

Aus der Klinik für Innere Medizin I
Direktor : Prof. Dr.med. Stefan Schreiber
Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Möglichkeiten und Grenzen der Endoskopie bei der Therapie
submuköser Tumore im oberen Gastrointestinaltrakt:
Stellenwert der Endosonographie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

GESINE LÜTTICH

aus Bonn

Kiel 2015

1. Berichterstatter: *PD Dr. Horst Grimm*

2. Berichterstatter: *PD Dr. C. Schafmayer*

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.2016

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 25.07.2016

gez.: *Prof. Dr. J. Roeder*
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	5
2 Zielsetzung der Arbeit.....	9
3 Patienten und Methoden	10
<u>3.1 Patienten</u>	10
<u>3.2 Endoskopie.....</u>	10
<u>3.2.1 Endoskopie-Technik.....</u>	10
<u>3.2.2 Endoskopie-Befunde</u>	10
<u>3.3 Endosonographie</u>	12
<u>3.3.1 Technik.....</u>	12
<u>3.3.2 Endosonographische Befunde / Bewertung</u>	12
<u>3.4 Endoskopische Therapie.....</u>	19
<u>3.4.1 Ziel</u>	19
<u>3.4.2 Ein-/ Ausschlusskriterien</u>	19
<u>3.4.3 Endoskopische Resektion mit der Schlinge - Polypektomie -.....</u>	19
<u>3.4.4 Endoskopische Resektion durch Eukleation</u>	21
<u>3.4.5 Dokumentation der Befunde.....</u>	21
<u>3.4.6 Klassifikation</u>	24
<u>3.4.7 Nachsorge</u>	24
<u>3.4.8 Aufklärung der Patienten.....</u>	24
4 Ergebnisse.....	25
<u>4.1 Lokalisation im GI-Trakt.....</u>	25
<u>4.2 Differentialdiagnose submuköser Tumor vs. Extramurale Kompression</u>	25
<u>4.3 Veränderungen der Mukosa</u>	26
<u>4.4 Größe</u>	27
<u>4.5 Lokalisation in der Wand des GI-Traktes</u>	28
<u>4.6 Ergebnisse der EUS mit Lokalisation in Bezug auf das Lumen.....</u>	29
<u>4.7 Natur und Dignität der SMT.....</u>	34
<u>4.8 Therapiewahl: Endoskopie vs. Chirurgie</u>	35
<u>4.9 Wahl der Endoskopie-Technik (Dissektion/ Eukleation)</u>	42
<u>4.10 Natur und Dignität: EUS vs. Histologie.....</u>	45
<u>4.11 Ergebnisse der endoskopischen Therapie</u>	48
<u>4.11.1 Ergebnisse der Polypektomie.....</u>	48
<u>4.11.2 Ergebnisse der Eukleation</u>	48

5 Diskussion	53
6 Zusammenfassung	63
7 Literaturverzeichnis	65
<u>7.1</u> Abkürzungsverzeichnis	74
8 Danksagung	75
9 Lebenslauf	76

1 Einleitung

Als „submuköse Tumore“ (SMT) werden eine Vielzahl, überwiegend gutartiger Geschwülste bezeichnet, die unter der Schleimhaut lokalisiert sind. Diese können sich in den verschiedenen Schichten der Wand des Gastrointestinal (GI)-Traktes entwickeln (**Boyce et al. 1991**).

Submuköse Tumore verursachen selten Symptome. Sie werden häufig als Nebenbefund bei einer endoskopischen oder radiologischen Routineuntersuchung entdeckt. Sie fallen als sichtbare Vorwölbungen unter einer meist glatten und unauffälligen Schleimhaut auf (**Catalano et al.1997**).

In seltenen Fällen kann es jedoch, auch bei gutartigen Geschwülsten, zu entzündlichen Veränderungen und ulzerösen Läsionen der darüber liegenden Schleimhaut kommen. Blutungen aus diesen Epitheldefekten können in seltenen Fällen zur Diagnose dieser Läsionen führen (**Wright et al. 1985**). Größere SMT im Ösophagus, die eine Dysphagie verursachen können, sind extrem selten.

Der Begriff „submuköser Tumor“ (SMT) umfasst eine heterogene Gruppe, meist benigner Tumore, welche ohne Geschlechtsbevorzugung zunehmend jenseits des 50. Lebensjahres in Erscheinung treten.

Submuköse Tumore können im gesamten oberen GI-Trakt auftreten, am häufigsten jedoch im Magen, wo ca. 60 % der Fälle diagnostiziert werden. Deutlich seltener sind diese Tumore im Ösophagus und Duodenum zu verzeichnen (**Polkowski et Butruk 2005, Polkowski et al. 2005**).

Endoskopisch nachgewiesene Vorwölbungen der Wand des GI-Traktes können Folge submuköser Tumore unterschiedlichster Natur und Dignität sein. Unter den im oberen GI-Trakt am häufigsten beschriebenen SMT sind Leiomyome, Gastrointestinale Stroma-Tumore (GIST), Lipome, Granularzelltumore, Neuroendokrine Tumore (NET), Wandzysten, Pankreasektopien, Neurinome und Fibrome zu verzeichnen. Allerdings können auch Wandmetastasen von anderen Primärtumoren als submuköse Geschwülste auffallen (**Wang et al. 2012**).

Beschrieben wurden auch sehr seltene Tumore wie z. B. Paragangliome (**Loftus et al. 2015**).

Vorwölbungen der Wand des GI-Traktes können allerdings auch auf Impression der Wand durch extramurale, der Wand anliegende, anatomische Strukturen oder pathologische Befunde zurückzuführen sein.

Bei einem entsprechenden Befund stellt sich somit zunächst die Frage nach der Differentialdiagnose zwischen submukösem Tumor und Wandimpression durch eine extramurale Struktur.

Bei Bestätigung eines SMT stellt sich die Frage nach dem weiteren Vorgehen, was wiederum von der Natur und Dignität bzw. Malignitätspotential des der Vorwölbung zugrunde liegenden Befunds abhängt.

Die Dignität bzw. das Malignitätspotential der SMT ist, abhängig von der histologischen Natur dieser Befunde, sehr unterschiedlich. Nach Untersuchungen neueren Datums ist das Malignitätspotential der Leiomyome äußerst fragwürdig bzw. die Entwicklung eines Leiomyoms zu einem Leiomyosarkom sehr unwahrscheinlich (**Christopher P.R. et al. 2015**). Neurinome (Schwannome) sind gutartige Tumore ohne nachgewiesenem Malignitätspotential (**Voltaggio et al. 2012**). Granular-Zell-Tumore sind in der Regel gutartige Geschwülste, wobei in der Literatur Angaben über eine Malignitätsrate von bis zu 2 % zu finden sind (**Christopher et al. 2015**). Lipome und Paragangliome sind gutartige Tumore. Allerdings werden in der Literatur 18 Fälle von Paragangliomen mit Lymphknotenmetastasen und zwei Fälle mit Knochen- und Lebermetastasen erwähnt (**Okubo Y et al. 2010, Li B. et al. 2014**). GIST haben ein eindeutiges Malignitätspotential welches abhängig von der Lokalisation, Größe und Mitoserate dieser Tumore ist (**Lamba et al. 2012, Agaimy et al. 2015**). Bei der Dignität der NET spielt sowohl die Differenzierung als auch die Größe und der Befall der Muskelschicht in der Wand des GI-Traktes eine wichtige Rolle (**Yoshikane et al. 1995, Öberg et al. 2012, Scherübl et al. 2011**).

In der Differentialdiagnose zwischen SMT des oberen GI-Traktes und Wandvorwölbungen, die durch extramurale Befunde verursacht werden, wurde

bereits mehrfach über die Vorzüge der Endosonographie berichtet (**Buthani et al. 2000, Caletti et al. 1989**). Durch die exakte Abgrenzung der verschiedenen Schichten der Wand des GI-Trakts ist die Endosonographie in der Lage, abgesehen von besonderen Ausnahmesituationen, zwischen muralen und extramuralen Befunden exakt zu unterscheiden (**Motoo et al. 1994, Murata et al. 1988**). Motoo und Murata berichteten über eine Treffsicherheit von 100 % bei der Differenzierung zwischen SMT und einer Impression im Ösophagus bzw. im Magen. In einer Multicenterstudie verzeichnet Rösch im Jahre 2002 eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 92 % bei der Differentialdiagnose von Wandvorwölbungen im oberen GI-Trakt (**Rösch et al 2002**).

Die Endosonographie ist darüber hinaus in der Lage, bezogen auf die Schichtenstruktur, die intramurale Lokalisation der SMT zu bestimmen. Bei der schichtenbezogenen Diagnostik wurde über eine Treffsicherheit der EUS bis 97 % berichtet (**Murata et al. 1988, Rösch et al. 1990**).

Die Schichten bezogene Lokalisation, die Echostruktur und die Grenzen der SMT lassen häufig einen Rückschluss auf die Natur der SMT zu (**Nishida et al. 2013**). Ungelöst ist jedoch nach wie vor die Frage der Dignität, die durch die EUS allein meistens nicht zuverlässig beantwortet werden kann (**Chak et al. 1997**). Dies gilt insbesondere für die SMT mit Beteiligung der Muscularis propria, bei denen sich vorwiegend die Frage nach der Differentialdiagnose zwischen Leiomyomen und GIST stellt.

Eine ergänzende Möglichkeit, um die Diagnose zu sichern, ist die EUS gesteuerte Feinnadelpunktion (**Matsui et al. 1998, Wiersema et al.1994**). Mit Anwendung dieses Verfahrens wurden hinsichtlich der Bestimmung der Natur der SMT über Trefferquoten zwischen 52 % (**Fernandez-Esparrach et al. 2010**) und 91 % (**Ando et al. 2002**) berichtet.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist jedoch die Bestimmung der Dignität auch mit Anwendung dieses ergänzenden Verfahrens ein ungelöstes Problem (**Polkowski et al. 2005**).

Hinzu kommt, dass auch bei Nachweis eines gutartigen SMT die Untersuchung des durch Knopflochbiopsien oder Feinnadelpunktion entnommenen Materials nur selten eine Prognose über das weitere Wachstum bzw. der Dignitätsentwicklung des diagnostizierten SMT ermöglicht.

Daher ergibt sich häufig sowohl aus therapeutischer als auch aus diagnostischer Sicht die Indikation zur Resektion der festgestellten SMT.

Die Resektion der SMT erfolgte bisher meistens chirurgisch, wobei die Wahl zwischen klassischer offener Chirurgie und laparoskopischer Resektion abhängig von der Art, Größe und Lokalisation des Tumors ist.

In den letzten Jahren wurde zunehmend über die intraluminale endoskopische Resektion dieser Befunde berichtet (**Harms et al. 2003**). Dabei wurde wiederholt auf das Risiko der Perforation hingewiesen, welches vorwiegend bei SMT mit Befall der Muscularis propria eine nicht seltene Komplikation und somit einen limitierenden Faktor darstellt (**Meng et al. 2015, Li et al. 2014, Hyun et al. 1997**).

Darüber hinaus fehlt es bei der endoskopischen Resektion an einem befundabhängigen, standardisierten Vorgehen.

2 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit ist festzustellen, in welchen Fällen eine kurative endoskopische Resektion der nachgewiesenen submukösen Tumore möglich bzw. sinnvoll ist. Insbesondere sollen dabei die Komplikationen und die limitierenden Faktoren für die endoskopische Resektion herausgestellt werden.

Bezüglich der Endosonographie soll, wenn möglich, geprüft werden, ob der endoskopische Ultraschall durch ergänzende Informationen hinsichtlich Größe, intramurale schichtenbezogene Lokalisation, Natur und Dignität der endoskopisch erhobenen Befunde in der Lage ist, einen Beitrag zu leisten, sowohl für die Selektion der Patienten für unterschiedliche Therapiekonzepte als auch bezüglich der Wahl zwischen chirurgischer und endoskopischer Resektion. Ziel ist es, die Ergebnisse der Endosonographie, wenn möglich klinisch vertretbar, durch eine Resektion der submukösen Tumore und entsprechender histologischer Untersuchung zu prüfen.

Des Weiteren soll festgestellt werden, ob die Endosonographie bei der Wahl der Technik der endoskopischen Resektion hilfreich sein könnte.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Von März 1992 bis August 2002 wurden 110 Patienten (44 Frauen und 66 Männer) im Alter zwischen 20 und 85 Jahren (mA: 59 Jahre) mit Verdacht auf einen submukösen Tumor endoskopisch und endosonographisch untersucht. Untersuchungstechnik, diagnostische Kriterien, Befundbewertung und Therapieziel wurden vor Beginn der Untersuchung festgelegt. Die Zusammenstellung und Bewertung der Ergebnisse erfolgte retrospektiv.

Die Verdachtsdiagnose wurde 68-mal endoskopisch und 29-mal durch andere bildgebende Verfahren (Röntgen, CT, Sonographie) erhoben. In 13 Fällen lag kein diagnostischer Vorbefund vor. Auf den submukösen Tumor zurückzuführende Symptome, die zur Befunderhebung geführt hatten, waren: Dysphagie (n=4), Magenentleerungsstörung (n=1), Schmerzen (n=3) und/ oder gastrointestinale Blutungen (n=10). In allen anderen Fällen handelte es sich um Zufallsbefunde bzw. um Befunde ohne kausalen Zusammenhang mit der Symptomatik, die zur Untersuchung der Patienten führte.

3.2 Endoskopie

3.2.1 Endoskopie-Technik

Die endoskopische Untersuchung wurde in allen Fällen mit einem Standard-Gastroskop in Linksseitenlage durchgeführt. Achtmal wurde aufgrund der Lokalisation des Tumors im Duodenum zusätzlich ein Duodenoskop (Seitblick-Endoskop) eingesetzt. Bei Bedarf erfolgte die Sedierung des Patienten mit Propofol bzw. Midazolam.

3.2.2 Endoskopie-Befunde

Die Endoskopie erfolgte zur Dokumentation der Größe des submukösen Tumors und zur Beurteilung der über dem Tumor liegenden Schleimhaut (**Abb. 1**). Die Größe des SMT wurde durch Vergleich mit einer Polypektomieschlinge und bei kleineren Befunden durch Vergleich mit einer offenen Biopsiezange bestimmt.

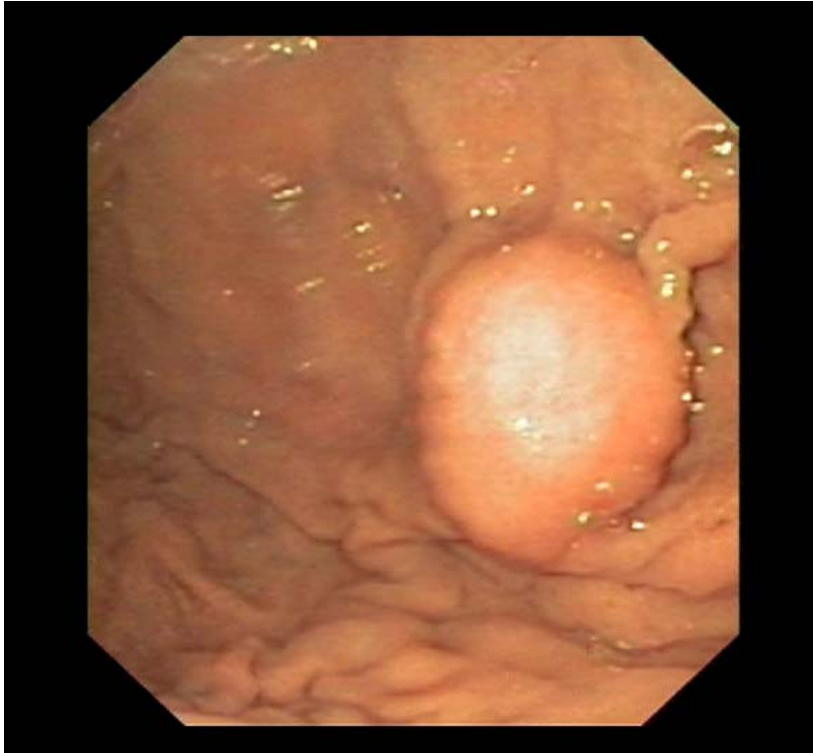


Abb. 1: Endoskopisches Bild eines SMT des Magens.
Die darüber liegende Schleimhaut ist intakt.

3.3 Endosonographie

3.3.1 Technik

Die endosonographische Untersuchung wurde in der Regel in Sedierung mit Midazolam bzw. Profolol durchgeführt. Eingesetzt wurde ein radiales Sonographiegerät 7,5/12 MHz (GF-UM 20-Olympus). Bei Befunden im Magen und Duodenum erfolgte nach Bedarf die Füllung des Organs mit Wasser.

3.3.2 Endosonographische Befunde / Bewertung

3.3.2 a) Größe: Berücksichtigt wurde der größte Durchmesser.

3.3.2 b) Grenzen: Die Befunde wurden in unscharf begrenzt und scharf begrenzt eingeteilt. Unscharfe Grenzen wurden als Hinweis für ein infiltratives Wachstum bzw. für Malignität gewertet. Eine scharfe Begrenzung hingegen wurde als Hinweis für einen benignen Befund gewertet. (**Abb.2a**)

3.3.2 c) Echotextur: Die Einteilung erfolgte in echoarme, echodichte und echofreie Läsionen. (**Abb.2b**)

3.3.2 d) Echostruktur: Submuköse Tumore mit einer homogenen Echostruktur wurden als benigne klassifiziert, eine grob inhomogene Echostruktur bzw. stark echoarme bzw. echofreie Areale wurden hingegen als Zeichen für Malignität gewertet. (**Abb. 3a, Abb.3b**)

3.3.2 e) Schichtzugehörigkeit: Die Beurteilung erfolgte auf der Basis der 5-Schichtenstruktur der Wand des oberen GI-Traktes. (**Abb. 4a, Abb.4b**)



Abb. 2a: Das endosonographische Bild zeigt einen auf die Submukosa begrenzten, echodichten, homogenen und scharf begrenzten SMT (Pfeil). Die Muscularis propria (m.p.) ist nicht befallen.

