

Aus der Klinik für Innere Medizin I
mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, internistische
Intensivmedizin, Endokrinologie, Infektiologie, Rheumatologie, Ernährungs- und
Alterungsmedizin
(Direktor: Prof. Dr. Stefan Schreiber)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Möglichkeiten und Grenzen der endoskopischen Therapie und Stellenwert der
Endosonographie bei Tumoren der Papilla Vateri**

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

vorgelegt von
Inga Grimm
aus Delmenhorst

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Alexander Arlt, Klinik für Innere Medizin I mit dem Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie, Ernährungs- und Altersmedizin

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Becker, Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 23.10.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 23.10.2018

gez.: Prof.Dr.Johann Roider (Ausschussvorsitzender)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Anatomie und Funktion der Papilla Vateri und der Papilla minor.....	1
1.1.1	Makroskopische Anatomie der Papilla Vateri.....	1
1.1.2	Mikroskopische Struktur der Papilla Vateri.....	3
1.1.3	Funktion der Papilla Vateri.....	5
1.1.4	Anatomie und Funktion der Papilla minor.....	5
1.1.5	Funktion der Papilla Vateri und der Papilla minor abhängig von anatomischen Varianten des Pankreasgangsystems.....	6
1.2	Tumore der Papilla Vateri.....	8
1.2.1	Epidemiologische Daten.....	8
1.2.2	Pathogenese, histopathologische Eigenschaften und die Adenom-Karzinom Sequenz.....	9
1.2.3	Symptomatik.....	10
1.2.4	Endoskopische und endosonographische Diagnostik.....	10
1.2.5	Endoskopische Therapie.....	11
1.3	Ziele der Arbeit.....	11
2	Patientenkollektiv und Methoden.....	11
2.1	Patientenkollektiv.....	11
2.1.1	Selektion der Patienten.....	12
2.2	Methoden.....	12
2.2.1	Präinterventionelle Diagnostik.....	12
2.2.1.1	Endoskopie.....	12
2.2.1.2	Endosonographie.....	15
2.2.3	Histologie.....	16
2.2.4	Endoskopische Papillektomie.....	16
2.2.5	Nachuntersuchungen.....	21
2.2.6	Therapie der Adenomrezidive.....	21
3	Ergebnisse.....	23
3.1	Patientenselektion.....	23
3.2	Diagnostik.....	23

III

3.2.1 Befunde der Endoskopie.....	23
3.2.2 Befunde der Endosonographie.....	25
3.3 Therapie.....	26
3.3.1 Ergebnisse der Endoskopischen Papillektomie.....	26
3.3.2 Histologische Diagnosen: Vergleich von Zangenbiopsien vs Papillenresektate .	27
3.3.3 Komplikationen.....	29
3.3.4 Langzeitergebnisse.....	29
4 Diskussion.....	32
5 Zusammenfassung.....	37
6 Literaturverzeichnis.....	39
7 Danksagung.....	47
8 Erklärung.....	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Endoskopisches Bild einer Papilla Vateri.....	1
Abbildung 2: Anatomische Struktur der Papilla Vateri.....	2
Abbildung 3: Mündungsvarianten des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus.....	3
Abbildung 4: Muskulatur der Papilla Vateri.....	4
Abbildung 5: Embryonale Entwicklung des Pankreas.....	7
Abbildung 6: Varianten der Pankreasganganatomie.....	8
Abbildung 7: Exophytisch-polypös wachsendes Papillenadenom.....	13
Abbildung 8: Flaches exophytisches Papillenadenom.....	13
Abbildung 9: Intraampulläres Papillenadenom mit glatter Papillenoberfläche.....	14
Abbildung 10: Partiell sichtbares intraampulläres Papillenadenom.....	14
Abbildung 11: Auf die Mukosa begrenzter Papillentumor.....	15
Abbildung 12: Intraduktal wachsendes Papillenadenom.....	16
Abbildung 13: Endoskopische Papillektomie – Ansetzen der Schlinge.....	17
Abbildung 14: Endoskopische Papillektomie – Positionierung der Schlinge.....	17
Abbildung 15: Endoskopische Papillektomie – Resektion.....	18
Abbildung 16: Endoskopische Papillektomie – Zn. vollständiger Resektion.....	19
Abbildung 17: Papillotomie der Pankreasgangöffnung nach EP.....	20
Abbildung 18: Papillotomie der Gallengangöffnung nach EP.....	21
Abbildung 19: Prophylaktisches Pankreasgangstenting bei Adenomrezidiv.....	22
Abbildung 20: APC Therapie bei Adenomrezidiv.....	22
Abbildung 21: Endo- und exophytisch wachsender Tumor.....	24
Abbildung 22: Breitflächiges Papillenadenom.....	24
Abbildung 23: Grosses Adenom der Papillenregion.....	25
Abbildung 24: Rezidivfreie Papillenregion nach endoskopischer Papillektomie.....	30
Abbildung 25: Flaches Adenomrezidiv nach endoskopischer Papillektomie.....	31

APC	Argon Plasma Koagulation
EUS	Endosonographie
EP	Endoskopische Papillektomie
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis coli
HGD	High grade Dysplasie
LGD	Low grade Dysplasie
NET	Neuroendokriner Tumor
PA	Papillenadenom
EPT	Endoskopische Papillotomie
ZB	Zangenbiopsien

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Funktion der Papilla Vateri und der Papilla minor

1.1.1 Makroskopische Anatomie der Papilla Vateri

Die Papilla Vateri umfasst die in der Duodenalwand gelegene Endstrecke bzw. den Mündungsbereich von Ductus choledochus und Ductus pancreaticus major (Fischer u. Zhou 2000). Sie bildet ein im Mittel 11,7 mm langes röhrenförmiges Gebilde, dessen Anteil zumeist etwas in das Duodenum hineinragt (Newmann et al. 1958).

Sie stellt sich als kleine polypartige Erhabenheit am distalen Ende einer länglichen Schleimhautfalte dar, die durch den Verlauf des Ductus choledochus zwischen Pankreaskopf und Hinterwand des Duodenum entsteht (Netter 2000). Die Papillenmündung, der Porus papillae, wird von einer triangulären Schleimhautfalte der Duodenalmukosa eingenommen. Am kaudalen Rand der Papille kann eine frenulumartige Longitudinalfalte ausgebildet sein. Eine zentrale Ausweitung der Papille wird als Ampulla Vateri bezeichnet (Fischer u. Zhou 2000).

(Abbildung 1)

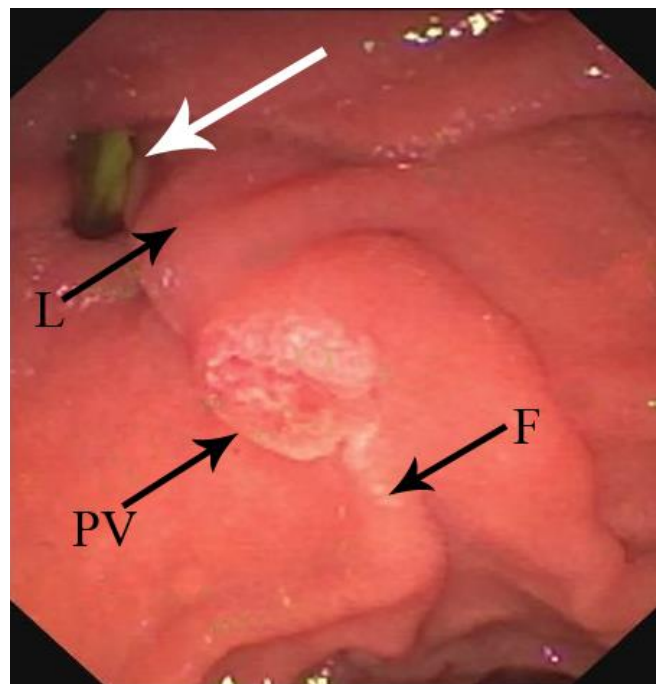


Abbildung 1: Endoskopisches Bild einer Papilla Vateri (PV)

Zu sehen sind die Längsfalte (L), das Frenulum (F) und als Nebenbefund ein juxtapapilläres Divertikel (Pfeil).

Die Papilla Vateri untergliedert sich in:

common channel (ampullopankreatobiliäres Gangsegment),
biliäres Gangsegment (distaler Ductus choledochus),
pankreatisches Gangsegment (distaler Ductus pancreaticus) und
Ampullooduodenum (Fischer u. Zhou 2003).

Da der common channel oftmals etwas aufgeweitet ist, wird dieser Teil auch als Ampulle bezeichnet (**Abbildung 2**).

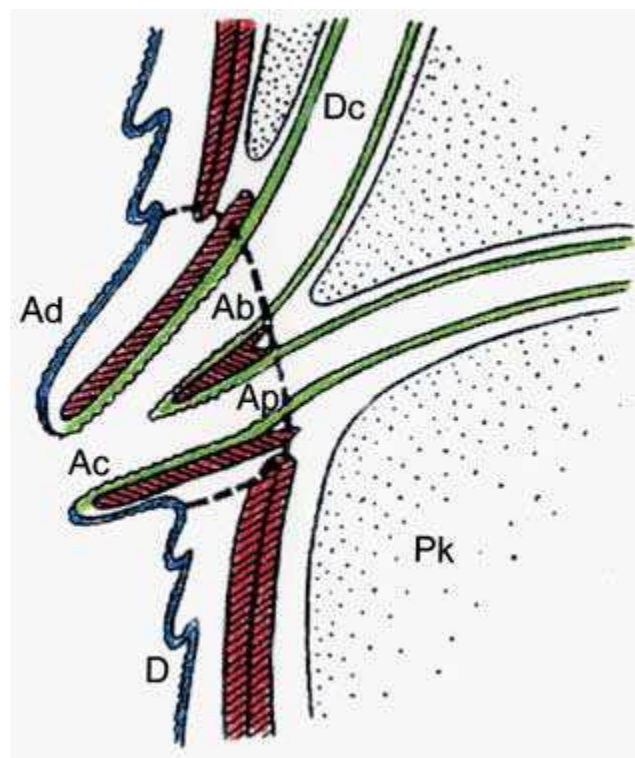


Abbildung 2: Anatomische Struktur der Ampulla Vateri - Schematische Darstellung

Ab ampullobiliäres Gangsegment, **Ap** ampullopankreatisches Gangsegment, **Ac** Common Channel, **Ad** Ampullooduodenum, **Da** Ductus choledochus, **Pk** Pankreaskopf, **D** Duodenum (Fischer u. Zhou 2003)

Es gibt drei anatomische Varianten der Papilla Vateri, die durch die Mündungs-, Zusammenfluss- und Verlaufsvarianten von Ductus choledochus, Ductus pancreaticus major und Ductus pancreaticus minor zustande kommen: Meistens (ca. 85 %) münden Gallengang und Pankreashauptgang präpapillär ineinander und bilden dann einen common channel mit oder ohne ampulläre Weitung. Wenn Ductus choledochus und Ductus pancreaticus zwar gemeinsam in der Papilla Vateri münden, deren Gänge aber durch ein Septum getrennt bleiben, existiert

keine Ampulle im engeren Sinne (5 %). Außerdem können Ductus pancreaticus und Ductus choledochus an getrennten Stellen ins Duodenum münden (9 %) (Avisse et al. 2000) (**Abbildung 3**).

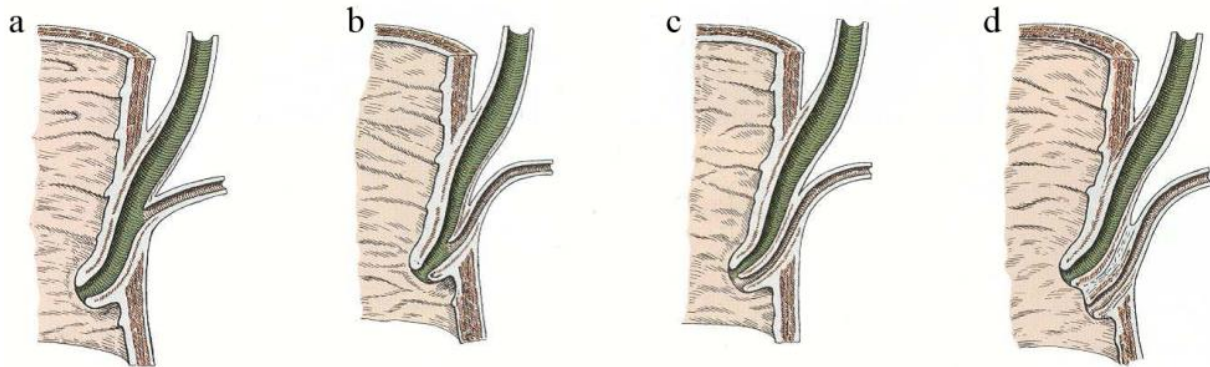


Abbildung 3: Mündungsvarianten des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus

a) Einmündung des Ductus pancreaticus in den Ductus choledochus außerhalb der Darmwand. **b)** Gemeinsame Mündung von Ductus choledochus und Ductus pancreaticus. **c)** Gemeinsame Mündung beider Gänge, deren Lumina getrennt sind. **d)** Ausbildung einer Papilla bipartita durch getrennte Mündung von Ductus choledochus und Ductus Pancreaticus (Köpf-Maier 2000)

1.1.2 Mikroskopische Struktur der Papilla Vateri

Strukturelle Bestandteile der Papilla Vateri sind die Tela mucosae, die Tela muscularis des Sphincter Oddi, und die Tela Adventitia (Födisch 1972). Wegen des Bezuges zu dieser Arbeit wird hier auf die Tela mucosae und den Sphincter Oddi eingegangen.

Die Mukosa der Papille ist gekennzeichnet durch hohen, dicht stehenden Schleimhautfalten, mukösen Drüsen und endokrinen Zellen. (Fischer u. Zhou 2000). Die Schleimhautfalten sind mit hochzylindrischem Epithel ausgekleidet. Dazwischen finden sich Becherzellen die in ihrer Zahl zum Ostium hinzunehmen, neuroendokrine Zellen und vereinzelte Paneth-Zellen. Im Stroma finden sich wenige Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen. Im Stroma und in der angrenzenden Tela muscularis sitzen mukoide Drüsen, die in den Rezessus zwischen den Schleimhautfalten münden. Meist durchziehen kleine akzessorische Pankreasgänge die Papillenmuskulatur. Diese können sowohl in der Lichtung der Papille oder unmittelbar

peripapillär direkt in das Duodenum münden. Diese Gänge drainieren ektopisches Pankreasgewebe, die in den Strukturen der Papille oder, häufiger, unmittelbar benachbart der Papille liegen (Fischer u. Zhou 2000).

Der Sphincter Oddi: Die Sphinktermuskulatur der Papilla Vateri, die von Oddi 1887 beschrieben wurde, besteht aus einem scheringitterartigen glattemuskulären Gerüst, das in der Muscularis propria des Duodenum verankert ist (Fischer u. Zhou 2000).

Oliveros u. Rhode (1969) gliedern die Sphinktermuskulatur in ein mündungsnahes "oberflächliches" und ein die Mündungsregion von Ductus choledochus und Ductus pancreaticus major betreffendes "tiefes" System auf.

