

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN I  
KOMM.: PROF. DR. MED. BERND SALZBERGER  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

SENSITIVITÄT VON BÜRSTENZYTOLOGIE UND BIOPSIE MALIGNER  
GALLENGANGSSTENOSEN IN DER ERCP 2005 – 2008 IN REGENSBURG

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Annika Krahermer

2011



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN I  
KOMM.: PROF. DR. MED. BERND SALZBERGER  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

SENSITIVITÄT VON BÜRSTENZYTOLOGIE UND BIOPSIE MALIGNER  
GALLENGANGSSTENOSEN IN DER ERCP 2005 – 2008 IN REGENSBURG

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Annika Kraemer

2011

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: PD Dr. Esther Endlicher

2. Berichterstatter: PD Dr. Stefan Farkas

Tag der mündlichen Prüfung: 10.02.2012

*Meiner Mutter gewidmet.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Gallengangsstenosen</b>	<b>5</b>
<b>1.1.1 Anatomie der Gallenwege</b>	<b>5</b>
<i>1.1.1.1 Makroskopische Anatomie</i>	<b>5</b>
<i>1.1.1.2 Mikroskopische Anatomie</i>	<b>7</b>
<b>1.1.2 Benigne Gallengangsstenosen</b>	<b>8</b>
<b>1.1.3 Maligne Gallengangsstenosen</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Diagnostik von Gallengangsstenosen</b>	<b>14</b>
<b>1.3 Ziel dieser Studie</b>	<b>17</b>
<b>2 Methoden</b>	<b>19</b>
<b>2.1 Datenerfassung</b>	<b>19</b>
<b>2.2 Laborparameter</b>	<b>21</b>
<b>2.3 Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP)</b>	<b>21</b>
<b>2.4 Bürstenzytologie und Biopsie</b>	<b>23</b>
<b>2.5 Intraduktaler Ultraschall (IDUS)</b>	<b>24</b>
<b>2.6 Patienten</b>	<b>25</b>
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>27</b>
<b>3.1 Charakterisierung des Patientenguts</b>	<b>27</b>
<b>3.1.1 Begleiterkrankungen</b>	<b>28</b>
<b>3.1.2 Laborparameter</b>	<b>30</b>
<b>3.2 Benigne Stenosen</b>	<b>33</b>
<b>3.2.1 Ursachen</b>	<b>33</b>

<b>3.2.2 Zytologie und Histologie.....</b>	<b>34</b>
<b>3.3 Maligne Stenosen.....</b>	<b>35</b>
<b>3.3.1 Ursachen.....</b>	<b>36</b>
<b>3.3.2 Zytologie und Histologie.....</b>	<b>37</b>
<i>3.3.2.1 Sensitivität von Zytologie und Biopsie bei malignen .....</i>	
<i>Gallengangstenosen.....</i>	<b>37</b>
<i>3.3.2.2 Sensitivität nach Tumorentität.....</i>	<b>40</b>
<b>3.4 Intraduktaler Ultraschall (IDUS).....</b>	<b>43</b>
<b>3.5 Unterscheidung nach Lokalisation der Stenose.....</b>	<b>45</b>
<b>3.5.1 Proximale Stenosen.....</b>	<b>45</b>
<i>3.5.1.1 Beteiligung der Hepatikusgabel.....</i>	<b>46</b>
<b>3.5.2 Mittlere Stenosen.....</b>	<b>46</b>
<b>3.5.3 Distale Stenosen.....</b>	<b>47</b>
<b>3.5.4 Papillenstenosen.....</b>	<b>49</b>
<b>3.6 Ausprägung der Stenosen.....</b>	<b>50</b>
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>51</b>
<b>4.1 Wertigkeit von Bürstenzytologie und Biopsie.....</b>	<b>52</b>
<b>4.1.1 Diagnostik bei CCC und Klatskintumor.....</b>	<b>53</b>
<b>4.1.2 Diagnostik bei Papillenkarzinom.....</b>	<b>54</b>
<b>4.1.3 Diagnostik bei Pankreaskarzinom.....</b>	<b>56</b>
<b>4.2 Auswahl von Untersuchungsmethoden.....</b>	<b>58</b>
<b>4.2.1 Primärdiagnostik nach Verdachtsdiagnose.....</b>	<b>58</b>
<b>4.2.2 Kombination und Optimierung von .....</b>	
<b>Untersuchungsmethoden.....</b>	<b>59</b>
<b>4.2.3 Erweiterung der pathologischen Diagnostik durch ...</b>	
<b>Immunhistochemie.....</b>	<b>62</b>

4.2.4 Wiederholung der Diagnostik mit Bürstenzytologie ... und Biopsie.....	64
4.3 Laborparameter.....	65
4.4 Intraduktaler Ultraschall.....	69
4.5 Lokalisation und Ausprägung der Stenose.....	71
4.6 Limitationen dieser Studie.....	72
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>74</b>
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>77</b>
<b>7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>85</b>
<b>8 Anhang.....</b>	<b>87</b>
8.1 Curriculum vitae.....	87
8.2 Danksagung.....	89
8.3 Eidesstattliche Erklärung.....	90



## Abkürzungsverzeichnis

ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
art.	arteriell(e)
AP	Alkalische Phosphatase
Ca	Karzinom
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CEA	Carcinoembryonales Antigen
chron.	chronisch
CT	Computertomographie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ERC	Endoskopisch-retrograde Cholangiographie
ERCP	Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatographie
et al.	et alii (Lat.: und andere)
EUS	endoskopischer Ultraschall
EUS-FNA	endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspiration
FNA	Feinnadelaspiration
γGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transferase
HCC	Hepatocelluläres Karzinom
HE	Hämatoxylin-Eosin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IDUS	Intraduktaler Ultraschall
IMP3	Insulin-like growth factor mRNA-binding protein-3
inkl.	Inklusive
KOC	K homology domain containing protein overexpressed in cancer

MRC	Magnetresonanz-Cholangiographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NCC	Nierenzellkarzinom
NPW	negativ prädiktiver Wert
p53	(Tumor) Protein 53
PPW	positiv prädiktiver Wert
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PTC	perkutane transhepatische Cholangiographie
PTCS	perkutane transhepatische Cholangioskopie
Tx	Transplantation
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

## 1 Einleitung

Seit vielen Jahren ist es gängige Praxis, während einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatographie (ERCP) eine Bürstenzytologie und Biopsie aus dem Gallengang zur Differenzierung von Gallengangsstenosen zu entnehmen. Diese Methoden sind jedoch nicht unumstritten [Lee, 2006]. Die Bürstenzytologie ist momentan die am weitesten verbreitete Methode der Materialgewinnung aus den Gallengängen [deBellis, 2002, Part 2] und ist am Universitätsklinikum Regensburg die Methode der Wahl bei Verdacht auf eine maligne Gallengangsstenose. Häufig wird außerdem eine Biopsie entnommen.

In dieser Studie wird retrospektiv untersucht, wie hoch die Sensitivitäten dieser beiden Methoden am Uniklinikum Regensburg sind. Schon allein die Anzahl an durchgeführten Studien, die sich mit der Diagnostik von Gallengangsstenosen beschäftigen, macht die Wichtigkeit und die Schwierigkeit dieses Themas deutlich. Viele Studien, in denen diese Methoden bisher untersucht wurden, kommen zu stark unterschiedlichen Ergebnissen, jedoch ist die Sensitivität für die Erkennung maligner Gallengangsstenosen im Allgemeinen relativ niedrig (30-72%, vgl. Tabelle 1). Im Gegensatz dazu liegt die Spezifität in vielen Studien bei 100% oder knapp 100% [Pugliese, 1995; Dumonceau, 2008; Temiño López-Jurado, 2009].

Wegen der relativ geringen Sensitivität (vgl. Tabelle 1) der Standard-Bürstenzytologie bzw. Biopsie wurden viele Versuche unternommen, die Methodik zu verbessern. Hier seien zunächst drei Beispiele genannt. Die Sensitivität erhöhte sich in der Studie von Pugliese *et al.* [1995] bei der Kombination von Bürstenzytologie und Biopsie von jeweils 53% lediglich auf 61%. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Elek *et al.* [2005], mit einer Sensitivität von maximal 64% bei der Kombination von Bürstenzytologie

und Biopsie. Wenn nur die initiale Beurteilung des zytologischen oder histologischen Präparats beachtet wurde, betrug die kombinierte Sensitivität nur 49%. Die rechnerische Erhöhung der Sensitivität auf 64% war durch eine nochmalige Begutachtung der Zytologie durch die Pathologen erreicht worden, nachdem diese eine zweijährige Lernphase durchlaufen hatten. Diese Studie zeigt, dass die Methode nicht allein von der Materialgewinnung, sondern auch von der Erfahrung des beurteilenden Pathologen abhängt. Zu Bürstenzytologie und Biopsie wurden in verschiedenen Studien auch andere Methoden der Gewebegewinnung hinzugefügt, zum Beispiel die durch endoskopischen Ultraschall gestützte Feinnadelpunktion (EUS-FNA), wodurch vielversprechende Ergebnisse erzielt werden konnten [Jailwala, 2000; Farrell, 2001; DeWitt, 2006]

**Tabelle 1: Sensitivitäten von Bürstenzytologie und Biopsie in Studien**

Autor	Jahr	Anzahl Patienten mit maligner Stenose	Sensitivität Bürstenzytologie	Sensitivität Biopsie
Foutch <i>et al.</i>	1991	17	33%	
Pugliese <i>et al.</i>	1995	64	53%	53%
Kocjan <i>et al.</i>	1997	131	44%	
Mansfield <i>et al.</i>	1997	52	42%	
Jailwala <i>et al.</i>	2000	104	30%	43%
Farrell <i>et al.</i>	2001	34	57%	
Steward <i>et al.</i>	2001	246	60%	
Domagk <i>et al.</i>	2002	50		52%
Elek <i>et al.</i>	2005	74	53%	43%
Kitajima <i>et al.</i>	2007	53	72%	65%
Dumonceau <i>et al.</i>	2008	50	48%	
Mahmoudi <i>et al.</i>	2008	124	61%	
Temifio López-Jurado <i>et al.</i>	2009	49	62%	

In neueren Studien wurde die Wertigkeit der Methode des intraduktalen Ultraschalls (IDUS) zur Differentialdiagnose von Gallengangsstenosen untersucht. Bei einem kleinen Patientenkollektiv wurde dies auch in Regensburg durchgeführt, die Daten hieraus fließen in diese Arbeit mit ein. Eine Sensitivität für die Feststellung von Malignität von 88% erreichte der IDUS im Vergleich zu einer Sensitivität von 52% bei Untersuchung einer konventionellen Zangenbiopsie aus dem Gallengang [Domagk, 2002]. Die Kombination von einer Gewebeprobe (Bürstenzytologie, Biopsie oder Aspiration von Gallenflüssigkeit) mit dem IDUS erhöhte die Sensitivität auf 90% (Gewebeprobe allein: 48%) [Farrell, 2002]. Auch Tamada *et al.* (1998) berichteten von einer hohen Sensitivität des IDUS (89%), jedoch lag die Spezifität hier lediglich bei 50%. Somit gibt es Hinweise darauf, dass der intraduktale Ultraschall eine gute Methode ist, um maligne Erkrankungen der Gallengänge bzw. des umgebenden Gewebes zu detektieren, im Gegensatz dazu liegt eine Schwäche dieser Methode in der Zahl der falsch positiven Fälle (niedrige Spezifität).

## **1.1 Gallengangsstenosen**

Gallengangsstenosen können sowohl durch maligne als auch durch benigne Prozesse hervorgerufen werden. Diese Differenzierung ist für eine Therapieentscheidung von großer Bedeutung.

### **1.1.1 Anatomie der Gallenwege**

Für einen besseren Überblick über die Lokalisation der Gallengangsstenosen und den Ursprung raumfordernder Prozesse sind in diesem Abschnitt die makroskopischen und mikroskopischen anatomischen Verhältnisse der Gallenwege erläutert.

#### **1.1.1.1 Makroskopische Anatomie**

Das System der Gallenwege beginnt am Ort der Synthese der Galle. Intrahepatisch vereinigen sich die Gallengänge von den Gallenkanälchen

zwischen den Hepatozyten aus im Verlauf mit den Aufzweigungen der Vena portae und Arteria hepatica zu immer größeren Stämmen. Schließlich entsteht aus beiden großen funktionellen Leberlappen je ein Gallengang, der Ductus hepaticus dexter und der Ductus hepaticus sinister. An der Leberpforte vereinigen sich die beiden Gänge zum Ductus hepaticus communis. Der nun extrahepatisch verlaufende Gallengang ist normalerweise etwa vier cm lang (0,3-6cm). In Hilusnähe vereinigt sich der Gallengang der Leber mit dem Ausführungsgang der Gallenblase (Ductus cysticus). Nun wird der Gallengang als Ductus hepatocholedochus bezeichnet. Der Ductus hepatocholedochus ist im Durchschnitt 6cm lang (3-10cm) und normalerweise etwa 0,4-0,9cm dick. Aufgrund des Verlaufs des Ductus hepatocholedochus unterscheidet man die folgenden Abschnitte. Die Pars supraduodenalis verläuft unter dem freien Rand des Ligamentum hepatoduodenale ventral der Vena portae. Die Pars retroduodenalis tritt dann zusammen mit der Vena portae hinter das Duodenum. Da der Gallengang als nächstes durch den Pankreaskopf hindurch zieht, wird dieser Abschnitt als Pars pancreatica bezeichnet. Der letzte Abschnitt, die Pars intraduodenalis, tritt durch die Wand des Duodenums hindurch und mündet auf der Papilla duodeni major (Papilla Vateri) in das Duodenum. In 60% der Fälle vereinigt sich der Gallengang kurz vor der Papille mit dem Ductus pancreaticus, dem Ausführungsgang des Pankreas. Sie haben dann ein gemeinsames Endstück, die Ampulla hepatopancreatica. [Drenckhahn, 2003] Zur Beschreibung der Lokalisation einer Stenose wird der Ductus hepatocholedochus in der ERCP in vier Teile eingeteilt. Man spricht vom proximalen, mittleren und distalen Drittel, sowie vom Bereich der Papille (vgl. Abbildung 4: Einteilung der Lokalisation der Stenose, 22).

### **1.1.1.2 Mikroskopische Anatomie**

Für die Beurteilung der Ätiologie der Stenose ist wiederum histologisches Wissen über die Zelltypen und den Wandaufbau des Gallengangsystems gefragt. Kenntnisse über die Wandschichten des Gallengangs sind auch zur Interpretation des IDUS notwendig.

In den interlobulären Gallengängen findet sich das typische Epithel der intrahepatischen Gallengänge. Es besteht aus einem einschichtigen, kubischen bis säulenförmigen Epithel. Das Epithel der extrahepatischen Gallengänge unterscheidet sich hiervon, es ist hochzylindrisch. Die Wand wird in drei Schichten eingeteilt: Tunica mucosa, Tunica fibromuscularis und Tunica adventitia. Der distale Ductus hepatocholedochus wird in der Pars intraduodenalis vor der Vereinigung mit dem Ductus pancreaticus von einer Muskelschicht umgeben, dem M. sphincter ductus choledochi. Die Ampulle wird dann noch mal vom M. sphincter ampullae (ODDI) umgriffen. Durch diesen Sphinkter wird ein Rückfluss von Duodenuminhalt in den Gallengang und den Pankreasgang verhindert. [Drenckhahn, 2003] Die Wand kann ebenso wie die Wand der Gallengänge in die drei Schichten gegliedert werden. Die bindegewebige Struktur zeichnet sich jedoch durch längs oder zirkulär verlaufende Schleimhautfalten aus, die zusätzlich zum muskulären Sphinkter eine Verschlussfunktion haben. [Remmele, 1997]

Gallengangsstenosen können von verschiedenen Zelltypen ausgehen. Entweder entsteht die Stenose durch Proliferation des Epithels, durch Kompression von außen (entzündliche Schwellung oder Tumormasse) oder durch eine Verlegung des Lumens durch Konkremente oder Gallensteine. Im Bereich der Papille kann die Stenose auch durch eine funktionelle Störung des muskulären Sphinkters hervorgerufen werden [McLoughlin, 2007].

## 1.1.2 Benigne Gallengangsstenosen

Eine Reihe von gutartigen Ursachen kommt für eine Gallengangsstenose in Frage. Die Verteilung der Ursachen in verschiedenen Studien ist in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Ursachen für benigne Gallengangsstenosen**

Autor	Jahr	Anzahl Patienten	Pankreatitis	Cholangitis	Papillenstenose	postoperative Stenose	PSC	andere
Ferrari <i>et al</i>	1994	22	12	5	2	0	0	3
Vandervoort <i>et al</i>	1999	55	23	14	0	0	0	18
Farrell <i>et al</i>	2001	12	0	0	3	2	5	2
Dumonceau <i>et al</i>	2008	6	2	0	0	2	2	0
Mahmoudi <i>et al</i>	2008	65	5	2	7	0	4	47 (39 Gallenstein)
eigene Daten	2005-2008	60	12	19	17	10	1	1

Eine häufige Ursache benigner Strikturen der extrahepatischen Gallenwege ist eine vorangegangene **Operation**. Sie sind bei etwa einer von 500 Cholezystektomien zu beobachten [Greenberger, 2008]. Die Stenose kann entweder während der Operation entstehen oder sich erst im Verlauf entwickeln. Neben einer Stenose des Gallengangs kann durch die Cholezystektomie auch eine **Papillenstenose** entstehen (Postcholezystektomiesyndrom). Diese Dysfunktion des Sphinkter Oddi an der Papilla Vateri kann durch eine Störung der Sphinktermotilität hervorgerufen werden und somit zu einer funktionellen Stenose der Papille führen. Häufig ist die Ursache für die Motilitätsstörung eine akute Entzündung (Papillitis stenisans) oder eine Fibrosierung. [McLoughlin, 2007]



Auch eine **Choledocholithiasis** kann Ursache einer Gallengangsstenose sein. Wandadhärente Steine können das Lumen einengen oder verlegen. Die wichtigste Komplikation der Choledocholithiasis, die hier zu nennen ist, ist die **Cholangitis**. Sie entsteht durch eine mehr oder weniger ausgeprägte Behinderung des Galleflusses, entweder durch Konkreme im Gallengang oder eine andersartige Engstelle. Die Entzündung des Gallengangs kann sich sowohl akut als auch chronisch manifestieren. Das typische klinische Bild der akuten Form wird als Charcot-Trias bezeichnet und beinhaltet schmerzhafte Gallenkoliken, Ikterus und Fieber mit Schüttelfrost. Bei der chronischen Cholangitis kommt es im Verlauf von Wochen oder Monaten zunehmend zu einem Ikterus, wobei jedoch Gallenkoliken und Fieberspitzen ausbleiben. Durch die andauernde Reizung des Gallengangs durch die Konkreme und die daraus resultierende rezidivierende Entzündung kann es zu einem stenosierenden Umbau des Gallengangs kommen. [Schölmerich, 2004]

Die **primäre sklerosierende Cholangitis** (PSC), eine Autoimmunerkrankung unbekannter Ursache, betrifft die extra- und intrahepatischen Gallenwege. Die PSC manifestiert sich als diffuse Entzündung und Fibrosierung der Gallenwege und führt zu einer zunehmenden Gangobliteration. Im Endstadium kommt es durch den chronischen Rückstau der Galle zu einer biliären Leberzirrhose. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines cholangiozellulären Karzinoms. Die Diagnose einer PSC stützt sich erstens auf die Klinik (Ikterus, Pruritus) und zweitens auf die Erhöhung von alkalischer Phosphatase (AP) und gamma-Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ GT) und in 75% der Fälle auf den Nachweis von antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) mit perinukleärem Fluoreszenzmuster. Drittens zeigen sich in der ERC oder MRC perlschnurartige Gangunregelmäßigkeiten und

viertens erkennt man in der Leberbiopsie eine periduktale, zwiebelschalenartige Fibrose mit entzündlichen Infiltraten. [Kanzler, 2004]

Eine Komplikation der **chronischen Pankreatitis** ist aufgrund der anatomischen Gegebenheiten nicht selten die Entstehung einer Stenose des Ductus hepatocholedochus mit daraus folgendem Ikterus. Neben der Diagnostik der chronischen Pankreatitis durch verschiedene Enzym-Funktionstests (z.B. Pankreolauryl-Test) erfolgt der Nachweis von Gallengangs- oder Pankreasgangsstenosen durch ERCP oder MRCP. [Mössner, 2004]

Folgende können weitere Ursachen benigner Gallengangsstenosen sein: Kompression durch benigne Raumforderungen von außerhalb des Gallengangs, z.B.: Cystadenom [Vandervoort, 1999], ein Mirizzi-Syndrom [Ferrari, 1994; Farrell, 2001] und eine HIV-Cholangiopathie [Vandervoort, 1999].

### **1.1.3 Maligne Gallengangsstenosen**

In Tabelle 3 ist zusammengestellt, wie sich in verschiedenen Studien die Ursachen für maligne Gallengangsstenosen verteilen.

In den hier vorgestellten Studien wurden insgesamt 782 Patienten untersucht. Insgesamt war bei der Mehrheit der Patienten ein Pankreaskarzinom Ursache der Stenose (58%). Am zweithäufigsten wurde ein cholangiozelluläres Karzinom gefunden mit einem Anteil von 20%. Die drei Gruppen Papillenkarzinom, Gallenblasenkarzinom und Metastasen machen mit 3%, 4% und 4% jeweils einen ähnlich hohen Anteil aus.

