zwischen Schallkopf und Hohlorganwand verbessert werden kann.(45)

Abbildung 2: Longitudinales Echoendoskop mit ausgefahrener Feinnadel



Quelle: THIEMEs Endoskopieassistent, 2009, Seite 5

Für diagnostische und therapeutische endosonographische Punktionen gibt es eine Vielzahl verschiedener Nadeln. Diese Nadeln unterscheiden sich in ihrer Art und Größe, werden von unterschiedlichen Herstellern angeboten und kommen bei verschiedenen Indikationen zum Einsatz. Unterscheiden kann man die Aspirationsnadeln (FNA) von den Biopsienadeln (FNB). Die Aspirationsnadeln führen aufgrund ihrer Bauart zu einer Gewebeverdrängung und liefern meist zytologische Ergebnisse. Die Biopsienadeln hingegen sind für die Gewinnung einer Gewebestanze ausgelegt. Sie besitzen unterschiedliche Spitzen und zusätzlich ein seitliches Fenster. Sie liefern histologische Ergebnisse und ermöglichen, aufgrund der größeren Menge an gewonnenem Material, weitere Untersuchungen wie zum Beispiel Immunhistochemische Färbungen oder genetische Diagnostik. Die derzeit jüngsten Biopsienadeln auf dem Markt sind die SharkCore-Nadel (Abbildung 3, links) der Firma Medtronic und die Acquire-Nadel (Abbildung 3, rechts) der Firma Boston Scientific. Die SharkCore Nadel gibt es in den Größen 19G, 22G und 25G. Sie zeichnet sich durch zwei scharfe Spitzen auf den einander gegenüberliegenden Seite des Lumens aus. Die Acquire Nadel besitzt drei symmetrische Schneidspitzen und ist in den Größen 22G und 25G erhältlich.(46)

Abbildung 3: (links) SharkCore Nadel (Medtronic); (rechts) Acquire Nadel (Boston Scientific)



Quelle: <https://radiologykey.com/how-to-do-endoscopic-ultrasound%E2%80%90guided-liver-biopsy/> ;30.08.2023

Die in der Regel am häufigsten verwendeten Nadelgrößen sind die 22G und 25G Nadeln. Eine 19G Nadel liefert zwar eine ausreichend große Probe für die histologische Diagnostik und die immunhistologischen Färbungen, allerdings ist die Durchführung der Punktion aufgrund des höheren Punktionswiderstandes, der durch die größere Nadel entsteht, schwieriger.(46)

In mehreren randomisierten Studien wurde die diagnostische Ausbeute von Feinnadelaspiration (FNA) mit Feinnadelbiopsie (FNB) verglichen. Alatawi et al führte einen Vergleich der 22-G-Procore-FNB mit der 22-G-FNA-Nadel, bei Patienten mit soliden Pankreasläsionen, in einer randomisierten kontrollierten Studie durch. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine signifikant niedrigere adäquate Entnahmerate in der FNA-Gruppe als in der FNB-Gruppe. Zudem kann unter Verwendung der FNB-Nadel bereits mit zwei Punktionsvorgängen eine hohe diagnostische Leistung und histologische Qualität der gewonnenen Proben erzielt werden.(46)

Die Aspirationsnadeln (FNA) werden somit vorwiegend in der interventionellen EUS eingesetzt. Sie werden zum Beispiel zur Aspiration und Behandlung von Flüssigkeitsansammlungen im Pankreas und zur Drainage von mediastinalen und intraabdominalen Abszessen verwendet.(46)

4.4.4. Technik und Durchführung

Die technische Durchführung einer EUS-FNB beinhaltet folgende Schritte. Vorbereitung des Patienten, Festlegung der Punktionsstelle, Auswahl der Nadel und Nadelgröße, Punktion der Läsion und Probenentnahme und anschließende Vorbereitung der gewonnenen Probe für die pathologische Diagnostik.

Die Vorbereitung des Patienten unterscheidet sich im Wesentlichen nicht von der Vorbereitung einer Endoskopie des oberen/unteren Gastrointestinaltraktes. Um das Blutungsrisiko bei einer Punktion zu verringern, soll die Antikoagulation (Marcoumar, NOACs) abgesetzt werden, eine Thrombozytenaggregationshemmung kann belassen werden. Eine Antibiotikaphylaxe wird in den meisten Fällen nicht benötigt. Die EUS-FNB wird unter Sedierung oder Allgemeinanästhesie durchgeführt.(3)

Bei der Auswahl der Zielläsion und des optimalen Nadelverlaufs, soll jene Läsion gewählt werden, die das Krankheitsstadium am besten repräsentiert und am weitesten fortgeschritten ist. Mit Hilfe der Doppler-Bildgebung kann die Gefäßsituation und die Lagebeziehung zu anderen Strukturen besser eingeschätzt werden. Interponierte Gefäße, nicht drainierte Gänge, Aszites oder infiltrierte Magen-Darm-Wände sollen vermieden werden. Bei Läsionen des Pankreaskopfes soll, wenn möglich, der Transduodenale Nadelweg gewählt werden, weil dann der Punktionskanal mit der OP entfernt wird (seeding-Problem).(47) Nach Auswahl der geeigneten Läsion wird das Echoendoskop fest an der Magen-Darm-Wand, in der Nähe der Zielläsion, platziert. Bei der Auswahl der Nadel müssen folgende Parameter berücksichtigt werden: Durchmesser des Arbeitskanals, Biegung des Endoskops, Art und Durchmesser der Läsion und das Biopsierisiko. Die Nadel muss vor allem nach der Art des Gewebes, das zur Beantwortung der Fragestellung benötigt wird, ausgesucht werden (Zytologie versus Histologie). Anschließend wird das vorbereitete Nadelsystem in den Arbeitskanal eingeführt. Nach Positionierung des Schallkopfes und des Winkels der Nadel wird die Nadel unter ständiger Ultraschallsicht in die Läsion eingeführt.(47)

Das Vorgehen der Gewebegewinnung unterscheidet sich zwischen der EUS-FNA und der EUS-FNB. Bei der EUS-FNA wird nach Einführung der Nadel in die Läsion das Nadel-Stylet wieder eingeführt und vollständig zurückgezogen. Mit einer 5- oder 10-ml-Spritze kann optional ein Sog erzeugt werden. Die Nadel wird in der Läsion circa 5- bis 10-mal vor und zurück bewegt, bis sie anschließend vollständig zurück in die Hülle gezogen und verriegelt wird. Bei der EUS-FNB wird die Nadelspitze an der proximalsten Stelle platziert, da der Mandrin 20mm über die Nadelspitze hinausragt. Die Nadel wird anschließend rasch vorgeschoben, um das Gewebe zu erfassen.(47) Auch die Entnahme der Probe unterscheidet sich zwischen EUS-FNA und EUS-FNB. Bei der EUS-FNA wird das entnommene Gewebe als Abstrich auf einem Objektträger aufgebracht.

Kernpartikel werden in eine Formalinlösung gegeben. Bei der EUS-FNB erhält man sogenannte Kernbiopsien, die mit Hilfe einer Spritze oder Mandrin hinausgepresst, und anschließend in Formalinlösung gegeben werden. Weiters kann das Material für Zusatzuntersuchungen wie Bakteriologie, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung und genetische Untersuchungen in spezielle Medien eingelegt werden.(47)

Für die Durchführung der EUS-FNB mit den heute aktuellen Biopsienadeln können neben der Standard-Saugtechnik unterschiedliche Methoden, wie die Slow-Pull oder Wet-Suction-Methode angewendet werden, welche zu einer Verbesserung der histologischen Ausbeute führen sollen. Bei der Slow-Pull-Technik wird der Unterdruck im Gegensatz zur Standard-Saugtechnik nicht durch eine mit Luft/ Wasser gefüllten Spritze, sondern durch langsames Zurückziehen des Mandrins aus der Nadel erzeugt. Bei der Wet-Suction-Technik wird die Nadel mit einer Kochsalzlösung gespült, um die Luftsäule zu ersetzen und eine 10- bis 20-ml-Spritze mit Vorvakuum wird zum Absaugen verwendet. Eine aktuelle Studie von Francesco et al. untersuchte die beiden Techniken hinsichtlich ihrer diagnostischen Ausbeute, Probenqualität, Tumoranteil und diagnostischen Genauigkeit bei Patienten mit soliden pankreas- und nicht-pankreatischen Läsionen. Insgesamt zeigten die beiden Techniken in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit und den Tumoranteil ähnliche Ergebnisse. Die Wet-Suction-Technik führte zu einer höheren Gewebeentnahmerate im Vergleich zur Slow-Pull-Technik. Allerdings zeigte sich auch eine höhere Blutkontamination bei der Wet-Suction-Technik.(48)