Differenziert werden von der Papillenmündung beginnend:

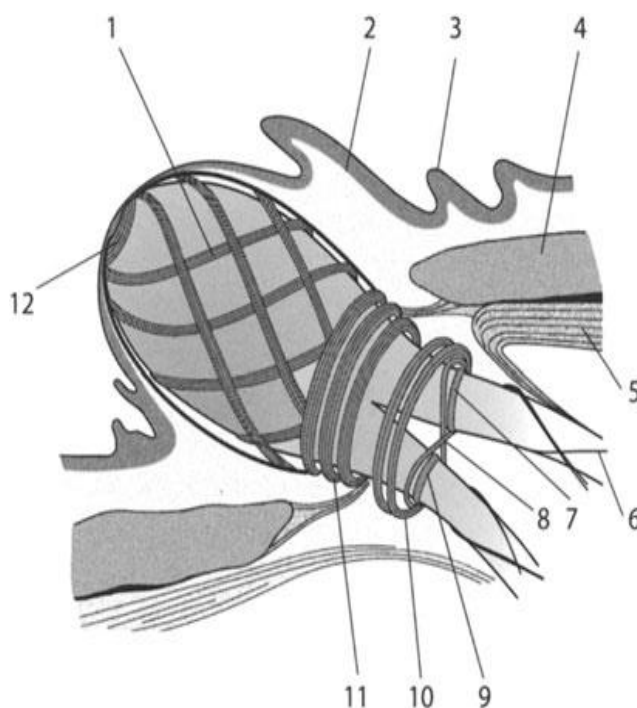
1. **Das "oberflächliche" System.** Es setzt sich zusammen aus einem

- Musculus sphincter pori papillae (zirkulärer Faserverlauf),
- Musculus sphincter corporis papillae (scherengitterartiger Faserverlauf),
- Musculus sphincter basis papillae (zirkulärer Faserverlauf).

2. **Das "tiefe" System,** das heißt, das mündungsferne System. Es besteht aus einem

- gemeinsamen Choledochus-Pancreaticus-Sphinkter,
- gekreuzten Choledochus-Pancreaticus-Kanalsphinkter,
- Sphinkter des Ductus pancreaticus major,
- Choledochussphinkter (**Abbildung 4**)

Abbildung 4: Muskulatur der Papilla Vateri - Schematische Darstellung



1 Musculus sphincter corporis papillae, 2 Lamina muscularis mucosae, 3 Mucosa duodeni, 4 Stratum circulare muscularis, 5 Stratum longitudinale muscularis, 6 spiralförmige Muskelfasern des Ductus choledochus, 7 Choledochus-Sphinkter, 8 gekreuzter Sphinkter von Ductus choledochus und Ductus pancreaticus, 9 Sphinkter des Ductus pancreaticus, 10 gemeinsamer Choledochus-Pancreaticus-Sphinkter, 11 Musculus sphincter basis papillae, 12 Musculus sphincter pori papillae (Oliveros u Rhode 1969)

1.1.3 Funktion der Papilla Vateri

Die Funktion der Papille besteht im Wesentlichen darin, den Abfluss von ca. 600 ml Galle und ca. 1500 ml Pankreassekret täglich in das Duodenum zu regulieren. Diese regulierende Funktion ist durch die Aktivität des Sphincter Oddi mit seiner Sperrfunktion durch seine basale tonische Aktivität einerseits und seiner Pumpfunktion andererseits möglich. Darüber hinaus bewirken Sphinkterkompressionen und Sekretionsdruck der hepatischen Gallesekretion die Füllung der Gallenblase.

Die Aktivität des Sphincter Oddi unterliegt nicht nur einer endokrinen und parakrinen Steuerung, sondern auch den Einflüssen des autonomen Nervensystems (Fischer u. Zhou 2000). Die bedeutsamste Substanz für die hormonelle Regulierung der Aktivität des Sphincter Oddi und die des Galleabflusses ist das in den duodenalen APUD- Zellen gebildete Cholezystokinin. Die Produktion dieses Hormons wird im wesentlichen durch die im Duodenalsaft enthaltenen Produkte der duodenalen Lipolyse und Aminosäuren stimuliert. (Fischer u. Zhou 2000). Die Papille erfüllt darüber hinaus auch noch eine Ventilfunktion gegen den Einstrom von Duodenalsekret in die Gallenwege bzw. in den Pankreasgang. Dazu trägt der besondere Aufbau der Papillenschleimhaut bei. Während die hohen und dichtstehenden Schleimhautfalten im Endteil der Papille längst verlaufen, weist die Schleimhaut im Ampullenbereich ein Querverlauf dieser Falten auf. Eine weitere Besonderheit der Papillenschleimhaut ist die Verbindung der Falten untereinander durch kleine Segel, wodurch sich ein dichtes Netz von taschenförmigen Klappen bilden. Aufgrund ihrer Anordnung begünstigen sie den Sekretabfluss in das Duodenum und verhindern einen Sekretrückfluss (Fischer u. Zhou 2000).

1.1.4 Anatomie und Funktion der Papilla minor

Die Papilla minor ist zwar nahezu immer ausgebildet aber sehr häufig makroskopisch schwer zu identifizieren. Sie liegt ca. 2cm proximal der Papilla Vateri und ist etwas weiter medial lokalisiert. In ihr mündet der Ductus accessorius oder Ductus Santorini (Netter 2000, Fischer u. Zhou 2000). Die Untersuchung von Duodenopankreatektomiepräparaten zeigten, dass in 73 % der untersuchten Resektate der akzessorische Pankreasgang blind in der Papilla minor endet, die von Duodenalschleimhaut überzogen ist und in der Tiefe im Wesentlichen von Pankreasgewebe aufgebaut ist. In den restlichen Fällen war eine Mündung des Ductus accessorius in der Papilla minor histologisch nachweisbar. Nur in diesen Fällen war das papillare Pankreasgangsegment von glatten Muskelfasern umgeben (Ohta et al. 1991). Die Muskelfasern sind vorwiegend in Längsrichtung und helikal orientiert. Durch Kontraktion

bewirken sie eine Öffnung der Papillenmündung und erlauben hierdurch den Abfluss des Pankreassekretes in das Duodenum (Ohta et al. 1991). Elastische Fasern scheinen für einen passiven Verschlussmechanismus in der Ruhephase verantwortlich zu sein (Valverde-Barbato de Prates et al. 1996). Die Schleimhaut der Lichtung der Papilla minor kann in blattähnlichen Falten aufgeworfen sein, die von schleimbildendem Zylinderepithel ausgekleidet sind. Die Muskelfasern sind von kleinen Nerven und Ganglionzellen durchsetzt (Frierson 1989).

1.1.5 Funktion der Papilla Vateri und der Papilla minor abhängig von anatomischen Varianten des Pankreasgangsystems.

Die anatomischen Varianten des Pankreasgangsystems sind entwicklungsgeschichtlich bedingt. Das Ausmaß in dem die major und die minor Papille an der Drainage des Pankreassekretes beteiligt sind hängt von Verlaufsvarianten des Ductus pancreaticus major und des Ductus pancreaticus minor ab, die entwicklungsgeschichtlich begründet sind.

Das Pankreas entwickelt sich aus der Verschmelzung einer ventralen und einer dorsalen Anlage. Während sich aus der ventralen Anlage der dorsale Anteil des Pankreaskopfes und der Processus uncinatus entwickelt, entsteht aus der dorsalen Anlage der ventrale Anteil des Pankreaskopfes, den Korpus und den Schwanz der Pankreas (Schulte 1994). Gleichzeitig kommt es im Pankreaskopf zu einer Verbindung zwischen den Gängen beider Anlagen. Als Folge dieses Entwicklungsprozesses wird das Pankreas meistens vorwiegend über den Gang der ventralen Anlage drainiert, der in der Papilla major mündet. Der Gang der dorsalen Anlage mündet in der Papilla minor (Schulte 1994). Der embryonale Entwicklungsprozess wird in **Abbildung 5** schematisch dargestellt.

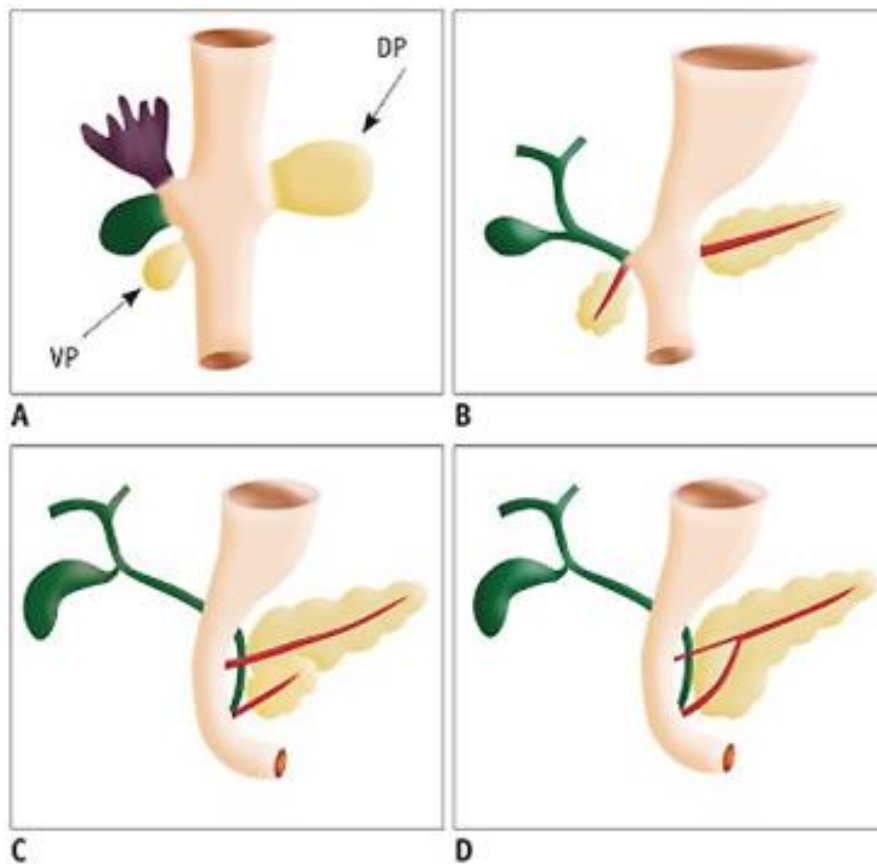


Abbildung 5: Embryonale Entwicklung des Pankreas-schematische Darstellung

A ventrale Pankreasanlage (VP), dorsale Pankreasanlage (DP), **B** Gangausbildung in der ventralen und dorsalen Anlage, **C** Verschmelzung der ventralen und dorsalen Anlage, **D** Verbindung der Gänge beider Anlagen (Türkvatan et al. 2013)

Folge einer fehlenden Fusion beider Anlagen ist das Pankreas divisum, das die häufigste congenitale Anomalie der Pankreas darstellt. Beim Pankreas divisum wird ein Teil des Pankreaskopfes (ventrale Anlage) über die major Papille, der größte Teil des Organs (dorsale Anlage) jedoch über die minor Papille drainiert. Bei der Untersuchung der Befunde von Patienten, bei denen aus unterschiedlichen Gründen eine endoskopische retrograde Darstellung des pankreatobiliären Systems (ERCP) wurde, wurde eine Inzidenz des Pankreas divisum von ca. 6% nachgewiesen (Cotton 1980, Delhay et al. 1985).

In einer Übersichtsarbeit (Türkvatan et al. 2013) wurden die Ergebnisse von Kernspintomographischen Untersuchungen über die Varianten der Pankreasganganatomie (Mortele et al. 2006) schematisch dargestellt (**Abbildung 6**).

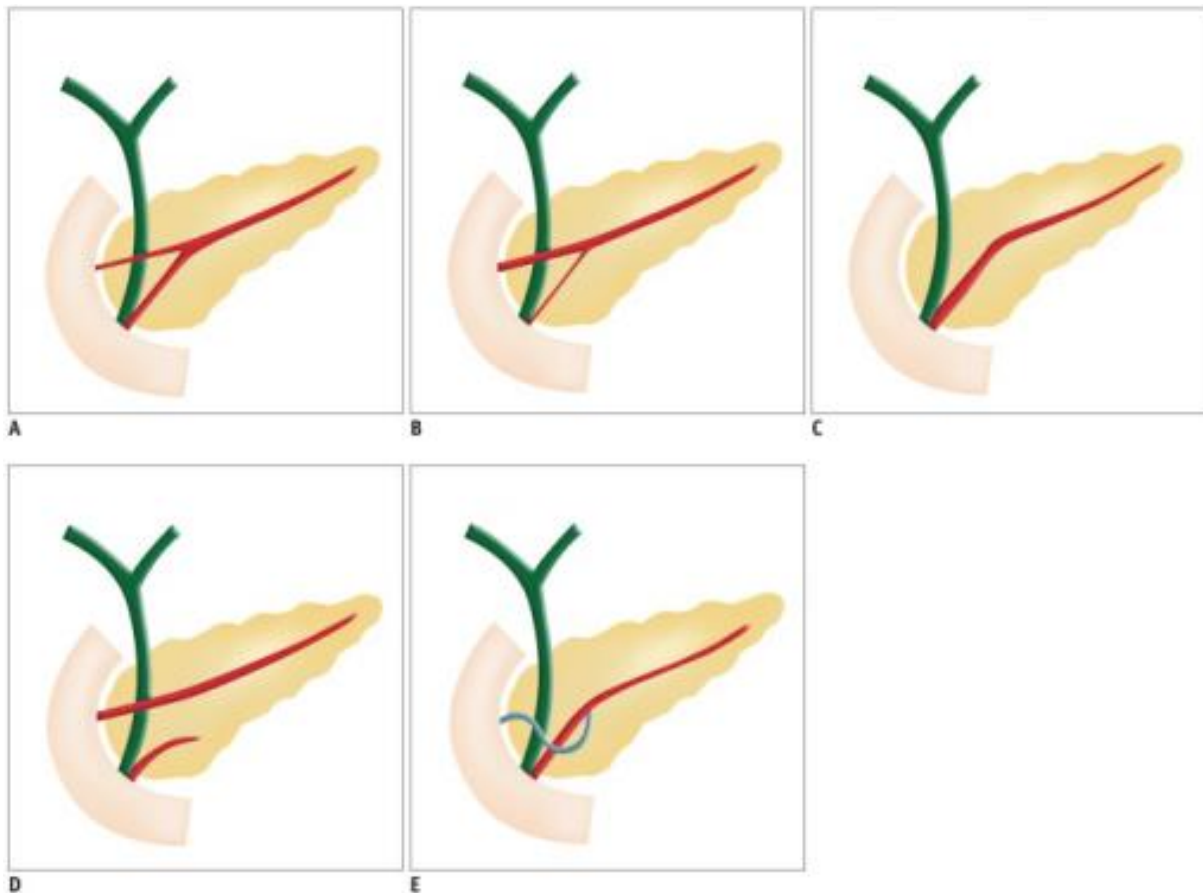


Abbildung 6: Varianten der Pankreasganganatomie A dominanter Ductus Wirsungianus mit darstellbaren Ductus Santorini, B dominanter Ductus Santorini, C Ductus Santorini nicht nachweisbar, D klassisches Pankreas divisum, E Ductus Santorini mit atypischen Verlauf und Verbindung mit einem Seitenast des Ductus Wirsungianus (Türkvatan et al. 2013)

1.2 Tumore der Papilla Vateri

1.2.1 Epidemiologische Daten

Tumore der Papilla Vateri stellen eine heterogene Gruppe von unterschiedlichen Tumorentitäten dar, wobei die meisten epithelialer Herkunft sind. Die häufigsten gutartigen Tumore der Papille sind die Papillenadenome (PA). Mit einer Prävalenz von 0,04 % - 0,12 % gehören sie zu den seltenen Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Pandolfi et al. 2008).