**Tabelle 3: Ursachen für maligne Gallengangsstenosen**

Autor	Jahr	Anzahl Patienten	Pankreas-Ca	CCC	Papillen-Ca	Gallenblasen-Ca	Metastase	andere
Ferrari <i>et al</i>	1994	52	29	10	1	0	6	6
Mansfield <i>et al</i>	1997	52	28	16	3	0	5	0
Glasbrenner <i>et al</i>	1999	57	31	20	0	0	0	6
Vandervoort <i>et al</i>	1999	88	67	10	1	0	4	6
Farrell <i>et al</i>	2001	34	18	10	0	3	3	0
Steward <i>et al</i>	2001	246	146	47	13	7	8	25
Singh <i>et al</i>	2003	30	10	4	0	16	0	0
Dumonceau <i>et al</i>	2008	50	29	13	1	1	6	0
Mahmoudi <i>et al</i>	2008	124	65	16	0	4	0	39
Temiño López-Jurado <i>et al</i>	2009	49	31	13	2	2	1	0
Summe		782	454	159	21	33	33	82

Das **Pankreaskarzinom** ist in den meisten Studien die häufigste Ursache einer malignen Gallengangsstenose [Vandervoort, 1999; Steward, 2001; Dumonceau, 2008]. In 70% der Fälle ist das Karzinom im Pankreaskopf lokalisiert und führt somit in 70-80% zu einer Obstruktion der Gallenwege. Durch fehlende oder nur unspezifische Frühsymptome ist der Tumor bei Diagnosestellung in etwa 90% der Fälle nicht mehr resektabel. Bei einer Kompression des Ductus hepatocholedochus findet sich häufig ein schmerzloser Ikterus mit einer tastbaren vergrößerten Gallenblase. Diese Kombination nennt man Courvoisier' Zeichen. [Wagner, 2004] Bei

Irresektabilität ist es in palliativer Situation vor Therapieeinleitung erforderlich, die Diagnose histologisch zu sichern.

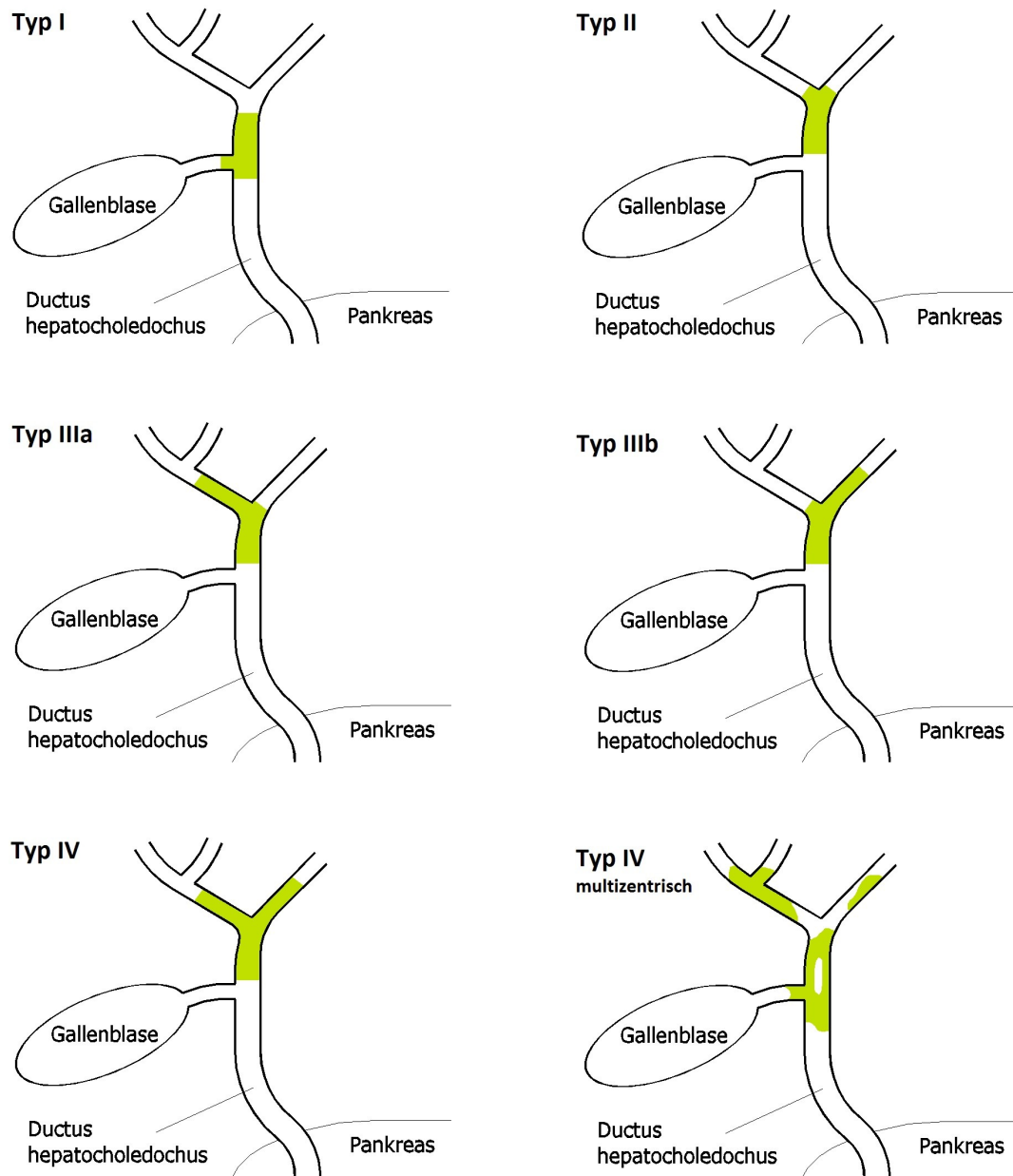
Das **cholangiozelluläre Karzinom** (CCC) ist in vielen Studien die zweithäufigste Ursache einer malignen Gallengangsstenose [Vandervoort, 1999; Steward, 2001; Dumonceau, 2008]. Das häufigste Symptom ist ebenso ein positives Courvoisier' Zeichen. Auch eine Cholangitis oder Cholezystitis kann bei einem CCC auftreten. Cholangiozelluläre Karzinome können in jedem Abschnitt des Gallengangsystems auftreten. Karzinome, im Bereich der Hepatikusgabel nennt man **Klatskin-Tumore** und teilt sie, wie in Abbildung 1 dargestellt nach Bismuth in vier Typen ein: [deGroen, 1999]

Typ I: Karzinom des Ductus hepaticus communis unterhalb der Hepatikusgabel

Typ II: Karzinom betrifft auch die Hepatikusgabel

Typ III (a/b): Karzinom betrifft Hepatikusgabel und entweder rechten oder linken Ductus hepaticus

Typ IV: Karzinom betrifft Hepatikusgabel und sowohl linken als auch rechten Ductus hepaticus oder breitet sich multizentrisch aus.



**Abbildung 1: Einteilung der Klatskin-Tumore nach Bismuth [nach deGroen, 1999, Abbildung 1B]**

Die Mehrzahl der cholangiozellulären Karzinome sind Adenokarzinome. Der Tumormarker CA 19-9 hat nur bei Patienten mit PSC eine diagnostische Bedeutung. In dieser Risikogruppe hat eine Erhöhung des CA 19-9 im Serum auf über 100 U/ml (normal unter 40 U/ml) eine Sensitivität von

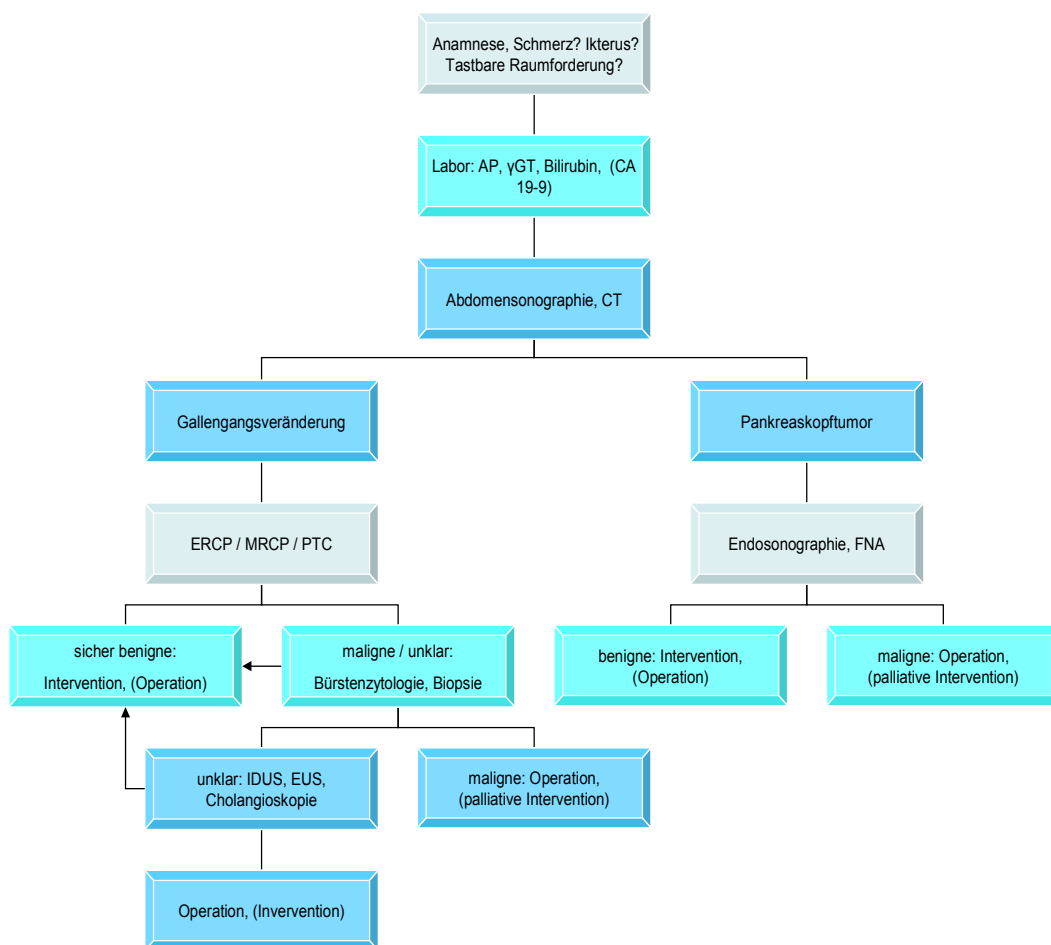
89% und eine Spezifität von 86% für die Entdeckung eines CCC [Nichols, 1993]. Bei allen Patienten mit CCC, die initial ein erhöhtes CA 19-9 aufweisen, kann dieses als Marker in der Verlaufskontrolle eingesetzt werden [De Groen, 1999]. In dieser Studie werden das cholangiozelluläre Karzinom und der Klatskin-Tumor getrennt aufgeführt.

**Papillenkarzinom:** Da sich das Epithel der Papilla Vateri von dem Epithel der Gallengänge unterscheidet, müssen Papillenkarzinom und CCC getrennt betrachtet werden. Das Papillenkarzinom ist allgemein selten. Papillenkarzinome führen zu einer Gallengangsstenose mit einem häufig fluktuierenden Verschlussikterus. In 50% der Fälle ist dies das erste Symptom [Lorenzo-Zuniga, 2009]. Die ERCP hat für die Detektion eines malignen Tumors eine Sensitivität von 69% und in Kombination mit einer Biopsie, die nach einer Sphinkterotomie entnommen wurde, beträgt die Sensitivität 77% [Sauvanet, 1997].

**Metastasen und andere Tumoren:** Eine Gallengangsstenose kann außerdem durch verschiedenste Tumoren durch Kompression von außen entstehen. Hier seien zum Beispiel die Kompression durch ein Lymphom [Vandervoort, 1999], durch ein hepatozelluläres Karzinom [Mahmoudi, 2008], durch Metastasen [Dumonceau, 2008] oder durch einen Inselzelltumor [Ferrari, 1994] genannt. Außerdem können in der Papilla Vateri neuroendokrine Tumoren auftreten [Sauvanet, 1997]. Singh *et al* (2003) fanden in ihrem Patientenkollektiv das Gallenblasenkarzinom als häufigste Ursache (53%) einer malignen Gallengangsstenose.

## 1.2 Diagnostik von Gallengangsstenosen

Da die Leitsymptome „Ikterus“ und „biliäre Schmerzen“ eine Reihe von Differentialdiagnosen haben, ist ein strukturiertes Vorgehen bei der Suche nach der Ursache sinnvoll. Eine mögliche Strategie zur Diagnosefindung bei unklarer Gallengangsstenose ist in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2: Diagnoseschema bei unklarer Gallengangsstenose [modifiziert nach Schulz, 2008]**

Zunächst ist bei der Anamnese und körperlichen Untersuchung die genaue Abklärung der Symptome notwendig. Neben den üblichen anamnestischen Fragen ist vor allem die Frage nach Dauer und Art von Schmerzen, nach Juckreiz, Ikterus, Farbe von Harn und Stuhl und Vorerkrankungen der Leber bzw. Gallenwege von Bedeutung. Bei der körperlichen Untersuchung sind Ikterus, Lokalisation von Schmerzen, tastbare Raumforderungen sowie Anzeichen einer Leberzirrhose oder portalen Hypertension von Interesse [Geier, 2003; Zollner, 2007]. Die Laboruntersuchung bestimmter Blutwerte hat nur eine eingeschränkte Bedeutung für die

genaue Differentialdiagnostik. Die Retentionsparameter Bilirubin, AP und  $\gamma$ GT können bei allen Formen der Gallengangsstenose erhöht sein [Schulz, 2008]. Der im Serum gemessene Tumormarker CA 19-9 hat eine Sensitivität von 38-89% für den Nachweis eines CCC und die Spezifität liegt zwischen 50 und 98% [Nehls, 2004]. Da es auch bei gutartigen Stenosen zu einer Erhöhung von CA 19-9 kommen kann, eignet sich dieser Tumormarker allein nicht zur Diagnosestellung [Mann, 2000].

Bei der apparativen Diagnostik kann zunächst der nicht-invasive perkutane abdominelle Ultraschall richtungweisende Informationen liefern. Eine prästenotische Gallenwegsdilatation kann zur Abschätzung der Höhenlokalisierung der Stenose dienen. Außerdem können größere Umgebungsveränderungen sichtbar sein. Die Computertomographie kann ebenso als nicht-invasives Verfahren eingesetzt werden und kann zusätzlich noch Hinweise auf eine Lymphadenopathie geben. Wenn diese Verfahren nun eher auf ein Geschehen der Gallengänge hindeuten, sollte als nächstes eine MRCP (Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatographie), ERCP oder PTC (perkutane transhepatische Cholangiographie) durchgeführt werden. Der Vorteil einer ERCP ist, dass gleichzeitig eine Dilatation einer Stenose erfolgen und ein Stent eingesetzt werden kann. Außerdem ist es bei Malignitätsverdacht möglich, Gewebe für eine pathologische Untersuchung zu entnehmen. Zudem ist dieses Verfahren weniger invasiv als die PTC. Es sind einige Methoden zur Gewebegewinnung beschrieben, darunter Bürstenzytologie und Biopsie, aber auch Gewinnung von Gallenflüssigkeit, (ultraschallgesteuerte) Feinnadelaspiration und in Studien die Verwendung anderer Geräte um epitheliale Zellen abzuschaben [Lin, 2002]. Auf Vor- und Nachteile der verschiedenen Methoden wird im letzten Abschnitt dieser Arbeit näher eingegangen. Bei hochgradigen Stenosen kann es problematisch werden, die Stenose endoskopisch-retrograd mit dem Führungsdraht zu passieren.



Hier kann dann eine PTC weiterhelfen [Schulz, 2008]. Die Durchführung eines intraduktalen Ultraschalls zur Differenzierung zwischen maligner und benigner Stenose kann hilfreich sein [Domagk, 2002]. Wenn primär der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom vorliegt, ist laut aktueller DGVS-Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen) zum exokrinen Pankreaskarzinom eine ERCP alleine nicht zur Diagnosestellung geeignet. Des Weiteren wird in diesem Fall nicht empfohlen, eine Bürstenzytologie zu entnehmen, weder aus dem Gallengang noch aus dem Pankreasgang. Methoden der ersten Wahl sind hier die Oberbauchsonographie, die Endosonographie, die Multidetektor-CT-Untersuchung und eine MRT, kombiniert mit der MRCP. Zur histopathologischen Gewebediagnostik wird empfohlen, bei operabler Situation primär die Resektion durchzuführen. Bei möglichen Konsequenzen einer genauen präoperativen Diagnostik (zum Beispiel bei Metastasenverdacht) sollte die Sicherung am besten durch endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion erfolgen. Zudem ist es obligat, vor dem Beginn einer palliativen Therapie eine genaue histologische Diagnosesicherung durchzuführen, wobei es prinzipiell nicht entscheidend ist, mit welcher Methode diese erfolgt [Adler et al., 2007].

Aus der Zusammenschau der Befunde kann dann in den meisten Fällen eine Diagnose gestellt werden.

### **1.3 Ziel dieser Studie**

Diese Untersuchung soll in erster Linie zeigen, wie hoch die Sensitivität von Bürstenzytologie und Biopsie bei malignen Gallengangsstenosen am Universitätsklinikum Regensburg in den Jahren von 2005 bis 2008 war. Das Patientenkollektiv wird so genau wie möglich charakterisiert. Die Ergebnisse der Untersuchungen mittels ERCP, Bürstenzytologie und Biopsie werden detailliert aufgeschlüsselt. Des Weiteren werden die Ergebnisse von der Anwendung des intraduktalen Ultraschalls bei einer

Untergruppe von Patienten dargestellt, sowie bestimmte Laborparameter ausgewertet. Die Ergebnisse aus Regensburg werden mit anderen Studien zu diesen Methoden verglichen und außerdem weitere, ergänzende Möglichkeiten zur Diagnostik dargestellt. Vor- und Nachteile der Bürstenzytologie und Biopsie sollen somit klar zum Ausdruck kommen und diskutiert werden.

## **2 Methoden**

Im Folgenden wird das genaue Vorgehen der Datenerfassung für diese Arbeit beschrieben. Außerdem wird der Ablauf der angewandten Untersuchungsmethoden beschrieben, sowie das Vorgehen bei der Aufarbeitung der zytologischen oder bioptischen Präparate. Eine allgemeine Beschreibung des Patientenguts ist zusätzlich Teil dieses Abschnitts. Die Literaturrecherche wurde zu allen Themen online über die Datenbank „Pubmed“ durchgeführt. Außerdem wurde auf Literatur im Präsenzbestand des Lesesaals Medizin Universitätsbibliothek Regensburg sowie des Lesesaals der Universitätsbibliothek Erlangen zurückgegriffen.

### **2.1 Datenerfassung**

In die vorliegende Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die in den Jahren 2003 bis 2008 wegen eines Verdachts auf eine maligne Gallengangsstenose durch ERCP untersucht wurden. Retrospektiv wurden bestimmte Merkmale dieser Patienten durch Recherche im Computersystem des Uniklinikums erfasst. Diese Recherche erfolgte vorwiegend in den Monaten November 2008 bis März 2009. Zur Charakterisierung des Patientenkollektivs wurden das Geschlecht, das Alter, wichtige Begleiterkrankungen und der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Gallengangsstenose erfasst. Dokumentiert wurden außerdem die endgültige Diagnose der Gallengangsstenose, sowie die Information, durch welches Kriterium die Diagnosesicherung erfolgte (siehe Abschnitt 2.6). Soweit vorhanden, wurden die Werte der folgenden Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Gallengangsstenose dokumentiert: alkalische Phosphatase (AP), Gesamtbilirubin und  $\gamma$ GT. Des Weiteren wurde, sofern die Bestimmung erfolgt war, der Wert des Tumormarkers CA 19-9 bei Erstdiagnose der Gallengangsstenose erfasst. Die weiteren Merkmale werden in den folgenden Abschnitten aufgeführt und genauer

erläutert. Die Daten wurden in einer Microsoft-Excel Tabelle gesammelt und ausgewertet. Zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, negativ prädiktivem Wert (NPW) und positiv prädiktivem Wert (PPW) wurden nur die Patienten betrachtet, bei denen eine Bürstenzytologie oder Biopsieentnahme erfolgt war. Die Berechnungen wurden wie folgt angestellt (Abbildung 3): [Domagk, 2002]

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Richtig-positive}}{\text{Richtig-positive} + \text{Falsch-negative}} \cdot 100\%$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Richtig-negative}}{\text{Richtig-negative} + \text{Falsch-positive}} \cdot 100\%$$

$$\text{PPW} = \frac{\text{Richtig-positive}}{\text{Alle-positiven}} \cdot 100\%$$

$$\text{NPW} = \frac{\text{Richtig-negative}}{\text{Alle-negativen}} \cdot 100\%$$

**Abbildung 3: Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW**

Obwohl in die Berechnung des positiven und negativen prädiktiven Werts definitionsgemäß die Prävalenz der Erkrankung in der Gesamtbevölkerung miteingeht [Weiß, 2008], wird die Berechnung hier an die übliche Vorgehensweise in Studien angepasst [Domagk, 2002; Farrell, 2001; Elek, 2005]. Die Berechnungen werden somit nicht auf die Gesamtbevölkerung bezogen, sondern nur auf das untersuchte Gesamtkollektiv der Studie. Dies führt dazu, dass die Anzahl der Patienten mit benigner Stenose nicht einheitlich ist, da in den Studien ein Risiko-Patientenkollektiv mit bereits bestehendem Verdacht auf eine maligne Stenose untersucht wird. Damit

werden die Ergebnisse dieser Arbeit vergleichbar mit den Ergebnissen ähnlicher Untersuchungen.

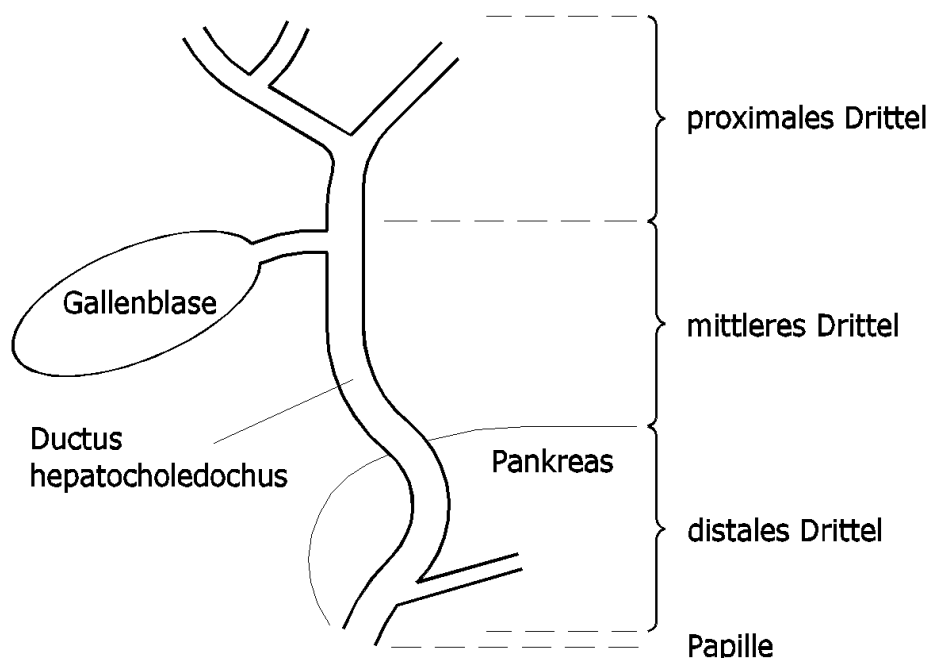
## **2.2 Laborparameter**

Bezüglich der Laborparameter Gesamt-Bilirubin und alkalische Phosphatase erfolgte eine Mittelwertbestimmung mittels der Excel-Tabellenkalkulation. Für die Höhe des CA 19-9 erfolgte zusätzlich zur Mittelwertbestimmung eine Berechnung der Sensitivität und Spezifität für die Differenzierung von Malignität und Benignität. Hierzu wurden zwei Cut-off-Grenzen festgelegt, 50U/ml und 100U/ml. Die Auswahl dieser Grenzen ergibt sich aus Studien zur Sensitivität von CA 19-9 bei malignen Gallengangsstenosen [John, 2006; Patel, 2000; Siqueira, 2002]. Eine Übersicht hierzu findet sich im Abschnitt 4.3, Tabelle 15.

