

**Die endoskopische Papillektomie –
Indikationen, Ergebnisse und Langzeitverlauf**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Reinhard Udo Lindig
geboren am 18.02.1969 in Karl-Marx-Stadt

Mai 2006

Erster Gutachter:

Zweiter Gutachter:

Dritter Gutachter:

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
1 Einleitung	8
1.1 Anatomie und Pathologie der Papilla vateri	8
1.2 Symptomatik bei Erkrankungen der Papilla vateri	12
1.3 Diagnostische Verfahren bei Raumforderungen der Papille	13
1.4 Therapeutische Verfahren bei Raumforderungen der Papille	15
2 Fragestellung	18
2.1 Allgemeine Fragestellung	18
2.2 Spezielle Fragestellung	18
2.2.1 Diagnostik	18
2.2.2 Papillektomie und Verlaufskontrolle	19
3 Methodik	21
3.1 Methodik der Datengewinnung und Auswertung	21
3.1.1 Darstellung des Patientengutes	22
3.1.2 Studienablauf	23
3.1.2.1 Phasen des diagnostischen und therapeutischen Ablaufs	23
3.1.2.2 In der präinterventionellen, interventionellen und postinterventionellen Phase erfasste Parameter	23
3.2 Die endoskopische Papillektomie	29
3.2.1 Indikationen für die endoskopische Papillektomie und Darstellung der Diagnosen	29
3.2.2 Durchführung der endoskopischen Papillektomie und Überwachung nach der Intervention	30
3.3 Statistische Auswertung	32
4 Ergebnisse	33
4.1 Symptome, angewendete diagnostische Verfahren, Befunde der präinterventionellen Phase und Indikationen zur Papillektomie	33
4.2 Ergebnisse der endoskopischen Papillektomie und Langzeitverläufe nach Papillektomie	36
4.2.1 Gruppe 1 Adenom der Papille	37
4.2.1.1 Die Papillektomie bei Adenom der Papille	40
4.2.1.2 Resektionsergebnisse bei Adenom der Papille	40
4.2.1.3 Komplikationen während und nach der Papillektomie	41
4.2.1.4 Vergleich der präinterventionellen mit der endgültigen histologischen Diagnose nach Papillektomie	42

4.2.1.5	Langzeitverlauf bei Adenom der Papille	43
4.2.2	Gruppe 2 Karzinom der Papille/neuroendokriner Tumor/Lymphom	44
4.2.2.1	Die Papillektomie bei Karzinom/neuroendokrinem Tumor/ Lymphom	47
4.2.2.2	Resektionsergebnisse bei Karzinom/neuroendokrinem Tumor/ Lymphom	48
4.2.2.3	Komplikationen während und nach der Papillektomie	50
4.2.2.4	Vergleich der präinterventionellen mit der endgültigen Diagnose Karzinom/NET/Lymphom	51
4.2.2.5	Langzeitverlauf Karzinom/NET/Lymphom	52
4.2.3	Gruppe 3 Nicht sondierbare Papille	55
4.2.3.1	Papillektomie bei nicht sondierbarer Papille	57
4.2.3.2	Komplikationen während und nach der Papillektomie	58
4.2.3.3	Langzeitverlauf bei nicht sondierbarer Papille	58
4.2.4	Gruppe 4 Adenomyomatose	59
4.2.4.1	Papillektomie bei Adenomyomatose	61
4.2.4.2	Komplikationen während und nach der Papillektomie	61
4.2.4.3	Langzeitverlauf bei Adenomyomatose	62
4.3	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Papillektomie, der Komplikationen und des Langzeitverlaufes der Gruppen 1 bis 4	62
4.4	Validitätsberechnung im Vergleich präinterventioneller und endgültiger Histologien	68
4.4.1	Validitätsberechnung der präinterventionellen histologischen Diagnose Adenom	68
4.4.2	Validitätsberechnung der Diagnose Adenokarzinom/NET/Lymphom	69
4.4.3	Kumulative Validitätsberechnung für die präinterventionellen histologische Diagnosen Adenom und Karzinom/NET/Lymphom	71
5	Diskussion	73
5.1	Diagnostische Verfahren bei Verdacht auf Raumforderung der Papille	73
5.2	Papillektomie bei Adenom der Papille	80
5.3	Papillektomie bei Karzinom/neuroendokrinem Tumor/Lymphom	86
5.4	Papillektomie bei nicht sondierbarer Papille	91
5.5	Papillektomie bei Adenomyomatose der Papille	93
6	Schlussfolgerungen	94
6.1	Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Raumforderung der Papille	94
6.2	Stellenwert der endoskopischen Papillektomie bei der Therapie von tumorösen Veränderungen der Papilla Vateri unter Berücksichtigung der Langzeitverläufe	95
6.3	Schlussfolgerungen für die Nachkontrolle nach Papillektomie	97
7	Literaturverzeichnis	99
8	Anhang	108
8.1	Anschreiben/Fragebogen	108
8.2	Danksagung	110
8.3	Ehrenwörtliche Erklärung	110
8.4	Tabellarischer Lebenslauf	111

Abkürzungsverzeichnis

APC	=	Argon Plasma Koagulation
DHC	=	Duktus hepatocholedochus
ERCP	=	endoskopische retrograde Cholangiopankretikographie
EUS	=	endoskopischer Ultraschall
MRCP	=	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT	=	Magnetresonanztomographie
neg. prä. Wert	=	negativer prädiktiver Wert
NET	=	neuroendokriner Tumor
Pat.zahl Ad.	=	Patientenanzahl Adenom
Pat.zahl Ca.	=	Patientenzahl Karzinom/NET/Lymphom
PPPD	=	pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie
pos. prä. Wert	=	positiver prädiktiver Wert
PTC	=	perkutane transhepatische Cholangiographie
Sens.	=	Sensitivität
Spez.	=	Spezifität

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1	Histologische Klassifikation der Tumoren der Gallenblase und der Raumforderungen der extrahepatischen Gallenwege nach WHO und histologische Klassifikation der Tumoren der Papille nach AFIP (Fischer und Zhou 2003)	10
Tabelle 3.1	TNM-Klassifikation der Ampullenkarzinome nach UICC	25
Tabelle 4.1	Präinterventionell durchgeführte endoskopische Untersuchungen bezogen auf das Gesamtkollektiv von 54 Patienten	34
Tabelle 4.2	Präinterventionelle Diagnostik Gruppe 1 (Adenom der Papille)	38
Tabelle 4.3	Histologische Ergebnisse der präinterventionellen Diagnostik bei Adenom der Papille	40
Tabelle 4.4	Bestätigung der präinterventionellen Histologie/Diagnose durch die histologische Untersuchung der Resektate für die Diagnose Adenom	42
Tabelle 4.5	Resektionsergebnisse, Rezidivraten, Komplikationen bezogen auf die Diagnose Adenom	44
Tabelle 4.6	Rezidive nach Papillektomie bei Adenom der Papille – Diagnosestellung, Diagnosezeitpunkt und Procedere	44
Tabelle 4.7	Präinterventionelle Diagnostik Gruppe 2 (Karzinom/NET/Lymphom der Papille)	46
Tabelle 4.8	Histologische Ergebnisse der präinterventionellen Diagnostik Gruppe 2 (Karzinom/NET/Lymphom der Papille)	46
Tabelle 4.9	Stadieneinteilung Karzinom/NET/Lymphom nach Abschluss der präinterventionellen Diagnostik	46
Tabelle 4.10	Postinterventionelles Procedere - auf das Resektionsstadium bezogen	50
Tabelle 4.11	Bestätigung der präinterventionellen Histologie/Diagnose durch die histologische Untersuchung der Resektate für die Diagnose Karzinom/NET/Lymphom	51
Tabelle 4.12	Karzinom der Papille/NET/Lymphom - Resektionsergebnisse, Rezidive, Komplikationen (diagnose- und stadienbezogene Darstellung)	54
Tabelle 4.13	Rezidive nach Papillektomie bei Adenokarzinom/NET/Lymphom - Auftreten und therapeutisches Procedere	55
Tabelle 4.14	Präinterventionelle Diagnostik Diagnose nicht sondierbare Papille	56
Tabelle 4.15	Präinterventionelle Diagnostik Diagnose Adenomyomatose	60
Tabelle 4.16	Angewendetes interventionelles Vorgehen im Rahmen der Papillektomie für alle 4 Gruppen	63
Tabelle 4.17	Resektionsergebnisse und Rezidive/Reinterventionsraten (gesamt)	64
Tabelle 4.18	Übersicht über die aufgetretenen Komplikationen, bezogen auf die Diagnosen und das Gesamtkollektiv von 54 Patienten	66
Tabelle 4.19	Art der aufgetretenen Komplikationen	67
Tabelle 4.20	2x2 Felder Tafel zur Berechnung der Validität für die Diagnose Adenom	68
Tabelle 4.21	2x2 Felder Tafel zur Berechnung der Validität für die präinterventionelle histologische Diagnose Karzinom/NET/Lymphom	70
Tabelle 5.1	Übersicht Untersuchungen zu Resektionsergebnissen, Rezidivraten, Komplikationen bei endoskopischer Papillektomie bei Raumforderungen der Papille	83
Tabelle 5.2	Vergleich der Ergebnisse und Komplikationen bei endoskopischer und chirurgischer Papillektomie bei Adenom der Papille	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1	Anatomische Varianten des ampullären Bereiches (nach Hahn und Riemann 2000)	8
Abbildung 1.2	Schematische Darstellung der anatomischen Verhältnisse im Bereich der Papilla Vateri und des Ausmaßes der Resektionsmethoden	15
Abbildung 3.1	Endoskopische Papillektomie: vor, während und nach der Abtragung sowie Darstellung des Resektates (im Uhrzeigersinn, beginnend links oben)	31
Abbildung 4.1	Initiale Symptomatik bezogen auf das Gesamtkollektiv von 54 Patienten	33
Abbildung 4.2	Präinterventionell durchgeführte endoskopische Verfahren (bezogen auf das Gesamtkollektiv von 54 Patienten)	34
Abbildung 4.3	Präinterventionelle histologische Befunde, bezogen auf die 32 Patienten, bei denen eine histologische Untersuchung durchgeführt wurde	35
Abbildung 4.4	Indikationen zur Papillektomie als Ergebnis der präinterventionellen Diagnostik, bezogen auf das Gesamtkollektiv von 54 Patienten	36
Abbildung 4.5	Entitäten nach Papillektomie bezogen auf das Gesamtkollektiv von 54 Patienten, Angabe in absoluten Zahlen und in Prozenten (Werte in Klammern)	37
Abbildung 4.6	Verteilung der Symptome bei Patienten mit Adenom der Papille	38
Abbildung 4.7	Tubulovillöses Adenom der Papille (makroskopisch, mikroskopisch)	39
Abbildung 4.8	Endosonographisches Bild, echoarme ampulläre RF, keine Infiltration darstellbar	39
Abbildung 4.9	Resektionsergebnisse bei Adenom der Papille	41
Abbildung 4.10	Pankreasgangstent nach Papillektomie	42
Abbildung 4.11	Verteilung der Symptome bei Karzinom/NET/Lymphom der Papille	45
Abbildung 4.12	Karzinom der Papille	46
Abbildung 4.13	Karzinom der Papille, endosonographisches Bild	47
Abbildung 4.14	Neuroendokriner Tumor der Papille	47
Abbildung 4.15	Resektionsergebnisse Karzinom/NET/Lymphom, bezogen auf das Stadium uT1	49
Abbildung 4.16	Resektionsergebnisse Karzinom/NET/Lymphom, bezogen auf alle T Stadien	49
Abbildung 4.17	Zustand nach Papillektomie	50
Abbildung 4.18	Verlaufskontrolle nach Papillektomie bei Adenokarzinom der Papille, narbige Region im Bereich der Abtragungsstelle	52
Abbildung 4.19	Dilatation bei narbiger Papillenstenose 9 Monate nach Papillektomie wegen Karzinom, kein Rezidiv	55
Abbildung 4.20	Symptome der Patienten in Gruppe 3 (nicht sondierbare Papille)	56
Abbildung 4.21	Nicht sondierbare Papille vor und nach der Papillektomie	57
Abbildung 4.22	Verteilung der Symptome bei Diagnose Adenomyomatose	59
Abbildung 4.23	Adenomyomatose der Papille (Duodenoskopie, ERCP, EUS)	60
Abbildung 4.24	Resektionsergebnisse Adenomyomatose	61
Abbildung 4.25	Erfolg der endoskopischen Papillektomie bezogen auf das Resektionsergebnis	65
Abbildung 4.26	Erfolg der endoskopischen Papillektomie, bezogen auf Resektionsergebnis und Rezidivfreiheit im Langzeitverlauf	66
Abbildung 5.1	Ergebnisse der präinterventionellen histologischen Diagnostik, Angaben in Prozent, bezogen auf 32 Patienten bei denen eine präinterventionelle Histologie vorlag	75
Abbildung 6.1	Übersicht über das diagnostische und therapeutische Vorgehen	95

Zusammenfassung

Im Bereich des mittleren Teils der Pars descendens duodeni münden der Duktus hepatocholedochus und der Duktus pankreatikus in der Papilla Vateri in das Duodenum. Stenosen im Bereich der Papille können die Folge wiederholter Entzündungen oder altersbedingter Alterationen sein, aber auch durch Adenome oder Karzinome bedingt sein. Das Adenom der Papille ist eine Präkanzerose. Die zugrunde liegende Adenom - Karzinom - Sequenz kann heute als gesichert gelten. Erkrankungen der Papilla Vateri werden häufig durch die mit ihnen einhergehende Stenosierung des pankreatikobiliären Systems symptomatisch. Als typische Symptome können eine Cholestase, Cholangitis, Koliken, eine Blutung, eine Pankreatitis und eine Duodenalstenose auftreten. Die Diagnostik pathologischer Veränderungen der Papille stellt eine komplexe Aufgabe dar, da von einer frühzeitigen und korrekten Diagnosestellung die Einleitung einer differenzierten und stadiengerechten Therapie abhängt. Neben der klinischen Untersuchung sind laborchemische Analysen obligatorisch. Die abdominelle Ultraschalluntersuchung ist zum Nachweis einer Cholestase gut geeignet. Eine entscheidende diagnostische Bedeutung kommt der Endosonographie zu. Durch sie konnte in den letzten Jahren die Diagnostik von Papillentumoren und unklarer stenosierender Prozesse im Papillenbereich deutlich verbessert werden. Unter der Fragestellung, ob bei malignen Raumforderungen der Papille Fernmetastasen vorliegen, sind bildgebende Verfahren wie CT und MRT aussagekräftig. Die Indikation zur therapeutischen Intervention ergibt sich zum einen aus der morphologischen Veränderung der Papille an sich, zum Beispiel beim Adenom aus der Adenom-Karzinom-Sequenz, und zum anderen aus der mit der Papillenveränderung einhergehenden Symptomatik.

Gegenstand der hier vorliegenden Arbeit ist die Darstellung der Indikationen, der Resektionsergebnisse und des Langzeitverlaufes bei endoskopischer Papillektomie. Dazu wurden retrospektiv alle in einem Zeitraum von 67 Monaten an den 2 beteiligten Zentren durchgeführten endoskopischen Papillektomien ausgewertet. Es wurde erfasst, welche Symptome zur Einleitung der Diagnostik führten, welche Befunde die eingesetzten endoskopischen Maßnahmen erbrachten und unter welcher Indikation die endoskopische Papillektomie durchgeführt wurde. Die Parameter für die Bestimmung des Resektionsergebnisses der Papillektomie und des Langzeitergebnisses sind für die verschiedenen Diagnosen, bei denen eine Papillektomie durchgeführt wird, unterschiedlich. Daher wurden die Resektionsergebnisse, Komplikationen und

Langzeitverläufe, bezogen auf die 4 Krankheitsentitäten Adenom der Papille, Karzinom der Papille/neuroendokriner Tumor/Lymphom, nicht sondierbare Papille und Adenomyomatose der Papille gesondert betrachtet.

Bei endoskopischer Papillektomie bei Adenom der Papille konnte bei einem mittleren Follow up von 39,8 Monaten eine Rezidivfreiheit bei 86,4% der Patienten erzielt werden. Andere Arbeitsgruppen berichten über Werte zwischen 67% und 90,5%. Die endoskopische Papillektomie hat angesichts dieser Ergebnisse einen hohen klinischen Stellenwert bei der Therapie von Adenomen der Papille.

Für die Entität Karzinom der Papille/neuroendokriner Tumor/Lymphom konnte für das Stadium uT1N0 eine R0 Resektionsquote von 66,7% erzielt werden, wobei Mortalitäts- und Morbiditätsrate unter der der chirurgischen Verfahren lagen, was besonders für die Therapieentscheidung bei multimorbiden Patienten ein wichtiger Aspekt ist. Bei einem Follow up von durchschnittlich 42,6 Monaten trat bei 12,5% der R0 resezierten Patienten ein Rezidiv auf. In einzelnen Fällen kann die endoskopische Papillektomie in Abweichung von der Standardtherapie, die im chirurgischen Vorgehen besteht, im Stadium uT1 in kurativer Intention zum Einsatz kommen, z.B. bei nicht gegebener OP Fähigkeit des Patienten. In der palliativen Situation ist die endoskopische Papillektomie als geeignetes therapeutisches Verfahren zu werten.

Bei nicht sondierbarer Papille konnte die Sondierbarkeit bei 87,5% der Patienten mittels endoskopischer Papillektomie hergestellt werden. Bei den Patienten mit Adenomyomatose konnte in 100% der Fälle eine makroskopisch komplette Papillektomie erfolgen. Es waren in der Folge keine weiteren Interventionen notwendig. Der Papillektomie kommt auch als Diagnostikum zur Erlangung einer aussagekräftigen Histologie bei Raumforderung der Papille ein hoher Wert zu, da die Sensitivität der so gewonnenen Histologie deutlich höher ist als bei der Entnahme von Oberflächenbiopsien.

Je nach Diagnose und erzieltm Ergebnis der endoskopischen Papillektomie ist es sinnvoll, die Nachkontrolle nach einem festgelegten Schema zu organisieren, in dem sowohl die Kontrollintervalle als auch die zur Anwendung kommenden endoskopischen Methoden enthalten sind. Leitlinien dazu existieren derzeit nicht. Daher sind weitere Untersuchungen zu empfehlen. Erstrebenswert ist neben der klinischen Untersuchung auch die makroskopische Beurteilung des Resektionsareals und die Entnahme von histologischen Proben im Rahmen der Verlaufskontrollen.

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Pathologie der Papilla vateri

Im Bereich des mittleren Teils der Pars descendens duodeni münden der Duktus hepatocholedochus und der Duktus pankreatikus in der Papilla vateri in das Duodenum. Die Papilla vateri besteht aus einem intramuralen Anteil, einem extramuralen Anteil und einem gemeinsamen Gang, der in der Mehrzahl der Fälle submukös verläuft. In 90% der Fälle haben Duktus pankreatikus und Duktus choledochus eine gemeinsame Mündung mit Vereinigung im gemeinsamen Gang kurz vor dem Orifizium. Die Länge dieses Ganges kann zwischen 1 und 17 mm variieren. Er wird auch als Ampulla hepatopankreatica bezeichnet. Der Duktus choledochus weist einen intramuralen Verlauf auf, welcher in der Plica longitudinalis erkennbar ist. Der Duktus pankreatikus trifft steiler als der Duktus choledochus auf die Papille. Bei etwa jedem 10. Patienten münden beide Gänge getrennt voneinander. Eine Übersicht über die Mündungsvarianten gibt Abbildung 1.1 (Hahn und Riemann 2000).

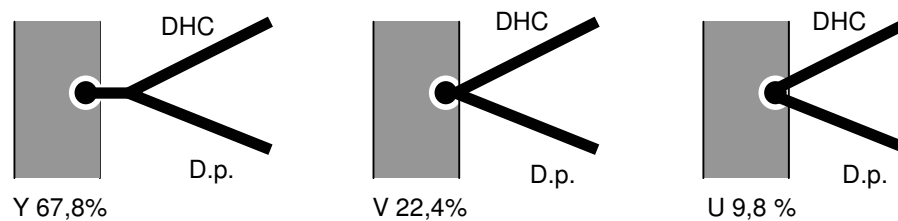


Abbildung 1.1 Anatomische Varianten des ampullären Bereiches (nach Hahn und Riemann 2000)

Der Duktus choledochus besitzt im distalen Anteil eine eigene Muskulatur. Diese bildet am Porus der Papille den Sphinkter Oddi und weiter proximal bildet sie oberhalb der Ampulle den Musculus sphinkter ductus choledochi. Entsprechend ist auch die Muskulatur des Pankreasganges aufgebaut. Demgemäß setzt sich der gesamte Sphinkterapparat aus zwei Anteilen zusammen, dem Sphinkter ampullae und den Sphinkteren des Duktus choledochus/pankreatikus (Hahn und Riemann 2000). Im Bereich dieses Ventilmechanismus gibt es, wie Fischer darstellt, zwei verschiedene Schleimhauttypen, zum einen die intestinale Schleimhaut des Ampuloduodenum und

zum anderen die mukoiden zylinderepitheliale Schleimhaut des gemeinsamen biliopankreatischen Ganges. Es besteht eine Schleimhautgrenze, die dauerhaft Duodenalsekret, Galleflüssigkeit und Pankreassekret ausgesetzt ist. Fischer weist kritisch darauf hin, dass diese Sondersituation der Schleimhautgrenze bei der histologischen Klassifikation der Papillenkarzinome nach WHO Schema noch nicht umfassend berücksichtigt ist und sich gegenwärtig zwei Klassifizierungssysteme gegenüber stehen, jenes der WHO, welches die Tumoren der Papille unter den Tumoren der Gallenblase und extrahepatischen Gallenwege beschreibt und jenes des AFIP (Armed Forces Institute of Pathology), welches die unterschiedlichen Schleimhauttypen berücksichtigt (Fischer und Zhou 2003).

Tabelle 1.1 Histologische Klassifikation der Tumoren der Gallenblase und der Raumforderungen der extrahepatischen Gallenwege nach WHO und histologische Klassifikation der Tumoren der Papille nach AFIP (Fischer und Zhou 2003)

WHO- Klassifikation	AFIP- Klassifikation
Adenome	Adenom
Tubulär	Tubulär
Papillär	Papillär
Tubulopapillär	Tubulopapillär
Papillomatose	-
Intraepitheliale Neoplasie (Dysplasie und Carcinoma in situ)	Flaches Carcinoma in situ
Karzinome	Karzinome
Adenokarzinome	Gewöhnliche Typen
Papilläres Adenokarzinom	Intestinaler Typ
Adenokarzinom, intestinaler Typ	Pankreatobiliärer Typ
Adenokarzinom, gastral-foveolärer Typ	Ungewöhnliche Typen
Muzinöses Adenokarzinom	Papilläres Karzinom (nichtinvasiv)
Klarzelliges Adenokarzinom	Invasives papilläres Karzinom
Siegelringzellkarzinom	Muzinöses Karzinom
Adenosquamöses Karzinom	Siegelringzellkarzinom
Plattenepithelkarzinom	Klarzelliges Karzinom
Kleinzelliges Karzinom	Adenokarzinom mit hepatoider Differenzierung
Großzelliges Karzinom	Adenosquamöses Karzinom
Undifferenziertes Karzinom	Plattenepithelkarzinom
Biliäres Zystadenokarzinom	Kleinzelliges Karzinom
-	Großzelliges neuroendokrines Karzinom
-	Undifferenziertes Karzinom
Karzinoidtumor	-
Siegelringzellkarzinoid	-
Tubuläres Karzinoid	-
Gemischtes Karzinoid/Adenokarzinom	-
Andere	-

Auf die bessere Prognose des intestinalen Typs gegenüber dem pankreatikobiliären und die daraus folgenden therapeutischen Konsequenzen verweist Kimura (Kimura et al. 2004).

Stenosen im Bereich der Papille können die Folge wiederholter Entzündungen oder altersbedingter Alterationen sein, aber auch durch Adenome oder Karzinome manifest werden. Funktionelle Störungen der Papillenfunktion ohne darstellbares

morphologisches Korrelat werden unter dem Begriff der Spincter-Oddi-Dyskinesie zusammengefasst.

Als Ursache einer Papillenstenose beschreibt Stolte anhand einer Sektionsstatistik bei 42,7% der Fälle benigne Veränderungen, in 19,6% Adenome und in 37,7% Karzinome (Stolte und Pscherer 1996). Bei den benignen Tumoren der Papille handelt es sich in 33% um tubulo-villöse, in 26% um villöse und in 17 % um tubuläre Adenome (Treitschke et al. 2000). Weiterhin treten auf: Lipome, Leiomyome, Hämangiome, Lymphangiome, Neurinome und Karzinoide (Witzigmann et al. 2000). Selten können Raumforderungen der Papille auch als Metastasen eines malignen Melanoms, eines Hypernephroms oder eines Lymphoms auftreten (Huibregtse und Tytgat 1988). Über das Auftreten eines Siegelringkarzinoms im Bereich der Papille berichtet Fang (Fang et al. 2004).

Basierend auf den Daten des SEER Reportes (Surveillance, Epidemiology and End Results Program of the National Cancer Institute) zur Inzidenzrate für maligne Raumforderungen der Ampulle in den USA werden 0,5 Erkrankungen auf 100000 Einwohner angegeben. Weiterhin wird dargestellt, dass Patienten mit maligner Raumforderung der Papille ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms haben. Umgekehrt weisen Patienten mit kolorektalem Karzinom ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer malignen Raumforderung der Papille auf (Das et al. 2004). Bei der genetisch bedingten Familiären Adenomatösen Polyposis beträgt das Risiko des Auftretens von Adenomen im Bereich des Duodenums bis zu 100 % (Bleau und Gostout 1996, Bertoni et al. 1997).

Das Adenom der Papille ist eine Präkanzerose. Die zugrunde liegende Adenom - Karzinom - Sequenz kann heute als gesichert gelten. Entsprechende histomorphologische Untersuchungen liegen vor. In 35% bis 91% der histologisch gesicherten Karzinome ließen sich Adenomanteile nachweisen (Baczako et al. 1985, Beger et al. 1998, Seifert et al. 1992, Sellner und Machacek 1986, Norton et al. 1995). In 23% der Papillenadenome lassen sich leichte Dysplasien, in 52% mittelschwere Dysplasien und in 25% schwere Dysplasien nachweisen (Wittekind und Tannapfel 2001).

Heidecke wies nach, dass bei Karzinomen der Papille, die erst operativ gesichert wurden, der präoperative Nachweis von hochgradigen Dysplasien im Adenomgewebe statistisch signifikant mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium einhergeht und es Hinweise auf eine Korrelation mit dem Befall von Lymphknoten und einem geringeren

Differenzierungsgrad des Karzinoms für den Fall des Nachweises von hochgradigen Dysplasien gibt. Ein Zusammenhang zwischen dem Nachweis hochgradiger Dysplasien und der Häufigkeit des Auftretens eines Rezidives konnte ebenfalls aufgezeigt werden (Heidecke et al. 2002). Genetische Untersuchungen zeigen in den frühen Stadien der Entwicklung der Neoplasie aus den Epithelien das Vorliegen der APC Mutation, der ras Mutation und das 5qLOH Phänomen (Loss of heterozygosity des Chromosom 5q), während die p53 Inaktivierung im Rahmen des Malignen nachweisbar ist (Wittekind und Tannapfel 2001). Fischer beschreibt, dass 30% bis 91% der Papillenkarcinome mit Vorläuferläsionen einhergehen. Er verweist auf die große Spannweite dieser Koinzidenz und führt als mögliche Ursache Schwierigkeiten bei der morphologischen Identifikation der Vorgängerläsionen an. Insbesondere ist die Abgrenzung adenomatöser Vorläuferläsionen gegenüber regenerativen Schleimhautläsionen erschwert (Fischer und Zhou 2003).

1.2 Symptomatik bei Erkrankungen der Papilla vateri

Erkrankungen der Papilla vateri werden häufig durch die mit ihnen einhergehende Stenosierung des pankreatikobiliären Systems symptomatisch. Als typische Symptome können eine Cholestase, Cholangitis, Koliken, eine Blutung, eine Pankreatitis und eine Duodenalstenose auftreten. Als Spätsymptom ist Gewichtsverlust möglich. Weiterhin kann im Falle einer malignen Papillenerkrankung die Trias intermittierender schmerzloser Ikterus, Anämie und vergrößerte Gallenblase auftreten (Kim et al. 2001). Diese Trias ist, wenn auch seltener, jedoch auch bei benignen Erkrankungen der Papille nachweisbar. Brown gibt für Papillenkarcinome die Häufigkeit einer Cholestase mit 80%, von abdominalen Schmerzen mit 27% und von Gewichtsverlust mit 23% an (Brown et al. 2005). Nach Bettschart trat bei Tumoren der Papille Cholestase bei 81%, Gewichtsverlust bei 44%, abdominale Schmerzen bei 33% und Erbrechen bei 17% der Patienten auf (Bettschart et al. 2004). Für Raumforderungen der Papille gibt de la Torre-Bravo ohne Berücksichtigung der Dignität die Cholestase als führendes Symptom mit einer Häufigkeit von 92% an (de la Torre-Bravo et al. 2001). Binmoeller berichtet für die von ihm zwischen 1985 und 1990 papillektomierte Patientengruppe mit Adenom der Papille über abdominale Schmerzen in 76%, Ikterus in 36% und das Auftreten einer Pankreatitis in 16% der Fälle (Binmoeller et al. 1993).

Diese Symptome können allerdings auch durch andere Erkrankungen, die mit einer Stenosierung oder einem Verschluss der galleableitenden Wege verbunden sind, so z. B. Choledocholithiasis, Tumoren im Bereich der proximalen Gallenwege (Klatskintumor) oder ein Pankreaskopfkarzinom, bedingt sein. Ein maligner Verschlussikterus ist zu 35% auf ein Adenokarzinom der extrahepatischen Gallenwege und der Gallenblase, zu 1% bis 3% auf maligne Tumoren der Leber, zu 35% bis 40% auf Pankreaskarzinome, zu 20% auf Metastasen, zum Beispiel im Bereich des Leberhilus und zu 2% bis 3% auf Karzinome der Papille zurückzuführen (Hahn und Riemann 2000). In diesem Zusammenhang muss auf die periampullären Karzinome verwiesen werden, welche ebenfalls die oben dargestellten Symptome hervorrufen können. Unter diesem Begriff werden verschiedene Tumorentitäten zusammengefasst, die sowohl von der Papille selbst, als auch vom Pankreaskopf, dem distalen Duktus choledochus oder dem Duodenum ausgehen können. Innerhalb dieser Tumorentitäten ist das Pankreaskarzinom mit 74% die häufigste Entität, gefolgt von Raumforderungen, die von der Papille ausgehen mit 16%, während distale Choledochuskarzinome einen Anteil von 7% und Raumforderungen vom Duodenum ausgehend, einen Anteil von lediglich 2% ausmachen (Bettschart et al. 2004).

1.3 Diagnostische Verfahren bei Raumforderungen der Papille

Neoplastische Papillentumore werden zumeist durch die mit ihnen einhergehende Stenosierung des biliopankreatischen Gangsystems symptomatisch. Nach der initialen klinischen Untersuchung sind laborchemische Untersuchungen obligatorisch. Sie geben Aufschluss über das Ausmaß der Cholestase, über eine damit einhergehende mögliche Leberfunktionsseinschränkung und über die Existenz und das Ausmaß einer begleitenden Cholangitis beziehungsweise Pankreatitis.

Als initiale bildgebende Diagnostik erfolgt die abdominelle Ultraschalluntersuchung, die mit hoher Zuverlässigkeit in 95% bis 100% der Fälle eine intra- oder extrahepatische Cholestase darstellen kann. Allerdings ist die Aussagekraft der Sonographie hinsichtlich der Genese der Cholestase methodenbedingt deutlich eingeschränkt. In Abhängigkeit von der initialen Befundkonstellation ist daher der Einsatz weiterer diagnostischer Methoden abzuwägen. Die Diagnostik pathologischer Veränderungen der Papille stellt dabei eine komplexe Aufgabe dar, da von einer frühzeitigen und korrekten Diagnosestellung die Einleitung einer kurativen Therapie

abhängt. Eine entscheidende diagnostische Bedeutung kommt dabei der Endosonographie zu. Durch sie konnte in den letzten Jahren die Diagnostik von Papillentumoren und unklarer stenosierender Prozesse im Papillenbereich deutlich verbessert werden. Die Genese einer Cholestase kann durch eine Endosonographie in nahezu allen Fällen geklärt werden. So kann ein die Cholestase verursachender Tumor dargestellt werden und es besteht die Möglichkeit der gleichzeitigen Beurteilung der lokalen Ausbreitung dieses Tumors. Anhand der mit hoher Sensitivität und Spezifität möglichen Beurteilung des Lokalbefundes und lokaler Lymphknoten ist es möglich, eine Stadieneinteilung entsprechend der TNM Klassifikation vorzunehmen. Biopsien aus der Papillenraumforderung oder verdächtiger Lymphknoten können endosonographisch gestützt entnommen werden.

