

**Ampulläre Adenome bei Patienten mit familiärer
adenomatöser Polyposis (FAP): Biopsie, Management,
Risikobewertung**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Carla Marija Viktorija Franziska Astrid Gorse

aus Düsseldorf

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jacob Nattermann
2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Verena Tischler

Tag der Mündlichen Prüfung: 01.08.2025

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Grundlagen der Familiären Adenomatösen Polyposis	7
1.2 Duodenale Manifestation der FAP	8
1.2.1 Allgemeines	8
1.2.2 Papilla duodeni major	9
1.3 Spigelman Klassifikation	10
1.3.1 Allgemeines	10
1.3.2 Nachteile des Spigelman Scores	12
1.4 Management von Papillenadenomen	13
1.4.1 Klassifikationssystem zur Beurteilung der Papilla duodeni major	13
1.4.2 Vorsorgestrategien	14
1.4.3 Biopsien der Papille	15
1.4.4 Endoskopische Papillektomien	16
1.5 Fragestellung	17
2. Material und Methoden	19
2.1 Studiendesign	19
2.2 Patientenpopulation	19
2.3 Datenerhebung	19
2.4 Endoskopische Vorsorgeuntersuchungen und Therapieverfahren	21
2.5 Berechnung des alternativen modifizierten Spigelman Scores	22
2.6 Zusammenhang zwischen Merkmalen	23
2.7 Statistische Auswertung	24
3. Ergebnisse	25

3.1 Demographie	25
3.2 Papilla duodeni major im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen	26
3.2.1 Biopsien der Papilla duodeni major	26
3.2.2 Assoziation von Papillenadenomen mit verschiedenen Parametern	31
3.2.3 Anwendung des alternativen modifizierten Spigelman Scores	33
3.3 Papillektomien	36
3.3.1 Allgemeine Daten	36
3.3.2 Komplikationen	37
3.3.3 Residuen und Rezidivereignisse nach Papillektomie	38
3.3.4 Reintervention bei Residuum / Rezidiv nach Papillektomie	39
3.3.5 Komplikationen nach endoskopischer Reintervention	39
3.3.6 Komplikationen in Folge von RFA	40
3.4 Papillenkarcinome	41
4. Diskussion	42
4.1 Einordnung der Ergebnisse	42
4.1.1 Prävalenz von Papillenadenomen bei FAP-Patienten	42
4.1.2 Assoziation von Papillenadenomen mit verschiedenen Parametern	43
4.1.3 Sicherheit von Papillenbiopsien	44
4.1.4 Berechnung eines alternativen modifizierten Spigelman Scores	45
4.1.5 Anwendung der alternativen modifizierten Spigelman Klassifikation	47
4.1.6 Endoskopische Papillektomien	49
4.1.7 Management von Residuen / Rezidiven nach endoskopischer Papillektomie	51
4.2 Limitationen der Studie	52
4.2.1 Stärken der Studie	52
4.2.2 Schwächen der Studie	53
5. Zusammenfassung	56

6. Abbildungsverzeichnis	58
7. Tabellenverzeichnis	59
8. Literaturverzeichnis	60
9. Erklärung zum Eigenanteil	66
10. Danksagung	67

Abkürzungsverzeichnis

APC	Adenomatöse Polyposis coli
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Britische Gemeinschaft für Gastroenterologie (engl.: British Society of Gastroenterology)
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
ESGE	Europäische Gemeinschaft für gastrointestinale Endoskopie (engl.: European Society of Gastrointestinal Endoscopy)
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
GIT	Gastrointestinaltrakt
HGD	Hochgradige Dysplasie (engl.: high-grade dysplasia)
KI	Konfidenzintervall
LGD	Niedriggradige Dysplasie (engl.: low-grade dysplasia)
NCCN	engl.: National Comprehensive Cancer Network
NPW	Negativ prädiktiver Wert
OR	Odds Ratio
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PPW	Positiv prädiktiver Wert
RFA	Radiofrequenzablation

1. Einleitung

1.1 Grundlagen der Familiären Adenomatösen Polyposis

Bei der Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP) handelt es sich um ein hereditäres Tumorsyndrom, welches mit der obligaten Ausbildung von multiplen Adenomen im Gastrointestinaltrakt (GIT) sowie möglichen extraintestinalen Manifestationen einhergeht (Monahan et al., 2020; Rosien und Schassen, 2017). Die Prävalenz der Erkrankung beläuft sich auf 1:10 000 (Jasperson et al., 2010). Der FAP liegt eine pathogene Variante des *Adenomatösen-Polyposis-coli-(APC-)* Gens auf Chromosom 5q21-q22 zugrunde und folgt einem autosomal-dominanten Erbgang mit 80- bis 100-prozentiger Penetranz (Rosien und Schassen, 2017). Das *APC*-Gen wird in einer Vielzahl von fetalen und adulten Geweben exprimiert und kodiert für ein Tumorsuppressorgen. Es sind über 700 verschiedenen pathogene Varianten im *APC*-Gen bekannt, welche eine FAP auslösen können (Galiatsatos und Foulkes, 2006). Dabei ist möglicherweise die Lage der pathogenen Variante innerhalb des Gens entscheidend für die Ausprägung der Verlaufsform (Yang et al., 2020). Bis zu 30 % der FAP-Fälle entstehen durch pathogene Keimbahnvarianten, die de-novo entstanden sind. In dieser Situation gibt es aufgrund der Familienanamnese keine Hinweise auf das Vorliegen einer FAP (Yang et al., 2020). Bei 30 % der Patienten mit der klinisch gestellten Diagnose einer adenomatösen Polyposis lässt sich molekulargenetisch keine pathogene Variante des *APC*-Gens feststellen. Ein Grund dafür liefert die Entdeckung anderer Gene, deren pathogene Varianten zu einem klinischen Bild führen, das dem der FAP sehr ähnlich ist. Dazu gehören die Gene *MUTYH* (homozygot), *NTHL1* (homozygot), *POLE*, *POLD1* und *GREM1* (Yang et al., 2020).

Adenome im Kolon treten bereits während der Adoleszenz auf und gehen unbehandelt mit einem nahezu hundertprozentigen Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms bis zum 35. bis 40. Lebensjahr einher (Galiatsatos und Foulkes, 2006, Jasperson et al., 2010). Karzinome im Zusammenhang mit einer FAP Erkrankungen zeichnen sich im Vergleich zu sporadischen Malignomen durch eine frühe und multifokale Karzinogenese aus. Der zeitliche Verlauf der Adenom-Karzinom-Sequenz ist dabei jedoch nicht verkürzt (van Leerdam et al., 2019). Die Anwendung humangenetischer Tests, Kaskadenscreenings und prophylaktischer Kolektomien resultiert in einer sehr

niedrigen Inzidenz von kolorektalen Karzinomen bei FAP-Patienten. In der zunehmend älter werdenden Population von FAP-Patienten birgt das Management extrakolischer Manifestationen heutzutage die größte Herausforderung (Clark und Latchford, 2017). Desmoidtumoren und Duodenalkarzinome stellen mittlerweile die Haupttodesursache bei proktokolektomierten FAP-Patienten dar und sind prognosebestimmend (Bülow et al., 2012; Sourrouille et al., 2017; Vasen et al., 2008).

1.2 Duodenale Manifestation der FAP

1.2.1 Allgemeines

Das kumulative Lebenszeitrisiko für eine duodenale Adenomatosis in FAP-Patienten beträgt 97 % (Heiskanen et al., 1999). Dabei lassen sich Adenome des oberen GIT schon früh beobachten (Cohen et al., 2014). Die Prävalenz bei unter 18-jährigen Patienten (Durchschnittsalter 13,5 Jahre) liegt bei bis zu 52 % (Gutierrez Sanchez et al., 2018). Die Entwicklung von Karzinomen im Duodenum folgt ebenso wie im Kolon der Adenom-Karzinom-Sequenz und dauert circa 15 bis 20 Jahre (Yang et al., 2020). Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung eines Duodenalkarzinoms bei FAP liegt bei 50 Jahren (Wallace und Phillips, 1998). Mehrere Studien belegen ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Duodenalkarzinom bei FAP-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung (Galle et al., 1999). Das kumulative Krebsrisiko in der Normalbevölkerung im Alter von 60 Jahren reicht je nach Studie von 3 % bis 10 % (Lepistö et al., 2009). Laut Bülow et al., (2012) beträgt die kumulative Inzidenz bei FAP-Patienten für ein Duodenalkarzinom im Alter von 75 Jahren 18 %.

Das Duodenum, als nach dem Kolon häufigster Ort einer manifesten Polyposis bei FAP-Patienten und dem damit verbundenem Risiko zum Progress zu Adenokarzinomen, macht die Notwendigkeit von geeigneten Präventionsmaßnahmen deutlich (Lami et al., 2017). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen die Prognose verbessern (Yang et al., 2020). Die mediane Überlebenszeit bei FAP assoziierten Duodenalkarzinomen unterscheidet sich erheblich abhängig vom Tumorstadium. Erfolgt die Diagnose im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung liegt diese

bei acht Jahren, versus 0,8 Jahren bei bereits symptomatischen Patienten (Bülow et al., 2012).

1.2.2 Papilla duodeni major

Innerhalb des Duodenums stellt die Papilla duodeni major und die periampulläre Region die Lokalisation dar, die am häufigsten von Adenomen befallen ist (Spigelman et al., 1989). In der Studie von Spigelman et al. (1989) zeigte die Papille doppelt so häufig ein Adenom wie die periampulläre Region (81 % vs. 41 %). Dieses Verteilungsmuster spiegelt sich auch bei der Betrachtung hinsichtlich maligner Geschehen im Duodenum wider, wobei die Hälfte der Duodenalkarzinome im ampullären und periampullären Bereich lokalisiert ist (Yang et al., 2020).

Das durchschnittliche Alter bei Diagnose eines Papillenadenoms beträgt 40,5 Jahre (Angsuwatcharakon et al., 2020). Die durchschnittliche Dauer für die Entwicklung von einem nicht fortgeschrittenem zu einem fortgeschrittenem Papillenadenom (Größe ≥ 10 mm oder high-grade Dysplasie (HGD)) beträgt 4,7 Jahre (Angsuwatcharakon et al., 2020).

Papillenadenome bergen ein höheres Risiko für hochgradige Dysplasien und invasive Karzinome als duodenale Adenome (Tischhoff und Tannapfel, 2021). Eigenschaften wie eine Größe > 10 mm, villöse Histologie und HGD sind mit einem erhöhten malignen Potenzial vergesellschaftet (Tischhoff und Tannapfel, 2021; Kashiwagi et al., 1994; Latchford et al., 2009).

Eine Herausforderung im Management duodenaler Polyposis stellt die Tatsache dar, dass auch makroskopisch physiologisch erscheinende Mukosa adenomatöse Veränderung bergen kann. Dieses Phänomen betrifft insbesondere die Papille, bei der sich in Biopsien aus normal erscheinender Schleimhaut wesentlich häufiger Dysplasien zeigen, als im übrigen Duodenum (Sourrouille et al., 2017). Der Anteil an Biopsien endoskopisch unauffällig erscheinender Papillen, die histologisch einen Adenomnachweis erbrachten, variiert und wurde mit Häufigkeiten von 7,9 % (Mehta et al., 2021), 29 % (Cordero-Fernández et al., 2009), 36 % (Bertoni et al., 1997) bis 54 % (Burke et al., 1999) beschrieben. Die Differenzen im zeitlichen Verlauf sind vermutlich auf bessere

Möglichkeiten zur Visualisierung der Papille durch Einsatz modernerer Endoskopietechniken zurückzuführen (Mathus-Vliegen et al., 2011).

1.3 Spigelman Klassifikation

1.3.1 Allgemeines

Zum Goldstandard zur Beurteilung duodenaler Polyposis in FAP-Patienten hat sich das von Spigelman et al. (1998) veröffentlichte Klassifikationssystem entwickelt (Sourrouille et al., 2017). Es erlaubt eine objektivierte Einteilung der duodenalen Polyposis und ermöglicht die Einführung eines standardisierten Vorsorgeprotokolls (Watanabe, 2016).

Bei der Spigelman Klassifikation werden duodenale Polypen im Rahmen von endoskopischen Untersuchungen sowohl makroskopisch in Anzahl und Größe erfasst als auch mikroskopisch durch die endoskopische Mukosaresektion oder die Entnahme von Biopsien hinsichtlich Histologie und Dysplasiegrad von Adenomen evaluiert. Je nach Befund werden pro Kategorie maximal drei Punkte vergeben, wobei sich der Spigelman Score aus der Summe der Punkte ergibt (vgl. Tabelle 1). Der Spigelman Score dient wiederum zur Einteilung in die Spigelman Stadien 0 - IV (vgl. Tabelle 2) (Spigelman et al., 1989). Nach Einführung der Wien-Klassifikation der gastrointestinalen epithelialen Neoplasien wird die Spigelman Klassifikation heute in modifizierter Form (ein Punkt für eine low-grade Dysplasie (LGD), drei Punkte für HGD) angewendet (Saurin et al., 2004).

Tab. 1: Modifizierter Spigelman Score (van Leerdam et al., 2019)

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Anzahl Adenome	1 – 4	5 – 20	> 20
Größe [mm]	1 – 4	5 – 10	> 10
Histologie	Tubulär	Tubulovillös	Villös
Dysplasiegrad	LGD	-	HGD

Der Schweregrad der duodenalen Polyposis korreliert mit dem Alter der Patienten. Moozar et al. (2002) konnte zeigen, dass zum Zeitpunkt der ersten Endoskopie das Durchschnittsalter von Patienten mit Spigelman Stadium I und II bei 37,3 Jahren und mit Stadium IV bei 54 Jahren liegt. Das kumulative Risiko für die Entwicklung eines Spigelman

Stadium III oder IV steigt in den ersten Lebensjahrzehnten erst langsam und ab dem 40. Lebensjahr deutlich steiler an (Moozar et al., 2002). Die Diagnose einer Stadium IV Polyposis wird bei einem Durchschnittsalter von 40,1 Jahren gestellt (Moussata et al., 2014). Das Lebenszeitrisiko ein Spigelman Stadium IV zu entwickeln liegt zwischen 11 % und 50 % (Mathus-Vliegen et al., 2011).

Die Ausprägung der duodenalen Polyposis ist insbesondere mit Hinblick auf die Tatsache relevant, dass die Spigelman-Stadien mit dem Risiko für die Entstehung eines Duodenalkarzinoms korrelieren. Das duodenale Karzinomrisiko innerhalb von 10 Jahren liegt bei Spigelman Stadium 0 und I Patienten bei 0 %, bei Spigelman Stadium II Patienten bei 2,3 %, bei Spigelman Stadium III Patienten bei 2,4 % und bei Spigelman Stadium IV Patienten bei 36,4 % (Groves et al., 2002). Patienten mit einem Duodenalkarzinom zeigen signifikant häufiger ein Spigelman Stadium IV als Patienten ohne Karzinom (Thiruvengadam et al., 2019).

Die Spigelman Klassifikation wird zur Risikostratifizierung von FAP-Patienten empfohlen und soll Patienten mit erhöhtem Krebsrisiko identifizieren, um ihnen intensivere Präventionsregimes zugänglich zu machen (Burke et al., 1999).

Leitlinien bezüglich des Managements duodener Polyposis berufen sich mit Hinblick auf die Empfehlung von Vorsorgeintervallen auf die Spigelman Stadien, wobei die Empfehlungen bei verschiedenen Leitlinien im Detail variieren (German Guideline Program in Oncology, 2019; Monahan et al., 2020; van Leerdam et al., 2019; Weiss et al., 2021; Yang et al., 2020). Exemplarisch ist in Tabelle 2 die Empfehlung der European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) abgebildet.

Tab. 2: Modifizierter Spigelman Score mit Empfehlung zu Vorsorgeintervallen (van Leer et al., 2019)

Spigelman Score	Spigelman Stadium	Krebsrisiko*	Vorsorgeintervall (ESGE)**
0 Punkte	0	0,0 %	5 Jahre
1 – 4 Punkte	I	0,0 %	5 Jahre
5 – 6 Punkte	II	2,3 %	3 Jahre
7 – 8 Punkte	III	2,4 %	1 Jahr
9 – 12 Punkte	IV	36,4 %	6 Monate; Endoskopische oder operative Therapiemaßnahmen in Betracht ziehen
*im Zeitraum von 10 Jahren			
**individuelle Anpassung je nach Präsentation der Papillenregion			

1.3.2 Nachteile des Spigelman Scores

Obwohl der Spigelman Score mit dem Auftreten von Duodenalkarzinomen korreliert, weisen 25 % bis 53 % der Patienten mit Duodenalkarzinom kein Spigelman Stadium IV auf (Thiruvengadam et al., 2019). Thiruvengadam et al. (2019) untersuchten den Zusammenhang zwischen einzelnen Kriterien der Spigelman Klassifikation und dem Auftreten eines Duodenalkarzinoms. Dabei konnten sie zeigen, dass lediglich die Kriterien einer HGD und einer Polypengröße > 10 mm mit einem signifikant erhöhten Krebsrisiko einhergehen. Tubulovillöse / Villöse Adenome sind nicht mit einem signifikant erhöhtem Krebsrisiko vergesellschaftet. Eine Polypenanzahl > 20 zeigt sogar eine negative Korrelation mit dem Auftreten eines Duodenalkarzinoms auf (Thiruvengadam et al., 2019). Letztere ist mutmaßlich darauf zurückzuführen, dass der Einsatz ausgereifterer Technologien im Verlauf der Zeit die Visualisierung auch kleinerer Polypen möglich macht. Dies kann zu einer Heraufstufung des Spigelman Stadiums führen, ohne dass dies mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergehend ist (Clark und Latchford, 2017).