Abbildung 4: Einstellung eines Adenokarzinomes im Pankreascorpus



Quelle: mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Schöfl

Abbildung 5: EUS-FNB 22G Acquire, slow pull



Quelle: mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Schöfl

4.4.5. Indikationen

Die Endosonographie hat sich in den letzten Jahren in vielen verschiedenen Fachgebieten als wichtiges diagnostisches und therapeutisches Verfahren etabliert. In der Diagnostik spielt sie vor allem in der Unterscheidung von gut- und bösartigen Erkrankungen eine wichtige Rolle und dient dem Staging von Tumoren von Pankreas und Gallenwege, der Lunge, des oberen Verdauungstraktes und des Rektums. Zudem ist sie ein wichtiges diagnostisches Tool im klinischen Alltag bei Verdacht auf biliäre, akut-rezidivierende und chronische Pankreatitis sowie bei Verdacht auf Choledocholithiasis. Als Routinemethode wird die EUS-FNB zur Gewinnung von histologischem Gewebe bei Metastasen, Lymphknoten, Tumoren, Aszites und Zysten eingesetzt und führt dadurch zu einem Rückgang der chirurgischen Eingriffe.(2)(45) Therapeutisch wird die EUS-FNA zur Drainage von Pankreasabszessen und -nekrosen eingesetzt. Weiters kann mithilfe der EUS und einer Feinnadel (19-25G) der Nervenplexus bei heftigen viszerale Schmerzen, wie sie zum Beispiel bei einem Pankreaskarzinom oder einer chronischen Pankreatitis auftreten können, sichtbar gemacht und medikamentös reversibel (Cortison) oder irreversibel (Alkohol) blockiert werden.(45)

Die EUS-FNB ist die Methode der Wahl, wenn histologisches Gewebe aus Raumforderungen des Gastrointestinaltraktes und der umgebenden Strukturen für die histo-/zytopathologische Diagnosestellung benötigt wird und dieses nicht mit weniger invasiven Methoden (Zungenbiopsie, Bürstenzytologie) gewonnen werden kann oder diese Methoden erfolglos blieben. Da die EUS-FNB zwar ein sehr sicheres, aber dennoch invasives Verfahren darstellt, ist der Einsatz nur zulässig, wenn die Diagnose das weitere Vorgehen hinsichtlich Diagnostik und Therapie beeinflusst. Speziell möchte ich neben zahlreichen anderen Einsatzmöglichkeiten auf die Indikationen der EUS-FNB bei Pankreaserkrankungen eingehen. Diese sind bei nicht resektablen Tumoren die zytologische/histologische Diagnose vor Beginn der Chemotherapie und der Beweis der Irresektabilität (Lebermetastasen, mediastinale Lymphknotenmetastasen, Pleura- oder Peritonealkarzinose). Bei resektablen Tumoren besteht die Indikation bei Verdacht auf eine andere solide Neoplasie als das duktales Adenokarzinom (z.B. Neuroendokriner Tumor, malignes

Lymphom, Pankreasmastase), Differenzierung und Risikoeinschätzung zystischer Pankreasläsionen sowie bei Verdacht auf ein duktales Adenokarzinom, wenn die Entscheidung des Patienten/der Patientin zur Operation von der zytopathologischen Diagnosesicherung abhängt. Die EUS-FNB wird auch bei unklaren Befunden des Pankreas für die zytologische/histologische Sicherung und Abgrenzung einer benignen Diagnose (z.B. fokale Pankreatitis, Autoimmunpankreatitis) eingesetzt.(45) Die EUS-FNB ist mittlerweile die Standardmethode für die pathologische Diagnose von soliden Pankreasläsionen. In drei Metaanalysen konnte die diagnostische Genauigkeit der Methode gezeigt werden und es wurde eine Sensitivität von 85% bis 89% und eine Spezifität von 96% bis 99% beschrieben.(2)

4.4.6. Kontraindikationen und Komplikationen

Für die EUS-FNB gibt es nur ein paar wenige Kontraindikationen. Zu diesen zählen Patienten, die keine Sedierung/Anästhesie tolerieren, hämodynamisch instabil sind oder eine Obstruktion im Gastrointestinaltrakt aufweisen. Patienten mit einer abnormen Koagulation (Thrombozyten < 50.000/microL bzw. INR > 1,5) haben eine relative Kontraindikation, hier benötigt es eine individuelle Entscheidung und Vorgehen.(3)

Die EUS-FNB ist für den Patienten ein sehr sicheres Verfahren. Die Komplikationsrate wird mit 1% bis 2% in diversen Studien beschrieben.(49) Komplikationen können durch die Anästhesie, wie zum Beispiel eine Hypotension oder durch die EUS-FNB selbst entstehen. Die häufigsten Komplikationen, die durch die Probengewinnung entstehen können, sind Blutungen, Infektionen und eine Pankreatitis.(3)(49)

5. Empirischer Teil

5.1. Zielsetzung und Fragestellung

Im empirischen Teil soll das primäre Ziel dieser retrospektiven Datenauswertung sein, den diagnostischen Stellenwert der EUS-FNB bei in ihrer Dignität unklaren Pankreasläsionen zu analysieren und die Methode hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, Treffsicherheit sowie positivem und negativem Prädiktiven Wert zu evaluieren. Sekundär sollen auch die Komplikationen erfasst und die Frage bearbeitet werden, ob sich über den betrachteten Zeitraum eine Lernkurve hinsichtlich Genauigkeit der Methode und Komplikationsrate beobachten lässt. Außerdem sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden: Mit welcher Indikation wird bei den Patienten eine EUS-FNB durchgeführt? Von welcher Art und Dicke war die Biopsienadel? Wie viele Punktionen wurden durchschnittlich durchgeführt? Wie groß war die zu beurteilende Läsion und wo war diese lokalisiert? War die gewonnene Probe pathologisch verwertbar und welches Ergebnis lieferte sie? Mit welcher Methode wurde die Diagnose bestätigt und war diese ident mit dem pathologischen Befund? Wie lange war die durchschnittliche Aufenthaltsdauer? Lagen relevante Auslenkungen der Tumormarker vor und gab es relevante Vorerkrankungen?

5.2. Methodik, Patientenkollektiv, Grundlage und Ethik

Die Arbeit basiert auf der retrospektiven Auswertung von Daten, die vom Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern und Elisabethinen bereitgestellt wurden. Sie betreffen den Zeitraum von 2006 bis 2023 und die Einsicht erfolgt über das Krankenhaus-Informationssystem „SAP® Logon Pad 740“ im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern. Als Quelle für die Daten werden neben Endoskopie-Berichten und -Befunden, Arztbriefe, Histologische/Zytologische-Befunde der Pathologie und OP-Berichte eingesehen.

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 165 Teilnehmern zusammen. Die zur Verfügung gestellten Daten wurden dafür in ein früheres, mittleres und späteres Drittel unterteilt und aus jedem dieser Abschnitte zufällig und konsekutiv 55 Patienten zur Datenerhebung ausgewählt. Da es in manchen Jahren nur sehr geringe Fallzahlen gab, sollte durch diese Vorgehensweise eine Verzerrung vermieden werden. Voraussetzung für den Einschluss ist die Durchführung einer Endosonographischen Feinnadelpunktion (EUS-FNA/FNB) im Zeitraum sowie das Vorliegen einer Diagnosesicherung per Follow-Up (benigne Fälle), chirurgischer Exstirpation oder fatalem Verlauf (maligne Fälle). Ausgeschlossen wurden Patienten, welche diese Kriterien nicht erfüllten, also für welche zum Beispiel keine Diagnosesicherung vorlag, Mehrfachnennungen desselben Falls, Fälle, in welchen aufgrund von Verlegungen oder nicht vorhandenen Folgebefunden keine weitere Nachforschung möglich war oder sehr intransparente Fälle. Es wurde jedoch versucht, keinen „charity bias“ durch reines Verwenden eindeutiger Patienten zu verursachen, sondern auch weniger klare Beispiele miteinzubeziehen.