Zur Diagnostik bei Verdacht auf Raumforderung der Papille kann auch die Magnetresonanzcholangiopankreatiographie zum Einsatz kommen. Die MRCP ermöglicht, wie auch die ERCP und die PTC, eine Darstellung des biliären Gangsystems und kann so Aussagen zur Höhe einer Obstruktion der Gallenwege liefern. Die MRCP Untersuchung ist als indirektes Verfahren zur Darstellung eventueller Raumforderungen der Paille zu betrachten.

Unter der Fragestellung ob Fernmetastasen vorliegen sind bildgebende Verfahren wie CT und MRT aussagekräftig. Bei nachweisbarer Cholestase kommt in diesen Fällen die ERCP zur Entlastung der Gallenwege durch Einlage von Prothesen zum Einsatz.

Bei Verdacht auf eine mögliche intraduktale Beteiligung bei Raumforderung der Papille ist die Durchführung einer ERCP zur Beurteilung der lokalen Ausbreitung ebenfalls sinnvoll.

Die Gesamtheit der im Rahmen der Diagnostik erhobenen Befunde schafft die Voraussetzung für differenzierte und multimodale endoskopische bzw. chirurgische Therapieprotokolle in kurativer oder palliativer Intention. In Abbildung 1.2 ist das Ausmaß der endoskopischen Resektion bei Papillektomie (Line B) und das Ausmaß der chirurgischen Resektion bei Ampullektomie (Line A) schematisch dargestellt.

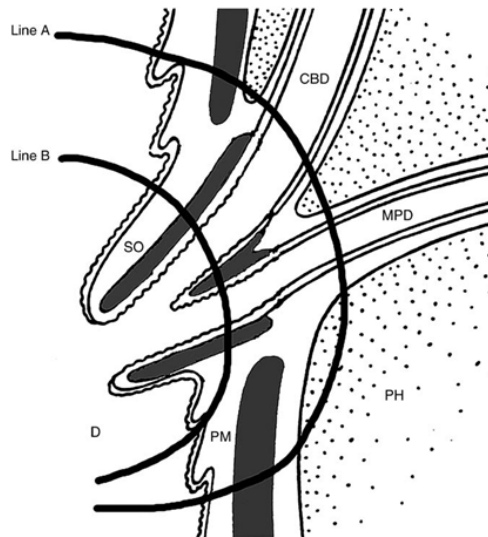


Abbildung 1.2 Schematische Darstellung der anatomischen Verhältnisse im Bereich der Papilla Vateri und des Ausmaßes der Resektionsmethoden

Legende: CBD, Common bile duct; D, duodenal lumen; MPD, main pancreatic duct; PH, pancreatic head; PM, proper muscle; SO, sphincter of Oddi.

(Han und Kim 2006)

1.4 Therapeutische Verfahren bei Raumforderungen der Papille

Ob bei Raumforderung der Papille eine endoskopische Methode zum Einsatz kommt oder ein chirurgisches Vorgehen notwendig ist, hängt von der Entität, vom Ausbreitungsstadium des Papillenprozesses und von den individuellen Gegebenheiten des Patienten, wie z.B. der Komorbidität, ab. Das Ziel des angewendeten Verfahrens muss sowohl bei Adenomen als auch bei malignen Veränderungen die kurative Therapie mit Resektion im Gesunden beziehungsweise R0 Resektion sein.

Die Papillektomie kann bei verschiedenen pathologischen Veränderungen der Papille indiziert sein. Hauptsächlich erfolgt sie bei Adenomen, Karzinomen im Stadium uT1N0, neuroendokrinen Tumoren und bei nicht sondierbarer Papille sowie bei Patienten mit Cholestase. Mit der Papillektomie wird zum einen das morphologische Korrelat der jeweiligen Krankheitsentität entfernt, zum anderen wird die damit einhergehende Symptomatik, zumeist Cholestase, ursächlich therapiert.

Ponchon berichtet 1989 über den Einsatz der endoskopischen Papillektomie bei 11 Patienten mit Adenom der Papille. 10 Patienten waren bei einem mittleren Follow up von 39 Monaten rezidivfrei (Ponchon et al. 1989). Bei einer größeren Patientengruppe

mit Adenom der Papille setzte Binmoeller die endoskopische Papillektomie zwischen 1985 und 1990 ein (Binmoeller et al. 1993).

Die endoskopische Papillektomie ist bei Anwendung in etablierten Zentren zur Resektion der nichtinfiltrativ wachsenden Adenome bei geeigneten Patienten (Größe des Adenoms kleiner 3 cm) als etablierte Methode zu betrachten (Catalano et al. 2004). Anhand der Auswertung der Daten mehrerer Zentren kommt auch Cheng zu dem Schluss, dass die endoskopische Papillektomie bei Adenomen der Papille eine geeignete Methode ist, um eine komplette Resektion des Adenoms zu erreichen (Cheng et al. 2004).

Als Therapieoption bei der Behandlung von Papillenadenomen wird auch das chirurgische Vorgehen mit Resektion im Sinne einer Pankreatikoduodenektomie oder einer lokalen chirurgischen Papillenresektion beschrieben (Martin 2003). Der Autor gibt für die Pankreatikoduodenektomie eine Mortalität von 0% bis 10% und eine Morbidität von 25% bis 65%, für die lokale chirurgische Resektion eine Mortalität von 0%, eine Morbidität von 0% bis 25% und eine Rezidivquote von 5% bis 30% an. Für die endoskopische Papillektomie beschreibt er eine Mortalität von 0% bis 1% und eine Morbidität von 12% bei einer Rezidivquote von 30%. Abschließend verweist der Autor darauf, dass die Wahl der Methode auch in Abhängigkeit von den jeweiligen Ressourcen, der zu erwartenden Toleranz des Patienten hinsichtlich einer längerfristigen endoskopischen Verlaufskontrolle wie sie bei lokaler chirurgischer Resektion und endoskopischer Papillektomie notwendig ist, vom Vorhandensein einer familiären adenomatösen Polyposis, einer Komorbidität und der Lebenserwartung des Patienten zu treffen ist. Als Standard der Therapie bei Adenomen der Papille wird 2005 von Moon (Moon et al. 2005) die lokale chirurgische Resektion oder die Pankreatikoduodenektomie dargestellt. Gleichzeitig wird vom Autor als alternative Methode zur chirurgischen Intervention auf die endoskopische Papillektomie mittels Schlingenresektion verwiesen.

Voraussetzung für eine erfolgreiche endoskopische Papillektomie ist die Möglichkeit, die Papille endoskopisch zu erreichen. Schwierigkeiten können nach vorangegangenen operativen Eingriffen im Bereich des Magens und der Gallenwege auftreten, unter anderem nach Billroth II Operation mit langer zuführender Schlinge. Auch eine Duodenalstenose kann den Zugang zur Papille unmöglich machen.

Bei resektablen Karzinomen der Papille ist eine chirurgische Intervention mittels partieller Duodenopankreatektomie nach Kausch Whipple als Methode der Wahl anzusehen. Bettschart berichtet, bezogen auf die in kurativer Intention operierten Patienten, über Resektionsraten von 98% bei einer Morbidität von 39%, einer Mortalität von 0% und einer Überlebenszeit von 45,8 Monaten (Bettschart et al. 2004). Eine Modifikation der Duodenopankreatektomie nach Kausch Whipple ist die pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie. Ihr Vorteil liegt insbesondere in der Vermeidung des Postgastrektomiesyndromes.

Bei den lokal begrenzten Karzinomen und Komorbidität des Patienten ist die transduodenale Ampullektomie als alternatives chirurgisches Verfahren aufzuführen, welches allerdings mit höheren Rezidivraten als die Duodenopankreatektomie einhergeht. Eickhoff beschreibt für die lokale chirurgische Resektion eine Frühkomplikationsrate von 25% und eine Spätkomplikationsrate von 8%. Wang stellt zu prädiktiven Faktoren für das Langzeitüberleben nach chirurgischer Resektion bei maligner Raumforderung fest, dass das TNM Stadium und der Differenzierungsgrad des Tumors als unabhängige Variable hinsichtlich des Überlebens zu betrachten sind (Wang et al. 2004). Zhou findet diesbezüglich bei malignen Papillenraumforderungen, dass das männliche Geschlecht und ein positiver Lymphknotenstatus einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben (Zhou et al. 2004). Todoroki beschreibt den präoperativen CEA Wert, die Tumorgöße, den Lymphknotenstatus und einen mikroskopisch nachzuweisenden Befall von Lymphgefäßen oder venösen Gefäßen als signifikante Prädiktoren für das Überleben bei Papillenkarcinom (Todoroki et al. 2003). Er gibt die 5 Jahres - Überlebensrate bei kurativ chirurgisch reseziertem Papillenkarcinom mit 52,6% an

Zur Abwägung der Vor- und Nachteile des endoskopischen oder chirurgischen Vorgehens sind die Langzeitresultate, die Komplikationen, aber auch der Patientenkomfort nach dem Eingriff zu berücksichtigen. Zu dieser Abwägung soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag leisten.

2 Fragestellung

2.1 Allgemeine Fragestellung

Das Ziel der retrospektiven Arbeit besteht zum einen darin, darzustellen weshalb die Indikation zur endoskopischen Papillektomie in einem definierten Zeitraum an den beteiligten zwei Zentren gestellt wurde. Darauf aufbauend werden die Resektionsergebnisse sowie die Resultate der endoskopischen Papillektomie im Langzeitverlauf bei der Therapie verschiedener Erkrankungen der Papilla vateri untersucht. Um die Eignung der endoskopischen Papillektomie für die verschiedenen therapeutischen Indikationen bewerten zu können, ist die Frage nach den Resektionsergebnissen der Papillektomie und die Frage nach den Langzeitergebnissen entscheidend.

2.2 Spezielle Fragestellung

2.2.1 Diagnostik

Anhand der im Rahmen der Diagnostik erhobenen Befunde sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche Symptome führten zur Einleitung welcher diagnostischer Maßnahmen?
- Welche endoskopischen Maßnahmen kamen zum Einsatz?
- Welche Befunde erbrachten die endoskopischen Untersuchungen?
- Welche präinterventionellen histologischen Befunde wurden erhoben?
- Welche Indikationen führten zur endoskopischen Papillektomie?

Diese präinterventionelle Diagnostik mündet in die Indikationsstellung zur endoskopischen Papillektomie.

2.2.2 Papillektomie und Verlaufskontrolle

Die Parameter für die Bestimmung des Resektionsergebnisses der Papillektomie und des Langzeitergebnisses sind für die verschiedenen Diagnosen, bei denen eine Papillektomie durchgeführt wird, unterschiedlich. Deshalb ist es notwendig, spezielle Fragen für die verschiedenen Diagnosen zu formulieren. Im Rahmen der Auswertung werden Krankheitsentitäten betrachtet. Diese beinhalten zum Teil mehrere Untergruppen. Die Fragen werden anhand der Befunde, die im Rahmen der Papillektomie und der Verlaufskontrolle erhoben wurden, beantwortet.

Es werden in der vorliegenden Arbeit vier Krankheitsentitäten analysiert.

- Gruppe 1: Adenom der Papille
- Gruppe 2: Karzinom der Papille/neuroendokriner Tumor/Lymphom
- Gruppe 3: nicht sondierbare Papille
- Gruppe 4: Adenomyomatose

Die speziellen Fragestellungen für diese vier Krankheitsentitäten lauten:

Adenom der Papille

- Welche Symptome führten zur Einleitung der diagnostischen Maßnahmen?
- Welches Resektionsergebnis wurde erzielt?
- Welche Ergebnisse zeigt der Langzeitverlauf?

Karzinom der Papille/ neuroendokriner Tumor/Lymphom

- kurative Intention
 - Welche Symptome führten zur Einleitung der diagnostischen Maßnahmen?
 - Welches Resektionsergebnis wurde erzielt?
 - Welche Ergebnisse zeigt der Langzeitverlauf?
- palliative Intention
 - Welche Symptome führten zur Einleitung der diagnostischen Maßnahmen?
 - Wie häufig konnte als Ergebnis der endoskopischen Papillektomie der Galleabfluss wieder hergestellt werden?
 - Wie hoch ist die Rate der Reinterventionen?

Nicht sondierbare Papille

- Welche Symptome führten zur Einleitung der diagnostischen Maßnahmen?
- Wie häufig konnte eine Drainage des Duktus hepatocholedochus bei initial nicht sondierbarer Papille hergestellt werden?
- Wie hoch ist die Reinterventionsrate?

Adenomyomatose

- Welche Symptome führten zur Einleitung der diagnostischen Maßnahmen?
- Welche Ergebnisse zeigte die Papillektomie?
- Wie hoch ist die Reinterventionsrate?

Zu allen 4 Krankheitsentitäten werden folgende spezielle Fragen gestellt:

- Welche, die endoskopische Papillektomie begleitenden, therapeutischen Maßnahmen waren im Rahmen der Intervention notwendig?
- Welche Komplikationen traten während und/oder nach der endoskopischen Papillektomie auf?
- Welche therapeutischen Maßnahmen kamen zur Therapie der aufgetretenen Komplikationen zum Einsatz und zu welchem Ergebnis führten diese?
- Konnte die präinterventionell gestellte Diagnose durch die im Rahmen der Papillektomie erhobenen Befunde bestätigt werden?

3 Methodik

3.1 Methodik der Datengewinnung und Auswertung

Grundlage für die retrospektive Analyse sind die Daten der Patienten, bei denen im Zeitraum 11/1996 bis 05/2003 am Klinikum der FSU Jena, Klinik Innere Medizin oder am SRH Klinikum Gera, Klinik Innere Medizin eine endoskopische Papillektomie durchgeführt wurde.

Die Datengewinnung erfolgte in vier Schritten.

Schritt 1 diente der Erfassung aller Daten durch Sichtung der Patientenunterlagen in den Endoskopiearchiven der 2 beteiligten Einrichtungen für den angegebenen Zeitraum. Es wurden alle Patienten erfasst, bei denen eine endoskopische Papillektomie durchgeführt wurde. Ausgehend von diesen Daten erfolgte im Schritt 2 die Auswertung der entsprechenden Patientenunterlagen (Aufnahmebögen, Arztbriefe, Verlaufsbögen, paraklinische Befunde, Vorbefunde) hinsichtlich der zur Diagnostik führenden Symptomatik, der Befunde der durchgeführten präinterventionellen Untersuchungen (Gastroskopie, Endosonographie und ERCP) inklusive vorhandener histologischer Untersuchungsergebnisse. Die präinterventionellen Untersuchungen fanden in den in diese Untersuchung einbezogenen zwei Kliniken, in auswärtigen Krankenhäusern oder ambulant statt. Schritt 2 beinhaltet die Erfassung für das weitere therapeutische Vorgehen wichtiger Begleiterkrankungen, um z. B. bei originär operationspflichtigen Befunden, die Nichtrealisierbarkeit einer Operation infolge Multimorbidität zu dokumentieren.

Als Ergebnis dieser beiden Schritte wurde die patientenbezogene Indikation für die endoskopische Papillektomie herausgearbeitet.

Schritt 3 erfasste, basierend auf den Patientenunterlagen und den Endoskopiearchiven, die Durchführung, die makroskopischen Befunde sowie die histologischen Ergebnisse der endoskopischen Papillektomie und des Weiteren, ob im Rahmen der endoskopischen Papillektomie die Durchführung einer Papillotomie, eine Stentimplantation in den Duktus choledochus, den Duktus pankreatikus oder eine APC Anwendung erfolgte. Die während der Papillektomie aufgetretenen Komplikationen und

ihre Therapie wurden gemäß der Endoskopiebefunde erfasst. Anhand der Patientenunterlagen erfolgte die Dokumentation der nach der Papillektomie aufgetretenen und ursächlich auf die Papillektomie zurückzuführenden Komplikationen mit der durchgeführten Therapie und dem therapeutischen Erfolg.

Schritt 4 beinhaltet den Langzeitverlauf nach Papillektomie. Dazu wurden alle durchgeführten endoskopischen Verlaufskontrollen (Gastroskopie, Endosonographie und ERCP) und die entsprechend erhobenen makroskopischen und histologischen Befunde erfasst. Diese Datengewinnung erfolgte durch Nutzung der Endoskopiearchive. Darüber hinaus wurden Rückmeldungen der weiterbehandelnden Ärzte zu ambulant oder in anderen Einrichtungen stationär durchgeführten endoskopischen Verlaufskontrollen und den dabei erhobenen Befunden eingeholt. Die Auswertung bezieht diese Angaben ein. Die Erhebung der Daten und des klinischen Verlaufs erfolgte mittels eines selbst entwickelten Fragebogens (siehe Anhang 1). Dieser wurde nach Einverständnis durch den Patienten durch die Hausärzte der Patienten beantwortet. In Einzelfällen erfolgte eine gezielte Nachfrage. Das Kontrollintervall wurde als endoskopischer Kontrollzeitraum und als klinischer Kontrollzeitraum erfasst. Je nach Indikationsgruppe konnte so festgestellt werden, ob ein Rezidiv oder eine zur erneuten Intervention führende pathologische Veränderung, z.B. eine Stenosierung des Duktus hepatocholedochus aufgetreten ist.

3.1.1 Darstellung des Patientengutes

Bei 58 Patienten wurde im oben genannten Zeitraum in beiden klinischen Zentren eine Papillektomie durchgeführt. Die Auswertung bezog die Daten von 54 Patienten ein, da bei 4 Patienten trotz umfassender Bemühungen keine ausreichenden Daten zu beschaffen waren. Von den 54 Patienten waren 29 weiblich und 25 männlich. Das Alter lag, jeweils bezogen auf den Zeitpunkt der Papillektomie, bei den weiblichen Patienten zwischen 22 und 88 Jahren, bei den männlichen Patienten zwischen 38 und 85 Jahren. Das durchschnittliche Alter betrug bei den Frauen 67 Jahre, bei den Männern 64,4 Jahre.

3.1.2 Studienablauf

Zur zielgerichteten Darstellung und Auswertung der vor, während und nach der endoskopischen Papillektomie erhobenen Parameter ist es sinnvoll, die in dieser Arbeit durchgeführte Analyse in drei Phasen des diagnostischen und therapeutischen Ablaufs einzuteilen:

- Präinterventionelle Phase,
- Interventionelle Phase,
- Postinterventionelle Phase.

3.1.2.1 Phasen des diagnostischen und therapeutischen Ablaufs

Die präinterventionelle Phase umfasst den Zeitraum vom Auftreten der Symptomatik bis zur Indikationsstellung zur Papillektomie. Während dieser Phase findet die präinterventionelle Diagnostik mit klinischer Untersuchung, paraklinischen Analysen und endoskopischen Untersuchungen statt.

In der interventionellen Phase erfolgte die endoskopische Papillektomie. Zu den in dieser Phase erhobenen Befunden gehört der makroskopische und, wenn vorhanden, der histologische Befund des Papillektomiepräparates. Weiterhin wurden in dieser Phase die Papillektomie ergänzende Maßnahmen wie Papillotomie, Stentimplantationen oder APC Applikation durchgeführt.

Die postinterventionelle Phase umfasst den Zeitraum der Nachbeobachtung und Verlaufskontrolle des Patienten nach Papillektomie. Zunächst wird in dieser Phase dokumentiert, ob im Anschluss an die Intervention während des stationären Aufenthaltes Komplikationen aufgetreten sind. Bestandteil der postinterventionellen Phase sind die endoskopischen Nachuntersuchungen, gegebenenfalls einschließlich der histologischen Befunde aus der ehemaligen Papillenregion und das klinische Befinden des Patienten. Die Maßnahmen erfolgten in den beteiligten Zentren oder in ambulanten Praxen.

3.1.2.2 In der präinterventionellen, interventionellen und postinterventionellen Phase erfasste Parameter

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Untersuchung liegt keine einheitlich strukturierte präinterventionelle Diagnostik vor. Die der Papillektomie vorangehenden

endoskopischen Untersuchungen waren je nach Indikation unterschiedlich im Umfang. Beispielsweise erfolgte nicht in allen Fällen eine histologische Abklärung vor der Papillektomie.

Die Parameter zur Erfassung des Erfolges der Intervention werden abhängig von der Diagnose und den zu erreichenden therapeutischen Zielen sowie der zu beurteilenden Langzeitergebnisse festgelegt. Für Raumforderungen der Papille sind diese Parameter die R0 Resektion und Rezidivfreiheit im Langzeitverlauf. Bei nicht sondierbarer Papille sind diese Parameter die Möglichkeit der Sondierung des Duktus hepatocholedochus und die Freiheit von Reinterventionen.

In den einzelnen Phasen erfolgte die Erhebung nachstehender Parameter.

Für die **präinterventionelle Phase** wurden neben der zur Diagnostik führenden Symptomatik (z.B. Cholestase, abdominelle Schmerzsymptomatik) die Befunde folgender Untersuchungen als relevante Parameter erfasst und dokumentiert:

- Gastroskoduodenoskopie – makroskopisch suspekter Papille ja/nein,
- Endosonographie - uT und uN Stadium, Infiltration in umgebende Organe (Duktus choledochus, Pankreas), Größe der Raumforderung,
- ERCP – Papillenbefund, peripapilläre Ausdehnung der Raumforderung, Stenosierung.

Diese Parameter spiegeln für die therapeutische Entscheidung zur Papillektomie wichtige Befunde wider. Im Rahmen der gastrokopischen Inspektion der Papille erhält man einen ersten Verdacht hinsichtlich einer Raumforderung der Papille, der in den folgenden Untersuchungen zu bestätigen oder auszuschließen ist. Mittels der Endosonographie wird die Größe und Lage der Raumforderung, ihre Tiefenausdehnung und eine eventuelle Infiltration des Duktus hepatocholedochus beurteilt. Zudem sind Aussagen zu den lokalen Lymphknoten möglich. Darauf aufbauend kann bei malignen Raumforderungen das uT und das uN Stadium beschrieben werden. In der ERCP werden Aussagen zur peripapillären Ausdehnung, zur Lokalisation und zum Grad der Abflussbehinderung getroffen. Bei allen drei endoskopischen Maßnahmen besteht die Möglichkeit der Biopsieentnahme mit dem Ziel der Erlangung einer histologischen Diagnose.

Die Untersuchungen in der präinterventionellen Phase führten ambulante Praxen, auswärtige Krankenhäuser und die beteiligten Zentren durch. Als Abschluss der präinterventionellen Phase wurde, soweit möglich, eine Diagnose formuliert auf deren Basis die Indikationsstellung zur endoskopischen Papillektomie erfolgte. Wenn keine

eindeutige Einordnung der Befunde möglich war, wurde von einer unklaren Raumforderung der Papille ausgegangen.

Basierend auf den diagnostischen Ergebnissen der präinterventionellen Phase, insbesondere der Endosonographie, ist die Stadieneinteilung der Ampullenkarzinome möglich. Diese basiert auf dem TNM System.

Tabelle 3.1 TNM-Klassifikation der Ampullenkarzinome nach UICC

T	Primärtumor	
	TX	Primärtumor nicht beurteilbar
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Tumor begrenzt auf die Ampulla Vateri oder Sphinkter Oddi
	T2	Tumor infiltriert Duodenalwand
	T3	Tumor infiltriert 2 cm oder weniger in das Pankreas
	T4	Tumor infiltriert mehr als 2 cm in das Pankreas und/oder in andere Organe
N	Regionäre Lymphknoten	
	NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
	N0	Keine regionären Lymphknoten-Metastasen
	N1	Regionäre Lymphknoten-Metastasen

M	Fernmetastasen	
	Fernmetastasen werden wie bei anderen Organen als MX, M0 oder M1 klassifiziert.	

Stadiengruppierung				
	Stadium 0	Tis	N0	M0
	Stadium I	T1	N0	M0
	Stadium II	T2, 3	N0	M0
	Stadium III	T1, 2, 3	N1	M0
	Stadium IV	T4	jedes N	M0
		jedes T	jedes N	M1

Nach UICC werden als Karzinom der Ampulla Vateri diejenigen bezeichnet, die von der Ampullenschleimhaut ausgehen. Eingeschlossen sind die Karzinome der Papilla Vateri, d.h. der Erhebung am Rande der Plica longitudinalis duodeni, an der sich die Ampulle öffnet (UICC 1997).

In der **interventionellen Phase** wurden die Art der Durchführung und das Ergebnis der endoskopischen Papillektomie anhand folgender Parameter erfasst und dokumentiert:

- Ablauf der Papillektomie, das heißt Abtragung in einem oder mehreren Fragmenten, Bergung des Resektates, makroskopisches Resektionsergebnis;
- Durchführung einer Papillotomie (ja/nein);
- Einlage eines Stents in den Duktus choledochus (ja/nein);
- Einlage eines Stents in den Duktus pankreatikus (ja/nein);
- Anwendung der APC (ja/nein);
- Auftreten einer Komplikation (ja/nein), wenn ja: welche;
- Art der Therapie dieser Komplikation und Erfolg dieser Therapie;
- Ergebnis der histologischen Aufarbeitung, mikroskopisches Resektionsstadium.

Zur Bewertung der Interventionsergebnisse ist eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Diagnosen notwendig, da die Ziele der Intervention für diese Krankheitsentitäten unterschiedlich sind. Für Patienten mit Adenomen der Papille ist dieser Parameter die Resektion im Gesunden. Bei Patienten mit Adenomyomatose der Papille ist ebenfalls die komplette Abtragung das Therapieziel. Für Patienten mit maligner Raumforderung der Papille ist bei Resektabilität, also einem entsprechendem T Stadium, die R0 Resektion des Tumors das Therapieziel.

Für Patienten mit malignen Raumforderungen der Papille, bei denen wegen Multimorbidität keine operative Intervention erfolgt und die eine palliative endoskopische Papillektomie mit R1 oder R2 Resektion erhalten, besteht das therapeutische Ziel bei Cholestase im Erreichen eines Zuganges zum Duktus hepatocholedochus.

Für Patienten mit initial nicht sondierbarer Papille und Cholestase ist die Herstellung der Sondierbarkeit des Duktus hepatocholedochus und somit die Schaffung des Galleabflusses das therapeutische Ziel. Bei dieser Diagnose besteht die Besonderheit, dass sie hinsichtlich der zugrunde liegenden Ursachen sehr heterogen ist. Es können entzündliche Veränderungen, eine Adenomyomatose oder auch maligne Veränderungen von Nachbarorganen zum Befund der nicht sondierbaren Papille führen.

In der **postinterventionellen Phase** wurden folgende Parameter erfasst und dokumentiert:

- Komplikationen nach der endoskopischen Papillektomie mit Art und Erfolg der Therapie;

- Zeitpunkt und Befunde der endoskopischen Verlaufskontrollen ggf. mit histologischer Aufarbeitung der Biopsien aus der Papillektomieregion
 - Gastroduodenoskopie: Lokalbefund, gegebenenfalls Histologie
 - Endosonographie: Lokalisation und Größe von Lokalrezidiven im Abtragungsgebiet, ggf. Histologie
 - ERCP: Lokalisation und Ausmaß postinterventioneller Stenosen, ggf. Histologie;
- Erfassung des klinischen Befindens des Patienten mittels Fragebogen.

Hinsichtlich der Bewertung des Langzeiterfolges der Intervention sind wiederum die einzelnen Krankheitsentitäten zu unterscheiden. Für Patienten mit Adenomen der Papille ist dieser Parameter nach Resektion im Gesunden die Rezidivfreiheit. Für Patienten mit malignen Raumforderungen der Papille ist nach R0 Resektion des Tumors im Langzeitverlauf ebenfalls die Rezidivfreiheit zu prüfen.

Für Patienten, die bei maligner Raumforderung der Papille, z.B. bei Multimorbidität mit erhöhtem Operationsrisiko, eine palliative endoskopische Papillektomie mit R1 oder R2 Resektion erhielten, besteht das therapeutische Ziel in der Symptombefreiheit. Dazu wird im Langzeitverlauf eine möglichst geringe Zahl von Reinterventionen angestrebt.

Für Patienten mit initial nicht sondierbarer Papille besteht nach Erreichung der Sondierbarkeit das Langzeitergebnis darin, dass keine erneute, durch eine Abflussstörung bei Stenose im Resektionsgebiet verursachte, Cholestasesymptomatik auftritt. Auch hier sollte die Notwendigkeit von Reinterventionen möglichst gering sein.

In der postinterventionellen Phase sind die Verlaufskontrollen aufgrund der retrospektiven Aufarbeitung in unterschiedlichem Ausmaß, verschiedenen zeitlichen Intervallen und mit verschiedenen endoskopischen Methoden realisiert worden. Es wurden keine routinemäßigen Kontrolluntersuchungen im Rahmen dieser Arbeit veranlasst. Ergab die Auswertung der vorliegenden Befunde in Einzelfällen die Indikation zu weiteren diagnostischen oder interventionellen Maßnahmen, so wurden diese in Zusammenarbeit mit den betreuenden Hausärzten veranlasst. Hinsichtlich des klinischen Befindens der endoskopisch papillektomierten Patienten wurde ein Fragebogen entwickelt, angewandt und ausgewertet. Dieser erfasst unter anderem, ob

der betreffende Patient noch in Betreuung des Hausarztes ist, den Hausarzt gewechselt hat oder zwischenzeitlich verstorben ist. Im Falle des Versterbens erfolgte die Erfassung von Todeszeitpunkt und Ursache, letztere insbesondere unter der Frage, ob ein Zusammenhang mit der Papillenerkrankung bestand. Im Weiteren wurde erfasst, inwieweit eine im Zusammenhang mit der Papillenerkrankung stehende Symptomatik aufgetreten ist. Bei Vorliegen einer solchen Symptomatik wurde nach der Notwendigkeit stationärer Aufenthalte und von Kontrolluntersuchungen gefragt. Entsprechende Befunde wurden dann angefordert und ausgewertet. Der Fragebogen befindet sich im Anhang Nr.1.

Die Rezidivfreiheit ist der entscheidende Parameter der postinterventionellen Phase. Diese wird sowohl durch die endoskopischen Verlaufskontrollen als auch anhand der klinischen Verlaufsbeobachtung beurteilt.

Zur Bestimmung der Rezidivquoten bei Raumforderungen der Papille wurde wie folgt vorgegangen. Zunächst muss von einer Resektion im Gesunden ausgegangen werden. Das ist definitionsgemäß nur bei nachgewiesener R0 Resektion der Fall. Darauf bezogen kann eine genaue Rezidivrate angegeben werden. Weitere mögliche Resektionsstadien sind die R1 Resektion und die R2 Resektion. Wenn in diesen Fällen im Verlauf eine Raumforderung nachweisbar war, handelt es sich nicht um ein Rezidiv, sondern um einen Tumorprogress. In Fällen, in denen eine Beurteilung des Resektionsstadiums nicht möglich war, weil z.B. das Resektat wegen der sofortigen Notwendigkeit der Versorgung einer Blutungskomplikation nicht geborgen werden konnte oder die Resektionsränder nicht eindeutig beurteilbar waren, ist von einer Rx Resektion auszugehen. In solchen Fällen ist bei im Langzeitverlauf nachweisbarer Raumforderung nicht eindeutig zu entscheiden, ob diese als Progress oder als Rezidiv zu werten ist. Sollte im Langzeitverlauf keine erneute Raumforderung nachweisbar sein, so kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass primär eine R0 Resektion erfolgte. Da bei den in dieser Arbeit betrachteten Patienten der Anteil des Resektionsstadiums Rx eher hoch ist, wird zur Verbesserung der Auswertbarkeit die Rezidivquote unter der oben erläuterten Einschränkung auch für dieses Resektionsstadium mit angegeben.

3.2 Die endoskopische Papillektomie

3.2.1 Indikationen für die endoskopische Papillektomie und Darstellung der Diagnosen

Die Indikation für die endoskopische Papillektomie ergibt sich aus der mit ihr verbundenen Möglichkeit, neoplastische Raumforderungen der Papilla vateri im entsprechenden Ausbreitungsstadium komplett zu entfernen sowie die mit einer Raumforderung verbundene Symptomatik ursächlich zu therapieren. Dazu ist im Rahmen der präinterventionellen Diagnostik eine Endosonographie notwendig, da der kurative Ansatz der endoskopischen Papillektomie nur gewahrt bleibt, wenn keine Infiltration der Umgebung, bei malignen Raumforderungen also maximal das Stadium uT1N0 vorliegt.