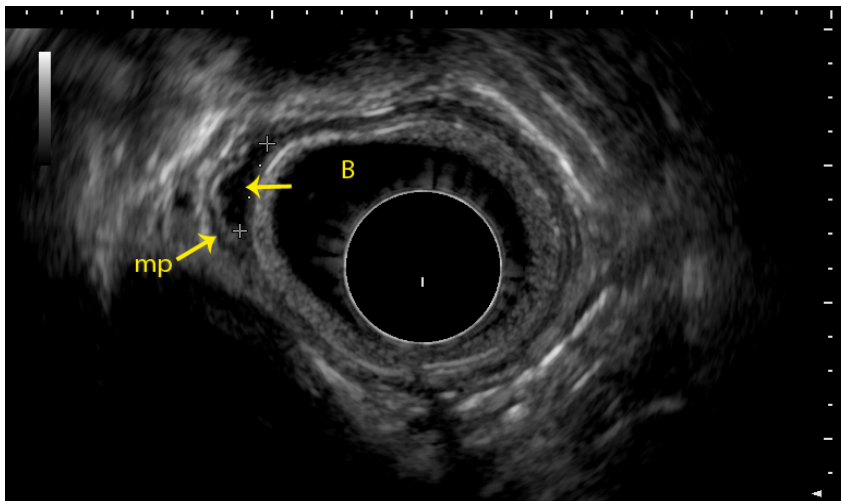


Abb. 2b: Das endosonographische Bild zeigt einen auf die Submukosa begrenzten, echoarmen, homogenen und scharf begrenzten SMT (Pfeil). Die Muscularis propria (mp) ist nicht befallen. B= Ballon des Echoendoskops.

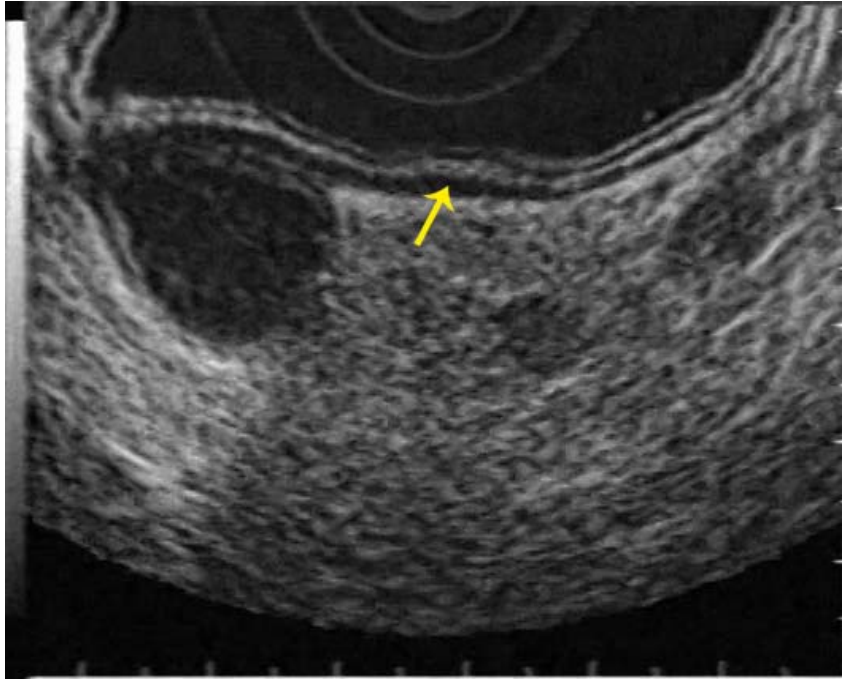


Abb. 3a: Das endosonographische Bild zeigt einen echoarmen, scharf begrenzten, homogenen SMT, der in der Serosa/ Subserosa lokalisiert ist. Der Pfeil zeigt die Muscularis propria.

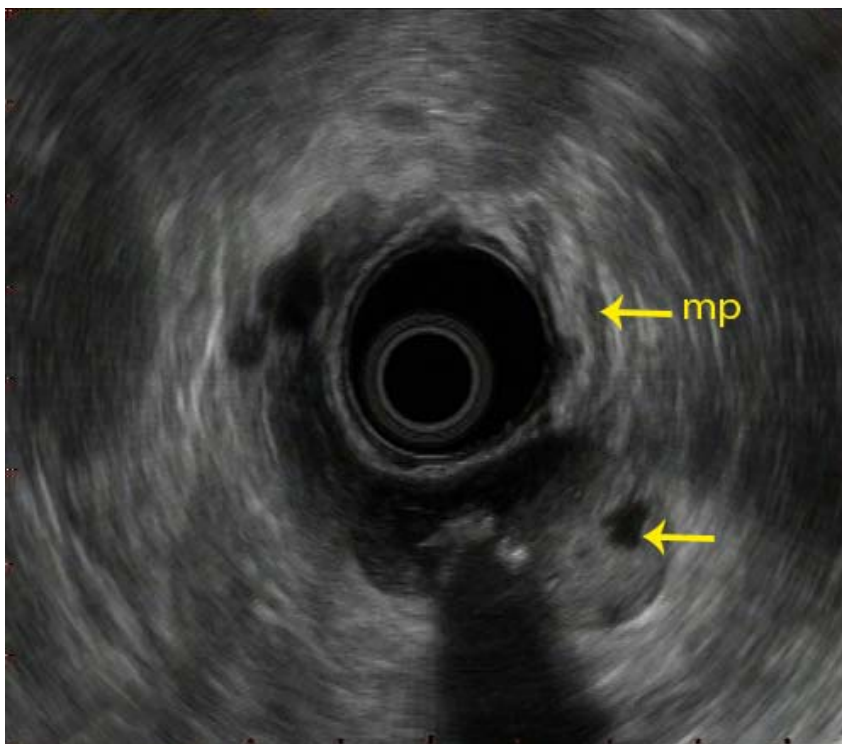


Abb. 3b: Das endosonographische Bild zeigt einenechoarmen, scharf begrenzten SMT, der in der Serosa/ Subserosa liegt. Die Echostruktur ist inhomogen, ein echodichtes Areal mit Schallschatten und ein zystisches Areal (Pfeil) sind deutlich zu sehen (Muscularis propria = mp).

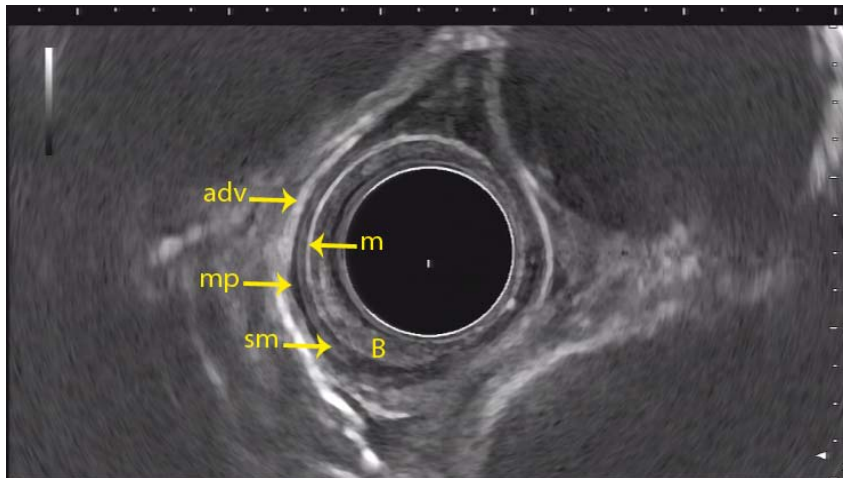


Abb. 4a: Das Bild zeigt die Echostruktur der Ösophaguswand.

m=mucosa, sm=submukosa, mp=muscularis propria, adv=adventitia, B=Ballon des Echoendoskops.

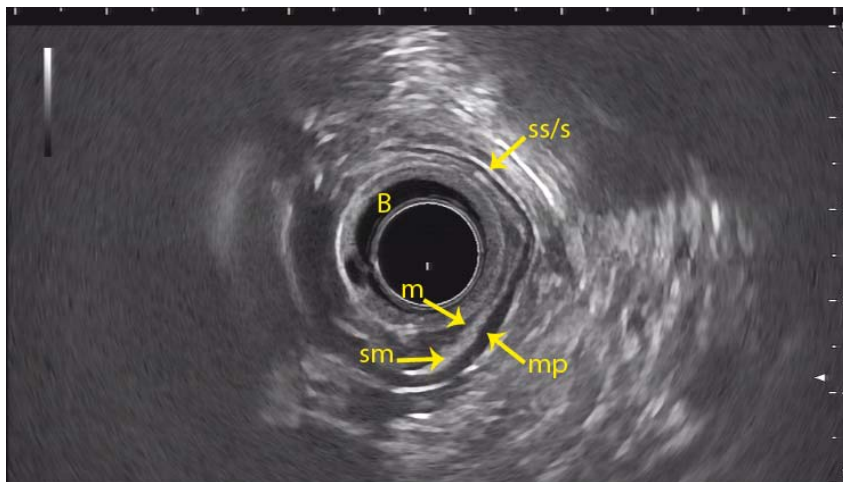


Abb. 4b: Das Bild zeigt die Echostruktur der Magenwand.

m=mucosa, sm=submukosa, mp=muscularis propria, s/ ss=serosa/subserosa, B=Ballon des Echoendoskops

Bei der Lokalisation des Tumors in Bezug auf die verschiedenen Schichten der Wand des Gastrointestinaltrakts wurde festgestellt, ob der Tumor in der Submukosa oder außerhalb der Muskelschicht lokalisiert ist und keine Verbindung zur Muscularis propria hat (**Abb.2a , Abb.2b**), oder ob eine Beteiligung der Muscularis propria durch den submukösen Tumor vorliegt. Bei submukösen Tumoren mit Beteiligung der Muscularis propria, die vorwiegend in der Submukosa lagen, wurde der Kontakt zur Muskelschicht ausgemessen. (**Abb. 5**)

Bei Läsionen mit breitflächiger Beteiligung der Muscularis propria, wo die Muskelschicht als solche nicht eindeutig abgrenzbar war, wurde dokumentiert, ob der Befund vorwiegend intraluminal, intramural ohne stärkere Ausdehnung nach intraluminal oder ob vorwiegend eine Ausbuchtung der Wand über die Muscularis propria hinaus zu sehen war. (**Abb. 6a, Abb.6b, Abb.6c**)

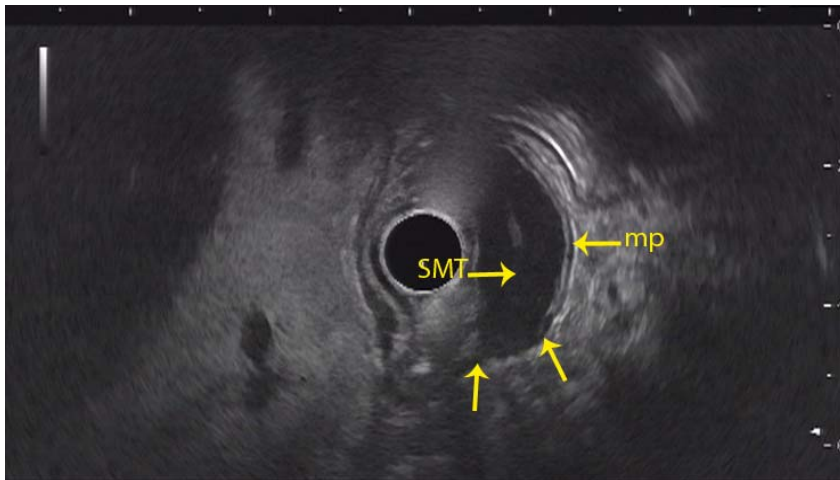


Abb. 5: Das endosonographische Bild zeigt einen SMT, der vorwiegend intraluminal liegt. Die Pfeile zeigen die Strecke, auf der ein Befall der Muscularis propria (mp) zu sehen ist.

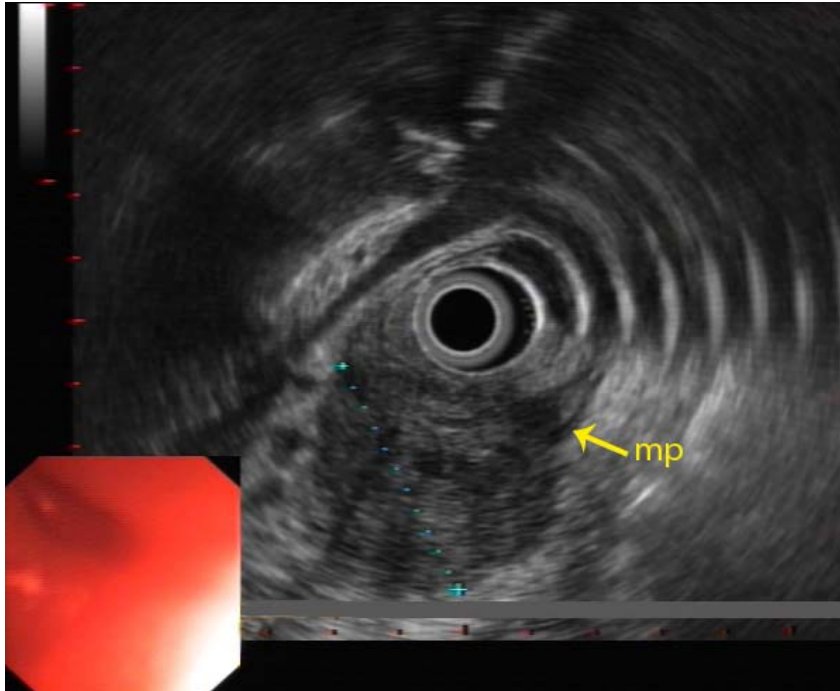


Abb. 6a: Das endosonographische Bild zeigt einen intramuralen Tumor. Die Muscularis propria (Pfeil) ist im Bereich des SMT nicht mehr abgrenzbar.

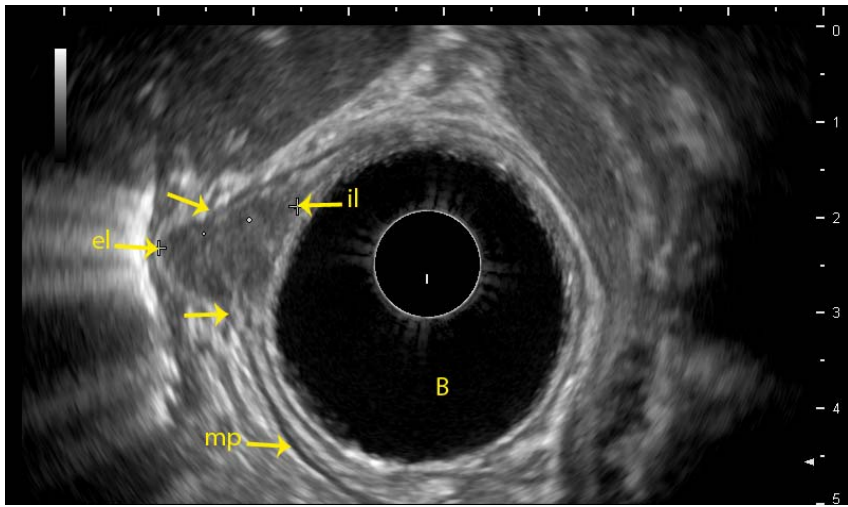


Abb. 6b: Das endosonographische Bild zeigt einen SMT, der teils intraluminal (il) und teils extraluminal (el) liegt. Die Pfeile zeigen den Abschnitt in dem die Muscularis propria (mp) durchbrochen ist.

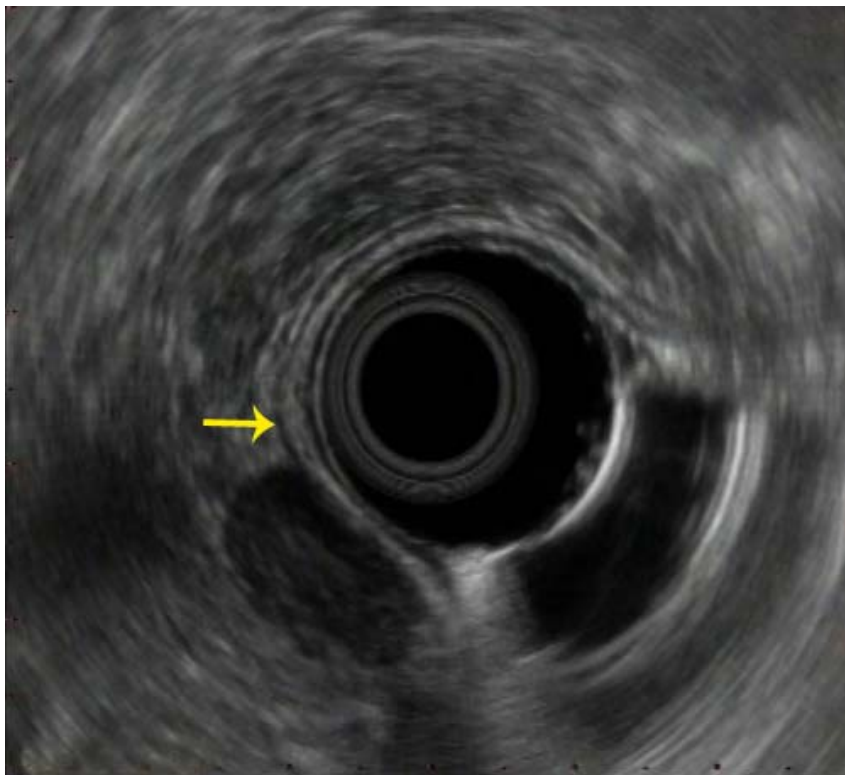


Abb. 6c: Das endosonographische Bild zeigt einen echo-armen SMT mit Befall der Muscularis propria (Pfeil), der eindeutig extraluminal in der Serosa/ Subserosa liegt.

3.4 Endoskopische Therapie

3.4.1 Ziel

Ziel der endoskopischen Therapie war eine vollständige Entfernung des submukösen Tumors. In den Fällen, in denen eine vollständige endoskopische Tumorentfernung nicht möglich bzw. aufgrund der histologischen Tumoreigenschaften eine chirurgische Nachresektion erforderlich war, wurden die dafür verantwortlichen Ursachen dokumentiert.

3.4.2 Ein-/ Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für die endoskopische Therapie waren: infiltratives Tumorwachstum, Tumore über 3 cm Durchmesser mit hochgradig malignomverdächtiger Echostruktur, Tumore > 5cm Durchmesser und breitflächiger Beteiligung der Muscularis propria und extraluminal gelegene Tumore jeglicher Größe mit oder ohne Beteiligung der Muskelschicht. Patienten mit submukösen Tumoren ohne die angeführten Eigenschaften, wurden für die endoskopische Therapie berücksichtigt. Allerdings wurden Patienten in hohem Lebensalter und multimorbide Patienten mit kleinen (< 2cm Durchmesser), asymptomatischen submukösen Tumoren, die endosonographisch keine Malignitätskriterien aufwiesen, von der endoskopischen Behandlung ausgeschlossen. In diesen Fällen wurden endoskopische und endosonographische Kontrolluntersuchungen im Abstand von zunächst 6 Monaten, danach 1 Jahr empfohlen.