## **2.3 Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP)**

In der Uniklinik Regensburg wurden die ERCPs mit dem Standard-Endoskop TJF 160 von Olympus durchgeführt. Über die Art der Methode und deren Risiken wurden die Patienten einen Tag vorher aufgeklärt. Sie gaben ihr Einverständnis zur Durchführung der Behandlung. Die Patienten erhielten zur Sedierung während der Untersuchung Midazolam oder Propofol, als Analgetikum wurde Pethidin eingesetzt. Die Untersuchung der Patienten erfolgte in Bauchlage. Nach Passage von Ösophagus, Magen und Pylorus mit dem Seitblick-Duodenoskop wurde die Papille aufgesucht. Nun erfolgten nach Einführen des Katheters in die Papillenöffnung die Kontrastmittelfüllung des Pankreas- und Gallengangsystems und die gleichzeitige Röntgendokumentation. Als Kontrastmittel wurde Optiray 300® (Fa. Cotidien, Deutschland) verwendet. Wenn notwendig, wurde zusätzlich eine Papillotomie durchgeführt. Die Beschreibung der Lokalisation der Stenose erfolgte wie von Tompkins *et al.* [1981]

beschrieben und ist in Abbildung 4 schematisch dargestellt. Das proximale Drittel beginnt intrahepatisch und reicht vom linken bzw. rechten Ductus hepaticus bis vor die Einmündung des Ductus cysticus. Vom Ductus cysticus bis zum Beginn des intrapankreatischen Verlaufs erstreckt sich das mittlere Drittel. Der durch das Pankreas ziehende Teil wird als distales Drittel bezeichnet. Gesondert aufgelistet wird eine Stenose im letzten Abschnitt vor Einmündung in das Duodenum, im Bereich der Papille. Durch die Befunde der ERCP wurden die Charakteristika der Gallengangsstenosen dokumentiert. Diese umfassten neben der Lokalisation auch die Länge der Stenose in Zentimeter und die Ausprägung der Stenose in den drei Kategorien geringgradig, mittelgradig und hochgradig. Es wurde des Weiteren unterschieden, ob die Hepatikusgabel von der Stenose mit betroffen war oder nicht. Das morphologische Erscheinungsbild des Gallengangs wurde in die Kategorien glatt oder unregelmäßig eingeteilt.



**Abbildung 4: Einteilung der Lokalisation der Stenose**

## **2.4 Bürstenzytologie und Biopsie**

Der Untersucher / die Untersucherin entschied aufgrund der vorliegenden klinischen Angaben und anhand der Morphologie über die Notwendigkeit einer Bürstenzytologie oder Zangenbiopsie. Dazu wurde ein Führungsdraht transpapillär in den Gallengang eingebracht und über diesen Führungsdraht die Bürste in den Bereich der Stenose geschoben. Nun wurde die Stenose mehrfach gebürstet. Das gewonnene Material aus der Bürstenzytologie wurde direkt nach Entnahme bei der ERCP auf einem Objektträger ausgestrichen. Für eine Biopsieentnahme wurde die Biopsiezange über das Duodenoskop transpapillär in den Gallengang eingeführt und eine Biopsie aus dem distalen Ende des stenosierten Abschnitts entnommen. Die richtige Positionierung der Geräte wurde während der Untersuchung mittels Durchleuchtung überprüft.

Die bei den Patienten aus den Gallengängen entnommenen Bürstenzytologien bzw. Biopsien wurden im Institut für Pathologie der Universität Regensburg mit den dort üblichen, etablierten Standardmethoden untersucht. Die Fixierung der zytologischen Präparate erfolgte mit 96%igem Isopropanol. Die Färbung der Zytologie wurde nach Papanicolaou durchgeführt. Nach 30 Minuten in einer 1:1 Lösung aus Diethylether und Isopropanol wurden die Objektträger zunächst mit der Lösung PAP 1b gefärbt und nach drei Minuten mit warmem Leitungswasser gespült bis das Wasser klar war. Danach erfolgte die Färbung drei Minuten lang mit PAP 2a und zwei Minuten mit PAP 3a, jeweils mit anschließendem einminütigem Einwirken von 96%igem Isopropanol. Nach nochmaligem Einwirken von 96%igem Isopropanol wurden die Objektträger zum Schluss noch für zwei Minuten in eine 100%ige Isopropanol-Lösung und danach für fünf Minuten in Xylol gegeben. Eingedeckelt wurden die Proben mit Entellan. Die PAP-Reagenzien wurden gebrauchsfertig bei der Firma Merck bestellt und vor Benutzung filtriert.

Die Biopsien wurden zunächst in Formalinlösung fixiert, gemessen und anschließend in Paraffin eingebettet. Mit Hilfe eines Mikrotoms wurden dann die Gewebeschnitte angefertigt. Nach der Entparaffinierung mit 100% Xylol und einer absteigenden Alkoholreihe wurden die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt. Dazu wurden die Schnitte zunächst zehn Minuten in Hämalaun gefärbt, anschließend mit Leitungswasser gespült und eine Minute in Leitungswasser gegeben. Im zweiten Schritt erfolgte die Färbung mit Eosin durch kurzes Einwirken von Eosin, versetzt mit Essigsäure, für zwei Sekunden. Nach einem erneuten Spülen mit Leitungswasser und einer Entwässerung durch eine aufsteigende Isopropanol-Reihe von 70%igem bis 100%igem Isopropanol wurden die Schnitte zweimal je fünf Sekunden in Xylol getaucht und anschließend eingedeckelt. Nach der Aufarbeitung der Proben erfolgte die Diagnostik mittels Lichtmikroskop durch zwei Pathologen.

In dieser retrospektiven Analyse wurde dokumentiert, ob während einer ERCP eine Bürstenzytologie, eine Biopsie oder beides entnommen wurde oder keines von beidem erfolgte. Auch der Versuch, diese Untersuchung durchzuführen wurde erfasst, selbst wenn die Umsetzung technisch nicht möglich war. Das Ergebnis wurde in den zwei Kategorien positiv und negativ für Malignität festgehalten. Zelluläre Atypien wurden nicht als maligne gewertet.

## **2.5 Intraduktaler Ultraschall (IDUS)**

Bei einer kleinen Patientengruppe wurde der Gallengang mittels intraduktalem Ultraschall untersucht. Diese Methode wird in Regensburg seit 2004 angewendet, jedoch nur relativ selten durchgeführt. Es wurde zur Diagnostik entweder eine 360° Mikrosonde mit einem 15MHz oder einem 20MHz Schallkopf verwendet. Die Ultraschallsonde wurde im Rahmen einer ERCP über die Papille in den Gallengang eingeführt. Mittels Durchleuchtung wurde die korrekte Lage des Schallkopfes überprüft und



so der stenosierte Bereich des Gallengangs untersucht. In dieser Studie wurden aus den Ultraschallbefunden folgende sonographischen Merkmale herausgesucht:

Die Länge der Stenose wurde nochmals so dokumentiert, wie sie sich im IDUS darstellt. Die Wanddicke des Gallengangs wurde in mm dokumentiert. Außerdem wurde erfasst, ob im Ultraschallbild vergrößerte Lymphknoten detektiert wurden, ob eine Gefäßinfiltration nachweisbar war oder eine Tumormasse direkt sichtbar war. Ein weiteres Merkmal war, ob sich die Wandverdickung zirkulär darstellte oder nicht.

Da dies eine retrospektive Analyse ist, wurden zuvor keine klaren Kriterien dafür festgelegt, wie die Dokumentation des Ultraschallbildes erfolgen soll. Somit bleibt die Datenerfassung in dieser Studie lückenhaft. Die Kriterien für Malignität waren eine Wanddicke von mehr als 2mm und die Durchbrechung der normalen Wandstruktur [Tamada 1998], sowie das Auffinden vergrößerter Lymphknoten.

## **2.6 Patienten**

Die Patienten des Kollektivs wurden in den Jahren von 2005 bis 2008 in der gastroenterologischen Abteilung der Klinik und Poliklinik Innere Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg endoskopisch untersucht. Alle Patienten erhielten eine ERCP bei bestehendem Verdacht auf eine maligne Gallengangsstenose. Insgesamt wurden die Daten von 103 Patienten in dieser retrospektiven Studie ausgewertet. Die Begleiterkrankungen oder Vorerkrankungen der Patienten wurden dokumentiert, sofern es sich um systemische Erkrankungen, Tumorerkrankungen, Erkrankungen des hepatobiliären Systems oder vorangegangene abdominelle Operationen handelte.

Goldstandard für den Nachweis von Malignität war ein histopathologisches Präparat. Stenosen wurden als maligne klassifiziert, wenn sich bei der

feingeweblichen Untersuchung der Bürstenzytologie, der Biopsie, des Operationspräparates oder einer perkutan gewonnenen Biopsie maligne Zellen gefunden hatten. Des Weiteren wurden Stenosen als maligne eingestuft, wenn dies aufgrund des klinischen Verlaufs und dem morphologischen Erscheinungsbild eindeutig war.

Eine Stenose wurde als benigne klassifiziert, wenn in der Bürstenzytologie und/oder Biopsie weder bei der Erstuntersuchung noch im Verlauf maligne Zellen nachgewiesen wurden und sich im Verlauf klinisch keine Hinweise für ein malignes Geschehen ergaben. Typisch für benigne Stenosen war, dass sich die Stenosen über einen Zeitraum von Monaten morphologisch nicht veränderten. Eine Stenose galt auch dann als sicher benigne, wenn Malignität nach einer Operation histologisch ausgeschlossen werden konnte.

### **3 Ergebnisse**

Von den insgesamt 103 untersuchten Patienten wurde bei 73 Patienten eine Bürstenzytologie und / oder eine Biopsie während der ERCP entnommen. In die Berechnung der Sensitivität, Spezifität und des positiven und negativen prädiktiven Werts gehen somit nur die Ergebnisse von diesen 73 Patienten ein, wobei für die Auflistung der Ursachen der Stenosen sowie der Auswertung der Laborwerte auch die Patienten betrachtet wurden, die keine Bürstenzytologie oder Biopsie erhalten hatten. Von den 73 Patienten hatten 35 (48%) eine maligne und 38 (52%) eine benigne Gallengangsstenose. Von den Patienten, bei denen weder eine Bürstenzytologie noch eine Biopsie entnommen wurde, hatten fünf eine maligne Stenose und 25 eine benigne Stenose. Bei drei dieser Patienten mit maligner Stenose war die Untersuchung mittels Bürstenzytologie oder Biopsie angestrebt worden, jedoch war die Durchführung technisch nicht möglich gewesen. Somit hatten insgesamt 40 Patienten eine maligne Stenose und 63 eine benigne Stenose.

Eine Bürstenzytologie wurde bei insgesamt 70 Patienten durchgeführt. Hier lag der Anteil an malignen Stenosen bei 49% (34/70). Eine Biopsie erhielten insgesamt 48 Patienten, davon ließ sich bei 25 die Stenose als maligne nachweisen (52%). Bei 45 Patienten erfolgte die Gewebeentnahme mit beiden Methoden.

#### **3.1 Charakterisierung des Patientenguts**

Das Durchschnittsalter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Gallengangsstenose bei 63 Jahren, bei einer Spanne von 29 bis 85 Jahren und einer Standardabweichung von 13 Jahren. Von den Patienten waren 42 (41%) Frauen und 61 (59%) Männer. 25 Frauen und 38 Männer hatten eine benigne Stenose, entsprechend einem Anteil von 40% bzw. 60% an den 63 benignen Stenosen. Von den 40 malignen Stenosen

wurden 23 (57,5%) bei Männern und 17 (42,5%) bei Frauen gefunden. Fünf Patienten mit maligner Gallengangsstenose waren bis zum Zeitpunkt der Datenerfassung verstorben.

### **3.1.1 Begleiterkrankungen**

Die Begleiterkrankungen, die nicht in direktem Zusammenhang mit dem hepatobiliären bzw. pankreatischen System stehen, sind in Tabelle 4 aufgelistet. Ebenso findet sich hier die Auflistung von malignen Erkrankungen, die bei Patienten in der Vorgeschichte aufgetreten waren. Aufgrund von Diagnostik und klinischem Bild sind diese Malignome sicher nicht ursächlich für die Gallengangsstenose.

**Tabelle 4: Begleiterkrankungen und Malignome in der Vorgeschichte ohne Bezug zur Gallengangsstenose**

Erkrankung	Anzahl Patienten	Malignome in Vorgeschichte	Anzahl Patienten
art. Hypertonie	29	Kolorektales Karzinom	5
Diabetes mellitus	25	Nierenzellkarzinom (NCC)	3
koronare Herzkrankheit	19	Ösophaguskarzinom	1
chron. Niereninsuffizienz	8	Magenkarzinom	2
Z.n. Nephrektomie bei NCC	3	Mundbodenkarzinom	1
Herzinsuffizienz	5	Prostatakarzinom	1
Colitis ulcerosa	2	Endometriumkarzinom	1
dilatative Kardiomyopathie	2	Zervixkarzinom	1
COPD	12	Mammakarzinom	1
Z.n. Lungen-Tx	1	Bronchialkarzinom	2
Z.n. Apoplex	2	Plattenepithelkarzinom Oberkiefer	1
Z.n. Myokardinfarkt	5	M. Hodgkin	1
keine Vorerkrankungen	8	Plasmozytom	1
		Malignes Melanom	1
		Myelodysplastisches Syndrom	2
		Myeloproliferatives Syndrom	1

Im Folgenden werden Erkrankungen der Gallengänge, der Leber und des Pankreas, sowie Operationen in diesem Bereich aufgelistet, die bei den Patienten dokumentiert waren. 18 Patienten hatten eine Cholelithiasis. Bei 20 Patienten war bereits eine Cholezystektomie durchgeführt worden. Die Cholezystektomie war bei sieben dieser Patienten der Grund für die Entwicklung einer Gallengangsstenose. Bei einem Patienten fand man als Zufallsbefund der Cholezystektomie ein Gallenblasenkarzinom. Die restlichen drei Gallengangsstenosen, die auf einen operativen Eingriff zurückzuführen waren, entstanden einmal in Folge einer

Hemihepatektomie, einmal in Folge einer Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom und im dritten Fall aufgrund einer Resektion des distalen Magens und proximalen Duodenums bei Karzinoid.

Folgende Lebererkrankungen waren bei dem Patientenkollektiv aufgetreten: Eine Leberzirrhose hatten sechs Patienten, zwei Patienten waren lebertransplantiert worden und ebenso bei zwei Patienten war die Leber teilreseziert worden. Jeweils bei einem Patienten wurden folgende Diagnosen dokumentiert: Z.n. hepatozellulärem Karzinom, Lebermetastasen eines Klatskintumors, Autoimmunhepatitis und PSC (mit CCC als Diagnose für die Stenose).

Bei einem Patienten mit Papillenkarzinom wurde zusätzlich eine Cholangitis festgestellt. Sechs Patienten hatten schon in der Vorgeschichte rezidivierende Pankreatitiden gehabt. Vier wiesen außerdem eine Pankreaspseudozyste auf und bei drei Patienten war eine Pankreasteilresektion durchgeführt worden. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz und ein inkomplettes Pankreas divisum fand man in je einem Fall. Zwei Patienten dieser Studie litten unter einer Colitis ulcerosa, wovon einer gleichzeitig eine primär sklerosierende Cholangitis hatte. Bei einem der Patienten war bereits eine Magenresektion nach Billroth II erfolgt, diese Operation war allerdings nicht die Ursache der Stenose.

### **3.1.2 Laborparameter**

Es wurden in dieser Arbeit die Werte der alkalischen Phosphatase, des Gesamtbilirubins und des CA 19-9 dokumentiert, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Gallengangsstenose bestimmt wurden. Die Mittelwerte, Standardabweichung sowie Minimal- und Maximalwert von alkalischer Phosphatase und Bilirubin sind in Tabelle 5 aufgelistet.

**Tabelle 5: Werte von alkalischer Phosphatase und Gesamtbilirubin bei maligner und benigner Stenose**

	Benigne Stenose	Maligne Stenose
<b>Alkalische Phosphatase:</b>		
Mittelwert	379U/l	420U/l
Standardabweichung	362U/l	264U/l
min-max	38-2116U/l	71-1356U/l
<b>Bilirubin</b>		
Mittelwert	3,3mg/dl	6,8mg/dl
Standardabweichung	3,3mg/dl	7,3mg/dl
min-max	0,2-16,5mg/dl	0,5-33,9mg/dl

Die Höhe der **alkalischen Phosphatase (AP)** im Serum zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Gallengangsstenose konnte bei der Datenrecherche bei 101 Patienten ermittelt werden. Bei den verbleibenden drei Patienten war der Wert zu diesem Zeitpunkt nicht bestimmt worden, oder retrospektiv nicht eruierbar. Bei den Patienten mit maligner Stenose wurde in 38 von 40 Fällen die AP bestimmt und bei benigner Stenose in 62 von 63 Fällen.

Als wichtiger Retentionsparameter wurde die Höhe des **Gesamtbilirubins** im Serum dokumentiert. Bei 101 Patienten in dieser Studie war dieser Wert ermittelbar. Bei 38 von 40 Patienten mit maligner Stenose, sowie 62 von 63 Patienten mit benigner Stenose konnte der Wert erfasst werden.

Der **Tumormarker CA 19-9** wurde insgesamt bei 35 Patienten im Serum bestimmt. Bei 19 Patienten mit einer malignen Gallengangsstenose wurde der Wert bei Erstdiagnose der Stenose bestimmt, das entspricht einem Anteil von 48% (19/40). Bei 16 Patienten mit benigner Stenose wurde der Wert gemessen. Tabelle 6 zeigt im Überblick die Verteilung der Patienten für die beiden Grenzen 50U/ml und 100U/ml. Diese Grenzwerte wurden

aufgrund der in der Literatur häufig diskutierten Cut-off-Werte für den Tumormarker CA 19-9 gewählt (siehe Abschnitt 4.3 Diskussion).

**Tabelle 6: Anzahl benigner und maligner Stenosen mit Werten von CA 19-9 größer und kleiner als 50 bzw. 100U/ml**

	benigne Stenosen	maligne Stenosen	Summe
CA 19-9 < 50U/ml	9	6	15
CA 19-9 > 50U/ml	7	13	20
CA 19-9 < 100U/ml	13	9	22
CA 19-9 > 100U/ml	3	10	13
Summe	16	19	35

Der Mittelwert von CA 19-9 bei den Patienten mit maligner Stenose lag bei 5323U/ml und die Standardabweichung bei 12875U/ml. Der niedrigste gemessene Wert lag bei 3U/ml, der höchste bei 49450U/ml. Der Mittelwert bei den benignen Stenosen betrug 123U/ml, die Standardabweichung lag bei 219U/ml. Der niedrigste Wert wurde mit 6U/ml, der höchste mit 828U/ml angegeben.

Wenn man den Cut-off für eine Entscheidung zwischen benigne und maligne bei 50U/ml legt, beträgt die Sensitivität beträgt 68% (13/19) die Spezifität 56% (9/16).

Für einen Cut-off von 100U/ml verändern sich die Ergebnisse folgendermaßen: Die Sensitivität für Malignität beträgt 53% (10/19), die Spezifität 81%. Bei neun Patienten wäre man trotz Malignität von einer benignen Ursache ausgegangen. Drei Patienten hätten so eine falsch positive Diagnose erhalten. In Tabelle 7 sind die Werte von Sensitivität, Spezifität, positivem prädiktiven Wert (PPW) und negativem prädiktiven Wert (NPW) zusammengefasst.



**Tabelle 7: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für CA 19-9 mit einem Cut-off von 50U/ml bzw. 100U/ml**

	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
CA 19-9 > 50U/ml	68%	56%	65%	60%
CA 19-9 > 100U/ml	53%	81%	77%	59%

## 3.2 Benigne Stenosen

Von den insgesamt 103 Patienten hatten 63 eine sicher gutartige Gallengangsstenose. Davon waren 25 (40%) Frauen und 38 (60%) Männer. Der Altersdurchschnitt in dieser Gruppe betrug 61 Jahre (29-85).

### 3.2.1 Ursachen

In diesem Patientenkollektiv waren die beiden häufigsten Ursachen für benigne Gallengangsstenosen eine cholangitische Stenose (22 Fälle, 35%) und eine Papillenstenose (14 Fälle, 22%). Zwölf Patienten (19%) hatten eine Stenose aufgrund einer Pankreatitis und zehn Patienten (16%) hatten eine postoperative Stenose. Je einmal war die Ursache eine PSC und eine Kompression des Gallengangs durch einen entzündlichen Pseudotumor der Leber. In drei Fällen ist die genaue Diagnose unklar, aufgrund des klinischen Verlaufs handelt es sich jedoch sicher um eine benigne Stenose.