Kommt die Methode in von uT1N0 abweichenden Stadien zum Einsatz, ist dies nur bei klar palliativer Indikation zu rechtfertigen, um z.B. in Fällen, in denen aufgrund von Begleiterkrankungen keine operative Versorgung möglich ist, bei Cholestase den Galleabfluss wieder herzustellen

Der Befund einer nicht sondierbaren Papille ist eine weitere Indikation für eine endoskopische Papillektomie. Hier kann mit einer Papillektomie eine Sondierung der Gallenwege mit dem Ziel einer weiteren Therapie, zum Beispiel einer Konkremententfernung bei Choledocholithiasis oder einer Herstellung des Galleabflusses bei primärer Nichtsondierbarkeit der Papille, erreicht werden.

Im Rahmen der Papillektomie wird bei Bergung des Resektates eine histologische Sicherung durch Untersuchung des abgetragenen Gewebes möglich. Daraus werden gegebenenfalls notwendige therapeutische Schritte abgeleitet. So kann anhand der Beurteilung der Resektionsränder bei nicht kompletter Abtragung die Indikation für eine Nachresektion gestellt werden.

Die Papillektomie ist aufgrund ihrer gegenüber herkömmlichen Biopsien höheren Aussagekraft bei unklaren Papillenbefunden zur Gewinnung einer repräsentativen Histologie nutzbar. Zu beachten ist dabei der Aspekt der eventuell in der Folge notwendigen operativen Intervention zur kurativen Sanierung. Die nur eingeschränkte Aussagekraft von endoskopischen Biopsien ohne Papillektomie, insbesondere im Hinblick auf den sicheren Ausschluss maligner Veränderungen, beschreibt Charton. In diesem Zusammenhang verweist er darauf, dass die komplette Resektion einer

Papillenraumforderung für eine sichere Diagnosestellung entscheidend ist (Charton et al. 2004). Für die Dignitätsbeurteilung von Papillenraumforderungen gibt Will bei Entnahme von Oberflächenbiopsien eine Trefferquote von 39,7% und bei Anwendung forcierter Biopsietechniken unter Einschluss der endoskopischen Papillektomie von 90,1% an (Will 2002).

Zur Auswertung der in dieser Arbeit erhobenen Daten werden die Patienten in 4 Krankheitsentitäten eingeteilt. Die Entitäten basieren auf den präinterventionell und den im Rahmen der Papillektomie erhobenen Befunden. So wird sichergestellt, dass eventuell von der präinterventionell gestellten Diagnose abweichende abschließende Diagnosen korrekt in die Auswertung eingehen. Weiterhin wird so ein Vergleich mit den in der Literatur referierten Ergebnissen möglich. Es werden folgende Entitäten betrachtet:

- Gruppe 1: Adenom der Papille
- Gruppe 2: Karzinom der Papille/neuroendokriner Tumor/Lymphom
- Gruppe 3: nicht sondierbare Papille
- Gruppe 4: Adenomyomatose.

Diese 4 Entitäten liegen sowohl der Fragestellung als auch der Ergebnisdarstellung zugrunde.

3.2.2 Durchführung der endoskopischen Papillektomie und Überwachung nach der Intervention

Die endoskopische Papillektomie wurde bei den in dieser Arbeit analysierten 54 Patienten unter stationären Bedingungen durchgeführt. Nach entsprechender Aufklärung insbesondere über das Risiko einer Pankreatitis, einer Perforation sowie einer Blutung und nach Nahrungskarenz erfolgte die endoskopische Papillektomie im Rahmen einer ERCP. Alle Untersuchungen führten erfahrene Untersucher durch. Zur Prämedikation wurden 5-10 mg Midazolam i.v. und Xylocain Rachenspray eingesetzt. Die Untersuchungen erfolgten unter Herz-, Kreislauf- und Sauerstoffsättigungsmonitoring in Linksseitenlage oder Bauchlage. Die Untersuchung wurde mit einem therapeutischen Duodenoskop der Firma Olympus durchgeführt. Die Papillektomie erfolgte mit einer

monofilen HF-Schlinge. Initial erfolgte, wenn möglich, die Darstellung der anatomischen Verhältnisse im Bereich des Duktus hepatocholedochus durch eine Cholangiographie. Die Papillektomie schloss sich an. Es wurden im Rahmen der Papillektomie, wenn es die anatomischen Verhältnisse erforderten, eine Papillotomie, Stentimplantationen in den DHC und oder den Duktus pankreatikus sowie APC Anwendungen durchgeführt.

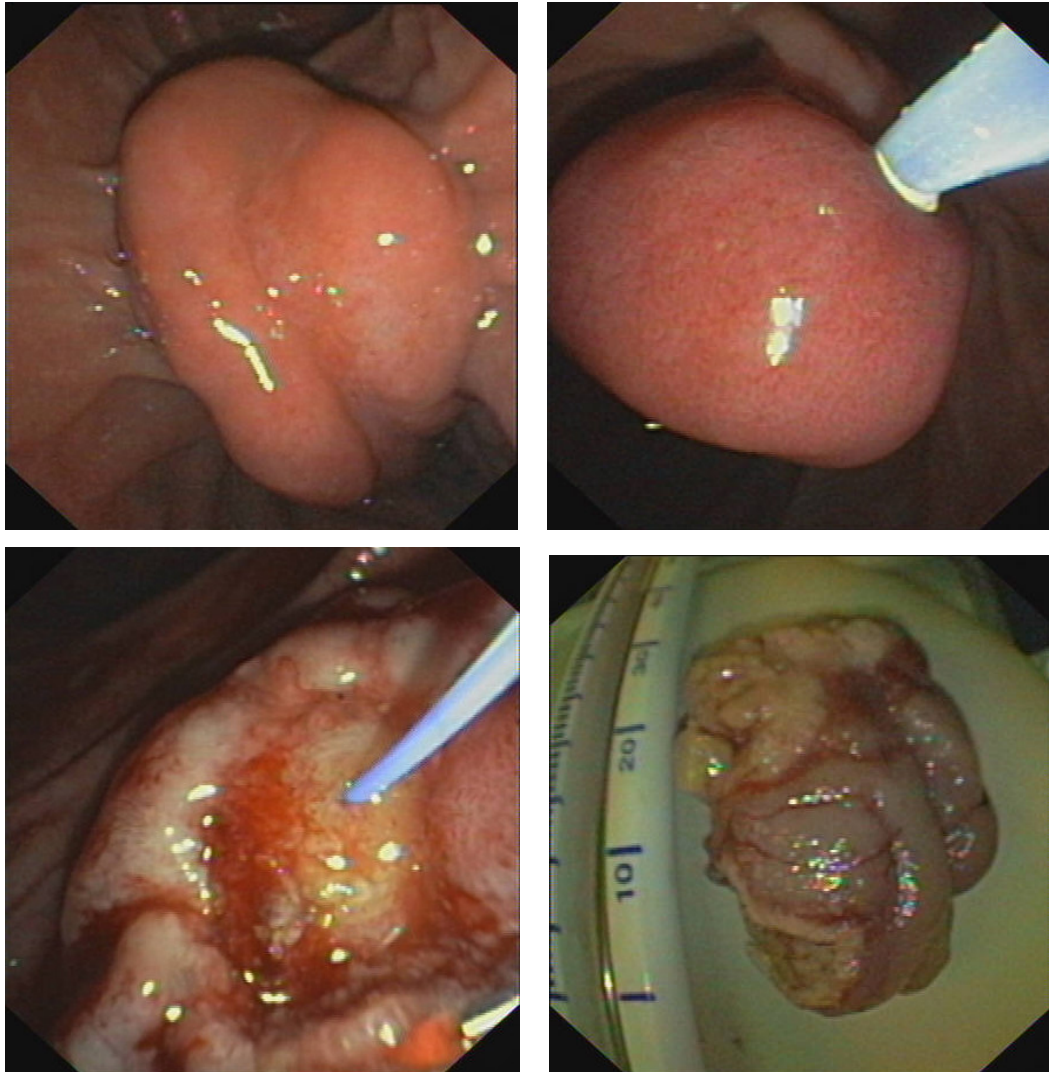


Abbildung 3.1 Endoskopische Papillektomie: vor, während und nach der Abtragung sowie Darstellung des Resektates (im Uhrzeigersinn, beginnend links oben)

Zur Therapie etwaiger Komplikationen, wie z.B. Blutung, kamen Clips, Adrenalin 1:10.000 und Fibrin zum Einsatz. Bei Notwendigkeit wurde zur Abtragung makroskopisch suspekter Reststrukturen, die mit der Schlinge nicht fassbar waren, eine APC Applikation durchgeführt. Dies geschah bei 6 Patienten, entspricht 11,1%.

Während der Untersuchung auftretende Komplikationen, wie z.B. Blutung, wurden sofort therapiert. Die nach dem Eingriff erfolgte Rückverlegung auf die Bettenstation ging mit einer entsprechenden Überwachung einher. Zunächst wurde die Infusionstherapie bei fortgesetzter Nahrungskarenz weitergeführt. Lag circa 6 Stunden postinterventionell subjektive Beschwerdefreiheit vor, erfolgte ein schrittweiser Kostaufbau, beginnend mit Tee. Bestand ein klinischer Anhalt für eine Post ERCP Pankreatitis, wurden Infusionstherapie und Nahrungskarenz fortgesetzt und entsprechende Laboruntersuchungen durchgeführt. Bestätigte sich die Verdachtsdiagnose, erfolgte die Einleitung einer Pankreatitistherapie, bei entsprechender Indikation Einleitung einer antibiotischen Therapie.

3.3 Statistische Auswertung

Die Datenverarbeitung basiert auf dem Computerprogramme „Microsoft Excel“. Zur Darstellung der Ergebnisse wurden neben der Verwendung absoluter Zahlen auch Prozentwerte genutzt. Eventuelle Abweichungen zu 100% sind dabei rundungsbedingt. Für die Berechnungen der Validität der präinterventionellen histologischen Diagnose wurden mittels eines binären diagnostischen Tests Sensitivität, Spezifität, negativer prädiktiver Wert und positiver prädiktiver Wert ermittelt. Das Vorgehen beruht auf Verwendung einer 2 x 2 Felder Tafel.

4 Ergebnisse

4.1 Symptome, angewendete diagnostische Verfahren, Befunde der präinterventionellen Phase und Indikationen zur Papillektomie

Analog der Systematik in der speziellen Fragestellung werden in diesem Abschnitt folgende Fragen beantwortet.

- Welche Symptome führten zur Einleitung der diagnostischen Maßnahmen?
- Welche endoskopischen Maßnahmen kamen zum Einsatz?
- Welche Befunde erbrachten die endoskopischen Untersuchungen?
- Welche histologischen Befunde wurden erhoben?
- Welche Indikationen führten zur endoskopischen Papillektomie?

Die zur Einleitung der diagnostischen Verfahren führende Symptomatik verteilte sich bei den betrachteten 54 Patienten wie folgt: Cholestase bei 18 Patienten (33%), rechtsseitige Oberbauchschmerzen bei 27 Patienten (50%), Cholestase und abdominelle Schmerzen gemeinsam bei 6 Patienten (11%) und sonstige Symptome (Gewichtsverlust, retrosternales Brennen) bei 3 Patienten (6%).

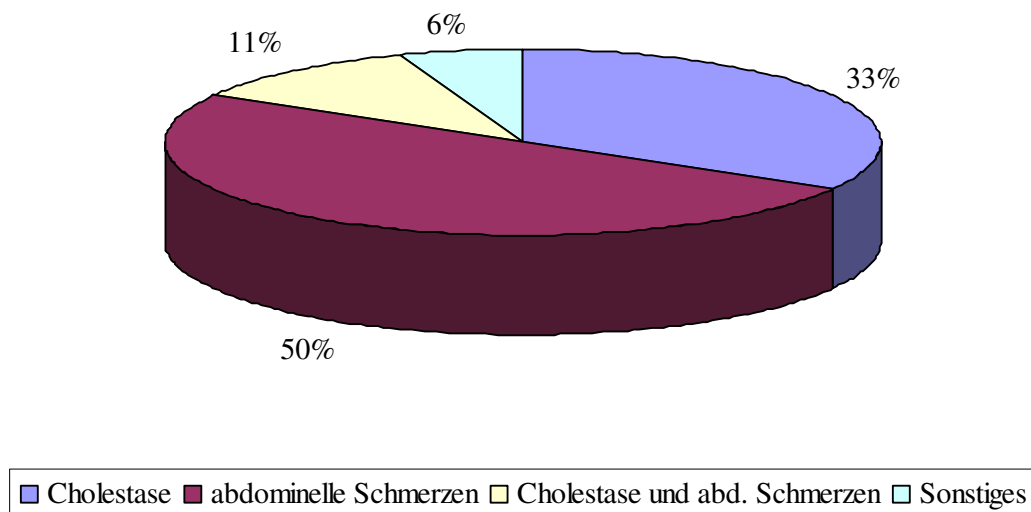


Abbildung 4.1 Initiale Symptomatik bezogen auf das Gesamtkollektiv von 54 Patienten

Im Verlaufe der präinterventionellen Diagnostik erhielten 28 Patienten eine Gastroskopie, 43 Patienten eine Endosonographie und 24 Patienten eine

präinterventionelle ERCP. Die Tabelle 4.1 zeigt bei welchen Untersuchungen eine histologische Sicherung angestrebt wurde und stellt die prozentualen Anteile der durchgeführten Untersuchungen dar.

Tabelle 4.1 Präinterventionell durchgeführte endoskopische Untersuchungen bezogen auf das Gesamtkollektiv von 54 Patienten

Unter- suchung	Gastro- skopie	Gastro- skopie	Endosono- graphie	Endosono- graphie	ERCP	ERCP
	mit Histologie	ohne Histologie	mit Histologie	ohne Histologie	mit Histo- logie	ohne Histo- logie
Patientenzahl	20	8	4	39	9	15
in Prozent	37%	14,8%	7,4%	72,2%	16,6%	27,8%
	Gastroskopie gesamt		Endosonographie gesamt		ERCP gesamt	
in Prozent	51,8%		79,6%		44,4%	

Bei einem Teil der Patienten wurden in der präinterventionellen Diagnostik mehrere endoskopische Verfahren eingesetzt. Bei 22 Patienten erfolgte eine Endosonographie und eine Gastroskopie, bei 9 Patienten nur eine ERCP, bei 8 Patienten lediglich eine Endosonographie, bei 9 Patienten eine Endosonographie und eine ERCP, bei 2 Patienten eine Gastroskopie und eine ERCP sowie bei 4 Patienten eine ERCP, Gastroskopie und eine Endosonographie. Die Abbildung 4.2 zeigt die entsprechenden prozentualen Anteile der angewendeten endoskopischen Verfahren.

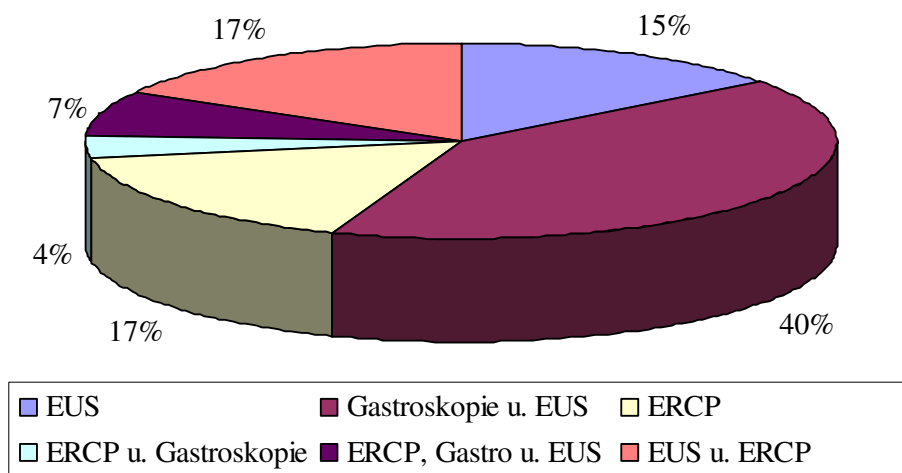


Abbildung 4.2 Präinterventionell durchgeführte endoskopische Verfahren (bezogen auf das Gesamtkollektiv von 54 Patienten)

In der präinterventionellen Diagnostik erfolgte bei 32 Patienten eine histologische Beurteilung von Papillenbiopsien. Somit lag für 59% der Patienten ein präinterventioneller histologischer Befund vor.

Aus der histologischen Aufarbeitung der bioptisch gewonnenen Gewebeproben ergaben sich folgende Befunde. Ein Adenom wurde bei 20 Patienten diagnostiziert, ein Karzinom bei 6 Patienten, ein neuroendokriner Tumor bei 1 Patient, eine Papillitis bzw. ein Lymphom jeweils bei 1 Patient und bei 3 Patienten wurde in den Biopsien unauffällige Schleimhaut beschrieben. Die prozentuale Verteilung der histologischen Befunde zeigt Abbildung 4.3.

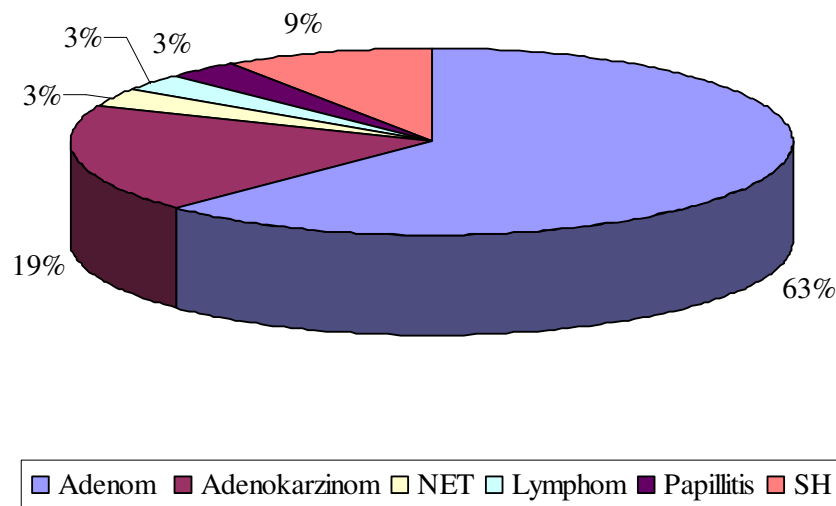


Abbildung 4.3 Präinterventionelle histologische Befunde, bezogen auf die 32 Patienten, bei denen eine histologische Untersuchung durchgeführt wurde

Abweichend von den präinterventionell erhobenen histologischen Befunden, die für 8 Patienten das Vorliegen eines malignen Befundes ergaben, wurde präinterventionell bei 10 Patienten von einer malignen Raumforderung ausgegangen, da in 2 Fällen ein uT3 Stadium beschrieben wurde, allerdings keine histologische Sicherung der Malignität möglich war.

Die endoskopische Papillektomie wurde bei 35/54 Patienten bei Raumforderung der Papille ohne gesicherte Malignität durchgeführt, darunter in 20 Fällen bei histologisch gesichertem Adenom. Bei 10/54 Patienten erfolgte die Papillektomie bei maligner

Raumforderung der Papille. Die Diagnose nicht sondierbare Papille war die Indikation für 8/54 Papillektomien und in einem Fall wurde bei Stadium uT2, für welches die Treffsicherheit des EUS Stagings niedrig ist, eine Papillektomie zur Diagnosesicherung durchgeführt. Die prozentuale Verteilung der Indikationen zeigt die Abbildung 4.4.

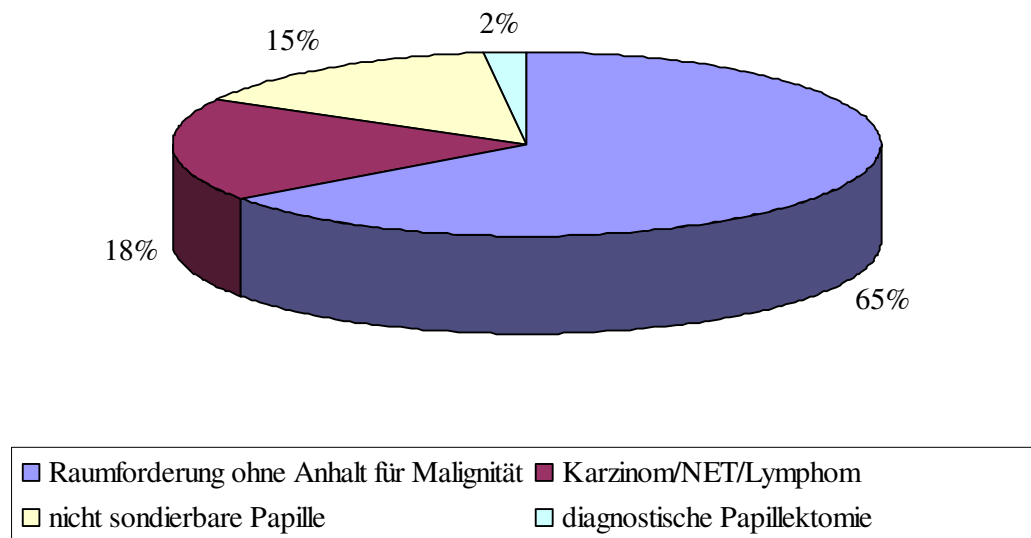


Abbildung 4.4 Indikationen zur Papillektomie als Ergebnis der präinterventionellen Diagnostik, bezogen auf das Gesamtkollektiv von 54 Patienten

4.2 Ergebnisse der endoskopischen Papillektomie und Langzeitverläufe nach Papillektomie

Zur Darstellung der Papillektomieergebnisse und der Langzeitverläufe nach Papillektomie ist es sinnvoll, diese getrennt nach den Krankheitsentitäten vorzunehmen, weil sich die Parameter zur Bestimmung des Resektionserfolges und zur Beschreibung des Langzeitverlaufes für die verschiedenen Entitäten unterscheiden. Es werden die bereits genannten 4 Krankheitsentitäten Adenom, Karzinom/neuroendokriner Tumor/Lymphom, nicht sondierbare Papille und Adenomyomatose betrachtet.

Diese Krankheitsentitäten ergeben sich sowohl aus den Ergebnissen der präinterventionellen Diagnostik als auch aus den Befunden, die im Zusammenhang mit der Papillektomie erhoben wurden. Bei 24/54 Patienten wurde ein Adenom, bei 18/54 Patienten ein Karzinom/NET/Lymphom, bei 8/54 eine nicht sondierbare Papille und bei 4/54 Patienten eine Adenomyomatose diagnostiziert.

Die einzelnen Entitäten, bezogen auf das Gesamtkollektiv, verteilen sich wie in Abbildung 4.5 dargestellt.

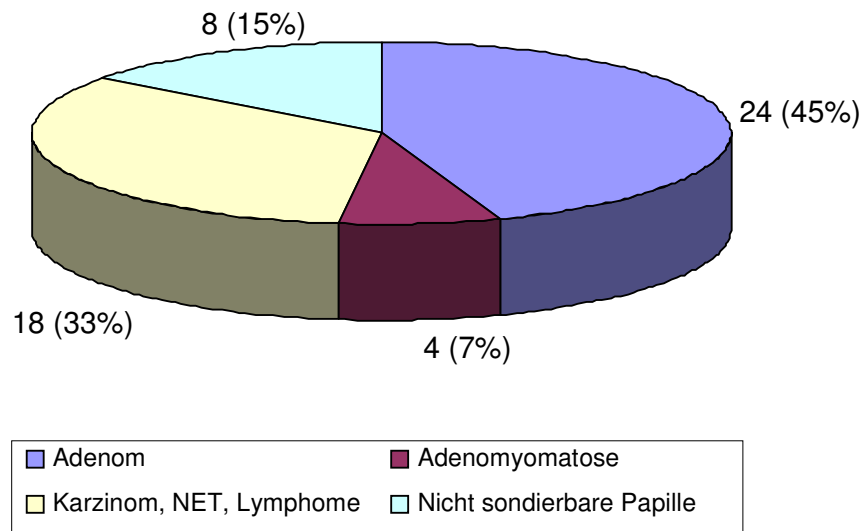


Abbildung 4.5 Entitäten nach Papillektomie bezogen auf das Gesamtkollektiv von 54 Patienten, Angabe in absoluten Zahlen und in Prozenten (Werte in Klammern)

Zunächst werden die Anteile der einzelnen Entitäten am gesamten Patientenkollektiv dargestellt, danach werden die Diagnosen einzeln betrachtet und anschließend wird eine Übersicht zu den Resektionsergebnissen und Rezidivraten für alle Entitäten gegeben.

4.2.1 Gruppe 1 Adenom der Papille

Es werden alle Patienten rekrutiert, bei denen entweder im Rahmen der präinterventionellen Diagnostik oder im Rahmen der Papillektomie die Diagnose Adenom gestellt wurde. In dieser Gruppe befinden sich 12 männliche Patienten und 12 weibliche Patienten mit einem Alter (bei Papillektomie) zwischen 39 und 84 Jahren und einem durchschnittlichen Alter von 65,3 Jahren.

Eine initiale Cholestase trat bei 3/24 Patienten, abdominelle Schmerzen traten bei 16/24 Patienten, Cholestase und abdominelle Schmerzen gemeinsam bei 3/24 Patienten und retrosternales Brennen trat bei 1/24 Patienten auf. Bei ebenfalls 1/24 Patienten wurde die Diagnose als Zufallsbefund gestellt. Die zur Diagnostik führende Symptomatik wird in Abbildung 4.6 dargestellt.

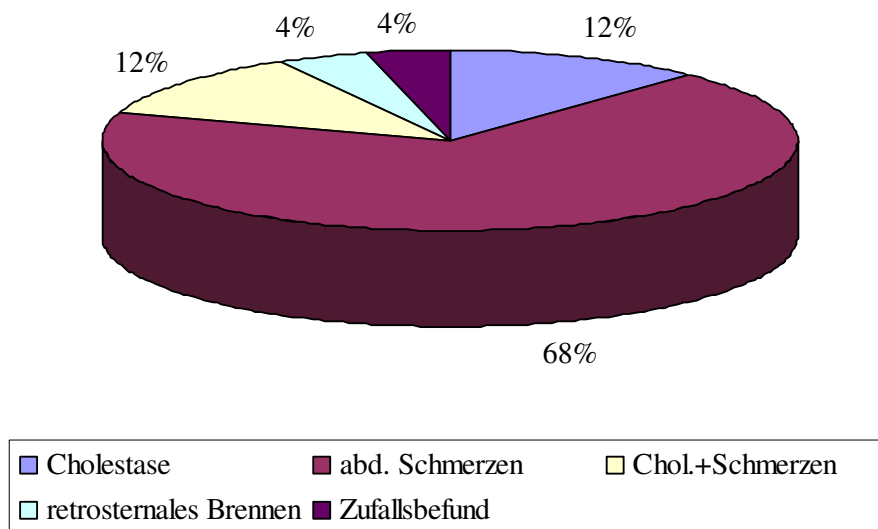


Abbildung 4.6 Verteilung der Symptome bei Patienten mit Adenom der Papille

Es wurden in dieser Gruppe 24 Adenome diagnostiziert. Diese Zahl ergibt sich aus 19 präinterventionell diagnostizierten Adenomen (20 minus 1, da 1-mal im Papillektomie Resektat Adeno Ca) und den 5 Adenomen, die im Rahmen der Papillektomie gesichert wurden aber vorher noch nicht bekannt waren. Dabei erfolgte präinterventionell bei 4/5 Patienten keine Biopsie, bei 1/5 Patienten wurde eine chronische Papillitis diagnostiziert. Tabelle 4.2 stellt aufbauend auf den unter 4.1 dargestellten präinterventionellen diagnostischen Maßnahmen selektiv die bei Adenom angewendeten diagnostischen Verfahren dar.

Tabelle 4.2 Präinterventionelle Diagnostik Gruppe 1 (Adenom der Papille)

	Gastroskopie mit Histologie	Gastroskopie ohne Histologie	Endosonographie mit Histologie	Endosonographie ohne Histologie	ERCP mit Histologie	ERCP ohne Histologie
Anzahl der Patienten	16	2	1	22	4	1
Prozent	66,6%	8,3%	4,2%	91,7%	16,7%	4,2%

Bei allen Patienten mit durchgeführter Endosonographie konnte ein raumfordernder Prozess der Papille dargestellt werden. Die Größe der Raumforderung lag zwischen 5 und 30 mm im jeweils größten Durchmesser. Infiltratives Wachstum war in keinem Fall nachweisbar.

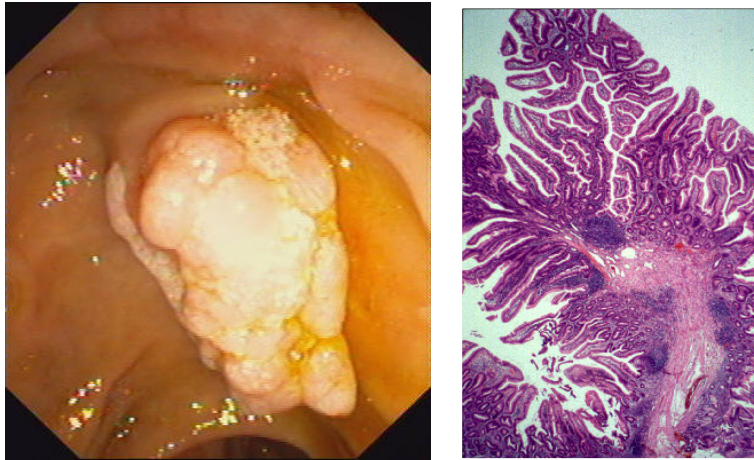


Abbildung 4.7 Tubulovillöses Adenom der Papille (makroskopisch, mikroskopisch)

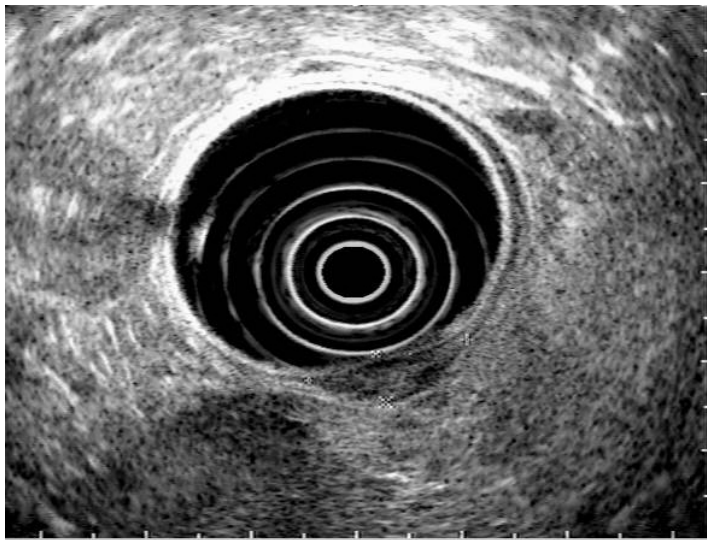


Abbildung 4.8 Endosonographisches Bild, echoarme ampulläre RF, keine Infiltration darstellbar

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen der präinterventionell gewonnenen Biopsien zeigt Tabelle 4.3, bezogen auf die Entität Adenom.

Tabelle 4.3 Histologische Ergebnisse der präinterventionellen Diagnostik bei Adenom der Papille

	keine Histologie	Histologie	Adenom	Karzinom/NET	Papillitis
Anzahl der Patienten	4	20	19	0	1
Prozent	16,7%	83,3%	95,0%	0%	5,0%

4.2.1.1 Die Papillektomie bei Adenom der Papille

Bei 24/24 Patienten wurde die endoskopische Papillektomie durchgeführt. Die Abtragung konnte bei 17/24 Patienten in einem Stück erfolgen, während sie bei 7/24 Patienten als Abtragung in mehreren Fragmenten ausgeführt wurde. Die Implantation eines Stents in den Duktus choledochus erfolgte bei darstellbarer Abflussverzögerung bei 1 Patient. Ein Stent in den Duktus pankreatikus wurde zur Pankreatitisprophylaxe bei 3 Patienten implantiert. Zur Sicherstellung regelrechter Abflussverhältnisse erfolgte bei 9 Patienten eine Papillotomie. Eine APC Applikation erfolgte bei 5 Patienten im Randbereich des Abtragungssulkus.

4.2.1.2 Resektionsergebnisse bei Adenom der Papille

Bei 9/24 Patienten wurde bei gesicherter histologischer Diagnose Adenom im Gesunden reseziert, bei 1/24 lagen mikroskopisch randbildende Adenomreste vor, bei 1/24 Patienten wurde bei nicht geborgenem Resektat makroskopisch der Verdacht auf Adenomreste geäußert, bei 13/24 Patienten konnte das Resektionsstadium nicht sicher definiert werden, da eine histologische Bestimmung des Resektionsstadiums bei 3 Patienten wegen nicht gelungener Bergung unmöglich war. Die Resektionsränder waren bei 5 Patienten nicht ausreichend beurteilbar, das präinterventionell diagnostizierte Adenom bestätigte sich bei 5 Patienten nicht (in der Histologie des Papillektomiepräparates waren keine Adenomzellen nachweisbar). Ein Patient mit mikroskopisch nachweisbaren randbildenden Adenomresten verstarb wenige Wochen nach der Papillektomie an einer Kolondivertikelblutung. Bei einem anderen Patienten mit makroskopischem Verdacht auf Adenomreste waren in den 2 Monate später erfolgten histologischen Kontrollen keine Adenomreste nachweisbar.