3.4.3 Endoskopische Resektion mit der Schlinge - Polypektomie -

Für die Polypektomie wurden in fast allen Fällen Endoskope mit prograder Sicht und einem Arbeitskanal von 3,7 mm Durchmesser eingesetzt (**Olympus**), im Einzelfall wurden dünn-kalibrige Geräte (Olympus) und Geräte mit Seitblickoptik mit einem Arbeitskanal von 4,2 mm (Olympus) angewendet. Die Tumorentfernung erfolgte wie bei der endoskopischen Polypektomie mit einer monofilen Schlinge unterschiedlicher Größe (15 mm; 22 mm; 30 mm), abhängig vom Durchmesser des Tumors. Die endoskopische Resektion erfolgte ohne vorherige Unterspritzung des SMT. (**Abb.7a, Abb.7b**)

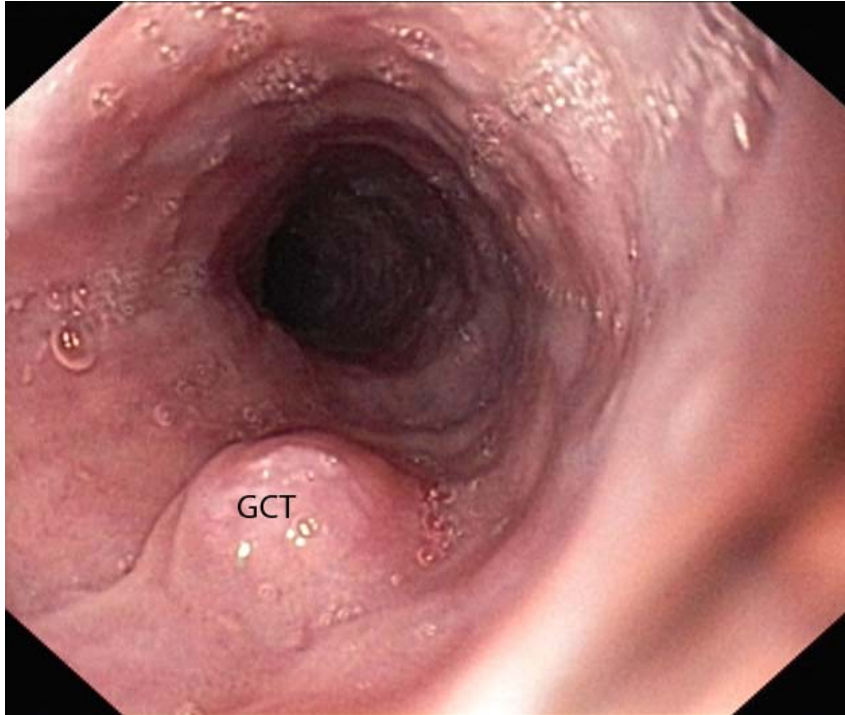


Abb. 7a: Das endoskopische Bild zeigt einen SMT des Ösophagus. Die endoskopische Resektion erfolgte durch die Polypektomietechnik.

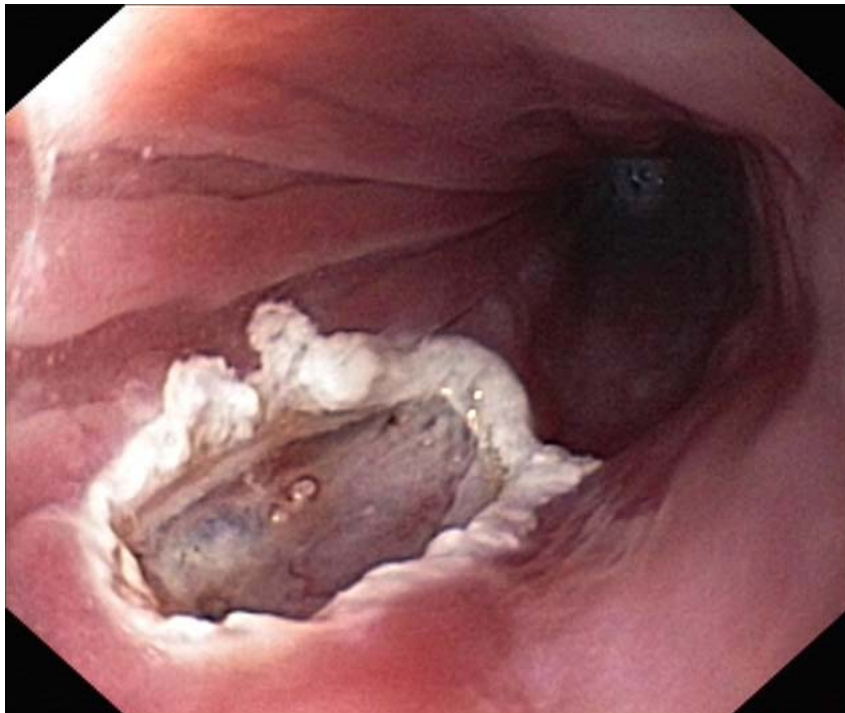


Abb. 7b: Das endoskopische Bild zeigt die Wunde nach vollständiger endoskopischer Ektomie des SMT.

3.4.4 Endoskopische Resektion durch Enukleation

Bei der Enukleation kamen Geräte mit einem Arbeitskanal von 3,7 mm (Olympus) bzw. 4,2 mm (Duodenoskop-Olympus) als auch dünnkalibrige Geräte mit einem Arbeitskanal von 2,8 mm (Olympus) zum Einsatz. Im Einzelfall wurde ein therapeutisches Gastroskop mit 2 Arbeitskanälen (Olympus) bzw. zwei Endoskope gleichzeitig eingesetzt (ein pädiatrisches und ein Standard - Gastroskop (Olympus)). Bei diesem Vorgehen wurde der Tumor schrittweise von dem angrenzenden Gewebe und von den tiefer gelegenen Gewebeschichten bzw. von der Muskelschicht abgetrennt. Dafür wurde in der Regel ein Nadelpapillotom benutzt. Im Einzelfall kam auch ein an der Spitze isoliertes Spezialmesser, das ET-knife, zum Einsatz. Aus technischen Gründen erfolgte vor der Enukleation, je nach Bedarf, die Entfernung der über dem submukösen Tumor liegenden Schleimhaut. Dafür wurde eine monofile Polypektomieschlinge benutzt. Um die Abtrennung des SMT vom angrenzenden Gewebe zu erleichtern, erfolgte meistens die Unterspritzung mit Kochsalzlösung oder einer Adrenalinlösung 1:20.000 im Bereich der Dissektionsebene. **(Abb.8a; Abb.8b, Abb.8c, Abb.8d)**

3.4.5 Dokumentation der Befunde

Die endoskopischen und endosonographischen Befunde, die verschiedenen Schritte der endoskopischen Therapie als auch die Komplikationen und ihre Behandlung wurden ausführlich schriftlich dokumentiert. Die Bilddokumentation erfolgte in jedem einzelnen Fall durch Videodokumentation (U-matic/Betacam).

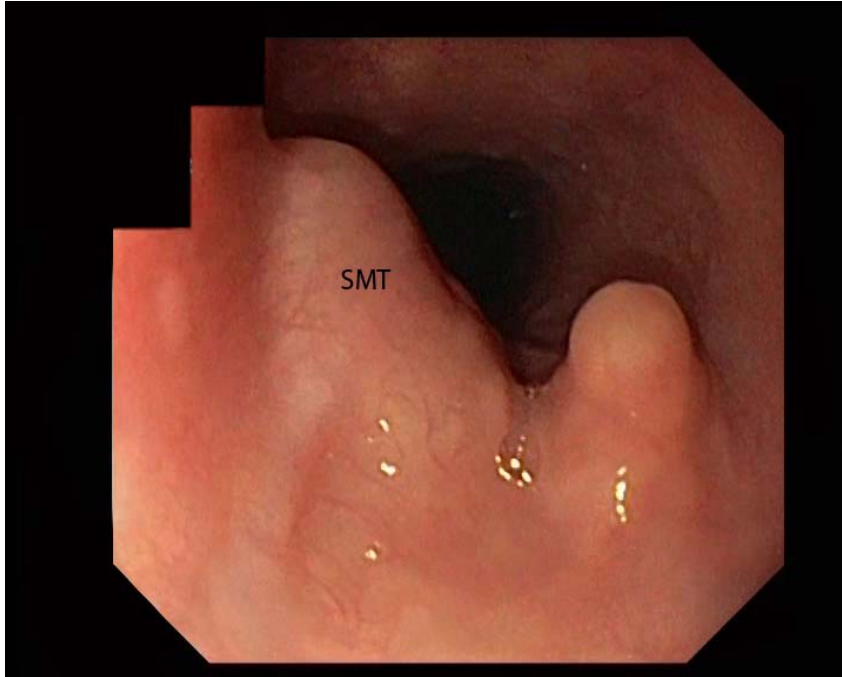


Abb. 8a: Endoskopisches Bild eines SMT im Ösophagus.

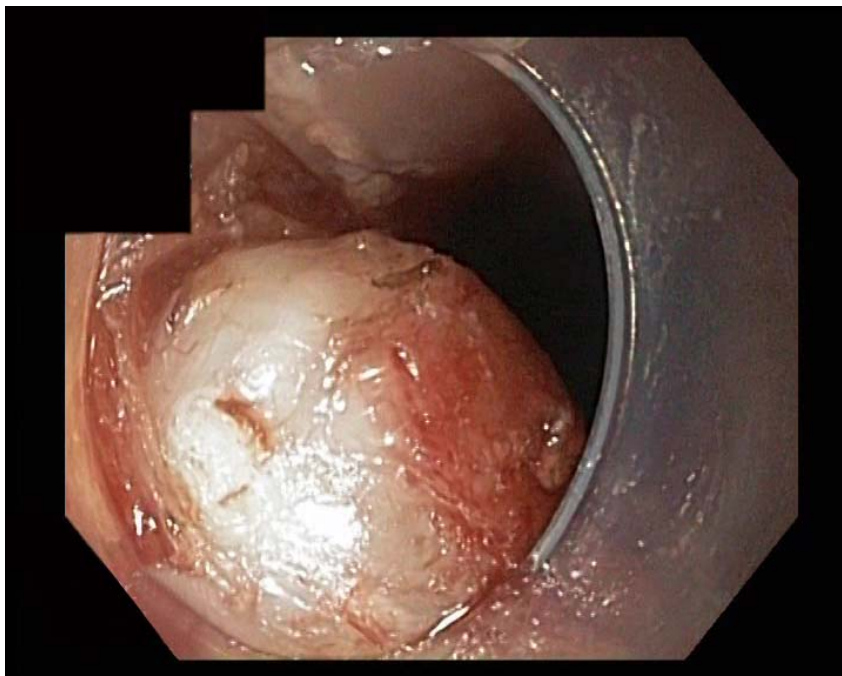


Abb. 8b: Endoskopisches Bild nach Entfernung der über der SMT liegenden Schleimhaut durch Mukosektomie mit der Schlinge.

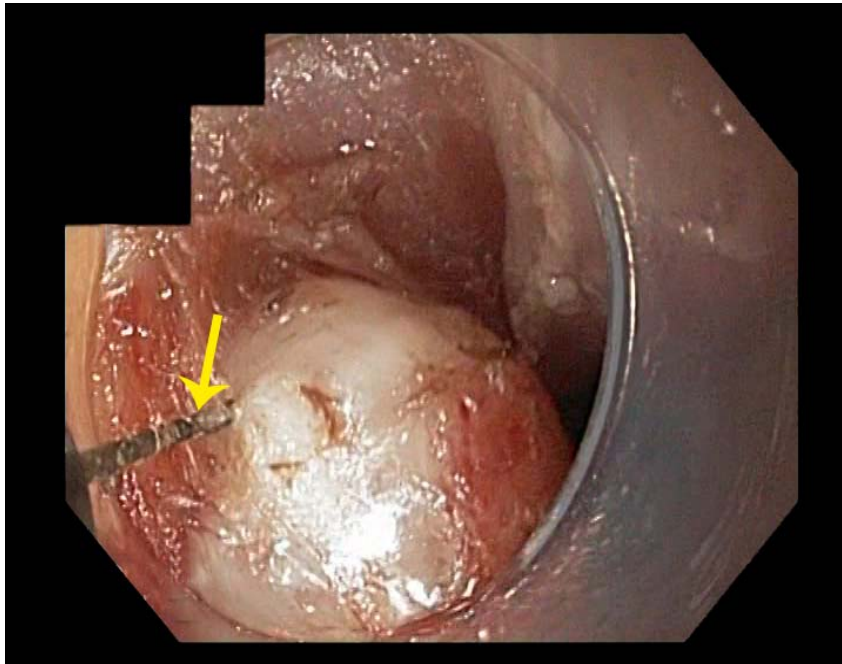


Abb. 8c: Endoskopisches Bild. Der Pfeil zeigt die Dissektions-ebene bei der Enukleation.

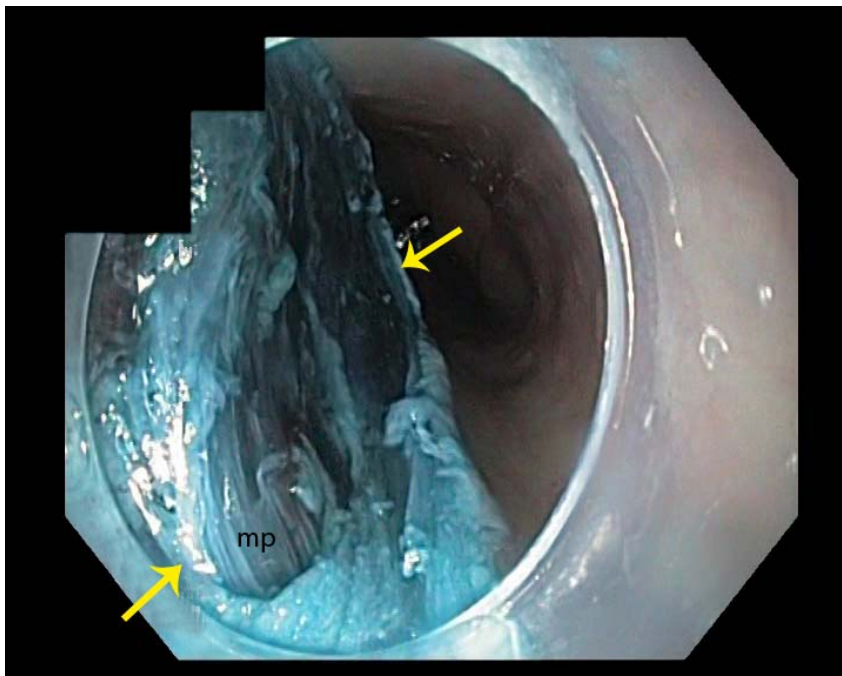


Abb. 8d: Endoskopische Bild nach vollständiger Enukleation des SMT. Die Pfeile zeigen die Grenzen der Resektionfläche. Die Fasern der Muscularis propria (mp) sind gut zu erkennen.

3.4.6 Klassifikation

Die Klassifikation der Befunde hinsichtlich Natur und Dignität erfolgte nach dem histopathologischen Befund. Zur histopathologischen Differenzierung der mesenchymalen Tumore bzw. zur Abgrenzung der GIST und anderen potentiell malignen mesenchymalen Tumore wurden neben der Standardhistologie die heute üblichen immunhistochemischen Untersuchungen eingesetzt.

3.4.7 Nachsorge

Die Notwendigkeit der Nachsorge nach endoskopischer Therapie ergab sich im Einzelfall aus der histologischen Diagnose. Bei Tumoren mit malignem Potential bzw. Rezidivneigung erfolgte die endoskopische und endosonographische Kontrolle über 2 Jahre in Abständen von ca. 6 Monaten, danach jährlich.

3.4.8 Aufklärung der Patienten

Alle Patienten wurden sowohl vor den diagnostischen Maßnahmen, als auch vor den endoskopisch therapeutischen Eingriffen ausführlich über Indikation, mögliche Komplikationen der Prozeduren und deren möglichen Folgen, als auch über alternative Behandlungsmöglichkeiten informiert. Die Zustimmung der Patienten erfolgte schriftlich.

4 Ergebnisse

In einem Zeitraum von 10 Jahren wurden 105 Patienten mit Verdacht auf einen submukösen Tumor endoskopisch und endosonographisch untersucht. Insgesamt handelte es sich um 110 tumorverdächtige Läsionen (5 Patienten hatten 2 Tumore). Dreimal handelte es sich um Doppelbefunde im Ösophagus, einmal im Magen und einmal um Synchronbefunde in Magen und Duodenum.

4.1 Lokalisation im GI-Trakt

Von diesen 110 Befunden waren 36 im Ösophagus, 66 im Magen und acht im Duodenum lokalisiert.

Von den 36 tumorverdächtigen Vorwölbungen im Ösophagus waren acht im proximalen, neun im mittleren und 19 im distalen Drittel lokalisiert.

Im Magen waren acht tumorverdächtige Befunde im Bereich der Cardia bzw. gastroösophagealen Übergang, acht im Fundus, 17 im Korpus und 33 im Antrum lokalisiert. Im Duodenum lagen die tumorverdächtigen Vorwölbungen einmal juxtapapillär, dreimal in der pars descendens und viermal im Bulbus.

4.2 Differentialdiagnose submuköser Tumor vs. Extramurale Kompression

Bei insgesamt 10 von 105 Patienten wurde durch die Endosonographie ein submuköser Tumor als Ursache der Wandvorwölbung ausgeschlossen. Bei neun dieser 10 Patienten lag eine Wandimpression durch einen extraluminale Befund vor; einmal handelte es sich um eine makroskopisch atypische polypöse Schleimhauthyperplasie (**Tab. 1**).

	(n)		(n)
Ösophagus	3	Mediastinalzyste	1
		Hämatom post - chirurgisch	1
		Mediastinaler GIST	1
Magen	7	Kompression durch die Gallenblase	1
		Polypöse Schleimhauthyperplasie	1
		Extraluminale Metastase eines Nierenzell-CA	1
		Milz und/oder Gefäße des Milzhilus	4

Tab. 1: Wandvorwölbungen im oberen GI-Trakt. Ausschluss eines submukösen Tumors durch EUS (n=10)

Bei den paraösophagealen Befunden wurde die Diagnose in allen 3 Fällen durch eine EUS-gesteuerte FNP gesichert. Die Diagnosesicherung der polypösen Schleimhauthyperplasie erfolgte durch die histologische Untersuchung des endoskopischen Resektats.