Die unterschiedliche Korrelation der einzelnen Kriterien der Spigelman Klassifikation mit dem Auftreten eines Duodenalkarzinoms deuten darauf hin, dass nicht jedes Kriterium gleichermaßen prädiktiv für eine Krebsentstehung ist. Die gleiche Gewichtung der vier Kriterien könnte demzufolge nicht angemessen sein, um eine möglichst akkurate Risikostratifikation zu gewährleisten (Thiruvengadam et al., 2019).

Angesichts der Tatsache, dass die Papille mit 50 % der Duodenalkarzinome eine signifikante Rolle hinsichtlich maligner Prozesse im Duodenum spielt ist hervorzuheben, dass sie bisher keinen Eingang in die Spigelman Klassifikation gefunden hat (Groves et al., 2002). Zur Prädiktion von Papillenkarcinomen ist die Spigelman Klassifikation aufgrund fehlender Korrelation mit den Spigelman Stadien nicht geeignet (Latchford et al., 2009). Auch zeigte sich für keines der Kriterien, wenn isoliert betrachtet, eine positive Korrelation mit dem Auftreten eines ampullären Karzinoms (Thiruvengadam et al., 2019). 75 % der Patienten mit Papillenkarcinom weisen kein Spigelman Stadium IV auf. (Thiruvengadam et al., 2019). Papilläre Neoplasien können sogar auch bei gänzlich fehlendem Polypenbefall des Duodenums auftreten (Clark und Latchford, 2017). Umgekehrt stellt eine makroskopisch adenomverdächtige Papille jedoch einen unabhängigen Risikofaktor für das Vorliegen einer HGD bei duodenaler Polyposis dar (Sourrouille et al., 2017).

1.4 Management von Papillenadenomen

1.4.1 Klassifikationssystem zur Beurteilung der Papilla duodeni major

Aufgrund der oben beschriebenen Zusammenhänge gibt es Überlegungen, inwiefern die Papille Eingang in die Beurteilung der duodenalen Polyposis zur besseren Prädiktion duodenaler und papillärer Malignitäten finden sollte.

Den ersten Ansatz zur Klassifikation von Papillenläsionen lieferte Kashiwagi et al. (1994). In der Studie wurden Papillenläsionen in geringgradig („minor“; < 10 mm, LGD, tubuläre Histologie) und höhergradig („major“; > 10 mm, HGD, tubulovillöse / villöse Histologie) eingeteilt. Über einen Beobachtungszeitraum von sechs Jahren zeigten 7 % der Patienten mit geringem und 41 % der Patienten mit ausgeprägtem ampullären Befall einen Progress der Papillenläsion. Der Progress einer Papillenläsion wird dabei definiert als Verdopplung der Polypengröße, Zunahme des Schweregrades der Dysplasie oder Übergang zu einer tubulovillösen / villösen histologischen Struktur (Kashiwagi et al.). Latchford et al. (2009) greift diese Kategorisierung auf und empfiehlt daraus ableitend Vorsorgeintervalle unabhängig des Spigelman Stadiums von einem Jahr für hochgradigen, drei Jahren für geringgradigen Papillenbefall und fünf Jahren bei unauffälliger Papille. Diese

Herangehensweise findet sich auch in der aktuellen Leitlinie der Britischen Gemeinschaft für Gastroenterologie (BSG) wieder (van Leerdam et al., 2019; Monahan et al., 2020).

Mathus-Vliegen et al. (2011), Sourrouille et al. (2017) und Thiruvengadam et al. (2019) empfehlen die Inklusion der Papille in die Spigelman Klassifikation. Mathus-Vliegen et al. (2011) und Mehta et al. (2021) zeigten, dass die Einbeziehung der Papille in die Spigelman Klassifikation eine Erhöhung des Spigelman Scores und Stadiums bewirkt. Sourrouille et al. (2017) propagierte bei ampullären Auffälligkeiten die Heraufstufung des Spigelman Stadiums um eine Stufe, um engmaschigere Vorsorgeintervalle zu veranlassen. Alternativ wird die mögliche Implementation einer neuen Klassifikation vorgeschlagen, welche das Spigelman Stadium, Auffälligkeiten der Papille und Alter des Patienten berücksichtigt (Sourrouille et al., 2017). In den aktuellen Leitlinien sind diese Überlegungen jedoch gegenwärtig nicht wiederzufinden.

1.4.2 Vorsorgestrategien

Leitlinien empfehlen im Zuge der Endoskopie des oberen GIT neben der Beurteilung der duodenalen Polyposis ein besonderes Augenmerk auf die Papilla duodeni major zu legen und eine vollständige Visualisierung dieser zu erzielen. Dazu wird die Verwendung eines Duodenoskops oder eines Kappen-assistierten Endoskops empfohlen (van Leerdam et al., 2019; Yang et al., 2020). Bei gegebener Indikation sollen Biopsien der Papille entnommen oder therapeutische Interventionen durchgeführt werden (van Leerdam et al., 2019; Weiss et al., 2021; Yang et al., 2020). Die Behandlung von Papillenadenomen mit erhöhtem Risiko für maligne Entartung sowie die Durchführung von endoskopischen Papillektomien sollte an spezialisierten Zentren erfolgen (Weiss et al., 2021; Yang et al., 2020). Ein Konsens bezüglich einer die Papille betreffenden geeigneten Vorsorgestrategie existiert nicht. Die BSG empfiehlt in Anlehnung an die Vorschläge von Kashiwagi et al. (1994) und Latchford et al. (2009) ein Vorsorgeintervall von fünf Jahren für normale Papillen ohne Papillenadenom, drei Jahren für Papillen mit Papillenadenomen < 10 mm mit LGD und einem Jahr bei villösen Adenomen ≥ 10 mm mit HGD, wobei in Zusammenschau aus Spigelman Stadium und Situation der Papille das jeweils kürzere Vorsorgeintervall geltend ist (Monahan et al., 2020; van Leerdam et al., 2019). Die ESGE verwendet die gleiche Einteilung, allerdings nur unter Berücksichtigung der Größe der

Papillenläsion (van Leerdam et al., 2019). Die Aussagen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sind weniger konkret und empfehlen kürzere Vorsorgeintervalle bei Papillenadenomen > 10 mm unabhängig des Spigelman Stadiums (Weiss et al., 2021). Die Deutsche Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie trifft keine genauen Aussagen über eine geeignete Vorsorgestrategie (German Guideline Program in Oncology, 2019).

1.4.3 Biopsien der Papille

Indikationsstellungen zu Biopsien variieren je nach Leitlinie. Die ASGE und das NCCN empfehlen die Biopsie auffälliger Papillenläsionen zum Ausschluss von Dysplasien oder Malignitäten (Weiss et al., 2021; Yang et al., 2020). Zu den malignomverdächtigen endoskopischen Auffälligkeiten zählen Ulzeration, Bröckeligkeit, Festigkeit und fehlende Abhebbarkeit bei submuköser Injektion (non-lifting sign) (Yang et al., 2020). Die ESGE hingegen empfiehlt eine Biopsie der Ampulle ausschließlich in Situationen, in denen das Adenom aufgrund von Größe oder Verdacht auf invasives Wachstum nicht endoskopisch resektabel ist (van Leerdam et al., 2019).

Obwohl auch sich endoskopisch normal präsentierende Papillen oft adenomatöse Veränderungen bergen, sind Routinebiopsien im Rahmen endoskopischer Vorsorgeuntersuchungen kein Standardvorgehen (Church et al., 1992). Leitlinien treffen entweder keine Aussage bezüglich der Fragestellung oder raten unter Verweis auf das potenziell bestehende Pankreatitisrisiko explizit davon ab (German Guideline Program in Oncology, 2019; Monahan et al., 2020; Weiss et al., 2021). Zwar wurden im Zuge von Papillenbiopsien in bis zu 30 % der Fälle asymptotische Erhöhungen der Serumamylase (< 3 x des oberen Normwertes) beschrieben, Fälle von akuter Pankreatitis in Folge von Papillenbiopsien sind jedoch extrem selten (Ishida et al., 2013; Michopoulos et al., 2016; Saurin et al., 2004). Mehta et al. (2021) ermittelten ein Pankreatitisrisiko in Folge von Papillenbiopsien von 0,34 % (3 / 792) und belegen ein geringes Risiko für das Verfahren, unabhängig davon, ob sich die Papille endoskopisch auffällig oder unauffällig präsentiert.

Biopsien im Rahmen von Endoskopien weisen eine begrenzte Sensitivität auf. Eine Heraufstufung bezüglich der Histologie durch das im Zuge einer Papillektomie

gewonnene Präparat im Vergleich zu den Ergebnissen der Papillenbiopsie ist in 37,8 % der Fälle zu beobachten (Lee et al., 2021).

1.4.4 Endoskopische Papillektomien

Behandlungsoptionen bei Papillenadenomen stellen je nach Ausprägung und Klinik die Papillektomie, transduodenale operative Resektion, pankreaserhaltende Duodenektomie und Pankreatoduodenektomie dar. Die Entscheidung muss individuell je nach Schwere der duodenalen Polyposis und möglicherweise bestehenden Polyposis des Magens, Rektums oder Pouches sowie dem Risiko für Desmoidtumoren und anderen Komorbiditäten des Patienten abgewogen werden (Bhatt et al., 2020). Ehemals nur als Alternativtherapie bei Patienten mit zu hohem OP-Risiko eingesetzt, gewinnt die endoskopische Papillektomie heute immer mehr an Bedeutung und gilt als effektive und sicherere Therapieoption für die Behandlung nicht-invasiver Papillenläsionen (Lee et al., 2021).

Bei der endoskopischen Papillektomie handelt es sich um ein Verfahren zur Resektion der Papilla duodeni major inklusive des die Ausführungswege der Gallenwege umgebenden Gewebes bis in submuköse Schichten. Für die Durchführung von Papillektomien gibt es keine standardisierten Methoden hinsichtlich der eingesetzten Geräte oder angewandten Techniken (De Palma, 2014).

Es gibt verschiedene Herangehensweisen zur Handhabung papillärer Adenome. Während manche Publikationen eine Papillektomie für jegliches Papillenadenom empfehlen, sehen andere Publikationen regelmäßige Kontrolluntersuchungen als ausreichend an und stellen die Indikation für eine Papillektomie erst bei Progress in Größe (> 10 mm), Histologie oder Dysplasiegrad (HGD) oder bei begründetem Risiko für lokale Komplikationen (Cholestase, Pankreatitis) (German Guideline Program in Oncology, 2019; Bhatt et al., 2020; Yang et al., 2020).

Die Komplikationsraten variieren je nach Studie deutlich und werden von 10,2 % bis zu 41 % beschrieben (Angsuwatcharakon et al., 2020; Roos et al., 2021). Das Pankreatitisrisiko liegt bei 1,9 % bis 20 % (Gluck et al., 2015; Lee et al., 2021). Abdominelle Schmerzen treten in bis zu 8 % der Fälle auf (van Leerdam et al., 2019).

Nachblutungen zeigen sich in 3,8 % bis 21 % der Fälle und Perforationen in bis zu 3,4 % der Patienten nach Papillektomie (Angsuwatcharakon et al., 2020; Ma et al., 2014; Roos et al., 2021). Diese deutlichen Unterschiede sind unter anderem durch die verschiedenen Eigenschaften der papillektomierten Papillen zu erklären. So gehen zum Beispiel Papillenadenome > 10 mm mit einem erhöhten Blutungsrisiko und der Einsatz von Stents in den Ductus pancreaticus mit einem niedrigeren Pankreatitisrisiko einher (Catalano et al., 2004; Roos et al., 2021).

Residuen nach Papillektomie wurden in 17,2 % der Fälle beschrieben (Angsuwatcharakon et al., 2020). Angaben zum Auftreten von Rezidiven nach Papillektomie bei FAP-Patienten sind in der Literatur nicht einheitlich. Gluck et al. (2015) beobachtete in 66,67 % der Patienten nach durchschnittlich 28 Monaten das Auftreten eines Rezidivs. Andere Studien zeigten Rezidivraten von 32,7 % nach einer medianen Zeitdauer von 30 Monaten und 58,3 % nach durchschnittlich 38,3 Monaten (Lee et al., 2021; Ma et al., 2014).

Die hohen Rezidivraten machen engmaschige Kontrolluntersuchungen notwendig. Da Rezidive signifikant häufiger bei Papillenadenomen > 10 mm auftreten, scheint eine frühzeitige Intervention von Vorteil zu sein (Ma et al., 2014).

1.5 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, der in der Literatur wiederholt aufgeworfenen Frage nach der Integration der Papilla duodeni major in die Spigelman Klassifikation nachzugehen. So könnten die Risikostratifizierung und das Vorsorgemanagement der duodenalen Adenomatosis bei FAP-Patienten optimiert werden. Die Papille als bedeutende Lokalisation zur Entstehung von malignen Neoplasien bei FAP und die Korrelation zwischen dem Auftreten von Papillenadenomen und dem duodenalen Karzinomrisiko verdeutlichen die Relevanz dieser Fragestellung. Gleichzeitig gibt es jedoch keinen Konsens in Leitlinien und Literatur über das Management von Papillenadenomen. Die Datenlage zum Thema ist spärlich. Daher sollen im Rahmen dieser Arbeit anhand von Daten aus einem Patientenregister folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Führt die Inklusion von einzelnen oder mehreren Papillenparametern zu einer Änderung des Spigelman Stadiums?
- Ist das Auftreten von Papillenadenomen mit Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI) oder Spigelman Stadium des Patienten assoziiert?

Da Papillenadenome im Rahmen der endoskopischen Vorsorge oft nicht sichtbar sind und aktuelle Leitlinien Routinebiopsien nicht empfehlen oder unter Verweis auf das Komplikationsrisiko explizit davon abraten, widmen sich folgende Fragestellungen dieser Problematik, da sie einen potenziellen Einfluss auf das zukünftige Management papillärer Adenome haben:

- Wie zuverlässig ist die endoskopische Beurteilung der Papille im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen der duodenalen Polyposis zur Erkennung von Papillenadenomen?
- Mit welcher Häufigkeit treten ausgewählte Komplikationsereignisse in Folge von Biopsien der Papilla duodeni major auf?

Des Weiteren werden Daten über die allgemeine Prävalenz und das therapeutische Verfahren der endoskopischen Papillektomie ausgewertet und folgende Fragestellungen untersucht:

- Mit welcher Häufigkeit treten Papillenadenome bei FAP-Patienten auf?
- Stellt die endoskopische Papillektomie eine sichere und effektive Methode zur Behandlung von Papillenadenomen dar?
- Mit welcher Rate und nach welcher Zeitspanne treten Residuen / Rezidive nach Papillektomie auf?
- Wie hoch ist die Komplikationsrate bei der Therapie von Residuen / Rezidiven nach endoskopischer Papillektomie mittels Radiofrequenzablation (RFA)?

Die Ergebnisse aus oben genannten Fragestellungen werden mit der aktuellen Literatur verglichen und sollen der Überprüfung und Einordnung aktueller diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Prinzipien dienen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In die retrospektive Betrachtung einer prospektiven Registerstudie des Nationalen Zentrums für erbliche Tumorerkrankungen in Bonn (NZeT) wurden Daten von insgesamt 213 Patienten aus dem Zeitraum von 04 / 2006 bis Oktober 10 / 2020 eingeschlossen. Vor Beginn der Datenerhebung lag ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn für die prospektive Beobachtung der Patienten im Rahmen des Deutschen Konsortiums für Familiären Darmkrebs vor (Ethik-Voten 112 / 98, 054/00, 115 / 09 und 415 / 19). Alle Patienten wurden über die Registerstudie aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung. Die Studie wurde unter Einhaltung der Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2 Patientenpopulation

In die Studie wurden alle Patienten mit FAP eingeschlossen, die während des Beobachtungszeitraums von 04 / 2006 bis 10 / 2020 in der Ambulanz für erbliche Tumorerkrankungen der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikum Bonn vorstellig wurden. Einschlusskriterien waren die Diagnose einer FAP sowie mindestens eine am Universitätsklinikum Bonn durchgeführte und dokumentierte Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD). Die Diagnose wurde entweder humangenetisch durch den Nachweis einer (wahrscheinlich) pathogenen Variante des *APC*-Gens oder klinisch bei mehr als 100 Kolonpolyphen und einer positiven Familienanamnese gestellt. Ausgeschlossen wurden Patienten ohne FAP sowie Patienten mit FAP, welche am Ende des Beobachtungszeitraums jünger als 18 Jahre waren.