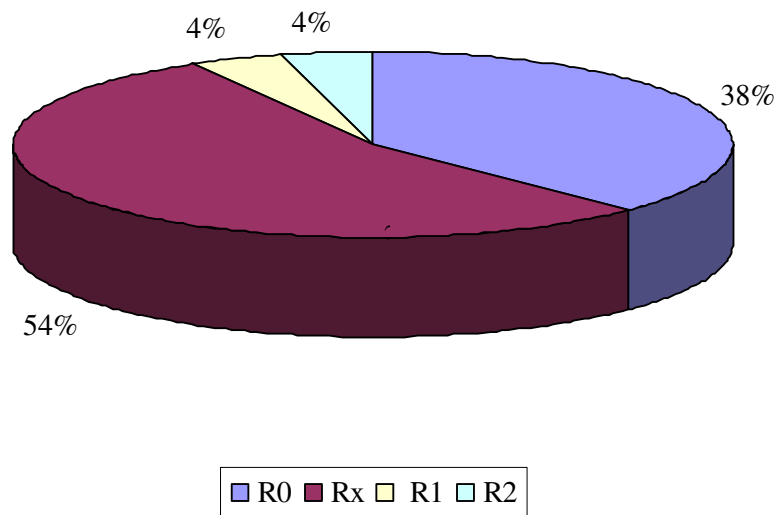


Abbildung 4.9 Resektionsergebnisse bei Adenom der Papille

4.2.1.3 Komplikationen während und nach der Papillektomie

Bei 11/24 Patienten (45,8%) kam es zu einer Blutung. In 10/11 Fällen (90,9%) trat diese während der Intervention auf und konnte in 5/10 Fällen durch lokale Applikation von Adrenalin 1:10.000, in 3/10 Fällen durch Adrenalinapplikation und Clipanlage, in 1/10 Fällen durch Adrenalin- und Fibrinapplikation und in 1/10 Fällen durch Adrenalin- und Fibrinapplikation sowie Clipanlage beherrscht werden. Eine intensivtherapeutische Überwachung wegen Hypovolämie war in keinem Falle erforderlich. Eine Indikation zu Bluttransfusionen bestand nicht. Bei 1 Patienten trat eine Blutung im Intervall auf. Diese wurde im Rahmen einer endoskopischen Intervention mittels Applikation von Adrenalin und Fibrin beherrscht. Somit war lediglich bei 4,2 % der Patienten mit endoskopischer Papillektomie bei Adenom der Papille ein zweiter interventioneller endoskopischer Eingriff wegen verzögerter Blutungskomplikation notwendig. Bei 2/24 Patienten (8,3%), trat eine gering- bis mäßiggradige Pankreatitis auf, die konservativ behandelt werden konnte. Keiner dieser Patienten hatte einen protektiven Pankreasgangstent erhalten. Bei den 3/24 Patienten, die einen protektiven Pankreasgangstent erhielten, trat keine Pankreatitis auf.

Ohne Berücksichtigung der während der Intervention aufgetretenen und therapierten Blutungen kam es bei 12,5% der Eingriffe zu einer Komplikation.

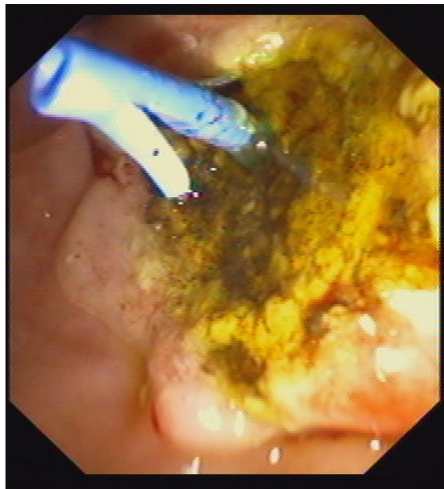


Abbildung 4.10 Pankreasgangstent nach Papillektomie

4.2.1.4 Vergleich der präinterventionellen mit der endgültigen histologischen Diagnose nach Papillektomie

Bei 19/24 Patienten lag eine präinterventionelle histologische Diagnose vor. Die präinterventionelle Diagnose Adenom konnte bei 9/24 Patienten anhand des Papillektomieresektates histologisch bestätigt werden. In Tabelle 4.4 werden die präinterventionellen histologischen Befunde den postinterventionellen histologischen Befunden gegenübergestellt.

Tabelle 4.4 Bestätigung der präinterventionellen Histologie/Diagnose durch die histologische Untersuchung der Resektate für die Diagnose Adenom

Präinterventionelle Histologie	Anzahl	Postinterventionelle Histologie	Anzahl
Adenom	19	Adenom	9
		Papillom	1
		Schleimhautbiopsie	3
		Adenomyomatose	2
		nicht geborgen	4
Papillitis	1	Papillitis	0
		Adenom	1
keine Histologie	4	Adenom	4

Dabei zeigt sich, dass mit der präinterventionellen Diagnose Papillitis 1 falsch negative präinterventionelle Beurteilung hinsichtlich des postinterventionellen histologischen

Befundes Adenom abgegeben wurde. Analysen zur Sensitivität, Spezifität und zu prädiktiven Werten folgen im Abschnitt 4.4.

4.2.1.5 Langzeitverlauf bei Adenom der Papille

Das mittlere endoskopische Kontrollintervall lag bei 18,5 Monaten mit einem Spektrum zwischen 1 und 84 Monaten. Die klinische Verlaufskontrolle erstreckte sich durchschnittlich über 39,8 Monate, mindestens über 1 Monat und maximal über 84 Monate. In der Langzeitkontrolle zeigte sich bei den insgesamt 9 im Gesunden resezierten Adenomen in 1/9 Fällen ein Rezidiv. Bezogen auf die im Gesunden und die mit unklarem Resektionsstadium resezierten Adenome kam es in 3/24 Fällen zu einem Rezidiv. 1 Rezidiv konnte erfolgreich durch erneute Abtragung therapiert werden. Dabei trat als Komplikation eine schwere nekrotisierende Pankreatitis mit Pseudozystenbildung auf. Bei einem weiteren Patienten mit Rezidiv wurden nach Argonbeamereinsatz erneut Adenomstrukturen nachgewiesen. Der Patient lehnte zum Zeitpunkt der für diese Arbeit erstellen Analyse weitere therapeutische Maßnahmen ab. Im 3. Fall mit Rezidiv wurde eine erneute therapeutische Intervention mittels endoskopischer Abtragung veranlasst. Bei dem Patienten, bei dem makroskopisch der V.a. auf in situ verbliebene Adenomreste bestand, ergab sich in der klinischen Verlaufskontrolle über 53 Monate kein Anhalt für ein Rezidiv. In Tabelle 4.5 werden die Resektionsergebnisse, die aufgetretenen Komplikationen und die Rezidivraten für die Diagnose Adenom dargestellt. Aus Tabelle 4.6 sind der Zeitpunkt der Diagnosestellung Rezidiv sowie das diagnostische und therapeutische Procedere für die 3 Rezidive zu entnehmen.

Tabelle 4.5 Resektionsergebnisse, Rezidivraten, Komplikationen bezogen auf die Diagnose Adenom

	Adenom					
	Gesamt	Resektion im Gesunden	Resektionsstadium unklar	Res. im Gesunden und unkl. Resektionsstadium	Adenom mikroskopisch randbildend	makroskopisch Adenomreste
Anzahl	24	9	13	22	1	1
Prozent		37,5%	54,2%	91,6%	4,2%	4,2%
Rezidive Anzahl		1	2	3		
Rezidive Prozent		11,1%	15,4%	13,6%		
Komplikationen Prozent	12,5%					

Tabelle 4.6 Rezidive nach Papillektomie bei Adenom der Papille – Diagnosestellung, Diagnosezeitpunkt und Procedere

Resektionsstadium	Intervall nach PE	Therapie	endoskopische Kontrolle	Procedere
Resektion im Gesunden	9 Monate	endoskopische Resektion	36 Monate nach Reintervention kein erneutes Rezidiv	Verlaufskontrolle
Resektionsstadium unklar	84 Monate	veranlasst	geplant	Verlaufskontrolle
Resektionsstadium unklar	15 Monate	Argonbeamer	6 Monate nach Argonbeamerth. erneut Adenomanteile	erneute Therapie wird vom Patienten zur Zeit abgelehnt

4.2.2 Gruppe 2 Karzinom der Papille/neuroendokriner Tumor/Lymphom

Bei 18 Patienten wurden angesichts der präinterventionell oder im Rahmen der Papillektomie erhobenen Befunde die Diagnosen Adenokarzinom (12 Patienten), Karzinoma in situ (1 Patient), neuroendokriner Tumor der Papille (4 Patienten) oder Lymphom (1 Patient) gestellt. In dieser Gruppe befinden sich 10 männliche und 8 weibliche Patienten. Das Alter bei Papillektomie liegt zwischen 45 und 88 Jahren das

durchschnittliche Alter beträgt 69,7 Jahre. Die zur Diagnostik führende Symptomatik verteilte sich wie folgt: Cholestase trat bei 10/18 Patienten, abdominelle Schmerzen bei 5/18 Patienten, Cholestase und abdominelle Schmerzen traten bei 2/18 Patienten und Gewichtsverlust trat bei 1/18 Patienten auf. Auffällig ist der weit höhere Anteil an Cholestase als Leitsymptom als beim Adenom der Papille.

In Abbildung 4.11 wird die prozentuale Verteilung der aufgetretenen Symptome dargestellt.

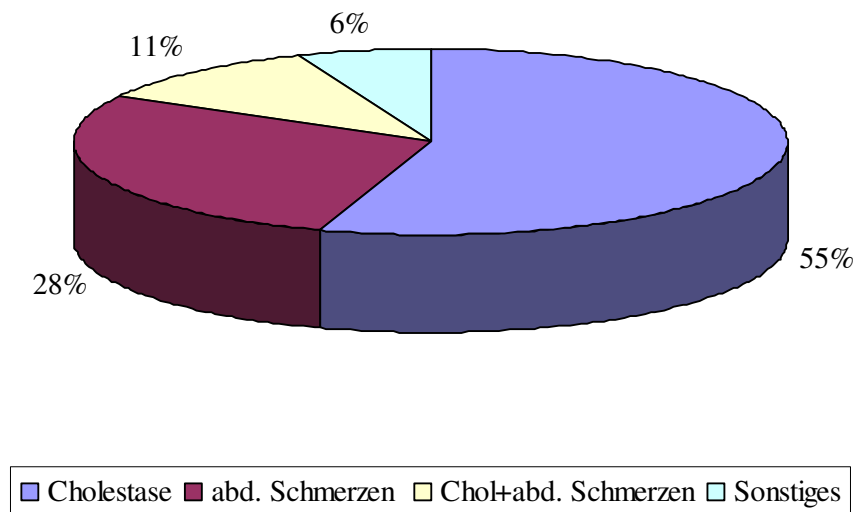


Abbildung 4.11 Verteilung der Symptome bei Karzinom/NET/Lymphom der Papille

Bei 10/18 Patienten war bereits präinterventionell von einer malignen Raumforderung ausgegangen worden. Bei 8/10 Patienten konnte eine histologische Sicherung präinterventionell erfolgen. Es lag bei 4/8 histologisch gesicherten Diagnosen ein Adenokarzinom der Papille, bei 1/8 eine Karzinoma in situ, bei 1/8 ein intramukosales Karzinom, bei 1/8 eine Veränderung im Sinne eines Neurofibroms und bei 1/8 ein zentrozytisch zentroblastisches NHL niedrigmaligne vor. Bei 2/10 Patienten war bei nicht malignem histologischem Befund aufgrund des uT Stadiums im EUS von einem malignem Prozess ausgegangen worden. Tabelle 4.7 stellt aufbauend auf den unter 4.1 dargestellten präinterventionellen diagnostischen Maßnahmen selektiv die bei Gruppe 2 (Karzinom/NET/Lymphom) angewendeten diagnostischen Verfahren dar.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der präinterventionell gewonnenen Biopsien bezogen auf die abschließende Diagnose Karzinom/NET/Lymphom zeigt Tabelle 4.8. Die Stadieneinteilung der Neoplasien wird in Tabelle 4.9 aufgeführt. Die

Größe der bei allen Patienten endosonographisch darstellbaren Raumforderung der Papille lag zwischen 10 und 30 mm im jeweils größten Durchmesser.

Tabelle 4.7 Präinterventionelle Diagnostik Gruppe 2 (Karzinom/NET/Lymphom der Papille)

	Gastroskopie mit Histologie	Gastroskopie ohne Histologie	EUS mit Histologie	EUS ohne Histologie	ERCP mit Histologie	ERCP ohne Histologie
Anzahl	4	4	2	11	5	6
Prozent	22,2%	22,2%	11,1%	61,1%	27,8%	33,3%

Tabelle 4.8 Histologische Ergebnisse der präinterventionellen Diagnostik Gruppe 2 (Karzinom/NET/Lymphom der Papille)

	keine Histologie	Histologie vorhanden	Adenom	Karzinom	NET	Lymphom	Sonstiges
Anzahl	7	11	2	6	1	1	1
Prozent	38,8%	61,1%	11,1%	33,3%	5,5%	5,5%	5,5%

Tabelle 4.9 Stadieneinteilung Karzinom/NET/Lymphom nach Abschluss der präinterventionellen Diagnostik

	kein uT Stadium	uT Stadium	uT1	uT2	uT3	uT4
Anzahl	5	13	9	1	3	0
Prozent	27,8%	72,2%	50,0%	5,6%	16,6%	

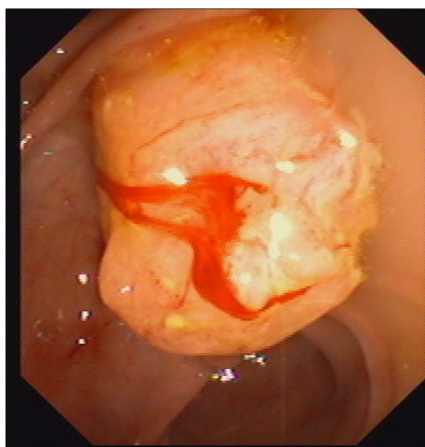


Abbildung 4.12 Karzinom der Papille

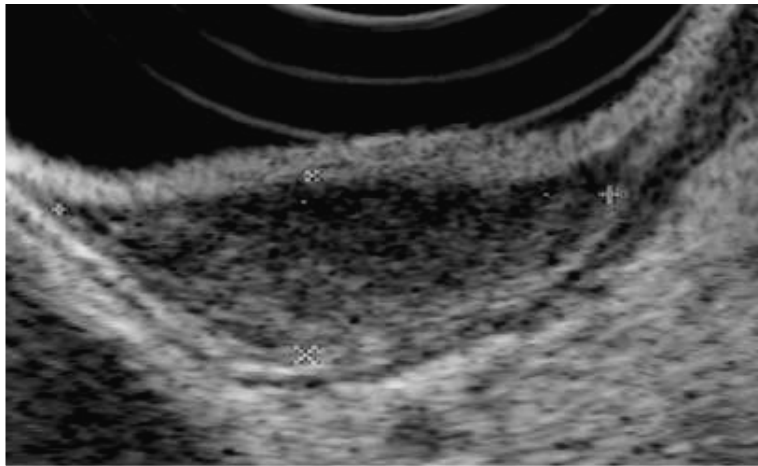


Abbildung 4.13 Karzinom der Papille, endosonographisches Bild

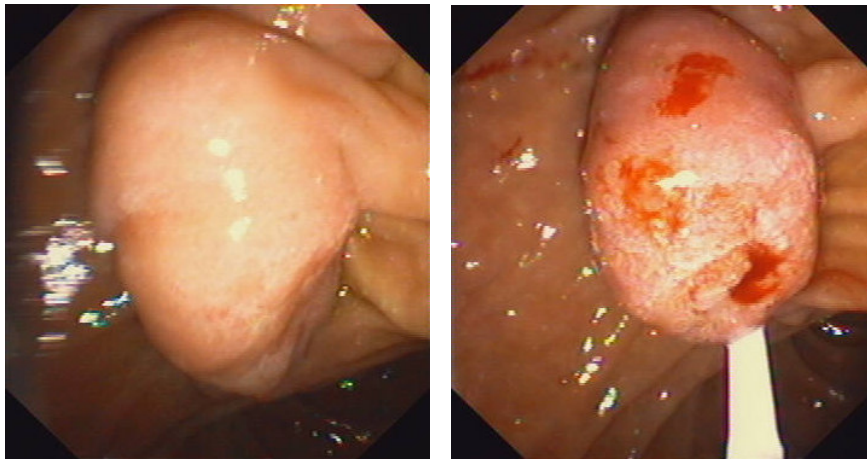


Abbildung 4.14 Neuroendokriner Tumor der Papille

4.2.2.1 Die Papillektomie bei Karzinom/neuroendokrinem Tumor/Lymphom

Bei 18/18 Patienten wurde die endoskopische Papillektomie durchgeführt. Dabei konnte bei 14/18 Patienten (77,8%) die Abtragung in einem Stück erfolgen, während bei 4/18 Patienten (22,2%) die Abtragung in mehreren Fragmenten erfolgte. Die Implantation eines Stents in den Duktus choledochus erfolgte bei 6 Patienten (33,3%) bei darstellbarer Abflussverzögerung. Ein Stent in den Duktus pankreatikus wurde zur Pankreatitisprophylaxe bei 2 Patienten (11,1%) implantiert. Eine Papillotomie erfolgte bei 4 Patienten (22,2%) zur Sicherstellung regelrechter Abflussverhältnisse. Eine APC Applikation erfolgte bei 1 Patienten (5,5%) im Randbereich des Abtragungssulkus.

4.2.2.2 Resektionsergebnisse bei Karzinom/neuroendokrinem Tumor/Lymphom

Grundlage für die Beurteilung des Resektionserfolges ist der Bezug auf die T Stadien. Nur im Stadium T1 ist eine Resektion im Gesunden endoskopisch möglich. Bei 9/18 Patienten wurde ein uT1 Stadium festgestellt. Es erfolgte bei 5/9 Patienten eine R0 Resektion, bei 1/9 eine R1 Resektion, bei 2/9 eine R2 Resektion und bei 1/9 eine Rx Resektion.

Bei 3 Patienten ohne präinterventionelle T Klassifikation konnte ebenfalls R0 reseziert werden. Unterstellt man angesichts der Tatsache, dass nur im Stadium T1 eine endoskopische R0 Resektion möglich ist und dass daher auch bei diesen 3 Patienten ein T1 Stadium vorlag, erhöht sich der Prozentsatz für die R0 Resektion bei T1 Stadium von 55,5% auf 66,7%. Bei einem Patienten war bei Rx Resektion in den Verlaufskontrollen über 41 Monate ein regelrechter Befund zu erheben, was darauf schließen lässt, dass auch in diesem Fall eine R0 Resektion stattfand. Diesen Patienten einbezogen, kann man unter Berücksichtigung des Langzeitverlaufs von einem R0 resezierten Anteil der T1 Stadien von 75% ausgehen. Die 3 nicht R0 resezierten Patienten mit T1 Stadium wurden wie folgt versorgt: 1 Patient mit Adenokarzinom wurde operiert, 1 Patient mit Lymphom radiochemotherapiert, 1 Patient palliativ mit Wallstent versorgt.

Bei 1/18 Patienten lag ein T2 Stadium vor, der Patient wurde aus diagnostischen Gründen papillektomiert und im Anschluss bei R2 Resektion operativ versorgt. Dabei ergab sich ein T3 Stadium, so dass ein endosonographisches understaging vorlag.

Bei 3/18 Patienten lag ein T3 Stadium vor. Es erfolgte in allen Fällen eine R2 Resektion. Diese Eingriffe wurden unter palliativer Indikation zur Therapie einer Cholestase durchgeführt. Bei 5/18 Patienten lag keine präinterventionelle T Klassifikation vor, 3/5 wurden bereits oben unter den R0 resezierten besprochen. Bei den verbleibenden 2/5 erfolgte einmal eine R2 Resektion in palliativer Indikation und im anderen Fall eine Rx Resektion, da bei misslungener Bergung keine makroskopischen Tumorreste nachweisbar waren.

In Abbildung 4.15 werden die Resektionsergebnisse bezogen auf das Stadium uT1 dargestellt, in Abbildung 4.16 bezogen auf alle T Stadien.

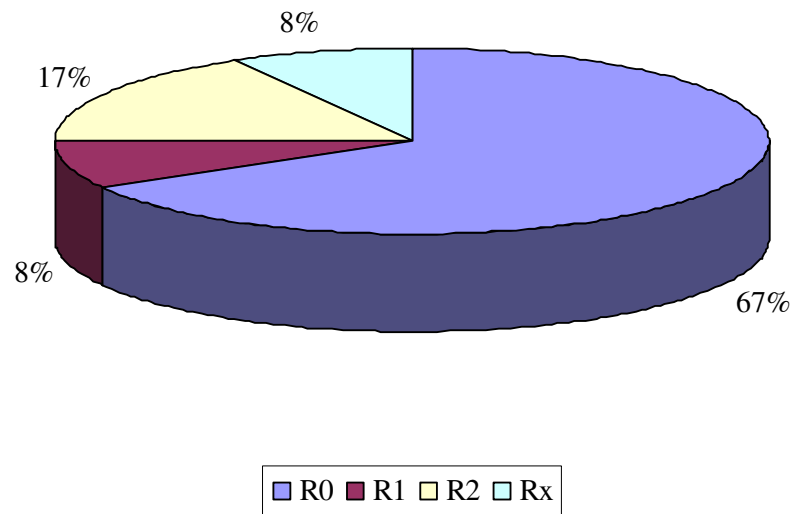


Abbildung 4.15 Resektionsergebnisse Karzinom/NET/Lymphom, bezogen auf das Stadium uT1

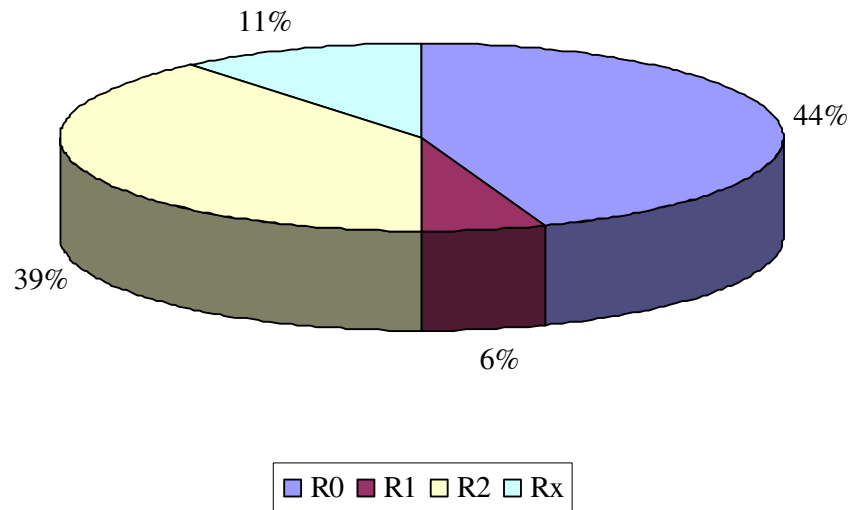


Abbildung 4.16 Resektionsergebnisse Karzinom/NET/Lymphom, bezogen auf alle T Stadien

In Tabelle 4.10 ist das postinterventionelle Procedere, bezogen auf das Resektionsstadium, dargestellt.

Tabelle 4.10 Postinterventionelles Procedere - auf das Resektionsstadium bezogen

Resektionsstadium	Anzahl	Procedere	Anzahl
R0 Resektion	8	Verlaufskontrolle	8
R1 Resektion	1	palliatives Konzept/Stent	1
R2 Resektion	7	palliatives Konzept/Stent	4
		Radiochemotherapie	1
		operative Intervention	2
Rx Resektion	2	Verlaufskontrolle	2

4.2.2.3 Komplikationen während und nach der Papillektomie

Während der Intervention trat bei 5/18 Patienten (27,8%), eine Blutung auf, 1 Blutung stand spontan, 3 Blutungen wurden mit Adrenalin 1:10.000 und 1 Blutung mit Adrenalin 1:10.00 und Clipanlage therapiert. Bei 2/18 Patienten (11,1%), zeigte sich eine Blutung im Intervall, die eine endoskopische Reintervention und in einem Fall (5,5%) eine intensivmedizinische Betreuung bei hämorrhagischem Schock erforderlich machte. Bei 1/18 Patienten (5,5%) trat eine blande Pankreatitis auf. Diese wurde konservativ therapiert. Der Patient war nicht mit einem Pankreasstent versorgt worden. Im Anschluss an die endoskopische Papillektomie kam es bei 16,6% der Eingriffe zu einer Komplikation.

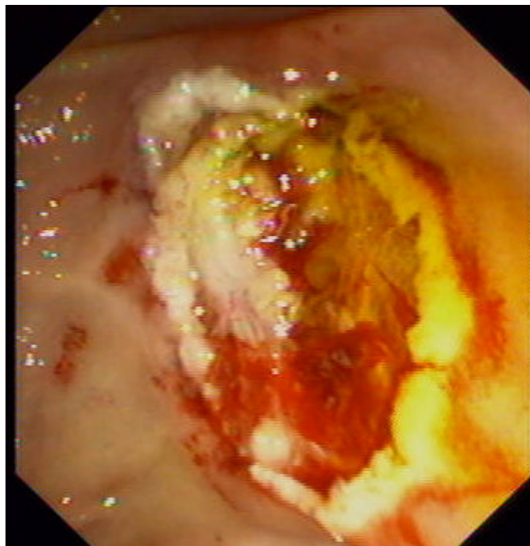


Abbildung 4.17 Zustand nach Papillektomie

4.2.2.4 Vergleich der präinterventionellen mit der endgültigen Diagnose Karzinom/NET/Lymphom

In Tabelle 4.11 werden die präinterventionellen histologischen Befunde den postinterventionellen histologischen Befunden gegenübergestellt. Darauf aufbauende Analysen zur Sensitivität, Spezifität und zu prädiktiven Werten folgen im Abschnitt 4.4. Dort wird diese Analyse auch für die Diagnose Adenom vorgenommen.

Tabelle 4.11 Bestätigung der präinterventionellen Histologie/Diagnose durch die histologische Untersuchung der Resektate für die Diagnose Karzinom/NET/Lymphom

präinterventionelle Histologie	Anzahl	postinterventionelle Histologie	Anzahl
Adenokarzinom	4	Adenokarzinom bestätigt	3
		nicht geborgen	1
Ca in situ	1	Ca in situ bestätigt	0
		Adenom	1
intramukosales Karzinom	1	intramukosales Karzinom bestätigt	0
		Adenom	1
NET	1	NET bestätigt	1
Lymphom	1	Lymphom bestätigt	1
Adenom	2	Adenom bestätigt	0
		Adenokarzinom	2
Schleimhaut	1	Schleimhaut bestätigt	0
		NET	1
keine Histologie	7	NET	2
		Adenokarzinom	4
		nicht geborgen	1

4.2.2.5 Langzeitverlauf Karzinom/NET/Lymphom

Der endoskopische Kontrollzeitraum betrug mindestens 3 Monate und maximal 41 Monate, durchschnittlich 20,7 Monate. Klinisch umfasste der Beobachtungszeitraum 23 bis 69 Monate, durchschnittlich lag er bei 42,6 Monaten.

8 Patienten wurden R0 reseziert. Es trat bei 1/8 Patienten ein Rezidiv auf, welches 13 Monate nach Papillektomie diagnostiziert wurde. Die Rezidivquote, bezogen auf die R0 Resektion, beträgt damit 12,5%. Bei 1 Patienten mit Z.n. R0 Resektion erfolgte eine operative Intervention wegen Papillenstenose 23 Monate nach Papillektomie, ein Rezidiv war nicht nachweisbar.

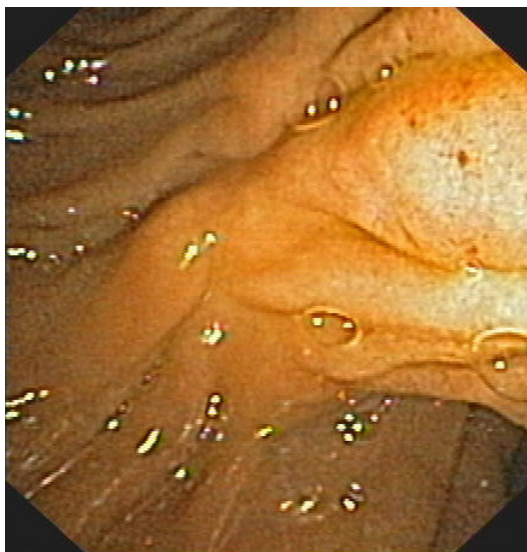


Abbildung 4.18 Verlaufskontrolle nach Papillektomie bei Adenokarzinom der Papille, narbige Region im Bereich der Abtragungsstelle

Bei 1 Patienten mit Rx Resektion bei neuroendokrinen Tumor der Papille wurde nach 44 Monaten erneut Tumorgewebe nachgewiesen. Bei diesem Patienten erfolgte eine operative R0 Resektion.

Ein Fall mit histologisch gesicherter R1 Resektion zeigte eine erneute Interventionspflichtigkeit bei Tumorwachstum 3 Monate nach Papillektomie. Es wurde ein Wallstent implantiert.

5 Patienten wurden in palliativer Indikation papillektomiert. Bei 1/5 Patienten erfolgte keine erneute Intervention, bei 2/5 eine einmalige Reintervention zur Wallstenteinlage, bei 1/5 erfolgten mehrfache Reinterventionen zum Stentwechsel, bei 1/5 Patienten wurde nach mehrfacher Reintervention zum Stentwechsel nach 29 Monaten eine

operative Intervention wegen Duodenalstenose veranlasst. Die Überlebenszeit der 5 Patienten mit R2 Resektion betrug 13, 15, 16, 22 und 35 Monate, im Mittel 20,2 Monate.

In der Tabelle 4.12 sind Resektionsergebnisse und Rezidivraten für die Diagnose Karzinom/NET/Lymphom dargestellt, dabei ist auch die auf Rx bezogene Resektionsquote zur Orientierung mit angegeben, um die Patienten mit unklarem Resektionsstadium in der Auswertung berücksichtigen zu können.

Tabelle 4.12 Karzinom der Papille/NET/Lymphom - Resektionsergebnisse, Rezidive, Komplikationen (diagnose- und stadienbezogene Darstellung)

		Adenokarzinom				
	Gesamt	R0	Rx	R0+ Rx	R1	R2*
Anzahl	13	5	1	6	1	6
Prozent		38,5%	7,7%	46,1%	7,7%	46,1%
Rezidiv Anzahl	1	1	0	1		
Rezidiv Prozent	7,7%	20,0%	0,0%	16,6%		
		neuroendokriner Tumor				
	Gesamt	davon R0	Rx	R0+ Rx	R1	R2
Anzahl	4	3	1	4		
Prozent		75,0%	25,0%	100,0%		
Rezidiv Anzahl	1	0	1	1		
Rezidiv Prozent	25%	0%	100%	25%		
		Lymphom				
	Gesamt	davon R0	Rx	R0+ Rx	R1	R2
Anzahl	1					1
Prozent						100,0%
Rezidiv Anzahl						
Rezidiv Prozent						
		Adenokarzinom, NET und Lymphom alle Stadien				
	Gesamt	davon R0	Rx	R0+ Rx	R1	R2
Anzahl	18	8	2	10	1	7
Prozent		44,4%	11,1%	55,5%	5,5%	38,8%
Rezidiv Anzahl	1	1	1	2		
Rezidiv Prozent	5,5%	12,5%	50,0%	20,0%		
		Adenokarzinom, NET und Lymphom nur T1 Stadium **				
	Gesamt	davon R0	Rx	R0+ Rx	R1	R2
Anzahl	12	8	1	9	1	2
Prozent		66,7%	8,3%	75,0%	8,3%	16,6%
Rezidiv Anzahl		1	0	1		
Rezidiv Prozent		12,5%	0	11,1%		
		Adenokarzinom, NET und Lymphom gesamt				
endoskop. (von-bis)	3-41 Mon.					
Kontrollintervall (mittleres)	20,7 Mon.					
klinisches (von-bis)	23-69 Mon.					
Kontrollintervall (mittleres)	42,6 Mon.					
Komplikationen Proz.	22,2%					

* enthält eine diagnostische Papillektomie bei T2 Stadium

** Patienten mit T1 Stadium im EUS und Patienten mit R0 Resektion, die keine T Klassifikation präinterventionell erhielten.