Papillenkarzinome sind relativ selten und stellen ca. 6% der Karzinome in der Region des Pankreaskopfes dar (Howe et al. 1998).

1.2.2 Pathogenese, histopathologische Eigenschaften und die Adenom-Karzinom Sequenz:

Im Bereich der Papille treffen zwei verschiedene Schleimhauttypen aufeinander und sie ist dauerhaft drei unterschiedlich zusammengesetzten Sekreten ausgesetzt. Diese anatomisch-physiologischen Besonderheiten wurden als mögliche prädisponierende Faktoren für die Entstehung von Adenomen und Karzinomen der Papille diskutiert (Kimura et al. 1994, Fischer u. Zhou 2000). Bei den PA steht histologisch ein tubulärer oder ein villöser Aufbau im Vordergrund. Tumorzotten und Tumordrüsen sind von hohem Zylinderepithel ausgekleidet. Becherzellen lassen sich fast immer, argentafine Zellen und Panethzellen häufig nachweisen (Yamaguchi u. Enjoji 1992).

Bei hoher Differenzierung haben die Tumorzellen einen Bürstensaum. Bei leichter Dysplasie (LGD) lassen sich CEA und CA 19.9 an der apikalen Zellmembran nachweisen. Mit zunehmender Dysplasie werden diese Glykoproteine auch diffus zytoplasmatisch exprimiert (Yamaguchi u. Enjoji 1992).

Über 95% der gutartigen Papillentumore sind Adenome vom intestinalen Typ. Sie haben einen tubulären, villösen oder gemischten tubulovillösen Aufbau (Fischer u. Zhou 2004). PA können sich aus der Mucosa vom intestinalen Typ oder aus der Schleimhaut entwickeln, die sowohl die Lichtung der Papille bzw. den intrapapillären Abschnitt des Gallenganges bzw. des Pankreasganges auskleidet. Dem entsprechend können diese Adenome Vorstufe für ein Adenokarzinom vom intestinalen Typ bzw. vom pankreatobiliären Typ sein (Fischer u. Zhou 2004). Allerdings sind bei Karzinomen vom pankreatobiliären Typ im Gegensatz zu Karzinomen vom intestinalen Typ sehr häufig keine Adenomanteile nachweisbar (Matsubayashi et al. 1999). Das Risiko eines Karzinoms der Papille steigt mit dem Anteil villöser Komponenten und mit Zunahme des Dysplasiegrades. (Wittekind u. Tannapfel 2001, Fischer u. Zhou 2003, Stolte u. Pscherer 1996)

PA unterliegen einer ähnlichen Adenom-Karzinom Sequenz wie die Adenome des Colons (Scarpa et al. 1993, Seifert et al. 1992, Sellner et al. 1986, Stolte u. Pscherer 1996) und stellen somit prä-maligne Läsionen mit einer Entartungsrate von 25 bis 85% für das sporadische Adenom und von ca. 4% bei Patienten mit Familiärer Adenomatöser Polyposis coli (FAP) (Adler et al. 2006, El Hajj u. Cote 2013, Ghidrim et al. 2009).

1.2.3 Symptomatik

Ein großer Teil der Papillenadenome (PA) sind symptomlose endoskopische Zufallsbefunde, andere werden durch die endoskopische Diagnostik festgestellt, die wegen einer sonographisch aufgefallenen symptomlosen Gallen- und/ oder Pankreasgangdilatation durchgeführt wird. Seltener können PA primär durch eine Cholestase, Oberbauchschmerzen, Pankreatitis oder Blutungen auffallen (Catalano et al. 2004, Irani et al. 2009, Will et al. 2013)

1.2.4 Endoskopische und endosonographische Diagnostik

Bei endoskopischem Verdacht eines Papillentumors werden zur Sicherung der Diagnose Zangenbiopsien (ZB) aus der Oberfläche des Befundes entnommen.

Mehrere Autoren haben darauf hingewiesen, dass bei PA der makroskopische Aspekt und die aus der Oberfläche dieser Tumore entnommenen ZB häufig nicht ausreichend sind, um eine definitive histologische Diagnose zu stellen. Während histologisch an der Oberfläche noch ein Adenom mit leichten Dysplasien zu diagnostizieren ist, kann in tieferen Abschnitten der Neoplasie eine hochgradige Dysplasie (HGD) oder bereits ein invasives Karzinom vorliegen (Beger et al. 1999, Elek et al. 2003, Heinzow et al. 2012, Stolte u. Pscherer 1996, Wittekind u. Tannapfel 2001, Yamaguchi u. Enjoji 1990)

Bezüglich des Stellenwertes der Endosonographie wird, im Vergleich mit der Histologie des Resektates über Allgemeine Trefferquoten der EUS von ca. 80% bis 85 % bei der Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors berichtet (Ito et al. 2007, Okano et al. 2014, Ridity et al. 2015) Bei der Erfassung einer Beteiligung des präpapillären Pankreas und oder Gallenganges beim PA liegen Berichte über eine Sensitivität der Endosonographie von 80% bis 90 % vor (Ito et al. 2007, Katsinelos et al. 2006, Okano et al. 2014). Berichtet wurde über noch bessere Ergebnisse bei der Beurteilung von frühinvasiven Karzinomen und Befall der präpapillären Gänge durch die Anwendung des intraductalen Ultraschalls (Ito et al. 2007). Diese Ergebnisse konnten von anderen Untersuchern jedoch nicht reproduziert werden (Okano et al. 2014). Der Stellenwert und die Bedeutung der EUS für das therapeutische Vorgehen bei PA, insbesondere hinsichtlich der Erfassung frühinvasiver Karzinome ist bisher jedoch nicht eindeutig definiert (Han et al. 2015, Moon 2014).

1.2.5 Endoskopische Therapie

Bei der Behandlung der PA hat die endoskopische Resektion der Papille - die endoskopische Papillektomie (EP) - in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen (Ahn et al. 2013, Bohnacker et al. 2005, Catalano et al. 2004, De Palma 2014, Napoleon et al. 2014, Will et al. 2013). Das technische Vorgehen bei der EP ist bisher allerdings nicht standardisiert (Aiura et al. 2003, Bohnacker et al. 2006, Desilets et al. 2001, Han et al. 2015, Ito et al. 2012, Izumi et al. 1998, Katsinelos et al. 2006, Moon et al. 2014, Soma et al. 2015) und die angewandten Kriterien für die Selektion der Patienten sehr heterogen (Bohnacker et al. 2005, De Palma et al. 2014, Ghidrim et al. 2009, Iwama et al. 1994, Kim et al. 2009, Moon et al. 2014, Yoon et al. 2007). Große Unterschiede sind auch hinsichtlich der Angaben zum Erfolg der EP und zu den Komplikationsraten der Methode zu verzeichnen. (De Palma et al. 2014, Igarashi et al. 2010, Irani et al. 2009, Moon et al. 2014, Napoleon et al. 2014, Ridity et al. 2013, Shamel et al. 2014, Tsuji et al. 2015).

1.3 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollen die Ergebnisse der EP bezüglich der vollständigen Resektion der PA als auch die Langzeitergebnisse und die Limitationen der endoskopischen Behandlung untersucht werden. Des Weiteren sollten auch die Ergebnisse der Endosonographie untersucht und ihr Einfluss auf das therapeutische Vorgehen festgestellt werden.

2 Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Juli 1992 bis Februar 2016 wurden im UKSH-Campus Kiel 97 Patienten mit makroskopischem Verdacht auf ein PA in die Studie eingeschlossen.

Die Kriterien für die Selektion der Patienten für eine EP, die unter 2.1.1 beschrieben werden, und das Vorgehen bei der EP wurden vorab festgelegt. Die Auswertung der Befunde und Ergebnisse erfolgte retrospektiv.

2.1.1 Selektion der Patienten

Patienten mit dem Nachweis eines invasiven Karzinoms in den Biopsien, endosonographisch festgestellter Infiltration der muscularis propria der Duodenalwand oder einem longitudinalen intraductalen Wachstum > 1 cm im Gallengang wurden ausgeschlossen und chirurgisch bzw. endoskopisch palliativ behandelt. Der Nachweis eines invasiven Karzinoms im endoskopischen Resektat stellte in dieser Studie eine Indikation zur chirurgischen Therapie dar. Diese Patienten wurden nicht weiter endoskopisch therapiert bzw. kontrolliert. Eine Ausnahmesituation ergab sich bei zwei Patienten, die eine chirurgische Therapie ablehnten. Einmal erfolgte die EP trotz Nachweis eines invasiven Karzinoms in den ZB. Der andere dieser zwei Patienten wies ein frühinvasives Karzinom im endoskopischen Resektat auf. Die Befunde, die zu einem von den Selektionskriterien abweichenden Vorgehen führten, sind ausführlich unter 3.1 und 3.3.1 beschrieben.

2.2 Methoden

2.2.1 Präinterventionelle Diagnostik

2.2.1.1 Endoskopie

Bei dem makroskopischen Verdacht auf einen potentiell therapierbaren Befund wurden, zur Sicherung der Diagnose, initial Biopsien über eine Duodenoskop (Olympus) entnommen. Die Biopsieentnahme erfolgte in allen Fällen mit einer konventionellen Biopsiezange.

Bei exophytischen Tumoren (**Abbildung 7 und 8**) wurden die Biopsien aus der adenomatös veränderten Papillenoberfläche entnommen.



Abbildung 7: Exophytisch-polypös wachsendes Papillenadenom

Repräsentatives endoskopisches Bild eines vorwiegend exophytisch-polypös wachsenden PA

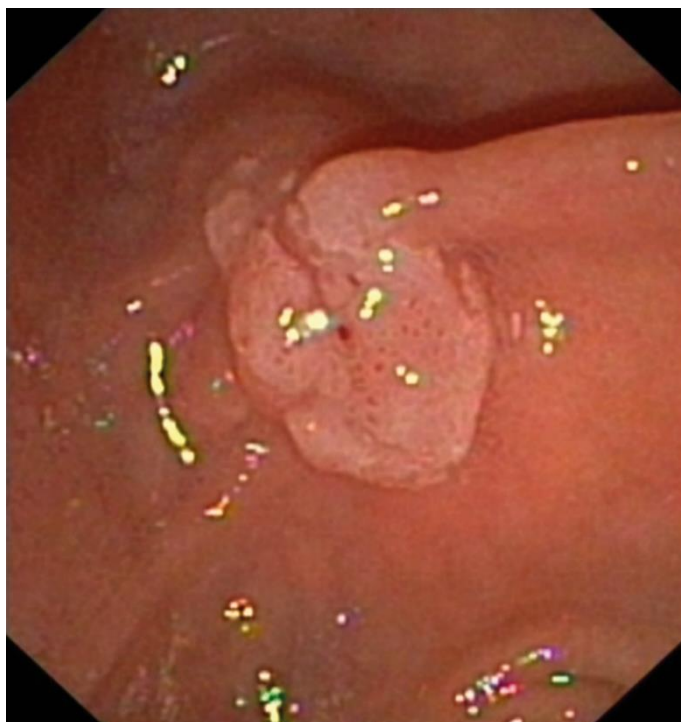


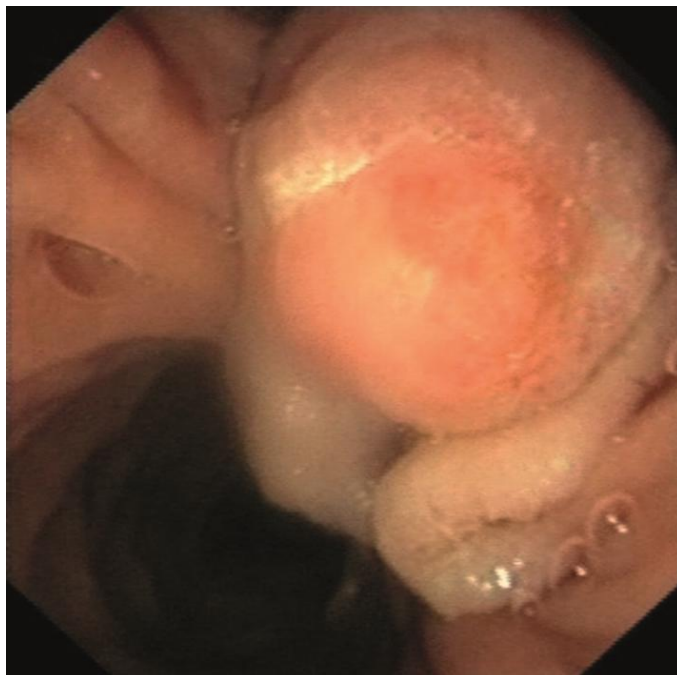
Abbildung 8: Flaches exophytisches Papillenadenom

Repräsentatives endoskopisches Bild eines flachen exophytischen PA

Bei Verdacht auf ein intraampulläres Wachstum (**Abbildung 9 und 10**) erfolgte die Biopsieentnahme aus dem Bereich der Papillenöffnung.



Abbildung 9: Endoskopisches Bild eines intraampullären Papillenadenoms mit glatter Papillenoberfläche



**Abbildung 10: Intraampulläres Papillenadenom
Im Bereich der Papillenöffnung sind Anteile des Adenoms zu sehen.**

2.2.1.2 Endosonographie (EUS)

Anschließend an die endoskopische Diagnostik wurde eine Endosonographie der Papillenregion und des pankreatobiliären Systems durchgeführt. Die endosonographische Diagnostik erfolgte in allen Fällen mit Echoendoskopen mit radialem Bildaufbau (Olympus/Aloka oder Hitachi/Pentax Endoskop/Prozessor, 7,5 bis 12 mHz). Ziel der Endosonographie war der Ausschluss einer Infiltration der Muskularis propria und die Erfassung einer intraductalen Ausbreitung des Papillentumors (**Abbildung 11 und 12**).