4.3 Veränderungen der Mukosa

Bei 84 der 100 submukösen Tumore und in allen 10 Fällen einer extraluminalen Kompression, wies die Schleimhaut endoskopisch keine pathologischen Veränderungen auf. Bei 16 SMT wurden endoskopisch Ulzerationen der darüber liegenden Schleimhaut festgestellt (**Tab.2**).

	Glatt (n)	Ulzeriert (n)
Gesamt (n)	84	16
Ösophagus	32	1
Cardia	6	1
Magen	40	12
Duodenum	6	2

Tab. 2: Endoskopische Eigenschaften der über dem SMT liegenden Schleimhaut

4.4 Größe

Bei allen Patienten wurden die endoskopisch bestimmte Größe und der endosonographisch gemessene Maximaldurchmesser verglichen.

Im Ösophagus betrug die durch EUS gemessene Größe des kleinsten SMT 0,5 cm und die des Größten 6 cm (m: 1,2cm). Beim Vergleich der endoskopischen und endosonographischen Messergebnisse stimmten die Ergebnisse 14-mal überein. Bei 10 Patienten wurde eine Abweichung von maximal 2 mm festgestellt. Dabei handelte es sich fünfmal um eine Unterbewertung und bei den anderen fünf dieser zehn Patienten um eine Überbewertung durch die Endoskopie. In 9 Fällen waren die SMT deutlich größer als endoskopisch festgestellt. Ihr Maximaldurchmesser reichte von 0,8 cm bis 6,3 cm (m: 2,4 cm). Die nach oben abweichende Größe in der EUS reichte von 0,5 cm bis 4 cm (m: 2 cm).

Im Magen betrug der endosonographisch festgestellte Maximaldurchmesser beim kleinsten submukösen Tumor 0,5 cm und beim Größten 9 cm (m: 2,3cm). Die Tab. 3 zeigt die Ergebnisse von Endoskopie und Endosonographie im Vergleich. Beim Vergleich zwischen Endoskopie und EUS stimmten die gemessenen Größen sechsmal überein. Bei 53 Tumoren wichen die Messergebnisse voneinander ab. In 10 Fällen war der Tumor endosonographisch kleiner als endoskopisch festgestellt. Der Durchmesser dieser Tumore reichte von 0,7 cm bis 2,4 cm (m: 1,34 cm). Der Größenunterschied reichte von 0,1 bis 1,4 cm (m: 0,25). Bei 43 Tumoren war der endosonographisch gemessene Durchmesser größer als die endoskopisch festgestellte Größe. Der Durchmesser dieser Tumore reichte in 36 Fällen von 0,7 bis 2,4 cm (mittlerer Durchmesser: 3,1 cm). Die Größenabweichung betrug 0,1 bis 3,5 cm (m: 0,6 cm). Die nach oben abweichende Größe in der EUS reichte von 0,7 cm bis 9 cm (m: 4,5cm). Insgesamt wurde die Größe von 6 SMT endoskopisch weit unterschätzt. Bei allen 6 handelte es sich um Gastrointestinale Stromatumore (GIST). Bei sieben dieser 53 Tumore wurden deutlich abweichende Größen festgestellt. Es handelte sich dabei um sechs von der Muscularis propria ausgehende gastrointestinale Stromatumore (GIST). Einer dieser Tumore lag in der Subserosa/Serosa (**Tab. 3**).

Anzahl	Schichtenbezug	Größe-Endo	Größe-EUS
1	m.p.	3	8
1	m.p.	5	8
1	m.p.	8	9
1	m.p.	4	8
1	m.p.	4	7
1	m.p.	2	5
1	m.p.	2	4

Tab. 3: Größe der SMT des Magens Endoskopie vs. EUS. Gruppe der stärksten Abweichung

Die Ergebnisse der Endoskopie und Endosonographie bei der Bestimmung der Tumorgöße im Duodenum sind in **Tabelle 4** aufgeführt.

Endoskopie (cm)	EUS (cm)
1,5	1,4
2,5	3,0
4	4,5
1	0,9
1	1
1	1
1,5	1,1
2,5	3,5

Tab. 4: Größe der SMT im Duodenum . Endoskopie vs. EUS

4.5 Lokalisation in der Wand des GI-Traktes

Die schichtenbezogene Lokalisation der submukösen Tumore in der Wand des GI-Traktes wird in **Tabelle 5** aufgeführt. Zwei im Magen lokalisierte Tumore waren endosonographisch nicht darstellbar.

	n= 100	Submukosa	Musc. Prop.	SS/ S
Ösophagus	33	21	12	-
Magen	59	15+2 (*)	40	2
Duodenum	8	15+1 (**)	2+1(**)	1(**)

Tab. 5: Schichtenbezogene Lokalisation der submukösen Tumore (*) durch EUS nicht darstellbar, die Bestätigung der Schichtenzugehörigkeit erfolgte durch die Histologie des endoskopischen Resektates. () Duodenaltumor mit Befall aller Schichten.**

4.6 Ergebnisse der EUS mit Lokalisation in Bezug auf das Lumen

Die 21 auf Submukosa begrenzten submukösen Tumore des Ösophagus waren alle echoarm, homogen und scharf begrenzt. Sie lagen alle vorwiegend intraluminal.

Die endosonographischen Eigenschaften der 12 submukösen Ösophagustumore mit Befall der Muscularis propria werden tabellarisch aufgeführt (**Tab.6**). Diese Tabelle zeigt auch, ob der Tumor vorwiegend intraluminal (IL), vorwiegend extraluminal (EL) oder relativ gleich verteilt, intramural lag (IM). Mit Beteiligung der Muscularis propria (Bef. m.p.) wird die Strecke bezeichnet, auf der ein Befall der Muscularis propria endosonographisch festzustellen war.

Echotextur		Echostruktur		Grenzen		Schicht			Kalz.	Bef. m.p. (cm)
EA	ED	H	IH	S	US	IL	IM	EL		
x	x		x	x				x		-
X	x		x	x		x				0,5-1
x		x		x		x				1-2
x		x		x		x				2-3
x		x		x			x			<0,5
x		x		x			x			1-2
x			x	x				x		0,5-1
x			x	x			x			>3
x		x		x			x			1-2
x	x		x	x		x			x	>3
x	x		x	x		x			x	>3
x	x		x	x		x				1-2

Tab. 6: EUS Eigenschaften der SMT des Ösophagus mit Beteiligung der muscularis propria in der Endosonographie (n=12)

EA=echoarm, ED=echodicht, H=homogen, IH=inhomogen, S=scharf, US=unscharf, IL=intraluminal, IM=intramural, EL=extraluminal, Kalz.= Kalzifizierungen, Bef. mp.=longitudinaler Befall der Muscularis Propria.

Die endosonographischen Eigenschaften der submukösen Tumore des Magens ohne Beteiligung der Muscularis propria werden in **Tabelle 7** dargestellt. Zwei dieser 19 SMT konnten endosonographisch nicht dargestellt werden, die Schichtzugehörigkeit wurde jedoch durch die Histologie des endoskopischen Resektats bestätigt. Einmal handelte es sich um eine Magenwandzyste und einmal um einen Neuroendokrinen Tumor (Karzinoid).

Von den restlichen 17 lagen 2 in der Serosa bzw. Subserosa ohne endosonographisch nachweisbare Beteiligung der Muscularis propria.

Echotextur		Echostruktur		Grenzen		Schicht				
EA	ED	H	IH	S	US	SM	IL	IM	EL	SS/S
	X	X		X		X	X			
	X	X		X		X	X			
X	X		X	X		X	X			
	X	X		X		X		X		
X		X		X		X	X			
	X	X		X		X	X			
X		X		X		X	X			
X	X		X	X		X	X			
X	X		X	X		X	X			
	X	X			X	X	X			
	X		X	X		X	X			
X			X	X		X		X		
X			X		X	X				
	X	X		X		X	X			
X		X		X		X	X			
X		X		X			-----			X
X	X		X	X			-----			X

Tab.7: EUS Eigenschaften der SMT des Magens ohne Beteiligung der muscularis propria in der Endosonographie (n=17)

EA=echoarm, ED=echodicht, H=homogen, IH=inhomogen, S=scharf, US=unscharf, SM=Submukosa II=intraluminal,-IM=intramural,EL=extraluminal,SS/S=Subserosa /Serosa

Die endosonographischen Eigenschaften der submukösen Magentumore mit Beteiligung der Muscularis propria werden in den **Tabellen 8a-c** dargestellt.

In **Tabelle 8 a** werden die Patienten aufgeführt bei denen die Diagnose weder histologisch noch zytologisch gesichert wurde und bei denen keine endoskopische Therapie stattfand.

Echotextur		Echostruktur		Grenzen		Schicht						Beteil. mp
EA	ED	H	IH	S	US	IL	IM	AI	EL	SS	Kalz	(cm)
X	X		X	X					X			2,5
X	X		X	X					X			>3
X			X	X					X			>3
X	X		X	X	X				X			6
X			X	X		X						6
X			X	X					X			7
X		X		X			X					>3
X	X		X	X					X			<0,5
	X	X		X		X						>3
X	X		X	X				X				4
X	X		X	X				X				1,5
X			X	X		X						>3
X	X		X	X		X						>3
X	X		X	X					X			5

Tabelle 8a : SMT des Magens mit Beteiligung der MP in der Endosonographie. Keine Histologie bzw. Zytologie vor Therapie. Keine endoskopische Therapie (n=14)

EA=echoarm, ED=echodicht, H= homogen, IH=inhomogen, S=scharf, US=unscharf, SM= Submukosa, MP= Muscularis Propria -IL= intraluminal,-IM=intramural,EL=extraluminal, AI = wenn der SMT deutlich sowohl in das Lumen als auch über die muscularis propria hinausragt , SS/S=Subserosa /Serosa,

In **Tabelle 8 b** werden die Patienten aufgeführt bei denen die Diagnose histologisch bzw. zytologisch gesichert wurde und bei denen keine endoskopische Therapie stattfand.

Echotextur		Echostruktur		Grenzen		Schicht						Beteil. mp
EA	ED	H	IH	S	US	IL	IM	AI	EL	SS	Kalz	cm
X		X		X		X						>3
	X	X		X			X					2,5
X			X	X				X				1,5
X		X		X		X						2,5
X	X		X	X			X					3
X	X		X	X				X				2
X	X		X	X		X						3
X		X		X		X						3
X			X	X		X					X	1,5
X			X	X				X				7
X		X		X		X						1,5
X			X	X		X						3
	X	X		X			X					1
X	X		X	X		X						2

Tab 8b: : SMT mit Beteiligung der MP in der Endosonographie. Prätherapeutische Histologie.Keine endoskopische Therapie (n=14)

EA=echoarm, ED=echodicht, H= homogen, IH=inhomogen, S=scharf, US=unscharf, SM= Submukosa, MP= Muscularis Propria –II= intraluminal,-IM=intramural,EL=extraluminal, AI = wenn der SMT deutlich sowohl in das Lumen als auch über die muscularis propria hinausragt , SS/S=Subserosa /Serosa,

Die **Tabelle 8c** zeigt die EUS Befunde der Patientengruppe bei denen eine endoskopische Therapie stattfand.

Echotextur		Echostruktur		Grenzen		Schicht						Beteil. mp
EA	ED	H	IH	S	US	IL	IM	IA	EL	SS	Kalz	cm
x	x		x		x	x					x	0,5-1
x	x		x	x		x						2-3
x		x		x		x						0,5-1
x	x		x	x		x						0,5-1
x			x	x			x					<0,5
x		x		x				x				2-3
x			x	x		x						1-2
x		x		x			x					0,5-1
x		x		x			x					0,5-1
x	x		x	x			x					2-3
x	x		x	x			x					0,5-1
x		x		x			x					0,5-1

Tab. 8C: SMT mit Beteiligung der MP in der Endosonographie. Endoskopische Therapie (n=12)

EA=echoarm, ED=echodicht, H= homogen, IH=inhomogen, S=scharf, US=unscharf, SM=Submukosa, MP= Muscularis Propria -II= intraluminal,-IM=intramural,EL= extraluminal, AI = wenn der SMT deutlich sowohl in das Lumen als auch über die Muscularis propria hinausragt , SS/S=Subserosa /Serosa,

Die endosonographischen Eigenschaften der submukösen Tumore im Duodenum sind in **Tabelle 9** aufgeführt.

Echotextur		Echostruktur		Grenzen		Schicht						Beteil. mp	
EA	ED	H	IH	S	US	SM	IL	MP / IM	EL	SS	Kalz.	Cm	
	X	X		X		X						-	
	X	X		X		X						-	
	X	X		X		X						-	
X		X		X		X						-	
X		X		X		XX						-	
X		X		X				X				1	
X		X		X				X				1	
	X		X		Infiltr		X	X	X	X		-	

Tab. 9: SMT des Duodenum (n=8)

EA=echoarm, ED=echodicht, H= homogen, IH=inhomogen, S=scharf, US=unscharf, SM= Submukosa, MP= Muscularis Propria –IL= intraluminal,-IM=intramural,EL=extraluminal, Al = wenn der SMT deutlich sowohl in das Lumen als auch über die muscularis propria hinausragt, SS/S=Subserosa /Serosa, xx = juxtapapillär

4.7 Natur und Dignität der SMT

Von den 100 SMT wurden 98 endosonographisch dargestellt. Die Natur und Dignität der Befunde wurde 86-mal histologisch/ zytologisch gesichert. In vier Fällen wurden aufgrund des EUS Befundes auf weitere Maßnahmen verzichtet (Verdacht auf Lipome), sechs Patienten lehnten weitere Maßnahmen ab, bei einem Patienten wurde aufgrund des schlechten Allgemeinzustands auf weitere Maßnahmen verzichtet. Bei einem Patienten war die Zytologie aufgrund unzureichenden Materials nicht aussagekräftig und bei zwei weiteren wurden wegen des Verdachts auf einen kleinen Granularzelltumor im Ösophagus lediglich Kontrolluntersuchungen empfohlen. 12 Patienten hatten maligne Tumore und ein Borderline-GIST wurde einmal diagnostiziert.

4.8 Therapiewahl: Endoskopie vs. Chirurgie

50 Tumore wurden primär endoskopisch therapiert. Davon waren 24 im Ösophagus, 23 im Magen und 3 im Duodenum lokalisiert. Zwei dieser Patienten (mit jeweils einem SMT) mussten sekundär chirurgisch behandelt werden. Dabei handelt es sich um eine Magenteilresektion bei GIST und eine B1-Resektion aufgrund eines Karzinoids.

Im Ösophagus wurden 24 submuköse Tumore bei 21 Patienten endoskopisch therapiert. Drei Patienten hatten jeweils zwei Tumore.

Bei sechs dieser 24 Tumore wurde vor der Resektion die Diagnose durch tiefe Biopsien histologisch gesichert: drei Leiomyome, ein kalzifiziertes Leiomyom, ein Fibrom und ein Granularzelltumor.

Bei den nicht endoskopisch therapierten Läsionen (n=9) wurde die Diagnose siebenmal histologisch bzw. zytologisch gesichert. Es handelte sich zweimal um Granularzelltumore, die endosonographisch auf die Submukosa begrenzt waren. Fünfmal handelte es sich um SMT mit Beteiligung der Muscularis propria: drei Leiomyome, ein kalzifiziertes Leiomyom und ein Fibrom. Bei zwei weiteren Patienten wurde endosonographisch die Diagnose eines Granularzelltumors gestellt.

Von 59 Magentumoren (bei 58 Patienten) waren endosonographisch 15 in der Submukosa lokalisiert, 40 wiesen eine Beteiligung der Muskelschicht auf und zwei lagen in der Subserosa bzw. Serosa und zeigten keine Beteiligung der Muscularis propria. Zwei 0,5 cm große im Antrum gelegene submuköse Tumore waren endosonographisch nicht darstellbar, wobei die Schichtenzugehörigkeit (Submucosa) histologisch gesichert wurde.

Von den 17 in der Submukosa lokalisierten Tumoren erfolgte bei zwei weder eine histologische Diagnose noch eine Therapie. Vier submuköse Tumore zwischen 0,9 cm und 3 cm wurden ebenfalls nicht therapiert. Dabei handelte es sich um ektopes Pankreas, Narbengewebe nach Laparatomie, Narbengewebe und ein Adenoleiomyom.

Im Magen wurden insgesamt 33 submuköse Tumore primär endoskopisch behandelt. 11 davon waren auf die Submukosa begrenzt (**Tab. 10**) und 12 wiesen eine Beteiligung der Muscularis propria auf (**Tab.11**).

Größe cm	Lokalisation	Echo struktur	Lumenbezug	Histologie des Resektates
1	Antrum	ED / H/S	IL	Lipom
0,7	Antrum	ED / H/S	IL	Lipom
1,7	Corpus	EA/ ED/ ICH/S	IM	MW-Zyste
0,8	Antrum	ED / H/S	IL	Ektopes Pankreas
3,5x1,7	Antrum	EA/H/S	IL	Inflammatorischer Pseudopolyp
0,8	Antrum	ED/H/S	IM	Lipom
2	Antrum	EA / H/S	IL	Mesenchymaler Tumor
0,8	Antrum	EA/ED/ ICH/S	IL	Ektopes Pankreas
0,9	Antrum	EA/ED/ICH/S	IL	Lipom
0,5	Antrum	EA/H/S	IL	Zyste
1,2	Corpus	EA/H/S	IL	Karzinoid

Tab. 10: SMT des Magens ohne Beteiligung der Muscularis propria in der Endosonographie . Endoskopische Therapie (n=11)

EA=echoarm, ED=echodicht, H= homogen, IH=inhomogen, S=scharf, US= unscharf, IL= intraluminal, IM=intramural

Von 40 submukösen Tumoren im Magen mit Beteiligung der Muscularis propria wurden 12 endoskopisch behandelt.

Die 12 endoskopisch therapierten Patienten mit SMT, die eine Beteiligung der Muscularis propria aufwiesen, werden in **Tabelle 11** dargestellt. Die Tumore waren 1,0 cm bis 2,8 cm groß, sie ragten durchweg in das Lumen hinein und die Beteiligung der Muscularis propria betrug im Durchschnitt 1,13 cm (0,51 - 2,4 cm).