2.3 Datenerhebung

Die Patientendaten wurden aus den elektronischen Patientenakten des Krankenhausinformationssystem ORBIS entnommen und mittels Microsoft® Excel® in

Tabellen strukturiert dargestellt. Relevante Informationen umfassten Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Familienzugehörigkeit und humangenetische Befunde über pathogene Varianten des *APC*-Gens der Patienten. Zur Berechnung des Durchschnittsalters der Patienten mit mindestens einer ÖGD im Zentrum wurde das Alter zum Zeitpunkt der ersten im Zentrum durchgeführten ÖGD verwendet. Daten über Größe und Gewicht der Patienten wurden durch Angaben der Patienten oder Messung in der ambulanten Einrichtung erhoben und zur Berechnung des BMI herangezogen. Bei dokumentierten ÖGDs wurden Informationen über Anzahl und Größe duodenaler und ampullärer Polypen sowie histopathologische Resultate von Biopsien des Duodenums und der Papilla duodeni major erfasst.

Für jede Biopsie wurden Informationen über Größe und Histopathologie einer Papillenläsion erfasst. Die Auswertung dieser Daten erfolgte für den Zeitpunkt der Indexbiopsie sowie für den Gesamtzeitraum. Erfolgte bei einem Patienten mehrere Untersuchungen mit unterschiedlichen Befunden, so wurde am Ende des Beobachtungszeitraums jeder Patient mit mindestens einmaligem Nachweis eines Papillenadenoms als Patient mit nachgewiesenem Papillenadenom und jeder Patient mit mindestens einmalig sich auffällig präsentierender Papille als Patient mit auffälliger Papille gewertet.

Des Weiteren wurden Komplikationen in Folge der Biopsieentnahmen (abdominelle Schmerzen, Pankreatitis) erfasst. Für die Diagnose einer Pankreatitis wurden die Kriterien abdominelle Schmerzen, Erhöhung der Pankreaslipase im Serum auf mehr als das Dreifache der oberen Norm und der Nachweis einer Pankreatitis durch entsprechende Bildgebung herangezogen, wobei mindestens zwei dieser Kriterien erfüllt sein mussten (Beyer et al., 2022). Zusätzlich wurden Informationen über endoskopische Papillektomien im Rahmen einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) erfasst. Diese umfassten Daten über das Verfahren der Papillektomie, die Größe eines Papillenadenoms, die histopathologischen Befunde der entnommenen Biopsate, die möglichen Komplikationen in Folge von Papillektomien (abdominelle Schmerzen, Pankreatitis, akute und verspätete Nachblutung, Perforation), die Therapie der Komplikationen, die Krankenhausverweildauer sowie Daten über das Auftreten von Papillenadenomresiduen. Wenn im Rahmen endoskopischer Nachsorgeuntersuchungen

nach Papillektomien ein Adenomrezidiv festgestellt wurde, wurden Daten über den zeitlichen Abstand zur Papillektomie, Therapie des Rezidivs (Nachresektion, erneute endoskopische Papillektomie, RFA), Komplikationsrate und Krankenhausverweildauer in Folge der Rezidivbehandlung erfasst. Des Weiteren wurden Informationen über das Auftreten und die Klassifikation von Karzinomen im Gastrointestinaltrakt sowie operative Eingriffe des oberen Gastrointestinaltraktes ausgewertet.

2.4 Endoskopische Vorsorgeuntersuchungen und Therapieverfahren

Endoskopische Vorsorgeuntersuchungen des Duodenums bei FAP-Patienten erfolgten in den Vorsorgeintervallen auf Grundlage des Spigelman Stadiums. Das Gastroskop wurde in das Duodenum eingeführt, wenn möglich bis zum Übergang in das Jejunum und alle gesehenen Polypen wurden gezählt. Die Größe eines Polypen wurde durch den Vergleich des Polypen mit der geschlossenen Biopsiezange vom Untersucher eingeschätzt. Polypen wurden endoskopisch abgetragen mittels endoskopischer Mukosaresektion mit heißer Schlinge, kalter Schlinge oder Zange. Die Einteilung der duodenalen Polyposis erfolgte unter Verwendung der modifizierten Spigelman Klassifikation. Bei jeder Endoskopie wurde die komplette Visualisierung der Papilla duodeni major angestrebt. Die Größenbestimmung eines Papillenadenoms erfolgte analog zur Größenbestimmung duodenaler Polypen. Papillenbiopsien erfolgten bei einer Auswahl von Patienten bei sowohl makroskopisch auffälligen als auch unauffälligen Papillen.

Die Indikation zur Papillektomie wurde bei einer Größe > 10 mm, fortgeschrittener Histologie (HGD, villöse Komponente) oder anhand der makroskopischen Kriterien gestellt. Die Papillektomien wurden im Zuge einer ERCP durchgeführt. Angestrebt wurde eine vollständige Abtragung der Papille in einem Ansatz (en-bloc). Bei Nichtgelingen erfolgte die mehrschrittige Abtragung in piece-meal Technik. Zum Einsatz kamen entweder heiße oder kalte Schlingen. In Ausnahmefällen erfolgte bei technisch anspruchsvollen Papillenläsionen eine Unterspritzung mit Suprarenin und Indigokarmin. Zur Prävention von Pankreatitiden erfolgte, falls technisch möglich, die Einlage eines Stents in den Pankreasgang. Medikamentöse Pankreatitisprophylaxe vor endoskopischer

Papillektomie und RFA erfolgte durch die präinterventionelle einmalige Gabe von 100 mg Diclofenac rektal.

Residuen und Rezidive wurden durch Biopsieentnahme histologisch bestätigt. Die Behandlung dieser Ereignisse erfolgte durch Nachresektion, erneute Papillektomie oder die Anwendung von RFA.

2.5 Berechnung des alternativen modifizierten Spigelman Scores

Für alle Patienten mit mindestens einer ÖGD am Universitätsklinikum Bonn wurde für jede stattgefundene ÖGD einmal der herkömmliche modifizierte Spigelman Score berechnet und einmal ein alternativer Spigelman Score unter Hinzunahme des Papillenbefunds (vgl. Tabelle 3). Die Papillenparameter umfassten Größe der Papille und (im Falle einer Biopsie) Informationen über Histologie und Dysplasiegrad des Biopsates. Eingang in den Spigelman Score fanden dabei die jeweils höheren Punktwerte des jeweiligen Parameters (Duodenum oder Papilla duodeni major). Die Punkte wurden analog des herkömmlichen Spigelman Scores addiert, woraus sich für jeden Patienten ein alternativer Wert des Spigelman Scores und Spigelman Stadiums unter Hinzunahme der entsprechenden Papillenparameter ergab.

Das Nichtvorhandensein oder Vorhandensein eines Papillenadenoms geht mit null bzw. einem Punkt in die Berechnung des alternativen Spigelman Scores ein. Die Merkmale Größe, Histologie und Dysplasiegrad werden analog zum modifizierten Spigelman Score berechnet. Finden sich in Endoskopiebericht oder Entlassbrief keine Informationen über das Vorhandensein oder die Biopsie eines Papillenadenoms, so werden der jeweiligen Kategorie null Punkte zugeschrieben. Angaben von Papillenläsionen, die keine Aussage über die Größe derselbigen beinhalten, werden als Papillenläsion mit einer Größe ≤ 4 mm gewertet.

Tab. 3: Berechnung des alternativen modifizierten Spigelman Scores

Punkte	Modifizierter Spigelman Score				Score zur Beurteilung der Papille		
	1	2	3		1	2	3
Anzahl	1 - 4	5 - 20	> 20	oder ¹	1	-	-
Größe [mm]	1 - 4	5 - 10	> 10	oder ¹	1 - 4	5 - 10	> 10
Histologie	tubulär	tubulovillös	villös	oder ¹	tubulär	tubulovillös	villös
Dysplasiegrad	LGD	-	HGD	oder ¹	LGD	-	HGD
¹ es zählt nur der höhere Wert der beiden Scores							

Die Berechnung des Spigelman Stadiums für die alternative Spigelman Klassifikation erfolgt analog zur Berechnung der modifizierten Spigelman Klassifikation (vgl. Tabelle 4).

Tab. 4: Alternative modifizierte Spigelman Klassifikation

Alternativer modifizierter Spigelman Score	Alternatives modifiziertes Spigelman Stadium
0	0
1 - 4	I
5 - 6	II
7 - 8	III
9 - 12	IV

Auf Grundlage der beiden Spigelman Klassifikationen wurde geprüft, ob die Inklusion der Papillenparameter in die Berechnung des Spigelman Scores nach dem oben benannten Schema eine signifikante Höherstufung des Spigelman Stadiums bewirkt. Die Betrachtung erfolgte unter Berücksichtigung des Gesamtbeobachtungszeitraums. Wurde bei einem Patienten in mehr als einer Untersuchung eine Höherstufung des Spigelman Scores und / oder Stadiums festgestellt, so wurde die am frühzeitigsten durchgeführte Untersuchungen gewertet.

2.6 Zusammenhang zwischen Merkmalen

Bei Patienten mit einem bioptisch gesichertem Papillenadenom wurden Zusammenhänge mit verschiedenen Merkmalen ermittelt. Es wurde untersucht, ob eine Assoziation zwischen dem Auftreten eines Papillenadenoms und einem aktuell vorliegenden oder in

der Vorgeschichte bestehenden fortgeschrittenen Spigelman Stadium (Stadium III/IV) besteht. Hierfür wurde das höchste Spigelman Stadium bis zum Zeitpunkt der Diagnose des Papillenadenoms berücksichtigt. Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen Papillenadenom und Alter, Geschlecht bzw. BMI der Patienten geprüft. Das Patientenalter wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Papillenadenoms oder, falls kein Papillenadenom vorlag, zum Ende des Beobachtungszeitraums berücksichtigt. Alle Untersuchungen mit fehlenden Angaben bezüglich eines Parameters sowie Untersuchung nach erstmaligem Nachweis eines Papillenadenoms wurden exkludiert. Patienten, bei denen keine Biopsien aus dem Duodenum entnommen wurden, wurden hinsichtlich der Histologie und des Dysplasiegrades als „kein Nachweis eines Adenoms“ klassifiziert.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte für die deskriptive Statistik mittels Microsoft® Excel® (Version 2104) und für die analytische Statistik mittels IBM® SPSS® Statistics (Version 29).

Die deskriptive statistische Auswertung umfasst die Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten (in Prozent) qualitativer Daten sowie die Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen quantitativer Daten.

Die Überprüfung der Unterschiede zwischen den Spigelman Stadien mit und ohne Einfluss verschiedener Papillenparameter und Testung auf Signifikanz erfolgte mittels des Wilcoxon-Rangsummentests.

Der Einfluss verschiedener Parameter (Alter, Geschlecht, BMI, Spigelman-Stadium III/IV sowie die einzelnen Variablen der Spigelman Klassifikation) auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Papillenadenoms wurde mittels binärer logistischer Regression untersucht. Die Ergebnisse wurden als Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) und p-Werten dargestellt. Die Überprüfung der Güte und Signifikanz des logistischen Regressionsmodells erfolgte mittels Omnibus-Test, Hosmer-Lemeshow-Test und -2 Log-Likelihood. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Demographie

Untersucht wurde eine Kohorte von 213 Patienten mit FAP aus 138 verschiedenen Familien (vgl. Tabelle 5). Von diesen 213 Patienten wurden bei 193 Patienten (90,61 %) mindestens eine ÖGD im Zentrum vorgenommen und in die weitere Betrachtung eingeschlossen. Eine pathogene Variante des *APC*-Gens war in 189 / 193 (97,93 %) der Patienten gesichert.

Von 193 Patienten waren 90 Patienten männlich und 103 Patientinnen weiblich. Das mittlere Alter betrug 36,64 (SD 15,87; range 10 - 84) Jahre zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung im Zentrum.

Bei 117 / 193 (60,62 %) Patienten wurde mindestens eine Papillenbiopsie durchgeführt. Davon waren 47 Patienten männlich und 70 Patientinnen weiblich, das mittlere Alter betrug 35,26 Jahre (SD 14,79; range 11 - 72) zum Zeitpunkt der ersten Papillenbiopsie.

Von den 89 Patienten mit einem bioptisch gesichertem Papillenadenom waren 51 Patienten männlich und 38 Patientinnen weiblich. Das mittlere Alter lag bei 37,29 Jahren (SD 14,03; range 15 - 71).

Insgesamt wurden bei 23 von 193 Patienten (11,92 %) eine Papillektomie durchgeführt. Dabei erfolgten 14 Papillektomien am UKB und neun Papillektomien ex domo. Von den 14 Patienten bei denen eine Papillektomie am UKB durchgeführt wurde, waren fünf Patienten männlich und neun Patientinnen weiblich. Zum Zeitpunkt der Intervention betrug das mittlere Alter 50,64 Jahre (SD 13,72; range 27 - 71).

Von 213 Patienten mit FAP hatten zum Studienende 19 Patienten (8,92 %) eine operative Dünndarmresektion erhalten. Dabei handelte es sich um sechs (31,58 %) pankreaserhaltende Duodenektomien und 13 (68,42 %) Pankreatikoduodenektomien. Von den 193 Patienten mit mindestens einer am UKB durchgeführten ÖGD erhielten während des Beobachtungszeitraumes zwölf Patienten (6,21 %) eine operative Dünndarmresektion. Dabei handelte es sich um fünf (41,67 %) pankreaserhaltende Duodenektomien und sieben (58,33 %) Duodenopankreatektomien.

Tab. 5: Demographie

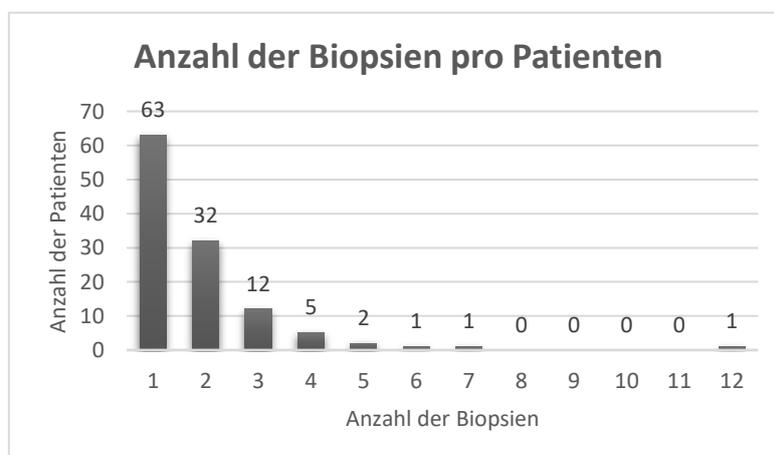
	Gesamt	Patienten mit ÖGD	Patienten mit Papillenbiopsie	Patienten mit Papillektomie
n(gesamt)	213	193	117	14
n(männlich)	99	90	47	5
n(weiblich)	114	103	70	9
mittleres Alter (SD)	37,71 (16,34)	36,64 (15,87)	35,26 (14,79)	50,64 (13,72)
mittlere Größe [cm] (SD)	171,64 (10,23)	171,70 (10,14)	169,32 (18,63)	168,08 (10,16)
mittleres Gewicht [kg] (SD)	74,30 (18,36)	74,57 (18,70)	73,60 (18,98)	78,15 (17,24)
BMI [kg / m ²] (SD)	25,11 (5,32)	25,19 (5,46)	25,42 (5,67)	27,76 (6,32)

3.2 Papilla duodeni major im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen

3.2.1 Biopsien der Papilla duodeni major

Bei 193 Patienten wurden insgesamt 759 ÖGDs durchgeführt, das entspricht durchschnittlich 3,93 ÖGDs pro Person (range 1 - 18). Bei 52,85 % (102 / 193) der Patienten wurden in insgesamt 224 / 759 (29,51 %) ÖGDs eine makroskopisch adenomverdächtige Papille beschrieben. 31,09 % (60 / 193) der Patienten zeigten bereits in der ersten Untersuchung eine auffällige Papille.

Bei 117 Patienten erfolgte während der Endoskopie eine Probenentnahme (vgl. Abbildung 1). Insgesamt wurden 218 Biopsien entnommen. Dies entspricht im Durchschnitt 1,86 Biopsien pro Patienten (range 1 - 12).

**Abb. 1:** Anzahl der Biopsien pro Patienten

93 Biopsien erfolgten bei Patienten mit adenomverdächtiger Papille und weitere 24 Biopsien erfolgten bei Patienten, die sich über den gesamten Beobachtungszeitraum mit einer unauffälligen Papille präsentierten.