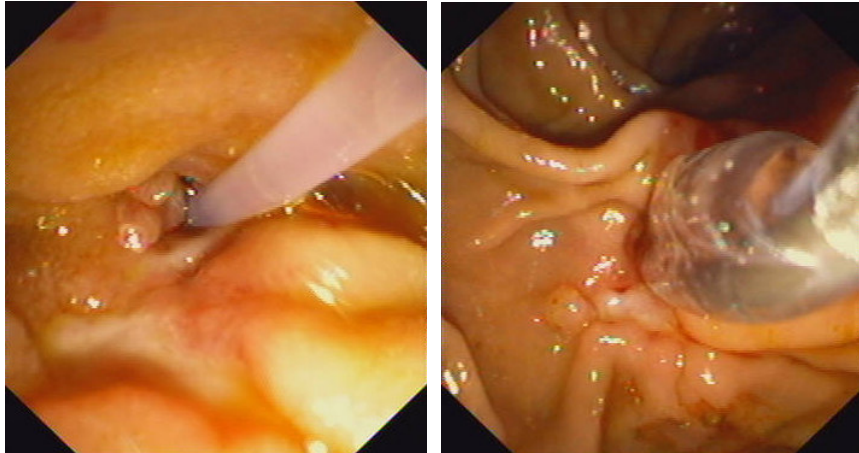


Abbildung 4.19 Dilatation bei narbiger Papillenstenose 9 Monate nach Papillektomie wegen Karzinom, kein Rezidiv

Aus Tabelle 4.13 ist der Zeitpunkt der Diagnosestellung Rezidiv sowie das diagnostische und therapeutische Procedere für die 2 Rezidive zu entnehmen.

Tabelle 4.13 Rezidive nach Papillektomie bei Adenokarzinom/NET/Lymphom - Auftreten und therapeutisches Procedere

Resektionsstadium	Diagnose	Auftreten des Rezidivs nach PE	Therapie	Procedere
R0	Adenokarzinom	13 Monate	Whipple Operation	chir. Nachsorge
Rx	NET	44 Monate	Whipple Operation	chir. Nachsorge

4.2.3 Gruppe 3 Nicht sondierbare Papille

Bei 8/54 Patienten erfolgte die Papillektomie bei nicht sondierbarer Papille. In dieser Gruppe befanden sich 1 männlicher Patient und 7 weibliche Patienten. Das Alter zum Zeitpunkt der Papillektomie lag zwischen 22 und 80 Jahren, das durchschnittliche Alter betrug 61,6 Jahre.

Die Indikation zur Durchführung einer ERCP ergab sich aus folgender Symptomatik: Cholestase trat bei 4/8 Patienten, abd. Schmerzen bei 3/8 sowie Cholestase und abdominelle Schmerzen traten bei 1/8 Patienten auf.

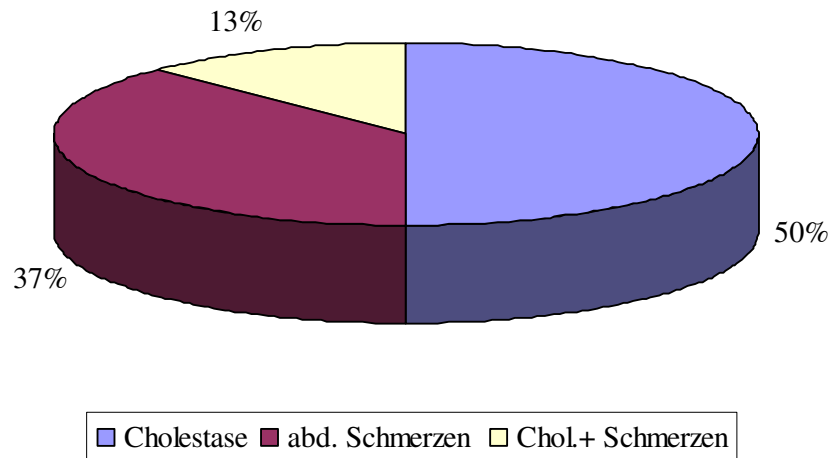


Abbildung 4.20 Symptome der Patienten in Gruppe 3 (nicht sondierbare Papille)

Tabelle 4.14 stellt aufbauend auf den unter 4.1 dargestellten präinterventionellen diagnostischen Maßnahmen selektiv die bei der Diagnose nicht sondierbare Papille angewendeten diagnostischen Verfahren dar.

Tabelle 4.14 Präinterventionelle Diagnostik Diagnose nicht sondierbare Papille

	Gastroskopie mit Histologie	Gastroskopie ohne Histologie	Endosono- graphie mit Histologie	Endosono- graphie ohne Histologie	ERCP mit Histo- logie	ERCP ohne Histo- logie
Anzahl der Patienten	0	0	1	3	0	8
Prozent			12,5%	37,5%		100%

In der bei 3/8 Patienten präinterventionell durchgeführten Endosonographie ergaben sich folgende Befunde: 1 x Pankreas divisum, 1 x Raumforderung des Pankreas mit Infiltration von Magen und Duodenum, 1 x Raumforderung des Pankreas, DD der Papille. In der ERCP war bei allen Patienten keine Sondierung der Papille möglich.

Eine präinterventionelle histologische Diagnostik erfolgte bei 1/8 Patienten, hier zeigte sich lediglich regelrechte Schleimhaut.

4.2.3.1 Papillektomie bei nicht sondierbarer Papille

Bei 8/8 Patienten wurde die endoskopische Papillektomie durchgeführt. Bei 7 Patienten (87,5%) wurde die Majorpapille, bei 1 Patienten (12,5%) die Minorpapille papillektomiert. Dabei konnte bei 6/8 (75%) Patienten die Abtragung der gesamten Papille erfolgen. Bei 2/8 Patienten (25%) erfolgte eine partielle Papillektomie. Die Implantation eines Stents in den Duktus choledochus erfolgte bei 5 Patienten (62,5%), bei 2/5 Patienten geschah dies im Intervall innerhalb von 15 Tagen nach Papillektomie. Ein Stent in den Duktus pankreatikus wurde zur Pankreatitisprophylaxe bei keinem Patienten implantiert. Eine Papillotomie erfolgte bei 6 Patienten (75%) zur Sicherstellung regelrechter Abflussverhältnisse. Eine APC Applikation erfolgte bei keinem Patienten.

Bei 5/8 Patienten (62,5%) konnte eine Sondierbarkeit des Duktus hepatocholedochus im Rahmen der ersten Intervention erreicht werden, bei 2/8 Patienten (25%) konnte die Sondierung innerhalb von 15 Tagen nach Papillektomie im Rahmen einer erneuten ERCP erfolgen, somit war das Therapieziel bei 7/8 Patienten (87,5%) erreicht. Bei 1/8 Patienten war nach partieller Papillektomie eine Sondierbarkeit nicht zu erreichen. Es wurde eine PTC durchgeführt und im Verlauf bei Cholangiolithiasis und Adenomyomatose im Rendezvousverfahren eine EPT und eine Stentimplantation vorgenommen.

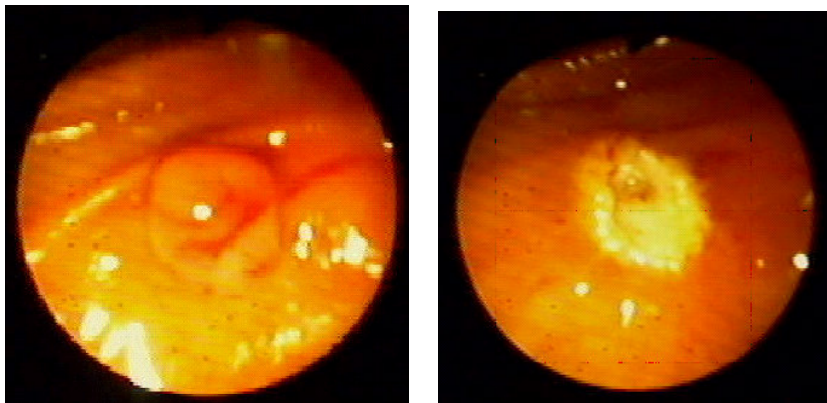


Abbildung 4.21 Nicht sondierbare Papille vor und nach der Papillektomie

4.2.3.2 Komplikationen während und nach der Papillektomie

Während der Intervention waren keine Komplikationen zu verzeichnen. Danach trat bei 2/8 Patienten (25%) eine gering- bis mäßiggradige Pankreatitis auf, welche konservativ beherrschbar war. Bei 1/8 Patienten (12,5) war nach der Papillektomie, die initial nicht zur Sondierbarkeit führte, eine choledochoduodenale Fistel nachweisbar. Diese wurde aufgrund der anatomischen Verhältnisse als spontan entstanden gewertet.

Insgesamt traten bei 25% der Patienten mit nicht sondierbarer Papille mit dem Eingriff in Verbindung zu bringende Nebenwirkungen auf.

4.2.3.3 Langzeitverlauf bei nicht sondierbarer Papille

Bei 2/8 Patienten (25%) war eine Reintervention bei Stentverschluss und erneuter Cholestase notwendig. Diese 2 Patienten waren beide an einem Pankreaskarzinom erkrankt. Ein Pankreaskarzinom als maligne Grunderkrankung lag bei 37,5% der Patienten vor. Bei diesen Patienten betrug das klinische Verlaufsintervall in Abhängigkeit von der Überlebenszeit minimal 14 Tage und maximal 11 Monate.

Bei den Patienten ohne maligne Grunderkrankung war, abgesehen von planmäßigen Stentextraktionen, in keinem Fall eine erneute Intervention wegen Restenose notwendig. Die endoskopische Überwachungszeit lag zwischen 1 und 33 Monaten, im Mittel bei 15,8 Monaten. Das klinische Überwachungsintervall lag zwischen 29 und 42 Monaten, im Mittel bei 35,4 Monaten. Der Patient mit Cholangiolithiasis und Adenomyomatose, der nach partieller Papillektomie und nicht erreichter Sondierbarkeit des Ostiums via Rendezvousverfahren Stents implantiert bekam, war nach Konkremententfernung und Stententfernung bei einem Kontrollzeitraum von 42 Monaten klinisch symptomfrei.

4.2.4 Gruppe 4 Adenomyomatose

Bei 4 Patienten wurde abschließend nach der Papillektomie die Diagnose Adenomyomatose der Papille gestellt. In dieser Gruppe befinden sich 2 männliche und 2 weibliche Patienten. Das Alter lag bei Papillektomie zwischen 49 und 76 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 59 Jahre. Bei 1/4 Patienten war eine Cholestase die führende Symptomatik, während bei 3/4 Patienten abdominelle Schmerzen auftraten (siehe Abbildung 4.22).

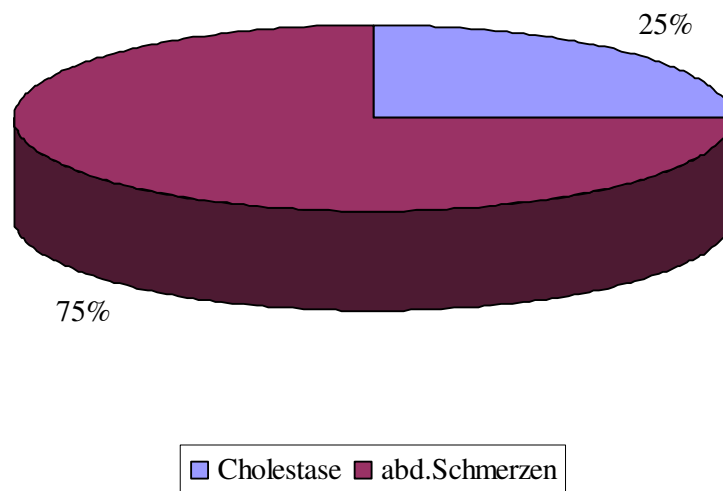


Abbildung 4.22 Verteilung der Symptome bei Diagnose Adenomyomatose

Aufbauend auf den unter 4.1 dargestellten präinterventionellen diagnostischen Maßnahmen stellt Tabelle 4.15 selektiv die bei Diagnose Adenomyomatose angewendeten diagnostischen Verfahren dar.

Bei allen Patienten lag eine makroskopisch suspekta Papille vor. Die histologische Aufarbeitung ergab nach der Papillektomie die Diagnose Adenomyomatose.

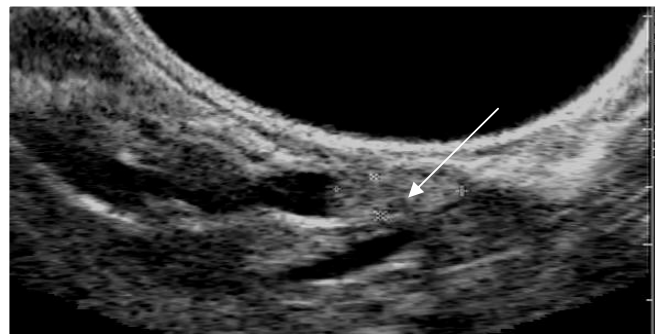
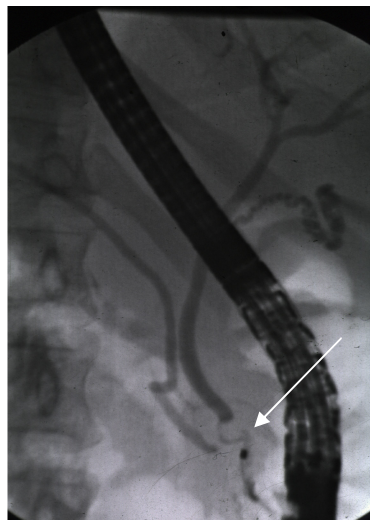
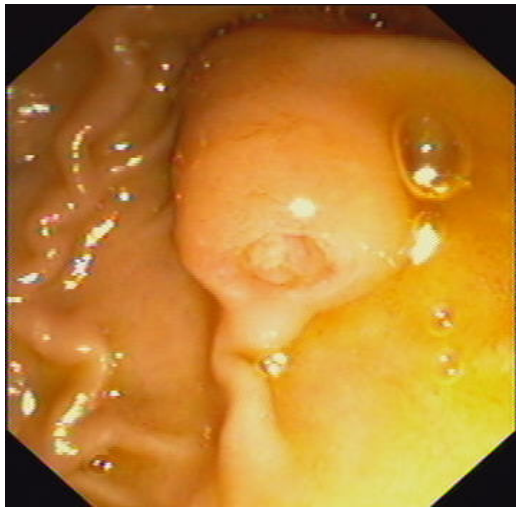


Abbildung 4.23 Adenomyomatose der Papille (Duodenoskopie, ERCP, EUS)

Tabelle 4.15 Präinterventionelle Diagnostik Diagnose Adenomyomatose

	Gastroskopie mit Histologie	Gastroskopie ohne Histologie	EUS mit Histologie	EUS ohne Histologie	ERCP mit Histologie	ERCP ohne Histologie
Anzahl	0	2	0	4	0	0
Prozent		50,0%		100,0%		

Endosonographisch wurde bei keinem der Patienten ein infiltratives Wachstum diagnostiziert. Die Größe der endosonographisch darstellbaren Raumforderung lag zwischen 7 und 20 mm im jeweils größten Durchmesser.

4.2.4.1 Papillektomie bei Adenomyomatose

Bei 4/4 Patienten wurde die endoskopische Papillektomie durchgeführt. Dabei konnte bei 3/4 Patienten (75%) die Abtragung in einem Stück erfolgen, während bei 1/4 Patienten (25%) die Abtragung in mehreren Fragmenten erfolgte. Die Implantation eines Stents in den Duktus choledochus oder Duktus pankreatikus erfolgte bei keinem Patienten. Eine Papillotomie erfolgte bei 2/4 Patienten (50%) zur Sicherstellung regelrechter Abflussverhältnisse. Eine APC Applikation erfolgte bei keinem Patienten. Bei 75 % der Patienten gelang eine R0 Resektion, in 25% Rx Resektion bei Abtragung in Fragmenten und Teilbergung des Resektates (siehe Abbildung 4.24).

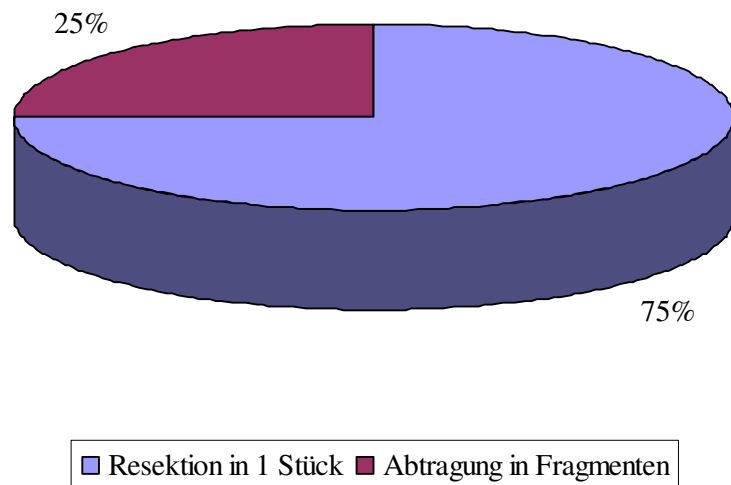


Abbildung 4.24 Resektionsergebnisse Adenomyomatose

4.2.4.2 Komplikationen während und nach der Papillektomie

In 50% der Fälle waren Komplikationen zu verzeichnen. Dabei handelte es sich um konservativ beherrschbare Pankreatitiden, bei einem Patient war zusätzlich bei abdominaler Beschwerdesymptomatik in der bildgebenden Diagnostik freie retroperitoneale Luft darstellbar. Somit war von einer stattgehabten Perforation auszugehen. Unter konservativer Therapie mit Antibiotikagabe zeigte sich eine Rückbildung der klinischen Symptomatik.

4.2.4.3 Langzeitverlauf bei Adenomyomatose

Bei 6/8 der Patienten (75%) erfolgten endoskopische Nachkontrollen. Diese fanden frühestens 12 Monate und längstens 55 Monate nach der Papillektomie statt, durchschnittlich nach 28 Monaten. Das klinische Kontrollintervall betrug mindestens 27 Monate und maximal 63 Monate, durchschnittlich 48,2 Monate. Es waren keine erneuten endoskopischen Interventionen erforderlich.

4.3 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Papillektomie, der Komplikationen und des Langzeitverlaufes der Gruppen 1 bis 4

Je nach anatomischer Situation wurde die Papillektomie in toto komplett oder in piece meal Technik ausgeführt. Diese Technologie wurde bei 12 Patienten, entspricht 22,2%, angewandt. Eine je nach anatomischen Verhältnissen zur Sicherung des Abflusses notwendige Papillotomie war bei 21 Patienten, entspricht 38,9%, erforderlich. Bei Abflussverzögerung wurde eine temporäre Stenteinlage in den Duktus choledochus durchgeführt. Sie erfolgte unter Verwendung eines Plastestents bei 12 Patienten, das entspricht 22,2%. Zum Schutz vor einer Pankreatitis erfolgte bei 5 Patienten, entspricht 9,3%, die Implantation eines 5 French Plastestents in den Duktus pankreatikus. Bei Notwendigkeit wurde zur Abtragung makroskopisch suspekter Reststrukturen, die mit der Schlinge nicht fassbar waren, eine APC Applikation durchgeführt. Dies geschah bei 6 Patienten, entspricht 11,1%.

In Tabelle 4.16 wird zusammenfassend das interventionelle Vorgehen für alle durchgeführten endoskopischen Papillektomien dargestellt.

Tabelle 4.16 Angewendetes interventionelles Vorgehen im Rahmen der Papillektomie für alle 4 Gruppen

	Papillotomie	Stent- einlage DHC	Stent- einlage D.p.	Abtragung in toto	piece meal Technik	APC An- wendung
Adenom	9	1	3	17	7	5
Karzinom/NET/ Lymphom	4	6	2	14	4	1
nicht sondierbare Papille	6	5	0	6	2*	0
Adenomyomatose	2	0	0	3	1	0
Gesamt	21	12	5	40	14	6

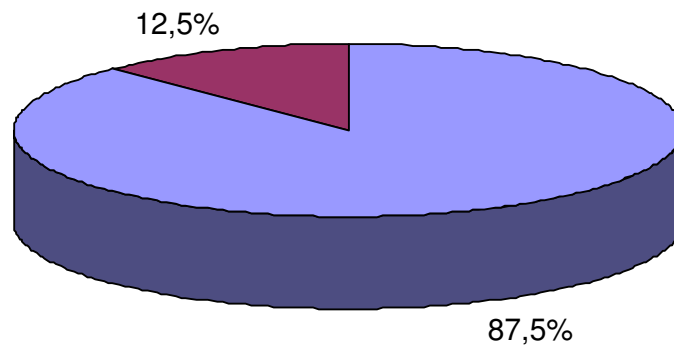
* partielle Papillektomie

Tabelle 4.17 enthält eine zusammenfassende Darstellung der Resektionsergebnisse und der Rezidivraten (für die Krankheitsentitäten Adenom, Adenokarzinom, NET und Lymphom) sowie der Reinterventionsraten (für die Entitäten Adenomyomatose und nicht sondierbare Papille) für das untersuchte Patientenkollektiv.

Tabelle 4.17 Resektionsergebnisse und Rezidive/Reinterventionsraten (gesamt)

Adenom						
	Gesamt	Resektion im Gesunden	Resektionsstadium unklar	Resektion im Gesunden u. unklares Resektionsstadium	Adenom mikroskop. randbildend	makroskopisch Adenomreste
Anzahl	24	9	13	22	1	1
Prozent		37,5%	54,2%	91,6%	4,2%	4,2%
Rezidiv Anzahl		1	2	3		
Rezidiv Prozent		11,1%	15,4%	13,6%		
Adenomyomatose						
	Gesamt	Resektion in einem Stück	Resektion in Fragmenten	Makroskopisch Resektion komplett		
Anzahl	4	3	1	4		
Prozent		75%	25%	100%		
Reinterv. Anzahl		0	0	0		
Reinterv. Prozent		0%	0%	0%		
Adenokarzinom, NET und Lymphom alle Stadien						
	Gesamt	R0	Rx	R0+ Rx	R1	R2
Anzahl	18	8	2	10	1	7
Prozent		44,4%	11,1%	55,5%	5,5%	38,8%
Rezidiv Anzahl		1	1	2		
Rezidiv Prozent		12,5%	50%	20%		
Adenokarzinom, NET und Lymphom nur T1 Stadium						
	Gesamt	R0	Rx	R0+ Rx	R1	R2
Anzahl	12	8	1	9	1	2
Prozent		66,7%	8,3%	75%	8,3%	16,6%
Rezidiv Anzahl		1	0	1		
Rezidiv Prozent		12,5%	0%	11,1%		
nicht sondierbare Papille						
	Gesamt	Sondierbarkeit DHC hergestellt				
Anzahl	8	7				
Prozent		87,5%				
Reinterv. Anzahl	0	0				
Prozent	0%	0%				

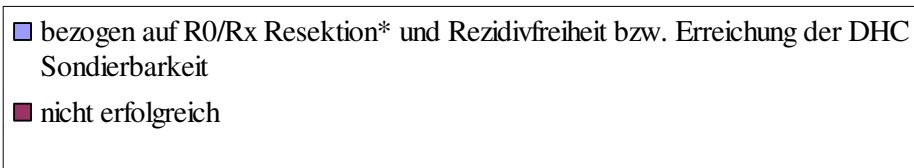
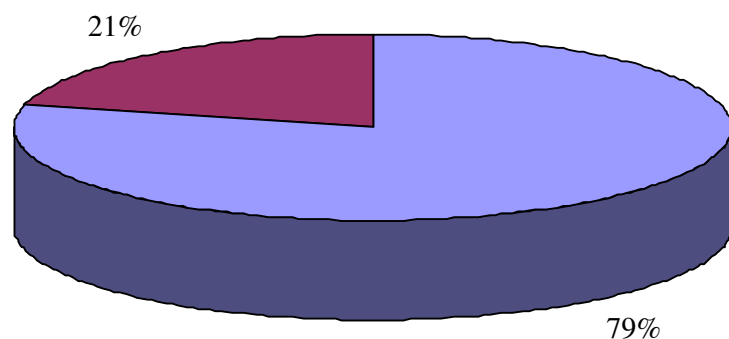
Die folgenden Abbildungen 4.25 und 4.26 geben einen zusammenfassenden Überblick über die Erfolgsrate der endoskopischen Papillektomie für alle Patientenkollektive. In der Abbildung 4.25 wird diese gemessen am Resektionsergebnis dargestellt. Abbildung 4.26 gibt die Erfolgsrate gemessen an Resektionsergebnis und Rezidivfreiheit im Langzeitverlauf an. Für die Diagnose Karzinom/NET/Lymphom sind in diese Auswertung nur die Raumforderungen mit uT1 Stadium einbezogen, da nur in diesem Stadium eine kurative Resektion endoskopisch zu erreichen ist. Die palliativ behandelten Patienten sind nicht berücksichtigt, auf sie wurde im Text eingegangen.



- erfolgreiche Papillektomie bezogen auf R0/Rx Resektion* bzw. Erreichung der DHC Sondierbarkeit
- nicht erfolgreiche Papillektomie

* für die Gruppe Karzinom/NET/Lymphom bezogen auf das Stadium uT1

Abbildung 4.25 Erfolg der endoskopischen Papillektomie bezogen auf das Resektionsergebnis



* für die Gruppe Karzinom/NET/Lymphom bezogen auf das Stadium uT1

Abbildung 4.26 Erfolg der endoskopischen Papillektomie, bezogen auf Resektionsergebnis und Rezidivfreiheit im Langzeitverlauf

In der folgenden Tabelle 4.18 werden die aufgetretenen Komplikationsraten auf die einzelnen Diagnosen bezogen dargestellt. In Tabelle 4.19 wird die Art der Komplikationen dargestellt.

Tabelle 4.18 Übersicht über die aufgetretenen Komplikationen, bezogen auf die Diagnosen und das Gesamtkollektiv von 54 Patienten

	Anzahl der Patienten	Anzahl der Komplikationen	Komplikationen in Prozent
Adenom	24	3	12,5%
Karzinom/NET/Lymphom	18	3	16,6%
Nicht sondierbare Papille	8	2	25,0%
Adenomyomatose	4	2	50,0%
GESAMT	54	10	18,5%
davon Major komplikationen		1	1,9%

Tabelle 4.19 Art der aufgetretenen Komplikationen

Gruppe	Komplikationen gesamt	Art der Komplikation			
		Blutung	Blutung intensiv- pflichtig	Pankrea- titis	Perforation
Adenom	3	1	0	2	0
Karzinom/NET/Lymphom	3	1	1	1	0
Nicht sondierbare Papille	2	0	0	2	0
Adenomyomatose	2	0	0	2	1

In dem in dieser Arbeit analysierten Patientenkollektiv trat über alle Diagnosen eine Komplikationsrate von 18,5% auf, wobei es sich bis auf 1 Fall jeweils um Minorkomplikationen handelte, die nicht intensivpflichtig waren. In 1 Fall war eine endoskopische Drainage wegen Pankreaspseudozystenbildung notwendig. Diese Komplikation trat bei einem Reeingriff auf und ist in der Berechnung, bezogen auf die Initialeingriffe, nicht enthalten.

Wong beschreibt in einer Übersichtsarbeit die Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen im Rahmen einer endoskopischen Papillektomie mit 20%. Er verweist sowohl darauf, dass es zum Beispiel im Gegensatz zur ERCP keine einheitliche Definition gibt, welche Befunde als Komplikation einer endoskopischen Papillektomie zu werten sind, als auch auf die Tatsache, dass es sich bei den meisten Untersuchungen um retrospektive Auswertungen handelt und bei dieser Analyseart die Morbiditätsrate eher zu niedrig angegeben wird (Wong und Disario 2004). Moon verweist darauf, dass die prophylaktische Implantation eines Pankreasgangstents das Risiko der Entwicklung einer postinterventionellen Pankreatitis zu senken scheint (Moon et al. 2005). Darauf weisen mehrere vorliegende Untersuchungen hin. Allerdings fehlen zu einer abschließenden Beurteilung dieser Fragestellung randomisierte Studien.

In der hier vorgestellten Patientengruppe trat bei keinem der Patienten, die mit einem Pankreasgangstent versorgt wurden, eine Post ERCP Pankreatitis auf. Dies entspricht den von Moon dargelegten Erfahrungen.

4.4 Validitätsberechnung im Vergleich präinterventioneller und endgültiger Histologien

Der Vergleich der präinterventionell bioptisch gewonnenen Histologie mit der anhand des Resektionspräparates gestellten histologischen Diagnose war für 27 Fälle möglich, in denen sowohl eine präinterventionelle histologische Diagnose als auch eine Histologie auf Basis des Papillektomieresektats vorlag. Die Validität (Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert) wurde selektiv für die Diagnosen Adenom und Karzinom/NET/Lymphom berechnet. Eine Berechnung bezogen auf die Diagnose Adenomyomatose war aufgrund der kleinen Fallzahl nicht sinnvoll.

4.4.1 Validitätsberechnung der präinterventionellen histologischen Diagnose Adenom

Für die Berechnung der Validität der präinterventionellen histologischen Diagnose Adenom ergab sich folgende 2 x 2 Felder Tafel (n=17).

Tabelle 4.20 2x2 Felder Tafel zur Berechnung der Validität für die Diagnose Adenom

		Histologie Resektat	
		Adenom ja	Adenom nein
Histologie Biopsie	Adenom ja	9 (richtig positiv)	8 (falsch positiv)
	Adenom nein	4 (falsch negativ)	6 (richtig negativ)

Ausgehend von dieser Tafel berechnet sich die Validität der präinterventionellen histologischen Diagnose Adenom wie folgt:

Sensitivität:

$$\text{Diagnostische Sensitivität} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}}$$

$$\frac{9 \cdot 100}{9 + 4} = \mathbf{69,23\% (\pm 12,80\%)}$$

Spezifität:

$$\text{Diagnostische Spezifität} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv}}$$

$$\frac{6 * 100}{6 + 8} = \mathbf{42,86\%} (\pm 13,23\%)$$

negativer prädiktiver Wert:

$$\begin{aligned} \text{negativer prädiktiver Wert} &= \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch negativ}} \\ \frac{6 * 100}{6 + 4} &= \mathbf{60\%} (\pm 15,49\%) \end{aligned}$$

positiver prädiktiver Wert:

$$\begin{aligned} \text{positiver prädiktiver Wert} &= \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv}} \\ \frac{9 * 100}{9 + 8} &= \mathbf{52,94\%} (\pm 12,11\%) \end{aligned}$$

Für die Validität der präinterventionellen histologischen Diagnose Adenom konnten eine Sensitivität von 69,23%, eine Spezifität von 42,86%, ein negativer prädiktiver Wert von 60% und ein positiver prädiktiver Wert von 52,94% berechnet werden.

4.4.2 Validitätsberechnung der Diagnose Adenokarzinom/NET/Lymphom

Für die Berechnung der Validität der präinterventionellen histologischen Diagnose Adenokarzinom/NET/Lymphom ergab sich folgende 2 x 2 Felder Tafel (n=6).

Tabelle 4.21 2x2 Felder Tafel zur Berechnung der Validität für die präinterventionelle histologische Diagnose Karzinom/NET/Lymphom

		Histologie Resektat	
		Karzinom/NET Lymphom ja	Karzinom/NET Lymphom nein
Histologie Biopsie	Karzinom/NET Lymphom ja	4 (richtig positiv)	2 (falsch positiv)
	Karzinom/NET Lymphom nein	4 (falsch negativ)	17 (richtig negativ)

Ausgehend von dieser Tafel berechnet sich die Validität der präinterventionellen histologischen Diagnose Adenokarzinom/NET/Lymphom wie folgt:

Sensitivität:

$$\text{Diagnostische Sensitivität} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}}$$

$$\frac{4 * 100}{4 + 4} = \mathbf{50\%} (\pm 17,68\%)$$

Spezifität:

$$\text{Diagnostische Spezifität} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv}}$$

$$\frac{17 * 100}{17 + 2} = \mathbf{89,47\%} (\pm 7,04\%)$$

negativer prädiktiver Wert:

$$\text{negativer prädiktiver Wert} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch negativ}}$$

$$\frac{17 * 100}{17 + 4} = \mathbf{80,95\%} (\pm 8,57\%)$$

positiver prädiktiver Wert:

$$\text{positiver prädiktiver Wert} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv}}$$

$$\frac{4 * 100}{4 + 2} = \mathbf{66,67\% (\pm 19,25\%)}$$

Für die Validität der präinterventionellen histologischen Diagnose Adenom konnten eine Sensitivität von 50%, eine Spezifität von 89,47%, ein negativer prädiktiver Wert von 80,95% und ein positiver prädiktiver Wert von 66,67% berechnet werden.