Bei insgesamt 45 Patienten beruht die Diagnosesicherung auf der Beobachtung des klinischen Verlaufs oder dem Befund einer erneuten ERCP im Verlauf. Bei 13 Patienten davon ist die Benignität allein aufgrund des klinischen Verlaufs gesichert. Diese Patienten wurden im Mittel 52 Monate lang beobachtet, der minimale Zeitraum betrug vier Monate, der maximale Zeitraum 135 Monate. Bei einer Patientin war eine benigne Ursache nach 4 Monaten gesichert, da aufgrund einer Choledocholithiasis eine Cholangitis mit distaler Stenose bestand und die Patientin nach ERCP im Verlauf keine Anzeichen einer Stenose mehr hatte. Bei 16 Patienten

konnte im Verlauf keine Stenose mehr nachgewiesen werden. Dies war im Durchschnitt nach 9 Monaten der Fall. Bei zwei dieser Patienten gab es schon nach einem Monat keinen Hinweis mehr auf eine Gallengangsstenose, im Maximalfall war die Stenose nach 36 Monaten nicht mehr nachweisbar. 16 Patienten konnten im Verlauf erfolgreich durch das Einsetzen eines Stents therapiert und die Stenose somit beseitigt werden. Dies war nach durchschnittlich 6 Monaten der Fall, frühestens nach einem und spätestens nach 23 Monaten.

Bei 18 Patienten wurde die Benignität durch eine Operation gesichert. Diese erfolgte im Durchschnitt 9 Monate nach Erstdiagnose der Stenose, frühestens innerhalb eines Monats und spätestens nach 38 Monaten. Hier bestätigte der histologische Befund des Operationspräparates die benigne Ursache der Stenose.

### **3.2.2 Zytologie und Histologie**

Bei den 63 Patienten mit benignen Gallengangsstenosen wurde lediglich in 60% (38 Patienten) der Fälle eine histologische Untersuchung aus dem Gallengang durchgeführt. Bei 57% (36) wurde während der ERCP eine Bürstenzytologie gewonnen und bei 27% (23) eine Biopsie aus den Gallengängen entnommen. In sechs Fällen blieb der Versuch, eine Biopsie zu entnehmen, aus technischen Gründen ohne Erfolg, in einem Fall konnte keine Zytologie entnommen werden. Nur zwei Patienten erhielten in der ERCP zwar eine Biopsie, jedoch keine Bürstenzytologie. Auf der anderen Seite erhielten 13 Patienten lediglich eine Bürstenzytologie ohne Entnahme einer Biopsie. In Tabelle 8 findet sich eine Auflistung der Ursachen, sowie die Anzahl der durchgeführten Bürstenzytologien und Biopsien.

**Tabelle 8: Ursachen und Durchführung von Histologie der Gallengänge bei benignen Stenosen**

Genese	Anzahl	Bürstenzytologie	Biopsie	Bürste und/oder Biopsie
cholangitische Stenose	22	16	12	16
Papillenstenose	14	7	4	8
Pankreatitis	12	4	2	5
postoperative Stenose	10	4	3	4
PSC	1	1	0	1
benigner Lebertumor	1	1	1	1
unklare Diagnose	3	3	1	3
Summe	63	36	23	38

Keine der zytologischen und histologischen Untersuchungen in der Gruppe mit sicher benignen Gallengangsstenosen wurden als maligne eingestuft. Das heißt, es gab in dieser Studie bezüglich einer Tumordiagnose keine falsch positiven Ergebnisse, somit liegen die Spezifität und der positive prädiktive Wert bei 100%.

### 3.3 Maligne Stenosen

Insgesamt wurden 40 Patienten mit maligner Gallengangsstenose in die Studie eingeschlossen, davon 23 Männer (57,5%) und 17 Frauen (42,5%) mit einem Altersdurchschnitt von 66 Jahren (35-85). Damit ist der Altersdurchschnitt um fast fünf Jahre höher, als in der Gruppe mit benigner Stenose.

Insgesamt erfolgte bei 36 von 40 malignen Stenosen eine histologische Sicherung der Diagnose. Bei den verbleibenden vier nicht histologisch gesicherten Fällen konnte die Diagnose einer malignen Stenose sicher durch die Klinik des Patienten und den Verlauf der Erkrankung gestellt

werden. Durch Operation wurden 16 Fälle histologisch gesichert, davon hatten zwei auch eine positive Zytologie bzw. Biopsie aus dem Gallengang. In 15 Fällen beruht die pathologische Diagnose auf der Zytologie und / oder einer Biopsie und gilt dadurch als gesichert. In fünf Fällen erfolgte die Sicherung durch eine perkutane oder endosonographische Punktion.

### 3.3.1 Ursachen

Die häufigste bösartige Ursache einer malignen Stenose war in dieser Studie das cholangiozelluläre Karzinom mit 15 von 40 Fällen (38%). Getrennt hiervon wurden Klatskintumore aufgelistet. Diese fand man bei acht Patienten (20%). Die zweithäufigste Ursache war das Pankreaskarzinom mit 14 Fällen (35%). Bei zwei Patienten war ein Papillenkarcinom ursächlich für die Stenose. Bei einem Patienten war die Ursache eine Metastase eines anderen malignen Tumors, wahrscheinlich eines Bronchialkarzinoms. Die Ursachen und die Durchführung der Diagnostik sind in Tabelle 9 aufgelistet.

**Tabelle 9: Ursachen und Durchführung von Histologie der Gallengänge bei malignen Stenosen**

Genese	Anzahl	Bürstenzytologie	Biopsie	Bürste und/oder Biopsie
CCC	15	14	8	14
Pankreaskarzinom	14	12	11	12
Klatskintumor	8	7	5	7
Papillenkarcinom	2	1	1	2
Metastase	1	0	0	0
Summe	40	34	25	35

### **3.3.2 Zytologie und Histologie**

#### **3.3.2.1 Sensitivität von Zytologie und Biopsie bei malignen Gallengangsstenosen**

34 der 40 malignen Stenosen wurden mittels Bürstenzytologie untersucht. Bei 38 war die Untersuchung angestrebt worden. In vier Fällen war die Zytologie-Gewinnung technisch nicht durchführbar. Bei zwei Patienten imponierte die Stenose bereits morphologisch maligne, auf eine Histologie- oder Zytologiegewinnung wurde deshalb verzichtet. Hier bestätigte sich in der postoperativen Histologie die Malignität. Lediglich bei 14 der durchgeführten Zytologien war der pathologische Befund positiv für Malignität. Somit liegt die Sensitivität der Bürstenzytologie für die Erkennung von Malignität bei 41%. Die Spezifität und der PPW sind jeweils 100%. Der NPW beträgt 64%. Zieht man jedoch zusätzlich in Betracht, dass die Probengewinnung in vier Fällen nicht geglückt ist, obwohl dies angestrebt wurde, sinkt die Sensitivität auf 37% (14 von 38). (vgl. Tabelle 11)

Bei 37 Patienten wurde angestrebt, eine Biopsie des Gallengangs zu entnehmen. Jedoch war dies lediglich in 25 Fällen möglich. In acht der 25 Fälle wurde die Malignität durch die pathologische Begutachtung der Biopsie diagnostiziert. Damit ergibt sich eine Sensitivität von 32% (8/25). Da auch hier keine falsch positiven Ergebnisse auftraten, liegen Spezifität und PPW bei 100%. Der NPW beträgt für die Biopsien alleine 58%. Die Sensitivität sinkt auf 22% (8/37), wenn die technisch nicht möglichen Biopsien mit einbezogen werden.

Wenn alle Fälle zusammengefasst werden, bei denen entweder eine Bürstenzytologie oder eine Biopsie oder beides durchgeführt wurde (35 Fälle), wird in dieser Studie eine Sensitivität von 49% erreicht. Für beide

Methoden zusammen erreichen Spezifität und PPW wieder 100%. Für den NPW errechnet sich ein Wert von 68%.

Insgesamt wurde bei 38 Patienten eine Bürstenzytologie oder Biopsie oder beides angestrebt, jedoch war bei drei Patienten keine der beiden Methoden durchführbar. Mit diesen Fällen sinkt die Sensitivität auf 45%.

Bei 24 Patienten mit maligner Stenose wurde sowohl eine Bürstenzytologie als auch eine Biopsie entnommen. In dieser Untergruppe konnten elf von 24 malignen Stenosen von der Pathologie als positiv diagnostiziert werden, entsprechend einer Sensitivität von 46%. Bei 13 Fällen war weder die Biopsie noch die Zytologie positiv für Malignität. Um hier den negativ prädiktiven Wert zu berechnen, wird die Gruppe von Patienten mit benignen Stenosen gebildet, die sowohl eine Bürstenzytologie, als auch eine Biopsie erhalten haben. Dies war bei 21 Patienten der Fall. Der NPW erreicht somit einen Wert von 62%. In Tabelle 10 sind die Sensitivität, Spezifität, NPW und PPW für die beiden Methoden zusammengefasst.

**Tabelle 10: Sensitivität, Spezifität, NPW und PPW für Bürstenzytologie und Biopsie**

	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
Bürstenzytologie	41%	100%	100%	64%
Biopsie	32%	100%	100%	58%
Bürstenzytologie und oder Biopsie	49%	100%	100%	68%
Bürstenzytologie und Biopsie	46%	100%	100%	62%

Bei einigen Patienten wurde wegen des weiterhin bestehenden Verdachts auf Malignität und negativer Bürstenzytologie oder Biopsie die Untersuchung während einer erneuten ERCP wiederholt. In diesem Abschnitt werden nur die Patienten betrachtet, bei denen sich die Stenose

letztlich als maligne herausstellte. Bei 28 von 34 Patienten, die mittels Bürstenzytologie untersucht wurden, wurde dies auch nur einmal durchgeführt. Bei vier Patienten fand die Untersuchung zweimal statt. Bei je einem Patienten wurde drei- bzw. viermal eine Bürstenzytologie entnommen. Damit wurden insgesamt 43 Bürstenzytologien durchgeführt. Die Sensitivität der Bürstenzytologie bezogen auf alle entnommenen Proben beträgt 33%, da 14 von 43 Zytologien positiv für Malignität waren. Die Wiederholung der Untersuchung war nur bei einem Patienten erfolgreich. Hier wurde durch der vierten Materialentnahme die Malignität büstenzytologisch bestätigt. Bei allen anderen Fällen brachte die zweite oder dritte Entnahme ebenfalls keinen Nachweis von Malignität.

Die Entnahme einer Biopsie aus dem Gallengang wurde aus demselben Grund bei einigen Patienten mehrfach durchgeführt. Auch hier werden die Patienten betrachtet, die als Diagnose der Gallengangsstenose eine maligne Ursache aufweisen. Bei 21 von 25 Patienten erfolgte die Probenentnahme nur einmal. Bei drei Patienten erfolgte die Biopsieentnahme zweimal, bei einem wurde bei 3 durchgeführten ERCPs eine Biopsie entnommen. Wenn man die Sensitivität für die insgesamt entnommenen Biopsien berechnet, erhält man ein Ergebnis von 27%. In acht Fällen von insgesamt 30 entnommenen Biopsien war das Ergebnis positiv für Malignität. Die Wiederholung der Biopsieentnahme brachte bei keinem Patienten ein positives Ergebnis.

Insgesamt wurden somit 73 Untersuchungen durchgeführt (43 Bürstenzytologien, 30 Biopsien). 22 Untersuchungen (14 Bürstenzytologien, acht Biopsien) waren positiv für Malignität. Das entspricht einem Anteil von 30% (22/73). In dieser Studie führte die Wiederholung einer Untersuchung nur in einem Fall zu einem positiven Ergebnis. Dies war bei dem Patienten der Fall, bei dem die Bürstenzytologie insgesamt viermal durchgeführt worden war. Wenn man

die Sensitivität berechnet und dabei nur das Ergebnis der ersten Zytologieentnahme berücksichtigt, dann erhält man bei 13 von 34 Patienten mit positivem Ergebnis einen Wert von 38%. Durch die Wiederholung der Untersuchung wurde die Sensitivität bezogen auf die Anzahl der Patienten somit auf 41% erhöht. Die Wiederholung der Biopsieentnahme brachte keine Erhöhung der Erfolgsrate.

In Tabelle 11 ist die Sensitivität von Bürstenzytologie und Biopsie im Vergleich dargestellt. Einmal handelt es sich um die Sensitivität bezogen auf die Patienten, bei denen mindestens ein Untersuchungsergebnis positiv war. In der zweiten Spalte werden die Patienten dazu genommen, bei denen die Untersuchung hatte erfolgen sollen, dies aber nicht möglich war. Die letzte Spalte stellt die Sensitivität bezogen auf die insgesamt durchgeführten Untersuchungen dar.

**Tabelle 11: Sensitivität von Bürstenzytologie und Biopsie mit und ohne technisch unmöglicher Fälle, sowie bezogen auf die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen**

	Sensitivität	Sensitivität inkl. nicht durchführbarer Fälle	Sensitivität bezogen auf Untersuchungen
Bürstenzytologie	41%	37%	33%
Biopsie	32%	22%	27%
Bürste und/oder Biopsie	49%	45%	30%

### 3.3.2.2 Sensitivität nach Tumorentität

Wenn man die Tumorentitäten getrennt betrachtet, stellt sich heraus, dass die höchste Sensitivität für den Klatskin-Tumor und die niedrigste Sensitivität für das Pankreaskarzinom besteht. In Tabelle 12 findet sich eine Übersicht der Sensitivität nach Tumorentität.



**Tabelle 12: Sensitivität von Bürstenzytologie und Biopsie nach Tumorentität**

	Insgesamt	CCC n=15	Pankreaskarzinom n=14	Klatskintumor n=8	Papillenkarcinom n=2
Sensitivität Bürstenzytologie	41%	43%	25%	57%	(100%)
Sensitivität Biopsie	32%	38%	9%	60%	(100%)
Sensitivität Bürstenzytologie und/oder Biopsie	49%	50%	25%	71%	(100%)

Bei zwölf der 14 **Pankreaskarzinome** erfolgte eine histologische Sicherung. Bei den verbleibenden zwei Fällen war die Diagnose aufgrund des Verlaufs und der Morphologie des Tumors gesichert. Durch Operation wurden acht, durch Punktion zwei und durch Bürstenzytologie und Biopsie drei Diagnosen gesichert. In 13 Fällen wurde eine Bürstenzytologie angestrebt, jedoch war die Durchführung in einem Fall nicht möglich. Von den zwölf durchgeführten Bürstenzytologien wurde nur bei drei Patienten die Malignität in der Zytologie bestätigt. Damit liegt die Sensitivität hierfür bei 25%. Wenn man den einen Fall mit einbezieht, bei dem die Durchführung nicht gelang, ist die Sensitivität nur 23% (3/13). Die Biopsieentnahme gelang bei elf von 13 Fällen, bei denen dies angestrebt wurde. Nur in einem Fall war die histologische Untersuchung positiv für Malignität (Sensitivität 9%). Unter Einbeziehung der technisch nicht durchführbaren Biopsien beträgt die Sensitivität 8%. Die Kombination der Ergebnisse von Bürstenzytologie und Biopsie erreicht, genauso wie die Bürstenzytologie allein, eine Sensitivität von 25%, da in dem Fall mit positiver Biopsie die Zytologie ebenfalls positiv ausfiel. Der positive prädiktive Wert liegt bei der Diagnostik des Pankreaskarzinoms für beide Untersuchungsmethoden bei 100%.

Bei jedem der 15 Patienten mit einem **cholangiozellulären Karzinom** konnte dieses histologisch gesichert werden. Durch Operation wurden

sieben, durch Punktion zwei und durch Zytologie oder Biopsie sechs Fälle gesichert. In einem Fall konnte aus technischen Gründen keine Zytologie, in sechs Fällen keine Biopsie entnommen werden. Von den 14 durchgeführten Bürstenzytologien waren sechs positiv für Malignität, es wurde somit eine Sensitivität von 43% erreicht. Wenn wiederum die eine nicht-durchführbare Untersuchung mit einbezogen wird, sinkt die Sensitivität auf 40%. Die Sensitivität der Biopsie lag bei 38%, da drei von acht entnommenen Biopsien positiv waren. Wenn man bedenkt, dass bei 14 Patienten eine Biopsie angestrebt wurde, liegt die Sensitivität dieser Methode bei 21%. Die beiden Methoden zusammengerechnet erreichen eine Sensitivität von 50% für die Erkennung von cholangiozellulären Karzinomen, bei ebenso einem PPW von 100%.

Bei acht Patienten war die endgültige Diagnose ein **Klatskintumor**. Außer bei einem Patienten, bei dem die Diagnose durch den klinischen Verlauf und die Morphologie gesichert war, konnte bei den verbleibenden sieben Patienten die Erkrankung histologisch gesichert werden. Fünf der Karzinome wurden durch Bürstenzytologie oder Biopsie gesichert. Je ein Fall wurde durch Operation und Punktion diagnostiziert. Die Entnahme einer Zytologie und einer Biopsie wurde bei allen Patienten angestrebt. Einmal war dies bei der Bürstenzytologie und dreimal bei der Biopsie nicht erfolgreich. Bei vier positiven von sieben entnommenen Zytologien beträgt die Sensitivität 57%. In der Biopsie konnte bei drei von fünf Fällen die Diagnose eines Klatskintumors gestellt werden, hier beträgt die Sensitivität 60%. Inklusive der erfolglosen Versuche eine Bürstenzytologie bzw. Biopsie zu entnehmen, betragen die Sensitivitäten 50% bzw. 38%. In Kombination haben die beiden Methoden bei der Diagnostik des Klatskintumors eine Sensitivität von 71% erreicht, bei fünf positiven von bei sieben Patienten durchgeführten Untersuchungen. Dies ist die höchste

Sensitivität die in einer Untergruppe erreicht wurde. Auch bei den Klatskintumoren liegt der PPW für Bürstenzytologie und Biopsie bei 100%.

Bei dem Patienten mit einer **Metastase**, die eine maligne Gallengangsstenose verursachte, wurden keine Zytologie sowie keine Biopsie entnommen, weil hierdurch kein diagnostischer Zugewinn erwartet wurde. Der Patient hatte multiple Metastasen eines Bronchialkarzinoms.

Die zwei **Papillenkarcinome** konnten histologisch durch Bürstenzytologie bzw. Biopsie gesichert werden. Bei beiden wurde eine Untersuchung mittels Bürstenzytologie und Biopsie angestrebt, jedoch war jeweils nur eine Methode technisch durchführbar. Somit wurde ein Papillenkarcinom durch Bürstenzytologie gesichert, eine von einer Untersuchung war also positiv. Ebenso führte die Biopsie bei der einen Untersuchung zu einem positiven Ergebnis. Rein rechnerisch ergäbe sich so eine Sensitivität von 100%, jedoch kann man bei nur zwei Patienten keine valide Aussage treffen.

### **3.4 Intraduktaler Ultraschall (IDUS)**

Bei 14 der insgesamt 103 Patienten dieser Studie wurde ein intraduktaler Ultraschall durchgeführt, zehn davon bei maligner Stenose und vier bei benigner Stenose. Kriterien für Malignität waren das visuelle Auffinden von Lymphknoten, eine Wanddicke des Gallengangs von mindestens 2mm sowie die Durchbrechung der regelrechten Wandstruktur.

**Tabelle 13 Anzahl an Stenosen die IDUS Kriterien für Malignität erfüllen**

	Maligne Stenose (n=10)	Benigne Stenose (n=4)
Wanddicke >2mm	n=6	n = 1
Lymphknoten	n = 6	n = 1
Wandunschärfe	n = 2	n = 0
Mind. 1 Kriterium für Malignität zutreffend	n = 7	n = 2

Bei vier Patienten mit maligner Stenose, die einen IDUS erhielten, ließ sich die Diagnose histologisch mittels Bürstenzytologie und Gallengangsbiopsie sichern. Bei zwei dieser Patienten ist die im IDUS gemessene Wanddicke mit 3mm dokumentiert, bei einem Patienten konnte ein vergrößerter Lymphknoten detektiert werden.

Bei sechs Patienten mit maligner Stenose, die einen IDUS erhielten, ließ sich die Diagnose nicht mittels Bürstenzytologie oder Gallengangsbiopsie sichern. Hier lag die Wanddicke (bei vier Stenosen dokumentiert) im Mittel bei 2,9mm (2,1-3,5), der Median betrug 3mm. Lymphknoten waren bei fünf Patienten nachweisbar.

Eine Wanddicke von mindestens 2mm vorausgesetzt, war der IDUS bei sieben Patienten hinweisend auf Malignität, davon hatten sechs Patienten tatsächlich eine maligne Stenose. Vergrößerte Lymphknoten konnten insgesamt ebenso bei sieben Untersuchungen detektiert werden, davon stellten sich sechs Stenosen als maligne heraus. Bei zwei malignen Stenosen war die Gallengangswand nicht scharf von der Umgebung abgrenzbar. Die Wanddicke wurde insgesamt bei sechs malignen Stenosen dokumentiert und betrug im Mittel 2,9mm (2,1-3,5mm). Insgesamt traf bei sieben von zehn Patienten mindestens ein Kriterium für Malignität zu.

Bei den benignen Stenosen wurde einmal eine Wanddicke von 1,3mm dokumentiert und einmal eine Dicke von 4,4mm. Damit ergibt sich bei der Grenze von 2mm Wanddicke ein falsch positives Ergebnis. Bei einem

Patienten konnte ein vergrößerter Lymphknoten detektiert werde. Somit erfüllen zwei Patienten jeweils ein Kriterium für Malignität. Die beiden Patienten mit benigner Stenose hatten eine Cholangitis.

### 3.5 Unterscheidung nach Lokalisation der Stenose

Um herauszufinden, ob ein Unterschied in der Sensitivität besteht, je nachdem in welchem Abschnitt des Gallengangs sich die Stenose befindet, werden die vier Untergruppen proximale, mittlere und distale Stenosen sowie Papillenstenose gebildet. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 14.

**Tabelle 14: Unterscheidung nach Lokalisation der Stenose**

	proximale	mittlere	distale	Papillenstenose
Anzahl Stenosen	22	8	55	18
Anzahl maligne Stenosen	13	5	20	2
Sensitivität Bürste	55%	20%	41%	(0%)
Sensitivität Biopsie	63%	33%	8%	(50%)
Sensitivität Bürste und / oder Biopsie	73%	20%	41%	(50%)

#### 3.5.1 Proximale Stenosen

Von allen Patienten hatten 22 eine proximale Gallengangsstenose. Hiervon waren 13 (59%) maligne (acht Klatskintumore, fünf cholangiozelluläre Karzinome) und neun (40%) benigne (eine cholangitische Stenose, sechs postoperative Stenosen, eine PSC, einmal Kompression durch entzündlichen Pseudotumor der Leber).