Zum Zeitpunkt der **Indexbiopsie** zeigten 73,50 % (86 / 117) der Patienten ein Papillenadenom (vgl. Tabelle 6). Davon präsentierten sich in der Endoskopie 86,05 % (74 / 86) der Papillen makroskopisch adenomverdächtig und 13,95 % (12 / 86) der Papillen unauffällig.

26,50 % (31 / 117) der Patienten zeigten in der Indexbiopsie kein Papillenadenom.

Von den Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Biopsie eine auffällige Papille zeigten, konnte in 83,15 % (74 / 89) der Fälle ein Adenom bestätigt werden. In 16,85 % (15 / 89) der Patienten mit einer auffälligen Papille konnten bioptisch kein Adenom nachgewiesen werden.

Patienten mit unauffälliger Papille zeigten in der Indexbiopsie in 42,86 % (12 / 28) ein Papillenadenom. 57,14 % (16 / 28) der Patienten zeigte in der Biopsie physiologische Mukosa.

Nach **Abschluss des Beobachtungszeitraumes** mit einer durchschnittlichen Länge von 13 Monaten (range 1 - 186) pro Patienten, zeigten 89 der 117 biopsierten Patienten (76,07 %) ein Papillenadenom (vgl. Abbildung 2). Davon präsentierten sich in der Endoskopie 80 Papillen (89,89 %) makroskopisch adenomverdächtig und neun Papillen (10,11 %) unauffällig. Somit wurde bei 46,11 % (89 / 193) aller Patienten ein Papillenadenom nachgewiesen.

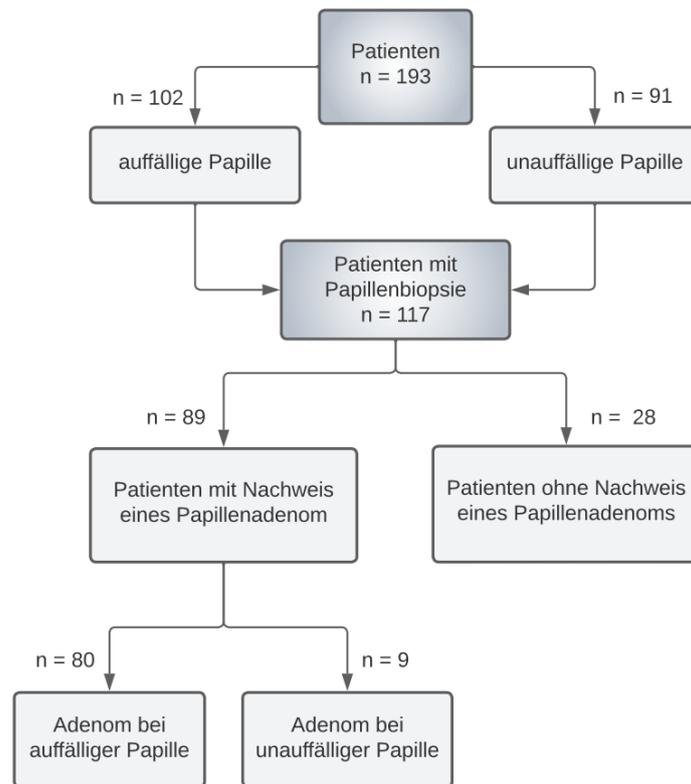


Abb. 2: Papillenbiopsien im Gesamtzeitraum

Von 93 Patienten mit adenomverdächtiger Papille in der Endoskopie konnte in 86,02 % (80 / 93) der Fälle ein Adenom nachgewiesen werden. 13,98 % (13 / 93) der Patienten zeigten endoskopisch eine auffällige Papille, welche jedoch histologisch keinen Adenomnachweis erbrachte.

Patienten mit unauffälliger Papille, bei denen trotzdem eine Biopsie durchgeführt wurde, zeigten in der Biopsie in 62,50 % (15 / 24) der Fälle physiologische Schleimhaut und in 37,50 % (9 / 24) ein Adenom.

23,93 % (28 / 117) der Patienten zeigten im gesamten zeitlichen Verlauf kein Papillenadenom.

Tab. 6: Histopathologische Ergebnisse der Papillenbiopsien

	Indexbiopsie		Gesamtzeitraum	
	n	Anteil an biopsierten Patienten (n = 117)	n	Anteil an biopsierten Patienten (n = 117)
Papillenadenom	86	73,50 %	89	76,07 %
Tubulär, LGD	80	68,38 %	73	62,39 %
Tubulovillös, LGD	5	4,27 %	13	11,11 %
Tubulär, HGD	1	0,85 %	1	0,85 %
Tubulovillös, HGD	0	0,00 %	2	1,71 %
Papillenadenom bei auffälliger Papille	74	63,25 %	80	68,38 %
Tubulär, LGD	70	59,83 %	65	55,55 %
Tubulovillös, LGD	3	2,56 %	12	10,26 %
Tubulär, HGD	1	0,85 %	1	0,85 %
Tubulovillös, HGD	0	0,00 %	2	1,71 %
Papillenadenom bei unauffälliger Papille	12	10,26 %	9	7,69 %
Tubulär, LGD	10	8,55 %	8	6,84 %
Tubulovillös, LGD	2	1,71 %	1	0,85 %
Tubulär, HGD	0	0,00 %	0	0,00 %
Tubulovillös, HGD	0	0,00 %	0	0,00 %
Kein Papillenadenom	31	26,50 %	28	23,93 %
Auffällige Papille ohne Papillenadenom	15	12,82 %	13	11,11 %
Unauffällige Papille ohne Papillenadenom	16	13,68 %	15	12,82 %
Auffällige Papille	89	76,07 %	93	79,49 %
Unauffällige Papille	28	23,93 %	24	20,51 %

Bei 30 Patienten wurde im Laufe des Beobachtungszeitraums bei der Biopsie einer auffälligen Papille kein Adenomnachweis erbracht (vgl. Tabelle 7). Neun Patienten wurden im Rahmen einer Folgeuntersuchung erneut biopsiert, davon zeigten sieben Patienten in der ersten Folgeuntersuchung histopathologisch ein Papillenadenom (fünf Patienten mit tubulärem low-grade Adenom, zwei Patienten mit tubulovillösem low-grade Adenom). Zwei Patienten verblieben im Rahmen anschließender Untersuchungen trotz weiterhin auffälliger Papille ohne Nachweis eines Papillenadenoms. Bei zehn Patienten lagen Ergebnisse aus vorherigen Biopsien vor (ein Patient mit physiologischer Papillarmukosa, acht Patienten mit tubulärem low-grade Adenom, ein Patient mit tubulovillösem low-grade Adenom). Elf Patienten erhielten weder eine vorherige noch nachfolgende Biopsie.

Tab. 7: Patienten mit Biopsien auffälliger Papillen ohne Adenomnachweis

	n	Anteil an Patienten (n=30)
Patienten mit einmaliger Biopsie	11	36,67 %
Patienten mit Folgeuntersuchung	9	30,00 %
Kein Adenomnachweis	2	6,67 %
Tubuläres low-grade Adenom	5	16,67 %
Tubulovillöses low-grade Adenom	2	6,67 %
Patienten mit Voruntersuchung	10	33,33 %
Kein Adenomnachweis	1	3,33 %
Tubuläres low-grade Adenom	8	26,67 %
Tubulovillöses low-grade Adenom	1	3,33 %
Patienten mit Vor- oder Nachuntersuchung	19	63,33 %
Kein Adenomnachweis	3	10,00 %
Tubuläres low-grade Adenom	13	43,33 %
Tubulovillöses low-grade Adenom	3	10,00 %

Bei 14 von 117 (11,97 %) Patienten kam es im Laufe des Beobachtungszeitraumes zum Nachweis eines Adenoms bei unauffälliger Papille. Dabei handelte es sich in zwölf Fällen um ein tubuläres low-grade Adenom und in zwei Fällen um ein tubulovillöses low-grade Adenom. Sieben Patienten zeigten in Folgeuntersuchungen adenomverdächtige Papillenläsionen. Dabei wurde bei vier Patienten die auffällige Papillen biopsiert und in allen Fällen ein tubuläres low-grade Adenom festgestellt. Ein Patient zeigte bereits in einer Vorbiopsie eine auffällige Papille, in der ein Adenom nachgewiesen werden konnte. Sieben Patienten blieben ohne Folgeuntersuchung.

Die visuelle Identifikation von Papillenadenomen im Rahmen endoskopischer Untersuchungen zeigte zum Zeitpunkt der Indexbiopsie bzw. bei Betrachtung des Gesamtzeitraums eine Sensitivität von 86,04 % bzw. 89,89 %, eine Spezifität von 51,61 % bzw. 53,57 %, einen positiv prädiktiven Wert (PPW) von 83,15 % bzw. 96,02 % und einen negativ prädiktiven Wert (NPW) von 57,14 % bzw. 62,50 % (vgl. Tabelle 8 und Tabelle 9).

Tab. 8: Diagnostische Güte der visuellen endoskopischen Papillenbegutachtung (Indexbiopsie)

	Adenom (n=86)	Kein Adenom (n=31)	
Auffällige Papille (n=89)	74	15	PPW 74/89=83,15 %
Unauffällige Papille (n=28)	12	16	NPW 16/28=57,14 %
	Sensitivität 74/86=86,04 %	Spezifität 16/31=51,61 %	

Tab. 9: Diagnostische Güte der visuellen endoskopischen Papillenbegutachtung (Gesamtzeitraum)

	Adenom (n=89)	Kein Adenom (n=28)	
Auffällige Papille (n=93)	80	13	PPW 80/93=86,02 %
Unauffällige Papille (n=24)	9	15	NPW 15/24=62,5 %
	Sensitivität 80/89=89,89 %	Spezifität 15/28=53,57 %	

31 Patienten präsentieren sich während des Beobachtungszeitraums mit einer auffälligen Papille, ohne dass eine Biopsie entnommen wurde. Dabei lagen bei 23 Patienten ein Biopsieergebnis aus einer vorherigen Biopsie vor. Diese zeigten in allen Fällen tubuläre low-grade Adenome. Drei Patienten wurden zu einem späteren Zeitpunkt biopsiert. Dabei zeigte sich ein tubuläres low-grade Adenom sowie zwei Mal physiologische Papillenmukosa. Fünf Patienten erhielten während des Beobachtungszeitraums keine Biopsie der makroskopisch adenomverdächtigen Papille.

3.2.2 Assoziation von Papillenadenomen mit verschiedenen Parametern

Der Nachweis eines fortgeschrittenen Spigelman Stadiums (Stadium III/IV) erhöhte das Risiko für die Entstehung eines Papillenadenoms signifikant ($p=0,001$). Dabei liegt das Risiko für das Auftreten eines Papillenadenoms bei diesen Patienten 2,81-mal höher als bei Patienten mit niedrigerem Spigelman Stadium (OR= 2,810, 95%-KI: 1,511-5,223). Patientenalter ($p=0,415$), BMI ($p=0,235$) und Geschlecht ($p=0,322$) hatten keinen

signifikanten Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Papillenadenoms (vgl. Tabelle 10).

Tab. 10: Logistische Regressionstabelle, Einfluss von Alter, BMI, Geschlecht und Spigelman Stadium auf das Risiko zur Entwicklung eines Papillenadenoms

	p-Wert	Odds Ratio [95%-KI]
Alter	0,415	0,991 [0,970-1,013]
BMI	0,235	1,037 [0,977-1,101]
Männliches Geschlecht	0,322	0,733 [0,397-1,354]
Stadium III/IV	0,001	2,810 [1,511-5,223]

Die Analyse der Variablen der Spigelman-Klassifikation zeigte, dass die Anzahl der Duodenalpolypen einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Papillenadenoms hatte. Das Risiko war für Patienten mit einer höheren Anzahl an duodenalen Polypen um das 1,525-fache erhöht (OR = 1,525, 95%-KI 1,019–2,283). Im Gegensatz dazu zeigten die übrigen Parameter, wie Größe, Histologie und Dysplasiegrad der duodenalen Polypen, keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Papillenadenoms (siehe Tabelle 11).

Tab. 11: Logistische Regressionstabelle, Einfluss der Parameter der Spigelman Klassifikation auf das Risiko zur Entwicklung eines Papillenadenoms

	p-Wert	Odds Ratio [95%-KI]
Anzahl Polypen	0,040	1,525 [1,019-2,283]
Minimale Größe Polyp	0,940	0,983 [0,759-1,347]
Maximale Größe Polyp	0,123	1,032 [0,992-1,070]
Histologie Duodenalpolypen ¹	0,271	0,707 [0,382-1,310]
Dysplasiegrad Duodenalpolypen ²	0,922	0,975 [0,587-1,620]
¹ tubulär, tubulovillös, villös ² LGD, HGD		

3.2.3 Anwendung des alternativen modifizierten Spigelman Scores

Die Inklusion der Größe einer adenomverdächtigen Papillenläsion und histopathologischer Ergebnisse aus Papillenbiopsien in die Berechnung des Spigelman Scores führte zu folgenden Höherstufungen des Spigelman Scores und Stadiums (vgl. Tabelle 12).

Zunächst erfolgt die Betrachtung des Effekts der Größe einer Papillenläsion auf den Spigelman Score und das Spigelman Stadium.

52,85 % (102 / 193) der Patienten zeigten während des Beobachtungszeitraums eine adenomverdächtige Papille. In 147 Untersuchungen im Beobachtungszeitraum präsentierte sich die Papille auffällig, ohne Angabe über die Größe der Läsion. Diese wurden als Papillenläsionen mit einem Durchmesser von ≤ 4 mm gewertet.

Bei 22 von 193 (11,40 %) Patienten kam es durch die Inklusion der Größe eines Papillenadenoms zu einer Heraufstufung des Spigelman Stadiums. Bei allen Höherstufungen handelte es sich um eine Höherstufung um eine Stufe: 0→I (n = 8), I→II (n = 4), II→III (n = 7), III→IV (n = 3).

Der Einbezug der Größe einer im Rahmen der endoskopischen Untersuchung beschriebenen Papillenläsion führte zu einer signifikanten Höherstufung des Spigelman Stadiums ($p < 0,001$).

Die alleinige Betrachtung der histopathologischen Ergebnisse aus den Papillenbiopsien führte zu folgenden Höherstufungen des Spigelman Scores und Stadiums (vgl. Tabelle 12).

Bei 17,09 % (20 / 117) der Patienten kam es zu höheren Werten des Spigelman Scores. Dies führte bei 11,97 % (14 / 117) der Patienten zu einer Höherstufung des Spigelman Stadiums.

Dabei änderte sich das Stadium in 13 Fällen um einen Punkt: 0→I (n = 6), I→II (n = 2), II→III (n = 4), III→IV (n = 1). In einem Fall kam es zu einer Höherstufung des Stadiums um zwei Punkte, dabei handelt es sich um Höherstufungen von Stadium II auf Stadium IV. Somit erhöhte sich im Falle einer Höherstufung das Spigelman Stadium um durchschnittlich 1,07 Punkte pro Patienten. In allen Fällen handelte es sich um auch

makroskopisch adenomverdächtige Papillen. Die Biopsie unauffälliger Papillen führte nicht zu höheren Spigelman Stadien.

Ungeachtet des makroskopischen Erscheinungsbildes der Papille führte die Einbeziehung der histopathologischen Befunde der Papillenbiopsien in die Spigelman Klassifikation zu einer signifikanten Höherstufung des Spigelman Stadiums ($p < 0,001$).

Der Einbezug der Größe von Papillenläsionen und der histopathologischen Befunde aus Papillenbiopsien in den Spigelman Score führte bei 28 von 193 (14,51 %) Patienten zu einer Höherstufung des Spigelman Stadiums (vgl. Tabelle 12). Dabei handelte es sich bei 26 Patienten um eine Höherstufung um eine Stufe: 0→I (n = 8), I→II (n = 6), II→III (n = 9), III→IV (n = 3). Bei zwei Patienten handelte es sich um eine Höherstufung um zwei Stufen: I→III (n = 1), II→IV (n = 1) (vgl. Abbildung 3). Somit erhöhte sich das Spigelman Stadium im Falle einer Höherstufung um durchschnittlich 1,07 Punkte pro Patienten.