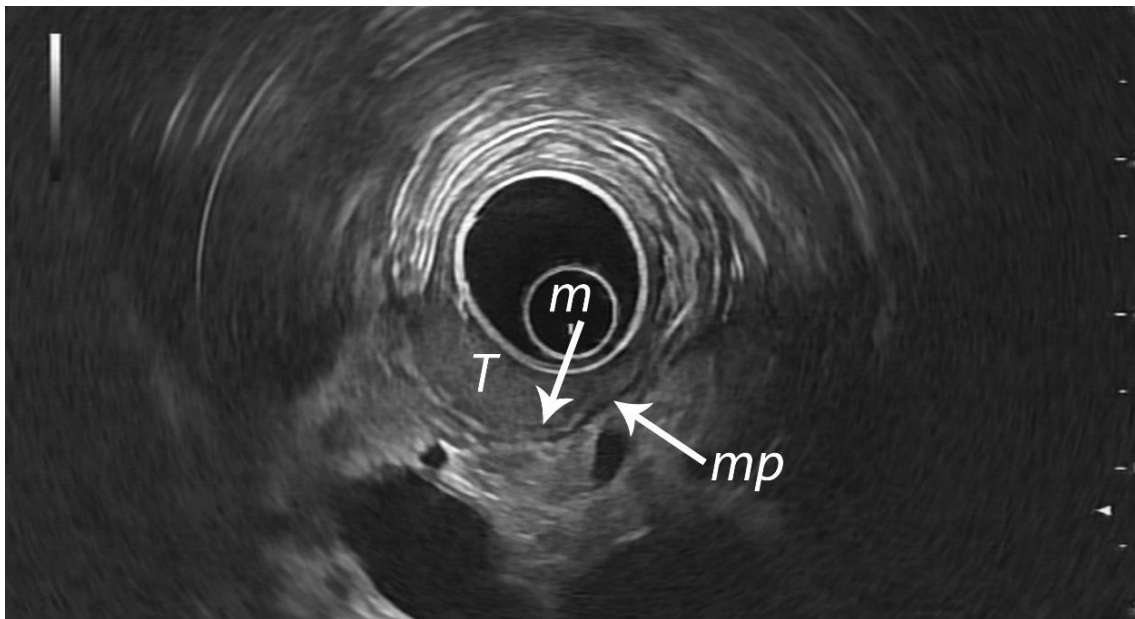


Abbildung 11: Auf die Mukosa begrenzter Papillentumor

Endosonographische Darstellung eines Papillentumors (T), der auf die Mukosa (m) begrenzt ist. Die Muskularis propria (mp) ist nicht befallen und gut abgrenzbar. (EUS Frequenz -12mHz)

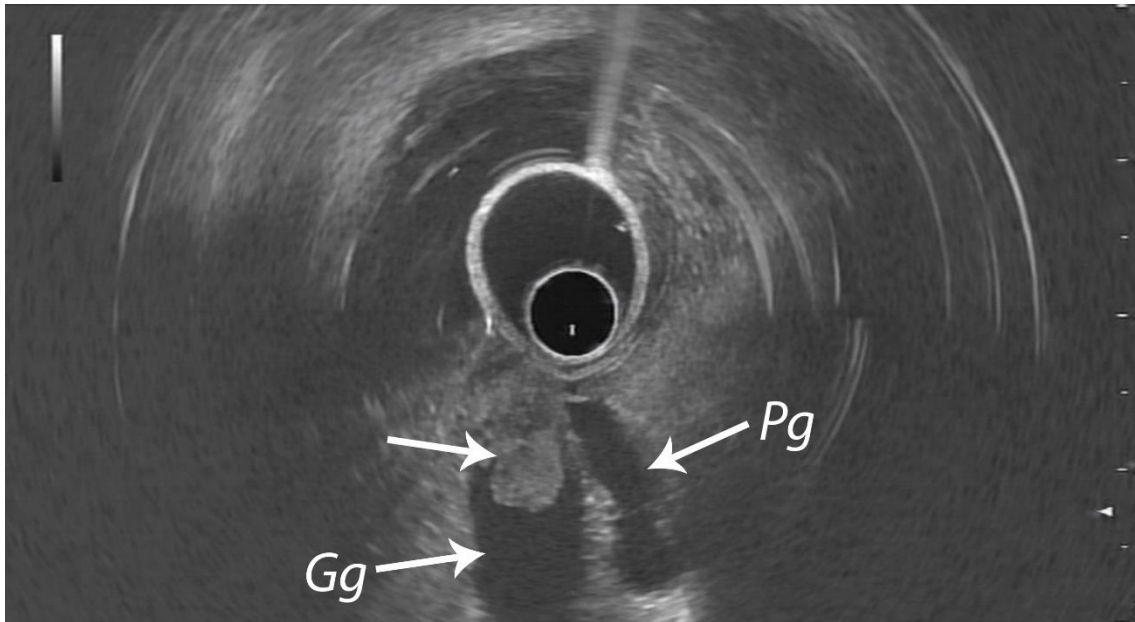


Abbildung 12: Intraductal wachsendes Papillenadenom

Endosonographische Darstellung eines intraductal wachsendes PA (Pfeil). Dilatation des Gallenganges (Gg) und des Pankreasgangs (Pg). (EUS Frequenz 7,5mHz)

2.2.3 Histologie

In dieser Arbeit wurden sowohl bei den präinterventionellen ZB als auch bei der Histologie des Resektates folgende Diagnosen der histopathologischen Befunde berücksichtigt:

Art des Papillentumors

Der histologische Typ des PA (tubulär, tubulovillös, villös)

Der Nachweis von leichten Dysplasien (LGD)

Der Nachweis von schweren Dysplasien (HGD)

Das Vorliegen eines invasiven Karzinoms.

2.2.4 Endoskopische Papillektomie (EP)

Ziel der EP war die vollständige Resektion der Papille „en bloc“. Bei flächenhafter Ausbreitung des Adenoms in die juxtapapilläre Duodenalwand erfolgte zusätzlich die Resektion in Piecemeal Technik. Durch diese Technik erfolgt die Resektion des Befundes nach lateral in mehreren Fragmenten und vertikal bei jedem Fragment vollständig. Die EP

erfolgte ohne vorherige Unterspritzung mit NaCl 9% bzw. Suprareninlösung 1:20.000. Die Schritte der EP werden nachfolgend in einer repräsentativen Bildsequenz dargestellt (**Abbildung 13 bis 16**).

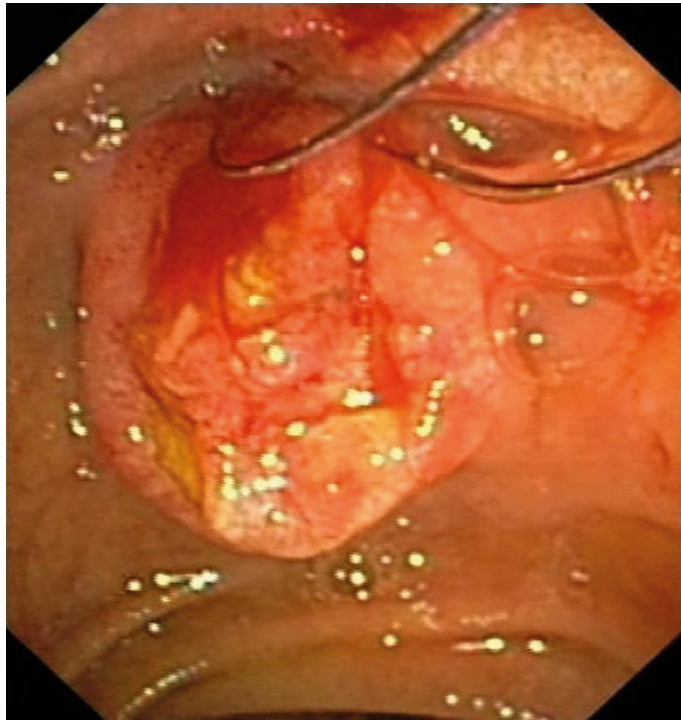


Abbildung 13: Endoskopische Papillektomie – Ansetzen der Schlinge

Im ersten Schritt der EP wird die monophile Polypektomieschlinge proximal des Papillentumors angesetzt.

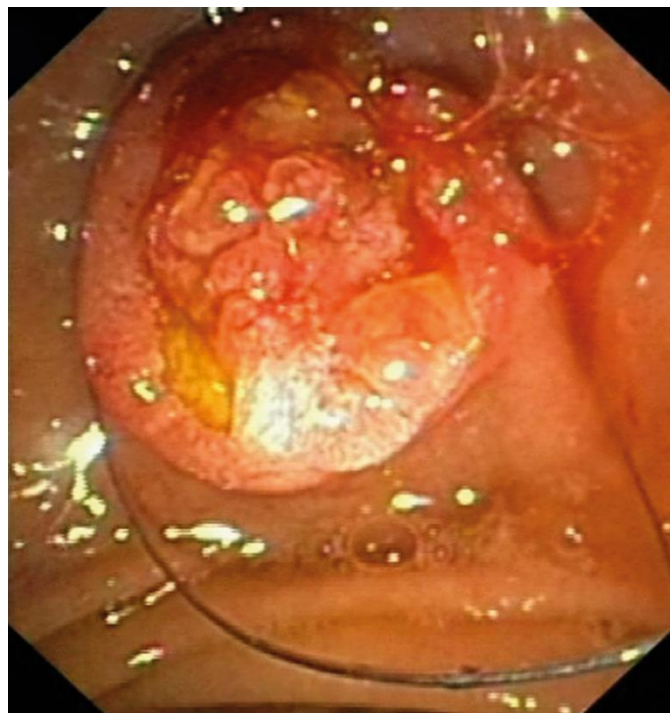


Abbildung 14: Endoskopische Papillektomie – Positionierung der Schlinge

Im nächsten Schritt der EP wird die monopole Polypektomieschlinge an der Basis des intraluminalen Anteils der Papille platziert.

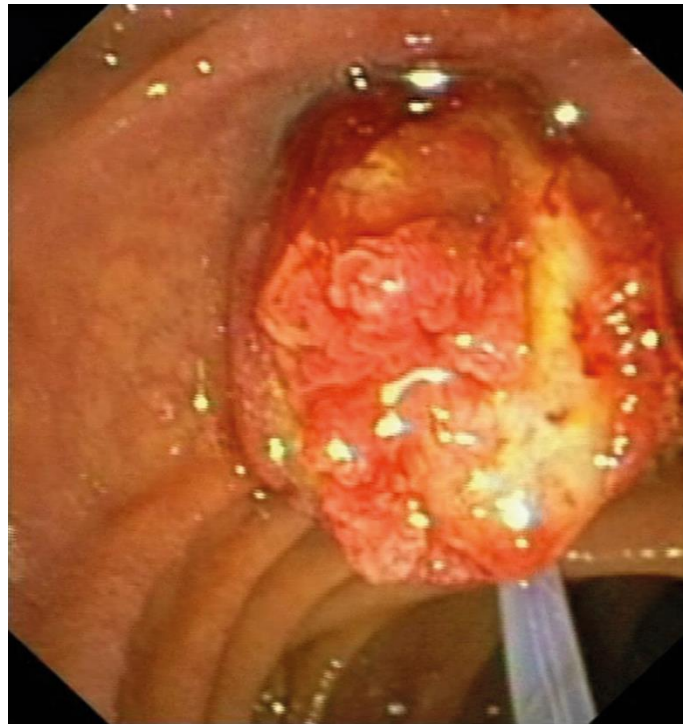


Abbildung 15: Endoskopische Papillektomie – Resektion

Im nächsten Schritt der EP erfolgt die Resektion: Die Schlinge wurde an der Basis der Papille zugezogen. Der Papillentumor ist erfasst. Es folgt die „en bloc“ Resektion durch Diathermieanwendung.

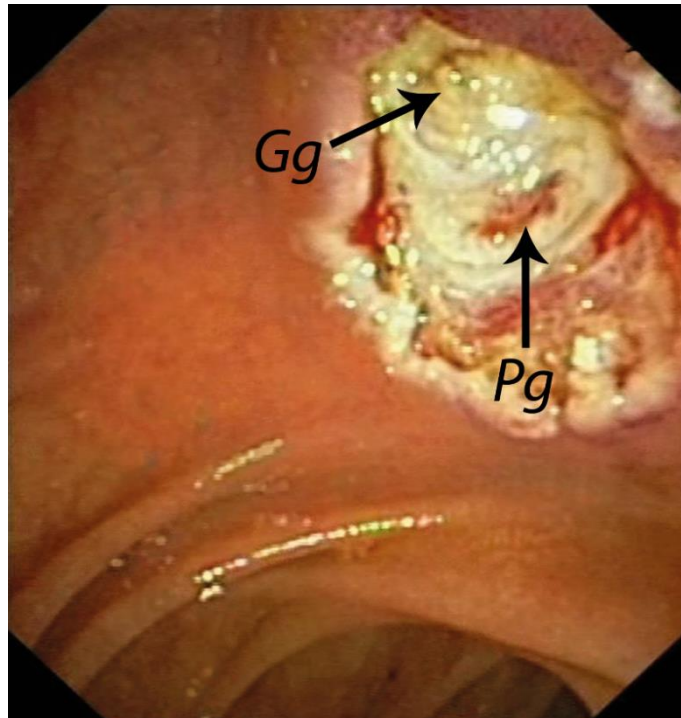


Abbildung 16: Endoskopische Papillektomie – Z.n. vollständiger Resektion

Das endoskopische Bild zeigt eine vollständige Resektion des Papillentumors. Die Öffnungen von Gallengang (Gg) und Pankreasgang (Pg) sind deutlich zu erkennen.

Für die EP wurden ausschließlich ein Duodenoskop mit einem Arbeitskanal von 3,7 mm (Olympus) und eine monofile Polypektomieschlinge eingesetzt. Der Durchmesser der Schlinge betrug, abhängig von der Größe des Adenoms 15 mm bzw. 22 mm.

Eingesetzt wurden Diathermiequellen (Generatoren) sowohl der Firma Olympus als auch der Firma Söring. Benutzt wurde Schneidestrom mit nur geringem, intermittierendem Koagulationseffekt. Daher entsprach die Einstellung, abhängig vom Gerätemodell, der für die endoskopische Resektion breitbasiger Polypen. Zurückgebliebene kleinste Adenomreste wurden entweder mit der Schlinge nachreseziert und / oder mit Argon Plasma Koagulation (APC), (Erbe, Söring) koagulierte. Die Nachresektion erfolgte abhängig von der Tiefe der Resektionswunde bzw. Blutungen in gleicher Sitzung oder bei der ersten Kontrolluntersuchung. Zur Abklärung eines intraductalen Adenomwachstums im Gallengang bzw.- Pankreasgang wurde in allen Fällen mit Verdacht auf eine intraductale Gangbeteiligung durch das Adenom, eine Endoskopische Papillotomie (EPT) sowohl der Gallengang- als auch der Pankreasgangöffnung angestrebt. Im Einzelfall, bei Verdacht auf langstreckigem Befall des Gallenganges, wurde zusätzlich eine Cholangioskopie (Mother/Baby System–Olympus) durchgeführt (**Abbildung 17 und 18**).



Abbildung 17: Papillotomie der Pankreasgangöffnung

Das endoskopische Bild zeigt eine EPT der Pankreasgangöffnung nach „en bloc“ EP. Der Pfeil zeigt den Zugang zum Gallengang.