Bei 17 Patienten wurde die Entnahme einer Zytologie oder Biopsie angestrebt. Da bei fünf Patienten kein Malignitätsverdacht bestand, wurde hier auf die Diagnostik mittels Zytologie oder Biopsie verzichtet. Bei allen

malignen Stenosen war die histologische / zytologische Sicherung angestrebt worden. In zwei Fällen war die Durchführung jedoch nicht möglich. Eine Zytologie konnte bei elf von 13 Patienten entnommen werden. Diese war bei sechs von elf Patienten positiv für Malignität, entsprechend einer Sensitivität von 55%. Die Biopsie war bei acht von 13 Patienten erfolgreich durchführbar und wurde in fünf Fällen als maligne erkannt. Die Sensitivität der Biopsie liegt damit bei 63% (5/8). Die Kombination der beiden Methoden lieferte ein positives Ergebnis bei acht von elf Fällen, hat also eine Sensitivität von 73%. Der PPW von Zytologie und Biopsie im Bereich des proximalen Gallengangs beträgt 100%.

### **3.5.1.1 Beteiligung der Hepatikusgabel**

Bei insgesamt 18 Patienten war die Hepaticus-Gabel von der Stenose mit betroffen. Bei 85 Patienten war dies nicht der Fall. Zehn Patienten (entsprechend 56%) mit Beteiligung der Gabel hatten eine Stenose maligner Genese. Davon sind sechs als Klatskintumor und vier als CCC dokumentiert. Bei einem der zehn Patienten mit einem CCC war der Hauptbefund jedoch im mittleren Drittel des Gallengangs zu finden, er fällt deshalb in die Gruppe der mittleren, nicht der proximalen Stenosen. Die Bürstenzytologie und Biopsie wurde bei diesem Patienten aus dem mittleren Gallengang entnommen. Auch hier liegt der PPW bei 100%.

### **3.5.2 Mittlere Stenosen**

Bei den acht Stenosen im mittleren Drittel des Gallengangs fand man fünfmal eine maligne und dreimal eine benigne Ursache. Bei vier Patienten zeigte sich ein cholangiozelluläres Karzinom und in einem Fall war die Ursache ein Pankreaskarzinom. Von den benignen Stenosen waren zwei postoperativ entstanden und in einem Fall ist die genaue Ursache unklar. Die Entnahme einer Bürstenzytologie und / oder Biopsie wurde in sechs Fällen angestrebt, bei zwei Patienten mit benigner Stenose bestand kein

Malignitätsverdacht. Die Bürstenzytologie, die bei sechs Patienten angestrebt und durchgeführt wurde, führte bei einer von fünf malignen Stenosen zu einem positiven Ergebnis, entsprechend einer Sensitivität von 20%. Eine Biopsieentnahme wurde bei fünf Patienten angestrebt, jedoch war eine technisch nicht durchführbar. Bei einem Patienten mit maligner Stenose, die mittels Operation histologisch gesichert wurde, wurde auf die Biopsieentnahme verzichtet und lediglich eine Zytologie entnommen. Bei zwei Patienten bestand kein Malignitätsverdacht und aufgrund dessen wurde auf die Biopsieentnahme verzichtet. Drei der vier Patienten die biopsiert wurden, hatten eine maligne Stenose. Ein histologisch positives Ergebnis fand sich in einer der drei Biopsien, entsprechend einer Sensitivität von 33%. Bei diesem Patienten hatte sich die Malignität ebenso in der Bürstenzytologie gezeigt. Zusammengefasst konnte somit bei einem von fünf Patienten (20%) die Tumor-Diagnose mittels Zytologie oder Biopsie gestellt werden. Der positive prädiktive Wert beträgt 100%.

In dieser Gruppe waren 63% der Stenosen durch einen malignen Tumor ausgelöst.

### **3.5.3 Distale Stenosen**

Die größte Untergruppe ist mit 55 Patienten die der Patienten mit einer distalen Gallengangsstenose. Unter den 20 (36%) malignen Stenosen befanden sich zwölf Pankreaskarzinome, sechs cholangiozelluläre Karzinome, ein Papillenkarcinom und eine Metastase. Bei den 35 (64%) benignen Stenosen blieb die genaue Diagnose in zwei Fällen unklar. Ansonsten waren 20 der Stenosen cholangitischer Genese, elf Patienten hatten eine Pankreatitis und zwei Stenosen waren postoperativ entstanden.

Bei 41 von 55 Patienten wurde die Gewinnung einer Bürstenzytologie angestrebt und konnte bei 40 Patienten erfolgreich durchgeführt werden. Bei einem Patienten war die Durchführung nicht möglich. Bei zwölf Patienten bestand bereits morphologisch kein Malignitätsverdacht. Keiner dieser Patienten hatte eine maligne Stenose. Bei zwei Patienten erwartete man keinen diagnostischen Zugewinn von der Bürstenzytologie. Davon wurde einer aufgrund eines Pankreaskarzinoms operiert und hieraus die bestätigende Histologie gewonnen, bei dem zweiten Patienten verzichtete man auf die genaue Diagnostik der Stenose aufgrund der multiplen Metastasierung eines Bronchialkarzinoms. Letztlich wurde bei 17 Patienten mit maligner distaler Gallengangsstenose eine Bürstenzytologie durchgeführt und diese lieferte bei sieben Patienten ein positives Ergebnis für Malignität. Die Sensitivität beträgt somit 41%.

Bei 36 Patienten mit distaler Stenose war eine Biopsiegewinnung angestrebt worden. Bei neun Patienten war dies nicht möglich und bei zwei Patienten wurde, wie oben erwähnt, kein diagnostischer Zugewinn erwartet. Bei zwölf Patienten mit benigner Stenose wurde aufgrund fehlenden Malignitätsverdachts auf die Biopsie verzichtet und bei fünf benignen Stenosen beschränkte man sich auf die Entnahme einer Zytologie. Somit wurde bei 27 von 55 distalen Stenosen eine Biopsie entnommen. Bei 13 Patienten mit maligner Stenose konnte eine Biopsie entnommen werden. Da die Malignität in einer der 13 Biopsien maligner Stenosen bestätigt werden konnte, beträgt die Sensitivität hier 8%.

Die Kombination aus Biopsie und Bürstenzytologie erreicht in dieser Gruppe genauso viele richtig-maligne Diagnosen wie die Bürstenzytologie allein, das heißt 41%. Die Biopsie brachte hier keinen diagnostischen Zugewinn. Die Zytologie lieferte bei drei von zwölf (27%) Pankreaskarzinomen eine korrekte pathologische Diagnose, bei den cholangiozellulären Karzinomen waren dies drei von sechs (50%).



Auch im distalen Abschnitt erreichen die diagnostischen Methoden einen PPW von 100%.

### **3.5.4 Papillenstenosen**

Von den 18 Papillenstenosen des Kollektivs ist der überwiegende Teil einer benignen Ursache zuzuschreiben. Malignität wurde in zwei Fällen, entsprechend 11%, gefunden. Darunter ein Pankreaskarzinom und ein Papillenkarcinom. 89% der Stenosen waren gutartiger Genese, hierbei handelte es sich um 14 Papillenstenosen, eine cholangitische Stenose und eine pankreatitische Stenose.

Die Durchführung einer Bürstenzytologie wurde insgesamt in elf Fällen angestrebt und bei neun erfolgreich entnommen. In zwei Fällen davon war dies nicht möglich und bei sieben Patienten bestand kein Malignitätsverdacht. Auch im Verlauf bestätigte sich die Benignität dieser sieben Stenosen. Es wurde nur bei einer der beiden malignen Papillenstenosen eine Bürstenzytologie entnommen. Bei der Stenose durch Papillenkarcinom war die Bürstenzytologie-Gewinnung nicht möglich. Der zytologische Befund für die Papillenstenose durch Pankreaskarzinom fiel negativ aus.

Eine Biopsie zu entnehmen war bei neun Patienten angestrebt worden, bei drei Patienten war dies nicht erfolgreich. Auf die Entnahme wurde bei sieben Patienten aufgrund fehlenden Malignitätsverdachts verzichtet. Bei zwei benignen Stenosen entschied man sich lediglich für die Entnahme einer Bürstenzytologie. Somit wurden sechs Biopsieentnahmen durchgeführt. Bei der malignen Stenose durch ein Pankreaskarzinom war es nicht möglich, eine Biopsie zu entnehmen. Jedoch konnte bei der Stenose durch ein Papillenkarcinom eine Biopsie entnommen werden, die positiv für Malignität war. Mit Zytologie und / oder Biopsie konnte

insgesamt eine von zwei malignen Stenosen korrekt diagnostiziert werden.

Es gab bei den benignen Papillenstenosen kein falsch positives zytologisches oder histologisches Ergebnis.

### **3.6 Ausprägung der Stenosen**

Bei den 103 Patienten dieser Studie fand man in der ERCP in sechs Fällen eine nur geringgradig ausgeprägte Stenose. Diese erwiesen sich alle als benigne. Eine mittelgradige Stenose fand man in 24 Fällen. Hiervon waren sieben maligne und 17 benigne. Alle sieben malignen mittelgradigen Stenosen wurden gebürstet, bei vier wurde biopsiert. Die Sensitivität für die Bürstenzytologie erreicht eine Sensitivität von 14%, da nur eine der entnommenen Zytologien positiv für Malignität war. Keine der Biopsien bei mittelgradiger maligner Stenose erzielte ein richtig positives Ergebnis. Die Mehrzahl der Stenosen (n=73) war hochgradig ausgeprägt. 40 hochgradige Stenosen waren benigner Genese, 33 hatten eine maligne Ursache. Von den malignen hochgradigen Stenosen wurden 27 mittels Bürstenzytologie und 21 mittels Biopsie untersucht. 13 der 27 Zytologien und acht der 21 Biopsien aus malignen Stenosen wurden auch als solche eingestuft. Die Sensitivität beträgt somit bei hochgradigen Stenosen 48% für die Bürstenzytologie und 38% für die Biopsieentnahme. Wenn man die beiden Methoden kombiniert, wurde bei insgesamt 28 Patienten mindestens eine der beiden Methoden durchgeführt und man erhielt insgesamt bei 16 ein positives Ergebnis. In der Kombination erreicht die Sensitivität einen Wert von 57%.

## 4 Diskussion

Die Durchführung einer Bürstenzytologie während einer ERCP wurde erstmals im Jahre 1975 von Osnes *et al.* beschrieben. Seit dem sind viele Studien nicht nur zur Bürstenzytologie als diagnostische Möglichkeit veröffentlicht worden, sondern auch zu zahlreichen anderen Methoden zur Entnahme von Gewebeproben aus dem pankreatobiliären Bereich. Die Bürstenzytologie hat sich jedoch momentan als Standardmethode für die Diagnostik unklarer Gallengangsstenosen etabliert [deBellis, 2002, Part 2]. Idealerweise sollte eine Methode zur Tumordetektion eine hohe Sensitivität und Spezifität haben. Außerdem sollte sie einfach durchzuführen sein, eine geringe Komplikationsrate haben und möglichst kostengünstig sein [deBellis, 2002 (Part 1)]. So könnte sie eine breite Anwendung finden. Der Vorteil der Bürstenzytologie und Biopsie liegt in der Einfachheit der Durchführung und der hohen Spezifität. Leider ist ein Nachteil, dass nicht jede Art maligner Erkrankungen im Gallengang mit hoher Sicherheit detektiert werden kann. Dies gilt besonders für das Pankreaskarzinom. Die Sensitivität ist in den meisten veröffentlichten Studien mit 30-72% nicht so hoch, wie man es von einer optimalen diagnostischen Methode erwarten würde. Bei Fehlen alternativer Methoden werden Bürstenzytologie und Biopsie trotzdem häufig angewendet. Die Benutzung der Biopsiezange setzt im Allgemeinen eine größere Erfahrung des Endoskopeurs voraus und erfordert eine vorsichtigeren Handhabung, um eine Perforation des Gallengangs zu vermeiden [Lin, 2002]. Komplikationen, die direkt durch das Bürsten während der ERCP verursacht werden, sind extrem selten. Etwas häufiger können Komplikationen durch die Biopsieentnahme entstehen, wie etwa eine Blutung oder eine Perforation. [deBellis, 2002, Part 2]

## 4.1 Wertigkeit von Bürstenzytologie und Biopsie

Die vorliegende Untersuchung umfasst insgesamt die Datenerhebung von 103 Patienten, 73 davon wurden mittels Bürstenzytologie oder Biopsie untersucht.

Eine Bürstenzytologie wurde bei 34 Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Arbeit gehen bei einer Sensitivität von 41% für die Bürstenzytologie insgesamt konform mit den Ergebnissen anderer Studien. Einige davon sind in Tabelle 1 zu Beginn dieser Arbeit aufgelistet. Die Sensitivität liegt bei diesen Studien zwischen 30 und 72%. Die relativ hohe Sensitivität von Kitajima *et al* [2007] von 72% ist darauf zurückzuführen, dass Fälle mit einer zytologischen Diagnose „hochgradige Dysplasie“ als positiv für Malignität gewertet wurden. Lässt man diese Fälle bei der Berechnung der Sensitivität außen vor, beträgt diese 64%.

Eine Biopsie wurde bei 25 Patienten dieses Kollektivs entnommen. Die Sensitivität der Biopsieuntersuchung liegt mit 32% in dieser Studie etwas unter den Ergebnissen der in Tabelle 1 dargestellten Untersuchungen. Jedoch war sowohl in dieser, als auch in den anderen Studien die Sensitivität der Biopsie geringer oder höchstens genauso hoch wie die der Zytologie [Jailwala, 2000; Kitajima, 2007; Elek, 2005, Pugliese 1995]. In den Studien ist in der Regel nicht erfasst, wie viele Biopsien während einer ERCP entnommen wurden. Diese Angabe ließ sich auch in dieser Arbeit retrospektiv nicht erfassen. Es ist nicht auszuschließen, dass in dieser Hinsicht ein Unterschied zwischen den Studien besteht und damit auch die unterschiedliche Sensitivität zusammenhängt.

In einem Punkt stimmen die durchgeführten Studien sehr genau überein. Die Spezifität beider Untersuchungsmethoden ist außerordentlich hoch. In den meisten Studien liegt sie bei 100% [Pugliese 1995, Dumonceau 2008, Temiño López-Jurado 2009, Elek 2005]. Die Spezifität sinkt jedoch, wenn

atypische Zellen als maligne eingestuft werden, andererseits steigt damit gleichzeitig die Sensitivität an [Vandervoort, 1999]. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, Patienten mit dem Nachweis atypischer Zellen in der Zytologie, nochmals zu untersuchen und eine histologische Diagnosesicherung zu erreichen. Dies kann entweder durch Wiederholen derselben Diagnostik (vgl. 4.2.4) oder durch eine andere Methode erfolgen (vgl. 4.2.2). Falsch positive oder falsch negative Befunde könnten so herausgefiltert werden.

#### **4.1.1 Diagnostik bei CCC und Klatskintumor**

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass Bürstenzytologie und Biopsie vor allem in der Diagnostik des cholangiozellulären Karzinoms und des Klatskintumors eine wichtige Rolle einnehmen. Hier liegt die Sensitivität zwischen 38 und 60% in den verschiedenen Untergruppen (vgl. Tabelle 12). Durch die Kombination der beiden Methoden kann die Erfolgsquote für die richtige Diagnose sogar noch weiter gesteigert werden. In dieser Studie lag sie für die Klatskintumore bei 71%. Dies steht im Gegensatz zu der sehr geringen Sensitivität für die Erkennung des Pankreaskarzinoms von nur 25% für die Zytologie bzw. 9% für die Biopsie allein. Auch die Kombination der beiden Methoden brachte hier keinen Vorteil. Aus histopathologischer Sicht ist dieses Ergebnis logisch erklärbar, da bei Bürstenzytologie und Biopsie vorwiegend oberflächlich Material entnommen wird. Somit wird ein Tumor der Epithelzellen, wie das CCC, eher erfasst, als ein Tumor des den Gallengang umgebenden Gewebes, zum Beispiel das Pankreaskarzinom. Zumindest ist die Zytologie von einem gewissen Grad der Invasivität in das Gallengangsepithel abhängig, andernfalls können die endoluminalen Methoden keine hohe Sensitivität erreichen [Lin, 2002]. Diese Beobachtung wurde auch in anderen Studien bestätigt. So liegt der Unterschied der Sensitivität der Bürstenzytologie bei CCC bzw. Pankreaskarzinom zwischen 70% und 33%

[Pugliese, 1995], 60% und 33% [Vandervoort, 1999], 44% und 18% [Mansfield, 1997] oder 68% und 37% [deBellis, 2003]. Diese Ergebnisse rechtfertigen den weit verbreiteten Einsatz von Bürstenzytologie und Biopsie aus dem Gallengang wenn der Verdacht auf ein cholangiozelluläres Karzinom oder einen Klatskintumor besteht. Malignität kann häufig durch diese Untersuchungen diagnostiziert werden und dadurch, dass praktisch keine falsch positiven Ergebnisse auftreten, besteht nicht die Gefahr, dass Patienten unnötigerweise durch die Diagnose eines malignen Tumors belastet werden. In einer Untersuchung von 44 Patienten mit Verdacht auf ein hiläres CCC, bei welchen eine Bürstenzytologie negativ ausfiel, wurde im Anschluss eine EUS-FNA (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration) durchgeführt [Fritscher-Ravens, 2003]. Hier zeigte sich eine Sensitivität der EUS-FNA von 89%. Somit erscheint es durchaus sinnvoll, bei negativer Zytologie und Biopsie eine EUS-FNA durchzuführen.

#### **4.1.2 Diagnostik bei Papillenkarcinom**

Was mit dieser Studie nicht geklärt werden konnte, ist die Wertigkeit der Methode bei der Diagnostik von malignen Papillenstenosen, da hierfür nicht ausreichend viele Fälle vorlagen. In dieser Untersuchung konnten die beiden Fälle von Papillenkarcinom durch diese Methoden detektiert werden. Ein Pankreaskarcinom welches sich durch eine isolierte Papillenstenose dargestellt hatte konnte nicht mittels Bürstenzytologie oder Biopsie gesichert werden. Eine größere Anzahl an malignen Papillenstenosen wäre hier auf jeden Fall notwendig gewesen, um zu klären, ob Papillenkarcinome durch diese Methode ausreichend sicher diagnostiziert werden können.

Eine Studie, die 20 Patienten mit Papillenkarcinom untersuchte, erreichte durch Biopsie eine Sensitivität von 65% [Sauvanet, 1997]. Eine Steigerung der Sensitivität auf 80% konnte dabei durch eine vorherige Sphinkterotomie und nachfolgender Entnahme einer intrapapillären

Biopsie erfolgen, wobei in dieser Untergruppe wiederum nur fünf Patienten untersucht wurden. Ponchon *et al.* [1989] fanden heraus, dass das Ergebnis einer Biopsie verlässlicher war, wenn diese 10 Tage nach einer Sphinkterotomie entnommen wurde. Die Begründung liegt in den Sichtverhältnissen, die direkt nach Sphinkterotomie durch Blutung und hyperperistaltischem Duodenum erschwert sein können. In einer weiteren Studie konnten sieben von sieben malignen Papillenstenosen mittels Bürstenzytologie korrekt diagnostiziert werden, auch die Spezifität lag bei 100% [Bardales, 1998]. Bei einer Untersuchung von 62 Patienten mit maligner Stenose mittels Bürstenzytologie war die Sensitivität in der Untergruppe der malignen Papillenstenosen mit 91% am höchsten, gegenüber 63% insgesamt [Macken, 2000].

Wenn die Papille endoskopisch einen normalen Aspekt hat, jedoch zum Beispiel aufgrund einer Erweiterung der Gallengänge ein Verdacht auf einen Tumor besteht, ist eine Sphinkterotomie hilfreich, um einen eventuellen intrapapillären Tumor sichtbar zu machen [Ponchon, 1989]. Es besteht das Problem, dass man mit einer Biopsie, die ein Adenom zeigt, nicht ausschließen kann, dass innerhalb des Adenoms an anderer Stelle auch ein Adenokarzinom vorliegt [Lorenzo-Zúñiga, 2009]. In der 1990 veröffentlichten Studie von Yamaguchi *et al.* wurde mittels Biopsie nur in 70% der Fälle die richtige Diagnose gestellt. Die besten Ergebnisse wurden für den ulzerierenden Tumortyp erreicht. Knapp 60% der Tumore zeigten sowohl Bereiche eines Adenoms als auch eines Karzinoms.

Aus den Ergebnissen der verschiedenen Studien kann man also schließen, dass Bürstenzytologie und Biopsie im Allgemeinen nützliche Methoden sind, um Papillenkarcinome zu detektieren. Eine Limitation besteht bei den Adenomen, denn diese sind als prä-maligne einzustufen [Stolte, 1996]. Mit einer Biopsie wird eventuell nur der Bereich untersucht, der noch nicht maligne entartet ist. Eine möglichst frühzeitige und genaue Diagnostik ist

jedoch notwendig, da bei Papillentumoren die Operationstechnik von der Ausdehnung des Tumors abhängt und eventuell eine weniger umfangreiche Operation durchgeführt werden kann [Levy, 2002]. Damit wäre dann auch eine geringere Komplikationsrate verbunden. Für die genauere Diagnostik und lokales Staging kann auch der intraduktale Ultraschall eingesetzt werden. Im Vergleich zu endoskopischem Ultraschall, Computertomographie und transabdominellem Ultraschall ist der intraduktale Ultraschall hierfür die genauere Methode, [Levy, 2002].

Somit erscheint es sinnvoll, bei hochgradigem Verdacht auf ein malignes Geschehen den IDUS zur Beurteilung der lokalen Ausdehnung des Prozesses einzusetzen. Wenn der Patient aufgrund seines Allgemeinzustands und der Tumorausdehnung für eine Operation in Frage kommt, kann auf eine Histologie primär verzichtet werden, um eine mögliche Tumorzellverschleppung zu verhindern.

### **4.1.3 Diagnostik bei Pankreaskarzinom**

Von besonderem Interesse ist, mit welchen Methoden die histologische Diagnostik von Pankreaskarzinomen verbessert werden kann. Die Bedeutung der Bürstenzytologie und Biopsie ist hier aufgrund der niedrigen Sensitivität deutlich limitiert. Die Sensitivität von Bürstenzytologie und Biopsie war bei dieser Tumorentität 25% und 9% am niedrigsten.