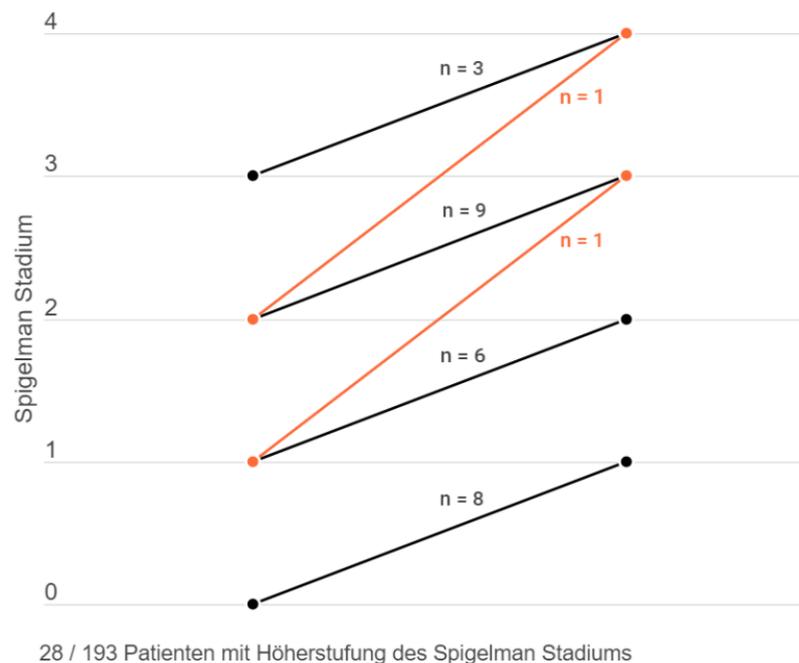


Abb. 3: Qualität der Höherstufungen des Spigelman Stadiums

Bei allen der 28 Patienten lag eine makroskopisch auffällige Papille vor. Lag bei einem Patienten eine auffällige Papille vor, so wurde im Laufe des Beobachtungszeitraums in

27,45 % (28 / 102) der Patienten eine Höherstufung des Spigelman Stadiums durch Einbeziehung der Papillenparameter beobachtet.

Der Einbezug der histopathologischen Ergebnissen einer Papillenbiopsie und der Größe einer Papillenläsion führte zu einer signifikanten Höherstufung des Spigelman Stadiums ($p < 0,001$).

Tab. 12: Höherstufungen des Spigelman Scores und Stadiums

	Spigelman Score	Spigelman Stadium	Höherstufung des Spigelman Stadiums
Upgrades	n (%)	n (%)	
Durch Größe	34/193 (17,62 %) Patienten mit ÖGD	22/193 (11,40 %) Patienten mit ÖGD	0→I (n = 8) I→II (n = 4) II→III (n = 7) III→IV (n = 3)
Durch Papillenbiopsie	20 / 117 (17,09 %) Patienten mit Papillenbiopsie	14 / 117 (11,96 %) Patienten mit Papillenbiopsie	0→I (n = 6) I→II (n = 2) II→III (n = 4) III→IV (n = 1) II→IV (n = 1)
Durch gemeinsame Betrachtung aller Parameter	41 / 193 (21,24 %) Patienten mit ÖGD	28 / 193 (14,51 %) Patienten mit ÖGD	0→I (n = 8) I→II (n = 6) II→III (n = 9) III→IV (n = 3) I→III (n = 1) II→IV (n = 1)

In den 14 Fällen eines bioptisch gesicherten Papillenadenoms trotz makroskopisch unauffälliger Papille käme es in einem Fall (7,14 %) zu einer Erhöhung des Spigelman Scores, wobei das Spigelman Stadium davon unbeeinflusst blieb. Es handelte sich bei dem Papillenadenom um eine LGD.

Der Einbezug der Papillenbiopsie bei makroskopisch unauffällig erscheinender Papille führte nicht zu einer signifikanten Höherstufung des Spigelman Stadiums.

Von den insgesamt 28 Patienten mit einer Höherstufung des Spigelman Stadiums hätten sich 22 von 28 Höherstufungen (78,57 %) allein aus der Betrachtung der Größe der Papillenläsion und 14 von 28 (50 %) allein aus der Einbeziehung des Biopsieresultats ergeben.

Präsentierten sich Patienten mit einer auffälligen Papille, so führte dies in 21,56 % (22 / 102) der Fälle zu einer Höherstufung des Spiegelman Stadiums.

3.2.4 Komplikationen in Folge von Papillenbiopsien

Von den insgesamt 218 ÖGDs mit Entnahme einer Papillenbiopsie kam es in zwei Fällen (0,92 %) zu Komplikationen, die aber nicht sicher in unmittelbaren Zusammenhang mit der Papillenbiopsie standen. Dabei handelte es sich in einem Fall um eine Pankreatitis (in Folge einer papillären Polypenabtragung mit Unterspritzung und ohne Papillotomie) und in einem weiteren Fall um abdominelle Schmerzen (in Folge einer in derselben Sitzung durchgeführten endoskopischen Mukosaresektion eines Duodenalpolypen) (vgl. Tabelle 13).

Tab. 13: Komplikationen nach Papillenbiopsie

Komplikationen nach Papillenbiopsie	n (%)
Patienten mit Komplikationen	2 / 218 (0,92 %)
Abdominelle Schmerzen	2 / 218 (0,92 %)
Pankreatitis	1 / 218 (0,46 %)

3.3 Papillektomien

3.3.1 Allgemeine Daten

Bei 23 Patienten wurde im Rahmen einer ERCP eine Papillektomie durchgeführt, das entspricht 11,92 % aller Patienten. 14 Papillektomien wurden im UKB durchgeführt und weitere neun Papillektomien wurden extern durchgeführt. Von den im UKB durchgeführten Papillektomien erfolgten neun (64,29 %) mittels en-bloc Verfahren und fünf (35,71 %) mittels piece-meal Verfahren (vgl. Tabelle 14). Sieben Papillektomien (50 %) erfolgten mit Unterspritzung und sieben weitere (50 %) ohne Unterspritzung. In 13 Fällen (92,86 %) erfolgte die Abtragung mittels heißer Schlinge, in einem Fall mit kalter Schlinge (7,14 %). Eine Papillotomie erfolgte in acht von 14 Papillektomien (57,14 %), in sechs Fällen (42,86 %) wurde keine Papillotomie durchgeführt. Stents in den Pankreasgang / Gallengang / in Pankreas- und Gallengang wurden in zwei (14,29 %) /

einem (7,14 %) / neun (64,29 %) Fällen eingebracht. In zwei Fällen (14,29 %) wurden keine Stents eingelegt.

Tab. 14: Endoskopische Papillektomien

		n (%)
Verfahren	En-bloc	9 (64,29 %)
	Piece-meal	5 (35,71 %)
Unterspritzung	Ja	7 (50,00%)
	Nein	7 (50,00 %)
Schlinge	Heiß	13 (92,86 %)
	Kalt	1 (7,14 %)
Stents	Pankreasgang	2 (14,29 %)
	Gallengang	1 (7,14 %)
	Beide	9 (64,29 %)
	Kein Stent	2 (14,29 %)
Papillotomie	Ja	8 (57,14 %)
	nein	6 (42,86 %)

3.3.2 Komplikationen

Unter den 14 Patienten bei denen im UKB eine Papillektomie durchgeführt wurde, kam es bei neun Patienten (64,29 %) zu Komplikationen (vgl. Tabelle 15). Dabei handelte es sich in acht Fällen (57,14 %) um abdominelle Schmerzen, in zwei Fällen (14,29 %) um akute Blutungen, in zwei Fällen (14,29 %) um verzögert auftretende Blutungen, in sechs Fällen (42,86 %) um eine Pankreatitis. Von den Patienten, die in Folge der endoskopischen Papillektomie eine Pankreatitis entwickelten, erhielten vor dem Eingriff alle Patienten eine Pankreatitisprophylaxe. Bei 3 / 6 Patienten erfolgte im Rahmen des Eingriffs die Einlage von Stents in den Ductus pancreaticus und Ductus choledochus, bei 2 / 6 Patienten erfolgte die Einlage eines Stents in den Ductus pancreaticus. 1 / 6 Patienten wurde nicht mit prophylaktischen Stents versorgt. Eine Perforation trat in keinem der Fälle auf. Patienten mit Komplikationen nach Papillektomie hatten eine mittlere Krankenhausverweildauer von 6,56 Tagen (SD 3,47; range: 3 - 14).

Tab. 15: Komplikationen nach endoskopischer Papillektomie

Komplikationen		n (%)
Gesamt		9 (64,29 %)
Abdominelle Schmerzen		8 (57,14 %)
Blutungen	Akut	2 (14,29 %)
	Verzögert	2 (14,29 %)
Pankreatitis	Gesamt	6 (42,86 %)
	Unter Pankreatitisprophylaxe	6
	Ohne Pankreatitisprophylaxe	0
	Unter Stent in Pankreasgang	2
	Unter Stent in Pankreas- und Gallengang	3
	Ohne Stent-Einlage	1
Perforation		0 (0,00 %)

3.3.3 Residuen und Rezidivereignisse nach Papillektomie

Von der Gesamtheit aller 23 Patienten, bei denen eine Papillektomie durchgeführt wurde, blieben elf Patienten (47,82 %) bis zum Ende des Beobachtungszeitraums ohne Anzeichen eines Residuums oder Rezidivs eines Papillenadenoms. Zwölf Patienten zeigten ein Residualadenom oder Rezidiv.

In der Gruppe von Patienten bei denen die Papillektomie im UKB durchgeführt wurde, zeigten sechs Patienten (42,86 %) ein Residuum. Bei einem Patienten (7,14 %) wurde 19,2 Monate nach Papillektomie ein Rezidiv beobachtet. Sieben Patienten (50 %) wiesen weder ein Adenomresiduum noch Adenomrezidiv auf (vgl. Tabelle 16).

Tab. 16: Rezidive und Residuen nach Papillektomie

		n (%)
Papillektomien gesamt		23
	Rezidiv / Residuum	12 (52,17 %)
	Rezidiv- und Residuumsfrei	11 (47,82 %)
Papillektomien UKB		14
	Residuum	6 (42,86 %)
	Rezidiv	1 (7,14 %)
	Rezidiv- und Residuumsfrei	7 (50,00 %)

3.3.4 Reintervention bei Residuum / Rezidiv nach Papillektomie

Zwölf Patienten zeigten nach Papillektomie ein Residualadenom oder Rezidiv, davon unterliefen sieben Patienten eine Reintervention. In Folge eines Residualadenoms nach im UKB erfolgter Papillektomie wurde bei zwei Patienten eine Nachresektion mit RFA, in einem Fall eine kombinierte Nachresektion mit RFA und Papillektomie und bei zwei Patienten eine alleinige RFA durchgeführt. In einem Fall erfolgte keine Intervention. Insgesamt wurden in dieser Kohorte drei Nachresektionen, fünf RFA und eine erneute Papillektomie durchgeführt.

In Folge eines Rezidivs wurden in einem Fall eine Nachresektion des Adenoms durchgeführt, wobei sich bei einem Patienten der Verdacht auf ein Adenokarzinom der Papilla duodeni major auftrat und die Indikation zur operativen Intervention gestellt wurde. In einem Fall wurde eine Nachresektion und RFA durchgeführt. Vier Rezidive blieben ohne weitere Intervention (vgl. Tabelle 17).

Insgesamt wurden fünf Nachresektionen, eine erneute Papillektomie und sechs RFA durchgeführt. Fünf Patienten verblieben ohne Intervention

Tab. 17: Reintervention nach Papillektomie

Reintervention	n (%)
Nachresektion	5 / 12 (41,67 %)
Erneute Papillektomie	1 / 12 (8,33 %)
RFA	6 / 12 (50,00 %)
Patienten ohne Intervention	5 / 12 (41,67 %)

3.3.5 Komplikationen nach endoskopischer Reintervention

Von den zwölf Patienten, die ein Adenomresiduum oder Adenomrezidiv nach Papillektomie zeigten, wurden bei fünf Patienten eine Intervention in Form von Nachresektion oder erneuter Papillektomie durchgeführt. Davon entwickelten vier Patienten (80 %) Komplikationen. In drei Fällen (60 %) traten abdominelle Schmerzen auf, in einem Fall (20 %) trat eine akute Blutung auf, in zwei Fällen (40 %) kam es zu verzögerten Blutungen und in zwei Fällen (40 %) entwickelte sich eine Pankreatitis, wobei die betroffenen Patienten unter Pankreatitisprophylaxe standen. Eine Perforation des

Duodenums trat nicht auf. Die mittlere Krankenhausverweildauer in Folge der genannten Komplikationen betrug 7,20 Tage (SD 6,55; range: 2 - 20) (vgl. Tabelle 18).

Tab. 18: Komplikationen nach Nachresektion / erneuter Papillektomie

Komplikation	n (%)
Gesamt	4 / 5 (80,00 %)
Abdominelle Schmerzen	3 / 5 (60,00 %)
Akute Nachblutung	1 / 5 (20,00 %)
Verzögerte Nachblutung	2 / 5 (40,00 %)
Pankreatitis (unter Pankreatitisprophylaxe)	2 / 5 (40,00 %)
Pankreatitis (ohne Pankreatitisprophylaxe)	0 / 5 (0,00 %)
Perforation Duodenum	0 / 5 (0,00 %)

3.3.6 Komplikationen in Folge von RFA

Insgesamt wurden sechs RFA als Intervention bei einem Residuum oder Rezidiv nach endoskopischer Papillektomie durchgeführt. Vier Patienten (67 %) entwickelten eine Pankreatitis (vgl. Tabelle 19). Die mittlere Verweildauer nach Pankreatitis in Folge einer RFA betrug 12 Tage (SD 7,52; range: 4 - 20) (vgl. Tabelle 20).

Tab. 19: Pankreatitis nach RFA

Komplikation	n (%)
Pankreatitis nach RFA	4 / 6 (66,67 %)
Unter Pankreatitisprophylaxe	3 / 4
Ohne Pankreatitisprophylaxe	1 / 4

Tab. 20: Krankenhausverweildauer bei Komplikationen

Komplikation	Durchschnittliche Krankenhausverweildauer bei Komplikation pro Patienten [d] (SD; range)
nach Papillektomie (UKB)	6,56 (3,47; 3 - 14)
nach Nachresektion / erneuter Papillektomie bei Residuum / Rezidiv	7,20 (6,55; 2 - 20)
nach RFA	12,00 (7,52; 4 - 20)

3.4 Papillenkarcinome

Bei zwei Patienten wurde die Diagnose eines Adenokarzinoms der Papilla duodeni major gestellt. Es handelte sich dabei um Adenokarzinome der Stadien pT1a, pN0 (0/24), L0, V0, Pn0, R0 und pT2, pN0, R0. Bei beiden Patienten wurde die Indikation zur operativen Versorgung gestellt und eine Dünndarmresektion durchgeführt. Somit trat ein Papillenkarcinom in 0,94 % aller Patienten auf. Davon war ein Fall aus der Gruppe der Patienten mit mindestens einer am UKB durchgeführten ÖGDs, das entspricht 0,52 % der Patienten dieser Gruppe.

4. Diskussion

4.1 Einordnung der Ergebnisse

4.1.1 Prävalenz von Papillenadenomen bei FAP-Patienten

Die schon in zahlreichen Studien belegte hohe Auftretenswahrscheinlichkeit von Papillenadenomen konnte auch in unserem Patientenkollektiv bestätigt werden. Bei 46,11 % aller Patienten bzw. 76,07 % aller biopsierten Patienten wurde ein Papillenadenom nachgewiesen. Dies steht im Einklang mit Daten aus vergleichbaren Studien, welche die Prävalenz von Papillenadenomen von 31 % bis 81 % angeben (Cordero-Fernández et al., 2009; Spigelman et al., 1989).

In unserer Studie zeigten sich makroskopisch adenomverdächtige Papillen bei 52,85 % aller Patienten. 91,18 % dieser Patienten erhielten eine Papillenbiopsie, wobei in 86,02 % ein Adenom nachgewiesen werden konnte. Diese Befunde bestätigen die Erkenntnisse aus anderen Studien, welche in 83,33 % bis 94,2 % der Biopsien auffälliger Papillen ein Adenom nachwiesen (Burke et al., 1999; Church et al., 1992; Mehta et al., 2021).

Die Biopsie einer sich endoskopisch unauffällig präsentierenden Papille zeigte in unserer Studie in 10,26 % der Indexbiopsien ein Papillenadenom. Im Laufe des Beobachtungszeitraums konnten einige dieser Papillenadenome auch makroskopisch festgestellt werden, sodass sich am Ende des Beobachtungszeitraumes noch 7,69 % der biopsierten Patienten ein Adenom trotz makroskopisch unauffälliger Papille zeigten.

In der Literatur liegt dieser Anteil bei 5,9 % bis 29 % in Studien aus den Jahren 2009 bis 2021 und bei 36 % bis 52 % in Studien aus dem Zeitraum von 1992 bis 1999 (Bertoni et al., 1997; Burke et al., 1999; Church et al., 1992; Cordero-Fernández et al., 2009; Mehta et al., 2021; Sourrouille et al., 2017). Eine mögliche Ursache dieses Verteilungsmusters könnte in den Zeiträumen der Studiendurchführung begründet sein. Der Einsatz moderner Technologien im Rahmen von Endoskopien erlaubt die bessere Detektion von Papillenadenomen und kann dazu führen, dass die makroskopische Identifikation von Adenomen leichter ist und die Rate von Papillenadenomen bei makroskopisch unauffälliger Papille sinkt.

Unsere Daten unterstreichen die Relevanz der Papille als Manifestationsort von Adenomen im Rahmen einer FAP-Erkrankung. Dabei gab es bei 13,95 % der Adenome zum Zeitpunkt der Indexbiopsie und bei 10,11 % der Adenome während des Gesamtbeobachtungszeitraumes keinen Hinweis auf eine adenomatöse Veränderung der Papille in der makroskopischen Beurteilung.