Größe (cm)	Lokalisation	Bef m.p. (cm)	Echostruktur/-textur	Lumenbezug	Histologie des Resektats
1,3	Antrum	0,3	EA/ED/IH/US	IL	Narbe
2,3	Antrum	2	EA/ED/IH/S	IL	Narbe
1,6	Fundus	0,7	EA/H/S	IL	GIST /benigne
1,4	Korpus	0,8	EA/ED/IH/US/SCH	IL	Narbe
1,9	Antrum	0,5	EA/H/S	IL	Leiomyom
2,5	Cardia	2	EA/H/S	IL	Leiomyom
2,5	Antrum	1,4	EA/H/S	IL	NET/ maligne (Karzinoid)
1,5	Cardia	0,8	EA/H/S	IL	Leiomyom
1,9	Korpus	0,9	EA/H/S	IL	GIST
2,8	Korpus	2,4	EA/ED/IH/S	IL	GIST / benigne
1	Fundus	1	EA/ED/I/S/SCH	IL	GIST /benigne/ Kalzifizierungen
1,6	Antrum	0,8	EA/H/S/	IL	NET (Karzinoid)

Tab.11: SMT des Magens mit Beteiligung der muscularis propria in der Endosonographie. Endoskopische Therapie (n=12)

EA=echoarm, ED=echodicht, H= homogen, IH=inhomogen, S=scharf, US= unscharf, IL= intraluminal,-IM=intramural, Bef. MP. =longitudinaler Befall der Muscularis Propria.

In den restlichen Fällen (n=30) (28 SMT mit Beteiligung der Muscularis propria und 2 SMT in Serosa bzw. Subserosa lokalisiert) wurde 22-mal primär die chirurgische Therapie empfohlen. Diese Empfehlung zur chirurgischen Therapie erfolgte 16-mal allein aufgrund des endosonographischen Befunds und bei sechs weiteren Patienten wegen des EUS Befunds und der Histologie. In dieser Gruppe von 22 Patienten lehnten jedoch fünf Patienten weitere diagnostische bzw. therapeutische Maßnahmen ab und bei einem weiteren Patienten wurde wegen des schlechten Allgemeinzustands mit dekompensierter Herzinsuffizienz bewusst auf chirurgische Maßnahmen verzichtet (**Tab. 12 a-c**).

Größe (cm)	Lokalisation	Endosonographische Eigenschaften	Histologie des Resektats
3,5	Korpus HW	EA/IH/EL /S	Neurofibrom
8	Korpus HW	EA /IH/ EL/Pankreasadhaerenz /S/Zystisch	Maligner GIST
8		EA/IH/ZA/ IM/S /Zystisch	Maligner GIST
1,5	Korpus HW	EA / IH/ EL/S	Leiomyom
5	Korpus HW	EA /IH/ZA /IL/S	GIST niedrig maigne
8	Antrum HW	EA /IH/ZA/EL/SB	GIST borderline
4,6	Antrum VW	EA/IH /IM/S	GIST maligne
4,5	Korpus kK	EA/IH/ EL-IL/ ZA/Größenzunahme /S Zystisch	GIST maligne
2,1	Antrum gK	EA /H / EL/S	Nebenzmilz
4	Cardia	EA /IH/ EL/ S	GIST

Tab 12a: Operierte Patienten mit SMT des Magens mit Beteiligung der muscularis propria in der Endosonographie . Empfehlung zur chirurgische Therapie aufgrund der EUS Diagnose. Keine präoperative Histologie/ Zytologie. (n=10)

HW=Hinterwand, VW=Vorderwand, kK=kleine Kurvatur, gK=große Kurvatur. EA=echoarm, ED=echodicht, H=homogen, IH=inhomogen, S=scharf, US=unscharf, Ill=intraluminal, IM=intramural EL=extraluminal

Größe (cm)	Organ	Lokalisation	Endosonographisch Eigenschaften	Keine Therapie
5	M	Fundus	EA / IH / S	abgelehnt
4	M	Antrum	IH	kardial schlecht
0,7	M	Cardia	IH	abgelehnt
5	M	Antrum	IH/ IL/EL	abgelehnt
1,8	M	Antrum	IH/ IL/EL	abgelehnt
7	M	Fundus	IH/ IL/EL	abgelehnt

Tab. 12b: SMT des Magens mit Beteiligung der Muscularis propria in der Endosonographie. Empfehlung zur chirurgischen Therapie aufgrund der EUS Diagnose. Keine präoperative Histologie/ Zytologie. Chirurgie abgelehnt (N=6)

EA=echoarm, ED=echodicht, H=homogen, IH=inhomogen, S=scharf, US=unscharf,-II=intraluminal,-IM=intramural,EL=extraluminal,

Größe (cm)	Lokalisation	Endosonographische Eigenschaften	Histologie/Zytologie Prä-OP	Histologie des Resektats
4	Magen Korpus gK	EA /H /IL/S	Leiomyom	Leiomyosarkom
3	Magen Antrum HW	EA/H/IL/S	Adeno Ca	Siegelringcell Ca
4,4	Magen Korpus gK /HW	EA /IH/IL/S	GIST	GIST
9	Magen Cardia	EA/IH/IM/S	Unzureich.Material	GIST Maligne
4,5	Magen Cardia	EA /IH/IL/S	Leiomyom	Leiomyom
2,5	Magen Cardia	EA /IH/IL/S	AdenoCa	AdenoCa

Tab 12c: Operierte Patienten mit SMT des Magens mit Beteiligung der Muscularis propria in der Endosonographie. Empfehlung zur Chirurgischen Therapie aufgrund der EUS und der Histologie/ Zytologie. Operierte Patienten (n=6)

HW=Hinterwand, VW=Vorderwand, kK=kleine Krümmung, gK=große Krümmung. EA=echoarm, ED=echodicht, H=homogen, IH=inhomogen, S=scharf, US=unscharf,-II=intraluminal,-IM=intramural, EL=extraluminal,

In 7 von 8 weiteren der 30 Fälle (submuköse Tumore) wurde aufgrund der EUS und der histologischen bzw. zytologischen Diagnose auf einen resektiven Eingriff verzichtet (**Tab.12d**). Ein Patient lehnte die empfohlene chirurgische Resektion ab.

Tumorgröße	Lokalisation	Endosonographische Eigenschaften	Beteil. mp cm	Histologie/Zytologie
2,6	Antrum	EA/H/S/IL	2,4	Leiomyom
1,8	Korpus	EA/IH/S/EL	EL *	GIST
2	Antrum	EA/H/S/IL-EL	IL/EL *	GIST
2,5	Antrum	EA/IH/S /EL/Schallschatten	EL *	Leiomyom+calc.e
4	Antrum	EA/IH/S /EL	EL * /**	GIST
2	Antrum	EA/H/S/IL	1,7	Leiomyom
3,5	Cardia	EA/IH/S/IL	2,5	Leiomyom
1,5	Antrum	ED/H/S/IM	0,8	Kein ausreich. Material

Tab. 12d: Patienten mit SMT des Magens mit Befall der muscularis propria in der Endosonographie. Aufgrund des EUS Befundes und der Histologie/ Zytologie keine Therapie (n=8)

(*) Beteiligung der mp nicht aufgeführt da endoskopische Resektion durch eingesetzte Techniken nicht erwogen, (**) Empfohlene Resektion von den Patienten abgelehnt. EA=echoarm, ED=echodicht, H=homogen, IH=inhomogen, S=scharf, US=unscharf,-IL= intraluminal,-IM=intramural,EL=extraluminal, Bef. MP. =longitudinaler Befall der Muscularis Propria.

Von den 8 SMT im Duodenum waren fünf in der Submukosa lokalisiert und wiesen keine endosonographische Beteiligung der Muscularis propria auf. Bei 2 der SMT war die Muscularis propria endosonographisch befallen und einer war wandüberschreitend mit Befall aller Schichten über die Muscularis propria hinaus ausgedehnt.

Die fünf auf die Submukosa begrenzten Tumore mit einem Durchmesser von 0,9 cm bis 4,5 cm wurden dreimal endoskopisch therapiert. Bei den anderen zwei wurde wegen der EUS-Eigenschaften der Befunde auf eine Therapie verzichtet (**Tab. 13**).

Größe (cm)	Endosonographische Eigenschaften	Befall der m.p. (cm)	Therapie	Histologie
1,4	ED/H/S	IL	endoskopisch	Lipom
3	ED/H/S	IL	-----	-----
4,5	ED/H/S	IL	endoskopisch	Lipom
0,9	ED/H/S	IL	-----	-----
1	ED/H/S	IL	endoskopisch	Paragangliom

Tab. 13: SMT des Duodenums ohne Beteiligung der Muscularis propria in der Endosonographie (n=5)

ED=echodicht, H=homogen, S=scharf IL= intraluminal, IM=intramural, EL=extraluminal

Zwei SMT (1,1 cm und 1 cm groß) wiesen endosonographisch eine Beteiligung der Muskelschicht auf. Der Patient mit dem kleineren Tumor lehnte weitere Maßnahmen ab. Bei dem anderen Patienten erfolgte die endoskopische Therapie mit der Intention der Enukleation. Aufgrund der tiefen Beteiligung der Muscularis propria wurde wegen der Perforationsgefahr auf den Versuch der vollständigen endoskopischen Resektion verzichtet. Es erfolgte eine Teilektomie durch Polypektomie aus diagnostischen Gründen. Es wurde die Diagnose eines Somatostatinoms gestellt und der Patient später chirurgisch reseziert (Whipple OP).

Der die Muscularis propria überschreitende, echoarme, inhomogene Tumor, mit einer Größe von 3,5 cm, war unscharf begrenzt und endoskopisch wurde eine Infiltration der Schleimhaut beobachtet. Die Schlingenbiopsie erbrachte die Diagnose einer Metastase eines Hypernephroms. Der Patient wurde anschließend chirurgisch behandelt.

4.9 Wahl der Endoskopie-Technik (Dissektion/ Eukleation)

Im Ösophagus wurden 24 submuköse Tumore bei 21 Patienten endoskopisch therapiert. Drei Patienten hatten jeweils zwei Tumore. Bei sechs dieser 24 Tumore wurde vor der Resektion die Diagnose durch tiefe Biopsien histologisch gesichert: drei Leiomyome, ein kalzifiziertes Leiomyom, ein Fibrom und ein Granularzelltumor. Endosonographisch war dreimal der Verdacht auf ein Leiomyom erhoben worden. Das therapeutische Vorgehen, abhängig von der Schichtenlokalisierung des Tumors, wird in **Tabelle 14** aufgeführt.

Mukosa / Submukosa n=17	Muscularis propria n=7
Polypektomie 17 x	Dissektion / Eukleation 5 x
	Destruktion mit Laser 1 x
	Polypektomie 1 x

Tab. 14: Submuköse Tumore des Ösophagus. Endoskopische Therapie

Die 17 mittels Polypektomie abgetragenen, auf die Submukosa begrenzten Tumore waren alle echoarm, homogen und scharf begrenzt. In 11 Fällen handelte es sich um Granularzelltumore mit einer Größe von 0,6 cm bis 1,5 cm (m:1 cm).

Bei den anderen sechs Tumoren handelt es sich histologisch im Einzelnen um ein Leiomyom (1,5 cm), eine Metastase eines Siegelringzell-Karzinoms des Magens (1,0 cm), ein submukös gelegenes Angiom (0,8 cm), eine Retentionszyste (0,5 cm), einen entzündlichen Pseudotumor (1,5 cm) und einmal um polypös verdicktes Drüsengewebe der Ösophaguswand (1,5 cm).

Bei den submukösen Tumoren mit Beteiligung der Muscularis propria wurde ein vorwiegend in der Submukosa gelegener Tumor durch Polypektomie entfernt. Ein drei cm großer SMT wurde aufgrund von Passagestörungen nach histologisch gesicherter Diagnose eines kalzifizierten Leiomyoms mit Laser destruiert.

Bei den fünf durch Dissektion/ Eukleation endoskopisch therapierten SMT, die eine breitflächige Beteiligung der Muscularis propria aufwiesen, handelt es sich um einen GIST, ein Neurofibrom, ein Leiomyom, ein Granulationsgewebepolypen und einen Granularzelltumor. Davon wurden 3 Tumore vollständig entfernt. Es handelte sich um

den 2,5 cm großen Granularzelltumor, den 1,6 cm großen Granulationsgewebepolypen und den 1,2 cm großen GIST. Die Beteiligung der Muscularis propria betrug 2 cm bei dem Granularzelltumor, 1,5 cm bei dem Granulationsgewebepolypen und 1 cm beim GIST. Der Granularzelltumor und der Granulationsgewebepolyp waren zwar breitflächig an der Muscularis propria adhären, infiltrierten die Muskelschicht jedoch nicht bzw. ragten nicht in die Muscularis propria hinein. Der GIST stellte sich erst nach Inzision der inneren Muskelschicht dar und hatte die Muskelfasern bereits bis in die Ebene der Muscularis propria externa auseinander gedrängt. Daher kam es nach der vollständigen Resektion zu einer gedeckten Mikroperforation, die durch Setzen von Clips verschlossen wurde.

Das Neurofibrom mit einem Durchmesser von 3,6 cm und einer Beteiligung der Muscularis propria auf einer Strecke von 3 cm konnte nicht vollständig von der Muskelschicht getrennt und daher nur subtotal abgetragen werden. Bei einem 3,3 cm großen hochdifferenzierten Leiomyom wurde der Eingriff abgebrochen, da der Tumor über die äußere Muskelschicht hinausragte.

Bei den in der Muscularis propria histologisch gesicherten, jedoch nicht therapierten Tumoren, handelte es sich um drei Leiomyome, ein kalzifiziertes Leiomyom und ein Fibrom. Bei den nicht therapierten Tumoren der Submukosa handelt es sich um zwei Granularzelltumore.

Im Magen wurden insgesamt 23 submuköse Tumore endoskopisch behandelt. 11 endosonographisch auf die Submukosa begrenzte Tumore mit einem Durchmesser zwischen 0,7 cm und 3,5 cm wurden in sechs Fällen durch Enukleation und fünfmal durch Polypektomie entfernt. Der Maximaldurchmesser des größten durch Polypektomie entfernten submukösen Tumors war 3,5 cm (**Tab.15**).

Tumorgröße cm	Endoskopische Therapie	Histologie des Resektats
1	Dissektion	Lipom
0,7	Polypektomie	Lipom
1,7	Dissektion	MW-Zyste
0,8	Polypektomie	Ektopes Panreas
3,5x1,7	Polypektomie	Inflammatorischer Pseudopolyp
0,8	Dissektion	Lipom
2	Dissektion	Nicht klassifizierbarer mesenchymaler Tumor
0,8	Dissektion	Ektopes Pankreas
0,9	Dissektion	Lipom
0,5	Polypektomie	Zyste
1,2	Polypektomie	NET (Carcinoid)

Tab. 15: Techniken der endoskopischen Resektion bei SMT des Magens ohne Beteiligung der muscularis propria in der EUS (n=11)

Bei den SMT des Magens mit Beteiligung der Muscularis propria (Tab. 13) erfolgte die endoskopische Resektion in allen Fällen durch Dissektion/ Enukektion, in einem Fall allerdings kombiniert mit der Polypektomie. In dieser Patientengruppe kam es zweimal zu einer Perforation, es handelte sich jeweils um GIST, die im Magenfundus lokalisiert waren. Die Behandlung erfolgte einmal endoskopisch durch Setzen von Clips und einmal chirurgisch laparoskopisch. Bei einem weiteren Patienten mit einem ca. 3 cm großen GIST mit ausgedehnter Beteiligung der Muskelschicht musste der endoskopische Eingriff wegen einer Blutung beendet und der SMT laparoskopisch reseziert werden. Zwei Patienten mit NET mussten anschließend chirurgisch nachreseziert werden: einmal aufgrund des Verdachts auf R1-Resektion und einmal aufgrund der Dignität des NET.

Im Duodenum (Tab. 15) wurden zwei Lipome durch Polypektomie und ein juxtapapillär gelegenes Paragangliom durch Enukektion vollständig endoskopisch entfernt.

In der Muscularis propria lagen 2 Tumore mit einer Größe von 1 cm und homogener Echostruktur. Ein Tumor wurde aus diagnostischen Gründen durch Polypektomie teilweise abgetragen, nachdem auf eine vollständige Resektion durch Enukektion wegen ausgedehnter Beteiligung der Muskelschicht, verzichtet wurde. Dieser Patient wurde anschließend chirurgisch therapiert (Whipple Operation). Hierbei handelt es sich um einen neuroendokrinen Tumor (Somatostatinom). Der andere Tumor wurde auf Wunsch des Patienten weder therapiert, noch weiter diagnostisch abgeklärt.

4.10 Natur und Dignität: EUS vs. Histologie

Im Ösophagus waren scharf begrenzte, echoarme, homogene und auf die Submukosa begrenzte SMT in 94,7 % der Fälle (18/19) benigne. In 72 % (13/18) der benignen Geschwülste handelte es sich um Granularzelltumore. Lediglich bei einem der 17 SMT (5,8 %) mit den oben angegebenen endosonographischen Eigenschaften handelte es sich um eine Wandmetastase bei bekanntem Zustand nach Magenresektion aufgrund eines Adenokarzinoms. Hinsichtlich der Granularzelltumore wies lediglich einer von 13 (7,7 %) endosonographisch eine Beteiligung der Muscularis propria auf.

Alle anderen SMT des Ösophagus, zwei Patienten verzichteten auf eine weitere Abklärung, bei denen endosonographisch jedoch der hochgradige Verdacht auf einen benignen Granularzelltumor vorlag, wurden histologisch bzw. zytologisch bestätigt.

Im Magen und Duodenum erwiesen sich 100 % (14/14) der histologisch gesicherten SMT, die auf die Submukosa begrenzt waren und 100 % der echodichten Befunde mit oder ohne Beteiligung der Muscularis propria (n=12), als benigne. Unter den echodichten bzw. vorwiegend echodichten und auf die Submukosa begrenzten Befunden (n= 12) waren vorwiegend Lipome (n=6), ektopes Pankreasgewebe (n= 3), Narben (n=2) und ein Paragangliom (n=1). Die Untersuchung der endosonographischen Befunde zeigt, dass sich Lipome und ektopes Pankreasgewebe in der Regel als scharf begrenzte, homogene, echodichte Befunde darstellen. Auch kleinere Befunde dieser Art können durchaus eine zwar vorwiegend echodichte, aber leicht inhomogene Echostruktur mit leicht echoärmeren Arealen aufweisen.