Auch in anderen Studien bestätigte sich, dass Bürstenzytologie und Biopsie aus dem Gallengang bei Pankreaskarzinomen nicht die geeigneten diagnostischen Methoden sind. Die Sensitivität wird in Studien zwischen 18% und 37% [Pugliese, 1995; Vandervoort, 1999; Mansfield, 1997; deBellis, 2003]. Deshalb ist es hier unerlässlich, andere Methoden der Diagnostik zu betrachten.



In einer Untersuchung von 216 Patienten mit Pankreaskarzinom betrug die Sensitivität der EUS-FNA 91%, die Spezifität 100% [Raut, 2003]. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass diese Methode sowohl bei Patienten mit Pankreaskarzinom im Frühstadium, als auch bei fortgeschrittener Erkrankung effektiv und sicher ist. In der Studie von Rösch *et al.*, die 2004 publiziert wurde, wurden die ERCP-Methoden Bürstenzytologie und Biopsie mit EUS-FNA verglichen. Hier war interessant, dass Biopsie und Zytologie bei cholangiozellulären Karzinomen mit 75% ein besseres Ergebnis erzielten als die EUS-FNA mit 25%. Letztere schnitt jedoch bei Raumforderungen des Pankreas mit einer Sensitivität von 60% besser ab, gegenüber 38% der Biopsie und Zytologie. Der Unterschied war in dieser Studie jedoch statistisch nicht signifikant. Bei einer anderen Untersuchung von 102 Patienten mit Verdacht auf ein Pankreaskarzinom, die alle ein negatives Ergebnis in einer Bürstenzytologie oder einer CT-gesteuerten FNA hatten, wurde anschließend eine EUS-FNA durchgeführt [Gress, 2001]. Bei 57 von 61 Patienten (Sensitivität 93%) war damit eine korrekte Diagnosestellung möglich. Aufgrund der hohen Vortestwahrscheinlichkeit eines Pankreaskarzinoms, die dem Untersucher bekannt war, wurde bei den Patienten im Durchschnitt 3,4-mal während einer Untersuchung Material entnommen. Dies dürfte die Sensitivität der Untersuchung erhöht haben.

Die Komplikationsrate bei einer Untersuchung mit EUS-FNA ist gering (2,54%) [Eloubeidi, 2006]. In der aktuellen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) ist folgende Empfehlung ausgesprochen:

*"Eine Bürstenzytologie aus dem Gallengang hat bei V.a. ein Pankreaskarzinom eine zu niedrige Sensitivität. Es wird auch nicht empfohlen, aus dem Pankreasgang Bürstenzytologien zum Nachweis eines Pankreaskarzinoms zu entnehmen. Deswegen ist eine ERCP zur Gewebediagnostik des Pankreaskarzinoms nicht indiziert" {Adler et al., 2007}*

Somit sollte, wenn eine Gewebediagnostik bei Verdacht auf Pankreaskarzinom erforderlich ist, zum Beispiel eine endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion erfolgen. Auf eine Bürstenzytologie- und Biopsieentnahme kann verzichtet werden.

## **4.2 Auswahl von Untersuchungsmethoden**

### **4.2.1 Primärdiagnostik nach Verdachtsdiagnose**

Die Ergebnisse der vorgestellten Studien machen deutlich, dass es von Bedeutung ist, die Diagnostik von Gallengangsstenosen an die Ergebnisse vorangegangener Untersuchungen anzupassen. Wenn ein Verdacht auf ein Pankreaskarzinom besteht, dann ist es, nach aktueller Studienlage und wie in der DGVS-Leitlinie erwähnt wenig sinnvoll, eine Bürstenzytologie durchzuführen. Auch eine einfache Biopsie aus dem Gallengang sollte hier nicht die Methode der Wahl sein. Stattdessen ist es sinnvoller, eine durch endoskopischen Ultraschall gesteuerte Feinnadelpunktion durchzuführen, sofern nicht sowieso eine Operation erfolgen wird. Hingegen zeigen auch die Ergebnisse dieser Studie, dass es bei einem malignen Prozess der von der Gallengangswand selbst ausgeht, durchaus eine gute Option ist, eine Bürstenzytologie und eine Biopsie zu entnehmen. Eine Wiederholung der Untersuchung bei fortbestehendem Verdacht auf Malignität, aber negativem Ergebnis kann bei erneuter ERCP erfolgen, wenn diese aufgrund der Cholestase notwendig ist, jedoch hat diese Studie gezeigt, dass eine Wiederholung die Sensitivität nicht steigert. Des Weiteren kann auch bei CCC eine Kombination von Bürstenzytologie und Biopsie mit EUS-FNA in Erwägung gezogen werden, da hierdurch, wie oben erwähnt, die Sensitivität allgemein erhöht wird.

## **4.2.2 Kombination und Optimierung von Untersuchungsmethoden**

Im Vergleich von Bürstenzytologie und Biopsie scheint erstere in dieser Studie insgesamt etwas überlegen zu sein, mit einer Sensitivität von 41% gegenüber 32%. Die Kombination der Methoden erhöht die Sensitivität auf 49%, bezogen auf alle Arten maligner Stenosen. Dieses und die Ergebnisse anderer Studien lassen darauf schließen, dass im Allgemeinen die Kombination der Methoden sinnvoll ist.

Bei der Untersuchung von 233 Patienten konnte in 63% der malignen Stenosen die richtige Diagnose gestellt werden, wenn Bürstenzytologie und Biopsie kombiniert wurden, im Vergleich zu Zytologie (35%) oder Biopsie allein (43%) [Ponchon, 1995]. Bei einer Sensitivität von jeweils 53% für Bürstenzytologie und Biopsie konnten Pugliese *et al.* [1995] durch Kombination der Methoden eine Sensitivität von 61% erreichen.

An der Studie von Elek und Kollegen [2005] ist interessant, wie sich die Sensitivität verändert, wenn man verschiedene Faktoren berücksichtigt. Initial, nach der ersten Begutachtung waren die Sensitivitäten 39% (Bürstenzytologie) und 28% (Biopsie). Wenn man die Ergebnisse einer wiederholten Untersuchung mit der gleichen Methode mit einbezieht, steigt die Sensitivität auf 47% bzw. 43% und auf 49% für die Kombination der Methoden. Die Zytologien wurden nun nach einer 2-jährigen Lernphase nochmals begutachtet, wodurch der Anteil der als maligne gewerteten Präparate an den tatsächlich malignen Fällen auf 53% stieg. Die Biopsien wurden nicht erneut begutachtet. Dadurch erhöht sich auch die Sensitivität der Kombination beider Methoden auf 64%. Dieses Vorgehen ist natürlich so in der Praxis nicht anwendbar, es verdeutlicht jedoch, dass die Erfahrung des begutachtenden Pathologen eine bedeutende Rolle in der Diagnostik spielt. Zu einem ähnlichen Schluss kamen Urbano *et al* [2008], die in ihrer Studie großen Wert auf die enge

Zusammenarbeit zwischen Endoskopeur, technischen Assistenten und Zytopathologen legten, und so versuchten, den Ablauf der ERCP und Bürstenzytologie zu optimieren. Konkret sah diese Zusammenarbeit so aus, dass der zuständige technische Assistent des pathologischen Labors bei der Durchführung der ERCP im Raum anwesend war und die Menge des entnommenen Materials sofort beurteilen konnte. Tatsächlich erreichten sie bei einmaliger Durchführung der ERCP mittels Bürstenzytologie eine Sensitivität von 65%.

In einer großen Studie, die innerhalb von sechseinhalb Jahren insgesamt 406 Patienten einschloss, beobachtete man folgende Entwicklung der Sensitivität [Steward, 2001]: bei dem ersten Drittel der Patienten, die zu Beginn der Erfassung untersucht wurden, betrug die Sensitivität für die Bürstenzytologie 44%. Hingegen steigerte sich die Sensitivität im letzten Drittel auf 71%. Auch hier ist zu vermuten, dass die Verbesserung des Ergebnisses auf eine allgemein wachsende Erfahrung in der Durchführung der angewendeten Methode zurückzuführen ist, sowohl in der Materialgewinnung also auch in der pathologischen Begutachtung.

Jailwala *et al.* [2000] untersuchten, ob die Kombination von drei Methoden zur Materialgewinnung eine Erhöhung der Sensitivität bewirkt. Sie führten bei 133 Patienten mit Verdacht auf maligne Gallengangsstenose neben der Bürstenzytologie und der Biopsie zusätzlich eine Feinnadelaspiration (FNA) durch. Bei 104 Patienten war die endgültige Diagnose eine maligne Erkrankung. Die Sensitivität der Bürstenzytologie allein betrug lediglich 30% (wenn hochgradige Atypie als maligne gewertet wurde), die der Biopsie allein 43% und die der FNA allein ebenfalls 30%. Wurden hingegen alle drei Methoden kombiniert, so stieg die Sensitivität auf 62%. Wenn jede Form der Atypie als maligne eingestuft wurde, stieg die Sensitivität sogar auf 77%, wobei hierbei die Spezifität von 90% auf 66% abfiel.

Bei dem Vergleich von Bürstenzytologie allein, im Gegensatz zu Entnahme der Bürstenzytologie nach vorangegangener Dilatation der Stenose und FNA, der in einer weiteren Studie untersucht wurde, stieg die Sensitivität von 57% auf 85% [Farrell, 2001].

Diese beiden Studien zeigen, dass die Kombination mit einer Feinnadelaspiration nicht nur bei Pankreaskarzinom eine sinnvolle Methode sein kann, um die Sensitivität zu erhöhen. Es wurden in einer anderen Studie die folgenden vier Methoden der Zytologiegewinnung miteinander verglichen: konventionelle Bürstenzytologie, Zytologie aus Gallenflüssigkeit, Zytologie aus einem nicht mehr durchgängigen Stent der wieder entfernt wurde und Zytologie, die aus der Stenose mit dem Metallspiralhülsenende eines Soehendra Stentfängers gewonnen wurde. Dabei schnitt die Bürstenzytologie mit einer Sensitivität von 42% am besten ab, die Kombination der vier Methoden hatte eine Sensitivität von 54% [Mansfield *et al.* 1997].

Eine andere Vorgehensweise könnte sein, bei jedem Patienten mit Verdacht auf maligne Gallengangsstenose zunächst eine durch endoskopischen Ultraschall gesteuerte Feinnadelaspiration (EUS-FNA) durchzuführen, da diese in Studien eine wesentlich höhere Sensitivität besitzt, als die Bürstenzytologie und Biopsie und gleichzeitig ein Staging erfolgen kann [Lee, 2006]. Die Durchführung einer ERCP mit Einsetzen eines Stents sollte im Anschluss an die FNA folgen [Lee, 2006]. In einer Studie von DeWitt *et al.* konnte 2006 gezeigt werden, dass die EUS-FNA eine Sensitivität von 77% erreicht. In dieser Studie wurde diese Untersuchung immer dann durchgeführt, wenn die Bürstenzytologie negativ oder nicht durchführbar war. Es wurden nur Stenosen des proximalen Gallengangs untersucht, die meisten Patienten hatten ein Adenokarzinom des Gallengangs. Die Spezifität der FNA betrug 100%. In einer weiteren Untersuchung einer kleinen Gruppe von zehn Patienten mit

hilärem Gallengangstumor wurde eine EUS-FNA ebenso dann durchgeführt, wenn die Bürstenzytologie negativ oder nicht durchführbar war [Fritscher-Ravens, 2000]. Bei sieben dieser Patienten konnte die Diagnose so eindeutig gesichert werden. Diese Studien liefern ein weiteres Argument dafür, die Zytologie und die Biopsie bei proximalen Gallengangsstenosen, in der Mehrzahl verursacht durch das cholangiozelluläre Karzinom, durch eine Feinnadelaspiration zu ergänzen. Dies kann während einer einzigen ERCP-Untersuchung erfolgen und erspart dem Patienten unter Umständen eine zweite Untersuchung.

#### **4.2.3 Erweiterung der pathologischen Diagnostik durch Immunhistochemie**

Ein weiterer Ansatzpunkt zur Verbesserung der Diagnostik durch Bürstenzytologie und Biopsie ist die Erweiterung der herkömmlichen lichtmikroskopischen Diagnostik durch spezielle immunhistochemische Färbungen. Dazu gibt es bereits einige Studien, die die Expression verschiedener Marker im pankreatobiliären Bereich untersuchten. Im Folgenden wird eine Auswahl an immunhistochemischen Markern zusammengefasst.

In einer 2010 veröffentlichten Studie von Hart *et al.* wurde IMP3 (Insulin-like growth factor mRNA-binding protein-3) als Marker zur Differenzierung zwischen Malignität und Benignität bei Bürstenzytologien aus dem Gallengang untersucht. Die Objektträger wurden zunächst konventionell gefärbt und begutachtet, dann entfärbt und mit einem monoklonalen Antikörper gegen IMP3 gefärbt und begutachtet. Hierbei ergab sich eine Sensitivität für konventionelle Zytologie von 33%, für IMP3 von 64% und für die Kombination der beiden Methoden von 72%. Spezifität und PPW lagen für beide Methoden bei 100%.

Der Nutzen der immunhistochemischen Färbung mit einem Antikörper gegen das p53-Protein wurde von Villanacci *et al.* [2009] untersucht. Es zeigte sich eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 78%. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Untersuchung von konventioneller, p53- und K-ras- Färbung [Kim, 2010]. Die Sensitivität von konventioneller Färbung allein betrug 78%. In Kombination mit einer p53-Färbung stieg die Sensitivität auf 88%, was einen signifikanten Unterschied zur alleinigen konventionelle Färbung darstellte. Die Ergänzung durch K-ras-Färbung brachte hingegen keine signifikante Verbesserung des Ergebnisses.

Ein weiteres Beispiel für die Erweiterung der Diagnostik mittels Immunhistochemie bieten Ligato *et al.* [2008]. Sie führten Färbungen von Bürstenzytologien mittels Antikörpern gegen KOC (K homology domain containing protein overexpressed in cancer) und S100A4-Protein durch. Die Studie ergab eine Sensitivität von 100% für die Kombination von KOC und S100A4, die beiden Marker allein hatten jeweils eine Sensitivität von 92% (KOC) und 79% (S100A4). Die Spezifität betrug bei allen 95%.

Diese Beispiele machen das hohe Potential der Immunhistochemie zur Verbesserung der Diagnostik mittels Bürstenzytologie deutlich. Zumal die komplikationsarme und einfache Methode der Bürstenzytologieentnahme bei einer ERCP durch eine weitere Diagnostik ergänzt wird, die keine weitere Belastung des Patienten bedeutet. Insofern sind weitere Studien notwendig um zu evaluieren, welche immunhistochemische Methode am besten für die Routinediagnostik bei Verdacht auf maligne Gallengangsstenose geeignet ist.

#### **4.2.4 Wiederholung der Diagnostik mit Bürstenzytologie und Biopsie**

Wie oben erwähnt, wird in der Regel nicht beschrieben, wie viele Biopsien bei einer ERCP entnommen wurden, wenn diese Methode zur Anwendung kam. Mehrere Untersuchungen zeigten, dass die wiederholte Durchführung der Untersuchung die Erfolgsrate, bezogen auf die Patienten, erhöhen kann. In der Studie von Temiño López-Jurado *et al.* konnte bei jedem der 8 Patienten, bei denen die Bürstenzytologie-Untersuchung wiederholt wurde, dadurch die korrekte Diagnose gestellt werden. Auch Mahmoudi *et al.* [2008] fanden in ihrer Analyse von Einflussfaktoren auf die Erfolgsrate von Bürstenzytologie eine Erhöhung durch die wiederholte Durchführung der Untersuchung von 61% auf 67%. In einer weiteren Studie kam man zu dem Ergebnis, dass die Wahrscheinlichkeit, an einem Gallengangskarzinom erkrankt zu sein, unter 6% liegt, wenn das Ergebnis aus drei aufeinanderfolgenden Bürstenzytologie-Entnahmen negativ ausfiel [Rabinovitz, 1990].

Es ist möglich, dass auch die Erhöhung der Anzahl entnommener Biopsien pro Untersuchung eine Verbesserung der Sensitivität bewirken kann.

In der vorliegenden Untersuchung konnte lediglich bei einem Patienten mit maligner Stenose durch die vierfache Wiederholung der Bürstenzytologie die richtige Diagnose gestellt werden. Bei den anderen 5 Patienten, bei welchen mehr als einmal eine Bürstenzytologie entnommen wurde, führte die Wiederholung nicht zu einem positiven Ergebnis. Die Ergebnisse von Temiño López-Jurado und Mahmoudi konnten somit nicht in dem dort beobachteten Umfang bestätigt werden. Die Sensitivität bezogen auf die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen (Bürstenzytologie und / oder Biopsie) liegt deutlich unter der bezogen auf die Patienten mit maligner Stenose (30% vs. 49%, vgl. Tabelle 11). Die Sensitivität der



Bürstenzytologie konnte durch Wiederholung lediglich von 38% auf 41% erhöht werden.

### **4.3 Laborparameter**

Da in dieser Arbeit auch Laborwerte der Patienten dokumentiert wurden, soll die Bedeutung dieser Marker diskutiert werden.

Die beiden Cholestase-Parameter alkalische Phosphatase (AP) und das Gesamtbilirubin steigen im Serum generell bei Gallengangsstenosen an und erlauben in der Regel keine Differenzierung zwischen Benignität und Malignität. Bei einem Bilirubin-Wert von über 8,4mg/dl besteht eine Sensitivität von 83% und Spezifität von 70% für eine maligne Stenose, die alkalische Phosphatase (AP) ist bei einem Wert von über 478U/ml hinweisend auf Malignität [Saluja, 2007].

Bei dem in dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv lagen die Mittelwerte für Bilirubin bei Patienten mit benigner Stenose bei 3,3mg/dl (Standardabweichung 3,3mg/dl) und mit maligner Stenose bei 6,8mg/dl (Standardabweichung 7,3mg/dl). Für die AP betragen die Mittelwerte 379U/ml (Standardabweichung 362U/l) bei benigner und 420U/ml (Standardabweichung 264U/l) bei maligner Stenose. Somit lagen die Werte von AP und Bilirubin bei maligner Stenose im Durchschnitt höher. Dies hängt auch damit zusammen, dass die Mehrzahl der malignen Stenosen hochgradig ausgeprägt war. Nur bei den benignen Stenosen traten auch geringgradig ausgeprägte Stenosen auf. Durch die höhergradig ausgeprägte Stenosierung steigen die Retentionsparameter stärker an. Bei hochgradigen Stenosen, wie sie zwar durch maligne Prozesse häufig hervorgerufen werden, aber auch durch Cholangitis oder chronische Prozesse verursacht werden können, haben diese Werte also eine nur sehr eingeschränkte Bedeutung [Saluja, 2007]. Sie spielen für die Entscheidung maligne – benigne somit für den klinischen Alltag keine

Rolle. Vielmehr sind sie für die Beurteilung des Ausmaßes der durch den stenosierenden Prozess hervorgerufenen Cholestase im Verlauf von Interesse.

CA 19-9 ist ein Glykopeptid welches von unterschiedlichen Zellen sezerniert wird. Es konnte in Kolon-, Magen-, Pankreas-, Gallenblasen-, Bronchial-, Mamma- und muzinösen Ovarialkarzinomen nachgewiesen werden [Lamerz, 2008]. Bei 3-7% der Bevölkerung kommt es aufgrund der Blutgruppenkonstellation Lewis-a/b-negativ zu keinem Anstieg von CA 19-9, da CA 19-9 ein Epitop dieser Blutgruppeneigenschaft darstellt [Vestergaard, 1999].

Einige Studien untersuchten den Tumormarker CA 19-9 auf seinen Nutzen in der Tumordiagnostik. In Tabelle 15 sind die Ergebnisse der diagnostischen Wertigkeit einiger Studien aufgelistet. Die Untersuchungen unterscheiden sich stark in der Auswahl des Patientenguts. Besonders beachtet wird in der Regel, ob die untersuchten Patienten eine primär sklerosierende Cholangitis hatten oder nicht, da dies einen Risikofaktor für die Entwicklung eines CCC darstellt [DeGroen, 1999]. Somit ist eine zuverlässige Diagnostik bei diesen Patienten von besonderer Bedeutung. CA 19-9 sollte bei Patienten mit PSC regelmäßig kontrolliert werden, als Screening-Parameter auf ein CCC bei Patienten ohne PSC eignet sich CA 19-9 jedoch nicht [Nehls, 2004]. Laut aktueller Leitlinie sollte bei Nachweis einer Pankreasraumforderung eine CA 19-9 Bestimmung erfolgen [Adler et al., 2007]. Die Begründung hierfür lautet wie folgt:

*„Bei potentieller Resektabilität in der Bildgebung kann ein sehr hoher präoperativer CA 19-9-Wert Anlass geben, eine Staging-Laparoskopie durchzuführen, da in solchen Fällen oft eine größere Tumormasse vorliegt, als in der Bildgebung vermutet, z.B. eine disseminierte Tumorausbreitung.“ {Adler et al., 2007}*

Somit kann die Bestimmung von CA 19-9 das diagnostische und therapeutische Vorgehen beeinflussen.

**Tabelle 15: Sensitivität und Spezifität von CA 19-9 im Serum für maligne Gallengangsstenosen**

Autor / Jahr	Anzahl Patienten	Erkrankung	Cut-off-Wert (U/ml)	Sensitivität	Spezifität
Patel, 2000	62	Patienten ohne PSC	100	53%	92%
Saluja, 2007	58	hiläre Stenose	100	45%	88%
John, 2006	68	Patienten ohne PSC	35	78%	76%
			50	74%	79%
			100	68%	87%
			200	54%	95%
Lindberg, 2002	57	Stenosen ohne Pankreas-Ca	100	67%	89%
Siquiera, 2002	55	Patienten mit PSC	180	67%	98%
Chalasani, 2000	54	Patienten mit PSC	100	75%	80%
eigene Daten	35		100	53%	81%
			50	68%	56%

Die Ergebnisse dieser Studie sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen. Obwohl die Höhe von CA 19-9 allein nicht zur Diagnosestellung geeignet ist, geht eine starke Erhöhung nicht nur wie oben erwähnt bei Pankreaskarzinom, sondern auch bei CCC häufiger mit einer irresektablen Situation einher [John, 2006]. Außerdem konnte beobachtet werden, dass CA 19-9 bei Patienten mit benignen Stenose innerhalb von 2 Wochen nach Gallengangsdrainage auf einen normalen Wert abfiel, bei Patienten mit maligner Stenose war dies nicht der Fall [Mann, 2000]. Also kann eine wiederholte Bestimmung von CA 19-9 zwei bis drei Wochen nach Drainage der Stenose einen weiteren Hinweis liefern.