Unsere Studie demonstriert, dass wiederholte Vorsorgeuntersuchungen die Sensitivität, Spezifität sowie die Vorhersagewerte der endoskopischen Beurteilung der Papille hinsichtlich des Vorliegens eines Adenoms verbessern. Die visuelle Identifikation von Papillenadenomen im Rahmen endoskopischer Untersuchungen zeigte zum Zeitpunkt der Indexbiopsie bzw. unter Betrachtung des Gesamtzeitraums eine Sensitivität von 86,04 % bzw. 89,89 %, eine Spezifität von 51,61 % bzw. 53,57 %, einen positiv prädiktiven Wert von 83,15 % bzw. 96,02 % und einen negativ prädiktiven Wert von 57,14 % bzw. 62,50 %.

37,50 % der Biopsien makroskopisch unauffälligen Papillen zeigten ein Adenom mit zum Teil fortgeschrittener Histologie. Die rein endoskopische Beurteilung reicht zur sicheren Beurteilung der Papille daher nicht aus, sondern bedarf der zusätzlichen histopathologischen Untersuchung eines Biopsates. Da in unserer Studie die Biopsie unauffälliger Papillen keinem standardisierten Schema folgte und die Indikationsstellung des jeweiligen Untersuchers aus unseren Daten nicht ersichtlich war, wird eine prospektive Studie benötigt.

Des Weiteren muss die begrenzte Sensitivität von Papillenbiopsien beachtet werden. In der Studie von Lee et al. (2021) zeigten 37,8 % der Papillen im Zuge der endoskopischen Papillektomie ein höhergradige Pathologie auf, die in der vorherigen Papillenbiopsie histopathologisch nicht erkannt worden war.

4.1.2 Assoziation von Papillenadenomen mit verschiedenen Parametern

Zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für Papillenadenome wurde das Auftreten von Papillenadenomen mit verschiedenen Parametern auf mögliche Korrelationen überprüft. Dabei konnte eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten eines Papillenadenoms und dem Vorliegen eines fortgeschrittenen Spigelman

Stadiums (Stadium III- oder IV) nachgewiesen werden. Die Analyse der einzelnen Variablen der Spigelman Klassifikation ergab, dass die Anzahl der duodenalen Polypen einen signifikanten Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Papillenadenoms hatte, während die anderen Parameter (Größe, Histologie und Dysplasiegrad der duodenalen Polypen) keinen signifikanten Effekt zeigten. Diese Erkenntnisse stehen in Einklang mit der Studie von Burke et al. (1999), welche eine signifikant höhere Rate an Papillenadenomen bei steigender Anzahl duodener Polypen aufzeigen konnte. In der Studie von Thiruvengadam et al. (2019), welche den Zusammenhang zwischen Spigelman Stadium IV und dem Auftreten von Papillenkarzinomen beleuchtete, konnte jedoch kein Zusammenhang festgestellt werden: 75 % der betroffenen Patienten wiesen kein Spigelman Stadium IV auf. Angesichts der Tatsache, dass Papillenadenome als Vorläuferläsionen von Papillenkarzinomen zu verstehen sind, erscheinen diese Daten widersprüchlich. Es wird deutlich, dass die Identifikation von Patienten mit fortgeschrittenem Spigelman Stadium zur Abschätzung des papillären Adenomrisikos zwar geeignet sein mag, zur alleinigen optimalen Prävention von Papillenkarzinomen jedoch nicht ausreichend ist.

In der weiteren Betrachtung unserer Studie waren Alter, Geschlecht und BMI nicht signifikant mit dem Auftreten eines Papillenadenoms assoziiert. Der von Sourrouille et al. (2017) geäußerte Vorschlag zur Berücksichtigung des Alters im Zuge der Implementation einer neuen, die Papille inkludierenden Klassifikation scheint unter Betrachtung unserer Ergebnisse daher nicht zielführend zu sein. Gutierrez Sanchez et al. (2018) zeigte zudem, dass bereits 13,04 % der Kinder (Altersdurchschnitt 13,6 Jahre) Papillenadenome aufwiesen. Dies bekräftigt die Annahme, dass eine frühzeitige Überwachung der Papilla duodeni major wichtig ist.

4.1.3 Sicherheit von Papillenbiopsien

Die rein visuelle Beurteilung von Papillenadenomen ist mit dem Wissen über das Auftreten von Adenokarzinomen bei Papillenadenomen ohne makroskopischen Anhalt auf Malignität nicht ausreichend (Mehta et al., 2021). Obwohl die Entnahme von Biopsien ein obligater Schritt in der Diagnostik und Risikobewertung von Adenomen darstellt, ist unsere Studie nach der Veröffentlichung von Mehta et al. (2021) erst die zweite Studie, welche

die Sicherheit von Papillenbiopsien bei FAP-Patienten beleuchtet. Die Komplikationsrate nach Papillenbiopsien stellte sich mit 0,92 % als sehr gering dar. Abdominelle Schmerzen traten bei 0,92 % der Biopsien (zwei Patienten) auf. Eine Pankreatitis infolge von Papillenbiopsien entwickelte sich bei 0,46 % der Biopsien (ein Patient). Bei beiden Patienten lag die Ursache jedoch vermutlich an der in derselben Untersuchung durchgeführten endoskopischen Mukosaresektion eines duodenalen Adenoms bzw. der Abtragung eines papillären Adenoms und ist somit nicht alleinig auf die Biopsieentnahme aus der Papille zurückzuführen. Diese Daten bestätigen die Ergebnisse aus der Studie von Mehta et al. (2021), welche ein Pankreatitisrisiko nach Papillenbiopsie von 0,34 % ermittelte. Empfehlungen auf den Verzicht von Routinebiopsien unter Verweis auf das konsekutive Pankreatitisrisiko, wie von Yang et al. (2020) geäußert, werden durch unsere Daten nicht gestützt. Routinebiopsien bergen kein relevantes Risiko und können gerade hinsichtlich der Prävalenz von Papillenadenomen bei unauffälligen Papillen von Bedeutung sein. Die Frage der klinischen Relevanz von Routinebiopsien der Papille muss jedoch diskutiert werden, insbesondere mit Hinblick auf die Tatsache, dass Biopsien makroskopisch unauffälliger Papillen nur äußerst selten zu einer Höherstufung des Spigelman Stadiums führen.

4.1.4 Berechnung eines alternativen modifizierten Spigelman Scores

Die Berechnung eines alternativen modifizierten Spigelman Scores, welcher die Größe, Histologie und den Dysplasiegrad eines Papillenadenoms miteinbezieht, führte zu einer signifikanten Höherstufung der Spigelman Stadien, sowohl bei Betrachtung der Parameter im Einzelnen als auch in Kombination derer. 14,51 % der Patienten würden unter Berücksichtigung der Papille eine Höherstufung des Spigelman Stadiums bewirken. Bei allen der 28 Patienten lag eine makroskopisch auffällige Papille vor.

In der Studie von Mathus-Vliegen et al. (2011) mit einem vergleichsweise kleinen Patientenkollektiv von 32 Patienten und insgesamt 210 Endoskopien kam es bei 14,76 % der Endoskopien bzw. 6,25 % der Patienten zu Höherstufungen des Spigelman Stadiums durch Einbeziehung von Größe und Biopsieresultat eines Papillenadenoms. Die im Vergleich zu unserer Studie höhere Rate an Höherstufungen pro Endoskopien bei gleichzeitig niedrigerer Rate pro Patienten könnte sich aus dem höheren Verhältnis von

Endoskopien pro Patienten ergeben (210 Endoskopien bei 32 Patienten versus 759 Endoskopien bei 193 Patienten in unserer Studie).

Die Daten von Mehta et al. (2021) zeigten für 13,19 % (36 / 273) der Patienten eine Höherstufung des Spigelman Stadiums, verglichen mit 14,51 % in unserer Studie. Bei Patienten mit makroskopisch auffälliger Papille kam es in unserer Studie bei 27,45 % der Patienten verglichen mit 9,29 % der Biopsien bei Mehta et al. (2021) zu einer Höherstufung des Spigelman Stadiums. Während bei Mehta et al. (2021) 2,75 % der makroskopisch unauffälligen Papillen höhergestuft wurden, konnten wir in unserer Studie keine Auswirkung auf das Spigelman Stadium bei unauffälligen Papillen nachweisen. Dabei ist anzumerken, dass sich die Ergebnisse der beiden zuletzt genannten Fragestellungen bei Mehta et al. (2021) auf die Gesamtheit der Papillenbiopsien und nicht, wie in unserer Studie, auf die Anzahl der Patienten bezieht. Die Vergleichbarkeit der Daten ist somit begrenzt. Da mehrere Papillenbiopsien pro Patienten eine verbundene Stichprobe darstellen und die Wahrscheinlichkeit, das Ergebnis aus vorherigen Biopsien zu reproduzieren erhöht ist, wurde in unserer Studie maximal eine Papillenbiopsie pro Patienten gewertet. Eine weitere Erklärung für die Diskrepanz der Auftretenswahrscheinlichkeiten von Adenomen bei unauffälligen Papillen liegt in den Unterschieden der Stichprobengröße (546 Biopsien unauffälliger Papillen bei Mehta et al. (2021) versus 37 Biopsien in unserer Studie).

In unserer Studie handelte es sich bei 92,86 % (26 / 28) der betroffenen Patienten um die Höherstufung um ein Stadium. 7,14 % (2 / 28) der Patienten würden um zwei Stadien heraufgestuft werden. Insgesamt befänden sich vier Patienten durch Anwendung des alternativen modifizierten Spigelman Scores in einer Spigelman Stadium IV Situation, das entspricht 11,50 % der Patienten mit einer Änderung des Spigelman Stadiums. Dies zog die Erwägung von weiterführenden Präventionsmaßnahmen nach sich, wobei bei 2 / 193 (1,04 %) Patienten die Indikation zur präventiven Duodenektomie gestellt wurde.

Ähnliche Ergebnisse zeigen auch die Ergebnisse von Mehta et al. (2021), wobei es sich in 97,22 % der Fälle um eine Höherstufung um ein Stadium handelte, davon neun Fälle (25 % der Höherstufungen) mit einer Änderung von Stadium III auf Stadium IV. Infolgedessen wurden bei 3,30 % der Patienten eine prophylaktischen Duodenektomie in Erwägung gezogen und in 1,83 % der Patienten durchgeführt. In der Studie von

Mathus-Vliegen et al (2011) handelte es sich in zwei von zwei Fällen um eine Höherstufung von Stadium II auf Stadium IV.

Die Daten aus unseren Studien reihen sich sinnvoll in die vorliegenden Ergebnisse von Mathus-Vliegen et al. (2011) und Mehta et al. (2021) ein. Dabei scheint vor allem der Vergleich mit letzterer Studie interessant, da Dauer und Zeitraum der Studie nahezu übereinstimmen und auch die Größe des Patientenkollektivs in einer ähnlichen Größenordnung liegt. In der Zusammenschau der Ergebnisse der drei Studien lässt sich erkennen, dass eine Höherstufung bei circa 5 % bis 15 % der Patienten auftrat. Dabei handelte es sich um Änderungen des Spigelman Stadiums um ein bis zwei Stadien. Die Höherstufungen führten in 10 % (unsere Studie) bzw. 25 % (Mehta et al., 2021) der Fälle zu einem Spigelman Stadium IV. Daraus ergab sich in circa 1 % der Patienten die Indikation zu prophylaktischen operativen Interventionen. Die Höherstufungen traten mit wenigen Ausnahmen bei makroskopisch auffälligen Papillen auf. Nur circa 0 - 3 % der in der ÖGD als normal eingestuften Papillen zeigten eine Änderung des Spigelman Stadiums bei Inklusion der Ergebnisse aus der Papillenbiopsie in die Berechnung des Spigelman Scores.

4.1.5 Anwendung der alternativen modifizierten Spigelman Klassifikation

Die Forderung der Inklusion von Papillenparametern in die Spigelman Klassifikation aufgrund fehlender Korrelation dieser mit dem ampullären Karzinomrisiko wurde im Rahmen unserer Studie untersucht (Latchford et al., 2009). Wir konnten in Übereinstimmung mit anderen Studien zeigen, dass es bei Inklusion der Papille in die Spigelman Klassifikation zu signifikanten Höherstufungen des Spigelman Stadiums kommt. Diese Auswirkung belegt zwar den Einfluss auf die Risikoeinstufung von Patienten und die Festlegung von Vorsorgeintervallen. Allerdings liegen bisher keine Daten über den Nutzen der Inklusion der Papille in die Spigelman Klassifikation vor. Ob die alternative Spigelman Klassifikation zuverlässig Patienten mit erhöhtem Risiko für Papillenkarcinome identifiziert und die Prävalenz dieser senkt, muss Gegenstand zukünftiger Forschung werden. Ebenso lassen sich keine Aussagen darüber treffen, ob die Anwendung der alternativen Spigelman Klassifikationen zum Monitoring der Papille anderen Vorsorgestrategien überlegen ist.

Neben einer Größe > 10 mm stellen villöse Adenome und HGD die wichtigsten bisher bekannten Risikofaktoren für den Progress zu einem Adenokarzinom dar (Kashiwagi et al., 1994; Latchford et al., 2009; Tischoff und Tannapfel, 2021). Die Verwendung dieser Kriterien zur Identifizierung von Risikopatienten, wie es bei Inklusion der Papillenparameter in die Spigelman Klassifikation realisiert wird, scheint also sinnvoll zu sein. Somit könnte die Anwendung der alternativen Spigelman Klassifikation präziser sein als die Empfehlungen mancher Leitlinien. So stützt die Leitlinie der ESGE beispielsweise Empfehlungen zu Vorsorgeintervallen alleinig auf die Größe von Papillenadenomen, wobei histopathologische Ergebnisse einer Papillenbiopsie keine Berücksichtigung finden (van Leerdam et al., 2019).

Die Inklusion der Papille in die Spigelman Klassifikation birgt jedoch nicht nur einen potenziellen Vorteil zur Risikobewertung der Papillenregion. Thiruvengadam et al. (2019) zeigten zum einen, dass nicht alle der vier Spigelman Kriterien gleichermaßen mit dem Auftreten eines Duodenalkarzinoms korrelieren. Zum anderen konnte nachgewiesen werden, dass fortgeschrittene Papillenadenome (tubulovillöse / villöse Histologie und HGD) signifikant häufiger bei Patienten mit Duodenalkarzinom auftreten. Falls diese Daten durch weitere Studien validiert werden können, scheint die Überarbeitung der Spigelman Klassifikation inklusive der Berücksichtigung von Papillenadenomen zur duodenalen Risikostratifizierung von Vorteil zu sein (Thiruvengadam et al., 2019).

Bezüglich der Anwendung der alternativen Spigelman Klassifikation zum Management ampullärer Adenome stellt sich jedoch die Frage, ob die Vorsorgeintervalle der duodenalen Polyposis auch auf die Papille übertragbar sind.

Papillenkarcinome traten in der Studie von Latchford et al., (2009) im Durchschnitt bei einem Spigelman Stadium II auf, wurden jedoch auch bei Spigelman Stadium 0 und I beobachtet. Ebenso schilderte Mehta et al. (2021) einen Fall eines Patienten mit Adenokarzinom der Papille bei einer Spigelman Stadium 0 Situation. Somit ist das Auftreten von ampullären Malignitäten nicht zwingend mit einer (ausgeprägten) duodenalen Polyposis einhergehend. Der Effekt des Einbezugs der Papillenparameter in die Spigelman Klassifikation führt im Falle einer Höherstufung im Großteil der Fälle um eine Höherstufung um ein oder zwei Stadien. Ist die duodenale Polyposis allerdings gering, führt auch ein ausgeprägter Papillenbefall nicht zwangsläufig zu einer Einstufung

als Hochrisikopatient. So besteht bei alleiniger Anwendung des Spigelman Scores die Gefahr, dass Vorsorgeintervalle nicht eng genug gewählt und Therapieoptionen nicht früh genug in Betracht gezogen werden. Die gesonderte Beurteilung von Papille und Duodenum mit an die Besonderheit der anatomischen Lokalisation der Läsion angepassten Risikobeurteilung und Präventionsregime könnte von Vorteil sein. Einen solchen Ansatz verfolgt die Leitlinie der BSG, welche sich bei der Klassifikation von Papillenadenomen auf die Empfehlungen zu Vorsorgeintervallen von Kashiwagi et al. (1994) und Latchford et al. (2009) beruft (Monahan et al., 2020). Für die Auswahl des Vorsorgeintervalls erfolgt die getrennte Beurteilung von Duodenum und Papille, wobei das sich daraus ergebende kürzere der beiden Vorsorgeintervalle das Management des Patienten festlegt. Die Konsens-basierte Empfehlung des FAP-Konsortiums aus dem Jahr 2023 nimmt ebenfalls Abstand von der Anwendung der Spigelman Klassifikation und prüft im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen Studie einen neuen Leitfaden zur risikogerechten Vorsorge des oberen GIT. Zum aktuellen Zeitpunkt steht eine Validierung dieser Empfehlung noch aus. Ob die beschriebenen Ansätze, einschließlich der von uns geprüften Anwendung der alternativen Spigelman-Klassifikation, eine Überlegenheit in Bezug auf die Detektion von Adenomen und Malignomen sowie das Gesamtüberleben bieten, muss in prospektiven Studien weiter untersucht werden (Aelvoet et al., 2023). Ebenso muss der Nutzen der aktuell angewandten Vorsorgeintervalle validiert werden. Dafür ist ein tiefgreifenderes Verständnis über den zeitlichen Ablauf der Entstehung von Papillenadenomen notwendig.