Abhängig von der Öffnung der Gänge, erfolgte die EPT direkt im Anschluss an die EP oder bei der ersten Kontrolluntersuchung. In allen Fällen, Patienten mit Pankreas divisum ausgenommen, wurde direkt im Anschluss an die EP eine Drainage des Wirsungianus durch einer sparsamen EPT allein oder durch Einlage einer Endoprothese mit oder ohne EPT der Pankreasgangöffnung angestrebt. Bis Mitte 1997 wurde wegen nicht Verfügbarkeit dünnkalibriger Endoprothesen (< 5 French Durchmesser) bei Patienten mit ausreichender Öffnung des Pankreasgangs nach EPT und nicht dilatierten Pankreasgang, auf die Einlage einer Pankreasgangendoprothese verzichtet. Der Pankreasstent (Durchmesser 3 – 5 Fr.) wurde 1-2 Wochen belassen.

Die endoskopische Behandlung wurde in Abständen von 6 – 8 Wochen bis zur vollständigen Entfernung des Adenoms in oben beschriebener Technik fortgesetzt.

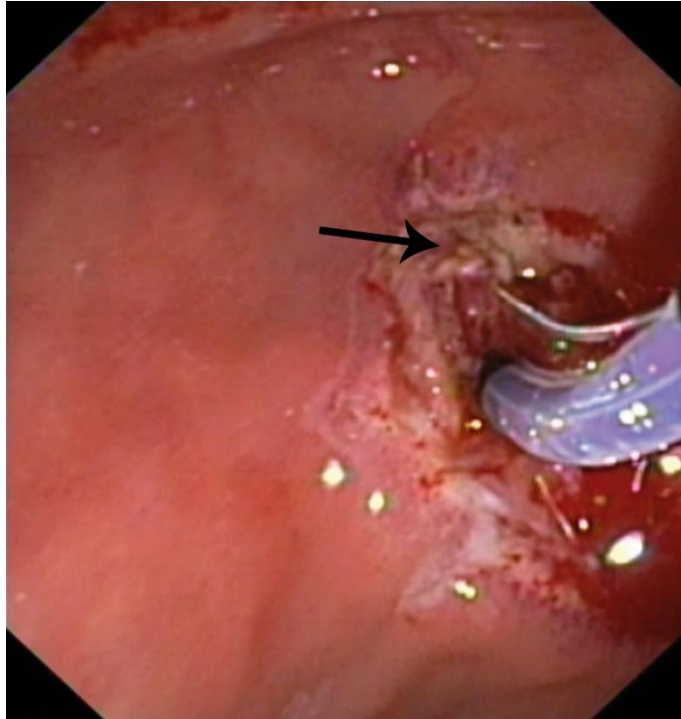


Abbildung 18: Papillotomie der Gallengangsöffnung

Das endoskopische Bild zeigt bei demselben Patienten (Abbildung 17) im Anschluss an der EPT der Pankreasöffnung, die endoskopische Papillotomie der Gallengangsöffnung.

2.2.5 Nachuntersuchungen

Nach vollständiger Entfernung des PA erfolgte die erste endoskopische Kontrolle nach 3 Monaten, dann über 1 Jahr in Abständen von 6 Monaten, danach jährlich. Auch bei unauffälligem endoskopischen Befund wurde aus der Resektionsfläche bzw. an den Mündungen von Pankreas- und Gallengang biopsiert.

2.2.6 Therapie der Adenomrezidive

Adenomrezidive, die makroskopisch abgrenzbar waren, wurden mit der Diathermieschlinge reseziert und der Abtragungsbereich anschließend mit Argon Plasma Koagulation behandelt. Bei Rezidiven, die nur durch die Biopsien nachgewiesen wurden, erfolgte die Therapie des entsprechenden Schleimhautareals durch APC Koagulation. In allen Fällen, in denen eine

APC Koagulation in der Nähe der Pankreasgang Öffnung durchgeführt wurde, erfolgte zuvor die prophylaktische Einlage eines Stents in den Pankreasgang (**Abbildung 19 und 20**).



Abbildung 19: Prophylaktisches Pankreasgangstenting bei Adenomrezidiv

Das endoskopische Bild zeigt bei Zustand nach EP ein flaches Adenomrezidiv (Pfeil). Einlage einer Pankreasgangendoprothese vor APC Koagulation des Rezidivs



Abbildung 20: Nach Einlage der Endoprothese in den Pankreasgang erfolgt die APC Therapie des Adenomrezidivs.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenselektion

Im genannten Zeitraum wurden 64 von 97 Patienten für die endoskopische Behandlung berücksichtigt. Mit einer Ausnahme wurden alle anderen aufgrund der unter 2.1.1 genannten Selektionskriterien ausgeschlossen. Bei einer Patientin, die zunächst für eine EP vorgesehen war, erfolgte der Ausschluss, da die Patientin auf Grund Ihres Alters eine EP ablehnte. Von den 63 verbleibenden Patienten hatte eine Patientin ein histologisch nachgewiesenes invasives Papillenkarzinom in der präinterventionellen ZB. Da diese Patientin eine chirurgische Therapie ablehnte und endosonographisch eine Infiltration der submucosa nicht nachweisbar war, wurde bei ihr eine EP durchgeführt. Es handelte sich um 37 Frauen und 26 Männer im Alter zwischen 15 und 90 Jahren (mittleres Alter: 59J). Bei 16 % (10 / 63) lag eine FAP vor

3.2 Diagnostik

3.2.1 Befunde der Endoskopie

Drei der 63 Patienten hatten sowohl ein PA der Papilla major als auch der Papilla minor. Die Papillentumore waren 43mal auf die Papille begrenzt, 23mal vorwiegend exophytisch und 20mal vorwiegend endopapillär wachsend. Bei acht der 66 Tumore handelt es sich um gleichermaßen endo-/exophytisch wachsende Tumore (**Abbildung 21**).



Abbildung 21: Endo- und exophytisch wachsender Tumor

Das endoskopische Bild zeigt ein sowohl in das Duodenallumen hineinragendes als auch endopapillär wachsendes PA.

Vier Patienten hatten flache Adenome mit Befall der Papille (**Abbildung 22**) und in 11 Fällen handelte es sich um exophytische PA mit breitflächiger Ausdehnung auf die angrenzende Schleimhaut (**Abbildung 23**).

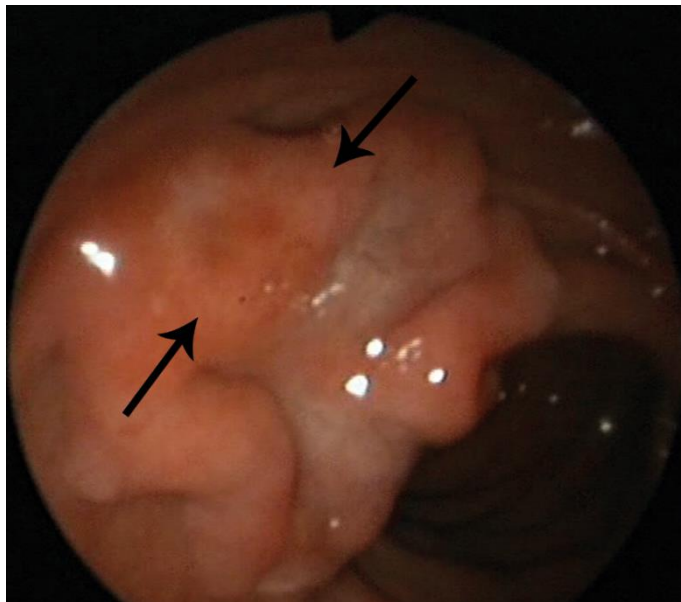


Abbildung 22: Breitflächiges Papillenadenom

Das endoskopische Bild zeigt ein breitflächiges Adenom der Papillenregion. Die Papille, ist kaum abgrenzbar (Pfeile).

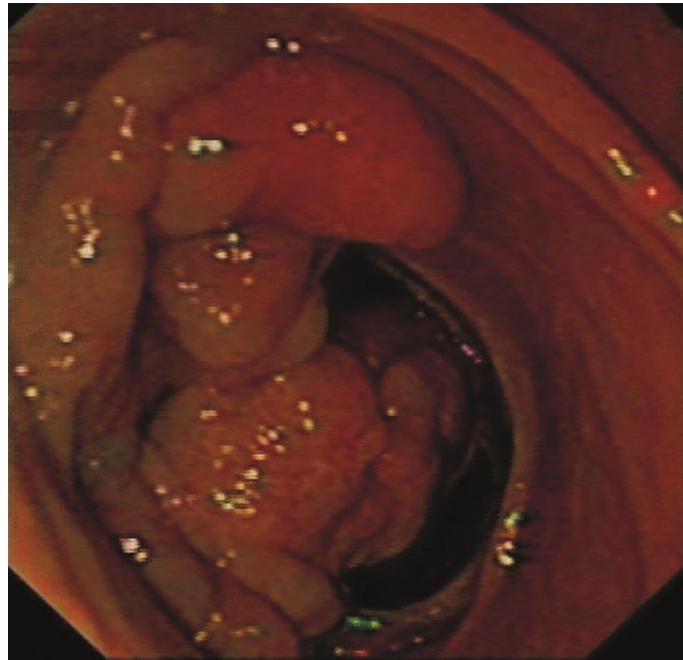


Abbildung 23: Großes Adenom der Papillenregion

Das endoskopische Bild zeigt ein großes Adenom der Papillenregion. Die Papille kann zunächst nicht identifiziert werden.

3.2.2 Befunde der Endosonographie

Von den elf Patienten, die im Resektat ein invasives Karzinom hatten 17,4 % (11/63) der Fälle, wurden vor der EP neun endosonographisch untersucht. Nur in einem dieser neun Fälle (11%) wurde durch die EUS der Verdacht auf ein invasives Wachstum erhoben. Das intraductale Gallengangswachstum wurde endosonographisch in 15,3 % der Fälle (2/13) diagnostiziert, der Befall des Pankreasganges durch die EUS jedoch in keinem der zwei Fälle erfasst.

3.3 Therapie

3.3.1 Ergebnisse der endoskopischen Papillektomie

Die EP wurde bei 63 Patienten mit insgesamt 66 Papillentumoren durchgeführt (Drei Patienten hatten sowohl ein Adenom der Papilla major als auch ein Adenom der Papilla minor).

Bei 11 dieser 63 Patienten wurde im endoskopischen Resektat ein invasives Karzinom nachgewiesen. Von diesen 11 Patienten wurden anschließend 10 operiert bzw. endoskopisch palliativ behandelt.

Bei einem der elf Patienten mit invasivem Karzinom im Resektat wurde auf Wunsch des Patienten auf chirurgisch resektive Maßnahmen verzichtet, da es sich um ein frühinvasives Karzinom ohne nachweisbare Gefäßinfiltration handelte

Zur Feststellung der vollständigen Adenomresektionsrate wurden nur Patienten mit Adenomen ohne invasives Karzinom in der Histologie des Resektates berücksichtigt. Es sind 43 Patienten mit insgesamt 46 PA.

Sieben Mal (7/63) handelte es sich um Patienten mit adenomfreien Papillenresektat und einmal (1/63) um einen Peutz-Jeghers Polypen, der eine besondere Entität darstellt. Ausgeschlossen wurde auch ein Patient (1/63) mit einem großflächigen Adenom der Papillenregion, bei dem die Behandlung wegen fehlender Compliance bei Alkoholkrankheit bisher nicht abgeschlossen werden konnte.

Die vollständige Adenomresektion gelang in 42 /43 Patienten (97,6 %) bzw. bei 45 /46 der PA. Bei einen der 43 Patienten wurde nach der EP ein langstreckiger Adenombefall des distalen Gallenganges festgestellt und daher chirurgisch behandelt. Bei 69% (29/42) Patienten war eine Sitzung, bei 23,8% (10/42) zwei Sitzungen, bei 4,8 % (2/42) drei Sitzungen und bei 2,4 % (1/42) vier Sitzungen zur vollständigen Adenomresektion erforderlich.

Eine EPT im Bereich der Gallengangsöffnung wurde in 48/63 (76,2 %) der Patienten durchgeführt. Eine EPT an der Pankreasgangsöffnung erfolgte in 36/63 (57,1 %) der Fälle, wobei bei 24 dieser 36 Patienten gleichzeitig eine Pankreasgangendoprothese eingelegt wurde. Eine Drainage des Pankreasganges erfolgte bei insgesamt 30 /63 (47,6%) Patienten, bei 6 davon ohne vorherige EPT der Pankreasgangsöffnung.

3.3.2 Histologische Diagnosen: Vergleich von Zangenbiopsien vs. Papillenresektate

Die Korrelation zwischen Größe des Papillentumors und der Histologie des Resektates unter Einschluss aller durch EP resezierten 66 Papillentumore wird in **Tabelle 1** dargestellt. Einmal konnte das Resektat nicht geborgen werden, daher wurde das Ergebnis der präinterventionellen Zangenbiopsie berücksichtigt.

Histologie Resektat / Zangenbiopsie (*)	Größe des Papillentumors in cm								
	bis 1 cm	1-2 cm	2-3 cm	3-4 cm	4-5 cm	5-6 cm	6- 7cm	7- 8cm	> 8cm
kein PA	6	1							
Tubuläres PA	8	7	4						
Tubulovillöse/villöses PA	4	5	5		1	1	1		1
PA mit HGD	1		2	1	2	3			
Invasives Karzinom		2	3		3	1			
kein Resektat geborgen	1*								
Pankreas Karzinom			1						
Peutz Jeghers		1							
Neuroendokrines Karzinom			1						

Tabelle 1: Korrelation zwischen der Größe des Papillentumors und der Histologie (n=66)

Für den Vergleich zwischen der Histologie der Biopsien und der des endoskopischen Resektates wurden von den 63 Patienten 4 ausgeschlossen. Bei einem Patienten mit einem Peutz-Jeghers Polyp war die Diagnose bereits vor der EP gesichert, bei zwei Patienten mit einem intrapapillär wachsenden Adenom, das bereits mit einem invasiven Karzinom assoziiert war, wurden vor der EP keine Biopsien entnommen und bei einem Patienten konnte das endoskopische Resektat nicht geborgen werden.

Die Korrelation zwischen Histologie der Biopsien und Histologie des Resektates bei den verbleibenden 59 Patienten mit 62 Tumoren der Papillen. wird in **Tabelle 2** dargestellt.

Tabelle 2: Korrelation zwischen der Histologie der Biopsie und des Resektates (n=62)

Histologie der ZB	Histologie des Resektates						
	Tubul. PA LGD	Tubul. / Villös LGD	PA mit HGD	PA mit Invasiven Karzinom	Pankreas Karzinom	NET Karzinom	kein Adenom
Tubul. PA LGD	19	7					7
Tubul./-villös Aden. LGD		11	7	1			
PA mit HGD			2	5			
NET					1		
Nicht klassifizierbar						1	
HGD + invas. Karzinom				1			

Der histologische Befund der ZB stimmte mit dem des Resektates in 53,2% (33/62) der Tumore überein. Bei tubulovillösen oder villösen Adenomen ohne hochgradige Dysplasien (HGD) im Resektat, wurden die villösen Anteile durch die Zangenbiopsien in 61 % der Fälle (11/18) erfasst. HGD im Resektat wurden durch die ZB in nur 22,2% (2/9) der Fälle nachgewiesen. Bei Nachweis von HGD in den ZB wurde im Resektat in 71,4% der Fälle (5/7) ein bereits invasives Karzinom diagnostiziert. In 21,2% (7/33) der endoskopischen Resektate konnte die präinterventionelle histologische Diagnose eines Adenoms mit LGD, nicht bestätigt werden. Histologisch wurde viermal eine Adenomyomatose, zweimal ausgeprägte entzündliche Veränderung und einmal eine Hypertrophie der Brunnerschen Drüsen diagnostiziert.