Aus ethischer Sicht bestand für die Teilnehmer kein wirklicher Nutzen, aber auch kein zusätzliches Risiko. Allerdings können die gewonnenen Ergebnisse Beitrag dazu leisten, den Stellenwert und die Effizienz der Endosonographischen Feinnadelpunktion zu evaluieren und damit künftigen Patienten präzisere und komplikationsärmere Eingriffe ermöglicht werden.

5.3. Datenmanagement und Statistik

Zur Datensammlung und zum Datenmanagement wird das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel genutzt. Nach erfolgter Pseudonymisierung werden die Patienten chronologisch nach dem Interventionszeitpunkt geordnet und in den oben genannten Abschnitten zugeteilt. Die Auflösung der Pseudonymisierung wird an einem anderen Ort unzugänglich verwahrt, sodass keine Möglichkeit des Zugriffs durch Unbefugte besteht. Auch werden zu keiner Zeit Informationen veröffentlicht, die auf die genaue Identität der Teilnehmer hindeutend sein könnten. Die statistische Auswertung erfolgt ebenfalls mittels Microsoft® Excel und wird deskriptiv (beschreibend) und induktiv (beurteilend) durchgeführt. Die Ergebnisse werden auf eine Dezimalstelle gerundet. Kategorische Daten werden bezüglich relativer und absoluter Häufigkeiten analysiert und numerische Daten hinsichtlich Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung. Wenn möglich erfolgt auch die Berechnung von Sensitivität und Spezifität sowie positivem und negativem Vorhersagewert (PPV, NPV).

5.4. Erhobene Parameter

Es werden folgende Parameter erhoben: Alter bei der Intervention (metrisch; Jahre), Geschlecht (nominal; m/w), Indikation der Intervention (nominal; RF/Zyste/Klinik), Voruntersuchung (nominal; CT/MRT), Art der verwendeten Nadel (nominal; EUS-FNA/EUS-FNB), Nadeldicke (metrisch; G), Anzahl der durchgeführten Punktionen pro Eingriff (metrisch), Größe der evaluierten Läsion (metrisch; cm), Lokalisation der Läsion (metrisch; Caput/Corpus/Cauda/n.n.b.), Pathologische Beurteilung von Histologie und/oder Zytologie (nominal; unauffällig/auffällig/nicht beurteilbar/fehlt), Art Diagnosebestätigung (nominal; follow-up, Exstirpation, fataler Verlauf), Endgültige Diagnose (nominal; unauffällig/benigne/maligne), Endgültige Diagnose ident zu Histologie/Zytologie (nominal; ja/nein), Komplikationen (nominal; ja/nein), Aufenthaltsdauer (metrisch; Tage), CA19-9 (metrisch; U/ml), Chromogranin A (metrisch; nmol/l), CEA (metrisch; ng/l), relevante Vorerkrankungen (nominal).

6. Ergebnisse

6.1. Patientenkollektiv und Umstände

Insgesamt wurden die Daten von 165 Patienten, bei denen im Zeitraum von 2006 bis 2023 eine EUS-FNA/EUS-FNB durchgeführt wurde, erhoben. Von diesen 165 Patienten waren 77 (46,7%) Frauen und 88 (53,3%) Männer. Das Durchschnittsalter betrug 67,5 Jahre (Range: 36 – 92 Jahre; $SD \pm 11,5$).

Die EUS-FNA/EUS-FNB wurde in 101 (61,2%) Fällen aufgrund einer unklaren Raumforderung, 22-mal (13,3%) wegen einer Zyste und 41-mal (24,8%) aufgrund der klinischen Symptomatik durchgeführt. Einmal (0,6%) fehlte der genaue Indikationsgrund. Vorab wurde 104-mal eine CT-Untersuchung und 23-mal eine MRT-Untersuchung durchgeführt. 38-mal fehlte eine Voruntersuchung bzw. konnte nicht erhoben werden.

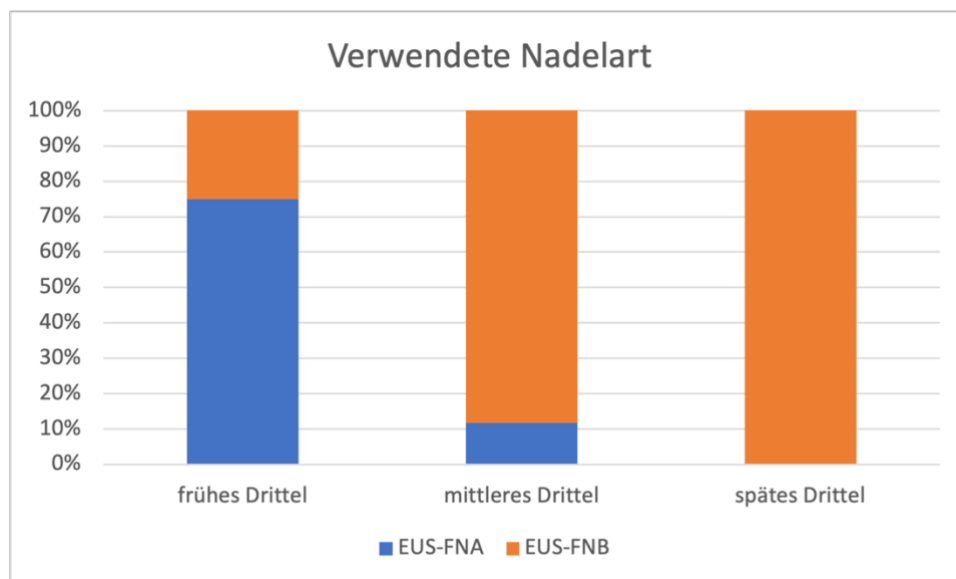
Tabelle 4: Patientencharakteristika

Patienten- charakteristika	Gesamtanzahl der Studienteilnehmer (n=165)
<i>Geschlecht</i>	
Frauen, n (%)	77 (46,7%)
Männer, n (%)	88 (53,3%)
Alter, Jahre (Mittelwert \pm SD)	67,5 \pm 11,5
<i>Indikation</i>	
Raumforderung, n (%)	101 (61,2%)
Zyste, n (%)	22 (13,3%)
Klinik, n (%)	41 (24,8%)
fehlend, n (%)	1 (0,6%)

6.2. Equipment und Läsionseigenschaften

Im gesamten Zeitraum konnte bei 149 Interventionen die Art der Nadel erhoben werden. 47-mal (31,5%) wurde mit einer EUS-FNA-Nadel und 102-mal (68,5%) mit einer EUS-FNB-Nadel punktiert. Betrachtet man die Art der Nadel in den jeweiligen Kohorten, wurde im frühesten Drittel 33-mal (75%) mit einer EUS-FNA-Nadel und 11-mal (25%) mit einer EUS-FNB-Nadel; im mittleren Drittel 9-mal (17%) mit einer EUS-FNA-Nadel und 44-mal (83%) mit einer EUS-FNB-Nadel und im spätesten Drittel 52-mal (100%) mit einer EUS-FNB-Nadel punktiert.

Tabelle 5: Verwendete Nadelart



Die Nadeldicke konnte in 147 Fällen erhoben werden. Insgesamt wurde 117-mal (79,6%) eine Nadeldicke von 22G, 28-mal (19%) 25G und zwei-mal (1,4%) 19G verwendet.

Die Läsionsstellen waren im Mittel 2,8cm (SD±1,2) groß und befanden sich 76-mal (46,1%) im Caput, 26-mal (15,8%) im Corpus und 23-mal (13,9%) in der Cauda des Pankreas. 39-mal (23,6%) war die Stelle nicht näher bezeichnet oder konnte einer Region nicht genau zugeordnet werden, da sie sich an Übergangsstellen befand. Einmal (0,6%) wurde eine Metastase punktiert.

Tabelle 6: Equipment und Läsionseigenschaften

Equipment und Läsionseigenschaften	Anzahl
<i>Nadeldicke</i>	
22G, n (%)	117 (79,6%)
25G, n (%)	28 (19%)
19G, n (%)	2 (1,4%)
Läsionsgröße, cm (Mittelwert±SD)	2,8 ± 1,2
<i>Lokalisation</i>	
Caput, n (%)	76 (46,1%)
Corpus, n (%)	26 (15,8%)
Cauda, n (%)	23 (13,9%)
nicht näher bezeichnet, n (%)	39 (23,6%)
Metastase, n (%)	1 (0,6%)

6.3. Punktion und Ergebnis

Im Durchschnitt wurde eine Läsionsstelle 2,3-mal punktiert (Median 2; SD±0,9); über den gesamten Zeitraum lässt sich eine Abnahme der Anzahl der Punktionen beobachten. Im frühesten Drittel wurde im Mittel 2,6-mal (Median 3; SD±1,1), im mittleren Drittel 2,2-mal (Median 2; SD±0,9) und im spätesten Drittel zwei-mal (SD±0,5) punktiert.