4.1.6 Endoskopische Papillektomien

Endoskopische Papillektomien erwiesen sich in unserer Studie als risikoreicher Eingriff. Die Komplikationsrate liegt mit 64,29 % deutlich höher als in vorausgehenden Studien, welche mit 10,2 % bis 41 % beschrieben wurde (Angsuwatcharakon et al., 2020; Roos et al., 2021) Die Anzahl von durchgeführten Papillektomien liegt bei unserer Studie mit 14 Papillektomien am niedrigsten, verglichen mit 15 bis 103 durchgeführten Interventionen in der verglichenen Literatur (Catalano et al., 2004; Gluck et al., 2015).

Auffallend ist vor allem die hohe Rate an Pankreatitiden in Folge endoskopischer Papillektomien. 42,86 % der Patienten entwickelten eine Pankreatitis, verglichen mit

Prävalenzen $\leq 20\%$ in der Literatur (Angsuwatcharakon et al., 2020; Catalano et al., 2004; Gluck et al., 2015; Lee et al., 2021; Ma et al., 2014; Roos et al., 2021; van Leerdam et al., 2019). Von den sechs Patienten unserer Studie, die eine Pankreatitis nach Papillektomie entwickelten, standen alle Patienten unter Pankreatitisprophylaxe und bei fünf von sechs Patienten erfolgte der Einsatz prophylaktischer Stents in den Pankreasgang.

Perforationen des Duodenums im Zuge einer endoskopischen Papillektomie traten in der Untersuchung unserer Patientengruppe nicht auf, verglichen mit bis zu 3,40 % in der Studie von Angsuwatcharakon et al. (2020). Akute Blutungen traten bei 14,29 % der Fälle auf. Nachblutungen zeigten sich bei 14,29 %, vergleichbar mit 3,80 % bis 21 % in der Literatur (Ma et al., 2014; Roos et al., 2021). 57,14 % der Patienten gaben abdominelle Schmerzen nach endoskopischer Papillektomie an. In vorherigen Daten wurde die Auftretenswahrscheinlichkeit mit bis zu 8 % beziffert und liegt damit deutlich unter unseren Ergebnissen (van Leerdam et al., 2019). Aus den Komplikationen ergaben sich prolongierte Krankenhausaufenthalte von durchschnittlich 6,56 Tagen (SD 3,47 Tage; range: 3 - 14).

47,82 % der Papillektomien verliefen erfolgreich, ohne Anzeichen eines Residuums oder Auftreten eines Rezidivs. Der Vergleich mit anderen Studien ist aufgrund fehlender Informationen über das genaue Management von Nachsorgeverfahren nur begrenzt möglich. Residuen nach Papillektomie traten mit 42,86 % häufiger auf, als bei Angsuwatcharakon et al. (2020), welcher eine Rate von 17,20 % beschrieb. Rezidive traten in unserer Studie bei 7,14 % der Patienten nach durchschnittlich 5,3 Monaten auf. Andere Studien zeigen Rezidivereignisse nach endoskopischer Papillektomie bei FAP Patienten von 58,30 % nach durchschnittlich 38,30 Monaten und 66,67 % nach durchschnittlich 28 Monaten (Gluck et al., 2015; Ma et al., 2014). Auffallend ist der vergleichsweise frühe Zeitpunkt unserer Rezidivereignisse. Wobei angemerkt werden muss, dass der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum unserer Studie mit 19,57 Monaten deutlich kürzer als in den oben genannten Studien war (84,50 Monate bzw. 53 Monate). Weiterhin spielt die Größe von Papillenadenomen bei Papillektomie eine Rolle, wobei Adenome > 10 mm mit einer höheren Rezidivrate verbunden sind (Ma et al., 2014).

Die durchschnittliche Größe von Papillenadenomen bei Papillektomie wurde in unserer Studie nicht gesondert aufgeschlüsselt.

4.1.7 Management von Residuen / Rezidiven nach endoskopischer Papillektomie

Patienten unterliefen im Falle eines Residuums oder Rezidivs nach endoskopischer Papillektomie je nach Indikationsstellung eine endoskopische Nachresektion, erneute endoskopische Papillektomie oder RFA. Fünf Patienten erhielten im Beobachtungszeitraum keine weitere Intervention. Das hohe Risiko von Interventionen an der Papille zeigt sich auch bei der Nachbehandlung papillektomierter Patienten.

Nachresektionen und erneute endoskopische Papillektomien waren mit einer Komplikationsrate von 80 % verbunden und bargen damit sogar ein höheres Risiko als die initiale endoskopische Papillektomie (64,29 %). Während das Risiko bei Nachbehandlung im Vergleich zur initialen Papillektomie für abdominelle Schmerzen (60 % versus 57,14 %), Pankreatitis (40 % versus 42,86 %) und duodenale Perforation (keine Fälle) im ähnlichen Bereich lag, zeigte sich ein Unterschied vor allem bei dem Blutungsrisiko mit 60 % bei Nachbehandlung versus 28,57 % nach initialer Papillektomie. Die Krankenhausverweildauer in Folge von Komplikationen ist vergleichbar mit der nach initialer Papillektomie (7,20 Tage versus 6,56 Tage).

Die Behandlung von Residuen und Rezidiven nach endoskopischer Papillektomie mit RFA zeigte sich bei uns als komplikationsreiches Verfahren mit Pankreatitiden in 66,67 % der Fälle. Die Studienlage zu der Problematik ist spärlich. Die Veröffentlichungen von Rustagi et al. (2017) und Camus et al. (2018) geben Komplikationsraten von 43 % bzw. 40 % an mit dem Auftreten einer Pankreatitis in 15 % bzw. 7,14 % der Fälle. Das Risiko einer Pankreatitis lag in unserer Studie somit deutlich höher. Die Krankenhausverweildauer im Zuge von Komplikationsereignissen nach RFA lag mit 12 Tagen (SD 7,52; range: 4 – 20) wesentlich höher als nach endoskopischer Papillektomie oder Nachresektionen von Papillenadenomen. Zu beachten ist die geringe Anzahl durchgeführter RFA in unserer Studie: Sechs Patienten im Vergleich zu 14 bzw. 20 Patienten in den oben genannten Studien. Die Inklusion zum Teil verschiedener

Komplikationen in die Berechnung des Komplikationsrisikos verringert ebenfalls die Vergleichbarkeit der Studien.

Der Einsatz von RFA muss unter Berücksichtigung des hohen Komplikationsrisikos im Vergleich zum Nutzen sorgfältig abgewogen werden. In einer Studie von Choi et al. (2021) wurde der Einsatz von temperaturkontrollierter RFA untersucht. Dabei soll die gezieltere Anwendung von Hitze das Risiko des Eingriffs senken. Bei gleicher Effektivität im Vergleich zur herkömmlichen RFA zeigte sich eine höhere Sicherheit mit einer vergleichsweise niedrigen Komplikationsrate von 30 %. Das Auftreten von Pankreatitiden lag mit 20 % jedoch höher als in der Studien von Rustagi et al. (2017) und Camus et al. (2018). Weitere Daten und prospektive Studien sind erforderlich.

Insgesamt muss angemerkt werden, dass die Aussagekraft der Ergebnisse der Auswertung von endoskopischen Papillektomien und RFA durch die geringe Fallzahl stark eingeschränkt ist. Nichtsdestotrotz lassen sich die Erkenntnisse aus vorherigen Studien bestätigen, welche zeigen, dass endoskopische Papillektomien mit einem teils erheblichen Komplikationsrisiko verbunden sind bei gleichzeitig hoher Rezidivrate der Papillenadenome. Die Reintervention bei Residuen und Rezidiven birgt ein wiederholtes Risiko für Komplikationen, wobei insbesondere die Durchführung einer RFA ein relevantes Pankreatitisrisiko birgt. Die Durchführung endoskopischer Papillektomien stellt zwar aktuell den Goldstandard zur Behandlung fortgeschrittener Papillenadenome dar, die Indikationsstellung muss jedoch unter Berücksichtigung der Erfolgsquote und Sicherheitsrisiken gewissenhaft erfolgen.

4.2 Limitationen der Studie

4.2.1 Stärken der Studie

Eine wichtige Stärke unserer Studie liegt in der Größe unseres Patientenkollektivs. Es erfolgte die Auswertung der Daten von 213 Patienten mit FAP über einen Beobachtungszeitraum von acht Jahren. Es konnten 193 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, bei denen insgesamt 759 ÖGDs und 218 Papillenbiopsien durchgeführt wurden. Damit zählt das Patientenkollektiv des Nationalen Zentrums für erbliche Tumorerkrankungen der Universitätsklinik Bonn zu einem der größten Zentren

weltweit und erhöht die externe Validität der Studie. Als Längsschnittstudie lässt diese Studie die Aussage über die Entwicklung und Veränderung von Merkmalen im zeitlichen Verlauf zu, was die Realität von Patientenhistorien präziser widerspiegelt. Der lange Beobachtungszeitraum mit oft mehrmaliger Durchführung von ÖGDs und Papillenbiopsien pro Patienten ermöglicht so die Erfassung von Rezidivereignissen nach Interventionen und anderen Informationen über die Klinik von Papillenläsionen im zeitlichen Verlauf.

Eine weitere Stärke unserer Studie liegt in der detaillierten Auswertung der Fragestellung nach Höherstufungen des Spigelman Stadiums durch Inklusion der Papille in die Spigelman Klassifikation. Zwar widmeten sich die Studien von Mathus-Vliegen et al. (2011) und Mehta et al. (2021) in der Vergangenheit bereits dieser Problematik. Allerdings liefert unsere Studie die erste Untersuchung, in der die einzelnen Faktoren Größe und histopathologische Ergebnisse einzeln aufgeschlüsselt werden. Dies ermöglicht eine differenziertere Betrachtung der Thematik. Für den in der Literatur aufgeworfenen Vorschlag zur Integration der Papille in die Spigelman Klassifikation sind spezifische Informationen darüber, ob und welche der einzelnen Parameter eine Höherstufung des Spigelman Stadiums bewirken, notwendig. Diese Identifikation von geeigneten Kriterien zur Klassifikation der Papille kann die gezielte Diagnostik in der Praxis gewährleisten.

Einen weiteren wichtigen Beitrag zur Evaluation der Papille liefert die Untersuchung zwischen dem Zusammenhang von Alter / Geschlecht / BMI / Spigelman Stadium mit dem Auftreten von Papillenadenomen. Unsere Studie konnte erstmals zeigen, dass Alter, Geschlecht und BMI von Patienten nicht mit dem Auftreten von Papillenadenomen korrelieren. Diese grundlegenden Informationen sind neben anderen Daten Voraussetzung zur Implementation eines neuen Klassifikationssystems der Papille, dessen Notwendigkeit in der Literatur oft beschrieben wurde.

4.2.2 Schwächen der Studie

Die wichtigsten Schwächen dieser Studie ergeben sich aus dem Studiendesign. Bei unserer Studie handelt es sich um eine monozentrische Studie, was die externe Validität einschränkt. Die retrospektive Erfassung und Auswertung von Patientendaten führt zu

Einschränkungen der Datenqualität. Daten zu Gewicht und Größe der Patienten wurden nicht einheitlich erhoben und stammen entweder aus nicht überprüften Angaben der Patienten oder aus Messungen bei Vorstellung der Patienten in der medizinischen Einrichtung. Im Rahmen der endoskopischen Vorsorgeuntersuchungen muss insbesondere auf die eingeschränkte Durchführungs- und Auswertungsobjektivität hingewiesen werden. Biopsien unauffälliger Papillen folgten keinem standardisierten Vorgehen und erfolgten nach individueller Indikationsstellung des Untersuchers. Diese sind aus den Daten retrospektiv nicht ermittelbar. Ebenso ist die unterschiedliche Expertise und Vorgehensweise des durchführenden Untersuchers zu beachten. Davon sind insbesondere die Beschreibung einer Papillenläsion, die Methodik der Größenbestimmung einer Papillenläsion (Abschätzung der Größe der Papillenläsion im Vergleich zur geöffneten Biopsiezange) sowie die Durchführung von Interventionen (Papillenbiopsien, endoskopischen Resektionen und Papillektomien, RFA) betroffen, welche einer hohen inter- aber auch intraindividuellen Variabilität unterliegen. In einer prospektiven Studie könnte dieses hohe Maß an Subjektivität zwar nicht umgangen, jedoch minimiert werden. Auch die Problematik fehlender Daten, welche in einer retrospektiven Erhebung wie dieser vorkommen, kann durch eine standardisierte Erhebung und Protokollierung im Rahmen eines prospektiven Versuchsaufbaus verhindert werden.

In der vorliegenden Studie wurden nur Komplikationsereignisse im Rahmen von Interventionen erfasst, welche im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes der Behandlung auffällig wurden. Eventuell verzögert auftretende Komplikationen mit Behandlung in anderen Gesundheitszentren wurden nicht erfasst. Zur Berücksichtigung dieser verspätet auftretenden Komplikationen wäre eine prospektive Studie mit follow-up Befragungen notwendig.

Eine Ursache für mögliche statistische Verzerrungen liefert die Tatsache, dass sich zwischen den Patienten teilweise erhebliche Unterschiede in der Länge des Beobachtungszeitraums (durch variable Zeitpunkte der ersten ÖGD) und Anzahl der Untersuchungen finden. Des Weiteren gab es kein einheitliches Schema für die Entnahme von Papillenbiopsien. Die Biopsieentnahme aus makroskopisch auffälligen Papillen kam weitaus häufiger vor als aus unauffälligen Papillen (181 versus 37). Der quantitative

Unterschied der Stichproben schränkt die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen ein. Weiterhin muss die eingeschränkte Sensitivität von Papillenbiopsien zum Nachweis eines Adenoms in Betracht gezogen werden (Lee et al., 2021). Die Stichprobengröße von Patienten mit RFA und Papillektomien war mit 14 bzw. sechs Patienten ebenfalls sehr klein. Die Aussagekraft der statistischen Analyse dieser Subgruppen ist somit eingeschränkt.

Darüber hinaus muss angemerkt werden, dass der Vergleich von Daten mit anderen Studien nur begrenzt aussagekräftig ist. In Studien im Zusammenhang mit Papillenadenomen bei FAP sind die Größe der Patientenkollektive stark variabel, die Vorgehensweisen aufgrund fehlenden Konsenses über das Management der Papille uneinheitlich und die Datenlage insgesamt sehr limitiert.

Aus diesen Punkten ergibt sich die dringende Notwendigkeit der Betrachtung der Fragestellungen im Rahmen prospektiver Studien, um die Objektivität der Daten zu erhöhen. Für die Betrachtung von endoskopischen Papillektomien und RFA muss es gelingen größere Patientenkollektive zu untersuchen, um die Repräsentativität und Reliabilität der Ergebnisse zu erhöhen.

5. Zusammenfassung

Unsere Studie konnte die hohe Prävalenz von Papillenadenomen bestätigen. Aufgrund der bedeutenden Rolle der Papille in der Entstehung maligner Läsionen bei FAP-Patienten ist die Identifikation von Risikofaktoren für Papillenadenome von essenzieller Bedeutung. Die Berücksichtigung dieser Risikofaktoren sollte in das Vorsorgeregime des oberen GIT Eingang finden, um Vorsorgeintervalle anzupassen und eine möglichst frühzeitige Detektion von Papillenadenomen zu gewährleisten.

In unserer Studie zeigte das Auftreten von Papillenadenomen einen signifikanten Zusammenhang mit einem fortgeschrittenen Spigelman Stadium, jedoch keine Korrelation mit Alter, Geschlecht und BMI der Patienten. Das Auftreten von Papillenkarcinomen auch bei fehlendem duodenalen Befall zeigt die Unzulänglichkeit der herkömmlichen Spigelman Klassifikation als alleiniges Kriterium zur Festlegung geeigneter Vorsorgeintervalle zur Prävention von Papillenkarcinomen (Latchford et al., 2009).

Papillenadenome bei makroskopisch unauffälliger Papille zeigten sich in unserer Studie mit 37,50 % der Biopsien unauffälliger Papillen häufig, jedoch ohne Nachweis villöser Adenome oder HGD. Das äußerst geringe Risiko unauffälliger Papillen fortgeschrittene Adenome zu bergen steht im Einklang mit den Daten von Mehta et al. (2021).