Größere Narben, die sich als SMT darstellten (n=3), hatten alle eine zwar vorwiegend echodichte, aber doch inhomogene Echostruktur und vorwiegend (2/3) eine unscharfe Begrenzung. Schallschatten wurden sowohl bei kalzifizierten Leiomyomen und GIST als auch bei dichtem Narbengewebe beobachtet (**Abb. 9**).

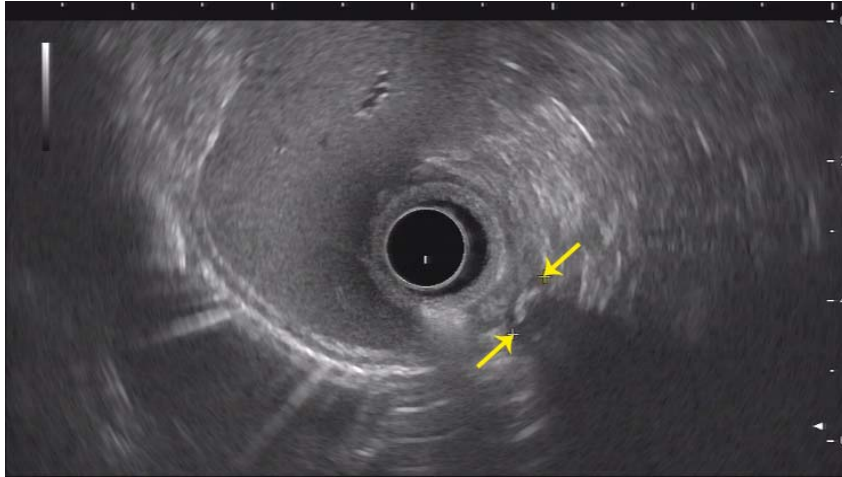


Abb. 9: Das endosonographische Bild zeigt einen kleinen intramuralen SMT im Magen mit eindeutigem Schallschatten (Pfeile).

Das endosonographische Kriterium einer unscharfen Begrenzung des SMT traf nur bei 1/11 (9 %) der histologisch gesicherten malignen SMT zu.

Bei den echoarmen SMT mit Befall der Muscularis propria wurden vier von 13 SMT aufgrund inhomogener Echostruktur, zum Teil mit zystischen Veränderungen und/ oder unscharfen Grenzen und/ oder Adhärenz an Nachbarstrukturen, als maligne eingeschätzt. In neun Fällen wurde durch zusätzliche Berücksichtigung der Größe (>3,5cm) des SMT – ausgenommen die beiden Patienten mit Karzinomen, die sich als SMT darstellten – als fraglich maligne eingeschätzt. Insgesamt erwiesen sich histologisch 61,5 % (8/13) als maligne und bei 1/13 als SMT mit hohem Malignitätspotential (Borderline-GIST). Alle restlichen Befunde (4/13; 30,7 %) waren benigne, davon allerdings zwei GIST mit möglichem Malignitätspotential und zwei ohne Malignitätspotential (Neurofibrom, Leiomyom).

Bei den echoarmen Läsionen mit Befall der Muscularis propria, die durch die EUS als benigne (n=17) eingeordnet wurden, waren in 94% (16/17) der Fälle histologisch benigne. Bei 1/17 handelte es sich um ein NET (Karzinoid), der histologische Kriterien hinsichtlich Malignität aufwies. Unter den 16 benignen Läsionen waren allerdings acht Befunde mit unklarem malignem Potential zu verzeichnen. Dabei handelte es sich um GIST (n=6), einen NET des Duodenums und einen NET des Magens mit fraglicher endoskopischer R1-Resektion.

4.11 Ergebnisse der endoskopischen Therapie

4.11.1 Ergebnisse der Polypektomie

Bei der endoskopischen Therapie im Ösophagus wurden alle auf die Submukosa begrenzten Befunde und ein SMT mit minimaler Beteiligung der Muscularis propria durch Polypektomie vollständig entfernt. Bei einem Patienten wurde das Ergebnis wegen der histologischen Diagnose (Metastase eines Siegelringzell-Karzinoms des Magens) als R1-Resektion für die Endoskopie gewertet.

Im Magen wurde bei Befunden ohne Beteiligung der Muscularis propria (n=11), fünfmal primär die Polypektomie eingesetzt. Viermal kam es zu einer vollständigen Resektion der Befunde. Einmal handelte es sich um eine Wandzyste, bei der auf eine vollständige Entfernung kleiner zurückgebliebener Reste der Zystenwand verzichtet wurde.

Zusätzlich wurde einmal die Polypektomie als letzter Schritt bei einer Enukleation eingesetzt. Dabei kam es zwar zu einer vollständigen Entfernung des SMT, aber zu einer Chirurgie-bedürftigen Perforation.

Im Duodenum wurden zwei auf die Submukosa begrenzte SMT (Lipome) durch Anwendung der Polypektomie, einmal vollständig und einmal subtotal entfernt. Auf eine vollständige Resektion wurde wegen des eindeutigen makroskopischen Befunds verzichtet.

Komplikationen der Polypektomie

Als Komplikationen sind in zwei Fällen zeitverzögert aufgetretene Sickerblutungen, die einmal durch Unterspritzung mit Adrenalin 1:20.000 und Setzen von Clips und einmal mit Fibrin gestillt wurden. Wie oben bereits beschrieben kam es einmal zu einer Perforation, die chirurgisch therapiert wurde.

4.11.2 Ergebnisse der Enukleation

Im Ösophagus wurden 5 SMT mit Beteiligung der Muscularis propria mittels Enukleation behandelt. Vollständig entfernt wurde ein GIST (Beteiligung der mp= 1cm), ein Granularzelltumor mit breitflächiger Adhärenz, aber ohne Infiltration der Muskelschicht und ein Granulationsgewebepolyp. Ein Neurofibrom mit breitflächiger Beteiligung der Muscularis propria konnte nur subtotal entfernt werden. Bei einem Leiomyom wurde wegen Durchsetzung der Muskelschicht (Beteiligung der mp =

>1,5cm) durch den Befund und der damit einhergehenden Perforationsgefahr auf eine Resektion verzichtet und der Eingriff beendet.

Im Magen kam die Eukleation sechsmal bei SMT ohne Beteiligung der Muscularis propria und bei allen 12 Patienten zum Einsatz, die eine Beteiligung der Muscularis propria aufwiesen. Die auf der Submukosa lokalisierten Befunde konnten alle vollständig entfernt werden. Bei den anderen 12 Patienten musste der Eingriff einmal wegen starken Blutungen abgebrochen werden (GIST). Dreimal konnte der SMT nur subtotal entfernt werden (Narbengewebe, Leiomyom, GIST, maligner NET). Bei einem weiteren Patienten mit einem NET ergab sich histologisch der Verdacht auf eine R1 Resektion.

Im Duodenum wurde ein juxtapapillär gelegenes, 1 cm großes, gangliozystisches Paragangliom durch Dissektion vollständig entfernt.

Komplikationen der Eukleation

Im Magen kam es zweimal bei Entfernung von GIST zu einer Perforation, die endoskopisch durch Verschluss mit Clips versorgt wurde. In einem der beiden Fälle (Beteiligung der mp=1cm) war diese Therapie ausreichend. Bei dem anderen Patienten mit einer Beteiligung der Muskelschicht von 0,7 cm erfolgte nach ca. 12 Stunden die laparoskopische Versorgung der Perforationsstelle, wobei eine eindeutige Perforation nicht sichtbar war. Die Schwierigkeiten in der Erfassung der Tiefenbeteiligung der Muscularis propria durch GIST erwiesen sich als deutliche Limitation für die endoskopische Therapie. GIST durchsetzen die Muskelschicht durch Verdrängung der Muskelfasern und nicht durch Infiltration wie bei anderen malignen Geschwülsten. **(Abb.10)** Beispiele von Perforationen bei der endoskopischen Eukleation von GIST werden in **Abb. 11a; Abb.11b und Abb. 12** dargestellt. Durch die langjährige endoskopische und endosonographische Nachsorge konnte bei den Patienten, bei denen ein GIST endoskopisch entfernt wurde (1 im Ösophagus und 3 im Magen), ein Rezidiv ausgeschlossen werden.

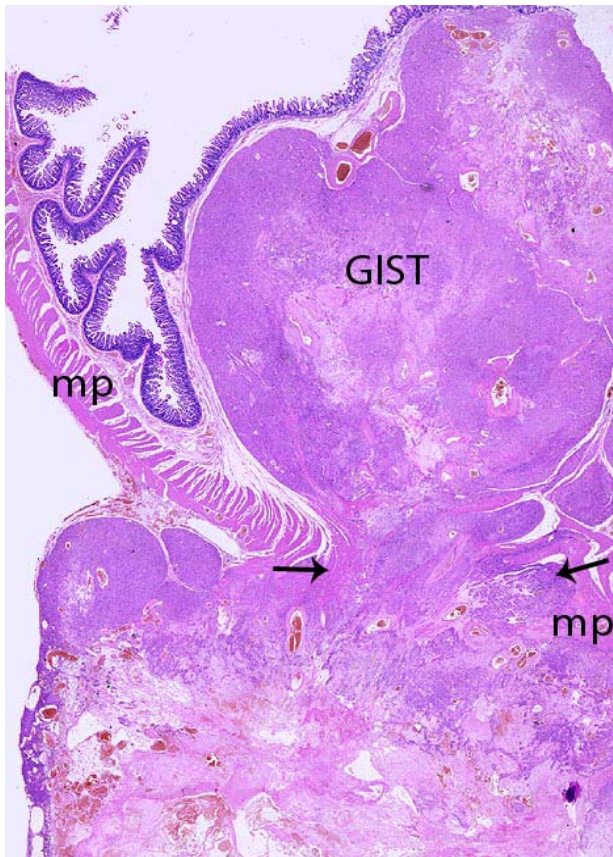


Abb.10: Das histologische Bild zeigt den Durchbruch des GIST durch Verdrängung der Muskelfasern (Pfeile). mp= Muscularis propria.

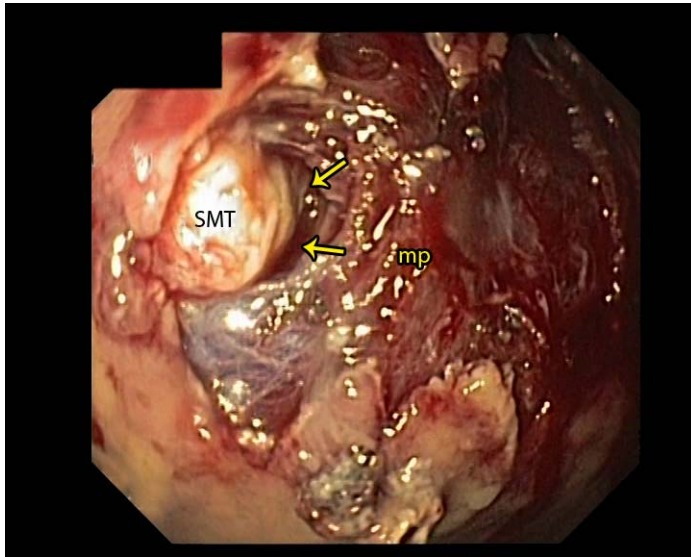


Abb. 11a: Das endoskopische Bild zeigt die endoskopische Enukeleation eines GIST, der durch Verdrängung der Muskelfasern tief in der Muskularis propria (mp) eingebettet ist. Die Dissektionsebene wird durch Pfeile markiert.

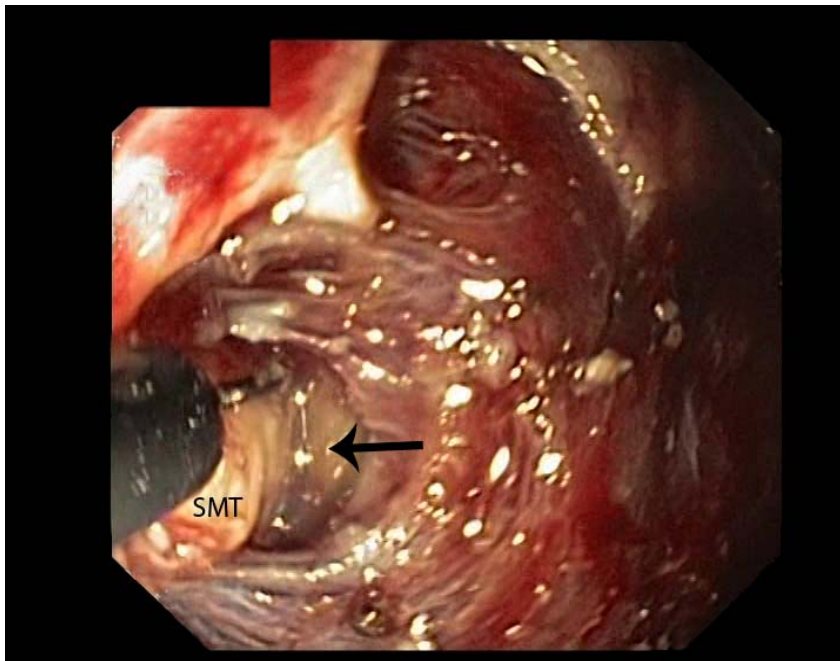


Abb. 11b: Nach Fortsetzung der Dissektion kommt es, da der GIST die Muskelschicht bis zur äußeren Grenze durchsetzt hatte, unausweichlich zu einer Perforation. Der Pfeil zeigt das peritoneale Fettgewebe.

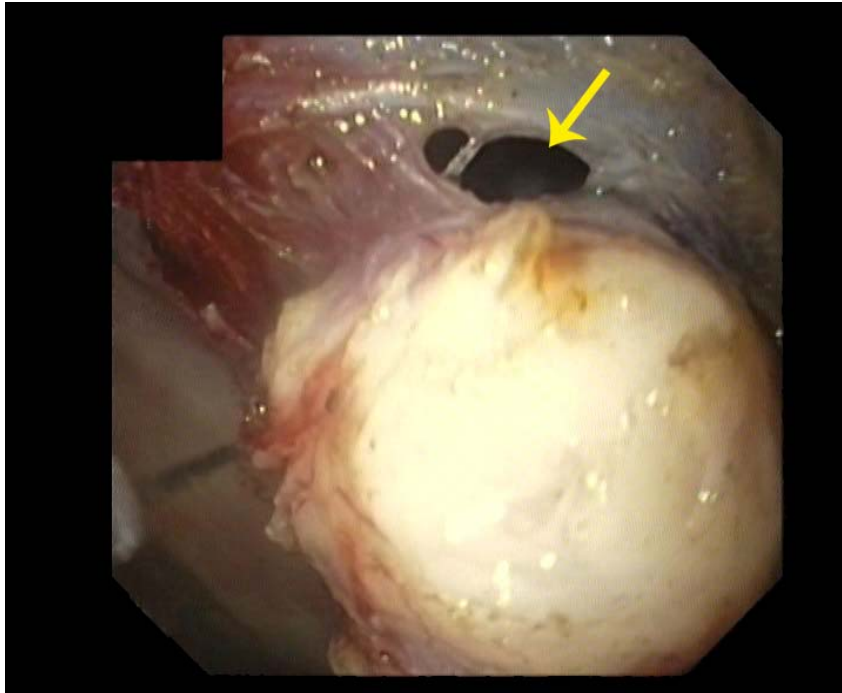


Abb. 12: Das endoskopische Bild zeigt einen anderen Fall, wo ebenfalls wegen vollständiger Durchsetzung der Muskelschicht durch den GIST eine Perforation (Pfeil) bei der Enukeation unvermeidbar war.

5 Diskussion

In dieser Arbeit wurden 105 konsekutive Patienten mit Verdacht auf submukösen Tumor des oberen Gastrointestinaltrakts endoskopisch und endosonographisch untersucht. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die Endosonographie sich in der Differentialdiagnose zwischen SMT und Wandvorwölbung durch extraluminale Kompression als sehr treffsicher erwies, was mit der Erfahrung anderer Autoren übereinstimmt (**Hashimoto H. 1989, Shen et al. 2002, Rösch et al 2002**). In 100 % der Fälle mit einer extraluminale Kompression wurde durch die EUS nicht nur ein SMT ausgeschlossen, sondern die Ursache der Kompression richtig diagnostiziert. Damit konnten weitere diagnostische bzw. therapeutische Schritte vermieden oder differenziert eingesetzt werden.

Zur Differenzierung der Natur und Dignität der SMT werden sowohl die Schichtzugehörigkeit als auch die endosonographischen Eigenschaften der Tumore herangezogen. Nachdem die ersten Aussagen über die Treffsicherheit der EUS bei der Bestimmung der Natur der SMT sehr optimistisch waren (**Yasuda et al. 1986**), wurden sie in den darauffolgenden Jahren deutlich relativiert (**Yasuda et al. 1989**). Andere Autoren fanden eine Übereinstimmung zwischen EUS und Histologie in nur 77 % der Fälle (**Brand et al. 2002; Kojima et al. 1999**). Ein Vergleich der Ergebnisse ist zum Teil wegen der histologisch unterschiedlichen SMT in den jeweiligen Patientengruppen und wegen der unterschiedlichen Verteilung bestimmter SMT in den verschiedenen Abschnitten des GI-Trakts schwierig (**Rösch et al. 2002, Polkowski M. 2005**).

Daher und aufgrund der unterschiedlichen interventionellen Möglichkeiten, erscheint es sinnvoll, die Ergebnisse in den drei untersuchten Abschnitten des GI-Trakts getrennt zu diskutieren.