Von den insgesamt 165 Fällen konnte für 140 Patienten pathologisch beurteilbares Material gewonnen werden. In 25 Fällen war das gewonnene Material pathologisch nicht verwertbar. Im frühen Drittel waren 14 Proben nicht beurteilbar, im mittleren Drittel fünf und im späten acht.

Es wurde versucht die pathologisch beurteilten Proben in histologisches und zytologisches Material zu differenzieren, was in 155 Fällen möglich und in 10 Fällen nicht eindeutig zuordbar war. In 8 Fällen konnte sowohl eine Histologie als auch eine Zytologie gewonnen werden. Von den verbleibenden 147 Proben waren 99 rein histologisch und 48 rein zytologisch. Die rein histologischen Proben waren 87-mal (87,9%) auffällig, sechs-mal (6,1%) unauffällig und 14-mal (14,1%) nicht beurteilbar. Die rein zytologischen Proben waren 22-mal (45,8%) auffällig, 19-mal (39,6%) unauffällig und 13-mal (27,1%) nicht beurteilbar. Die zehn nicht eindeutig zuordbaren Gewebeproben waren fünfmal auffällig und fünfmal nicht auffällig. Die 8 Fälle mit vorhandener Histologie und Zytologie waren in ihrem Ergebnis immer ident, und zwar dreimal auffällig, dreimal unauffällig und zweimal nicht beurteilbar.

Tabelle 7: Punktion und Ergebnis

Punktion und Ergebnis	
Anzahl der Punktionen, n (Mittelwert \pm SD)	2,3 \pm 0,9
<i>Pathologische Verwertbarkeit</i>	
gegeben, n (%)	140 (84,4%)
nicht gegeben, n (%)	25 (15,6%)
<i>Probenart</i>	
rein histologisch, n (%)	99 (60%)
rein zytologisch, n (%)	48 (29,1%)
histologisch und zytologisch, n (%)	8 (4,8%)
nicht zuordenbar, n (%)	10 (6,1%)

Im frühesten Drittel konnte für die 55 Fälle achtmal (13,3%) keine eindeutige Zuordnung, 41-mal (68,3%) eine zytologische und elfmal (18,3%) eine histologische Probe erhoben werden. In fünf dieser Fälle lag sowohl ein zytologisches als auch ein histologisches Ergebnis vor, womit es sich um insgesamt 60 Proben handelt. Von den histologischen Gewebeproben waren sieben (63,6%) auffällig, zwei unauffällig (18,2%) und zwei (18,2%) nicht beurteilbar. Von den zytologischen Gewebeproben waren 15 (36,6%) auffällig, 14 (34,1%) unauffällig und 12 (29,3%) nicht beurteilbar.

Im mittleren Drittel konnte zweimal (3,4%) keine eindeutige Zuordnung, 13-mal (22,4%) eine zytologische und 43-mal (74,1%) eine histologische Zuordnung getroffen werden. In 3 Fällen lag sowohl eine histologische als auch eine zytologische Gewebeprobe vor, womit es sich um insgesamt 58 Proben handelt. Von den histologischen Gewebeproben waren 36 (83,7%) auffällig, drei (7%) unauffällig und vier (9,3%) nicht beurteilbar. Von den zytologischen Gewebeproben waren fünf (38,5%) auffällig, sieben (53,8%) unauffällig und eine (7,7%) nicht beurteilbar.

Im spätesten Drittel konnten zwei (3,6%) zytologische Probe und 53 (96,4%) histologische Proben ausgemacht werden. Von den histologischen Gewebeproben waren 44 (83,0%) auffällig, eine

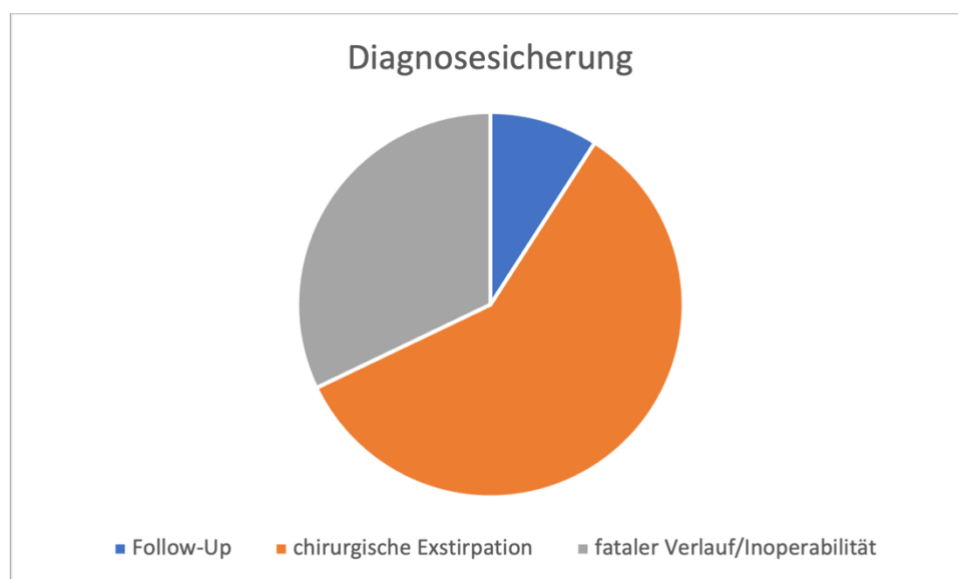
unauffällig (1,9%) und acht (15,1%) nicht beurteilbar. Von den zytologischen Gewebeproben waren zwei (100%) auffällig.

Tabelle 8: pathologisches Ergebnis

pathologisches Ergebnis	frühes Drittel	mittleres Drittel	spätes Drittel
<i>Histologie</i>			
auffällig, n (%)	7 (63,6%)	36 (83,7%)	44 (83,0%)
unauffällig, n (%)	2 (18,2%)	3 (7,0%)	1 (1,9%)
nicht beurteilbar, n (%)	2 (18,2%)	4 (9,3%)	8 (15,1%)
<i>Zytologie</i>			
auffällig, n (%)	15 (36,6%)	5 (38,5%)	2 (100%)
unauffällig, n (%)	14 (34,1%)	7 (53,8%)	-
nicht beurteilbar, n (%)	12 (29,3%)	1 (7,7%)	-

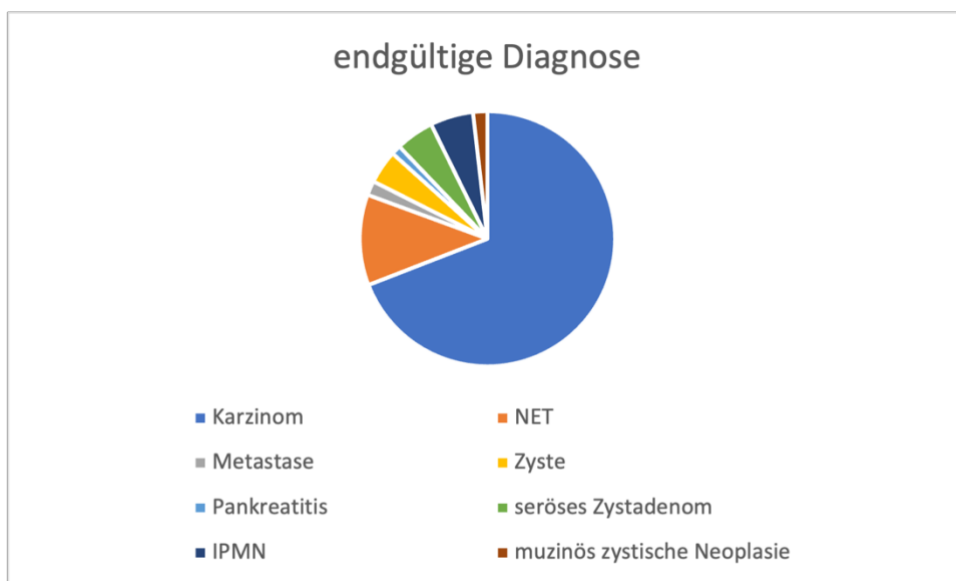
Die pathologische Diagnose wurde in 15 (9,1%) Fällen durch ein Follow-Up, in 97 (58,8%) Fällen mittels chirurgischer Exstirpation und in 53 (32,1%) Fällen durch einen fatalen Verlauf oder Inoperabilität gesichert.