Die Biopsieentnahme aus der Papillenregion erwies sich in unserer, ebenso wie in der vorhergehenden Studie von Mehta et al. (2021), als komplikationsarmes Verfahren. Die Anwendung von Routinebiopsien der Papille wäre hinsichtlich der Sicherheit eine vertretbare Option, der resultierende klinische Vorteil ist jedoch fraglich.

Die Einbindung der Papillenparameter in die Berechnung eines alternativen modifizierten Spigelman Scores führte zu einer signifikanten Höherstufung der Spigelman Stadien. Die Einbeziehung der Papille in die Berechnung des Spigelman Scores führte bei 14,51 % der Patienten zu Höherstufungen des Spigelman Stadiums und liegt somit im vergleichbaren Größenbereich wie die Ergebnisse aus den Studien von Mathus-Vliegen et al. (2011) und Mehta et al. (2021). Alle Höherstufungen traten bei Patienten mit einer sich makroskopisch auffällig präsentierenden Papille auf. In 7,14 % der Fälle ergäbe sich

daraus aufgrund der Einstufung in das Spigelman Stadium IV die Überlegung zu operativen Präventionsmaßnahmen. Die höhere Einstufung der Patienten würde durch kürzere Vorsorgeintervalle zu einer intensiveren Überwachung der Patienten führen und das frühere Erkennen von Malignitäten und somit eventuell eine Prognoseverbesserung ermöglichen. Ob die Verwendung dieser modifizierten Spigelman Klassifikation tatsächlich zu einer präziseren Risikobewertung von Patienten und Prognoseverbesserung beiträgt, ist durch weiterführende Studien noch zu klären ebenso wie die Fragestellung, ob die Verwendung dieser Klassifikation den aktuell angewandten Vorsorgekonzepten überlegen ist.

Die mittlerweile standardmäßig durchgeführte Praxis der endoskopischen Papillektomien bei Patienten mit risikoreichen oder klinisch auffälligen Papillenadenomen, stellt einen komplikationsreichen Eingriff dar mit einem Pankreatitisrisiko von 42,68 %. Häufige Residuen und Rezidive nach endoskopischer Papillektomie machen regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen und geeignete Therapiekonzepte notwendig. Die Anwendung von RFA als Reintervention bei Rezidiven zeigt sich in unserer Studie als sehr risikoreiche Behandlung, mit einem Pankreatitisrisiko von 66,67 %. Die Indikationsstellung zur endoskopischen Papillektomie sollte somit sorgfältig unter Berücksichtigung der eingeschränkten Effektivität und des hohen Komplikationsrisikos erfolgen.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anzahl der Biopsien pro Patienten	26
Abb. 2: Papillenbiopsien im Gesamtzeitraum	28
Abb. 3: Qualität der Höherstufungen des Spigelman Stadiums	34

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Modifizierter Spigelman Score (van Leerdam et al., 2019)	10
Tab. 2: Modifizierter Spigelman Score mit Empfehlung zu Vorsorgeintervallen (van Leerdam et al., 2019)	12
Tab. 3: Berechnung des alternativen modifizierten Spigelman Scores	23
Tab. 4: Alternative modifizierte Spigelman Klassifikation	23
Tab. 5: Demographie	26
Tab. 6: Histopathologische Ergebnisse der Papillenbiopsien	29
Tab. 7: Patienten mit Biopsien auffälliger Papillen ohne Adenomnachweis	30
Tab. 8: Diagnostische Güte der visuellen endoskopischen Papillenbegutachtung (Indexbiopsie)	31
Tab. 9: Diagnostische Güte der visuellen endoskopischen Papillenbegutachtung (Gesamtzeitraum)	31
Tab. 10: Logistische Regressionstabelle, Einfluss von Alter, BMI, Geschlecht und Spigelman Stadium auf das Risiko zur Entwicklung eines Papillenadenoms	32
Tab. 11: Logistische Regressionstabelle, Einfluss der Parameter der Spigelman Klassifikation auf das Risiko zur Entwicklung eines Papillenadenoms	32
Tab. 12: Höherstufungen des Spigelman Scores und Stadiums	35
Tab. 13: Komplikationen nach Papillenbiopsie	36
Tab. 14: Endoskopische Papillektomien	37
Tab. 15: Komplikationen nach endoskopischer Papillektomie	38
Tab. 16: Rezidive und Residuen nach Papillektomie	38
Tab. 17: Reintervention nach Papillektomie	39
Tab. 18: Komplikationen nach Nachresektion / erneuter Papillektomie	40
Tab. 19: Pankreatitis nach RFA	40
Tab. 20: Krankenhausverweildauer bei Komplikationen	40

8. Literaturverzeichnis

Aelvoet AS, Pellisé M, Bastiaansen BAJ, van Leerdam ME, Jover R, Balaguer F, Kaminski MF, Karstensen JG, Saurin J-C, Hompes R, Bossuyt PMM, Ricciardiello L, Latchford A, Dekker E. Personalized endoscopic surveillance and intervention protocols for patients with familial adenomatous polyposis: the European FAP Consortium strategy. *Endosc Int Open* 2023; 11: E386-E393

Angsuwatcharakon P, Ahmed O, Lynch PM, Lum P, Gonzalez GN, Weston B, Coronel E, Katz MHG, Folloder J, Lee JH. Management of ampullary adenomas in familial adenomatous polyposis syndrome: 16 years of experience from a tertiary cancer center. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 323–330

Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, Pennazio M, Tansini P, Arrigoni A, Ponz de Leon M, Rossini FP, Bedogni G. High prevalence of adenomas and microadenomas of the duodenal papilla and periampullary region in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: AB87

Beyer G, Hoffmeister A, Michl P, Gress TM, Huber W, Algül H, Neesse A, Meining A, Seufferlein TW, Rosendahl J, Kahl S, Keller J, Werner J, Friess H, Bufler P, Löhr MJ, Schneider A, Lynen Jansen P, Esposito I, Grenacher L, Mössner J, Lerch MM, Mayerle J. S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – September 2021 – AWMF Registernummer 021-003. *Z Gastroenterol* 2022; 60: 419–521

Bhatt A, Mankaney G, Burke CA. Approach to resection of adenomas of the papilla: Should familial adenomatous polyposis change the approach?. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 331–333

Bülow S, Christensen IJ, Højten H, Björk J, Elmberg M, Järvinen H, Lepistö A, Nieuwenhuis M, Vasen H. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis* 2012; 14: 947–952

Burke CA, Beck GJ, Church JM, van Stolk RU. The natural history of untreated duodenal and ampullary adenomas in patients with familial adenomatous polyposis followed in an endoscopic surveillance program. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 358–364

- Camus M, Napoléon B, Vienne A, Le Rhun M, Leblanc S, Barret M, Chaussade S, Robin F, Kaddour N, Prat F. Efficacy and safety of endobiliary radiofrequency ablation for the eradication of residual neoplasia after endoscopic papillectomy: a multicenter prospective study. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 511–518
- Catalano MF, Linder JD, Chak A, Sivak MV, Raijman I, Geenen JE, Howell DA. Endoscopic management of adenoma of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 225–232
- Choi YH, Yoon SB, Chang JH, Lee IS. The Safety of Radiofrequency Ablation Using a Novel Temperature-Controlled Probe for the Treatment of Residual Intraductal Lesions after Endoscopic Papillectomy. *Gut Liver* 2021; 15: 307–314
- Church JM, McGannon E, Hull-Boiner S, Sivak MV, Van Stolk R, Jagelman DG, Fazio VW, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW. Gastroduodenal Polyps in Patients with Familial Adenomatous Polyposis. *Dis Colon Rectum* 1992; 1992: 1170–1173
- Clark SK, Latchford A. Surveillance of Duodenal Polyposis in Familial Adenomatous Polyposis: Should the Spigelman Score Be Modified? *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 1117–1118
- Cohen S, Gorodnichenco A, Weiss B, Lerner A, Ben-Tov A, Yaron A, Reif S. Polyposis syndromes in children and adolescents: a case series data analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 972–977
- Cordero-Fernández C, Garzón-Benavides M, Pizarro-Moreno A, García-Lozano R, Márquez-Galán JL, López Ruiz T, Sobrino S, Bozada JM, Laguna OB. Gastroduodenal involvement in patients with familial adenomatous polyposis. Prospective study of the nature and evolution of polyps: evaluation of the treatment and surveillance methods applied. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1161–1167
- De Palma GD. Endoscopic papillectomy: indications, techniques, and results. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1537–1543
- Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 385–398
- Galle TS, Juel K, Bülow S. Causes of death in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 808–812
- German Guideline Program in Oncology (German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF), 2019: S3-Guideline Colorectal Cancer, long version 2.1,

<http://www.leitlinienprogrammmonkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>

(Zugriffsdatum 25.04.25)

Gluck N, Strul H, Rozner G, Leshno M, Santo E. Endoscopy and EUS are key for effective surveillance and management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 960–966

Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RKS. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002; 50: 636–641

Gutierrez Sanchez LH, Alsawas M, Stephens M, Murad MH, Absah I. Upper GI involvement in children with familial adenomatous polyposis syndrome: single-center experience and meta-analysis of the literature. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 648-656.e3

Heiskanen I, Kellokumpu I, Järvinen H. Management of Duodenal Adenomas in 98 Patients with Familial Adenomatous Polyposis. *Endoscopy* 1999: 412-416

Ishida Y, Okabe Y, Tokuyasu H, Kaji R, Sugiyama G, Ushijima T, Sasaki Y, Yasumoto M, Kuraoka K, Tsuruta O, Sata M. A case of acute pancreatitis following endoscopic biopsy of the ampulla of Vater. *Kurume Med J* 2013; 60: 67–70

Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044–2058

Kashiwagi H, Spigelman AD, Debinski HS, Talbot IC, Phillips RK. Surveillance of ampullary adenomas in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1994; 344: 1582

Latchford AR, Neale KF, Spigelman AD, Phillips RKS, Clark SK. Features of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 659–663

Lee R, Huelsen A, Gupta S, Hourigan LF. Endoscopic ampullectomy for non-invasive ampullary lesions: a single-center 10-year retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2021; 35: 684–692

Lepistö A, Kiviluoto T, Halttunen J, Järvinen HJ. Surveillance and treatment of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2009; 41: 504–509

Ma T, Jang EJ, Zukerberg LR, Odze R, Gala MK, Kelsey PB, Forcione DG, Brugge WR, Casey BW, Syngal S, Chung DC. Recurrences are common after endoscopic ampullectomy for adenoma in the familial adenomatous polyposis (FAP) syndrome. *Surg Endosc* 2014; 28: 2349–2356

- Mathus-Vliegen EMH, Boparai KS, Dekker E, van Geloven N. Progression of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis: due to ageing of subjects and advances in technology. *Fam Cancer* 2011; 10: 491–499
- Mehta NA, Shah RS, Yoon J, O'Malley M, LaGuardia L, Mankaney G, Bhatt A, Burke CA. Risks, Benefits, and Effects on Management for Biopsy of the Papilla in Patients With Familial Adenomatous Polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 760–767
- Michopoulos S, Kozompoli D, Ntai S, Kalantzis G, Zampeli E, Petraki K. Acute Pancreatitis Following Endoscopic Ampullary Biopsies without Attempted Cannulation of the Ampulla of Vater. *Clin Endosc* 2016; 49: 575–578
- Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, Ilyas M, Kaur A, Laloo F, Latchford A, Rutter MD, Tomlinson I, Thomas HJW, Hill J. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut* 2020; 69: 411–444
- Moozar KL, Madlensky L, Berk T, Gallinger S. Slow Progression of Periampullary Neoplasia in Familial Adenomatous Polyposis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 831–837
- Moussata D, Napoleon B, Lepilliez V, Klich A, Ecochard R, Lapalus MG, Nancey S, Cenni JC, Ponchon T, Chayvialle JA, Saurin JC. Endoscopic treatment of severe duodenal polyposis as an alternative to surgery for patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 817–825
- Roos VH, Bastiaansen BA, Kallenberg FGJ, Aelvoet AS, Bossuyt PMM, Fockens P, Dekker E. Endoscopic management of duodenal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 457–466
- Rosien U, von Schassen H. Hereditäre adenomatöse Neoplasien. In: Layer P, Rosien U, Hrsg. *Facharztwissen Gastroenterologie*. München: Elsevier, 2017: 197-198.
- Rustagi T, Irani S, Reddy DN, Abu Dayyeh BK, Baron TH, Gostout CJ, Levy MJ, Martin J, Petersen BT, Ross A, Topazian MD. Radiofrequency ablation for intraductal extension of ampullary neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 170–176
- Saurin J-C, Gutknecht C, Napoleon B, Chavaillon A, Ecochard R, Scoazec J-Y, Ponchon T, Chayvialle J-A. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol* 2004; 22: 493–498

- Sourrouille I, Lefèvre JH, Shields C, Colas C, Bellanger J, Desaint B, Paye F, Tiret E, Parc Y. Surveillance of Duodenal Polyposis in Familial Adenomatous Polyposis: Should the Spigelman Score Be Modified? *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 1137–1146
- Spigelman AD, Williams CW, Talbot IC, Dominzo P, Phillips RKS. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 783–785
- Thiruvengadam SS, Lopez R, O'Malley M, LaGuardia L, Church JM, Kalady M, Walsh RM, Burke CA. Spigelman stage IV duodenal polyposis does not precede most duodenal cancer cases in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 345-354.e2
- Tischoff I, Tannapfel A. Pathohistologie von Polypen des Gastrointestinaltrakts. *Internist* 2021; 62: 123–132
- van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, Dekker E, Jover R, Kaminski MF, Latchford A, Neumann H, Pellisé M, Saurin J-C, Tanis PJ, Wagner A, Balaguer F, Ricciardiello L. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2019; 51: 877–895
- Wallace MH, Phillips RK. Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1998; 85: 742–750
- Watanabe Y, Ishida H, Baba H, Iwama T, Kudo A, Tanabe M, Ishikawa H. Pancreas-sparing total duodenectomy for Spigelman stage IV duodenal polyposis associated with familial adenomatous polyposis: experience of 10 cases at a single institution. *Fam Cancer* 2017; 16: 91–98
- Weiss JM, Gupta S, Burke CA, Axell L, Chen L-M, Chung DC, Clayback KM, Dallas S, Felder S, Gbolahan O, Giardiello FM, Grady W, Hall MJ, Hampel H, Hodan R, Idos G, Kanth P, Katona B, Lamps L, Llor X, Lynch PM, Markowitz AJ, Pirzadeh-Miller S, Samadder NJ, Shibata D, Swanson BJ, Szymaniak BM, Wiesner GL, Wolf A, Yurgelun MB, Zakhour M, Darlow SD, Dwyer MA, Campbell M. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, version 1.2021 featured updates to the NCCN Guidelines. *Colorectal, Version 1.2021. J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19: 1122–1132
- Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C, Agrawal D, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Fishman DS, Khashab MA, Jamil LH, Jue TL, Law JK, Lee JK, Naveed M, Qumseya BJ, Sawhney MS, Thosani N, Wani SB, Samadder NJ. American Society for Gastrointestinal Endoscopy

guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes.
Gastrointest Endosc 2020; 91: 963-982.e2

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die grundlegende Idee für das vorliegende Promotionsprojekt wurde von meinem Betreuer eingebracht. Die thematische Ausgestaltung sowie die Planung und methodische Konzeption der wissenschaftlichen Arbeit erfolgten in enger Abstimmung mit ihm. Die inhaltliche Weiterentwicklung des Themas, die Definition der Fragestellung sowie die Ausarbeitung der Gliederung wurden unter meiner maßgeblichen Beteiligung durchgeführt.

Im Rahmen der praktischen Durchführung erhielt ich eine vorab definierte Liste mit den einzuschließenden Patientinnen und Patienten. Auf dieser Basis erfolgte die Erhebung sämtlicher relevanter klinischer Daten eigenständig durch mich über das Krankenhausinformationssystem (KIS). Die gesammelten Daten wurden von mir systematisch aufbereitet und in einer Tabelle zusammengestellt. Die statistischen Auswertungen, die umfassende Literaturrecherche sowie die Interpretation der Ergebnisse und Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext wurden ebenfalls selbstständig von mir durchgeführt.

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank den nachstehenden Personen entgegenbringen.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. J. Nattermann. Seine Unterstützung und sein wertvolles Feedback waren für die Fertigstellung der Arbeit von enormem Wert.

Ebenso möchte ich meinem Betreuer, Herrn Dr. R. Hüneburg, für seine kontinuierliche Unterstützung und die zahlreichen produktiven Diskussionen danken. Ohne seinen Einsatz wäre diese Dissertation in dieser Form nicht möglich gewesen.

Nicht zuletzt danke ich meinen Freunden und meiner Familie, insbesondere Christof, die mich während dieser Zeit stets unterstützt haben.