Die Rate falsch positiver Adenomdiagnosen betrug 31,6 %, wenn nur Papillentumore bis maximal 1 cm Größe berücksichtigt wurden. Für die Karzinomdiagnosen lag die Sensitivität der Biopsien bei 11% und die Spezifität bei 100%. Bei den 10 Patienten mit einer FAP fand sich im Resektat einmal kein Adenom.

3.3.3 Komplikationen

Blutungen traten 22-mal (34,9%) während der EP und zweimal (3,2 %) zeitverzögert auf (12 Stunden bzw. 36 Stunden nach der EP). In allen Fällen war die endoskopische Blutstillung erfolgreich.

Eine postinterventionelle Pankreatitis war bei 5 der 63 Patienten (7,9 %) zu verzeichnen. Sie trat in 14,3% der Patienten (3/21) ohne Stentplatzierung bzw. ohne EPT des Pankreasporus auf. In der Gruppe der drainierten bzw. papillotomierten Patienten war eine Pankreatitis in 4,8 % der Fälle (2/42) zu verzeichnen. Drei dieser fünf Patienten (einer mit Drainage und zwei ohne EPT und ohne Drainage des Pankreasganges) konnten konservativ behandelt und nach 1 Woche entlassen werden. Bei einem der anderen zwei Patienten (ohne Pankreasgangdrainage) handelte es sich um eine nekrotisierende Pankreatitis, die durch die endoskopische Nekrosektomie erfolgreich behandelt wurde. Bei diesem Patienten war die Drainage des Pankreasganges nach der EP nicht möglich gewesen, da die Mündung des Pankreasganges nicht auffindbar war. Der andere dieser zwei Patienten (mit Pankreasgangdrainage nach der EP) musste wegen einer zusätzlichen Perforation im Papillenbereich chirurgisch therapiert werden. Zunächst erfolgte eine Whipple Operation, danach wegen zusätzlicher postoperativer Komplikationen die totale Pankreatektomie. Insgesamt kam es zweimal (3,2 %) zu einer Perforation. Einmal war der weitere Verlauf nach endoskopischer Therapie mit Clips komplikationslos.

Klinisch relevante Komplikationen traten in diesem Kollektiv insgesamt in 12,7 % der Fälle auf. Interventionell bedingte Todesfälle sind nicht zu verzeichnen.

3.3.4 Langzeitergebnisse

Nach vollständiger Adenomresektion war eine regelmäßige Nachsorge bei 36 Patienten möglich. Die Beobachtungszeit betrug 5 bis 252 Monate (mittlere Beobachtungszeit: 91,6 Monate, mit einer mittleren Abweichung von 69,1 Monaten). Bei 33,3% (12/36) der Patienten waren insgesamt 19 Adenomrezidive zu verzeichnen. Zweimal wurde der Verdacht endoskopisch erhoben, in den anderen Fällen (89,47%) erfolgte die Diagnosestellung nur durch die Biopsien. Alle Rezidive waren LGD und wurden endoskopisch erfolgreich behandelt: Viermal wurde eine EPT des Galleporus, zweimal eine Resektion mit der Schlinge und in allen Fällen die Koagulation mit APC eingesetzt. Der späteste Zeitpunkt bis zum Auftreten des Erstrezidivs betrug 96 Monate, das kürzeste Intervall betrug 4 Monate (**Abbildung 24 und 25**).

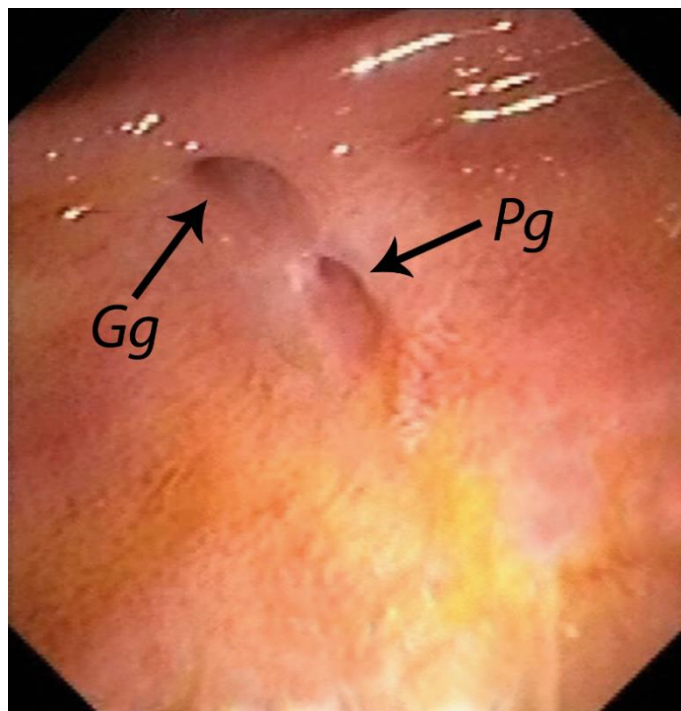


Abbildung 24: Rezidivfreie Papillenregion nach endoskopischer Papillektomie

Das endoskopische Bild einer Duodenoskopie zeigt drei Jahre nach der endoskopischen Papillektomie kein Adenomrezidiv. Weite Öffnung des Gallenganges (Gg) und des Pankreasganges (Pg).

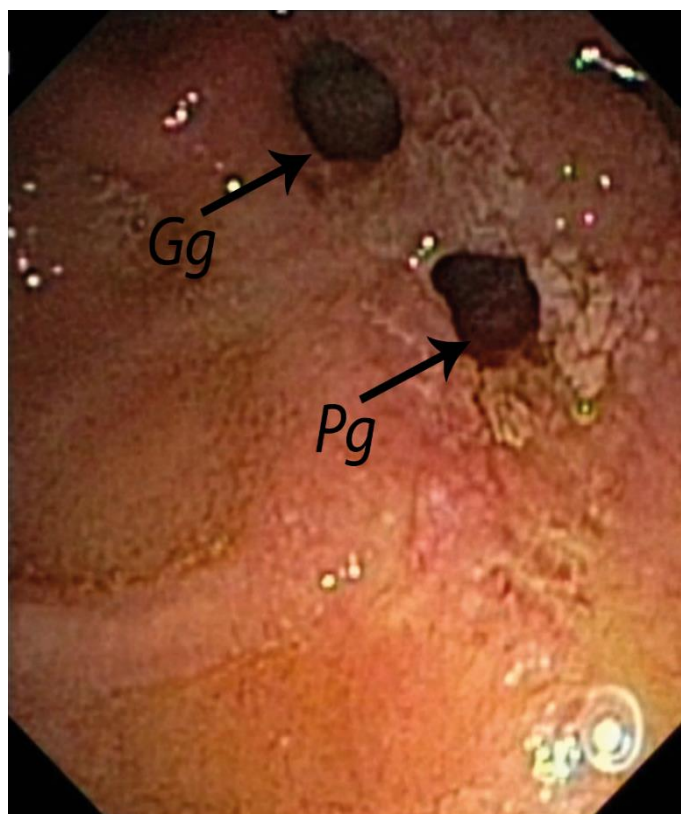


Abbildung 25: Flaches Adenomrezidiv nach endoskopischer Papillektomie

Das endoskopische Bild einer Duodenoskopie mit einem kleinen, flachen Adenomrezidiv nach EP. Das Rezidiv stellt sich als flache warzige Schleimhautverdickung dar und betrifft sowohl die Öffnung des Gallenganges (Gg) als auch die des Pankreasganges (Pg).

Nur bei einem von den 7 Patienten mit HGD im endoskopischen Resektat, kam es zu einem Rezidiv, allerdings mit LGD. Der Patient mit einem fokal invasiven Karzinom im Papillenresektat war nach 192 Monaten rezidivfrei. In der Langzeitbeobachtung traten bei 2/36 (5,5%) Patienten rezidivierende Pankreatitiden auf. Beide wiesen eine Engstellung des Pankreasganges im Kopfbereich auf. Nur in einem Fall war die Öffnung des Pankreasganges wegen einer narbigen Retraktion und Deformierung der Papille schwer auffindbar und stenosierte. Nach erneuter EPT konnte die Stenose des Pankreasporus zwar beseitigt, die Problematik der rezidivierenden Pankreatitiden jedoch nicht gelöst werden.

4 Diskussion

Pankreasadenome sind die häufigsten gutartigen Tumore der Papilla Vateri. Aufgrund ihres Malignitätspotentials stellen sie eine große Herausforderung für die endoskopische Diagnostik und Therapie dar.

Eine auf dem Ergebnis der endoskopisch entnommenen ZB basierte Patientenselektion für resektive Verfahren ist bei PA wegen der Diskrepanz zwischen den histologischen Befunden der ZB und denen der Resektate, äußerst problematisch. Dies wird durch die Ergebnisse dieser Studie, die eine Übereinstimmung zwischen der Histologie der ZB und der der Resektate in nur 53 % der Fälle zeigen, besonders deutlich. Die Erfassung villöser Adenome, die mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergehen, und der Nachweis von HGD, die bereits häufig mit einem invasiven Karzinom assoziiert sind, haben bei den PA eine besondere klinische und prognostische Relevanz (Ahn et al. 2013, Beger et al. 1999).

Im untersuchten Kollektiv konnten villöse Adenomanteile in ca. 40 % der Fälle nur im endoskopischen Resektat diagnostiziert werden. Während HGD durch die ZB in weniger als 25% der Fälle erfasst wurden, lag bei Patienten mit nachgewiesener HGD in den ZB, in 70% der Fälle im endoskopischen Resektat bereits ein invasives Karzinom vor. Bei 14% der Patienten, ohne Malignitätszeichen in den Biopsien, wurde im Resektat ein invasives Karzinom diagnostiziert. Diese Ergebnisse entsprechen denen anderer Autoren (Bohnacker et al. 2005, Cheng et al. 2004). Berichtet wurde über 30 % bis 60% invasive Karzinome in den Resektaten von Patienten mit PA ohne Karzinomnachweis in den präinterventionellen ZB (Beger et al. 1999, Kim et al. 2009, Seifert et al. 1992, Stolte u. Pscherer 1996).

Bezüglich der Erfassung von frühinvasiven Karzinomen bei PA waren die Ergebnisse der EUS in dieser Studie unbefriedigend. Nur 11% der im endoskopischen Resektat gesicherten invasiven Karzinome, wurden durch die EUS präinterventionell erfasst. Nach den Ergebnissen dieser Untersuchung ist die EUS für die Detektion von frühinvasiven Karzinomen bei Papillentumoren somit nicht geeignet. Diese Ergebnisse der EUS scheinen in deutlichem Widerspruch zu denen anderer Autoren zu stehen, die über hohe Trefferquoten der EUS bei der Beurteilung der Ausdehnung von Papillentumoren berichten. Bei einer genaueren Betrachtung können Besonderheiten festgestellt werden, die die guten Ergebnisse der EUS in diesen Arbeiten erklären. Besonders zu erwähnen sind: Patientenkollektive mit unterschiedlichen, überwiegend gutartigen Papillentumoren, die nicht Unterscheidung

zwischen PA und PA mit frühinvasiven Karzinom bei der Bewertung der EUS Ergebnisse, und der relativ hohe Anteil von Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren in einigen dieser Arbeiten. Bei fortgeschrittenen Tumoren ist die allgemeine Trefferquote der EUS deutlich höher als bei frühen Tumorstadien. Allerdings ist auch in diesen Arbeiten die Erfassung frühinvasiver Karzinome durch die EUS unbefriedigend (Ito et al. 2007, Moon 2014, Okano et al. 2014, Ridity et al. 2015). In anderen Arbeiten sind die guten Ergebnisse der EUS durch einen ausgedehnten Tumorbefall des pankreatobiliären Gangsystems zu erklären (Ridity et al. 2015). In dieser Untersuchung erwies sich die EUS bei der Erfassung ausgedehnter Befunde als besonders hilfreich.

Durch den histologischen Nachweis infiltrativer Karzinome und durch eine genauere Abgrenzung infiltrativer neoplastischer Prozesse der Papille und der Pankreas durch die EUS, wurde bei 34 % der untersuchten Patienten bei denen primär eine EP diskutiert wurde, auf eine endoskopische Therapie in kurativer Absicht verzichtet. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die EUS somit wesentlich zur Selektion der Patienten für eine individuell adäquate resektive Therapie – interventionell endoskopisch oder chirurgisch beigetragen hat. Über den Einfluss der EUS bei der Selektion der Patienten für unterschiedliche Therapiekonzepte wurde bereits berichtet (Moon 2014).

Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit sollte aus diagnostischer und aus therapeutischer Sicht die Resektion der PA angestrebt werden. Erhärtet wird dieses Vorgehen durch die Erkenntnisse über die Adenom-Karzinomsequenz beim PA (Seifert et al. 1992, Sellner et al. 1986, Stolte u. Pscherer 1996) und die Ergebnisse anderer Autoren (Eleck et al. 2003, Heinzow et al. 2012, Napoleon et al. 2014, Ridity et al. 2013).

Allerdings sollte im Falle einer FAP bei der Indikationsstellung zur Resektion das geringere Karzinomrisiko der PA bei diesen Patienten berücksichtigt werden (Bohnacker et al. 2006, Iwama et al. 1994, Matsumoto et al. 2000).

Des Weiteren muss auf die Möglichkeit einer falsch positiven Adenomdiagnose durch die Biopsien hingewiesen werden, die wir in 12% der Fälle feststellten und über den auch anderen Autoren berichtet haben (Eleck et al. 2003, Napoleon et al. 2014, Ridity et al. 2013).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen darüber hinaus, dass die Möglichkeit einer falsch positiven Diagnose vor allem bei Tumoren bis bzw. unter 1 cm Durchmesser in Betracht gezogen werden muss.

Die Angaben zum Erfolg der EP sind sehr unterschiedlich, da von den verschiedenen Autoren unterschiedliche Kriterien für die Bewertung der Ergebnisse zu Grunde gelegt werden. Zur

Bewertung der vollständigen endoskopischen Adenomresektion in dieser Studie wurden, mit Ausnahme eines Patienten mit einem frühinvasiven Karzinom im Resektat, nur Patienten mit PA ohne invasives Karzinom berücksichtigt. Alle anderen Patienten mit einem invasiven Karzinom wurden, auch bei einer endoskopischen Resektion in sano, chirurgisch behandelt. Die Rate der vollständigen Resektion von PA durch die EP betrug ca. 97,6 %.