In der Beurteilung der schichtenbezogenen Lokalisation der SMT im Ösophagus betrug die allgemeine Trefferquote der EUS 97 %. Über ähnlich gute Ergebnisse haben auch andere Autoren berichtet (**Caletti et al. 1989, Murata et al. 1988, Yasuda et al. 1986**). In unserer Untersuchung stellten wir fest, dass alle histologisch gesicherten Granularzelltumore einheitliche endosonographische Eigenschaften

aufwiesen. Sie wiesen mit Ausnahme eines über 2 cm großen, breitflächig an der Muskelschicht adhärenen Tumors, keine Beteiligung der Muscularis propria auf. Gezeigt werden konnte auch, dass diese endosonographischen Kriterien nicht spezifisch für Granularzelltumore sind, sondern bei unterschiedlichen benignen Befunden anzutreffen sind. Die Erkenntnis, dass Granularzelltumore nur extrem selten ein malignes Potential aufweisen (**Christopher et al. 2015**), ist durchaus ein valides Argument für eine abwartende Haltung. Auf der anderen Seite zeigt diese Arbeit, dass die vollständige endoskopische Resektion der auf die Submukosa begrenzten Läsionen und der Befunde, die keine Infiltration der Muscularis propria aufwiesen, in allen Fällen ohne nennenswerte Komplikationen möglich war. Durch die Entfernung dieser SMT könnten den Patienten weitere Kontrolluntersuchungen erspart bleiben, zumal die Festlegung der Kontrollintervalle aufgrund des in der Regel sehr langsamen Wachstums problematisch ist. Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen, auch wenn es sich bei den Patienten mit einer Ösophaguswandmetastase eines Siegelringzell-Karzinoms um einen Ausnahmefall handelt, dass die Beurteilung der Natur und Dignität der Befunde durch die EUS allein nicht immer möglich ist. Daher sollte, wenn eine abwartende Haltung mit Kontrolluntersuchungen diskutiert wird, die zytologische bzw. histologische Abklärung dieser Befunde angestrebt werden.

Die endosonographische Diagnose der Dignität ist problematisch und die Ergebnisse sind nicht befriedigend (**Yasuda et al. 1989, Caletti et al. 1989, Rösch et al. 1992, Kawamoto et al. 1997(a), Hashimoto et al. 1989**).

Bezüglich der endosonographischen Dignitätsdiagnose der EUS bei SMT im Magen und Duodenum konnte in unserer Untersuchung festgestellt werden, dass 100 % der auf die Submukosa begrenzten SMT ohne Beteiligung der Muscularis propria und 100 % aller SMT mit einer echodichten bzw. vorwiegend echodichten Struktur, mit oder ohne Beteiligung der Muscularis propria, benigne bzw. Befunde ohne Malignitätspotential waren. Es handelte sich vorwiegend um Lipome, ektopes Pankreasgewebe und Narbengewebe, welches sich als Pseudotumor darstellte. Beobachtet wurde, dass sowohl Lipome als auch Pankreasektopien auch eine leicht inhomogene Echstruktur mit schlecht abgrenzbaren, leicht echoärmeren Arealen aufweisen können. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei SMT mit den

beschriebenen Eigenschaften, möglicherweise auf therapeutische Maßnahmen in der Zukunft verzichtet werden kann. Eine definitive Aussage ist jedoch wegen der relativ geringen Fallzahl nicht möglich.

Von den meisten Autoren werden eine echoarme Textur, eine inhomogene Echostruktur und eine unscharfe Begrenzung des SMT allgemein als Zeichen für Malignität gewertet. Mehrere Autoren lassen der Tumorgöße einen wichtigen Stellenwert in der Dignitätsdiagnose zukommen (**Nickl et al. 2002, Palazzo et al. 2000, Chak et al. 1997, Brand B. et al. 2002**).

Rösch et al. berichteten, dass mehr als 80% ihrer bis zu 4 cm großen Tumore gutartig waren. Bösartige Tumore waren in über 80% größer als 5 cm. Das Risiko einer malignen Entartung bei Tumoren mit einer Größe unter 3 cm wurde auf weniger als 10 % geschätzt (**Rösch et al. 1992**). Bei den echoarmen SMT mit Beteiligung der Muscularis propria stellt, wegen der therapeutischen und prognostischen Relevanz, die Differenzierung zwischen Leiomyomen und GIST eine ganz besondere Problematik dar (**Kim et al. 2009**). In der Unterscheidung zwischen Leiomyomen und GIST wurde über Trefferquoten von ca. 71 % (**Nickl et al. 2002**) und bezüglich der Dignitätsdiagnose bei GIST über Trefferquoten von 60-85 % berichtet (**Moon 2012, Van der Noot 2004, Williams 1999**).

In unserer Arbeit fanden wir bei malignen Befunden in Magen und Duodenum eine unscharfe Begrenzung in nur 9 % der Fälle vor. Daher muss nach den Ergebnissen unserer Arbeit die unscharfe Tumorbegrenzung als Malignitätskriterium (**Lamba et al. 2012, Rösch et al. 1992, Murata et al. 1988**) relativiert werden.

Bei zwei Magenkarzinomen, die sich endosonographisch als SMT ohne Malignitätskriterien darstellten, lagen zusätzlich infiltrative Veränderungen der Schleimhaut vor und die Diagnosesicherung erfolgte durch Biopsien. Diese beiden Fälle ausgenommen, wurden durch zusätzliche Berücksichtigung von zystischen Arealen, Größenzunahme und/ oder Adhärenz an Nachbarstrukturen **28,6 %** der malignen Befunde im Magen/ Duodenum richtig erfasst. Wenn zusätzlich zu den üblichen Malignitätskriterien der EUS eine Tumorgöße über 3,5 cm berücksichtigt

wurde, gelang es insgesamt **57 %** der malignen Befunde richtig zu diagnostizieren. Bei **21 %** dieser Fälle handelte es sich um benigne Befunde mit Malignitätspotential.

Durch Berücksichtigung der Tumorgröße, zusätzlich zur Echostruktur der SMT mit Befall der Muscularis propria, konnte somit die Treffsicherheit der EUS bei der Abgrenzung der resektionsbedürftigen Befunde deutlich gesteigert werden. Der Stellenwert der EUS wird durch diese Erkenntnis zusätzlich gestärkt, zumal nach unseren Ergebnissen die Größenbestimmung der SMT mit der EUS sehr viel exakter ist als mit der Endoskopie allein. Hinzu kommt, dass besonders bei größeren GIST, durch die EUS ein deutlich größerer Durchmesser als mit der Endoskopie festgestellt wurde. Durch Anwendung dieser diagnostischen Kriterien handelte es sich in **14 %** der Fälle, die als malignomverdächtig eingeordnet wurden, um benigne, nicht therapiebedürftige Befunde. In 7 % der Fälle wurde ein maligner Befund fälschlich als benigne diagnostiziert. In Anbetracht dieser Ergebnisse erscheint die Bestimmung der histologischen Natur des Befundes vor einem geplanten therapeutischen Eingriff dringend empfehlenswert. Damit könnten unnötige, zum Teil sehr aufwändige Prozeduren vermieden und die Wahl adäquater Therapiekonzepte verbessert werden.

Zur weiteren Abklärung der Natur und Dignität der SMT wird vorwiegend die EUS gesteuerte Feinnadelpunktion (FNP) eingesetzt (**Abb.13**).



Abb. 13: Das endosonographische Bild zeigt eine EUS gesteuerte FNP eines SMT im Magen. Der Pfeil zeigt die Spitze der Punktionsnadel.

Bei der Bestimmung der Natur wird über Trefferquoten der EUS -FNP von 72 % bis 98 % berichtet (**Chen et al. 2005, Akahoshi et al. 2007, Philipper et al. 2010**). Noch problematischer ist die Bestimmung der Dignität. Obgleich über hohe Trefferquoten von 60 – 85 % bei der Bestimmung der Dignität von GIST berichtet wurde (**Moon J.S. 2012, Van der Noot et al. 2004, Okubo et al. 2004**), konnten diese guten Ergebnisse von anderen Autoren nicht reproduziert werden. Williams berichtet über eine Trefferquote, Sensitivität und Spezifität der EUS-FNP von respektiv 50 %, 25 %, 38 % (**Williams et al. 1999**). Die meisten Autoren stimmen überein, dass eine zuverlässige Dignitätsdiagnose bei GIST durch die EUS-FNP nicht möglich ist (**Chak et al. 1997, Palazzo et al. 2000, Nickl et al. 2002**).

Wegener et al. kommen, nach Durchsicht der publizierten Ergebnisse zur Aussage, dass eine zuverlässige Diagnose der submukösen Tumore durch die endosonographische Feinnadelpunktion nur in 50 % bis 70 % der Fälle gelingt (**Wegener et al. 1995**).

Aufgrund dieser unbefriedigenden Ergebnisse hat eine Arbeitsgruppe, anlässlich eines Internationalen Workshops im Jahre 2000, die endoskopische Teilresektion als eine weitere Möglichkeit zur Klärung der Natur und Dignität der SMT diskutiert (**Lambert et al. 2000**).

Mit dem Ziel, die Diagnose zu sichern und den SMT möglichst auch endoskopisch adäquat zu behandeln, haben wir untersucht, welche SMT endoskopisch therapierbar sind und welche endoskopische Resektionstechnik erforderlich ist, um eine vollständige Tumorsektion zu gewährleisten. Ein besonders limitierender Faktor für eine komplikationslose endoskopische Resektion der SMT ist der Befall der Muscularis propria (**Kajiyama et al. 1996, Kojima et al. 1999, Kawamoto et al. 1997(a), Khawaja et al. 1987, Souquet et al. 1993, Waxman et al. 2002, Kawamoto et al. 1997(b), Chang et al. 1996**). Auch diesen Aspekt haben wir in unsere Arbeit berücksichtigt und haben untersucht, ob unter bestimmten Voraussetzungen die Resektion submuköser Tumore mit Befall der Muscularis propria möglich ist.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die im Ösophagus therapierten SMT, die auf die Submukosa begrenzt waren und endosonographisch keine Beteiligung der Muscularis propria aufwiesen, in 100 % der Fälle vollständig und komplikationslos durch die Polypektomie reseziert werden konnten. Im Magen hingegen war in **54 %** der Fälle die Eukleation erforderlich. Auch im Duodenum wurde ein auf die Submukosa begrenztes Paragangliom durch Eukleation vollständig reseziert. Der bestimmende Faktor für die Wahl der Eukleation bei diesen Befunden war nicht die Größe, sondern die Eigenschaften der SMT – Eihüllung in einer Pseudokapsel - und/ oder die Lage bzw. Ausdehnung bis tief in die Submukosa. Im Ösophagus wurden, mit Ausnahme eines Leiomyoms, welches nur eine minimale Verbindung zur Muscularis propria aufwies, alle SMT mit Beteiligung der Muscularis propria, die mit der Intention der Resektion therapiert wurden, mittels Dissektion behandelt. Dabei zeigte sich, dass auch bei Befunden über 2 cm Durchmesser mit breitflächiger Beteiligung der Muskelschicht in der Endosonographie, die vollständige Entfernung unproblematisch ist, wenn der Befund an der Muskelschicht zwar adhärent ist, aber sie nicht infiltriert. SMT, die fest adhärent oder in der Muskelschicht eingebettet waren oder diese durch Verdrängung der Muskelfasern durchsetzten, konnten nicht oder nur subtotal oder auf Kosten einer Perforation entfernt werden. Berichte über Ergebnisse komplikationsloser Resektionen von Tumoren unter 2 cm Durchmesser durch Polypektomie mit 56 % Leiomyomen in der Histologie sind nach unserer Erfahrung nicht nachvollziehbar (**Hyun et al. 1997**).

Bei der Eukleation von NET im Magen und Duodenum waren, neben der im Resektat nachgewiesenen Malignität und des breitflächigen Befalls der Muscularis propria, die fragliche Radikalität der endoskopischen Resektion klare Limitationen, die zu einer chirurgischen Nachresektion führten.

Die endoskopische Resektion von echoarmen SMT des Magens oder Duodenums, die extraluminal oder teils extraluminal/ teils intraluminal liegen, würden unausweichlich zu einer Perforation führen oder eine Vollwandresektion voraussetzen. Da die Vermeidung einer Perforation Teil unserer endoskopischen Behandlungsstrategie war, wurden derartige Befunde von einer endoskopischen Therapie primär ausgeschlossen. Ausgeschlossen wurden auch Submuköse Tumore > als 3 cm und SMT mit Verdacht auf Malignität. Bei den echoarmen SMT mit

endosonographischem Befall der Muscularis propria mit einer vorwiegend intraluminalen Ausdehnung, die für eine endoskopische Therapie in Frage kamen, stellte sich am häufigsten die Differentialdiagnose GIST vs. Leiomyom, seltener NET und Neurofibrome.

Bei drei von vier endoskopisch entfernten GIST (drei im Magen und einer im Ösophagus) kam es zu einer Perforation, die einmal chirurgisch und zweimal endoskopisch therapiert wurde. Über Perforationsraten bis zu 12 % bei der endoskopischen Entfernung von GIST und anderen SMT mit Beteiligung der Muscularis propria wurde auch von anderen Autoren berichtet (**Lee et al. 2006, Bialek 2012, Rösch et al. 2004, Chun et al 2013, Liu et al. 2012, Zhan et al 2013**).

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen, dass die endosonographische Beurteilung der Tiefenausdehnung des SMT in der Muskelschicht oder ob er diese bereits durchsetzt hat, extrem problematisch ist. Wegen der ähnlichen Echotextur des SMT und der Muskelschicht kann durch die EUS nicht sicher festgestellt werden, wie tief der SMT bereits in der Muskelschicht eingebettet ist oder ob die äußere Grenze des Befundes im endosonographischen Bild gar nicht mehr durch die Muscularis propria sondern durch Teile des SMT gegeben ist. Bei den Perforationen im Magen betrug die gemessene Kontaktstrecke GIST/ Muskelschicht zwischen 7 mm und 1 cm, im Ösophagus ein Zentimeter. Obgleich eine valide Aussage aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich ist, könnte eine Kontaktstrecke über sieben Millimeter bereits kritisch für ein Perforationsrisiko sein.

Nach wie vor wird die Radikalität der endoskopischen Therapie durch Enukleation bei GIST kontrovers diskutiert. Bei der Resektion von GIST durch die übliche Enukleationstechnik ist die Gewährleistung des üblicherweise geforderten Sicherheitsabstandes, technisch bedingt, nicht möglich. Nicht geklärt ist allerdings auch die Frage, ob bei einem benignen GIST ein derartiger Sicherheitsabstand tatsächlich erforderlich ist. Bei den Patienten mit GIST, die endoskopisch reseziert wurden, traten nach mehr als zehn Jahren keine Lokalrezidive bzw. Fernmetastasen auf.

Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen deutlich, dass die Zusatzinformationen durch die Endosonographie unverzichtbar für die Beurteilung der Submukösen Tumoren sind. Sie leistet einen entscheidenden Beitrag zur Beurteilung der endoskopischen Resektabilität bzw. bei der Selektion der Patienten für unterschiedliche resektive Verfahren. Desweiteren zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die durch die Endosonographie erhobenen Befunde hinsichtlich einer Planung der endoskopischen Therapie bzw. Wahl der endoskopischen Technik, einen wichtigen Beitrag leisten können.

Unabhängig von der möglichen Dignität der Befunde, zeigt unsere Arbeit, dass die Größe der SMT, deren Lokalisation und das Ausmaß der Muskelschicht wesentliche Limitationen für die endoskopische Resektion darstellen können.

Die Möglichkeiten und Grenzen der Endoskopie bei der Behandlung von SMT mit Beteiligung der Muscularis propria bzw. die Resektion von SMT, die in der Subserosa/ Serosa liegen, werden in Zukunft, abhängig von neuen Resektionsstrategien, möglicherweise neu definiert werden.

Dabei werden nicht nur technische Entwicklungen, sondern auch neue endoskopische Vorgehensweisen wie die endoskopische Vollwandresektion mit der Perforation des Organs nicht als Komplikation, sondern als unausweichlicher Bestandteil der endoskopischen Technik, eine wesentliche Rolle spielen **(Inoue et al. 2012, Schlag et al. 2013, Sarker et al. 2014, Jiao et al. 2013, Liu et al. 2013)**.

6 Zusammenfassung

Untersucht wurden die Möglichkeiten und Grenzen der Endoskopie bei der Behandlung submuköser Tumore (SMT) im oberen GI-Trakt. Darüber hinaus wurde die Treffsicherheit der Endosonographie (EUS) bezüglich Natur und Dignität der SMT und der Einfluss der endosonographischen Diagnostik auf die Wahl des resektiven Verfahren untersucht. Dafür wurden die Ergebnisse von 105 Patienten, die mit der Verdachtsdiagnose eines SMT untersucht wurden, retrospektiv zusammengestellt und analysiert. In 100 % der Fälle mit einer extraluminale Kompression wurde durch die EUS die richtige Diagnose gestellt. Die schichtenbezogene Lokalisation der SMT im Ösophagus wurde durch die EUS in 97 % der Fälle richtig erkannt. Die am häufigsten diagnostizierten SMT im Ösophagus waren Granularzelltumore.

Im Magen und Duodenum erwiesen sich 100 % der auf die Submukosa begrenzten SMT und 100 % aller echodichten Läsionen mit oder ohne Beteiligung der Muscularis propria als benigne. Bei diesen benignen Befunden handelte es sich vorwiegend um Lipome, ektopes Pankreasgewebe und Narbengewebe. Bei der Beurteilung der Dignität von SMT im Magen und Duodenum konnten durch Anwendung der üblichen endosonographischen Malignitätskriterien maligne Befunde in 29,6 % der Fälle richtig diagnostiziert werden. Mit zusätzlicher Berücksichtigung der Größe > 3,5 cm wurden insgesamt 57 % der malignen SMT richtig erkannt. Bei weiteren 21 % der unter Berücksichtigung der Größe als malignomverdächtig eingestuften SMT handelte es sich zwar um benigne, aber aufgrund des Malignitätspotentials um resektionsbedürftige Tumore. Diese Ergebnisse untermauern den wichtigen Stellenwert der EUS, zumal die Überlegenheit der EUS gegenüber der Endoskopie bei der Bestimmung der Tumorgöße in dieser Arbeit sehr deutlich wird. 14 % der als malignomverdächtig eingeordneten Befunde waren benigne und nicht resektionsbedürftig und 7 % der malignen Befunde wurden fälschlicherweise als benigne diagnostiziert. Sowohl im Ösophagus als auch im Magen und Duodenum war die endoskopische Resektion der auf die Submukosa begrenzten SMT komplikationslos möglich. Sowohl im Ösophagus als auch im Magen und Duodenum war bei allen Befunden mit Befall der Muskelschicht die endoskopische Technik der ENUKLEATION/ Dissektion erforderlich. Während im Ösophagus alle auf die Submukosa

begrenzten SMT durch die Polypektomietechnik entfernt wurden, war im Magen bei dieser Lokalisation der Tumore in 54 % der Fälle die Enukleation erforderlich.

Die tiefe bzw. breitflächige Beteiligung der Muscularis propria erwies sich als wesentlicher limitierender Faktor für die endoskopische Resektion. Hinzu kommt, dass wegen der Echotextur von Muskelschicht und echoarmen SMT und die Wachstumsart von GIST mit Verdrängung der Muskelfasern, die genaue Eindringtiefe des Tumors in der Muskelschicht endosonographisch kaum zu erfassen ist.