Tabelle 9: Diagnosesicherung



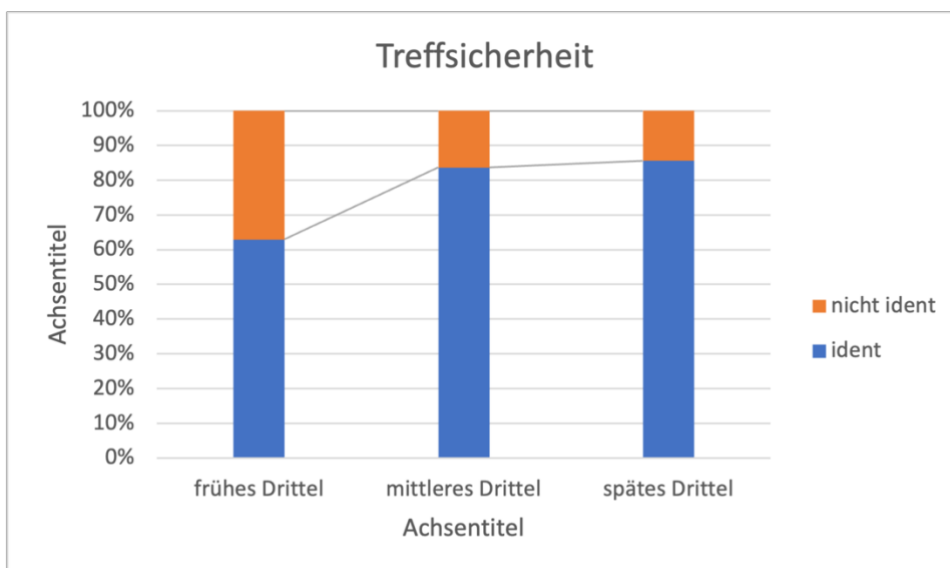
Die endgültige Diagnose war in 136 (82,4%) Fällen maligne, wovon 114-mal (83,8%) ein Karzinom, 19-mal (14,0%) ein NET und dreimal (2,2%) eine Metastase diagnostiziert wurden. In 17 (10,3%) Fällen war die endgültige Diagnose benigne und entsprach siebenmal (41,2%) einer Zyste, zweimal (11,8%) einer Pankreatitis und achtmal (47,1%) einem serösen Zystadenom. Zwölf (7,3%) Fälle (neunmal (75%) IPMN, dreimal (25%) muzinös zystische Neoplasie) sind Vorläuferläsionen mit teilweise unklarer Dignität.

Tabelle 10: endgültige Diagnose



Für die Übereinstimmung von pathologischem Befund und diagnosesichernder Folgeuntersuchung ergab sich im ersten Drittel 34-mal (61,8%) ein identes Ergebnis und 21-mal (38,2%) kein identes Ergebnis. Im mittleren Drittel war das Ergebnis 46-mal (83,6%) ident und neunmal (16,4%) nicht-ident und im letzten Drittel wurde 47-mal (85,5%) eine Konkordanz und achtmal (14,5%) keine erzielt. Für die Histologie ergeben sich Treffsicherheiten von 88,9%, 94,8%, 100% für frühes, mittleres und spätes Drittel, für die Zytologie 79,3%, 83,3%, 100%.

Tabelle 11: Treffsicherheit



Die Sensitivität und Spezifität betrugen auf den gesamten Zeitraum bezogen und alle Proben einbeziehend 89,1% und 100%. Im frühen Drittel lagen die gesamte Sensitivität und Spezifität bei 75,0% und 100%, im mittleren Drittel bei 91,1% und 100% und im späten Drittel bei jeweils 100%. Die gesamte zytologische Sensitivität und Spezifität ergaben Werte von 66,7% und 100%. Im frühen Drittel waren zytologische Sensitivität und Spezifität bei 68,2% und 100%, im mittleren Drittel bei 71,4% und 100% und im späten Drittel jeweils 100%. Die gesamte histologische Sensitivität und Spezifität ergaben Werte von 96,7% und 100%. Im frühen Drittel waren

zytologische Sensitivität und Spezifität bei 87,5% und 100%, im mittleren Drittel bei 94,7% und 100% und im späten Drittel jeweils 100%.

Tabelle 12: Sensitivität und Spezifität

	Sensitivität	Spezifität
frühes Drittel	75,0%	100%
mittleres Drittel	91,1%	100%
spätes Drittel	100%	100%
Gesamt	89,1%	100%

6.4. Komplikationen und Aufenthaltsdauer

Die Komplikationsrate betrug 1,2%, und zwar kam es in jeweils einem Fall zu einer postpunktionellen Pankreatitis und einem tachykarden Vorhofflimmern. In beiden Fällen war der Ausgang für die Patienten gut. Durch die postpunktionelle Pankreatitis verlängerte sich die Aufenthaltsdauer auf insgesamt neun Tage. Beim Auftreten des tachykarden Vorhofflimmerns konnte kein ausreichendes Material gewonnen werden und der Patient wurde anschließend Ultraschall gezielt Biopsiert. In diesem Fall konnte die Aufenthaltsdauer nicht erhoben werden.

Die Aufenthaltsdauer betrug zwei bis 36 Tage, im Mittel 6,1 Tage (Median 4). Die hohe Anzahl an Tagen ergab sich durch Folgeeingriffe und therapeutische Interventionen, welche zum Teil direkt nach Diagnosestellung mittels EUS-FNB gestartet wurden. Teilweise wurde die Aufenthaltsdauer aber auch durch Verlegungen verzerrt, welche nicht in direktem Zusammenhang mit der EUS-FNB standen.

6.5. Tumormarker

Der CA19-9-Wert wurde 129-mal erhoben und war in 76-Fällen (58,9%) erhöht. Chromogranin A wurde 28-mal erhoben und war in 13-Fällen (46,4%) erhöht. Der CEA-Wert wurde in 106-Fällen bestimmt und war elfmal (10,4%) über der Norm.

Tabelle 13: Tumormarker

Tumormarker	Anzahl erhoben, n	Anzahl erhöht, n (%)
CA19-9	129	76 (58,9%)
Chromogranin A	28	13 (46,4%)
CEA	106	11 (10,4%)

7. Vergleich mit der Literatur

Im Folgenden soll die aktuelle Literatur mit den zuvor genannten Ergebnissen dieser Arbeit verglichen werden. Die Endosonographie ist ein diagnostisches und therapeutisches Tool, welches sich mittlerweile für zahlreiche Einsatzgebiete etablieren konnte. Insbesondere erfolgt die Verwendung bei Interventionen am pankreatobiliären System sowie dem Verdauungstrakt im Allgemeinen. Dignitätsbestimmung und Staging von Tumoren, aber auch die Abklärung anderer Erkrankungen können per EUS erfolgen und die Anzahl an chirurgischen Eingriffen damit senken. Zu Beginn der klinischen Verwendung der EUS-FNA wurden vorwiegend FNA-Nadeln eingesetzt, mit welchen zytologisches Material gewonnen wurde. Über die Jahre hinweg kam es zu einer Weiterentwicklung der Nadeln, sodass auch histologisches Gewebe entnommen werden konnte (FNB). Eine multizentrische Studie von Moura et al., aus dem Jahr 2021, beschäftigte sich mit dem Vergleich der Treffsicherheit von FNA mit FNB bei soliden Läsionen. Insgesamt unterzogen sich 1168 Patienten, davon 468 FNA und 700 FNB, dem Eingriff. Es wurden dabei eine höhere Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit von 84,7%, 99,3% und 87,6% für die FNB im Verhältnis zu 74,5%, 96,6% und 81,5% bei der FNA erhalten. Dabei waren die Ergebnisse der FNB in etwa so gut, wie die Kombination aus FNA + ROSE (rapid on-site evaluation), bei welcher die gewonnen Proben direkt/sofort von einem anwesenden Pathologen beurteilt werden. Allerdings schloss die Studie sämtliche solide Läsionen ein und für die pankreatischen Läsionen ergab sich kein wirklicher Unterschied zwischen den Methoden.⁽⁵⁰⁾ Ein 2021 von Levine et al. veröffentlichtes Review verglich zahlreiche RCTs, Crossover Trials, Metaanalysen und systematische Reviews bezüglich EUS-FNA/FNB bei pankreatischen Läsionen. Auch hier zeigten sich für beide Methoden hohe diagnostische Genauigkeiten, jedoch keine eindeutige Überlegenheit einer Modalität. Dennoch zeigte die FNB Vorzüge hinsichtlich Eingriffsdauer, Komplikationsrate, Anzahl der Punktionen, Materialumfang und dadurch mögliche Folgeuntersuchungen. Vor allem die größere Menge an verwertbarem Material könnte zukünftig, zum Beispiel durch ergänzenden Einsatz von NGS (Next-Generation-Sequencing), den entscheidenden Vorteil liefern. Aktuell sind noch weitere Studien notwendig, um eine eventuelle Überlegenheit der FNB zu erkennen.⁽⁵¹⁾