Andere Autoren berichten über Resektionsraten der EP von 74% -84% bei Patienten mit PA, bei denen die EP ebenfalls in kurativer Absicht durchgeführt wurde. (Ahn et al. 2013, Napoleon et al. 2014, Ridity et al. 2013). Diese geringeren Resektionsraten beim PA sind zum Teil darauf zurückzuführen, dass in diesen Serien der Nachweis eines invasiven Karzinoms im endoskopischen Resektat ebenfalls eine Indikation zur chirurgischen darstellte, diese Patienten jedoch bei der Bewertung der kurativen EP mitberücksichtigt wurden.

Darüber hinaus hat der Befall des distalen Gallenganges einen wesentlichen Einfluss auf den Erfolg der EP und könnte somit ein Grund für die heterogenen Ergebnisse sein. Berichtet wurde über eine Erfolgsrate der EP von nur 46%, wenn ein Befall des distalen Gallenganges vorlag (Bohnacker et al. 2005).

Bezüglich der Komplikationen der EP ist die Bewertung der Blutung in der Literatur sehr heterogen, da sowohl zeitverzögerte, als auch Hämorrhagien, die während des Eingriffes auftreten, häufig nicht getrennt berücksichtigt werden (Ahn et al. 2013, Lalemann et al. 2013, Moon et al. 2014). Es besteht Konsens darin, dass Blutungen, die während des Eingriffes auftreten nicht als Komplikationen zu werten sind (Bohnacker et al. 2006).

Tatsächlich klinisch relevant sind zeitverzögerte Blutungen nach der EP, die eine endoskopische Behandlung und / oder andere Behandlungsmaßnahmen erfordern. Diese Blutungen, die mit wenigen Ausnahmen endoskopisch gestillt werden können, werden in der Literatur mit einer Inzidenz von 3% bis 12% angegeben (Han et al. 2015, Igarashi et al. 2010, Shim et al. 2014). Derartige Hämorrhagien traten im Patientenkollektiv dieser Untersuchung in 3 % der Fälle auf und konnten alle endoskopisch gestillt werden. Allerdings wurde auch über die Notwendigkeit einer chirurgischen Behandlung bei 4% der zeitverzögert aufgetretenen Blutungen (Ridity et al. 2013).

Die akute Pankreatitis stellt die häufigste Komplikation der EP dar. Nach Angaben in der Literatur tritt diese in 10% - 20% der Fälle auf und kann meistens konservativ behandelt werden (Ahn et al. 2006, Igarashi et al. 2010, Lalemann et al. 2013, Napoleon et al. 2014, Ridity et al. 2013).

Die Pankreatitis rate in dieser Arbeit betrug 8 % (5/63). In zwei dieser fünf Fällen handelte es sich um eine schwerwiegende Pankreatitis mit Folgekomplikationen (3,2% aller endoskopisch

therapierten Patienten). Bei einem dieser zwei Patienten war eine nekrotisierende Pankreatitis aufgetreten, die die endoskopische Nekrosektomie erforderlich machte. Bei dem anderen dieser zwei Patienten trat eine Pankreatitis bei gleichzeitiger Perforation im endoskopischen Resektionsbereich auf. Die Bewertung der Pankreatitis bezüglich des klinischen Verlaufs ist in diesem besonderen Fall problematisch, da wegen der Perforation frühzeitig chirurgische Maßnahmen eingeleitet wurden. In einer multizentrischen Studie wird über 10% schwerwiegende Pankreatitiden nach EP mit einem Todesfall berichtet (Napoleon et al. 2014). Die Einlage einer Pankreasgangendoprothese zur Prophylaxe der postinterventionellen Pankreatitis wird zwar von einigen Autoren nach wie vor kontrovers diskutiert, inzwischen wird sie jedoch von den meisten empfohlen (Chang et al. 2014, Harewood et al. 2005, Napoleon et al. 2014). Im Patientenkollektiv dieser Untersuchung erfolgte in 57% der Fälle eine EPT des Pankreasporus und in 47,6% der Fälle eine Stentimplantation in den Pankreasgang. Die Rate der akuten, postinterventionellen Pankreatitis betrug in der Gruppe der Patienten mit EPT der Pankreasöffnung und/oder Einlage einer Endoprothese in den Pankreasgang 2,4%. Bei Patienten ohne anschließende EPT der Pankreasgangöffnung und ohne Einlage einer Endoprothese in den Pankreasgang war hingegen eine Pankreatitisrate von 4,7% zu verzeichnen. Auch wenn die geringe Fallzahl keine definitive Aussage zulässt, unterstützen die Ergebnisse dieser Arbeit die Empfehlung einer Pankreasgangdrainage nach EP.

Die Perforationsrate in diesem Patientenkollektiv lag mit 3% (2/63) in der Größenordnung der bisher publizierten Daten (Irani et al. 2009, Ito et al. 2012, Napoleon et al. 2014, Tsuji et al. 2015). Bei einem der zwei Patienten, bei denen es nach der EP zu einer Perforation kam, war der klinische Verlauf nach der endoskopischen Behandlung mit Clips unauffällig. Bei dem anderen dieser zwei Patienten, der gleichzeitig eine akute Pankreatitis aufwies, erfolgte zunächst eine Whipple Resektion und wegen eines komplizierten postoperativen Verlaufes die totale Pankreatektomie. Die Ergebnisse in anderen Serien zeigen ebenfalls, dass Perforationen seltene Komplikationen sind und in der Regel endoskopisch oder durch nicht resektive chirurgische Maßnahmen therapierbar sind (Napoleon et al. 2014, Shim et al. 2014, Tsuji et al. 2015, Will et al. 2013).

Bezüglich der Langzeitergebnisse der EP lag die in dieser Untersuchung festgestellte Rezidivrate nahezu doppelt so hoch wie die anderen Autoren, die über Rezidivraten von ca. 16 % berichten (Ahn et al. 2013, Catalano et al. 2004, Ridity et al. 2013). In diesen Serien ist die mittlere Beobachtungszeit jedoch deutlich kürzer als in dieser Studie. Die vorliegende Untersuchung hat auch gezeigt, dass, Erstrezidive erst mehrere Jahre nach der vollständigen Adenomresektion auftreten können. Aufgrund unserer Ergebnisse ist

daher empfehlenswert, die Nachsorge bei diesen Patienten langfristig fortzusetzen. Durch die Langzeitbeobachtung konnten wir den kurativen Effekt der EP in einem Fall mit frühinvasivem Karzinom bestätigen. Über ermutigende Ergebnisse bei der Behandlung von frühinvasiven Karzinomen haben auch andere Autoren berichtet (Petroni et al. 2013, Yoon et al. 2007). Diese Studie zeigt, dass die meisten Langzeitrezidive nur durch die ZB diagnostiziert werden konnten. Daher erscheint, auch wenn die klinische Relevanz dieser mikroskopischen Rezidive unklar ist, die regelmäßige Entnahme von ZB bei den endoskopischen Kontrollen empfehlenswert.

Bezüglich der Langzeitergebnisse dieser Untersuchung sind rezidivierende Pankreatitiden bei 5,5% der in der Langzeitbeobachtung eingeschlossenen Patienten zu verzeichnen. Bei diesen Patienten war eine Pankreasgangstenose zu verzeichnen. Die Fragen nach einem kausalen Zusammenhang dieser Pankreasgangstenosen mit der EP und nach der Rolle dieser Stenosen in der Pathogenese der Pankreatitiden, können durch diese Studie nicht beantwortet werden. Abschließend kann festgestellt werden, dass die EP ein effektives und komplikationsarmes Verfahren für die Behandlung von PA darstellt. Aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität der Papillenbiopsien, lässt sich eine HGD in den meisten Fällen nur durch eine EP sichern. Zum Ausschluss eines invasiven Karzinoms bei nachgewiesenen HGD in den Zungenbiopsien ist die EP unabdingbar. In Abhängigkeit von der histologischen Diagnose kann dann die endoskopische Therapie fortgesetzt oder andere adäquate Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

In wieweit die EP mit kurativem Ansatz bei Patienten mit frühinvasiven Karzinomen der Papille eingesetzt werden könnte, müsste durch prospektive Untersuchungen geklärt werden.

5 Zusammenfassung

Papillenadenome sind seltene Tumore des Gastrointestinaltraktes mit einer Malignitätsrate von bis zu 85%.

In der Diagnostik und Therapie dieser Tumore spielt die endoskopische Resektion zunehmend eine wichtige Rolle.

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl die Ergebnisse der EP, als auch die der EUS bei der Behandlung von Papillen Tumoren untersucht.

Bei der Selektion wurden Patienten mit ausgedehnten infiltrativen Tumoren von der Studie ausgeschlossen.

64 Patienten mit endoskopischen Verdacht bzw. histologisch nachgewiesenem PA wurden in die retrospektive Untersuchung eingeschlossen. Ziel war die Resektion der Papille „en bloc“ mit anschließender Drainage des Pankreasganges. Die Langzeitüberwachung erfolgte endoskopisch mit ZB.

Gemäß den Ergebnissen dieser Untersuchung scheint die EUS für die Detektion von frühinvasiven Karzinomen bei PA nicht geeignet zu sein. Durch die Erfassung und Abgrenzung ausgedehnter infiltrativer Prozesse im pankreatobiliären System trägt sie jedoch wesentlich zur Selektion der Patienten für unterschiedliche Therapiekonzepte bei.

98 % der PA wurden durch die EP vollständig reseziert. Die Histologie der ZB und die der Resektaten stimmten in nur 53% überein. Im Vergleich mit dem Resektat zeigten die ZB falsch negative Befunde in 78% der Fälle mit HGD und in 71% der mit einer HGD assoziierten Karzinome.

Bezüglich der Komplikationen nach EP betrug die Rate der Nachblutungen 3%, der Pankreatitiden 8% (5% mit Pankreasgangdrainage vs. 14% ohne Drainage) und der Perforationen 3%. Mit einer Ausnahme konnten alle Komplikationen konservativ und/oder endoskopisch behandelt werden. Bei einer mittleren Beobachtungszeit von 91,6 Monaten (5 - 252 Monaten) traten Rezidive in 33% der Fälle auf.

In der Langzeitbeobachtung sind rezidivierende Pankreatitiden bei 5,5% der Patienten zu verzeichnen. Offen bleibt die Frage, ob die Pankreasgangstenosen, die bei diesen Patienten beobachtet wurden, Folge der vorausgegangenen endoskopischen Therapie sind und welche pathogenetische Rolle sie bei den Pankreatitiden gespielt haben könnten.

Aufgrund der Adenom/Karzinom Sequenz beim PA und der häufigen Diskrepanz zwischen Histologie der Biopsien und des Resektates sollte bei Papillenadenomen

grundsätzlich die Resektion angestrebt werden. Dabei erwies sich die EP als effektives und sicheres Verfahren. Wegen der relativ hohen Rezidivrate sollte die Nachsorge dieser Patienten langfristig fortgesetzt werden. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse ist bei der endoskopischen Nachsorge die gleichzeitige Entnahme von ZB empfehlenswert.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Adler, D. G., Qureshi, W., Davila, R., Gan, S. I., Lichtenstein, D., Rajan, E., Shen, B., Zuckemann, M. J., Fanelli, R. D., Van Guilda, T., Baron, T. H. (2006): The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas. *Gastrointest Endosc.*, 64, 849-854
- (2) Ahn, D. W., Ryu, J. K., Kim, J., Yoon, W. J., Lee, S. H., Kim, Y. T., Yoon, Y. B. (2013): Endoscopic papillectomy for benign ampullary neoplasms: How can treatment outcome be predicted? *Gut Liver*, 7, 239-245
- (3) Aiura, K., Imaeda, H., Kitajima, M., Kumai, K. (2003): Balloon-catheter –assisted endoscopic snare papillectomy for benign tumors of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc.*, 57, 743-747
- (4) Avisse C., Flament, J. B., Delattre, J. F. (2000): Ampulla of Vater. Anatomic, embryologic, and surgical aspects. *Surg Clin North Am*, 80, 201-212
- (5) Beger, H. G., Treitschke, F., Ganzauge, F., Harada, N., Hiki, N., Mattfeldt, T. (1999): Tumor of the Ampulla of Vater, Experience with local or radical Resection in 171 consecutively treated patients. *Arch Surg*, 134, 526-532
- (6) Bohnacker, S., Seitz, U., Nguyen, D., Thonke, F., de Weerth, A., Ponnudurai, R., Omar, S., Soehendra, N. (2005): Endoscopic resection of benign tumors of the duodenal papilla without and with intraductal growth. *Gastrointest Endosc.*, 62, 551-560
- (7) Bohnacker, S., Soehendra, N., Maguchi, H., Chung, J. B., Howell, D. A. (2006): Endoscopic resection of benign tumors of the papilla of vater. *Endoscopy*, 38, 521-525
- (8) Catalano, M. F., Linder, J. D., Chak, A., Sivak, Jr. M. V., Rajjman, I., Geenen, J. E., Howell, D.A. (2004): Endoscopic management of adenoma of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc.*, 59, 225-232

-
- (9) Chang, W. I., Min, Y. W., Yun, H. S., Lee, K. H., Lee, J. K., Lee, K. T., Ree, P. L., (2014): Prophylactic pancreatic stent placement for endoscopic duodenal ampullectomy: A single-center retrospective study. *Gut Liver*, 8, 306-312
- (10) Cheng, C. L., Chairman, S., Vogel, E. L., Mac Henry, L., Watkinds, J. L., Fukushima, T., Howard, T. J., Lazzell-Pannell, L., Lehman, G. A. (2004): Endoscopic snare papillectomy for tumors of the duodenal papillae. *Gastrointest Endosc.*, 60, 757-764
- (11) Cotton, P. B. (1980): Congenital anomaly of pancreas divisum as a cause of obstructive pain and pancreatitis. *Gut*, 21, 105-114
- (12) De Palma, G. D. (2014): Endoscopic papillectomy: Indications, techniques, and results. *World J Gastroenterol.* 20, 1537-1543
- (13) Delhaye, M., Engelholm, L., Cremer, M. (1985): Pancreas divisum: congenital anatomic variant or anomaly. *Gastroenterology*, 89, 951-958
- (14) Desilets, D. J., Dy, R. M., Ku, P. M., Hanson, B. L., Elton, E., Mattia, A., Howell, D. A. (2001): Endoscopic management of tumors of the major duodenal papilla: refined techniques to improve outcome and avoid complications. *Gastrointest Endosc.*, 54, 202-208
- (15) El Hajj, I. I., Cotè, G. A. (2013): Endoscopic diagnosis and management of ampullary lesions. *Gastrointest Endosc Clin Am.*, 23, 95-109
- (16) Elek, G., Gyori, S., Toth, B., Pap, A. (2003): Histological evaluation of preoperative biopsies from ampulla vateri. *Pathology Oncology Research*, 9, 32-41
- (17) Fischer, H. P., Zhou, H. (2000): Pathologie der Papilla Vateri. In: Doerr, W., Seifert, G., Uehlinger, E. (Hrsg.), *Spezielle Pathologische Anatomie: Pathologie der Leber und der Gallenwege*, Bd. 10, Aufl. 2, S. 1219-1257, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Honkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio
- (18) Fischer, H. P., Zhou, H. (2003): Pathogenese und Histopathologie von Adenomen und Karzinomen der Papilla Vateri. Übersicht und eigene Befunde. *Pathologie*, 24, 196-203