4.4.3 Kumulative Validitätsberechnung für die präinterventionellen histologische Diagnosen Adenom und Karzinom/NET/Lymphom

Auf der Grundlage der 2 Patientengruppen Adenom (n= 17) und Karzinom/NET/Lymphom (n=6) wurde die Validität der präinterventionellen histologischen Diagnosen für 23 Fälle berechnet.

Pat.zahl Ad.	=	Patientenanzahl Adenom
Pat.zahl Ca.	=	Patientenzahl Karzinom/NET/Lymphom
Sens.	=	Sensitivität
Spez.	=	Spezifität
neg. prä. Wert	=	negativer prädiktiver Wert
pos. prä. Wert	=	positiver prädiktiver Wert

Sensitivität:

$$\text{diagnostische Sensitivität} = \frac{\text{Pat.zahl Adenom} * \text{Sens. Ad.} + \text{Pat.zahl Ca.} * \text{Sens. Ca}}{\text{Pat.zahl gesamt}}$$

$$\frac{17 * 69,23\% + 6 * 50\%}{23} = \mathbf{64,21\%}$$

Spezifität:

$$\text{diagnostische Spezifität} = \frac{\text{Pat.zahl Adenom} * \text{Spez. Ad.} + \text{Pat.zahl Ca.} * \text{Spez.Ca}}{\text{Pat.zahl gesamt}}$$

$$\frac{17 * 42,86\% + 6 * 89,47\%}{23} = \mathbf{55,02\%}$$

negativer prädiktiver Wert:

negativer präd. Wert =

$$\frac{\text{Pat.zahl Adenom} * \text{neg. präd. Wert.Ad} + \text{Pat.zahl Ca.} * \text{neg. präd. Wert Ca}}{\text{Pat.zahl gesamt}}$$

$$\frac{17 * 60\% + 6 * 80,95\%}{23} = \mathbf{65,47\%}$$

positiver prädiktiver Wert:

positiver präd. Wert =

$$\frac{\text{Pat.zahl Adenom} * \text{pos. präd. Wert.Ad} + \text{Pat.zahl Ca.} * \text{pos. präd. Wert Ca}}{\text{Pat.zahl gesamt}}$$

$$\frac{17 * 52,94\% + 6 * 66,67\%}{23} = \mathbf{56,52\%}$$

Für die Validität der präinterventionellen histologischen Diagnose Adenom und Karzinom/NET/Lymphom konnten eine Sensitivität von 64,21%, eine Spezifität von 55,02%, ein negativer prädiktiver Wert von 65,47% und ein positiver prädiktiver Wert von 56,52% errechnet werden.

5 Diskussion

5.1 Diagnostische Verfahren bei Verdacht auf Raumforderung der Papille

Raumforderungen der Papille können mit einer heterogenen klinischen Symptomatik einhergehen. Häufig führt erst das Auftreten einer Cholestase mit Stuhlfärbung, Urindunkelfärbung und Juckreiz zur weiteren Abklärung. Der unter Umständen passager auftretende Ikterus gilt dabei neben Gewichtsverlust und abdominellen Schmerzen als Leitsymptom für maligne Neoplasien im Bereich der Papille (Buchler et al. 1984). Memon berichtet darüber, dass bei malignen Veränderungen der Papillenregion in 75% der Fälle ein schmerzloser Ikterus und in 31% der Fälle abdominelle Schmerzen auftreten (Memon et al. 2004). Im analysierten Patientenkollektiv war bei 55,5% der Patienten mit maligner Raumforderung der Papille eine Cholestase aufgetreten, während 27,7% der Patienten abdominelle Schmerzen angaben, beide Symptome traten bei 11,1% der Patienten auf. Das Auftreten dieser Symptome erfordert im Rahmen der differentialdiagnostischen Abklärung eine klinische Untersuchung, Labordiagnostik und apparative Diagnostik. Nach entsprechender klinischer Untersuchung steht die Ultraschalluntersuchung des Abdomens unter der Fragestellung einer intra- oder extrahepatischen Cholestase und der kausalpathologischen Abklärung an erster Stelle. Den Vorteilen dieser Untersuchung, wie rasche Verfügbarkeit, keine Strahlenexposition und niedrige Kosten, steht bei sehr guter Beurteilbarkeit hinsichtlich des Vorliegens einer intra- oder extrahepatischen Cholestase eine deutlich reduzierte Aussagekraft hinsichtlich des Nachweises einer Choledocholithiasis oder einer Raumforderung der Papille gegenüber. Der Nachweis bzw. Ausschluss einer intra- und extrahepatischen Cholestase gelingt mittels perkutaner Sonographie in ca. 95%. Die Höhe der Obstruktion kann in 90% der Fälle festgestellt werden, während Aussagen zur Genese der Obstruktion nur in 60 bis 70% möglich sind (Busse et al. 1993). Die Sensitivität der perkutanen Sonographie hinsichtlich der Detektion einer Choledocholithiasis wird von Cwik mit 73% angegeben (Cwik et al. 2003). Die diagnostische Aussage der perkutanen Sonographie ist insbesondere bei Raumforderungen im Bereich der Papille unzureichend (Rosch et al. 1992). Über eine Sensitivität der perkutanen Sonographie hinsichtlich der Detektion von Raumforderungen der Papille von lediglich 5% berichtet Chen (Chen et al. 2001). Daher lassen sich in der perkutanen Sonographie Hinweise auf distale Obstruktionen des

Duktus hepatocholedochus zumeist nur indirekt aus der mit diesem Verfahren darstellbaren Dilatation der Gallenwege ableiten. Somit ist bei Nachweis einer Cholestase ungeklärter Ursache die Anwendung weiterer diagnostischer Verfahren geboten. Mittels der Endosonographie ist die Detektion von Gallengangskonkrementen mit einer Sensitivität von 93 bis 100% möglich (Aube et al. 2005, Kondo et al. 2005). Auch hinsichtlich der Detektion von Raumforderungen der Papille hat die EUS eine hohe Aussagekraft bei einer Sensitivität von bis zu 95% (Chen et al. 2001). Will beschreibt anhand eigener Untersuchungen, dass mittels EUS eine hundertprozentige Darstellung von Raumforderungen der Papille und der peripapillären Region erreicht wurde, während dies mit der ERCP in 96% gelang (Will 2002).

Es besteht im Rahmen der endoskopischen Untersuchungen die Möglichkeit der Biopsieentnahme. Die Trefferraten bei unklaren Papillenprozessen hängen dabei von der Biopsietechnik ab. Während mit einer oberflächlichen Biopsie die Diagnose in 45 bis 85% der Fälle gesichert werden kann (Yamaguchi 1987) (Yamaguchi 1990), steigt diese Quote bei transpapillärer Biopsie nach Papillotomie oder bei Schlingenbiopsie auf über 90% an (Sauvanet et al. 1997). Eine forcierte Biopsietechnik ist auch bei Verdacht auf ein infiltratives Geschehen an der Basis eines Papillenadenoms sinnvoll (Will 2002). Die Sensitivität der biopsisch gewonnenen Biopate wird von Elek mit bis zu 77% angegeben, während die Sensitivität der Biopsie nach Papillektomie auf 86% ansteigt. Er schlussfolgert daraus, dass die Papillektomie verstärkt als diagnostische Maßnahme eingesetzt werden sollte (Elek et al. 2003). Rösch stellt zur Gewinnung von Biopsien bei Stenosen der Gallenwege fest, dass eine Kombination von EUS und ERCP zur Gewinnung der Biopsien der beste Ansatz zur Erlangung einer sicheren histologischen Diagnose ist (Rosch et al. 2004).

Bei 79,60% aller Patienten des hier analysierten Patientenkollektives wurde eine Endosonographie durchgeführt. Somit wurde diese, für die hier betrachteten Fragestellungen sehr sensitive und spezifische, Untersuchungsmethode bei der großen Mehrheit der Patienten eingesetzt. Sie ermöglicht zugleich die Entnahme von kleinen Biopsien zur histologischen Sicherung. Von dieser Möglichkeit wurde aufgrund der nur geringen zu gewinnende Mengen an Gewebe, bedingt durch den kleinen Arbeitskanal, allerdings nur bei 7,4% aller hier analysierten Patienten Gebrauch gemacht. Die Mehrheit der Biopsien wurde gastrokopisch gewonnen. Eine histologische Sicherung erfolgte bei 32/54 Patienten (59,3%) präinterventionell. Dieser Prozentsatz muss vor dem Hintergrund der oben dargestellten Aussagekraft der so gewonnenen Biopsien

bewertet werden. Ausgehend von der Bedeutung einer gesicherten Histologie für die diagnose- und stadiengerechte Therapie kann die Papillektomie sowohl als diagnostische und auch als therapeutische Intervention eingesetzt werden. Auf eine Übereinstimmung von lediglich 74%, bezogen auf den Vergleich der bioptisch gewonnenen Histologien mit der Histologie nach chirurgischer Resektion bei Patienten mit Adenom der Papille, verweist Beger (Beger et al. 1999). Der Anteil maligner Läsionen in Adenomen der Papille wird ebenfalls von Beger mit 24% angegeben. Dies verdeutlicht die bekannte Adenom-Karzinom-Sequenz und die Notwendigkeit der Papillektomie bei Adenom der Papille. Um wiederum dieses zu sichern kann die Papillektomie als diagnostische und zugleich als therapeutische Intervention eingesetzt werden, wenn in der vorzuschaltenden Endosonographie eine endoskopische Resektabilität, also das Fehlen einer Infiltration bzw. eines Lymphknotenbefalls nachweisbar ist. Zur Trefferrate, bezogen auf die Dignitätsbestimmung von Papillenprozessen, führt Will aus, dass bei oberflächlicher Papillenbiopsie die Dignitätsbeurteilung in nur 39,7% korrekt gelang, während bei forcierter Biopsie (Papillektomie, Papillotomie) dies in 90,1% gelang. Er verweist weiter darauf, dass insbesondere bei Diskrepanzen zwischen der Oberflächenbiopsie und dem endosonographischen Befund, forcierte Biopsietechniken unter Anwendung der Papillektomie eingesetzt werden sollten (Will 2002). In Abbildung 5.1 wird die Verteilung der präinterventionellen histologischen Befunde dargestellt.

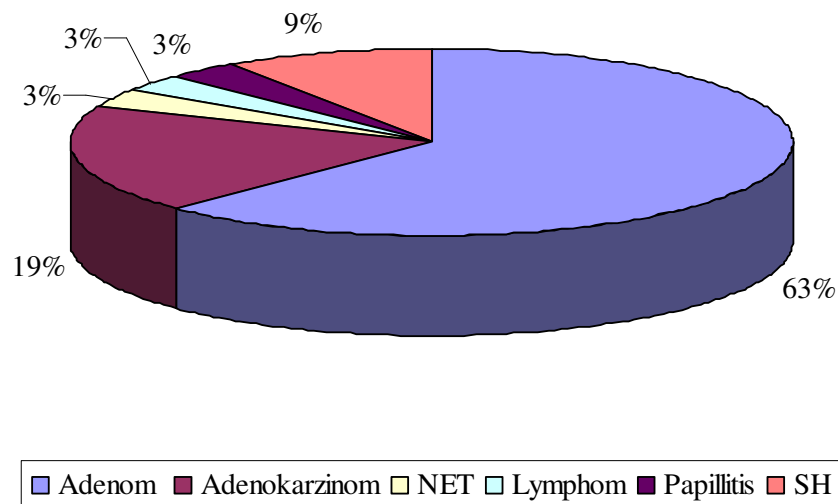


Abbildung 5.1 Ergebnisse der präinterventionellen histologischen Diagnostik, Angaben in Prozent, bezogen auf 32 Patienten bei denen eine präinterventionelle Histologie vorlag

Bei 13/32 Patienten (40,62%) bestätigte sich die präinterventionell gestellte histologische Diagnose anhand der Aufarbeitung des Papillektomiepräparates.

Bei 6/32 (18,75%) ging das Präparat verloren. Bei 13/32 (40,62%) wichen die Diagnosen voneinander ab. Dabei wurde in 2/13 Fällen ein Adenom präinterventionell nicht diagnostiziert, bei 4/13 wurde ein anhand des Papillektomiepräparates diagnostiziertes Adenocarcinom bzw. NET in der präinterventionellen Biopsie nicht gesichert. Heidecke gibt anhand einer Literaturanalyse die Rate von falsch negativen Histologien, per Biopsie gewonnen, zwischen 17 und 40% liegend an (Heidecke et al. 2002). Im hier analysierten Patientenkollektiv wurde für die präinterventionelle histologische Diagnose Adenom eine Sensitivität von 69,23%, eine Spezifität von 42,86%, ein negativer prädiktiver Wert von 60% und ein positiver prädiktiver Wert von 52,94% bestimmt. Für die Diagnose Karzinom/NET/Lymphom ergaben sich eine Sensitivität von 50%, eine Spezifität von 89,47%, ein negativer prädiktiver Wert von 80,95% und ein positiver prädiktiver Wert von 66,67%. Für die Diagnose Adenom liegt somit der Anteil der falsch negativen präinterventionellen Biopsien im bei Heidecke angegebenen Intervall, während dieser Anteil bei den malignen Raumforderungen oberhalb des erwähnten Intervalls liegt. Defrain und Shin geben die Sensitivität der endosonographisch gestützten Feinnadelbiopsie aus Raumforderungen der Papille mit Werten von 82,4% und 81,7% an (Defrain et al. 2005, Shin et al. 2002). Es kann geschlussfolgert werden, dass eine forcierte Biopsieentnahme unter Anwendung der Papillektomie eine gute Möglichkeit zur Verbesserung der Diagnostik darstellt. Diese Schlussfolgerung treffen auch Elek (Elek et al. 2003) und Charton (Charton et al. 2004).

Im hier untersuchten Patientenkollektiv konnte in allen durchgeführten endosonographischen Untersuchungen die Raumforderung der Papille dargestellt werden. Es wurden weiterhin Aussagen zum Infiltrationsverhalten getroffen. Die diagnostische Genauigkeit bei der Detektion von Raumforderungen der Papille wird von Shin mit 100% angegeben (Shin et al. 2002). Dieser Wert konnte für das hier analysierte Patientenkollektiv erreicht werden.

Gegenüber den anderen bildgebenden Verfahren bietet die EUS als dynamische Untersuchung die Möglichkeit, pathologische Veränderungen der Papille in Beziehung zu den umgebenden anatomischen Strukturen Pankreasgang, Duktus choledochus, Pankreaskopf und Duodenalwand, darstellen zu können. Mittels der Endosonographie kann die Beschreibung des morphologischen Korrelats der Papillenveränderungen in 2

Ebenen erfolgen. Somit werden Angaben zur Tiefeninfiltration möglich. Dies ist relevant, da nur bei nicht nachzuweisender Infiltration eine kurative endoskopische Therapie im Sinne einer Papillektomie möglich ist. Auf die Möglichkeiten der Endosonographie bei der Darstellung eines intraduktalen Wachstums verweist Kim (Kim et al. 2001). Der Ausschluss eines intraduktalen Tumorwachstums ist vor endoskopischer Therapie bedeutsam, da nur dann die notwendige Radikalität erreicht wird. Zur Existenz mittels EUS detektierbarer prädiktiver Faktoren hinsichtlich Malignität der dargestellten Raumforderung der Papille stellt Kahaleh fest, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem endosonographisch zu erfassenden Tumorstadium (T1 oder >T2) und der Malignität gibt, jedoch für die Größe der Raumforderung kein Zusammenhang darstellbar war. Der Autor verweist auch darauf, dass Alter und Geschlecht nicht als prädiktive Faktoren für eine maligne Raumforderung nachweisbar waren, während ein negatives lifting sign ein prädiktiver Faktor für Malignität ist. Weiter erwähnt der Autor die mit der Größe des Papillektomiepräparates verbundenen guten Möglichkeiten der histologischen Beurteilung (Kahaleh et al. 2004).

Auf die nur bedingte Eignung der Endosonographie hinsichtlich der Bestimmung der Dignität einer Raumforderung der Papille, insbesondere bei fehlenden Infiltrationszeichen, weist Will hin. Im Rahmen von Untersuchungen zur Eignung der Methode auch für Aussagen zur Dignität stellte er fest, dass sich maligne Papillenprozesse in 81,3% als echoarme, inhomogen strukturierte Tumore darstellen, die in 66,7% eine irreguläre Kontur aufweisen, während benigne Neoplasien sich lediglich in 25% als echoarme Tumoren darstellen ließen. Sie sind zu 100% glatt konturiert. Der Autor schlussfolgert aus diesen Ergebnissen, dass bei Diskrepanz zwischen EUS Befund und initialer Biopsie eine forcierte Biopsieentnahme zur Dignitätsbestimmung zu empfehlen ist (Will 2002).

Bei malignen Raumforderungen der Papille ist zur Festlegung des stadiengerechten therapeutischen Vorgehens die Einordnung der pathologischen Befunde in das TNM System im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik notwendig. Ein korrektes Staging hinsichtlich des T Stadiums ist mittels der Endosonographie in 77 bis 90% der Fälle möglich. Will beschreibt für die Beurteilung des T Stadiums mittels Endosonographie bei ampullären Tumoren eine Sensitivität von 78,8% bei einer Spezifität von 88,1% im Gesamtkollektiv, wobei die Ergebnisse für das T1 und T3 Stadium mit einer Sensitivität / Spezifität von 89,3% / 85,7% bzw. 72,2% / 97,4% sehr gut waren, im T2 Stadium mit

einer Sensitivität / Spezifität von 62,2% / 83,3% vom Autor jedoch als unbefriedigend eingeschätzt wurden. Als Grund für die bei T2 schlechtere Trefferrate verweist der Autor auf die Möglichkeit des Understaging, bedingt durch die endosonographisch nicht darstellbare Mikoinvasion in das Pankreasgewebe und auf die Gefahr des Overstaging, bedingt durch die vom Tumor nicht zu unterscheidende peritumoröse entzündliche Infiltration. Will verweist darauf, dass durch Interventionen an der Papille vor der Endosonographie, wie z.B. Papillotomie mit reaktiver Entzündung, das Ergebnis des T Staging verschlechtert wird (Will 2002). Daraus ist der Schluss zu ziehen, dass die Endosonographie möglichst vor Eingriffen an der Papille durchgeführt werden muss.

Im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik ist zur korrekten Einordnung in das TNM System eine Beurteilung der lokalen Lymphknoten notwendig. Der Lymphknotenstatus stellt einen prädiktiven Faktor für das Überleben dar (Todoroki et al. 2003). Die Endosonographie eignet sich zur Beurteilung der regionalen Lymphknoten. Dabei ist jedoch eine sichere Unterscheidung zwischen benignen und malignen Veränderungen anhand des morphologischen Befundes schwierig. Eine EUS gestützte Feinnadelpunktion eines Lymphknoten kann durch die Möglichkeit der zytologisch/histologischen Aufarbeitung die diagnostische Aussage verbessern. Will gibt anhand eigener Untersuchungen hinsichtlich der endosonographischen Beurteilung des N Stadiums bei Patienten mit Papillentumoren und periampullären Tumoren eine Sensitivität von 72,7% und eine Spezifität von 78,4% an, bei einem diese Werte relativierenden positiven Vorhersagewert von 50% (negativer Vorhersagewert 90,6%). Der Autor folgert daraus, dass die endosonographische Darstellung vergrößerter Lymphknoten mit hoher Genauigkeit realisierbar ist und in 77,1% eine Dignitätszuordnung gelingt. Bei 50% falsch positiven Befunden kann allein aus der Größe nicht auf Malignität geschlossen werden (Will 2002). Nach einer Literaturanalyse von Will kann beim EUS Staging von Papillenkarzinomen im T Staging eine Trefferrate von 74 bis 84% und beim N Staging von 63 bis 83% erreicht werden (Will 2002).

Es kann an dieser Stelle der Diskussion zu den diagnostischen Verfahren festgestellt werden, dass der Endosonographie im Rahmen des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens eine zentrale Bedeutung bei der Diagnostik papillärer Raumforderungen zukommt, da auf der Grundlage des EUS Stagings Entscheidungen zum differenzierten, stadiengerechten endoskopischen oder chirurgischen therapeutischen Vorgehen

getroffen werden. Dies wird auch durch Untersuchungen unterstrichen, die zeigen, dass die Endosonographie bei der Tumordetektion der Computertomographie überlegen ist (Charton et al. 2004). Während die MRCP als cholangiographische Methode eine hohe Sensitivität hinsichtlich der Detektion von Konkrementen und Raumforderungen im Bereich der Papille aufweist, die sich durch eine Stenosierung zeigen, liegt die Stärke der CT Untersuchung und des MRT im Staging hinsichtlich des Auftretens von Metastasen und von suspekten Lymphknoten. Andersson verweist auf die Überlegenheit der mit dem MRT kombinierten MRCP gegenüber dem CT insbesondere im Hinblick auf die Beurteilung der periampullären Region (Andersson et al. 2005). Hinsichtlich des T Stagings von Raumforderungen der Papille berichtet Cannon für das MRT über eine Sensitivität von lediglich 46% und für das CT von 26% (Cannon et al. 1999).

Mittels der Duodenoskopie, kann der makroskopische Befund der Papille erhoben werden. Die Beurteilung der Lage der Raumforderung, ihrer zweidimensionalen Ausdehnung und ihrer Oberflächenstruktur ist bei Anwendung dieses endoskopischen Verfahrens möglich. Hinsichtlich eines aus der makroskopischen Beurteilung heraus abzuleitenden Verdachts auf Malignität wird bislang davon ausgegangen, dass zwischen Größe des Tumors und einer möglichen Malignität keine Beziehung besteht (Kim et al. 2001).

Die ERCP dient der Biopsiegewinnung und ermöglicht Aussagen hinsichtlich der Abflussverhältnisse und der anatomischen Verhältnissen im pankreatikobiliären System. Zur Festlegung einer stadiengerechten Therapie ist dabei insbesondere die Frage zu beantworten, ob der Tumor sich in den Duktus choledochus oder Duktus pankreatikus hinein erstreckt (Charton et al. 2004). Die ERCP weist hinsichtlich der Diagnose von Raumforderungen der Papille eine Sensitivität von 95% auf (Chen et al. 2001).

Bei Anwendung der endoskopischen Verfahren ist zu beachten, dass es sich um invasive Methoden handelt, die mit einer Morbidität verbunden sind. Zinsser gibt anhand der Ergebnisse einer prospektiven Studie mit 2820 ERCP Untersuchungen für die diagnostische ERCP eine Komplikationsrate von 4,9% und für die therapeutische ERCP von 9,2% an. Für ein Kollektiv bei dem 536 diagnostische (zum Teil mit Sphinktermanometrie) und 579 therapeutische ERCPs durchgeführt wurden gibt Cheng die Häufigkeit des Auftretens einer Post ERCP Pankreatitis mit 15,1% an (Cheng et al. 2006). Die Gesamtmortalität wird mit 0,1% angegeben (Zinsser et al. 1999). Eine Mortalität von 0,3% gibt Ong an und verweist darauf, dass bei seinen Untersuchungen

hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen, die mit 9,8% angegeben werden, kein Unterschied zwischen einer diagnostischen oder therapeutischen ERCP besteht (Ong et al. 2005). Darauf, dass die Mortalität der ERCP für ältere Patienten (<65 Jahre) trotz vermehrter Komorbidität nicht erhöht ist, verweist Avila-Funes (Avila-Funes et al. 2005). Für die Endosonographie gibt Mortensen eine Komplikationsrate von 0,3% an. Die Durchführung einer Feinnadelbiopsie erhöht diese Rate nicht signifikant. 90% der Komplikationen wurden bei Patienten mit maligner Erkrankung beobachtet. Die Mortalität gibt Mortensen mit 0,06% an, wobei die Todesfälle jeweils im Rahmen einer EUS gestützten Feinnadelpunktion bzw. Intervention auftraten (Mortensen et al. 2005). Über eine Komplikationsrate bei der EUS gestützten Feinnadelpunktion von 2% bei 0% Mortalität berichtet Raut (Raut et al. 2003). Hinsichtlich des Einsatzes des intraduktalen Ultraschalls zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik gibt Itoh eine Trefferquote über alle Stadien von 87,5% an (Itoh et al. 1997), während Menzel von 88,9% berichtet (Menzel et al. 1999).

Hartmann und Riemann verweisen darauf, dass nur die Kombination verschiedener diagnostischer Methoden wie Gastroduodenoskopie mit Biopsie, Endosonographie, ERCP und intraduktaler Ultraschall eine verlässliche Diagnosestellung ermöglicht (Hartmann und Riemann 2002).

5.2 Papillektomie bei Adenom der Papille

Die Indikation für die Abtragung eines Adenoms der Papilla Vateri ergibt sich aus dem Risiko der malignen Entartung des Adenoms und der vorliegenden klinischen Symptomatik. Entsprechende histomorphologische Untersuchungen zum Nachweis der Adenom-Karzinom-Sequenz liegen vor. In 35 bis 91% der histologisch gesicherten Karzinome lassen sich Adenomanteile darstellen (Baczako et al. 1985, Beger et al. 1998, Seifert et al. 1992, Sellner und Machacek 1986, Norton et al. 1995). Auf die Tatsache, dass zwischen Karzinomen des Kolons und der ampullären Region, die beide aus Adenomen entstehen, einige charakteristische Ähnlichkeiten bestehen, verweist Esposito. Dies begründet nach Ansicht der Autorin auch das gegenüber anderen pankreatikobiliären malignen Tumoren unterschiedliche Verhalten der Karzinome der Ampulle hinsichtlich ihres Wachstums, welches als eher expansiv beschrieben wird. Auch bei der mittleren Überlebenszeit gibt es deutliche Unterschiede zugunsten der Ampullenprozesse. Karzinome der Ampulle weisen eine 5-Jahres-Überlebenszeit

zwischen 30 und 50% auf (Esposito et al. 2001). Durch das frühzeitige Auftreten einer Symptomatik werden Tumore der Papillenregion in der Regel in niedrigeren Stadien auffällig und diagnostiziert (Gebhardt et al. 2003). Auch dies hat im Zusammenspiel mit den oben erwähnten tumorbiologischen Besonderheiten Einfluss auf die Überlebenszeit. In der histologischen Untersuchung von operativ gewonnenen Papillenresektaten fand sich bei präoperativ histologisch gesichertem Adenom in bis zu 29% der Fälle ein invasiv wachsendes Karzinom (Heidecke et al. 2002). In 91,4 % der untersuchten Fälle zeigten sich in Karzinomen der Papille Adenome, adenomatöse Residuen oder Mikroadenome (Baczako et al. 1985). In dieser Arbeit wird auf die Rolle der Alteration von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen verwiesen, die auch bei der Entstehung des Kolonkarzinoms bedeutsam sind. Wittekind verweist darauf, dass Karzinogene oder Ko-Karzinogene, die in der Galleflüssigkeit oder dem Pankreassekret enthalten sind, eine Rolle bei der Karzinogenese spielen können. Darauf kann hindeuten, dass die überwiegende Mehrzahl der Adenome des Dünndarmes in der Umgebung der Papille gefunden wird (Wittekind und Tannapfel 2001).

Im Falle einer nur palliativen Therapie bei gesichertem Adenom der Papille (Papillotomie, Stent) wurde von Vogt die Inzidenz des Auftretens eines Adenokarzinoms mit 1 auf 15,5 Patientenjahre beschrieben (Vogt et al. 2000). Für den Fall einer Schlingenresektion (Papillektomie) reduziert sich dieses Risiko auf 1 auf 52,8 Patientenjahre. Der Autor schloss daraus auf eine signifikante Reduktion der karzinombedingten Todesfälle und die Bestätigung der Adenom - Karzinom - Sequenz. Die Empfehlung, bei Patienten mit Adenomen der Papille oder des Duodenums auch eine Koloskopie durchzuführen, um Polypen in diesem Bereich auszuschließen, wurde schon 1974 von Seifert gegeben (Seifert et al. 1974). Aus seinen Untersuchungen folgte, dass sich bei 72,7% der Patienten mit Adenomen der Papille oder des Duodenums auch ein oder mehrere Adenome im Kolon fanden. Weiter stellt der Autor dar, dass bei Adenomen im Duodenum das Risiko einer malignen Entartung geringer ist als bei Adenomen der Papille.

Binmoeller berichtet 1993 über die Anwendung des Verfahrens der endoskopischen Schlingenresektion bei Adenomen der Papille bei einer größeren Patientengruppe und verwies auf die von ihm aufgestellten Bedingungen, nämlich Größe der Raumforderung kleiner als 4 cm, kein Anhalt für Malignität vom makroskopischen Erscheinungsbild her und benigne Histologie bei mindestens 6 Biospien (Binmoeller et al. 1993). Bei den von ihm initial behandelten Patienten trat ein Rezidiv in 25% der Fälle auf. Seither hat die

Anwendung dieser endoskopischen Methode zugenommen. Bis 2005, so stellt Moon fest, ist keine Standardisierung der endoskopischen Papillektomie erfolgt (Moon et al. 2005). Er verweist dabei auf die Frage, ob eine Stentimplantation in den Duktus pankreatikus die Komplikationsrate hinsichtlich einer Pankreatitis senken kann. Die Rolle des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten, der Komorbidität, der Histologie, der Größe und Lokalisation der Raumforderung bei der individuellen Entscheidung zur Wahl des therapeutischen Vorgehens bei Neoplasie der Papille wird von Charton betont (Charton et al. 2004). Er stellt weiter dar, dass beim Fehlen von makroskopischen, bildgebenden oder histologischen Anhaltspunkten für eine Malignität die endoskopische Resektion eine sinnvolle therapeutische Option ist. Zur Wahl der Methode für die Entfernung eines Adenoms der Papille liegen bislang keine leitliniengestützten Empfehlungen vor.

Die endoskopische Papillektomie mittels Schlinge ist in etablierten Zentren als gängiges Verfahren in kurativer Intention zu betrachten. Dazu stellte Jung fest, dass das Kriterium der vollständigen Resektion als Voraussetzung für anhaltende Rezidivfreiheit zu sehen ist. Er verweist auf die noch offene Entscheidung zur Frage, ob die Entfernung en bloc oder in piecemeal Technik zu bevorzugen sei (Jung et al. 2001). Dazu stellt Desilets fest, dass die Verwendung der piecemeal Technik zu guten Ergebnissen hinsichtlich der Rezidivfreiheit führt und gleichzeitig mit einer Verringerung der Komplikationen wie z.B. Blutung oder Perforation einhergeht (Desilets et al. 2001). Demgegenüber führt Moon aus, dass unter der Fragestellung einer sicheren histologischen Beurteilung der Resektionsränder eine Abtragung in einem Stück günstig ist (Moon et al. 2005). Seitz erwähnt die endoskopische Papillektomie 2003 als sichere und effektive Therapieform (Seitz 2003). Auf die Rolle der Erfahrung des Untersuchers verweist Pech (Pech et al. 2004).

Die von verschiedenen Arbeitsgruppen erzielten Ergebnisse der endoskopischen Papillektomie gibt Tabelle 5.1 wieder.

Tabelle 5.1 Übersicht Untersuchungen zu Resektionsergebnissen, Rezidivraten, Komplikationen bei endoskopischer Papillektomie bei Raumforderungen der Papille

Autor/Studie/Jahr	Design	Pat. zahl	FAP in %	Re-sektions-rate %	Rezidiv-rate in %	Follow up in Monaten	Komplikations-rate %
Binmoeller 1993	R	25	k.A.	k.A.	26	37	20
Raijmann 1994	R	6	50	100	0	16	17*
Greenspan 1997	R	8	k.A.	100	25	12	12
Fukushima 2001	R	37	k.A.	65	k.A.	9	16
Zadorova 2001	R	16	6	100	19	k.A.	25
Desilets 2001	R	13	54	92	0	19	7,7
Norton 2002	R	26	58	46	9,5	9	35
DiSario 2002	R	25	100	96	k.A.	23	64**
Bohnacker 2003	P	87	k.A.	85	17	k.A.	33
Catalano 2004	R	103	30	90	9,7	36	9,7
Cheng 2004	R	55	25	74	33	30	14,6
Eigene Daten ***	R	24	0	86,4	13,6	39,8	12,5

*Mortalität 5,6% akute Pankreatitis;

** Mortalität 1,6% kardiovaskulär

*** bezogen auf die Entität Adenom, Resektionsrate entspricht Resektion im Gesunden bzw. Rezidivfreiheit bei nicht geborgenem Resektat

FAP Familiäre Adenomatosis Polyposis; R Retrospektiv, P Prospektiv

Den Angaben in der Tabelle 5.1 liegen die Darstellungen von Cheng und Wong zugrunde (Cheng et al. 2004), (Wong und Disario 2004).