Da auch die Methoden Bürstenzytologie und Biopsie Malignität meist nicht sicher ausschließen können, ist es sinnvoll, die Diagnostik durch die CA

19-9-Bestimmung zu ergänzen. Dies konnte in einer Studie gezeigt werden, in welcher bei 57 Patienten mit CCC, Gallenblasenkarzinom, hepatozellulärem Karzinom oder benigner Stenose die folgenden vier Methoden kombiniert wurden: Bürstenzytologie, Durchflusszytometrie (Untersuchung auf DNA-Aneuploidie), Bestimmung von CA 19-9 und Bestimmung von carcinoembryonalem Antigen (CEA) [Lindberg, 2002]. Es stellte sich heraus, dass die Methoden einzeln betrachtet eine Sensitivität zwischen 52% und 67% hatten. In der Kombination, wenn also mindestens eine der Untersuchungen positiv ausfiel, lag die Sensitivität bei 88%, die Spezifität bei 80%. Bei keinem Fall mit benigner Stenose waren zwei oder mehr Tests positiv (Spezifität hierfür 100%), jedoch war dies bei 60% der malignen Stenosen der Fall. Bei einem positiven Ergebnis in zwei oder mehr verschiedenen Untersuchungen ist also von einem malignen Prozess auszugehen.

Auch Siqueira *et al.* [2002] untersuchten die Kombination von Bürstenzytologie, CA 19-9 und CEA bei Patienten mit PSC. Bürstenzytologie allein erreichte eine Sensitivität von 46%, CA 19-9 allein 67% (Cut-off >180U/ml) und CEA allein 68% (Cut-off >5,2ng/ml). Die höchste Sensitivität, nämlich 100% wurde für die Kombination der beiden Tumormarker erreicht, was jedoch mit einer Spezifität von nur 78% einherging. Eine positive Bürstenzytologie oder ein erhöhtes CA 19-9 erreichte eine Sensitivität von 88% bei einer Spezifität von 97%.

Somit ist eine Bestimmung von CA 19-9 bei einem Verdacht auf maligne Gallengangsstenose durchaus sinnvoll, da ein stark erhöhter Wert in der Zusammenschau der Befunde durchaus ein zusätzlicher Hinweis auf Malignität sein kann.

## 4.4 Intraduktaler Ultraschall

Ein weiterer Punkt der Diskussion ist der Nutzen des intraduktalen Ultraschalls (IDUS) während einer ERCP zur Erweiterung der Diagnostik. In dieser Arbeit gibt es bei den wenigen untersuchten Fällen Hinweise darauf, dass es sinnvoll sein kann, die Diagnostik durch diese Methode zu ergänzen. Sie war bei insgesamt sieben von zehn Patienten mit maligner Stenose anhand der untersuchten Parameter diagnoseweisend.

Wie oben erwähnt, sollte zwischen den verschiedenen Methoden der Materialgewinnung je nach wahrscheinlicherer Diagnose ausgewählt werden. Hier könnte der intraduktale Ultraschall einen Beitrag leisten. Der intraduktale Ultraschall allein kann natürlich keine histologische Diagnose liefern. Deshalb ist vor allem bei Patienten mit malignem Tumor, der nicht operiert werden kann, eine andere Methode, mit der Material entnommen werden kann, zur Diagnostik unerlässlich.

Insbesondere bei proximalen Gallengangsstenosen eignet sich der IDUS besser zur Beurteilung der umgebenden Strukturen wie Leberarterien oder die Portalvene, als der herkömmliche endoskopische Ultraschall (EUS) [Levy, 2002]. Domagk *et al.* [2002] untersuchten, ob die Kombination von Biopsie und IDUS eine Verbesserung der Diagnostik bewirkt. In der Tat kamen sie zu einem Ergebnis, welches besser ist als in den meisten veröffentlichten Studien. Alle Patienten, die untersucht wurden, wurden nach der Diagnostik operiert und die histologischen Ergebnisse des Operationspräparates galten als Goldstandard. Die beiden Methoden lieferten zusammen in 98% der Fälle (60 Patienten) präoperativ die richtige Diagnose. Die Sensitivität der Biopsie allein lag bei den malignen Stenosen bei 52%, die des IDUS allein bei 90% für Pankreaskarzinome und 88% für cholangiozelluläre Karzinome. Die Spezifität der Biopsie betrug 100%, die des IDUS nur 83% bzw. 86%.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen 1998 Tamada *et al.* Die Sensitivität des IDUS lag bei 89%, jedoch erreichte die Spezifität lediglich einen Wert von 50%. In dieser Untersuchung war die Biopsieentnahme während einer perkutanen transhepatischen Cholangioskopie (PTCS) mit einer Sensitivität von 93% und Spezifität von 100% am erfolgreichsten. Man muss jedoch bedenken, dass eine PTCS deutlich invasiver ist, als eine ERCP in Verbindung mit Methoden der Materialgewinnung aus dem Gallengang. Im direkten Vergleich von endoskopischem und intraduktalem Ultraschall erwies sich der IDUS bezüglich Diagnose, Sensitivität für Malignität, Spezifität und T-Staging als exaktere Methode [Menzel, 2000].

Wie in diesen Studien gezeigt werden konnte, ist der IDUS hilfreich, um lokal zwischen einem benignen und einem malignen Prozess zu unterscheiden. Das genaue Staging ist jedoch nur eingeschränkt möglich. Der IDUS ist für ein genaues Lymphknotenstaging nicht die geeignete Methode, da diese zu unzuverlässig detektiert werden [Farrell 2002, Tamada 1995]. Hingegen lässt sich die lokale Ausdehnung von CCCs und deren Invasion in umgebende Organe gut beurteilen, insbesondere eine Invasion in das Pankreasparenchym, die Portalvene und die rechte Leberarterie [Tamada, 1995]. Des Weiteren kann mit Hilfe des IDUS die longitudinale Ausdehnung des Tumors sehr genau beschrieben werden, was in der präoperativen Planung von großem Nutzen sein kann [Levy, 2002].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der IDUS aufgrund seines Nutzens hinsichtlich der lokalen Tumorausbreitung präoperativ eine sinnvolle Zusatzuntersuchung sein kann. Jedoch ist er, aufgrund der zu geringen Eindringtiefe in das Gewebe, für ein Lymphknoten-Staging zu unzuverlässig.

## 4.5 Lokalisation und Ausprägung der Stenose

Die unterschiedlichen Ergebnisse für die Sensitivität je nach der Lokalisation der Stenose hängen eng mit dem zu erwartenden Tumorspektrum zusammen. Ein Pankreaskarzinom führt aus anatomischen Gegebenheiten in den meisten Fällen zu einer distalen Stenose. Ein cholangiozelluläres Karzinom ist dagegen häufiger im proximalen oder mittleren Abschnitt lokalisiert [Tompkins, 1981]. Eine Aufschlüsselung der Ergebnisse von Bürstenzytologie und Biopsie nach Lokalisation der Stenose findet sich in veröffentlichten Studien kaum.

Die höchste Sensitivität (73%) der Methoden konnte in der vorliegenden Untersuchung bei proximalen Gallengangsstenosen beobachtet werden. In dem hier vorliegenden Patientenkollektiv wurden in diesem Abschnitt nur cholangiozelluläre Karzinome bzw. Klatskintumore diagnostiziert. Wichtig ist die Tatsache, dass mehr als die Hälfte aller proximalen Gallengangsstenosen in dieser Studie maligner Genese waren. Daher ist es außerordentlich wichtig, eine genaue Diagnostik bei solchen Stenosen zu erreichen. Dasselbe gilt für Stenosen im Bereich des mittleren Gallengangs. Hier kann auch ein Pankreaskarzinom die Stenose verursachen, jedoch überwiegt das cholangiozelluläre Karzinom als Ursache (4/5). Die Sensitivität von Bürstenzytologie und Biopsie lag hier jedoch nur bei 20%. Eine höhere Anzahl maligner Stenosen im mittleren Abschnitt wäre notwendig um dieses Ergebnis zu überprüfen. Es ist in diesem Bereich aber sicherlich von besonderer Wichtigkeit, die Diagnose histologisch bzw. zytologisch zu sichern, da häufig eine maligne Ursache zu finden ist. Bei dem Patientengut hier war dies bei 63% der mittleren Stenosen der Fall.

Im distalen Abschnitt des Gallengangs überwiegt das Pankreaskarzinom als Ursache. In diesem Abschnitt liegt die Erfolgsquote der Bürstenzytologie und Biopsie bei 38%. Bei Stenosen im distalen Abschnitt

sollten diese beiden Methoden, wie oben diskutiert, wegen der Häufigkeit des Pankreaskarzinoms zumindest durch andere Methoden (z.B. EUS-FNA) ergänzt werden. Domagk *et al* [2002] kamen für die Biopsieentnahme aus Gallengangsstenosen zu dem Ergebnis, dass dies bei proximalen oder mittleren Stenosen erfolgversprechender ist, als bei distalen Stenose. In ihrer Studie konnten sie allerdings auch zeigen, dass in diesem Abschnitt der intraduktale Ultraschall eine signifikant bessere Methode ist, die richtige Diagnose zu stellen.

Diese Studie zeigt für Bürstenzytologie und Biopsie bei den hochgradigen Stenosen eine deutlich höhere Sensitivität im Vergleich zu geringer ausgeprägten Stenosen. Die Bürstenzytologie erreichte 48% bei den hochgradigen Stenosen gegenüber 14% bei den mittelgradigen Stenosen. Die Biopsie lieferte bei keiner der mittelgradigen Stenosen ein positives Ergebnis, bei den hochgradigen Stenosen lag die Sensitivität hingegen bei 38%. Diese Zahlen können einen Hinweis darauf geben, dass die Materialentnahme mit den hier angewendeten Methoden bei höhergradigen Stenosen häufiger ein richtig positives Ergebnis liefert. Jedoch ist die Untergruppe der mittelgradigen Stenosen im Vergleich zu den hochgradigen Stenosen deutlich kleiner. Deshalb lässt sich diese Aussage nicht verallgemeinern. Bei der Bürstenzytologie wäre eine logische Erklärung für dieses Ergebnis, dass der Kontakt der Bürste mit der Gallengangswand intensiver ist, wenn die Stenosestelle enger ist.

#### **4.6 Limitationen dieser Studie**

Dadurch, dass die Datenerfassung für diese Studie retrospektiv erfolgte, ergeben sich einige Limitationen. Die Daten konnten in einigen Punkten nicht vollständig erhoben werden. Vor allem bei der Anwendung des intraduktalen Ultraschalls wäre eine vorher festgelegte Dokumentationsstruktur hilfreich gewesen, besonders vor dem Hintergrund, dass insgesamt nur sehr wenige Patienten mit IDUS



untersucht worden sind. Insgesamt ist das Patientenkollektiv, das sich aus den Jahren 2005 bis 2008 rekrutiert relativ klein, im Vergleich zu anderen Studien. Das Problem der geringen Anzahl an Patienten verschärft sich somit bei verschiedenen Untergruppen, wie zum Beispiel malignen Papillenstenosen oder mittleren Stenosen. Ein weiterer Punkt ist, dass die Beurteilung des Schweregrades einer Stenose lediglich subjektiv erfolgte. Eine genaue Definition der drei Ausprägungen war nicht vorhanden.

Der Tumormarker CA19-9 wurde nur bei insgesamt 35 Patienten bestimmt. Da auch nicht bei allen Patienten mit Verdacht auf maligne Gallengangsstenose eine Bürstenzytologie und Biopsie entnommen wurde, ergeben sich in dieser Studie bezüglich der erfassten Merkmale viele verschiedene Untergruppen. Es wurde versucht, immer klar herauszustellen, welche Untergruppe gerade betrachtet wird und die Auswertung genau aufzuschlüsseln.

Bezüglich der pathologischen Beurteilung wäre des Weiteren interessant gewesen, genaue Angaben bezüglich der Repräsentativität des Materials oder dysplastischen Zellen, die nicht als maligne gewertet wurden, zu untersuchen. Da nur die Angaben der Endoskopiebefunde ausgewertet wurden, konnte hierzu keine Aussage gemacht werden.

## 5 Zusammenfassung

Die Entnahme von Bürstenzytologie und Biopsie aus dem Gallengang während einer ERCP sind weit verbreitete Methoden, um die Ursache einer Stenose genauer abzuklären. In einigen Studien wurde bisher untersucht, wie zuverlässig diese beiden Methoden in der Diagnostik sind. Darüber hinaus wurden vielfältige andere Methoden, zum Beispiel endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion oder intraduktaler Ultraschall, auf ihren Nutzen untersucht. Die genaue Ätiologie einer Stenose herauszufinden ist für die weitere Therapieentscheidung von großer Wichtigkeit, insbesondere die Differenzierung zwischen einem benignen und einem malignen Prozess.

In der vorliegenden Studie wurde in erster Linie evaluiert, wie sensitiv die Entnahme von Bürstenzytologie und Biopsie aus dem Gallengang bei Patienten war, die von 2005 bis 2008 im Universitätsklinikum Regensburg behandelt wurden. Die Sensitivität wurde zunächst für alle untersuchten Patienten mit maligner Gallengangsstenose berechnet. Es wurden außerdem Untergruppen gebildet, die sich aus den Tumorentitäten, Lokalisation und Ausprägung der Stenose ergaben. Zusätzlich wurden die Ergebnisse des bei einigen Patienten durchgeführten intraduktalen Ultraschalls und der Laborparameter Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase und CA 19-9 zum Zeitpunkt der Diagnosestellung berücksichtigt.

Die Auswertung bestätigte die Beobachtung anderer Studien, dass sowohl die Bürstenzytologie als auch die Biopsie eine außerordentlich hohe Spezifität von nahezu 100% aufweisen. Somit sind falsch positive Ergebnisse sehr unwahrscheinlich.

Die Sensitivität von Bürstenzytologie bzw. Biopsie lag in der vorliegenden Studie bei 41% bzw. 32%. In der Kombination von Bürstenzytologie und /

oder Biopsie betrug die Sensitivität 49%. Die Wiederholung der Untersuchungen brachte insgesamt keine Verbesserung der Diagnostik.

Bezüglich der Sensitivität bezogen auf die verschiedenen Tumorentitäten zeigte sich ein Unterschied zwischen CCC, Klatskintumor und Pankreaskarzinom. Die Sensitivität lag bei 50%, 71% und 25%. Wie in der Literatur bereits beschrieben, ist die Sensitivität bei Pankreaskarzinom am niedrigsten, da es primär nicht im Gallengangsepithel lokalisiert ist und somit schwerer zugänglich für Methoden der oberflächlichen Materialgewinnung.

Aufgrund des Sensitivitätsunterschiedes zwischen einem Gallengangskarzinom und einem Pankreaskarzinom, muss bei einem Verdacht auf ein Pankreaskarzinom eine andere Methode hinzugezogen, bzw. bevorzugt werden. In der Literatur finden sich dazu gute Ergebnisse für die endoskopisch gesteuerte Feinnadelaspiration.

Eine Ergänzung zur aktuellen Standarddiagnostik mittels Bürstenzytologie könnte die immunhistochemische Färbung von Markern wie IMP3, p53, KOC oder S100A4-Protein darstellen, da hierfür in aktuellen Studien gute Ergebnisse erzielt wurden.

Für die Sensitivität bezogen auf die Lokalisation gehen die Ergebnisse konform mit den Ergebnissen bezogen auf die Tumorentität. Bei proximalen Stenosen lag sie bei 73%, bei distalen hingegen bei 41%. Im proximalen und mittleren Bereich wurde jeweils die Mehrheit der Stenosen durch einen malignen Prozess hervorgerufen. Dies macht die Abklärung der Ätiologie in diesen Bereichen besonders wichtig.

Die Ergebnisse des intraduktalen Ultraschalls zeigen, dass dieser bei sieben von zehn Patienten mit maligner Stenose einen Befund brachte, der mindestens ein Kriterium für Malignität erfüllte. Besonders zur

Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung ist der IDUS eine geeignete Zusatzuntersuchung.

Die Laborparameter Bilirubin und alkalische Phosphatase waren bei malignen Stenosen im Mittel stärker erhöht als bei benignen Stenosen. Dennoch eignen sie sich im Einzelfall nicht zur Differenzierung der Ätiologie der Stenose. Auch der Tumormarker CA 19-9 ist zur Diagnostik nicht geeignet. Die Sensitivität lag bei einem Cut-off-Wert von 100U/l bei 53%, die Spezifität betrug 81%. Stark erhöhte Werte können ein Hinweis auf einen malignen Prozess sein, differentialdiagnostisch jedoch auch lediglich durch die Cholestase erklärt sein.

## 6 Literaturverzeichnis

Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs H-J, Feuerbach S, Grabenbauer G, Hahn S, Heinemann V, Hohenberger W, Langrehr JM, Lutz MP, Micke O, Neuhaus H, Neuhaus P, Oettle H, Schlag PM, Schmid R, Schmiegel W, Schlottmann K, Werner J, Wiedenmann B, Kopp I: S3 Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2007, Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (13.-14.10.2006). *Z Gastroenterol* 2007; Jg. 45, S. 487–523.

Bardales RH, Stanley MW, Simpson DD, Baker SJ, Steele CT, Schaefer RF, Powers CN: Diagnostic value of brush cytology in the diagnosis of duodenal, biliary, and ampullary neoplasms. In: *Am J Clin Pathol*, 1998, Jg. 109, H. 5, S. 540–548.

Berdel WE, Böhm M, Classen M, et al. (Hg.): *Innere Medizin*. 5. vollständig überarbeitete Auflage. 2004 München, Jena: Urban & Fischer.

Chalasanani N, Baluyut A, Ismail A, Zaman A, Sood G, Ghalib R, McCashland TM, Reddy KR, Zervos X, Anbari MA, Hoen H: Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control-study. In: *Hepatology*, 2000 Jg. 31, H. 1, S. 7–11.

deBellis M, Sherman S, Fogel EL, Cramer H, Chappo J, McHenry L Jr, Watkins JL, Lehman GA: Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures. Part 1. In: *Gastrointestinal Endoscopy*, 2002, Jg. 56, H. 4, S. 552–561.

deBellis M, Sherman S, Fogel EL, Cramer H, Chappo J, McHenry L Jr, Watkins JL, Lehman GA: Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures. Part 2. In: *Gastrointestinal Endoscopy*, 2002, Jg. 56, H. 5, S. 720–730.

deBellis M, Fogel EL, Sherman S, Watkins JL, Chappo J, Younger C, Cramer H, Lehman GA: Influence of stricture dilation and repeat brushing on the cancer detection rate of brush cytology in the evaluation of malignant biliary obstruction. In: *Gastrointestinal Endoscopy*, 2003, Jg. 58, H. 2, S. 176–182.

DeGroen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM: Biliary tract cancers. In: *N Engl J Med*, 1999, Jg. 341, H. 18, S. 1368–1378.

DeWitt J, Misra VL, LeBlanc JK, McHenry L, Sherman S: EUS-guided FNA of proximal biliary strictures after negative ERCP brush cytology results. In: *Gastrointestinal Endoscopy*, 2006, Jg. 64, H. 3, S. 325–333.

Domagk D, Poremba C, Dietl K-H, Senninger N, Heinecke A, Domschke W, Menzel J: Endoscopic transpapillary biopsies and intraductal ultrasonography in the diagnostics of bile duct strictures: a prospective study. In: *Gut*, 2002, Jg. 51, S. 240–244.

Drenckhahn D (Hg.): Anatomie. Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. 16. Aufl. 2 Bände. 2003, München, Jena: Urban & Fischer (1).

Drenckhahn D: Leber und Gallenblase. In: Drenckhahn, Detlev (Hg.): Anatomie. Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. 16. Aufl. 2 Bände. 2003, München, Jena: Urban & Fischer (1), Bd. 1, S. 697–720.

Dumonceau, JM, Macias Gomez C, Casco C, Genevay M, Marcolongo M, Bongiovanni M, Morel P, Majno P, Hadengue A: Grasp or brush for biliary sampling at endoscopic retrograde cholangiography. A blinded randomized controlled trial. In: *Am J Gastroenterol*, 2008, Jg. 103, H. 2, S. 333–340.

Elek G, Gyökeres T, Schäfer E, Burai M, Pintér F, Pap A: Early diagnosis of pancreatobiliary duct malignancies by brush cytology and biopsie. In: *Pathol Oncol Res*, 2005, Jg. 11, H. 3, S. 145–155.

Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S, Wilcox CM: Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. In: *Gastrointestinal Endoscopy*, 2006, Jg. 63, H. 4, S. 622–629.

Farrell RJ, Jain AK, Brandwein SL, Wang H, Chuttani R, Pleskow DK: The combination of stricture dilation, endoscopic needle aspiration, and biliary brushings significantly improves diagnostic yield from malignant bile duct strictures. In: *Gastrointestinal Endoscopy*, 2001, Jg. 54, H. 5, S. 587–594.

Farrell RJ, Agarwal B, Brandwein SL, Underhill J, Chuttani R, Pleskow DK: Intraductal US is a useful adjunct to ERCP for distinguishing malignant from benign biliary strictures. In: *Gastrointestinal Endoscopy*, 2002, Jg. 56, H. 5, S. 681–687.

Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. (Hg.): Harrison's principles of internal medicine. 17. Aufl. 2 Bände. 2008, New York, Chicago, San Francisco: The McGraw-Hill Companies, Inc. (2).

Ferrari Júnior AP, Lichtenstein DR, Slivka A, Chang C, Carr-Locke DL: Brush cytology during ERCP for the diagnosis of biliary and pancreatic malignancies. In: *Gastrointestinal Endoscopy*, 1994 Jg. 40, H. 2, S. 140–145.

Fogel EL, deBellis M, McHenry L, Watkins JL, Chappo J, Cramer H, Schmidt S, Lazzell-Pannell L, Sherman S, Lehman GA: Effectiveness of a new long cytology brush in the evaluation of malignant biliary obstruction: a prospective study. In: *Gastrointestinal Endoscopy*, 2006, Jg. 63, H. 1, S. 71–77.