Diese Arbeit zeigt, dass ein großer Teil SMT im oberen GI-Trakt endoskopisch therapierbar sind. Die Grenzen der endoskopischen Therapie werden kritisch diskutiert. Aus den Ergebnissen der Arbeit wird deutlich, dass die EUS nicht nur in der Diagnostik der SMT hinsichtlich Natur und Dignität, sondern auch einen, bei der Wahl des resektiven Verfahrens und bei der Wahl der endoskopischen Resektionstechnik, unverzichtbaren Beitrag leistet.

7 Literaturverzeichnis

Agaimy, A., Bauer, S., Beham, A., Bertolini, J., Haller, F., Koschny, R., Maier, J., Montemurro, M., Perez, D., Schaefer, I. M., Schildhaus, H. U., Wurst, C., Cameron, S. (2015): Gastrointestinal stromal tumours (GIST)-development in pathology, surgery and medical therapy. Developed during the 10th German GIST-meeting. Göttingen. *Z. Gastroenterol*, 53 (3), 235-43

Akahoshi K., Sunida Y., Matsui M. et al. (2007): Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol*, 13:2077-2082

Ando, N., Goto, H., Niwa, Y., Hirooka, Y., Ohmiya, N., Nagasaka, T., Hayakawa, T. (2002): The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest. Endosc*, 55 (1), 37-43

Bhutani, M. S. (2000): Interventional endoscopic ultrasonography: state of the art at the new millenium. *Endoscopy*, 32 (1), 62-71

Białek, A., Wiechowska-Kozłowska, A., Pertkiewicz, J., Polkowski, M., Milkiewicz, P., Karpińska, K., Ławniczak, M., Starzyńska, T. (2012): Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric subepithelial tumors (with video). *Gastrointest. Endosc*, 75, 276-286

Boyce, G. A., Sivak, Jr. M. V., Rosch, T., Classen, M., Fleischer, D. E., Boyce, Jr. H. W. (1991): Evaluation of submucosal upper gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound. *Gastrointest. Endosc*, 37, 449-54

Brand, B., Oesterhelweg, L., Binmoeller, K., Sriram, P. V., Bohnacker, S., Seewald, S. (2002): Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract. *Dig. Liver. Dis*, 34, 290-7

Caletti, G., Zani, L., Bolondi, L., Brocchi, E., Rollo, V., Barbara, L. (1989): Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of gastric submucosal tumor. *Gastrointest. Endosc*, 35, 413-8

Catalano, M. F. (1997): Endoscopic Ultrasonography for Esophageal and Gastric Mass Lesions. *The Gastroenterologist*, 5, 3-9

Chak, A., Canto, M. I., Rösch, T., Dittler, H. J., Hawes, R. H., Tio, T. L., Lightdale, C. J., Boyce, H. W., Scheiman, J., Carpenter, S. L., Van Dam, J., Kochman, M. L., Sivak, M. V. Jr. (1997): Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest. Endosc*, 45 (6), 468-73

Chang, K. J., Yoshinaka, I. R., Nguyen, P. (1996): Endoscopic ultrasound-assisted band ligation: a new technique for resection of submucosal tumors. *Gastrointest. Endosc*, 44 (6), 720-2

Chen H.T., Xu G.Q., Chen Y.P., Li Y.M.(2011): Sonographic features of duodenal lipomas in eight clinicopathologically diagnosed patients. *World J Gastroenterol*, 17(23): 2855-2859

Christopher, P. R., Kingsley, P. A., Bedi, H. S., Kwatra, K. S., Rathore, S., Da K. C. (2015): Large mid-esophageal granular cell tumor: benign versus malign. *Rare tumors*, 26, 7(2), 5772

Chun, S. Y., Kim, K. O., Park, D. S., Lee, I. J., Park, J. W., Moon, S. H., Baek, I. H., Kim, J. H., Park, C. K., Kwon, M. J. (2013): Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric subepithelial tumors that originate from the muscularis propria layer: a preliminary analysis of appropriate indications. *Surg. Endosc*, 27 (9), 3271-9

Fernández-Esparrach, G., Sendino, O., Solé, M., Pellisé, M., Colomo, L., Pardo, A., Martínez-Pallí, G., Argüello, L., Bordas, J. M., Llach, J., Ginès, A. (2010): Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and trucut biopsy in the diagnosis of gastric stromal tumors: a randomized crossover study. *Endoscopy*, 42 (4), 292-9

Harms, J., Schneider, A., Roesch, T., Böttcher, K. (2003): Minimal invasive, endogastrale, endoskopisch assistierte Resektion eines gastrointestinalen

Stromatumors des ösophagogastralen Übergangs: Erster Erfahrungsbericht. Chir. Gastroenterol, 19, 391-395

Hashimoto, H., Mitsunaga, A., Suzuki, S., Kurokawa, K., Obata, H. (1989): Evaluation of endoscopic ultrasonography. Surg. Endosc, 3, 173-81

Hyun, J. H., Jeon, Y. T., Chun, H. J., Lee, H. S., Lee, S. W., Song, C. W. (1997): Endoscopic resection of submucosal tumor of the esophagus: results in 62 patients. Endoscopy, 29, 65-70

Inoue, H., Ikeda, H., Hosoya, T., Onimaru M., Yoshida A., Eleftheriadis N., Maselli R., Kudo S. (2012): Submucosal endoscopic tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia. Endoscopy, 44 (3), 225-30

Jiao, C. H., Yang, S. P., Li, X. L., Ding, J., Xu, Y. H., Tao, G., Chen, L., Zhang, D. Q., He, X., Chen, W. K., Shi, R. H. (2013): Preliminary exploration on submucosal tunneling endoscopic resection for middle and lower esophagus submucosal tumors. Zhonghua Yi. Xue. Za. Zhi, 93 (30), 2388-91

Kajiyama T, Hajiro K, Sakai M, Inoue K, Konishi Y, Takakuwa H, Ueda S, Okuma M. (1996): Endoscopic resection of gastrointestinal submucosal lesions: a comparison between strip biopsy and aspiration lumpectomy. Gastrointest. Endosc, 44 (4), 404-10

Kawamoto, K., Yamada, Y., Furukawa, N., Utsunomiya, T., Haraguchi, Y., Mizuguchi, M., Oiwa, T., Takano, H., Masuda, K. (1997): Endoscopic submucosal tumorectomy for gastrointestinal submucosal tumors restricted to the submucosa: a new form of endoscopic minimal surgery. Gastrointest. Endosc, 46, 311-317 (a)

Kawamoto, K., Yamada, Y., Utsunomiya, T., Okamura, H., Mizuguchi, M., Motooka, M. (1997): Gastrointestinal submucosal tumors: evaluation with endoscopic US. Radiology, 205, 733-40 (b)

Khawaja, F.I. (1987): Pedunculated lipoma of the colon: risks of endoscopic removal. *South Med J*, 80, 1176-9

Kim, G. H., Park, do Y, Kim, S., Kim, D. H., Kim, D. H., Choi, C. W., Heo, J., Song, G. A. (2009): Is it possible to differentiate gastric GISTs from gastric leiomyomas by EUS? *World. J. Gastroenterol*, 15 (27), 3376-81

Kojima, T., Takahashi, H., Barra-Bianco, A., Kohsen, K., Fujita, R. (1999): Diagnosis of submucosal tumor of the upper GI tract by endoscopic resection. *Gastrointest. Endosc*, 50 (4), 516-22

Lamba, G., Gupta, R., Lee, B., Ambrale, S., Liu, D. (2012): Current management and prognostic features for gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Exp. Hematol. Oncol*, 1(1)14

Lambert, R., Caletti, G., Cho, E., Chang, K. J., Fusaroli, P., Feussner, H., Fockens, P., Hawes, R. H., Inui, K., Kida, M., Lightdale, C. J., Matos, C., Napoleon, B., Palazzo, L., Rösch, T., Van Dam, J. (2000): International Workshop on the clinical impact of endoscopic ultrasound in gastroenterology. *Endoscopy*, 32 (7), 549-84

Lee, I. L., Lin, P. Y., Tung, S. Y., Shen, C. H., Wei, K. L., Wu, C. S. (2006): Endoscopic submucosal dissection for the treatment of intraluminal gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Endoscopy*, 38 (10), 1024-8

Li, B., Liang, T., Wei, L., Ma, M., Huang, Y., Xu, H., Shi, X., Qin, C. (2014): Endoscopic interventional treatment for gastric schwannoma: a single-center experience. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*, 15, 7(10), 6616-25

Liu, B. R., Song, J. T., Kong, L. J., Pei, F. H., Wang, X. H., Du, Y. J. (2013): Tunneling endoscopic muscularis dissection for subepithelial tumors originating from the muscularis propria of the esophagus and gastric cardia. *Surg. Endosc*, 27 (11), 4354-9

Liu, B. R., Song, J. T., Qu, B., Wen, J. F., Yin, J. B., Liu, W. (2012): Endoscopic muscularis dissection for upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria. *Surg. Endosc*, 26 (11), 3141-8

Loftus, T. J., Kresak, J. L., Gonzalo, D. H., Sarosi, G. A. Jr, Behrns, K. E. (2015): Duodenal gangliocytic paraganglioma: A case report and literature review. *Int. J. Surg, Case Rep.* 8C, 5-8

Matsui, M., Goto, H., Niwa, Y., Arisawa, T., Hirooka, Y., Hayakawa, T. (1998): Preliminary results of fine needle aspiration biopsy histology in upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy*, 30 (9), 750-5

Meng, F. S., Zhang, Z. H., Shan, G. D., Chen, Y. P., Ji, F. (2015): Endoscopic submucosal dissection for the treatment of large gastric submucosal tumors originating from the muscularis propria layer: a single center study. *Z. Gastroenterol*, 53 (7), 655-659

Moon, J. S. (2012): Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in submucosal lesion. *Clin. Endosc*, 45 (2), 117-23

Motoo, Y., Okai, T., Ohta, H., Satomura, Y., Watanabe, H., Yamakawa, O. (1994): Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of extraluminal compressions mimicking gastric submucosal tumors. *Endoscopy*, 26, 239-42

Murata, Y., Yoshida, M., Akimoto, S., Ide, H., Suzuki, S., Hanyu, F. (1988): Evaluation of endoscopic ultrasonography for the diagnosis of submucosal tumors of the esophagus. *Surg. Endosc*, 2, 51-58

Nickl, N., Gress, F., Mc Clave, S., Fockens, P., Chak, A., Savides, T. (2002): Hypoechoic intramural tumor study: final report (abstract). *Gastrointest. Endosc*, 55, AB98

Nishida, T., Kawai, N., Yamaguchi, S., Nishida, Y. (2013): Submucosal tumors: Comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Digestive Endoscopy*, 25, 479–489

Öberg, K., Knigge, U., Kwekkeboom, D., Perren, A. (2012): ESMO Guidelines Working Group: Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 23 (7), 124-30

Okubo, K., Yamao, K., Nakamura, T., Tajika, M., Sawaki, A., Hara, K., Kawai, H., Yamamura, Y., Mochizuki, Y., Koshikawa, T., Inada, K. (2004): Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *J. Gastroenterol*, 39 (8), 747-53

Okubo, Y., Yokose, T., Tuchiya, M., Mituda, A., Wakayama, M., Hasegawa, C., Sasai, D., Nemoto, T., Shibuya, K. (2010): Duodenal gangliocytic paraganglioma showing lymph node metastasis: A rare case report. *Diagn. Pathol*, 5, 27

Palazzo, L., Landi, B., Cellier, C., Cuillerier, E., Roseau, G., Barbier, J.P. (2000): Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal submucosal stroma cell tumours. *Gut*, 46, 88-92

Philipper M., Hollerbach S., Gabbert H.E., Heikau S., Böcking A., Pomjanski N., Neuhaus H., Frieling T., Schumacher B. (2010): Prospective comparison of endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration and surgical history in upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy*, 42, 300-305

Polkowski, M, Butruk, E. (2005): Submucosal lesions. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 15 (1), 33-54

Polkowski, M. (2005): Endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of malignant submucosal tumors. *Endoscopy*, 37 (7), 635-45

Rösch, T., Dancygier, H. (1990): Endoskopischer Ultraschall für Diagnostik und Staging von Ösophagustumoren. *Internist*, 31, 113-118

Rösch, T., Lorenz, R., Dancygier, H., von Wickert, A., Classen, M. (1992): Endosonographic diagnosis of submucosal upper gastrointestinal tract tumors. *Scand. J. Gastroenterol*, 27, 1-8

Rösch, T., Kapfer, B., Will, U., Baronius, W., Strobel, M., Lorenz, R. (2002): Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand. J. Gastroenterol*, 37, 856-62

Rösch, T., Sarbia, M., Schumacher, B. (2004): Attempted endoscopic en bloc resection of mucosal and submucosal tumors using insulated-tip knives: a pilot series. *Endoscopy*, 36 (9), 788-801

Sarker, S., Gutierrez, J. P., Council, L., Brazelton, J. D., Kyanam Kabir Baig, K. R., Mönkemüller, K. (2014): Over-the-scope clip-assisted method for resection of full-thickness submucosal lesions of the gastrointestinal tract. *Endoscopy*, 46 (9), 758-61

Scherübl, H., Jensen, R. T., Cadiot, G., Stölzel, U., Klöppel, G. (2011): Management of early gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *World. J. Gastrointest. Endosc*, 3 (7), 133-9

Schlag, C., Wilhelm, D., von Delius, S., Feussner, H., Meining, A. (2013): EndoResect study: endoscopic full-thickness resection of gastric subepithelial tumors. *Endoscopy*, 45 (1), 4-11

Shen, E. F., Arnott, I. D., Plevris, J., Penman, I. D. (2002): Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and management of suspected upper gastrointestinal submucosal tumours. *Br. J. Surg*, 89, 231-5

Souquet, J. C., Napoleon, B., Pujol, B., Ponchon, T., Keriven, O., Lambert, R. (1993): Echoendoscopy prior to endoscopic tumor therapy - more safety? *Endoscopy*, 25, 475-8

Van der Noot, M. R., Eloubeidi, M. A., Chen, V. K., Eltoun, I., Jhala, D., Jhala, N., Syed, S., Chieng, D. C. (2004): Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer*, 25, 102 (3), 157-63

Voltaggio, L., Murray, R., Lasota, J., Miettinen, M. (2012): Gastric schwannoma- a clinicopathologic study of 51 cases and critical review of the literature. *Hum. Pathol*, 43 (5), 650-659

Wang, P. C., Wang, C. C., Hsu, C. S., Yue, C. T., Chen, J. H. (2012): Colon cancer with gastric invasion mimicking gastric submucosal tumor. *Gastrointest. Endosc*, 76 (1): 190-2

Waxman, I., Saitoh, Y., Raju, G.S., Watari, J., Yokota, K., Reeves, A.L., Kohgo, Y. (2002): High-frequency probe EUS-assisted endoscopic mucosal resection: a therapeutic strategy for submucosal tumors of the GI tract. *Gastrointest. Endosc*, 55 (1), 44-9

Wegener, M., Adamek, R. (1995): Puncture of submucosal and extrinsic tumors: is there a clinical need? Puncture techniques and their accuracy. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am*, 5, 615-623

Wiersema, M. J., Wiersema, L. M., Khurso, Q., Cramer, H. M., Tao, L. C. (1994): Combined endosonography and fine-needle aspiration cytology in the evaluation of gastrointestinal lesions. *Gastrointest. Endosc*, 40, 199-206

Williams, D. B., Sahai, A. V., Aabakken, L. (1999): Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single center experience. *Gut*, 44, 720-726

Wright, W., Wallis, P., Hunt, P.S. (1985): Haemorrhage from smooth muscle tumours of the upper gastro-intestinal tract. *Aust. N. Z. J. Surg*, 55 (4), 365-8

Yasuda, K., Nakajami, M., Kawai, K. (1986): Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis of submucosal Tumor of the Upper Digestive Tract. *Scand. J. Gastroenterol*, 21, 59-67

Yasuda, K., Nakajima, M., Yashida, S., Kiyota, K., Kawai, K. (1989): The diagnosis of submucosal tumors of the stomach by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest. Endosc*, 35, 10-5

Yoshikane, H., Suzuki, T., Yoshioka, N., Ogawa, Y., Hamajima, E., Hasegawa, N., Yokoi, T. (1995): Duodenal carcinoid tumor: endosonographic imaging and endoscopic resection. *Am. J. Gastroenterol*, 90, 642-4

Zhang, S., Chao, G. Q., Li, M., Ni, G. B., Lv, B. (2013): Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *Dig. Dis. Sci*, 58 (6), 1710-6

7.1 Abkürzungsverzeichnis

EA	Echoarm
ED	Echodicht
EL	extraluminal
EUS	Endosonographie
et al.	et alias.
FNAP	Feinnadelpunktion
H	homogen
IH	inhomogen
IL	intraluminal
IM	intramural
Mm	Millimeter
MP	Muscularis propria
M/SM	Mucosa/Submucosa
n	Anzahl
S	scharf
Se	Serosa
SS	Subserosa
US	unscharf

8 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn PD Dr. H. Grimm für die freundliche Überlassung des Themas. Seine wertvollen Ratschläge und kritischen Anregungen haben maßgeblich zum guten Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

9 Lebenslauf

Name Gesine Lüttich
Alter 39
Nationalität Deutsch
Geburtsdatum 15. Oktober 1975

1995 Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife am Siebengebirgs-gymnasium
Bad Honnef (Latinum)
1995-99 Studium der Medizin an der Georg-August-Universität Göttingen
1999-03 Studium der Medizin an der Christian-Albrechts-Universität Kiel
2003-04 AIP: St. Franziskus KH Köln

10/2004 Approbation

04/2005 - Medical Advisor; Takeda Pharma Aachen
09/2006

10/2006 Klinik am Ring, Köln (HNO)

Dissertation „Möglichkeiten und Grenzen der Endoskopie bei der Therapie submuköser Tumore im oberen Gastrointestinaltrakt: Stellenwert der Endosonographie“

Veröffentlichung Grimm, H., Schniewind, B., Kurths, G., Luettgies, J., Doniec, M.,
Kremer, B. (2002): Endosonography (EUS) is crucial for
selection of treatment modality in submucosal tumors (SMT) of
the upper GI-tract, Gastrointest. Endosc, 55, AB109

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die beigefügte Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Ich versichere außerdem, dass ich die beigefügte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und, dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Bonn, 06.09.2015

Gesine Lüttich