Die in Tabelle 5.1 zusammengestellten Daten zeigen, dass Resektionsraten zwischen 65 und 100% erzielt wurden. Bei der Interpretation dieser Werte ist neben der Heterogenität der betrachteten Patientenkollektive, zum Beispiel bezüglich des Vorliegens einer FAP, auch zu beachten, dass die Kriterien zur Bestimmung des Resektionserfolges unterschiedlich und zum Teil auch innerhalb der Gruppen nicht einheitlich waren. So stellt beispielsweise Catalano hinsichtlich des unmittelbaren Erfolges der endoskopischen Papillektomie eine Resektionsrate von 90% fest, wobei der Autor angibt, dass der endoskopische Aspekt hinsichtlich des Resektionsergebnisses in die Wertung einging, der in der Regel durch eine histologische Untersuchung gestützt wurde. Ob in jedem Fall eine Resektion im Gesunden per definitionem gesichert wurde, ist nicht ersichtlich (Catalano et al. 2004).

In der hier vorliegenden Arbeit wurde, bezogen auf die histologisch gesicherte Resektion im Gesunden, eine Resektionsquote von 37,5% erreicht. Unter Einbeziehung der Papillektomien mit unklarem Resektionsstadium, also ohne makroskopisch sichtbaren Adenomrest, ergibt sich eine Resektionsquote von 91,6%. Angesichts des bei 86,4% liegenden Anteils von rezidivfreien Patienten im analysierten Patientenkollektiv

kann auf einen in dieser Größenordnung liegenden unmittelbaren Erfolg der Papillektomie im Sinne einer Abtragung im Gesunden geschlossen werden, da die Adenomfreiheit nach Papillektomie die Voraussetzung für die Rezidivfreiheit ist. Der Wert liegt im oberen Bereich der in der Literatur angegebenen Resektionsraten.

Bei Betrachtung der gesichert im Gesunden resezierten Patienten ergibt sich eine Rezidivquote von 11,1%. Angesichts der bekannten Adenom-Karzinom-Sequenz ist die Rezidivfreiheit der wichtigste Parameter zur Kontrolle des Erfolgs der endoskopischen Papillektomie bei Patienten mit gesichertem Adenom der Papille. Dieser Parameter wird auch in der Literatur angegeben. Cheng stellt dazu zusammenfassend 8 Arbeiten dar (Cheng et al. 2004). In diesen lag die Rezidivrate bei Adenomen nach endoskopischer Papillektomie zwischen 0 und 33%, bei einem durchschnittlichen Wert von 19,0%. In die Auswertung gingen die Daten von 339 Patienten ein. Die in der vorliegenden Arbeit erzielte Rezidivquote von 11,1% liegt damit unter dem Durchschnitt der ausgewerteten Arbeiten. Dies ist ein Nachweis sowohl für die angemessene Indikationsstellung als auch für die korrekte Anwendung der Methode endoskopische Papillektomie beim hier vorgestellten Patientengut und verdeutlicht ihren hohen klinischen Stellenwert bei der therapeutischen Versorgung von Adenomen der Papille in den hier betrachteten zwei Kliniken, in denen das Patientenkollektiv behandelt wurde. Auch unter Einbeziehung der mit unklarem Resektionsstadium resezierten Patienten ergibt sich eine sehr niedrige Rezidivquote von 13,6%.

Eine wichtige Komponente bei der Bestimmung des therapeutischen Wertes einer interventionellen Methode ist ihre immanente Komplikationsrate. Cheng stellt aufgrund eigener Untersuchungen eine Komplikationsrate von 14,6% fest (Cheng et al. 2004). Wong beschreibt anhand einer Literaturübersicht die Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen zwischen 7,7 und 33% (Wong und Disario 2004). Bei den hier vorgestellten Fällen mit endoskopischer Papillektomie bei Adenom der Papille lag die Komplikationsrate bei 12,5%. Es handelte sich in allen Fällen um konservativ therapierbare Minorkomplikationen. Die Mortalität lag bei 0%.

Eine weitere therapeutische Option bei Papillenadenomen ist wie oben dargestellt die chirurgische Intervention entweder als lokale transduodenale Papillenresektion oder als Duodenopankreatektomie. Heidecke stellt zu den Ergebnissen chirurgischer Resektionen bei villösen und tubulovillösen Adenomen der Papille dar, dass bei PPPD in allen Fällen bei denen trotz präoperativer Diagnose eines Adenoms intra- oder postoperativ ein Karzinom gesichert wurde, eine R0 Resektion erreicht werden konnte.

Bei lokaler chirurgischer Resektion war das in 2/2 Fällen nicht möglich. Die Letalität lag bei lokaler Resektion bei 0%, bei PPPD bei 5%. Bei chirurgischer lokaler Resektion war eine Rezidivquote von 35% auffällig. Heidecke verweist darauf, dass der Grad der Dysplasie bei der Wahl der chirurgischen Methode berücksichtigt werden sollte und im Falle einer hochgradigen Dysplasie ein aggressives Vorgehen mit PPPD sinnvoll ist (Heidecke et al. 2002).

Für das eigene Patientengut lag die Rezidivquote nach endoskopischer Papillektomie deutlich niedriger als in der Arbeit von Heidecke für die lokale chirurgische Resektion aufgeführt. Sa Cunha gibt die durch transduodenale Resektion zu erreichende Resektionsrate bei Raumforderungen der Papille im Stadium uT1 mit 100 % an, Mortalität 0%. Vor der Intervention wurde dabei von nicht malignen Veränderungen ausgegangen. Postinterventionell zeigte sich in einem Fall ein Karzinom. Dies rezidierte, während die benignen Raumforderungen bei einem mittleren Follow up über 20 Monate rezidivfrei blieben (Sa Cunha et al. 2005).

Diese Arbeiten belegen, dass auch die chirurgischen Methoden sehr unterschiedliche Ergebnisse aufweisen. Dies erschwert die eindeutige Einordnung und Wertung der eigenen Ergebnisse gegenüber den chirurgischen Verfahren. Beide Verfahren vergleichende prospektive Arbeiten liegen nicht vor.

Kim wertete mehrere Arbeiten zu chirurgischen Resektionsverfahren aus. Danach sind der transduodenalen lokalen Papillenresektion die höhere Rezidivrate und die geringere operative Morbidität und Mortalität zuzuordnen, demgegenüber geht die Pankreatikoduodenektomie mit einer geringeren Rezidivquote und höherer Komplikationsrate einher (Kim et al. 2001). Han erstellte eine vergleichende Übersicht zu den Ergebnissen der endoskopischen Papillektomie, der chirurgischen Ampullektomie und der Pankreatikoduodenektomie bei Adenom der Papille. Diese gibt Tabelle 5.2. wieder.

Tabelle 5.2 Vergleich der Ergebnisse und Komplikationen bei endoskopischer und chirurgischer Papillektomie bei Adenom der Papille

	endoskopische Papillektomie	chir. Ampull-ektomie	Pankreatiko-duodenektomie
Rezidivrate	54/425 (12,7%)	15/117 (25,8%)	0/31 (0%)
Morbidität	123/549 (22,4%)	22/80 (27,5%)	8/31 (25,8%)
Mortalität	2/549 (0,04%)	3/117 (0,03%)	4/31 (12,9%)
Verweildauer Krankenhaus	< 1 Woche	1 - 3 Wochen	2 - 4 Wochen

(nach (Han und Kim 2006))

Inwieweit nach erfolgreicher endoskopischer Papillektomie mit R0 Resektion eine Verlaufskontrolle sinnvoll und indiziert ist, wurde bislang nicht durch Leitlinien einheitlich geklärt. Eickhoff empfiehlt endoskopische Verlaufskontrollen nach 3, 6 und 12 Monaten, danach jährlich (Eickhoff 2005). Catalano empfiehlt nach kompletter Entfernung des Adenoms eine endoskopische Kontrolle alle 6 Monate für zumindest 2 Jahre, danach sollte bei Patienten mit spontanen Adenomen nur bei entsprechender klinischer Symptomatik eine endoskopische Diagnostik erfolgen. Bei nicht kompletter Resektion sollte die Abtragung nach 2 Monaten komplettiert werden. Auch in diesen Fällen sollte, wenn die komplette Resektion gelang, alle 6 Monate für 2 Jahre endoskopisch verlaufskontrolliert werden (Catalano et al. 2004).

5.3 Papillektomie bei Karzinom/neuroendokrinem Tumor/Lymphom

Bei malignen Raumforderungen der Papille, die über das UICC Stadium I hinausgehen, ist die chirurgische Intervention der einzige kurative Ansatz. Als Möglichkeiten kommen die transduodenale lokale Resektion, die partielle Pankreatikoduodenektomie nach Kausch Whipple und die pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie in Frage (Yoon et al. 2005). Paramythiotis führt zum Therapiestandard aus, dass die Pankreatikoduodenektomie als Methode der Wahl bei invasiven malignen Raumforderungen zu sehen ist und auch bei großen ampullären Raumforderungen mit Verdacht auf Malignität indiziert ist. Zum Einsatz der transduodenalen lokalen Excision und der endoskopischen Papillektomie stellt er fest, dass aufgrund der Tatsache, dass in spezialisierten Zentren die Ergebnisse der endoskopischen Papillektomie sehr gut sind

und daher die transduodenale lokale Excision nur noch in Einzelfällen indiziert ist, bei guter präinterventioneller Diagnostik die Therapie benigner Raumforderungen und kleiner maligner Raumforderungen mit sehr guten Ergebnissen mittels der endoskopischen Papillektomie sinnvoll ist. Zur weiteren Beurteilung sind randomisierte Studien notwendig. (Paramythiotis et al. 2004). Auf eine mögliche Unterstützung bei der Therapieentscheidung durch eine weitere Klassifizierung des Adenokarzinoms der Papille verweist Moriya (Moriya et al. 2004). Dazu stellt er dar, dass beim Vorliegen des intestinalen Typs eine bessere Prognose vorliegt, als beim Nachweis des pankreatikobiliären Types. Der Autor empfiehlt beim Vorliegen eines Borderline Tumors vom intestinalen Typ eine transduodenale totale Papillektomie.

Zur Wertung der Ergebnisse der angewendeten chirurgischen Verfahren im Vergleich zu den Ergebnissen der endoskopischen Papillektomie ist es sinnvoll, das Stadium UICC I als Vergleichsgrundlage zu wählen. Nur in diesem Stadium ist die Anwendung der endoskopischen Papillektomie in kurativer Intention möglich. Bettschart gibt eine R0 Resektionsrate von 98% für maligne Raumforderungen der Papille bei Anwendung der Pankreatikoduodenektomie bei 96,4% der Patienten an (die verbleibenden Patienten erhielten eine lokale Resektion). Die Morbiditätsrate lag bei 39%, bei einem mittleren Follow up von 32 Monaten lag für das Stadium UICC I eine mittlere Überlebenszeit von 54,3 Monaten vor (Bettschart et al. 2004). Yoon berichtet über 66 Patienten mit Karzinom der Papille, die im Stadium T1 einer Pankreatikoduodenektomie unterzogen wurden. Die Mortalität lag bei 1,5% und in 18,2% der Fälle trat ein Rezidiv auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 83,7%. Bemerkenswert ist, dass die postoperative Analyse ergab, dass bei 32,8% der im Stadium pTis oder pT1 operierten Patienten Risikofaktoren für einen kurativen Erfolg einer lokalen chirurgischen Resektion vorlagen. Bei 9% der Patienten war ein Lymphknotenbefall nachweisbar, eine Tumordinfiltration entlang des Duktus hepatocholedochus oder des Duktus pankreatikus lag bei 22,4% der Patienten vor. In einem Fall handelte es sich um eine perineurale Infiltration.

Bei 73% der von Farrell untersuchten Patienten waren die Tumore potentiell resektabel, jedoch wurden aufgrund des Alters und von Begleiterkrankungen nur 37% der Patienten einer potentiell kurativen Operation unterzogen. Durch die kurativ angelegte Operation konnte in dieser Untersuchung keine signifikante Verlängerung des Überlebens gegenüber der Palliation mit Stents erzielt werden. Die Re-Operationsrate wird mit 38% und die postoperative Mortalität mit 15% angegeben (Farrell et al. 1996b).

Demgegenüber gibt Gebhardt an, dass bei 45 Patienten mit gesichertem Papillenkarcinom, die alle lokal operabel waren, bei 43 Patienten eine Pankreaskopfresektion nach Kausch Whipple und bei 2 Patienten eine transduodenale Ampullectomie (aufgrund von Begleiterkrankungen) durchgeführt wurde. Bei 43 Patienten kam es zu einer R0 Resektion und es wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate der R0 resezierten Patienten von 34% erreicht. Der Autor verweist darauf, dass die 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 21 und 62,7% liegen (Gebhardt et al. 2003).

Bei der Therapie gesicherter Karzinome der Papilla vateri mit invasivem Wachstum ist die chirurgische Intervention die Therapie der Wahl. Auch Charton verweist auf die Pankreatikoduodenektomie nach Whipple oder die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenostomie als die Therapie der ersten Wahl (Charton et al. 2004). Hinsichtlich des Erfolges einer Resektion nach Kausch Whipple oder der pylorus-erhaltenden partiellen Pankreatikoduodenektomie stellt Beger fest, dass mit einer 5-Jahres-Überlebenszeit zwischen 45 und 65% zu rechnen ist (Beger et al. 2004). Die Krankenhausmortalität gibt er für etablierte Zentren mit unter 5% an. Als häufigste Komplikation beschreibt er die pankreatische Fistel. Hinsichtlich der perioperativen Mortalität gibt Tran einen Wert von kleiner 10% an. Der Autor vertritt die Meinung, dass die lokale Resektion bei damit verbundenen Rezidivraten zwischen 5 und 30% und der Tatsache der Notwendigkeit der postoperativen endoskopischen Überwachung nicht die Methode der Wahl bei Tumoren der Ampulle ist. Er verweist darauf, dass die Wahl der geeigneten Methode von der zur Verfügung stehenden chirurgischen Erfahrung, davon, ob der Patient die bei endoskopischer Resektion notwendige langfristige Verlaufskontrolle toleriert und vom Vorhandensein einer FAP abhängt (Tran und Vitale 2004).

Wang weist darauf hin, dass die radikale Resektion mittels Pankreatikoduodenektomie oder pyloruserhaltender Pankreatikoduodenektomie die Therapie der Wahl für die meisten Karzinome der Ampulle ist. Dazu stellt er weiter fest, dass die Prognose vom Alter (<63 Jahre) der Patienten, dem TNM Stadium (T1 besser T2 besser T3) und der Tumordifferenzierung (gut oder mäßig differenziert) abhängt (Wang et al. 2004). Die Mortalität bei Pankreasresektionen beschreibt Wong mit zwischen 4 und 15% (Wong und Disario 2004). Über eine Letalität von 9% bei pankreatikoduodenaler Resektion bei Adenokarcinom der Papille berichtet Skipenko. Das 1-Jahres-Überleben lag bei 90,4%, das 3-, 5- und 10- Jahres-Überleben bei 71,4%, 61,2% und 51%. Er beschreibt das Lymphknotenbefallsmuster und ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium als für die

Langzeitprognose ausschlaggebend (Skipenko et al. 2004). Die Krankenhausletalität bei Kausch Whipple Operation bei gesichertem Adenokarzinom der Papille gibt Gebhardt mit 6,7% an. Als prognostischen Faktor wird allein der Lymphknotenstatus angegeben (Gebhardt et al. 2003). Schramm gibt die Resektionsrate beim Papillenkarcinom mittels chirurgischer Intervention mit 71% an. Allerdings ist bei Wertung dieser Zahl zu berücksichtigen, dass nur bei 63% eine R0 Resektion gelang. Er berichtet über eine 5-Jahres-Überlebensrate von 44%. In dieser Patientengruppe wurden nur Karzinome ab Stadium II berücksichtigt. Die mediane Überlebenszeit gibt der Autor mit 60 Monaten, die der palliativ operierten Patienten mit 8 Monaten an (Schramm et al. 2003).

Belagyi erreichte bei radikaler Resektion im 26 Monate Follow up eine Überlebensrate von 80% (Belagyi et al. 2001).

Parameter für den Erfolg der endoskopischen Papillektomie bei maligner Raumforderung der Papille im Stadium uT1 ist zum einen die R0 Resektion und zum anderen die Rezidivfreiheit. Als Standard gilt bislang die chirurgische Intervention mit den oben aufgeführten Erfolgsraten und Mortalitäten.

In dem in der hier vorliegenden Arbeit analysierten Patientenkollektiv konnte in den Fällen, bei denen bei maligner Raumforderung der Papille von einem uT1 Stadium ausgegangen werden kann, eine R0 Resektionsrate von 66,7% erzielt werden. Unter Einbeziehung des Resektionsstadiums Rx erhöht sich diese Quote auf 75%.

Von den 8 primär erfolgreich R0 resezierten Patienten wiesen im Langzeitverlauf 12,5% ein Rezidiv auf. Die Mortalität bei endoskopischer Papillektomie lag bei maligner Raumforderung der Papille bei 0% und damit unter der der chirurgischen Verfahren. Dies ist insbesondere bei multimorbiden Patienten, die im hier vorgestellten Kollektiv enthalten sind, ein wichtiger Aspekt. Die Komplikationsrate lag bei 16,6% und somit ebenfalls deutlich unter den Morbiditätsraten bei operativen Verfahren.

Es ist festzustellen, dass in die Entscheidung zum therapeutischen Vorgehen bei malignen Raumforderungen der Papille im Stadium uT1 die endoskopische Papillektomie angesichts der hier vorgelegten Ergebnisse für ausgewählte Patienten insbesondere bei erhöhtem OP Risiko oder bei Ablehnung eines operativen Vorgehens einbezogen werden sollte. Nach Angaben von Farrell unterzogen sich lediglich 51% der Patienten mit potentiell chirurgisch resektabler maligner Raumforderung der Papille einer Operation, für die verbliebenen kann bei entsprechendem Ausbreitungsstadium die endoskopische Papillektomie in Betracht gezogen werden (Farrell et al. 1996b).

Hinsichtlich des Langzeitverlaufes ist zum jetzigen Zeitpunkt eine Aussage über die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate noch nicht möglich. Deshalb wird dieser Parameter nicht zum Vergleich herangezogen. Die 3-Jahres-Überlebensrate liegt bei den 6 Patienten mit R0 Resektion, die keinen Re Eingriff hatten, bei 100%, wobei 2 Patienten mit R0 Resektion operiert wurden (1 x bei Stenose im Resektionsgebiet und 1 x bei Rezidiv). Somit liegt die Überlebenszeit über der bei chirurgischer Intervention, allerdings ist ein direkter Vergleich aufgrund der Heterogenität der Kollektive und nicht vorhandenen prospektiver Untersuchungen schwierig.

Hinsichtlich der Frage, ob bei Patienten mit nichtresektablem periampullären Karzinom eine chirurgische Palliation mittels biliärer Bypass Operation oder eine nichtchirurgische Palliation mittels Stentimplantation via ERCP sinnvoller ist, gibt es keine abschließende Beurteilung. Nuzzo stellt fest, dass bei Anwendung der chirurgischen Methode die Langzeitergebnisse hinsichtlich Mortalität und Morbidität besser sind (Nuzzo et al. 2004).

Bei den hier analysierten Patienten wurde nicht die alleinige Stentimplantation, sondern die vorgeschaltete Papillektomie eingesetzt. Dies ist ein weitergehender Ansatz, der bei der Therapieentscheidung und der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Im untersuchten Patientenkollektiv wurde bei 3 Patienten mit T3 Stadium, die als nichtoperationsfähig eingestuft wurden, eine endoskopische Papillektomie in kurativer Intention durchgeführt. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 23 Monaten. Zur Prognose von malignen Tumoren der Ampulle stellt Farrell anhand von 40 Fällen fest, dass die mittlere Überlebenszeit bei 19 Monaten liegt. Es wurde kein signifikanter Überlebensunterschied in der operativ versorgten Gruppe und der mittels Stentimplantation therapierten Gruppe festgestellt (Farrell et al. 1996b).

Eine erneute Intervention war im hier analysierten Patientenkollektiv bei 2/3 Patienten notwendig, die in palliativer Indikation papillektomiert wurden. Zum einen erfolgte eine Wallstentimplantation, im anderen Fall war sowohl dies, als auch eine Gastroenterostomie bei Duodenalstenose notwendig.

Zum Auftreten von Zweitumoren bei Patienten mit Karzinom der Papille berichtet Kamisawa, dass bei 27% der Patienten mit Papillenkarzinom weitere Karzinome gefunden wurden. In erster Linie handelt es sich um Kolonkarzinome, gefolgt von Magenkarzinomen und bei Frauen von Karzinomen des Uterus. Die Diagnosestellung erfolgte dabei sowohl vor, während und nach der Detektion des Papillenkarzinoms. Der Autor leitet daraus die Notwendigkeit entsprechender diagnostischer Maßnahmen

sowohl vor der Therapie des Papillenkarzinoms als auch im Rahmen des Follow ups ab (Kamisawa et al. 2005).

Auf die Möglichkeit des gemeinsamen Auftretens von Gallengangskonkrementen und Neoplasien der Papille verweist Kimchi (Kimchi et al. 1998). Ihm zufolge traten beim eigenen Krankengut in 38% Gallensteine und periampulläre Neoplasie gemeinsam auf. Bei 6 von 25 Patienten mit Papillenadenom fand auch Binmoeller Gallengangsteine (Binmoeller et al. 1993). Wichtig ist daher für Patienten mit Gallensteinen eine subtile Diagnostik der Papille, um Tumoren in einem möglichst frühen Stadium erkennen zu können. Hier ist die Endosonographie aufgrund ihrer hohen Sensitivität als Methode der Wahl anzusehen.

5.4 Papillektomie bei nicht sondierbarer Papille

Die Papille ist die Mündung des pankreaticobilliären Systems in das Duodenum. Es ist möglich, dass die Sondierung der Papille und somit eine ERCP nicht gelingt. Die Sondierung der Papille im Rahmen der ERCP misslingt in ca. 5 bis 10% der Untersuchungen. Ursachen dafür sind neben anatomischen Besonderheiten entzündliche oder neoplastische Veränderungen der Papille. Es können jedoch auch von Nachbarorganen ausgehende infiltrativ wachsende maligne Tumoren als Ursache in Frage kommen. Farrell berichtet über die Indikation zur endoskopischen Papillektomie bei nicht sondierbarer Papille und beschreibt 10 Fälle mit nicht sondierbarer Papille, bei denen durch Papillektomie die Sondierbarkeit des Duktus hepatocholedochus bei einer Komplikationsrate von 10% in allen Fällen hergestellt werden konnte (Farrell et al. 1996a). Um einen Zugang zum pankreatikobiliären System zu erreichen, ist auch eine PTCD möglich. Weitere therapeutische Alternativen bei nicht sondierbarer Papille und therapiepflichtiger Cholestase sind die Durchführung eines Vorschnitts am Papillendach mit nachfolgender Papillotomie, die EUS gestützte transgastrische Punktion, die PTCD sowie die primäre chirurgische Intervention.

Mittels endoskopischer Intervention kann eine Drainierung zur Schaffung eines Galleabflusses bei Cholestase erfolgen. Voraussetzung dafür ist die Möglichkeit der Sondierung der Papille.

Anselmi stellt eine Arbeit vor, in der bei akuter Cholangitis die chirurgische Intervention mit der endoskopischen Drainage verglichen wird. Dabei ergab sich im Falle einer endoskopischen Intervention eine Mortalität von 0%, während bei chirurgischer Versorgung eine Mortalität von 12,5% vorlag. Die Erfolgsrate lag bei endoskopischem Vorgehen bei 95,4%, beim chirurgischen Vorgehen bei 58% (Anselmi et al. 2001). Aus diesen Zahlen wird deutlich, welche große Bedeutung die endoskopische Schaffung eines transpapillären Zuganges bei bestehender Cholestase hat. Als Komplikation droht im Falle einer anhaltenden Cholestase mit sekundärer Cholangitis eine biliäre Sepsis. Bei progredientem Ikterus wird die Lebersynthese beeinträchtigt, was sich unter anderem in Form von Störungen der plasmatischen Gerinnung zeigt. Dies wiederum kann die Operationsfähigkeit einschränken. Hinsichtlich der 30 Tage Letalität gibt Hahn an, dass sie bei der PTCD mit 33% fast doppelt so hoch wie bei der ERCP liegt (Hahn 2000). Für die Papillotomie werden Komplikationsraten von 7 bis 9% und eine Mortalität zwischen 0,4 und 0,9% angegeben (Freeman 2003, Barthet et al. 2002). Die Erfolgsrate einer Papillotomie bei malignen Veränderungen der Papille beschreibt Ell mit 89%. Er gibt eine Komplikationsrate zwischen 6,3 und 11% an (Ell et al. 1995). In einer prospektiven Auswertung gibt Rabenstein für das gleiche Zentrum eine Komplikationsrate von 8,4% an (Rabenstein et al. 1998). Hinsichtlich eines ggf. vor Papillotomie durchzuführenden Präcut beschreibt Bolzan eine Komplikationsrate von 18,4% und eine Mortalität von 0% (Bolzan et al. 2001). In Bezug auf die Häufigkeit der Notwendigkeit eines Präcut gibt Rabenstein einen Prozentsatz von 33% an. Die Erfolgsquote des Präcut lag bei 85,2% (Rabenstein et al. 1997). Bolzan gibt eine Präcut Rate von 12,1% an (Bolzan et al. 2001). Die endoskopische Papillektomie ist angesichts der im Rahmen einer ERCP in 5 bis 10% der Fälle primär nicht möglichen Sondierung der Papille als therapeutische Möglichkeit neben dem Präcut, dem Rendezvousverfahren und der EUS gestützten Drainage in Betracht zu ziehen.

Bei 88% der im Rahmen der hier vorgestellten Untersuchung endoskopisch papillektomierten Patienten bei primär nicht sondierbarer Papille konnte eine Sondierbarkeit erreicht werden. Somit liegt die Erfolgsrate im Bereich der auch bei Durchführung eines Präcut zu erzielenden Sondierungsraten. Komplikationen, die alle konservativ beherrschbar waren, traten bei 25% der Fälle auf. Es handelte sich stets um Pankreatitiden. Die Mortalität lag bei 0%. Somit liegt die Komplikationsrate etwas über der bei Durchführung eines Präcut beschriebenen Rate. Im Langzeitverlauf war bei

keinem der Patienten ohne maligne Erkrankung (außer geplanten Explantationen von passageren Stents) eine erneute Intervention notwendig. Es waren keine Spätkomplikationen zu verzeichnen.

Sowohl die erzielten Ergebnisse als auch die aufgetretenen Komplikationsraten belegen, auch unter Betrachtung alternativer Methoden, die Eignung der Methode endoskopische Papillektomie im therapeutischen Vorgehen bei nicht sondierbarer Papille.

Bei den Patienten, bei denen die nichtsondierbare Papille mit einer malignen Erkrankung einherging, in den hier vorliegenden Fällen handelt es sich um infiltrierend wachsende Pankreaskarzinome, war in 66% eine erneute Intervention bei Tumorwachstum notwendig. Dabei mussten Stentwechsel vorgenommen werden. Angesichts dieser Ergebnisse ist bei dem in dieser Indikation vorliegenden palliativen Konzeptes bei maligner Grunderkrankung die Eignung der endoskopischen Papillektomie im Rahmen der supportiven Maßnahmen vorhanden. Die endoskopische Papillektomie bietet bei malignen Erkrankungen der Papille mit der durch sie erreichbaren Sondierbarkeit des gestauten hepaticobiliären Systems eine Möglichkeit zur Wiederherstellung des Galleflusses, wenn initial übliche Techniken im Rahmen der ERCP nicht anwendbar sind. Im Falle einer erfolgreichen endoskopischen Papillektomie mit Schaffung eines Zuganges zum DHC steht, wenn nicht durch die Papillektomie das Abflusshindernis an sich bereits beseitigt ist, das gesamte therapeutische Spektrum der ERCP mit Möglichkeiten der Steinentfernung, Dilatation und Stenteinlage zur Verfügung. Bei anhaltendem Erfolg dieses Vorgehens sind keine weiteren therapeutischen Maßnahmen indiziert.

5.5 Papillektomie bei Adenomyomatose der Papille

Die endoskopische Papillektomie bei Adenomyomatose der Papille wurde im hier analysierten Patientenkollektiv bei 4 Patienten durchgeführt. Diese geringe Anzahl relativiert die möglichen Aussagen zur Eignung der Methode. Literaturangaben, die sich auf die endoskopische Papillektomie speziell bei Adenomyomatose beziehen, liegen nicht vor. Daher eignen sich als Vergleichsparameter die unter der Diagnose Adenom aufgeführten Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen. Es wurden Resektionsraten zwischen 65 und 100% erzielt. Bei den hier analysierten 4 Patienten konnte in allen Fällen eine

Resektion erreicht werden. In keinem Fall war eine erneute Symptomatik zu verzeichnen, Rezidive traten nicht auf. Handra-Luca verweist auf die Schwierigkeiten bei der bioptisch gestützten histologischen Sicherung einer Adenomyomatose der Papille und berichtet über durchgeführte chirurgische Interventionen bei Adenomyomatosen der Papille (Handra-Luca et al. 2003). Kayahara geht auf die mit der Diagnose Adenomyomatose verbundenen diagnostischen Schwierigkeiten ein und verweist darauf, dass eine exakte Diagnosestellung bei dieser benignen Erkrankung notwendig ist, um umfassende chirurgische Interventionen zu vermeiden (Kayahara et al. 2001). In diesem Kontext kommt der endoskopischen Papillektomie neben der therapeutischen Zielsetzung eine wichtige Bedeutung auch in diagnostischer Hinsicht zu, insbesondere um kein Adenom der Papille zu übersehen und andererseits, um nicht indizierte chirurgische Eingriffe zu vermeiden.

6 Schlussfolgerungen

6.1 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Raumforderung der Papille

Zum effektiven Einsatz der dargestellten diagnostischen Verfahren ist es sinnvoll, diese in Abhängigkeit von der initialen Befundkonstellation einzusetzen.

- Die Sonographie erlaubt sichere Aussagen zum Vorliegen einer Cholestase und sollte grundsätzlich am Beginn des diagnostischen Procedere stehen. Im Falle der Detektion von Konkrementen sollte sich eine ERCP anschließen.
- Die Duodenoskopie erlaubt eine Beurteilung der Papille unter makroskopischen Gesichtspunkten und bietet die Möglichkeit zur Biopsieentnahme.
- Eine Endosonographie ist in folgenden Situationen indiziert:
 - sonographisch Cholestase, kein Nachweis eines Abflusshindernisses;
 - unklare Fermenterhöhung, Symptomatik (z.B. Schmerzen), auch ohne sonographisch darstellbare Cholestase;
 - sonographisch Cholestase, Verdacht auf Stenosierung/Raumforderung im Papillenbereich;
 - duodenoskopisch suspekter Papille;
 - Staging von periampullären Tumoren.

Die Endosonographie erlaubt valide Aussagen zu Ausbreitung und Infiltrationstiefe. Sie bietet die Möglichkeit zur Feinnadelbiopsie.

- Eine ERCP ist bei Raumforderungen unter der Frage intraduktale Beteiligung indiziert. Im Rahmen der ERCP kann nach Papillotomie eine intraampulläre Biopsie gewonnen werden.
- Die MRCP kann in Kombination mit dem MRT ebenso wie das CT im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik bei malignen Raumforderungen zum Einsatz kommen.

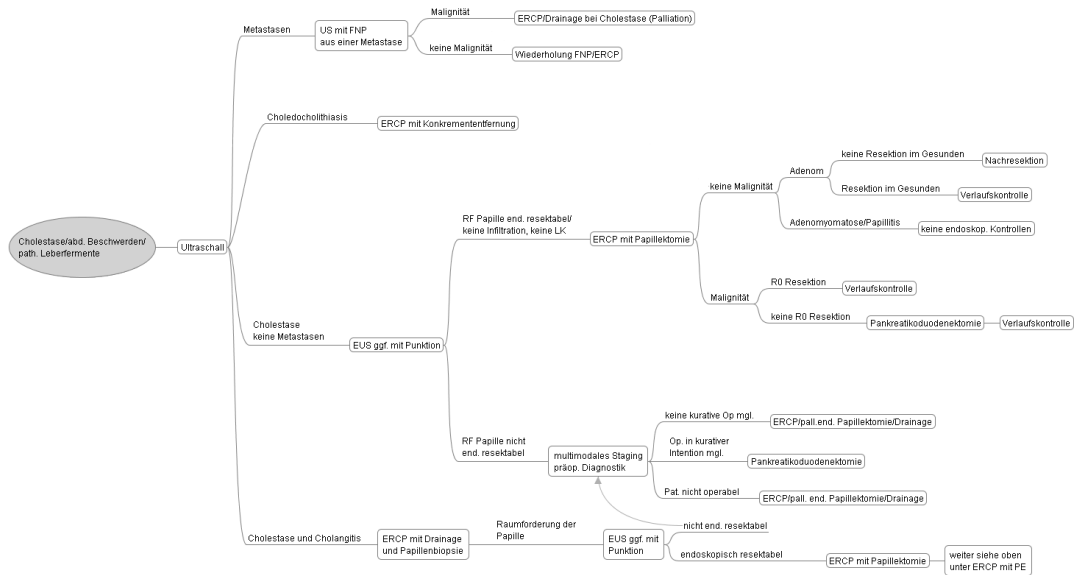


Abbildung 6.1 Übersicht über das diagnostische und therapeutische Vorgehen

6.2 Stellenwert der endoskopischen Papillektomie bei der Therapie von tumorösen Veränderungen der Papilla Vateri unter Berücksichtigung der Langzeitverläufe

Es wurden in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung 54 endoskopische Papillektomien, die im Zeitraum von 11/96 bis 05/03 an den beiden beteiligten Zentren erfolgten, ausgewertet.