In der Datenauswertung dieser Arbeit wurde im frühen Drittel noch in 75% der Fälle eine FNA-Nadel verwendet, im mittleren Drittel sank der Einsatz dieser schon auf 17%, während im späten Drittel nur mehr FNB-Nadeln verwendet wurden. Diese Entwicklung ist vermutlich auf die eben angeführten Vorteile der FNB zurückzuführen. Darüber hinaus waren die gewonnenen Proben bei der FNA in 27,1% der Fälle nicht pathologisch verwertbar und bei der FNB nur in 14,1%, ein Unterschied in der Anzahl der Punktionen ließ sich nicht herauslesen.

In einer Studie von Alatawi et al wurden 22G-FNA mit 22G-FNB-Nadeln bei 100 Patienten verglichen. Die Sensitivitäten betrugen 88,4% und 97,8%. Die Spezifität betrug in beiden Fällen 100%. Auch hier wurden bei der FNB weniger Eingriffe benötigt und die histopathologische Beurteilbarkeit war besser.⁽⁵²⁾ In der oben bereits erwähnten multizentrischen Studie von Moura et al. ergaben sich rein für die pankreatischen Läsionen eine Sensitivität von 88,0%, eine Spezifität von 97,6% und eine Treffsicherheit von 89,4%. Es konnte kein nennenswerter Unterschied zwischen den beiden Methoden festgestellt werden.⁽⁵⁰⁾ Demgegenüber zeigte eine kürzlich erschienene multizentrische Studie von van Riet beim Vergleich einer klassischen 25G-FNA-Nadel mit einer 20G-FNB-Nadel eine Überlegenheit der FNB-Nadel. Die Treffsicherheit der FNB-Nadel betrug dabei 87%, die der FNA-Nadel hingegen 78%.⁽⁵³⁾

Die persönliche Datenauswertung ergab zum Vergleich insgesamt Treffsicherheiten von 61,8%, 83,6% und 85,5% im frühen, mittleren und späten Drittel. Rein histologisch lagen diese bei 88,9%, 94,8% und 100% sowie rein zytologisch bei 79,3%, 83,3% und 100%. Sensitivität und Spezifität betrugen auf den gesamten Zeitraum bezogen gemeinsam 89,1%% und 100%. Histologisch lagen sie bei 96,7% und 100%, zytologisch bei 66,7% und 100%.

8. Kommentar zur Lernkurve

Um eine eventuell bestehende Lernkurve beurteilen zu können, wurde das gesamte Patientenkollektiv von Beginn an in drei gleich große, konsekutiv aufeinanderfolgende Gruppen eingeteilt. Ein frühes, ein mittleres und ein spätes Drittel. Es konnten somit die Sensitivität, Spezifität, Treffsicherheit und Komplikationen über den Zeitraum 2006 bis 2023 ermittelt und verglichen werden. Die Sensitivität der Methode verbesserte sich von 75,0% im frühen Drittel auf 91,1% im mittleren Drittel und erreichte im späten Drittel 100%. Die Spezifität betrug von Beginn an 100%. Hinsichtlich der Treffsicherheit lässt sich ebenfalls eine Verbesserung von 61,8% auf 83,6% und schließlich 85,5% vom frühen über das mittlere bis zum späten Drittel beobachten. Nur in zwei Fällen kam es im gesamten Zeitraum zu einer Komplikation. Die Lernkurve, die sich vor allem im Bereich Sensitivität und Treffsicherheit beobachten lässt, ist vermutlich auf die zunehmende Expertise und Erfahrung der Untersucher sowie neue technische Errungenschaften (insbesondere Nadeln) zurückzuführen. In den frühen Jahren wurden verhältnismäßig wenig Eingriffe durchgeführt, in den letzten Jahren nahm die Frequenz deutlich zu, was auch einen Zusammenhang zwischen Interventionshäufigkeit und Lerneffekt widerspiegelt. Vermutlich hängt der Erfolg der Methode vor allem von der Fallzahl des jeweiligen Untersuchers ab, wobei aus Datenschutzgründen und mangelnder Erhebbarkeit keine untersucherspezifischen Analysen vorgenommen wurden.

9. Diskussion

Die EUS-FNB ist ein wichtiges diagnostisches Werkzeug in der Abklärung von unklaren Pankreasläsionen und fand in den letzten Jahren zunehmend Einzug in die klinische Praxis. Sowohl benigne als auch maligne Erkrankungen können mit der Methode evaluiert werden. Zwar handelt es sich um einen invasiven Eingriff, jedoch lassen sich dadurch (offene) chirurgische Eingriffe mit höherer Komplikationsrate reduzieren. Dennoch ist für den Erfolg der EUS-FNB die Erfahrung des Untersuchers ausschlaggebend.

Bezüglich der primären Fragestellung entsprechen die Sensitivität von 89,1% und Spezifität von 100% bei unserer Datenauswertung in etwa den Vergleichswerten aus der Literatur. Die Fallzahl betrug 165 Patienten, verringerte sich durch die nicht beurteilbaren Proben zwar auf 138 Fälle, die aber immer noch ein nicht irrelevantes Patientenkollektiv darstellen. Allerdings ist eine Spezifität von 100% in der Realität als unrealistisch anzusehen. Vermutlich liegt eine Verzerrung durch die Vorauswahl der Patienten vor, bei welcher neben der Methode bereits nach Vorliegen von Erkrankungen des Pankreas gefiltert wurde und somit mehr oder weniger per Zufall unauffällige Fälle (z.B. durch ICD-10 Codierung bei „Verdacht auf“) zur Errechnung der Spezifität dazugekommen sind. Dieses Kollektiv umfasst damit eine relativ geringe Fallzahl. Darüber hinaus wurde versucht, die gewonnenen Proben in histologisches und zytologisches Material zu unterscheiden. Prinzipiell wird mit FNA-Nadeln vorwiegend zytologisches Material und mit FNB-Nadeln vor allem histologisches (aber auch zytologisches) Material gewonnen. In der Erhebung lagen dabei die Varianten nicht beurteilbar, reine Zytologie, reine Histologie oder beides vor. Insbesondere zu Beginn der Interventionen war die Dokumentation oft uneindeutig und unvollständig. Insgesamt zeigte sich der Trend einer Zunahme an histologischen Proben durch Entwicklung von FNB-Nadeln und eine Abnahme an zytologischen Proben, sodass für das späte Drittel keine sinnvollen Schlüsse mehr für die FNA-Nadeln gezogen werden konnten. Der Wechsel von FNA zu FNB liegt vermutlich den oben in der Literatur genannten Vorteilen der höheren Materialausbeute und kürzeren Eingriffsdauer zugrunde.

Die EUS-FNB gilt als sehr sicheres Verfahren, dennoch handelt es sich um ein invasives Vorgehen, weshalb die Indikationsstellung genau erwogen werden muss, da es zu Komplikationen kommen kann und daher nicht notwendige Eingriffe vermieden werden sollen. In der Datenauswertung konnten zwei Fälle mit Komplikation erhoben werden. Die Lernkurve zeigt, dass die EUS-FNB bei ausreichender Fallzahl und Expertise ein sehr zuverlässiges Diagnosetool darstellt. Dies bringt nahe, dass der Einsatz vor allem in Zentren mit Spezialisierung auf die Methode und einer gewissen Einsatzhäufigkeit erfolgen soll. In weniger spezialisierten Kliniken ist wahrscheinlich kein zufriedenstellendes Nutzen-Risiko-Verhältnis für die FNB zu erwarten.