Foutch PG, Harlan JR, Kerr D, Sanowski RA: Wire-guided brush cytology: a new endoscopic method for diagnosis of bile duct cancer. In: *Gastrointestinal Endoscopy*, 1989, Jg. 35, H. 3, S. 243–247.

Fritscher-Ravens A, Broering DC, Knoefel WT, Rogiers X, Swain P, Thonke F, Bobrowski C, Topalidis T, Soehendra N: EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. In: *Am J Gastroenterol*, 2004, Jg. 99, H. 1, S. 45–51.

Fritscher-Ravens A, Broering DC, Sriram PV, Topalidis T, Jaeckle S, Thonke F, Soehendra N: EUS-guided fine-needle aspiration cytodiagnosis of hilar cholangiocarcinoma: a case series. In: *Gastrointestinal Endoscopy*, 2000, Jg. 52, H. 4, S. 534–540.

Geier A, Gartung C, Dietrich CG, Lammert F, Wasmuth HE, Matern S: Diagnostik cholestatischer Erkrankungen. In: *Med Klin*, 2003, Jg. 98, H. 9, S. 499–509.

Glasbrenner B, Ardan M, Boeck W, Preclik G, Möller P, Adler G: Prospective evaluation of brush cytology of biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. In: *Endoscopy*, 1999, Jg. 31, H. 9, S. 712–717.

Greenberger NJ, Paumgartner G: Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts. In: Fauci, Anthony S.; Braunwald, Eugene; Kasper, (Hg.): *Harrison's principles of internal medicine*. 17. Aufl. 2 Bände. 2008, New York, Chicago, San Francisco: The McGraw-Hill Companies, Inc. (2), Bd. 2, S. 1991–2001.

Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G : Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. In: *Ann Intern Med*, 2001, Jg. 134, H. 6, S. 459–464.

Hart J, Parab M, Mandich D, Cartun RW, Ligato S. IMP3 Immunocytochemical Staining Increases Sensitivity in the Routine Cytologic Evaluation of Biliary Brush Specimens. In: *Diagn Cytopathol*. 2010 Nov 22. [Epub ahead of print]

Jailwala J, Fogel EL, Sherman S, Gottlieb K, Flueckiger J, Bucksot LG, Lehman GA: Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. In: *Gastrointestinal Endoscopy*, 2000, Jg. 51, H. 4, S. 383–390.

Janssen J: Gallenwegs-, Gallenblasenveränderungen. In: Kahl, Stefan (Hg.): *Interventionelle Endoskopie. Lehrbuch und Atlas*. 1. Aufl. 2007, München: Urban & Fischer, S. 113–119.

Kahl S (Hg.): Interventionelle Endoskopie. Lehrbuch und Atlas. 1. Aufl. 2007, Unter Mitarbeit von Georg Kähler und Arno Dormann. München: Urban & Fischer.

Kanzler S, Galle PR: Primäre biliäre Zirrhose und primäre sklerosierende Cholangitis. In: Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W (Hg.): Innere Medizin. 5. vollständig überarbeitete Auflage. 2004, München, Jena: Urban & Fischer, S. 1302–1310.

Kim YS, Kim HG, Han J, Hur CJ, Kim BS, Jung JT, Kwon JG, Kim EY, Cho CH, Sohn YK: The Significance of p53 and K-ras Immunocytochemical Staining in the Diagnosis of Malignant Biliary Obstruction by Brush Cytology during ERCP. In: Gut Liver, 2010, Jg. 4, H. 2, S.219-225

Kitajima Y, Ohara H, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Takada H, Tanaka H, Ogawa K, Sano H, Togawa S, Naito I, Hirai M, Ueno K, Ban T, Miyabe K, Yamashita H, Yoshimura N, Akita S, Gotoh K, Joh T: Usefulness of transpapillary bile duct brushing cytology and forceps biopsy for improved diagnosis in patients with biliary strictures. In: Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2007, Jg. 22, S. 1615–1620.

Kocjan G, Smith AN: Bile duct brushings cytology: potential pitfalls in diagnosis. In: Diagnostic Cytopathology, 1997, Jg. 16, H. 4, S. 358–363.

Lamerz R: CA 19-9, GICA (Gastrointestinal cancer antigen). In: Thomas L: Labor und Diagnose, 7. Auflage. 2008, Frankfurt/Main: TH-Books-Verlags-Gesellschaft, S.1302-1305

Lee JG: Brush cytology and the diagnosis of pancreaticobiliary malignancy during ERCP. Editorial. In: Gastrointestinal Endoscopy, 2006, Jg. 63, H. 1, S. 78–80.

Levy MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ: Evaluation of the pancreaticobiliary ductal systems by intraductal US. In: Gastrointestinal Endoscopy, 2002, Jg. 55, H. 3, S. 397–408.

Li ZH, Chen M, Liu JK, Ding J, Dong JH: Endoscopic sphincterotomy in the treatment of cholangiopancreatic diseases. In: World J Gastroenterol, 2005, Jg. 17, H. 11, S. 2678–2680.

Ligato S, Zhao H, Mandich D, Cartun RW: KOC (K Homology Domain Containing Protein Overexpressed in Cancer) and S100A4-Protein Immunoreactivity Improves the Diagnostic Sensitivity of Biliary Brushing Cytology for Diagnosing Pancreaticobiliary Malignancies. In: Diagnostic Cytopathology, 2008, Jg. 36, H. 8, S. 561-567



Lin A, Jonnalagadda S, Edmundowicz SA: Diagnosis of malignant biliary strictures. In: Techniques in Gastrointestinal Endoscopy, 2002, Jg. 4, H. 3, S. 102–112.

Lindberg B, Arnelo U, Bergquist A, Thörne A, Hjerpe A, Granqvist S, Hansson LO, Tribukait B, Persson B, Broomé U: Diagnosis of biliary strictures in conjunction with endoscopic retrograde cholangiopancreatography, with special reference to patients with primary sclerosing cholangitis. In: Endoscopy, 2002, Jg. 34, S. 909–916.

Lorenzo-Zúniga V, De Vegaa VM, Domènecha E, Boix J: Diagnóstico y tratamiento de los tumores de la papila de Vater. In: Gastroenterología y Hepatología, 2009, Jg. 32, H. 2, S. 101–108.

Macken E, Drijkoningen M, Van Aken E, Van Steenberghe W: Brush cytology of ductal strictures during ERCP. In: Acta Gastroenterol Belg, 2000, Jg. 63, H. 3, S. 254–259.

Mahmoudi N, Enns R, Amar J, AlAli J, Lam E, Telford J: Biliary brush cytology: Factors associated with positive yields on biliary brush cytology. In: World J Gastroenterol, 2008, Jg. 14, H. 4, S. 569–573.

Mann DV, Edwards R, Ho S, Lau WY, Glazer G: Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. In: Eur J Surg Oncol., 2000, Jg. 26, H. 5, S. 474–479.

Mansfield JC, Griffin SM, Wadehra V, Matthewson K: A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. In: Gut, 1997, Jg. 40, S. 671–677.

McGuire DE, Venu RP, Brown RD, Etzkorn KP, Glaws WR, Abu-Hammour A: Brush cytology for pancreatic carcinoma: an analysis of factors influencing the results. In: Gastrointestinal Endoscopy, 1996, Jg. 44, H. 3, S. 300–304.

McLoughlin MT, Mitchell RM: Sphincter of Oddi dysfunction and pancreatitis. In: World J Gastroenterol, 2007, Jg. 13, H. 47, S. 6333–6343.

Menzel J, : Preoperative diagnosis of bile duct strictures--comparison of intraductal ultrasonography with conventional endosonography. In: Scand J Gastroenterol, 2000, Jg. 35, H. 1, S. 77–82.

Mössner J: Akute und chronische Pankreatitis. In: Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W (Hg.): Innere Medizin. 5. vollständig überarbeitete Auflage, 2004, München, Jena: Urban & Fischer, S. 1369–1383.

Nehls O, Gregor M, Klump B: Serum and bile markers for cholangiocarcinoma. In: Seminars in Liver Disease, 2004, Jg. 24, H. 2, S. 139–154.

Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE Jr: Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. In: Mayo Clin Proc, 1993, Jg. 86, H. 6, S. 874–879.

Osnes M, Serck-Hanssen A, Myren J: Endoscopic retrograde brush cytology (ERBC) of the biliary and pancreatic ducts. In: Scand J Gastroenterol, 1975, Jg. 10, S. 829–831.

Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ: The utility of CA 19-9 in the diagnosis of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. In: Am J Gastroenterol, 2000, Jg. 95, S. 204–207.

Ponchon T, Berger F, Chavaillon A, Bory R, Lambert R: Contribution of endoscopy to diagnosis and treatment of tumors of the ampulla of Vater. In: Cancer, 1989, Jg. 64, H. 1, S. 161–167.

Ponchon T, Gagnon P, Berger F, Labadie M, Liaras A, Chavaillon A, Bory R: Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study. In: Gastrointestinal Endoscopy, 1995, Jg. 42, H. 6, S. 565–572.

Pugliese V, Conio M, Nicolò G, Saccomanno S, Gatteschi B: Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures: a prospective study. In: Gastrointestinal Endoscopy, 1995, Jg. 42, H. 6, S. 520–526.

Rabinovitz M, Zajko AB, Hassanein T, Shetty B, Bron KM, Schade RR, Gavaler JS, Block G, Van Thiel DH, Dekker A: Diagnostic value of brush cytology in the diagnosis of bile duct carcinoma. a study in 65 patients with bile duct strictures. In: Hepatology, 1990, Jg. 12, H. 4, S. 747–752.

Raut CP, Grau AM, Staerckel GA, Kaw M, Tamm EP, Wolff RA, Vauthey JN, Lee JE, Pisters PW, Evans DB: Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasound–Guided Fine-Needle Aspiration in Patients With Presumed Pancreatic Cancer. In: Journal of Gastrointestinal Surgery, 2003, Jg. 7, H. 1, S. 118–128.

Remmele W: Gallenblase und extrahepatische Gallengänge, Vater-Papille. In: Remmele W (Hg.): Pathologie. Leber, Gallenblase, extrahepatische Gallengänge, Vater-Papille, Exokrines Pankreas, Peritoneum, Retroperitoneum, Hernien, Atemwege und Lungen, Pleura. 2. neubearbeitete Auflage, 1997, 6 Bände. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, Bd. 3, S. 217–334.

Remmele W (Hg.): Pathologie. Leber, Gallenblase, extrahepatische Gallengänge, Vater-Papille, Exokrines Pankreas, Peritoneum, Retroperitoneum, Hernien, Atemwege und

Lungen, Pleura. 2. neubearbeitete Auflage, 1997, 6 Bände. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag.

Roberts-Thomson IC: Endoscopic sphincterotomy of the papilla of Vater: an analysis of 300 cases. In: Aust N Z J Med, 1984, Jg. 14, H. 5, S. 611–617.

Rösch T, Hofrichter K, Frimberger E, Meining A, Born P, Weigert N, Allescher HD, Classen M, Barbur M, Schenck U, Werner M: ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study. In: Gastrointestinal Endoscopy, 2004, Jg. 60, H. 3, S. 390–396.

Sauvanet A, Chapuis O, Hammel P, Fléjou JF, Ponsot P, Bernades P, Belghiti J: Are endoscopic procedures able to predict the benignity of ampullary tumors. In: Am J Surg, 1997, Jg. 174, S. 355–358.

Schölmerich J: Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege. In: Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W (Hg.): Innere Medizin. 5. vollständig überarbeitete Auflage. 2004. München, Jena: Urban & Fischer, S. 1350–1368.

Schulz HJ: Unklare Gallengangsstenosen. In: Der Gastroenterologe, 2008, H. 1, S. 6–13.

Saluja SS, Sharma R, Pal S, Sahni P, Chattopadhyay TK: Differentiation between benign and malignant hilar obstructions using laboratory and radiological investigations: A prospective study. In: HBP (Oxford), 2007, Jg. 9, H. 5, S. 373–382.

Singh V, Bhasin S, Nain CK, Gupta SK, Singh G, Bose SM: Brush cytology in malignant biliary obstruction. In: Indian J Pathol Microbiol. 2003, Jg. 46, H. 2, S. 197–200.

Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, Martin J, Rabinovitz M, Weissfeld JL, Abu-Elmaagd K, Madariaga JR, Slivka A: Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. In: Gastrointestinal Endoscopy, 2002, Jg. 56, H. 1, S. 40–47.

Stewart CJ, Mills PR, Carter R, O'Donohue J, Fullarton G, Imrie CW, Murray WR: Brush cytology in the assessment of pancreatobiliary strictures: a review of 406 cases. In: J Clin Pathol, 2001, Jg. 54, S. 449–455.

Stolte M, Pscherer C: Adenoma-carcinoma sequence in the papilla of Vater. In: Scand J Gastroenterol, 1996, Jg. 31, H. 4, S. 376–382.

Tamada K, Ido K, Ueno N, Kimura K, Ichiyama M, Tomiyama T: Preoperative staging of extrahepatic bile duct cancer with intraductal ultrasonography. In: Am J Gastroenterol, 1995, Jg. 90, H. 2, S. 239–246.

Tamada K, Ueno N, Tomiyama T, Oohashi A, Wada S, Nishizono T, Tano S, Aizawa T, Ido K, Kimura K: Characterization of biliary strictures using intraductal ultrasonography: comparison with percutaneous cholangioscopic biopsy. In: *Gastrointestinal Endoscopy*, 1998, Jg. 47, H. 5, S. 341–349.

Technology Assessment Committee, Barkun A, Liu J, Carpenter S, Chotiprasidhi P, Chuttani R, Ginsberg G, Hussain N, Silverman W, Taitelbaum G, Petersen BT: Update on endoscopic tissue sampling devices. In: *Gastrointestinal Endoscopy*, 2006, Jg. 63, H. 6, S. 743–747.

Temíño López-Jurado R, Cacho Acosta G, Argüelles Pintos M, Rodríguez Caravaca G, Lledó Navarro JL, Fernández Rodríguez C: Diagnostic yield of brush cytology for biliary stenosis during ERCP. In: *Rev Esp Enferm Dig*, 2009, Jg. 101, H. 6, S. 385–394.

Tompkins RK, Thomas D, Wile A, Longmire WP Jr: Prognostic Factors in Bile Duct Carcinoma. Analysis of 96 cases. In: *Ann. Surg.*, 1981, Jg. 194, H. 4, S. 447–455.

Urbano M, Rosa A, Gomes D, Camacho E, Calhau CA, Leitão M: Team approach to ERCP-directed single-brush cytology for the diagnosis of malignancy. In: *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 2008, Jg. 100, H. 8, S. 462–465.

Van Driel BE, Van Gulik TM, Strum PD, Johan G, Offerhaus A, Gouma DJ, Van Noorden CJ: Differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer in brush cytology specimens. In: *Cancer Research*, 1999, Jg. 59, S. 5723–5736.

Vandervoort J, Soetikno RM, Montes H, Lichtenstein DR, Van Dam J, Ruymann FW, Cibas ES, Carr-Locke DL: Accuracy and complication rate of brush cytology from bile duct versus pancreatic duct. In: *Gastrointestinal Endoscopy*, 1999, Jg. 49, H. 3, S. 322–327.

Vestergaard EM, Hein HO, Meyer H, Grunnet N, Jörgensen J, Wolf H, Orntoft TF. Reference values and biological variation for tumor marker CA 19-9 in serum for different Lewis and secretor genotypes and evaluation of secretor and Lewis genotyping in a Caucasian population. In: *Clin Chem*, 1999, Jg. 45, S. 54-61

Villanacci V, Cestari R, Giulini S, Cengia P, Missale G, Berenzi A, Rossi E, Bonardi M, Baiocchi L, Bassotti G: Immunocytochemical Assessment of p53 Protein to Detect Malignancy in Increased Cell-Yield Brush Cytology from the Biliopancreatic Tree. In: *Dig Dis Sci*, 2009, Jg. 54, S. 789-792

Wagner ACC, Spitzweg C, Göke B: Pankreastumoren. In: Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W (Hg.): *Innere Medizin*. 5. vollständig überarbeitete Auflage. 2004, München, Jena: Urban & Fischer, S. 1384–1399.

Weber A, Schmid RM, Prinz C: Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma. In: World J Gastroenterol, 2008, Jg. 14, H. 26, S. 4131–4136.

Weber A, von Weyhern C, Fend F, Schneider J, Neu B, Meining A, Weidenbach H, Schmid RM, Prinz C: Endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy in patients with hilar cholangiocarcinoma. In: World J Gastroenterol, 2008, Jg. 14, H. 7, S. 1097–1101.

Weiß C: Basiswissen Medizinische Statistik. 4. überarbeitete Auflage. 2008, Heidelberg: Springer Verlag.

Yamaguchi K, Enjoji M, Kitamura K: Endoscopic biopsy has limited accuracy in diagnosis of ampullary tumors. In: Gastrointestinal Endoscopy, 1990, Jg. 36, H. 6, S. 588–592.

Zollner G, Fickert P, Trauner M: Cholestase. In: Wiener klinische Wochenschrift, 2007, H. 3, S. 125–140.

## **7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

### **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Einteilung der Klatskin-Tumore nach Bismuth [nach deGroen, 1999, Abbildung 1B].....	13
Abbildung 2: Diagnoseschema bei unklarer Gallengangsstenose [modifiziert nach Schulz, 2008].....	15
Abbildung 3: Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW.....	20
Abbildung 4: Einteilung der Lokalisation der Stenose.....	22

### **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Sensitivitäten von Bürstenzytologie und Biopsie in Studien.....	4
Tabelle 2: Ursachen für benigne Gallengangsstenosen.....	8
Tabelle 3: Ursachen für maligne Gallengangsstenosen.....	11
Tabelle 4: Begleiterkrankungen und Malignome in der Vorgeschichte ohne Bezug zur Gallengangsstenose.....	29

Tabelle 5: Werte von alkalischer Phosphatase und Gesamtbilirubin bei maligner und benigner Stenose.....	31
Tabelle 6: Anzahl benigner und maligner Stenosen mit Werten von CA 19-9 größer und kleiner als 50 bzw. 100U/ml.....	32
Tabelle 7: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für CA 19-9 mit einem Cut-off von 50U/ml bzw. 100U/ml.....	33
Tabelle 8: Ursachen und Durchführung von Histologie der Gallengänge bei benignen Stenosen.....	35
Tabelle 9: Ursachen und Durchführung von Histologie der Gallengänge bei malignen Stenosen.....	36
Tabelle 10: Sensitivität, Spezifität, NPW und PPW für Bürstenzytologie und Biopsie.....	38
Tabelle 11: Sensitivität von Bürstenzytologie und Biopsie mit und ohne technisch unmöglicher Fälle, sowie bezogen auf die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen.....	40
Tabelle 12: Sensitivität von Bürstenzytologie und Biopsie nach Tumorentität.....	41
Tabelle 13 Anzahl an Stenosen die IDUS Kriterien für Malignität erfüllen.	44
Tabelle 14: Unterscheidung nach Lokalisation der Stenose.....	45
Tabelle 15: Sensitivität und Spezifität von CA 19-9 im Serum für maligne Gallengangsstenosen.....	67

## **8 Anhang**

### **8.1 Curriculum vitae**

#### Persönliche Daten

Annika Krahmer  
Buckenhofer Straße 16  
91080 Spardorf  
Telefon: +49/179/9780735  
Email: annika.krahmer@gmx.de

Geboren am 29.04.1985 in Braunschweig  
Familienstand: ledig  
Mutter: Dr. Brigitte Krahmer, Fachärztin für Allgemeinmedizin  
Vater: Dipl. ing. Lotar Krahmer, Maschinenbauingenieur

#### Schulbildung

1991-1995: Grundschule Planegg  
1995-2004: Feodor-Lynen-Gymnasium, Planegg  
06/04: Abitur (Leistungskurse Englisch und Geschichte)

#### Hochschulstudium

10/04-09/06: Vorklinischer Abschnitt des Medizinstudiums,  
Universität Regensburg  
09/06: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
10/06-05/11: Klinischer Abschnitt des Medizinstudiums,  
Universitätsklinikum Regensburg  
WS 09/10 Urlaubssemester (Freiwilligenarbeit in Guatemala und  
Verfassen der Dissertation)  
06/11: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

## Praktische Erfahrung

02/02–10/07: Arbeit als Aushilfe in der Altenpflege in verschiedenen Seniorenheimen

2007: Famulatur in der Anästhesie, Asklepios Krankenhauses Hamburg-Harburg

2007: Famulatur in der Inneren Medizin, Klinikum Starnberg

2008: Famulatur in der Psychiatrie, Bezirksklinikum Regensburg

2008: Famulatur in der Chirurgischen Poliklinik, Uniklinikum Regensburg

10/09–11/09: Freiwilligenarbeit in der Clínica de Chaculá in Guatemala, medizinische Basisversorgung der Hochlandbevölkerung

02/10-06/10: 1. Terial PJ in der Inneren Medizin, Universitätsklinikum Regensburg (Prof. Dr. Schölmerich)

06/10-09/10: 2. Terial PJ in der Chirurgie, Kantonsspital Graubünden (Prof. Dr. Furrer), Chur, Schweiz

10/10-01/11: 3. Terial PJ in der Pädiatrie, Klinik St. Hedwig / Universitätsklinikum Regensburg (Prof. Dr. Melter)



## **8.2 Danksagung**

Ich danke meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Esther Endlicher für die freundliche Überlassung des Themas, für die konstruktive Hilfestellung und die zügige Beantwortung von Fragen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Ina Zuber-Jerger, die mir durch ihre angenehme Betreuung im gesamten Verlauf der Arbeit zur Seite stand und Probleme somit rasch gelöst werden konnten. Des Weiteren gilt mein Dank den Mitarbeitern der Endoskopie-Abteilung die mich bei der Datensammlung jederzeit unterstützt haben.

Ich möchte außerdem meiner Familie danken, von der ich weiß, dass sie immer hinter mir steht und mir immer als Stütze dient. Ohne meine Eltern wäre ich wahrscheinlich nie so weit gekommen.

Zuletzt möchte ich mich besonders bei meinem Freund bedanken, der mich immer wieder aufgemuntert hat und alle „Hochs“ und insbesondere „Tiefs“ miterlebt und mitgetragen hat.

### **8.3 Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.