Bei Adenom der Papille wurden 24 endoskopische Papillektomien durchgeführt, dabei konnte in 37,5% eine Resektion im Gesunden histologisch gesichert werden, bei weiteren 54,2% war das Resektionsstadium nicht beurteilbar, mikroskopische Adenomreste waren bei 4,2% (entsprechend einem Patienten) nachweisbar. Dieser Patient verstarb in der Folge unabhängig vom hier untersuchten Krankheitsbild. Der makroskopische V.a. auf Adenomreste bestand bei nicht zu bergendem Resektat bei

4,2%. In der Kontrollhistologie zeigten sich keine Adenomanteile. Für die Resektionsstadien Resektion im Gesunden und unklares Resektionsstadium ergab sich eine Rezidivquote von 13,6%. Die endoskopische Papillektomie hat angesichts dieser Ergebnisse einen hohen klinischen Stellenwert bei der Therapie von Adenomen der Papille.

Bei Adenokarzinom/NET/Lymphom der Papille wurden 18 endoskopische Papillektomien durchgeführt, dabei bei 12/18 Patienten (66,7%) im Stadium uT1. Es konnte im Stadium uT1 in 75% ein Resektionsstadium R0 bzw. Rx erreicht werden, auf diese Resektionsstadien bezogen lag die Rezidivquote bei 11,1%, bezogen auf das Stadium R0 bei 12,5%. In 5/18 Fällen (27,8%) wurde die endoskopische Papillektomie in palliativer Indikation ausgeführt. Es wurde eine mittlere Überlebenszeit von 20,2 Monaten erreicht. In ausgewählten Fällen kann die endoskopische Papillektomie in Abweichung von der Standardtherapie im Stadium uT1 in kurativer Intention zum Einsatz kommen, z.B. bei nicht gegebener OP Fähigkeit des Patienten. In diesen Fällen ist eine individuelle Abwägung des Nutzen - Risiko - Verhältnisses der verschiedenen Methoden notwendig. In der palliativen Situation ist die endoskopische Papillektomie als geeignetes therapeutisches Verfahren zu werten.

Bei Adenomyomatose wurden 4 endoskopische Papillektomien durchgeführt, die zur Intervention führende klinische Symptomatik wurde bei 4/4 Patienten (100%) wirksam therapiert. Auch im Langzeitverlauf bestand kein erneuter Interventionsbedarf. Somit ist der Einsatz der Papillektomie bei der Diagnose Adenomyomatose indiziert. Sie ermöglicht zugleich den Ausschluss eines Adenoms oder Karzinoms durch histologische Aufarbeitung des Resektates.

Unter der Indikation primär nicht sondierbare Papille wurden 8 endoskopische Papillektomien durchgeführt um einen Zugang zum hepatobiliären System zu erhalten, die Sondierbarkeit des DHC gelang in 7/8 Fällen (87,5%). Auch bei dieser Indikation ist die Eignung der Methode gegeben. Bei unklarer Ursache für die Nichtsondierbarkeit bietet die endoskopische Papillektomie zudem die Möglichkeit des Ausschlusses eines Adenoms oder Karzinoms mittels histologischer Aufarbeitung des Resektates.

Der endoskopischen Papillektomie kommt aufgrund der im Vergleich zur Oberflächenbiopsie erhöhten Aussagekraft der histologischen Aufarbeitung eine hohe diagnostische Wertigkeit bei Raumforderungen der Papille ohne Anhalt für Infiltration oder Metastasierung zu.

6.3 Schlussfolgerungen für die Nachkontrolle nach Papillektomie

Je nach Diagnose und erzieltm Ergebnis der endoskopischen Papillektomie ist es sinnvoll, die Nachkontrolle nach einem festgelegten Schema zu organisieren, in dem sowohl die Kontrollintervalle als auch die zur Anwendung kommenden endoskopischen Methoden enthalten sind. Leitlinien dazu existieren derzeit nicht.

Erstrebenswert ist neben der makroskopischen Beurteilung des Resektionsareals auch die Entnahme von histologischen Proben im Rahmen der Verlaufskontrollen.

Wenn beim Adenom keine Resektion im Gesunden nachweisbar war, dann sind eine kurzfristige endoskopische Kontrolle nach 2-3 Monaten zur Diagnostik und gegebenenfalls eine erneute Resektion notwendig. Catalano hält diesen Zeitraum ebenfalls für angebracht. Nach erfolgreicher Resektion empfiehlt er, alle 6 Monate für zunächst 2 Jahre endoskopische Kontrollen durchzuführen. Im Anschluss sollte bei Patienten bei denen zwei Untersuchungen in Folge regelrechte Befunde ergaben, eine erneute endoskopische Kontrolle nur bei entsprechender Symptomatik veranlasst werden. Für Patienten mit FAP wird von Catalano eine alle 3 Jahre stattfindende endoskopische Kontrolle empfohlen (Catalano et al. 2004).

Im hier analysierten Patientenkollektiv traten 3 Rezidive bei Adenom auf. Diese wurden 9, 15 und 84 Monate nach Papillektomie diagnostiziert. Bei einem zunächst über 2 Jahre laufenden endoskopischen Kontrollintervall wäre eines dieser Rezidive endoskopisch nicht erfasst worden. Es zeigt sich, dass die Erfassung der auf ein mögliches Rezidiv hindeutenden klinischen Symptomatik wichtig ist, da bei annähernd allen Patienten initial eine klinische Symptomatik vorhanden war.

Auf Basis der hier erfassten Daten sollte anhand weiterer Untersuchungen evaluiert werden, ob die genannten Intervalle zur möglichst zeitnahen Erfassung von Rezidiven geeignet und für welche Patienten entsprechend den Empfehlungen von Catalano nach 2 Jahren keine weiteren endoskopischen Untersuchungen sinnvoll und notwendig sind.

Diese Begrenzung des Kontrollzeitraumes ist zum einen im Hinblick auf die mit endoskopischen Untersuchungen verbundenen Komplikationsrisiken und natürlich auch hinsichtlich des Ressourcenverbrauchs sinnvoll. Um dies auf einer breiten Datenbasis zu ermöglichen, ist zu empfehlen, auf Grundlage der hier vorliegenden Untersuchung die Erfassung der papillektomierten Patienten auch weiterhin durchzuführen, um Ergebnisse, Langzeitverläufe und Komplikationen fortlaufend prüfen zu können und gleichzeitig eine effektive Nachkontrolle zu sichern. Dabei ist die Zusammenarbeit mit anderen klinischen Zentren wertvoll. In diesem Kontext kann auch die geeignete endoskopische Methode zur Verlaufskontrolle definiert werden.

Zunächst ist für Patienten ohne genetische Prädisposition und mit kompletter Resektion der Empfehlung einer über 2 Jahre aller 6 Monate stattfindenden endoskopischen Kontrolle, die danach bei zweimalig regelrechtem Befund auf klinische Verlaufskontrollen beschränkt werden kann, zu folgen. Aufgrund der oben dargestellten Korrelation zwischen Adenomen der Papille und des Kolons soll Patienten mit Papillenadenom eine Vorsorgekoloskopie empfohlen werden. Wichtig ist für Patienten mit Gallensteinen eine subtile Diagnostik der Papille, um Tumoren in einem möglichst frühen Stadium erkennen zu können. Hier ist die Endosonographie aufgrund ihrer hohen Sensitivität als Methode der Wahl anzusehen.

- Andersson M, Kostic S, Johansson M, Lundell L, Asztely M, Hellstrom M. 2005. MRI combined with MR cholangiopancreatography versus helical CT in the evaluation of patients with suspected periampullary tumors: a prospective comparative study. *Acta Radiol*, 46 (1):16-27.
- Anselmi M, Salgado J, Arancibia A, Alliu C. 2001. Acute cholangitis caused by choledocholithiasis: traditional surgery or endoscopic biliary drainage. *Rev Med Chil*, 129 (7):757-762.
- Aube C, Delorme B, Yzet T, Burtin P, Lebigot J, Pessaux P, Gondry-Jouet C, Boyer J, Caron C. 2005. MR cholangiopancreatography versus endoscopic sonography in suspected common bile duct lithiasis: a prospective, comparative study. *AJR Am J Roentgenol*, 184 (1):55-62.
- Avila-Funes JA, Montano-Loza A, Zepeda-Gomez S, Meza-Junco J, Melano-Carranza E, Valdovinos-Andraca F, Valdovinos-Diaz MA, Ponce de Leon-Rosales S. 2005. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the elderly. *Rev Invest Clin*, 57 (5):666-670.
- Baczako K, Buchler M, Beger HG, Kirkpatrick CJ, Haferkamp O. 1985. Morphogenesis and possible precursor lesions of invasive carcinoma of the papilla of Vater: epithelial dysplasia and adenoma. *Hum Pathol*, 16 (3):305-310.
- Barthet M, Lesavre N, Desjeux A, Gasmi M, Berthezene P, Berdah S, Viviand X, Grimaud JC. 2002. Complications of endoscopic sphincterotomy: results from a single tertiary referral center. *Endoscopy*, 34 (12):991-997.
- Beger HG, Staib L, Schoenberg MH. 1998. Ampullectomy for adenoma of the papilla and ampulla of Vater. *Langenbecks Arch Surg*, 383 (2):190-193.
- Beger HG, Thorab FC, Liu Z, Harada N, Rau BM. 2004. Pathogenesis and treatment of neoplastic diseases of the papilla of Vater: Kausch-Whipple procedure with lymph node dissection in cancer of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 11 (4):232-238.
- Beger HG, Treitschke F, Gansauge 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 (5):526-532.
- Belagy T, Nagy SA, Pardavi G, Olah A. 2001. Experience with the surgical management of Vater's ampulla tumors. *Magy Seb*, 54 (1):27-31.

- Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, Bedogni G. 1997. Endoscopic snare papillectomy in patients with familial adenomatous polyposis and ampullary adenoma. *Endoscopy*, 29 (7):685-688.
- Bettschart V, Rahman MQ, Engelken FJ, Madhavan KK, Parks RW, Garden OJ. 2004. Presentation, treatment and outcome in patients with ampullary tumours. *Br J Surg*, 91 (12):1600-1607.
- Binmoeller KF, Boaventura S, Ramsperger K, Soehendra N. 1993. Endoscopic snare excision of benign adenomas of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc*, 39 (2):127-131.
- Bleau BL, Gostout CJ. 1996. Endoscopic treatment of ampullary adenomas in familial adenomatous polyposis. *J Clin Gastroenterol*, 22 (3):237-241.
- Bolzan HE, Spatola J, Gonzalez J, Luna R, Garcia G. 2001. Precut Vater's papilla. Prospective evaluation of frequency of use, effectiveness, complication and mortality. Cooperative study in the northwest of the province of Buenos Aires. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 31 (4):323-327.
- Brown KM, Tompkins AJ, Yong S, Aranha GV, Shoup M. 2005. Pancreaticoduodenectomy is curative in the majority of patients with node-negative ampullary cancer. *Arch Surg*, 140 (6):529-532; discussion 532-523.
- Buchler M, Rampf W, Baczako K, Lobeck H, Merkle P, Bittner R, Krautzberger W, Beger HG. 1984. Clinical aspects and fine structure of papillary cancer. With special reference to morphological carcinogenesis. *Dtsch Med Wochenschr*, 109 (43):1629-1634.
- Busse HJ, Drescher T, Kroner M, Heine R, Schlee H, Dietrich R. 1993. Status of ultrasound diagnosis in differential cholestasis diagnosis. *Z Gastroenterol*, 31 Suppl 2:39-41.
- Cannon ME, Carpenter SL, Elta GH, Nostrant TT, Kochman ML, Ginsberg GG, Stotland B, Rosato EF, Morris JB, Eckhauser F, Scheiman JM. 1999. EUS compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms. *Gastrointest Endosc*, 50 (1):27-33.
- Catalano MF, Linder JD, Chak A, Sivak MV, Jr., Raijman I, Geenen JE, Howell DA. 2004. Endoscopic management of adenoma of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc*, 59 (2):225-232.

- Charton JP, Deinert K, Schumacher B, Neuhaus H. 2004. Endoscopic resection for neoplastic diseases of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 11 (4):245-251.
- Chen CH, Tseng LJ, Yang CC, Yeh YH, Mo LR. 2001. The accuracy of endoscopic ultrasound, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, computed tomography, and transabdominal ultrasound in the detection and staging of primary ampullary tumors. *Hepatogastroenterology*, 48 (42):1750-1753.
- Cheng CL, Sherman S, Fogel EL, McHenry L, Watkins JL, Fukushima T, Howard TJ, Lazzell-Pannell L, Lehman GA. 2004. Endoscopic snare papillectomy for tumors of the duodenal papillae. *Gastrointest Endosc*, 60 (5):757-764.
- Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, Ryan M, Parker H, Frakes JT, Fogel EL, Silverman WB, Dua KS, Aliperti G, Yakshe P, Uzer M, Jones W, Goff J, Lazzell-Pannell L, Rashdan A, Temkit M, Lehman GA. 2006. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 101 (1):139-147.
- Cwik G, Wallner G, Ciechanski A, Zinkiewicz K, Zgodzinski W, Polkowski W. 2003. Endoscopic sphincterotomy in 100 patients scheduled for laparoscopic cholecystectomy: ultrasound evaluation. *Hepatogastroenterology*, 50 (53):1225-1228.
- Das A, Neugut AI, Cooper GS, Chak A. 2004. Association of ampullary and colorectal malignancies. *Cancer*, 100 (3):524-530.
- de la Torre-Bravo A, Dominguez-Perez AE, Bermudes-Ruiz H, Torres-Vargas S, Alfaro-Fattel LG. 2001. Endoscopic diagnosis of tumors of Vater's ampulla. *Gac Med Mex*, 137 (1):9-14.
- Defrain C, Chang CY, Srikureja W, Nguyen PT, Gu M. 2005b. Cytologic features and diagnostic pitfalls of primary ampullary tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer*, 105 (5):289-297.
- Desilets DJ, Dy RM, Ku PM, Hanson BL, Elton E, Mattia A, Howell DA. 2001. Endoscopic management of tumors of the major duodenal papilla: Refined techniques to improve outcome and avoid complications. *Gastrointest Endosc*, 54 (2):202-208.
- Eickhoff AJ, R. Riemann, J.F. 2005. Papillenadenom/Papillenkarcinom: Endoskopisch-interventionelle Möglichkeiten. *Chirurgische Gastroenterologie*, 21:36-43.

- Elek G, Gyori S, Toth B, Pap A. 2003. Histological evaluation of preoperative biopsies from ampulla Vateri. *Pathol Oncol Res*, 9 (1):32-41.
- Ell C, Rabenstein T, Ruppert T, Forster P, Hahn EG, Demling L. 1995. 20 years of endoscopic papillotomy. Analysis of 2752 patients at Erlangen Hospital. *Dtsch Med Wochenschr*, 120 (6):163-167.
- Esposito I, Friess H, Buchler MW. 2001. Carcinogenesis of cancer of the papilla and ampulla: pathophysiological facts and molecular biological mechanisms. *Langenbecks Arch Surg*, 386 (3):163-171.
- Fang CL, Chu JS, Hsieh MC, Wu MS. 2004. Signet-ring cell carcinoma of the ampulla of Vater. *J Formos Med Assoc*, 103 (10):793-796.
- Farrell RJ, Khan MI, Noonan N, O'Byrne K, Keeling PW. 1996a. Endoscopic papillectomy: a novel approach to difficult cannulation. *Gut*, 39 (1):36-38.
- Farrell RJ, Noonan N, Khan IM, Goggins M, Kelleher DP, Keeling PW. 1996b. Carcinoma of the ampulla of Vater: a tumour with a poor prognosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 8 (2):139-144.
- Fischer HP, Zhou H. 2003. Pathogenesis and histomorphology of ampullary carcinomas and their precursor lesions. Review and individual findings. *Pathologe*, 24 (3):196-203.
- Freeman ML. 2003. Understanding risk factors and avoiding complications with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Curr Gastroenterol Rep*, 5 (2):145-153.
- Gebhardt C, Kohler J, Jurowich C. 2003. Carcinoma of the pancreas head, papilla Vateri, and cystadenocarcinoma--different biologic entities and different results. *Zentralbl Chir*, 128 (5):396-400.
- Hahn EG, Riemann J.F., Hrsg. 2000. *Klinische Gastroenterologie*. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Han J, Kim MH. 2006. Endoscopic papillectomy for adenomas of the major duodenal papilla (with video). *Gastrointest Endosc*, 63 (2):292-301.
- Handra-Luca A, Terris B, Couvelard A, Bonte H, Flejou JF. 2003. Adenomyoma and adenomyomatous hyperplasia of the Vaterian system: clinical, pathological, and new immunohistochemical features of 13 cases. *Mod Pathol*, 16 (6):530-536.
- Hartmann D, Riemann JF. 2002. Adenoma of Vater's ampulla: what is the value of endoscopic diagnosis and therapy?. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr*, 119:339-341.

- Heidecke CD, Rosenberg R, Bauer M, Werner M, Weigert N, Ulm K, Roder JD, Siewert JR. 2002. Impact of grade of dysplasia in villous adenomas of Vater's papilla. *World J Surg*, 26 (6):709-714.
- Huibregtse K, Tytgat GN. 1988. Carcinoma of the ampulla of Vater: the endoscopic approach. *Endoscopy*, 20 Suppl 1:223-226.
- Itoh A, Goto H, Naitoh Y, Hirooka Y, Furukawa T, Hayakawa T. 1997. Intraductal ultrasonography in diagnosing tumor extension of cancer of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc*, 45 (3):251-260.
- Jung S, Kim MH, Seo DW, Lee SK. 2001. Endoscopic snare papillectomy of adenocarcinoma of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc*, 54 (5):622.
- Kahaleh M, Shami VM, Brock A, Conaway MR, Yoshida C, Moskaluk CA, Adams RB, Tokar J, Yeaton P. 2004. Factors predictive of malignancy and endoscopic resectability in ampullary neoplasia. *Am J Gastroenterol*, 99 (12):2335-2339.
- Kamisawa T, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Horiguchi S, Funata N. 2005. An investigation of primary malignancies associated with ampullary carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 52 (61):22-24.
- Kayahara M, Ohta T, Kitagawa H, Miwa K, Urabe T, Murata T. 2001. Adenomyomatosis of the papilla of Vater: a case illustrating diagnostic difficulties. *Dig Surg*, 18 (2):139-142.
- Kim MH, Lee SK, Seo DW, Won SY, Lee SS, Min YI. 2001. Tumors of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc*, 54 (5):609-620.
- Kimchi NA, Mindrul V, Broide E, Scapa E. 1998. The contribution of endoscopy and biopsy to the diagnosis of periampullary tumors. *Endoscopy*, 30 (6):538-543.
- Kimura W, Futakawa N, Zhao B. 2004. Neoplastic diseases of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 11 (4):223-231.
- Kondo S, Isayama H, Akahane M, Toda N, Sasahira N, Nakai Y, Yamamoto N, Hirano K, Komatsu Y, Tada M, Yoshida H, Kawabe T, Ohtomo K, Omata M. 2005. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol*, 54 (2):271-275.
- Martin JA, Aaber, G. B. 2003. Ampullary adenoma: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 13 (4):649-669.

- Memon MA, Shiwani MH, Anwer S. 2004. Carcinoma of the ampulla of Vater: results of surgical treatment of a single center. *Hepatogastroenterology*, 51 (59):1275-1277.
- Menzel J, Hoepffner N, Sulkowski U, Reimer P, Heinecke A, Poremba C, Domschke W. 1999. Polypoid tumors of the major duodenal papilla: preoperative staging with intraductal US, EUS, and CT--a prospective, histopathologically controlled study. *Gastrointest Endosc*, 49 (3 Pt 1):349-357.
- Moon JH, Cha SW, Cho YD, Ryu CB, Cheon YK, Kwon KW, Kim YS, Lee JS, Lee MS, Shim CS, Kim BS. 2005. Wire-guided endoscopic snare papillectomy for tumors of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc*, 61 (3):461-466.
- Moriya T, Kimura W, Hirai I, Sakurai F, Isobe H, Ozawa K, Fuse A. 2004. Total papillectomy for borderline malignant tumor of papilla of Vater. *Hepatogastroenterology*, 51 (57):859-861.
- Mortensen MB, Frstrup C, Holm FS, Pless T, Durup J, Ainsworth AP, Nielsen HO, Hovendal C. 2005. Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction with patient information, and complications in endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*, 37 (2):146-153.
- Norton ID, Pokorny CS, Painter DM, Johnson JR, Perkins KW. 1995. Fraternal sisters with adult polycystic kidney disease and adenoma of the ampulla of Vater. *Gastroenterology*, 109 (6):2007-2010.
- Nuzzo G, Clemente G, Cadeddu F, Giovannini I. 2004. Palliation of unresectable periampullary neoplasms. "surgical" versus "non-surgical" approach. *Hepatogastroenterology*, 51 (59):1282-1285.
- Ong TZ, Khor JL, Selamat DS, Yeoh KG, Ho KY. 2005. Complications of endoscopic retrograde cholangiography in the post-MRCP era: a tertiary center experience. *World J Gastroenterol*, 11 (33):5209-5212.
- Pech O, May A, Gossner L, Rabenstein T, Ell C. 2004. Management of pre-malignant and malignant lesions by endoscopic resection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 18 (1):61-76.
- Ponchon T, Berger F, Chavaillon A, Bory R, Lambert R. 1989. Contribution of endoscopy to diagnosis and treatment of tumors of the ampulla of Vater. *Cancer*, 64 (1):161-167.

- Rabenstein T, Schneider HT, Hahn EG, Ell C. 1998. 25 years of endoscopic sphincterotomy in Erlangen: assessment of the experience in 3498 patients. *Endoscopy*, 30 (9):A194-201.
- Rabenstein T, Ruppert T, Schneider HT, Hahn EG, Ell C. 1997. Benefits and risks of needle-knife papillotomy. *Gastrointest Endosc*, 46 (3):207-211.
- Raut CP, Grau AM, Staerckel GA, Kaw M, Tamm EP, Wolff RA, Vauthey JN, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. 2003. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*, 7 (1):118-126; discussion 127-118.
- Rosch T, Braig C, Gain T, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, Classen M. 1992. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. *Gastroenterology*, 102 (1):188-199.
- Rosch T, Hofrichter K, Frimberger E, Meining A, Born P, Weigert N, Allescher HD, Classen M, Barbur M, Schenck U, Werner M. 2004. ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study. *Gastrointest Endosc*, 60 (3):390-396.
- Sa Cunha A, Larroude D, Laurent C, Rault A, Collet D, Masson B. 2005. Value of surgical ampullectomy in the management of benign ampullary tumors. *Ann Chir*, 130 (1):32-36.
- Sauvanet A, Chapuis O, Hammel P, Flejou JF, Ponsot P, Bernades P, Belghiti J. 1997. Are endoscopic procedures able to predict the benignity of ampullary tumors? *Am J Surg*, 174 (3):355-358.
- Schramm H, Theilig K, Schmidt S, Arnold F. 2003. Late results after operative treatment of biliopancreatic cancer. *Zentralbl Chir*, 128 (5):401-405.
- Seifert E, Schulte F, Stolte M. 1992. Adenoma and carcinoma of the duodenum and papilla of Vater: a clinicopathologic study. *Am J Gastroenterol*, 87 (1):37-42.
- Seifert E, Stender HS, Lesch P, Luska G. 1974. Pathological endoscopic findings at the papilla vateri and at the prepapillar choledochus (author's transl). *Leber Magen Darm*, 4 (5):226-234.
- Sellner F, Machacek E. 1986. Development of carcinoma of Vater's ampulla in an adenoma. Analysis of a personal case load and review of the literature. *Wien Klin Wochenschr*, 98 (6):182-187.

- Shin HJ, Lahoti S, Sneige N. 2002. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in 179 cases: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*, 96 (3):174-180.
- Skipenko OG, Shatverian GA, Ratnikova NP, Khrustaleva MV, Fisenko EP, Frolov NO, Abdullaev AG. 2004. Surgical treatment of major duodenal papilla neoplasm. *Khirurgiia (Mosk)*, (8):27-31.
- Stolte M, Pscherer C. 1996. Adenoma-carcinoma sequence in the papilla of Vater. *Scand J Gastroenterol*, 31 (4):376-382.
- Todoroki T, Koike N, Morishita Y, Kawamoto T, Ohkohchi N, Shoda J, Fukuda Y, Takahashi H. 2003. Patterns and predictors of failure after curative resections of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg Oncol*, 10 (10):1176-1183.
- Tran TC, Vitale GC. 2004. Ampullary tumors: endoscopic versus operative management. *Surg Innov*, 11 (4):255-263.
- Treitschke F, Beger HG, Meessen D, Schoenberg MH. 2000. Benign tumors of the Vater's papilla. *Dtsch Med Wochenschr*, 125 (36):1030-1034.
- Vogt M, Jakobs R, Benz C, Arnold JC, Adamek HE, Riemann JF. 2000. Endoscopic therapy of adenomas of the papilla of Vater. A retrospective analysis with long-term follow-up. *Dig Liver Dis*, 32 (4):339-345.
- Wang CH, Mo LR, Lin RC, Kuo JJ, Chang KK, Lin YW, Yang DM, Yau MP, Cho CY. 2004. A survival predictive model in patients undergoing radical resection of ampullary adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*, 51 (59):1495-1499.
- Will U. 2002. Wertigkeit der Endosonographie in der Detektion, im Staging und im Therapiekonzept von bioptisch schwer zu verifizierenden tumorösen Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes. *Habilitation*:34.
- Wittekind C, Tannapfel A. 2001. Adenoma of the papilla and ampulla--pre-malignant lesions? *Langenbecks Arch Surg*, 386 (3):172-175.
- Witzigmann H, Mobius C, Uhlmann D, Geissler F, Tannapfel A, Halm U, Hauss J. 2000. Treatment concept of adenomas of Vater's ampulla. *Chirurg*, 71 (2):196-201.
- Wong RF, Disario JA. 2004. Approaches to endoscopic ampullectomy. *Current Opinion in Gastroenterology*, 20:460-467.
- Yamaguchi KE, M. 1987. Carcinoma of the ampulla of vater. A clinicopathologic study and pathologic staging of 109 cases of carcinoma and 5 cases of adenoma. *Cancer*, 59:506-515.

- Yamaguchi KE, M. Kitamura K. 1990. Endoscopic biopsy has limited accuracy in diagnosis of ampullary tumors. *Gastrointest Endosc*, 36:558-592.
- Yoon YS, Kim SW, Park SJ, Lee HS, Jang JY, Choi MG, Kim WH, Lee KU, Park YH. 2005. Clinicopathologic analysis of early ampullary cancers with a focus on the feasibility of ampullectomy. *Ann Surg*, 242 (1):92-100.
- Zhou H, Schaefer N, Wolff M, Fischer HP. 2004. Carcinoma of the ampulla of Vater: comparative histologic/immunohistochemical classification and follow-up. *Am J Surg Pathol*, 28 (7):875-882.
- Zinsser E, Hoffmann A, Will U, Koppe P, Bosseckert H. 1999. Success and complication rates of diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography--a prospective study. *Z Gastroenterol*, 37 (8):707-713.

8 Anhang

8.1 Anschreiben/Fragebogen

Briefkopf KIM II Abt. GHI

Jena, den

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

bei dem von Ihnen hausärztlich betreuten Patienten

.....;

geb. am.....,

wohnhaft

wurde am in unserem Hause eine **endoskopische Papillektomie** durchgeführt, die Indikation dazu ergab sich

- aus dem Vorliegen einer gutartigen Raumforderung der Papilla vateri (Adenom)
- bei nicht sondierbarer Papille und Cholestase
- zur Abtragung eines Karzinoms der Papille bei Kontraindikation zum operativen Vorgehen
- der Notwendigkeit zur weiteren Diagnostik mit Histologiegewinnung bei Raumforderung der Papille unklarer Dignität.

Nach den uns zur Verfügung stehenden Unterlagen fand die letzte Kontrolluntersuchung in unserem Hause am statt.

Insbesondere bei Patienten mit Zustand nach endoskopischer Papillektomie bei Adenom der Papille ist eine **endoskopische Verlaufskontrolle** aufgrund der Adenom Karzinom Sequenz angeraten. Daher möchten wir Sie bitten, uns einige **Auskünfte zum weiteren Verlauf der Erkrankung** zu geben. Nutzen Sie dafür bitte das vorbereitete beiliegende Antwortschreiben. Markieren Sie auf diesem einfach die zutreffenden Aussagen.

Wir werden uns nach Erhalt Ihres Antwortschreibens mit Ihnen in Verbindung setzen, um bei bestehender Indikation eine mögliche **Kontrolluntersuchung des Patienten** mit Ihnen abzustimmen.

Wir danken Ihnen im Voraus für Ihre Mitarbeit. Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern unter Telefon 03641/9324586 zur Verfügung.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

PD Dr.med Eitner
Komm. Leiter

Udo Lindig
Arzt

Absender (Praxisstempel):

Klinikum der FSU Jena
Klinik Innere Medizin II/Abt. GHI
Fax: 03641/9324232
z. Hd. U. Lindig
Postfach
07740 Jena

_____, den __. __. ____

Rückmeldung zur Verlaufskontrolle endoskopische Papillektomie

Patient (Name, Vorname): _____

Geb.: __. __. 19__

[1] Patient befindet sich in meiner hausärztlichen Betreuung: Ja Nein

[2] Wenn [1] Nein: Pat. befindet sich jetzt in Betreuung bei (Praxis, Adresse)

Pat. ist verstorben

[3] Es wurde eine ambulante Verlaufskontrolle veranlasst: Ja Nein

[4] Wenn [3] Ja: → Wann: __. __. ____

Art der Untersuchung: _____

→ Bei wem (Praxis, Adresse):

→ Bitte fügen Sie den endoskopischen Befund und das Ergebnis der histologischen Auswertung als Kopie bei.

[5] Evtl. weitere wichtige Informationen für uns:

Unterschrift

8.2 Danksagung

Herrn PD Dr. med. habil. K. Eitner und Herrn Prof. Dr. med. habil. Bosseckert möchte ich für die Bereitstellung des Themas, die wissenschaftliche Beratung und die umfassende Unterstützung zur Realisierung der Dissertation danken.

Herrn PD Dr. med. U. Will gilt mein besonderer Dank für die vielfältigen fachlichen Anregungen und die gewährte wissenschaftliche Unterstützung.

Frau U. Günther und den Mitarbeiter/-innen der Endoskopie danke ich für die gewährte organisatorische Unterstützung.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder für ihre Unterstützung und den privaten Rückhalt.

8.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben: PD Dr. med. habil. K. Eitner, PD Dr. med. habil. U. Will,
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen
- und ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, im Mai 2006

R. U. Lindig

8.4 Tabellarischer Lebenslauf

Name:	Reinhard Udo Lindig
Geburtsdatum:	18.02.1969
Geburtsort:	Karl-Marx-Stadt
Wohnort:	Jena
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	Bundesrepublik Deutschland
1975 bis 1985	Besuch der Allgemeinbildenden Polytechnischen Oberschule in Jena
1985 bis 1987	Besuch der Erweiterten Oberschule
1987	Abitur
1987 bis 1990	Wehrdienst
1990 bis 1996	Medizinstudium in Jena
1996	Abschluss des Medizinstudiums
1996 bis 1998	Tätigkeit als Arzt im Praktikum am Klinikum der FSU Jena
1998	Approbation als Arzt
1998	Tätigkeit als Arzt am Klinikum der FSU Jena, Klinik für Innere Medizin
1998 bis 1999	Tätigkeit als Arzt am Kreiskrankenhaus Schleiz, Innere Abteilung
seit 2000	Tätigkeit als Arzt am Klinikum der FSU Jena , Klinik für Innere Medizin