-
- (19) Fischer, H. P., Zhou, H. (2004): Pathogenesis of carcinoma of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 11, 301-309
- (20) Födisch, H. J. (1972): Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. In: Bargmann, F., Doerr, W. (Hrsg.) *Normale und Pathologische Anatomie*, 24, S.1-58, Georg Thieme, Stuttgart
- (21) Frierson, H. F. (1989): The gross anatomy and histology of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, Vaterian system and minor papilla. *Pathology*, 13, 146-162
- (22) Ghidrim, G., Misin, I., Istrate, V., Cazacu, S. (2009): Endoscopic Papillectomy into the treatment of neoplastic lesions of vater papilla. *Curr Health Sci J.*, 35, 92-97
- (23) Han, J., Lee, D. W., Kim, H. G. (2015): Recent advances in endoscopic papillectomy for ampulla of Vater Tumors: Endoscopic ultrasonography, intraductal ultrasonography, and Pancreatic Stent Placement. *Clin Endosc.*, 48, 24-30
- (24) Harewood, G. C., Pochron, N. L., Gostout, C. J. (2005). Prospective, randomized, controlled trial of prophylactic pancreatic stents placement for endoscopic snare excision of the duodenal ampulla. *Gastrointest Endosc.*, 62, 367-370
- (25) Heinzow, H.S., Lenz, P., Lenze, F., Domagk, D., Domschke, W., Meister, T. (2012): Feasibility of snare papillectomy in ampulla of Vater tumors: metaanalysis and study results from a tertiary referral center. *Hepatogastroenterology*, 59, 332-335
- (26) Howe, J. R., Klimstra, D. S., Moccia, R. D., Conlon, K. C., Brennan, M. F. (1998): Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg.*, 228, 87-94
- (27) Igarashi, Y., Okano, N., Ito, K., Mimura, T., Nakano, S. (2010): Endoscopic Snare Excision of a major duodenal papillary tumor. *Dig Surg.*, 27, 119-122.
- (28) Irani, S., Arai, A., Ayub, K., Biehl, T., Brandabur, J. J., Dorer, R., Gluck, M., Jiranek, G., Patterson, D., Schembre, D., Traverso, L. W., Kozarek, R. A. (2009): Papillectomy for

ampullary neoplasm: results of a single referral center over a 10 Year period. *Gastrointest Endosc.*, 70, 923-932

(29) Ito, K., Fujita, N., Noda, Y., Kobayashi, G., Horaguchi, J., Takasawa, O., Obana, T. (2007) Preoperative evaluation of ampullary neoplasm with EUS and transpapillary intraductal US: a prospective and histopathologically controlled study. *Gastrointest Endosc.*, 66, 740–747.

(30) Ito, K., Fujita, N., Noda, Y., Kobayashi, G., Obana, T. Horaguchi, J., Koshita, S., Canno, Y., Ogawa, T., Kato, Y. Yamashita, Y. (2012): Impact of technical modification of endoscopic papillectomy for ampullary neoplasm on the occurrence of complications. *Dig Endosc.*, 24, 30-35

(31) Iwama, T., Tomita, H., Kawashi, Y., Yoshinaga, K., Kume, S., Maruyama, H., Mishima, Y. (1994): Indications for local excision of ampullary lesions associated with familial adenomatous polyposis. *J Am Coll Surg.*, 179, 462-464

(32) Izumi, Y., Teramoto, K., Ohshima, M., Shin, S., Yamamura, A., Matsumoto, M. (1998): Endoscopic resection of duodenal ampulla with a transparent cap. *Surgery*, 123, 109-110

(33) Katsinelos, P., Paroutoglou, G., Kontouras, J., Beltsis, A., Papaziogas, B., Mimidis, K., Zavos, C., Dimiropoulos, S. (2006): Safety and long-term follow-up of endoscopic snare excision of ampullary adenomas. *Surg Endosc.*, 20, 608-613.

(34) Kim, J. H., Kim J. H., Han, J. H., Yoo, W. M., Kim, M. W., Kim, W. H. (2009): Is endoscopic papillectomy safe for ampullary adenomas with highgrade dysplasia. *Ann Surg Oncol.*, 16, 2547-2554

(35) Kimura, W., Futakawa, N., Yamagata, S., Wada, Y., Kuroda, A., Muto, T., Esaki, Y. (1994): Different clinical pathological findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res*, 85, 161-166

(36) Köpf-Maier, P. (2000): Wolf-Heidegger's atlas of human anatomy. 5. Aufl., Karger, Basel, New York

-
- (37) Laleman, W., Verreth, A., Topal, B., Aerts, R., Komuta, M., Roskamps, T., Van der Merwe, S., Cassiman, D., Nevens, F., Verslype, C., Van Steenberghe, W. (2013): Endoscopic resection of ampullary lesions: a single-center 8-year retrospective cohort study of 91 patients with long-term follow-up. *Surg Endosc.*, 27, 3865-3876
- (38) Matsubayashi, H., Watanabe, H., Yamaguchi, T., Ajioka, Y., Nishikura, K., Kijima, H., Saito, T. (1999): Differences in mucus and K-ras mutation in relation to phenotypes of tumors of the papilla of Vater. *Cancer*, 86, 596-607
- (39) Matsumoto, T., Iida, M., Nakamura, S., Hizawa, K., Yao, T., Tsuneyoshi, M., Fujishima, M. (2000): Natural history of ampullary adenoma in familial adenomatous polyposis: reconfirmation of benign nature during extended surveillance. *Am J Gastroenterol.*, 95, 1557-1562
- (40) Moon, J. H. (2014): Endoscopic diagnosis of ampullary tumors using conventional endoscopic ultrasonography and intraductal ultrasonography in the era of endoscopic papillectomy: Advantages and Limitations. *Clin Endosc.*, 47, 127-128
- (41) Moon, J. H., Choi, H. J., Ly, Y. N. (2014): Current status of endoscopic papillectomy for ampullary tumors. *Gut Liver*, 8, 598-604
- (42) Mortelé, K. J., Rocha, T. C., Streeter, J. L., Taylor, A. J. (2006): Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. *Radiographics*, 26, 715-731
- (43) Napoleon, B., Alvarez-Sanchez, M. V., Leclercq, P., Mion, F., Pialat, J., Gincul, R., Ribeiro, D., Cambou, M., Lefort, C., Rodriguez-Gironde, M., Scoazec, J. Y. (2013): Systematic pancreatic stenting after endoscopic snare papillectomy may reduce the risk of postinterventional pancreatitis. *Surg Endosc.*, 27, 3377-3387
- (44) Napoleon, B., Gincul, R., Ponchant, T., Berthiller, J., Escourrou, J., Canard, J. M., Boyer, J., Barthet, M., Ponsot, P., Laugier, R., Helbert, T., Coumaros, D., Scoazec, J. Y., Minon, F., Saurin, J. C. (2014): Endoscopic papillectomy for early ampullary tumors: long-term results from a large multicenter prospective study. *Endoscopy*, 46, 127-13414

-
- (45) Netter, F. H. (2000), Innere Medizin, Thieme, Stuttgart, New York
- (46) Newmann, H. F., Weinberg, S. B., Newmann, E. B., Northup, J. D. (1958): The papilla of Vater and distal portions of the common bile duct and duct of Wirsung. *Surg Gynecol Obstet*, 106, 687-694
- (47) Ohta, T., Nagakawa, T., Kobayashi, H., Kayahara, M., Ueno, K., Konishi, I., Miyasaki, I. (1991): Histomorphological study on the minor duodenal papilla. *Gastroenterol Jpn*, 26, 356-362
- (48) Okano, N., Igarashi, Y., Hara, S., Takuma, K., Kamata, I., Kishimoto, Y., Mimura, T., Ito, K., Sumino, Y. (2014): Endosonographic preoperative evaluation for tumors of ampulla of Vater using endoscopic ultrasonography and intraductal ultrasonography. *Clin Endosc.*, 47, 174–177.
- (49) Oliveros, G. L., Rhode, M. (1969): Beobachtungen zu dem funktionellen, muskelelastischen, dynamischen System der Gallenleiter-Bauchspeicheldrüseneinmündung in den Zwölffingerdarm. *Gegenbaurs Morph Jahrb.*, 113, 13-31
- (50) Pandolfi, M., Martino, M., Gabbrielli, A. (2008): Endoscopic treatment of ampullary adenomas. *JOP.J Pancreas*, 9, 1-8
- (51) Petrone, G., Ricci, R., Familiari, P., Inzani, F., Matsuoka, M., Mutignani, M., Delle Fave, G., Costamagna, G., Rindi, G. (2013): Endoscopic snare papillectomy: a possible radical treatment for a subgroup of T1 ampullary adenocarcinomas. *Endoscopy*, 45, 401-404
- (52) Riditid, W., Tan, D., Schmidt, S. E., Vogel, E. L., Mac Henry, L., Watkins, J. L., Lehman, G. A., Sherman, S., Cote, G. A. (2013): Endoscopic papillectomy: risk factors for incomplete resection and recurrence during long-term follow-up. *Gastrointest Endosc.*, 79, 289-296
- (53) Riditid, W., Schmidt, S.E., Al-Haddad, M. A., Le Blanc, J., De Witt, J. M., Mac Henry, L., Vogel, E. L., Watkins, J. L., Lehman, G. A., Sherman, S., Cote, G.A. (2015): Performance

characteristics of EUS for locoregional evaluation of ampullary lesions. *Gastrointest Endosc.*, 81, 380-388

(54) Scarpa, A., Capelli, P., Zamboni, G., Oda, T., Mukai, K., Bonetti, F., Martignoni, G., Iacono, C., Serio, G., Hirohashi, S. (1993): Neoplasia of the ampulla of Vater. Ki-ras and p 53 mutations. *Am J Pathol.*, 142, 1163-1172

(55) Schulte, S. J. (1994): Embryology, normal variation, and congenital anomalies of the pancreas. In: Stevenson, G. W., Freeny, P. C., Margulis, A. R., Burhenne, H. J. (Hrsg.) *Margulis' and Burhenne's alimentary tract radiology*, 5. Aufl., S.1039-1051, Mosby, St. Louis

(56) Seifert, E., Schulte, F., Stolte, M. (1992): Adenoma and carcinoma of the duodenum and papilla of Vater: a clinicopathologic study. *Am J Gastroenterol.*, 87, 37-42

(57) Sellner, F., Machacek, E. (1986). Zur Entstehung der Karzinome der Papilla Vateri über einem Adenom-Karzinom Sequenz: eine Analyse des eigenen Krankengutes und eine Literaturübersicht. *Wien Klin. Wochenschr.*, 98, 182-187

(58) Shamel, I., Udd, M., Järvinen, H., Halttunen J., Kylänpää, L. (2014): Endoscopic papillectomy, single centre experience. *Surg Endosc.*, 28, 3234-3239

(59) Shim, C. N., Chung, M. J., Bang, S., Park, S. W., Song, S. Y., Chung, J. B., Park, J. Y. (2014): Clinicopathologic characteristics associated with complications and long-term outcomes of endoscopic papillectomy for adenoma. *Yonsei Med J.*, 55, 644-650

(60) Soma, H., Miyata, N., Hozawa, S., Higuchi, H., Yamagishi, Y., Nakamura, Y., Saeki, K., Kameyama, K., Masugi, Y., Yahagi, N., Kanai, T. (2015): Ampullary adenoma treated by Endoscopic double-snare retracting papillectomy. *Gut Liver*, 9, 689-692

(61) Stolte, M., Pscherer, C. (1996): Adenoma-carcinoma sequence in the papilla of vater. *Scand J Gastroenterol.*, 31, 376-82

-
- (62) Tsuji, S., Itoi, T., Sofuni, A., Mukai, S., Tonozuka, R., Moriyasu, F. (2015): Tips and tricks in endoscopic papillectomy of ampullary tumors: single-center experience with large case series (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*, 22, E22- E27
- (63) Türkvatan, A., Erden, A., Türkoglu, M., A., Yener, Ö. (2013): Congenital variants and anomalies of the pancreas and pancreatic duct: imaging by magnetic resonance cholangiopancreatography and multidetector computed tomography. *Korean J Radiol.*, 14, 905-913
- (64) Valverde-Barbato de Prates, N. E., Smanio, T., De Maio Domingos, M., Ferraz de Carvalho, C. A. (1996): “Sphincter” of the minor papilla of the human duodenum. *Clin Anat*, 9, 34-40
- (65) Will, U., Müller, A. K., Fuedner, F., Wanzar, I., Meyer, F. (2013): Endoscopic papillectomy: Data of a prospective observational study. *World J Gastroenterol.*, 19, 4316-4324
- (66) Wittekind, C., Tannapfel, A. (2001): Adenoma of the papilla and ampulla – premalignant lesions? *Langenbeck’s Arch Surg*, 386, 172-175
- (67) Yamaguchi, K., Enjoji, M., Kitamura, K. (1990): Endoscopic biopsy has limited accuracy in diagnosis of ampullary tumors; *Gastrointest Endosc.*, 36, 588-592
- (68) Yamaguchi, K., Enjoji, M. (1992): Adenoma of the ampulla of Vater: putative precancerous lesion. *Gut*, 32, 1558-1561
- (69) Yoon, S. M., Kim, M. H., Kim, M. J., Jang, S. J., Lee, T. Y., Kwon, S., Oh, H. C., Lee, S. S., Seo, D. W., Lee, S. K. (2007): Focal early cancer in ampullary adenoma: surgery or endoscopic papillectomy? *Gastrointest Endosc.*, 66, 701-707

7 Danksagung

Dem Direktor der Klinik für Innere Medizin I der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Herrn Prof. Dr. Stefan Schreiber, danke ich herzlich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die Möglichkeit diese Dissertation zu verfassen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Alexander Arlt für die Betreuung der Dissertationsarbeit. Herr Prof. Arlt war für mich stets ansprechbar und mit wichtigem Rat hilfsbereit.

Für die Anregung des Themas, sowie für seine stetige Unterstützung und Motivation danke ich ganz herzlich meinen Ehemann Herrn PD. Dr. Horst Grimm.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Peter Boll und bei den Schwestern und Pflegern des Teams der Interdisziplinären Endoskopie für die Hilfe bei der Recherche der Daten.

8 Erklärung

Ich versichere hiermit an Eides Statt, dass meine Dissertation mit dem Thema:

„Möglichkeiten und Grenzen der endoskopischen Therapie und Stellenwert der Endosonographie bei Tumoren der Papilla Vateri“

abgesehen von Ratschlägen meines Doktorvaters und meiner sonstigen akademischen Lehrer, nach Form und Inhalt meine eigene Arbeit ist, dass ich außer den in der Arbeit aufgeführten keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe, und dass meine Arbeit bisher, weder ganz noch in Teilen, keiner anderen akademischen Stelle als Dissertation vorgelegen hat.

Kiel, den 27.05.2018

Inga Grimm