Im folgenden Absatz noch einige Anmerkungen zu den Nebenzielgrößen. Für die Anzahl der Punktionen zeigte sich in unserer Datenauswertung mit Mittelwerten von jeweils 2,3 Punktionen bei FNA und FNB kein wesentlicher Unterschied. Allerdings werden bei FNA-Nadeln für gewöhnlich deutlich mehr Punktionen benötigt, während sich für FNB-Nadeln kein besseres Ergebnis durch mehrmalige Punktion ergibt. Ein möglicher Grund war das Fehlen einer genauen Angabe der durchgeführten Punktionen, besonders wenn sich der Eingriff insgesamt als schwierig zeigte. Weiters fiel auf, dass die pathologische Beurteilung der Proben zu Beginn der Datenauswertung häufig nicht eindeutig und nur unpräzise erfolgen konnte, dies verbesserte sich im Laufe der Zeit deutlich. Ausschlaggebend dafür sind wohl die bessere Beurteilbarkeit von

histologischen Präparaten und mehr Erfahrung in der Einschätzung von mittels EUS-FNB gewonnenen Proben. Die Aufenthaltsdauer betrug durchschnittlich 6,1 Tage und median 4 Tage. Normalerweise beträgt die Aufenthaltsdauer bei einer geplanten EUS-FNB ohne Komplikationen ein bis zwei Tage. Durch Begleituntersuchungen oder notwendige chirurgische Interventionen wurde die Dauer des Aufenthaltes verlängert. Die zunehmende Bedeutung von Tumormarkern lässt sich ebenfalls erkennen. Im spätesten Drittel wurde in fast jedem Fall CA19-9 bestimmt und war in 62,3% der malignen Entitäten korrekterweise erhöht. Allerdings ist die Erhebung von Tumormarkern zum jetzigen Zeitpunkt nur in Zusammenschau mit einem pathologischen Befund sinnvoll.

10. Fazit Deutsch

Die EUS-FNB hat sich als wichtiges diagnostisches Werkzeug im klinischen Gebrauch etablieren können. Tumoren von Pankreas und Gallenwegen, der Lunge, des oberen Verdauungstraktes und des Rektums können evaluiert werden und für das Pankreas stellt die EUS-FNB heute sogar den Standard in der Abklärung von benignen und malignen Veränderungen dar. Sie ermöglicht die Gewinnung histologischer und zytologischer Proben, welche entscheidend für das weitere therapeutische Vorgehen sind. Ein Vorteil der EUS-FNB ist damit die Möglichkeit einer Gewebegewinnung und die histologische Sicherung der Diagnose ohne chirurgischen Eingriff und die damit verbundenen Risiken. Darüber hinaus gibt es nur wenige echte Kontraindikationen für die Durchführung der Intervention und ebenso kommt es nur in 1-2% der Fälle zu Komplikationen. In der Literatur werden diagnostische Sensitivitäten und Spezifitäten von etwa 85 bis 90% und 95 bis 99% angegeben, mit welchen sich auch die Ergebnisse dieser Arbeit decken.

Um eine hohe Aussagekraft gewährleisten zu können, sind jedoch die Expertise des Untersuchers und eine ausreichende Frequenz maßgebend, wie auch in dieser Arbeit anhand der flachen Lernkurve gezeigt werden konnte. Es ist somit sinnvoll diese Intervention an darauf spezialisierten Zentren durchzuführen.

Die EUS-FNB hat die EUS-FNA abgelöst und zeigt Ihre Vorteile in einer kürzeren Eingriffsdauer, geringeren Komplikationsrate, größeren Materialausbeute und dadurch möglichen Folgeuntersuchungen. Interessant könnte dies auch in der Zukunft durch eine Kombination mit molekularen Untersuchungsmodalitäten, wie dem Next-Generation-Sequencing (NGS) sein. Das gewonnene Material liefert auch die Grundlage für die Erforschung neuer Therapiemöglichkeiten, so beispielsweise von potenziellen Immuntherapien, welche eine gezieltere Behandlung des Pankreaskarzinoms ermöglichen würden.

Die Datenauswertung hat zudem gezeigt, dass es sich wie so oft um eine diagnostische Kette mit mehreren Gliedern handelt, bei der neben dem Endoskopiker auch die pathologische Auswertung von zentraler Bedeutung ist. Über die Jahre des Auswertungszeitraumes konnte diesbezügliche eine deutliche Verbesserung der Probenverwertbarkeit und folglich eindeutiger pathologische Einschätzungen erzielt werden.

Abschließend lässt sich somit sagen, dass die EUS-FNB, aufgrund der vielversprechenden diagnostischen Aussagekraft, wohl auch zukünftig das Mittel der Wahl für abklärungswürdige pankreatische Läsionen sein wird, sofern die Intervention durch Spezialisten erfolgt.

11. Fazit Englisch

EUS-FNB has been able to establish itself as an important diagnostic tool in clinical use. Tumors of the pancreas and bile ducts, the lung, the upper digestive tract and the rectum can be evaluated, and for the pancreas, EUS-FNB has even been implemented as standard in the clarification of benign and malignant changes. It allows extraction of histological and cytological samples, which are crucial for further therapeutic procedures. Another advantage of EUS-FNB is the possibility of obtaining tissue and histologically confirming the diagnosis without surgical intervention and the associated risks. In addition, there are few true contraindications to performing the intervention and similarly, complications occur in only 1-2% of cases. In the literature, diagnostic sensitivities and specificities of about 85 to 90% and 95 to 99% are reported, with which the results of this work also coincide.

However, in order to guarantee a high significance, the expertise of the examiner and a sufficient frequency are decisive, as could also be shown in this work on the basis of the flat learning curve. Thus, it makes sense to perform this intervention at centers specialized in it.

The EUS-FNB has replaced the EUS-FNA and shows its advantages in a shorter intervention time, lower complication rate, higher material yield and therefore possible follow-up examinations. This could also be interesting in the future due to a combination with molecular investigation modalities, such as next-generation sequencing (NGS). The material obtained also provides the basis for research into new therapeutic options, such as potential immunotherapies, which would enable more targeted treatment of pancreatic cancer.

Data evaluation has also shown that, as is so often the case, this is a diagnostic chain with multiple links in which pathologic evaluation is of central importance, in addition to the endoscopist. Over the years of the evaluation period, a significant improvement in the usability of samples and consequently clearer pathological assessments could be achieved.

In conclusion, it can be said that EUS-FNB, due to its promising diagnostic value, will probably continue to be the method of choice for pancreatic lesions necessary of clarification in the future, provided that the intervention is performed by specialists.

12. Literaturverzeichnis

1. Caletti GC, Brocchi E, Ferrari A, Bonora G, Santini D, Mazzoleni G, u. a. Guillotine needle biopsy as a supplement to endosonography in the diagnosis of gastric submucosal tumors. *Endoscopy*. 1991;23(5):251–4.
2. Cazacu I, Luzuriaga Chavez A, Saftoiu A, Vilman P, Bhutani M. A quarter century of EUS-FNA: Progress, milestones, and future directions. *Endosc Ultrasound*. 2018;7(3):141.
3. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the gastrointestinal tract - UpToDate [Internet]. [zitiert 29. April 2023]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/endoscopic-ultrasound-guided-fine-needle-aspiration-in-the-gastrointestinal-tract?csi=c6975285-ad70-4e65-9a2b-c997210749a6&source=contentShare>
4. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(7):493–502.
5. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):934–47.
6. *Krebserkrankungen_2022.pdf* [Internet]. [zitiert 10. Juli 2023]. Verfügbar unter: https://www.statistik.at/fileadmin/publications/Krebserkrankungen_2022.pdf
7. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019;10(1):10–27.
8. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet Lond Engl*. 2011;378(9791):607–20.
9. Seufferlein T, Mayerle J, Böck S, Brunner T, Ettrich TJ, Grenacher L, u. a. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom – Langversion 2.0 – Dezember 2021 – AWMF-Registernummer: 032/010OL. *Z f Gastroenterol*. 2022;60(11):e812–909.
10. Ezzati M, Henley SJ, Lopez AD, Thun MJ. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs. *Int J Cancer*. 2005;116(6):963–71.
11. *13-Pancreas-fact-sheet.pdf* [Internet]. [zitiert 10. Juli 2023]. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/13-Pancreas-fact-sheet.pdf>
12. Permut-Wey J, Egan KM. Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer*. 2009;8(2):109–17.
13. Herold G. *Innere Medizin*. 1. Auflage. Walter de Gruyter GmbH & Co.KG; 1009 S. (2020).
14. Halbrook CJ, Lyssiotis CA, Pasca di Magliano M, Maitra A. Pancreatic cancer: Advances and challenges. *Cell*. 2023;186(8):1729–54.
15. Hartwig W, Strobel O, Hinz U, Fritz S, Hackert T, Roth C, u. a. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(7):2188–96.
16. Tas F, Sen F, Odabas H, Kılıc L, Keskin S, Yıldız I. Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(5):839–46.
17. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Oettle H, Kanz L. [Current aspects of chemotherapy of metastatic pancreatic and biliary tract carcinomas]. *Praxis*. 2000;89(39):1545–52.
18. Jiang S, Fagman JB, Ma Y, Liu J, Vihav C, Engstrom C, u. a. A comprehensive review of pancreatic cancer and its therapeutic challenges. *Aging*. 2022;14(18):7635–49.
19. Doi R, Imamura M, Hosotani R, Imaizumi T, Hatori T, Takasaki K, u. a. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: Final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today*. 2008;38(11):1021–8.
20. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, u. a. FOLFIRINOX

- versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817–25.
21. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, u. a. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691–703.
 22. Cloyd JM, Wang H, Egger ME, Tzeng CWD, Prakash LR, Maitra A, u. a. Association of Clinical Factors With a Major Pathologic Response Following Preoperative Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg*. 2017;152(11):1048–56.
 23. Immuntherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom: „Das Problem ist das geeignete Target“ [Internet]. *ärztliches Journal*. 2023 [zitiert 30. Oktober 2023]. Verfügbar unter: <https://aerztliches-journal.de/2023/01/16/immuntherapie-beim-fortgeschrittenen-pankreaskarzinom-das-problem-ist-das-geeignete-target/>
 24. springermedizin.at [Internet]. [zitiert 12. Juli 2023]. Pankreaszysten: nicht gesucht, aber gefunden – was nun? Verfügbar unter: <https://www.springermedizin.at/pankreaszysten-nicht-gesucht-aber-gefunden-was-nun/23525194>
 25. Riede UN, Werner M. Allgemeine und Spezielle Pathologie. 2.Auflage. Springer-Verlag; 2017. 893 S.
 26. Patrzyk M, Maier S, Busemann A, Glitsch A, Heidecke CD. Therapie von Pankreaspseudozysten: Endoskopie vs. Chirurgie. *Chir*. 2013;84(2):117–24.
 27. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Deutsches Ärzteblatt. 2009 [zitiert 12. Juli 2023]. Pankreaspseudozysten. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/65988/Pankreaspseudozysten>
 28. Van Huijgevoort NCM, Del Chiaro M, Wolfgang CL, Van Hooft JE, Besselink MG. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(11):676–89.
 29. Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, Maguchi H, Shimizu Y, Tada M, u. a. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas*. 2011;40(4):571–80.
 30. Xia Q, Li F, Min R, Sun S, Han YX, Feng ZZ, u. a. Malignancy risk factors and prognostic variables of pancreatic mucinous cystic neoplasms in Chinese patients. *World J Gastroenterol*. 2023;29(20):3119–32.
 31. Bouquot M, Gaujoux S, Cauchy F, Birnbaum D, Dokmak S, Levy P, u. a. Pancreatectomy for pancreatic incidentaloma: What are the risks? *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2018;18(1):114–21.
 32. Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie (IPMN) | el-IPH · Lehrtexte Spezielle Pathologie [Internet]. [zitiert 30. Oktober 2023]. Verfügbar unter: https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte_s/562/intraduktal-papillaer-muzinoese-neoplasie-ipmn
 33. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(1):1–18, vii.
 34. Patel N, Barbieri A, Gibson J. Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Pancreas. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(4):1021–44.
 35. Scott AT, Howe JR. Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *Surg Clin North Am*. 2019;99(4):793–814.
 36. Niina Y, Fujimori N, Nakamura T, Igarashi H, Oono T, Nakamura K, u. a. The Current Strategy for Managing Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Gut Liver*. 2012;6(3):287–94.
 37. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, u. a. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335–42.
 38. Authors, Collaborators:, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und

Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V. (Patientenvertretung), Bundesorganisation Selbsthilfe NeuroEndokrine Tumoren e.V. (NET-sgh) (Patientenvertretung), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), und Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., u. a. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore: AWMF-Reg. 021-27. Z Für Gastroenterol. Juni 2018;56(06):583–681.

39. Konukiewicz B, Jesinghaus M, Kasajima A, Klöppel G. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas: diagnosis and pitfalls. *Virchows Arch.* 2022;480(2):247–57.
40. Bauschke A, Altendorf-Hofmann A, Ali Deeb A, Kissler H, Tautenhahn HM, Settmacher U. Chirurgische Therapie von Leber- und Pankreasmetastasen von Nierenzellkarzinomen. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen.* 2021;92(10):948–54.
41. Ballarin R, Spaggiari M, Cautero N, De Ruvo N, Montalti R, Longo C, u. a. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: The state of the art. *World J Gastroenterol WJG.* 2011;17(43):4747–56.
42. Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. 5.Auflage. München: Elsevier; 1202 S.
43. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology.* 2022;163(2):386-402.e1.
44. Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW, Hancke S. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc.* 1992;38(2):172–3.
45. Jenssen C, Lucke B, Maeting S. Aufbau und Organisation einer Endoskopieeinheit. *Gerätetechnische Voraussetzungen.* 2009;
46. Fujita A, Ryozaawa S, Tanisaka Y, Ogawa T, Suzuki M, Noguchi T, u. a. Current Status of Needles in the Optimization of Endoscopic Ultrasound-Guided Procedures. *Diagnostics.* 2020;10(7):463.
47. Jenssen C, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and trucut biopsy in gastroenterology – An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(5):743–59.
48. Crinò SF, Conti Bellocchi MC, Di Mitri R, Inzani F, Rimbaş M, Lisotti A, u. a. Wet-suction versus slow-pull technique for endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy: a multicenter, randomized, crossover trial. *Endoscopy.* 2023;55(03):225–34.
49. Vilmann P, Săftoiu A. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy: Equipment and technique. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(11):1646–55.
50. Moura DTH, McCarty TR, Jirapinyo P, Ribeiro IB, Farias GFA, Madruga-Neto AC, u. a. Endoscopic ultrasound fine needle aspiration vs fine needle biopsy in solid lesions: A multi-center analysis. *World J Clin Cases.* 2021;9(34):10507–17.
51. Levine I, Trindade AJ. Endoscopic ultrasound fine needle aspiration vs fine needle biopsy for pancreatic masses, subepithelial lesions, and lymph nodes. *World J Gastroenterol.* 2021;27(26):4194–207.
52. Alatawi A, Beuvon F, Grabar S, Leblanc S, Chaussade S, Terris B, u. a. Comparison of 22G reverse-beveled versus standard needle for endoscopic ultrasound-guided sampling of solid pancreatic lesions. *United Eur Gastroenterol J.* 2015;3(4):343–52.
53. Conti CB, Cereatti F, Grassia R. Endoscopic ultrasound-guided sampling of solid pancreatic masses: the fine needle aspiration or fine needle biopsy dilemma. Is the best needle yet to come? *World J Gastrointest Endosc.* 2019;11(8):454–71.

13. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Radiales und Longitudinales Echoendoskop	24
Abbildung 2: Longitudinales Echoendoskop mit ausgefahrter Feinnadel	25
Abbildung 3: (links) SharkCore Nadel (Medtronic); (rechts) Acquire Nadel (Boston Scientific) ..	25
Abbildung 4: Einstellung eines Adenokarzinomes im Pankreascorpus	27
Abbildung 5: EUS-FNB 22G Acquire, slow pull	28

14. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation Pankreaskarzinom	10
Tabelle 2: ABC-Kriterien der Resektabilität gemäß des International Association of Pancreatology Konsensus	11
Tabelle 3: WHO-Klassifikation der pankreatischen neuroendokrinen Tumore (2017)	18
Tabelle 4: Patientencharakteristika	32
Tabelle 5: Verwendete Nadelart.....	33
Tabelle 6: Equipment und Läsionseigenschaften	33
Tabelle 7: Punktion und Ergebnis	34
Tabelle 8: pathologisches Ergebnis	35
Tabelle 9: Diagnosesicherung.....	35
Tabelle 10: endgültige Diagnose.....	36
Tabelle 11: Treffsicherheit.....	36
Tabelle 12: Sensitivität und Spezifität	37
Tabelle 13: Tumormarker	37